

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95109400.9

C07D413/12

C07D413/14

A61K 31/415

//(C07D413/12,26

1: 14,263: 30)

(C07D413/12,261:

14,277: 20)

[45] 授权公告日 2001 年 1 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1060171C

[22] 申请日 1995.8.25 [24] 颁证日 2000.9.30

[21] 申请号 95109400.9

[30] 优先权

[32] 1994.8.26 [33] US [31] 297,187

[32] 1995.1.4 [33] US [31] 368,285

[73] 专利权人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 N·穆卢吉桑 J·C·巴里什

[56] 参考文献

EP558258 1993.9.1 _

EP569193 1993.11.10 C07D261/16

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

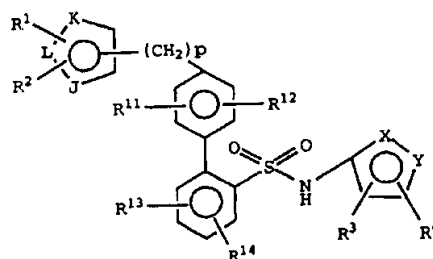
代理人 王景朝 孟八一

权利要求书 16 页 说明书 103 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的联苯噻唑磺酰胺

[57] 摘要

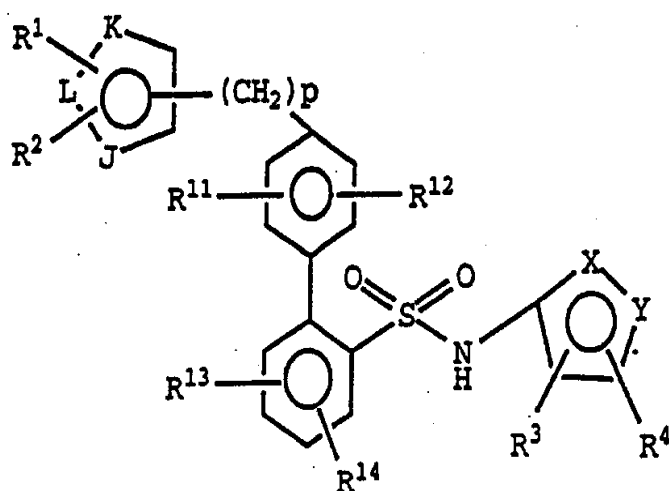
本发明涉及抑制 endothelin 的活性的下式化合物,式中各符号的定义见说明书。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下式化合物



或其对映体、非对映体或药学上可接受的盐，式中：

X 和 Y 之一是 N 而另一个是 O；

R¹、R²、R³和 R⁴各自直接与环碳键连，并各自独立地为

(a) 氢；

(b) 烷基，链烯基，炔基，烷氧基，环烷基，环烷基烷基，环烯基，环烯基烷基，芳基，芳氧基，芳烷基或芳烷氧基，它们均可被 Z¹、Z²和 Z³取代；

(c) 卤素；

(d) 羟基；

(e) 氰基；

(f) 硝基；

(g) -C(O)H 或 -C(O)R⁵；

(h) -CO₂H 或 -CO₂R⁵；

(i) -Z⁴-NR⁶R⁷；

(j) -Z⁴-N(R¹⁰)-Z⁵-NR⁸R⁹；或



(k) R^3 和 R^4 一起还可以是均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代的亚烷基或亚烯基，同与它们相连的碳原子一起形成 4 至 8 元饱和、不饱和或芳香环；

R^5 是烷基，链烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，环烯基，环烯基烷基，芳基或芳烷基，它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地为：

(a) 氢；或

(b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基，它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代；或者

R^6 和 R^7 一起可以是均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代的亚烷基或亚烯基，同与它们相连的氮原子一起形成 3 至 8 元饱和或不饱和环；或者， R^8 、 R^9 和 R^{10} 中任意两者一起是均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代的亚烷基或亚烯基，同与它们相连的原子一起形成 3 至 8 元饱和或不饱和环；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为：

(a) 氢；

(b) 烷基，链烯基，炔基，烷氧基，环烷基，环烷基烷基，环烯基，环烯基烷基，芳基，芳氧基，芳烷基或芳烷氧基，它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代；

(c) 杂环，取代的杂环或杂环氧基；

(d) 卤素；

(e) 羟基；

(f) 氰基；

(g) 硝基；

(h) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$ ；

(i) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$ ；

(j) $-SH$ ， $-S(O)_nR^5$ ， $-S(O)_m-OH$ ， $-S(O)_m-OR^5$ ，
 $-O-S(O)_m-OR^5$ ， $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_m-OR^5$ ；

- (k) $-Z^4-NR^6R^7$; 或
 (l) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地为

- (a) 氢;
 (b) 卤素;
 (c) 羟基;
 (d) 烷基;
 (e) 链烯基;
 (f) 芳基;
 (g) 芳烷基;
 (h) 烷氧基;
 (i) 芳氧基;
 (j) 芳烷氧基;
 (k) 杂环, 取代的杂环或杂环氧基;

- (l) $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$,
 $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_m-OZ^6$;

- (m) 氧代;
 (n) 硝基;
 (o) 氰基;

- (p) $-C(O)H$ 或 $-C(O)Z^6$;
 (q) $-CO_2H$ 或 $-CO_2Z^6$;
 (r) $-Z^4-NZ^7Z^8$;
 (s) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-H$;
 (t) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-Z^6$; 或
 (u) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$;

Z^4 和 Z^5 各自独立地为

(a) 单键;

(b) $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}-$;

(c) $-Z^9-C(O)-Z^{10}-$;

(d) $-Z^9-C(S)-Z^{10}-$;

(e) $-Z^9-O-Z^{10}-$;

(f) $-Z^9-S-Z^{10}-$;

(g) $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}-$; 或

(h) $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}-$;

Z^6 是烷基, 被 1、2 或 3 个卤素取代的烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基, 环烯基烷基, 芳基, 被 1、2 或 3 个卤素取代的芳基, 被三卤代烷基取代的芳基, 或芳烷基;

Z^7 和 Z^8 各自独立地是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 芳基或芳烷基, 或者 Z^7 和 Z^8 一起是亚烷基或亚烯基, 同与它们相连的氮原子一起形成 3 至 8 元饱和或不饱和环;

Z^9 和 Z^{10} 各自独立地为单键, 亚烷基, 亚烯基或亚炔基;

Z^{11} 是

(a) 氢; 或

(b) 烷基, 被 1、2 或 3 个卤素取代的烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 芳基或芳烷基;

或者 Z^7 、 Z^8 和 Z^{11} 中任意二者一起为亚烷基或亚烯基, 同与它们相连的原子一起形成 3 至 8 元饱和或不饱和环;

J 是 O, S, N 或 NR^{15} ;

K 和 L 是 N 或 C, 但条件是: K 或 L 中至少一个是 C;

R^{15} 是氢, 烷基, 羟基乙氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基;

各 m 独立地为 1 或 2;

各 n 独立地为 0、1 或 2; 和

P 是 0 或 1 或 2;



其中，“烷基”或“烷-”是具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃基；“低级烷基”是 1 至 4 个碳原子的烷基；“芳基”是苯基、萘基或联苯基；“链烯基”是具有 2—10 个碳原子并具有至少一个双键的直链或支链烃基；“炔基”是具有 2—10 个碳原子并具有至少一个叁键的直链或支链烃基；“亚烷基”是通过单键相连的 1 至 5 个碳原子的直链桥，它可被 1 至 3 个低级烷基取代；“亚烯基”是通过单键相连的具有 1 或 2 个双键的 2 至 5 个碳原子的直链桥，它可被 1 至 3 个低级烷基取代；“亚炔基”是通过单键相连的具有 1 个叁键的 2 至 5 个碳原子的直链桥，它可被 1 至 3 个低级烷基取代；“环烷基”和“环烯基”是 3 至 8 个碳原子的环烃基；“卤素”是氟、氯、溴或碘；“杂环”是任选被取代的全饱和或不饱和、芳族或非芳族 4 至 7 元单环、7 至 11 元二环或 10 至 15 元叁环体系，它在至少一个含碳原子环中具有至少一个杂原子。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

R^1 和 R^2 各自独立地为氢，烷基，烷氧基，芳基，羟基烷基， $-\text{CO}_2R^5$ 或 $-\text{Z}^4-\text{NR}^6R^7$ ，烷基、芳基的定义同上。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 和 R^4 各自独立地为烷基，烷基的定义同上。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢，羟基，氨基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，杂环基、链烯基、低级烷基的定义同上。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢，烷基，烷氧基，芳基，羟基烷基， $-\text{CO}_2R^5$ 或 $-\text{Z}^4-\text{NR}^6R^7$ ； R^3 和 R^4 各自独立地为烷基；和 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢，羟基，氨基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，烷基、芳基、杂环基、链烯基、低级烷基的定义同上。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢或低级

烷基，低级烷基的定义同上。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 和 R^4 各自独立地为 1 至 4 个碳原子的烷基。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 和 R^4 各自是甲基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢，羟基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，杂环基、链烯基、低级烷基的定义同上。

10. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢或低级烷基； R^3 和 R^4 各自独立地为 1 至 4 个碳原子的烷基；和 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢，羟基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，低级烷基、杂环基、链烯基的定义同上。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢或低级烷基； R^3 和 R^4 各自是甲基；和 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢，羟基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，低级烷基、杂环基、链烯基的定义同上。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 P 是 0。

13. 权利要求 1 的化合物，其中 P 是 1。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 P 是 0； R^1 和 R^2 各自独立地为氢或低级烷基； R^3 和 R^4 各自是甲基；和 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为是氢，羟基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，低级烷基、杂环基、链烯基的定义同上。

15. 权利要求 1 的化合物，其中 P 是 1； R^1 和 R^2 各自独立地为氢或低级烷基； R^3 和 R^4 各自是甲基；和 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为是氢，羟基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级烷基，低级烷基、杂环基、链烯基的定义同上。

16. 权利要求 1 的化合物，选自下列一组化合物：

N—(3,4-二甲基-5-异噁唑基)—4'—(2-噁唑基)[1,1'

—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(2—噻唑基)[1,1'

—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(4,5—二甲基—2

—噻唑基)[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(5—噻唑基)[1,1'

—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(4—噻唑基)[1,1'

—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(2—甲基—4—噻

唑基)[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(4—甲基—2—噻

唑基)[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(5—甲基—2—噻

唑基)[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(1H—吡唑—1—基)

[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—[1—[(2—甲氧基

乙氧基)甲基]—1H—咪唑—2—基][1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—[1—[(2—羟基乙

氧基)甲基]—1H—咪唑—2—基][1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(1—甲基—1H—咪

唑—2—基)[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(1H—咪唑—2—基)

[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N—(3,4—二甲基—5—异噁唑基)—4'—(5—甲基—4—噻

唑基)[1,1'—联苯]—2—磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(1H-咪唑-1-基甲基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(3-异噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基甲基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(5-异噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-羟基-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

2-[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基][1,1'-联苯]-4-基]-4-噁唑甲酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[(甲酰氨基)甲基]-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[[[(甲氧基羰基)氨基]甲基]-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N'-甲基尿;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[[[(甲基磺酰基)氨基]甲基]-4'-(2-噁唑基)-1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]乙酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N'-苯基脲;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N'-丙基脲;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]

—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N-甲基乙酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]
—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]苯甲酰胺;

和

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]
—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-2,2-二甲基
丙酰胺。

17. 权利要求1的化合物,选自下列一组化合物:

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噻唑基)[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(5-噁唑基)[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(4-噁唑基)[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(1H-吡唑-1-基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(1-甲基-1H-咪
唑-2-基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-羟基-4'-(2-噁
唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

2-[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基][1,1'-
联苯]-4-基]-4-噁唑甲酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[(甲酰氨基)甲基]
—4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N—(3,4-二甲基-5-异噁唑基)—2'—[[(甲氧基羰基) 氨基] 甲基]—4'—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-磺酰胺;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基]—N'—甲基尿;

N—(3,4-二甲基-5-异噁唑基)—2'—[[(甲基磺酰基) 氨基] 甲基]—4'—(2-噁唑基)—1,1'-联苯]—2-磺酰胺;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基] 乙酰胺;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基]—N'—苯基脲;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基]—N'—丙基脲;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基]—N—甲基乙酰胺;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基] 苯甲酰胺;

和

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-基] 甲基]—2,2-二甲基丙酰胺。

18. 权利要求1的化合物, 选自下列一组化合物:

2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-甲酸甲酯;

N—(3,4-二甲基-5-异噁唑基)—2'—(1-羟基-1-甲基乙基)—4'—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]—2-磺酰胺;

N—[[2'—[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基]

—4—(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-2-甲基丙酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基-2,2,2-三氟乙酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[(甲基氨基)羰基]-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2',4'-二(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

(Z)-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)-2'-(2-苯基乙烯基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

(E)-N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噁唑基)-2'-(2-苯基乙烯基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

4-氯-N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]苯基乙酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基-N,2,2-三甲基丙酰胺;

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N-甲基苯甲酰胺;

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-噁唑基-5-基-4'-噁唑-2-基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺。

19. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗哺乳动物 endothelin 相关疾病的药物中的应用。

20. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接

受的盐在制备治疗高血压的药物中的应用。

21. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗肺动脉高血压的药物中的应用。

22. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗肾、小球或小球膜细胞疾病的药物中的应用。

23. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗内毒素血症的药物中的应用。

24. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗局部缺血的药物中的应用。

25. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备抑制细胞生长的药物中的应用。

26. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗动脉粥样硬化的药物中的应用。

27. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗再狭窄的药物中的应用。

28. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗蛛网膜下出血的药物中的应用。

29. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗良性前列腺肥大的药物中的应用。

30. 权利要求 1 的化合物、其对映体、非对映体或药学上可接受的盐在制备治疗哺乳动物充血性心力衰竭的药物中的应用。

31. 权利要求 1 的化合物或其对映体、非对映体或药学上可接受的盐，其中：

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为：

(a) 氢；

(b) 烷基，链烯基，炔基，烷氧基，环烷基，环烷基烷基，环烯基，环烯基烷基，芳基，芳氧基，芳烷基或芳烷氧基，它们均可

被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代;

- (c) 卤素;
- (d) 羟基;
- (e) 氰基;
- (f) 硝基;
- (g) $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$;
- (h) $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^5$;
- (i) $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-OR}^5$,
 $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{-OR}^5$, $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{OH}$ 或
 $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{-OR}^5$;
- (j) $-\text{Z}^4\text{-NR}^6\text{R}^7$; 或
- (k) $-\text{Z}^4\text{-N}(\text{R}^{10})\text{-Z}^5\text{-NR}^8\text{R}^9$;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地为

- (a) 氢;
- (b) 卤素;
- (c) 羟基;
- (d) 烷基;
- (e) 链烯基;
- (f) 芳烷基;
- (g) 烷氧基;
- (h) 芳氧基;
- (i) 芳烷基氧基;
- (j) $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Z}^6$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-OZ}^6$,
 $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{-Z}^6$, $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{OH}$ 或
 $-\text{O-S}(\text{O})_m\text{-OZ}^6$;
- (k) 氧代;
- (l) 硝基;
- (m) 氰基;

- (n) $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^6$;
 (o) $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2\text{Z}^6$;
 (p) $-\text{Z}^4-\text{NZ}^7\text{Z}^8$;
 (q) $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{H}$;
 (r) $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{Z}^6$; 或
 (s) $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{NZ}^7\text{Z}^8$;

Z^6 是烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基, 环烯基烷基, 芳基, 或芳烷基;

Z^{11} 是

(a) 氢; 或

(b) 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 芳基或芳烷基;

其中, “烷基”或“烷-”是具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃基; “芳基”是苯基、萘基或联苯基; “链烯基”是具有 2—10 个碳原子并具有至少一个双键的直链或支链烃基; “炔基”是具有 2—10 个碳原子并具有至少一个叁键的直链或支链烃基; “环烷基”和“环烯基”是 3 至 8 个碳原子的环烃基; “卤素”是氟、氯、溴或碘。

32. 权利要求 1 的化合物或其对映体、非对映体或药学上可接受的盐, 其中:

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为:

(a) 氢;

(b) 烷基, 链烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基, 环烯基烷基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基或芳烷氧基, 它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代;

(c) 卤素;

(d) 羟基;

(e) 氰基;

(f) 硝基;

- (g) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$;
 (h) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$;
 (i) $-SH$, $-S(O)_nR^5$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^5$,
 $-O-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_m-OR^5$;
 (j) $-Z^4-NR^6R^7$; 或
 (k) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地为

- (a) 氢;
 (b) 卤素;
 (c) 羟基;
 (d) 烷基;
 (e) 链烯基;
 (f) 芳烷基;
 (g) 烷氧基;
 (h) 芳氧基;
 (i) 芳烷氧基;
 (j) $-SH$, $-S(O)_nZ^6$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OZ^6$,
 $-O-S(O)_m-Z^6$, $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_m-OZ^6$;
 (k) 氧代;
 (l) 硝基;
 (m) 氰基;
 (n) $-C(O)H$ 或 $-C(O)Z^6$;
 (o) $-CO_2H$ 或 $-CO_2Z^6$;
 (p) $-Z^4-NZ^7Z^8$;
 (q) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-Z^6$; 或
 (r) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$;

Z^6 是烷基，链烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，环烯基，环烯基烷基，芳基，或芳烷基；

Z^{11} 是

(a) 氢；或

(b) 烷基，环烷基，环烷基烷基，环烯基烷基，芳基或芳烷基；

其中，“烷基”或“烷-”是具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烃基；“芳基”是苯基、萘基或联苯基；“链烯基”是具有 2—10 个碳原子并具有至少一个双键的直链或支链烃基；“炔基”是具有 2—10 个碳原子并具有至少一个叁键的直链或支链烃基；“环烷基”和“环烯基”是 3 至 8 个碳原子的环烃基；“卤素”是氟、氯、溴或碘。

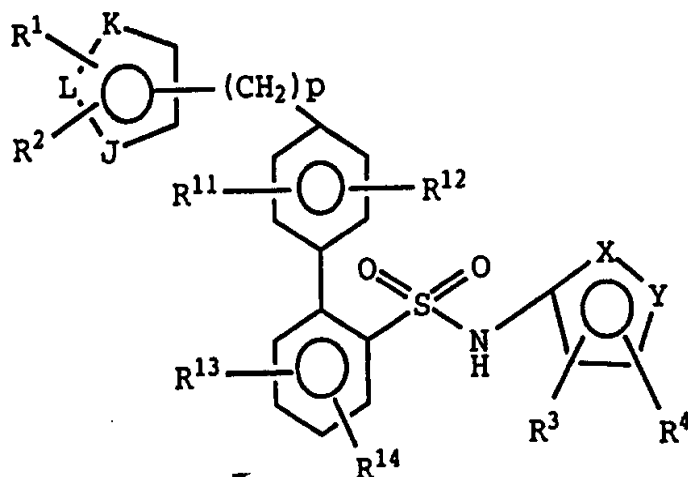
说明书

取代的联苯恶唑磺酰胺

本申请是序号为08/487358(1995年6月7日申请)的申请的继续申请,而08/487358号申请又是1995年1月4日申请的序号为08/368285的申请的继续申请,而后者又是1994年8月26日申请的序号为08/297187的申请的继续申请。所有这些申请的全部内容均被本文参考引用。

本发明涉及尤其可用于治疗高血压的endothelin拮抗剂。

式I化合物、其对映体和非对映体及其药学上可接受的盐是endothelin受体拮抗剂,尤其可用作抗高血压剂。所述式I化合物如下:



在本说明书的上下文中,上式中的符号的定义如下:

X和Y之一是N而另一个是O;

R¹、R²、R³和R⁴各自直接与环碳键连,并各自独立地为

(a) 氢;

(b) 烷基, 链烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基,

环烯基烷基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基或芳烷氧基, 它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代;

(c) 卤素;

(d) 羟基;

(e) 氰基;

(f) 硝基;

(g) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$;

(h) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$;

(i) $-Z^4-NR^6R^7$;

(j) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$; 或

(k) R^3 和 R^4 一起还可以是均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代的亚烷基或亚烯基,

同与它们相连的碳原子一起形成4至8元饱和, 不饱和或芳香环;

R^5 是烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基, 环烯基

烷基, 芳基或芳烷基, 它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代;

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地为:

(a) 氢; 或

(b) 烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳基或芳烷基, 它们均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代; 或者

R^6 和 R^7 一起可以是均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代的亚烷基或亚烯基, 同与

它们相连的氮原子一起形成3至8元饱和或不饱和环; 或者, R^8 、

R^9 和 R^{10} 中任意两者一起是均可被 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 取代的亚烷基或亚烯

基, 同与它们相连的原子一起形成3至8元饱和或不饱和环;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为:

(a) 氢;

(b) 烷基, 链烯基, 炔基, 烷氧基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基,

环烯基烷基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基或芳烷氧基, 它们均可被 Z^1

、 Z^2 和 Z^3 取代;

(c) 杂环, 取代的杂环或杂环氧基;

(d) 卤素;

(e) 羟基;

(f) 氰基;

(g) 硝基;

(h) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$;

(i) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$;

(j) $-SH$, $-S(O)_nR^5$, $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^5$,
 $-O-S(O)_m-OR^5$, $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_m-OR^5$;

(k) $-Z^4-NR^6R^7$; 或

(l) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地为

(a) 氢;

(b) 卤素;

(c) 羟基;

(d) 烷基;

(e) 链烯基;

(f) 芳基;

(g) 芳烷基;

(h) 烷氧基;

(i) 芳氧基;

(j) 芳烷基氧基;

(k) 杂环, 取代的杂环或杂环氧基;

(l) $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{Z}^6$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{OZ}^6$,
 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{Z}^6$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OH}$ 或
 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m\text{OZ}^6$;

(m) 氧代;

(n) 硝基;

(o) 氰基;

(p) $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{Z}^6$;

(q) $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2\text{Z}^6$;

(r) $-\text{Z}^4-\text{NZ}^7\text{Z}^8$;

(s) $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{H}$;

(t) $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{Z}^6$; 或

(u) $-\text{Z}^4-\text{N}(\text{Z}^{11})-\text{Z}^5-\text{NZ}^7\text{Z}^8$;

Z^4 和 Z^5 各自独立地为

(a) 单键;

(b) $-\text{Z}^9-\text{S}(\text{O})_n-\text{Z}^{10}-$;

(c) $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$;

(d) $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{S})-\text{Z}^{10}-$;

(e) $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{Z}^{10}-$;

(f) $-\text{Z}^9-\text{S}-\text{Z}^{10}-$;

(g) $-\text{Z}^9-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{10}-$; 或

(h) $-\text{Z}^9-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{Z}^{10}-$;

Z^6 是烷基, 被1、2或3个卤素取代的烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基,

环烷基烷基, 环烯基, 环烯基烷基, 芳基, 被1、2或3个卤素取代的芳基, 被三卤代烷基取代的芳基, 或芳烷基;

Z^7 和 Z^8 各自独立地是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 芳基或芳烷基, 或者 Z^7 和 Z^8 一起是亚烷基或亚烯基, 同与它们相连的氮原子一起形成3至8元饱和或不饱和环;

Z^9 和 Z^{10} 各自独立地为单键, 亚烷基, 亚烯基或亚炔基;

Z^{11} 是

(a) 氢; 或

(b) 烷基, 被1、2或3个卤素取代的烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 芳基或芳烷基;

或者 Z^7 、 Z^8 和 Z^{11} 中任意二者一起为亚烷基或亚烯基, 同与它们相连的原子一起形成3至8元饱和或不饱和环;

I 是O, S, N或 NR^{15} ;

K 和 L 是N或C, 但条件是: K 或 L 中至少一个是C;

R^{15} 是氢, 烷基, 羟基乙氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基;

各 m 独立地为1或2;

各 n 独立地为0、1或2; 和

P 是0或1或2。

对于化合物I, 优选的是:

R^1 和 R^2 各自独立地为氢, 烷基, 烷氧基, 芳基, 羟基烷基, $-CO_2R^5$ 或 $-Z^4-NR^6R^7$;

R^3 和 R^4 各自独立地为烷基; 和

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢, 羟基, 氨基, 杂环基, 链烯基, 酰胺或取代的低级烷基。

最优选的化合物是式中取代基为如下定义的化合物:

R^1 和 R^2 各自独立地为低级烷基或氢;

R^3 和 R^4 各自独立地为低级烷基，尤其是甲基；和
 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢，羟基，杂环基，链烯基，酰胺或取代的低级
烷基。

下面所列的是在本说明书中所用的术语的定义。这些定义适用于
本发明书上下文中单独或作为其它基团的一部分所用的术语，除非在
特定场合另有限定。

术语“烷基”或“烷-”指具有1至10个碳原子，优选1至7个碳
原子的直链或支链烃基。“低级烷基”指1至4个碳原子的烷基。

术语“烷氧基”指烷基-O-。

术语“芳基”或“芳-”指苯基，萘基或联苯基。

术语“链烯基”指具有2至10个碳原子并具有至少一个双键的直
链或支链烃基。优选具有2至4个碳原子的链烯基。

术语“炔基”指具有2至10个碳原子并具有至少一个叁键的直链
或支链烃基。优选具有2至4个碳原子的炔基。

术语“亚烷基”指通过单键相连的1至5个碳原子的直链桥（例如
 $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 为1-5），它可被1至3个低级烷基取代。

术语“亚烯基”指通过单键相连的具有1或2个双键的2至5个碳原
子的直链桥，它可被1至3个低级烷基取代。亚烯基的实例有 $-CH=CH-$
 $CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH=CH-$ 和
 $-CH(C_2H_5)-CH=CH$ 。

术语“亚炔基”指通过单键相连的其中具有一个叁键的2至5个碳
原子的直链桥，它可被1至3个低级烷基取代。亚炔基的实例有 $-C\equiv C-$
， $-CH_2-C\equiv C-$ ， $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ 和 $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ 。

术语“链烷酰基”指式 $-C(O)$ 烷基。

术语“环烷基”和“环烯基”指3至8个碳原子的环烃基。

术语“羟基烷基”指包含1个或多个羟基的烷基，例如 $-CH_2CH_2$

OH, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 等。

术语“卤素”是指氟, 氯, 溴和碘。

术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”是指可任选地被取代的、全饱和或不饱和、芳族或非芳族环基, 例如是4至7元单环, 7至11元二环或10至15元叁环体系, 它在至少一个含碳原子环中具有至少一个杂原子。含杂原子的杂环基的各环可具有1、2或3个选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子, 其中氮和硫杂原子可任选地被氧化, 并且氮杂原子可任选地被季铵化。该杂环基可在任何杂原子或碳原子处被连接。

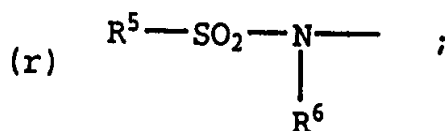
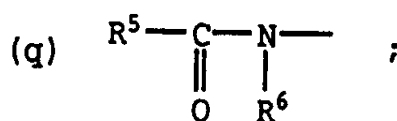
单环杂环基团的实例有吡咯烷基, 吡咯基, 吡唑基, oxetanyl, 吡唑啉基, 咪唑基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 噁唑基, 噁唑烷基, 异噁唑啉基, 异噁唑基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻唑烷基, 异噻唑基, 异噻唑烷基, 呋喃基, 四氢呋喃基, 噻吩基, 噻二唑基, 哌啶基, 哌嗪基, 2-氧代哌嗪基, 2-氧代哌啶基, 2-氧代吡咯烷基, 2-氧代氮杂草基, 氮杂草基, 4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基, 哒嗪基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 噻吗啉基, 噻吗啉基亚砷, 噻吗啉基砷, 1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

二环杂环基团的实例包括吲哚基, 苯并噻唑基, 苯并恶唑基, 苯并噻吩基, 奎宁环基, 喹啉基, 四氢异喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 苯并吡喃基, 中氮茛基, 苯并呋喃基, 色酮基, 香豆素基(coumarinyl), 苯并吡喃基, 噌啉基, 喹喔啉基, 吲唑基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基, 呋喃并[3,2-b]吡啶基或呋喃并[2,3-b]吡啶基), 二氢异吲哚基, 二氢喹唑啉基(例如3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)等。

三环杂环基团的实例包括咔唑基, 苯并吲哚基, 菲咯啉基, 吡啶基, 菲啶基, 咕吨基等。

“取代的杂环”是指被1, 2或3个下列基团取代的杂环:

- (a) 烷基, 尤其是低级烷基;
- (b) 羟基(或保护的羟基);
- (c) 卤素;
- (d) 氧代(即=O);
- (e) 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基;
- (f) 烷氧基;
- (g) 碳环基, 例如环烷基;
- (h) 羧基;
- (i) 杂环氧基;
- (j) 烷氧羰基, 例如未取代的低级烷氧羰基;
- (k) 氨基甲酰基, 烷基氨基甲酰基或二烷基氨基甲酰基;
- (l) 巯基;
- (m) 硝基;
- (n) 氰基;
- (o) 烷氧羰基;
- (p) 磺酰氨基, 磺酰氨基烷基或磺酰氨基二烷基;



- (s) 芳基;
- (t) 烷基羰基氧基;

- (u) 芳基羰基氧基;
- (v) 芳硫基;
- (w) 芳氧基;
- (x) 烷硫基;
- (y) 甲酰基;
- (z) 芳基烷基; 或
- (a') 被烷基, 环烷基, 烷氧基, 羟基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 卤素或三卤代烷基取代的芳基。

术语“杂环氧基”指通过氧桥键连的杂环基团。

在本说明书的上下文中, 其基团和取代基被选择以提供稳定的基团和化合物。

式I化合物形成盐, 这也是在本发明的范围内。药学上可接受的(即无毒性的, 生理上可接受的)盐是优选的, 尽管其它的盐也可例如用于分离或纯化本发明化合物。

式I化合物可与碱金属例如钠、钾和锂形成盐, 可与碱土金属例如钙和镁形成盐, 可与有机碱例如二环己基胺、叔丁胺、benzathine、N-methyl-D-glucamide和hydrabamine, 并可与氨基酸例如精氨酸, 赖氨酸等形成盐。这样的盐可以通过将化合物I与目标离子在能使盐沉淀的介质中或在水性介质中反应, 然后进行冷冻干燥来制得。

当R¹至R⁴或R¹¹至R¹⁴取代基包含碱性基团例如氨基或取代的氨基时, 化合物I可与多种有机酸和无机酸形成盐。这样的盐包括与下列酸形成的盐: 盐酸、溴化氢、甲磺酸、硫酸、乙酸、马来酸、苯磺酸、甲苯磺酸和各种其它的磺酸、硝酸、磷酸、硼酸、乙酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苯甲酸, 抗坏血酸, 水杨酸等。这样的盐可以通过将化合物I与当量的所述酸在能使盐沉淀的介质反应或在水性介质中反应, 接着进行冷冻干燥来形成。

此外，当 R^1 至 R^4 或 R^1 至 R^{14} 取代基包含碱性基团例如氨基时，还可以形成两性离子（“内盐”）。

化合物I的某些 R^1 至 R^4 和 R^1 至 R^{14} 取代基可以含有不对称碳原子，因此这样的式I化合物可以以其对映体和非对映体形式和外消旋混合物形式存在。所有这些均在本发明的范围内。此外，化合物I即使在不具有不对称碳原子存在的情况下仍可以对映体形式存在。所有这样的对映体均在本发明范围内。

式I化合物是ET-1、ET-2和/或ET-3的拮抗剂，可用于治疗与ET水平增高有关的症状（例如透析、创伤和外科手术）和所有的endothelin依赖疾病。因此它们可用作抗高血压剂。使用含有一种本发明化合物（或其混合物）的组合物能降低高血压的哺乳动物（例如人）的血压。它们也可用于妊娠引起的高血压和昏迷（子痫前期和子痫）、急性门静脉高血压和用红细胞生成素治疗所致继发性高血压。

本发明化合物还可用于治疗与肾、小球和肾小球膜细胞功能有关的疾病，包括急性和慢性肾衰竭，小球损伤，老年继发性肾损害或与透析有关的肾损害，肾硬化（尤其是高血压性肾硬化），肾中毒（包括由影象对比剂和环孢多肽所致肾中毒），肾缺血，原发性膀胱输尿管反流，肾小球硬化症等。本发明化合物还可用于治疗与旁分泌和内分泌功能有关的疾病。

本发明化合物还可用于治疗内毒素血症或内毒素休克以及出血性休克。

本发明化合物还可用于缺氧或缺血性疾病并可作为抗缺血剂用于治疗例如心、肾和脑缺血和再灌注（例如心肺分流手术后出现的症状），冠状和脑血管痉挛等。

此外，本发明化合物还可用作抗心律失常药；抗绞痛剂（antispasmodic agents）；抗纤维性颤动药；止喘药；抗动脉粥样硬化剂

和抗动脉硬化剂；心肺分流术用心麻痹溶液的添加剂；溶解血栓治疗的辅药；和止泻剂。本发明化合物可用于治疗心肌梗塞；外周血管疾病（例如Raynaud氏病和Takayasu氏病），心肥大（例如肥大性心脏病（hypertrophic cardiomyopathy）），成人和新生儿的原发性肺动脉高血压（例如丛原的（plexogenic），栓子的（embolic））和心力衰竭，辐射和化疗损伤和或其它创伤所致继发性肺动脉高血压，中枢神经系统血管疾病，例如中风、偏头痛和蛛网膜下出血，中枢神经系统行为疾病，胃肠道疾病，例如溃疡性结肠炎、Crohn氏病，胃粘膜损伤、溃疡和缺血性肠疾病，胆囊或胆管疾病例如胆管炎和治疗胰腺炎；调节细胞生长；治疗良性前列腺肥大，血管成形术或任何操作包括移植术后的再狭窄、充血性心力衰竭包括抑制纤维变性；抑制左室扩张、再造（remodeling）和机能障碍；和治疗肝中毒和猝死。本发明化合物可用于治疗镰状细胞病包括该病的疼痛危象的开始和/或进化，ET所致肿瘤的有害结果例如由血管外皮细胞瘤所致高血压，早期和发展的肝疾病和损伤包括伴随的并发症（肝中毒，纤维变性和肝硬变），泌尿道和/或膀胱的痉挛性疾病，肝肾综合症，免疫疾病包括脉管炎例如狼疮、全身性硬化，混合型冷沉球蛋白血症；和治疗由肾机能障碍和肝中毒引起的纤维变性。本发明化合物可用于治疗代谢和神经疾病，癌症，胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型糖尿病，神经痛，视网膜病，产归呼吸窘迫综合症，痛经，癫痫，出血性和缺血性中风，骨再造（bone remodeling），牛皮癣，和慢性炎性疾病例如类风湿性关节炎，骨关节炎，肉样瘤病和湿疹性皮炎（所有类型的皮炎）。

本发明化合物还可与下列物质组合配剂：endothelin转化酶（endothelin converting enzyme（ECE））抑制剂例如phosphoramidon；血栓素受体拮抗剂；钾通道开启剂；凝血酶抑制剂（例如水蛭素等

)；生长因子抑制剂例如PDGF活性调节剂；血小板活化因子(PAF)拮抗剂；血管紧张素II(AII) 受体拮抗剂；肾素抑制剂；血管紧张素转化酶(ACE) 抑制剂例如巯甲丙脯氨酸, zofenopril、fosinopril、ceranapril、alacepril、enalapril、delapril、pentopril、quinapril、ramipril、lisinopril和所述化合物的盐,中性肽链内切酶(NEP) 抑制剂, 双重NEP-ACE抑制剂；HMG CoA还原酶抑制剂例如pravastatin和mevacor；角鲨烯合成酶抑制剂；胆汁酸多价螯合剂例如消胆胺；钙通道阻滞剂, 钾通道激活剂； β -肾上腺素能药物, 抗心律失常剂；利尿剂例如氯噻嗪, 双氢氯噻嗪, 氯噻嗪, 二氢氯噻嗪, 苄氯噻嗪, 甲基氯噻嗪, 三氯噻嗪多噻嗪或苯并噻嗪以及利尿酸, tricyclic, 氯噻酮, 速尿, furosemide, 丁苯氧酸, 氨苯喋啶, 脘吡啶和螺旋内酯以及所述化合物的盐, 以及溶血栓剂例如组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA), 重组tPA, 链激酶, 尿激酶, 前尿激酶和茴香酰化(anisoylated) 纤维蛋白溶酶原链激酶激活剂配合物(APSAC)。若按固定剂量配剂, 这样的组合产品使用在下述剂量范围内的本发明化合物和在其许可剂量范围内的所述其它药理活性药物。本发明化合物还可与抗真菌剂和免疫抑制剂例如两性霉素B·环孢菌素等一同配剂或合用以对抗这样的化合物所致继发性血管小球的收缩和肾中毒。本发明化合物还可与血液透析配合使用。

本发明化合物可以有效量给已知患有这样的疾病的各种哺乳类动物例如人口服或肠道外使用, 所述有效量为日剂量在约0.1-100mg/kg的剂量范围内, 优选约0.2-50mg/kg, 更优选约0.5-25mg/kg(或约1-2500mg, 优选约5-2000mg), 一次或分成2-4次使用。

该活性物质可以组合物形式例如每单位剂量含约5-500mg式I化合物或式I化合物的混合物的片剂, 胶囊剂, 溶液剂或悬浮液剂来使用, 或者以用于愈合创伤的局部用药形式(0.01-5%(重量) 式I化合

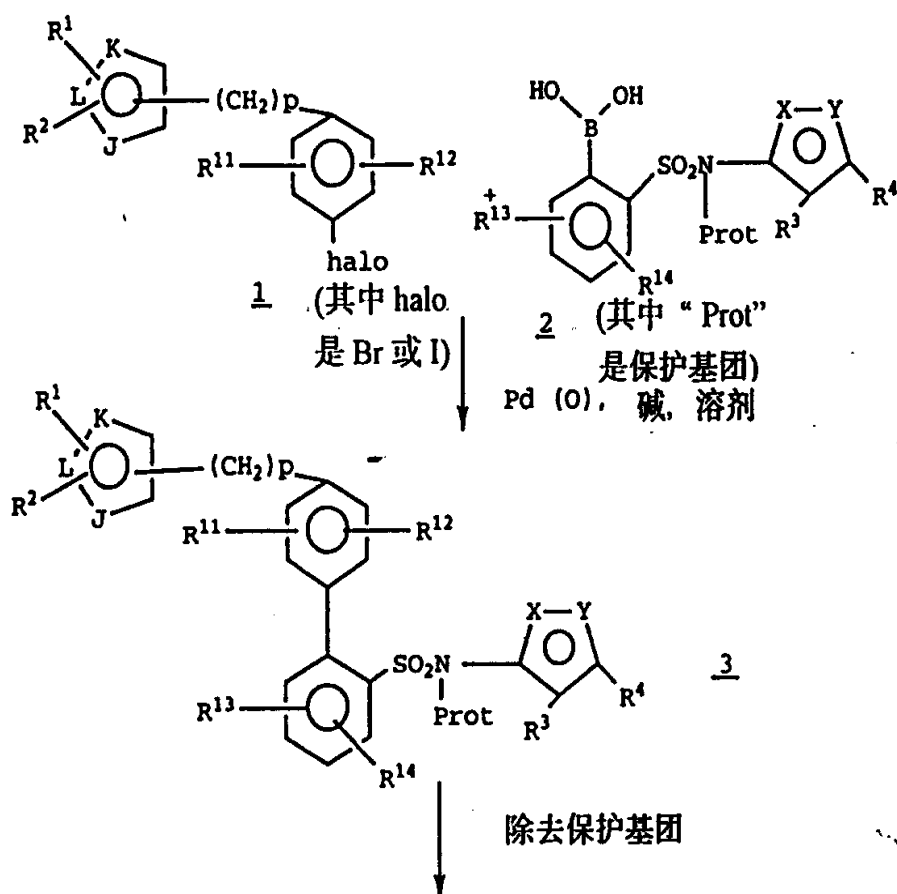
物，每天治疗1-5次) 来使用。它们可按常规方式与生理上可接受的溶媒或载体，赋形剂，粘合剂，防腐剂，稳定剂，矫味剂等或与局部用药的载体例如plastibase(矿物油与聚乙烯一同形成的胶体) 按照要求采用任可的制药方法来混合。

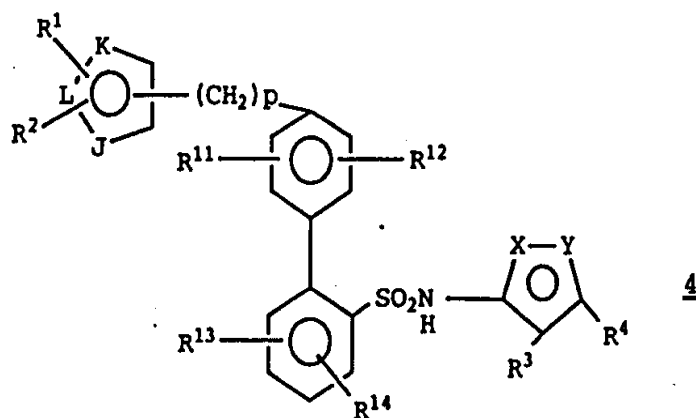
本发明化合物还可以局部使用以治疗外周血管疾病，因此可以按乳膏剂或软膏剂形式来配剂。

式I 化合物还可以组合物例如用于肠道外给药的灭菌溶液或悬浮液的形式来配剂。将约0.1-500mg 式I 化合物与生理上可接受的溶媒、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂等单体剂型中按照要求采用任可的制药方法来混合。在这些组合物或制剂中的活性物质的量应使得能获得在所述范围内的合适的剂量。

本发明化合物可按下述制备。

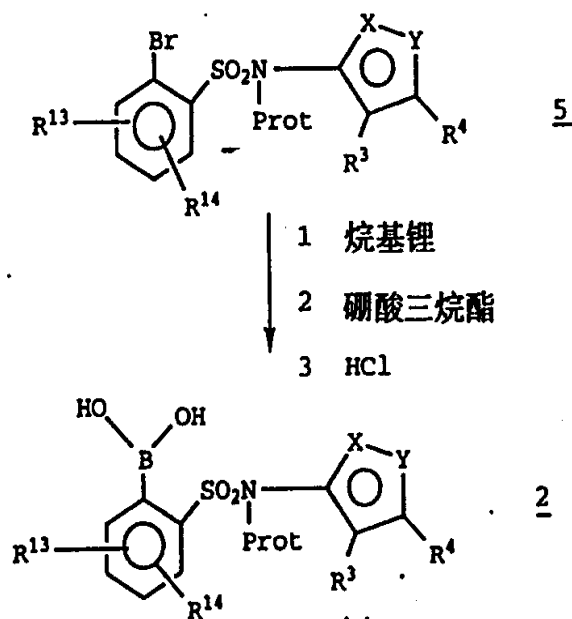
方案 I





如上述方案I所示, 标题化合物4可以通过Pd(0)催化的适当保护的苯磺酰胺-2-硼酸中间体2与4-杂环芳基卤1在适宜的碱例如碳酸钾水溶液和溶剂例如甲苯和乙醇的混合物存在下偶联来制备。

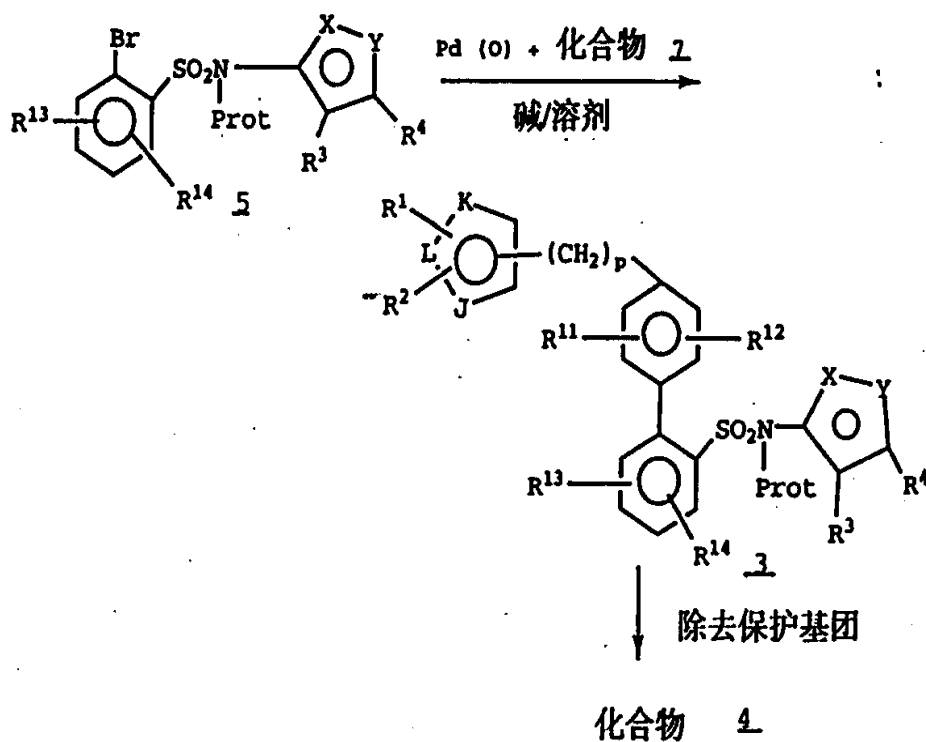
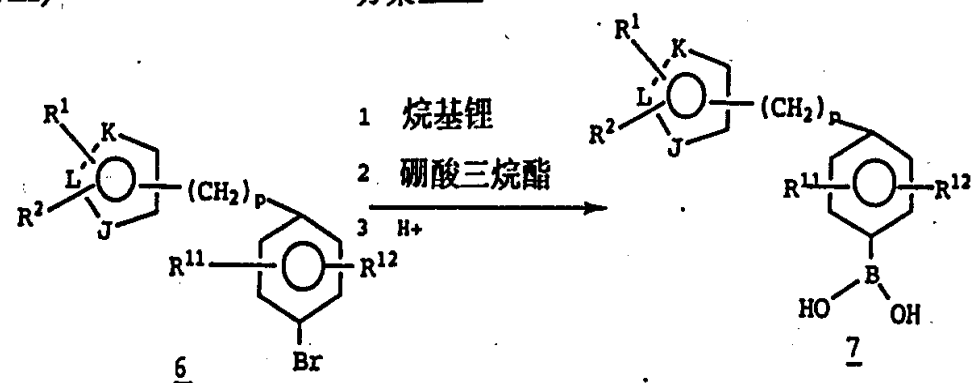
二羟硼基化合物(boronic acid) 中间体2可以由2-溴苯磺酰胺5(制备方法见EP公开第0569139(1993) 号) 开始按下述方法来制备: 用适当的烷基锂(例如正丁基锂) 锂化, 随后用硼酸三烷基酯(例如硼酸三异丙酯) 处理, 最后加入酸水溶液例如盐酸水溶液(方案II) :



“Prot” 是磺酰胺官能团的合适的保护基团，也在EP公开第0569193 (1993) 号上有述。

标题化合物还可以按下面所示的另一个可供选择的途径来合成(方案III)：

方案 III



如上所述, 4'-杂环芳基卤6(也见化合物1)可按所示顺序转化成二羟硼基化合物中间体7。此化合物7在Pd(0)催化下与化合物5偶联, 可得到联芳基类似物3, 将其去保护后可得到标题化合物4。在某些情况下, 杂原子J和K或L可能需要保护以制备二羟硼基化合物7, 和/或有助于该偶联反应以制备化合物3(例如, 当J和K或L是N时, 基团之一可用适宜的保护基团例如叔丁氧羰基等来保护)。在某些情况下, 该二羟硼基化合物还可利用锡类置换和/或卤代基团可被 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 基团置换以进行Pd催化的偶联反应。联芳基合成中的一般策略, 参见Bringmann等人, *Angew Chem Int Ed Engl* 29(1990)977-991。

在上述方案中, 要选择特殊的 $\text{R}^{\text{II}}-\text{R}^{\text{IV}}$ 基团以使其与所示的反应条件相容。此外, 特殊的 $\text{R}^{\text{II}}-\text{R}^{\text{IV}}$ 基团可在化合物1与化合物2或化合物5与化合物7偶联之前或之后用本领域公知的方法被转化成其它可能的 $\text{R}^{\text{II}}-\text{R}^{\text{IV}}$ 基团。

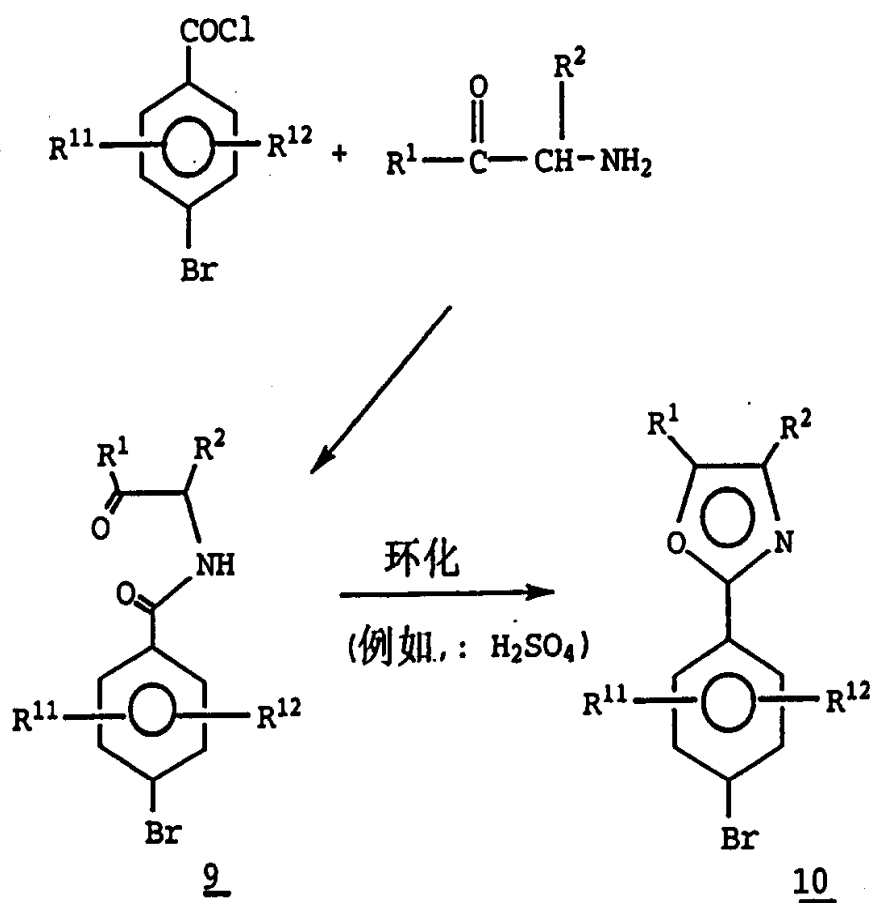
化合物1和6的合成

化合物1和6可按下述方案来制备。按方法IV, 方法A-H所述制备2-芳基恶唑类, 按方法V, 方法A-B所述制备4-芳基恶唑类, 按方案VI, 方法A-B所述制备5-芳基恶唑类, 按方案VII, 方法A-B所述制备噻唑类, 按方案VIII所述制备咪唑类; 按方案IX, 方法A-B所述制备2-苯基烷基恶唑类; 按方案X所述制备吡唑类; 按方案XI所述制备3-芳基异恶唑类; 按方案XII所述制备5-芳基异恶唑类; 和按方案XIII

所述制备N-芳基咪唑类。在这些方案中，也要选择R¹¹和R¹²以使其与
所述反应条件相容。

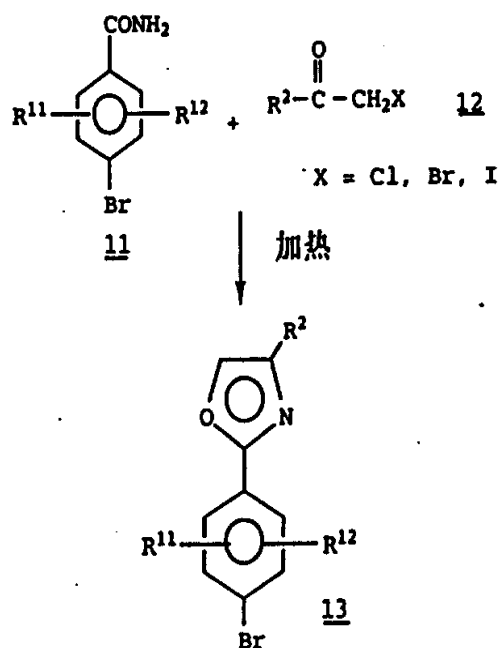
A.2-芳基恶唑类

方案 IV 方法 A



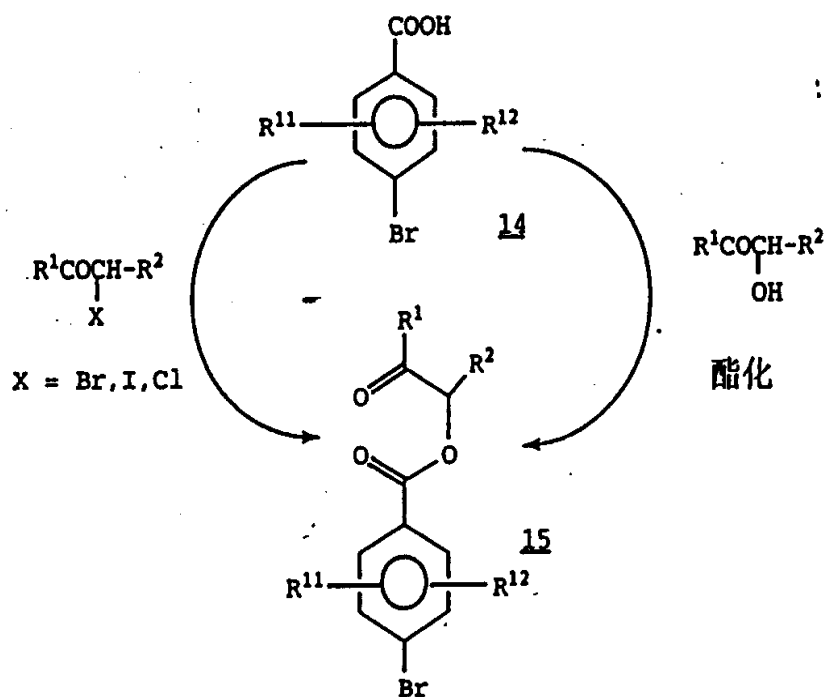
酰基氨基化合物9按上述来制备，并可用多种脱水剂环化成恶唑
10，有关恶唑合成的此方法和其它方法的综述参见Lakhan等人，
Adv Het Chem., 17(1974), 99。

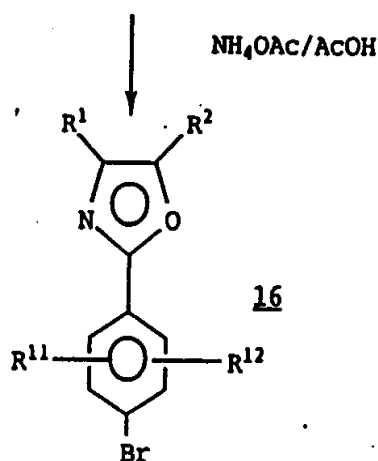
方案 IV 方法 B



如所示, 将苯甲酰胺11和 α -卤代羰基化合物12的混合物一同加热得到相应的恶唑13。该方法可被扩展用于制备2,4-二取代的恶唑类参见Lakhan等人, Adv. Hel. Chem., 17, (1979)99-211的综述。

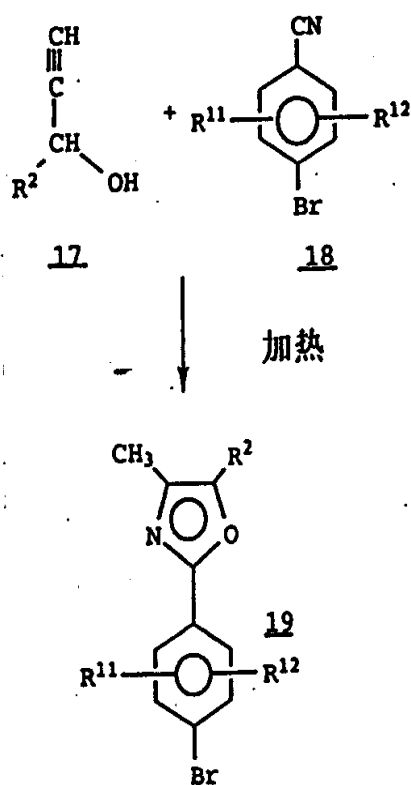
方案 IV 方法 C





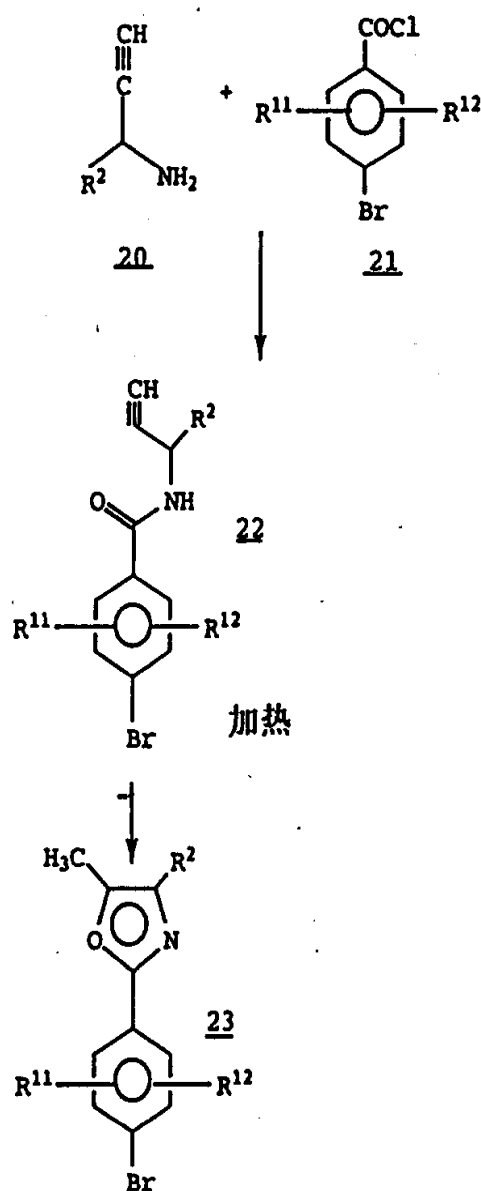
酯15可通过使 α -卤代酮与苯甲酸14在碱例如三乙胺存在下反应或通过用适当的 α -羟基酮酯化来制备。化合物15, 当用乙酸铵在乙酸中处理时, 生成噁唑16。

方案 IV 方法 D



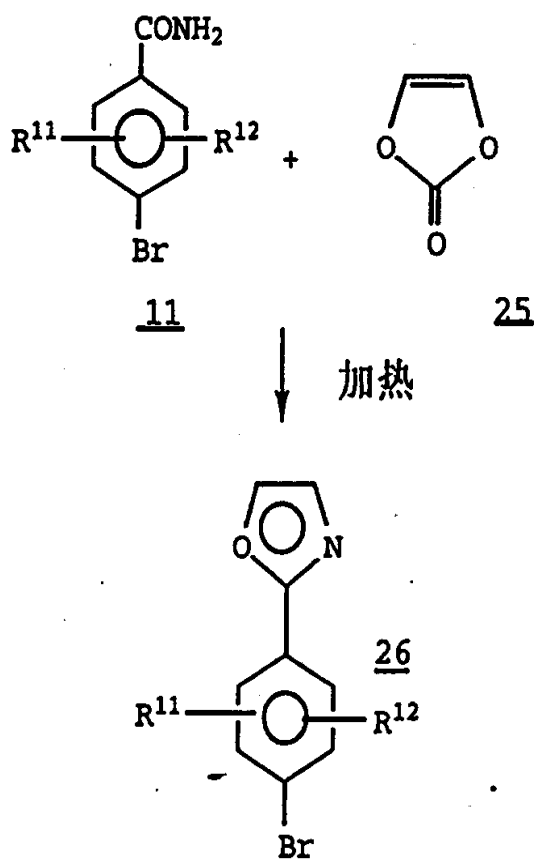
某些炔属甲醇化合物例如化合物17能与芳基腈18直接反应，生成5-甲基恶唑19(参见例如, Y, Yura, Japanese Patent 29849(1964))

方案 IV 方法 E



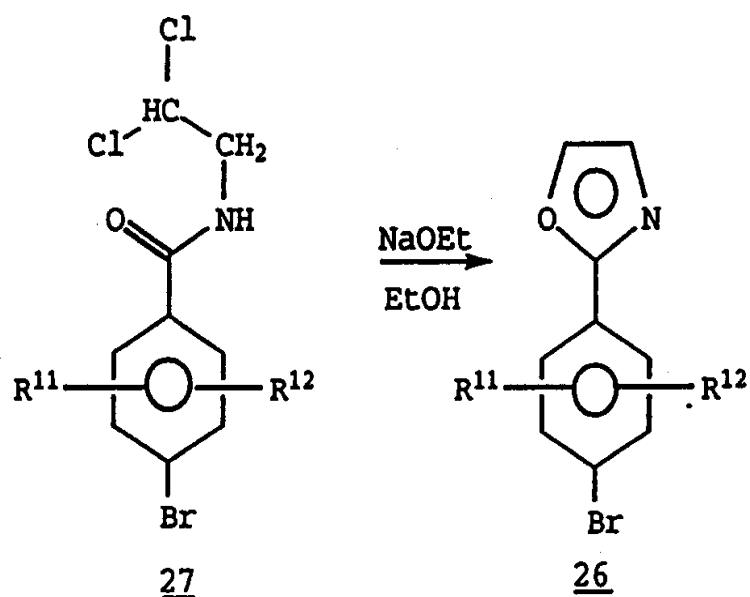
炔属酰胺化合物22在加热时环化，生成恶唑衍生物23。

方案 IV 方法 F



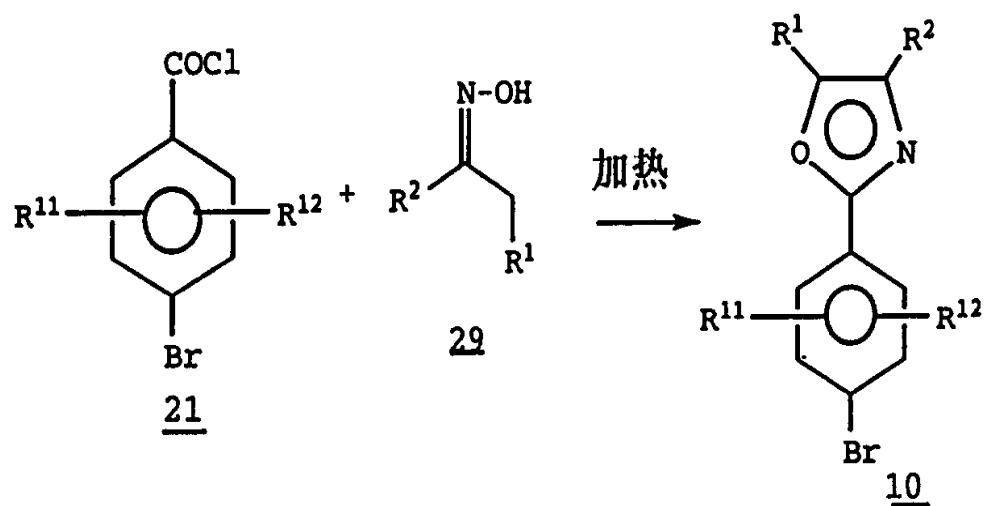
4,5-未取代的恶唑26可通过将4-溴苯甲酰胺11与碳酸亚乙烯酯25在高温下在试剂例如多磷酸存在下缩合来制备(参见例如Ferrini等人, Angew. Chem. Internat. Ed第2卷, 1963, 99)。

方案 IV 方法 G



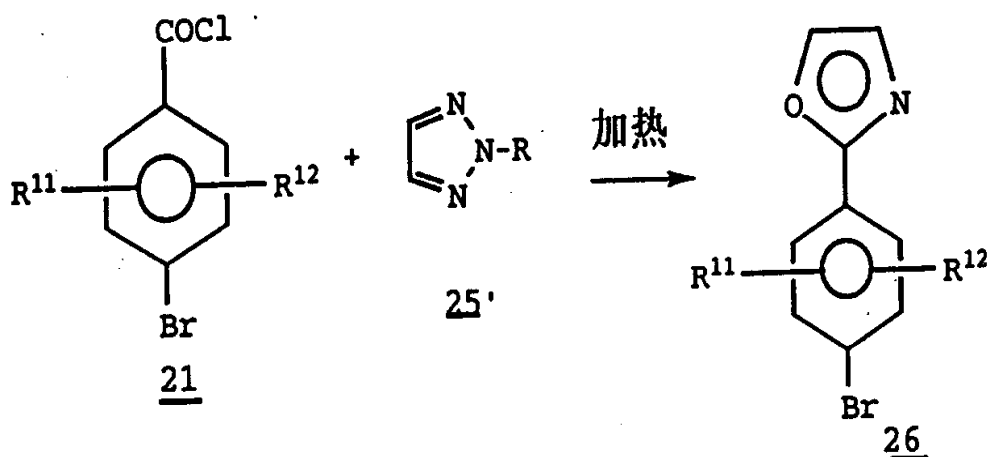
将按本领域公知的方法制备的N-(2,2-二氯乙基)酰胺衍生物27在适宜的碱例如乙醇钠存在下环化还可生成恶唑衍生物26(参见例如美国专利第3953465号)。

方案 IV 方法 H



将芳酰氯21与按本领域公知的方法制备的R¹和R²是烷基的脒29的混合物一同加热能制得恶唑衍生物10(参见例如Bhall, M. V和Reddy, A. S. Tet Lett. 21, 2359(1980))。

方案 IV 方法 I

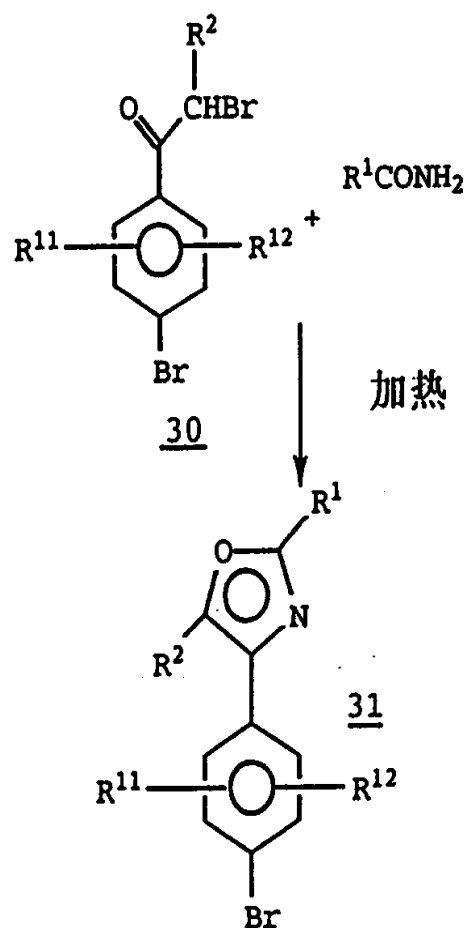


将芳酰氯21与按本领域公知的方法制得的R是三甲基甲硅烷基的三唑25'的混合物在适宜的溶剂例如甲苯中一同加热可以制得恶唑衍生物26(参见例如Williams, E. L., Tet Lett., 33, 1033-1036(1992))。

还可以通过用三唑(其中R是氢)在适宜的碱例如碳酸钾存在下处理芳酰氯21接着将该混合物加热至最佳温度来制备恶唑衍生物26。

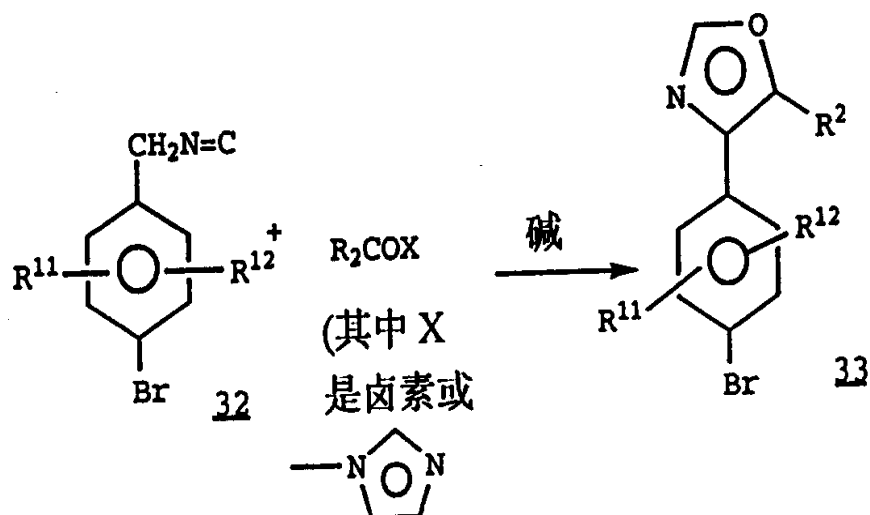
B. 4-芳基恶唑类

方案 V 方法 A



用酰胺在高温(通常130-150℃)处理 α -溴代乙酰苯衍生物30制得4-芳基恶唑31。

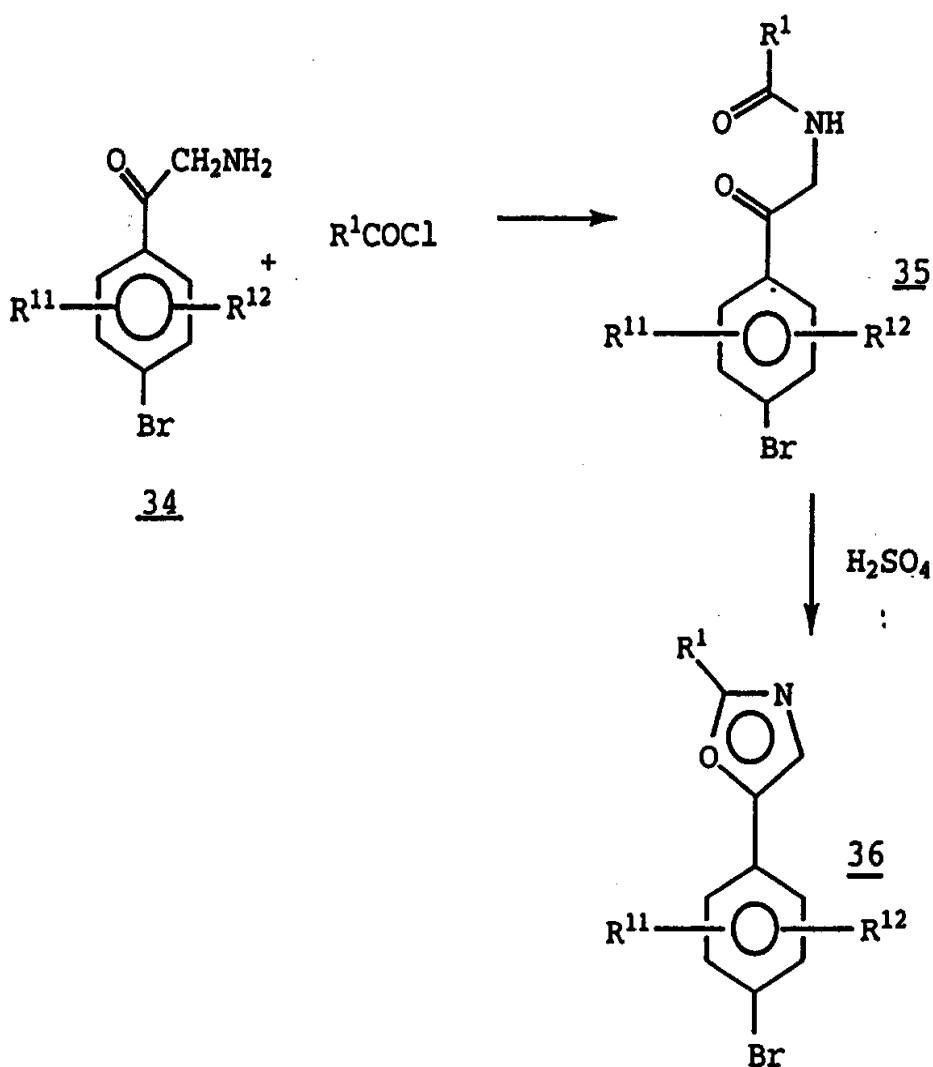
方案 V 方法 B



将某些按本领域公知的方法制备的 α -金属取代的异腈32与酰卤、咪唑类或其它活性酰基反应, 制得 R^2 是烷基或芳基的2-未取代的恶唑33。

C.5-芳基恶唑类

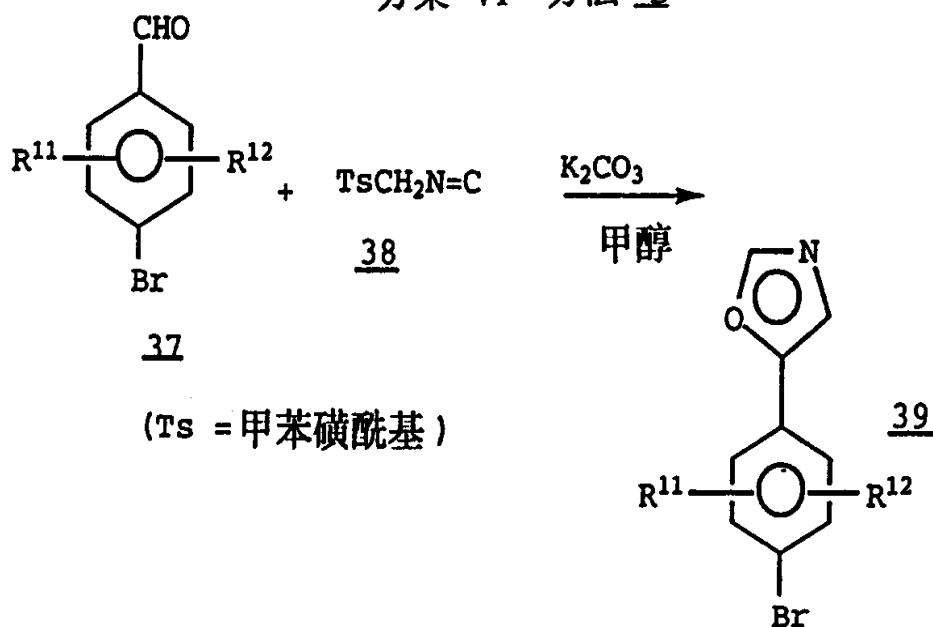
方案 VI 方法 A



将 α -氨基乙酰胺34用酰氯酰化能得到化合物35。将化合物35用

适宜的脱水剂例如硫酸环化，生成恶唑36(该方法与方案IV，方法A中所述的相似)。

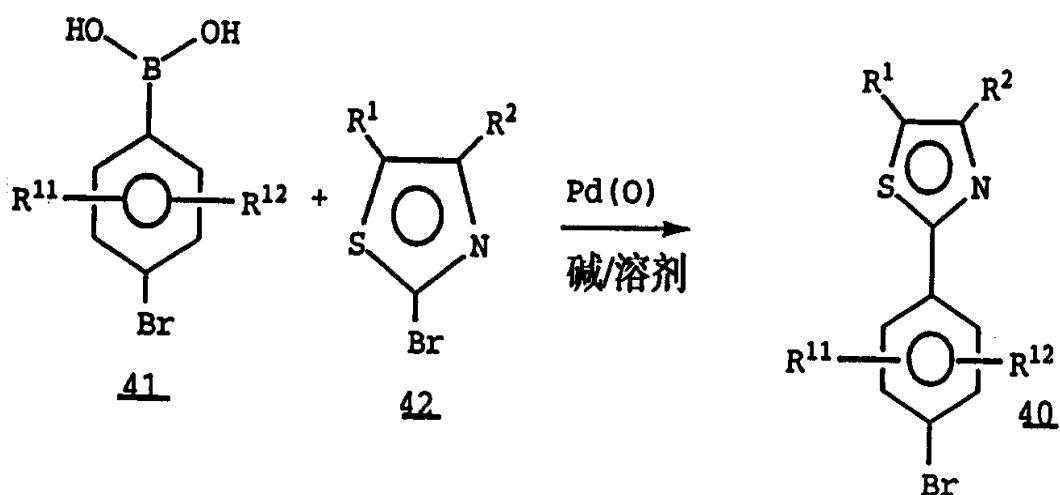
方案 VI 方法 B



将4-卤代苯甲醛37在碱例如碳酸钾存在下在适当的溶剂例如甲醇中用甲苯磺酰基甲基肼38处理，得到5-芳基恶唑衍生物39(参见例如A. M. Van Leusen等人, Tet Lett 2369(1972))。

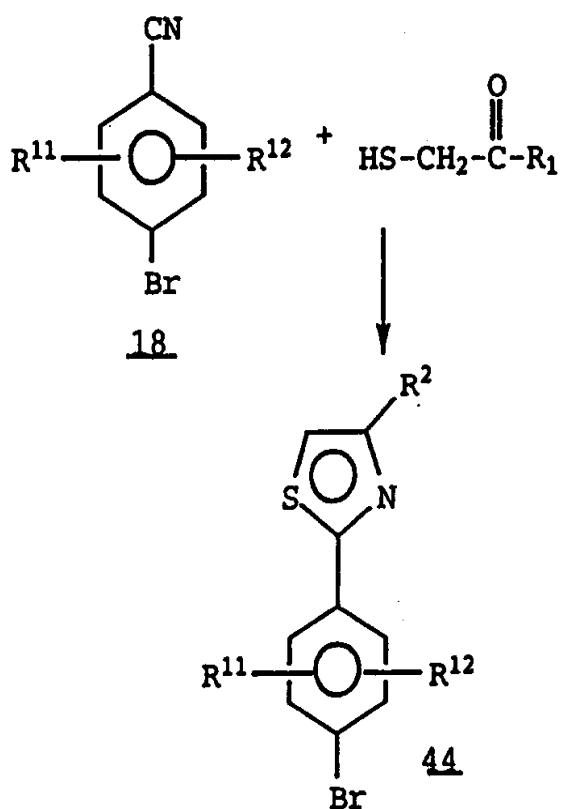
D. 噻唑类

方案 VII 方法 A



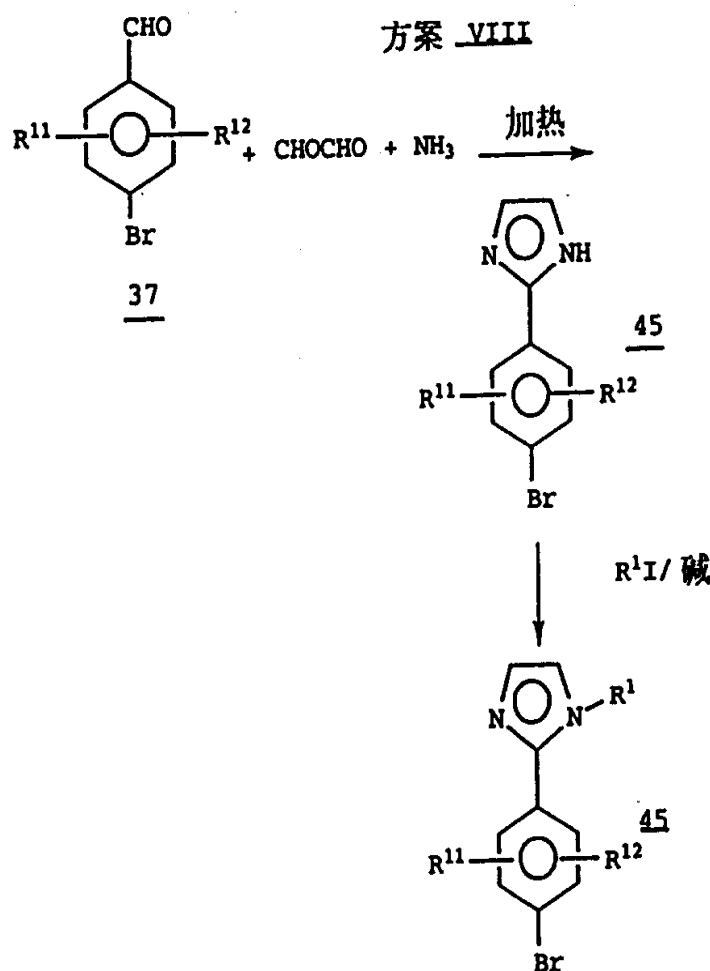
4-溴苯基硼酸41在Pd(0)催化剂和适宜的碱(例如碳酸钾水溶液)和溶剂存在下与适当取代的2-溴噻唑42偶联,生成噻唑40。

方案 VII 方法 B



对溴苄腈18与α-硫酮直接缩合生成噻唑衍生物44。

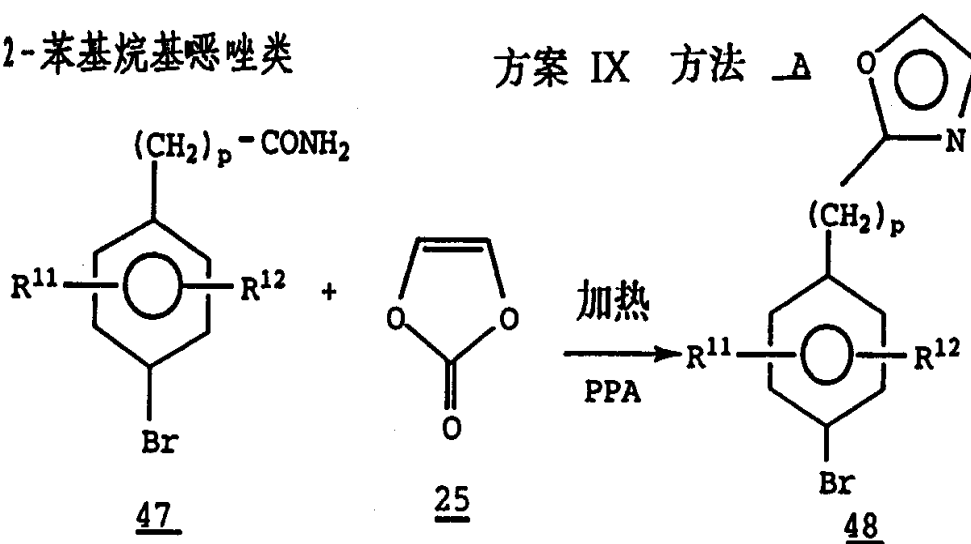
E. 咪唑类



苯甲醛衍生物37与乙二醇和氨缩合得到2-芳基咪唑衍生物45(参见例如美国专利第3682949号)。该化合物可通过与烷基卤在适当的碱存在下反应而被进一步取代,生成例如N-烷基衍生物46。

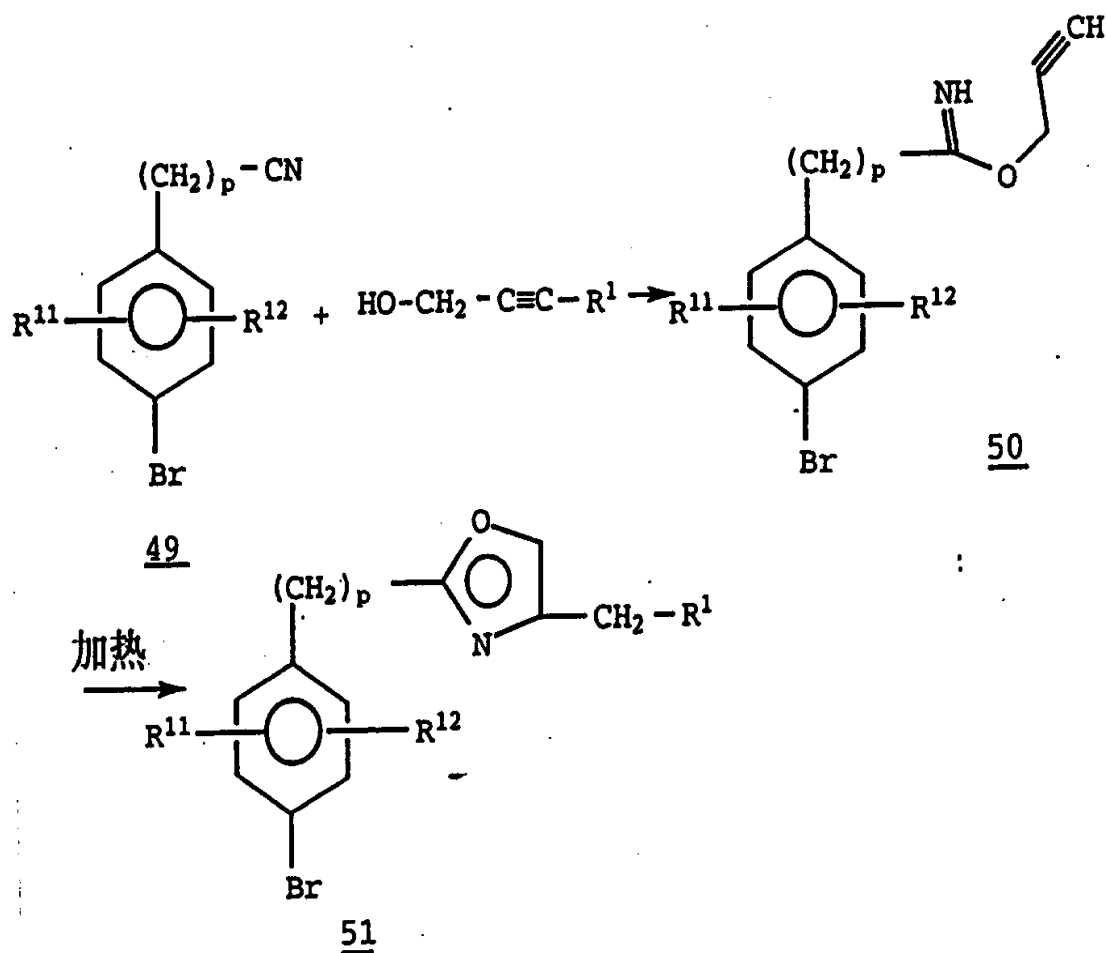
关于咪唑合成的综述,参见, Adv. Het. Chem. 27 (1980), 241-323。

F.2-苯基烷基噁唑类



2-苯基烷基恶唑类48(其中P是1或2, 在4和5位未取代)可以通过将苯基烷基酰胺47与碳酸亚乙烯酯25在试剂例如多磷酸存在下一起加热来制备。

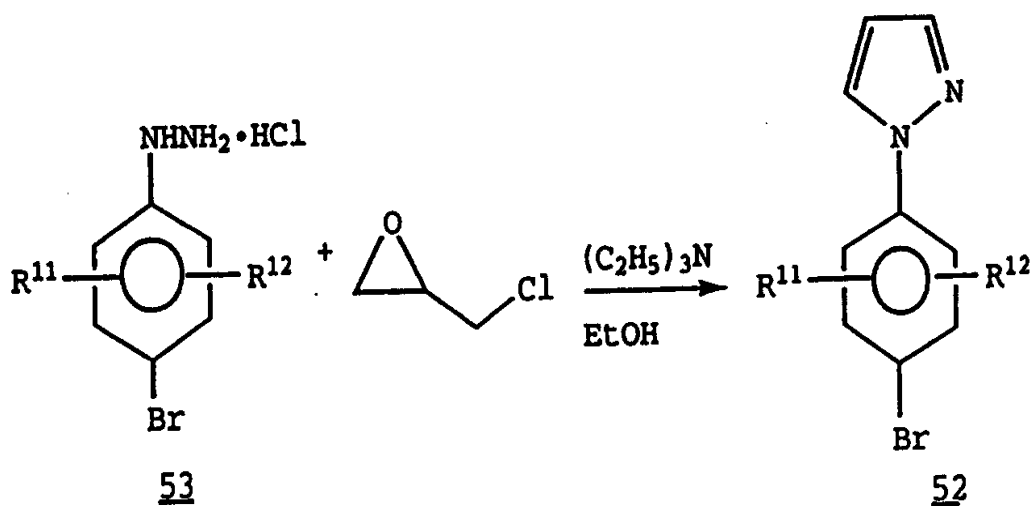
方案 IX 方法 B



2-芳基烷基-4-取代的恶唑51(其中R¹是烷基, 1是1或2)可以由腈49开始按上面所述来制备(参见例如美国专利第4168379号)。

G. 吡唑类

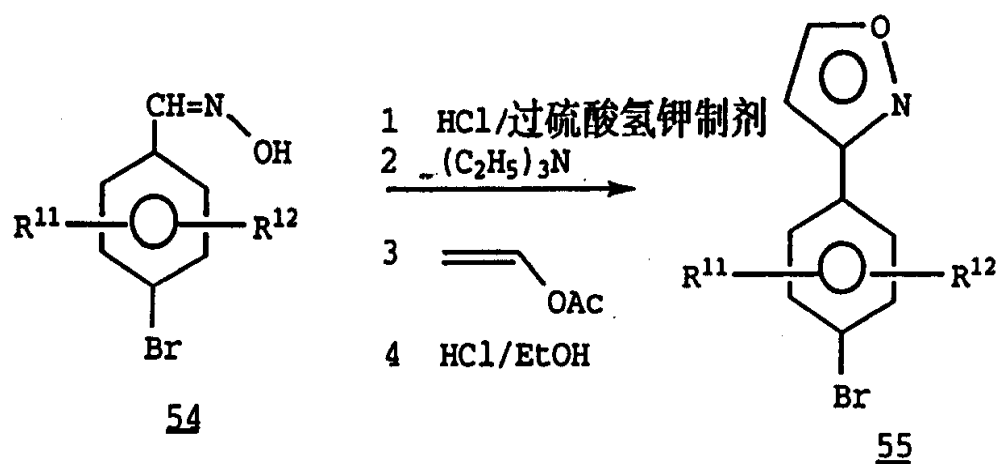
方案 X



吡唑衍生物52可以通过将芳基肼53与表氯醇在适当的碱例如三乙胺存在下一同加热来制备。

H. 3-芳基异恶唑类

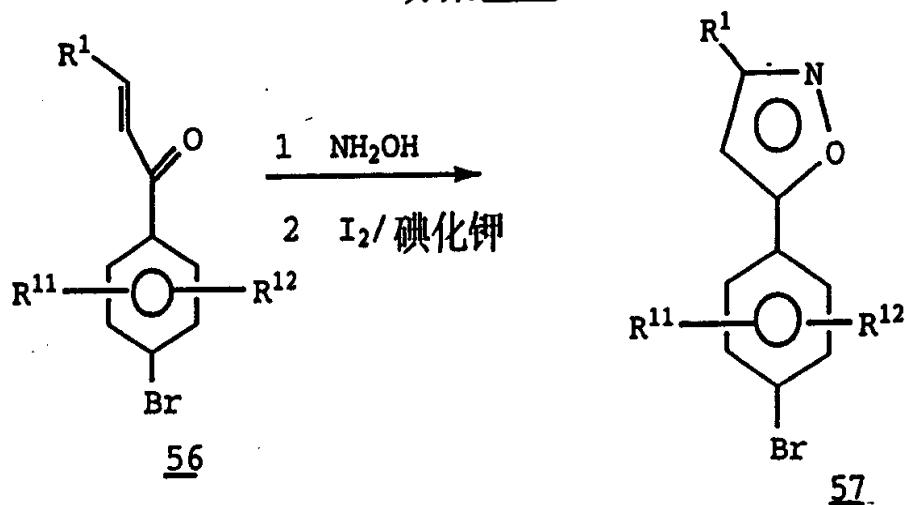
方案 XI



按本领域公知的方法制备的肟54用HCl / 过硫酸氢钾制剂处理, 随后用碱例如三乙胺处理, 得到芳基腈氧化物。该芳基腈氧化物一般不被分离, 而是与乙酸乙烯酯反应, 然后将混合物在酸(例如HCl)中在适合的溶剂例如乙醇中加热, 得到3-芳基异恶唑衍生物55。

1.5- 芳基异恶唑类

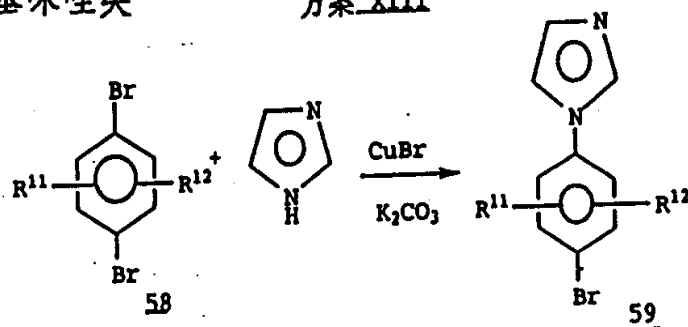
方案 XII



将按本领域公知的方法制备的 α, β -不饱和酮56用羟胺处理, 得到相应的肟衍生物。将此物质在碘和碘化钾存在下环化, 得到3-芳基异恶唑衍生物57。 R^1 在此方案中为烷基或芳基。(参见例如 *Het Chem.*, 30; 467(1993))。

1. N-芳基咪唑类

方案 XIII

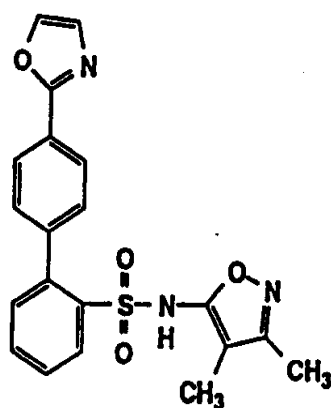


N-芳基咪唑类似物59可采用本领域公知的标准的Ullmann偶联法，将1,4-二溴苯58与咪唑在铜盐例如CuBr存在下偶联来制备。

本发明还用下列实施例进一步描述，这些实施例是本发明的优选的实施方案。这些实施例是对本发明进行举例说明而不对本发明进行限制。

实施例1

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 2-(4-溴苯基)恶唑

将4-溴苯甲酰胺(4g, 20mmol)、碳酸亚乙烯酯(1.72g, 20mmol)和10g多磷酸的混合物在170℃加热3小时。冷却后，将混合物分配在200ml水和200ml乙酸乙酯中。水层用2×150ml乙酸乙酯提取。合并有机液，用100ml水和50ml盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物

在硅胶上用10:1 己烷/ 乙酸乙酯进行色谱, 得到化合物A(2.49g, 56%), 为白色固体。

B. 2-二羟硼基-N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -N'-(甲氧基乙氧基甲基) 苯磺酰胺

在-78℃, 向2-溴-N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -N'-(甲氧基乙氧基甲基)苯磺酰胺(5.67g, 13.52mmol, 按EP 0569193(1993) 所述方法制备) 在70ml 四氢呋喃中的溶液中加入正丁基锂(2M环己烷溶液, 8.11ml, 16.23mmol), 10分钟加完。所得溶液于-78℃搅拌15分钟, 加入硼酸三异丙酯(1.52g, 8.06mmol)。然后, 将混合物温热至室温并搅拌2小时。将混合物冷却至0℃, 加入10%盐酸水溶液(120ml), 将溶液搅拌10分钟。将混合物浓缩至120ml并用4×60ml 乙酸乙酯提取。用100ml 盐水将合并的有机提取物洗涤一次, 干燥(硫酸镁) 并浓缩, 得化合物B(4.25g, 82%), 为淡黄色胶状物。

C. N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -N-[(2-甲氧基乙氧基) 甲基] -4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

在氩气氛中, 向化合物B(315mg, 0.82mmol)、化合物A(456mg, 2.05mmol) 在7.5ml 甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦) 钯(0) (95mg, 0.082mmol), 接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热4小时, 冷却并用50ml 乙酸乙酯稀释。分出有机液体, 用10ml 水和10ml 盐水洗涤, 并干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2:1 己烷/ 乙酸乙酯进行色谱, 得到化合物C(279mg, 70%), 为无色胶状物。

D. N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

向化合物C(276mg, 0.57mmol) 在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N 盐酸水溶液, 回流1小时10分钟。将反应混合物浓缩, 用

碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml 乙酸乙酯将混合物提取，用10ml 水和10ml 盐水洗涤有机液体，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1 二氯甲烷/ 甲醇进行色谱，得到标题化合物(117mg, 52%)，为白色固体。

M.p. 90-98°C (非晶态)。

元素分析

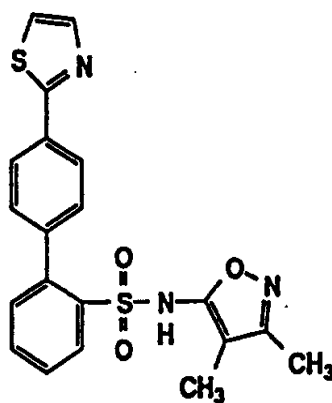
C₂₀H₁₇N₃O₄S:

理论值: : C, 60.75; H, 4.33; N, 10.63; S, 8.11;

实测值: C, 60.80; H, 4.15; N, 10.38; S, 8.12.

实施例2

N-(3,4- 二甲基- 5- 异噻唑基) - 4' - (2- 噻唑基) [1,1' - 联苯] - 2- 磺酰胺



A. 2-(4- 溴苯基) 噻唑

在氩气氛中，将四(三苯基膦) 钯(0) (1.04g, 0.9mmol) 加到4-溴苯基硼酸(3.01g, 15mmol) 、2-溴噻唑(9.84g, 60mmol) 在120ml 甲苯和96ml 95ml 乙醇中的溶液中，接着加入12ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热1小时15分钟，冷却并用300ml 乙酸乙酯稀释。分出有机液体，用100ml 水和100ml 盐水洗涤，并干燥并浓缩。

将残余物在硅胶上用30:1己烷/乙酸乙酯进行色谱,得到化合物A(2.0g, 56%), 为白色固体。

B. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(2-噻唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中,向实施例1的化合物B(320mg, 0.83mmol)和化合物A(400mg, 1.67mmol)在7.5ml甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(96mg, 0.083mmol),接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3小时,冷却并用50ml乙酸乙酯稀释。分出有机液体,用10ml水和10ml盐水洗涤,并干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2.5:1己烷/乙酸乙酯进行色谱,得到化合物B(291mg, 70%), 为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(2-噻唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物B(290mg, 0.58mmol)在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N盐酸水溶液,回流1小时。将反应混合物浓缩,用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml乙酸乙酯将混合物提取,用10ml水和10ml盐水洗涤有机液体,干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1二氯甲烷/甲醇进行色谱,得到标题化合物(180mg, 75%), 为灰白色固体。

M.p. 87-97°C(非晶态)。

元素分析

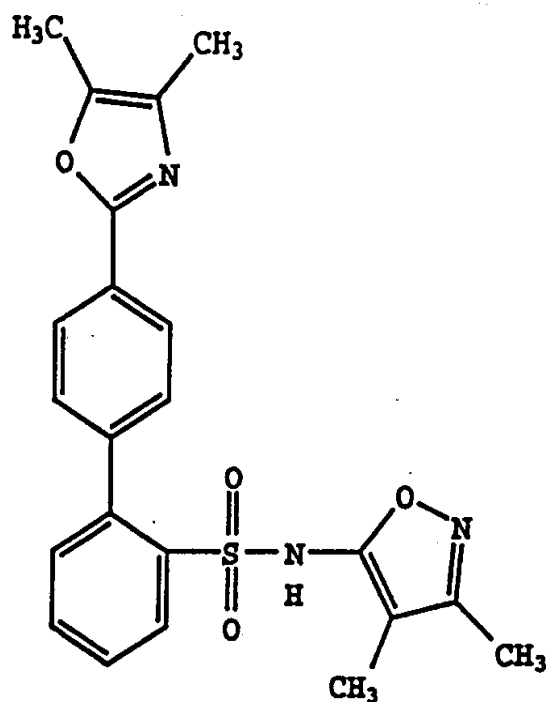
$C_{20}H_{17}N_3O_3S_2 \cdot 0.34H_2O$:

理论值: C, 57.52; H, 4.27; N, 10.06; S, 15.35;

实测值: C, 57.68; H, 4.08; N, 9.90; S, 15.06.

实施例3

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(4,5-二甲基-2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 4-溴苯甲酸, 2-氧代-1-甲基丙酯

在0℃向3-羟基-2-丁酮(1.32g, 15mmol)和4-溴苯甲酰氯(3.29g, 15mmol)的二氯甲烷(15ml)液中滴加5ml吡啶。将反应混合物于室温搅拌5小时,加入150ml乙酸乙酯并过滤,用2×50ml的10%盐酸、30ml水和30ml盐水洗涤滤液,干燥并浓缩。将残余物用10:1己烷/乙酸乙酯进行色谱,得到化合物A(3.4g, 84%),为白色固体。

B. 2-(4-溴苯基)-4,5-二甲基恶唑

将化合物A(3.4g, 12.54mmol)、乙酸铵(9.67g, 125.4mmol)和10ml乙酸在100℃加热4小时。冷却后,将混合物分配在150ml水和200ml乙酸乙酯中。用50ml水和50ml盐水洗涤有机液体,干燥并浓缩

。将残余物用25:1 己烷/乙酸乙酯在硅胶上进行色谱, 得到化合物B (1.52g, 48%), 为白色固体。

C. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(4,5-二甲基-2-噁唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中, 向实施例1的化合物B(320mg, 0.83mmol)和上述化合物B(420mg, 1.67mmol)在7.5ml 甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(96mg, 0.083mmol), 接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热4小时, 冷却并用50ml 乙酸乙酯稀释。分出有机液体, 用10ml 水和10ml 盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2:1 己烷/乙醇进行色谱, 得到化合物C(300mg, 70%), 为无色胶状物。

D. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-4'-(4,5-二甲基-2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物C(300mg, 0.59mmol)在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N 盐酸水溶液, 回流1小时。将反应混合物浓缩, 用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml 乙酸乙酯将混合物提取, 用10ml 水和10ml 盐水洗涤有机液体, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用1:1 己烷/乙酸乙酯进行色谱, 得到标题化合物(178mg, 72%), 为白色固体。

M.p. 96-102°C(非晶态)。

元素分析

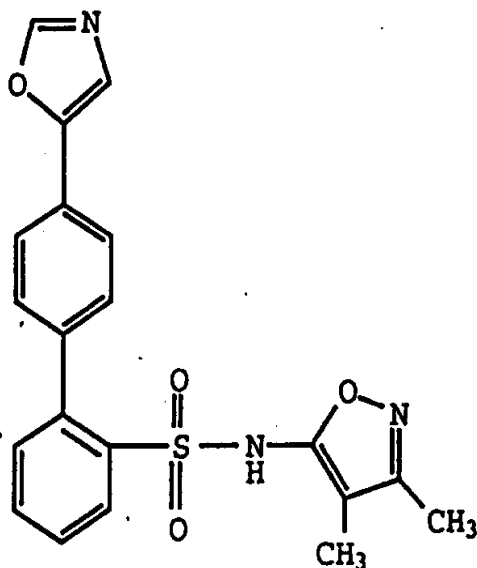
$C_{22}H_{21}N_3O_4S \cdot 0.24H_2O$:

理论值: C, 61.76; H, 5.06; N, 9.82; S, 7.49;

实测值: C, 61.67; H, 4.76; N, 9.91; S, 7.59.

实施例4

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 5-(4-溴苯基)恶唑

将4.74g(25.6mmol)对溴苯甲醛、5.0g(25.6mmol)甲苯磺酰基甲基肼和4.25g(30.7mmol)无水碳酸钾在150ml甲醇中的混合物回流3小时。然后，将溶剂蒸发，向残余固体中加入150ml水。滤出浅褐色固体，用水洗涤数次然后干燥得到化合物A(3.65g, 64%)。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基甲基)-4'-(5-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中，向0.8g(2.08mmol)实施例1的化合物B和0.12g(0.1mmol)四(三苯基膦)钯(0)在25ml甲苯中的溶液中依次加入15ml 2M碳酸钠水溶液和0.70g(3.12mmol)化合物A在15ml 95%乙醇中的溶液。将混合物回流3小时，用100ml水稀释，用3×75ml乙酸乙酯提取。合并的有机提取物用100ml盐水洗涤1次，干燥并蒸发。将残余

物在50g硅胶上用己烷/乙酸乙酯2:1进行色谱, 得到0.49g(49%)
化合物B, 为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4-(5-恶唑基)[1,1'-联苯]
]-2-磺酰胺

向0.49g(1.01mmol) 化合物B在10ml 95%乙醇中的溶液中加入
10ml 6N盐酸水溶液并回流1小时。然后将混合物浓缩并用50ml 水稀释
。用饱和碳酸氢钠水溶液将该溶液中和至pH7, 然后用冰乙酸酸化至
pH4。将所得白色固体过滤并干燥(0.37g)。用二氯甲烷/乙酸乙酯
/己烷结晶, 得到0.23g(58%) 标题化合物, 为白色固体。

M.p. 189-191°C.

元素分析

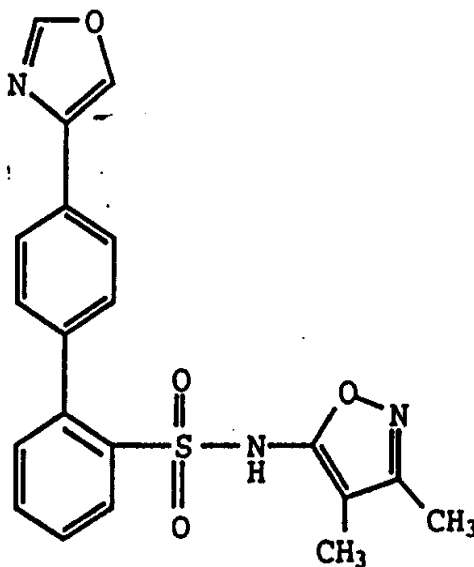
C₂₀H₁₇N₃O₄S·0.28 H₂O:

理论值: C, 60.00; H, 4.42; N, 10.49; S, 8.01;

实测值: C, 60.10; H, 4.17; N, 10.39; S, 8.04.

实施例5

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(4-恶唑基)[1,1'-
联苯]-2-磺酰胺



A. 4-(4-溴苯基)恶唑

将5.0g (18mmol) α , 对二溴乙酰苯和4.05g (89.9mmol) 甲酰胺的混合物在130℃的油浴中搅拌3小时。然后将混合物倒入150ml 冰/水中, 用3×100ml 乙醚将溶液提取。合并的乙醚提取物用水提取1次, 干燥并蒸发。将残余物在200ml 硅胶上用己烷/乙酸乙酯3:1进行色谱, 得到1.3g (32%) 化合物A, 当浅棕色固体。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基甲基)-4'-(4-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中, 向0.668g (1.74mmol) 实施例1的化合物B和0.104g (0.09mmol) 四(三苯基膦)钯(0)在25ml 甲苯中的溶液中依次加入15ml 2M碳酸钠水溶液和0.52g (2.32mmol) 化合物A在15ml 95%乙醇中的溶液。将混合物回流3小时, 用100ml 水稀释, 用3×75ml 乙酸乙酯提取。合并的有机提取物用100ml 盐水洗涤1次, 干燥并蒸发。将残余物在50g 硅胶上用己烷/乙酸乙酯2:1进行色谱, 得到0.43g (51%) 化合物B, 为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(4-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在0℃和氩气氛下, 向0.75g (1.55mmol) 化合物B在8ml 乙腈中的溶液中加入三甲基甲硅烷基氯(2.01g) 和碘化钠(2.73g) 并将混合物于室温搅拌1小时。然后用10ml 水稀释混合物并用100ml 乙酸乙酯提取。将有机层用10ml 饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发。该物料在30×500mm ODS S10柱上用68%溶剂A(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 和32%溶剂B(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 进行反相制备HPLC纯化。收集适当的馏分, 用碳酸氢钠水溶液中和至pH7

，浓缩至10 ml。用冰乙酸将该溶液酸化至pH4，滤出白色固体并干燥之，得到0.33 g (54%) 标题化合物。

M.p. 85 - 93°C (非晶态)。

元素分析

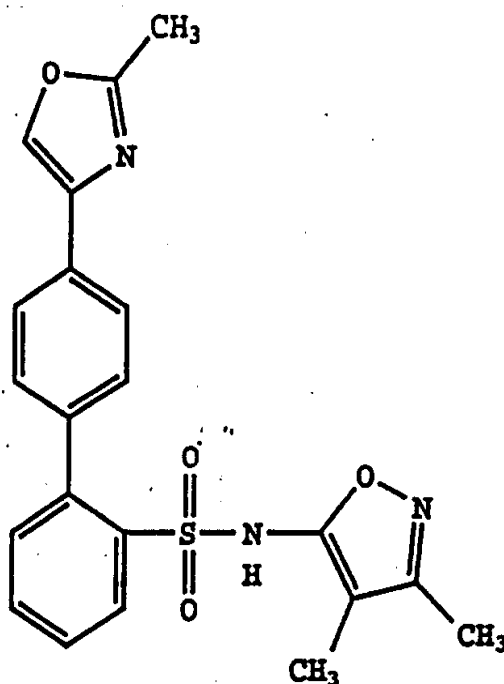
$C_{20}H_{17}N_3O_4S \cdot 0.21 H_2O$:

理论值: C, 60.18; H, 4.40; N, 10.53; S, 8.03;

实测值: C, 60.27; H, 4.05; N, 10.44; S, 7.88.

实施例6

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(2-甲基-4-恶唑基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 4-(4-溴苯基)-2-甲基恶唑

将2,4-二溴乙酰苯(2.78 g, 10 mmol)和乙酰胺(1.48 g, 25 mmol)的混合物于130°C加热3小时。将混合物倒在30 g冰上，加入150 ml 乙酸

乙酯。分出有机层，用30ml 1N氢氧化钠，30ml 1N盐酸和30ml 盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用15:1 己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物A(1.29g, 54%)，为白色固体。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(2-甲基-4-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺
在氩气氛中，向化合物A(402mg, 1.7mmol)和实施例1的化合物B(259mg, 0.68mmol)在6.5ml 甲苯和5.2ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(78mg, 0.068mmol)，接着加入3.9ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3.5小时，冷却并用40ml 乙酸乙酯稀释。分出有机液体，用10ml 水和10ml 盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2:1 己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物B(183mg, 54%)，为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(2-甲基-4-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物B(180mg, 0.36mmol)在6ml 95%乙醇中的溶液中加入6ml 6N盐酸水溶液，将混合物回流55分钟。将反应混合物浓缩，用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5用3×30ml 乙酸乙酯将混合物提取，用10ml 盐水洗涤有机液体，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1 二氯甲烷/甲醇进行色谱，得到标题化合物(56mg, 38%)为淡黄色固体。

M.p. 90-100°C (非晶态)。

元素分析

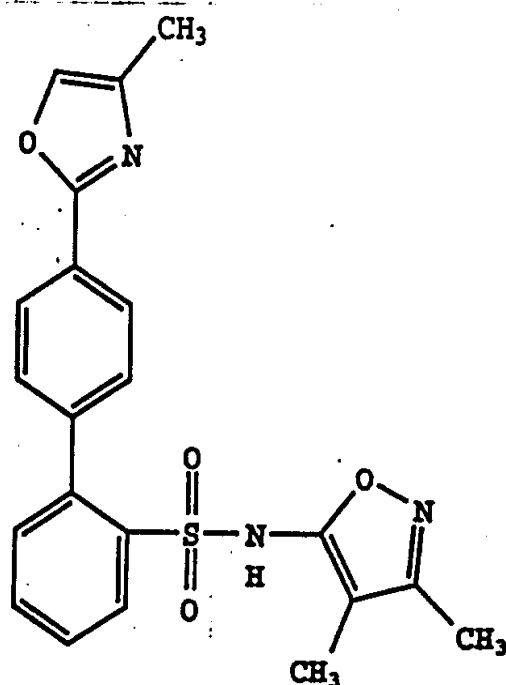
C₂₁H₁₉N₃O₄S:

理论值: C, 61.60; H, 4.68; N, 10.26; S, 7.83;

实测值: C, 61.56; H, 4.33; N, 9.85; S, 7.94.

实施例1

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(4-甲基-2-恶唑基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 2-(4-溴苯基)-4-甲基恶唑

于-15℃，将4-溴苯基腈(9.1g, 50mmol)和炔丙醇(2.8g, 50ml)分批添加到12.5ml浓硫酸中。将反应混合物于0℃搅拌3小时，缓慢温热至室温，搅拌过夜。将混合物倒入200ml冰水中，用碳酸氢钠中和并用3×200ml乙酸乙酯提取。用50ml盐水洗涤合并的有机液体，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用30:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物A(1.44g, 12%)，为白色固体。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(4-甲基-2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中，向实施例1的化合物B(320mg, 0.83mmol)和化合物A(397mg, 1.67mmol)在7.5ml甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(96mg, 0.083mmol)，接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热4小时，冷却并用50ml乙

酸乙酯稀释。分出有机液体，用10ml水和10ml盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物B(300mg, 72%)，为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(4-甲基-2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物B(300mg, 0.60mmol)在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N盐酸水溶液，回流1小时。将反应混合物浓缩，用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml乙酸乙酯将混合物提取，用10ml水和10ml盐水洗涤有机液体，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1二氯甲烷/甲醇进行色谱，得到标题化合物(200mg, 81%)，为白色固体。

M.p. 85-95°C(非晶态)。

元素分析

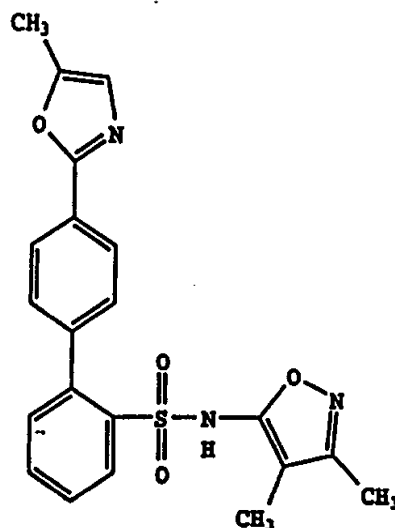
$C_{21}H_{19}N_3O_4S \cdot 0.25 H_2O$:

理论值: C, 60.92; H, 4.75; N, 10.15; S, 7.74;

实测值: C, 61.15; H, 4.60; N, 9.89; S, 7.62.

实施例8

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-甲基-2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 2-(4-溴苯基)-5-甲基恶唑

于0℃, 向4-溴苯甲酰氯(4.39g, 20mmol)在40ml二氯甲烷中的溶液中加入炔丙胺(1.10g, 20mmol), 接着加入三乙胺(4.05, 40mmol)。将混合物于室温搅拌40分钟。加入150ml乙酸乙酯并过滤。将滤液用2×40ml水和40ml盐水洗涤, 干燥并浓缩得4-溴-N-(2-丙炔基)苯甲酰胺。将其加到冰冷却的47ml浓硫酸中。将反应混合物于5-10℃搅拌3小时并于室温搅拌过夜。将混合物倾入500ml冰水中, 用碳酸钠中和至pH8并用3×250ml乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用200ml水和100ml盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到化合物A(4.5g, 95%), 为浅黄色固体。M.P: 61-63℃

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(5-甲基-2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中, 向实施例1的化合物B(320mg, 0.83mmol)和化合物A(397mg, 1.67mmol)在7.5ml甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(96mg, 0.083mmol), 接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3小时, 冷却并用50ml乙酸乙酯稀释。分出有机液体, 用10ml水和10ml盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2:1己烷/乙酸乙酯进行色谱, 得到化合物B(298mg, 72%), 为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-甲基-2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物B(298mg, 0.60mmol)在10ml 95%乙醇中的溶液中加入

入10ml 6N 盐酸水溶液，回流1小时。将反应混合物浓缩，用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml 乙酸乙酯将混合物提取，用10ml 水和10ml 盐水洗涤有机液体，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1二氯甲烷/甲醇进行色谱，得到标题化合物(147mg, 60%)，为灰白色固体。

(M.p. 90-100°C (非晶态)) .

元素分析

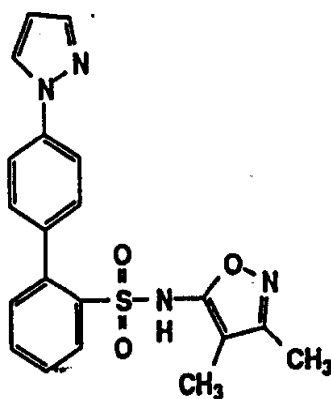
C₂₁H₁₉N₃O₄S:

理论值: : C, 61.60; H, 4.68; N, 10.26; S, 7.83;

实测值: C, 61.39; H, 4.11; N, 10.03; S, 7.61.

实施例9

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1H-吡唑-1-基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 1-(4-溴苯基)-1H-吡唑

向表氯醇(4g, 43.23mmol)和4-溴苯基肼盐酸盐(19.32g, 86.46mmol)的20ml 60%乙醇液中滴加三乙胺(8.75g, 12.05mmol)。将混合物缓慢冷却，然后回流1小时。将溶剂蒸发，将残余物于170

℃加热30分钟，于200℃再加热10分钟。加入150ml水，将混合物用3×200ml乙酸乙酯提取。将合并的有机液用50ml盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用40:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物A(2.92g, 30%)，用己烷结晶得黄色针状物。M. P. 72-74℃。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(1H-吡唑-1-基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中，向实施例1的化合物B(320mg, 0.83mmol)和化合物A(372mg, 1.67mmol)在7.5ml甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(96mg, 0.083mmol)，接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热2.5小时，冷却并用50ml乙酸乙酯稀释。分出有机液体，用10ml水和10ml盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2.5:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物B(280mg, 70%)，为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4-(1H-吡唑-1-基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物B(280mg, 0.58mmol)在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N盐酸水溶液，回流1小时。将反应混合物浓缩，用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml乙酸乙酯将混合物提取，用10ml水和10ml盐水洗涤有机液体，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:0.8二氯甲烷/甲醇进行色谱，得到标题化合物(161mg, 70%)，为灰白色固体。M. P. 88-98℃(非晶态)

元素分析

C₂₀H₁₈N₄O₃S · 0.12H₂O:

理论值:

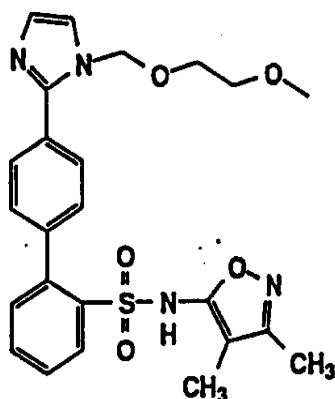
: C, 60.56; H, 4.64; N, 14.12; S, 8.08;

实测值:

C, 61.26; H, 4.52; N, 13.96; S, 8.06.

实施例10

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-[1-(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 2-(4-溴苯基)-1H-咪唑

向4-溴苯甲醛(9.25g, 50mmol)和乙二醛(40%(重量)水溶液, 11.6ml, 80mmol)和20ml甲醇液中滴加60ml 30%氢氧化铵水溶液。将混合物于室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂。通过加入氢氧化钠水溶液使残余物呈微碱性, 用3×300ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物干燥并浓缩。将残余物溶于100ml 甲醇中并过滤。将滤液浓缩, 将残余物与20ml 乙醚一起研制, 得到化合物A(1.8g, 16%), 为棕色固体。

B. 2-(4-溴苯基)-1-[1-(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1H-咪唑

向化合物A(400mg, 1.79mmol)的四氢呋喃(18ml)液中加入氢氧化钠(60%矿物油分散体, 86mg, 2.15mmol)。将混合物于室温搅拌10分钟。滴加甲氧基乙氧基甲基氯(335mg, 2.59mmol)。将反应混合物于室温搅拌2小时并浓缩。加入100ml 乙酸乙酯并用20ml 水和10ml 盐水洗涤有机液体, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:400:1 己烷/乙酸乙酯/三乙胺进行色谱, 得到化合物B(390mg, 70%)。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基) 甲基] -4'-[1-[(2-甲氧基乙氧基) 甲基] -1H-咪唑-2-基] [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

在氩气氛中, 向实施例1的化合物B(722mg, 1.88mmol) 和上述化合物B(390mg, 1.25mmol) 在11.25ml 甲苯和9ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦) 钯(0) (145mg, 0.125mmol) , 接着加入6.75ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3小时, 冷却并用75ml 乙酸乙酯稀释。分出有机液体, 用15ml 水和15ml 盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:0.2 乙酸乙酯/三乙胺进行色谱, 得到化合物C(400mg, 56%) , 为无色胶状物。

D. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-[1-[(2-甲氧基乙氧基) 甲基] -1H-咪唑-2-基] [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

向化合物C(400mg, 0.70mmol) 在12ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N 盐酸水溶液, 回流1小时。将反应混合物浓缩, 用碳酸氢钠溶液将pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。加入200ml 乙酸乙酯, 用20ml 水和20ml 盐水洗涤有机液体; 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:4:0.2 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵进行色谱, 得到标题化合物(210mg, 62%) , 用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到白色晶体。

M.p. 81-84°C.

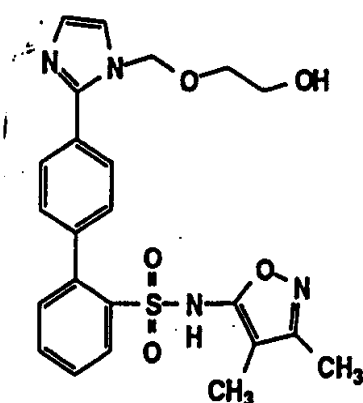
元素分析: $C_{24}H_{26}N_4O_5S \cdot 0.24 H_2O$:

理论值: : C, 59.20; H, 5.48; N, 11.51; S, 6.58;

实测值: C, 59.25; H, 5.42; N, 11.46; S, 6.39.

实施例11

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-[1-(2-羟基乙氧基) 甲基] -1H-咪唑-2-基] [1,1'-联苯] -2-磺酰胺



A. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-[1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-1H-咪唑-2-基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺

于0℃，向实施例10的标题化合物(120mg, 0.25mmol)的二氯甲烷(2.5ml)液中滴加三溴化硼(在二氯甲烷中的1M溶液, 0.37ml, 0.37mmol)。将反应混合物于0-3℃搅拌45分钟。加入5ml饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌10分钟。然后用冰乙酸将混合物酸化至pH5。用3×40ml 100:5二氯甲烷/甲醇提取。将合并的有机提取物干燥并浓缩。将残余物在30×500mm ODS S10柱上用62%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸)和38%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%四氢呋喃)通过制备HPLC纯化, 得到标题化合物(80mg, 69%), 为白色固体。M. P.: 93-103℃。

元素分析

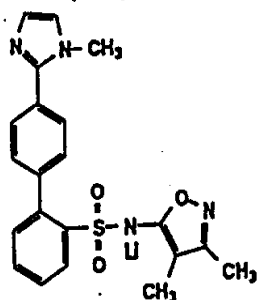
C₂₃H₂₄N₄O₅S · 0.75 H₂O:

理论值: C, 57.31; H, 5.33; N, 11.62; S, 6.65;

实测值: C, 57.61; H, 5.04; N, 11.33; S, 6.55.

实施例12

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)][1,1'-联苯]-2-磺酰胺, 锂盐



A. 2-(4-溴苯基)-1-甲基-1H-咪唑

向实施例10的化合物A(700mg, 3.14mmol)在7.8ml四氢呋喃和7.8ml二甲基甲酰胺中的溶液中加入氢化钠(60%矿物油分散体, 151mg, 3.77mmol)。将混合物于室温搅拌10分钟。滴加碘甲烷(891mg, 6.28mmol)。将反应混合物于室温搅拌1小时并浓缩。加入100ml乙酸乙酯并用20ml水和20ml盐水洗涤有机液体,干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1:0.1二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵进行色谱,得到化合物A(500mg, 67%)。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中,向实施例1的化合物B(320mg, 0.83mmol)和化合物A(395mg, 1.67mmol)在7.5ml甲苯和6ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(96mg, 0.083mmol),接着加入4.5ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3小时,冷却并用50ml乙酸乙酯稀释。分出有机液体,用10ml水和10ml盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1.5:0.1二氯甲烷/甲醇/碳酸氢铵进行色谱,得到化合物A(254mg, 61%),为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺, 锂盐

向化合物B(250mg, 0.50mmol)在9ml 95%乙醇中的溶液中加入9ml 6N盐酸水溶液,回流1小时。将反应混合物浓缩,用碳酸氢钠溶

液将溶液的pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用200ml 乙酸乙酯将混合物提取，用20ml 水和20ml 盐水洗涤有机层，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:6:0.3 二氯甲烷/甲醇/碳酸氢铵进行色谱，得到N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺(189mg, 92%)，将其溶于1N氢氧化锂中，加至HP-20柱上，依次用水和10:3水/甲醇洗脱，得到标题化合物，为白色固体。

M.p. >200°C 分解

元素分析

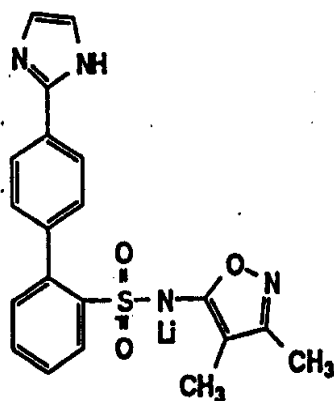
$C_{21}H_{19}N_4O_3SLi \cdot 2.75H_2O$:

理论值: C, 54.37; H, 5.32; N, 12.08; S, 6.91;

实测值: C, 54.58; H, 5.05; N, 11.87; S, 6.80.

实施例13

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1H-咪唑-2-基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺，锂盐



A. 2-(4-溴苯基)-1H-咪唑-1-甲酸, 1,1-二甲基乙酯

向实施例10的化合物A(446mg, 2mmol)的乙腈(20ml)液中加入碳酸二叔丁酯(524mg, 2.4mmol)和4-二甲基氨基吡啶(24.4mg, 0.2mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜并浓缩。将残余物在硅

胶上用6:1己烷/乙酸乙酯进行色谱, 得到化合物A(500mg, 77%), 为浅黄色油。

B. 4'-[1-[(1,1-二甲基乙氧基) 羰基] -1H-咪唑-2-基] - N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - N-[(2-甲氧基乙氧基) 甲基] [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

在氩气氛中, 向实施例1的化合物B(496mg, 1.29mmol) 和化合物A(500mg, 1.55mmol) 在11.25ml 甲苯和9ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦) 钯(0) (149mg, 0.129mmol), 接着加入6.75ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3小时, 冷却并用75ml 乙酸乙酯稀释。分出有机液体, 用15ml 水和15ml 盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用40:60:0.2己烷/乙酸乙酯/三乙胺进行色谱, 得到化合物B(380mg, 51%), 为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) -4'- (1H-咪唑-2-基) [1,1'-联苯] -2-磺酰胺, 锂盐

向化合物B(380mg, 0.65mmol) 在12ml 95%乙醇中的溶液中加入12ml 6N盐酸水溶液, 回流1小时45分钟。将反应混合物浓缩, 用碳酸氢钠溶液将溶液的pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×80ml 100:5二氯甲烷/甲醇提取。将有机提取物干燥并浓缩。将残余物溶于1N氢氧化锂中, 加至HP-20柱上, 依次用水和10:2水/甲醇洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(180mg, 69%)。

M. P. > 220℃分解。

元素分析

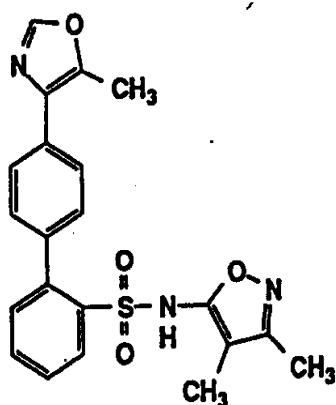
C₂₀H₁₇N₄O₃SLi · 2.06H₂O:

理论值: : C, 54.91; H, 4.87; N, 12.81; S, 7.33;

实测值: C, 54.99; H, 4.78; N, 12.73; S, 6.95.

实施例14

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-甲基-4-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 4-(4-溴苯基)-5-甲基恶唑

在50℃，向4'-溴苯基·乙基酮(3.52g, 16.5mmol)和甲酰胺(10.81g, 240mmol)中滴加溴(2.40g, 15mmol)，10分钟加完。将反应混合物用20分钟从50℃加热至130℃，然后在130℃加热4小时。冷却后，加入150ml乙酸乙酯，将所得液体用2×20ml水和20ml盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用40:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物A(1.59g, 45%)。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(5-甲基-4-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中，向实施例1的化合物B(384mg, 1.0mmol)和化合物A(408mg, 1.7mmol)在9ml甲苯和7.2ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(116mg, 0.10mmol)，接着加入5.4ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热3小时，冷却并用60ml乙酸乙酯稀释。分出有机液体，用15ml水和15ml盐水洗涤，干燥并溶液。将残余物在硅胶上用2.5:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物B(317mg, 64%)，为无色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-甲基-4-噁唑基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物B(300mg, 0.60mmol) 在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N盐酸水溶液, 回流1小时。将反应混合物浓缩。用碳酸氢钠溶液将溶液的pH调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。用3×40ml 乙酸乙酯将混合物提取, 用10ml 水和10ml 盐水洗涤有机提取物, 干燥并浓缩。将残余物在30×500mm ODS S10柱上用30%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 和70%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 通过制备HPLC纯化, 得到标题化合物(150mg, 61%), 为白色固体。

M.p. 86-96°C(非晶态)。

元素分析

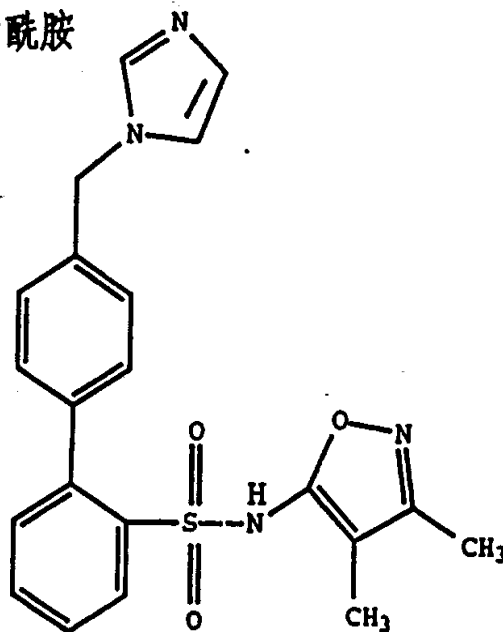
C₂₁H₁₉N₃O₄S · 0.16H₂O:

理论值: : C, 61.17; H, 4.72; N, 10.19; S, 7.77;

实测值: C, 61.20; H, 4.35; N, 10.16; S, 7.58.

实施例15

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1H-咪唑-1-基甲基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-溴苯磺酰胺

向3.0g(11.74mmol) 2-溴苯磺酰氯在10ml吡啶中的溶液中加入1.32g(11.74mmol) 3,4-二甲基-5-异恶唑胺。将混合物在室温下在氩气氛中搅拌过夜，加到150ml冰水中并过滤。用6N盐酸水溶液将滤液酸化至pH2，滤出灰色固体并干燥之。将固体用甲醇/水结晶，得到4.0g(>100%) 化合物A，为褐色针状晶体(m.p. 125-126℃; $R_f=0.51$ (10%甲醇/二氯甲烷))。

B. 2-溴-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N'-(甲氧基乙氧基甲基)苯磺酰胺

在室温和氩气氛中，分批向1.1g(3.33mmol) 化合物A在15ml THF中的溶液中加入0.19g(4.8mmol) 氢化钠(在矿物油中的60%悬浮液)，将溶液于室温搅拌10分钟。然后加入甲氧基乙氧基甲基氯(0.55g, 4.4mmol)，并将溶液搅拌过夜。将混合物浓缩并用30ml水稀释并用40ml乙酸乙酯提取。合并的有机提取物用50ml盐水洗涤，干燥并蒸发，得到1.2g(81%) 化合物B，为棕色胶状物。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-甲基[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中，向化合物B、4-甲基苯硼酸(4.76g, 35mmol) 在250ml甲苯和200ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(2.43g, 2.1mmol)，接着加入150ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在80℃加热2.5小时，冷却并用300ml乙酸乙酯稀释。分出有机液体用200ml水和200ml盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用5:1己烷/乙酸乙酯进行色谱，得到化合物C(9.0g, 60%)，为无色胶状物。 $R_f=0.74$ ，硅胶，1:1己烷/乙酸乙酯。

D. 4'-(溴甲基)-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物C(7.7g, 17.89mmol)的四氯化碳(180ml)液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(4.14g, 23.25mmol)和过氧化苯甲酰(385mg, 1.59mmol)。将反应混合物回流1.5小时,冷却后,将反应混合物用200ml二氯甲烷稀释,用2×100ml水和100ml盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用4:1己烷/乙酸乙酯进行色谱,得到化合物D(3.64g, 40%),为无色胶状物。 $R_f=0.38$, 硅胶, 2:1己烷/乙酸乙酯。

E. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1H-咪唑-1-基甲基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物D(400mg, 0.79mmol)和咪唑(133mg, 1.95mmol)中加入碳酸钾(326mg, 2.36mmol)。将反应混合物于室温搅拌10小时,然后于50℃搅拌1小时。将混合物用50ml乙酸乙酯稀释。用10ml水和10ml盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用100:1.5二氯甲烷/甲醇进行色谱,得到化合物E(220mg, 56%),为无色胶状物。

$R_f=0.52$, 硅胶, 10:1三氯甲烷/甲醇。

F. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(1H-咪唑-1-基甲基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物E(220mg, 0.44mmol)在6ml 95%乙醇中的溶液中加入6ml 6N盐酸水溶液。将反应混合物回流2小时,冷却并浓缩。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,然后用乙酸酸化至pH<5。将混合物过滤得到白色固体(91mg, 50%),将其溶解在1N HCl中,真空浓缩,得到标题化合物的盐酸盐,为白色固体(m.p. 150℃分解)。

$R_f=0.27$, 硅胶, 10:1二氯甲烷/甲醇

元素分析

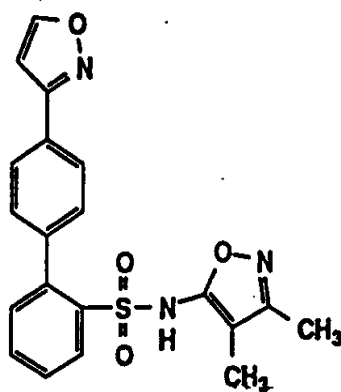
1.1 H₂O · 0.8 HCl:

理论值: : C, 55.02; H, 5.28; N, 12.22; S, 6.99;
Cl, 6.19.

实测值: C, 54.67; H, 4.88; N, 11.97; S, 6.93;
Cl, 6.30.

实施例16

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(3-异恶唑基)[1,1'-
-联苯)-2-磺酰胺



A. 4-溴-N-羟基苯甲亚胺酰溴(-carboximidoyl bromide)

向0.5M盐酸的二甲基甲酰胺溶液中加入8.5g(42.5mmol)4-溴苯甲醛肟并冷却至5℃。然后分批加入13g过硫酸氢钾制剂。将混合物缓慢温热至室温,并搅拌8小时。将反应混合物倾入300ml冷水中,用2×150ml乙醚提取。将合并的有机提取物用150ml 0.5N盐酸水溶液和盐水(150ml)洗涤,干燥并蒸发,得到7.9g(79%)化合物A。

B. 5-(乙酰氧基)-3-(4-溴苯基)-4,5-二氢异恶唑

将4.0g(17.06mmol)化合物A、7.34g(85.3mmol)乙酸乙稀酯和1.9g(18.76mmol)三乙胺在50ml甲苯中的混合物于75℃搅拌2小时

。将混合物冷却并加到150ml水中。分出有机层，水层用2×50ml 乙酸乙酯提取。合并有机提取液，用100ml 盐水洗涤一次，干燥并蒸发。将残余物由己烷/乙酸乙酯中结晶，得到化合物B(3.6g, 74%)，为白色固体。

C. 3-(4-溴苯基) 异恶唑

向3.0g(10.56mmol) 化合物B在100ml 无水乙醇中的溶液中加入5ml 6N盐酸水溶液，将溶液回流3小时，将混合物浓缩至大约10ml，将溶液用碳酸氢钠水溶液中和。将所得混合物用2×50ml 乙醚提取。将合并的有机提取物用100ml 盐水洗涤一次，干燥并蒸发。将残余物在100g 硅胶上用己烷/乙酸乙酯9:1进行色谱，得到1.6g(68%) 化合物C，为白色固体。

D. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(3-异恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中，向0.45g(1.17mmol) 实施例1的化合物B和0.058g(0.05mmol) 四(三苯基膦)钯(0)在20ml 甲苯中的溶液中加入12ml 2M碳酸钠水溶液，接着加入0.315g(1.4mmol) 化合物C在12ml 95%乙醇中的溶液。将混合物回流2小时，用100ml 水稀释并用3×50ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用100ml 盐水洗涤一次，干燥并蒸发。将残余物在50g 硅胶上用己烷/乙酸乙酯2:1进行色谱，得到0.27g(56%) 化合物D，为无色胶状物。

E. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(3-异恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向0.26g(0.54mmol) 化合物D在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N盐酸水溶液，回流1小时。然后将反应混合物浓缩，用50ml 水稀释并用3×25ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用水洗涤1次，干燥并蒸发(0.21g)。将该物料在30×500mm ODS S10柱上用67%溶

液B(90% 甲醇, 10% 水, 0.1% 三氟乙酸)和33% 溶剂A(10% 甲醇, 90% 水, 0.1% 三氟乙酸) 通过反相制备HPLC纯化。收集适当的流分, 用碳酸氢钠水溶液中和至pH7并浓缩至10ml。然后用冰乙酸将溶液酸化至pH 4, 滤出白色固体, 干燥得0.13g(61%) 标题化合物。m. p. 85-90℃。

元素分析

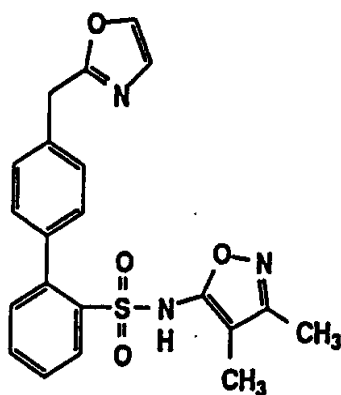
C₂₀H₁₇N₃O₄S. 0.26 H₂O:

理论值: : C, 60.04; H, 4.41; N, 10.50; S, 8.01;

实测值: : C, 60.04; H, 4.30; N, 10.50; S, 8.15.

实施例17

N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -4'-(2-恶唑基甲基) [1,1'- 联苯] -2- 磺酰胺



A. 4-溴苯乙酰胺

在氩气氛中, 向6g(27.9mmol) 4- 溴苯乙酸在200ml 二氯甲烷中的溶液中加入14ml 2M草酰氯的二氯甲烷溶液。然后滴加4滴二甲基甲酰胺, 将混合物于室温搅拌1小时。将溶液蒸发, 真空干燥。将残余物溶于150ml 甲醇中, 向其中加入30ml 28%氢氧化铵的水溶液。将溶液在室温搅拌过夜, 然后用150ml 水稀释。滤出所得白色固体, 用水

洗涤并干燥。得到5.1g(85%)化合物A。

B. 2-[(4-溴苯基) 甲基] 恶唑

将化合物A(2g, 9.34mmol) 和碳酸亚乙烯酯(0.9g, 10.45mmol) 在6g多磷酸中的混合物在170℃加热3小时。将残余物加到100ml水中, 用2×100ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用水洗涤一次, 干燥并蒸发。将残余物在200ml 硅胶上用己烷/乙酸乙酯2:1进行色谱, 得到1.12g(50%) 化合物C, 为白色固体。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基) 甲基]-4'-(2-恶唑基甲基) [1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中, 向0.6g(1.56mmol) 实施例1的化合物B和0.092g(0.08mmol) 四(三苯基膦) 钯(0) 在30ml 甲苯中的溶液中加入15ml 2M碳酸钠水溶液, 接着加入0.45g(1.87mmol) 上述化合物B在15ml 95%乙醇中的溶液。将混合物回流2小时, 用100ml 水稀释并用3×50ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用100ml 盐水洗涤一次, 干燥并蒸发, 将残余物在200ml 硅胶上用己烷/乙酸乙酯2:1进行色谱, 得到0.72(93%) 化合物C, 为无色胶状物。

D. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(2-恶唑基甲基) [1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向0.7g(1.41mmol) 化合物C在15ml 95%乙醇中的溶液中加入15ml 6N盐酸水溶液, 回流1小时。然后将混合物浓缩, 用250ml 水稀释并用3×50ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用水洗涤1次, 干燥并蒸发, 得0.41g 无色胶状物。将残余物在30×500mm ODS S10柱上用67%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 和23%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 通过反相制备HPLC纯化, 收集适当流分并用碳酸氢钠水溶液中和至pH7, 浓缩至10ml。然后将该溶液用稀盐酸酸化至pH4将所得白色固体过滤并干燥, 得到0.098g

(17%) 标题化合物。

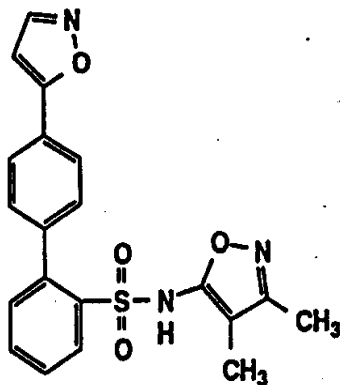
M.p. 65-70°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.27 - 8.02 (m, 10H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 6.99, 11.20, 34.67, 108.10, 127.54, 128.32, 128.92, 129.47, 130.82, 133.15, 133.44, 135.95, 137.91, 138.51, 139.37, 141.25, 154.69, 162.27, 163.42.

实施例18

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-异恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 1-(4-溴苯基)-3-(二甲氨基)-2-丙烯-1-酮

将7.0g (35.2mmol) 4-溴乙酰苯在7ml N,N-二甲基甲酰胺二乙基缩醛中的溶液回流20小时。然后将溶液用100ml 乙醚稀释并冷却至0°C。滤出黄色结晶固体，干燥得到化合物A(6.85g, 77%)。

B. 5-(4-溴苯基)异恶唑

在0℃, 向6.2g(24.4mmol) 化合物A在70ml 甲醇中的溶液中加入3.31g(29.27mmol) 羟胺-0-磺酸在20ml 甲醇中的溶液, 用3分钟加完。在室温搅拌1小时后, 将反应混合物倾至冷的饱和碳酸氢钠溶液(200ml) 与冰水(200ml) 的混合物中。在所得混合物中沉积着5.1g 淡黄色固体, 将其用己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到3.12g(57%) 化合物B, 为灰白色固体。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'-(5-异恶唑基甲基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氩气氛中, 向0.56g(1.46mmol) 实施例1的化合物1和0.081g(0.07mmol) 四(三苯基膦)钯(0)在25ml 甲苯中的溶液中加入15ml 2M碳酸钠水溶液, 接着加入0.49g(2.18mmol) 化合物B在15ml 95%乙醇中的溶液。将混合物回流2小时, 用100ml 水稀释并用3×50ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用100ml 盐水洗涤一次, 干燥并蒸发。将残余物在50g 硅胶上用己烷/乙酸乙酯2:1进行色谱, 得到0.26g(37%) 化合物C, 为无色胶状物。

D. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(5-异恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向0.25g(0.52mmol) 化合物C在10ml 95%乙醇中的溶液中加入10ml 6N盐酸水溶液, 回流1小时。然后将反应混合物浓缩, 用100ml 水稀释并用3×50ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物用水洗涤1次, 干燥并蒸发(0.21g)。将该物料在30×500mm ODS S10柱上用69%溶剂B(90%甲醇, 10水, 0.1%三氟乙酸)和31%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸)通过反相制备HPLC纯化。收集适当的流分并用碳酸氢钠水溶液中和至pH7, 浓缩至10ml。将该溶液用冰乙酸酸化至pH4, 滤出白色固体并干燥, 得到0.11g(53%) 标题化合物。

M.p. 85-90°C.

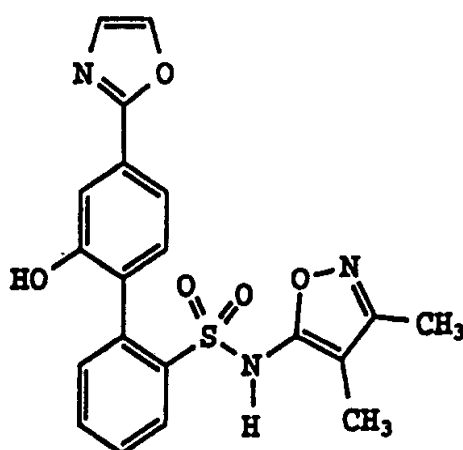
元素分析:

C₂₀H₁₇N₃O₄S. 0.27 H₂O:

理论值: : C, 60.02; H, 4.42; N, 10.50; S, 8.01;

实测值: C, 60.16; H, 4.24; N, 10.36; S, 8.17.

实施例19



N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-羟基-4'-(2-异恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

A. 4-溴-3-羟基苯甲酸

在15℃搅拌下, 用2小时时间将在乙酸(50ml)中的溴(58g, 19ml, 0.36mol)缓慢加入至3-羟基苯甲酸(50g, 0.36mol)在乙酸(145ml)中的溶液中。在15℃再搅拌1小时后, 在环境温度搅拌17小时, 将形成的固体过滤并用乙酸(20ml)漂洗。使空气通过过滤组件(filter pack) 4小时将其干燥, 得到23.5g(30%)化合物A。

B. 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯

将硫酸(浓, 9.4ml)加至化合物A(23.5g, 0.11mol)在甲醇(350ml)中的溶液中。回流19小时后, 将反应混合物放冷至室温, 并用饱和碳酸氢钠溶液将pH调至4左右。蒸发甲醇后, 将剩余溶液转入分液漏斗中。用乙醚(2×200ml)提取, 用盐水(50ml)洗涤合并的

有机层，蒸发溶剂后用硫酸镁干燥，得到25g粗产物。由乙醚/己烷中重结晶得到13.3g (53%) 化合物B。

C. 4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯

将硫酸二甲酯(6.4ml, 67mmol) 和碳酸钾(10g) 加入到化合物B(13.3g, 57mmol) 在丙酮(86ml) 中的溶液中。回流19小时后，将反应混合物冷却，滤除沉淀，并真空蒸发滤液，得到14.7g粗产物。闪色谱(二氧化硅, 50mm直径, 10%乙酸乙酯/己烷) 得到13.9g 化合物C(100%)。

D. 4-溴-3-甲氧基苯甲酸

将氢氧化钾(2N, 120ml, 240mmol) 加入到化合物C(19g, 79mmol) 在甲醇(670ml) 中的溶液中。在环境温度搅拌5.5小时后，加入水(100ml)，并真空除去甲醇，将剩余溶液用二氯甲烷提取，并随后用6N盐酸酸化至pH1.5。蒸发溶剂后用二氯甲烷提取(1x500ml 和 2x200ml) 得到17g (93%) 化合物D

E. 4-溴-3-甲氧基苯甲酰胺

将化合物D(17g, 73mmol) 和二甲基甲酰胺(0.3ml) 在亚硫酸氯(18ml, 3.5mol) 中的溶液在60℃加热2小时。将反应混合物真空蒸发并与甲苯共沸(两次) 后，将残余物溶于四氢呋喃(30ml) 中，并缓慢加入到剧烈搅拌的浓氢氧化铵溶液(95ml) 中。将沉淀过滤，用水洗涤，并在真空干燥器中干燥过夜，得到17g (100%) 化合物E。

F. 2-(4-溴-3-甲氧基苯基)恶唑

将多磷酸(18g) 加入至化合物E(8.5g, 37mmol) 中，并将混合物加热并搅拌直至均匀。加入碳酸亚乙烯酯(3.2g, 2.4ml, 37mmol)，并将反应混合物在160℃搅拌2小时，此间反应混合物逸出气体，并变黑变粘。冷却后，加入水和乙醚，混合并萃取(三次)，将萃取层滤过Celite，并将滤液转入分液漏斗。用水(10ml) 和1N氢氧化钠(

30 ml) 洗涤有机层, 蒸发溶剂后用硫酸镁干燥, 得粗产物。将反应烧瓶中所剩的固体和 Celite 过滤垫用二氯甲烷(3×10 ml) 漂洗, 然后用 1N 氢氧化钠(30 ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥。两批粗产物总重 3.6 g。闪色谱(二氧化硅, 50 mm 直径, 30% 乙酸乙酯/己烷) 得到 2.3 g(24%) 化合物 F。M.P. 68.5-70.5℃。

G. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-甲氧基-N-(2-甲氧基乙氧基甲基)-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

将实施例 1 中化合物 B(2.3 g, 2.9 mmol) 在乙醇(用氩气鼓泡 20 分钟, 16 ml) 中的溶液加入到化合物 F(1.1 g, 4.4 mmol) 在甲苯(用氩气鼓泡 20 分钟, 32 ml) 中的溶液中。向该溶液中加入碳酸钠(1.0 g) 的水(用氩气鼓泡 20 分钟, 16 ml) 溶液, 接着加入四(三苯基膦)钯(0)(0.28 g, 0.24 mmol)。氩气下回流 2 小时后, 将溶液冷却并倾入到盐水(40 ml) 中。用乙酸乙酯(2×150 ml) 提取, 蒸发溶剂后将合并的有机层用硫酸镁干燥, 得到 4.1 g 粗产物。闪色谱(硅胶, 50 mm 直径, 40% 乙酸乙酯/己烷) 得到 0.50 g(34%) 化合物 G。

H. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-甲氧基-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

将化合物 G(0.45 g, 0.88 mmol) 在乙醇(13.4 ml) 和 6N 盐酸(13.4 ml) 中的溶液在 90℃ 搅拌。3.5 小时后, 真空蒸发乙醇, 将残余物与二氯甲烷/水一同转入分液漏斗中。用二氯甲烷(2×50 ml) 提取, 蒸发溶剂后用硫酸镁干燥, 得到 0.37 g(100%) 化合物 H。

I. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-羟基-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在 -78℃ 搅拌下, 将三溴化硼(1M, 二氯甲烷中, 6.2 ml, 6.2 mmol) 加入到化合物 H(0.33 g, 0.77 mmol) 在二氯甲烷(27 ml) 中的溶

液中。在-78℃搅拌30分钟后，除去冷却浴。在总共搅拌2.5小时后，将反应混合物与二氯甲烷/水一起转入分液漏斗中，用饱和碳酸氢钠将pH调至3.5。用二氯甲烷(2×70ml)提取。蒸发溶剂后用硫酸镁干燥，得到0.68g粗产品。两次闪色谱(二氧化硅，25mm直径，6%甲醇/二氯甲烷和二氧化硅，15mm直径，50%乙酸乙酯/二氯甲烷)得60mg(19%)标题化合物。

M.p. 111.0-115.0°C.

元素分析

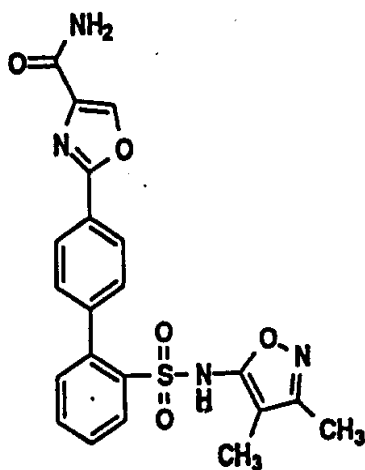
C₂₀H₁₇N₃O₅S • 0.15 C₄H₈O₂ •

0.40 H₂O:

理论值: : C, 57.29; H, 4.43; N, 9.73; S, 7.42;

实测值: C, 57.30; H, 4.58; N, 9.37; S, 7.18.

实施例20



2-[2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]
[1,1'-联苯]-4-基]-4-恶唑甲酰胺

A. 2-(4-溴苯基)-4-恶唑甲醛

将实施例7的化合物A(810mg, 3.4mmol)、二氧化硒(1.89g,

17mmol) 和6.8ml 二氧六环的混合物回流24小时。冷却后, 将混合物过滤并将滤液浓缩。将残余物在硅胶上用60:1二氯甲烷/乙酸乙酯进行色谱纯化, 得到化合物A(406mg, 47%), 为淡黄色固体。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(4-甲酰基-2-噁唑基)-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基][1,1'-联苯]-2-磺酰胺

在氢气下, 向实施例1的化合物B(772mg, 2.0mmol) 和化合物A(390mg, 1.55mmol) 在15ml 甲苯和12ml 95%乙醇中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(116mg, 0.1mmol), 接着加入9ml 2M碳酸钠水溶液。将反应混合物在75℃加热1小时, 冷却并用80ml 乙酸乙酯稀释。分离有机液, 用15ml 水和15ml 盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用3:2己烷/乙酸乙酯进行色谱纯化, 得到无色胶状化合物B(290mg, 37%)。

C. 2-[2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)[(2-甲氧基乙氧基)甲基]氨基]磺酰基][1,1'-联苯]-4-基]-4-噁唑甲酰胺

向0℃的上述化合物B(285mg, 0.56mmol) 和氨基磺酸(108mg, 1.11mmol) 在5.6ml 四氢呋喃中的溶液中加入冰冷却的次氯酸钠(101mg, 1.11mmol) 的5.6ml 水中的溶液。将混合物在0℃搅拌3分钟。加入50ml 二氯甲烷, 并将有机液体用10ml 盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到2-[2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)[(2-甲氧基乙氧基)甲基]氨基]磺酰基][1,1'-联苯]-4-基]-4-噁唑甲酸。

向2-[2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)[(2-甲氧基乙氧基)甲基]氨基]磺酰基][1,1'-联苯]-4-基]-4-噁唑甲酸和0.014ml 二甲基甲酰胺在5.6ml 二氯甲烷中的溶液中加入草酰氯(2M, 二氯甲烷中, 0.56ml, 1.11mmol), 搅拌0.5小时, 并浓缩。向

该混合物中加入10ml 四氢呋喃和2ml 浓氢氧化铵。将反应混合物在室温搅拌50分钟并浓缩。将有机液用15ml 水和15ml 盐水洗涤，干燥并蒸发。将残余物在硅胶上用1:4 己烷/乙酸乙酯进行色谱纯化，得到无色胶状化合物C(245mg, 三步收率84%)。

D. 2-[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] [1,1'- 联苯] -4- 基] -4- 恶唑甲酰胺

向化合物C(240mg, 0.46mmol) 在4.6ml 乙腈中的0℃的溶液中加入氯化三甲基硅(297mg, 2.74mmol) , 接着加入碘化钠(410mg, 2.74mmol) 。将混合物在室温搅拌1小时。加入5ml 水, 并用50ml 乙酸乙酯提取。将有机液用5ml 饱和硫代硫酸钠水溶液和5ml 盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用37%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 和63%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%四氢呋喃) 进行纯化, 得到标题化合物(122mg, 61%) , 为白色固体。

M.p. 195℃ 分解

元素分析

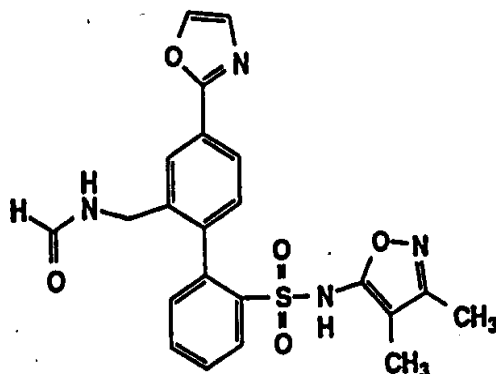
$C_{21}H_{18}N_4O_5S \cdot 0.23H_2O$

理论值: C, 57.00; H, 4.20; N, 12.66; S, 7.24;

实测值: C, 57.01; H, 4.10; N, 12.65; S, 7.18.

实施例21

N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -2'-[(甲酰氨基) 甲基] -4'- (2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 磺酰胺



A. 4-溴-3-甲基苯甲酰胺

在氩气下, 向10g (46.5 mmol) 4-溴-3-甲基苯甲酸在200 ml 二氯甲烷中的溶液加入30 ml 2M草酰氯的二氯甲烷溶液。然后加入四滴二甲基甲酰胺, 并将混合物在室温搅拌1小时, 将溶液蒸发并真空干燥。将残余物溶于100 ml 甲醇中, 并向该混合物中加入25 ml 28%氢氧化铵水溶液。将溶液在室温搅拌3小时, 然后用500 ml 水稀释。将所得白色固体过滤, 用水洗涤并干燥得到8.9g (89%) 化合物A。

B. 2-(4-溴-3-甲基苯基)𪗇恶唑

将化合物A (12g, 56 mmol) 和碳酸亚乙烯酯 (6.5g, 75.5 mmol) 在25g 多磷酸中的混合物在170℃加热3小时。然后将残余物加入到700 ml 水中, 用3×250 ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取液用水洗涤一次, 干燥并蒸发。将残余物在200g 硅胶上用二氯甲烷进行色谱纯化, 得到6.7g (50%) 化合物B, 为白色固体。

C. 2-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]𪗇恶唑

将化合物B (6.5g, 27.3 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (9.72g, 54.6 mmol) 和过氧化苯甲酰 (250 mg) 在250 ml 四氯化碳中的混合物回流8小时, 同时用日光灯照射该溶液。然后将混合物冷却并过滤, 将滤液浓缩, 得到10g 淡黄色固体, 将其不经进一步纯化, 用于下面步骤。

D. 2-溴-5-(2-𪗇恶唑基)苯甲醛

氩气下, 向7g 化合物C粗产品在15 ml 无水二甲基亚砷中的溶液中加入5.5g 无水三甲胺N-氧化物 (制备方法见Soderquist等人在Tel. Letters., 27, 3961 (1986) 中所述), 并将混合物在55℃搅拌6小时。然后将混合物冷却, 加至150 ml 冰/水中, 并用3×100 ml 乙酸乙

酯提取。将合并的有机提取液用100ml 盐水洗涤一次，干燥并蒸发。将残余物在300ml 硅胶上用己烷/乙酸乙酯8:1进行色谱纯化，得到2.2g(两步收率46%) 化合物D，为白色固体。

E. N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -2'- 甲酰基-N-[(2- 甲氧基乙氧基) 甲基] -4'-(2- 恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 磺酰胺

氩气下，向2.3g(6mmol) 实施例1的化合物B和0.3g(0.26mmol) 四(三苯基膦)·钯(0) 在40ml 甲苯中的溶液中加入20ml 2M碳酸钠水溶液，接着加入1.0g(6.28mmol) 在20ml 95%乙醇中的化合物D。将混合物回流2小时，用100ml 水稀释，并用3×50ml 乙酸乙酯提取。将合并的有机提取液用100ml 盐水洗涤一次，干燥并蒸发。将残余物在200ml 硅胶上用己烷/乙酸乙酯1:1进行色谱纯化，得到1.69g(55%) 化合物E，为无色胶状物。

F. N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -2'- 甲酰基-4'-(2- 恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 磺酰胺

向1.68g(3.28mmol) 化合物E在30ml 95%乙醇中的溶液中加入30ml 6N盐酸水溶液，并回流1小时。然后将混合物浓缩，并用250ml 水稀释，并用3×50ml 乙酸乙酯提取。然后将合并的有机提取液用水洗涤一次，干燥并蒸发，得到1.46g(90%) 化合物F，为无色胶状物。

G. 2'-(氨基甲基) -N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -4'-(2- 恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 磺酰胺

向0.28g(0.66mmol) 化合物F在25ml 甲醇中的溶液中加入5g 乙酸铵和1g 3Å 分子筛，并在室温搅拌1小时。加入三乙氧基硼氢化钠(0.42g, 1.98mmol) ，并再将混合物搅拌45分钟。将溶液过滤，浓缩至10ml，用25ml 水稀释并用3×25ml 乙酸乙酯提取。然后将合并的

有机提取液用水洗涤一次，干燥并蒸发。将残余物在15g硅胶上用5%甲醇的二氯甲烷溶液进行色谱纯化，得到0.1g(36%)化合物G，为白色固体。

H. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-[(甲酰氨基)甲基]-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向0.06g(0.14mmol)化合物G在10ml二氯甲烷中的0℃的溶液中加入0.02g乙酸甲酸酐和0.02g三乙胺。将混合物缓慢温热至室温，并搅拌1小时。将混合物用10ml二氯甲烷稀释，用20ml 0.1N盐酸水溶液洗涤，然后用20ml水洗涤。将有机层干燥并蒸发。将残余物用反相制备HPLC纯化(采用30×500mm ODS S10柱，用56%溶剂B(90%甲醇，10%水，0.1%三氟乙酸)和44%溶剂A(10%甲醇，90%水，0.1%三氟乙酸)作洗脱剂)。收集合适的流份，用硫酸氢钠水溶液中和至pH7，并浓缩至10ml。然后用稀盐酸酸化至pH4，将白色固体过滤干燥，得到0.013g(21%)标题化合物。

M.p. 105-109°C.

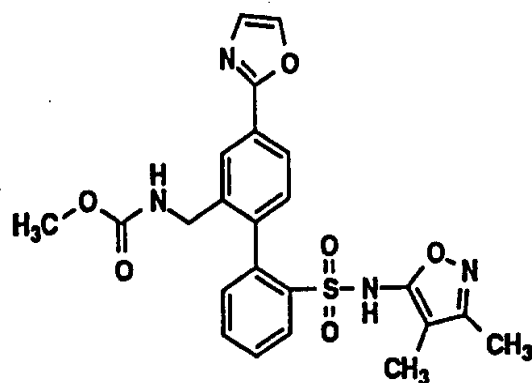
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.87 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.89 (ABq, $J = 4.1, 15.8$ Hz, 1H), 4.50 (ABq, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 7.03 - 7.93 (m, 10 H), 8.14 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.83, 10.90, 39.80, 108.68, 124.26, 124.95, 127.29, 128.18, 128.79, 129.77, 130.26, 130.26, 130.52, 132.19, 133.58, 137.44, 137.61, 138.42, 138.88, 139.58, 154.37, 161.53, 162.25.

实施例22

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-[(甲氧羰基)氨基]

甲基] - 4' - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺



A. N-((3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[(甲氧羰基)氨基]甲基]-4'-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向实施例21的化合物G(75mg, 0.18mmol)在3.5ml四氢呋喃中的溶液中加入三乙胺(35mg, 0.35mmol),接着加入氯甲酸甲酯(17mg, 0.18mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。再加入三乙胺(18mg, 0.18mmol)和氯甲酸甲酯(17mg, 0.18mmol),并再将反应混合物在40℃再搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩,并将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用42%溶剂A(10%甲醇,90%水,0.1%三氟乙酸)和58%溶剂B(90%甲醇,10%水,0.1%三氟乙酸)进行纯化,得到标题化合物(30mg,35%),为白色固体。

M.P.: 110-120℃(非晶态)

元素分析

$C_{23}H_{22}N_4O_6S \cdot 0.41H_2O$:

理论值:

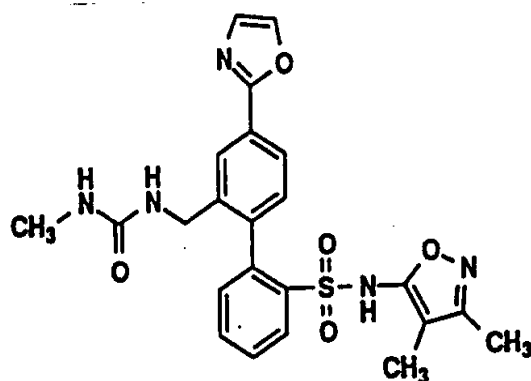
: C, 56.39; H, 4.69; N, 11.44; S, 6.54;
C, 56.11; H, 4.48; N, 11.19; S, 6.49.

实测值:

实施例23

N-[[2'-[[[3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]

-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]N'-甲脒



A. N-[[2'-[3,4-二甲基-5-异噁唑基]氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]N'-甲脒

向实施例21的化合物G(75mg, 0.18mmol)的四氢呋喃(7.1ml)液中加入异氰酸甲酯(71mg, 1.24mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用46%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸)和54%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸)进行纯化, 得到标题化合物(38mg, 45%), 为白色固体。

MP: >150℃, 分解

元素分析

C₂₃H₂₃N₅O₅S · 0.45H₂O

0.2CH₂Cl₂:

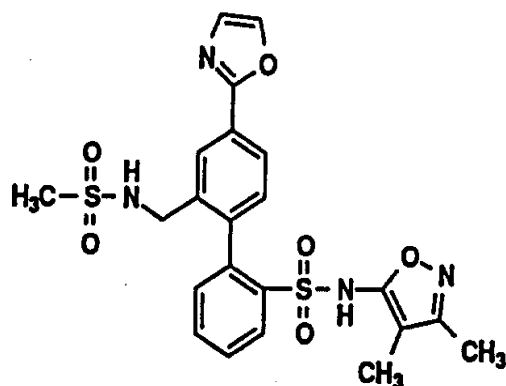
理论值: C, 55.00; H, 4.83; N, 13.82; S, 6.33;

实测值: C, 54.57; H, 4.58; N, 13.61; S, 5.95.

实施例24

N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基)-2'-[[(甲磺酰基) 氨基

] 甲基] - 4' - (2-噁唑基) [1,1' - 联苯] - 2-磺酰胺



A. N-(3,4- 二甲基- 5- 异噁唑基) - 2' - [[(甲磺酰基) 氨基
] 甲基] - 4' - (2-噁唑基) [1,1' - 联苯] - 2-磺酰胺

向在1.1ml 四氢呋喃中的实施例21的化合物G(75mg, 0.18mmol)
和三乙胺(54mg, 0.53mmol) 中加入甲磺酰氯(57mg, 0.5mmol) 。
将反应混合物于45℃搅拌2小时。将反应混合物浓缩并将溶液的pH用
碳酸氢钠溶液调至8。然后用冰乙酸酸化至pH5。将混合物用二氯甲烷
提取。将有机液浓缩，将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱
上用47%溶剂A(10%甲醇，90%水，0.1%三氟乙酸) 和53%溶剂B
(90%甲醇，10%，0.1%三氟乙酸) 进行纯化，得到标题化合物(
27g, 30%) ，为白色固体。

M.p. 110-120°C (非晶态) .

元素分析

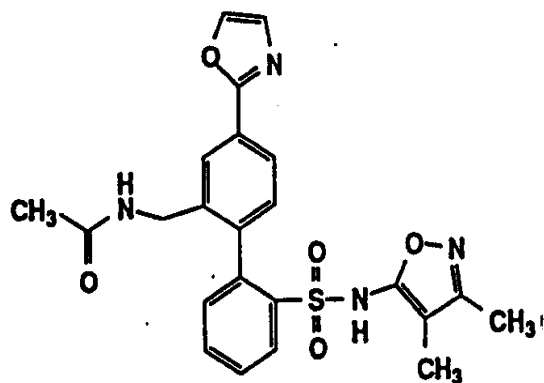
C₂₂H₂₂N₄O₆S₂ · 0.14CH₃COOH:

理论值: C, 52.37; H, 4.45; N, 10.96; S, 12.56;

实测值: C, 52.43; H, 4.37; N, 10.76; S, 12.11.

实施例25

N-[[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-噁唑基) [1,1'- 联苯] -2-基] 甲基] 乙酰胺



A. N-[[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-噁唑基) [1,1'- 联苯] -2-基] 甲基] 乙酰胺

向0.075g (0.177mmol) 实施例21的化合物G在10ml 二氯甲烷中的0℃溶液中, 加入0.019g (0.19mmol) 乙酸酐和0.019g三乙胺。然后将混合物缓慢热至室温。并搅拌1小时。将混合物用10ml 二氯甲烷稀释, 并用20ml 0.1N盐酸水溶液洗涤, 尔后用20ml 水洗涤, 将有机层干燥并蒸发。将残余物用反相制备HPLC纯化(采用30×500mm ODS S10柱, 用58%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 和42%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 作洗脱剂) 。收集合适的流份, 用硫酸氢钠水溶液中和至pH7, 并浓缩至10ml, 然后用稀盐酸酸化至pH4, 将白色固体过滤干燥, 得到0.041g(50%) 标题化合物。

M.p. 105-107°C.

元素分析

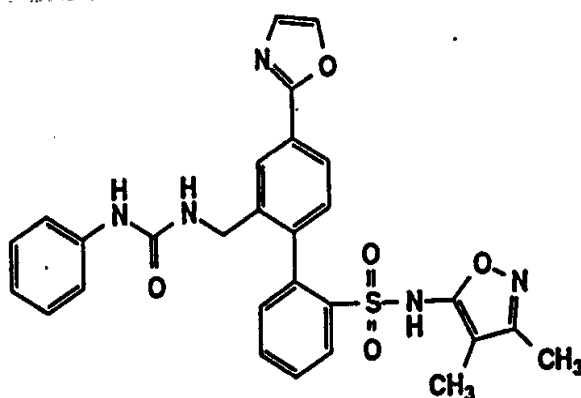
C₂₃H₂₂N₄O₅S. 0.42 H₂O:

理论值: : C, 58.27; H, 4.86; N, 11.82; S, 6.76;

实测值: C, 58.38; H, 4.71; N, 11.71; S, 6.93.

实施例26

N-[[2'-[[3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-基] 甲基] N'-苯基脲



A. N-[[2'-[[3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-基] 甲基] N'-苯基脲

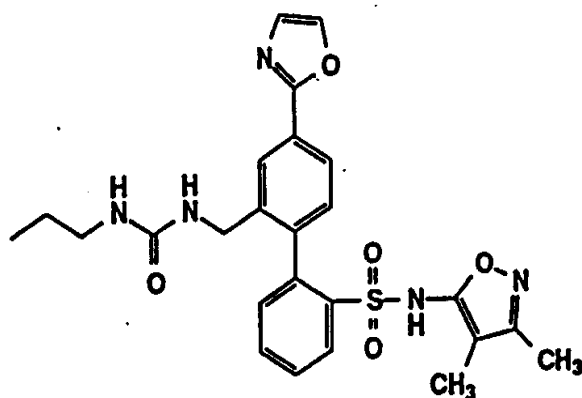
向实施例21的化合物G(25mg, 0.059mmol) 的四氢呋喃(3ml)
液中加入苯基异氰酸酯(56mg, 0.47mmol) 。将反应混合物在室温搅
拌过夜并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用33
%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 和67%溶剂B(90%
甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物(18mg,
56%) , 为白色固体。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.99 -
4.38 (m, 2H), 6.06 (s, br, 1H), 6.91 - 8.03 (m,
15H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 7.60, 11.81, 42.65, 109.39,
119.92, 123.29, 124.13, 127.10, 128.26, 129.61,
130.68, 130.79, 132.96, 134.80, 137.72, 139.56,
140.00, 140.25, 140.43, 155.63, 156.58.

实施例21

N-[[[2'-[[[3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]N'-丙基脲



A. N-[[[2'-[[[3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]N'-丙基脲

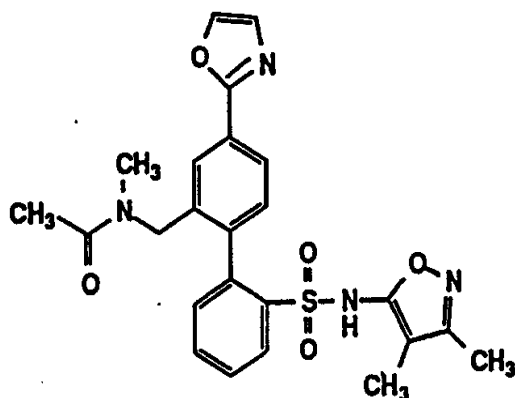
向实施例21的化合物G(20mg, 0.047mmol)的四氢呋喃(3ml)液中加入丙基异氰酸酯(36mg, 0.424mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜并浓缩。将残余物在硅胶上用100:4.5二氯甲烷/甲醇进行色谱纯化, 得到淡黄色固态标题化合物(16mg, 61%)。

^1H NMR (CD_3OD): δ 0.89 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.06 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 7.10-8.12 (m, 9H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 6.57, 10.58, 11.62, 24.37, 42.91, 124.83, 125.06, 127.97, 129.10, 129.62, 130.34, 131.67, 133.11, 133.74, 139.83, 140.44, 140.87, 141.24, 141.96, 160.91, 162.99, 163.42.

实施例28

N-[[2'-[[[3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N-甲基乙酰胺



A. N-[[2'-[[[3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N-甲基乙酰胺

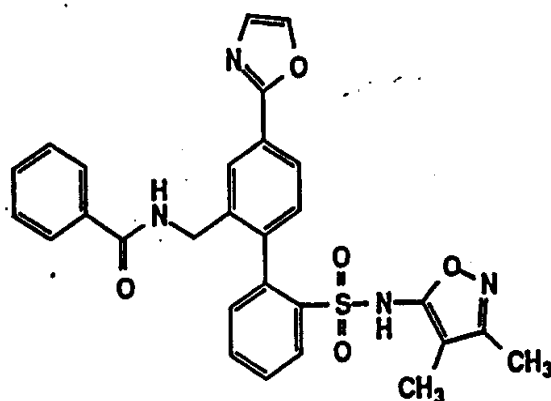
向实施例21的化合物F(0.15g, 0.35mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中加入甲胺(33%无水乙醇溶液, 0.13ml, 1.06mmol)、冰乙酸(0.12g, 2mmol)和1g 3Å分子筛。将混合物在室温搅拌1小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.22g, 1.06mmol), 并搅拌过夜。然后将溶液过滤, 用水洗涤一次, 干燥并蒸发。将这样得到的残余物溶于10ml二氯甲烷中, 加入0.072g(0.70mmol)乙酸酐和0.071g(0.70mmol)三乙胺。将混合物在室温搅拌16小时并蒸发。将残余物用反相制备HPLC纯化(采用30×500mm ODS S10柱, 用58%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸)和42%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%

三氟乙酸) 作洗脱剂)。收集合适的流份, 用碳酸氢钠水溶液中和至 pH7, 并浓缩至10ml。然后用冰乙酸酸化至pH4, 将白色固体过滤并干燥, 得到0.069g(41%) 标题化合物, 为淡黄色固体。

M.P. : 105-115℃。

实施例29

N-[[2'-[[3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2-噁唑基) [1,1'-联苯]-2-基] 甲基] 苯甲酰胺



A. N-[[2'-[[3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2-噁唑基) [1,1'-联苯]-2-基] 甲基] 苯甲酰胺

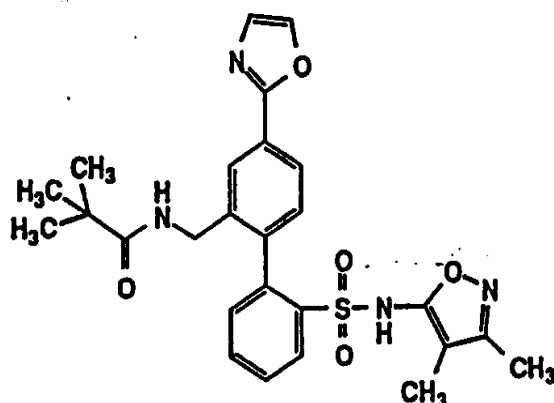
向实施例21的化合物G(70mg, 0.17mmol) 和苯甲酰氯(23mg, 0.17mmol) 的二氯甲烷(3.3ml) 液中加入三乙胺(37mg, 0.36mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用33%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 和67%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物(30mg, 34%), 为白色固体。

M.p. 128-135℃ (非晶态)

¹H NMR (CDCl₃): δ1.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.16-4.76 (m, 2H), 7.13-8.13 (m, 14H).

实施例30

N-[[2'-[[3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-基] 甲基] -2,2-二甲基
丙酰胺



A. N-[[2'-[[3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-基] 甲基] -2,2-二甲基
丙酰胺

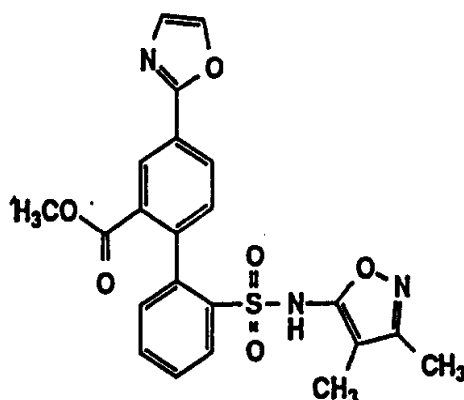
向实施例21的化合物G(105mg, 0.25mmol) 和三甲基乙酰胺(30mg, 0.25mmol) 的二氯甲烷(4.9ml) 液中加入三乙胺(55mg, 0.54mmol))。将反应混合物在室温搅拌过夜并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用33%溶剂A(10%甲醇, 90% 水, 0.1%三氟乙酸) 和67%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物(52mg, 34%) , 为白色固体。

M.p. 122-128°C

¹H NMR (CDCl₃): δ1.18 (s, 9H), 1.93 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.96-4.46 (m, 2H), 7.24-8.05 (m, 9H).

实施例31

2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 甲酸甲酯



A. 2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 甲酸

向实施例21的化合物F(2.20mg, 5.20mmol) 和氨基磺酸(1.01g, 10.39mmol) 的0℃的THF(52ml) 液中加入冰冷却的在52ml 水中的次氯酸钠(940mg, 10.39mmol) 。将混合物在0℃搅拌2分钟, 然后用150ml 二氯甲烷稀释。将有机液分离, 用盐水洗涤并浓缩。将残余物用制备HPLC在 ODS S10柱上用43%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 和57%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物(503mg, 22%) , 为白色固体。

B. 2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 甲酸甲酯

向0℃的化合物A(258mg, 0.59mmol) 的THF(5.9ml) 液中加入1,1'- 羰基二咪唑(209mg, 1.29mmol) 。在室温搅拌1小时后, 加入

1ml 甲醇，并将反应混合物在室温搅拌过夜再加入3ml 甲醇并将混合物在50℃再加热1小时。冷却至室温后，加入10ml 0.5N HCl 水溶液，并搅拌10分钟。加入60ml 乙酸乙酯，并将有机液体分离并用盐水洗涤，干燥并浓缩。将残余物用制备HPLC在 ODS S10柱上用34%溶剂A(10% 甲醇，90%水，0.1%三氟乙酸)和66%溶剂B(90%甲醇，10%水，0.1%三氟乙酸)进行纯化，得到标题化合物(98mg, 31%)，为白色固体。

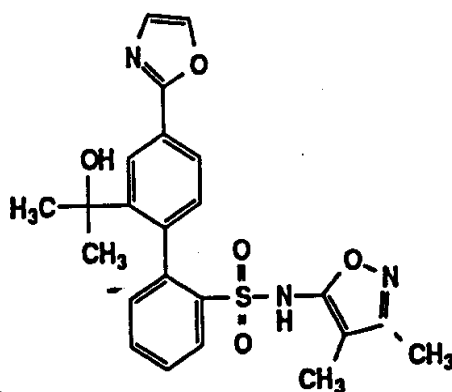
M.p. 106-112°C (非晶态)。Rf=0.54, 硅胶

20:1 二氯甲烷/甲醇

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.27-8.62 (m, 10H).

实施例32

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-(1-羟基-1-甲基乙基)-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-(1-羟基-1-甲基乙基)-4'-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向0℃的实施例31的标题化合物(87mg, 0.19mmol)的THF(1.9ml)液中加入溴化甲基镁(1.4M, 甲苯/THF 75:25中, 0.43ml, 0.60mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10分钟, 并在室温搅拌3小时。再加入溴化甲基镁(1.4M, 在甲苯/THF 75:25中, 0.069ml, 0.096mmol), 并再搅拌10分钟。将反应混合物用冰水和乙酸(45mg, 0.77mmol)急冷, 并搅拌10分钟。将混合物用乙酸乙酯提取, 并将有机提取液用盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物用制备HPLC在ODS S10柱上用37%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸)和63%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸)进行纯化, 得到标题化合物(40mg, 46%), 为白色固体。

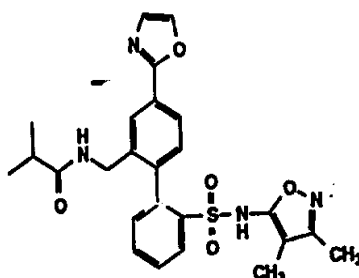
M.p. 112-118°C (非晶态)。Rf=0.27, 硅胶

20:1 二氯甲烷/甲醇

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 7.11-8.08 (m, 10H).

实施例33

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-2-甲基丙酰胺



A. N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-2-甲基丙酰胺

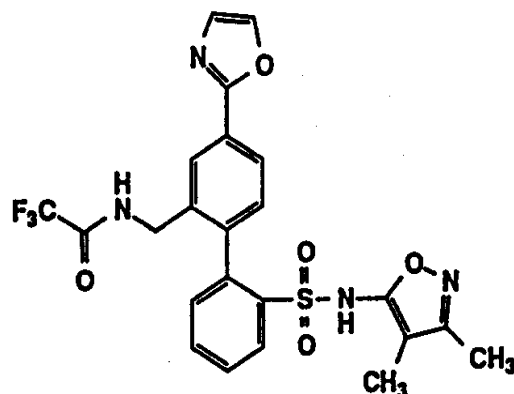
向实施例21的化合物G(70mg, 0.17mmol) 和异丁酰氯(18mg, 0.17mmol) 二氯甲烷(3.3ml) 液中加入三乙胺(37mg, 0.36mmol) 。将反应混合物在室温搅拌2小时并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用38%溶剂A(10%甲醇, 90% 水, 0.1%三氟乙酸) 和62%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物(36mg, 44%) , 为白色固体。

M.p. 112-120°C (非晶态) . Rf=0.31, 硅胶-
20:1 二氯甲烷/甲醇

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13 (m, 6H), 1.93 (s, 3H),
2.19 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 4.04-4.43 (m, 2H),
6.56-8.40 (m, 11H).

实施例34

N- [[2'- [[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基]
-4-(2- 恶唑基) [1,1'- 联苯] -2- 基] 甲基] -2,2,2- 三氟
乙酰胺



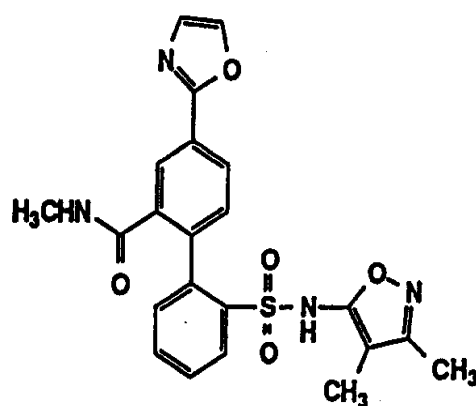
A. N-[[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2-基] 甲基] 2,2,2- 三氟乙酰胺

向实施例21的化合物G(40mg, 0.094mmol) 的二氯甲烷(1.9ml) 液中加入三乙胺(19mg, 0.19mmol) 。接着加入三氟乙酸酐(20mg, 0.094mmol) 。将反应混合物在室温搅拌2小时并浓缩。将残余物用制备HPLC在30×500mm ODS S10柱上用37%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 和63%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物(20mg, 41%) , 为白色固体。M.P: 112-120℃(非晶态) 。 R_f =0.31, 硅胶, 20:1二氯甲烷/ 甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.94 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.03-4.56 (m, 2H), 7.06-8.06 (m, 10H).

实施例35

N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -2'-[(甲氨基) 羰基] -4'-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2-磺酰胺



A. N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -2'-[(甲氨基) 羰基] -4'-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2-磺酰胺

向0℃的实施例31的化合物A(124mg, 0.28mmol)的THF(2.8ml)液中加入1,1'-羰基二咪唑(101mg, 0.62mmol)。在室温搅拌2小时后,加入1ml甲胺(40%,在水中)。并将反应混合物在室温搅拌3小时。加入10ml 1N HCl,并搅拌3分钟。将混合物用50ml 乙酸乙酯提取,将有机提取液用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物溶于3ml 饱和碳酸氢钠水溶液中,并过滤。将滤液用硫酸氢钠酸化至pH<5,然后过滤,得到白色固态标题化合物(80mg, 63%)。

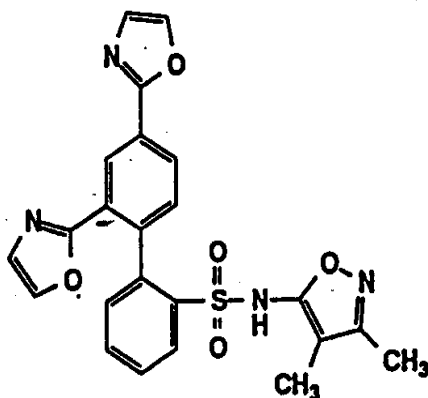
M.p. 122-131°C.

Rf=0.11, 硅胶, 20:1 二氯甲烷/甲醇

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.89 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.76 (d, J=3.5Hz, 3H), 6.53-8.16 (m, 11H).

实施例36

N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2',4'-二(2-恶唑基)
[1,1'-联苯]-2-磺酰胺



A. 2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)[(2-甲基乙氧基)甲基]氨基]磺酰基]-4-(2-恶唑基)[1,1'-联苯]-2-甲酸

向实施例21的化合物E(525mg, 1.03mmol)和氨基磺酸(199mg, 2.05mmol)的0℃的THF(14.7mmol)液中加入冰冷却的在14.7ml水中的次氯酸钠(186mg, 2.05mmol)。将混合物在0℃搅拌2分钟,然后用100ml二氯甲烷稀释。将有机液体分离,并用盐水洗涤。干燥并浓缩得到化合物A,为胶状物,将其不经进一步纯化直接使用。

B. 2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基) [(2-甲基乙氧基) 甲基] 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-甲酰氯

向化合物A和0.026ml DMF的二氯甲烷液中加入草酰氯(2M, 二氯甲烷中, 1.3ml, 1.26mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,并浓缩,得到化合物B。

C. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) -N-[(2-甲基乙氧基) 甲基] -2',4'-二(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

将化合物B、1H-1,2,3-三唑(71mg, 1.03mmol)和碳酸钾(936mg, 6.8mmol)在4.1ml环丁砜中的混合物在140℃加热3小时。将混合物用100ml乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用50:70:0.1己烷/乙酸乙酯/三乙胺进行色谱纯化,得到化合物C。

D. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) -2',4'-二(2-恶唑基) [1,1'-联苯] -2-磺酰胺

向化合物C的10ml 95%乙醇液中加入10ml 6N HCl。将混合物回流1小时并浓缩。将残余物用碳酸氢钠中和至pH~5,并用乙酸乙酯提取。将有机提取液用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物用制备HPLC在ODS S10柱上用35%溶剂A(10%甲醇,90%水,0.1%三氟乙酸)和65%溶剂B(90%甲醇,10%水,0.1%三氟乙酸)进行纯化,得到标题化合物(56mg, 四步收率12%),为白色固体。

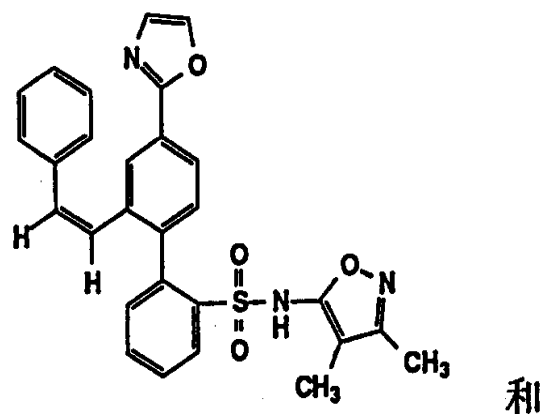
M. P. : 108-130 °C (非晶态) 。 $R_f=0.30$, 硅胶

20:1 二氯甲烷 / 甲醇

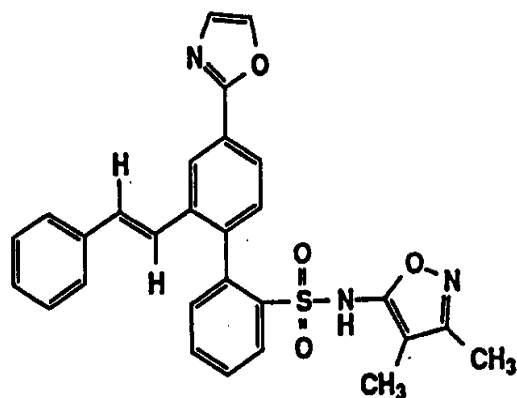
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H),
7.02-9.61 (m, 12H).

实施例37和38

(Z) - N - (3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 4' - (2-恶唑基)
) - 2' - (2-苯基乙烯基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺



(E) - N - (3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 4' - (2-恶唑基)
) - 2' - (2-苯基乙烯基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺



A. (Z)-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲基乙氧基)甲基]-4'-(2-恶唑基)-2'-(2-苯基乙烯基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

和

B. (E)-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-N-[(2-甲基乙氧基)甲基]-4'-(2-恶唑基)-2'-(2-苯基乙烯基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向-18℃的氯化苄基三苯基磷(300mg, 0.77mmol)的THF(7.7ml)液中加入正丁基锂(2M, 在戊烷中, 0.39ml, 0.78mmol)。除去冷却浴, 并将混合物于室温搅拌45分钟, 然后再冷却至-18℃。在-18℃加入实施例21的化合物E(304mg, 0.59mmol), 然后将反应混合物在室温搅拌2.5小时。加入10ml水和40ml乙酸乙酯。将有机液体分离并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物在硅胶上用2:1己烷/乙酸乙酯进行色谱纯化, 得到化合物A和化合物B的混合物。

C. (Z)-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(2-恶唑基)-2'-(2-苯基乙烯基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

和

D. (E)-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4'-(2-恶唑基)-2'-(2-苯基乙烯基)[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

向化合物A和B的6ml 95%乙醇溶液中加入6ml 6N盐酸水溶液, 并回流1小时。将反应混合物浓缩, 并加入80ml乙酸乙酯。将有机液体分离, 并用盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残余物用制备HPLC在ODS S10柱上用22%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸)和78%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸)进行纯化, 得到化合物C, 即实施例37的标题化合物(73mg, 两步收率19%), 为白色固体。M.P.: 102-109℃(非晶态), $R_f=0.32$ (硅胶, 20:1二氯甲烷/

甲醇)。

将HPLC柱再用同样溶剂洗脱, 得到混合物, 将其在硅胶上用100:2二氯甲烷/甲醇进行色谱纯化, 得到化合物D, 即实施例38的标题化合物(27mg, 两步收率1%), 为淡黄色固体。

M.P.: 109-116℃(非晶态), $R_f=0.32$ (硅胶, 20:1二氯甲烷/甲醇)。

^1H NMR (CDCl_3) (实施例37标题化合物)

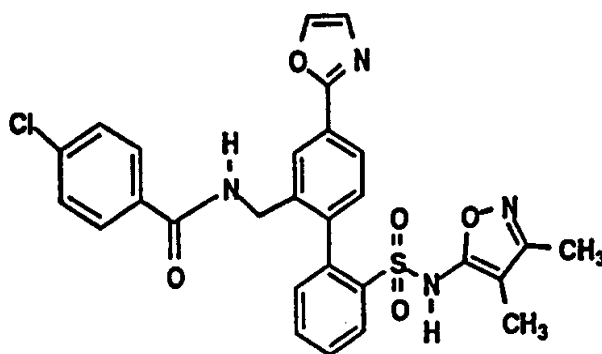
δ 1.86 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 6.38-6.51 (m, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 6.60-7.98 (m, 15H).

^1H NMR (CDCl_3) (实施例38标题化合物)

δ 1.74 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 6.72-7.10 (m, $J=16.4\text{Hz}$, 2H), 7.17-7.98 (m, 15H).

实施例39

4-氯-N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]苯乙酰胺



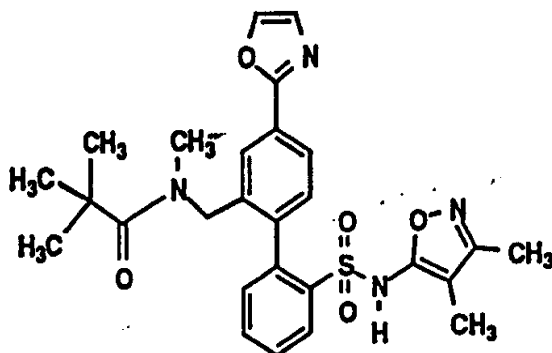
A. 4-氯-N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]苯乙酰胺

向实施例21的化合物G(0.20g, 0.47mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中加入0.082g(0.47mmol)氯代苯甲酰氯和0.104g(1.03mmol)三乙胺。然后将混合物在室温搅拌16小时并蒸发。将残余物用反相制备HPLC纯化(采用30×500mm ODS S10柱, 用79%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸)和21%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸)作洗脱剂)。收集合适的流份, 用碳酸氢钠水溶液中和至pH7, 并浓缩至10ml, 然后用冰乙酸酸化至pH4, 将白色固体过滤干燥, 得到0.033g(12.5%)标题化合物, 为白色固体。

M.P.: 130-134℃。

实施例40

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基]磺酰基]-4-(2-噁唑基)[1,1'-联苯]-2-基]甲基]-N,2,2-三甲基丙酰胺



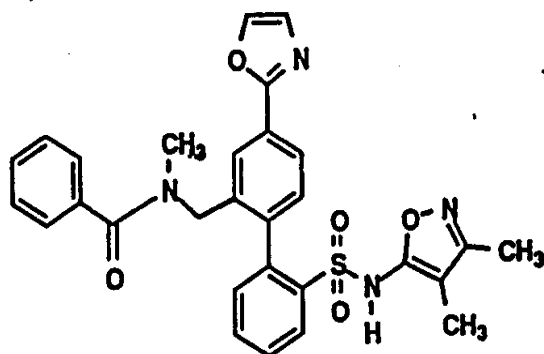
A. N-[[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-噁唑基) [1,1'- 联苯] -2-基] 甲基] -N,2,,2- 三甲基丙酰胺

向0.25g(0.59mmol) 实施例28中制备化合物A时形成的中间体的二氯甲烷(10ml) 溶液中加入0.078g(0.65mmol) 新戊酰氯和0.131g(1.30mmol) 三乙胺。然后将混合物在室温搅拌16小时并蒸发。将残余物用反相制备HPLC纯化(采用30×500mm ODS S10柱, 用75%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 和25%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 作洗脱剂)。收集合适的流份, 用碳酸氢钠水溶液中和至pH7, 并浓缩至10ml, 然后用硫酸氢钠水溶液酸化至pH4, 将白色固体过滤干燥, 得到0.036g(12%) 标题化合物, 为白色固体。

M. p. : 125-130℃

实施例41

N-[[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-噁唑基) [1,1'- 联苯] -2-基] 甲基] -N- 甲基苯甲酰胺

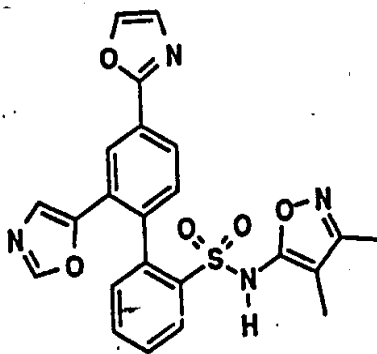


A. N-[[2'-[[(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'- 联苯] -2-基] 甲基] -N- 甲基苯甲酰胺

向0.25g(0.59mmol) 实施例28中制备化合物A时形成的中间体的二氯甲烷(10ml) 溶液中加入0.10g(0.71mmol) 苯甲酰氯和0.13g(1.3mmol) 三乙胺。然后将混合物在室温搅拌16小时并蒸发。将残余物用反相制备HPLC纯化(采用30×500mm ODS S10柱, 用68%溶剂B(90%甲醇, 10%水, 0.1%三氟乙酸) 和32%溶剂A(10%甲醇, 90%水, 0.1%三氟乙酸) 作洗脱剂)。收集合适的流份, 用碳酸氢钠水溶液中和至pH7, 并浓缩至10ml, 然后用碳酸氢钠水溶液酸化至pH4, 将白色固体过滤干燥, 得到0.075g(23%) 标题化合物, 为白色固体。
M. p.: 132-140℃

实施例42

N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -2'-恶唑基-5-基-4'-恶唑基-2-基-[1,1'- 联苯] -2-磺酰胺



A. N-(3,4- 二甲基-5- 异恶唑基) -N-[(2- 甲氧基乙氧基) 甲基] -2'-恶唑基-5-基-4'-恶唑基-2-基-[1,1'- 联苯] -2-磺酰胺

将实施例21的化合物F(300mg, 0.57mmol) 、甲苯磺酰基甲基肼

(112mg, 0.57mmol) 和碳酸钾(95mg, 0.69mmol) 的4ml 甲醇溶液回流2小时。冷却至室温后, 将反应混合物在Celite[®] 上预吸附, 并将所得粉末载于2.5×20cm 硅胶柱上。用200ml 乙酸乙酯: 己烷50:50 以乙酸乙酯10%的间隔进行梯度洗脱。浓缩纯流份, 得到96mg (30%) 化合物A, 为淡黄色油状物。

B. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2'-恶唑基-5-基-4'-恶唑基-2-基-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺

将化合物A(90mg, 0.16mmol), 6N HCl(1.6ml) 和乙醇(1.6ml) 的混合物回流 2.5 小时。冷却至室温后, 真空除去溶剂, 并将残余物在乙酸乙酯(75ml) 和饱和氯化铵溶液(50ml) 之间分配。将有机层用水(50ml) 和盐水(50ml) 洗涤。干燥(MgSO₄) 并浓缩得到粉红色固体。试图将该固体溶于饱和NaHCO₃ 溶液中, 但未成功, 将所得悬浮液过滤, 并用水充分洗涤。高真空干燥, 得到30mg (41%) 标题化合物, 为淡粉红色固体。

Mp 212-218 °C. (分解)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.56 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 7.21 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.92 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.32 s, 2H), 8.34 (s, 1H).

其它本发明的目标化合物包括下列化合物:

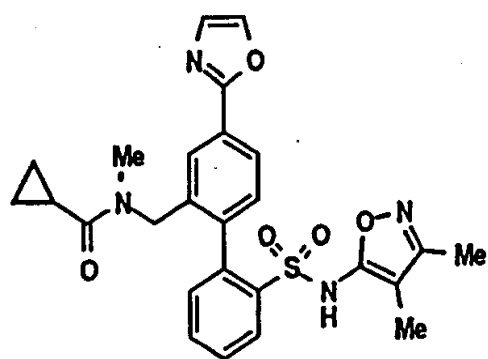
1. N-[[2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基] -4-(2-恶唑基) [1,1'-联苯]-2-基] 甲基]-N-甲基环丙酰胺;

2. N-[[2'-[[(3,4-二甲基-5-异恶唑基) 氨基] 磺酰基

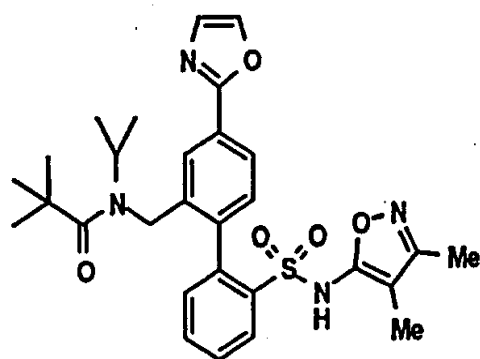
-] - 4 - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-基] 甲基] - 2,2-二甲基-N-(1-甲基乙基) 丙酰胺;
3. N-环丙基-N-[[2'-[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基] - 4 - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-基] 甲基] - 2,2-二甲基丙酰胺;
4. N-[[2'-[[(3,4-二甲基-5-异噁唑基) 氨基] 磺酰基] - 4 - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-基] 甲基] - 2,2-二甲基-N-(2,2,2-三氟乙基) 丙酰胺;
5. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 2'-[2-(1-甲基乙基) - 5-噁唑基] - 4' - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
- ;
6. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 2' - (4-噁唑基) - 4' - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
7. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 2' - [2-(1-甲基乙基) - 4-噁唑基] - 4' - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
- ;
8. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 4' - (2-噁唑基) - 2' - (2-噁唑基甲基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
9. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 4' - (2-噁唑基) - 2' - [[5-(1-甲基乙基) - 2-噁唑基] 甲基] [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
10. N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 4' - (2-噁唑基) - 2' - [[4-(1-甲基乙基) - 2-噁唑基] 甲基] [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
11. (E) - N-(3,4-二甲基-5-异噁唑基) - 2' - (4-甲基-2-戊烯基) - 4' - (2-噁唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;

12. (Z) - N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-(4-甲基-2-戊烯基) - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
13. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-(4-甲基戊烯基) - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
14. 反-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-[[2-(1-甲基乙基)环丙基]甲基] - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
15. 顺-N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-[[2-(1-甲基乙基)环丙基]甲基] - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
16. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 4'-(2-恶唑基) [1,1':2',1''-三联苯] - 2-磺酰胺;
17. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 3''-(1-甲基乙基) - 4'-(2-恶唑基) [1,1':2',1''-三联苯] - 2-磺酰胺;
18. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 4''-(1-甲基乙基) - 4'-(2-恶唑基) [1,1':2',1''-三联苯] - 2-磺酰胺;
19. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-[(2-甲基丙氧基)甲基] - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺;
20. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-[2-(1-甲基乙氧基)乙基] - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺, 和
21. N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基) - 2'-[2-[(1-甲基乙基)磺酰基]乙基] - 4'-(2-恶唑基) [1,1'-联苯] - 2-磺酰胺。

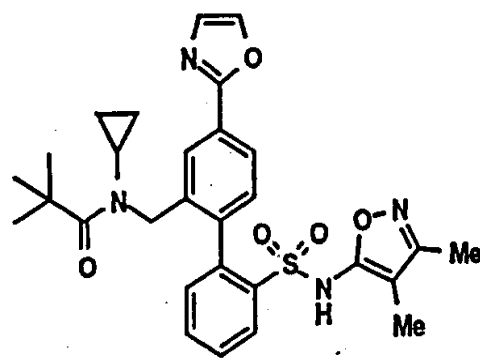
以上化合物对应(按编号)于下列结构:



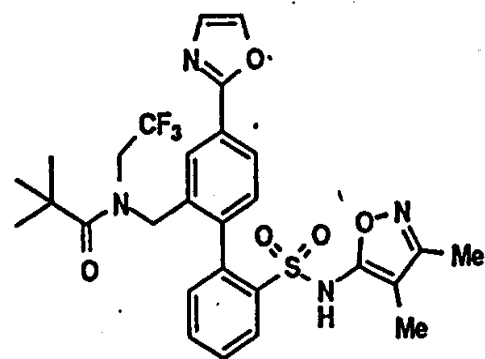
1



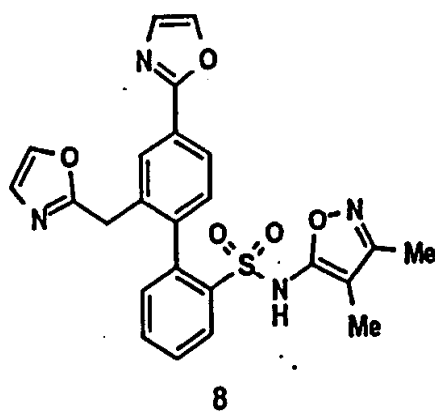
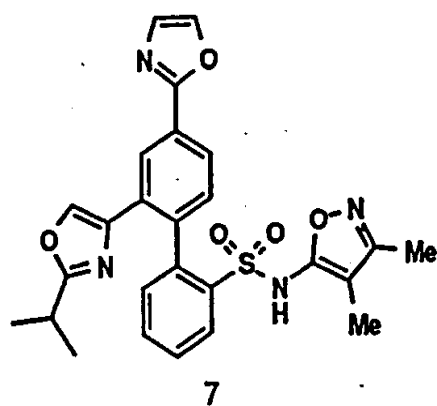
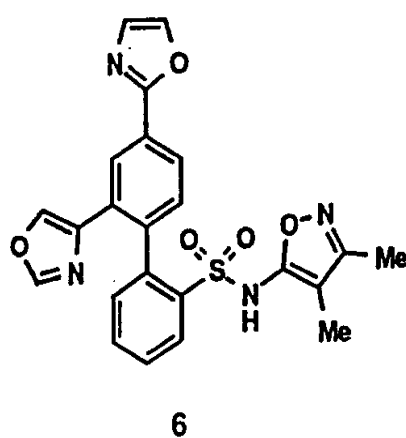
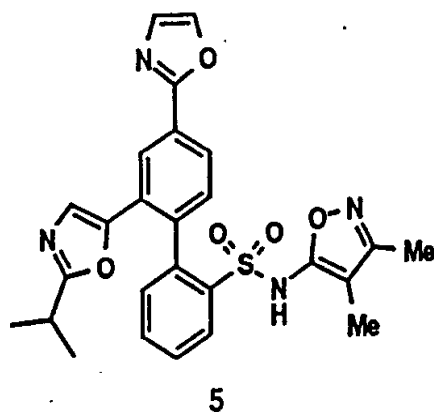
2

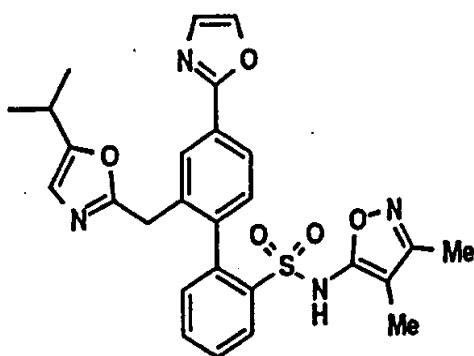


3

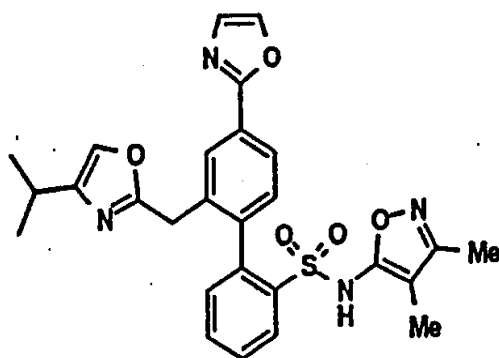


4

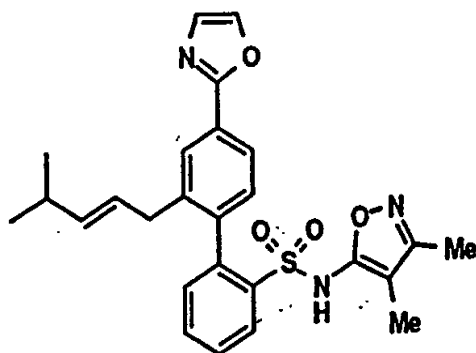




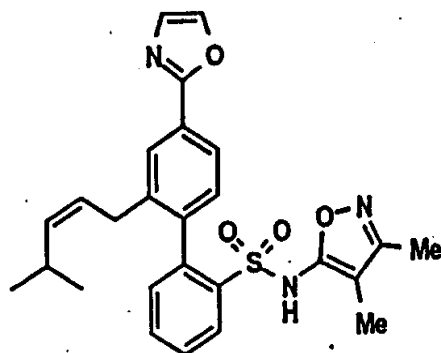
9



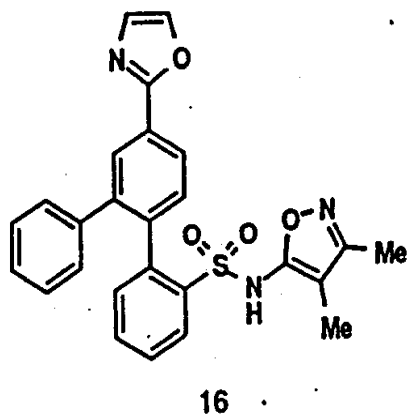
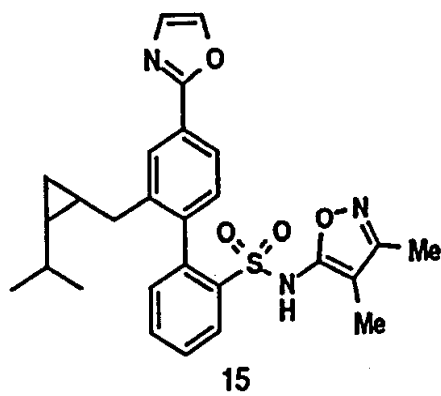
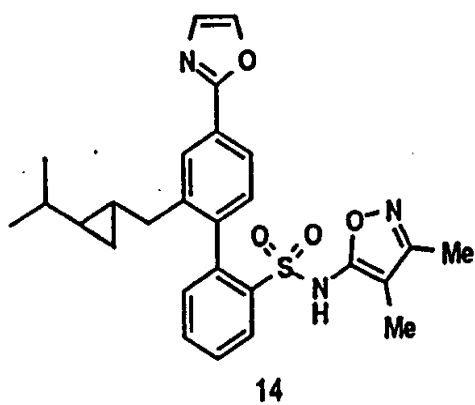
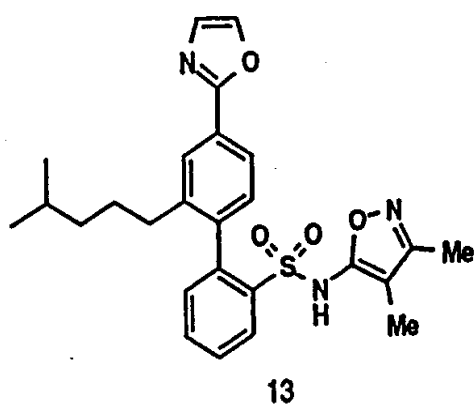
10

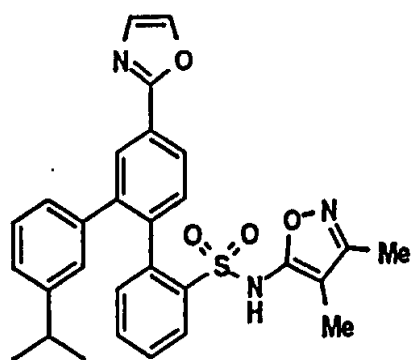


11

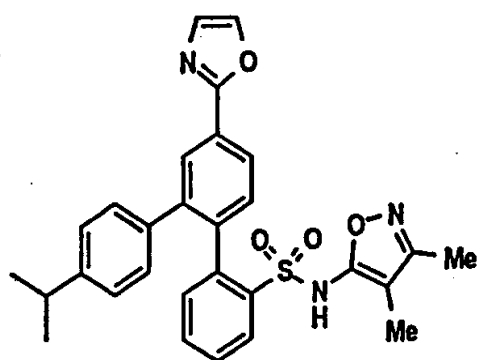


12

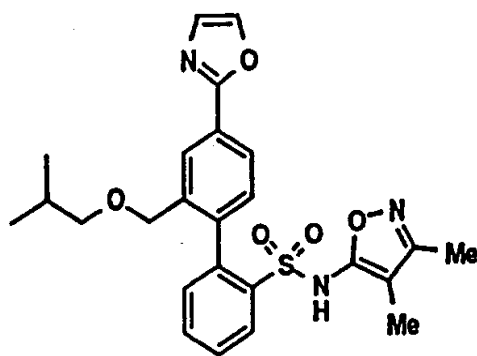




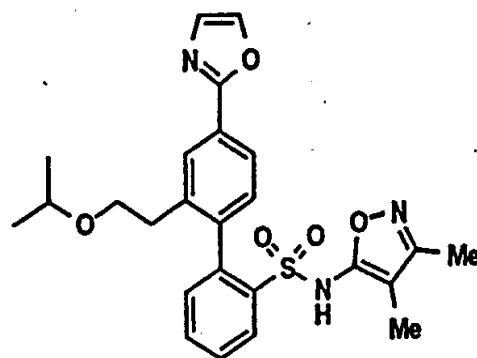
17



18



19



20

