[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D333/38
A61K 31/38 C07D409/12
C07D417/12 C07D279/20

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99812752.3

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1144799C

[22] 申请日 1999.9.22 [21] 申请号 99812752.3
[30] 优先权
[32] 1998.9.23 [33] FR [31] 98/11867
[86] 国际申请 PCT/FR1999/002251 1999.9.22
[87] 国际公布 WO00/17191 法 2000.3.30
[85] 进入国家阶段日期 2001.4.27
[71] 专利权人 科学研究与运用咨询公司
地址 法国巴黎
[72] 发明人 D·比戈
P-E·查波利尔德拉索尼尔
S·奥温 J·哈奈特
G·尤里巴利
审查员 彭斌

[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 陈文平

权利要求书 10 页 说明书 59 页

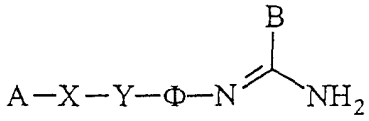
[54] 发明名称 N-(亚氨基甲基)胺衍生物，其制备方法，其作为药物的用途以及含有该化合物的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及在其结构中含有氨基苯基胺、氧代二苯基胺、咔唑、吩噻、吩噻嗪、吩噁嗪或氧代二苯基单元的新的 N-(亚氨基甲基)胺衍生物、其作为药物的用途以及含有该化合物的药物组合物。本发明尤其涉及如下化合物：4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺；3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺；N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺。

ISSN1008-4274

1. 通式(I)的化合物,



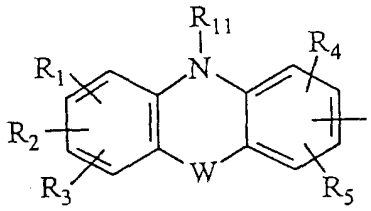
(I)

其中

Φ表示亚苯基,

A 表示

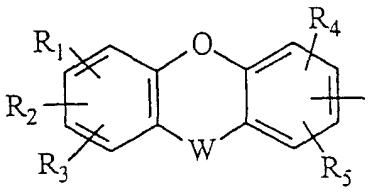
基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基,

R_{11}表示氢原子、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基,

或基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基;

B 表示噻吩基;

W 不存在，或表示化学键或 S；

X 表示化学键或$-(CH_2)_k-NR_{16}-$、$-O-$、$-CO-$、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、$-O-CO-$、$-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团，

k 表示 0 或 1；

Y 表示化学键或选自$-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$的基团，

Q 表示哌嗪、2-甲基哌嗪或 2,5-二甲基哌嗪基团，

m 和 n 是 0 至 6 的整数；

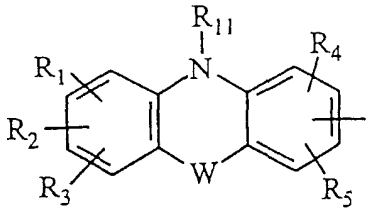
R_{16}、R_{17}和R_{18}均表示氢原子；

或所述化合物的盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其特征在于：

A 表示

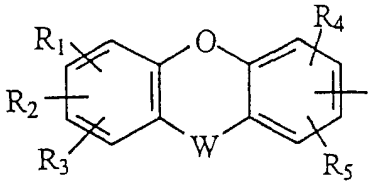
基团



其中R_1、R_2、R_3、R_4和R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

R_{11}表示氢原子或甲基，

或基团



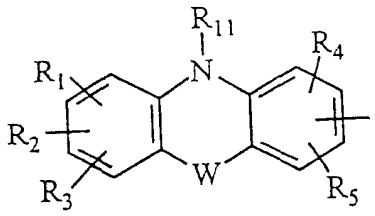
其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基；

B 表示非必要地被一个或多个选自含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或烷氧基的基团取代的噻吩基;

Φ、W、X、k、Y、Q、m 和 n 如权利要求 1 中所定义。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于:

A 表示基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4和 R_5彼此独立地表示氢原子或甲基,

R_{11}表示氢原子或甲基;

B 表示噻吩基团;

W 不存在，或表示单键或 S;

X 表示化学键或表示$-(CH_2)_k-NR_{16}-$、$-O-$、$-CO-$、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、$-O-CO-$、$-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团,

k 表示 0 或 1;

Y 表示化学键或选自 $-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$的基团,

Q 表示哌嗪,

m 和 n 是 0 至 6 的整数;

R_{16}、R_{17}和 R_{18}表示氢原子。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，该化合物是如下化合物之一:

- {4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯氧基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-乙酰胺;

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰

胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(4-甲氧基苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-乙基[4-(苯基氨基)苯基]-氨基甲酸酯；

- N-{2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}乙基}-N'-[4-(苯基氨基)苯基]-脲；

- 4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪-乙酰胺；

- 1-{[(4-苯基氨基)苯基氨基]羰基}-4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-哌嗪；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁胺；

- 3-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丙酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}-苯基)丁酸 4-苯氨基苯基酯；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺；

- N'-{4-[4-(3-苯氨基苯氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(9H-咔唑-3-基)丁酰胺；

- N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- N'-{4-[(10-甲基-10H-吩噻嗪-2-基)氧基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺；

- N'-(4-{4-[2-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)乙基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[4-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}-苯基)丁酸3-苯氨基苯基酯;

-2-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(9H-咔唑-4-基氧基)乙基]乙酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-苯氨基苯甲酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-(2,3-二甲基苯氨基)苯甲酰胺;

- N'-{4-[4-(2-苯氨基苯甲酰基)-1-哌嗪基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

-N'-(4-{4-[2-(2,3-二甲基苯氨基)苯甲酰基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(4-苯氧基苯基)丁酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-4-(4-羟基苯氧基)苯甲酰胺;

- N-{4-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}-苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺;

- N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲酰胺;

- N'-[4-(2-{[(2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-基)甲基]氨基}乙基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N'-{4-[(10H-吩噻嗪-2-基氧基)甲基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

或其一种盐。

5. 权利要求 4 的化合物，其特征在于该化合物是如下化合物之一：

- {4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯氧基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-乙酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-乙基的[4-(苯基氨基)苯基]-氨基甲酸酯；

- 4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪-乙酰胺；

- 3-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丙酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺；

- N'-{4-[4-(3-苯氨基苯氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(9H-咔唑-3-基)丁酰胺；

- N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺；

- N'-(4-{4-[2-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)乙基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基-N-(4-苯氧基苯基)丁酰胺；

- 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺；

- N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺

酸酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲酰胺;

或其一种盐。

6. 权利要求5的化合物，其特征在于，该化合物是如下化合物之一:

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺;

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺;

- N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺;

- 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺;

- N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

或其一种盐。

7. 通式(IS)的化合物,

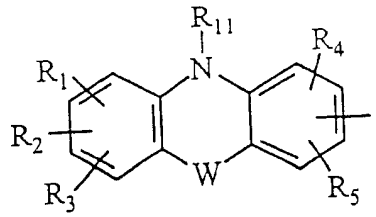
A—X—Y—Φ—T

(IS)

其中

A表示

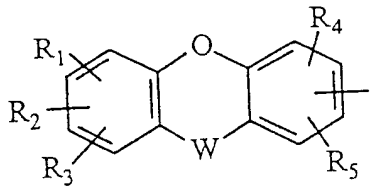
基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

R_{11}表示氢原子、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

或基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

W 不存在，或表示化学键或 S；

X 表示化学键或$-(CH_2)_k-NR_{16}-$、$-O-$、$-CO-$、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、$-O-CO-$、$-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-O-$或$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团，

k 表示 0 或 1；

Y 表示化学键或选自$-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$的基团，

Q 表示哌嗪、2-甲基哌嗪或 2,5-二甲基哌嗪，

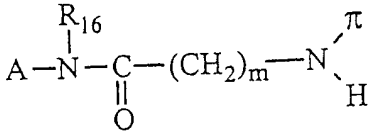
m 和 n 是 0 至 6 的整数；

Φ表示亚苯基，

T 表示 NH_2；

R_{16}、R_{17}和 R_{18}均表示氢原子。

8. 通式(IS')的化合物，

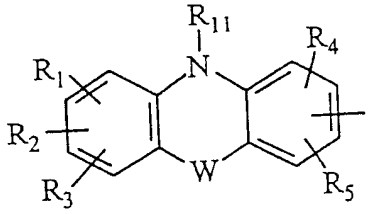


(IS')

其中

A 表示

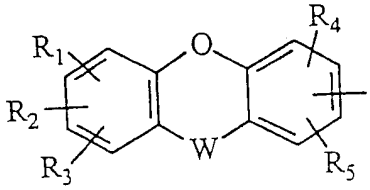
基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

R_{11}表示氢原子、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

或基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

W 不存在，或表示化学键或 S；

π表示氢原子或氨基甲酸酯类型的保护基；

R_{16}表示氢原子；

m 和 n 是 0 至 6 的整数。

9. 含有至少一种权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐作为活性成分的

药物组合物，该药物组合物用于抑制 NO 合酶和/或脂质过氧化。

10. 权利要求 1 所述的通式(I)的化合物或其可药用盐在生产用于抑制 NO 合酶的药物中的用途。

11. 权利要求 1 所述的通式(I)的化合物或其可药用盐在生产用于抑制脂质过氧化的药物中的用途。

12. 权利要求 1 所述的通式(I)的化合物或其可药用盐在生产同时具有 NO 合酶抑制活性和脂质过氧化抑制活性的药物中的用途。

N-(亚氨基甲基)胺衍生物，其制备方法，其作为药物的用途以及含有该化合物的药物组合物

技术领域

本发明涉及在其骨架结构中含有氨基二苯基胺、氧代二苯基胺、咔唑、吩噻、吩噻嗪、吩噁嗪或氧代二苯基单元的新的 N-(亚氨基甲基)胺衍生物。这些衍生物对生产一氧化氮 NO 的 NO 合酶具有抑制活性和/或具有捕获活性氧(ROS)的活性。本发明涉及以下定义的通式(I)的衍生物、其制备方法、含有该化合物的药物制剂及其用于治疗目的的用途，特别是其作为 NO-合酶抑制剂和选择性或非选择性地捕获活性氧的用途。

背景技术

鉴于 NO 和 ROS 在病理生理学中的潜在作用，通式(I)的新衍生物可以在涉及这些化学物质的病症的治疗中产生有益或有利的效果。特别是：

- 增殖性和炎性疾病，例如动脉粥样硬化、肺动脉高压、呼吸窘迫、肾小球性肾炎、门静脉高血压、牛皮癣、关节病和类风湿性关节炎、纤维组织形成、血管生成、淀粉样变性、胃肠系统炎症(溃疡或非溃疡性结肠炎、节段性回肠炎)、腹泻。
- 影响肺系统或气道的疾病(哮喘、窦炎、鼻炎)。
- 心血管和脑血管疾病，包括，例如偏头痛、高动脉压、脓毒性休克、局部缺血或出血性心梗塞或脑梗塞、局部缺血和血栓形成。
- 中枢或外周神经系统疾病，例如神经变性疾病，特别是脑梗塞、蛛网膜下出血、衰老、老年性痴呆（包括早老性痴呆）、杭廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病、Creutzfeld-Jacob 病和朊病毒病、肌萎缩性侧索硬化；眼神经病如青光眼。以及疼痛、脑和骨髓创伤、对阿片类物质、酒精和成瘾性物质成瘾、认知障碍、脑病以及由病毒或中毒引起的脑病；
- 骨骼肌和神经肌肉连结的疾病(肌病、缩瞳症)以及皮肤病。
- 白内障

- 器官移植
- 自身免疫和病毒性疾病，例如狼疮、AIDS、寄生虫和病毒感染、糖尿病及其并发症、多发性硬化。
- 癌症。
- 与中毒(镉中毒、吸入正己烷、杀虫剂、除草剂)、治疗(放疗)有关的神经病学疾病或由遗传引起的疾病(Wilson 病)。
- 其特征在于 NO 和/或 ROS 过度生产或机能障碍的所有病变。

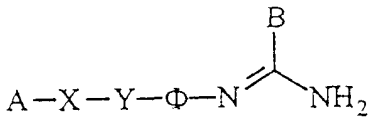
在所有这些疾病中，有实验证据表明与 NO 或 ROS 有关(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1995) 38, 4343-4362; 《自由基生物医学》(Free Radic. Biol. Med.) (1996) 20, 675-705; 《神经学家》(The Neuroscientist) (1997) 3, 327-333)。

此外，本发明人在早期的专利中已经描述了 NO 合酶抑制剂及其用途(专利 US 5,081,148; US 5,360,925)，最近又描述了这些抑制剂与具有抗氧剂或抗自由基性质的物质联合使用(专利申请 PCT WO 98/09653)。在尚未公开的申请中，还描述了其它的脒衍生物或氨基吡啶衍生物。这些脒衍生物或氨基吡啶衍生物的特点是它们既是 NO 合酶抑制剂又是 ROS 抑制剂。

发明内容

本发明的目的是提供新的脒衍生物，其制备方法及其在治疗中的用途。

本发明的化合物对应于通式(I)的化合物，



(I)

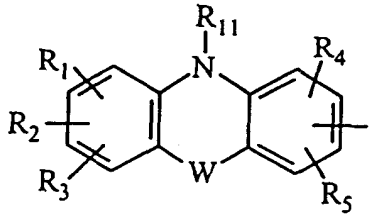
其中

Φ表示化学键或亚苯基，所述亚苯基除了已经在通式(I)中表示出的两条链外，还可以含有最多两个选自氢原子、卤素、OH 基团和含有 1-6

个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基的取代基；

A 表示

基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、卤素、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或氰基、硝基或 NR_6R_7基团，

R_6和 R_7彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或-COR_8基团，

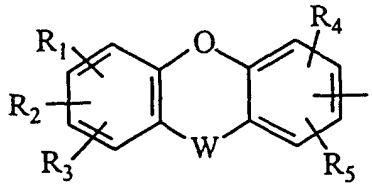
R_8表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或 NR_9R_{10}，

R_9和 R_{10}彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

R_{11}表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或-COR_{12}基团，

R_{12}表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

或基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、卤素、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或氰基、硝基或 NR_6R_7基团，

R_6和 R_7彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或

支链烷基或烷氧基或-COR_8基团，

R_8表示氢原子、OH基团、含有1-6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或NR_9R_{10}，

R_9和R_{10}彼此独立地表示氢原子、OH基团或含有1-6个碳原子的直链或支链烷基，

B表示-CH_2-NO_2、含有1-6个碳原子的直链或支链烷基、碳环芳基或含有1-4个选自O、S和N的杂原子的5或6元杂环芳基，特别是噻吩、呋喃、吡咯或噻唑基团，所述芳基选择性地被一个或多个选自含有1-6个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或烷氧基的基团所取代，

或者B表示$NR_{13}R_{14}$基团，其中R_{13}和R_{14}彼此独立地表示氢原子或含有1-6个碳原子的直链或支链烷基或氰基或硝基基团，或者R_{13}和R_{14}与氮原子合在一起形成非芳香性的5-6元杂环，环成员选自-CH_2-、-NH-、-O-或-S-；

W不存在，或表示化学键或O、S或NR_{15}，其中R_{15}表示氢原子或含有1-6个碳原子的直链或支链烷基；

X表示化学键或-$(CH_2)_k$-NR_{16}-、-O-、-S-、-CO-、-NR_{16}-CO-、-CO-NR_{16}-、-O-CO-、-CO-O-、-NR_{16}-CO-O-、-NR_{16}-CO-NR_{17}-基团，

k表示0或1；

Y表示化学键或选自-$(CH_2)_m$-、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-NR_{18}-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-NR_{18}-CO-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-CO-NR_{18}-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_m$-Q-$(CH_2)_n$-的基团，

Q表示哌嗪、高哌嗪、2-甲基哌嗪、2,5-二甲基哌嗪、4-氧基哌啶或4-氨基哌啶基团，

m和n是0至6的整数；

R_{16}、R_{17}和R_{18}彼此独立地表示氢原子或含有1-6个碳原子的直链或支链烷基；

或上述化合物的盐。

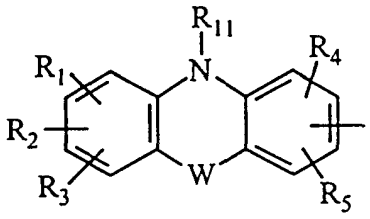
含有1-6个碳原子的直链或支链烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、己

基、异己基。含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基是指其中的烷基具有以上给出的含义。卤素是指氟、氯、溴或碘原子。

优选本发明的化合物是如下的通式(I)化合物，其中：

A 表示

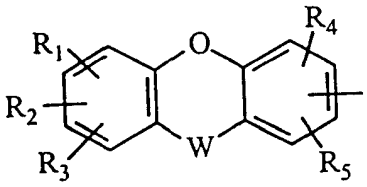
基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5 彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

R_{11} 表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

或基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5 彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基；

B 表示碳环芳基或含有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 或 6 元杂环芳基，特别是噻吩、呋喃、吡咯或噻唑基团，所述芳基选择性地被一个或多个选自含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或烷氧基的基团所取代；

W 不存在，或表示化学键、S 或 NR_{15}，其中 R_{15} 表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

X 表示化学键或 $-(CH_2)_k-NR_{16}-$、-O-、-S-、-CO-、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、

-O-CO-、-CO-O-、$-NR_{16}-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团，

k 表示 0 或 1；

Y 表示化学键或选自$-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$的基团，

Q 表示哌嗪、高哌嗪、2-甲基哌嗪、2,5-二甲基哌嗪、4-氧基哌啶或 4-氨基哌啶，

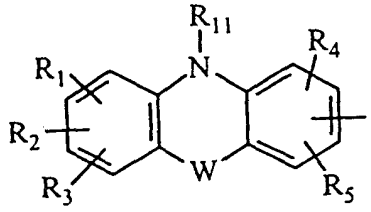
m 和 n 是 0 至 6 的整数；

或上述化合物的盐。

更优选本发明的化合物是如下的通式(I)化合物，其中：

A 表示

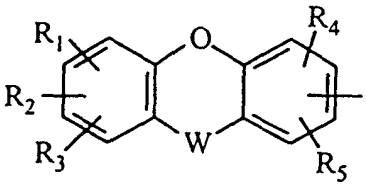
基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4和 R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，

R_{11}表示氢原子或甲基，

或基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基；

B 表示选择性地被一个或多个选自含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基或烷氧基的基团取代的苯基、噻吩、呋喃、吡咯或噻唑基

团之一；

W 不存在，或表示化学键、S 或 NR_{15}，其中 R_{15} 表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

X 表示化学键或 $-(CH_2)_k-NR_{16}-$、-O-、-S-、-CO-、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、-O-CO-、-CO-O-、$-NR_{16}-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团，

k 表示 0 或 1；

Y 表示化学键或选自 $-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$的基团，

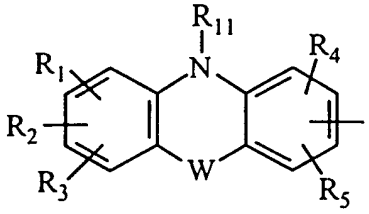
Q 表示哌嗪、高哌嗪、2-甲基哌嗪、2,5-二甲基哌嗪、4-氧基哌啶或 4-氨基哌啶，

m 和 n 是 0 至 6 的整数；

或上述化合物的盐。

仍更优选本发明的化合物是如下的通式(I)化合物，其中：

A 表示基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_5 彼此独立地表示氢原子或甲基，

R_{11} 表示氢原子或甲基；

B 表示噻吩基团；

W 不存在，或表示单键或 S；

X 不存在或表示 $-(CH_2)_k-NR_{16}-$、-O-、-S-、-CO-、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、-O-CO-、-CO-O-、$-NR_{16}-CO-O-$、$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团，

k 表示 0 或 1；

Y 表示化学键或选自 $-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-$

$(CH_2)_n$-、 -$(CH_2)_m$-Q-$(CH_2)_n$-的基团，

Q表示哌嗪，

m和n是0至6的整数；

R_{16}、R_{17}和R_{18}表示氢原子；

或上述化合物的盐。

特别优选的是在实施例中描述的下列化合物：

- N-[4-(苯基氨基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺；

- {4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯氧基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-乙酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(4-甲氧基苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-乙基[4-(苯基氨基)苯基]-氨基甲酸酯；

- N-{2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}乙基}-N'-[4-(苯基氨基)苯基]-脲；

- 4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪-乙酰胺；

- 1-{[(4-苯基氨基)苯基氨基]羰基}-4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-哌嗪；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁胺；

- 3-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丙酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}-苯基)丁酸 4-苯氨基苯基酯;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺;

- N'-{4-[4-(3-苯氨基苯氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N'-(9H-咔唑-3-基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(9H-咔唑-3-基)丁酰胺;

- N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N'-{4-[(10-甲基-10H-吩噻嗪-2-基)氧基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺;

- N'-(4-{4-[2-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)乙基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[4-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}-苯基)丁酸 3-苯氨基苯基酯;

- 2-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(9H-咔唑-4-基氧基)乙基]乙酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-苯氨基苯甲酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-(2,3-二甲基苯氨基)苯甲酰胺;

- N'-{4-[4-(2-苯氨基苯甲酰基)-1-哌嗪基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N'-(4-{4-[2-(2,3-二甲基苯氨基)苯甲酰基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(4-苯氧基苯基)丁酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-4-(4-羟基苯氧基)苯甲酰胺;

- N-[2-(9H-咔唑-4-基氧基)乙基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N-[3-(9H-咔唑-4-基氧基)丙基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N-{4-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}-苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺;

- N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲酰胺;

- N'-[4-(2-{[(2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-基)甲基]氨基}乙基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

- N'-{4-[(10H-吩噻嗪-2-基氧基)甲基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;

或其盐。

在所列举的化合物中，特别优选如下化合物:

- {4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯氧基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-乙酰胺;

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺;

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺;

-2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-乙基的[4-(苯基氨基)

苯基]-氨基甲酸酯；

- 4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪-乙酰胺；

- 3-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丙酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺；

- N'-{4-[4-(3-苯氨基苯氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(9H-咔唑-3-基)丁酰胺；

- N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

-4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺；

- N'-(4-{4-[2-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)乙基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基-N-(4-苯氧基苯基)丁酰胺；

- 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺；

- N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺；

- N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲酰胺；

或其盐。

更特别优选如下化合物：

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺；

- N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;
- 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺;
- 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺;
- N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺;
或其盐。

总的来说，其中 X 表示化学键或-O-、$-CH_2-NR_{16}-$、$-NR_{16}-CO-$或$-NR_{16}-CO-O-$基团之一并且 Y 表示$-(CH_2)_n-$或$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$基团之一的通式(I)的化合物是优选的。

在某些情况下，本发明的化合物可以含有不对称碳原子。其结果是，本发明的化合物具有两种可能的对映体形式，即“R”和“S”构型。本发明包括这两种对映体形式和这些形式的所有组合，包括外消旋的“RS”混合物。为了简便，当未在结构式中指出具体构型时，应当认为它表示的是两种对映体形式及其混合物。

此外，本发明还涉及新的工业产品，通式(IS)的合成中间体，该产品用于制备以上定义的通式(I)化合物，

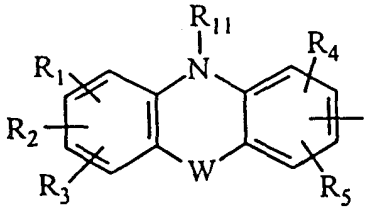
A—X—Y—Φ—T

(IS)

在通式(IS)中，

A 表示

基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、卤素、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或氰基、硝基或 NR_6R_7基团，

R_6和 R_7彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或$-COR_8$基团，

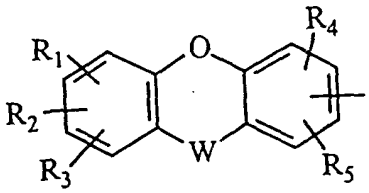
R_8表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或 NR_9R_{10}，

R_9和 R_{10}彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

R_{11}表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或$-COR_{12}$基团，

R_{12}表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

或基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、卤素、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或氰基、硝基或 NR_6R_7基团，

R_6和 R_7彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或$-COR_8$基团，

R_8表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或 NR_9R_{10}，

R_9和 R_{10}彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

W 不存在，或表示化学键或 O、S 或 NR_{15}，其中 R_{15}表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

X 表示化学键或$-(CH_2)_k-NR_{16}-$、-O-、-S-、-CO-、$-NR_{16}-CO-$、$-CO-NR_{16}-$、

-O-CO-、-CO-O-、$-NR_{16}-CO-O-$或$-NR_{16}-CO-NR_{17}-$基团，

k 表示 0 或 1；

Y 表示化学键或选自$-(CH_2)_m-$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$的基团，

Q 表示哌嗪、高哌嗪、2-甲基哌嗪、2,5-二甲基哌嗪、4-氧基哌啶或 4-氨基哌啶，

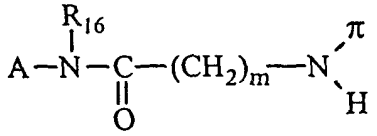
m 和 n 是 0 至 6 的整数；

Φ表示化学键或亚苯基，所述亚苯基除了已经在通式(I)中表示出的两条链外，还可以含有最多两个选自氢原子、卤素、OH 基团和含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基的取代基；

T 表示 NO_2 或 NH_2；

R_{16}、R_{17} 和 R_{18} 彼此独立地表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。

本发明还涉及新的工业产品，通式(IS')的合成中间体，该产品用于制备其中 X 表示$-NR_{16}-CO-$基团并且 Y 表示$-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n$基团的通式(I)的化合物，

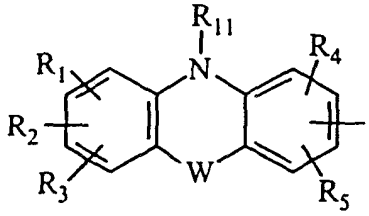


(IS')

在通式(IS')中，

A 表示

基团



其中 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、卤素、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或氰基、硝基或 NR_6R_7基团，

R_6和 R_7彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或-COR_8基团，

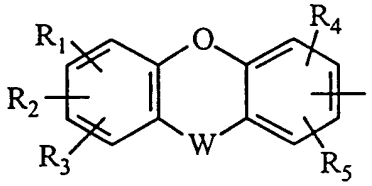
R_8表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或 NR_9R_{10}，

R_9和 R_{10}彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

R_{11}表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或-COR_{12}基团，

R_{12}表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

或基团



其中 R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5彼此独立地表示氢原子、卤素、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基，或氰基、硝基或 NR_6R_7基团，

R_6和 R_7彼此独立地表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或-COR_8基团，

R_8表示氢原子、OH 基团、含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基或 NR_9R_{10}，

R_9和 R_{10}彼此独立地表示氢原子、OH 基团或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，

W 不存在，或表示化学键或 O、S 或 NR_{15}，其中 R_{15}表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

π表示氢原子或氨基甲酸酯类型的保护基；

R_{16}、R_{17}和R_{18}彼此独立地表示氢原子或含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基；

m 和 n 是 0 至 6 的整数。

本发明还涉及用作药物的上述通式(I)的化合物或其可药用盐。本发明还涉及含有这些化合物或其可药用盐的药物组合物、这些化合物或其可药用盐在生产用于抑制神经元 NO 合酶或可诱导的 NO 合酶、抑制脂质过氧化或提供 NO 合酶抑制和脂质过氧化抑制双重功能的药物中的用途。

可药用盐应理解为是指无机酸的加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐和硝酸盐，或有机酸的加成盐如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐、草酸盐和硬脂酸盐。如果可以使用的话，与碱例如氢氧化钠或氢氧化钾形成的盐也包括在本发明的范围内。其它可药用盐的例子可以参见“药用盐(Pharmaceutical salts)”，《药学杂志》(J. Pharm. Sci.) 66:1(1977)。

药物组合物可以是固体的形式，例如散剂、颗粒剂、片剂、明胶胶囊、脂质体或栓剂。适宜的固体载体可以是，例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和蜡。

含有本发明化合物的药物组合物还可以是液体的形式，例如溶液剂、乳剂、混悬剂或糖浆。适宜的液体载体可以是，例如水、有机溶剂如甘油或二元醇以及它们在水中的各种比例的混合物。

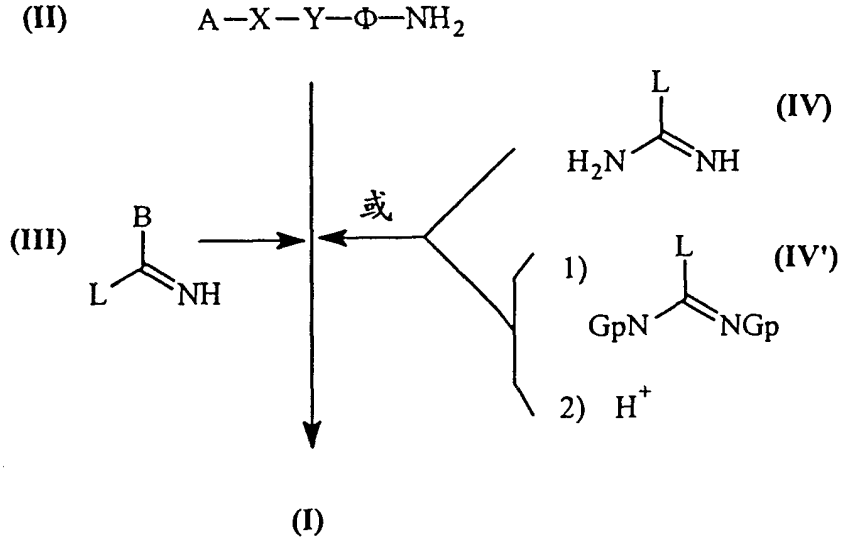
本发明药物的给药可以通过局部、口服、胃肠外途径(如通过肌肉内注射)等进行。

根据所用活性化合物的种类，本发明药物的给药剂量为 0.1mg 至 10g。

根据本发明，通式(I)的化合物可以通过下述方法进行制备。

通式(I)化合物的制备:

通式(I)的化合物可以从通式(II)的中间体按照流程图 1 制备,其中 A、B、X、Y 和Φ如上所定义,Gp 是氨基甲酸酯类型的保护基例如叔丁氧羰基。



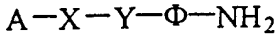
流程图 1

可将通式(II)的苯胺衍生物与通式(III)的化合物缩合以制备取代的脒类型的通式(I)的最终化合物,其中 L 表示离去基(例如烷氧基、烷硫基、芳烷硫基、磺酸、卤原子、芳基醇或甲苯磺酰基基团)(参见流程图 1)。例如,当 B = 噻吩时,可将通式(II)的衍生物与按照文献中的方法(Ann. Chim. (1962), 7, 303-337)制备的 S-甲基噻吩硫代甲酰胺氢碘酸盐缩合。缩合可以通过在醇(例如甲醇或异丙醇)中、在选择性地存在 DMF 和/或吡啶的条件下在 20 至 100℃下加热来完成,反应时间通常为数小时至过夜。

当 B 是胺时,通式(I)的最终化合物是胍。该化合物可以通过例如将通式(II)的胺与通式(IV)或(IV')的衍生物缩合来制备。将其中 L 表示例如吡唑环的通式(IV)的反应物与通式(II)的胺按照文献中描述的条件缩合(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1992) 57, 2497-2502),对于其中 L 表示例如吡唑环并且 Gp 表示 tBuOCO 基团的通式(IV')的反应物(《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) (1993) 34 (21), 3389-3392)或者当 L 表示-N-SO_2-CF_3基团并且 Gp 表示 tBuOCO

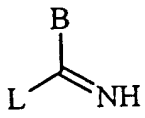
基团时(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.)(1998) 63, 3804-3805),情况类似。在合成的最后阶段,胍功能基的脱保护在强酸例如三氟乙酸的存在下进行。

因此,本发明还涉及以上所定义的通式(I)化合物的制备方法,其特征在于,将通式(II)的中间体



(II)

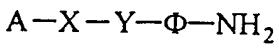
其中 A、B、X、Y 和Φ如上所定义,
与通式(III)的中间体反应



(III)

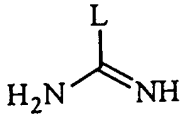
其中 B 如上所定义,L 表示离去基,例如烷氧基、烷硫基、芳烷硫基、磺酸、卤原子、芳基醇或甲苯磺酰基。

此外,本发明还涉及其中 B 表示胺的通式(I)化合物的制备方法,其特征在于,将通式(II)的中间体



(II)

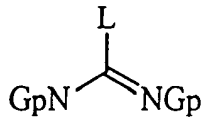
其中 A、B、X、Y 和Φ如上所定义,
a) 与通式(IV)的中间体反应



(IV)

其中 L 表示离去基,例如烷氧基、烷硫基、芳烷硫基、磺酸、卤原子、芳基醇或甲苯磺酰基,

b) 或者与通式(IV')的中间体反应



(IV')

其中 L 表示离去基，例如烷氧基、烷硫基、芳烷硫基、磺酸、卤原子、芳基醇或甲苯磺酰基，Gp 是氨基甲酸酯类型的保护基，例如叔丁氧羰基，

当选择与通式(IV')的化合物反应时，在该反应之后在强酸例如三氟乙酸的存在下水解。

当-X-Y-Φ-表示化学键时：

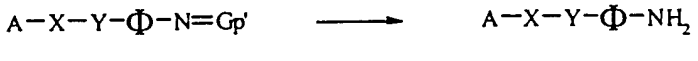
当-X-Y-Φ-表示化学键时，通式(II)的中间体相当于“中间体的合成”章节中所述的通式(X)的化合物 A-NH_2。在该情况下，这些 A-NH_2 胺可以直接与前述章节中所描述的通式(III)或(IV)的衍生物缩合。

通式(II)化合物的制备：

非市售的通式(II)的中间体可以通过脱除保护基或者将叠氮化物或硝基类型的前体还原制得，如下述合成流程图所示。

氨基的脱保护：

其中 A、X、Y 和Φ如上所定义的通式(II)的中间体可以从通式(V)的中间体制备(流程图 2)，所述通式(V)的中间体是含有以例如邻苯二甲酰亚胺或 2,5-二甲基吡咯形式保护的胺(N=Gp')的化合物。在邻苯二甲酰亚胺的情况下，可将其以常规方式用水合肼在回流的乙醇中脱保护，在吡咯的情况下，脱保护可以通过在盐酸羟胺的存在下加热来进行，最终生成通式(II)的伯胺。

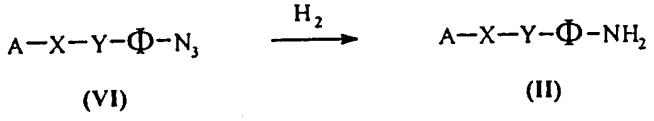


(V) (II)

流程图 2

叠氮基类型前体的还原：

其中 A、X、Y 和Φ如上所定义的通式(VI)的合成中间体(流程图 3)是叠氮化物衍生物，可将该化合物用氢在 Pd/C 的存在下在适宜的溶剂例如乙醇中转变成通式(II)的伯胺。



(VI) (II)

流程图 3

硝基类型前体的还原：

通式(VII)中间体(流程图 4，其中 A、X、Y 和Φ如上所定义)的硝基功能基的还原通常通过催化氢化在乙醇中、在 Pd/C 的存在下进行，当分子对这些条件敏感时，可将硝基进行选择性地还原，例如，将化合物在适宜的溶剂例如含有少量乙醇的乙酸乙酯中在 $SnCl_2$ 的存在下加热《杂环化学杂志》(J Heterocyclic Chem.) (1987)，24，927-930；《四面体通讯》(Tetrahedron Letters) (1984)，25 (8)，839-842)，也可以使用 $SnCl_2$ 在 Zn 的存在下还原(《合成》(Synthesis) (1996)，(9)，1076-1078)，或用 $NaBH_4$-$BiCl_3$ (《合成通讯》(Synth. Com.) (1995) 25(23)，3799-3803)在溶剂例如乙醇中还原，或者在例如硝基吡唑的情况下，使用阮内镍并加入水合肼(Monatshefte fur Chemie，(1995)，126，725-732；Pharmazie (1993) 48 (11)，817-820)。

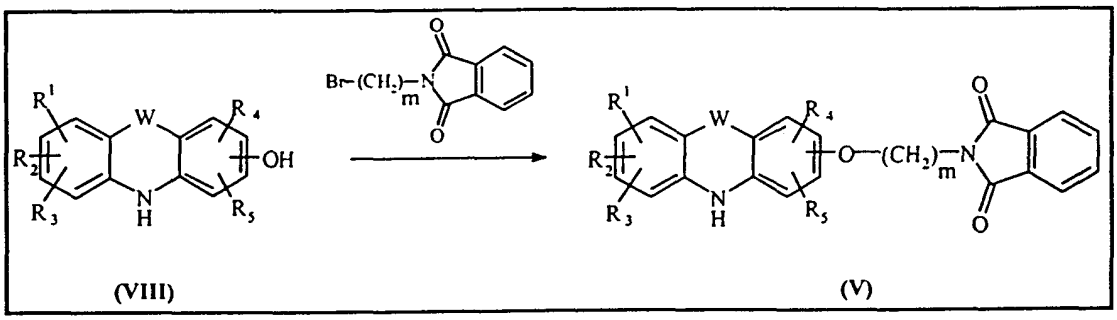


(VII) (II)

流程图 4

通式(V)化合物的制备

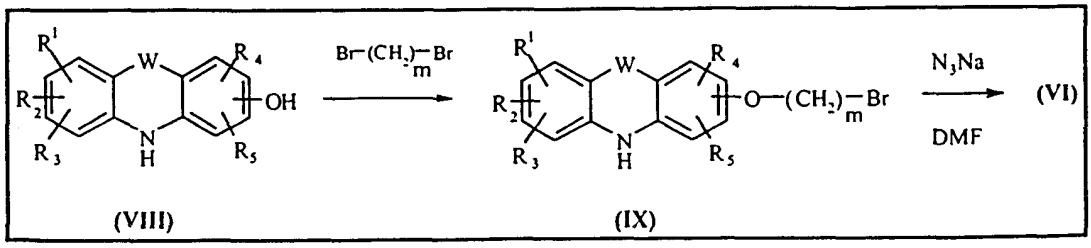
其中 X =-O-、Y =-$(CH_2)_m$-并且 A、R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5、W、m 和Φ如上所定义的通式(V)的中间体(流程图 5)含有以邻苯二甲酰亚胺形式保护的胺，可以从通式(VIII)的羟基化的芳香族环制备。在羟基吡唑的情况下，通式(VIII)的化合物按照文献(《化学会志》(J. Chem. Soc.) (1955), 3475-3477;《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1964) 7, 158-161)中的实验方案制备，在羟基吩噻嗪的情况下，实验方案记载于《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1992) 35, 716 中。将通式(VIII)的化合物与市售的卤代烷基-邻苯二甲酰亚胺在碱例如氢化钠的存在下在溶剂例如 DMF 中缩合生成通式(V)的中间体。



流程图 5

通式(VI)化合物的制备:

其中 A、X、Y、R_1、R_2、 R_3、R_4、R_5、W、m 和Φ如上所定义的通式(VI)的中间体(流程图 6)是叠氮基类型的衍生物。它们从通式(VIII)的中间体通过两步制得(流程图 5)。通式(VIII)化合物的 OH 基团可以用二溴烷烃类型的二卤代衍生物在碱例如氢化钠或氢氧化钠的存在下烷基化生成通式(IX)的化合物，然后再将通式(IX)的化合物用叠氮化钠在 DMF 中取代生成通式(VI)的中间体。



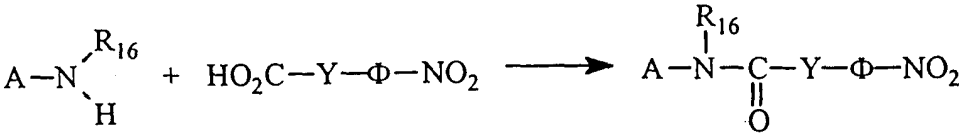
流程图 6

通式(VII)化合物的制备

在以下合成流程图中举例说明了其中 A、X、Y 和Φ如上所定义的带有末端硝基的通式(VII)化合物的合成。

通式(VII)的甲酰胺的合成

其中 X 表示-NR_{16}-CO-并且 A、Y、Φ和 R_{16} 如上所定义的通式(VII)的甲酰胺(流程图 7)通过将市售的通式(X)的胺与市售的通式(XI)的酸缩合来制备。甲酰胺键在肽合成的常规条件下(M. Bodanszky 和 A. Bodanszky,《肽合成的实践》(The Practice of Peptide Synthesis), 145 (Springer-Verlag, 1984))在 THF、二氯甲烷或 DMF 中、在偶联剂例如二环己基碳二亚胺(DCC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1992), 35 (23), 4464-4472)或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC 或 WSCI) (John Jones,《肽的化学合成》(The Chemical Synthesis of Peptides), 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991))的存在下形成。非市售的通式(X)胺的合成和非市售的通式(XI)羧酸的合成如"中间体的制备"章节中所述。

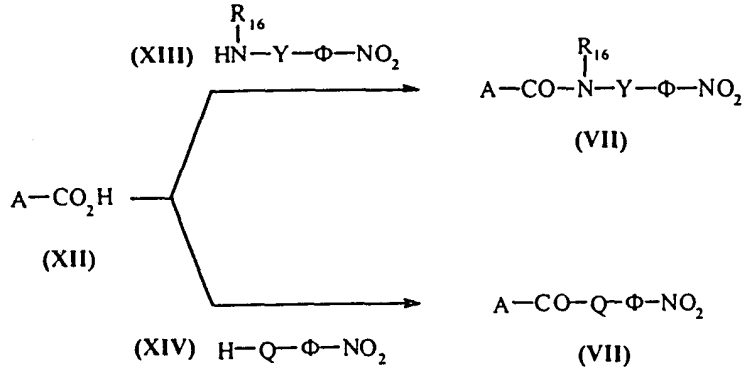


(X) (XI) (VII)

流程图 7

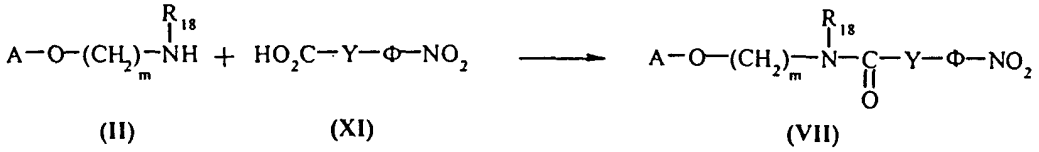
其中 X 表示-CO-NR_{16}-并且 A、Y、Q、Φ和 R_{16} 如上所定义的通式(VII)

的甲酰胺(流程图8)通过将市售的通式(XII)的酸与市售的通式(XIII)的胺或通式(XIV)的胺在前述肽合成的常规条件下缩合进行制备。非市售的通式(XII)的酸和通式(XIV)的胺的合成如“中间体的制备”章节中所述。



流程图 8

其中 X 表示-O-，Y 表示$-(CH_2)_n-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$并且 A、$R_{18}$、m、n 和Φ如上所定义的通式(VII)的甲酰胺(流程图 9)通过将通式(XI)的酸(流程图 7)与通式(II)的胺进行常规的肽缩合来制备，通式(II)的胺的合成如流程图 2 和 3 所示。



流程图 9

通式(VII)胺的合成

其中 X = $-NR_{16}-$，Y = $-(CH_2)_n-$并且 A、R_{16}、m 和Φ如上所定义的通式(VII)的胺从通式(VII)的甲酰胺合成(流程图 10)。甲酰胺功能基的还原在过量(5 当量)乙硼烷的存在下在 THF 中通过将混合物加热至溶剂的回流温度来完成，生成通式(VII)的胺。

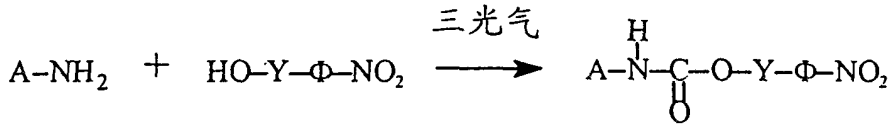


(VII) (VII)

流程图 10

通式(VII)的氨基甲酸酯的合成

其中 X = -NH-CO-O-, Y = $-(CH_2)_m-$并且 A、m 和Φ如上所定义的通式(VII)的氨基甲酸酯衍生物(流程图 11)通过将通式(X)的胺(流程图 7)与市售的通式(XV)的醇在三光气和碱例如 N,N-二甲基苯胺的存在下在惰性溶剂例如二氯甲烷中按照《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) (1993) 34(44), 7129-7132 中描述的方案缩合来制备。

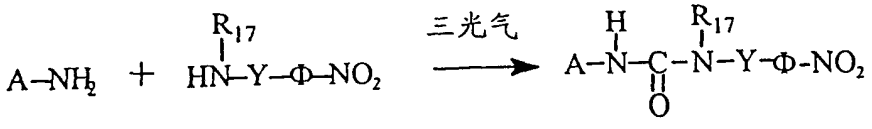


(X) (XV) (VII)

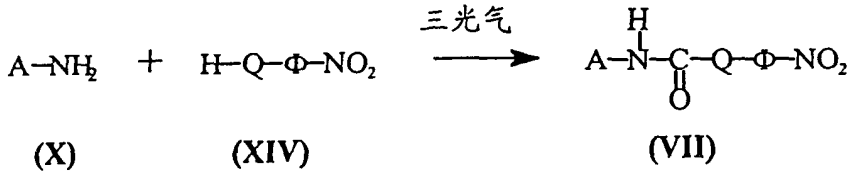
流程图 11

通式(VII)的脲的合成

其中 X = $-NH-CO-NR_{17}-$, Y = $-(CH_2)_m-$或 X-Y = -NH-CO-Q-(在含氮杂环的情况下)并且 A、R_{17}、m、Q 和Φ如上所定义的通式(VII)的脲(流程图 12)从通式(X)的伯胺(流程图 7)和通式(XIII)或(XIV)的胺(流程图8)在三光气和叔胺例如二异丙基乙基胺的存在下在中性溶剂例如二氯甲烷中制备(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1994), 59 (7), 1937-1938)。



(X) (XIII) (VII)

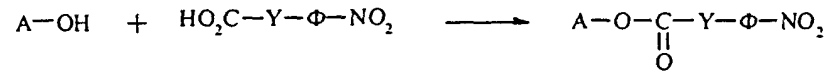


(X) (XIV) (VII)

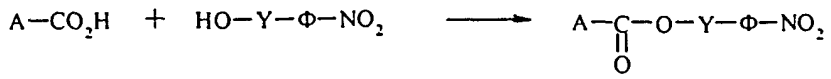
流程图 12

通式(VII)的酯的合成:

其中 X = -O-CO-或-CO-O-, Y = -$(CH_2)_m$-并且 A、m 和Φ如上所定义的通式(VII)的羧酸酯从通式(VIII)的醇(流程图 5)和通式(XI)的羧酸(流程图 7)或从通式(XII)的酸(流程图 8)和通式(XV)的醇(流程图 11)在偶联剂如羰基二咪唑或二环己基碳二亚胺的存在下在适宜的溶剂例如二氯甲烷中通过一步反应制得。



(VIII) (XI) (VII)

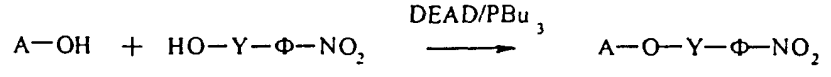


(XII) (XV) (VII)

流程图 13

通式(VII)的醚的合成

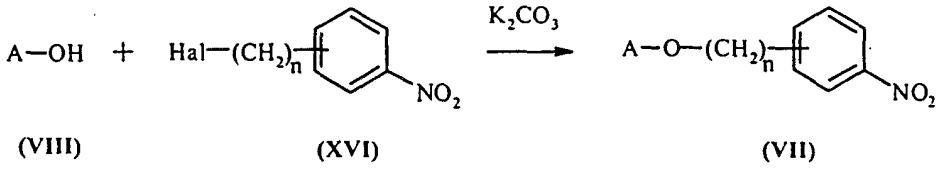
其中 X = -O-, Y = -$(CH_2)_m$-并且 A、m 和Φ如上所定义的通式(VII)的醚(流程图 14)在一步反应中通过将通式(VIII)的芳香族醇(流程图 5)和通式(XV)的醇(流程图 11)在常规的 Mitsunobu 条件下(《合成》(Synthesis) (1981), 1)在例如偶氮二甲酸二乙酯和三丁基膦的存在下在溶剂例如 THF 中缩合制得。



(VIII) (XV) (VII)

流程图 14

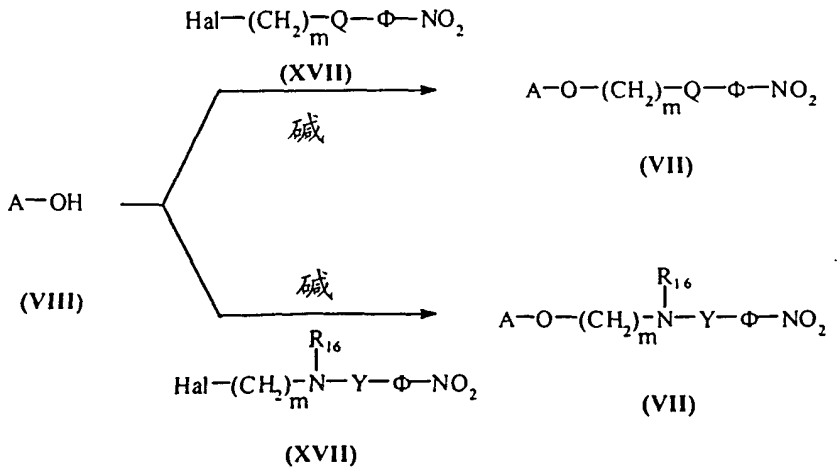
当 X =-O-，Y 是化学键，Φ =亚苯基并且 A 和 n 如上所定义时，通式(VII)的醚(流程图 15)也可以在一步反应中通过将通式(VIII)的芳香族醇(流程图 5)和通式(XVI)的卤代衍生物(其中 Hal 表示卤原子)在碱例如碳酸钾的存在下、在极性溶剂例如 THF 或 DMF 中、在 20 至 140℃的反应温度下缩合进行制备。



(VIII) (XVI) (VII)

流程图 15

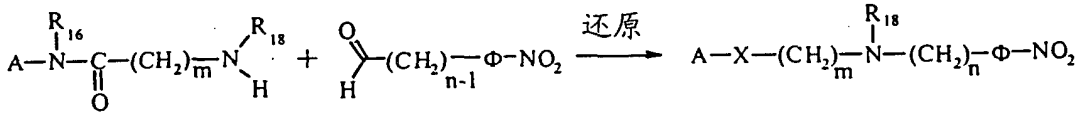
当 X = -O-，Y = $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$并且 A、Φ、Q 和 m 如上所定义时，通式(VII)的醚(流程图 16)还可以通过将通式(VIII)的芳香族醇(流程图 5)和通式(XVII)的卤代衍生物(其中 Hal 表示卤原子)在碱例如碳酸钾的存在下、在惰性溶剂例如二氯甲烷中、在 40℃至反应混合物的回流温度下缩合进行制备。通式(XVII)的化合物的合成如“中间体的合成”章节中所述。



流程图 16

通过还原胺化合成通式(VII)的胺:

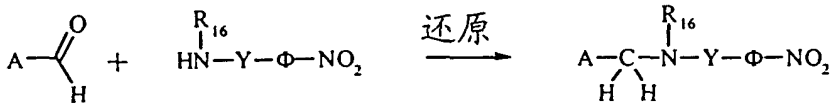
其中 X = $-NR_{16}-CO-$, Y = $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$并且 A、Φ、$R_{16}$、$R_{18}$、m 和 n 如上所定义的通式(VII)的胺(流程图 17)通过将通式(XIX)的醛和通式(XVIII)的胺在还原介质中缩合进行制备。反应在醇溶剂例如甲醇中、在预先活化的粉状 4 埃分子筛和还原剂例如 $NaBH_4$ 或 $NaBH_3CN$ 的存在下进行。非市售的通式(XVIII)的胺的合成如“中间体的制备”章节中所述。



(XVIII) (XIX) (VII)

流程图 17

按照类似的方式，其中 X = $-CH_2-NR_{16}-$并且 A、Y、Φ和 R_{16}如上定义的通式(VII)的胺(流程图 18)通过将通式(XX)的醛与通式(XIII)的胺(流程图 8)在还原介质中在上述条件下缩合进行制备。非市售的通式(XX)的醛的合成如“中间体的制备”章节中所述。

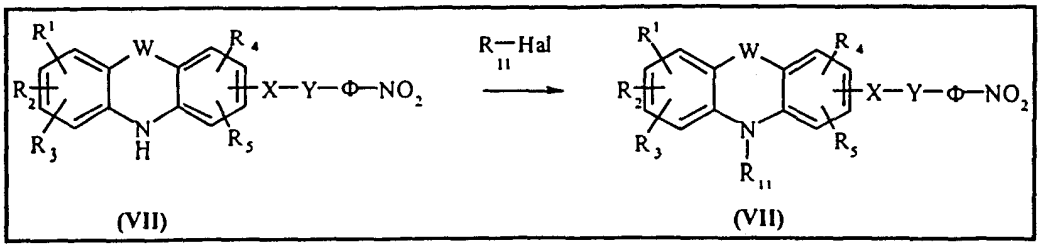


(XX) (XIII) (VII)

流程图 18

通式(VII)化合物中 A 基团的修饰

其中 A、X、Y、Φ、R_1、R_2、 R_3、R_4和 R_5如上所定义的通式(VII)的中间体可以在 A 基团、特别是在氮原子上进行化学修饰(流程图 19)，可将所述氮原子用以上所定义的 R_{11}-Hal 试剂、特别是用碘甲烷在碱例如氢化钠的存在下在惰性溶剂例如 THF 中烷基化。



流程图 19

不同合成中间体的制备:

中间体(X)的合成:

其中 A 是二苯基胺(W 不存在)的通式(X)的中间体可以用文献(《合成》(Synthesis) (1990) 430;《印度化学杂志》(Indian J. Chem.) (1981) 20B, 611-613;《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1975) 18(4), 386-391)中描述的方法通过将硝基二苯基胺中间体还原进行制备。硝基功能基的还原以常规方式通过在催化量 Pd/C 的存在下氢化来完成,以生成通式(X)的氨基二苯基胺。

当 A 是咔唑衍生物(则 W 表示直连键)时,通式(X)的氨基咔唑通过合成硝基咔唑中间体来制备。这些方法记载于 Pharmazie (1993) 48(11), 817-820;《合成通讯》(Synth. Commun.) (1994) 24(1), 1-10;《有机化学杂志》(J. Org. Chem.)(1980) 45, 1493-1496;《有机化学杂志》(J. Org. Chem.)(1964) 29(8), 2474-2476; Org Prep. Proced. Int. (1981) 13(6), 419-421 或《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1963) 28, 884。在该情况下,硝基咔唑中间体的硝基功能基的还原优选用水合肼在阮内镍的存在下来完成。

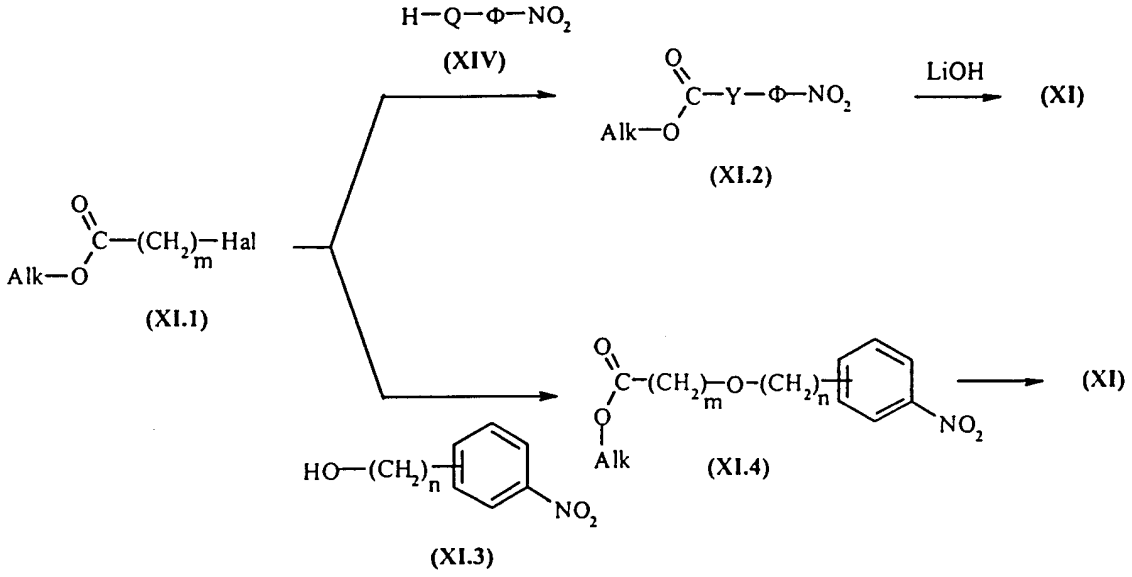
其中 A 是吩噻嗪衍生物(W 表示硫原子)的通式(X)的中间体可以通过文献中的方法制备,该方法通过合成硝基吩噻嗪衍生物来进行。3-硝基吩噻嗪记载于《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1972) 37, 2691。硝基功能基的还原以常规方式通过在催化量 Pd/C 的存在下在溶剂例如乙醇中氢化来完成,生成通式(X)的氨基吩噻嗪化合物。

中间体(XI)的合成

在流程图 7.1 和 7.2 中描述了非市售的通式(XI)酸的合成。

在 Y = $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$，Φ是亚苯基并且 Q、m 和 n 如上所定义的具体情况下，通式(XI)的羧酸(流程图 7.1)分两步从通式(XIV)的杂环胺(流程图 8)例如 4-硝基苯基哌嗪和通式(XI.1)的卤代酯例如溴乙酸乙酯制备。缩合在 20℃在碱例如三乙胺的存在下在惰性溶剂例如二氯甲烷中进行，生成通式(XI.2)的中间体。用 LiOH 在 20℃下皂化生成通式(XI)的羧酸。

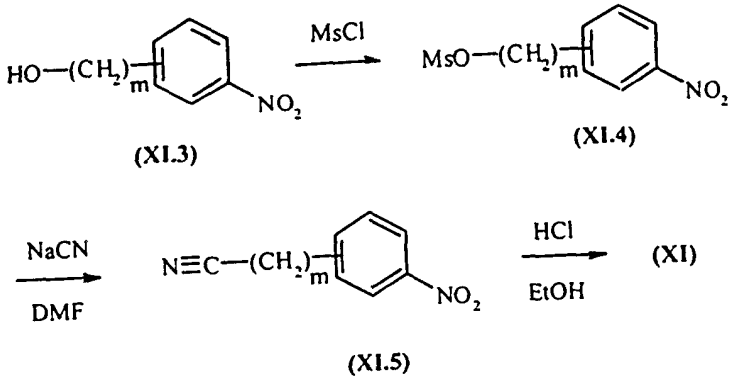
在 Y = $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$，Φ是亚苯基并且 m 和 n 如上所定义的情况下，通式(XI)的羧酸(流程图 7.1)的合成通过将通式(XI.1)的卤代衍生物与通式(XI.3)的醇在碱例如三乙胺或碳酸钾的存在下、在极性溶剂例如 THF 或 DMF 的回流下缩合来进行。然后将通式(XI.4)的中间体的酯功能基以常规方式在碱、或对于叔丁酯的情况，在强酸的存在下脱保护。



流程图 7.1

其中 Y = $-(CH_2)_m-$，Φ表示取代的亚苯基并且 m 如上所定义的通式(XI)的羧酸分 3 步从市售的通式(XI.3)的醇制备(流程图 7.2)。以常规方式用甲磺酰氯(MsCl)在碱例如三乙胺的存在下、在惰性溶剂例如

二氯甲烷中对醇进行活化，生成通式(XI.4)的中间体。然后将甲磺酸酯用氰化钠在 DMF 中置换生成通式(XI.5)的中间体。然后通过在乙醇和浓盐酸的混合物中加热将腈功能基水解生成通式(XI)的酸。



(XI.3) (XI.4) (XI.5)

流程图 7.2

中间体(XII)的合成

通式(XII)的吩噻嗪的羧酸衍生物的合成记载于文献(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1992) 35(4), 716-724)中。

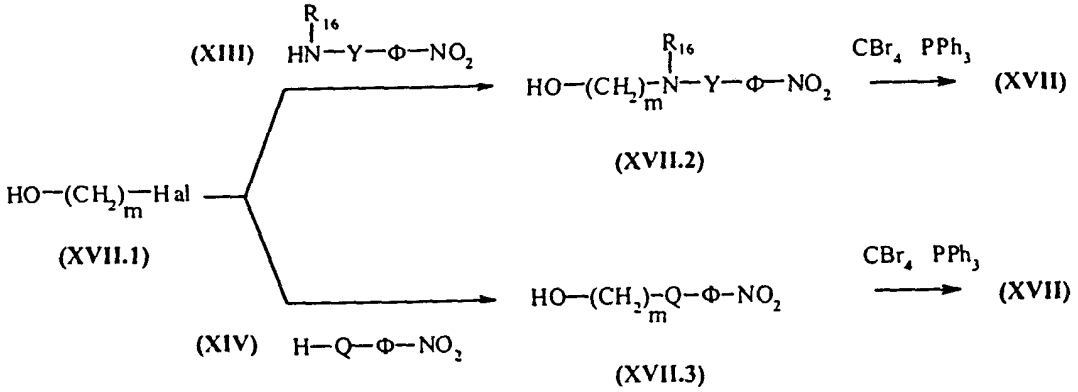
中间体(XIV)的合成

其中 Q 表示高哌嗪、2-甲基哌嗪、2,5-二甲基哌嗪、4-氨基哌啶的以上所定义的非市售的通式(XIV)的胺分 3 步从相应的市售的二胺进行制备。将二胺以氨基甲酸酯的形式选择性地单保护(《合成》(Synthesis) (1984), (12), 1032-1033; 《合成通讯》(Synth. Commun.) (1990), 20, (16), 2559-2564), 然后与卤代硝基苯、特别是 4-氯硝基苯进行亲核取代反应。将前述保护的胺在最后的步骤中按照文献中描述的方法游离(T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, 《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版(Wiley-Interscience, 1991))得到通式(XIV)的中间体。

中间体(XVII)的合成

以上定义的通式(XVII)的卤代衍生物(流程图 16.1)可以分 2 步从

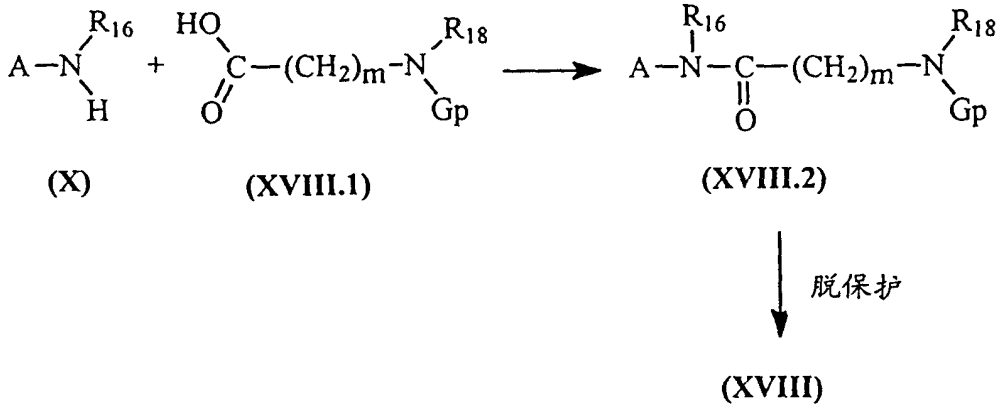
通式(XIII)或(XIV)的胺(流程图 8)和市售的通式(XVII.1)的卤代衍生物制备。生成通式(XVII.2)或(XVII.3)的中间体的缩合反应以常规方式在碱例如碳酸钾的存在下在适宜的惰性溶剂例如二氯甲烷中进行。然后将醇功能基用例如四溴化碳在三苯膦的存在下以卤代衍生物的形式活化生成通式(XVII)的中间体。



流程图 16.1

中间体(XVIII)的合成

其中 A、R_{16}、R_{18}和 m 如上所定义的前述通式(XVIII)的胺(流程图 17.1)通过将通式(X)的胺(流程图 7)与通式(XVIII.1)的保护的氨基酸(Gp: 保护基)在肽合成的常规条件下(参见“甲酰胺的合成”章节)缩合进行制备。然后以常规方式按照文献(T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, 《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版(Wiley-Interscience, 1991))中描述的条件完成通式(XVIII.2)化合物的胺的脱保护。



(X) (XVIII.1) (XVIII.2)

(XVIII)

流程图 17.1

中间体(XX)的合成

以上所定义的通式(XX)的吩噻嗪的醛的合成如文献(《化学会志》(J. Chem. Soc.) (1951), 1834；《法国化学学会通报》(Bull. Soc. Chim. Fr.) (1969), 1769)中所述。

具体实施方式

若无另外说明，本文所用的所有科技术语均具有本领域普通技术人员通常理解的含义。同样，文中所提到的所有的公开文献、专利申请、专利以及其它参考文献均引入本文作为参考。

以下实施例是用来说明上述方法的，不应将其理解为是对本发明范围的限定。

实施例：

实施例 1：N-[4-(苯基氨基)苯基]-2-噻吩-甲亚胺酸酰胺氢碘酸盐：1

将 0.92g (5mmol) 4-氨基二苯基胺和 2.85g (10mmol) S-甲基-2-噻吩硫代甲酰亚胺氢碘酸盐的 15ml 异丙醇溶液在氩气氛下在 50ml 烧瓶中混合。将反应混合物于 70℃加热 48 小时。真空蒸除部分溶剂，将得到的固体过滤并依次用异丙醇和乙醚洗涤数次。得到黄色粉末，收率 98%。熔点：216.3-216.8℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：6.90 (m, 1H, 芳族)；7.10-7.30 (m, 8H, 芳族)；7.40 (m, 1H, 噻吩)；8.10-8.20 (m, 2H, 噻吩)；8.50 (s, 1H, NH)；8.75 (s, 1H, NH^+)；9.70 (s, 1H, NH^+)；11.15 (s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=N}$(脒)：1590 cm^{-1}。

实施例 2：4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺盐酸盐：2

2.1) 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺：

将 1.84g (10mmol) 4-氨基二苯基胺、1.81g (10mmol) 4-硝基

苯基乙酸和 1.48g (11mmol)羟基苯并三唑依次溶解在 100ml 烧瓶中的40ml THF中。然后加入2.27g(11mmol) 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)并将反应混合物搅拌 15 小时。滤除形成的二环己基脲(DCU)沉淀并用100ml 乙酸乙酯冲洗。然后将滤液依次用 50ml 饱和碳酸钠溶液、50ml 水、50ml 1M 盐酸和 2 x 50ml 盐水洗涤。将有机相用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物迅速在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯 1/1)。收集纯净馏份并真空蒸发得到棕色粉末。将该产物直接用于随后的步骤。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.61(宽 s, 1H, NH)；3.82(s, 2H, CH_2)；5.70 (宽 s, 1H, NH)；6.85-7.50(m, 10H, 芳族, NH-CO)；7.90(AB, 4H, Ph-NO_2)。

2.2) 4-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺：

将中间体 2.1 (0.54g, 1.54mmol)在 40ml 乙酸乙酯/乙醇混合物(1/1)中的溶液和 0.1g 10% Pd/C 加入到装有机械搅拌器的不锈钢高压釜中。将反应混合物在氢气压力(1.5 巴)下于 20℃搅拌 1 小时 30 分钟。然后滤除 Pd/C 并将滤液真空浓缩。将蒸发残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：4/6)，收集纯净馏份并真空蒸发。得到白色粉末，收率 90%。熔点：162-163℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.61(宽 s, 1H, NH)；3.61(s, 2H, CH_2)；3.70 (宽 s, 2H, NH_2)；5.62(宽 s, 1H, NH-CO)；6.68-7.40(m, 13H, 芳族)。

2.3)：4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺盐酸盐：2

将 0.44g (1.39mmol)中间体 2.2 和 0.47g(1.67mmol) S-甲基-2-噻吩硫代甲酰亚胺氢碘酸盐溶解在 50ml 烧瓶中的 15ml 异丙醇中。将反应混合物于 60℃搅拌 20 小时。真空蒸除溶剂后，将残余物用 100ml 1N 碳酸钠和乙酸乙酯的混合物(1/1)溶解。倾析后，将有机相

依次用 50ml 水和 50ml 盐水洗涤。将有机溶液用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：乙酸乙酯)。收集纯净的馏份并真空浓缩。得到白色粉末，收率 25%。将该化合物溶于甲醇并通过加入 1N 氯化氢的乙醚溶液(1ml)成盐。于 20℃搅拌 1 小时后，将反应混合物真空浓缩得到浅黄色粉末。熔点：产物变成泡沫。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：3.71(s, 2H, CH_2)；4.60(宽 s, 1H, NH)；6.75 (m, 1H, 噻吩)；7.00 (m, 4H, 芳族)；7.19 (m, 2H, 芳族)；7.40 (m, 3H, 芳族)；7.55 (m, 4H, 芳族)；8.14 (m, 2H, 噻吩)；8.95 (宽 s, 1H, NH^+)；9.86 (宽 s, 1H, NH^+)；10.41(s, 1H, NH-CO)；11.60 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=O}$(酰胺)：1649 cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1597 cm^{-1}。

实施例 3：{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯氧基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-乙酰胺氢碘酸盐：3

3.1) 4-硝基苯氧基乙酸叔丁酯：

将 3g (21.6mmol)对硝基苯酚、8.94g (64.8mmol)碳酸钾和 8.42g (43.2mmol)溴乙酸叔丁酯在氮气氛下加入到含有 100ml THF 的 250ml 烧瓶中。将反应混合物回流搅拌 2 小时。滤除固体并将滤液减压浓缩。将残余物加入 50ml 乙酸乙酯中并依次用 50ml 水和 50ml 盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥，过滤然后真空蒸发。在硅胶柱上纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷 1:8)并将纯净的馏份真空浓缩后，得到白色粉末，收率 50%。熔点：81-83℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.50 (s, 9H, 3 x CH_3)；4.60 (s, 2H, CH_2)；7.57 (AB, 4H, Ph-NO_2)。

3.2) 4-硝基苯氧基乙酸：

将 2.58g (10.2mmol)中间体 3.1 在氮气氛下在 100ml 烧瓶中溶于 45ml 二氯甲烷。将混合物冷却至 0℃并滴加 7.85ml (102mmol)三氟乙酸。将反应混合物室温搅拌 3.5 小时。然后将溶液减压浓缩。将

蒸发残余物用 30ml 乙酸乙酯溶解并用 20ml 水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。得到黄色固体，收率 89%。得到的产物足够纯，可直接用于随后的步骤。熔点：190-192℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：2.00 (宽 s, 1H, COOH)；4.80 (s, 2H, CH_2)；7.60 (AB, 4H, Ph-NO_2)。

3.3) (4-硝基苯氧基)-N-[(4-苯基氨基)苯基]乙酰胺：

将 1.65g (8.98mmol) 4-氨基二苯基胺、1.77g (8.98mmol)中间体 3.2 和 1.27g (9.42mmol)羟基苯并三唑在 100ml 烧瓶中溶于 40ml THF。当所有物质溶解后，加入 1.94g (9.42mmol) 1,3-二环己基碳二亚胺并将反应液搅拌 15 小时。滤除形成的二环己基脲沉淀并用乙酸乙酯冲洗。将滤液真空蒸发并将蒸发残余物用乙酸乙酯溶解，将形成的沉淀过滤并用乙酸乙酯洗涤。得到绿色固体，收率 65%。得到的产物足够纯，可直接用于随后的步骤。熔点：192-195℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：4.75 (s, 2H, CH_2-O)；5.70 (宽 s, 1H, NH)；7.10 (m, 9H, 芳族)；7.85 (AB, 4H, Ph-NO_2)；8.05 (宽 s, 1H, NH-CO)。

3.4) (4-氨基苯氧基)-N-[(4-苯基氨基)苯基]乙酰胺：

将 1g (2.75mmol)中间体 3.3 在 200ml 溶剂混合物(乙醇/二氯甲烷/THF 1:1:1)中的溶液和 0.1g 10%钯炭加入到 300ml 高压釜中。将混合物置于 1.5 巴的氢气压力下并室温搅拌 15 分钟。滤除催化剂并将溶剂减压浓缩得到粉棕色固体，收率 71%。熔点：146-148℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：3.50 (宽 s, 2H, NH_2)；4.50 (s, 2H, CH_2-O)；5.70 (宽 s, 1H, NH)；6.70 (m, 4H, 芳族)；7.10 (m, 4H, 芳族)；7.25 (m, 5H, 芳族)；8.20 (宽 s, 1H, NH-CO)。

3.5) [4-{[亚氨基(2-噻吩基)甲基]氨基}苯氧基]-N-[(4-苯基氨基)苯基]乙酰胺氢碘酸盐：3

将 0.3g (0.9mmol)中间体 3.4 和 0.25g (0.9mmol) S-甲基-2-噻吩硫代甲酰亚胺氢碘酸盐的 20ml 异丙醇溶液于 50℃加热 15 小时。将反应混合物过滤并将得到的固体用乙醚冲洗。得到黄色粉末，收率 78%。熔点：163-166℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：4.75 (s, 2H, CH_2O)；6.77 (m, 1H, 噻吩)；7.04 (m, 4H, 芳族)；7.19 (m, 4H, 芳族)；7.40 (m, 3H, 芳族)；7.50 (m, 2H, 芳族)；8.12 (m, 2H, 噻吩)；8.81 (宽 s, 1H, NH^+)；9.70 (宽 s, 1H, NH^+)；10.01 (s, 1H, CO-NH)；11.20 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=O}$(酰胺)：1647 cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1598 cm^{-1}。

实施例 4：4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[2-(苯基氨基)苯基]苯丁酰胺：4

采用与实施例 2 所述相同的实验方案。以游离碱的形式得到产物(白色固体)。熔点：164-167℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：1.86 (m, 2H, CH_2)；2.35 (m, 2H, CH_2)；2.55 (m, 2H, CH_2)；6.37 (宽 s, 2H, NH_2)；6.76 (m, 3H, 芳族)；6.87 (m, 2H, 芳族)；6.96 (m, 1H, 噻吩)；7.10 (m, 3H, 噻吩)；7.18 (m, 2H, 芳族)；7.25 (m, 1H, 芳族)；7.33 (s, 1H, NH)；7.52 (m, 1H, 噻吩)；7.73 (m, 1H, 噻吩)；9.36 (s, 1H, NH-CO)。

IR：$\nu_{C=O}$(酰胺)：1627cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1591 cm^{-1}。

实施例 5：4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺盐酸盐：5

采用与实施例 2 所述相同的实验方案。得到浅橙色粉末状的盐酸盐。熔点：167-170℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：1.90 (m, 2H, CH_2)；2.35 (m, 2H, CH_2)；2.70 (m, 2H, CH_2)；6.70 (m, 1H, 噻吩)；7.00 (m, 4H, 芳族)；7.20 (m, 2H, 芳族)；7.40 (m, 5H, 芳族)；7.50 (m, 2H, 芳

族)；8.20 (m, 2H, 噻吩)；8.90 (s, 1H, NH^+)；9.85 (s, 1H, NH^+)；9.90 (s, 1H, NHCO)；11.55 (s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=O}$(酰胺)：1654 cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1597 cm^{-1}。

实施例 6：4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(4-甲氧基苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺盐酸盐：6

采用与中间体 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 6.2 代替 4-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。得到淡棕色粉末，收率 65%。熔点：200-202℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：1.91 (m, 2H, CH_2)；2.33 (m, 2H, CH_2)；2.67 (m, 2H, CH_2)；3.69 (s, 3H, O-CH_3)；4.71 (宽 s, 1H, NH)；6.81-7.00 (m, 6H, 芳族)；7.37-7.45 (m, 7H, 芳族)；8.20 (m, 2H, 噻吩)；8.90 (宽 s, 1H, NH^+)；9.87 (宽 s, 1H, NH^+)；9.92 (s, 1H, NH-CO)；11.67 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=O}$(酰胺)：1664 cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1603 cm^{-1}。

实施例 7：2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-乙基的[4-(苯基氨基)苯基]-氨基甲酸酯盐酸盐：7

7.1) 2-(4-硝基苯基)-乙基的[4-(苯基氨基)苯基]-氨基甲酸酯：

将 1.18g (3.9mmol)三光气在氩气氛下在 250ml 烧瓶中溶于 15ml 二氯甲烷。用自动注射器在 1 小时内加入 2g (12mmol) 4-硝基苯基乙醇和 1.7ml (13mmol) N,N-二甲基苯胺的 40ml 二氯甲烷溶液。将反应混合物于 20℃搅拌数分钟，然后一次性加入 2.2g (12mmol) 4-氨基二苯基胺和 1.7ml (13mmol) N,N-二甲基苯胺的 40ml 二氯甲烷溶液。于 20℃搅拌 1 小时后，将烧瓶内的物质倒入 100ml 水中。将混合物用 100ml 二氯甲烷稀释并搅拌。倾析出有机相，用硫酸镁干燥，过滤然后真空蒸发。将得到的固体加入乙醚中，研制然后过滤。干燥后得到绿色粉末，收率 22%。熔点：146.4-148℃。

NMR ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：3.10 (m, 2H, CH_2)；4.40 (m, 2H, CH_2)；

5.65 (s, 1H, NH); 6.50 (s, 1H, NH); 6.80-7.60 (m, 11H, 芳族); 8.20 (m, 2H, 芳族)。

7.2) 2-(4-氨基苯基)-乙基的[4-(苯基氨基)苯基]-氨基甲酸酯:

采用与中间体 2.2 所述相同的实验方案, 用中间体 7.1 代替 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。得到白色固体, 收率 48%。熔点: 140-140.5℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ): 2.75 (m, 2H, CH_2); 4.15 (m, 2H, CH_2); 5.20 (s, 2H, NH_2); 6.50 (m, 2H, 芳族); 6.70 (m, 1H, 芳族); 7.00 (m, 6H, 芳族); 7.15 (m, 2H, 芳族); 7.30 (m, 2H, 芳族); 8.00 (s, 1H, NH); 9.40 (s, 1H, NH)。

7.3) 2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-乙基的[4-(苯基氨基)苯基]氨基甲酸酯盐酸盐: 7

采用与中间体 2.3 所述相同的实验方案, 用中间体 7.2 代替 4-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。得到白色固体, 收率 34%。熔点: 153-159℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ): 3.00 (m, 2H, CH_2); 4.30 (m, 2H, CH_2); 6.60-7.70 (m, 14H, 芳族); 8.20 (m, 2H, 噻吩); 8.90 (s, 1H, NH^+); 9.50 (s, 1H, NH-CO); 9.90 (s, 1H, NH^+); 11.70 (s, 1H, NH^+)。

IR: $\nu_{C=O}$ (氨基甲酸酯): 1719 cm^{-1}; $\nu_{C=N}$(脒): 1598 cm^{-1}。

实施例 8: N-{2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}乙基}-N'-[4-(苯基氨基)苯基]-脲盐酸盐: 8

8.1) N-[2-(4-硝基苯基)-乙基]-N'-[4-(苯基氨基)苯基]-脲:

将 0.5g (1.7mmol)三光气在氩气氛下在 100ml 烧瓶中溶于 8ml 二氯甲烷。用自动注射器在 1 小时内加入 0.92g (5mmol) 4-氨基二苯基胺和 1.44ml (8.2mmol)二异丙基乙基胺的 15ml 二氯甲烷溶液。加

料结束 5 分钟后，一次性加入 1.01g (5mmol) 4-硝基苯乙胺盐酸盐，随后加入 1.44ml (8.2mmol)二异丙基乙基胺的 10ml 二氯甲烷溶液。于 20℃搅拌 2 小时后，将反应混合物用 50ml 二氯甲烷和 20ml 水稀释。倾析出有机相并用 20ml 水洗涤。用硫酸镁干燥并过滤后，真空蒸除部分有机溶剂。过滤收集形成的沉淀并用二氯甲烷冲洗。得到黄色固体，收率 40%。熔点：204-205℃。

NMR ^{1}H (100 MHz, DMSO d6, δ)：2.96 (m, 2H, CH_2)；3.50 (m, 2H, CH_2-NH)；5.78 (m, 1H HN-CH_2)；6.45 (宽 s, 1H, Ph-NH-CO)；6.72-7.49 (m, 11H, 芳族)；7.81 (宽 s, 1H, NH)；8.15 (m, 2H, 芳族)。

8.2) N-[2-(4-氨基苯基)-乙基]-N'-[4-(苯基氨基)苯基]-脲：

将中间体 8.1(0.68 g, 1.81mmol)在 40ml THF/乙醇混合物(3/1)中的溶液和 0.1g 10% Pd/C 加入到装有机械搅拌器的不锈钢高压釜中。将反应混合物在氢气压力(1.5 巴)下于 20℃搅拌 1 小时。然后滤除 Pd/C 并将滤液真空浓缩。将得到的固体依次用乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤。得到淡棕色粉末，收率 61%。熔点> 260℃。

NMR ^{1}H (100 MHz, DMSO d6, δ)：2.70 (m, 2H, CH_2)；3.40 (m, 2H, CH_2-NH)；5.18 (宽 s, 2H, NH_2)；6.07 (m, 1H, HN-CH_2)；6.60-7.45 (m, 13H, 芳族)；8.00 (宽 s, 1H, NH)；8.41 (宽 s, 1H, Ph-NH-CO)。

8.3) N-{2-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}乙基}-N'-[4-(苯基氨基)苯基]-脲盐酸盐：8

将 0.38g (1.10mmol)中间体 8.2 和 0.34g (1.21mmol) S-甲基-2-噻吩硫代甲酰亚胺氢碘酸盐在 50ml 烧瓶中溶于 20ml 异丙醇。将反应混合物于 60℃搅拌 20 小时。真空蒸除溶剂后，将残余物加入 50ml 1/1 饱和碳酸钠溶液和乙酸乙酯的混合物中。将反应液剧烈搅拌一段时间后出现沉淀。过滤收集沉淀，依次用乙酸乙酯和水冲洗。干燥后，

将沉淀在硅胶柱上纯化(洗脱剂 THF)。收集纯净馏份然后真空浓缩。将得到的固体(300mg)重新溶于 80ml THF 并向其中加入 2ml 1N 氯化氢的乙醚溶液。形成盐酸盐沉淀，滤出沉淀并依次用 THF 和乙醚洗涤得到浅灰色粉末。熔点：产物变为泡沫。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：2.80 (m, 2H, CH_2)；3.37 (m, 2H, CH_2)；4.46 (宽 s, 1H, NH)；6.40 (宽 s, 1H, NH-CH_2)；6.70 (m, 1H, 噻吩)；6.94 (m, 4H, 芳族)；7.15 (m, 2H, 芳族)；7.28 (m, 2H, 芳族)；7.40 (m, 5H, 芳族)；8.17 (m, 2H, 噻吩)；8.78 (宽 s, 1H, Ph-NH-CO)；8.93 (宽 s, 1H, NH^+)；9.84 (宽 s, 1H, NH^+)；11.52 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=O}$ (脲)：1654 cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1598 cm^{-1}。

实施例 9：4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪乙酰胺盐酸盐：9

9.1) 4-(硝基苯基)-1-哌嗪乙酸乙酯：

将 3g (14.5mmol) 1-(4-硝基苯基哌嗪)和 1.8ml (15.9mmol)溴乙酸乙酯在100ml烧瓶中溶于60ml二氯甲烷。加入2.42ml (17.4mmol)三乙胺后，将反应混合物于 20℃搅拌 1 小时。然后将溶液倒入 100ml 水中并用 100ml 二氯甲烷萃取。倾析后，将有机相用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将得到的固体加入乙醚中，研制然后过滤。得到黄色粉末，收率 89%。熔点：122.1-122.5℃。

NMR ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ)：1.3 (t, 3H, CH_3, J = 7 Hz)；2.75 (m, 4H, 哌嗪)；3.30 (s, 2H, CO-CH_2)；3.50 (m, 4H, 哌嗪)；4.20 (q, 2H, CH_2-CH_3, J = 7 Hz)；7.45 (AB, 4H, Ph-NO_2)。

9.2) 4-(硝基苯基)-1-哌嗪乙酸：

将32.4ml 1M氢氧化锂水溶液于20℃下滴加到含有3.8g (13mmol)中间体 9.1 的 80ml THF 溶液的烧瓶中。搅拌 1 小时后，将反应混合物用 2N 盐酸酸化至 pH = 5。滤出形成的沉淀并用最少量的 THF 和水

洗涤。该产物直接用于随后的步骤。

NMR ^1H (100 MHz, D_2O, δ): 3.30 (m, 4H, 哌嗪); 3.60 (m, 6H, 哌嗪 + $CO-CH_2$); 7.45 (AB, 4H, $Ph-NO_2$)。

9.3) 4-(4-硝基苯基)-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪乙酰胺:

采用与中间体 2.1 所述相同的方案，用中间体 9.2 代替 4-硝基苯乙酸。得到黄色固体，收率 84%。

熔点: 212-213℃。

NMR ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.80 (m, 4H, 哌嗪); 3.25 (s, 2H, $CO-CH_2$); 3.50 (m, 4H, 哌嗪); 5.70 (s, 1H, NH); 6.90 (m, 3H, 芳族); 7.10 (m, 4H, 芳族); 7.30 (m, 2H, 芳族); 7.85 (AB, 4H, $Ph-NO_2$); 8.90 (s, 1H, NHCO)。

9.4) 4-(4-氨基苯基)-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪乙酰胺:

采用与中间体 2.2 所述相同的方案，用中间体 9.3 代替 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。得到棕色油，收率 71%。

NMR ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.80 (m, 4H, 哌嗪); 3.15 (m, 4H, 哌嗪); 3.20 (s, 2H, $CO-CH_2$); 5.70 (s, 1H, NH); 6.70 (m, 2H, 芳族); 6.90 (m, 3H, 芳族); 7.10 (m, 4H, 芳族); 7.30 (m, 2H, 芳族); 7.50 (m, 2H, 芳族); 9.10 (s, 1H, NHCO)。

9.5) 4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-1-哌嗪乙酰胺盐酸盐: 9

采用与中间体 2.3 所述相同的方案，用中间体 9.4 代替 4-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。得到黄色固体，收率 30%。熔点: 230-240℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ): 3.10-3.50 (m, 4H, 哌嗪); 3.65 (m, 2H, 哌嗪); 3.90 (m, 2H, 哌嗪); 4.30 (s, 2H, $CO-CH_2$); 6.80 (m, 1H, 噻吩); 6.90-7.40 (m, 11H, 芳族); 7.50 (m, 2H, 芳族);

8.15 (m, 2H, 噻吩); 8.75 (s, 1H, NH^+); 9.80 (s, 1H, NH^+); 10.9 (m, 2H, NHCO + NH^+); 11.40 (s, 1H, NH^+)。

IR: $\nu_{C=O}$(酰胺): 1680 cm^{-1}; $\nu_{C=N}$(脒): 1512 cm^{-1}。

实施例 10: 1-{[(4-苯基氨基)苯基氨基]羰基}-4-{4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}苯基}-哌嗪盐酸盐: 10

采用与实施例 8 所述相同的实验方案。将产物在与化合物 2 相同的条件下成盐, 所不同的是用 THF 代替甲醇。得到黄色粉末。熔点: 239-240℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ): 3.30 (宽 s, 4H, 哌嗪); 3.70 (宽 s, 4H, 哌嗪); 5.80 (宽 s, 1H, NH); 6.73 (m, 1H, 噻吩); 6.98 (m, 4H, 芳族); 7.17 (m, 2H, 芳族); 7.28-7.37 (m, 7H, 芳族); 8.16 (m, 2H, 噻吩); 8.65 (宽 s, 1H, Ph-NH-CO); 8.80 (宽 s, 1H, NH^+); 9.80 (宽 s, 1H, NH^+); 11.52 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR: $\nu_{C=O}$ (脲): 1654 cm^{-1}; $\nu_{C=N}$ (脒): 1597 cm^{-1}。

实施例 11: 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]苯丁胺盐酸盐: 11

11.1) 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁胺:

将 1.12g (3 mmol) 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺(在与中间体 2.1 相同的条件下制得)在氩气氛下在 250ml 三颈烧瓶中溶于 50ml 无水 THF。将溶液用冰浴冷却, 然后滴加 15ml (15mmol)乙硼烷/THF 溶液。将反应混合物加热回流 5 小时。温度恢复至 20℃后, 缓慢滴加 25ml 盐酸(6N), 然后将混合物回流 2 小时。将溶液用冰浴冷却, 然后加入 20%碳酸钠溶液直至达到碱性 pH。将产物用乙醚萃取(2 x 50ml), 将有机溶液用盐水洗涤(2 x 50ml)并用硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩后, 将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂: 庚烷/乙酸乙酯 1/1)。收集纯净馏份并真空蒸发得到棕色油, 收率 28%。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ) 1.55 (m, 2H, CH_2); 1.71 (m, 2H,

CH_2)；2.75 (m, 2H, CH_2-芳族)；2.98 (m, 2H, HN-CH_2)；5.29 (m, 1H, NH)；6.51-7.51 (m, 12H, 芳族+ NH)；8.15 (m, 2H, Ph-NO_2)。

11.2) 4-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁胺：

采用与中间体 2.2 所述相同的实验方案，用中间体 11.1 代替 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁酰胺。得到棕色油，收率 36%。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ) 1.55 (m, 4H, 2 x CH_2)；2.44 (m, 2H, CH_2)；2.97 (m, 2H, CH_2)；4.81 (s, 2H, NH_2)；5.27 (m, 1H, NH)；6.47-7.10 (m, 13H, 芳族)；7.49 (s, 1H, NH)。

11.3) 4-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丁胺盐酸盐：11

将 0.10g (0.3 mmol)中间体 11.2 和 0.11g (0.37mmol) S-甲基-2-噻吩硫代甲酰亚胺氢碘酸盐在 50ml 烧瓶中溶于 5ml 异丙醇并向其中加入 0.05ml (0.6mmol)吡啶。将反应混合物于 23℃搅拌 20 小时。真空蒸除溶剂后，将残余物用 25ml 饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷的混合物(1/1)溶解。倾析后，将有机相用 2 x 25ml 盐水洗涤。将有机溶液用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：二氯甲烷 + 5%乙醇)。收集纯净馏份并真空浓缩。得到粉色粉末，通过向碱的丙酮溶液中加入 1N 氯化氢的乙醚溶液(1ml)使其成盐。于 20℃搅拌 1 小时后，将反应混合物过滤并将粉末依次用 20ml 丙酮和 20ml 乙醚洗涤。熔点：165-166℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ) 1.71 (m, 4H, 2 x CH_2)；2.66 (m, 2H, CH_2)；3.20 (m, 2H, CH_2)；6.85-7.41 (m, 14H, 芳族)；8.16 (m, 2H, 噻吩)；8.53 (宽 s, 1H, NH)；8.87 (宽 s, 1H, NH^+)；9.83 (宽 s, 1H, NH^+)；11.19(宽 s, 2H, 2 x NH^+)；11.56 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR：$\nu_{C=N}$(脒)：1595 cm^{-1}。

实施例 12：3-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯

基]苯丙酰胺盐酸盐：12

12.1) 3-硝基苯基乙醇甲磺酸酯：

将用20ml二氯甲烷稀释的4.63ml (59.8mmol)甲磺酰氯滴加到用冰浴冷却的10g (59.8mmol) 3-硝基苯基乙醇和8.31ml (59.8mmol)三乙胺的120ml二氯甲烷溶液中。于0℃搅拌1小时，然后于20℃搅拌2小时。然后将反应混合物真空浓缩并将残余物用125ml乙酸乙酯和100ml水溶解。搅拌并倾析后，将有机相依次用100ml水和100ml盐水洗涤。将有机溶液用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将蒸发残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯 6/4)，收集纯净馏份然后蒸发得到黄色油，收率71%。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：3.00 (s, 3H, CH_3)；3.20 (t, 2H, CH_2, J = 5.8 Hz)；4.50 (t, 2H, CH_2)；7.60 (m, 2H, 芳族)；8.20 (m, 2H, 芳族)。

12.2) 3-硝基苯-丙腈：

将 0.49g (10mmol) NaCN 在氩气氛下一次性加入到含有 1.22g (5mmol)中间体12.1的20ml无水DMF溶液的100ml烧瓶中。将反应混合物于60℃加热3小时，然后使温度恢复至20℃，倒入100ml水中。将溶液用 5 x 50ml 乙酸乙酯萃取，收集有机相并依次用100ml水和100ml盐水洗涤。用硫酸镁干燥后，将有机溶液真空浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：7/3)。收集纯净馏份然后真空浓缩得到浅黄色粉末，收率78%。熔点86-88℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：2.70 (t, 2H, CH_2, J = 5.8 Hz)；3.10 (t, 2H, CH_2)；7.60 (m, 2H, 芳族)；8.20 (m, 2H, 芳族)。

12.3) 3-硝基苯丙酸：

将 2.33g (19.2mmol)中间体 12.2 在 100ml 10%盐酸水溶液和100ml 乙醇中的溶液回流72小时。使温度恢复至20℃，然后将反应混合物真空浓缩至干。将残余物用100ml乙酸乙酯溶解并用3 x 100ml

水和 50ml 盐水洗涤。用硫酸钠干燥后，将有机溶液过滤并真空浓缩。将蒸发残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯 95/5 至 80/20)。得到浅黄色粉末，收率 21%。熔点：107-109℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：2.70 (t, 2H, CH_2)；3.10 (m, 2H, CH_2)；5.40 (宽 s, 1H)；7.50 (m, 2H, 芳族)；8.10 (m, 2H, 芳族)。

12.4) 3-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丙酰胺：

采用与中间体 2.1 所述相同的实验方案，用中间体 12.3 代替 4-硝基苯乙酸。得到棕色粉末，收率 70%。熔点:130-132℃。

NMR ^1H (100 MHz, $CDCl_3$, δ)：2.70 (t, 2H, CH_2, J = 5.8 Hz)；3.20 (t, 2H, CH_2)；5.70 (宽 s, 1H, NH)；6.90-7.60 (m, 13H, 芳族)。

12.5) 3-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯丙酰胺：

采用与中间体 2.2 所述相同的实验方案，用中间体 12.4 代替 4-硝基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。得到白色粉末，收率 64%。熔点：164-166℃。

NMR ^1H ($CDCl_3$, 100 MHz, δ)：2.80 (m, 2H, CH_2)；3.50 (m, 2H, CH_2)；5.10 (宽 s, 2H, NH_2)；6.50 (m, 3H, 芳族)；6.80-7.45 (m, 8H, 芳族)；7.60 (m, 2H, 芳族)；8.15(s, 1H, NH)；9.88(s, 1H, NH-CO)。

12.6) 3-{[2-噻吩基(亚氨基)甲基]氨基}-N-[4-(苯基氨基)苯基]苯丙酰胺盐酸盐：12

采用与中间体 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 12.5 代替 4-氨基-N-[4-(苯基氨基)苯基]-苯乙酰胺。成盐后得到淡棕色粉末，收率 78%。熔点：228-230℃。

NMR ^1H (400 MHz, DMSO d6, δ)：2.70 (m, 2H, CH_2)；2.96 (m, 2H, CH_2)；5.20 (宽 s, 1H, NH)；6.74 (m, 1H, 噻吩)；7.00 (m, 4H, 芳族)；7.19 (m, 2H, 芳族)；7.29 (m, 1H, 芳族)；7.39 (m, 3H, 芳

族)；7.47 (m, 3H, 芳族)；8.18 (m, 2H, 噻吩)；8.96 (宽 s, 1H, NH^+)；9.90(宽 s, 1H, NH^+)；10.07 (s, 1H, NH-CO)；11.60 (宽 s, 1H, NH^+)。

IR: $\nu_{C=O}$(酰胺)：1649 cm^{-1}；$\nu_{C=N}$(脒)：1596 cm^{-1}。

实施例 13：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺：13

13.1) N'-(4-甲基苯基)-1,2-苯二胺：

在以上关于中间体 2.2 所描述的条件下，在 Pd/C 的存在下在乙醇中完成 N-(4-甲基苯基)-2-硝基苯胺(《合成》(Synthesis) (1990) 430)的硝基功能基的还原。得到半油-半结晶形式的紫色产物，收率 90%。

13.2) 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺：

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 4-硝基苯基丁酸和中间体 13.1 作为原料。以游离碱的形式分离出产物。白色固体。熔点：66-68℃。

实施例 14：4-苯氨基苯基-4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)丁酸酯：14

14.1) 4-(4-硝基苯基)丁酸 4-苯氨基苯基酯：

将 0.98g (6.02mmol) 1,1'-羰基二咪唑于 20℃下缓慢加入到 1.25g (5.96mmol) 4-硝基苯基丁酸的 25ml CH_2Cl_2溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟，然后加入 1g (5.42mmol) 4-羟基-二苯基胺。搅拌 3 小时后，通过加入 3ml MeOH 停止反应并真空蒸除溶剂。将蒸发残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：100/0 至 80/20)。得到黄色固体，收率 89%。

14.2)：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)丁酸 4-苯氨基苯基酯：

采用与中间体 2.2 和 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 14.1 作为原料。以游离碱的形式分离出产物。浅黄色固体。熔点：147-148℃。

实施例 15：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺：15

15.1) N-{4-[4-(硝基苯基)丁氧基]苯基}-N-苯基胺：

将 2.0g (10.88mmol) 4-羟基-二苯基胺、2.0ml (12mmol) 4-(4-硝基苯基)-1-丁醇和 1.66ml (12mmol)三丁基膦依次加入到含有 10ml 二氯甲烷的烧瓶中。然后滴加 1.90ml (12mmol)偶氮二甲酸二乙酯并将反应混合物于 20℃搅拌 16 小时。真空蒸除溶剂并将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：100/0 至 80/20)。得到深红色油状的预期产物，收率 35%。

15.2) N'-{4-[4-(4-苯氨基苯氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：

采用与中间体 2.2 和 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 14.1 作为原料。以游离碱的形式分离出产物。白色固体。熔点：120-121℃。

实施例 16：N'-{4-[4-(3-苯氨基苯氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：16

采用与实施例 15 所述相同的实验方案，用 3-羟基-二苯基胺作为原料。以游离碱的形式分离出产物。白色固体。熔点：73-74℃。

实施例 17：N'-(9H-咔唑-3-基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：17

采用与实施例 1 所述相同的实验方案，用 3-氨基咔唑(Pharmazie

(1993) 48(11), 817-820)作为原料。以游离碱的形式分离出产物。淡棕色固体。熔点：243-244℃。

实施例 18：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(9H-咔唑-3-基)丁酰胺盐酸盐：18

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 3-氨基咔唑(Pharmazie (1993) 48(11), 817-820)和 4-硝基苯基丁酸作为原料。淡棕色固体。熔点 > 250℃。

MS：MH^+：452.2。

实施例 19：N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺氢碘酸盐：19

19.1) 2-(4-硝基苯氧基)-10H-吩噻嗪：

将 1.1g (5.11mmol) 2-羟基-10H-吩噻嗪(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1992) 35, 716)、1.34g (9.71mmol) K_2CO_3和 0.94g (6.64mmol) 4-氟-1-硝基苯在氩气氛下在烧瓶中在 25ml 无水 DMF 中混合。将反应混合物于 70℃加热 18 小时。然后真空蒸除溶剂并将残余物加入 50ml 乙酸乙酯和 50ml 水中。将搅拌和倾析后，将有机相用 50ml 盐水洗涤。将有机溶液用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物用二异丙基醚结晶。干燥后得到黄色固体，收率 83%。熔点：210-211℃。

19.2) N'-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺氢碘酸盐：

采用与中间体 2.2 和 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 19.1 作为原料。预期的最终产物直接从反应混合物中析出沉淀，将其通过过滤分离并用异丙醇洗涤。黄色固体。熔点：175-180℃。

实施例 20：N'-{4-[(10-甲基-10H-吩噻嗪-2-基)氧基]苯基}-2-噻吩

甲亚胺酸酰胺盐酸盐：20

20.1) 10-甲基-10H-吩噻嗪-2-基 4-硝基苯基醚：

将 0.014g (0.58mmol) NaH (60%)在氩气氛下加入到含有 0.1g (0.29mmol)中间体 19.1 的 10ml 无水 DMF 溶液的烧瓶中。于 20℃搅拌 16 小时。然后于 20℃在搅拌下向反应混合物中加入 0.04ml (0.58mmol) MeI。反应结束时，将全部反应混合物倒入 50ml 冰冷的水中并将产物用 50ml 乙酸乙酯萃取。倾析出有机相，用 50ml 盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：80/20)。得到橙色油，收率 50%。

20.2) N'-{4-[(10-甲基-10H-吩噻嗪-2-基)氧基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺盐酸盐：

采用与中间体 2.2 和 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 20.1 作为原料。得到白色固体。熔点：256-257℃。

实施例 21：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺盐酸盐：21

21.1) 3-氨基-10H-吩噻嗪：

在关于中间体 2.2 所描述的条件下将 3-硝基-10H-吩噻嗪(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) (1972) 37, 2691)的硝基功能基在 Pd/C 的存在下在 EtOH/THF 混合物中还原。得到灰色固体，收率 97%。熔点：150-156℃。

21.2) 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(10H-吩噻嗪-3-基)丁酰胺盐酸盐：

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 4-硝基苯基丁酸和中间体 21.1 作为原料。浅绿色固体。熔点：170-176℃。

实施例 22：N'-(4-{4-[2-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)乙基]-1-哌嗪基}

苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺二盐酸盐：22

22.1) 2-[4-(4-硝基苯基)-1-哌嗪基]-1-乙醇：

将7.5g (60mmol) 2-溴乙醇在氩气氛下加入到10.35g (50mmol) 1-(4-硝基苯基)哌嗪、7.6g (55mmol) K_2CO_3和9ml (65mmol) Et_3N在200ml CH_2Cl_2中的混合物中。将反应混合物于45℃加热18小时。然后将反应混合物用50ml水稀释，搅拌然后倾析。将有机相用50ml盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物用二异丙基醚结晶。得到黄色固体，收率89%。熔点：98-99℃。

22.2) 1-(2-溴乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪：

将8.6g (26mmol) CBr_4加入到5g (20mmol)中间体22.1的75ml CH_2Cl_2溶液中。将反应液用冰浴冷却，然后分批加入6.3g (24mmol)三苯膦。于20℃搅拌2小时。加入50ml水，搅拌然后倾析，然后将有机相用50ml盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将蒸发残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：CH_2Cl_2/EtOH：95/5)，然后用乙醚结晶。得到黄橙色固体，收率40%。熔点：134-135℃。

22.3) 2-{2-[4-(4-硝基苯基)-1-哌嗪基]乙氧基}-10H-吩噻嗪：

采用与中间体19.1所述相同的实验方案，用中间体22.2作为原料。得到黄色固体，收率43%。熔点：224-225℃。

22.4) N'-(4-{4-[2-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)乙基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺二盐酸盐：

采用与中间体2.2和2.3所述相同的实验方案，用中间体22.3作为原料。 淡棕色固体。熔点：198-200℃。

实施例23：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[4-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺盐酸盐：23

23.1) N'-(4-甲基苯基)-1,4-苯二胺：

在关于中间体 2.2 所述的条件下将 N-(4-甲基苯基)-4-硝基苯胺(《印度化学杂志》(Indian J. Chem.) (1981) 20B, 611-613)的硝基功能基在 Pd/C 的存在下在乙醇中还原。得到灰色固体，收率 85%。

23.2) 4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[4-(4-甲苯氨基)苯基]丁酰胺盐酸盐：

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用中间体 22.3 和 4-硝基苯基丁酸作为原料。黄色固体。熔点：142-145℃。

实施例 24：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)丁酸 3-苯氨基苯基酯：24

采用与实施例 14 所述相同的实验方案，用 3-羟基-二苯基胺和 4-硝基苯基丁酸作为原料。白色固体。熔点：110-112℃。

实施例 25：2-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(9H-咔唑-4-基氧基)乙基]乙酰胺盐酸盐：25

25.1) 3-(2-溴乙氧基)-9H-咔唑：

将 1.83g (10mmol) 4-羟基咔唑(《化学会志》(J. Chem. Soc.) (1955), 3475-3477；《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1964) 7, 158-161)、1.08ml (12.5mmol) 1,2-二溴乙烷和 2.6ml (10.5mmol) 4M 氢氧化钠水溶液在 2ml 水中的混合物加热回流 5 小时。当温度恢复至 20℃后，将产物用 2 x 30ml CH_2Cl_2 萃取。收集有机溶液，然后依次用 20ml 水和 20ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥后，过滤然后真空浓缩，将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：80/20)。得到淡棕色粉末，收率 32%。熔点：135-136℃。

25.2) 3-(2-叠氮基乙氧基)-9H-咔唑：

将 0.9g (3.1mmol)中间体 25.1 和 0.20g (3.1mmol) NaN_3 在 10ml DMF 中的混合物于 70℃加热 1 小时。然后将反应混合物倒入 30ml 冰

水混合物中。加热 50ml 乙酸乙酯并搅拌后，倾析出有机相并依次用 20ml 水和 20ml 盐水洗涤。将有机溶液用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。干燥后得到淡棕色粉末(定量收率)，该产物直接用于随后的步骤。

25.3) 2-(9H-咔唑-3-基氧基)乙基胺：

将中间体 25.2 的 50ml EtOH 溶液和 0.3g Pd/C (10%)加入到装有机械搅拌器的不锈钢高压釜中。将反应混合物于 25℃在 1.5 巴氢气氛下搅拌 2 小时。滤除 Pd/C 并将滤液真空浓缩至干。将残余物用乙醚溶解，滤出形成的结晶并用大量乙醚冲洗。干燥后得到白色粉末，收率 82%。熔点：145-146℃。

25.4) 2-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-[2-(9H-咔唑-4-基氧基)乙基]乙酰胺盐酸盐：

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用中间体 25.3 和 4-硝基苯基丁酸作为原料。淡棕色固体。熔点：233-234℃。

实施例 26：N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-苯氨基苯甲酰胺盐酸盐：26

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 N-苯基邻氨基苯甲酸和 4-硝基苯乙基胺作为原料。浅黄色固体。熔点：163-165℃。

实施例 27：N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-(2,3-二甲基苯氨基)苯甲酰胺盐酸盐：27

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用甲芬那酸和 4-硝基苯乙基胺作为原料。浅黄色固体。熔点：168-170℃。

实施例 28：N'-{4-[4-(2-苯氨基苯甲酰基)-1-哌嗪基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺二盐酸盐：28

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 N-苯基邻氨基苯甲酸和 4-硝基苯基哌嗪作为原料。浅黄色固体。熔点：168-170℃。

实施例 29：N'-(4-{4-[2-(2,3-二甲基苯氨基)苯甲酰基]-1-哌嗪基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺二盐酸盐：29

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用甲芬那酸和 4-硝基苯基哌嗪作为原料。浅黄色固体。熔点：166-168℃。

实施例 30：4-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯基)-N-(4-苯氧基苯基)丁酰胺盐酸盐：30

采用与实施例 14 所述相同的实验方案，用 4-硝基苯基丁酸和 4-苯氧基苯酚作为原料。浅黄色固体。熔点：119-123℃。

实施例 31：N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-4-(4-羟基苯氧基)苯甲酰胺盐酸盐：31

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 4-(4-羟基苯氧基)苯甲酸和 4-硝基苯乙基胺作为原料。浅黄色固体。熔点：155-157℃。

实施例 32：N-[2-(9H-咔唑-4-基氧基)乙基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：32

采用与中间体 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 25.3 作为原料。以游离碱的形式分离出预期产物。白色固体。熔点：180-181℃。

实施例 33：N-[3-(9H-咔唑-4-基氧基)丙基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：33

33.1) 2-[3-(9H-咔唑-4-基氧基)丙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮：

将 1g (5.46mmol) 4-羟基咔唑(《化学会志》(J. Chem. Soc.) (1955), 3475-3477; 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1964) 7, 158-161)在氩气氛下加入到 0.23g (5.73mmol) NaH (60%)的 20ml

无水DMF悬浮液中.于20℃搅拌30分钟后,向反应混合物中滴加1.46g (5.46mmol) 3-溴丙基邻苯二甲酰亚胺的10ml无水DMF溶液。将反应混合物于80℃搅拌16小时。当温度恢复20℃后，加入5ml水并将混合物真空浓缩。将残余物用 300ml CH_2Cl_2 溶解并将有机溶液依次用50ml 1M NaOH、100ml水和100ml盐水洗涤。用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩后，得到油状残余物，该油状残余物缓慢结晶。将结晶用乙醚洗涤。得到淡棕色固体，收率40%。熔点：171-172℃。

33.2) 3-(9H-咔唑-4-基氧基)丙基胺：

将0.13ml (3.24mmol)水合肼的5ml乙醇溶液滴加到加热回流的0.8g (2.16mmol)中间体33.1的30ml乙醇溶液中。将反应混合物在回流下搅拌加热4小时。当温度恢复至20℃后，将产物在100ml乙酸乙酯和50ml 1M NaOH之间进行分配。倾析后，将有机相依次用50ml水和50ml盐水洗涤。将有机溶液用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。得到淡棕色粉末，收率41%。熔点：146-147℃。

33.3) N-[3-(9H-咔唑-4-基氧基)丙基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：

采用与中间体2.3所述相同的实验方案，用中间体33.2作为原料。以游离碱的形式分离出所需产物。淡棕色固体。熔点：189-190℃。

实施例 34：N-{4-[4-(10H-吩噻嗪-2-基氧基)丁基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺氢碘酸盐：34

采用与实施例15所述相同的实验方案，用4-(4-硝基苯基)-1-丁醇和2-羟基-10H-吩噻嗪(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1992) 35, 716)作为原料。预期的最终产物直接从反应混合物中析出沉淀，过滤收集沉淀并用异丙醇洗涤。黄色固体。熔点：262-270℃。

实施例 35：3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-

(4-苯氨基苯基)丙酰胺三盐酸盐：35

35.1) 3-(4-苯氨基苯氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯：

采用与中间体2.1所述相同的实验方案，用Boc-β-丙氨酸和4-氨基二苯基胺作为原料。在硅胶柱上迅速过滤(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：1/1)后，以定量收率得到预期产物。

35.2) 3-氨基-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺：

将15g (42.2mmol)中间体35.1溶于300ml乙酸乙酯并加入120ml 6N HCl水溶液。将反应混合物于20℃剧烈搅拌1小时。倾析后，回收水相并通过加入2M氢氧化钠水溶液调至碱性(pH>11)。然后将产物用2 x 50ml CH_2Cl_2萃取并将有机相用50ml盐水洗涤。用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩后，将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH(20%)：20/5/0.5)。得到紫色粉末，收率73%。熔点:108-110℃。

35.3) N-(4-苯氨基苯基)-3-[(3-硝基苄基)氨基]丙酰胺：

将1.40g (5.5mmol)中间体35.2、0.92g (6mmol) 3-硝基苯甲醛和3g预先活化的4埃粉状分子筛在惰性气氛下依次加入到含有100ml无水MeOH的烧瓶中。将反应混合物剧烈搅拌15小时，然后分批加入0.24g (6mmol) $NaBH_4$。继续搅拌4小时，然后加入10ml水。15分钟后，滤出分子筛并将反应混合物用2 x 100ml CH_2Cl_2萃取。将有机相依次用50ml水和50ml盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：CH_2Cl_2/EtOH：20/1)。得到橙色油，收率94%。

35.4) 3-[(3-氨基苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺：

在关于中间体2.2所描述的条件下，在Pd/C存在下在乙醇中完成中间体35.3的硝基功能基的还原。滤除Pd/C并真空浓缩后，将产物直接用于随后的步骤。

35.5) 3-[(3-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苄基)氨基]-N-(4-苯氨基苯基)丙酰胺三盐酸盐:

将 0.50g (1.40mmol)中间体 35.4 和 0.50g (1.75mmol) S-甲基-2-噻吩硫代甲酰亚胺氢碘酸盐在 50ml 烧瓶中溶于含有 0.11ml (1.40mmol)吡啶的 15ml 异丙醇和 15ml DMF。将反应混合物于 23℃搅拌 20 小时。真空蒸除溶剂后，将残余物用 100ml 1N NaOH 和乙酸乙酯(1/1)的混合物溶解。倾析后，将有机相依次用 50ml 水和 50ml 盐水洗涤。将有机溶液用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂: CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH (20%): 20/5/0.5)。收集纯净馏份并真空浓缩。然后将混合物溶于甲醇并通过加入 1N HCl 的乙醚溶液(10ml)成盐。于 20℃搅拌 1 小时后，将反应混合物真空浓缩得到浅黄色粉末。熔点: 184-186℃。

实施例 36: N'-(4-{2-[(10H-吩噻嗪-3-基甲基)氨基]乙基}苯基)-2-噻吩甲亚胺酸酰胺: 36

采用与中间体 35.3、35.4 和 35.5 所述相同的实验方案，用 10H-吩噻嗪-3-甲醛(《化学会志》(J. Chem. Soc.) (1951), 1834; 《法国化学学会通报》(Bull. Soc. Chim. Fr.) (1969), 1769)和 4-硝基苯乙基胺作为原料。淡棕色泡沫。

MS: MH^+: 457.1。

实施例 37: N-(4-{[氨基(2-噻吩基)亚甲基]氨基}苯乙基)-2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲酰胺盐酸盐: 37

采用与实施例 2 所述相同的实验方案，用 2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲酸(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1992) 35(4), 716-724)和 4-硝基苯乙基胺作为原料。浅黄色固体。熔点 >200℃(分解)。

实施例 38: N'-[4-(2-{[(2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-基)甲基]氨基}乙

基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：38

38.1) 2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-甲醛：

将 4.6g (20mmol) 2-甲氧基-10H-吩噻嗪在氩气氛下在三颈烧瓶中溶于 140ml 无水乙醚。然后于 20℃下滴加 20ml (50mmol) nBuLi (2.5M)的己烷溶液。将反应混合物于 20℃搅拌 3 小时，然后滴加 6.2ml (80mmol)无水 DMF。于 20℃继续搅拌 15 小时。然后将反应混合物倒入 150ml 冰冷的水中并将产物用 2 x 200ml 乙酸乙酯萃取。将有机溶液用 100ml 盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将蒸发残余物用二异丙基醚溶解，过滤然后干燥得到红色固体状产物，收率 30%。熔点：155-160℃。

38.2) N'-[4-(2-{[(2-甲氧基-10H-吩噻嗪-1-基)甲基]氨基}乙基)苯基]-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：

采用与实施例 36 所述相同的实验方案，用中间体 38.1 和 4-硝基苯乙基胺作为原料。灰色固体。MS：MH^+：487.2。

实施例 39：N'-{4-[(10H-吩噻嗪-2-基氧基)甲基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺：39

39.1) 2-[(4-硝基苄基)氧基]-10H-吩噻嗪：

将 1.08g (mmol) 2-羟基-10H-吩噻嗪(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1992) 35, 716)在氩气氛下在烧瓶中溶于 20ml 无水 THF。然后将溶液冷却至 0℃并分批加入 0.22g (5.5mmol) NaH (60%)。搅拌 15 分钟后，分批加入 1.2g (5.5mmol) 4-硝基苄基溴并将反应混合物于 20℃搅拌 15 小时，然后将其倒入 50ml 冰冷的水中。将产物用 2 x 25ml CH_2Cl_2萃取并将有机溶液依次用 25ml 水和 25ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩后，将蒸发残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：CH_2Cl_2/EtOH：99/1 至 98/2)。将纯净馏份浓缩后，得到褐紫红色固体，将其用乙酸异丙酯重结晶。最后得到褐紫红色固体，收率 37%。

39.2) 4-[(10H-吩噻嗪-2-基氧基)甲基]苯胺:

将 1.02g (4.52mmol) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 和 0.29g (4.52mmol) Zn 依次加入到 0.65g (1.86mmol)中间体 39.1 在 9.3ml 冰醋酸和 1.2ml HCl (12N)的混合物中的溶液中。将反应混合物于 20℃搅拌 18 小时。然后通过加入 30%氢氧化钠水溶液将反应混合物调至碱性。将产物用 2 x 50ml CH_2Cl_2 萃取。将有机溶液用 50ml 盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化(洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：1/1)。得到浅黄色固体，收率 20%。熔点：> 175℃(分解)。

39.3) N'-{4-[(10H-吩噻嗪-2-基氧基)甲基]苯基}-2-噻吩甲亚胺酸酰胺:

采用与中间体 2.3 所述相同的实验方案，用中间体 39.2 作为原料。橙红色固体。熔点：105-116℃。

本发明产物的药理学研究

对大鼠小脑神经元组成性 NO 合酶影响的研究

本发明产物的抑制活性通过按照改良的 Bredt 和 Snyder 的方法(《美国国家科学院院报》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA), (1990) 87: 682-685)测定其对 NO 合酶将[^{3}H]L-精氨酸转变成[^{3}H]L-瓜氨酸的影响来确定。将 Sprague-Dawley 大鼠(300g - Charles River)的小脑迅速取出，于 4℃切割并在 1 体积的提取缓冲液(HEPES 50mM, EDTA 1mM, pH 7.4, 胃蛋白酶抑制剂 A 10mg/ml, 亮抑蛋白酶肽 10 mg/ml)中匀浆。然后将匀浆于 4℃下以 21000g 离心 15 分钟。在玻璃试管中进行测定，在其中加有 100μl 含有 100mM HEPES (pH 7.4), 2mM EDTA, 2.5mM $CaCl_2$, 2mM 二硫苏糖醇，2mM 还原的 NADPH 和 10μg/ml 钙调蛋白的保温缓冲液。加入 25μl 含有 100nM [^{3}H]L-精氨酸(比活性：56.4 Ci/mmol, Amersham)和 40μM 非放射性 L-精氨酸的溶液。通过加入 50μl 匀浆引发反应，终体积为 200μl (缺的 25μl 是水或试验产物)。15 分钟后，用 2ml 终止缓冲液(20mM HEPES, pH 5.5, 2mM EDTA)终

止反应。将样品通过 1ml DOWEX 树脂柱后，通过液体闪烁计数分光计定量测定放射性。上述实施例 3 至 5、7、9 至 12、15、16、18、19、21、22、26、27、30、31 和 35 至 37 的化合物显示低于 3.5μM 的 IC_{50}。

对大鼠大脑皮质脂质过氧化的影响的研究

本发明产物的抑制活性通过测定其对脂质过氧化程度的影响来确定，后者通过丙二醛的浓度来测定。由不饱和脂肪酸过氧化产生的 MDA 是脂质过氧化的很好的指示(H Esterbauer 和 KH Cheeseman，《酶学方法》 (Meth. Enzymol.) (1990) 186: 407-421)。将体重为 200 至 250g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠(Charles River)通过断头处死。取出大脑皮质，然后用 Thomas potter 在 20mM Tris-HCl 缓冲液 (pH = 7.4)中匀浆。将匀浆于 4℃下以 50000g 离心 10 分钟，共离心两次。将沉积物于-80℃下保存。在实验的当天，将沉积物以 1g/15ml 的浓度重新形成悬浮液，并于 4℃下以 515g 离心 10 分钟。将上清液立即用于脂质过氧化的测定。将大鼠大脑皮质的匀浆(500μl)在试验化合物或溶剂(10μl)的存在下于 37℃保温 15 分钟。通过加入 50μl 1mM $FeCl_2$，1mM EDTA 和 4mM 抗坏血酸引发脂质过氧化反应。于 37℃保温 30 分钟后，通过加入 50μl 羟基化二叔丁基甲苯(BHT，0.2%)的溶液终止反应。通过将显色试剂(R)，N-甲基-2-苯基吲哚(650μl)与 200μl 匀浆于 45℃反应 1 小时用比色法定量测定 MDA。一分子 MDA 与两分子试剂 R 缩合生成稳定的生色团，其最大吸收波长等于 586nm (Caldwell 等，《欧洲药理学杂志》(European J. Pharmacol.) (1995) 285, 203-206)。上述实施例 1 至 9、12 至 19、21 至 23、30 和 35 至 37 的化合物显示出低于 30μM 的 IC_{50}。