

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96111527.0

C07C279/22

C07C317/32

C07C277/08 A61K 31/155

A61K 31/165

[45] 授权公告日 2001 年 3 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1063438C

[22] 申请日 1996.8.22 [24] 颁证日 2000.12.8
[21] 申请号 96111527.0
[30] 优先权
[32] 1995.8.24 [33] DE [31] 19531138.8
[73] 专利权人 默克专利股份有限公司
地址 联邦德国达姆施塔特
[72] 发明人 R·格里克 M·博姆加斯
K·O·明克 N·贝尔
[56] 参考文献
AU-B-41635/93 1994.1.6 C07C31744
CN1106381A 1995.8.8 C07C279/22
审查员 朱宝华

[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 黄革生

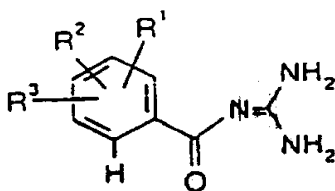
权利要求书 2 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 链烯基-苯甲酰脲衍生物及其制备和用途

[57] 摘要

式 I 的烷基-苯甲酰脲及其可作药用的盐显示出抗心律失常的活性并可用作细胞 Na^+/H^+ 反向运输的抑制剂

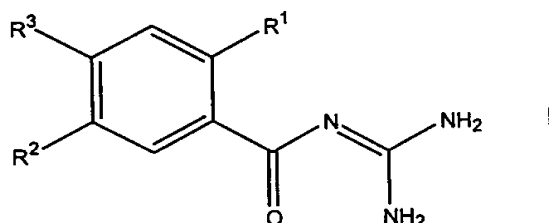
其中 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义详述说明书。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 所示的链烯基 - 苯甲酰胍衍生物及其可作药用的盐:



其中

R^1 为 A

R^2 为 SO_2Me ,

R^3 为 $-\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^5)-\text{CR}^7=\text{CR}^9\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^5)-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ 或具有 3-7 个碳原子的环烯基,

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 各自独立地为 H 或 A, A 为有 1-6 个碳原子的烷基。

2. 根据权利要求 1 的衍生物, 它为:

(a) N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-环戊烯-3-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰胺;

(b) N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-丙烯-1-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰胺;

(c) N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-环戊烯-1-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰胺;

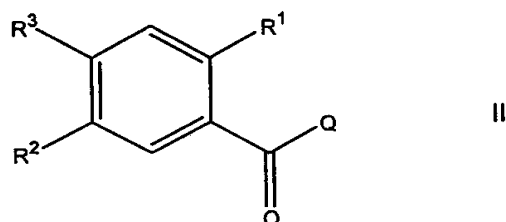
(d) N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-丙烯-3-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰胺;

(e) N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-环己烯-3-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰胺;

及其可作药用的盐。

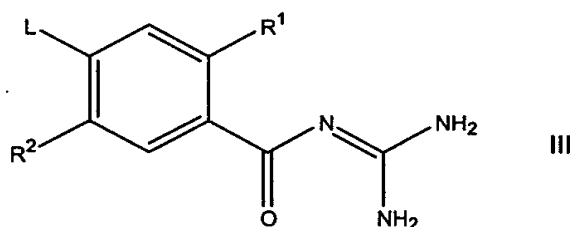
3. 一种制备权利要求 1 的式 I 化合物及其盐的方法, 其特征在于在过渡金属催化剂存在下且根据需要还在激活剂存在下, 将式 II 化合物与胍反应,

00.07.07



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同前，且 Q 为 Cl、Br、OA、O-CO-A、O-CO-Ph、OH 或另一个酯化的活性 OH 基或易于被亲核置换的离去基团；

或者将式 III 的苯甲酰脒与式 IV 不饱和烃化合物反应：



式 III 中 R^1 和 R^2 的定义同上，L 为 F、Cl、Br 或 I；

R^3 - H IV

式 IV 中 R^3 的定义同前；

或者将对应于式 I，但以一个或多个可溶性分解的基团替代了一个或多个氢原子的化合物与溶剂分解剂反应，

或者在过渡金属催化剂和/或羰基金属存在下通过异构化、通过重排双键将一种 R^3 残基转化为另一种 R^3 残基；

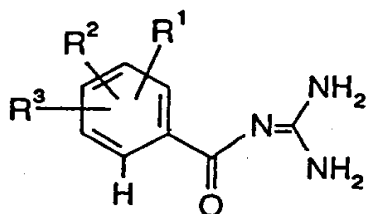
和/或通过用酸处理将所获得的式 I 碱转化为其一种盐。

4. 权利要求 1 所述的通式 I 化合物和/或其可作药用的盐用于制备能够治疗或预防心律失常、心绞痛或梗塞的药物。

说 明 书

链烯基 - 苯甲酰胍衍生物及其制备和用途

本发明涉及式 I 所示的链烯基 - 苯甲酰胍衍生物及其可作药用的盐:



其中

R^1 和 R^2 各自独立地为 H、Hal、A、CN、 NO_2 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 C_2F_5 、 CH_2CF_3 或 $\text{SO}_n - \text{R}_4$,

R^3 为 $-\text{CR}^5 = \text{CR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^5) - \text{CR}^7 = \text{CR}^9\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^5) - \text{C}(\text{R}^7\text{R}^8) - \text{CR}^9 = \text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ 或含 3 - 7 个碳原子的环烯基或含 4 - 8 个碳原子的环烯基烷基,

R^4 为 A 或 Ph,

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为 H 或 A,

A 为 1 - 6 个碳原子的烷基,

Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

Ph 为未被取代或被 A、OA、 NR^4R^5 、F、Cl、Br、I 或 CF_3 一、二或三取代的苯基,

n 为 1 或 2; 以及该衍生物的制备和用途。

本发明是基于发现具有有用性质的新化合物, 尤其是可用于制药的化合物这一目的而完成。

现已发现式 I 化合物及其生理上可接受的盐具有有用的药学性质, 并且具有良好的耐受性。

该新化合物是细胞 Na^+/H^+ 反向运输的抑制剂, 也就是说它们是抑

制细胞 Na^+/H^+ 交换机制 (Dusing et al., Med. Klin. 87, 378-384 (1992)) 的有效化合物, 因此它们有良好的抗心律失常药, 尤其适用于治疗缺氧引起的心律失常。

最知名的酰基胍组活性化合物是阿米洛利。但是该物质主要是具有抗高血压和促尿盐排泄的作用, 而这在治疗心律失常时是尤其不利的, 同时其抗心律失常作用又非常弱。

从例如 EP 04 16 499 可进一步了解具有相似结构的化合物。

本发明涉及式 I 化合物及其生理上可接受的盐。

本申请的新物质具有良好的心脏保护作用, 因此尤其适用于治疗梗塞、预防硬塞及治疗心绞痛。而且, 该物质可对抗所有病原性缺氧和局部缺血损伤, 因而可治疗由该损伤引起的原发性或继发生疾病。该活性化合物也特别适用于预防目的。

根据这些物质在病原性缺氧或局部缺血情况下的保护作用, 其进一步的应用来自在外科手术中保护临时提供的器官、在器官移植中保护被移植的器官、在血管或心脏上进行的血管成形术、神经系统的局部缺血症、治疗休克以及原发性高血压的预防性回避。

本发明化合物也可用作因细胞增殖引起的疾病的治疗剂, 这类疾病如动脉硬化、迟发性糖尿病并发症、肿瘤疾病、纤维变性疾病 (尤其在肺、肝脏的肾脏)、器官肥大和增生。该物质而且还可应用于诊断, 以检测伴随着在例如红细胞、血小板或白细胞中 Na^+/H^+ 反向运输活性提高的疾病。

本发明化合物的作用可借助本身已知的方法测得, 例如见 N. Escobales and J. Figueroa in J. Membrane Biol. 120, 41 - 49 (1991) 或 L. Counillon, w. Scholz, H. J. Lang and J. Pouyssegur in Mol. Pharmacol. 44, 1041-1045 (1993) 。

合适的试验动物包括小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、猴或猪。

因此, 本发明化合物可用人用药或兽药中的活性成分。它们还可用作制备其他活性成分的中间体。

在所给出的结构式中, A 为具有 1 - 6 个, 优选 1 - 4 个, 尤其是 1、2 或 3 个碳原子的直链或支链烷基, 具体地, 优选甲基, 而且优选乙

基。丙基、异丙基、丁基或异丁基，更优选叔丁基、仲丁基、戊基、异戊基（3-甲基丁基）、己基或异己基（4-甲基戊基）。

R^1 优选为 H、A 或 Hal，尤其是 Br 或 Cl。 R^1 尤其优选为甲基或乙基，但也优选 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 C_2F_5 。 R^1 优选位于相对于胍基的邻位。

R^2 优选为 A - SO_2 、 CF_3 、Cl、Br 或 NO_2 。 R^2 尤其优选为 $\text{H}_3\text{C} - \text{SO}_2$ 。

残基 R^2 优选位于相对于苯甲酰胍基的 3 - 位或 5 - 位。

R^3 优选为 $-\text{CR}^5 = \text{CR}^7\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6\text{R}^5) - \text{CR}^7 = \text{CR}^9\text{R}^8$ 。

R^3 进一步也优选为环丙烯基、环丁烯基、3-环戊基、4-环戊烯基、3-或4-环己烯基、3-、4-或5-环庚烯基或相应的环烯基甲基衍生物。

R^4 优选为甲基、乙基或苯基。

Ph 优选为未被取代或被 Cl、Br、A、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 或 CF_3 单取代的苯基。

R^5 至 $-\text{R}^{11}$ 优选在各种情况下彼此独立地为 H 和/或 A，尤其是 H 和/或甲基。

Hal 优选为 F、Cl 或 Br。

一般地，所有残基的如 R^5 至 R^{11} 可相同或不同，即它们彼此独立。

本发明化合物可为顺/反异构体形式。本发明包括纯顺式和反式化合物以及其混合物。该化合物也可为可被分离为对映异构体的外消旋物。

相应地，本发明尤其涉及其中至少一个残基具有上述优选含义的式 I 化合物。部分优选化合物可以下式 Ia - Ih 表示，它们对应于式 I 且其中没有详细提到的残基具有与式 I 相同的含义，

式 Ia 中， R^1 为 A， R^2 为 $-\text{SO}_2 - \text{A}$ 、 NO_2 或 CF_3 ；

式 Ib 中， R^1 为 H 或 Hal， R^2 为 $-\text{SO}_2\text{A}$ 、 NO_2 或 CF_3 ；

式 Ic 中， R^1 为 A 或 H， R^2 为 $-\text{SO}_2\text{A}$ ， R^3 为 $-\text{CR}^5 = \text{CR}^6\text{R}^7$ ，其中 $R^5 - R^7$ 各自独立地为 H 或甲基；

式 Id 中， R^1 为 A 或 H， R^2 为 $-\text{SO}_2 - \text{A}$ ， R^3 为 $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6) - \text{CR}^7 = \text{CR}^8\text{R}^9$ ，其中 $R^5 - R^9$ 各自独立地为 H 或甲基；

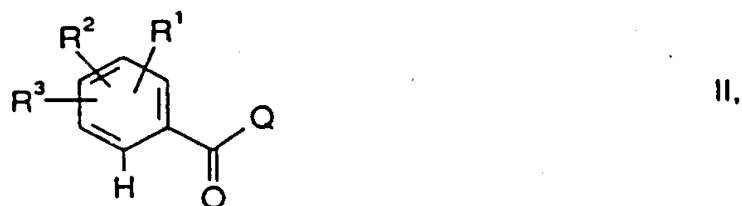
式 Ie 中, R^1 为 A 或 H, R^2 为 $-\text{SO}_2\text{A}$, R^3 为 $-(R^5R^6)-\text{CR}^7R^8-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}R^{11}$, 其中 R^5-R^{11} 各自独立地为 H 或甲基;

式 If 中, R^1 为 H 或 A 并位于苯甲酰肼基的邻位, R^2 为 $-\text{SO}_2\text{A}$ 且位于苯甲酰肼基的间位;

式 Ig 中, R^3 为具有 3-7 个碳原子的环烯基且位于酰胺基的对位, R^2 为 $-\text{SO}_2\text{A}$ 且位于酰胺基的间位;

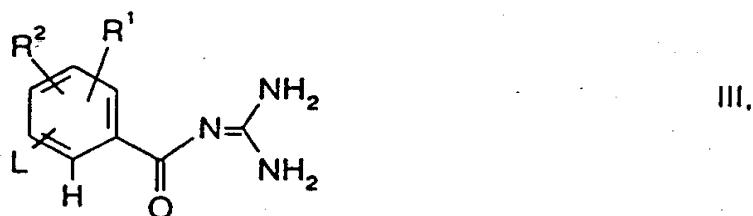
式 Ih 中, R^1 为 A 或 H, R^2 为 $-\text{SO}_2-\text{A}$, R^3 为具有 3-7 个碳原子的环烯基, 且 R^3 位于苯甲酰肼基的对位。

本发明进而涉及制备式 I 化合物及其盐的方法, 其特征在于在过渡金属催化剂存在下且在适宜情况下还在激活剂存在下, 将式 II 化合物与肼反应,



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同前, 且 Q 为 Cl、Br、OA、O-CO-A、O-CO-Ph、OH 或另一个酯化的活性 OH 基或易于被亲核置换的离去基团;

或者将式 III 的苯甲酰肼与式 IV 不饱和烃化合物反应:



式 III 中 R^1 和 R^2 的定义同上, L 为 F、Cl、Br 或 I;

$R^3 = \text{H}$ IV

式 IV 中 R^3 的定义同前;

或者将对应于式 I, 但以一个或多个还原性基团如炔基替代了其中的一个或多个氢原子和/或含有一个或多个附加 C-C 和/或 C-N 键的

化合物与一还原剂反应;

或者用一种溶剂分解剂处理对应于式 I, 但以一个或多个溶剂分解基团替代了其中的一个或多个氢原子的化合物;

或者通过异构化、通过在过渡金属催化剂和/或羰基金属作用下重排双键, 将一种 R^3 残基转化为另一种 R^3 残基;

和/或通过用酸处理将所获得的式 I 碱转化为其一种盐。

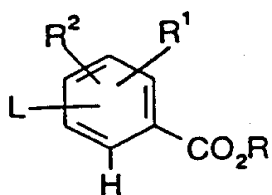
式 I 化合物也可采用本身已知的方法制得, 如见 Houben-Weyl, Methoden der organischen chemie [Methods of organic chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York 以及上面提到的专利申请, 尤其是在已知的且适用于上述反应的条件下进行。也可采用本身已知而未在这里详述的这些方法的改进方法。

根据需要, 也可就地形式起始物, 使其不从反应混合物中分离出来, 而是立即进一步反应以产生式 I 化合物。

优选通过将式 II 的活化羧酸衍生物 (其中 Q 优选为 Cl 或 $-O-CH_3$) 与胍反应来制备式 I 化合物, 也优选采用其改进方法, 即按本身已知的方式将游离羧酸 II ($Q = OH$) 反应以产生特定的活化衍生物, 然后将其直接与胍反应而不经中间体分离步骤。不需要经过中间体分离步骤的方法包括例如用羰基二咪唑或二环己基碳二亚胺活化法或 Mukayma 法 (Angew.Chem.91,788-812(1979))。

一般来讲, 式 II 的羧酸和羧酸衍生物是已知的。它们主要是通过 Heck 反应 (J.Org.Chem.46,1067(1981)) 或通过 Pd 催化的交联反应制得。优选的催化剂是例如 $Pd (pPh_3)_4$ 、 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 、 $Pd (CH_3COO)_2$ 或 Pd-(II)-[1, 1' (二苯基膦) 二茂铁] 氯化物, 优选在 CuI 存在下进行。

而且也可通过如下方法制备式 II 羧酸及其衍生物: 将合适的式 V 苯甲酸衍生物金属化



V

其中 R^1 、 R^2 和 L 的定义同前， R 为 H 或 A ，然后将所得产物与相应的卤代烯烃反应。用于金属化的合适碱为例如二异丙基酰胺锂。

在上述交联反应中，是在合适的催化剂尤其是上面提到的金属催化剂存在下，将式 V 的羧酸衍生物或酯衍生物（其中 L 优选为 Cl 、 Br 或 I ）与有机金属链烯基化合物（通过金属化就地制得）反应。

该反应按下面所述的式 III 和式 IV 化合物反应相似的方式进行。

但是，式 II 化合物优选通过在例如 *J.Org. Chem.* 46, 1067 (1981) 中所述的 Heck 反应制得，例如在 $Pd(II)$ 盐（如乙酸盐）和膦（如三-邻-甲苯膦）存在下将式 V 化合物（其中 L 为 Br 或 I ）与环状或线性链烯基化合物反应。

式 II 的反应性羧酸衍生物与脒的反应可按已知方法进行，优选在质子传递或非质子传递极性或非极性惰性有机溶剂中进行。

下面叙述了适用于式 III 和式 IV 化合物反应的溶剂。但尤其优选的溶剂是甲醇、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷或由它们制得的混合物以及水。适宜的反应温度为 $20^\circ C$ 至溶剂的沸点。反应时间为 5 分钟至 12 小时。在反应中使用酸捕集剂较为有利。不影响反应的任何类似的碱均适用此。但是，尤其适宜的是使用无机碱（如碳酸钾）或有机碱（如三乙胺）或吡啶或过量的脒。

式 I 化合物也可通过将式 III 的苯甲酰脒与式 IV 化合物反应制得。可以将相应地取代的苯甲酸或可由其衍生的反应性酸衍生物（如卤代酸、酯或酐）与脒在本身已知的且通常适用于酰胺反应的条件下反应的简单方式制备式 III 起始物。如同在上面式 II 化合物与脒反应中提到的变通方法尤其适宜于此。

式 IV 化合物及其制备方法是已知的。如果它们不是已知的，可按本身已知的方法制得。

化合物 II 的制备及化合物 III 与式 IV 化合物的反应按本身已知的方式进行，优选在质子传递或非质子传递极性惰性有机溶剂中进行。

在碱或过量碱性成分存在的情况下制备 II 或进行式 III 与 IV 的反

应较为有利。优选的适宜碱为例如碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐，或醇盐，或有机碱，如三乙胺或吡啶，它们可过量使用，并且也可同时用作溶剂。

适宜的惰性溶剂尤其为醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如乙醚、异丙醚、四氢呋喃（THF）或二噁烷；二元醇醚，如乙二醇单甲醚或单乙醚，或乙二醇二甲醚（二甘醇二甲醚）；酮，如丙酮或丁酮；腈，如乙腈；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；酰胺，如六甲基磷酰胺；亚砷，如二甲基亚砷（DMSO）；氯代烃，如二氯甲烷、氯仿、三氯乙烯、1, 2 - 二氯乙烷或四氯化碳；和烃，如苯、甲苯或二甲苯。这些溶剂彼此的混合物也是适宜的。

Heck 反应通常需要在高温（100 - 150 °C）下进行。

式 III 化合物与式 IV 化合物反应中尤其优选的步骤包括将相应的苯甲酰肼和不饱和烃化合物与 Pd（II）催化剂和三苯膦衍生物一起溶于二甲基甲酰胺，然后加热溶液。如果烯烃为气态，将气体在整个反应时间内通过。在此情况下，也优选在高压釜中进行该反应。

另外，也可通过溶剂分解，尤其是水解或氨解而将其从其功能性衍生物中释放来获得式 I 化合物。

用于溶剂分解或氨解的优选起始物是这样一些化合物，它们在其它方面对应于式 I，但以相应的保护氨基和/或羟基替代了一个或多个游离氨基和/或羟基，优选的氨基保护基替代了与氮原子键和的 H，尤其是以 $R' - N$ （其中 R' 为氨基保护基）替代了 HN 基团，和/或以羟基保护基替代了羟基的 H 原子，例如以 OR'' 基团（其中 R'' 为羟基保护基）替代了 OH 基团。

在起始物分子上也可能存在几个相同或不同的保护氨基和/或羟基。如果所存在的保护基彼此不相同，则在许多情况下可将它们选择性地除去。

术语“氨基保护基”是普遍熟知的，指适于保护（封阻）氨基于化学反应但在分子中其它处所需的化学反应进行后又易于除去的基团。典型的这类基团包括未取代或取代酰基、芳基（如 2, 4 - 二硝基苯（DNP））、芳烷氧基甲基（如苄氧基甲基（BOM））或芳烷基（如

苄基、4-硝基苄基或三苯甲基)。由于氨基保护基在所需反应(或反应序列)后被除去,因此其性质和大小并不重要。但是仍优选具有1-20个,尤其是1-8个碳原子的保护基。与本方法相关联的“酰基”取其最宽含义。它包括得自脂族、芳脂族、芳族或杂环族羧酸或磺酸的酰基,尤其是烷氧羰基、芳氧羰基以及芳烷氧羰基。这类酰基的例子包括烷酰基,如乙酰、丙酰或丁酰;芳烷酰基,如苯乙酰;芳酰基,如苯甲酰或甲苯酰;芳氧基烷酰基,如苯氧乙酰;烷氧羰基,如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基(BOC)或2-碘代乙氧羰基;或芳烷氧羰基,如苄氧羰基(CBI)、4-甲氧基苄氧羰基或9-苄基甲基羰基(FMOC)。优选的氨基保护基是BOC、DNP和BOM,以及CBZ、苄基和乙酰基。

术语“羟基保护基”也是普遍熟知的,它是指适于保护羟基不被化学反应但在分子中其它处发生的所需化学反应完成后又能易于除去的基团。典型的这类基团是上面所提到的未取代或取代芳基、芳烷基或酰基以及烷基。由于羟基保护基在所需的化学反应或反应序列发生后被除去,因此其性质和大小并不重要;优选具有1-20个,尤其是1-10个碳原子的基团。羟基保护基的例子特别包括叔丁基、苄基、对硝基苯甲酰基、对甲苯磺酰基和乙酰基,尤其优选的是苄基和乙酰基。

可以按照经典著作和专利申请中所提到的常规方法制备用作起始物的式I化合物的功能衍生物,例如可通过将对应于式II和式III但其中至少一个化合物含有保护基团以替代H原子的化合物进行反应。

根据所使用保护基的不同,可用不同的方式使式I化合物从其功能性衍生物中释放出来,例如用强酸,尤其是三氯乙酸或高氯酸处理,但也可使用其它的强无机酸,如盐酸或硫酸;强有机羧酸,如三氯乙酸;或磺酸,如苯磺酸或对苯磺酸。另一种惰性溶剂的存在是可能的,但并不总是必需的。

适宜的惰性溶剂优选为有机溶剂,如乙酸等羧酸,四氢呋喃(THF)或二噁烷等醚,二甲基甲酰胺(DMF)等酰胺,二氯甲烷等卤代烃,以及甲醇、乙醇或异丙醇等醇,和水。上述溶剂的混合物也是可能的。三氯乙酸优选是在不加入其它溶剂的情况下过量使用,高氯酸

是以乙酸和 70 % 高氯酸的 9 : 1 混合物的形式使用。用于去保护反应的温度在约 0 - 50 ° 较为有利, 优选在 15 - 30 ° (室温)。

BOC 基团优选在 15 - 60 ° 用 40 % 三氟乙酸的二氯甲烷溶液或用约 3 - 5N HCl 的二噁烷溶液除去。Fmoc 基团可在 15 - 50 ° 用 5 - 20 % 的二甲胺、二乙胺或哌啶的 DMF 溶液除去。DNP 基团也可在 15 - 30 ° 用约 3 - 10 % 乙-巯基乙醇的 DMF/水溶液除去。

可通过氢解除去的保护基(如 BOM CBI 或苄基)可在催化剂(如贵金属催化剂, 钯, 优选附于炭等支持物上)存在下用氢处理而被除去。这里适用的溶剂是上面提到的溶剂, 尤其是醇, 如甲醇或乙醇; 或酰胺, 如 DMF。一般来说, 氢解反应是在约 1 - 200 巴压力下于 0 - 100 ° 进行, 优选在 1 - 10 巴压力下于 20 - 30 ° 进行。CBZ 基团的良好氢解反应是在 20 - 30 ° 甲醇中于 5 - 10 % Pd - C 上进行。

式 I 化合物也可通过还原式 I 化合物的前体的方式制得。例如可通过部分催化氢解将对应于式 I 化合物但以炔基取代基取代了 R³ 的化合物转化为式 I 化合物。这类还原反应优选在 Pd、Pt、Lindler 等催化剂存在下用氢气氢化完成。

通过取代基 R³ 中双键的异构化可将一种式 I 化合物转化为另一种式 I 化合物。异构化优选在催化剂存在下加热进行。适宜的催化剂是例如 Pd 或 Pt 的盐, 其它过渡金属催化剂或羰基金属。尤其优选的是双(苄腈)氯化钯(II)。Durvasula 等人在 Tetrahedron Lett.22,2337(1981)中描述了该方法。

式 I 的碱可进而用酸转化为相应的酸加成盐。产生生理上可接受的盐的酸可用于该反应。这类酸包括无机酸, 如硫酸、硝酸、氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、磷酸(如正磷酸)或氨基磺酸; 和有机酸, 尤其是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环族一元或多元羧酸、磺酸或硫酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、苯甲酸、水杨酸、2-或3-苯基丙酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲-或乙磺酸、乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘-磺酸或萘二磺酸、或十二烷基硫酸。

式 I 的化合物及其生理上可接受的盐可用于制备药物制剂，尤其是通过非化学途径。它们可与至少一种固体、液体和/或半液体载体或助剂一起制成合适的剂量形式，如果需要还可加入一种或多种其它活性化合物。

本发明还涉及组合物，尤其是药物制剂，它包含至少一种式 I 化合物和/或一种其生理上可接受的盐。

这些制剂可作为人用药或兽药使用。可能的载体是适用于肠道（如口腔）、非肠道或局部给药且不与该新物质反应的无机或有机物质，如水、植物油、苧基醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明胶、碳水化合物（如乳糖或淀粉）、硬脂酸镁、滑石、羊毛脂和矿脂。片剂、包衣片剂、胶囊、糖浆、汗剂或滴剂可用于口服，栓剂可用于直肠给药，溶液，尤其是油或水溶液及悬浮液、乳液或植入物可用于非肠道给药，软膏、乳油、糊剂、洗剂、凝胶、喷雾剂、泡沫剂、气雾剂、溶液（如在乙醇或异丙醇等醇、乙酸、DMF、二甲基乙酰胺、1, 2-丙二醇或其混合物或与水的混合物中的溶液）或粉剂可用于局部给药。本发明新化合物也可被冻干，所产生的冻干物可用于制备注射制品。

脂质体也可用于局部给药。所述制剂可被无菌和/或含有助剂，如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、调味剂和/或芳香物质。根据需要，它们也可含有一种或多种其它活性物质，如一种或多种维生素。

式 I 化合物及其生理上可接受的盐可给人或动物，尤其是哺乳动物（如猴、狗、猫、大鼠或小鼠）服用，并可用于治疗人或动物疾病，尤其是治疗和/或预防心血管系统疾病。因此它们适用于治疗心律失常，尤其是用于缺氧引起的心律失常，心绞痛、梗塞和神经系统局部缺血，如中风或脑水肿，或治疗休克，以及用于预防治疗。

该物质还可用于由细胞增殖引起的疾病的治疗，如动脉硬化、迟发性糖尿病并发症、肿瘤疾病、纤维变性疾病、器官肥大和增生，尤其是前列腺疾病。

本发明的物质可按与已知的抗心律失常药如安搏律定相似的方式服用，优选每剂量单位的剂量为 0.01 - 5mg，尤其是 0.02 - 0.5mg。日

剂量为约 0.0001-0.1，尤其是 0.0003-0.01mg/kg 体重。但是，对于每一特定患者的具体剂量取决于多种不同因素，如所使用的具体化合物的效力、患者的年龄、体重、总的健康状况和性别、饮食、给药时间和途径、排泄途径、药物的组合以及所治疗疾病的严重程度。优选口服给药。

在下面的实施例中，“常规操作”指：加水，根据需要用乙酸乙酯等有机溶剂萃取混合物，分离出有机相，于硫酸钠上干燥，过滤并蒸发，并通过层析和/或结晶纯化残余物。

实施例 1

由 5.6g 氯化胍和 1.6g 钠在 40ml 乙二醇二甲醚中制成胍溶液，在冰冷下将其加至 1.2g 2-甲基-4-(1-环戊烯-3-基)-5-甲磺酰苯甲酰氯〔在乙酸钨(II)和三-O-甲苯膦存在下将 2-甲基-4-溴-5-甲基-磺酰基-苯甲酸甲酯与环戊烯反应，通过装填 Lichroprep RP-18 的 Prebar^R 不锈钢筒分离两种异构体(用 0.1M NaH₂PO₄ 缓冲液/乙腈洗脱，其梯度由 9:1 逐步增加至 1:1)，然后水解并用 SOCl₂ 转化成酰基氯而制得〕在 20ml 乙二醇二甲醚中的溶液中，并将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应混合物倒入冰水上，酸化，并用乙酸乙酯洗涤，调节溶液的 pH 值至 10。再经常规处理即得到 N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-环戊烯-3-基)-5-甲磺酰苯甲酰胺，可将其从乙腈/二乙醚中重结晶，熔点 212-214°。

类似地，通过胍与下列各种化合物反应可得到相应的产物：

与 2-甲基-4-(1-丙烯-1-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-丙烯-1-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰胺，m.p.202-204°；

与 2-甲基-4-乙烯基-5-甲基磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-乙烯基-5-甲基磺酰基苯甲酰胺；

与 2-甲基-4-(1-丙烯-2-基)-5-甲基磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-丙烯-2-基)-5-甲磺酰基苯甲酰胺，m.p.168°；

与 2-甲基-4-(1-丙烯-3-基)-5-甲磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N-二氨基亚甲基-2-甲基-4-(1-丙烯-3-基)

- 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 甲基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, m.p.186-188°;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯基 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基)

- 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, m.p.198° ;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺。

实施例 2

与实施例 1 类似, 通过将 1.8g 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯与胍反应, 并经过常规处理, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 它可从乙腈/二乙醚中重结晶。

类似地, 通过将胍与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基 - 苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - 乙烯基 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - 乙烯基 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰

氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (2 - 乙基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (2 - 乙基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯基 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯

反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺；

与 2 - 乙基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺；

与 2 - 乙基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺；

与 2 - 乙基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺；

与 2 - 乙基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺；

与 2 - 乙基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺。

实施例 3

向 32g N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - 溴 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺 [通过将 2 - 甲基 - 4 - 溴 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯与脒反应获得]、40ml 三乙胺、0.4g 乙酸钨 (II)、0.8g 三 - O - 甲苯膦及 80ml 二甲基甲酰胺 (DMF) 组成的悬浮液中加入 80ml 环戊烯，并将反应混合物于 100 - 110° 加热 8 小时。然后除去溶剂，加入 300ml 水，酸化混合物，并用乙酸乙酯洗涤数次，将溶液的 pH 值调至 10。

经常规操作产生 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺 (88 %) 和 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺 (15 %) 的异构混合物。为分离该异构物，将该混合物加至装有 Lichroprep RP-18 的 Prebar^R 不锈钢筒 250 - 50 中，并以 0.1m NaH₂PO₄ 缓冲液/乙腈洗脱 (其起始比为 9: 1，梯度逐渐增加至 1: 1)

异构体 1: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺, m.p.212-214° .

异构体 2: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 4 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺.

实施例 4

将 700mg N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺 [可按实施例 1 制得: m.p.212 - 214°] 溶于 20ml 丙酮, 并加入 6.1ml 甲磺酸, 同时搅拌. 经过滤和冻干后, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.202-204° .

类似地, 可由游离碱获得下列甲磺酸酯:

N - 二氨基亚甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.225° ;

N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.218-220° ;

N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.207-209° ;

N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯基 - 4 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.186° ;

N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.122° ;

N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯基 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.250-252° ;

N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯基 - 2 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺甲磺酸酯, m.p.172° ;

实施例 5

与实施例 1 类似, 将 2.2g 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 苯甲酰氯与胍反应, 再经常规操作, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) 苯甲酰胺, 用乙腈/二乙醚重结晶. m.p.188 - 190° .

同样地，通过将下列化合物与脒反应，得到相应产物：

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) 苯甲酰胺，m.p.223-225°；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - 乙烯基苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - 乙烯基苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (3 - 甲基磺酰基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (3 - 甲基磺酰基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) - 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) 苯甲酰氯反应，得到 N - 二氨基亚甲基 - 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) 苯甲酰胺；

与 3 - 甲基磺酰基 - 4 - (1 - 丁烯 - 1 - 基) 苯甲酰氯反应，得

基-苯甲酸甲酯, 然后与肼反应获得] 溶于 300ml DMF, 并在 450mg Pd-CaCO₃ (Lindlar 催化剂) 存在下在氢气流 (p=1 巴) 中氢化 15 分钟. 再经常规操作即得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - 乙烯基 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺.

同样地, 在 Lindlar 催化剂存在下用 H₂ 氢化下列化合物可得到相应产物:

氢化 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙炔 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

氢化 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙炔 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

氢化 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - 乙炔基 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - 乙烯基 - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

氢化 N - 二氨基亚乙基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙炔 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺;

氢化 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙炔 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺.

实施例 7

向 1g N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺 [可按实施例 1 获得] 的 20ml 甲苯溶液中加入 80g 双 (苄腈) - 氯化钡 (II), 并将混合物回流煮沸 12 小时. 过滤后除去溶剂, 经常规操作后得到由三种异构体构成的异构混合物. 经层析 (硅胶/乙酸乙酯 - 甲醇 9 : 1) 预纯化异构混合物后, 将其加至装有 Lichroprep RP-18 的 Prebar^R 不锈钢筒 250 - 50 中, 并用 9 : 1 的 0.1m NaH₂PO₄ 缓冲液/乙腈洗脱, 逐步增加梯度至 1 : 1. 得到:
异构体 1: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基)

- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺, m.p. 184-186° (14%);
- 异构体 2: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 1 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺, m.p. 138 - 140° (42%);
- 异构体 3: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 4 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺 (44%) .

实施例 8

与实施例 7 类似, 在双(苄腈)氯化钡(II)存在下使 3.1g N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺〔可按实施例 2 获得〕异构化, 得到:

- 异构体 1: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;
- 异构体 2: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 1 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;
- 异构体 3: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 4 - 基)
- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;

实施例 9

与实施例 1 类似, 将 1.8g 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯与胍反应, 再经常规处理后得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺, 将其从乙腈/二乙醚中重结晶.

类似地, 通过胍与下列各种化合物反应可得到相应的产物:

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - 乙烯基 - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - 乙烯基 - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺, ;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应,

得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 甲基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯基 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应,

得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺。

实施例 10

与实施例 1 类似, 将 1.8g 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯与胍反应, 再经常规处理, 即得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环戊烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺, 将其从乙腈/二乙醚中重结晶。

类似地, 通过胍与下列各种化合物反应可得到相应的产物:

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - 乙基 - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - 乙基 - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 2 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺, m.p.168° ;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 4 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 甲基 - 1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丙烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯基 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 2 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氟基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 丁烯 - 3 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 戊烯 - 1 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 戊烯 - 1 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 戊烯 - 1 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 己烯 - 1 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (2 - 己烯 - 1 - 基)

- 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基) - 5 - 三氟甲基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (3 - 己烯 - 1 - 基)

- 5 - 三氟甲基苯甲酰胺。

实施例 11

与实施例 1 类似, 将 1.8g 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰氯反应, 再经常规处理即得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 甲磺酰基苯甲酰胺, 它可从乙腈/乙醚中重结晶。

类似地, 通过将胍与下列化合物反应可得到下列相应的产物:

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基)

- 5 - 硝基苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 三氟苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基)

- 5 - 三氯苯甲酰胺;

与 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰氯反应, 得到 N - 二氨基亚甲基 - 2 - 乙基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 硝基苯甲酰胺。

实施例 12

与实施例 7 类似, 在双(苄腈)氯化钼(II)存在下使 2.3g N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺〔可按实施例 11 获得〕异构化, 得到:

异构体 1: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 3 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;

异构体 2: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 1 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺;

异构体 3: N - 二氨基亚甲基 - 2 - 甲基 - 4 - (1 - 环己烯 - 4 - 基) - 5 - 甲基磺酰基苯甲酰胺。

下列实施例涉及药物制剂。

实施例 A: 注射小瓶

将 100g 式 I 的活性化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3 升双蒸水中的溶液, 用 2N 盐酸调节至 pH6.5, 无菌过滤, 分装到注射小瓶中并冻干, 将小瓶无菌密封。每个注射小瓶含有 5mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式 I 的活性化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物熔融, 并将该混合物倒入模子中, 使其冷却。每粒栓剂含有 20mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液

用在 940ml 双蒸水中的 1g 式 I 活性化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 氯苄烷胺制备溶液。调节该溶液的 pH 至 6.8, 配制为 1 升, 并通过辐射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

实施例 D: 油膏

将 500mg 式 I 的活性化合物与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E：片剂

采用常规方法，将 1kg 式 I 的活性化合物、4kg 乳糖、1.2kg 土豆淀粉、0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物压成片，如此得到的片剂每片含有 10mg 活性化合物。

实施例 F：包衣片剂

按照与实施例 E 类似的方法压片，然后采用常规方法，用蔗糖、土豆淀粉、滑石、黄耆胶和着色剂包衣层进行包衣。

实施例 G：胶囊

采用常规方法，将 2kg 式 I 的活性化合物装入硬明胶胶囊中，如此得到的胶囊每粒含有 20mg 活性化合物。

实施例 H：安瓿

将 1kg 式 I 的活性化合物在 60 升双蒸水中的溶液分装到安瓿中，并在无菌条件下冻干，将安瓿无菌密封。每只安瓿含有 10mg 活性化合物。