

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C381/10

A61K 31/165

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96122091.0

[45] 授权公告日 2001 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1069312C

[22] 申请日 1996.10.30 [24] 颁证日 2001.5.23

[21] 申请号 96122091.0

[30] 优先权

[32] 1995.11.3 [33] DE [31] 19540995.7

[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 J·布伦德尔

J-R·施沃克 A·威彻特

H·J·兰 U·阿尔伯斯

W·肖尔茨

[56] 参考文献

EP0556674 1993. 8.25 _

US50191394 1992. 2.25 _

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

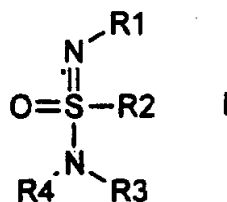
权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的亚胺基磺酰胺、其制法、用途、和含
有它们的药物

[57] 摘要

式 I 的亚胺基磺酰胺

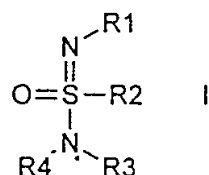
其中取代基 R(1), R(2) 和 R(3) 中至少一个为胍基, 其他取代基的定义如权利要求书所指, 该化合物特别适用于心血管系统的药物; 它可作为具有心血管保护作用的抗心律失常药, 并可用于局部缺血引起的损害的治疗; 它也可用外科手术如器官移植。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

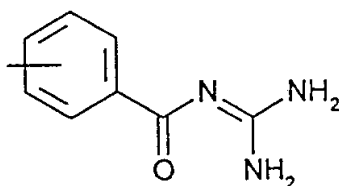
1. 式 I 的亚胺基磺酰胺或其药用盐



其中

R (1) 为 H 或 C₁ - C₄ - 烷基;

R (2) 和 R (3) 之一为苯甲酰胍基;



其中苯基部分是未取代的或由 1 个选自 C₁ - C₈ - 烷基, CF₃ 和 R (22) SO₂ 的取代基取代, 其中 R (22) 为 C₁ - C₈ - 烷基;

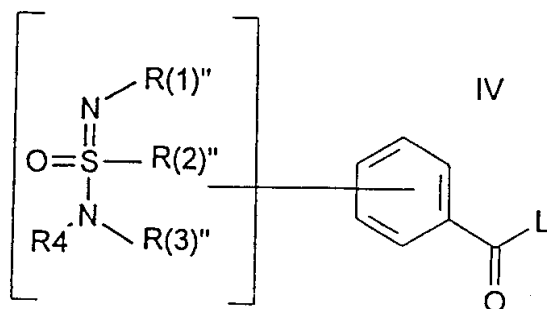
R (2) 和 R (3) 中的另一个基团互相独立地为 C₁ - C₈ - 烷基或苯基; 该苯基是未取代的或被 1 - 3 个选自 F 和 Cl 的取代基取代;

当 R (2) 为苯甲酰胍基时, R (3) 还可为氢;

R (4) 为氢或具有 1 - 4 个碳原子的烷基.

2. 制备按权利要求 1 的化合物 I 的方法, 其中在化合物 IV

中



取代基 R (1''), R (2'') 和 R (3'') 的定义分别对应于 R (1), R (2) 和 R (3) 的定义, 不同的是, 胍基换成带有易除去的离去基团 L, 该方法包括, 由胍基取代易于亲核取代除去的基团 L。

3. 权利要求 1 的化合物 I 的用途, 用于制备治疗心律失常药物。

4. 权利要求 1 的化合物 I 的应用, 用于制备治疗或预防心肌梗塞药物。

5. 权利要求 1 的化合物 I 的应用, 用于制备治疗或预防心绞痛药物。

6. 权利要求 1 的化合物 I 的应用, 用于制备治疗或预防心肌局部缺血药物。

7. 权利要求 1 的化合物 I 的应用, 用于制备治疗或预防外周和中枢神经系统局部缺血以及中风药物。

8. 权利要求 1 的化合物 I 的应用, 用于制备治疗或预防外周器官和肢体局部缺血药物。

9. 权利要求 1 的化合物 I 的应用, 用于制备治疗休克药物。

10. 权利要求 1 的化合物 I 的应用，用于制备用于外科手术和器官移植的药物。

11. 权利要求 1 的化合物 I 的应用，用于制备用来保存和储藏外科措施中移植器官的药物。

12. 权利要求 1 的化合物 I 的应用，用于制备治疗细胞增生为其首要或次要原因的疾病的药物，以及它们用于制备抗动脉粥样硬化剂，抗糖尿病晚期并发症药，抗癌药，抗纤维化疾病药以及抗前列腺增生药。

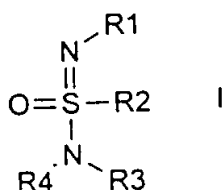
13. 权利要求 1 的化合物 I 的应用，用于制备抑制 Na^+/H^+ 交换的科学工具药，以及用于诊断高血压和增生疾病。

14. 含有有效量的、一种或多种如权利要求 1 中定义的式 I 化合物的药物。

说明书

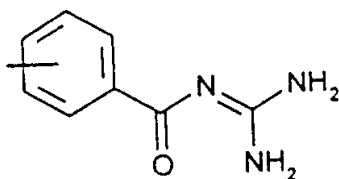
取代的亚胺基磺酰胺、其制法、用途、 和含有它们的药物

本发明涉及式 I 的亚胺基磺酰胺及其药用盐



其中:

R(1), R(2)和 R(3)三个取代基中至少一个为苯甲酰胍



其中:

其中苯基部分未取代或由 1—4 个选自如下的取代基取代:具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 个碳原子的烷基, 具有 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 个碳原子的链烯基, $-(\text{CH})_m-\text{R}(14)$, F, Cl, Br, I, $-\text{C}\equiv\text{N}$, CF_3 , $\text{R}(22)\text{SO}_2-$, $\text{R}(23)\text{R}(24)\text{N}-\text{CO}-$, $\text{R}(25)-\text{CO}-$, $\text{R}(26)\text{R}(27)\text{N}-\text{SO}_2-$, $-\text{OR}(35)$, $-\text{SR}(35)$ 或 $-\text{NR}(35)\text{R}(36)$;

m 为 0, 1 或 2;

R(14)为

$-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ —环烷基或苯基,

它可未被取代或由 1—3 个选自如下的基团取代: F 和 Cl, $-\text{CF}_3$, 甲基, 甲氧基和 $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$;

R(15)和 R(16)各自独立地为氢或 $-\text{CH}_3$;

R(22), R(23), R(25)和 R(26)

各自独立地为具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 个碳原子的烷基,
具有 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 个碳原子的链烯基, $(\text{CH}_2)_n\text{R}(29)$
或 $-\text{CF}_3$;

n 为 0, 1, 2, 3 或 4;

$\text{R}(29)$ 为 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)-$ 环烷基或苯基,

它可未取代或由 1—3 个选自 F, Cl, $-\text{CF}_3$, 甲基, 甲氧基和 $-\text{NR}(30)\text{R}(31)$ 的基团取代;

$\text{R}(30)$ 和 $\text{R}(31)$

为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

或

$\text{R}(23)$, $\text{R}(25)$ 和 $\text{R}(26)$ 为氢;

$\text{R}(24)$ 和 $\text{R}(27)$

各自为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

或

$\text{R}(23)$ 和 $\text{R}(24)$, 以及 $\text{R}(26)$ 和 $\text{R}(27)$

一起为 5 或 6 个亚甲基, 其中一个 CH_2 可被氧, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NCH}_3$ 或 $-\text{N}-$ 苄基替代;

$\text{R}(35)$ 和 $\text{R}(36)$

各自为氢或具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基;

或

$\text{R}(35)$ 和 $\text{R}(36)$

一起为 4—7 个亚甲基, 其中一个 CH_2 可被氧, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NCH}_3$ 或 $-\text{N}-$ 苄基替代;

或

$\text{R}(35)$

为苯基

它可被未取代或由 1—3 个选自 F, Cl, $-\text{CF}_3$, 甲基, 甲氧基, $\text{SO}_2\text{R}(5)$, $\text{SO}_2\text{NR}(6)\text{R}(7)$ 和 $-\text{NR}(32)\text{R}(33)$ 的基团取代;

$\text{R}(5)$ 为具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基。

各自为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

R(32)和 R(33)

各自为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

或 R(35)

为 C_1-C_9 —杂芳基,

它可未被取代或由 1—3 个选自 F, Cl, CF_3 , CH_3 , 甲氧基, 羟基, 氨基, 甲氨基和二甲氨基的基团取代;

其它的取代基 R(1), R(2)和 R(3)

各自独立地为具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 个碳原子的烷基, $(CH_2)_pR$ (10)

p 为 0, 1, 2, 3 或 4;

R(10)为苯基,

它可未被取代或由 1—3 个选自 F, Cl, $-CF_3$, 甲基, 甲氧基, $SO_2NR(17)R(8)$ 和 $-SO_2R(9)$ 的基团取代;

R(17)和 R(8)

各自为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

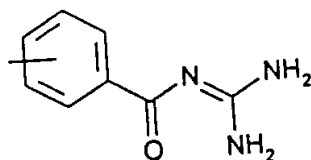
R(9)为具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

或者其他的 R(1)和 R(3)基团为氢,

R(4)为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基。

优选的式 I 化合物及其药用盐中:

R(1), R(2)和 R(3)中的一个为苯甲酰基脒



其中苯基部分可未取代或由 1—3 个选自如下的取代基取代: 具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基; 具有 2, 3 或 4 个碳原子的链烯基, $-(CH_2)_mR(14)$, F, Cl, CF_3 , $R(22)SO_2-$, $R(23)R(24)N-CO-$, $R(25)-CO-$, $R(26)R(27)N-SO_2$, $-OR(35)$, $-SR(35)$ 和 $-NR(35)R(36)$;

R(22)和 R(25)

各自为甲基或 $-\text{CF}_3$;

R(23), R(24), R(26)和 R(27)

各自为氢或甲基;

m 为 0, 1 或 2;

R(14)为 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)-$ 环烷基或苯基, 它可未取代或由 1—2 个选自 F 和 Cl, $-\text{CF}_3$, 甲基和甲氧基的基团取代;

R(35)和 R(36)

各自为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

或

R(35)和 R(36)

一起为 4—6 个亚甲基; 其中一个 CH_2 可被氧, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NCH}_3$ 替代;

或

R(35)为苯基,

它可未取代或由 1—2 个选自 F, Cl, $-\text{CF}_3$, 甲基, 甲氧基, $\text{SO}_2\text{R}(5)$ 和 $\text{SO}_2\text{NR}(6)\text{R}(7)$ 的基团取代;

R(5)为具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基

R(6)和 R(7)

各自为氢, 甲基或乙基;

或

R(35)

为 C_1-C_9 —杂芳基

它可未取代或由 1—2 个选自 F, Cl, CF_3 , CH_3 和甲氧基的基团取代;

其他的取代基 R(1), R(2)和 R(3)

各自独立为具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基或 $(\text{CH}_2)_p\text{R}$
(10)

p 为 0, 1 或 2;

R(10)为苯基,

它可未取代或由 1—2 个选自 F, Cl, CF_3 , 甲基, 甲氧基, , -

$\text{SO}_2\text{NR}(17)\text{R}(8)$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}(9)$ 的基团取代;

$\text{R}(17)$ 和 $\text{R}(18)$ 各自独立为氢,甲基或乙基;

$\text{R}(9)$ 为甲基或乙基;

或其他的取代基 $\text{R}(1)$ 和 $\text{R}(3)$

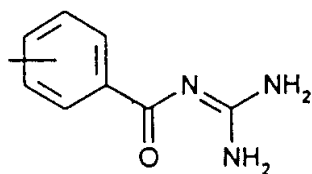
为氢,

$\text{R}(4)$

为氢或具有1,2,3或4个碳原子的烷基。

特别优选的式I化合物及其药用盐中:

取代基 $\text{R}(1)$, $\text{R}(2)$ 和 $\text{R}(3)$ 之一为苯甲酰基胍



其中苯基部分未取代或由1—2个选自如下的基团取代:具有1,2,3或4个碳原子的烷基, $\text{R}(14)$, F , Cl , CF_3 , $\text{R}(22)\text{SO}_2-$, $\text{R}(23)\text{R}(24)\text{N}-\text{CO}-$, $\text{R}(25)-\text{CO}-$, $\text{R}(26)\text{R}(27)\text{N}-\text{SO}_2-$, $-\text{OR}(35)$, $-\text{SR}(35)$ 和 $-\text{NR}(35)\text{R}(36)$;

$\text{R}(22)$ 和 $\text{R}(25)$

各自独立为甲基或 CF_3 ;

$\text{R}(23)$, $\text{R}(24)$, $\text{R}(26)$ 和 $\text{R}(27)$

各自独立为氢或甲基;

$\text{R}(14)$ 为 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)-$ 环烷基或苯基,

它可未取代或由一个选自 F 和 Cl , $-\text{CF}_3$,甲基和甲氧基的基团取代;

$\text{R}(35)$ 和 $\text{R}(36)$

各自为氢或具有1,2,3或4个碳原子的烷基;

或

$\text{R}(35)$

为苯基,

它可未取代或由一个选自 F , Cl , $-\text{CF}_3$,甲基,甲氧基 SO_2CH_3 和 $\text{SO}_2\text{NR}(6)\text{R}(7)$ 的基团取代;

SO_2CH_3 和 $\text{SO}_2\text{NR}(6)\text{R}(7)$ 的基团取代;

$\text{R}(6)$ 和 $\text{R}(7)$ 各自独立为氢, 甲基或乙基;

或

$\text{R}(35)$

为 C_1-C_9 -杂芳基

它可未取代或由一个选自 $\text{F}, \text{Cl}, \text{CF}_3, \text{CH}_3$ 和甲氧基的基团取代;

其他的取代基 $\text{R}(1), \text{R}(2)$ 和 $\text{R}(3)$

各自独立为具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基或苯基,

它可未取代或由一个选自 $\text{F}, \text{Cl}, \text{CF}_3$, 甲基, 甲氧基, $-\text{SO}_2\text{NR}(17)\text{R}(8)$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 的基团取代;

$\text{R}(17)$ 和 $\text{R}(8)$ 各自独立为氢, 甲基或乙基;

或

$\text{R}(1)$ 为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基;

或 $\text{R}(3)$ 为氢;

$\text{R}(4)$ 为氢或具有 1, 2, 3 或 4 个碳原子的烷基。

所述的烷基可为直链的或支链的。

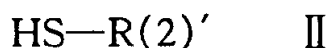
显然(C_1-C_9)-杂芳基为由苯基或萘基衍生的基团, 其中一个或多个 CH 基被 N 替代, 和/或其中至少两个相邻的 CH 基被 S, NH 或 O 替代(形成五元芳环)。另外, 双环基(如中氮茚基)的缩合位置的一个或两个原子也可为 N 原子。

特别地, 杂芳基为呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 四唑基, 恶唑基, 异恶唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吲哚基, 吲唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 2, 3-二氮杂萘基, 喹喔啉基, 喹唑啉基, 噌啉基。

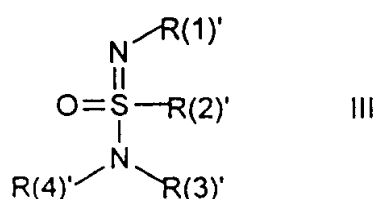
如果取代基 $\text{R}(1)$ 到 $\text{R}(4)$ 之一含有一个或多个不对称中心, 它们会各自存在 S 或 R 构型。该化合物会存在光学异构体, 非对映异构体, 外消旋体或它们的混合物。

上述的烷基也可为直链的或支链的。

本发明进一步涉及制备化合物 I 的方法, 其中包括, 使其中 R

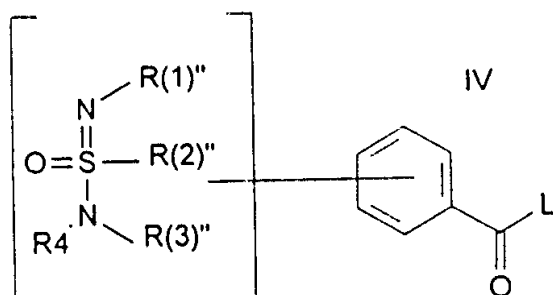


与按已知方法就地制备的单氯—或单溴胺反应。该反应可在惰性溶剂如 CH_2Cl_2 , CHCl_3 或 CCl_4 中, 在室温至所用溶剂的熔点间的温度下, 优选 0° 和 -40°C 间的温度下进行。在某些情况下, 基于卤代胺的胺、或水也可用作溶剂。得到了其中 $\text{R}(1)'$ 、 $\text{R}(2)'$ 、 $\text{R}(3)'$ 和 $\text{R}(4)'$ 为暂时被任选地保护的或前述的 $\text{R}(1)$, $\text{R}(2)$, $\text{R}(3)$ 和 $\text{R}(4)$ 的式 III 亚胺基磺酰胺。



随后通过芳香亲核取代, 引入基团 $\text{R}(3)$, 显然得到与式 III 亚胺基磺酰胺相类似的磺酰胺。

苯甲酸的功能化是通过原则上已知的方法, 在化合物 IV 上由胍基取代一个容易亲核除去的离去基团 L 而实现脒基化,



式 IV 中取代基 $\text{R}(1)''$, $\text{R}(2)''$ 或 $\text{R}(3)''$ 中至少一个定义如 $\text{R}(1)$, $\text{R}(2)$ 和 $\text{R}(3)$, 但由易于除去的离去基团 L 代替胍基。

苯基部分由硫, 氧或氮亲核试剂取代的苯甲酸衍生物的引入可按文献上已知的芳香亲核取代方法进行。已证明适用于该取代的苯甲酸衍生物离去基团为卤根和三氟甲磺酸根。反应在偶极非质子传递溶剂, 如 DMF 或 TMU 中, 在从 0°C 到溶剂沸点的温度下, 优选从 80°C 到溶剂沸点的温度下进行较为有利。缚酸剂优选使用具有高碱性和低亲核性阴离子的碱金属和碱土金属盐, 例如, K_2CO_3 或 CsCO_3 。

基团 $\text{R}(1)$ 到 $\text{R}(4)$ 中的可用作还原剂的功能基优选地在引入亚

胺基磺酰胺基后被合成。在亚胺基磺酰胺官能团制备中,对保护基的需要取决于反应类型。在这种情况下,反应为使用强氧化剂的氧化反应。含氮杂芳基如吡啶基,可以相应的 N—氧化物的形式被保护。

杂芳取代基中氮的氧化可使用原则上已知的方法,通过合适的中间体化合物如苯甲酸酯而进行。例如,已证明,间氯过苯甲酸在惰性溶剂如二氯甲烷中,在 -30°C 到溶剂沸点的温度下反应是合适的。杂芳基 N—氧化物,例如,吡啶 N—氧化物的还原反应方法同样在原则上是已知的。例如,与三苯膦或亚磷酸三甲酯的反应证明是合适的 (C. Kaneko, A. Yamamoto, M. Gomi *Heterocycles* 12, 227 (1979))。

烷基或芳基取代基可通过文献中已知的方法、通过把一中介的芳基卤化物与,例如,有机锌化合物,有机锡,有机硼酸或有机硼烷的交叉偶合而导入。

通常,亚胺基磺酰胺为弱碱,可与酸结合形成盐。可能的酸加成盐为所有药用酸的盐,例如,卤化物,特别是盐酸盐,抗坏血酸盐,乳酸盐,硫酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,乙酸盐,磷酸盐,甲磺酸盐和 P—甲苯磺酸盐。

美国专利 5091 394 (HOE 89/F 288) 和欧洲公开说明书 0556 674 (HOE 92/F 034) 公开了苯甲酰基胍,但是,取代基的定义与本发明所要求的不一样。无亚胺基苯磺酰胺衍生物的报导。另外,已知苯甲酰基胍的水溶性还需要改进。

由于其药理学性质,该化合物特别适用于具有心脏保护组分的抗心律失常药中,以用于梗塞的预防和梗塞的治疗以及心绞痛的治疗,它们也可预防性地抑制或大大减轻局部缺血诱导的损害的形成中,特别是局部缺血诱导的心律不齐的触发中的病理生理过程。由于其抗病理性缺氧和局部缺血的性质,按细胞 Na^+/H^+ 交换抑制机理,本发明式 I 化合物可用作治疗所有由局部缺血导致的急性或慢性损害或最初继发地由具诱导的疾病的药物。这涉及它们作为外科手术药剂的用途,例如,在器官移植中,该化合物既可用来保护摘除

前和摘除中供体的器官,也可保护除去的器官,例如处理期间的或在生理溶液中储存的器官,并且也可在向受体移植的期间保护器官。该化合物也可用作在血管成型外科手术中,例如在心脏和外周血管中具有保护作用的药剂。根据其抗局部缺血诱导的损害的性质,该化合物也适用作治疗神经系统,特别是 CNS 的局部缺血的药剂,合适的话,它们可治疗例如,中风或大脑水肿。并且,本发明式 I 化合物也适用作治疗休克状态,如过敏性,心原性,缺血性和细菌性休克。

本发明式 I 化合物也具有强的抑制细胞增生,例如,成纤维细胞增生和血管平滑肌细胞增生的抑制作用。因而式 I 化合物适用作其中细胞增生为首要的或第二位的原因的疾病的治疗剂,可也用作抗动脉粥样硬化剂,抗糖尿病晚期并发症药,抗癌药,抗纤维化疾病如肺纤维化,肝纤维化或肾纤维化药,抗器官肥大和增生,特别是前列腺增生或前列腺肥大药。

本发明化合物为细胞钠—质子反运输(Na^+/H^+ 交换)的有效抑制剂,该运输可引起多种疾病(原发性高血压,动脉粥样硬化,糖尿病等),甚至在那些细胞中,该运输可易于测量,如在红细胞,血小板和白细胞中。因而本发明化合物适用作杰出的、简单的科学工具药,例如在它们作为诊断剂用于测定和鉴别某种形式的高血压,以及动脉粥样硬化,糖尿病,增生性疾病等中。式 I 化合物更适用于高血压发生,例如原发性高血压的预防。

与已知化合物相比,本发明化合物具有很好的水溶性。因而它们更适于静脉注射用药。

与已知易溶于水的化合物相比,本发明化合物具有出色的生物利用度和药物动力学特性。

含化合物 I 的药剂可口服,肠胃外用药,静脉用药,直肠用药或吸入法用药,优选的给药方式取决于特定的疾病的临床表现。化合物 I 可单独使用或与药物学辅助剂,例如兽医和人类医学上使用的辅助剂一起使用。

根据其专业知识,本领域技术人员通晓适用于所需药剂的辅助剂。除溶剂外,可使用,例如,胶化剂,栓剂基质,片剂辅助剂和其他

剂。除溶剂外,可使用,例如,胶化剂,栓剂基质,片剂辅助剂和其他活性化合物赋形剂,抗氧化剂,分散剂,乳化剂,消泡剂,矫味剂,防腐剂,增溶剂或加色剂。

对于口服给药剂型,活性化合物与适用的添加剂,如赋形剂,稳定剂或惰性稀释剂混合,并按常规方法制成适于服用的剂型,如片剂,包膜片剂,硬胶囊,水溶液,醇溶液或油溶液。可使用的惰性赋形剂有例如,阿拉伯胶,氧化镁,碳酸镁,磷酸钾,乳糖,葡萄糖或淀粉,特别是玉米淀粉。其制备既可以干法进行,也可由湿颗粒进行。合适的油性赋形剂或溶剂为例如,植物或动物油,如葵花油或鱼肝油。

对于皮下给药或静脉给药,可将活性化合物,如果需要,与该剂型常用物质,如增溶剂,乳化剂或其他辅助剂一起制备成溶液,悬浮液,或乳剂。合适的溶剂为,例如:水,生理盐水或醇,例如乙醇,丙醇,甘油,另外还有糖溶液如葡萄糖或甘露醇溶液,或选择性地包括上述各种溶剂的混合物。

适用于气雾剂或喷雾剂的药剂为,例如,式 I 活性化合物在药学上可接受的溶剂,如,乙醇或水、或这些溶剂的混合物中形成的溶液,悬浮液或乳剂。如果需要,该剂型也可含有其他的药物辅助剂如表面活性剂。乳化剂和稳定剂,以及推进剂。这样的制剂通常含大约 0.1 到 10,优选约 0.3 到 3 重量%浓度的活性化合物。

式 I 活性化合物的给药剂量和给药频率取决于使用化合物的功效和作用周期;另外也取决于所治疗疾病的性质和严重程度,以及被治疗的哺乳动物的性别,年龄,体重和个体反应性。

平均说来,体重约 75kg 的患者的式 I 化合物日剂量至少为 0.001mg/kg 体重,优选至少 0.01mg/kg 体重,至多为 10mg/kg 体重,优选至多 1mg/kg 体重。对于急性病症,例如心肌梗塞后,必须使用更大的剂量以及提高给药的频率,例如每天给药 4 次。特别地当静脉内给药时,例如特别护理的梗塞病人,至多可每天使用 100mg。

缩写表:

AIBN	α, α -偶氮双异丁腈
Bn	苄基

CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DCI	解析化学离子化
DIP	二异丙醚
DMA	二甲基乙酰胺
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N—二甲基甲酰胺
EE	乙酸乙酯(EtOAc)
EI	电子轰击
eq	当量
ES	电喷雾离子化
Et	乙基
FAB	快原子轰击
HEP	正庚烷
HOAc	乙酸
Me	甲基
MeOH	甲醇
mp	熔点
MTB	甲基叔丁基醚
NBS	N—溴丁二酰亚胺
NMP	N—甲基吡咯烷酮
RT	室温
THF	四氢呋喃
TMU	N,N,N',N'—四甲基脒
ToI	甲基
CNS	中枢神经系统

实验部分

制备苯甲酰基脒(I)的一般步骤

变通方案 A: 由苯甲酸开始(II, L=OH)

将 0.01M 式 II 苯甲酸衍生物溶于或悬浮于 60ml 无水 THF 中,

然后用 1.78g(0.011M)羰基二咪唑处理。在 RT 下搅拌 2 小时后, 将 2.95g(0.05M)胍导入反应溶液。搅拌过夜后, 减压(旋转蒸发器)蒸除 THF, 用水处理残留物, 用 2N HCl 将混合物调至 PH6 到 7, 并将相应的苯甲酰基胍(式 I)滤出。通过用盐酸水溶液, 甲醇溶液或乙醚溶液或其他药用酸处理, 将所得到的苯甲酰基胍转变成相应的盐。

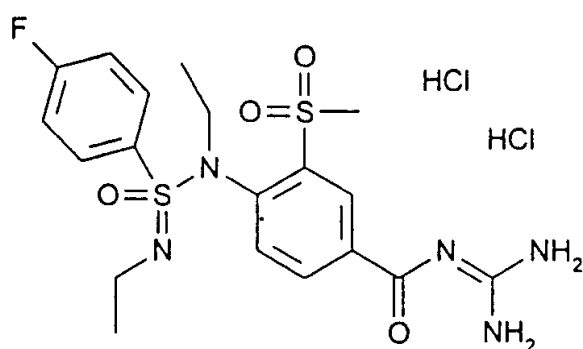
制备苯甲酰基胍(I)的一般步骤

变通方案 B: 由苯甲酸烷基酯开始(II, L = O—烷基)

将 5mmol 式 II 苯甲酸烷基酯和 25mmol 胍(游离碱)溶于 15ml 异丙醇或悬浮于 15ml THF 中, 并将其回流沸腾(典型的反应时间为 2 到 5 小时)直到转化完全(薄层检测)。减压(旋转蒸发器)蒸除溶剂, 将残留物转入 300ml EE, 并将该溶液每次用 50ml NaHCO₃ 溶液洗涤 3 次。将其用 Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸除溶剂, 使用合适的洗脱剂, 例如 EE/MeOH 5:1, 将残留物经色谱法纯化。

(按变通方案 A 制备盐)

实施例 1: 4—(4—氟苯基—N, N'—二乙基亚胺磺酰氨基)—3—甲基磺酰基苯甲酰基胍, 二盐酸盐。



a. 4—氟苯基亚胺基磺酰 N, N'—二乙基胺

在 -30℃ 用 30.8ml 溴处理 146ml 70% 乙胺水溶液。将该混合物温热到 -5℃, 然后滴入 19.2ml 4—氟硫代苯酚, 然后将该混合物在 RT 下搅拌 5 小时。将反应溶液首先用 100ml 饱和 Na₂SO₃ 水溶液处理, 然后用 200ml 饱和 Na₂CO₃ 水溶液处理, 并且每次用 200ml EE 萃取 5 次。将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂, 使用 EE/Tol/MeOH 5:5:2 作为洗脱剂将残留物经硅胶色谱纯化。得到 1.8g

Tol/MeOH 5:5:2 作为洗脱剂将残留物经硅胶色谱纯化。得到 1.8g 无色物。

$R_f(\text{EE/Tol/MeOH } 5:5:2) = 0.68$

$\text{MS(ES): } 231(\text{M} + \text{H})^+$

b. 5—羧基—2—氟苯亚磺酸

在 70℃ 将 15.6g(0.124mol)亚硫酸钠溶于 120ml 水。恒温下,同时并分批加入 23.8g(0.1mol)4—氟—3—氟磺酰基苯甲酸和 10N NaOH,使 PH 保持在 9 和 10 之间(放热反应)。将该反应物在 70℃ 再搅拌 3 小时,与活性炭搅拌 15 分钟,然后过滤。在外部冷却下,用浓盐酸将滤液 PH 调至 0—1,滤出结晶的 5—羧基—2—氟苯亚磺酸。为无色结晶, m. p.: 167—170℃。

c. 5—羧基—2—氟苯亚磺酸二钠:

将 17.2g(0.084mol)5—羧基—2—氟苯亚磺酸导入搅拌着的 6.72g(0.168mol)NaOH 在 150ml 甲醇和 30ml 水的混合物中的溶液中,以悬浮方式过滤后,蒸除溶剂,并将残留物用丙酮结晶。无色结晶物质, m. p.: >320℃。

d. 4—氟—3—甲基磺酰基苯甲酸甲酯:

将 30g(0.21mol)甲基碘加入 15g(0.06mol)5—羧基—2—氟苯亚磺酸二钠在 80ml 无水 DMF 中的悬浮液中,将该混合物在 60℃ 搅拌 6 小时,蒸除溶剂,用水处理残留物。冰冷却下将混合物搅拌 30 分钟并将沉淀滤出。

无色结晶物质, m. p.: 102—105℃。

e. 4—(4—氟苯基—N, N'—二乙基亚胺磺酰氨基)—3—甲基磺酰基苯甲酸甲酯

将 461mg 4—氟苯基亚胺基磺酰 N, N'—二乙基胺和 464mg 4—氟—3—三氟甲基苯甲酸甲酯溶于 10ml NMP,加入 2.0g Cs_2CO_3 ,并将混合物在 100℃ 搅拌 3 小时,冷却后,将反应混合物用 300ml EE 烯释,并且每次用 100ml 水洗涤。将其用 Na_2SO_4 干燥,并使用 DIP 将残留物进行硅胶色谱纯化。得到 440mg 无色油。

$R_f(\text{DIP}) = 0.27$

MS(FAB):443(M+H)⁺

f. 4—(4—氟苯基—N,N'—二乙基亚胺磺酰氨基)—3—甲基磺酰基苯甲酰基胍, 二盐酸盐

按制备苯甲酰基胍(I)的一般步骤, 变通方案B的方法, 使用180mg 4—(4—氟苯基—N,N'—二甲基亚胺磺酰氨基)—3—甲基磺酰基苯甲酸甲酯反应。得到140mg无色油, 使用HCl水溶液将其转化成二盐酸盐。

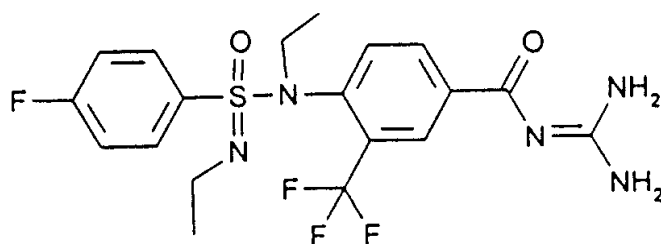
m.p. (二盐酸盐) = 193℃ (分解)

Rf(EE) = 0.31

MS(ES):470(M+H)⁺

实施例2的标题化合物可按与实施例1类似的方法, 由4—氟—3—三氟甲基苯甲酸甲酯制备:

实施例2: 4—(4—氟苯基—N,N'—二乙基亚胺磺酰氨基)—3—三氟甲基苯甲酰基胍, 二盐酸盐



HCl HCl

无定形固体, 无确定的熔点。

Rf(EE) = 0.51

MS(ES):460(M+H)⁺

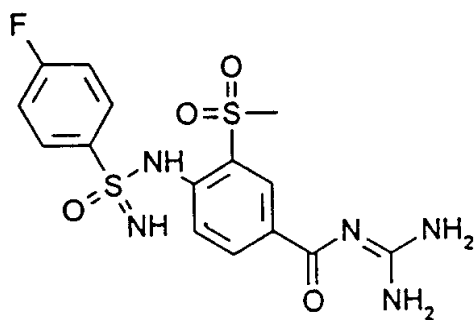
a) 4—氟—3—三氟甲基苯甲酸甲酯

在60℃将5g 4—氟—3—三氟甲基苯甲酸和9ml SOCl₂在50ml MeOH中搅拌8小时。然后真空除去挥发性组分, 得到5.1g无色油, 无需纯化便可继续使用。

Rf(EE/MeOH 10:1) = 0.74

MS(DCl):223(M+H⁺)

实施例3: 3—甲基磺酰基—4—(4—氟苯基亚胺基磺酰氨基)苯甲



a) 4—氟苯基亚胺基磺酰—N,N'—二—叔丁基胺

将 100ml 叔丁胺和 30ml 水冷却至 -30°C ，并在该温度下滴加 6.2ml 溴。将该混合物在该温度下搅拌 30 分钟。然后将其温热至 -5°C 并滴加 4.6g 4—氟硫代苯酚。将该混合物温热至 RT 并在该温度下搅拌 10 小时。将反应混合物搅拌入 200ml 饱和 Na_2SO_3 水溶液中，加入 200ml 饱和 Na_2CO_3 水溶液，并将该混合物搅拌 30 分钟。每次用 150ml EE 萃取 4 次，将有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空除去溶剂。将残留物转入 200ml 1N HCl 水溶液，将该溶液搅拌 1 小时，然后用 Na_2CO_3 将 PH 调至 9，并每次用 150ml EE 萃取 3 次。将其用 Na_2SO_4 干燥，真空除去溶剂。使用 EE/HEP 1:2 将残留物进行色谱纯化。得到 3.2g 无色油。

$R_f(\text{DIP}) = 0.40$

$\text{MS}(\text{ES}): 287(\text{M} + \text{M}^+)$

b) 4—氟苯基亚胺基磺酰胺

将 3.1g 4—氟苯基亚胺基磺酰 N,N'—二叔丁基胺溶于 55ml 33% HBr 在冰醋酸中的溶液，并将该溶液在 RT 下搅拌 10 小时。将反应混合物慢慢搅拌入 400ml 饱和 Na_2CO_3 水溶液中，并用 150ml EE 萃取 4 次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空除去溶剂。用 MTB 进行硅胶色谱纯化，得到 1.4g 无色结晶，

$m.p.: 111^{\circ}\text{C}$

$R_f(\text{EE}/\text{MeOH } 10:1) = 0.44$

$\text{MS}(\text{ES}): 175(\text{M} + \text{H})^+$

c) 3—甲基磺酰基—4—(4—氟苯基亚胺基磺酰氨基)苯甲酸甲酯

将 350mg 4—氟苯基亚胺基磺酰胺，460mg 4—氟—3—甲基磺酰基苯甲酸甲酯和 1.96g Cs_2CO_3 溶于 10ml NMP，并将该溶液在

100℃ 搅拌 4 小时。然后将反应混合物搅拌入 100ml 饱和 NaHCO_3 水溶液, 每次用 100ml EE 萃取 3 次, 并将有机相每次用 50ml 水洗涤 3 次。将其用 Na_2SO_4 干燥, 真空除去溶剂。用 MTB 进行硅胶色谱纯化, 得到 130mg 无色油。

$R_f(\text{MTB}) = 0.58$

$\text{MS}(\text{ES}): 387(\text{M} + \text{H})^+$

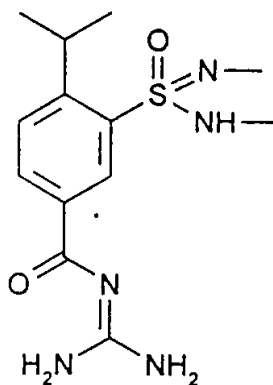
d) 3—甲基磺酰基—4—(4—氟苯基亚胺磺酰氨基)苯甲酰基胍

使用 90mg 在 1ml 异丙醇中的胍、按制备苯甲酰基胍的一般步骤、变通方案 B 的方法脘化 120mg 3—甲基磺酰基—4—(4—氟苯基亚胺磺酰氨基)苯甲酸甲酯。回流下反应 3 小时。使用 EE/MeOH 5:1 进行硅胶色谱纯化, 得到 70mg 无色油。二盐酸盐的熔点: 240℃。

$R_f(\text{EE/MeOH } 5:1) = 0.14$

$\text{MS}(\text{ES}): 414(\text{M} + \text{H})^+$

实施例 4: 2—异丙基—5—胍基甲酰基苯基亚胺基磺酰 N, N'—二甲基胺



a) 2—异丙基苯基亚胺基磺酰 N, N'—二甲基胺

在 -30℃ 用 5.7ml 溴处理 110ml 40% 甲胺水溶液。将该混合物在该温度下搅拌 30 分钟, 然后将其温热至 -5℃, 并滴加 5.0ml 2—异丙基硫代苯酚。将反应混合物在 RT 下搅拌 5 小时, 然后将其搅拌入 200ml 饱和 Na_2SO_3 水溶液。加入 200ml 饱和 Na_2CO_3 水溶液, 并将该混合物在 RT 下搅拌 1 小时。然后每次使用 150ml EE 萃取 3 次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 真空蒸除溶剂。使用 EE 进行硅胶色

谱纯化, 得到 2.8g 无色固体, m.p. 84–85°C

Rf(EE) = 0.48

MS(ES): 227(M + H)⁺

b) 2—异丙基—5—碘苯基亚胺基磺酰 N,N'—二甲基胺

将 2.7g 2—异丙基苯基亚胺基磺酰 N,N'—二甲基胺溶于 10ml CF₃SO₃H, 然后加入 N—碘丁二酰亚胺, 将该溶液在 RT 下搅拌 4 小时。将反应混合物慢慢滴加入 150ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液和 150ml 饱和 Na₂CO₃ 水溶液的混合物中。将其每次用 150ml EE 萃取 3 次, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂。使用 MTB 进行硅胶色谱纯化, 得到 3.6g 无色油。

Rf(MTB) = 0.51

MS(ES): 353(M + H)⁺

c) 2—异丙基—5—正丁氧羰基苯基亚胺基磺酰 N,N'—二甲基胺

将 3.6g 2—异丙基—5—碘苯基亚胺基磺酰 N,N'—二甲基胺, 37.6mg 乙酸钯(Pd(II)), 69.2mg 1,3—双(二苯膦基)丙烷和 5.1ml 三—正丁基胺溶于 11ml 正丁醇和 22ml DMF, 并将该溶液在 100°C 搅拌 6 小时。将反应混合物转入 250ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 加入 100ml 水, 每次使用 150ml EE 萃取三次。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂。使用 EE/HEP 1:1 进行硅胶色谱纯化, 得到 340mg 无色油。

Rf(EE/HEP 1:1) = 0.21

MS(ES): 327(M + H)⁺

d) 2—异丙基—5—胍基甲酰基苯基亚胺基磺胺 N,N'—二甲基胺

将 177mg 盐酸胍溶于 2.5ml DMF 中并加入 190mg 叔丁醇钾在 2.5ml DMF 中的溶液。将该混合物在 RT 下搅拌 1 小时。然后加入 110mg 2—异丙基—5—叔丁氧羰基苯基亚胺基磺酰 N,N'—二甲基胺在 5ml DMF 中的溶液。将反应混合物在 RT 下搅拌 2 小时。搅拌入 100ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 每次用 100ml EE 萃取三次, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂。用 EE/MeOH 1:8 进行硅胶色谱纯化, 得到 32mg 白色固体, m.p.: 148°C (分解)。

Rf(EE/MeOH 1:8) = 0.21

MS(ES): 312(M + H)⁺

药理数据

兔子红细胞 Na⁺/H⁺ 交换的抑制

用含 2% 胆固醇的标准饲料喂养白新西兰兔 (Ivanovas) 六周, 以活化 Na⁺/H⁺ 交换, 因而能通过闪光光度计测定 Na⁺ 经 Na⁺/H⁺ 交换流入红细胞的量。将血液从耳动脉取出, 并以 25IE 肝素钾抗凝。将一部分样品用来离心, 进行血细胞比容的重复测定。每份 100 μ l 的样品用来测量红细胞的 Na⁺ 初始浓度。

为了测定 amiloride—敏感的钠流入量, 将每份 100 μ l 的血样在 5ml 高渗盐—蔗糖介质中 (mmol/l: 140 NaCl, 3KCl, 150 蔗糖, 0.1 哇巴因, 20 tris—羟甲基氨基甲烷) 在 PH7.4 和 37 $^{\circ}$ C 下孵育。然后用冰冷却的 MgCl₂ 哇巴因溶液 (mmol/l: 112MgCl₂, 0.1 哇巴因) 将红细胞洗涤三次, 并在 2.0ml 蒸馏水中溶血。通过闪光光度计测定细胞内钠的含量。

纯的 Na⁺ 流入量由开始时的钠的值和孵育后钠的含量的差来计算。amiloride 抑制的钠流入由未使用和使用 3×10^{-4} mol/l amiloride 孵育的差异而得到。该方法也适用于本发明化合物。

结果

Na⁺/H⁺ 交换的抑制:

实 施 例	IC ₅₀ (mmol/l)
1	0.68
2	0.053
3	2
4	6