

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C311/58

C07C335/42

C07D295/135 A61K 31/64

A61K 31/17

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94119386.1

[45]授权公告日 2000 年 7 月 12 日

[11]授权公告号 CN 1054372C

[22]申请日 1994.12.5 [24]颁证日 2000.4.28

[21]申请号 94119386.1

[30]优先权

[32]1993.12.7 [33]DE [31]P4341655.1

[73]专利权人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 H·恩格勒特 D·马尼亚 J·哈通

H·戈盖勒恩 J·凯瑟

[56]参考文献

DE1518879 1974. 6.12

审查员 陈 矛

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 黄泽雄

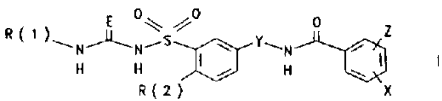
权利要求书 5 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 氨基取代的苯磺酰脲和 - 硫脲、其制法和
药用

[57]摘要

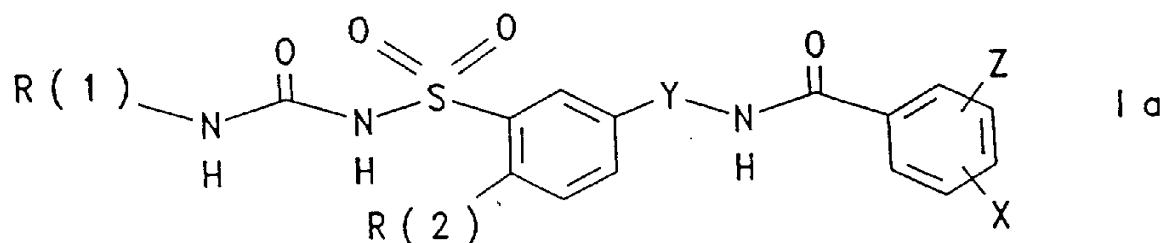
本发明叙述了式 I 的氨基取代的苯磺酰脲和苯磺酰
硫脲的特点、制备方法以及

式 I 化合物用于治疗心律失常和阻止因心律失常而
造成的突发性心跳停止致死、并作为抗心律失常药的药
用。这些化合物特别适于因心律失常而造成冠状血 管
狭窄的药用,如心绞痛或急性心绞痛。

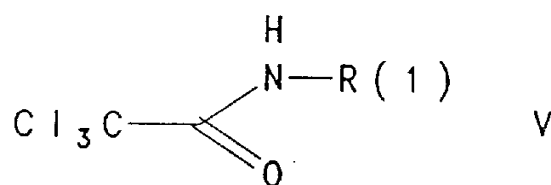


ISSN 1008-4274

(c) 苯磺酰脲 Ia 的制备是在碱的存在下,

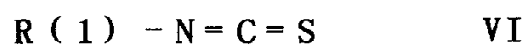
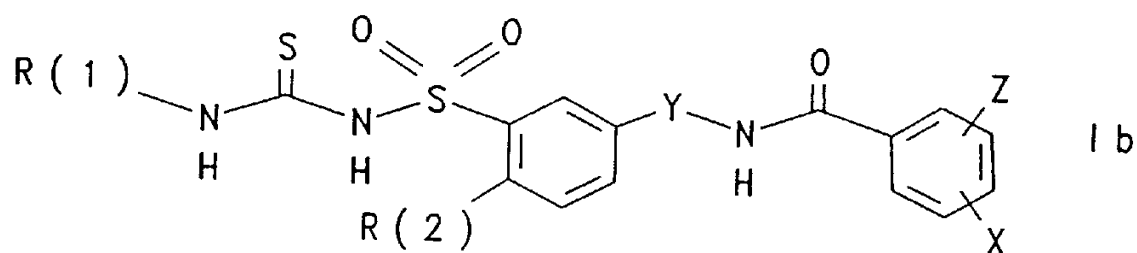


由芳香族苯磺酰胺 II 或其盐 III 与式 V 的 R(1) - 取代的三氯乙酰胺反应制备的,

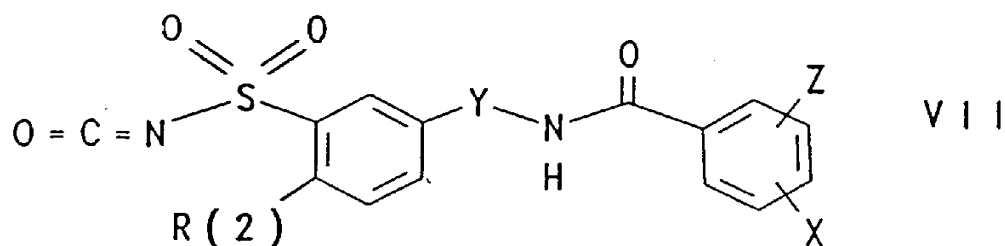


或

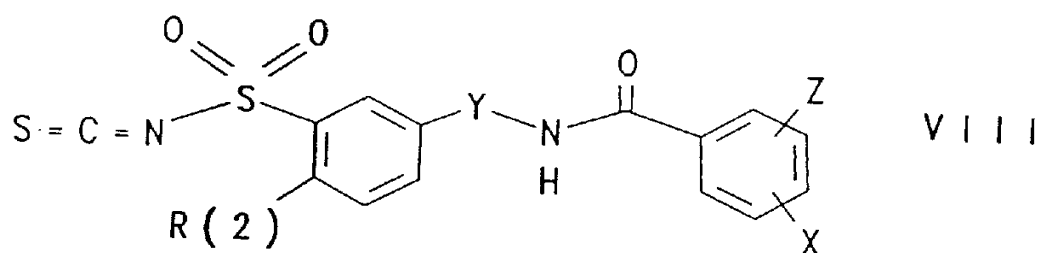
(d) 苯磺酰硫脲 Ib 可由苯磺酰胺 II 或其盐 III 与 R(1) - 取代的硫代异脲酸酯 VI 反应而制得,



(e) 苯磺酰脲 Ia 由式 R(1) - NH₂ 的胺与式 VII 的苯磺酰异脲酸酯反应制得



(f) 苯磺酰硫脲 Ib 可由式 R(1) - NH₂ 的胺与式 VIII 的苯磺酰硫代异氰酸酯反应制得,



3. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其生理耐受盐的用途, 用于制备治疗心律失常药物。

4. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其生理耐受盐的用途, 用于制备预防或治疗心绞痛的药物。

5. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其生理耐受盐的用途, 用于制备预防或治疗心肌梗塞的药物。

6. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其生理耐受盐的用途, 用

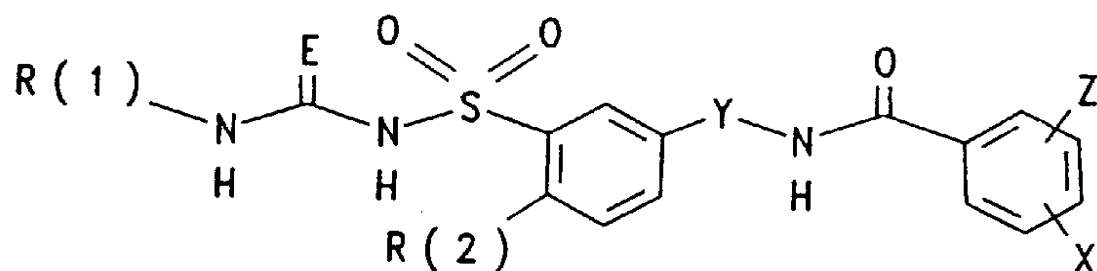
于制备预防或治疗心脏缺血状态的药物。

7. 药品，其特征是，含有效量的权利要求 1 所述的式 I 化合物或其生理耐受盐。

说明书

氨基取代的苯磺酰脲和—硫脲、其制法和药用

本发明涉及取代的苯磺酰脲和—硫脲 I



式中

R (1) 为氢、 (C_1-C_6) —烷基、 $(CH_2)_r-C_pF_{2p+1}$ 、 (C_3-C_6) —环烷基、 (C_1-C_2) —烷基— (C_3-C_5) —环烷基或 (C_2-C_6) —烯基；

r 为 0、1、2、3、4 或 5

p 为 1、2、3、4、5 或 6；

R (2) 为 NR (3) R (4)；

R (3) 和 R (4) 共同为 $(CH_2)_{2-7}$ —链，当链长为 4—7

时，一个 CH_2 —基可被氧、硫或 NR (5) 替代，其中在 NR (3) R (4) 的 N —原子与氧、硫或 NR (5) 之间至少有 1 个 CH_2 —基；或

R (3)、 R (4)、 R (5) 各自独立为氢、 $(\text{C}_1—\text{C}_6)$ —烷基、 $(\text{CH}_2)_r—\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$ ， $(\text{C}_3—\text{C}_6)$ —环烷基， $(\text{C}_1—\text{C}_2)$ —烷基— $(\text{C}_3—\text{C}_5)$ —环烷基或 $(\text{C}_2—\text{C}_6)$ —烯基；

r 为 0、1、2、3、4 或 5

p 为 1、2、3、4、5 或 6；

E 为氧或硫；

Y 为式— $[\text{CR} (6)_2]_n$ —的烷基链

$\text{R} (6)$ 为氢或 $(\text{C}_1—\text{C}_2)$ —烷基；

n 为 1、2、3 或 4；

X 为氢、 F 、 Cl 、 Br 、 I 或 $(\text{C}_1—\text{C}_6)$ —烷基

Z 为 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 $(\text{C}_1—\text{C}_4)$ —烷氧基或 $(\text{C}_1—\text{C}_4)$ —烷基。

烷基的含义除非另行指定，系指直链或支链饱和烷基。环烷基还可带有烷基取代基。

卤素是元素氟、氯、溴和碘。烷基侧链 Y 的碳原子可以是不对称取代。某个或另一个对映体以及消旋混合物或以不同比例的对映体的混合物都属本发明范围。此外，化合物的烷基侧链 Y 上还可有 2 个或多个手性中心。在这种情况下，单一的对映体、以不同比例混合的对映异构体或非对映异构体、以及内消旋化合物和由内消旋化

合物、对映异构体或非对映异构体构成的混合物都属于本发明内容。

在德国专利 2413514 和 1518874 中已公开了类似的磺酰脲。德国专利 OS—2413514 只叙述了在中央苯环上有对位取代的具有降血糖作用的物质。没有提及氨基取代的化合物。

这两个专利叙述了磺酰脲的降血糖作用。作为这类降血糖的磺酰脲的原型物格列本脲，被用于作为治疗糖尿病的药物，并在科研中用作研究所谓的 ATP—敏感的钾通道的备受推崇的工具药。格列本脲除有降血糖作用，还有其它作用，迄今尚未能用于治疗，但全都是作为 ATP 敏感的钾通道阻断剂而后用的。尤其是抗心脏纤维颤动作用即属于此。然而在治疗心室震颤或其最初阶段，同时发生血糖降低作用是不希望有的或是危险的，因为患者的状况会进一步恶化。

因此本发明内容是合成具有如格列本脲样良好的心脏作用，但在对心脏作用的剂量或浓度下，与格列本脲相比，对血糖没有影响或影响较小。

为检验这种作用，所用的实验动物例如有小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、犬、猴或猪。

化合物 I 用作人和兽药的活性化合物。此外还可作为中间体用于制备其它药物。

式 I 化合物优选为这些，其中：

R (1) 为氢、(C₁—C₄)—烷基、C_pF_{2p+1}、(C₃—C₆)—环烷基、CH₂—

(C_3-C_5) —环烷基或 (C_3-C_4) —烯基,

p 为 1、2 或 3;

R (2) 为 NR (3) R (4);

R (3) 和 R (4) 共同为 $(CH_2)_{2-7}$ —链, 当链长为 4—7 时, 一个 CH_2 —基可被氧、硫或 NR (5) 替代, 其中在 NR (3) R (4) 中的 N—原子与氧、硫或 NR (5) 之间至少有 1 个 CH_2 —基; 或 R (3)、R (4)、R (5) 各自独立为氢、 (C_1-C_6) —烷基、 $(CH_2)_r-C_pF_{2p+1}$, (C_3-C_6) —环烷基、 (C_1-C_2) —烷基— (C_3-C_5) —环烷基或 (C_2-C_6) —烯基;

r 为 0、1、2、3、4 或 5

p 为 1、2、3、4、5 或 6;

E 为氧或硫;

Y 为式— $[R (6)_2]_n$ —表示的烷基链;

R (6) 为氢或 (C_1-C_2) —烷基;

n 为 1、2、3 或 4;

X 为氢、F、Cl 或 (C_1-C_4) —烷基;

Z 为 Cl、F、 (C_1-C_4) —烷基或 (C_1-C_4) —烷氧基。

化合 I 尤其优选为这些, 其中

R (1) 为氢、 (C_1-C_4) —烷基、 (C_3-C_4) —环烷基或 (C_3-C_4) —烯基;

4

R (2) 为 NR (3) R (4),

R (3) 和 R (4) 共同为—(CH₂)₄₋₆—链, 其中一个 CH₂—基可被氧、硫或 NR (5) 替代, 其中 NR (3) R (4) 的 N—原子与氧、硫或 NR (5) 之间需至少有 1 个 CH₂—基, 或 R (3) 与 R (4) 各自独立为 CH₃、C₂H₅、正丙基、异丙基、环丙基;

R (5) 为氢、CH₃ 或 C₂H₅;

E 为氧或硫;

Y 为式—[CR (6)₂]_n 代表的烷基链;

R (6) 为氢或甲基;

n 为 2 或 3;

X 为氢、Cl、F 或 (C₁—C₃) —烷基;

Z 为 F、Cl 或 (C₁—C₃) —烷氧基。

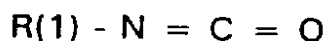
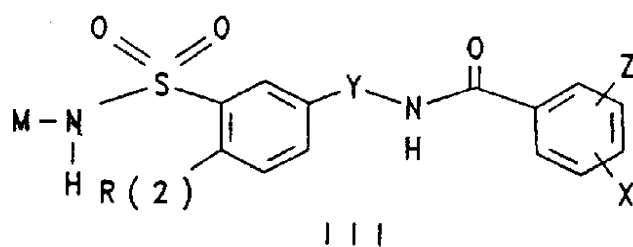
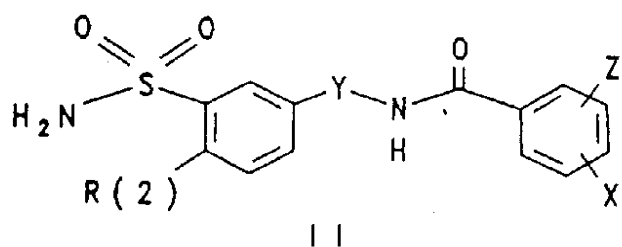
本发明化合物 I 是有价值的药物。用于治疗各种原因引起的心律失常, 阻止因心律失常引起的突发性心跳停止而致死, 因而可用作抗心律失常药。心脏心律失常的实例有室上性心律失常; 如某些房性心搏过速、心房震颤或阵发性室上心律失常, 或室性心律失常, 如室性期外收缩, 尤其是威胁生命的室性心搏过速或特别危险的房颤。这些化合物尤其适于这样的情况: 由于冠状血管狭窄造成心律失常, 例如心绞痛或急性心肌梗塞或心肌梗塞的慢性发作引起的心律失常。这些化合物尤其适于后期梗塞患者, 阻止突发性心脏停跳

致死。其它的这类心律失常和（或）突发性心律失常引起的心脏停跳致死起作用的症候例如有心机能不全或由于慢性高血压引起的心脏肥大。

此外，化合物 I 对降低心脏收缩性有正性影响。它涉及到由于疾病造成的心脏收缩力减弱，例如心功能不全，但也涉及一些紧急情况，如休克作用引起的心脏失灵。也可在心脏移植的手术以后使心脏迅速而准确地恢复其效率。还适于心脏手术时所必须采用的由于心麻痹液引起的心脏机能暂时的停止，这些化合物既可保护移植前和移植中供心脏者的器官，例如在用生理溶液处理和存放被移植器官的保护作用，也可用于向接受者的移植过程中。

本发明还涉及式 I 化合物的制备方法，其特征是：

(a) 使式 II 的芳香磺胺或式 III 的盐与式 IV 的 R (1) —取代的异氰酸酯反应，生成取代的苯磺酰脲 Ia

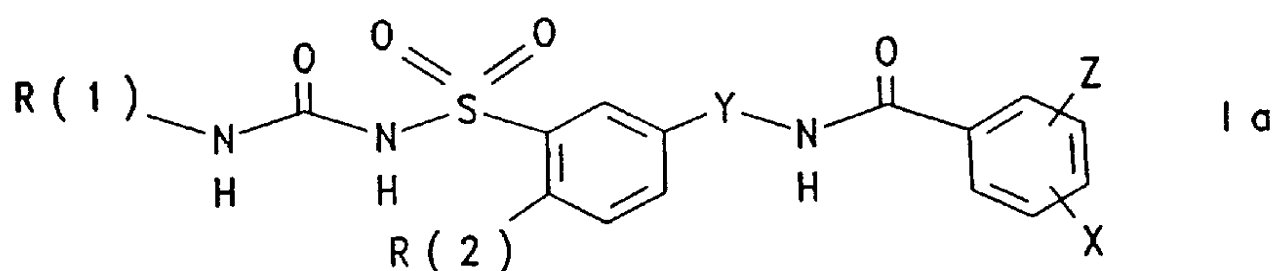


IV

6

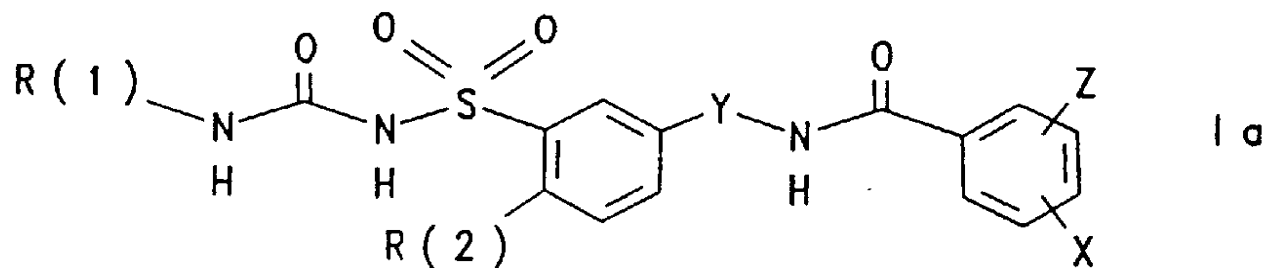
式Ⅲ盐中合适的阳离子 M 是碱金属或碱土金属离子。可采用 R (1) —取代的氨甲酸酯、R (1) —取代的氨甲酰卤或 R (1) —取代的脲作为 R (1) —取代的异氰酸酯Ⅳ的等价物。

(b) 未取代的苯磺酰脲 Ia [R (1) =H] 的制备

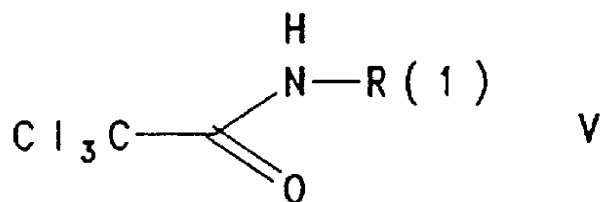


可将式Ⅱ的芳香性苯磺酰胺或式Ⅲ的盐与异氰酸三烷基甲硅烷酯四异氰酸硅反应，将初始生成的硅取代的苯磺酰脲水解后得到。还可以将苯磺酰胺Ⅱ或Ⅲ的盐与卤代氰反应，并于 0°~100°C 用无机酸将初始生成的 N—氰代磺酰胺水解后制得。

(c) 苯磺酰脲 Ia 的制备



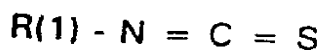
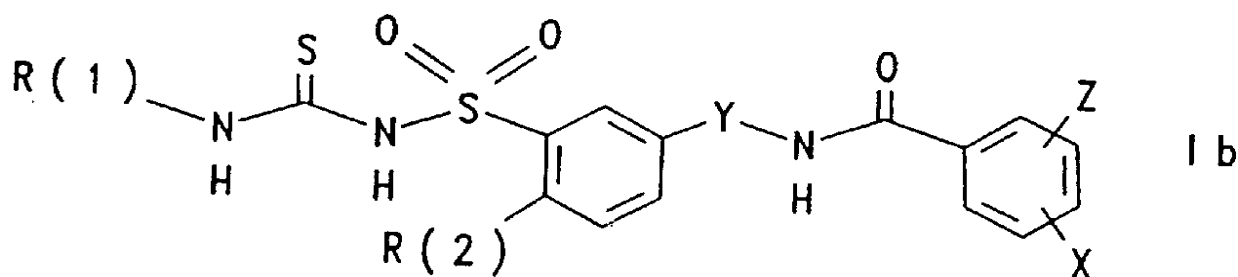
由芳族苯磺酰胺 II 或其盐 III 与式 V 的 R(1) 取代的三氯乙酰胺反应，



该反应按 Synthesis 1987, 734~735 所述的在碱存在下和惰性溶剂中于 25~150℃ 下进行。

作为碱例如可用碱金属或碱土金属的氢氧化物、氢化物、氧化物或醇合物，如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢化钠、氢化钾、氢化钙、氯化钠、氯化钾、甲醇钠、乙醇钠，甲醇钾，乙醇钾。惰性溶剂宜用醚如四氢呋喃、二恶烷、乙二醇二甲醚、腈类如乙腈，酯类如乙酸乙酯，酰胺如二甲基甲酰胺（DMF）或 N—甲基吡咯烷酮（NMP），亚砜如 DMSO，砜类如环丁砜，烷烃类如苯、甲苯、二甲苯，引外还可用于以上溶剂的混合物。

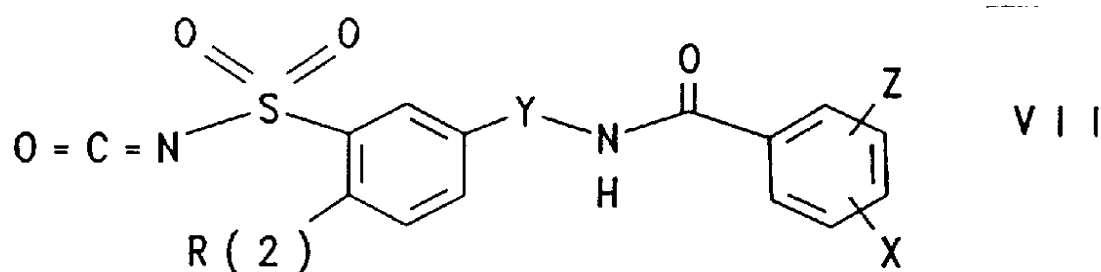
(d) 苯磺酰硫脲 Ib 可由苯磺酰胺 II 或其盐 III 与 R (1) —取代的硫代异脲酸酯 IV 反应而制得。



IV

(e) 式 Ia 的取代的苯甲酰脲可以经式 Ib 的苯甲酰硫脲的转化反应而制备。式 Ib 的取代的苯甲酰硫脲中硫原子被氧原子取代可以用例如氧化剂如过氧化氢、过氧化钠或硝酸来实现。硫脲也可用光气或五氯化磷处理而脱硫。氯代甲酸脒或碳二亚胺作为中间体而得到，它可例如经水解或水加成而转变成相应的取代的苯甲酰脲 I。异硫脲的脱硫作用与硫脲的情况一样，因而也可以作为该反应的起始原料。

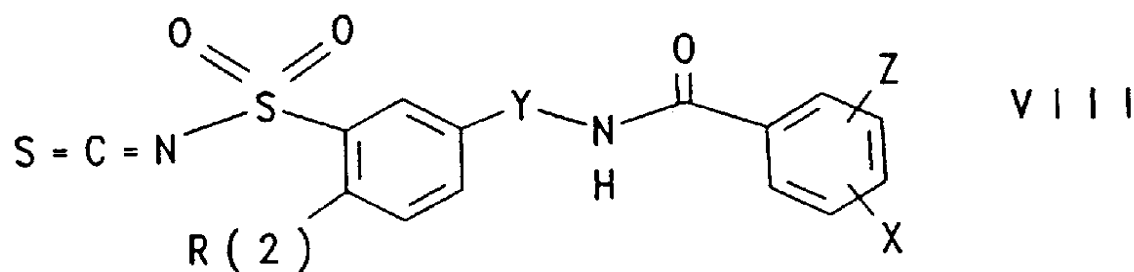
(f) 苯磺酰脲 Ia 可由式 R (1) —NR₂ 胺与式 VII 的苯磺酰异氰酸酯反应而制备。



也可由 R (1) —NH₂ 胺与苯磺酰氨基甲酸酯、-氨基酰卤或苯磺酰脲 Ia [R (1) =H] 反应，生成式 Ia 化合物。

(g) 苯磺酰硫脲 Ib 由式 R (1) —NH₂ 的胺与式 VIII 的苯磺酰硫代异氰

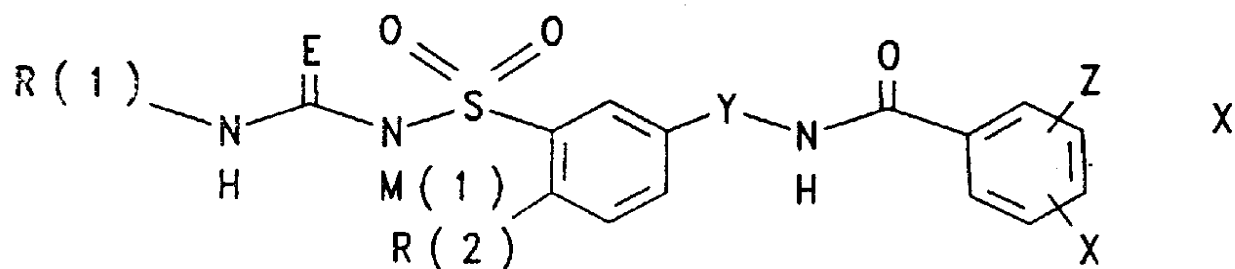
酸酯反应而得。



化合物 II 同样也可由 R (1) —NH₂ 胺与苯磺酰氨基甲酸硫代酯或-氨基甲酸硫代酰卤反应而得。

化合物 I 及其药用盐是有价值的治疗药，不仅作为抗心律失常药，而且可对人或哺乳类（例如猴、犬、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠和猫）的心血管系统障碍、心功能不全、心脏移植或脑血管疾患有预防作用。

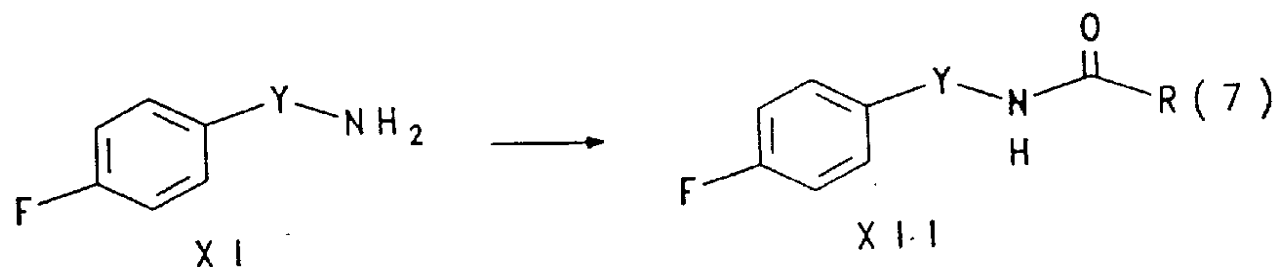
式 I 化合物的药用盐按照“雷明顿药理学”第 17 版，1985，14～18 页可理解为式 X 化合物，它可由无毒性的有机或无机碱与取代的苯磺酰脲 I 制得。



优选的盐，即在式 X 中的 M (1) 为钠—、钾—、铷—、钙—、镁离子，以及碱性氨基酸的酸加合产物，例如与赖氨酸或精氨酸生成的盐。

所提及的苯磺酰脲 I 的合成方法所用的原料可按已知方法制备，如在文献中所述的那样（例如在标准著作如 Houben—Weyl：有机化学方法，Georg Thieme Verlag，斯图加特；有机反应 John Wiley & Sons, Inc, 纽约；以及前述的专利），即按已知的上述反应的适宜条件下进行。也可以按已知的但此处未详述的方法进行。原料也可根据需要就地产生，为此，可不必自反应混合物中分离，而是立即进入下一步反应。

反应式 1

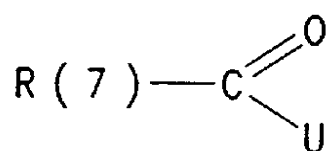


R(7) CB_3 ,

B Cl 或

$\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ 烷基或 $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

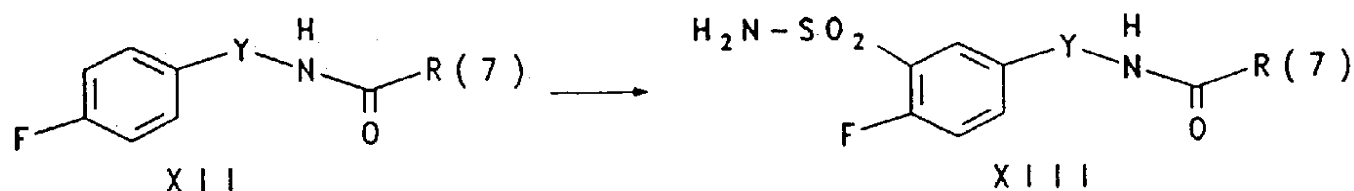
为此可将氟取代的苯胺按反应式 1 进行酰化。氨基酰化的合适化合物为下式的羧酸的烷酯、酰卤（如酰氯或酰溴）或酸酐，



式中 R(7) 的定义同反应式 I 所述，U 为离去基团如卤化物、 (C_1-C_4) —烷氧基、三卤乙酸酯， (C_1-C_4) —羧酸酯。

按照反应式 I 被酰化的胺 XII 可按已知的方法，依照反应式 2 转变成磺酰胺 XII。

反应式 2

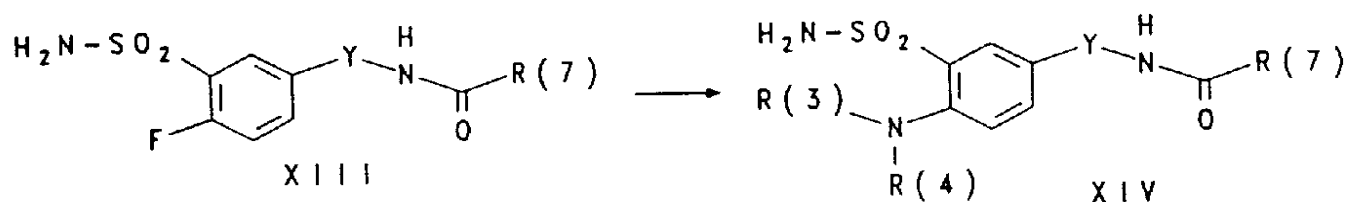


磺酰胺 X III 可按已知方法制备，即于该反应已知的适宜条件进行反应。也可按已知方法但与上面提及的不同的方法进行制备。合成反应可任选地按一、二或多步进行。特别优选的方法是，在有或没有惰性溶剂存在下，温度为 $-10 \sim 120^\circ\text{C}$ 、优选为 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ ，采用亲电子试剂将酰化的胺 XII 转变成芳香磺酸及其衍生物例如磺酰卤。例如用硫酸或发烟硫酸进行磺化、卤磺酸进行卤磺化、在无水卤化金属存在下与硫酰卤反应，或在无水卤化金属存在下与亚硫酰卤反应，然后按已知方法进行氧化，生成芳香磺酰氯。若起始反应产物是磺酸，则或可直接地或用叔胺如吡啶或三烷胺或碱金属或碱土金属氢氧化物或就地能生成这些碱性化合物的试剂，用已知方法经酰卤处理，如三卤化磷、五卤化磷、氯化氧磷、卤化亚砷、草酰卤，将磺酸转变成磺酰卤。用文献已知方法将磺酸衍生物转变成磺酰胺，优选于惰性溶剂中于 $0^\circ \sim 100^\circ\text{C}$ 将磺酰氯与氨水反应得到。

磺酰胺 X III 按反应式 3 于 $25 \sim 160^\circ\text{C}$ 、在有或没有惰性溶剂存

在下与式 HNR (3) R (4) 胺反应, 生成胺基取代的磺酰胺 X IV。

反应式 3



胺XIV酰基保护基团可用酸或碱脱除。经用酸水或于惰性溶剂中酸裂解,生成相应的酸加合盐。对此反应合适的酸例如有硫酸、氢卤酸,如盐酸、氢溴酸,磷酸如正磷酸,多聚磷酸,氨基磺酸,另外,有机酸,尤其是脂肪族、脂环族、芳脂族、芳香族或杂环的一价或多价羧酸、磺酸或硫酸,例如乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、苯甲酸、水杨酸、2—或3—苯丙酸、苯乙酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲烷磺酸或乙烷磺酸、乙烷二磺酸,2—羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和萘二磺酸,十二烷基硫酸。

式 X IV 的酰化胺的碱性裂解可在水溶液或惰性溶液中进行。适宜用的碱例如有碱金属或碱土金属的氢氧化物或醇合物，如氢氧化

钠、氢氧化钾、氢氧化钙、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾，以及还原剂如 NaBH_4 和其它硼烷或氢硼化物。

由这样得到的磺酰胺取代的胺或它的酸加合物，如前所述及可制备式 II 的芳香族苯磺酰胺。根据基团 R (1)、R (2)、R (3)、R (4)、R (5)、R (6)、E、X、Y 和 Z 的性质，在个别情况下，用一种或另一种方法来制备化合物 I 是不适宜的，至少要对活性基团加以保护。这样的情况对专业人员是容易辨别出来的，需用其它的合成途径进行。

化合物 I 可有 1 个或多个手性中心。因而在制备时可作为消旋体，或者如果原料用原的光学活性的，也会得到光活产物。若化合物有 2 个或多个手性中心，则在合成中可生成消旋物的混合物，可用例如惰性溶剂的重结晶性方法将各个异构体分离成纯净形式。得到的消旋体如若需要，可按已知方法用机械法或化学法分离成它们的对映体。为此，可将消旋物与一光活的拆分剂反应生成差向异构体。对于碱性化合物的拆分剂，适宜的例如是光活酸，如 R—或 R, R—和 S—或 S, S—构型的酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、樟脑磺酸、扁桃酸、苹果酸或乳酸。用醇类还可用手性酰化试剂，例如 R—或 S— α —异氰酸甲基苄酯经酰胺化后再分离。各种差向异构体可用已知方法分离，例如用分步结晶法。式 I 的对映体可按已知方法由差向异构体分离开。对映异构体还可成功地在光活载体上经层析法加以分离。

本发明化合物 I 及其药用盐可用于制成药物剂型。为此可至少与一种固体的、液体的载体或助剂单独地或与其它心血管药物合用，如与钙拮抗剂、NO—给体或 ACE 抑制剂制成适宜的剂型。这些配方可用作人药或兽药。作为载体可考虑为有机或无机物，这些物质可用于肠胃道（例如口服）、胃肠道外给药，如静脉注射或局部用药，并与不能反应的新物质合用，例如载体可为水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、三乙酸甘油醇、明胶、碳水化合物，如乳糖或淀粉，硬酯酸镁、滑石粉、羊毛脂、凡士林。口服用药尤其是片剂、糖锭剂、胶囊剂、糖浆剂、浆剂或滴剂，用于直肠给药有溶液，优选为油性或水性溶液，还有栓剂、乳剂或植入剂，局部用药有软膏、霜剂、糊剂、洗剂、凝胶剂、喷雾剂、泡沫剂、气雾剂、溶液（例如醇类如乙醇或异丙醇、1, 2—丙二醇、或它们之间的混合物或与水的混合物）或粉剂。这些新化合物也可为冻干剂例如可以制成注射剂。局部用药尤其也可考虑为脂质体制剂，含有稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、盐和（或）助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂和（或）湿润剂，用于调节渗透压的盐，缓冲剂，染料，矫味剂和（或）香料。如若需要也可含有一种或多种其它有效成分，例如一种或多种维生素。

用化合物 I 治疗心律失常所必需的剂量取决于治疗急性发作还是预防性治疗。一般用于预防的剂量是每日按每公斤体重至少大约 0.1mg，优选为大约 1mg，尤其是大约 10mg 到至多 100mg，优选为至多 50mg，特别优选的是每日每公斤 1~10mg。在这种情况下，作

为口服或非胃肠道用药的单个剂型可安排成高达4个剂型单位。若治疗心律失常的急性情况，例如在紧急状态，非胃肠道用药是有利的。在紧要状态下优选的剂量是10~100mg，例如用静脉灌注法给药。

本发明除在实施例中叙述的化合物外，还包括下表中总结的化合物I

- (1) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基硫代羰基)—2—(4—吗啉代基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺
- (2) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基羰基)—2—(4—吗啉代基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺
- (3) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基羰基)—2—(4—吗啉代基)—苯基]—(3—丙基)} 苯甲酰胺
- (4) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基羰基)—2—(4—硫代吗啉代基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺
- (5) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基硫代羰基)—2—(4—硫代吗啉代基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺
- (6) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基羰基)—2—(4—硫代吗啉代基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺
- (7) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基羰基)—2—(4—N—甲基哌嗪基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺
- (8) 2—甲氧基—5—氟—N—{5—[—1—磺酰胺基—N—(甲胺基

硫代羰基) —2— (4—N—甲基哌嗪基) —苯基] —乙基} 苯甲酰胺

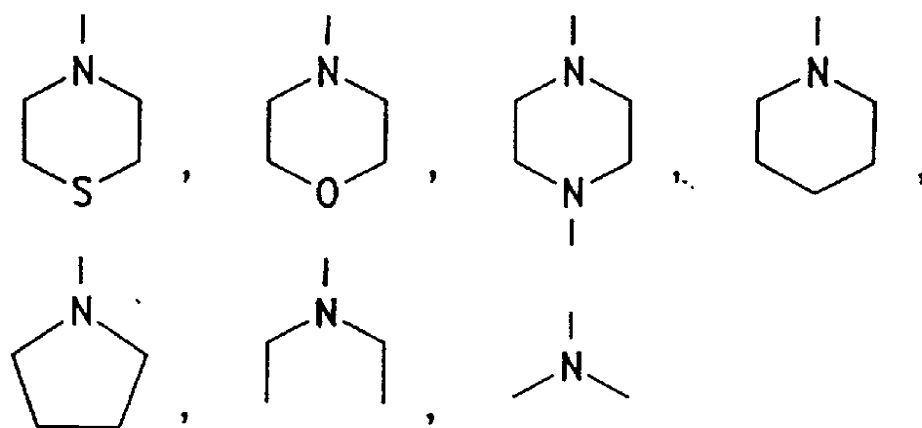
(9) 2—甲氧基—5—氟—N— {5— [—1—磺酰胺基—N— (甲胺基羰基) —2— (N, N—二甲胺基) —苯基] —乙基} 苯甲酰胺

(10) 2—甲氧基—5—氟—N— {5— [—1—磺酰胺基—N— (甲胺基硫代羰基) —2— (N, N—二甲胺基) —苯基] —乙基} 苯甲酰胺

(11) 2—甲氧基—5—氟—N— {5— [—1—磺酰胺基—N— (甲胺基羰基) —2— (N, N—二乙胺基) —苯基] —乙基} 苯甲酰胺

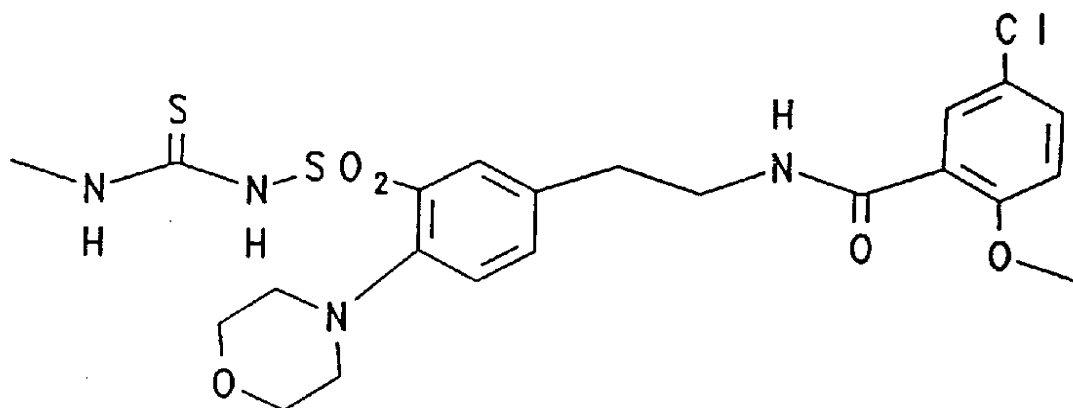
(12) 2—甲氧基—5—氟—N— {5— [—1—磺酰胺基—N— (甲胺基羰基) —2— (1—吡咯烷基) —苯基] —乙基} 苯甲酰胺。

R (2) 为:



实施例 1

2—甲氧基—5—氯—N—{5—[1—磺酰胺基—N—(甲胺基硫代羰基)—2—(4—吗啉代基)—苯基]—乙基} 苯甲酰胺



在氩气下将 0.45g (1.0mmol) 2—甲氧基—5—氯—N—[5—(1—磺酰氨基—2—(4—吗啉代基)—苯基)—乙基]—苯甲酰胺

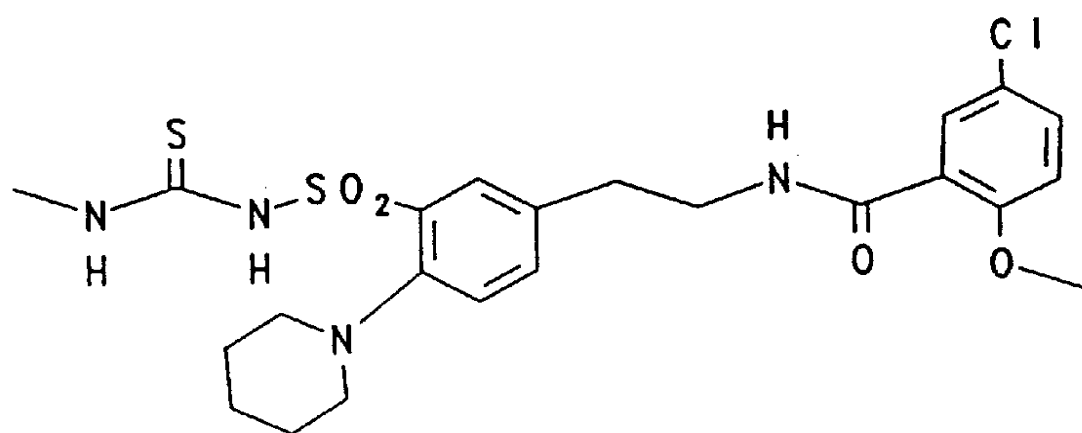
溶解于 5ml 干燥的 DMF 中，于 0℃ 下与 42mg 氢化钠（于石蜡油分散，浓度 60%）混合。除去冰浴，室温下搅拌反应混合物 30 分钟。将 0.1g 硫代异氰酸甲酯加到该磺酰胺钠溶液中，室温搅拌 5 小时，70℃ 搅拌 1 小时。冷却后将反应混合物倾入到 50ml 0.5N 盐酸中。负压滤集析出的沉淀，干燥，收率 96%，mp 195—196℃。

原料的制备

1. 39g (10.0mmol) 4—氟—β—苯乙胺溶解于 40ml 吡啶中，加入少量二甲胺基吡啶，后加入 2.15g (10.5mmol) 2—甲氧基—5—氯苯甲酰氯的溶液。将反应混合物倾入到冷的稀盐酸溶液中，负压滤集析出的产物并干燥。得到 4—氟—β—苯乙基—(2—甲氧基—5—氯苯甲酰胺)，由无色结晶，mp. 85℃。将得到的苯甲酰胺加入到冷却的氯磺酸中，反应完全后将混合物倾入冰内，负压滤集（该磺酰氯的熔点：118℃），将沉淀溶于丙酮，与过量的浓氨水混合，放热停止后，浓缩成原体积的 1/3，生成 2—甲氧基—5—氯—N—[5—(1—磺酰胺基—2—氟苯基)—乙基]—苯甲酰胺，为无色结晶，mp. 203℃。2—甲氧基—5—氯—N—[5—(1—磺酰胺基—2—氟苯基)—乙基]—苯甲酰胺与过量吗啉混合加热回流 3 小时，析出 2—甲氧基—5—氯—N—[5—(1—磺酰胺基—2—(4—吗啉代基)—苯基)—乙基]—苯甲酰胺，经柱层析（硅胶 60，庚烷/乙酸乙酯，比例为 2：1 到 4：1），产物 mp. 236℃。

实施例 2

2—甲氧基—5—氯—N—{5—[1—磺酰胺基—N—(甲胺基硫代羰基)—2—(1—哌啶基)—苯基]—乙基}—苯甲酰胺



0.45g (1.0mmol) 2—甲氧基—4—氯—N—[5—(1—磺酰胺基—2—(1—哌啶基)—苯基)—乙基]—苯甲酰胺于氩气中溶解于5ml 干燥的 DMF 中，于 0℃ 下与 42mg 氢化钠（悬浮于石蜡油中，浓度 60%）混合。除去冰浴，室温下搅拌反应混合物 30 分钟。为溶解此磺酰胺钠，加入 0.1g 硫代异氰酸甲酯，室温下搅拌 5 小时，再 70℃

搅拌 1 小时。冷却后，倾入到 50ml 0.5N 盐酸中，负压滤集析出的沉淀，干燥，得产物 95%，mp. 90℃。

原料的制备

2—甲氧基—5—氯—N—[5—(1—磺酰胺基—2—氟苯基)—乙基]—苯甲酰胺于过量的哌啶中加热回流 4 小时。真空蒸除溶剂，用柱层析（硅胶 60，庚烷/乙酸乙酯，比例为 2:1，后 4:1）分离出 2—甲氧基—5—氯—N—[5—(1—磺酰胺基—2—(1—哌啶基)—苯基)—乙基]—苯甲酰胺。为无色结晶，mp. 225℃。

药理数据

用如下的模型确定化合物 I 的治疗作用

(1) 豚鼠乳咀肌的动作电位持续时间

(a) 诱导

心肌细胞缺血造成 ATP 缺乏状态，导致动作电位持续时间的缩短。这适合于作为引起所谓的心律失常的原因，会导致突发性心脏停跳致死。因而 ATP—敏感的钾通道开放被认为是 ATP 下降的原因。

(b) 方法

为了测定动作电位，应用标准的微电极技术。为此，取雌雄豚鼠，击头致死，取出心脏，分离出乳咀肌，悬于器官浴液中，器官浴用林格液（0.9%NaCl, 0.048% KCl, 0.024% CaCl₂, 0.02% NaHCO₃, 0.1%葡萄糖）充分洗涤，于 36℃用 95%氧和 5%二氧化碳混

合气体充气。该肌肉经电极用直角脉冲 1V、频率 2Hz 刺激，时间持续 1ms。动作电位经细胞内插入的玻璃微电极（其中充满 3mMol KCl 溶液）而导出并加以记录。受试物质以 2.2×10^{-5} mol/l 的浓度加到林格液中。动作电位用 Hugo Sachs 放大器而增强，并于示波器上显示出。动作电位的持续时间用 95% 复极化度 (APD₉₅) 来测定，动作电位的缩短是由加入 1μM 的钾通道开放剂利马卡林 (Hoe 234) 溶液 (W. Linz, E. Klans, U. Albus, R. H. A. Becker, D. Mania, H. C. Englert, B. A. Scholkens, *Arzneim. —Forsch. / 药物研究*, 42: (II), 1992, 1180—1185 页) 引起的，或是由于加入 2—去氧葡萄糖 (DEO) 而引起的。加入 2—去氧葡萄糖，阻断了葡萄糖代谢，引起实验生理性 ATP—缺乏状态。这些物质引起的动作电位缩短的作用可因同时加入受试物质而阻止或降低。受试物质作为支持溶液被加到溶液的丙二醇中。加入 30 分钟后测定所给出的数值。在没有受试物质而有 DEO 或利马卡林存在下的 APD₉₅ 作为对照。

(c) 结果

测量结果如下：

测量	APD ₉₅ -DEO ^{a)} [ms]	APD ₉₅ -利马卡林 [ms]
对照	< 40	< 40
实施例 1	110 (172) n = 1	121 ± 14 (150 ± 9) n = 3
实施例 2	105 ± 11 (141 ± 4) n = 3	153 ± 15 (158 ± 12) n = 3

几次试验的测定值的相应的空白值列于括弧内。空白值是在试验开始时林格液中没有 DEO、利马卡林和受试物质时的 APD_{95} —值。

(2) 离体的 β —细胞的膜电位

(a) 诱导

磺酰脲的降血糖作用机理是用粗略方法证实的。靶器官是胰腺的 β —细胞，后者多次分泌有降血糖作用的激素胰岛素。胰岛素的游离是由细胞电位调控的。格列本脲使细胞膜超极化，增加了钙离子流入，有助于胰岛素的游离。胰腺癌细胞 RINm5F 细胞的细胞膜的这种去极化作用的程度 ΔU 用来确定本发明化合物的活性。在该模型上化合物的作用强度预示着这类化合物降低血糖的作用程度。

(b) 方法

RINm5F 于 37°C 在 RPMI 1640 培养基中（流动）培养，在 RPMI 1640 中加入 11mmol 葡萄糖，10%（体积/体积）胎牛血清，2mmol 葡萄糖胺和 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 庆大霉素。在研究时，细胞于无 Ca^{2+} 介质（含 0.25% 胰蛋白酶）中保温，分离出，冰中保存。

测定方法

分离出的 RINm5F 细胞置于多井皿上,放在反向显微镜下,后者安装以差示干扰对比光学系统。在光学控制下 (400 倍放大),将火焰抛光的开口直径为大约 $1\mu\text{m}$ 的微量计量管借助微调节器置于细胞上。经在膜片管上加入较低的减压,首先在玻璃和细胞膜之间成为较高的电封闭,以后经提高了膜片的负压,拉开了测量计管。用这样完全的细胞模型,用膜片钳强度计 (L/MEPC7) 记录细胞电位,并通过放入压力斜面,测定整个细胞电流。

溶液:膜片计量管中用 KCl 溶液充满 (mmol): 140KCl , 10NaCl , 1.1MgCl_2 , 0.5EGTA , 1Mg-ATP , 10HEPES , $\text{pH}=7$. 2. 受试化合物于二甲基亚砷 (DMSO) 的储液 (浓度为 100mmol) 用 NaCl—溶液作相应的稀释。DMSO 单独对细胞电位无作用。为了在控制条件下稳定细胞电位,在所有试验中的溶液中加入 ATP 敏感的钾通道开放剂二氮嗪 ($100\mu\text{mol}$)。所有的实验均于 $34\pm 1^\circ\text{C}$ 下进行。

(c) 结果 (本发明化合物在试验中的浓度为 10^{-6}mol/l)。

测量	$\Delta U \text{ (mv)}^{\text{a)}$
实施例 1	14 (-76) $n = 7$
实施例 2	19 (-76) $n = 3$

a) n 次试验相应的空白值列于括弧内。空白值是在加入二氮嗪下的细胞电位。