

[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

C07C317/46

C07C317/44

C07C315/04 A61K 31/155

A01N 1/02

[21] ZL 专利号 95105374.4

[45]授权公告日 2000年7月12日

[11]授权公告号 CN 1054373C

[22]申请日 1995.5.11 [24]颁证日 2000.4.28

[21]申请号 95105374.4

[30]优先权

[32]1994.5.13 [33]DE [31]P4417004.1

[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-W·克里曼 H-J·朗

J-R·施瓦克 A·威谢特

W·绍尔兹 U·阿尔布斯

[56]参考文献

EP556673 1993. 8.25

EP556674 1993. 8.25

EP577024 1994. 1. 5

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

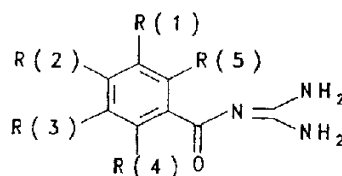
代理人 黄泽雄

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 全氟烷基取代的苯甲酰胍、其制法、药用以及含有它们的药物

[57]摘要

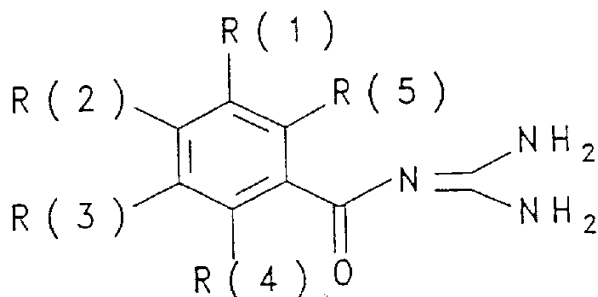
本发明涉及式 I 的全氟烷基—取代的苯甲酰胍及其药用盐, 式中 R(1) 为 (C₁ - C₆)—全氟烷基 - SO_m; R(2), R(3) 为 H、卤素, 烷基, 烷氧基, 苯氧基; R(4), R(5) 为 H、烷基、卤素、氰基、OR(7), NR(8)(9), (CH₂)_n - (CF₂)_o - CF₃, 式 I 化合物是由化合物 II 与胍反应而制得。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 的苯甲酰脲及其药用盐:



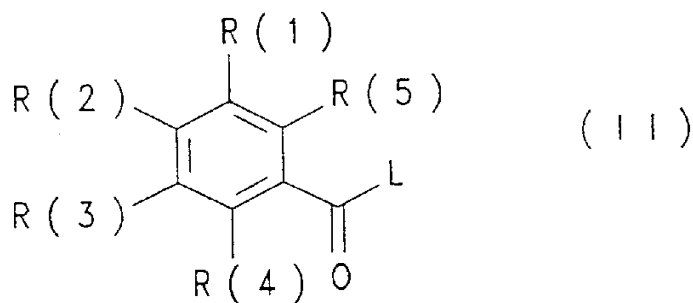
式中

R (1) 为 $-SO_2CF_3$;

R (2) 和 R (3) 各自独立为氢、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、苯氧基, 苯环上未被取代或被如下的一个取代基取代: F、Cl;

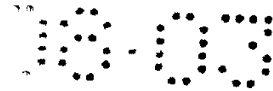
R (4) 和 R (5) 各自为氢。

2. 权利要求 1 的化合物 I 的制备方法, 其特征是, 使式 II 化合物与脲反应



式中

R (1) 为 $-SO_2CF_3$;



R(2) 和 R(3) 各自独立为氢、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、苯氧基，苯环上未被取代或被如下的一个取代基取代：F、Cl；

R(4) 和 R(5) 各自为氢，

L 是容易发生亲核性取代的离去基团。

3. 权利要求 1 的化合物 I 用于制备治疗心律失常的药物的用途。

4. 权利要求 1 的化合物 I 用于制备治疗或预防心肌梗塞药物的用途。

5. 权利要求 1 的化合物 I 在制备治疗或预防心绞痛药物中的用途。

6. 权利要求 1 的化合物 I 在制备治疗或预防心脏缺血状态药物中的用途。

7. 权利要求 1 的化合物 I 在制备治疗或预防外周和中枢神经系统的缺血状态和卒中药物中的用途。

8. 权利要求 1 的化合物 I 在制备治疗或预防外周器官和四肢缺血状态的药物中的用途。

9. 权利要求 1 的化合物 I 在制备治疗休克状态药物中的用途。

10. 权利要求 1 的化合物 I 在制备参与外科手术和器官移植药物中的用途。

11. 权利要求 1 的化合物 I 在制备保存和贮藏手术处置的植移物的药物中的用途。

12. 权利要求 1 的化合物 I 在制备治疗疾病药物中的用途，这类疾病的原发或继发原因是细胞增生，因而这种药物作为抗动脉



硬化、糖尿病晚期症候、癌症、抗纤维化疾病如肺纤维化、肝纤维化或肾纤维化、以及前列腺肥大药物。

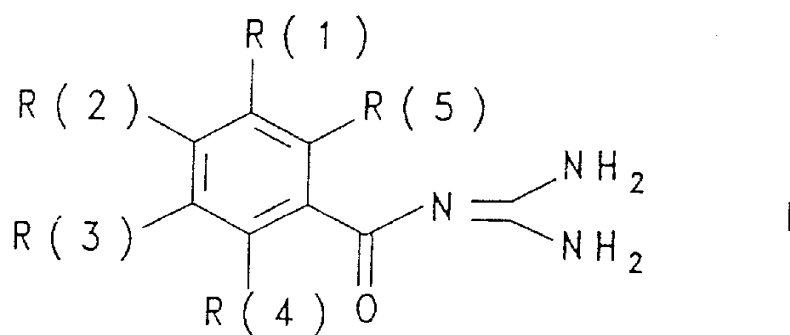
13. 权利要求 1 的化合物 I 在制备科研工具药中的用途，该工具药用于抑制 Na^+/H^+ 交换，诊断高血压和增生性疾病。

14. 含有有效量的、按权利要求 1 的化合物 I 的药剂。

说明书

全氟烷基取代的苯甲酰脲、其制法、药用以及含有它们的药物

本发明涉及式 I 的苯甲酰脲及其药用盐：



式中

R (1) 为 R (6) —SO_m;

m 为 0、1 或 2;

R (6) 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链的全氟烷基;

R (2) 和 R (3) 各自独立为氢、F、Cl、Br、I、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、苯氧基、苯环上未被取代或被 1—3 个如下取代基取代：F、Cl、甲基和

甲氧基；或

R (2) 和 R (3) 各自独立为吡咯—1—基、吡咯—2—基或吡咯—3—基，环上未被取代或被 1—4 个如下取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、具有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的链烷酰基，具有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷氧羰基，甲酰基，羧基，CF₃，甲基，甲氧基；

R (4) 和 R (5) 各自独立为氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、F、Cl、Br、I、CN、OR (7)、NR (8) (9)，—(CH₂)_n—(CF₂)_o—CF₃；

R (7)，R (8) 和 R (9) 各自独立为氢、有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基；

n 为 0 或 1；

o 为 0、1 或 2。

式 I 化合物或其药用盐优选为这些，其中

R (1) 为 R (6) —SO_m；

m 为 0、1 或 2；

R (6) 为有 1、2、3 或 4 个碳原子的直链或支链的全氟烷基；

R (2) 和 R (3) 各自独立为氢、F、Cl、Br、有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、苯氧基，苯环上未被取代或被 1—2 个如下取代基取代：F、Cl、甲基或甲氧基；或

R (2) 和 R (3) 各自独立为吡咯—1—基, 吡咯—2—基, 吡咯—3—基, 环上未被取代或被 1—2 个如下取代基取代, F、Cl、Br、I、CN、有 2、3、4 或 5 个碳原子的链酰基、有 2、3、4 或 5 个碳原子的烷氧羰基, 甲酰基, 羧基, CF_3 或甲基;

R (4) 和 R (5) 各自独立为氢, 有 1、2 或 3 个碳原子的烷基, F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 $-(\text{CF}_2)_o-\text{CF}_3$
O 为 0、1 或 2。

尤其优选的式 I 化合物及其药用盐中:

R (1) 为 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

R (2) 和 R (3) 各自独立为氢、F、Cl、Br、有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、苯氧基、苯环上未被取代或被如下的一个取代基取代: F、Cl、甲基或甲氧基; 或

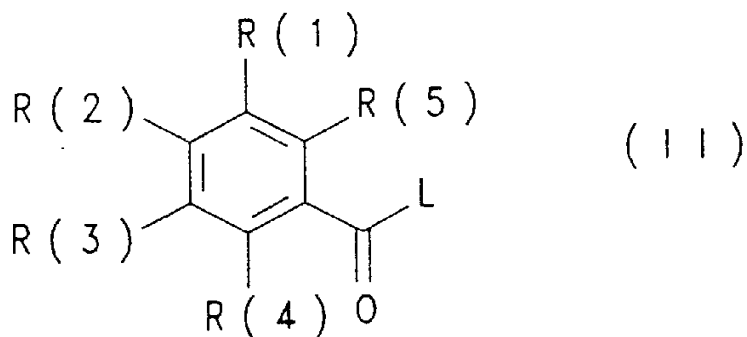
R (2) 和 R (3) 各自独立为吡咯—1—基, 吡咯—2—基或吡咯—3—基, 环上未被取代或被 1—2 个如下取代基取代: F、Cl、Br、I、CN、有 2、3、4 或 5 个碳原子的链酰基、有 2、3、4 或 5 个碳原子的烷氧羰基, 甲酰基、羧基、 CF_3 或甲基;

R (4) 和 R (5) 各自独立为氢、甲基、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 $-\text{CF}_3$ 。

若取代基 R (1) ~ R (6) 中之一含有一个或多个不对称中心, 该取代基既可为 S—、也可为 R 构型。化合物可以光学异构体、差向异构体、消旋体或它们的混合物的形式存在。

所提及的烷基既可是直链的也可是支链的。

本发明还涉及化合物 I 的制备方法，其特征是，将式 II 化合物与胍反应：



式中 R (1) ~ R (5) 的含义同前，L 是容易发生亲核性取代的离去基团。

式 II 的活化羧酸衍生物—其中 L 为一个烷氧基、优选为甲氧基、苯氧基、苯硫代—、甲硫代—、2—吡啶硫代基团、含氮杂环、优选为 1—咪唑基，该衍生物可方便地按已知方法由基础的羧酰氯（式 II，L=Cl）制取，后者又可按已知方法由基础的羧酸（式 II，L=OH）与例如氯化亚砷反应制得。

除了式 II 的羧酰氯（L=Cl）外，式 II 的其它活化衍生物可按已知的方法由基础的苯甲酸衍生物（式 II，L=OH）制备，例如式 II 中 L=OCH₃ 的甲酯，它是于甲醇中用 HCl 气处理得到，式 II 的酰咪唑是用羰基二咪唑 [L=1—咪唑基，Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351—367 (1962)] 处理得到，混合酐 II 是在一种惰性溶剂中，于

三乙胺存在下用 $\text{Cl}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ 或甲苯磺酰氯处理得到，也可用二环己基碳二亚胺 (DCC) 或 $\text{O}-[(\text{氟基}(\text{乙氧羰基})\text{亚甲基})\text{氨基}]-1,1,3,3\text{-四甲基脲四氟硼酸铯盐}$ (“TOTU”) 活化苯甲酸 (“TOTU”), 可参阅 Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptide 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escom, Leiden, 1991。制备式 II 的活化羧酸衍生物的一系列适宜的方法是 J. March 在 Advanced Organic Chemistry, 第 3 版 (John Wiley & Sons, 1985) 第 350 页中提供的。

式 II 的活化的羧酸衍生物与胍的反应可按已知方法，于质子性或非质子性但为惰性的有机溶剂中进行。为此，苯甲酸甲酯 (II, $\text{L}=\text{OCH}_3$) 与胍的反应选用甲醇、异丙醇或 THF 作溶剂在 20°C 到这些溶剂的沸点之间进行是有效的。式 II 化合物与游离胍的大多数反应可方便地在非质子惰性溶剂如 THF、乙二醇二甲醚、二噁烷中进行。在使用一种碱例如 NaOH 进行式 II 与胍的反应的情况下，也可用水作溶剂。

当 $\text{L}=\text{Cl}$ 时，加入酸结合剂例如过量的胍，以结合卤氢酸的处理方法是有利的。

一部分式 II 的基础苯甲酸衍生物是已知的，文献中有记载。式 II 的未知化合物可按文献已知的方法制备。得到的苯甲酸按上述的制备方法反应成本发明式 I 化合物。

在 3—, 4—和 5 位引入一个取代基可按文献已知方法、用钨催

化引导的使芳卤化物或芳三氟化物与例如有机锡、有机硼酸或有机硼烷、或有机铜或有机锌化合物的交叉偶联反应得到。

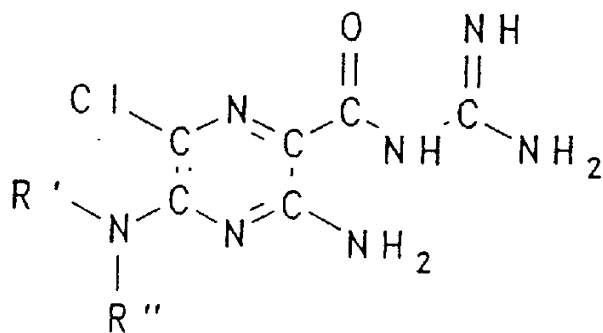
4—位引入取代基可按文献已知方法在芳环上进行亲核取代反应得到。

在3—位上建立一个全氟烷基磺酰基可按已知方法、由磺酰氟与全氟烷基三甲硅烷反应得到。

苯甲酰胍 I 通常是弱碱，可与酸形成盐。作为酸加合盐可考虑所有药用酸盐，例如氢卤酸盐，尤其是盐酸盐，乳酸盐，硫酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，乙酸盐，磷酸盐，甲磺酸盐，对甲苯磺酸盐。

化合物 I 是取代的酰胍。

酰胍的突出代表化合物是吡嗪衍生物阿米洛利，它作为贮钾利尿药用于治疗。在文献上报导了阿米洛利型的许多其它的化合物，如二甲基阿米洛利或乙基异丙基阿米洛利。



阿米洛利：R'，R'' = H

二甲基阿米洛利: $R', R'' = CH_3$

乙基异丙基阿米洛利: $R' = C_2H_5, R'' = CH(CH_3)_2$

此外, 研究表明, 阿米洛利呈现有抗心律失常性质 (Circulation 79, 1257—63 (1989)). 但是作为抗心律失常药没有广泛的应用价值, 因为它的作用弱, 并伴有降血压和利尿作用, 这些副作用对于治疗心律障碍是不希望有的。

阿米洛利的抗心律失常性质也在离体的动物心脏实验得到了提示 (Eur. Heart J. 9 (Supp. 1): 167 (1988) 摘要集)。例如在大鼠心脏上证实, 人工造成的房颤可完全被阿米洛利抑制。而前面提及的乙基异丙基阿米洛利对该模型的作用比阿米洛利还强。

在美国专利 5 091 394 (HOE 89/F 288) 叙述了苯甲酰胍, 它在 R (1) 的相应位置上带有一个氢原子。在德国专利申请 P 4204575 4 (HOE 92/F 034) 所提出的苯甲酰胍中, 取代基没有本发明所给的含义。这个专利申请相应于南非专利 93—0984。

在美国专利 3780027 中所要求的酰胍结构类似于式 I 化合物, 并且是由市售的利尿药如布美他尼派生来的。这类化合物报导有强效利尿作用。

令人意外的是, 本发明化合物没有所不希望的、不利的利尿作用, 却有非常好的抗心律失常性质, 这对治疗例如在缺氧现象发生时产生的疾病是重要的。由于其药理性质, 这些化合物作为具有心脏保护成分的抗心律失常药物特别适用于心绞痛的预防和治疗, 以

及心肌梗塞的治疗，其中也可预防性地抑制或强效地阻断在缺血引起损伤的病理生理过程，尤其是缺血引起的心脏节律失常。本发明式 I 化合物由于对病理性缺氧和缺血状态有保护作用，可以因抑制细胞 Na^+/H^+ 交换机制而作为药物用于治疗所有急性或慢性缺血发生的损伤，或因此而引起的原发或继发的疾病。这涉及到作为药物用于手术干预，例如在器官移植中，这些化合物既可对贡献者的器官在摘出前或摘出中加以保护，被摘出的器官例如用生理溶液处理或保存时加以保护，也可用于敏感器官的运送中。这些化合物对在血管成形手术例如心脏血管和外周血管的成形术上也是有价值的保护性药物。这些化合物由于对缺血引起的损伤有保护作用，也可作为药物用来治疗神经系统的缺血，尤其是中枢神经系统的缺血，其中例如适于治疗卒中或脑出血，此外，本发明式 I 化合物也适于治疗休克状态，例如过敏性休克、心源性休克、低血容性休克和细菌性休克。

此外，本发明式 I 化合物的特征还有对细胞的增生有抑制作用，例如纤维化细胞增生，以及血管平滑肌的增生。因此，式 I 化合物可考虑对这样的疾病为有价值的治疗剂，细胞增生是原发性或继发性原因的疾病，因此可以作抗动脉硬化药物，糖尿病晚期综合症药物，癌症、纤维化疾病，例如肺纤维化、肝纤维化和肾纤维化，器官增生和器官肥大，尤其是前列腺增生或前列腺肥大。

本发明化合物是细胞钠—质子交换的强效抑制剂，许多疾病的

这种交换作用也在容易测定的细胞如红血球、血小板或白血球中增高了（原发性高血压、动脉硬化、糖尿病等）。本发明化合物因而也作为优良和简便的科研工具药，例如作为诊断药用于测定和研究特定形态的高血压，也可用于诊断动脉硬化、糖尿病、增生性疾病等。此外，式I化合物适于预防性治疗抑制高血压的形成，例如原发性高血压。

含有化合物I的药物可以口服、胃肠外、静脉、直肠或吸入用药，优选的用法取决于各个疾病的表象。化合物I可单独用或与格林制剂的助剂合用，即可作为兽药也可作人用药。

所需的药物剂型适用什么样的助剂，这对本领域技术人员是熟悉的。除用溶剂、粘合剂、栓剂基质、片剂助剂和其它载体物外，例如还用抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消沫剂、矫味剂、防腐剂、助溶剂或色素。

为了口服应用，将有效化合物与适宜的辅料，如载体、稳定剂或惰性稀释剂相混合，并按常规方法制成适宜的用药剂型，如片剂、包衣剂、硬胶囊、水性、醇性或油性溶液。作为惰性载体可以用例如阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉，尤其是玉米淀粉。制剂时即可用于干颗粒也可用湿颗粒。作为载体物质或溶剂可考虑例如植物油或动物油，例如向日葵油或鱼肝油。

用于皮下或静脉注射时，将有效化合物任选地与常规物质如助溶剂、乳化剂或其它助剂制成溶液、悬浮液或乳剂。作为溶剂可考

虑用水、生理食盐溶液、或醇类例如乙醇、丙醇、甘油，此外也有糖溶液，如葡萄糖或甘露醇溶液，或也可用上述各种溶剂的混合物。

以气雾剂或喷雾剂的形式所用的药物剂型适于用例如式 I 的有效物质于药用溶剂中、尤其是乙醇或水这些溶剂的混合物中所形成的溶液、悬浮液或乳剂。

按照需要，制剂也可含有其它的药用助剂，如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及驱动气体。这样的制剂所含的有效物质的常规浓度为大约 0.1~10% (重量)，尤其是 0.3~3% (重量)。

式 I 有效物质的用药剂量和用药频度取决于各化合物的作用强度和作用持续时间；此外也取决于受治疾病的类型和病情，以及被治疗的哺乳动物的性别、年龄、体重和个体敏感性差异。式 I 化合物的每日剂量按体重 75kg 患者计平均至少为 0.001mg/kg，优选为 0.01mg/kg，最高剂量为 10mg/kg，优选为 1mg/kg 体重。病性紧急时、心肌梗塞发作后，可立即给较高剂量，且总共多次给药是必要的，例如每日可到 4 个剂量单元，尤其于梗塞患者，静脉注射量可增加到每日 200mg。

缩写词

MeOH	甲醇
DMF	N, N—二甲基甲酰胺
NBS	N—溴代琥珀酰亚胺
AIBN	α, α —偶氮—双—异丁腈

EI	电子轰击
DCI	解吸化学电离
RT	室温
EE	乙酸乙酯 (EtOAc)
DIP	二异丙醚
MTB	甲基叔丁基醚
mp	熔点
HEP	正庚烷
DME	乙二醇二甲醚
FAB	快原子轰击
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
THF	四氢呋喃
eq	当量
ES	电子喷雾—离解

实验部分

制备苯甲酰胍 (I) 的通法

方法 A: 由苯甲酸制备 (II, L=OH)

0.01M 式 II 的苯甲酸衍生物溶解或悬浮于 60ml 无水 THF 中, 然后与 1.78g (0.011M) 羰基二咪唑混合。室温搅拌 2 小时后, 将 2.95g (0.05M) 胍加到反应液中。搅拌过夜后, 减压蒸除 THF (旋

转蒸发器), 加入水, 用 2N HCl 调节 pH 为 6~7, 滤集相应的苯甲酰胍 (式 I)。这样得到的苯甲酰胍可用水性、甲醇制成醚制盐酸或其它药用酸处理, 转变成相应的盐。

制备苯甲酰胍 (I) 的通法

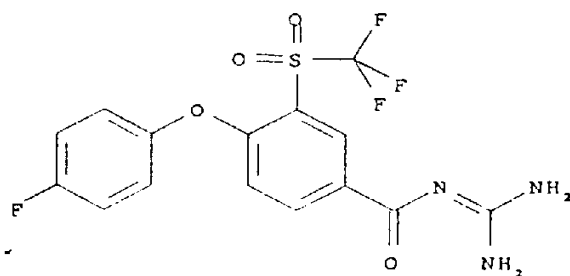
方法 B: 由苯甲酸烷基酯制备 (II, L=O—烷基)

5mmol 式 II 的苯甲酸烷基酯和 25mmol 胍 (游离碱) 溶解于 15ml 异丙醇中或悬浮于 15ml THF 中, 加热回流直到反应完全 (薄层控制)。减压蒸除溶剂 (旋转蒸发器), 剩余物溶于 300ml EE, 用 NaHCO_3 溶液 $3 \times 50\text{ml}$ 洗涤。 Na_2SO_4 干燥。真空蒸除溶剂, 硅胶层析, 用适宜的展开剂洗脱, 例如 EE/MeOH 5:1。

(成盐方法见方法 A)。

实施例 1

4—(4—氟代苯氧基)—3—三氟甲磺酰基苯甲酰胍



a) 2—溴—5—甲基—苯磺酸

140g 2—氨基—5—甲基—苯磺酸溶解于 810g 30% HBr 水溶液

中,于0—5℃滴加51.8g NaNO₂于100ml水中的溶液。0℃搅拌10分钟,然后将重氮盐倾入到143.5gCuBr于半浓的HBr水溶液中。然后于蒸汽浴上小心温热(大约40—50℃),直至氮气停止逸出,加入一些活性炭,趁热过滤。用水稀释,滤除固体。滤液用NaCl饱和,沉出所需产物为无色结晶,滤集。mp. >250℃。

R_f (EE/MeOH 3 : 1) = 0.23 MS (DCI) : 252 (M+H)⁺

b) 2—溴—5—甲基—苯磺酰氟

50g 2—溴—5—甲基苯磺酸和41.5g PCl₅于500ml甲苯中小心加热,直到气体发生。反应平稳后,加热回流直至气体停止逸出(2小时)。冷却,真空蒸除甲苯和POCl₃,剩余物小心加到大约1l冰中,搅拌1h,滤集产物,60℃真空干燥,得36g无色固体。

MS (DCI) : 269 (M+H)⁺

c) 2—溴—5—甲基—苯磺酰氟

32g 2—溴—5—甲基—苯磺酰氟溶于75ml二噁烷中,与20.6g KF于20ml水中的溶液混合。45℃搅拌48小时,倾入500ml水中,滤集,得产物24g,为无色固体。

MS (DCI) : 253 (M+H)⁺

d) (2—溴—5—甲基—苯基)—三氟甲基砒

21.4g 2—溴—5—甲基—苯磺酰氟溶解于225ml 0.5M Me₃SiCF₃的THF溶液中,于25~30℃将2.5g三—(二甲胺基)—硫—(三甲基甲硅烷基)—二氟化物于100ml THF的溶液滴加入内。室温搅

拌 3 小时，加入 200ml 饱和 NaCl 水溶液，用 300ml EE 萃取 3 次。
Na₂SO₄ 干燥，真空除去溶剂，粗产品层析纯化，先用 EE/Hep1 : 4、
后用 MTB 洗脱，得 13g 无色结晶，mp. 69°C。

R_f (EE/Hep 1 : 4) = 0.30 MS (DCI) : 303 (M+H)⁺

e) (2—溴—5—三溴甲基—苯基) —三氟甲基砜

1g (2—溴—5—甲基—苯基) 三氟甲基砜、350μl 溴素和催化量
(大约 50mg) 过氧化苯甲酰于 30ml 氯苯中、130°C 300W 白炽灯的照
射下搅拌 8 小时。随时加入新的催化量过氧化苯甲酰。重新加入 30μl
溴素，再于 130°C 搅拌 14 小时。将反应混合物冷却，用过量的 Na₂SO₃
水溶液使其褪色，加入 100ml 饱和 NaCl 溶液，用 3×100ml EE 萃取，
Na₂SO₄ 干燥，真空蒸除溶剂，层析，用 EE/Hep 1 : 4 洗脱，得 1.1g
无色油状物。

R_f (EE/Hep 1 : 4) = 0.43 MS (DCI) : 537 (M+H)⁺

f) 4—溴—3—三氟甲基磺酰基—苯甲酸甲酯

250mg (2—溴—5—三溴甲基—苯基) —三氟甲基砜溶解于 3ml
甲醇中，与 236mg AgNO₃ 于 5ml 水中的溶液混合，室温下搅拌 30 分
钟，滤除沉淀，滤液与过量的 HCl 水溶液混合，重新过滤。滤液真
空浓缩，得到 190mg 浅黄色油状物。

R_f (DIP) = 0.59 MS (DCI) : 347 (M+H)⁺

g) 4—(4—氟苯氧基) —三氟甲磺酰基—苯甲酸甲酯

500mg 4—溴—3—三氟甲基磺酰基—苯甲酸甲酯、162mg 4—氟

苯酚和 600mgK₂CO₃ 于 10ml DMF 中、120℃ 搅拌 1.5 小时。然后加入 100ml 水，用 3×100ml EE 萃取。Na₂SO₄ 干燥，真空蒸除溶剂，硅胶层析，DIP 洗脱，得 278mg 产物，为无色油状物。

R_f (EE/Hep 1 : 4) = 0.17 MS (DCI) : 379 (M+H)⁺

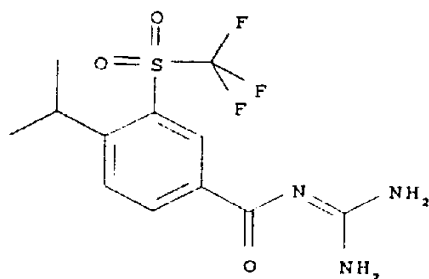
h) 4—(4—氟苯氧基)—3—三氟甲磺酰基—苯甲酰胍

按照方法 B 所述，由 260mg 4—(4—氟苯氧基)—3—三氟甲磺酰基—苯甲酸甲酯生成 53mg 产物，mp (盐酸盐) 160° (分解)

R_f (EE) = 0.32 MS (DCI): 406 (M+H)⁺

实施例 2

4—异丙基—3—三氟甲磺酰基—苯甲酰胍



a) 2—异丙基—苯磺酰氯

20g 2—异丙基磺酚乳化于 500ml 水中，于大约 10℃ 下通入氯气使之饱和，10—20℃ 搅拌 30 分钟。吹入氮气以除去过量的氯气，用 3×200ml EE 萃取，Na₂SO₄ 干燥，真空蒸除溶剂，得 27.0g 无色油状物。

MS (DCI) : 219 (M+H)⁺

b) 2-异丙基-苯磺酰氟

27g 2-异丙基-苯磺酰氟和 22g KF 于 75ml 二噁烷和 20ml 水中、45℃搅拌 27 小时，室温下搅拌 45 小时。然后加入 800ml 水，用 3×300ml EE 萃取，Na₂SO₄ 干燥，真空蒸除溶剂，得到 24g 无色油状物。

MS (DCI) : 203 (M+H)⁺

c) (2-异丙基-苯基) - 三氟甲基砜

17.4g 2-异丙基-苯磺酰氟溶解于 230ml 0.5M Me₃SiCF₃ 于 THF 中的溶液。于 20—30℃下分次加入 2.7g 三-(二甲胺基)-硫代-(三甲基甲硅烷基) 二氟化物。室温下搅拌 2 小时。然后真空蒸除溶剂。剩余物溶于 500ml EE，用 2×150ml 饱和食盐水溶液洗涤。Na₂SO₄ 干燥，真空蒸除溶剂，得 19.8g 无色油状物。

R_f (EE/Hep 1 : 4) = 0.20 MS (DCI) : 253 (M+H)⁺

d) (2-异丙基-5-碘代-苯基) - 三氟甲基砜

2.52g (2-异丙基-苯基) - 三氟甲基砜溶解于 10ml 三氟甲磺酸中，于 0℃下加入 2.55g N-碘代琥珀酰亚胺。室温下搅拌 3 小时。然后倾入到 100ml 水中，用 3×100ml 乙醚萃取。有机层依次用 100ml 饱和 Na₂CO₃ 水溶液、100ml 饱和 Na₂SO₃ 水溶液、并再用 100ml 饱和 Na₂CO₃ 水溶液洗涤，Na₂SO₄ 干燥，真空蒸除溶剂，层析用 EE/Hep 1 : 8 洗脱，得到 2.2g 无色油状物。

R_f (EE/Hep 1 : 8) = 0.46 MS (DCI) : 379 (M+H)⁺

e) 4—异丙基—3—三氟甲磺酰基—苯甲酸甲酯

1.2g (2—异丙基—5—碘代苯基)—三氟甲基砒、1.5ml 三正丁胺、16mg 醋酸钨 (II) 和 27mgI, 3—双—(二苯膦丙烷) 溶解于 3ml 正丁醇和 6ml DMF 中。于 CO—气下 100℃ 搅拌 5 小时。真空蒸除溶剂, 剩余物用 100mlEE 溶解, 用 1×100ml 饱和 Na₂CO₃ 水溶液和 100ml 饱和 NaHSO₄ 水溶液洗涤。Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸除溶剂。剩余物经层析纯化, EE/Hep1 : 8 洗脱, 得 560mg 无色油状物。

R_f (EE/Hep 1 : 8) = 0.32 MS (DCI) : 353 (M+H)⁺

f) 4—异丙基—3—三氟甲磺酰基—苯甲酰胍

按照方法 B 所述, 560mg 4—异丙基—3—三氟甲磺酰基苯甲酸甲酯得到 140mg 产物, 为无色结晶。

mp. (盐酸盐) 192℃。

R_f (EE) = 0.44 MS (DCI) : 338 (M+H)⁺

药理数据

对家兔红血球的 Na⁺/H⁺ 交换的抑制作用

白色新西兰家兔 (Ivanovas) 接受含有 2% 胆固醇的标准饲料 6 周, 以活化 Na⁺/H⁺ 交换, 从而能够用火焰分光光度计测定经 Na⁺/H⁺ 交换使 Na⁺ 向红血球中的流入。从耳动脉采用, 加入 25 国际单位的肝素钾以抗凝。每个检样的一部分经离心后用于血球容量的双测定。每次 100μl 的测定量用来测定红血球中 Na⁺ 的初始含量。

为了测定阿米洛利致敏的钠流入，每个血样的 100 μ l 与 5ml 高渗盐—蔗糖基质 (mmol/l: 140 NaCl, 3KCl, 150 蔗糖, 0.1 哇巴因, 20 三—羟甲基氨基甲烷) 于 pH7.4、37 $^{\circ}$ C 下温育。然后用冰冷的 Mg-Cl₂—哇巴因溶液 (mmol/l: 1/2MgCl₂, 0.1 哇巴因) 洗涤红血球 3 次，并于 2.0ml 蒸馏水中溶血。用火焰分光光度法测定细胞内钠含量。

计算 Na⁺ 的净流入量是由钠初始值与温育后红血球的钠含量的差值来计算。由温育后的红血球钠含量与没有 3×10^{-4} mol/l 阿米洛利的血球的钠含量之差值得出阿米洛利抑制的钠流入。也用这个方法处理本发明化合物。

结果

Na⁺/H⁺ 交换抑制作用：

实施例	IC ₅₀ (μ mol/l)
1	0.2
2	0.07