

[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 02811850.2

[51] Int. Cl.

C07D 215/36 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年3月29日

[11] 授权公告号 CN 1247544C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 261/10 (2006.01)

C07D 271/12 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

[22] 申请日 2002.5.31 [21] 申请号 02811850.2

[30] 优先权

[32] 2001.6.12 [33] DE [31] 10128331.8

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005956 2002.5.31

[87] 国际公布 WO2002/100825 德 2002.12.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.12

[71] 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 J·布伦德尔 T·伯梅

S·波伊克特 H-W·克勒曼

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

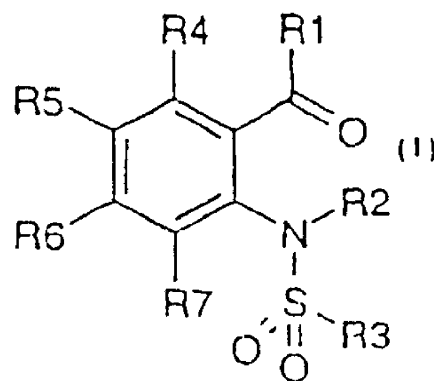
权利要求书 20 页 说明书 70 页

[54] 发明名称

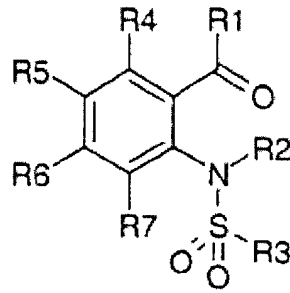
带有杂芳基磺酰基侧链的邻氨基苯甲酰胺及其作为抗心律失常活性物质的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,其中R(1)-R(7)的定义如权利要求所述。所述化合物作用于Kv1.5-钾离子通道并抑制人心脏心房中的钾离子流,该离子流称为超快速激活延迟整流电流。结果,它们特别适于用作新的抗心律失常活性物质,特别是用于治疗 and 预防心房心律失常,例如,心房纤颤(AF)或心房扑动。

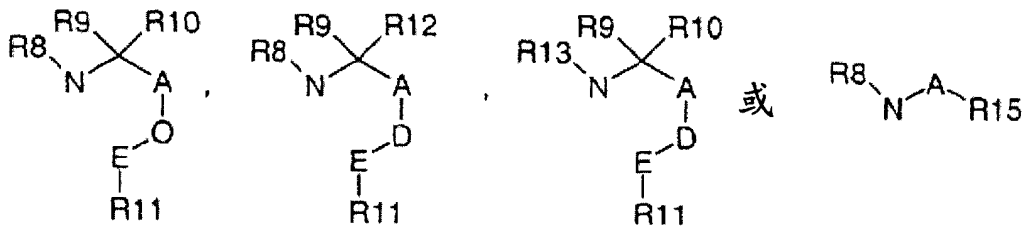


1. 式 I 的化合物或其可药用盐,



其中:

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ;

$n = 0, 1, 2, 3, 4$  或  $5$ ;

D 是键或  $-O-$ ;

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

$m = 0, 1, 2, 3, 4$  或  $5$ ;

R8 是氢、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}-R_{14}$ ;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 $NH_2$ 、 $OH$ 、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基;

R10 是氢、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基, 其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R11 是具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基, 其中苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R12 是具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的链炔基、具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R13 是 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

R15 是具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基;

R2 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基;

R3 是杂芳基,

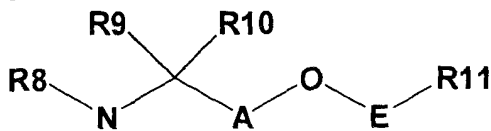
其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基,

其中, 所述的杂芳基是指得自苯基或萘基的、且其中一个或多个 CH 基团被 N 代替的和/或其中至少两个相邻的 CH 基团被 S、NH 或 O 代替的基团。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n 是 0、1、2 或 3;

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m 是 0、1、2 或 3;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p 是 0、1、2 或 3;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、

氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R9 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基；

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R11 是苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢或具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基；

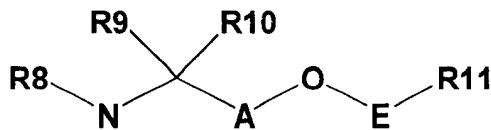
R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基，并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1;

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

m 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢、甲基或乙基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R11 是苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子

的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢、甲基或乙基；

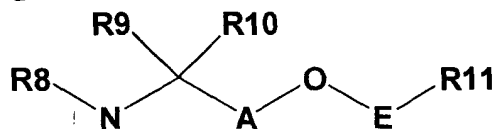
R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基，并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

4. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐，其中

R1 是



A 是  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ；

n 是 0 或 1；

E 是  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ；

m 是 0 或 1；

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ；

p 是 0 或 1；

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基；

R9 是氢、甲基或乙基；

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R11 是苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R2 是氢;

R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基;

R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH;

R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基;

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或 OH, 并且

其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

5. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;



n 是 0、1、2 或 3;

D 是 键或-O-;

E 是  $-C_mH_{2m-}$ ;

m 是 0、1、2 或 3;

R8 是 氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}$ -R14

p 是 0、1、2 或 3;

R14 是 苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是 氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基;

R11 是 苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R12 是 具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、具有 1、2 或 3 个碳原子的链炔基、具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基、苯基、萘基或杂芳基, 其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、

2、3或4个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2是氢或具有1、2或3个碳原子的烷基；

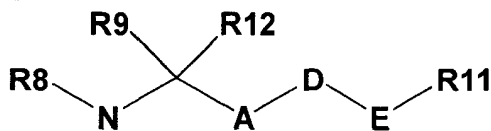
R3是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被1、2或3个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、具有1、2、3或4个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6和R7彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基，并且其中的杂芳基如权利要求1所定义。

6. 权利要求1所述的式I化合物或其可药用盐，其中：

R1是



A是-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-；

n是0或1；

D是键或-O-；

E是-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-；

m是0或1；

R8是氢、具有1、2或3个碳原子的烷基或C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14

p是0或1；

R14是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被1或2个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基

基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R9 是氢、甲基或乙基；

R11 是苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：  
F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R12 是具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、乙炔基、环丙基、苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢、甲基或乙基；

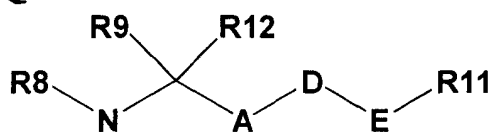
R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基，并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

7. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1;

D 是键或  $-\text{O}-$ ;

E 是  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢、乙基或甲基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COMe、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基;

R12 是具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、乙炔基、环丙基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的

取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢;

R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基;

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基;

R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH;

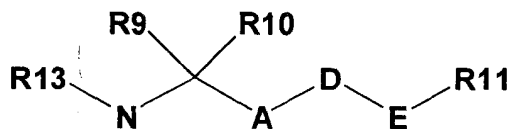
R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基;

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或 OH, 并且

其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

8. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



其中:

A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n = 0、1、2 或 3;

D 是键或 -O-;

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m 是 0、1、2 或 3;

R9 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、

COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、

2、3或4个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R11 是苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被1、2或3个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、具有1、2、3或4个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R13 是 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14；

p 是 0、1、2 或 3；

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被1、2或3个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、具有1、2、3或4个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢或具有1、2或3个碳原子的烷基；

R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被1、2或3个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、具有1、2、3或4个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有1、2、3或4个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、

氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基，并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

9. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1

D 是键或  $-O-$ ;

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

m 是 0 或 1;

R9 是氢、甲基或乙基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R11 是苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R13 是  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢、甲基或乙基;

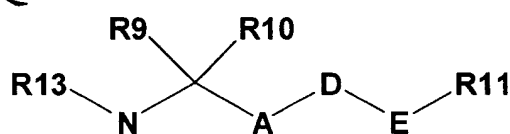
R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基, 并且  
其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

10. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1;

D 是键或  $-O-$ ;

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

m 是 0 或 1;

R9 是氢、甲基或乙基;



R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；  
R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基；

R13 是 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14；

p 是 0 或 1；

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基；

R2 是氢；

R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基；

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基；

R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH；

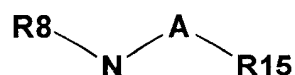
R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或 OH；

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或 OH，并且

其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

11. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n = 0、1、2 或 3

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p 是 0、1、2 或 3;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COOMe、 $\text{CONH}_2$ 、COMe、 $\text{NH}_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢或具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基;

R3 是杂芳基,

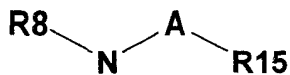
其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COOMe、 $\text{CONH}_2$ 、COMe、 $\text{NH}_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R15 是具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基, 并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

12. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢、甲基或乙基;

R3 是杂芳基,

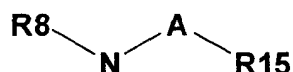
其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R15 是具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基, 并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义。

13. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基;

R2 是氢;

R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基;

R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH;

R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或 OH;

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或 OH;

R15 是具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基, 并且其中的杂芳基如权利要求 1 所定义 1。

14. 药物制剂, 其中含有有效量的至少一种如权利要求 1 至 13 中任一项所述的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐作为活性成分, 以及可药用载体和添加剂。

15. 权利要求 1 至 13 中任一项所述的式 I 化合物或其生理可接受的盐在制备具有钾离子通道阻断作用以治疗和预防由钾离子通道介导的疾病的药物中的用途。

16. 权利要求 1 至 13 中的任一项所述的式 I 化合物或其生理可接受的盐在制备用于治疗或预防可以通过延长动作电位而消除的心律失常的药物中的用途。

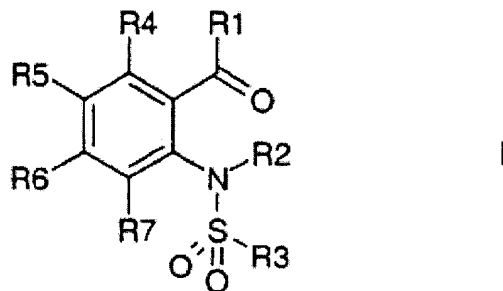
17. 权利要求 1 至 13 中的任一项所述的式 I 化合物或其生理可接受的盐在制备用于治疗 and 预防折返性心律失常的药物中的用途。

18. 权利要求 1 至 13 中的任一项所述的式 I 化合物或其生理可接受的盐在制备用于治疗 and 预防室上性心律失常的药物中的用途。

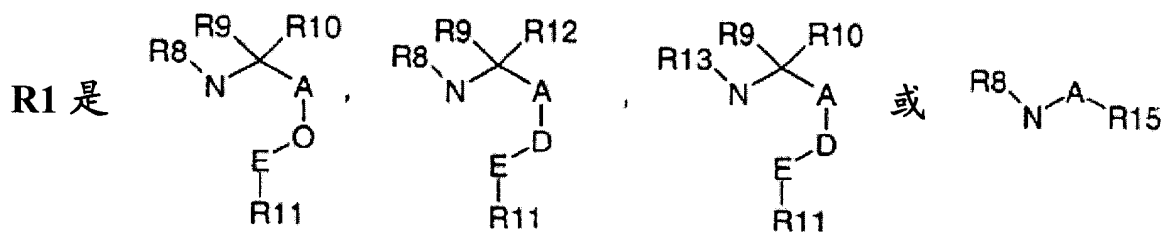
19. 权利要求 1 至 13 中的任一项所述的式 I 化合物或其生理可接受的盐在制备用于治疗 and 预防心房纤颤或心房扑动的药物中的用途。

带有杂芳基磺酰基侧链的邻氨基苯甲酰胺  
及其作为抗心律失常活性物质的用途

本发明涉及式 I 的化合物或其可药用盐、其用途、特别是在药物中的用途，



其中 R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 具有如下含义，



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ;

$n = 0、1、2、3、4$  或  $5$ ;

D 是键或  $-O-$ ;

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

$m = 0、1、2、3、4$  或  $5$ ;

R8 是氢、具有  $1、2、3$  或  $4$  个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}-R_{14}$ ;

$p$  是  $0、1、2、3、4$  或  $5$ ;

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被  $1、2$  或  $3$  个选自如下的取代基取代： $F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、NO_2、$

- CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；
- R9 是氢或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基；
- R10 是氢、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；
- R11 是具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基、苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基，其中苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；
- R12 是具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的链炔基、具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R13 是  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p 是 0、1、2、3、4 或 5;

R15 是具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环烷基;

R2 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基;

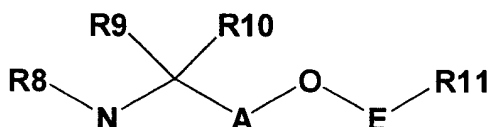
R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

优选如下式 I 的化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n-}$ ;

n 是 0、1、2 或 3;

E 是  $-C_mH_{2m-}$ ;

m 是 0、1、2 或 3;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p 是 0、1、2 或 3;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、



CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R9 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基；

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R11 是苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢或具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基；

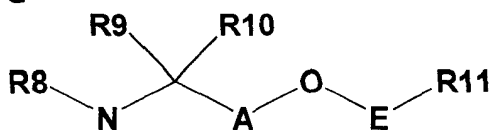
R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

特别优选如下式 I 的化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ;

n 是 0 或 1;

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

m 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢、甲基或乙基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子

的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢、甲基或乙基;

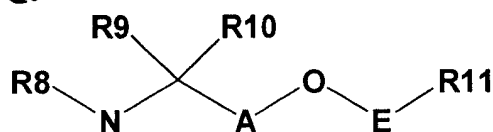
R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

更优选如下式 I 的化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是:



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n 是 0 或 1;

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基或甲基磺酰基;

R9 是氢、甲基或乙基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的

取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R11 是苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R2 是氢;

R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基;

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基;

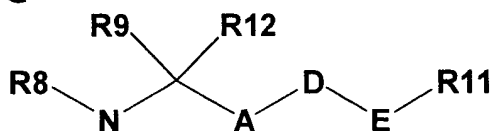
R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH;

R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或 OH;

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或 OH。

同样优选如式 I 的化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n 是 0、1、2 或 3;

D 是键或 -O-;

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m 是 0、1、2 或 3;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}$ -R14

p 是 0、1、2 或 3;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R12 是具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、具有 1、2 或 3 个碳原子的链炔基、具有 3、4、5 或 6 个碳原子的环烷基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢或具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基;

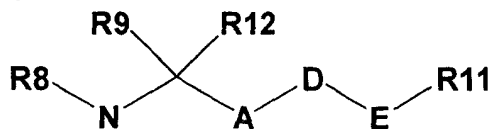
R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

同样特别优选如下式 I 的化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n 是 0 或 1;

D 是键或 -O-;

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢、甲基或乙基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、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  
 基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：  
 F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子  
 的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基  
 和甲基磺酰基氨基；

R12 是具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、乙炔基、环丙基、苯基、萘基  
 或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的  
 取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3  
 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、  
 甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢、甲基或乙基；

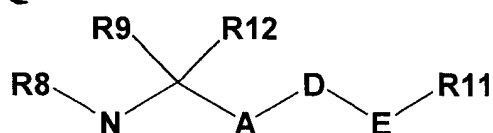
R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、  
 CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧  
 基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、  
 OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、  
 氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

同样更优选如下式 I 的化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-；

n 是 0 或 1；

D 是键或 -O-；

E 是  $-C_mH_{2m}-$ ;

m 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或  $C_pH_{2p}-R14$

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R9 是氢、乙基或甲基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基和甲基磺酰基;

R12 是具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、乙炔基、环丙基、苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢;

R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基和甲基磺酰基;



R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基；

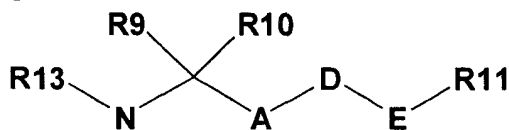
R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH；

R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基或 OH；

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或 OH。

同样优选式 I 的化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-；

n = 0、1、2 或 3；

D 是键或 -O-；

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-；

m 是 0、1、2 或 3；

R9 是氢或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基；

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R11 是苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、NH<sub>2</sub>、

OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R13 是  $C_pH_{2p}$ -R14；

p 是 0、1、2 或 3；

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢或具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基；

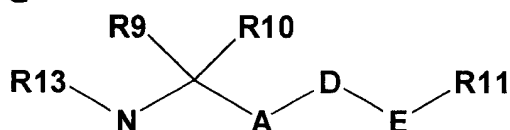
R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COOMe、 $CONH_2$ 、COMe、 $NH_2$ 、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

同样特别优选如下式 I 的化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是  $-C_nH_{2n}-$ ；

n 是 0 或 1；

D 是键或  $-O-$ ；

E 是  $-C_mH_{2m-}$ ;

m 是 0 或 1;

R9 是氢、甲基或乙基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基, 其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基,

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基和甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R13 是  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基和甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基;

R2 是氢、甲基或乙基;

R3 是杂芳基,

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基。

同样更优选如下式 I 的化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n 是 0 或 1;

D 是键或 -O-;

E 是 -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m 是 0 或 1;

R9 是氢、乙基或甲基;

R10 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基、苯基、萘基或杂芳基，其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基;

R11 是苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基，

其中苯基、萘基、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、喹唑啉基或噌啉基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氮磺酰基、甲基磺酰基;

R13 是 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p 是 0 或 1

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基；

R2 是氢；

R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基；

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基；

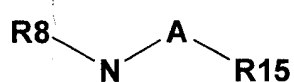
R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN、OH；

R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、OH；

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基、OH。

同样优选如下式 I 的化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>；

n = 0、1、2 或 3；

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14；

p 是 0、1、2 或 3；

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨基磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R2 是氢或具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基；

R3 是杂芳基,

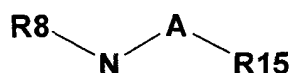
其中杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COOMe、CONH<sub>2</sub>、COMe、NH<sub>2</sub>、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R15 是具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基。

同样特别优选如下式 I 的化合物或其可药用盐, 其中:

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n 是 0 或 1;

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p 是 0 或 1;

R14 是苯基、萘基或杂芳基,

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R2 是氢、甲基或乙基;

R3 是杂芳基,

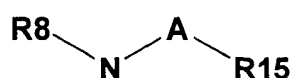
其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代: F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基;

R4、R5、R6 和 R7 彼此独立地是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、OH、具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基、甲基磺酰基和甲基磺酰基氨基；

R15 是具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基。

同样更优选如下式 I 的化合物或其可药用盐，其中：

R1 是



A 是 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-；

n 是 0 或 1；

R8 是氢、具有 1、2 或 3 个碳原子的烷基或 C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14；

p 是 0 或 1；

R14 是苯基、萘基或杂芳基，

其中苯基、萘基和杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基和甲基磺酰基；

R2 是氢；

R3 是杂芳基，

其中杂芳基是未取代的或者被 1 或 2 个选自如下的取代基取代：F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、COMe、甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、氨磺酰基或甲基磺酰基；

R4 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基或甲氧基；

R5 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基、COMe、OCF<sub>3</sub>、CN 或 OH；

R6 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、甲氧基或 OH；

R7 是氢、F、Cl、CF<sub>3</sub>、甲基、乙基、甲氧基或 OH；

R15 是具有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基。

杂芳基特别指得自苯基或萘基的、且其中一个或多个 CH 基团被 N 代替的和/或其中至少两个相邻的 CH 基团被 S、NH 或 O 代替的(形成 5 员芳环)的基团。双环基团的稠合部位的一个或两个原子也可以是氮原子(例如在吲哚嗪基中)。

杂芳基特别指咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、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。

烷基和亚烷基可以是直链或支链的。对于式  $C_mH_{2m}$ 、 $C_nH_{2n}$  和  $C_pH_{2p}$  的亚烷基也是如此。如果烷基和亚烷基是取代的或它们存在于其它基团中,例如,在烷氧基中或在氟代烷基中,它们也可以是直链或支链的。烷基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3,3-二甲基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基。得自这些基团的二价基团,例如,亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、2,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,1-亚丁基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、2,2-二甲基-1,3-亚丙基、1,6-亚己基等是亚烷基的实例。

如果式 I 的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团或者一个或多个碱性或酸性杂环,则本发明还包括相应的生理或毒理可接受的盐,特别是药用盐。因此,带有酸性基团,例如,带有一个或多个 COOH 基团的式 I 化合物,可以以例如碱金属盐的形式使用,优选钠盐或钾盐,或者以碱土金属盐的形式使用,例如,钙盐或镁盐,或者以铵盐的形式使用,例如,与氨或有机胺或氨基酸形成的盐。带有一个或多个碱性、即可质子化的基团或者含有一个或多个碱性杂环的式 I 化合物,可以以其与无机酸或有机酸形成的生理可接受的酸加成盐的形式使用,例如,盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、葡糖酸盐等。如果式 I 的化合物在分子中同时含有酸性基团和碱性基团,本发



明不仅包括上述盐形式,也包括内盐,称为甜菜碱类。可以通过常规方法由式 I 化合物得到盐,例如,通过在溶剂或分散剂中与酸或碱混合,或者还可以通过阴离子交换从其它盐形成。

当被适当取代时,式 I 的化合物可以以立体异构体的形式存在。如果式 I 的化合物含有一个或多个不对称中心,则这些不对称中心可以彼此独立地具有 S 构型或 R 构型。本发明包括所有可能的立体异构体,例如,对映异构体或非对映异构体,以及两种或多种立体异构形式、例如对映异构体和/或非对映异构体的任意比例的混合物。因此,本发明包括,例如,对映体纯形式的对映异构体,包括左旋和右旋对映体,以及各种比例的两种对映体的混合物形式或者外消旋形式。如果需要,可以通过常规方法拆分混合物来制备单一的立体异构体,或者,例如,通过立体选择性合成。如果存在流动的氢原子,式 I 化合物的所有互变异构形式也包括在本发明中。

本发明的式 I 化合物或其生理可接受的盐本身或彼此混合的混合物或以药物制剂的形式,可以用于动物,优选用于哺乳动物,特别是人。本发明还涉及用作药物的式 I 化合物或其生理可接受的盐,其在治疗和预防上述病症的用途及其在制备用于所述应用的药物及具有钾离子通道阻断作用的药物中的用途。本发明还涉及药物制剂,其中含有有效量的至少一种式 I 的化合物和/或其生理可接受的盐作为活性成分以及常规药用载体和赋形剂。这些药物制剂一般含有 0.1 至 90%(重量)的式 I 化合物和/或其生理可接受的盐。这些药物制剂可以以本领域技术人员已知的方式制备。为此,将式 I 的化合物和/或其生理可接受盐与一种或多种固体或液体药物载体和/或赋形剂一起,且如果需要则与其它活性药物成分混合,制成适宜的给药形式或剂型,然后再将其以药物的形式用于人药或兽药中。

含有本发明的式 I 化合物和/或其生理可接受盐的药物,可以口服、非肠道如静脉内、直肠、通过吸入或局部给药,优选的给药方式取决于具体病例,例如,根据所治疗疾病的特定指征而定。

适于所需药物剂型的赋形剂是本领域技术人员根据其专业知识所熟悉的。除了溶剂、胶凝剂、栓剂基质、片剂赋形剂及其它活性成分载体外,还

可以使用，例如，抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、矫味剂、防腐剂、助溶剂、获得贮库作用的试剂、缓冲剂或着色剂。

式 I 的化合物还可以与其它活性药物组分联合以获得有利的治疗作用。因此，在治疗心血管病中，与作用于心血管系统的物质联合是可能且有利的。有利于心血管病的此类联合伴侣是，例如，其它抗心律失常药，即 I 类、II 类或 III 类抗心律失常药，如  $IK_s$  或  $IK_r$  通道阻断剂，如多非利特，或者还有降血压物质如 ACE 抑制剂(如依那普利、卡托普利、雷米普利)、血管紧张素拮抗剂、钾离子通道激活剂及  $\alpha$  和  $\beta$ -受体阻断剂，以及拟交感神经能和肾上腺素能化合物，以及  $Na^+/H^+$  交换抑制剂、钙离子通道阻断剂、磷酸二酯酶抑制剂以及其它具有正性肌力作用的物质，例如，洋地黄糖苷，或利尿剂。

对于口服使用的形式，可将这些活性化合物与适于此目的的添加剂如载体、稳定剂或惰性稀释剂混合，并通过常规方法制备成适宜的给药形式如片剂、包衣片、硬明胶胶囊、水溶液、醇溶液或油溶液。可以使用的惰性载体的实例为阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉，特别是玉米淀粉。就此而言，制剂可以是干或湿颗粒。适于作为油性载体或溶剂的是，例如，植物油或动物油，如葵花籽油或鱼肝油。对于含水或醇性溶液来说，适宜溶剂的实例为水、乙醇或糖溶液或其混合物。也可用于其它给药形式的其它赋形剂的实例为聚乙二醇和聚丙二醇。

对于皮下或静脉内给药，可将这些活性化合物制备成溶液剂、混悬剂或乳剂，如果需要，可以使用常用于此目的的物质，如助溶剂、乳化剂或其它赋形剂。式 I 的化合物及其生理可接受盐还可以被冻干并将所得冻干物用于，例如，制备注射或输液用产品。适宜溶剂的实例为水、生理盐水或醇，例如，乙醇、丙醇、甘油，以及糖溶液如葡萄糖或甘露醇溶液，或者上述各种溶剂的混合物。

适于以气雾剂或喷雾剂形式给药的药物制剂为，例如，式 I 的活性成分或其生理可接受盐在可药用溶剂、特别是例如乙醇或水或此类溶剂的混合物中的溶液剂、混悬剂或乳剂。如果需要，该制剂还可以含有其它药用

赋形剂如表面活性剂、乳化剂和稳定剂，以及抛射气体。这样的制剂一般含有浓度为约 0.1 至 10、特别是约 0.3 至 3 重量百分比的活性成分。

式 I 的活性成分或其生理可接受盐的给药剂量取决于具体病例，并应以常规方式与具体病例的情况相适应，以获得最佳效果。当然，这取决于给药频率以及在治疗或预防中所用的具体化合物的效力和作用持续时间，而且还取决于所治疗疾病的性质和严重程度及所治疗的人或动物的性别、年龄、体重和个体反应，以及该治疗是急性的还是预防性的。对于体重约为 75kg 的患者，式 I 化合物的日给药剂量一般为 0.001mg/kg 体重至 100mg/kg 体重，优选 0.01mg/kg 体重至 20mg/kg 体重。该剂量可以以单剂量的形式给药，或者也可以分为多个单剂量，例如，两个、三个或四个单剂量。特别是在心脏心律失常的急性病例的治疗中，例如，对于重症监护病房，通过注射或输液如通过连续静脉输液进行非肠道给药，也可能是有利的。

本发明的式 I 化合物作用于所谓的 Kv1.5 钾离子通道并抑制钾离子流，该离子流被称为人心脏心房中的超快速激活延迟整流电流。因此，这些化合物特别适于作为新的抗心律失常的活性成分，特别是用于治疗 and 预防房性心律失常，例如，心房纤颤(AF)或心房扑动。

心房纤颤(AF)和心房扑动是最常见的持续性心律失常。随着年龄的增加其发生率升高，并常常导致致命性的后遗症，例如中风。每年它影响约一百万美国人并在美国每年导致八万以上的中风。目前使用的 I 类和 III 类抗心律失常药降低了 AF 的复发率，但是其只是有限度的使用，这是由于其潜在的致心律失常副作用。因此，在医药领域非常需要开发出更好的治疗房性心律失常的药物(S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106; “控制心房纤颤方面的新进展(Newer developments in the management of atrial fibrillation)”)。

现已证实，大多数室上性心律失常是由所谓的折返波引起的。当心脏组织传导缓慢并且同时不应期非常短时会发生此类折返。通过延长动作电位增加心肌不应期是终止心律失常并防止其恶化的已知机制(T. J. Colatsky 等, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140: “钾离子通道作为抗心律失

常药物作用的靶点”)。动作电位的长度基本上由通过不同钾离子通道流出细胞的钾离子流的复极化程度决定。就此而言,极为重要的是所谓的延迟整流电流  $I_K$ , 其由3种不同的组分组成:  $IK_r$ 、 $IK_s$  和  $IK_{ur}$ 。

大多数已知的 III 类抗心律失常药(例如, 多非利特、E4031 和 d-索他洛尔)主要或专门地阻断快速激活的钾离子通道  $IK_r$ , 其可以在人心室的细胞和心房中检测到。但是, 已发现这些化合物在心率低或正常时有增加的致心律失常的危险性, 尤其是已经观察到了称为尖端扭转性室速的心律失常(D. M. Roden, *Am. J. Cardiol.* 72, 1993, 44B-49B, “III 类抗心律失常药治疗的现状”)。除了这种高危险性(有时是致命的)外, 已发现当心率低时  $IK_r$  阻断剂的活性在心动过速的情况下降低, 而这恰恰是需要药物起作用的时候(“负用途-依赖性”(negative use-dependence))。

尽管其中的一些缺点可能由缓慢激活组分( $IK_s$ )的阻断剂克服, 但是它们的效果并未得到证实, 因为  $IK_s$  通道阻断剂的临床研究还是未知的。

延迟整流电流的“特别快速地”激活和非常缓慢地失活的组分  $IK_{ur}$ (=超快速激活延迟整流电流), 其相应于  $Kv1.5$  通道, 在人心房的复极化时间中占了特别大的部分。因此, 与抑制  $IK_r$  或  $IK_s$  相比, 抑制  $IK_{ur}$  钾离子外流代表了一种延长心房动作电位并因此终止或预防房性心律失常的特别有效的方法。人动作电位的数学模型表明了阻断  $IK_{ur}$  的有利作用在慢性心房纤颤的病理情况下应该是特别显著的(M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, *Cardiovascular Research* 1999, 42, 477-489, “药物治疗的离子靶点及心房纤颤引起的电性改变: 来自数学模型的发现”)。

与  $IK_r$  和  $IK_s$  (它们也存在于人心室中)相反, 虽然  $IK_{ur}$  在人心房中起重要的作用, 但它在心室中却不起作用。因此, 当  $IK_{ur}$  流受到抑制时, 与  $IK_r$  或  $IK_s$  的阻断相反, 对心室产生致心律失常作用的危险被排除了(Z. Wang 等, *Circ. Res.* 73, 1993, 1061-1076: “在人心房肌细胞中持续去极化引起的外向电流”; G. -R. Li 等, *Circ. Res.* 78, 1996, 689-696: “在人心室肌细胞中延迟整流钾离子流的两种组分的证据”; G. J. Amos 等, *J. Physiol.* 491, 1996, 31-50: “人心房和心外膜下心室肌细胞的外向电流的差异”)。

通过选择性阻断  $IK_{ur}$  流或  $Kv1.5$  通道起作用的抗心律失常药目前还没有上市。虽然已知许多活性药物成分(例如,替地沙米、布比卡因或舍吡啶)对  $Kv1.5$  通道具有阻断作用,但在这些情况中  $Kv1.5$  阻断都仅仅是除了这些物质的其它主要作用外的副作用。

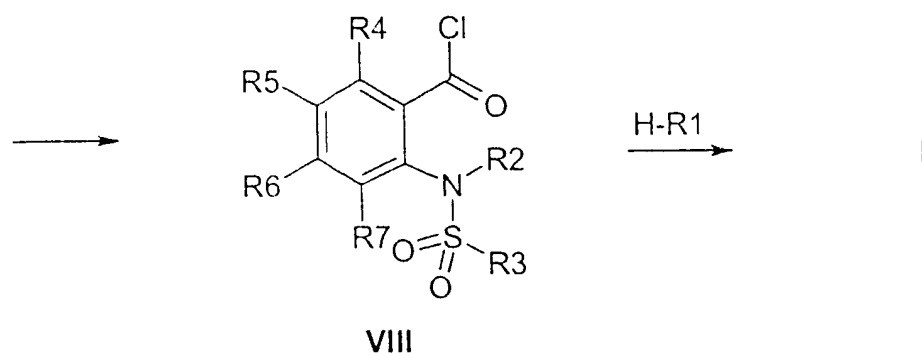
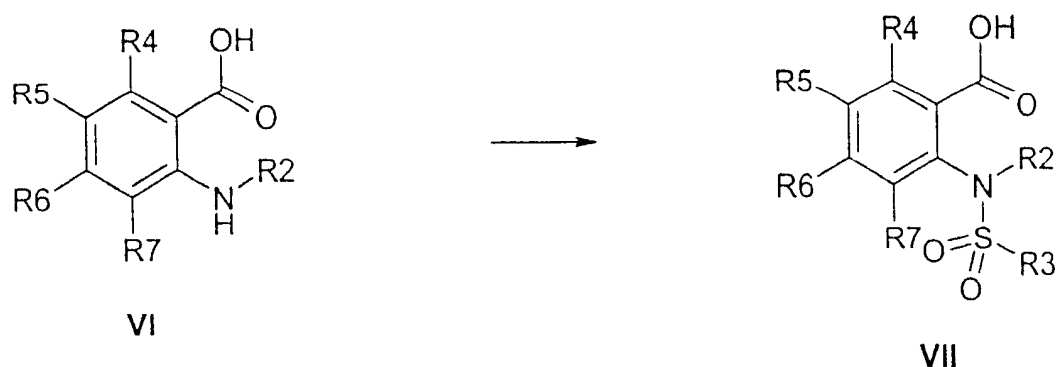
WO9804521 要求保护作为钾离子通道阻断剂的氨基二氢化茛类化合物,其可阻断  $Kv1.5$  通道。在 WO9818475 和 WO9818476 中要求保护多种吡嗪酮类和氧化膦类化合物作为抗心律失常药的用途,据称它们通过阻断  $IK_{ur}$  起作用。但是,同样的这些化合物原来也被描述为免疫抑制剂(WO9625936)。上述申请中描述的所有化合物的结构与本申请中的本发明化合物完全不同。

令人惊奇的是,现已发现本文中描述的杂芳基磺酰基邻氨基苯甲酰胺类化合物是人  $Kv1.5$  通道的强阻断剂。因此,它们可以用作安全性特别好的新的抗心律失常药。这些化合物特别适于治疗室上性心律失常,例如,心房纤颤或心房扑动。

本发明的化合物以前没有公开过。一些结构相关的化合物描述于 WO0002851、EP0686625A1 和 EP0947500A1 中。但是,没有公开其中描述的邻氨基苯甲酸衍生物的钾离子通道阻断活性。

例如,本发明的化合物可以如方案 1 所示制备,即,在溶剂例如水、吡啶或醚中,在碱的存在下,将式 VI 的氨基羧酸先与式  $R(3)-SO_2-Cl$  的磺酰氯反应,或者与磺酸酐反应。适于作为碱的物质为无机碱如碳酸钠,或有机碱如吡啶或三乙胺。然后,将所得式 VII 的磺酰基氨基羧酸活化,例如,通过与氯化试剂如五氯化磷、磷酰氯或亚硫酸氯在惰性溶剂中反应,得到式 VIII 的酰氯,然后再与胺 H-R(1)反应得到式 I 的标题化合物。但是,式 VII 化合物中羧基的活化也可以以不同的方式进行,例如,通过本领域技术人员熟悉并用于肽化学以形成酰胺键的多种方法之一,例如,通过转变为混合酸酐或活化了了的酯,或者使用碳二亚胺如二环己基碳二亚胺。

活化后的磺酰基氨基羧酸与胺 H-(R1)的反应有利地在惰性溶剂如吡啶、四氢呋喃或甲苯中进行,可以加入或不加入惰性碱如叔胺或吡啶。



## 方案 1

## 缩写表

- BuLi 丁基锂  
 CDI 羰基二咪唑  
 DIC 二异丙基碳二亚胺  
 DIP 二异丙基醚  
 DIPEA 二异丙基乙胺  
 DMAP 4-二甲基氨基吡啶  
 DMF N,N-二甲基甲酰胺  
 EA 乙酸乙酯  
 EDAC N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐  
 HOBT 1-羟基-1H-苯并三唑  
 Me 甲基

**M.p.** 熔点(除非另行说明,给出的是未纯化粗品的熔点;相应纯品的熔点可能明显较高)

**MTB** 叔丁基甲基醚

**RT** 室温

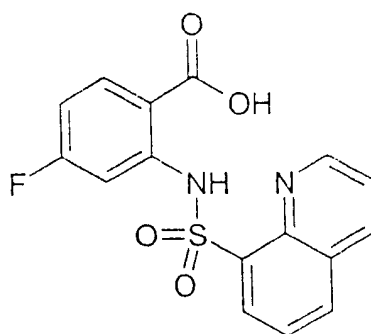
**THF** 四氢呋喃

**TOTU** O-[(氰基(乙氧基羰基)亚甲基)氨基]-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐

**总方法 1:** 邻氨基苯甲酸与磺酰氯反应得到邻磺酰基氨基苯甲酸(类似于 *Organic Syntheses* 1952, 32, 8)

在 60°C 下,将 1.2mol 适当的磺酰氯分批加入到 260g(2.4mol)碳酸钠和 1mol 适当的邻氨基苯甲酸的 1.5 升水溶液中。将此反应混合物在 60-80°C 下加热直到反应完全(约 1-6 小时),如果需要可补加磺酰氯。冷却后,将此反应混合物倒入到 500ml 的 6mol 盐酸中,并抽滤出沉淀,在 45°C 下在烘箱中真空干燥。如果产物不是结晶,则用乙酸乙酯萃取分离。

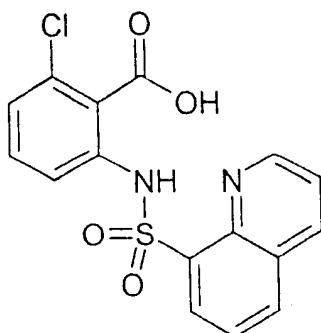
**前体 1a:** 4-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)苯甲酸



通过总方法 1 由 5.0g 的 2-氨基-4-氟苯甲酸和 8.8g 的 8-喹啉磺酰氯,得到 7.6g 的标题化合物,为白色固体。

**M.p.:** 248°C; **MS(ES):** 347 (M+1)。

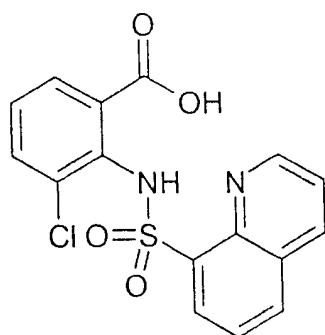
**前体 1b:** 6-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)苯甲酸



通过总方法 1 由 5.0g 的 2-氨基-6-氯苯甲酸和 8.0g 的 8-喹啉磺酰氯，得到 8.3g 的标题化合物，为固体。

M.p.: 88°C; MS(ES): 363 (M+1).

前体 1c: 3-氯-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)苯甲酸

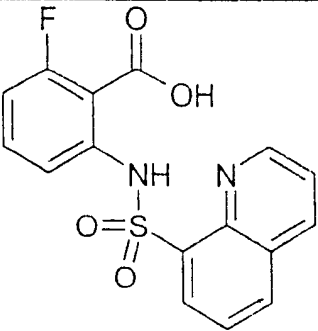
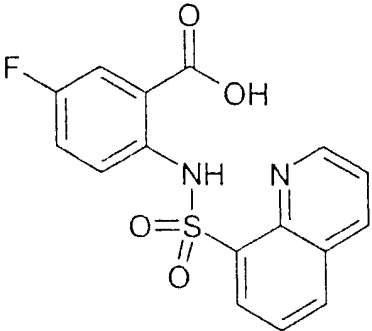
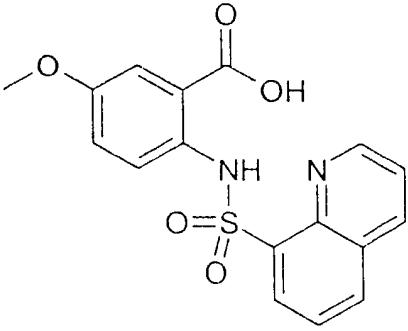


通过总方法 1 由 5.0g 的 2-氨基-3-氯苯甲酸和 8.0g 的 8-喹啉磺酰氯，得到 4.1g 的标题化合物。

MS(ES): 363 (M+1).



下列其它前体通过总方法 1 进行合成。

前体	结构	质量 (ES)
1 d		347 (M+1)
1 e		347 (M+1)
1 f		359 (M+1)

总方法 2: 将磺酰基氨基苯甲酸转化为相应的酰氯

#### A) 与五氯化磷反应

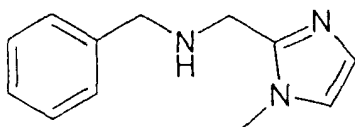
将 8mmol 磺酰基氨基苯甲酸悬浮于 15ml 干燥的甲苯中, 并在室温下缓慢加入 9.6mmol 的五氯化磷。将该混合物在 50℃ 下搅拌 3 小时, 冷却至 0℃ 后, 抽滤出酰氯, 用少量甲苯洗涤并在 45℃ 下在真空烘箱中干燥。

#### B) 与亚硫酸酰氯反应

将 8mmol 磺酰基氨基苯甲酸在 6ml 亚硫酸酰氯中在 60℃ 下加热 3 小时, 浓缩后, 将残余物与甲苯共蒸发两次。

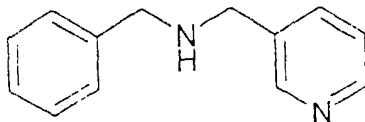
**总方法 3A: 通过还原胺化制备仲胺**

将 0.18mol 伯胺溶解于 200ml 甲醇中, 并在加入 0.09mol 醛、0.18mmol 氰基硼氢化钠和 0.18mol 冰醋酸后, 室温下搅拌 6 小时。将此溶液浓缩, 在乙酸乙酯中回收, 并用碳酸氢钠溶液洗涤两次。将有机相浓缩并将残余物在高真空下蒸馏。在仲胺挥发性低的情况下, 挥发性组分被蒸馏掉, 并将残余物溶解于乙醚/THF 中, 并在加入 HCl 乙醚溶液后, 抽滤出沉淀的盐酸盐, 用乙醚洗涤并干燥。所制备的仲胺不经进一步纯化直接用于与磺酰基氨基苯甲酰氯或磺酰基氨基苯甲酸的反应中。

**前体 3a: 苄基-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-胺**

通过总方法 3A 由 19.4g 的苄胺和 10g 的 2-甲酰基-1-甲基咪唑制得盐酸盐(20.5g)。

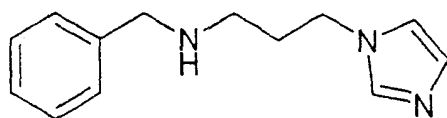
MS(ES<sup>+</sup>): m/z=202(M+1)。

**前体 3b: 苄基-吡啶-3-基甲基胺**

通过总方法 3A 由 4.32g 的 3-吡啶基甲基胺和 2.12g 的苯甲醛, 在 0.1 毫巴和 130℃ 下进行 Kugelrohr 蒸馏后, 制得该仲胺(2.8g)。

MS(ES<sup>+</sup>): m/z=199(M+1)。

**前体 3c: 苄基-(3-咪唑-1-基-丙基)-胺**

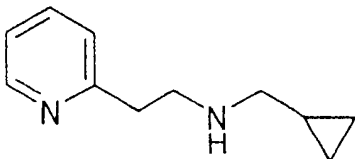


通过总方法 3A 由 12.5g 3-咪唑-1-基丙基胺和 5.3g 苯甲醛制备, 在 0.1 毫巴和 130℃ 下进行 Kugelrohr 蒸馏后, 制得该仲胺(3.5g)。

MS(ES<sup>+</sup>): m/z=216(M+1)。

通过总方法 3A 制备下列其它前体:

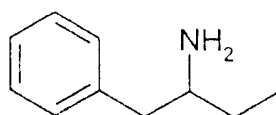
前体	结构	质量
3 d		188 (M+1)
3 e		199 (M+1)
3 f		204 (M+1)
3 g		202 (M+1)
3 h		238 (M+1)
3 i		162 (M+1)
3 j		163 (M+1)

3 k		177 (M+1)
-----	---	-----------

### 总方法 3B: 由酮制备 $\alpha$ -支链的胺

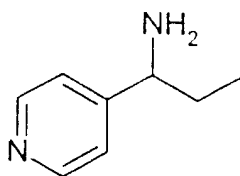
将 67mmol 适当的酮在 120ml 乙醇中的溶液, 在 30℃ 下滴加到 200mmol 羟基氯化铵和 200ml 醋酸钠的 120ml 水溶液中, 并将此混合物在 60℃ 下加热至反应完全(1-3 小时)。冷却后, 用水稀释此反应混合物, 并抽滤出沉淀的脞, 或者如果需要则通过萃取分离。将所得产物溶解于 100ml 甲醇、100ml THF 和 10ml 浓氨水溶液中, 并在阮内镍的存在下在室温和常压下氢化至停止吸收氢气。过滤出催化剂并浓缩此反应混合物, 得到相应的胺, 如果需要就通过色谱纯化。

### 前体 3l: 1-苄基丙胺



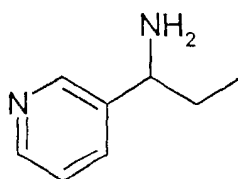
通过总方法 3B 由 10g 的 1-苄基-2-丁酮得到 4.5g 的标题化合物。

### 前体 3m: 1-吡啶-4-基-丙胺



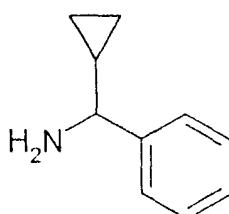
通过总方法 3B 由 10g 的 4-丙酰基吡啶得到 10.2g 的标题化合物。

### 前体 3n: 1-吡啶-3-基-丙胺



通过总方法 3B 由 1g 的 1-吡啶-3-基-丙-1-酮得到 0.9g 的标题化合物。

前体 3o: 1-环丙基-1-苯基甲胺盐酸盐



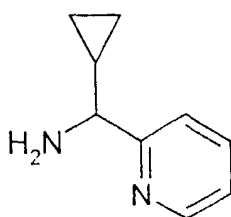
a) N-(环丙基苯基甲基)-甲酰胺

将 14.8g (0.1mol) 的环丙基苯基酮、11.4ml (0.3mol) 的甲酸和 20ml (0.5mol) 的甲酰胺在 160℃ 下加热 18 小时。冷却并加入 100ml 的水，接着用乙醚萃取两次，每次用乙醚 50ml。将醚相用 50ml 的 10% 碳酸钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。得到 13.6g (77.4mmol) 的黄色油状物。

b) 1-环丙基-1-苯基甲基胺盐酸盐

将 13.6g (77.4mmol) 的 N-(环丙基苯基甲基)-甲酰胺(见 a) 在 100ml 的 2N HCl 中回流 18 小时。冷却并每次用 50ml 二氯甲烷萃取两次后，浓缩水相。将残余物在 30ml 的 2-丙醇中回收，加热至沸腾并在冰箱中冷却过夜。抽滤出 1-环丙基-1-苯基甲基胺盐酸盐结晶并在真空烘箱中干燥。

前体 3p: 环丙基吡啶-2-基-甲基胺盐酸盐



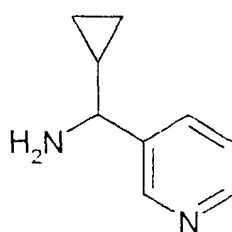
## a) 环丙基吡啶-2-基-亚甲基胺

在 $-70^{\circ}\text{C}$ 下, 将 25g (157.5mmol) 2-溴吡啶的 100ml 乙醚溶液在 20 分钟内滴加到存在于 300ml 乙醚中的 100ml (160mmol) 正丁基锂溶液中。将此暗红色溶液搅拌 5 小时, 然后加入在 100ml 乙醚中的 8.8g (131mmol) 环丙基腈。将此混合物在 $-70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟, 升温至室温并再搅拌 30 分钟。然后, 加入 15g 的  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , 并继续搅拌 1 小时。向此红色溶液中加入硫酸钠, 接着过滤并浓缩。将产物在 Kugelrohr 装置中在  $75^{\circ}\text{C}$ - $120^{\circ}\text{C}$  /0.3 毫巴下蒸馏得到淡黄色油状物(18.6g, 127mmol), 将其在 $-18^{\circ}\text{C}$ 下保存。

## b) 环丙基吡啶-2-基-甲基胺盐酸盐

将 2.72g (18.6mmol) 的环丙基吡啶-2-基-亚甲基胺(见 a)溶解于 35ml 的干燥甲醇中。在  $0^{\circ}\text{C}$  下分批加入 0.69g (18.6mmol) 硼氢化钠。在  $0^{\circ}\text{C}$  下反应 30 分钟后, 将此混合物在室温下搅拌 2 小时, 用 1M HCl 将 pH 调节至 3, 在旋转蒸发器中除去甲醇, 并将残余物冻干。得到 8.8g 混有无机盐和硼酸的环丙基吡啶-2-基甲基胺盐酸盐。

## 前体 3q: 环丙基吡啶-3-基-甲基胺盐酸盐



## a) 环丙基吡啶-3-基亚甲基胺

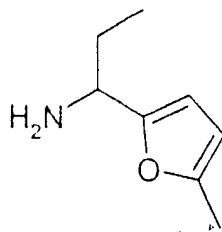
按照前体 3p 的方法, 由 8.8g (131mmol) 环丙基腈、25g (157.5mmol) 3-溴吡啶和 173mmol 正丁基锂溶液制备, 在 Kugelrohr 蒸馏( $130^{\circ}\text{C}$ /0.2 毫巴)后, 分离出 7.5g (51mmol) 的亚胺, 为黄色油状物。

## b) 环丙基吡啶-3-基-甲基胺盐酸盐

按照前体 3p 的方法, 由 7.5g (51.5mmol) 亚胺(见 a)和 1.9g (51.4mmol)

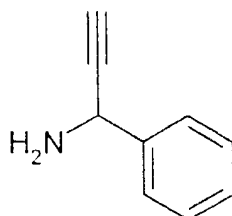
硼氢化钠得到 16.6g 混有无机盐和硼酸的环丙基吡啶-3-基甲基胺盐酸盐。

前体 3r: 1-(5-甲基-呋喃-2-基)丙基胺



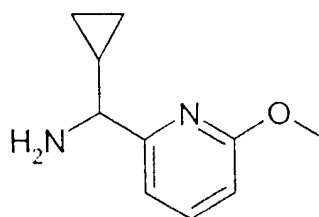
搅拌下, 将 11.35g (180mmol) 氨基硼氢化钠分批加入到在 300ml 甲醇中的 5g (36mmol) 2-甲基-5-丙酰基呋喃和 28.2g (366mmol) 醋酸铵中, 并使该反应在室温下进行 18 小时。将此混合物充分浓缩, 并在加入 200ml 二氯甲烷后, 将有机相用碳酸氢钠溶液洗涤 3 次, 每次 50ml, 用硫酸钠干燥并浓缩。得到 3.9g (28mmol) 的胺, 为淡黄色油状物。

前体 3s: 1-苯基-丙-2-炔基胺盐酸盐



该化合物按照 Bjorn M. Nilsson 等, *J. Heterocycl. Chem.* (1989), 26(2), 269-75 描述的方法, 通过 Ritter 反应由 1-苯基-2-丙炔基醇开始, 随后用盐酸水解进行制备。

前体 3t: C-环丙基-C-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-甲基胺



a) 环丙烷甲醛 O-苄基脒

将 6.7g (95.6mmol)环丙烷甲醛与 15.3g (95.6mmol) O-苄基羟基胺和 15.7g (191.2mmol)醋酸钠在 250ml 乙醇中在室温下一起搅拌 18 小时, 浓缩后, 加入硫酸钠。将此残余物用二氯甲烷萃取 3 次, 每次 50ml, 将有机相浓缩, 并将此粗产物在硅胶上进行色谱纯化。得到 5g (28.6mmol)无色液体。

b) O-苄基-N-[环丙基-(6-甲氧基吡啶-2-基)-甲基]-羟基胺

在-78℃下, 将 8.8ml (22mmol)正丁基锂(2.5M 的甲苯溶液)加入到在 20ml THF 中的 3.76g (20mmol) 2-溴-6-甲氧基吡啶中。30 分钟后, 将此暗红色溶液加入到 1.4g (8mmol)的环丙烷甲醛 O-苄基肟(见 a)和 2.52ml (20mmol) BF<sub>3</sub>-乙醚化物的 40ml 甲苯溶液中, 将其在-78℃下搅拌 15 分钟。将此混合物在-78℃下搅拌 4 小时, 缓慢地升温至室温, 并在加入水后, 用饱和碳酸钠溶液调节至碱性。

分离有机相, 用甲苯萃取水相, 并将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将粗品在 12ml 乙腈中回收, 除去不溶物, 并通过制备型 HPLC 分离出产物(650mg, 红色油状物)。

c) C-环丙基-C-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-甲基胺

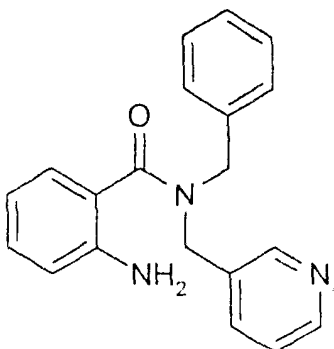
将 650mg (2.3mmol) O-苄基-N-[环丙基-(6-甲氧基吡啶-2-基)-甲基]-羟基胺(见 a)溶解于 18ml 冰醋酸中并用 18ml 水稀释。加入 3.3g 锌粉, 并将该悬浮液在超声浴中反应 24 小时。通过 Kieselguhr 将此混合物过滤, 并用半浓(half-concentrated)乙酸洗涤, 将滤液部分蒸发, 并用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 11。接着, 用二氯甲烷萃取 3 次, 每次 100ml, 用硫酸钠干燥并浓缩。得到 0.4g (2.2mmol)产物, 为暗红色油状物。

总方法 4A: 由 2-硝基苯甲酸制备 2-氨基苯甲酰胺

首先类似于总方法 2 和 5 将适当的 2-硝基苯甲酸与特定的胺反应, 得到 2-硝基苯甲酰胺。接着, 将 4mmol 的 2-硝基苯甲酰胺在 50ml THF 和 50ml 甲醇中在 10%钨碳的存在下于室温下常压氢化。将催化剂抽滤掉, 浓缩此反应混合物得到适当的 2-氨基苯甲酰胺。



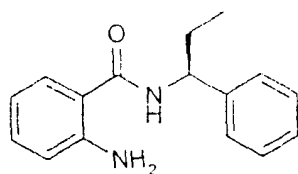
以此方式合成了下列前体:

前体	结构	质量
4 a		318 (M+1)

总方法 4B: 由靛红酸酐制备 2-氨基苯甲酰胺

将 20mmol 靛红酸酐和 22mmol 适当的胺在 75ml DMF 中的溶液在 60 °C 下加热至反应完全。向此反应混合物中加入 100ml 水, 抽滤出产物, 或通过萃取分离出产物。

前体 4b: (S)-2-氨基-N-(1-苯基-丙基)-苯甲酰胺



通过总方法 4B 由 3g 的(S)-1-苯基丙基胺和 3.2g 的靛红酸酐在 60 °C 下反应 2 小时后, 得到 3.4g 的标题化合物。

总方法 5: 磺酰基氨基苯甲酰氯与胺的反应

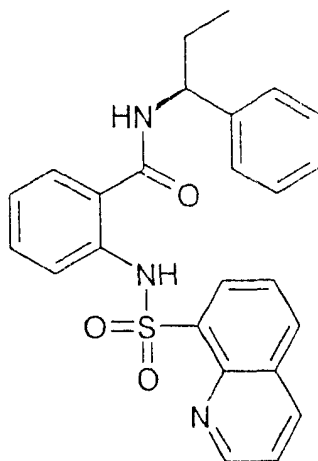
将 0.6mmol 特定的磺酰基氨基苯甲酰氯加入到 0.66mmol 特定的胺和 0.9mmol 三乙胺的 3ml 二氯甲烷溶液中, 并将此混合物在室温下搅拌过夜。用 5ml 水和 10ml 二氯甲烷稀释此反应混合物, 并将有机相依次用 1M 盐酸溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥后, 将溶液真空浓缩, 如果需要通过制备 HPLC 和柱色谱纯化产物。

**总方法 6: 磺酰基氨基苯甲酸与胺的反应**

在 0℃下, 将 0.44mmol 特定的胺滴加到 0.42mmol 适当的磺酰基氨基苯甲酸、0.44mmol HOBT 和 0.44mmol EDAC 的 5ml THF 溶液中, 并将此混合物室温下搅拌 4 至 12 小时。将该反应混合物用 EA 稀释, 并用稀盐酸和碳酸氢钠溶液洗涤。用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到适当的酰胺, 如果需要通过制备 HPLC 将其纯化。

**总方法 7: 2-氨基苯甲酰胺与磺酰氯的反应**

0℃下, 将 0.3mmol 适当的磺酰氯的 2ml 二氯甲烷溶液滴加到 0.2mmol 适当的 2-氨基苯甲酰胺(前体 4)和 0.6mmol 吡啶的 5ml 二氯甲烷溶液中, 并将此混合物室温下搅拌过夜。用水、稀盐酸和碳酸氢钠溶液洗涤有机相, 如果需要, 将所得粗产物通过 HPLC 纯化。

**实施例 1: (S)-N-(1-苯基丙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺****a) 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酸**

在 60℃下, 将 690mg 的邻氨基苯甲酸分批加入到 1.32g 碳酸氢钠的 10ml 水溶液中。在此温度下搅拌 10 分钟后, 在 70℃下分批加入 1.25g 的 8-喹啉磺酰氯。在 70℃下搅拌 5 小时后, 补加 230mg 的 8-喹啉磺酰氯。在 70℃下搅拌 2 小时后, 让该反应混合物冷却至室温。用 2N 盐酸将 pH 调节至 1, 并将此悬浮液在室温下再搅拌 1 小时。然后, 过滤出沉淀并在中度真空下于 60℃进行干燥, 得到 1.57g 无色无定形固体。

MS (ESI): 329 (M+H)<sup>+</sup>

## b) 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯

将 100 mg 的 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酸溶解于 1ml  $\text{SOCl}_2$  中, 并回流沸腾 4.5 小时。随后真空下除去挥发性组分, 在 10ml 甲苯中回收残余物, 随后再次在真空下除去挥发性物质。得到 120mg 酰氯, 其不经纯化直接进行进一步反应。

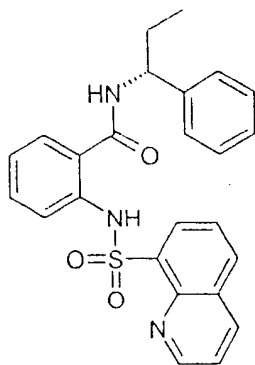
## c) (S)-N-(1-苯基丙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

将 120mg 的 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯悬浮在 4ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 并在室温下加入 85 $\mu\text{l}$  三乙胺。然后, 加入在 2ml 二氯甲烷中的 41mg (S)-1-苯基丙基胺, 并将此混合物在室温下搅拌 18 小时。用 50ml 二氯甲烷稀释反应混合物, 并用饱和碳酸钠水溶液洗涤两次, 每次 20ml。再用 20ml 二氯甲烷萃取水相, 将合并的有机相用硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。将残余物在硅胶上用 MTB/DIP 1:1 进行色谱纯化, 得到 77mg 无定形固体。

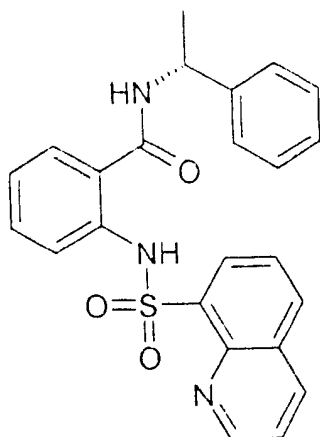
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.31; MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>。

类似于实施例 1 合成实施例 2-11 的标题化合物:

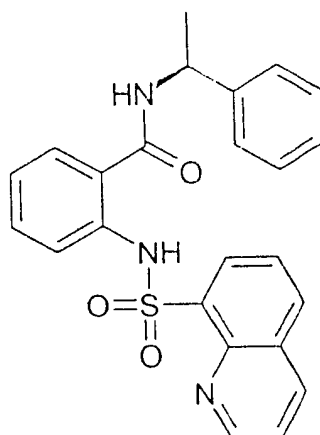
## 实施例 2: (R)-N-(1-苯基丙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



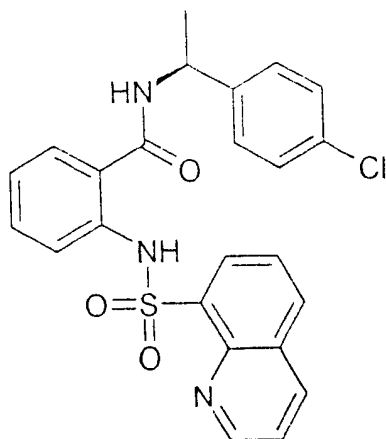
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.31; MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 3: (R)-N-(1-苯基乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

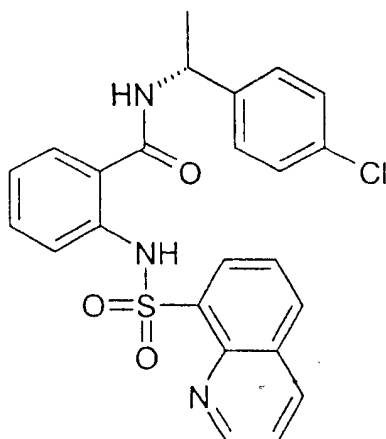
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.25; MS (ES): 432 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 4: (S)-N-(1-苯基乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

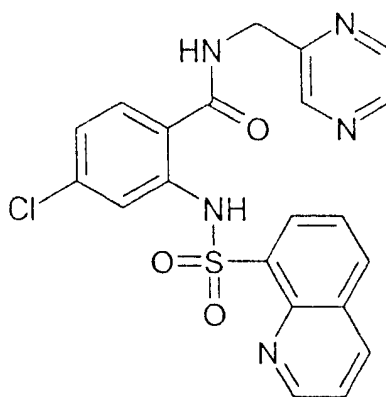
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.25; MS (ES): 432 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 5: (S)-N-[1-(4-氯苯基)-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

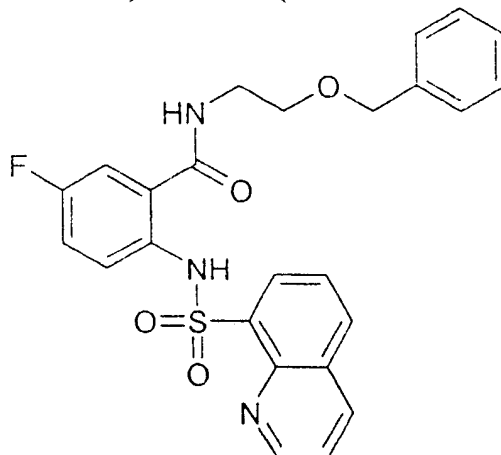
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.23; MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 6: (R)-N-[1-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

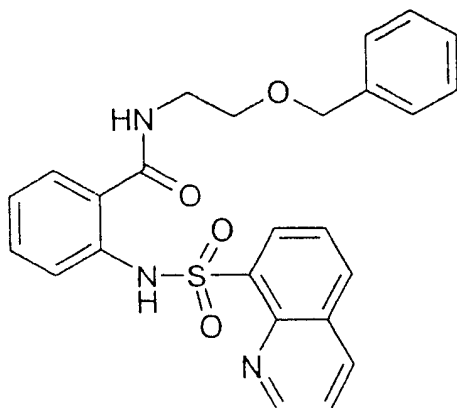
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.23; MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 7: 4-氯-N-吡嗪-2-基甲基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

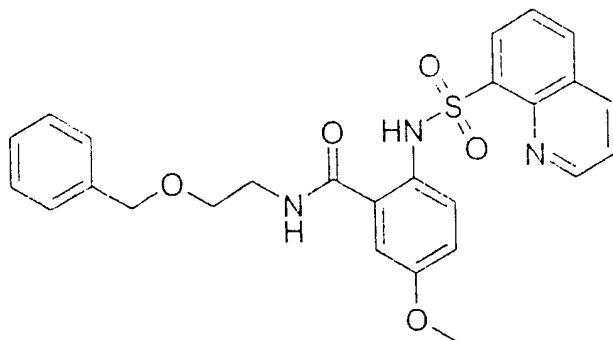
$R_f$  (EA) = 0.10; MS (ES): 454 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 8: N-(2-苄氧基-乙基)-5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

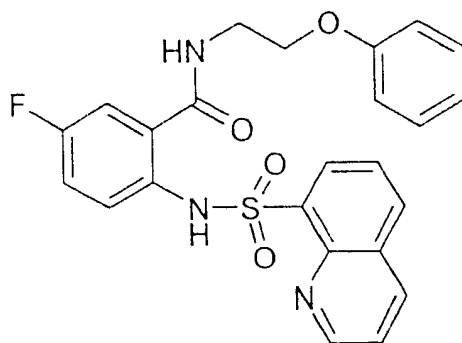
$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.24; MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 9: N-(2-苄氧基-乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

$R_f$  (MTB) = 0.36; MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

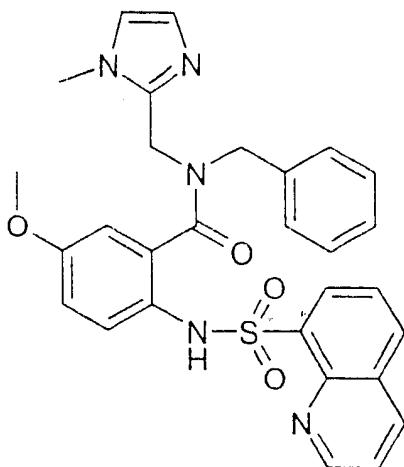
**实施例 10: N-(2-苄氧基-乙基)-5-甲氧基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

MS (ES): 492 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 11: 5-氟-N-(2-苄氧基-乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

$R_f$  (MTB/DIP 1 : 1) = 0.29; MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 12: N-苄基-5-甲氧基-N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



a) 苄基-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-胺

将 19.4g (0.18mol) 苄基胺溶解于 200ml 甲醇中, 加入 10g (0.09mol) 2-甲酰基-1-甲基咪唑、11.4g 氰基硼氢化钠(0.18mol)和 10.9g (0.18mol)冰醋酸后, 室温下搅拌 16 小时。将此溶液浓缩, 在 EA 中回收, 并用碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥, 浓缩并在真空下蒸馏以除去还存在的苄胺。将残余物溶解于乙醚/THF 1:1 中, 并加入氯化氢的饱和乙醚溶液。抽滤出沉淀的盐酸盐(20.5g), 用乙醚洗涤并真空干燥。

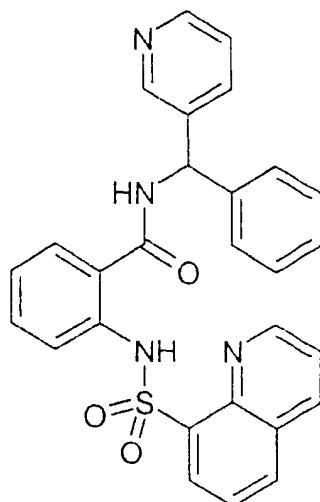
MS (ES): 202 (M+H)<sup>+</sup>

b) N-苄基-5-甲氧基-N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

将 66mg 苄基-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-胺如 1c)所述进行反应得到 78mg 的标题化合物, 为无定形固体。

R<sub>f</sub> (EA) = 0.09; MS (ES): 542 (M+H)<sup>+</sup>

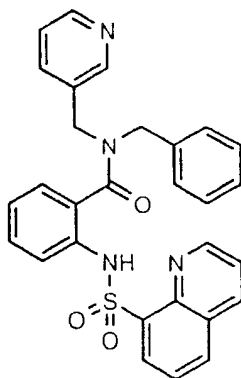
实施例 13: N-(苄基-吡啶-3-基-甲基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



类似于实施例 1, 将 120mg 的苄基吡啶-3-基-甲基胺(Synthesis 1976, 593)与 450mg 的 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯反应, 得到 130mg 的无定形固体。

$R_f$  (EA) = 0.29; MS (ES): 495 (M+H)<sup>+</sup>

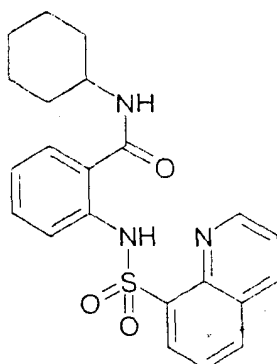
实施例 14: N-苄基-N-(3-吡啶基甲基)胺-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



类似于实施例 1, 将 99mg N-苄基-N-(3-吡啶基甲基)胺(前体 3b)与 87mg 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯反应, 得到 66mg 白色无定形固体。

MS (ES): 509 (M+H)<sup>+</sup>

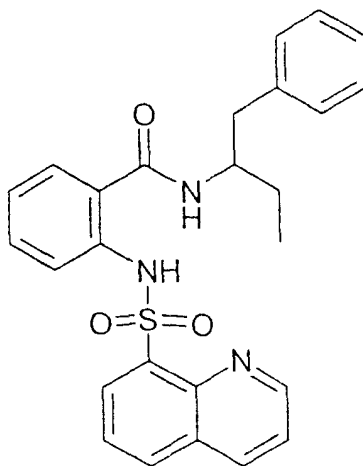


**实施例 15: N-环己基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

类似于实施例 1, 将 50mg 环己基胺与 87mg 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯反应, 得到 59mg 白色无定形固体。

MS (ES): 410 (M+H)<sup>+</sup>

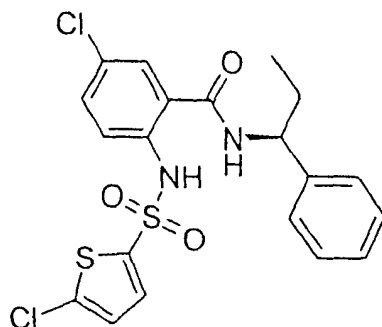
类似于实施例 1 合成实施例 16 至 44 的标题化合物:

**实施例 16: N-(1-苄基-丙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺**

标题化合物由 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯(实施例 1b)和 1-苄基丙基胺(前体 3I)制备。

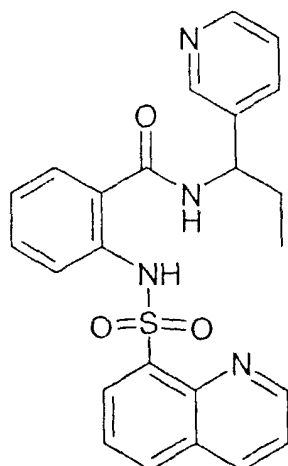
MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 17: (S)-5-氯-2-(5-氯噻吩-2-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



MS (ES): 469 (M+H)<sup>+</sup>

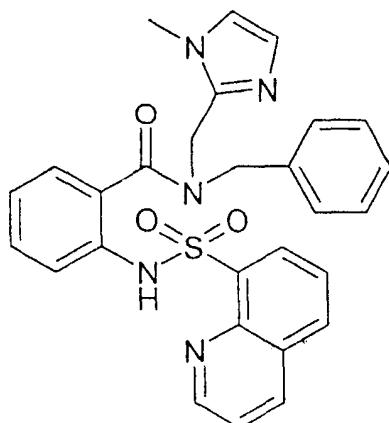
实施例 18: N-(1-吡啶-3-基-丙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



标题化合物由 2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰氯(实施例 1b)和 1-吡啶-3-基丙基胺(前体 3n)制备。

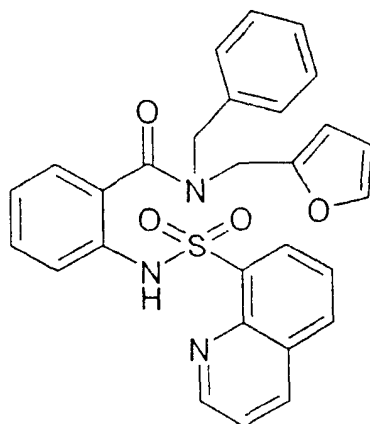
MS (ES): 447 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 19: N-苄基-N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



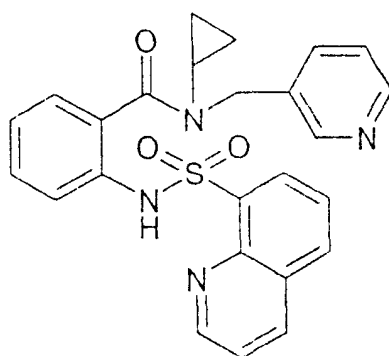
MS (ES): 512 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 20: N-苄基-N-呋喃-2-基甲基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



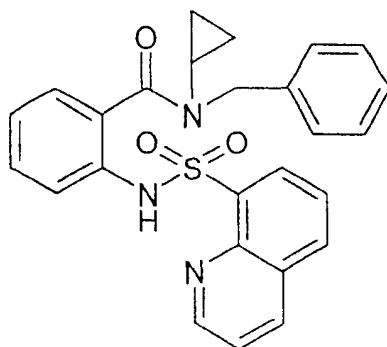
MS (ES): 498 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 21: N-环丙基-N-吡啶-3-基甲基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

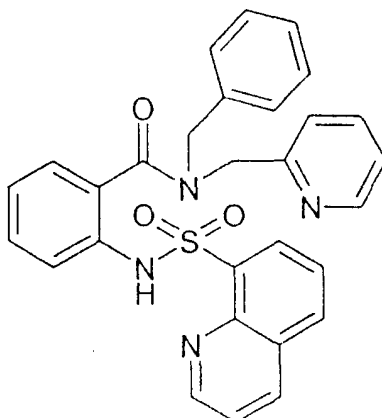


MS (ES): 459 (M+H)<sup>+</sup>

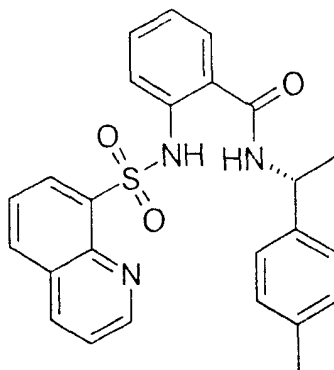
## 实施例 22: N-苄基-N-环丙基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 458 (M+H)<sup>+</sup>

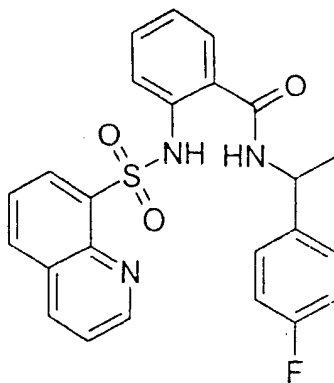
## 实施例 23: N-苄基-N-吡啶-2-基甲基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 509 (M+H)<sup>+</sup>

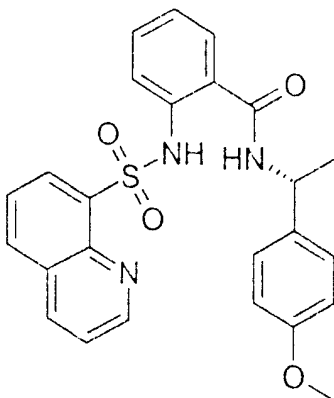
## 实施例 24: (R)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-对-甲苯基-乙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

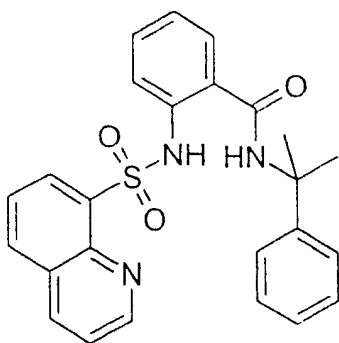
## 实施例 25: N-[1-(4-氟-苯基)-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 450 (M+H)<sup>+</sup>

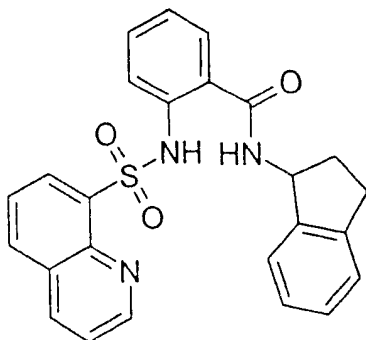
## 实施例 26: (R)-N-[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

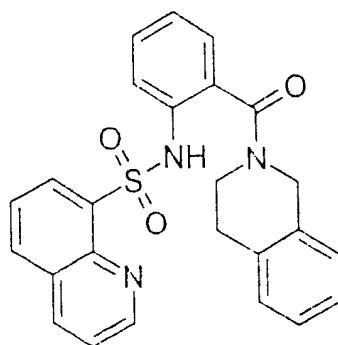
## 实施例 27: N-(1-甲基-1-苯基乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

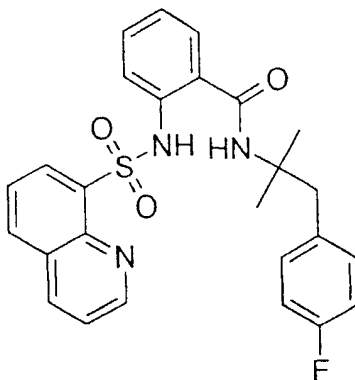
## 实施例 28: N-二氢化茚-1-基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

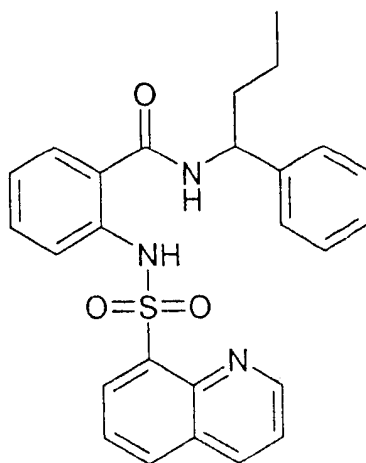
## 实施例 29: N-[2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羰基)-苯基]-喹啉-8-磺酰胺

MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

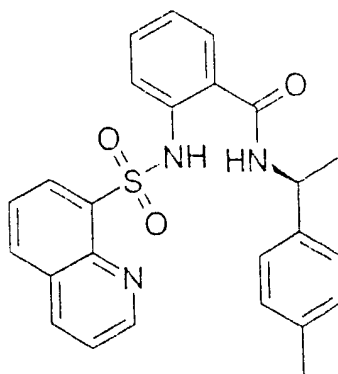
## 实施例 30: N-[2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 478 (M+H)<sup>+</sup>

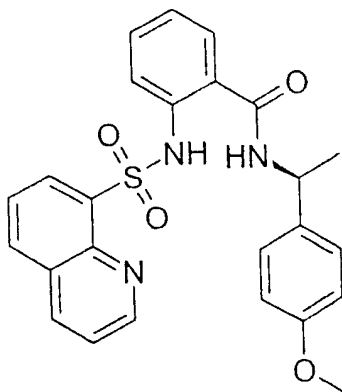
## 实施例 31: N-(1-苯基-丁基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

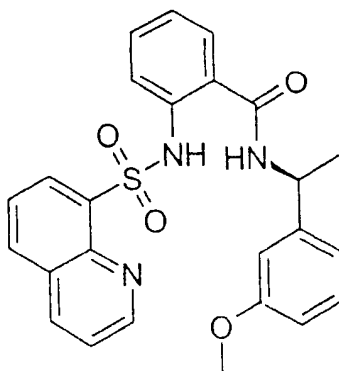
## 实施例 32: (S)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-对-甲苯基-乙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

## 实施例 33: (S)-N-[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

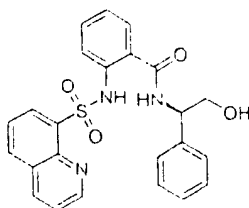
MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 34: (S)-N-[1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



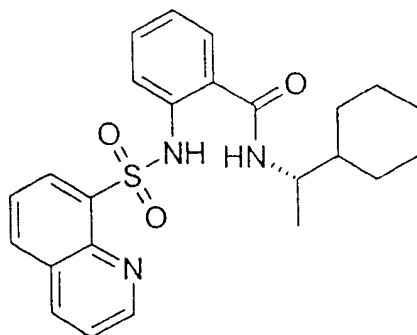
MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 35: (R)-N-(2-羟基-1-苯基乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



MS (ES): 448 (M+H)<sup>+</sup>

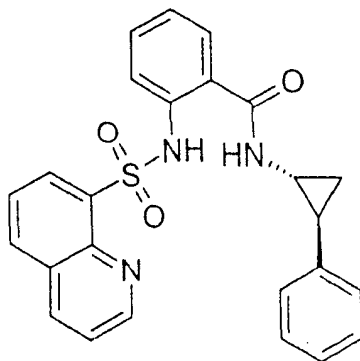
实施例 36: (S)-N-(1-环己基-乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



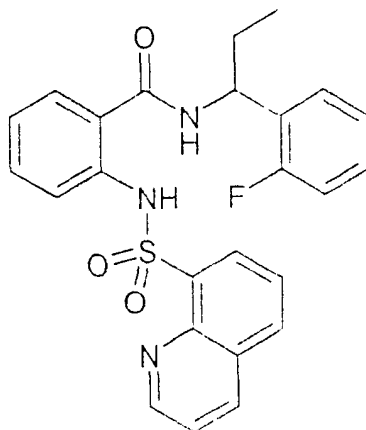
MS (ES): 438 (M+H)<sup>+</sup>



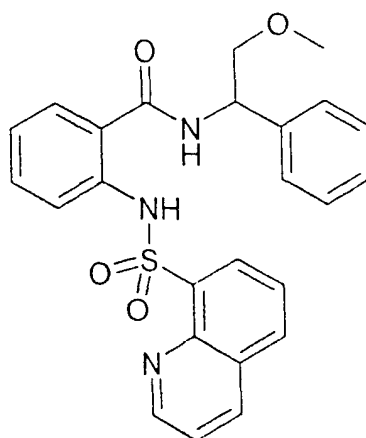
## 实施例 37: N-(2-苯基-环丙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

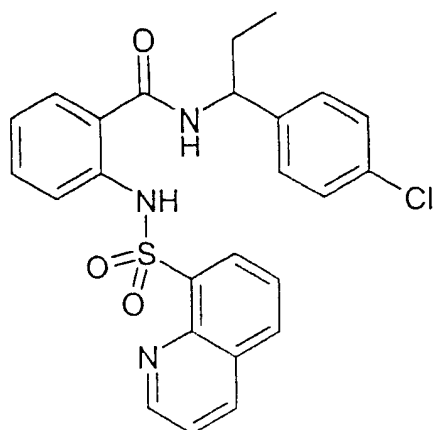
## 实施例 38: N-[1-(2-氟-苯基)-丙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

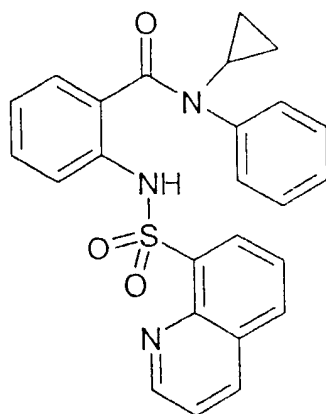
## 实施例 39: N-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

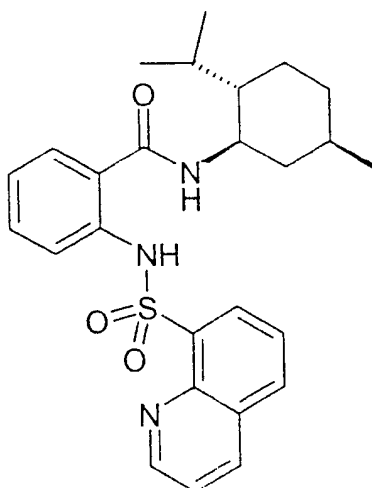
## 实施例 40: N-[1-(4-氯苯基)-丙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

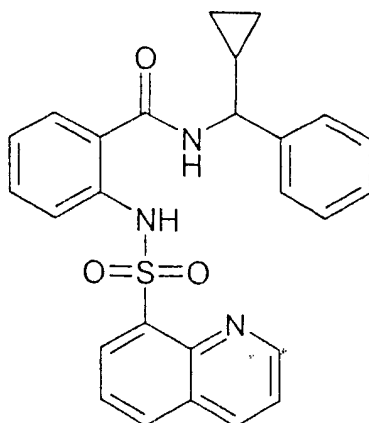
## 实施例 41: N-环丙基-N-苯基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

## 实施例 42: N-(2-异丙基-5-甲基-环己基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

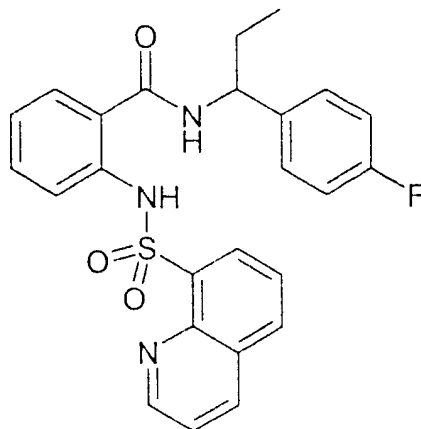
MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 43: N-(环丙基-苯基-甲基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



MS (ES): 458 (M+H)<sup>+</sup>

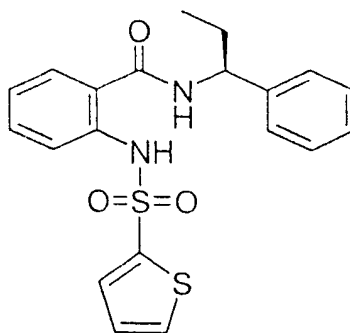
实施例 44: N-[1-(4-氟-苯基)-丙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

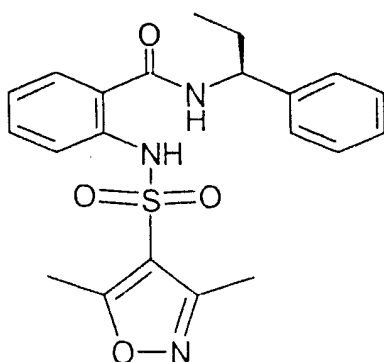
通过总方法 7 由(S)-2-氨基-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺(前体 4b)制备实施例 45 至 51 的标题化合物:

实施例 45: (S)-N-(1-苯基丙基)-2-(噻吩-2-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



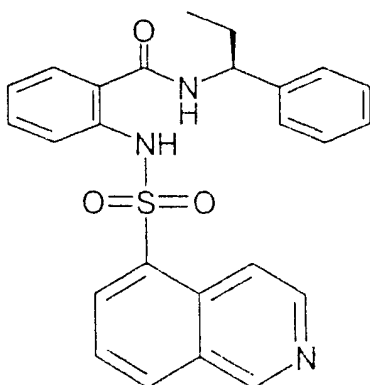
MS (ES): 401 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 46: 2-(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



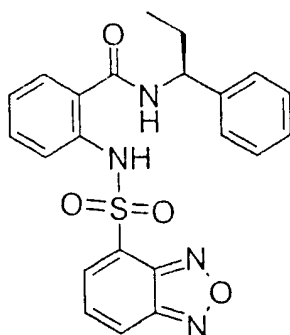
MS (ES): 414 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 47: (S)-2-(异喹啉-5-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



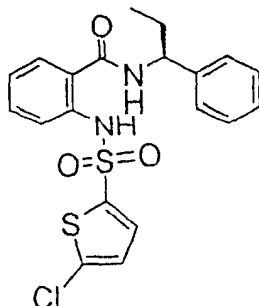
MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 48: 2-(苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

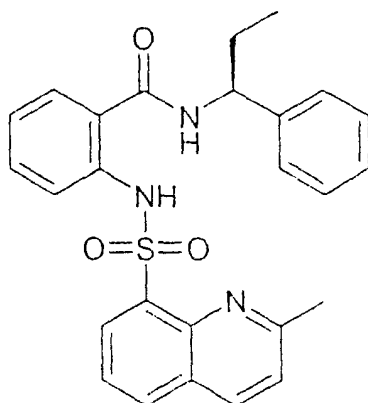


MS (ES): 437 (M+H)<sup>+</sup>

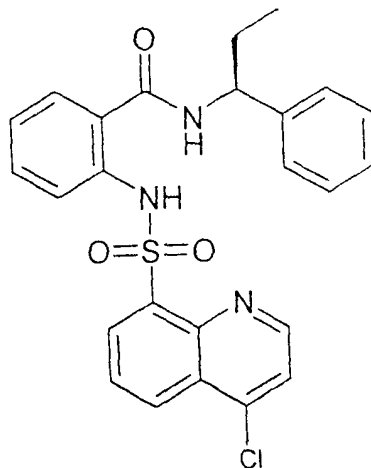
## 实施例 49: 2-(5-氯-噻吩-2-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 435 (M+H)<sup>+</sup>

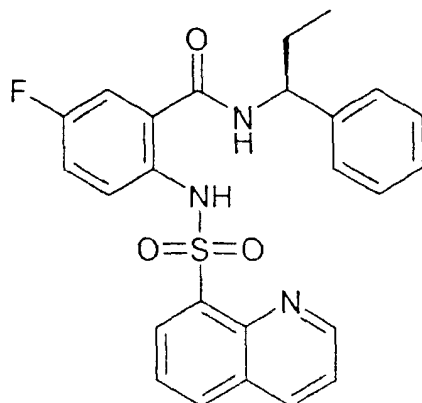
## 实施例 50: 2-(2-甲基-喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

## 实施例 51: (S)-2-(4-氯喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 52: (S)-5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



a) 5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酸

将由 10.0g (64mmol) 5-氟-2-氨基苯甲酸、16.3g (193mmol) 碳酸氢钠和 16.3g 的 8-喹啉磺酰氯在 325ml 水和 325ml 乙酸乙酯中组成的反应混合物在室温下搅拌过夜。分离水相并用 50ml 乙酸乙酯萃取一次。然后，用浓盐酸将该水相酸化并搅拌 2 小时。抽滤出沉淀并真空干燥，得到 19.5g 的 5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酸。

b) 5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

由 5.5g (15.9mmol) 的 5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酸和 2.3g (16.7mmol) 的(S)-苯基丙胺通过总方法 6 获得 5.7g 标题化合物。

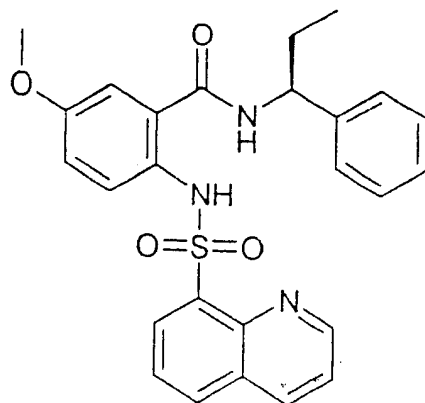
M.p.: 163 °C; MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

(S)-5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺钠盐

将 2ml 浓度为 30% 的甲醇钠溶液加入到 5g 实施例 52 化合物的 120ml 乙酸乙酯溶液中。抽滤出沉淀的钠盐，用 25ml 乙醇重结晶得到 3.3g 标题化合物。

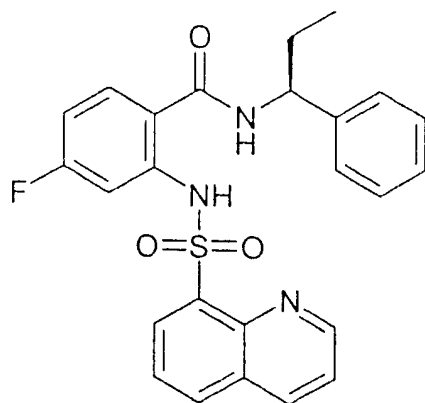
通过总方法 6 由相应的前体 1 和(S)-苯基丙胺制备实施例 53-58 的标题化合物:

实施例 53: (S)-5-甲氧基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



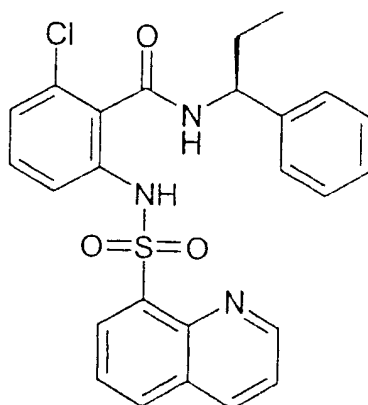
MS (ES): 476 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 54: (S)-4-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



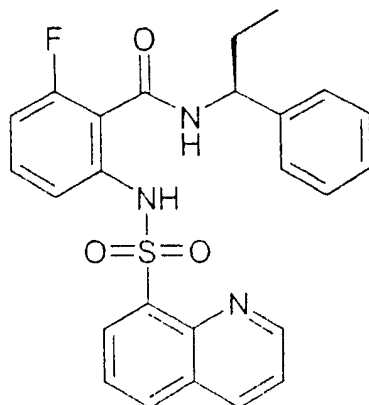
MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 55: (S)-6-氯-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

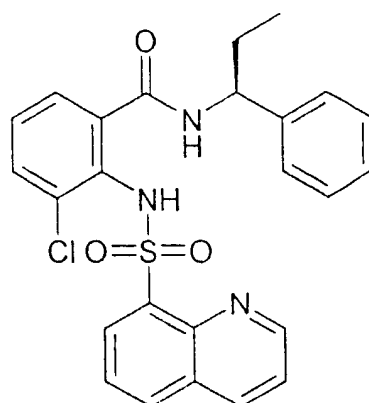


MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

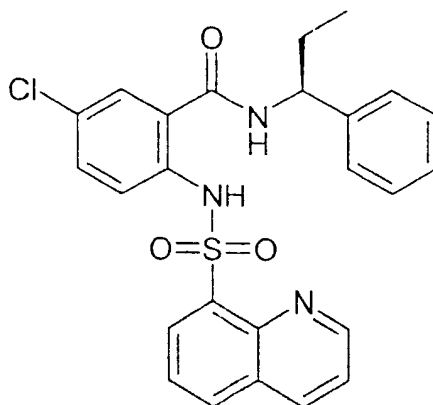
## 实施例 56: (S)-6-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

## 实施例 57: (S)-3-氯-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

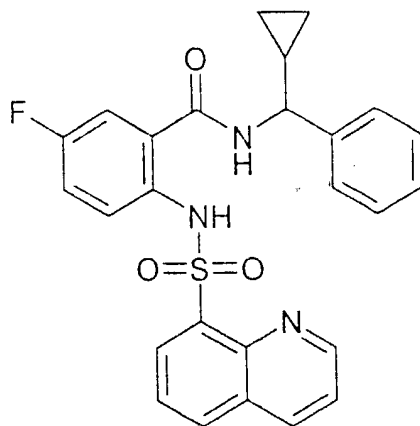
## 实施例 58: (S)-5-氯-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>



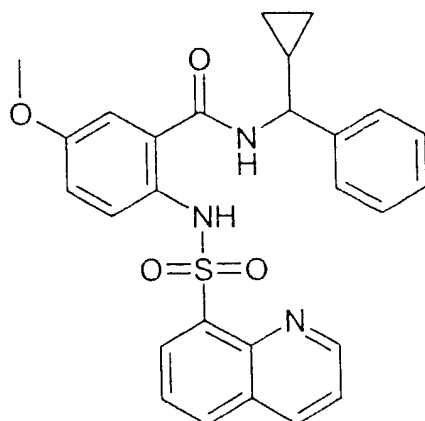
通过总方法 6 由相应的前体 1 和  $\alpha$ -环丙基苄基胺(前体 3o)制备实施例 59-60 的标题化合物:

实施例 59: N-(环丙基苄基甲基)-5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)苯甲酰胺



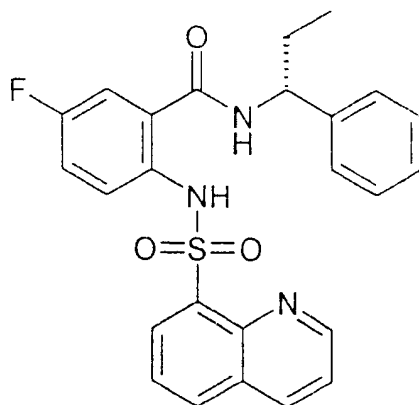
MS (ES): 476 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 60: N-(环丙基苄基甲基)-5-甲氧基-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)苯甲酰胺



MS (ES): 488 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 61: (R)-5-氟-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺

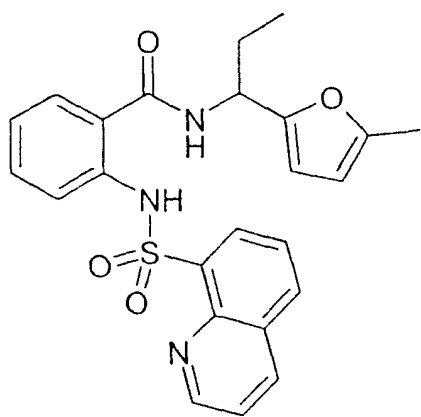


该标题化合物类似于实施例 52 由(R)-苯基丙胺制备。

MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

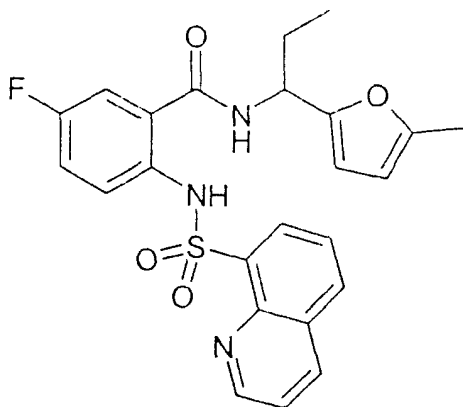
通过总方法 5 由相应的前体 1 和 1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基胺(前体 3r) 制备实施例 62-63 的标题化合物:

实施例 62: N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



MS (ES): 450 (M+H)<sup>+</sup>

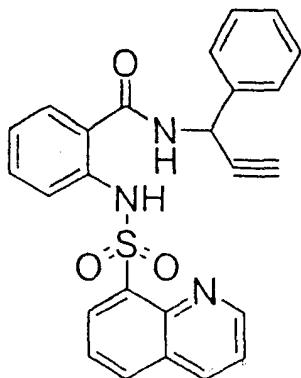
实施例 63: 5-氟-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



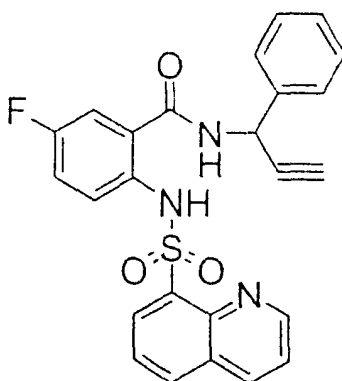
MS (ES): 468 (M+H)<sup>+</sup>

通过总方法 5 由相应的前体 1 和 1-苯基丙-2-炔基胺(前体 3s) 制备实施例 64-66 的标题化合物:

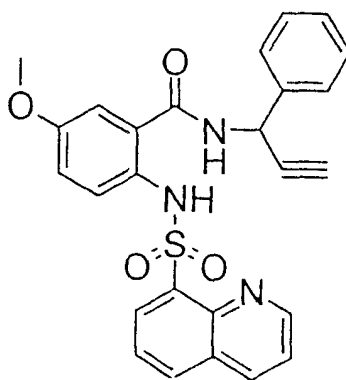
## 实施例 64: N-(1-苯基丙-2-炔基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 442 (M+H)<sup>+</sup>

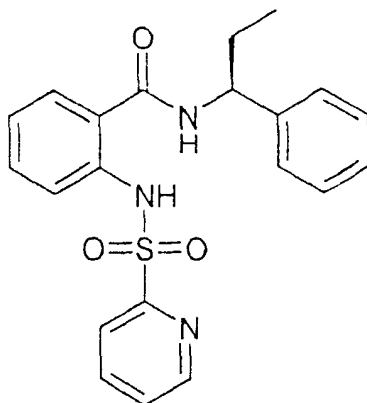
## 实施例 65: 5-氟-N-(1-苯基丙-2-炔基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

## 实施例 66: 5-甲氧基-N-(1-苯基丙-2-炔基)-2-(喹啉-8-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

MS (ES): 472 (M+H)<sup>+</sup>

## 实施例 67: N-(1-苯基丙基)-2-(吡啶-2-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

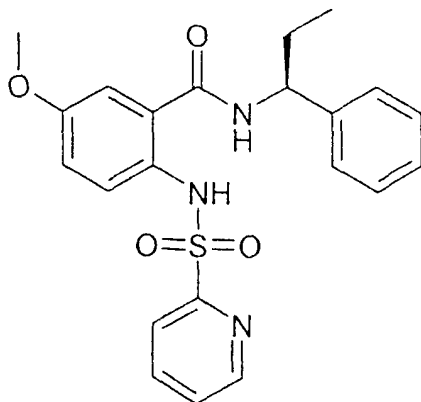


a) 吡啶-2-磺酰氯(类似于 J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393)。将 60.4mmol 的 2-巯基吡啶溶于 100ml 盐酸(20%)并冷却至 2-5℃。然后,向溶液中通入氯气 30 分钟,同时保持温度不超过 5℃。然后,再加入 50ml 水。将水相用乙醚萃取(3x100ml),用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。收率: 4.52g (42%)。

b) 通过总方法 7, 由 100mg 的(S)-2-氨基-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺和 70mg 的吡啶-2-磺酰氯, 得到 11mg 的 N-(1-苯基丙基)-2-(吡啶-2-磺酰基氨基)-苯甲酰胺, 为白色固体。

MS (ES): 396 (M+H)<sup>+</sup>

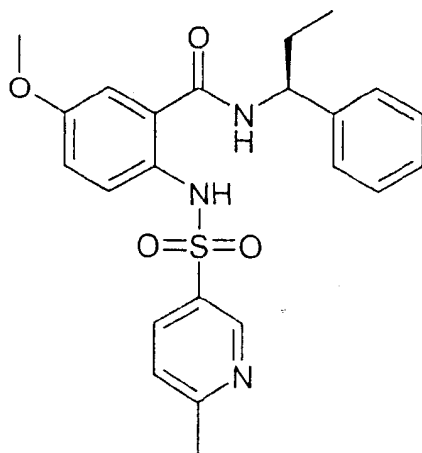
实施例 68: 5-甲氧基-N-(1-苯基丙基)-2-(吡啶-2-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



通过总方法 7, 由 100mg (S)-2-氨基-5-甲氧基-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺和 62mg 吡啶-2-磺酰氯得到 30mg 标题化合物, 为白色固体。

MS (ES): 426 (M+H)<sup>+</sup>

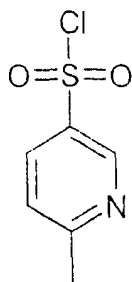
实施例 69: 5-甲氧基-2-(6-甲基吡啶-3-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺



a) 6-甲基吡啶-3-磺酸(类似于 J. Amer. Chem. Soc. 65, 1943, 2233-2236)。

在冰浴冷却的同时,将 0.1mol 的 2-甲基吡啶在 10 分钟内滴加到 0.408mol 发烟硫酸(20%的游离三氧化硫)中。然后,加入 0.843mmol 的硫酸汞,将此混合物在 230℃下搅拌 24 小时。然后真空蒸馏除去硫酸。通过加入 200ml 乙腈使产物沉淀。将其抽滤,用少量乙腈洗涤并在 100℃下干燥。收率: 8.16g (48%)。

b) 6-甲基吡啶-3-磺酰氯(类似于 J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389-393)

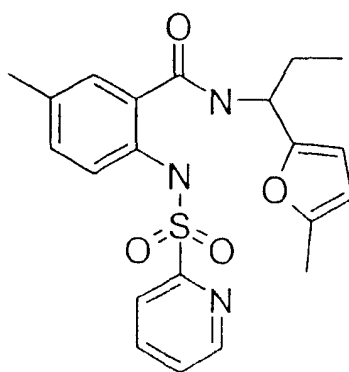


将 47.1mmol 6-甲基吡啶-3-磺酸和 56.5mmol 五氯化磷的混合物悬浮于 80ml 磷酰氯中,并在 120℃下搅拌 24 小时。将此溶液真空浓缩,并在冷却的同时小心地加入水。然后,用乙醚(3x100ml)萃取水相,干燥(硫酸钠)并浓缩。收率: 0.6g (7%)。

c) 通过总方法 7, 由 445mg 的(S)-2-氨基-5-甲氧基-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺和 300mg 的 6-甲基吡啶-3-磺酰氯制得 67mg 的 5-甲氧基-2-(6-甲基吡啶-3-磺酰基氨基)-N-(1-苯基丙基)-苯甲酰胺, 为白色固体。

MS (ES): 440 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 70: 5-甲基-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-2-(吡啶-2-磺酰基氨基)-苯甲酰胺



a) 5-甲基-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-2-硝基苯甲酰胺

将 2g (10mmol) 的 2-硝基-5-甲基苯甲酰氯和 1.39g (10mmol) 的 1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基胺(前体 3r) 一起与 1.3ml DIPEA 在 20ml 二氯甲烷中于室温下反应 18 小时。将混合物用二氯甲烷稀释、洗涤, 用硫酸钠干燥并通过硅胶色谱纯化。得到 1.14g (3.8mmol) 淡黄色固体。

b) 2-氨基-5-甲基-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-苯甲酰胺

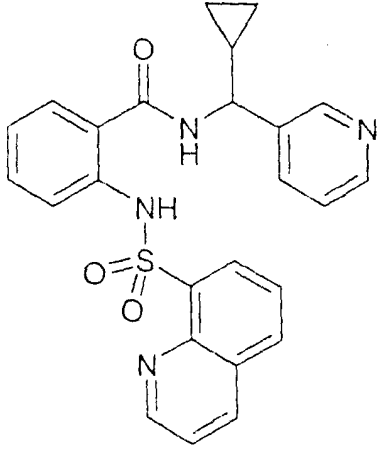
将 1.14g (3.8mmol) 的 5-甲基-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-2-硝基苯甲酰胺(见 a) 溶解于 20ml 甲醇中并用 1g 钯碳(10%) 在常压、室温下氢化。过滤并浓缩得到 0.9g (3.3mmol) 固体。

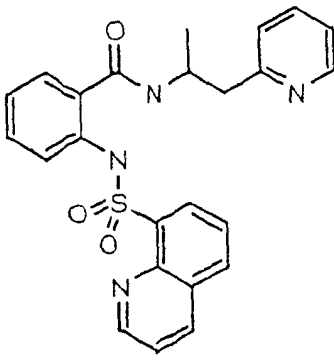
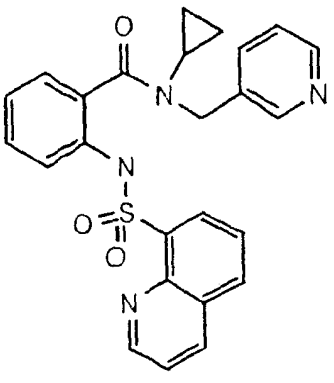
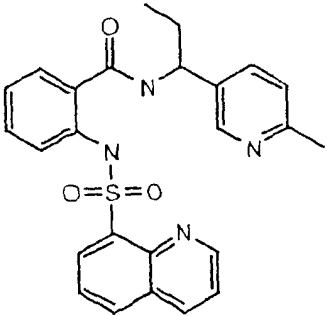
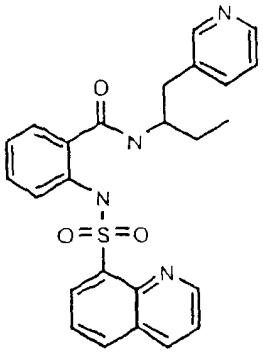
c) 5-甲基-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-2-(吡啶-2-磺酰基氨基)-苯甲酰胺

将 100mg (0.37mmol) 2-氨基-5-甲基-N-[1-(5-甲基咪喃-2-基)-丙基]-苯甲酰胺(见 b) 和 117mg (0.66mmol) 2-吡啶磺酰氯盐酸盐溶于 1ml 吡啶中,

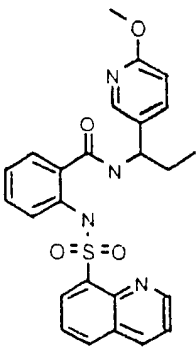
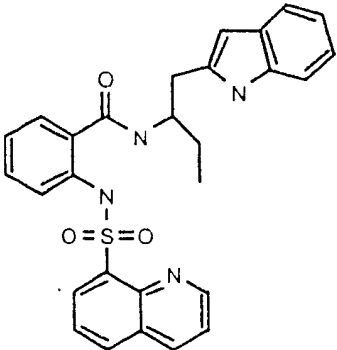
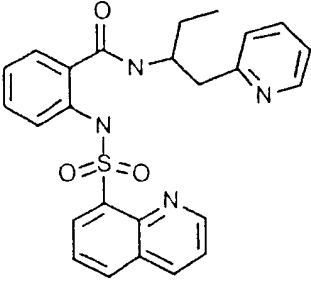
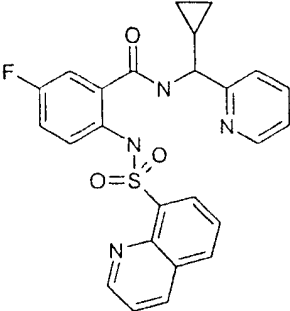
并在室温下反应 18 小时。将反应混合物浓缩并通过制备型 HPLC 分离，冻干后得到三氟乙酸盐形式的实施例 70 的化合物(61mg, 0.12mmol)。

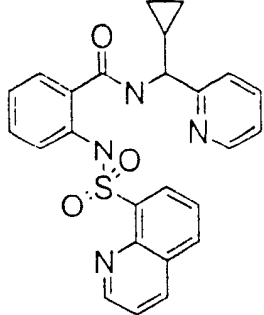
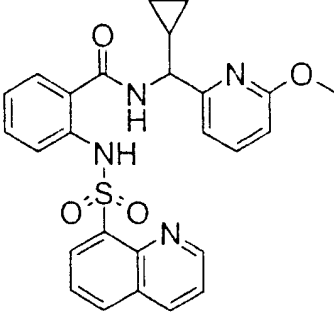
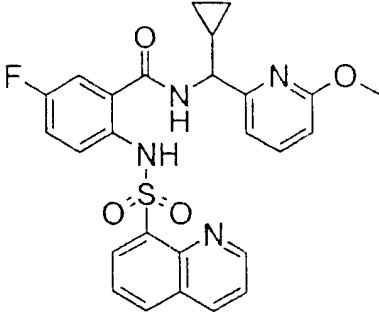
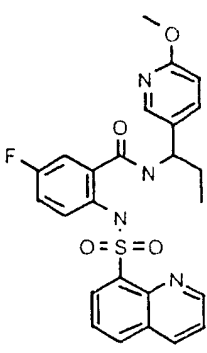
用类似于上述实施例的方法，还获得了下列化合物：

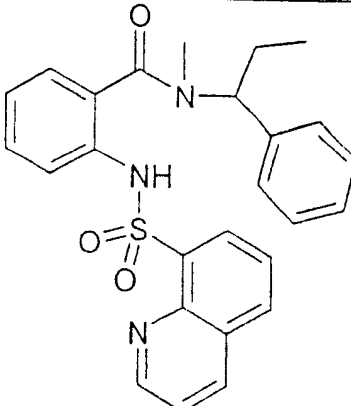
实施例	结构	质量 (ES)
71		459 (M+1)

72		447 (M+1)
73		459 (M+1)
74		461 (M+1)
75		461 (M+1)



76		477(M+1)
77		499 (M+1)
78		461 (M+1)
79		477 (M+1)

80		459 (M+1)
81		489 (M+1)
82		507 (M+1)
83		495 (M+1)

84	 <chem>CCN(C1=CC=CC=C1)C(=O)NC2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C3=CC=C4C(=N)C=CC34</chem>	460 (M+1)
----	--	-----------