

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01112334.6

[51] Int. Cl.

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1298705C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.1.23 [21] 申请号 01112334.6

[30] 优先权

[32] 2000.1.31 [33] FR [31] 0001171

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J-L·佩格里昂 A·迪辛格斯

C·波特温 J-P·维莱恩

N·维兰尤夫 C·索隆

M-P·伯谷格诺

[56] 参考文献

CN-1239952A 1999.12.29

WO-9427967A1 1994.12.8

US-5753661A 1998.5.19

US-5208243A 1993.5.4

审查员 刘文霞

[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 刘金辉

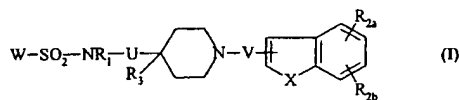
权利要求书 3 页 说明书 56 页

[54] 发明名称

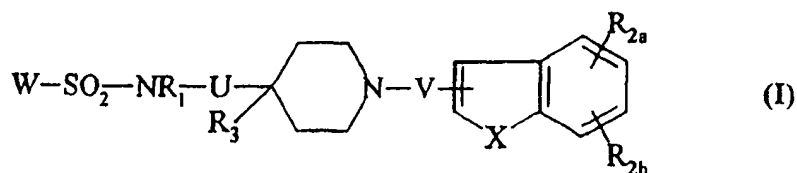
新的哌啶-4-磺酰胺化合物、其制备方法和  
含有它们的药物组合物

[57] 摘要

式(I)的化合物,其异构体、水合物、溶剂化物及其与药学上可接受的酸的加成盐:其中: $R_1$ 代表H或烷基, $R_{2a}$ 和 $R_{2b}$ 代表选自H、卤原子、烷基、OH、烷氧基、三卤代烷基、CN、硝基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团, $R_3$ 代表H或OH,X代表O或亚甲基,V代表饱和或不饱和的取代或未取代的亚烷基链,U代表一条键或亚烷基链,W代表选自芳基和杂芳基的基团,芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个相同或不同的基团取代。药物。



1. 式(I)的化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐:



其中:

$R_1$  代表 H 或者线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷基,

$R_{2a}$  和  $R_{2b}$  相同或不同,相互独立地代表选自 H、卤原子、OH 和线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,

$R_3$  代表 H 或 OH,

X 代表 O 或亚甲基,

V 代表线性或支化的任选含有一个或多个不饱和度并且任选被一个或多个相同或不同的选自卤原子和 OH 取代的  $C_1$ - $C_6$  亚烷基链,

U 代表一条键或线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  亚烷基链,

W 代表选自芳基和杂芳基的基团,每个芳基和杂芳基任选被一个或多个相同或不同的选自卤原子、线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷基、线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氧代、氨基、线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、其中的氨基任选被一个或两个相同或不同的线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷基取代的氨基羰基、线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基羰基、线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  三卤代烷基羰基、线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷基磺酰基和线性或支化的  $C_1$ - $C_6$  三卤代烷基磺酰基的基团取代,或者,

W 代表 7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基,

其中:

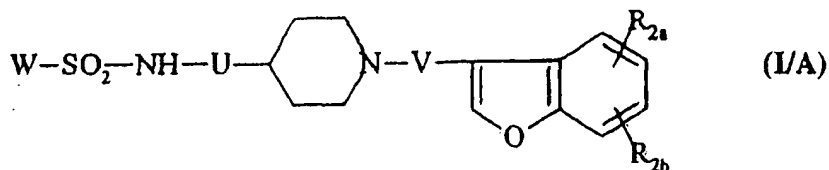
- “芳基”选自联苯基和萘基,

- “杂芳基”选自异喹啉基、四氢异喹啉基、2,1,3-苯并噁二唑基, 2,1,3-苯并噻二唑基, 咪唑并[2,3-c]吡啶基, 噻吩并[2,3-c]吡啶基, 吡唑基和异噻唑基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于 X 代表 O。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于  $R_1$  代表 H 或甲基。

4. 权利要求1-3的任意一项的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于它们代表式(I/A)的化合物:



其中 W、U、V、R<sub>2a</sub> 和 R<sub>2b</sub> 如权利要求 1 式(I)所定义。

5. 权利要求 1 的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于 W 代表异喹啉-5-基。

6. 权利要求 1 的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于 W 代表任选在 2-位被式-C(O)-A 的基团取代的 1,2,3,4-四氢-异喹啉-5-基,其中 A 代表选自线性或支化的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、本身任选被一个或两个相同或不同的线性或支化的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基取代的氨基、线性或支化的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基和三氟甲基。

7. 权利要求 4 的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于它们代表权利要求 4 所定义的式(I/A)化合物,其中 U、V、R<sub>2a</sub> 和 R<sub>2b</sub> 如权利要求 1 中式(I)所定义,而 W 代表异喹啉-5-基。

8. 权利要求 4 的式(I)化合物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐,其特征在于它们代表权利要求 4 所定义的式(I/A)化合物,其中 U、V、R<sub>2a</sub> 和 R<sub>2b</sub> 如权利要求 1 式(I)所定义,并且 W 代表任选在 2-位被式-C(O)-A 的基团取代的 1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基,其中 A 如权利要求 6 所定义。

9. 权利要求 1 的式(I)化合物, 为

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-(异喹啉-5-基)磺酰胺、

5-[[[(1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基]-(甲基)氨基]-磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯、

N-([2-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基]乙基)-5-异喹啉磺酰胺、

N-([1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基]甲基)-N-甲基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺,和

5-[[[(1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基]-(甲基)氨基]-磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸异丙基酯。

10. 用作治疗已知涉及内皮功能不良的疾病的含有至少一种权利要求 1-9 的任意一项的式(I)化合物作为活性组份以及一种或多种惰性、无毒的药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

11. 权利要求 1-9 任一项的式(I)化合物用于制备治疗已知涉及内皮功能不良的疾病的药物的用途。

## 新的哌啶-4-磺酰胺化合物、其制备方法 和含有它们的药物组合物

### 技术领域

本发明涉及新的哌啶-4-磺酰胺化合物、其制备方法和含有它们的药物组合物。

本发明的化合物可用于治疗已知的由内皮功能不良引起和/或恶化的疾病。这些疾病是：动脉粥样硬化、存在血管危险因素疾病(障碍性脂血症(dyslipidaemia)、糖尿病、系统性动脉高血压)、有关心肌缺血或外周缺血的各种临床疾病、心功能不全和各种肺动脉高血压疾病。这些化合物也可用于正在进行心脏移植或血管再通透例如分流术、血栓溶解或用或不用支架进行动脉扩张的病人的治疗。

### 背景技术

血管获得一氧化氮(NO)的减少构成了在上述疾病中观察到的内皮功能不良的主要机制,并且解释了其致病作用(*Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 572; *Coronary. Art. Dis.* 1999, 10, 277; *Coronary. Art. Dis.* 1999, 10, 301; *Coronary. Art. Dis.* 1999, 10, 287; *Coronary. Art. Dis.* 1999, 10, 295)。

在这些疾病中,内皮功能不良事实上产生于两个主要机制: 1)与内皮 NO 合成酶被内源性抑制剂例如 ADMA(不对称二甲基精氨酸)抑制有关的 NO 生产的不足,在存在心血管危险因素的病人血浆中该抑制剂浓度增大(*Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 542; *Hypertension*, 1997, 29, 242; *Circulation*, 1997, 95, 2068), 2)NO 被超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)灭活,超氧阴离子的产生加重了疾病(*Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 562; *Eur. J. Biochem.* 1997, 245, 541; *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 2546)。

在正常情况下, NO 主要发挥下列作用: 1)通过其血管扩张作用调控动脉血管舒缩能力(*N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 2002; *Nature*, 1980, 288, 373), 2)限制血小板粘附和聚集(*Trends Pharmacol. Sci.*, 1991, 12, 87), 3)控制白细胞和单核细胞粘附到内皮细胞上(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 4651), 4)抑制血管平滑肌细胞的增殖(*Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 580, *Circulation*, 1993, 87, V51), 这解释了为什么动脉血管壁中缺乏 NO 时易于导致病理现象如血管收缩、血栓形

成、脂质积累和血管平滑肌细胞增殖。

文献中已经描述了具有相似结构的化合物,事实上,更具体地,专利申请 WO94/13659 要求保护特定的哌啶苯并呋喃化合物。这些化合物可用于治疗和/或预防心率失常。它们的化学结构与本发明的化合物明显不同,特别是不含有磺酰胺官能团,它们的药理性能也与本发明的化合物不同。

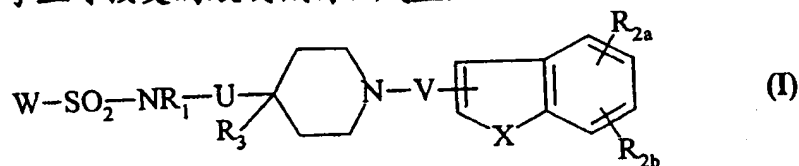
专利说明书 EP526342 描述了新的(异喹啉-5-基)磺酰胺,并且要求保护这些化合物在治疗和预防因组织疼痛而引起的疾病。

#### 发明内容

体外试验表明,本发明的化合物能限制内皮功能不良和血管获得 NO 减少的发生,其由涉及已经提到的两种生理病理机制的试验引起:抑制内皮 NO 合成酶和由于产生  $O_2^-$  而形成的氧化性应激反应 (oxidative stress)。

因此,除了本发明的化合物是新的这个事实之外,由于它们具有特定的药理活性,使得它们能限制内皮功能不良的发展,可用于预防动脉粥样损伤的发展、扩散和并发,特别是用于具有血管危险因素疾病(障碍性脂血症、糖尿病、动脉高血压)的患者,用于治疗有关心肌缺血或外周缺血的各种临床疾病、心功能不全和各种肺动脉高血压疾病。这些化合物也可用于预防正在进行分流术、用或不用支架进行血管扩张或者进行其它形式的血管再通透以及心脏移植的病人发生血管并发症(痉挛、血栓形成、再狭窄、加速动脉粥样硬化)。

更具体地,本发明涉及式(I)的化合物、其异构体、其水合物、其溶剂化物及其与药学上可接受的酸或碱的加成盐:



其中:

$R_1$  代表 H 或者线性或支化的  $C_1-C_6$  烷基,

$R_{2a}$  和  $R_{2b}$  相同或不同,相互独立地代表选自 H、卤原子、线性或支化的  $C_1-C_6$  烷基、OH、线性或支化的  $C_1-C_6$  烷氧基、线性或支化的  $C_1-C_6$  三卤代烷基、CN、硝基、氨基、线性或支化的  $C_1-C_6$  烷基氨基和其中每个烷基是线性或支化的二  $C_1-C_6$  烷基氨基的基团,

$R_3$  代表 H 或 OH,

X 代表 O 或亚甲基,

V 代表线性或支化的任选含有一个或多个不饱和度并且任选被一个或多个相同或不同的选自卤原子、OH 和线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基的基团取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基链,

U 代表一条键或线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基链,

W 代表选自芳基和杂芳基的基团, 每个芳基和杂芳基任选被一个或多个相同或不同的选自卤原子、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、OH、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)三卤代烷基、氧代、CN、硝基、氨基、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、其中每个烷基是线性或支化的二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、吡啶基、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基羰基、氨基羰基(氨基任选被一个或两个相同或不同的线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代)、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)三卤代烷基羰基、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基和线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)三卤代烷基磺酰基的基团取代,

应当明白的是:

- “芳基”应当被理解为代表选自苯基、联苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、2,3-二氢茚基和茚基的基团,

- “杂芳基”应当被理解为代表含有5-12个环原子并且含有1-3个相同或不同的选自O、N和S的杂原子的单环芳香体系或双环体系,在双环体系的情况下,一个环具有芳香性,另一个环可以是芳香环或者是部分氢化的。

在杂芳基中,可以举出的非限定性的例子是吡啶基、吡唑基、异噁唑基、二氢异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、2,1,3-苯并噁二唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基等。

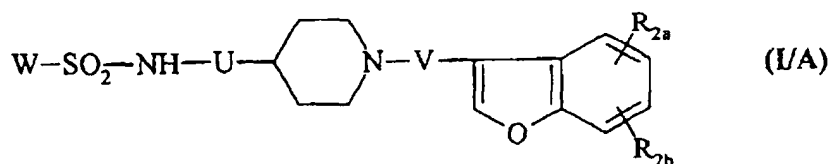
在药学上可接受的碱中,可以提到的非限定性的例子为氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁基胺等。

在药学上可接受的酸中,可以提到的非限定性的例子为盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、谷氨酸、富马酸、酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、樟脑酸等。

本发明的优选取代基X是O。

本发明的优选取代基R<sub>1</sub>是H和甲基。

根据优选的实施方式, 优选的本发明化合物是式(I/A)的化合物



其中W、U、V、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如式(I)所定义。

优选地, 本发明的优选取代基W是异喹啉-5-基。根据本发明的另一种实施方式, 优选的取代基W是任选在2-位被式-C(O)-A的基团取代的基团1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉-5-基, 其中A代表选自线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、氨基(它本身任选被一个或两个相同或不同的线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代)、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、三氟甲基、线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基和三氟甲基磺酰基的基团。

特别优选地, 本发明的优选化合物是前面所定义的式(I/A)化合物, 其中U、V、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如式(I)所定义, 而W代表异喹啉-5-基。

根据另一种特别优选的实施方式, 本发明的优选化合物是前面所定义的式(I/A)化合物, 其中U、V、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如式(I)所定义, 而W代表任选在2-位被式-C(O)-A的基团取代的基团1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-5-基, 其中A如前面所定义。

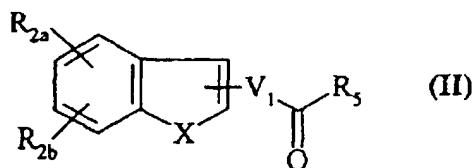
本发明的优选化合物是:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-(异喹啉-5-基)磺酰胺、  
 5-[[{[(1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基]-(甲基)氨基]-磺酰基}-3, 4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯、  
 N-({2-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}乙基)-5-异喹啉磺酰胺、  
 N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-2, 1, 3-苯并噁二唑-4-磺酰胺, 和  
 5-[[{[(1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基]-(甲基)氨基]-磺酰基}-3, 4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸异丙基酯。

优选化合物的异构体、水合物、溶剂化物及其与药学上可接受的酸或碱形成的加成盐构成了本发明的完整部分。



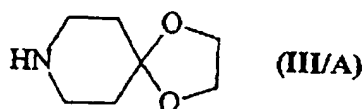
本发明还涉及一种制备式(I)化合物的方法,其特征在于使用式(II)的化合物作为原料:



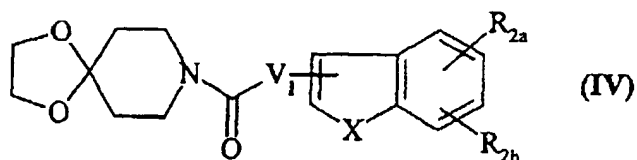
其中 X、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如式(I)所定义,  $V_1$  代表一条键或者任选含有一个或多个不饱和度的线性或支化的 ( $C_1-C_6$ ) 亚烷基链,  $R_5$  代表 H、Cl、OH 或线性或支化的 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基,

使式(II)的化合物:

· 与式(III/A)的化合物反应:



得到式(IV)的化合物:



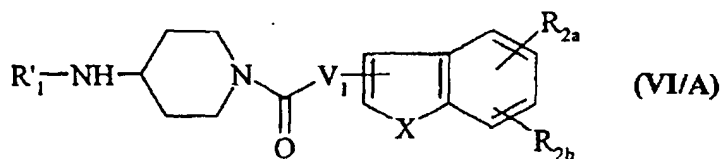
其中  $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、X 和  $V_1$  如前面所定义,

按照有机合成的常规技术使式(IV)化合物的缩酮官能团脱保护,然后在还原胺化条件下与式(V)的化合物反应:



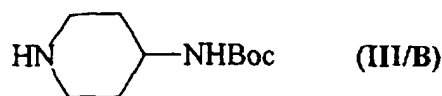
其中  $R'_1$  代表线性或支化的 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,

得到式(VI/A)的化合物:



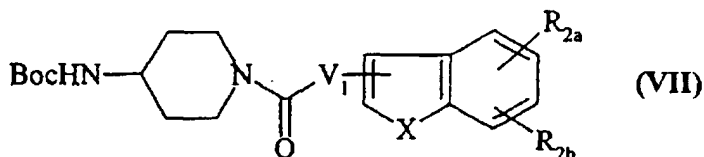
其中  $R'_1$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、X 和  $V_1$  如前面所定义,

或者与式(III/B)的化合物反应:



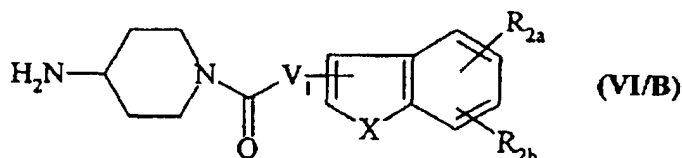
其中 Boc 代表叔丁氧基羰基,

得到式(VII)的化合物:



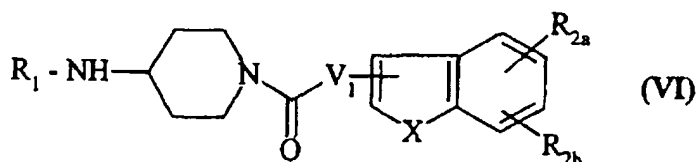
其中 Boc、R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、X 和 V<sub>1</sub> 如前面所定义,

把式(VII)化合物的末端胺官能团脱保护, 得到式(VI/B)的化合物:



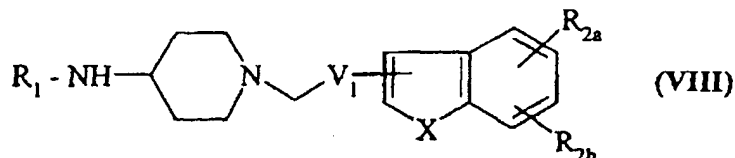
其中 R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、V<sub>1</sub> 和 X 如前面所定义,

式(VI/A)和(VI/B)化合物的总和构成了式(VI)的化合物:



其中 R<sub>1</sub> 如式(I)所定义, 而 R<sub>2a</sub>、R<sub>2b</sub>、V<sub>1</sub> 和 X 如前面所定义,

用有机合成中现在常用的还原剂之一处理式(VI)的化合物, 把酰胺官能团还原, 得到式(VIII)的化合物:



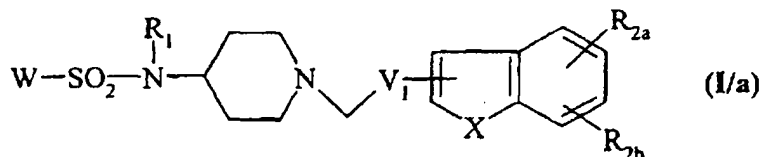
其中 R<sub>1</sub>、V<sub>1</sub>、X、R<sub>2a</sub> 和 R<sub>2b</sub> 如前面所定义,

用式(IX)的化合物处理式(VIII)的化合物:



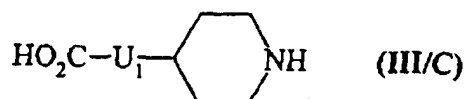
其中W如式(I)所定义,

得到式(I/a)的化合物—式(I)化合物的一种特例:



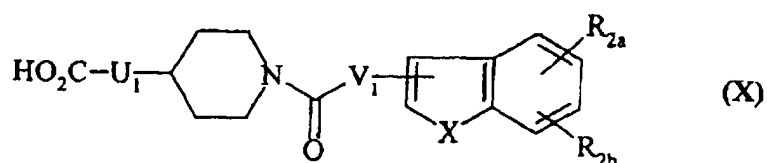
其中W、R<sub>1</sub>、V<sub>1</sub>、X、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如前面所定义,

或者与式(III/C)的化合物反应:



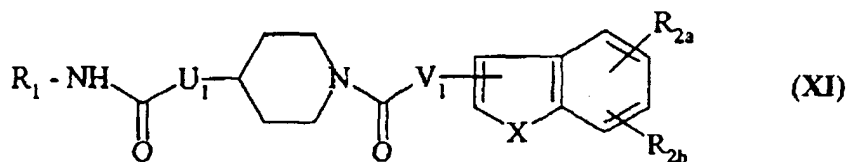
其中U<sub>1</sub>代表一条键或线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基链,

得到式(X)的化合物:



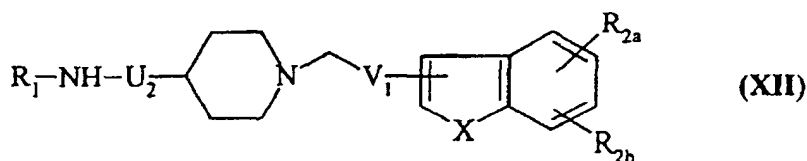
其中U<sub>1</sub>、V<sub>1</sub>、X、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如前面所定义,

用氢氧化铵或者用前面所定义的式(V)化合物在一种偶合剂例如二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑或1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷存在下处理式(X)的化合物, 得到式(XI)的化合物:



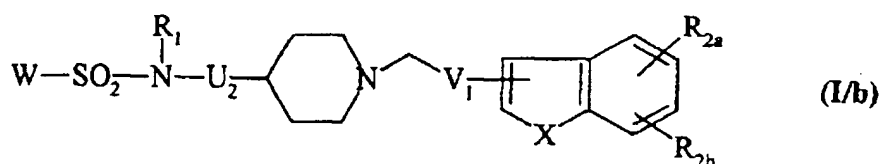
其中R<sub>1</sub>如式(I)所定义, 而U<sub>1</sub>、V<sub>1</sub>、X、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如前面所定义,

按照有机合成的常规条件还原式(XI)的化合物, 得到式(XII)的化合物:



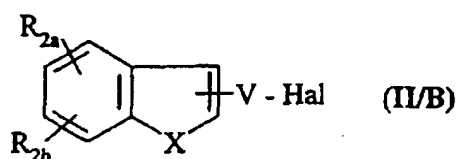
其中  $U_2$  代表线性或支化的 ( $C_1-C_6$ ) 亚烷基链, 而  $R_1$ 、 $V_1$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,

式 (XII) 的化合物与前面说定义的式 (IX) 的化合物反应, 得到式 (I/b) 的化合物——式 (I) 化合物的一个特例:



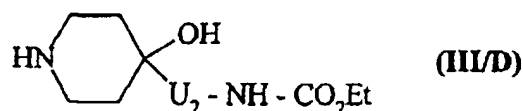
其中  $W$ 、 $R_1$ 、 $U_2$ 、 $V_1$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,

或者把式 (II) 化合物的末端羰基还原, 该羰基被  $R'_5$  取代,  $R'_5$  的定义除 “Cl” 外与前面所定义的  $R_5$  相同, 然后用卤原子例如 Cl、Br 或 I, 使用有机化学的常规技术替换所得产物的羟基, 得到式 (II/B) 的化合物:



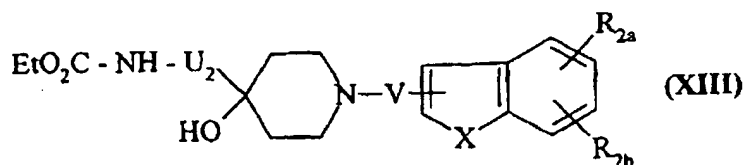
其中  $X$  和  $V$  如式 (I) 所定义, Hal 代表卤原子,

把式 (II/B) 的化合物加到式 (III/D) 的化合物中:



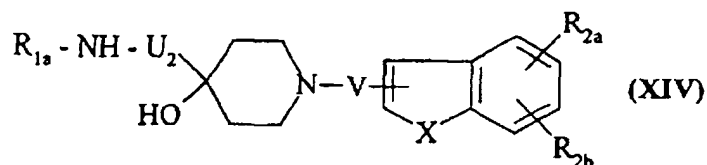
其中  $U_2$  如前面所定义,

得到式 (XIII) 的化合物:

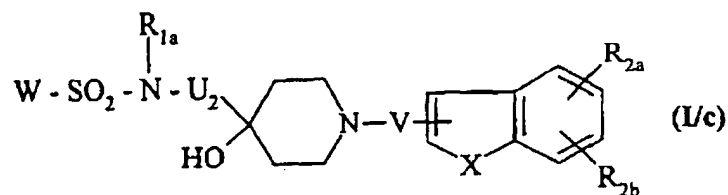


其中  $U_2$ 、 $V$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,

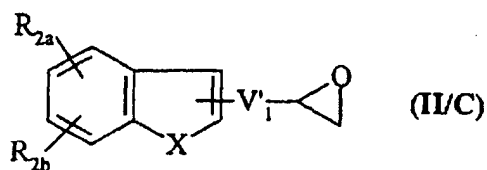
把式 (XIII) 的化合物用还原剂处理或者用强碱处理, 得到式 (XIV) 的化合物:



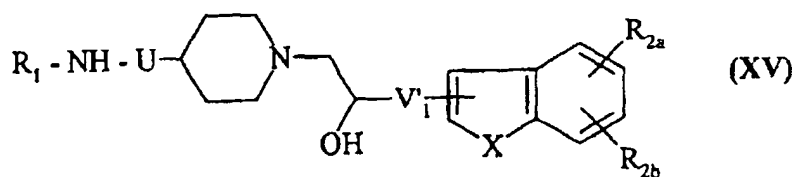
其中  $R_{1a}$  代表 H 或甲基, 而  $U_2$ 、 $V$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,  
把式 (XIV) 的化合物用一种式 (IX) 的化合物处理, 得到式 (I/c) 的化合物—式 (I)  
化合物的一种特例:



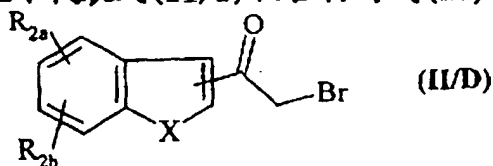
其中  $W$ 、 $R_{1a}$ 、 $U_2$ 、 $V$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,  
· 或者用碘化三甲基氧化铈在氯化钠存在下在二甲基亚砷中处理式 (II) 的化合物  
的一个特例, 其中  $R_5$  代表 H,  $V_1$  的定义与  $V'$  相同, 代表线性或支化的  $(C_1-C_4)$   
亚烷基链, 得到式 (II/C) 的化合物:



其中  $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$ 、 $X$  和  $V_1$  如前面所定义,  
式 (II/C) 的化合物与式 (III/A)、(III/B) 和 (III/C) 化合物中的任何一个反应,  
然后把所得的中间体脱保护, 并且按照前面所述的相应方法官能化, 得到式 (XV)  
的化合物:

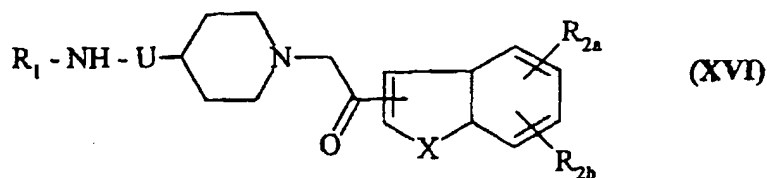


其中  $R_1$ 、 $U$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,  $V'$  如前面所定义,  
· 或者使在特定情况下代表式 (II/D) 化合物的式 (II) 化合物:



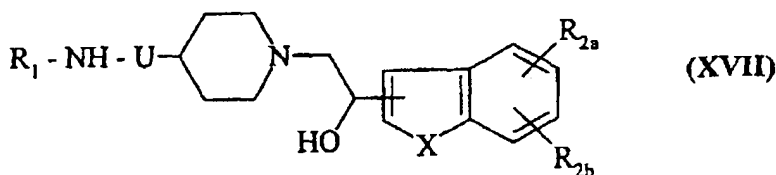
其中  $R_{2a}$ 、 $R_{2b}$  和  $X$  如式(I)所定义,

与式(III/A)、(III/B)和(III/C)化合物中的任何一个反应,然后把所得的中间体脱保护,并且按照前面所述的相应方法官能化,得到式(XVI)的化合物:

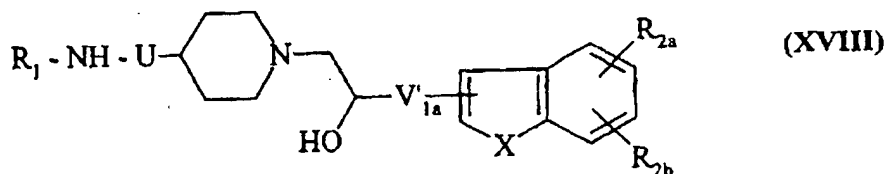


其中  $R_1$ 、 $U$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,

按照常规方法把式(XVI)的化合物还原,得到式(XVII)的化合物:

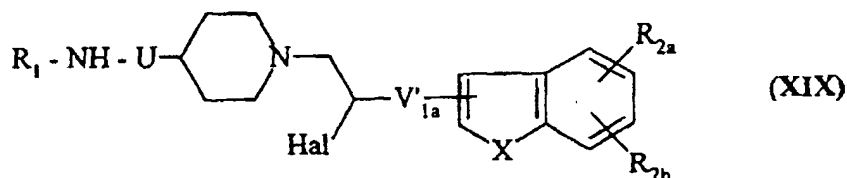


式(XV)和(XVII)化合物的总和构成了式(XVIII)的化合物:



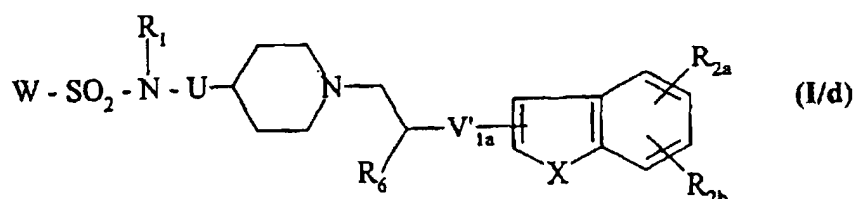
其中  $R_1$ 、 $U$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,  $V'_{1a}$  代表一条键或线性或支化的( $C_1$ - $C_4$ )亚烷基链,

如果需要的话,用卤原子在有机合成的常规条件下替换式(XVIII)化合物的羟基,得到式(XIX)的化合物:



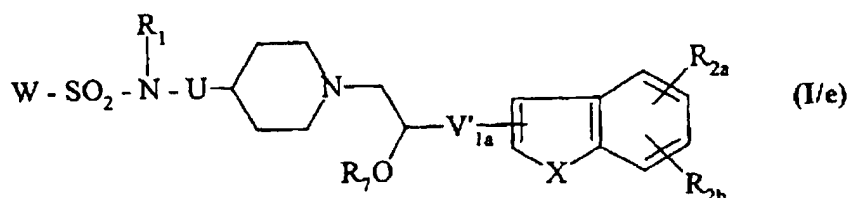
其中 Hal 代表卤原子,而  $R_1$ 、 $U$ 、 $V'_{1a}$ 、 $X$ 、 $R_{2a}$  和  $R_{2b}$  如前面所定义,

式(XVIII)和(XIX)化合物的总和与前面所述的式(IX)化合物反应,得到式(I/d)的化合物—式(I)化合物的一个特例:



其中W、R<sub>1</sub>、U、X、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如式(I)所定义, V'<sub>1a</sub>如前面所定义, 而R<sub>6</sub>代表羟基或卤原子,

当R<sub>6</sub>代表羟基时, 式(I/d)化合物的一个特例与一种烷基化剂在有机化学的常规条件下作用, 得到式(I/e)的化合物—式(I)化合物的一个特例:



其中W、R<sub>1</sub>、U、V'<sub>1a</sub>、X、R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>如前面所定义, R<sub>7</sub>代表线性或支化的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

式(I/a)-(I/e)的化合物构成了本发明化合物的总和, 如果需要的话, 可以按照常规的纯化技术把这些化合物纯化, 如果需要的话, 可以按照常规的分离技术把纯化后的产物分离成不同的异构体, 使用芳香烃化学领域中常用的有机合成方法把本发明化合物的取代基R<sub>2a</sub>和R<sub>2b</sub>和基团W的取代基转化, 当本发明化合物的W基团是双环体系时, 如果需要的话, 可以把它还原, 得到其中一个环被部分氢化的双环W基团, 然后在有机化学的常规条件下把该W基团取代, 如果需要的话, 把所得的产物转变为与药学上可接受的酸或碱的加成盐, 该加成盐可以是水合物或溶剂化物形式。

式(II)、(III/A)、(III/B)、(III/C)、(III/D)、(V)和(IX)的化合物是商品或者可以按照已知的有机合成的常规方法得到。

本发明的化合物可用于治疗已知的涉及内皮功能不良的疾病。由于本发明的化合物具有特异性的药理活性, 因此可用于预防动脉粥样损伤的发展、扩散和并发, 用于治疗心肌缺血或外周缺血、心功能不全、肺动脉高血压, 用于预防

在进行血管分流术、血管扩张、血管再通透和心脏移植之后发生血管并发症。

本发明还涉及单独含有至少一种式(I)的化合物、其旋光异构体、其水合物、其溶剂化物或其与药学上可接受的酸或碱的加成盐作为活性组份或者还含有一种或多种惰性、无毒的药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。

在本发明的药物组合物中,可以提到的更特别优选的是适用于口服、非肠胃给药(静脉内、肌肉内或皮下给药)、经皮或透皮给药、鼻腔给药、直肠给药、舌下给药、眼球给药或呼吸道给药的组合物,特别优选片剂或锭剂、舌下用片剂、明胶胶囊、胶囊、栓剂、霜剂、软膏、皮用凝胶、可注射或可饮用的制剂、气雾剂、滴眼或滴鼻液等。

使用剂量将随病人的年龄和体重、给药方式、疾病的性质和严重程度以及是否进行相关的治疗而变化,变化范围从1mg至200mg/天,分一次或多次给药。  
具体实施方式

下列实施例说明本发明但是不以任何方式限制本发明。所用的原料是已知的或者可以按照已知的方法制备。使用各种制备方法都能得到用于制备本发明化合物的合成中间体。

实施例中所述的化合物的结构按照常用的光谱技术(红外、核磁共振、质谱等)测定。

熔点使用 Kofler 热板(K.)测定,或者使用热板在显微镜(M.K.)下测定。当化合物以盐形式存在时,给出的熔点对应于盐的熔点。

#### 制备 1:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基胺

##### 步骤 A: 1-(苯并呋喃-3-基乙酰基)-4-哌啶甲酸乙酯

把22g羧基二咪唑分批加入23.9g 苯并呋喃-3-基乙酸在250ml 二氯甲烷中的溶液中。当不再逸出气体后,搅拌反应混合物1小时,然后滴加21ml 哌啶-4-基甲酸乙酯。在室温下搅拌反应混合物12小时后,用1N氢氧化钠溶液洗涤,然后用1N盐酸洗涤。倾滗并且干燥,在减压下浓缩,分离出预期的化合物。

##### 步骤 B: 1-(苯并呋喃-3-基乙酰基)-4-哌啶甲酸

把200ml 1N氢氧化钠溶液加入42.1g 步骤A中得到的产物在200ml 乙醇中的溶液中。在室温下搅拌8小时后,蒸馏除去乙醇,用乙醚洗涤混合物,用1N盐酸酸化水相。用二氯甲烷萃取后,倾滗并且干燥,在减压下浓缩,分离出预期



的产物。

步骤C: 1-(苯并呋喃-3-基乙酰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺

把 19g 羧基二咪唑分批加入 33g 步骤 B 中得到的产物在 350ml 二氯甲烷中的溶液中。当不再逸出气体后,在室温下搅拌反应混合物 1 小时,然后通入循环的甲胺气。搅拌混合物 12 小时后,用水稀释,倾泻,用 1N 氢氧化钠溶液洗涤,然后用 1N 盐酸洗涤。倾泻,干燥,蒸发,分离出预期的化合物。

步骤D: N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基胺

在 60℃ 下,把 7.6g 氯化铝锂分批加入 28.7g 步骤 C 中得到的产物在 1.5 升四氢呋喃中的溶液中。回流 18 小时后,通过加入 5.24ml 水、4.2ml 20% 的氢氧化钠溶液,然后加入 19.2ml 水来水解反应混合物,过滤,干燥并减压浓缩分离出预期的产物。其盐酸盐在甲醇中重结晶。

熔点(M. K.): 270-280℃ (分解)

制备 2:

N-{1-[2-(苯并呋喃-2-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基胺

按照制备 1 的方法,使用苯并呋喃-2-基乙酸作为步骤 A 的底物,得到该产物。

制备 3:

{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-甲胺

按照制备 1 的方法,使用氨气代替步骤 C 中的甲胺气,得到该产物。

制备 4:

N-({1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基胺

按照制备 1 的方法,使用 1H-茚-3-基乙酸作为步骤 A 的底物,得到该产物。

制备 5:

N-({1-[(2E)-3-(苯并呋喃-2-基)-2-丙烯基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基胺

步骤A: 3-(苯并呋喃-2-基)丙烯酸

在 100℃ 下加热 20g 苯并呋喃-2-基甲醛和 14.25g 丙二酸在 13.8ml 哌啶中的混合物,直到不再逸出气体为止。冷却后,用 1N 盐酸把预期的产物沉淀出来。过滤分离出预期的产物,用盐酸洗涤,然后用水洗涤,并且干燥。

步骤B: 1-[(2E)-3-(苯并呋喃-2-基)-2-丙烯酰基]-4-哌啶甲酸乙酯

在室温下,把 25mg 步骤 A 中得到的产物的酰氯(通过用亚硫酸氯作用而得

到)缓慢加入 19g 哌啶-4-基甲酸乙酯和 9.75ml 吡啶在 250ml 乙腈中的溶液中。搅拌 1 小时后,浓缩反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用 1N 盐酸洗涤,然后用 0.1N 氢氧化钠溶液洗涤,干燥并且过滤。在减压下浓缩,分离出预期的产物。

步骤 C: N-({1-[(2E)-3-(苯并呋喃-2-基)-2-丙烯基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基胺

按照制备 1 步骤 B-D 的方法,使用前一步骤 B 中分离出的产物作为步骤 B 的底物,得到该产物。

#### 制备 6:

1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-N-甲基-4-哌啶基胺

步骤 A: 8-(苯并呋喃-3-基乙酰基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

按照制备 1 的步骤 A 的方法,使用 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷作为试剂,得到产物。

步骤 B: 1-(苯并呋喃-3-基乙酰基)-哌啶-4-酮

把 50ml 1N 盐酸加入 5g 步骤 A 中得到的产物在 200ml 丙酮中的溶液中。在室温下搅拌 1 小时 30 分钟后,再次加入 50ml 1N 盐酸,在 50℃加热混合物 2 小时。冷却后,通过加入 100ml 10%碳酸氢钠溶液来中和反应混合物,然后浓缩,用二氯甲烷萃取,用水洗涤,倾滗并且干燥,在减压下浓缩,分离出预期的产物。

步骤 C: 1-(苯并呋喃-3-基乙酰基)-N-甲基-4-哌啶基胺

把 33%甲胺的乙醇溶液滴加到 13.7g 步骤 B 中得到的产物在 130ml 异丙醇中的溶液中。在 10℃搅拌 2 小时,加入 3.5g 氢氧化钠,在室温下持续搅拌 1 小时,然后把反应混合物冷却到 10℃,加入 2.8g 硼氢化钠。在室温下搅拌 12 小时后,浓缩反应混合物,用水和二氯甲烷溶解,倾滗,干燥并蒸发。在硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵=95/5/0.5)上纯化,分离出预期的化合物。

步骤 D: 1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-N-甲基-4-哌啶基胺

把 7.2g 步骤 C 中得到的产物加入 2g 氢化铝锂在 210ml 四氢呋喃中的悬浮液中,在室温下搅拌反应混合物 48 小时,用 1.4ml 水、1.1ml 20%氢氧化钠溶液和 5ml 水水解。过滤并且浓缩后,在硅胶色谱上纯化,分离出预期的产物。

熔点(M.K.): <50℃

#### 制备 7:

### 1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基胺

#### 步骤A: 1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯

依次把 13ml 乙酸和 61g 三乙酰氧基硼氢化钠加入 33g 2-(苯并呋喃-3-基)乙醛和 41.3g 4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯在 1.4 升二氯甲烷中的溶液中。在室温下搅拌 24 小时后,加入 20%的氢氧化钠溶液。10 分钟后,倾泻反应混合物,洗涤有机相,干燥并且浓缩。通过硅胶色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯=30/70),分离出预期的产物。

#### 步骤B: 1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基胺

把 235ml 2.9N 氯化氢的乙醇溶液加入 21g 步骤A中得到的产物在 786ml 乙醇中的溶液中,在 70℃ 搅拌 3 小时,然后在室温下搅拌 16 小时,在减压下浓缩反应混合物。残留物用 150ml 水溶解,通过加入 20%氢氧化钠溶液而沉淀出预期的产物。

熔点(K.): 64-66℃

#### 制备 8:

### 1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶胺

#### 步骤A: 1-(1H-茚-3-基乙酰基)哌啶-4-酮

按照制备 6 步骤A-B的方法,使用 1H-茚-3-基乙酸作为步骤A的底物,得到预期的产物。

#### 步骤B: 1-(1H-茚-3-基乙酰基)-4-哌啶酮肟

把 11.5g 步骤A中得到的产物、12.5g 羟基胺盐酸盐、13.3g 乙酸钠和 100ml 乙醇的混合物加热回流 1 小时,然后过滤反应混合物,浓缩,用水溶解,用二氯甲烷萃取。然后干燥并且蒸发有机相,分离出预期的产物。

熔点: 190 - 192℃

#### 步骤C: 1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基胺

在室温下,把 6.8g 步骤B中得到的产物在 123ml 四氢呋喃中的溶液加入 4g 氢化铝锂在 12ml 四氢呋喃中的悬浮液中。在室温下搅拌 12 小时后,用 2.8ml 水、2.2ml 20%氢氧化钠溶液和 10.1ml 水进行水解,然后过滤并且减压浓缩反应混合物,分离出预期的产物。

#### 制备 9:

### 1-[2-(5-甲氧基-1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基胺

按照制备 8 的方法,使用(5-甲氧基-1H-茚-3-基)乙酸作为步骤 A 的底物,得到该产物。

制备 10:

1-[2-(6-氟-1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基胺

按照制备 8 的方法,使用(6-氟-1H-茚-3-基)乙酸作为步骤 A 的底物,得到该产物。

制备 11:

1-[3-(苯并呋喃-2-基)丙基]-N-甲基-4-哌啶基胺

步骤 A: 8-[3-(苯并呋喃-2-基)丙基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷

把 5g 3-(苯并呋喃-2-基)-1-溴丙烷、3g 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷和 5.8g 碳酸钾在 200ml 丙酮中的溶液回流 24 小时,然后蒸发至干。用乙酸乙酯浸取残留物,用水洗涤,干燥,蒸发,得到预期的产物。

步骤 B: 1-[3-(苯并呋喃-2-基)丙基]-4-哌啶酮

在 50℃ 下,把 6g 步骤 A 的产物、60ml 10%硫酸和 30ml 四氢呋喃的溶液加热 12 小时。用乙醚浸取残留物,用 20%氢氧化钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取,干燥,蒸发,分离出预期的产物。

步骤 C: 1-[3-(苯并呋喃-2-基)丙基]-N-甲基-4-哌啶基胺

按照制备 6 的步骤 C 的方法,使用前一步骤 B 中得到的产物作为底物,得到该产物。

制备 12:

1-[3-(苯并呋喃-3-基)丙基]-4-哌啶基胺

在第一步中使用制备 11 的步骤 A 的方法,用 3-(苯并呋喃-3-基)-1-溴丙烷作为底物,然后使用制备 6 的步骤 B 的方法,再然后使用制备 8 的步骤 C 和 D 的方法,总共用 4 步得到产物。

制备 13:

1-[(4-甲氧基苯并呋喃-3-基)甲基]-4-哌啶基胺

步骤 A: 1-(4-甲氧基苯并呋喃-3-基)-4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯

在 0℃ 下,把 2.9g 4-甲氧基苯并呋喃-3-基甲酰氯在 4ml 二氯甲烷中的溶液加入 4.3ml 二异丙基乙胺和 2.75g N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁基酯在 43ml 二氯甲烷中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 12 小时后,用水洗涤,倾泻,干

燥,然后蒸发,分离出预期的产物。

**步骤 B: 1-(4-甲氧基苯并呋喃-3-羧基)-4-哌啶基胺**

按照制备 7 的步骤 B 的方法,使用前一步骤 A 中得到的产物作为底物,得到该产物。

**步骤 C: 1-[(4-甲氧基苯并呋喃-3-基)甲基]-4-哌啶基胺**

按照制备 8 的步骤 C 的方法,使用前一步骤 B 中得到的产物作为底物,得到该产物。

**制备 14:**

**1-[(苯并呋喃-3-基)甲基]-4-哌啶基胺**

按照制备 13 的步骤 A-C 的方法,使用苯并呋喃-3-基甲酰氯作为步骤 A 中的底物,得到该产物。

**制备 15:**

**1-[2-(6-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基胺**

按照制备 13 的步骤 A-C 的方法,使用(6-甲氧基苯并呋喃-3-基)甲酰氯作为步骤 A 中的底物,得到该产物。

**制备 16: 1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇**

**步骤 A: N-(1-苄基-4-羟基-4-哌啶基)甲基氨基甲酸乙酯**

在 0℃下,把 14.75g 氯代甲酸乙酯在 125ml 二氯甲烷中的溶液加入 30g 1-苄基-4-氨基甲基哌啶-4-醇和 13.8g 三乙胺在 250ml 二氯甲烷中的溶液中。反应 10 分钟后,用 0.1N 氢氧化钠溶液洗涤反应混合物,然后通过硫酸镁干燥,减压浓缩,分离出预期的产物。

**步骤 B: N-(4-羟基-4-哌啶基)甲基氨基甲酸乙酯**

把 47.7g 步骤 A 中得到的产物、51.4g 甲酸铵、9.5g 10%的钨/炭和 1600ml 甲醇的溶液回流 1 小时。冷却并且过滤,在减压下浓缩,分离出预期的产物。

**步骤 C: N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}-甲基)氨基甲酸乙酯**

在室温下,把 15g 2-(苯并呋喃-3-基)-1-溴代乙烷、13.5g 步骤 B 中得到的产物、73.5g 氨基甲酸钾、21.5g 四丁基溴化铵和 150ml 乙腈的混合物剧烈搅拌 4 天,然后浓缩反应混合物,用乙酸乙酯溶解,用水洗涤,通过硫酸镁干燥,然后蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/乙醇/氢氧化铵=95/5/0.5),

分离出预期的产物。

步骤D: 1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇

在 20℃ 的反应混合物的温度下, 把 13.4g 步骤 C 中得到的产物在 130ml 四氢呋喃中的溶液加入 3.63g 氯化铝锂在 20ml 四氢呋喃中的悬浮液中, 回流 9 小时, 然后在室温下保持 12 小时后, 水解反应混合物, 过滤然后在减压下浓缩, 分离出预期的产物。

制备 17:

4-(氨基甲基)-1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶醇

把 2g 制备 16 的步骤 C 中得到的产物、0.65g 氢氧化钾、23ml 乙醇和 17ml 水的溶液加热回流。24 小时后, 加入 0.65g 氢氧化钾, 继续回流 3 天, 然后浓缩反应混合物, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 中和, 干燥, 然后在减压下浓缩, 分离出预期的产物。

熔点: 78℃

制备 18:

1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇

按照制备 16 的步骤 A-D 的方法, 在步骤 C 中使用 2-(5-氟苯并呋喃-3-基)-1-溴代乙烷, 得到该产物。

制备 19:

4-(氨基甲基)-1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶醇

按照制备 17 的方法, 使用 N-[1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基甲基]氨基甲酸乙酯作为底物, 得到该产物, 该底物如制备 16 的步骤 C 的产物一样以 2-(5-氟苯并呋喃-3-基)-1-溴代乙烷为原料而制得的。

制备 20:

1-[2-(7-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇

按照制备 16 的步骤 A-D 的方法, 在步骤 C 中使用 2-(7-甲氧基苯并呋喃-3-基)-1-溴代乙烷, 得到该产物。

制备 21:

4-(氨基甲基)-1-[2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶醇

按照制备 17 的方法, 使用 N-[1-[2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基]甲基]氨基甲酸乙酯作为底物, 得到该产物, 该底物是按照制备 16

的步骤A-C的方法,在步骤C中使用2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)-1-溴代乙烷而制得的。

制备 22:

4-(氨基甲基)-1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶醇

按照制备17的方法,使用N-{1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基}氨基甲酸乙酯作为底物,得到该产物,该底物是按照制备16的步骤A-C的方法,在步骤C中使用2-(1H-茚-3-基)-1-溴代乙烷而制得的。

制备 23:

1-[2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇

按照制备16的步骤A-D的方法,在步骤C中使用2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)-1-溴代乙烷作为底物,得到该产物。

制备 24:

4-(氨基甲基)-1-[2-(7-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶醇

按照制备17的步骤的方法,使用制备20的步骤C中得到的产物作为底物,得到该产物。

制备 25:

1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇

按照制备16的步骤A-D的方法,在步骤C中使用2-(1H-茚-3-基)-1-溴代乙烷作为底物,制得该产物。

制备 26:

4-(2-氨基乙基)-1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶醇

在步骤A中使用4-(2-氨基乙基)-1-苄基-4-哌啶醇作为底物,按照制备16的步骤A-D的方法进行反应,然后使得到的产物按照制备17的方法进行反应,得到该产物。

制备 27:

1-[2-(5-羟基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-[(甲基氨基)甲基]-4-哌啶醇

在-5—10℃的温度下,把6.46ml 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液加入3.23mmol 制备23的产物在14.3ml 氯仿中的溶液中。在室温下反应12小时,水解反应混合物,用碳酸氢钠粉末碱化,通过萃取分离出预期的产物,并且纯化。

**制备 28:****2-(4-氨基-1-哌啶基)-1-(苯并呋喃-3-基)-乙醇**

**步骤 A:** 1-[2-(苯并呋喃-3-基)-2-氧代乙基]-4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯

把 10g 1-(苯并呋喃-3-基)-2-溴代乙酮加入 8.4g N-(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁基酯、17.3g 碳酸钾和 80ml 乙腈的悬浮液中。在室温下反应 1 小时 45 分钟后,用水稀释反应混合物,用乙酸乙酯萃取,然后通过硫酸镁干燥,在减压下浓缩,得到预期的产物。

**步骤 B:** 1-[2-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基乙基]-4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯

把 1.2g 硼氢化钠分批加入 7.7g 步骤 A 中得到的产物在 100ml 乙醇中的溶液中,反应 1 小时后,蒸发溶液,用水溶解,用乙酸乙酯萃取,干燥,然后在减压下浓缩。在硅胶色谱上纯化(二氯甲烷/乙醇=95/5),分离出预期的产物。

**步骤 C:** 2-(4-氨基-1-哌啶基)-1-(苯并呋喃-3-基)-乙醇

按照制备 7 的方法,使用前一步骤 B 中得到的产物作为底物,得到该产物。

**制备 29:****1-(4-氨基-1-哌啶基)-3-(苯并呋喃-3-基)-2-丙醇**

**步骤 A:** 1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯

在 80℃ 下加热 2.9g 3-(2-环氧乙烷基甲基)苯并呋喃、4g 4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯和 35ml 异丙醇的溶液 5 小时,蒸发至干后,在硅胶色谱上纯化,分离出预期的产物。

**熔点(K.):** 118-120℃

**步骤 B:** 1-(4-氨基-1-哌啶基)-3-(苯并呋喃-3-基)-2-丙醇

按照制备 7 的步骤 B 的方法,使用前一步骤 A 的产物作为底物,得到该产物。

**制备 30:****1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-氟代丙基]-4-哌啶基胺**

**步骤 A:** 1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-氟丙基]-4-哌啶基氨基甲酸叔丁基酯

在氩气气氛和 0℃ 下,把 0.85ml 二乙基氨基三氯化硫在 10ml 二氯甲烷中



的溶液滴加到 2g 制备 29 的步骤 A 中得到的产物在 25ml 二氯甲烷中的溶液中。在 0℃ 下反应 2 小时, 然后在室温下反应 1 小时后, 用 10% 的碳酸氢钠水溶液在 0℃ 下水解反应混合物。倾泻, 干燥, 蒸发后, 通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/乙醇=95/5), 分离出预期的产物。

熔点: 118-120℃

步骤 B: 1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-氟代丙基]-4-哌啶基胺

使氯化氢气流循环通入 3.64g 步骤 A 中得到的产物在 70ml 乙醇中的溶液中。在 50℃ 下搅拌反应混合物 2 小时后, 在减压下浓缩, 残留物用水和 20% 的氢氧化钠溶液溶解, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 然后蒸发, 分离出预期的产物。

制备 31:

1-[2-(苯并呋喃-3-基)-1-(氟代甲基)乙基]-4-哌啶基胺

按照制备 30 的步骤 B 的方法, 使用在制备 30 的步骤 A 中进行的硅胶色谱纯化中分离出的第一个产物作为底物, 得到该产物。

制备 32:

7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-磺酰氯

步骤 A: (2-甲氧基-3-硝基-4-吡啶基)乙腈

在低于-15℃ 的温度下, 用 45 分钟的时间, 把 68.8g 冷却到-30℃ 的叔丁醇钾在 250ml 二甲基甲酰胺中的溶液加入 40g 2-甲氧基-3-硝基吡啶和 48.8g 4-氯苯氧基乙腈在 350ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。在-20℃—10℃ 的温度下反应 1 小时 30 分钟后, 把反应混合物倒入 2 升 1N 的盐酸中, 然后在-10℃ 下搅拌溶液 30 分钟。把所得的沉淀物过滤出来, 干燥, 在无水乙醇中重结晶, 分离出预期的产物。

熔点(K): 110-114℃.

步骤 B: 7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

把 3.1g 10%Pd/C 加入 30.8g 步骤 A 中得到的产物在 600ml 无水乙醇和 150ml 乙酸中的溶液中。在室温下在 4 巴的压力下氢化混合物 6 小时, 然后过滤, 在减压下浓缩。残留物用 50ml 饱和的碳酸氢钠溶液溶解, 用乙酸乙酯稀释, 通过加入碳酸氢钠把 pH 调节到 8, 倾泻, 用水洗涤, 干燥, 然后减压浓缩, 得到预期的产物。

熔点(K): 129-132℃.

**步骤 C: 3-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶**

用 5 分钟的时间把 19.7g N-溴代丁二酰亚胺加入 16.5g 步骤 B 中得到的产物在 340ml 无水乙醇中的溶液中。在室温下搅拌 12 小时后,真空浓缩反应混合物,用水和乙醚溶解,洗涤,干燥,浓缩。通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/环己烷=80/20-100/0),分离出预期的产物。

**熔点(K.):** 130-134°C.

**步骤 D: 3-溴-1-(叔丁基二甲基)甲硅烷基-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶**

把 22.7ml 1.6M 正丁基锂的四氢呋喃溶液加入 7.5g 冷却到-76°C 的步骤 C 中得到的产物在 200ml 四氢呋喃中的溶液中,在该温度下搅拌 20 分钟后,加入 5.5g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯在 50ml 四氢呋喃中的溶液中,并且在-76°C 下继续搅拌 3 小时。温热到室温后,加入 15ml 水、200ml 饱和的氯化钠溶液和 600ml 乙醚。倾泻溶液,干燥,然后在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷:100%),分离出预期的产物。

**步骤 E: 7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-磺酰氯**

把 11ml 叔丁基锂加入 3g 冷却到-80°C 的步骤 D 中得到的产物在 80ml 乙醚中的溶液中,在该温度下搅拌 30 分钟后,让二氧化硫气流通过反应混合物 10 分钟,然后加入 2.3g N-氯代丁二酰亚胺在 40ml 四氢呋喃中的溶液中,把反应混合物温热到室温。通过减压浓缩和纯化残留物而分离出预期的产物。

**制备 33:****4-溴-5-异喹啉磺酰氯盐酸盐****步骤 1: 4-溴-5-硝基-异喹啉**

把 11g 4-溴异喹啉加入 45ml 硫酸中,然后滴加 9.1g 硝酸钾在 45ml 硫酸中的溶液,同时在冰浴中冷却。在室温下搅拌反应混合物 2 小时 30 分钟,然后倒入冰上。用氢氧化铵碱化所得的溶液后,过滤结晶,洗涤并且干燥,得到预期的产物。

**熔点(K):** 176-178°C

**步骤 2: 5-氨基-4-溴异喹啉**

把 100ml 浓盐酸加入 16g 步骤 1 中得到的化合物在 55ml 乙醇中的悬浮液中。用冰冷却混合物并且搅拌,同时加入 62.6g  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  在 100ml 中的溶液,

然后再搅拌 3 小时。蒸发除去溶剂后, 用 140ml 冰-冷水稀释, 用 2N 氢氧化钠溶液碱化。所得的水相用二氯甲烷萃取 3 次, 每次用 350ml 二氯甲烷。合并后的有机相通过硫酸镁干燥, 蒸发。残留物通过闪蒸色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=98/2), 得到预期的产物。

熔点(K): 151-153℃

#### 步骤 3: 4-溴-5-异噻啉磺酰氯

在-5℃下, 把 3.45g 亚硝酸钠在 14ml 水中的溶液滴入 5.4g 步骤 2 中得到的产物在 66ml 浓盐酸中的悬浮液中, 在室温下搅拌溶液 30 分钟(溶液 A)。

另外制备 1.95g  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  的水溶液(8.5ml), 把它加入 42ml 饱和亚硫酸酐的乙酸溶液中, 把所得的溶液滴入溶液 A 中, 然后在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 在 30℃ 的水浴中温热 30 分钟。通过用氯仿萃取, 倾滗, 用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤和常规处理而分离出预期的产物。

熔点(K): 84-86℃

#### 制备 34:

#### 4-氟-5-异噻啉磺酰氯

按照制备 33 步骤 1-3 的方法, 但是在该制备的步骤 1 中使用 4-氟异噻啉代替 4-溴异噻啉, 得到预期的产物。关于 4-氟异噻啉的制备在 J. Am. Chem. Soc., 1951, pp687-688 中有描述。

熔点(K): 88-89℃

#### 实施例 1:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]甲基]-N-甲基-5-异噻啉磺酰胺及其二盐酸盐

把 5.1g 5-异噻啉磺酰氯盐酸盐分批加入冷却到 0℃ 的 5.26g 制备 1 的产物和 5.5g 二异丙基乙胺在 750ml 二氯甲烷中的溶液中。在室温下反应 6 小时后, 在减压下浓缩混合物, 用乙酸乙酯溶解, 用水洗涤, 干燥, 蒸发。通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=95/5), 分离出预期的产物, 用氯化氢的乙醚溶液把该产物转变为二盐酸盐。

熔点: 237-239℃

#### 元素微量分析:

|   |   |   |    |   |
|---|---|---|----|---|
| C | H | N | Cl | S |
|---|---|---|----|---|

|      |       |      |      |       |      |
|------|-------|------|------|-------|------|
| 测定值% | 57.77 | 5.79 | 7.99 | 13.68 | 5.65 |
| 计算值% | 58.21 | 5.82 | 7.83 | 13.22 | 5.98 |

实施例 2:

2-乙酰基-8-氯-N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用 2-乙酰基-8-氯-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物.用 0.172M 富马酸的乙醇溶液把所得的产物转变为其富马酸盐.

熔点(M. K.): 168-170℃

元素微量分析:

|      |       |      |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|------|
|      | C     | H    | N    | Cl   | S    |
| 测定值% | 57.77 | 5.86 | 6.21 | 5.35 | 4.36 |
| 计算值% | 58.22 | 5.80 | 6.36 | 5.37 | 4.86 |

实施例 3:

N-({1-[2-(苯并呋喃-2-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 2 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物.

熔点(M. K.): 105-108℃

元素微量分析:

|      |       |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|
|      | C     | H    | N    | S    |
| 测定值% | 67.48 | 6.47 | 9.14 | 6.68 |
| 计算值% | 67.36 | 6.30 | 9.06 | 6.92 |

实施例 4:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 3 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物.把所得的产物转变为其富马酸盐.

熔点(M. K.): 140-155℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 61.29 | 5.63 | 7.27 | 5.31 |
| 计算值% | 61.58 | 5.52 | 7.43 | 5.67 |

实施例 5:

N-({1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 4 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。产物在异丙醚中结晶。

熔点(M. K.): 92-95℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 70.30 | 6.70 | 9.17 | 6.45 |
| 计算值% | 70.25 | 6.77 | 9.10 | 6.95 |

实施例 6:

N-({1-[2-(2E)-3-(苯并呋喃-2-基)-2-丙烯基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 5 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。产物在乙腈中重结晶。

熔点(M. K.): 109℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 68.57 | 6.23 | 8.95 | 6.57 |
| 计算值% | 68.19 | 6.15 | 8.83 | 6.74 |

实施例 7:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺及其丰富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 6 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。把产物转变为其丰富马酸盐,后者在乙酸乙酯中重结晶。

熔点(M. K.): 122-124℃

元素微量分析:

|  | C | H | N | S |
|--|---|---|---|---|
|--|---|---|---|---|

|      |       |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 63.30 | 5.71 | 8.00 | 6.43 |
| 计算值% | 63.88 | 5.77 | 8.29 | 6.32 |

实施例 8:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基]-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 7 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。把产物转变为其富马酸盐。

熔点(M. K.): 230-235℃

元素微量分析:

|      |       |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|
|      | C     | H    | N    | S    |
| 测定值% | 60.90 | 5.17 | 7.50 | 6.08 |
| 计算值% | 60.97 | 5.30 | 7.62 | 5.81 |

实施例 9:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基}-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺及其富马酸盐

把 3.13g 苯并[2,1,3]噁二唑-4-磺酰氯加入 0℃ 的 3.5g 制备 7 的产物和 1.85g 二异丙基乙胺在 35ml 二氯甲烷中的溶液中。在室温下反应 3 小时后,用水洗涤反应混合物,干燥,蒸发。残留物用 0.172M 富马酸的乙醇溶液溶解。过滤所得的沉淀,在乙醇中重结晶,得到预期的产物。

熔点(M. K.): 200-210℃

元素微量分析:

|      |       |      |       |      |
|------|-------|------|-------|------|
|      | C     | H    | N     | S    |
| 测定值% | 55.00 | 4.96 | 10.15 | 6.19 |
| 计算值% | 55.34 | 4.83 | 10.33 | 5.91 |

实施例 10:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基]-1-萘基磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 8 的方法,使用萘-1-磺酰氯代替 5-异噻啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。把产物转变为其富马酸盐。

熔点(M. K.): 226-230℃

元素微量分析:

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| C | H | N | S |
|---|---|---|---|

|      |       |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 63.04 | 5.50 | 5.10 | 5.67 |
| 计算值% | 63.26 | 5.49 | 5.09 | 5.82 |

实施例 11:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]-5-氯萘基-1-磺酰胺

按照实施例 8 的方法,使用 5-氯萘基-1-磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 107-110℃

元素微量分析:

|      |       |      |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|------|
|      | C     | H    | N    | S    | Cl   |
| 测定值% | 64.16 | 5.38 | 6.15 | 6.72 | 7.49 |
| 计算值% | 64.02 | 5.37 | 5.97 | 6.84 | 7.48 |

实施例 12:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]-7-甲氧基萘基-1-磺酰胺

按照实施例 8 的方法,使用 7-甲氧基萘-1-磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。产物在乙醚/庚烷的混合物中结晶。

熔点(M. K.): 140-145℃

元素微量分析:

|      |       |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|
|      | C     | H    | N    | S    |
| 测定值% | 66.99 | 6.24 | 5.92 | 6.73 |
| 计算值% | 67.22 | 6.07 | 6.03 | 6.90 |

实施例 13:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]-7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-3-磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 8 的方法,使用 7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-3-磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。把产物转变为其富马酸盐。

熔点(M. K.): 185-195℃

元素微量分析:

|      |       |      |      |      |      |
|------|-------|------|------|------|------|
|      | C     | H    | N    | Cl   | S    |
| 测定值% | 54.94 | 4.82 | 7.70 | 6.52 | 5.90 |
| 计算值% | 55.04 | 4.62 | 7.76 | 6.55 | 5.92 |

实施例 14:

1-氯-N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 8 的方法,使用 1-氯异喹啉-5-磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 130-132℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | Cl   | S    |
|------|-------|------|------|------|------|
| 测定值% | 61.44 | 5.19 | 9.00 | 7.57 | 6.69 |
| 计算值% | 61.33 | 5.15 | 8.94 | 7.54 | 6.82 |

实施例 15:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶-3-磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 8 的方法,使用 7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶-3-磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 170-173℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | Cl   | S     |
|------|-------|------|------|------|-------|
| 测定值% | 52.58 | 4.41 | 6.97 | 6.21 | 11.13 |
| 计算值% | 52.74 | 4.43 | 7.10 | 5.99 | 10.83 |

实施例 16:

1-乙氧基-N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 8 的方法,使用 1-乙氧基-5-异喹啉磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 109-114℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 65.10 | 6.35 | 8.66 | 6.72 |
| 计算值% | 65.11 | 6.09 | 8.76 | 6.69 |

实施例 17:

1-甲氧基-N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异喹啉磺酰胺



按照实施例 8 的方法,使用 1-甲氧基-5-异喹啉磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 124-128℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 64.43 | 6.03 | 9.07 | 6.99 |
| 计算值% | 64.50 | 5.85 | 9.03 | 6.89 |

实施例 18:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺及其盐酸盐

按照实施例 8 的方法,使用 5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 205-210℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N     | Cl    | S    |
|------|-------|------|-------|-------|------|
| 测定值% | 50.57 | 5.61 | 11.50 | 15.40 | 6.95 |
| 计算值% | 50.74 | 5.54 | 11.83 | 14.98 | 6.77 |

实施例 19:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-3,5-二甲基-4-异噁唑磺酰胺及其盐酸盐

按照实施例 8 的方法,使用 3,5-二甲基-4-异噁唑磺酰氯代替 5-异喹啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 266-268℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | Cl   | S    |
|------|-------|------|------|------|------|
| 测定值% | 54.59 | 6.06 | 9.31 | 8.28 | 7.55 |
| 计算值% | 54.60 | 5.96 | 9.55 | 8.06 | 7.29 |

实施例 20:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-磺酰胺

按照实施例 8 的方法,使用制备 32 的产物代替 5-异噻啉磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 251-255℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N     | S    |
|------|-------|------|-------|------|
| 测定值% | 59.70 | 5.44 | 12.41 | 7.18 |
| 计算值% | 59.98 | 5.49 | 12.72 | 7.28 |

实施例 21:

N-{1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 8 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 170-172℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 69.28 | 6.32 | 9.68 | 7.45 |
| 计算值% | 69.26 | 6.28 | 9.69 | 7.40 |

实施例 22:

N-{1-[2-(5-甲氧基-1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 9 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 165-170℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 61.93 | 5.75 | 7.10 | 5.53 |
| 计算值% | 62.16 | 5.74 | 7.25 | 5.53 |

实施例 23:

N-{1-[2-(7-氟-1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 10 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,

得到该产物。

熔点(M. K.): 215-222℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 61.36 | 5.43 | 7.18 | 5.61 |
| 计算值% | 61.36 | 5.33 | 7.40 | 5.65 |

实施例 24:

N-{1-[3-(苯并呋喃-2-基)丙基]-4-哌啶基}-N-甲基-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 11 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 146-148℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 62.23 | 5.86 | 6.99 | 5.23 |
| 计算值% | 62.16 | 5.74 | 7.25 | 5.53 |

实施例 25:

N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)丙基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 12 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 115-118℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 66.79 | 6.05 | 9.35 | 7.13 |
| 计算值% | 66.20 | 6.27 | 9.28 | 6.91 |

实施例 26:

N-{1-[(4-甲氧基-苯并呋喃-3-基)甲基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺及其半富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 13 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点 (M. K.): 204-219℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 60.82 | 5.44 | 7.95 | 6.00 |
| 计算值% | 61.28 | 5.35 | 8.25 | 6.29 |

实施例 27:

N-{1-[(苯并呋喃-3-基)甲基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法, 使用制备 14 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物, 得到该产物.

熔点 (M. K.): 203-208℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.40 | 5.12 | 7.80 | 5.48 |
| 计算值% | 59.54 | 5.10 | 7.49 | 5.72 |

实施例 28:

N-{1-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法, 使用制备 15 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物, 得到该产物.

熔点 (M. K.): 174-178℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.64 | 5.55 | 7.16 | 5.32 |
| 计算值% | 59.89 | 5.37 | 7.22 | 5.51 |

实施例 29:

1-甲氧基-N-{1-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-5-异噻啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法, 使用制备 15 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物, 并且使用 1-氯异噻啉-5-磺酰氯作为试剂, 得到该产物. 把通过硅胶色谱纯化而得到的产物用氢氧化钾的甲醇溶液处理, 得到预期的产物.

熔点(M. K.): 194-196℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 58.99 | 5.54 | 6.95 | 5.08 |
| 计算值% | 58.91 | 5.44 | 6.87 | 5.24 |

实施例 30:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 16 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 115-120℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 64.76 | 6.03 | 8.60 | 6.85 |
| 计算值% | 65.11 | 6.09 | 8.76 | 6.69 |

实施例 31:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺及其盐酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 16 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,并且使用 2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 217-220℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N     | Cl   | S     |
|------|-------|------|-------|------|-------|
| 测定值% | 53.10 | 5.41 | 10.64 | 6.80 | 12.37 |
| 计算值% | 52.81 | 5.20 | 10.71 | 6.78 | 12.26 |

实施例 32:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 16 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,并且使用 2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 216–223℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 55.38 | 5.31 | 9.60 | 5.30 |
| 计算值% | 55.28 | 5.15 | 9.55 | 5.47 |

实施例 33:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-吡啶基}甲基)-5-异噻啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法, 使用制备 17 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物, 得到该产物。

熔点(M. K.): 120–130℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 64.68 | 5.82 | 9.00 | 6.47 |
| 计算值% | 64.50 | 5.85 | 9.03 | 6.89 |

实施例 34:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-吡啶基}甲基)-2, 1, 3-苯并噁二唑-4-磺酰胺

按照实施例 1 的方法, 使用制备 17 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物, 并且使用 2, 1, 3-苯并噁二唑-4-磺酰氯作为试剂, 得到该产物。

熔点(M. K.): 140–142℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N     | S    |
|------|-------|------|-------|------|
| 测定值% | 58.11 | 5.36 | 12.09 | 6.87 |
| 计算值% | 57.88 | 5.30 | 12.27 | 7.02 |

实施例 35:

N-({1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-吡啶基}甲基)-N-甲基-5-异噻啉磺酰胺及其二盐酸盐

按照实施例 1 的方法, 使用制备 18 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物, 得到该产物。

熔点(M. K.): 195–200℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | Cl    | S    |
|------|-------|------|------|-------|------|
| 测定值% | 55.12 | 5.34 | 7.31 | 12.42 | 5.61 |
| 计算值% | 54.74 | 5.30 | 7.37 | 12.43 | 5.62 |

实施例 36:

N-({1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-5-异喹啉磺酰胺及其二盐酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 19 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 220-230℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | Cl    | S    |
|------|-------|------|------|-------|------|
| 测定值% | 53.50 | 5.14 | 7.49 | 12.79 | 5.92 |
| 计算值% | 53.96 | 5.07 | 7.55 | 12.74 | 5.76 |

实施例 37:

N-({1-[2-(7-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 20 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 125-135℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 63.63 | 6.36 | 8.00 | 6.69 |
| 计算值% | 63.63 | 6.13 | 8.25 | 6.29 |

实施例 38:

N-({1-[2-(7-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺及其丰富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 20 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,并且使用 2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰氯作为试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 175-178℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N     | S    |
|------|-------|------|-------|------|
| 测定值% | 55.73 | 5.43 | 9.96  | 5.79 |
| 计算值% | 55.90 | 5.41 | 10.03 | 5.74 |

实施例 39:

N-({1-[2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 21 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点 (M. K.): 95-105℃

实施例 40:

N-({1-[2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 9 的方法,使用制备 21 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点 (M. K.): 204-208℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 54.04 | 5.15 | 9.02 | 5.14 |
| 计算值% | 53.81 | 5.02 | 9.30 | 5.32 |

实施例 41:

N-({1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 22 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点 (M. K.): 200-210℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.92 | 5.74 | 6.53 | 4.81 |
| 计算值% | 60.27 | 5.53 | 6.59 | 5.03 |



实施例 42:

N-({1-[2-(5-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 23 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 160-165℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.23 | 5.67 | 6.65 | 4.86 |
| 计算值% | 59.51 | 5.64 | 6.72 | 5.12 |

实施例 43:

N-({1-[2-(7-甲氧基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-5-异喹啉磺酰胺及其丰富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 24 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 160-165℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 60.97 | 5.68 | 7.54 | 5.79 |
| 计算值% | 60.75 | 5.64 | 7.59 | 5.79 |

实施例 44:

N-({1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 25 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 160-162℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 67.99 | 6.61 | 8.70 | 6.68 |
| 计算值% | 67.90 | 6.54 | 8.80 | 6.71 |

实施例 45:

N-({2-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-吡啶基}乙基)-5-异噻啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 26 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点 (M. K.): 174-176°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 65.09 | 6.19 | 8.81 | 6.55 |
| 计算值% | 65.11 | 6.10 | 8.76 | 6.49 |

实施例 46:

N-({1-[2-(5-羟基苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-吡啶基}甲基)-N-甲基-5-异噻啉磺酰胺及其钾盐

在-15°C下把 6.46ml 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液滴加到 1.65g 实施例 42 的产物在 14ml 氯仿中的溶液中。在室温下反应 12 小时后,水解反应混合物,用碳酸氢钠碱化,把形成的沉淀过滤出来,然后通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/乙醇/氢氧化铵=90/10/1),分离出预期的产物,用氢氧化钾的甲醇溶液把该产物转变为其钾盐。

熔点 (M. K.): 185-190°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 58.03 | 5.20 | 7.06 | 5.52 |
| 计算值% | 58.51 | 5.29 | 7.87 | 6.01 |

实施例 47:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基乙基]-4-吡啶基}-5-异噻啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 28 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物。

熔点 (M. K.): 160-165°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 63.46 | 5.65 | 9.20 | 7.21 |

计算值%    63.84        5.58        9.31        7.10

实施例 48:

N-{1-[3-苯并呋喃-3-基]-2-羟基丙基}-4-哌啶基}-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 29 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,得到该产物.

熔点(M. K.): 102-109℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 58.94 | 5.42 | 6.62 | 5.06 |
| 计算值% | 59.24 | 5.32 | 6.98 | 5.32 |

实施例 49:

N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-2-(3-吡啶基)苯磺酰胺及其富马酸盐

步骤 A: N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-2-溴苯磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用制备 29 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,并且使用 2-溴苯磺酰氯作为试剂,得到该产物.

熔点(M. K.): 108-110℃

步骤 B: N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-2-(3-吡啶基)苯磺酰胺及其富马酸盐

在室温下,用 2 小时把 20.3ml 2M 的碳酸钠溶液加入 3g 步骤 A 中得到的产物和 280mg 四(三苯基膦)钯在 50ml 甲苯中的溶液中,然后在氩气气氛下加入 1.3g 二乙基硼烷-3-基吡啶在 25ml 乙醇中的溶液.然后回流反应混合物 2 天,随后用水稀释,用乙酸乙酯萃取,通过硫酸镁干燥,在减压下浓缩.残留物通过硅胶色谱纯化,分离出预期的产物.

熔点(M. K.): 94-103℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 61.27 | 5.58 | 6.79 | 5.06 |

计算值%    61.27        5.47        6.91        5.28

实施例 50:

N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-2-[3-氨基苯基]-苯磺酰胺

按照实施例 49 的方法,使用 3-氨基苯基硼酸作为步骤 B 中的试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 68-70℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 66.39 | 6.31 | 8.07 | 5.99 |
| 计算值% | 66.51 | 6.18 | 8.11 | 6.34 |

实施例 51:

N-{1-[3-苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-3-[3-氨基苯基]-苯磺酰胺

按照实施例 49 的方法,使用 3-溴苯磺酸作为步骤 A 中的试剂,并且使用 3-氨基苯基硼酸作为步骤 B 中的试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 68-78℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 66.27 | 6.43 | 7.98 | 6.38 |
| 计算值% | 66.51 | 6.18 | 8.31 | 6.34 |

实施例 52:

N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-3-(3-吡啶基)苯磺酰胺

按照实施例 49 步骤 A-B 的方法,使用 3-溴苯磺酸作为步骤 A 中的试剂,得到该产物。

熔点(M. K.): 55-63℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 66.02 | 6.03 | 8.41 | 6.19 |
| 计算值% | 65.97 | 5.95 | 8.55 | 6.52 |

实施例 53:

N-{1-[3-苯并呋喃-3-基)-2-氯丙基]-4-哌啶基}-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 30 的产物代替制备 1 的产物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 197-204℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 56.76 | 4.86 | 6.00 | 4.50 |
| 计算值% | 56.15 | 4.86 | 5.81 | 4.43 |

实施例 54:

N-{1-[2-苯并呋喃-3-基)-1-(氯代甲基)乙基]-4-哌啶基}-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 31 的产物代替制备 1 的产物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 143-153℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.72 | 5.48 | 6.82 | 5.00 |
| 计算值% | 59.68 | 5.18 | 7.20 | 5.49 |

实施例 55:

N-{1-[2-苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-2-(3-吡啶基)苯磺酰胺及其富马酸盐

步骤 A: N-{1-[2-苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-2-溴代苯磺酰胺

按照实施例 49 步骤 A 的方法,使用制备 7 的产物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 105-108℃

步骤 B: N-{1-[2-苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-2-溴-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]苯磺酰胺

在室温和氩气气氛下,把 1.9g 60%氯化钠的油溶液加入 15.8g 步骤 A 中得到的产物在 180ml 四氢呋喃中的溶液中。搅拌 30 分钟后,加入 5ml 2-甲氧基

乙氧基氯代甲烷。在室温下反应 5 小时后,减压浓缩反应混合物,用二氯甲烷溶解,用水洗涤,干燥,减压浓缩,得到预期的产物。

步骤C: N-{1-[2-苯并呋喃-3-基]乙基}-4-哌啶基}-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-(3-吡啶基)苯磺酰胺

按照实施例 49 步骤 B 的方法,使用前一步骤 B 中得到的产物作为底物,得到该产物。

步骤D: N-{1-[2-苯并呋喃-3-基]乙基}-4-哌啶基}-2-(3-吡啶基)苯磺酰胺及其富马酸盐

把 1.7g 步骤 C 中得到的产物在 50ml 乙醇和 50ml 6N 盐酸中的溶液回流 2 小时,然后在室温下放置 12 小时。然后蒸发反应混合物,用水稀释,通过加入 10%的碳酸氢钠水溶液把 pH 调节到 7,用乙酸乙酯萃取,蒸发,得到预期的产物,把该产物转变为其富马酸盐。

熔点(M. K.): 189-191°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 62.34 | 5.52 | 7.26 | 5.46 |
| 计算值% | 62.38 | 5.41 | 7.27 | 5.55 |

实施例 56:

N-{1-[2-苯并呋喃-3-基]乙基}-4-哌啶基}-2-(3-氨基苯基)苯磺酰胺及其富马酸盐

步骤A: N-{1-[2-苯并呋喃-3-基]乙基}-4-哌啶基}-N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-(3-氨基苯基)苯磺酰胺

按照实施例 50 的方法,使用实施例 55 步骤 B 中得到的产物作为底物,得到该产物。

步骤B: N-{1-[2-苯并呋喃-3-基]乙基}-4-哌啶基}-2-[3-氨基苯基]苯磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 55 步骤 D 的方法,使用前一步骤 A 中得到的产物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 97-102°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 62.71 | 5.89 | 6.71 | 5.02 |
| 计算值% | 62.93 | 5.62 | 7.10 | 5.42 |

实施例 57:

N-{1-[2-苯并呋喃-3-基) 乙基]-4-哌啶基}-3-(3-吡啶基) 苯磺酰胺及其富马酸盐

使用制备 7 的产物作为底物和 3-溴苯磺酰氯作为试剂, 依次按照实施例 49 步骤 A 的方法, 然后按照实施例 55 步骤 B 的方法, 然后按照实施例 49 步骤 B 的方法, 最后按照实施例 55 步骤 D 的方法, 制得该产物。

熔点 (M. K.): 191-194°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 62.15 | 5.51 | 7.13 | 5.31 |
| 计算值% | 62.38 | 5.41 | 7.27 | 5.55 |

实施例 58:

N-{1-[2-苯并呋喃-3-基) 乙基]-4-哌啶基}-3-[3-氨基苯基]-苯磺酰胺及其二盐酸盐

使用实施例 57 第二步合成步骤中得到的产物作为底物, 依次按照实施例 50 的方法, 然后按照实施例 55 步骤 D 的方法, 制得该产物。用 2.5N 氯化氢的乙醚溶液把所得的产物转变为其二盐酸盐。

熔点 (M. K.): 155-167°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    | Cl    |
|------|-------|------|------|------|-------|
| 测定值% | 59.18 | 5.82 | 7.37 | 5.64 | 12.35 |
| 计算值% | 59.12 | 5.70 | 7.66 | 5.85 | 12.93 |

实施例 59:

N-({1-[2-苯并呋喃-3-基) 乙基]-4-哌啶基} 甲基)-N-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其二盐酸盐

在 5 巴和室温下, 把 13.3g 实施例 1 的产物和 1.3g 氧化铂在 500ml 乙酸中的混合物氢化 4 小时, 然后蒸发反应混合物, 用水和乙酸乙酯溶解, 用 1N 氢氧化

钠溶液碱化, 倾滗, 洗涤, 干燥, 减压浓缩, 通过硅胶色谱纯化, 分离出预期的产物。

熔点(M. K.): 162-174℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    | Cl    |
|------|-------|------|------|------|-------|
| 测定值% | 57.77 | 6.85 | 7.77 | 5.29 | 13.26 |
| 计算值% | 57.77 | 6.53 | 7.77 | 5.93 | 13.12 |

实施例 60:

2-乙酰基-N-({1-[2-苯并呋喃-3-基]乙基}-4-哌啶基)甲基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其盐酸盐

在5巴和室温下, 把2.2g 实施例1中得到的产物和0.1g 氧化铂在120ml 乙酸和10ml 乙酸酐中的混合物氢化12小时, 通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵=98/2/0.2), 分离出预期的产物。

熔点(M. K.): 108-110℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    | Cl   |
|------|-------|------|------|------|------|
| 测定值% | 61.48 | 6.72 | 7.71 | 5.82 | 6.49 |
| 计算值% | 61.58 | 6.64 | 7.69 | 5.87 | 6.49 |

实施例 61:

5-{[(1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基)-(甲基)氨基]磺酰基}-N-甲基-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酰胺及其富马酸盐

在10℃下, 把2g 实施例59的产物在4ml 二氯甲烷中的溶液加入0.25g 异氰酸甲酯在1ml 二氯甲烷中的溶液中. 45分钟后, 洗涤反应混合物, 倾滗, 干燥, 蒸发, 通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=95/5), 分离出预期的产物。

熔点(M. K.): 107-116℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.82 | 6.40 | 8.57 | 4.95 |
| 计算值% | 59.98 | 6.29 | 8.74 | 5.00 |

实施例 62:



5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯及其富马酸盐

把 0.41ml 氯代甲酸乙酯加入冷却到 0℃ 的 2g 实施例 59 的产物和 0.43g 三乙胺在 7ml 二氯甲烷中的溶液中, 室温下 2 小时后, 用水稀释反应混合物, 倾泻, 干燥, 蒸发, 通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=98/2), 分离出预期的产物。

熔点 (M. K.): 109-113℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 60.11 | 6.43 | 6.28 | 4.92 |
| 计算值% | 60.44 | 6.30 | 6.41 | 4.89 |

实施例 63:

5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基)-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酰胺及其富马酸盐

通过加入 20% 氢氧化钠溶液把 1g 实施例 59 的产物在 10ml 1N 盐酸和 40ml 水中的溶液调节到 pH=3, 然后在室温下加入 0.187g 异氰酸钾在 0.5ml 水中的溶液。20 分钟后, 混合物的 pH 增大到 pH=6, 通过加入 1N 盐酸把混合物的 pH 调回到 pH=3。反应 3 小时后, 重复前一操作。然后在 50℃ 下加热反应混合物 3 小时, 然后再次加入 0.187g 异氰酸钾在 0.5ml 水中的溶液, 把混合物的 pH 维持在 pH=3。2 小时后, 用氢氧化钠溶液碱化反应混合物, 用二氯甲烷萃取, 通过常规操作分离出预期的产物。

熔点 (M. K.): 105-113℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.41 | 6.11 | 8.94 | 5.12 |
| 计算值% | 59.16 | 5.95 | 8.36 | 4.91 |

实施例 64:

5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基)-N,N-二甲基-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酰胺及其富马酸盐

把 0.22ml N,N-二乙基氨基甲酰氯加入冷却到 0℃ 的 1g 实施例 59 的产物、

0.24g 三乙胺和 15ml 二氯甲烷的溶液中。在室温下反应 5 小时后,回流 3 小时,加入 0.33ml 三乙胺和 0.22ml N,N-二乙基氨基甲酰氯,持续回流 1 小时。经过常规操作后,通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇)蒸发后的残留物,分离出预期的产物。

熔点(M.K.): 115-120℃

实施例 65:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-2-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其盐酸盐

把 0.27ml 甲磺酰氯加入冷却到 0℃ 的 1.5g 实施例 59 的产物和 0.36g 三乙胺在 15ml 二氯甲烷中的溶液中。反应 10 分钟后,以常规方式处理反应混合物,得到预期的产物,用氯化氢的乙醚溶液把它转变为其盐酸盐。

熔点(M.K.): 223-233℃

实施例 66:

N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-2-[(三氟甲基)磺酰基]-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

把 0.36ml 三氟甲磺酸酐加入冷却到-5℃ 的 1g 实施例 59 的产物在 20ml 二氯甲烷中的溶液中。1 小时后,加入 0.36g 三乙胺和 0.36ml 三氟甲磺酸酐。在室温下反应 12 小时后,以常规方式处理反应混合物,通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=98/2),分离出预期的产物。

熔点(M.K.): 198-200℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 52.77 | 5.16 | 5.82 | 8.99 |
| 计算值% | 52.02 | 5.07 | 5.87 | 8.96 |

实施例 67:

5-(((1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基)-(甲基)氨基]磺酰基)-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸甲酯及其富马酸盐

按照实施例 62 的方法,使用氯代甲酸甲酯作为试剂,制得该产物。

熔点(M.K.): 110-115℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.39 | 5.96 | 6.46 | 4.73 |
| 计算值% | 59.89 | 6.13 | 6.55 | 5.00 |

实施例 68:

5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸异丙基酯及其富马酸盐

按照实施例 62 的方法,使用氯代甲酸异丙基酯作为试剂,制得该产物。

熔点(M. K.): 175-180°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 61.17 | 6.51 | 6.36 | 4.49 |
| 计算值% | 60.97 | 6.47 | 6.27 | 4.79 |

实施例 69:

5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸叔丁基酯及其富马酸盐

按照实施例 62 的方法,使用氯代甲酸叔丁基酯作为试剂,制得该产物。

熔点(M. K.): 171-175°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 61.40 | 6.75 | 6.10 | 4.54 |
| 计算值% | 61.48 | 6.63 | 6.14 | 4.69 |

实施例 70:

N-({1-[2-苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其二盐酸盐

在 5 巴下,把 6.6g 实施例 4 的化合物、150ml 甲醇、3ml 浓盐酸和 0.7g PtO<sub>2</sub> 的溶液氯化 5 小时,经过常规处理后,残留物用甲醇溶解,从氯化氢的甲醇溶液中沉淀出二盐酸盐。

熔点(M. K.): 125-135°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    | Cl    |
|------|-------|------|------|------|-------|
| 测定值% | 57.01 | 6.39 | 7.78 | 5.78 | 13.39 |
| 计算值% | 57.03 | 6.32 | 7.98 | 6.09 | 13.47 |

实施例 71:

2-乙酰基-N-([1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]甲基)-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

把 0.32ml 乙酰氯加入冷却到 0℃ 的 2g 实施例 70 的产物和 2.8ml 二异丙基乙胺的溶液中。在室温下搅拌 10 分钟后,以常规方式处理反应混合物,通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=95/5),分离出预期的产物。

熔点(M. K.): 136-140℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 60.96 | 6.15 | 6.86 | 5.02 |
| 计算值% | 60.87 | 6.10 | 6.87 | 5.24 |

实施例 72:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 70 的方法,使用实施例 7 的产物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 134-136℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 66.16 | 6.84 | 9.31 | 6.83 |
| 计算值% | 66.20 | 6.89 | 9.26 | 7.07 |

实施例 73:

2-乙酰基-N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基]-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 71 的方法,使用实施例 72 的产物作为底物,得到该产物。

熔点(M. K.): 118-120℃

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 65.31 | 6.70 | 8.31 | 6.14 |
| 计算值% | 65.43 | 6.71 | 8.48 | 6.47 |

**实施例 74:**

2-三氟乙酰基-N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 66 的方法,使用实施例 72 的产物作为底物,并且使用三氟甲基乙酸酐作为试剂,得到该产物.

熔点(M. K.): 102-106℃

**元素微量分析:**

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 56.71 | 5.32 | 6.27 | 4.59 |
| 计算值% | 56.55 | 5.34 | 6.18 | 4.72 |

**实施例 75:**

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其半富马酸盐

按照实施例 70 的方法,使用实施例 8 的产物作为底物,得到该产物.

熔点(M. K.): 286-288℃

**元素微量分析:**

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 62.73 | 6.36 | 8.28 | 6.33 |
| 计算值% | 62.76 | 6.28 | 8.44 | 6.44 |

**实施例 76:**

2-乙酰基-N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 71 的方法,使用实施例 75 的产物作为底物,得到该产物.

熔点(M. K.): 70-80℃

**元素微量分析:**

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 64.87 | 6.20 | 8.65 | 6.40 |

计算值%    64.84        6.49        8.72        6.66

#### 实施例 77:

2-乙基-N-({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其樟脑磺酸盐

在回流下,把 1g 实施例 60 的产物在 60ml 四氢呋喃中的溶液加入 0.15g 氯化铝锂在 25ml 四氢呋喃中的悬浮液中.回流 1 小时后冷却,用 0.1ml 水、0.08ml 20%的氢氧化钠溶液和 0.37ml 水水解反应混合物.经过常规操作后,通过硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=90/10),分离出预期的产物.

熔点(M.K.): 70-80°C

#### 实施例 78:

5-{[(1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基}-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸甲酯及其富马酸盐

步骤 A: N-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-N-甲基-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 1 的方法,使用 N-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-N-甲基胺代替制备 1 的产物,制得该产物.

步骤 B: N-[(1-苄基-4-哌啶基)甲基]-N-甲基 1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例 70 的方法,使用前一步骤 A 中得到的产物,得到该产物.

步骤 C: 5-{[(1-苄基-4-哌啶基)甲基](甲基)氨基]磺酰基}-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸甲酯

按照实施例 60 的方法,使用前一步骤 B 中得到的产物,并且使用氯代甲酸甲酯作为试剂,得到该产物.

步骤 D: 5-{[(4-哌啶基)甲基](甲基)氨基]磺酰基}-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸甲酯

把 5.6g 步骤 C 中得到的产物、3.7g 甲酸铵和 0.56g 10%Pd/C 在 120ml 甲醇中的混合物回流 3 小时,然后通过硅藻土过滤,蒸发至干,分离出预期的产物.

步骤 E: 5-{[(1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基)甲基)-(甲基)氨基]磺酰基}-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸甲酯及其富马酸盐

在 50°C 下,把 2g 步骤 D 中得到的产物、1.26g 2-(5-氟苯并呋喃-3-基)-

1-溴乙烷、1.4g 碳酸钾和 30ml 乙腈的混合物加热 2 小时。蒸发至干后,残留物用水和乙酸乙酯溶解,按照常规方式处理,通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯),分离出预期的产物,把它转变为它的富马酸盐。

熔点 (M. K.): 110-115°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 58.31 | 5.65 | 6.35 | 4.58 |
| 计算值% | 58.26 | 5.81 | 6.37 | 4.86 |

实施例 79:

5-[[({1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯及其富马酸盐

按照实施例 78 步骤 A-E 中的方法,使用氯代甲酸乙酯作为步骤 C 中的试剂,制得该产物。

熔点 (M. K.): 115-120°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 58.79 | 6.13 | 6.12 | 4.51 |
| 计算值% | 58.82 | 6.00 | 6.24 | 4.76 |

实施例 80:

5-[[({1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}甲基)-(甲基)氨基]磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸异丙基酯及其富马酸盐

按照实施例 78 步骤 A-E 中的方法,使用氯代甲酸异丙基酯作为步骤 C 中的试剂,制得该产物。

熔点 (M. K.): 135-145°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 59.30 | 6.06 | 6.14 | 4.47 |
| 计算值% | 59.38 | 6.15 | 6.11 | 4.66 |

实施例 81:

5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}乙基)氨基]磺酰基]-

### 3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯及其富马酸盐

按照实施例 78 步骤 A-E 中的方法, 使用 4-氨基甲基-1-苄基哌啶-4-醇作为步骤 A 中的底物, 使用氯代甲酸乙酯作为步骤 C 中的底物, 使用 2-(苯并呋喃-3-基) 乙醇甲磺酸酯作为步骤 E 中的底物, 制得该产物。

熔点 (M. K.): 180-185°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 58.17 | 5.99 | 6.30 | 4.56 |
| 计算值% | 58.44 | 5.98 | 6.39 | 4.87 |

实施例 82:

5-[[[(1-[2-(5-氟苯并呋喃-3-基) 乙基]-4-羟基-4-哌啶基) 甲基) 氨基] 磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯及其富马酸盐

按照实施例 81 的方法, 使用 2-(5-氟苯并呋喃-3-基) 乙醇甲磺酸酯作为步骤 E 中的试剂, 制得该产物。

熔点 (M. K.): 165-175°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 56.82 | 5.69 | 6.13 | 4.40 |
| 计算值% | 56.88 | 5.67 | 6.22 | 4.75 |

实施例 83:

2-乙酰基-N-[(1-[2-(苯并呋喃-3-基) 乙基]-4-哌啶基-4-羟基) 甲基]-(1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺及其甲磺酸盐

按照实施例 81 的方法, 使用乙酰氯代替氯代甲酸乙酯作为步骤 C 中的试剂, 制得该产物。

熔点 (M. K.): 201-206°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S     |
|------|-------|------|------|-------|
| 测定值% | 55.20 | 6.17 | 6.73 | 10.91 |
| 计算值% | 55.34 | 6.14 | 6.91 | 10.55 |

实施例 84:



5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-羟基-4-哌啶基}甲基)-(甲基氨基)磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酸乙酯

按照实施例83的方法,使用1-苄基-4-(甲基氨基)甲基哌啶-4-醇作为步骤A中的试剂,制得该产物。

熔点(M. K.): 125-130°C

元素微量分析:

|      | C     | H    | N    | S    |
|------|-------|------|------|------|
| 测定值% | 62.76 | 6.76 | 7.56 | 5.90 |
| 计算值% | 62.68 | 6.71 | 8.56 | 5.77 |

实施例 85:

5-[[({1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}氨基)磺酰基]-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉甲酰胺

按照实施例63的方法,使用实施例75的化合物作为底物,制得该产物。

熔点(M. K.): 198-201°C

实施例 86:

N-{1-[2-(1H-茚-3-基)乙基]-4-哌啶基}-N-甲基-1,2,3,4-四氢-5-异喹啉磺酰胺

按照实施例59的方法,使用实施例5的化合物作为底物,制得该产物。

熔点(M. K.): 210-214°C

实施例 87:

N-{1-[3-(苯并呋喃-3-基)-2-羟基丙基]-4-哌啶基}-3-(2-氨基苯基)-苯磺酰胺及其二盐酸盐

按照实施例49的方法,在步骤A中使用3-溴苯磺酸,而在步骤B中使用2-氨基苯基硼酸,制得该产物。通过用氯化氢的乙醚溶液作用,得到二盐酸盐。

熔点(M. K.): 145-148°C

实施例 88:

N-{1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-哌啶基}-4-溴-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例1的方法,使用制备7的化合物代替制备1的化合物作为底物,并且使用制备33的化合物代替5-异喹啉磺酰氯盐酸盐,制得该产物。把所得的

产物转变为它的富马酸盐。

熔点(M. K.): 234-236℃

实施例 89:

N-[1-[2-(苯并呋喃-3-基)乙基]-4-吡啶基]-4-氟-5-异喹啉磺酰胺及其富马酸盐

按照实施例 1 的方法,使用制备 7 的化合物代替制备 1 的化合物作为底物,并且使用制备 34 的化合物代替 5-异喹啉磺酰氯盐酸盐,制得该产物。把所得的产物转变为它的富马酸盐。

熔点(M. K.): 219-221℃

### 本发明化合物的药理学研究

在标准的体外条件下由乙酰胆碱(ACh)引起的主动脉环的松弛完全依赖于内皮的存在,这种主动脉环的松弛反映了(由 ACh 激发的)NO 的生产,NO 通过扩散到平滑肌细胞而引起动脉的松弛(*Nature*, 1980, 288, 373)。

分别在涉及与病理学中观察到的内皮功能不良有关的两种不同机制的两个模型中试验了本发明的化合物:

-第一种模型包括:通过阻断负责生产 NO 的酶活性(内皮 NOS)而诱发对因 ACh 引起的松弛的抑制。

-第二种模型包括:体外使用能产生  $O_2^-$  的酶体系(黄嘌呤氧化酶-XO 和次黄嘌呤-Hypo)诱发氧化性应激反应。

实施例 90:

针对由 NOS 抑制剂引起的内皮功能不良的血管保护作用

使用戊巴比妥钠(30mg/kg)通过腹膜内给药麻醉 Wistar 大鼠(325-375g),取出其胸主动脉,切成长度为 3mm 的环,把每个环悬浮在与记录体系相连的等轴张力传感器中,使用的初始张力是 2.5g。使用在 37℃ 保持恒温并且氧合(95% $O_2$ +5% $CO_2$ )的包含下列成份(以 mM 为单位)的生理溶液: NaCl 112.0, KCl 5.0,  $CaCl_2$  2.5,  $KH_2PO_4$  1.0,  $MgSO_4$  1.2,  $NaHCO_3$  25.0, 葡萄糖 11.5, Ca-EDTA 0.016。

稳定 90 分钟的时间后,用苯福林(PHE  $10^{-6}M$ )收缩主动脉环,通过加入  $10^{-6}M$  的乙酰胆碱而使其松弛,以证实内皮层的完整性。如果证实内皮层是完整的,则冲洗主动脉环,向介质中加入一定浓度的试验产物(或其溶剂),然后加入  $3 \times 10^{-7}$

M 的  $N^G$ -硝基-L-精氨酸(LNA)。再次用苯福林收缩主动脉环, 30 分钟后, 在吲哚美辛( $10^{-5}$ M)存在下评估由乙酰胆碱(ACh- $10^{-6}$ M- $10^{-5}$ M)引起的松弛。

松弛值表示为相对于由 PHE 引起的最大收缩的百分数。化合物针对内皮功能不良的保护作用对应于在有或没有产物存在时观察到的最大松弛百分数的差值。

例如,  $3 \times 10^{-9}$ M 的实施例 8 的化合物抑制了 23% 的由 LNA 引起的内皮功能不良。

#### 实施例 91:

针对由产生  $O_2^-$  的系统引起的内皮功能不良的血管保护作用

该试验在新西兰野兔(2.5-3kg)的主动脉环上进行, 除了下列几点外, 可与前面的试验相比: 使用的初始张力是 5g, 使用 XO(3mU/ml)-Hypo( $10^{-4}$ M)的混合物代替 LNA。

例如,  $3 \times 10^{-9}$ M 的实施例 8 的化合物抑制了 28.3% 的由 XO-Hypo 混合物引起的内皮功能不良。

#### 实施例 92:

血管保护作用中涉及 NO 途径的检测: 主动脉生产 cGMP 的评估

由内皮细胞生产的 NO 通过扩散到平滑肌细胞而活化可溶性的鸟苷酸环化酶, 引起负责松弛的环状 GMP 的增加。

因此测定了大鼠主动脉环中该媒介物的水平以此来证明化合物针对内皮功能不良的保护作用是由 NO 获得性的增加介导的。

大鼠主动脉环按照前述的方法制备。在 LNA( $3 \times 10^{-6}$ M)存在下, 温育不同浓度的本发明的化合物 30 分钟, 就其对由 ACh( $10^{-5}$ M-1 分钟)激发的 cGMP 生产的影响作出评估。试验在异丁基甲基黄嘌呤( $10^{-5}$ M)存在下进行, 以避免 cGMP 被磷酸二酯酶降解。把环放在液氮中冷冻并且维持在  $-80^{\circ}\text{C}$  直到试验进行。cGMP 的含量通过放射免疫测定法估测, 相对于组织中包含的蛋白质的数量来表示(通过 Bradford 方法测定)。

例如, 在 LNA 存在下,  $3 \times 10^{-9}$ M 的实施例 8 的化合物把由 ACh 激发的 cGMP 的生产提高了 142.7%。

#### 实施例 93:

药物组合物——片剂

---

用于制备含有 10mg 剂量的 1000 个片剂的配方

|            |      |
|------------|------|
| 实施例 8 的化合物 | 10g  |
| 羟丙基纤维素     | 2g   |
| 聚乙烯基吡咯烷酮   | 2g   |
| 小麦淀粉       | 10g  |
| 乳糖         | 100g |
| 硬脂酸镁       | 3g   |