



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102093320 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 28

(21) 申请号 200910200156. 3

C07D 213/73(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 12. 09

C07D 213/42(2006. 01)

(73) 专利权人 扬子江药业集团上海海尼药业有限公司

A61K 31/167(2006. 01)

地址 201318 上海市浦东新区沪南公路 3999 号

C07C 311/18(2006. 01)

A61K 31/341(2006. 01)

A61K 31/4409(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

(72) 发明人 谢雨礼 李成 杨琼峰 苏红 唐开勇

A61P 9/12(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司 31213

(56) 对比文件

代理人 王巍

JP 特开 2007-126454 A, 2007. 05. 24, 权利要求第 1-24 项, 说明书摘要.

WO 2009035949 A2, 2009. 03. 19, 权利要求第 1-99 项.

CN 101516838 A, 2009. 08. 26, 权利要求第 1-32 项.

(51) Int. Cl.

C07D 307/66(2006. 01)

C07D 295/26(2006. 01)

A61K 31/5375(2006. 01)

C07C 311/17(2006. 01)

C07C 303/38(2006. 01)

审查员 吴洪雨

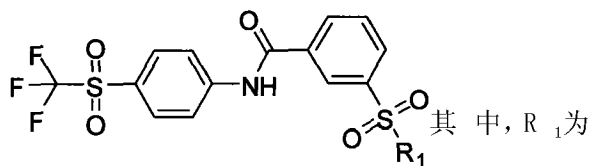
权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种可溶性环氧化物水解酶抑制剂

(57) 摘要

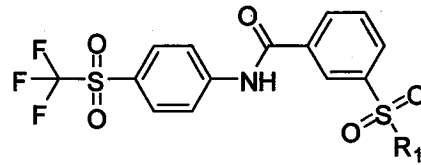
本发明提供一种可溶性环氧化物水解酶抑制剂, 具有下列结构式 I:



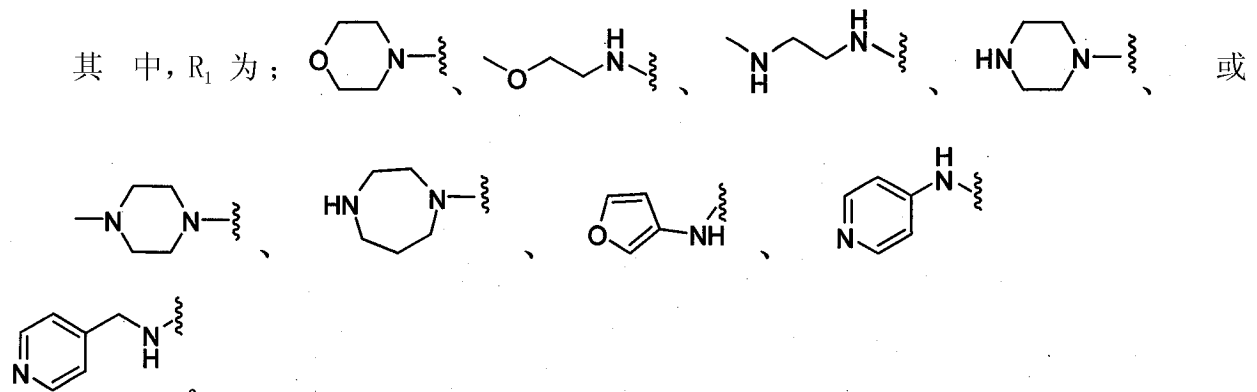
I

N-R₂, R₂和 R₃分别为氢、C₁-C₄的烷基、芳香环、芳香杂环、或者与芳香环或芳香杂环联接的 C₁-C₄的烷基; R₂也可以和 R₃连接成环, 此时, R₁为含有 1 个氮原子或 1 个氧原子的五元、六元或七元杂环, 氮原子可以直接与氢连接, 也可以与 C₁-C₄的烷基连接。麻醉状态与非麻醉状态下大鼠实验组结果表明, 本发明抑制剂均有一定的降压作用, 可用于制备预防与治疗心血管疾病药物, 有广阔的临床应用前景。本发明提供了制备方法。

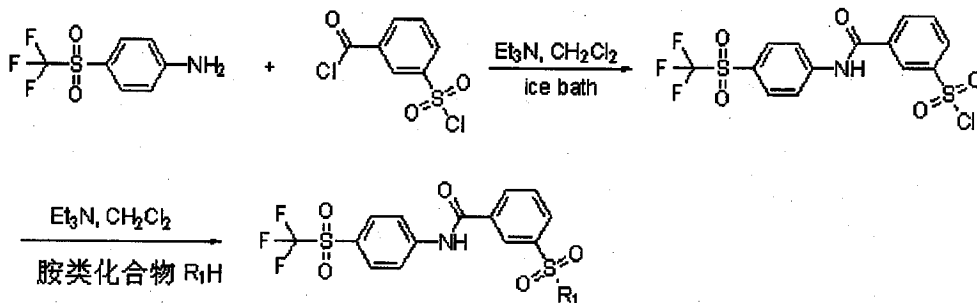
1. 一种可溶性环氧化物水解酶抑制剂,其特征在于所述可溶性环氧化物水解酶抑制剂具有下列结构式 I:



I



2. 一种如权利要求 1 所述可溶性环氧化物水解酶抑制剂的制备方法,其特征在于该方法包括下列步骤:



其中 R_1 如权利要求 1 所述定义;

(1) 将 3-氯磺酰苯甲酰氯加入干燥的二氯甲烷中,冰浴进行搅拌,再依次加入三乙胺和 4-三氟甲基磺酰苯胺,室温搅拌过夜,得粗品;

其中,3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol,加入的干燥二氯甲烷为 10 ~ 20mL;

(2) 取上步反应所得粗品,加入到二氯甲烷,再依次加入三乙胺,胺类化合物 R_1H ,室温继续反应,旋蒸除去溶剂;

(3) 取上步除去溶剂得到产品用硅胶柱层析纯化,得到纯化产品。

3. 根据权利要求 2 的方法,其特征在于步骤 (1) 所述当 3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,加入的干燥二氯甲烷为 15mL。

4. 根据权利要求 2 的方法,其特征在于步骤 (1) 冰浴的温度为 $-20 \sim 0^\circ\text{C}$;3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,所加入的三乙胺的量为 1 ~ 1.2 倍当量;3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol

时,所需的 4- 三氟甲基磺酰苯胺的当量为 0.8 ~ 1.0 倍当量。

5. 根据权利要求 4 的方法,其特征在于步骤 (1) 冰浴的温度为 -10°C ;3- 氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,所加入的三乙胺的量为 1.1 倍当量;3- 氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,所需的 4- 三氟甲基磺酰苯胺的当量为 0.9 倍当量。

6. 根据权利要求 2 的方法,其特征在于步骤 (2) 中,当所取上步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的二氯甲烷为 8 ~ 15mL;当所取上步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的三乙胺为 1.0 ~ 1.5mmol;当所取上一步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的胺类化合物 R_1H 为 0.8 ~ 1.2mmol;室温继续反应时间为 1 ~ 5h。

7. 根据权利要求 6 的方法,其特征在于步骤 (2) 中,当所取上步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的二氯甲烷为 10mL;当所取上步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的三乙胺为 1.3mmol;当所取上一步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的胺类化合物 R_1H 为 1.0mmol,室温继续反应时间为 3h。

8. 根据权利要求 2 的方法,其特征在于步骤 (3) 硅胶柱层析纯化产物的洗脱剂为 PE 和 EA, PE 和 EA 的配比为 3 : 1v/v。

9. 一种如权利要求 1 所述可溶性环氧化物水解酶抑制剂在制备预防与治疗心血管疾病药物中的应用。

10. 根据权利要求 9 的应用,其特征在于所述药物为含有权利要求 1 可溶性环氧化物水解酶抑制剂及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体制成的药物组合物。

一种可溶性环氧化物水解酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂,具体涉及一种可溶性环氧化物水解酶抑制剂。

背景技术

[0002] 心血管疾病的发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居第一。药物治疗是成功防治心血管疾病综合措施中极其重要的组成部分。心血管药物品种之多,销售市场之大,均居世界药品之首。然而,现有药物的副作用和不良反应日显突出,开发新的药物,特别是基于新作用机制的安全有效的创新药物,仍是制药业的重点发展领域。

[0003] 可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 在哺乳动物组织中广泛存在,在体内脂质环氧化合物的代谢中扮演重要角色,主要负责环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs) 的降解。EETs 是一类具有强大生物活性的内生性脂质环氧化合物,作为内皮衍生的超级化因子的主要成分,具有调节离子运转和基因表达、扩张血管、抗炎及促纤溶等强大的心血管效应和抗炎作用。EETs 在细胞内半衰期较短,主要经 sEH 迅速催化水解为相应的生物活性较弱的二醇化合物。抑制 sEH 减少 EETs 的水解,从而增加其在细胞中的浓度和心血管调节功能,sEH 抑制剂因此成为缓解和治疗高血压、终末器官损伤、心肌肥厚等多种心血管疾病以及抗炎镇痛的潜在手段。有关研究表明,EETs 在血管、肾脏和心脏水平扩张血管,调节血压。为抑制 sEH 治疗高血压提供了进一步的依据。抑制 sEH 对心血管疾病相关的终末器官损伤具有保护作用。sEH 抑制剂通过阻断核因子 kappaB 的激活起到预防和治疗心肌肥厚的作用,从而有效防止心肌肥厚相关的心率失常的发生。Seubert 等发现与正常小鼠比较,sEH 基因剔除小鼠心肌保护性 EETs 的利用率增加,缺血 / 再灌注损伤后的心肌功能提高,心肌梗死的形成减少,为 sEH 抑制剂治疗缺血 / 再灌注损伤提供了有力根据。另外,在多种动物模型中的研究发现,sEH 抑制剂具有显著的抗炎镇痛作用,联合用药还能增加非甾体抗炎药物的镇痛效果。最新研究表明 EETs 还有重要的非心血管功能,具有调节脂肪和糖代谢的作用,增加胰岛素灵敏度,sEH 抑制剂从而也成为糖尿病等代谢性疾病领域中关注的热点。

[0004] sEH 抑制剂与现有心血管药物比较,有其独特的优点:1) 化合物通过抑制代谢水解酶,增加内源性生物活性物质 EETs 的浓度达到治疗作用,不直接干扰人体生理过程,从而毒副作用较小;2) EETs 的生物作用广泛,可同时预防和治疗多种心血管相关的症状,不是单一改善某一治疗指标,从而可以全面降低有关疾病的发病率和死亡率;3) 新开发的安全有效的 sEH 抑制剂还可应用于风湿性关节炎,糖尿病等其他重大疾病的治疗。辉瑞、诺华和德国 Boehringer Ingelheim 等世界制药巨头近期推出一系列专利化合物,但大多还在临床前研究阶段。目前只有美国公司 Arete 开发的治疗高血压和糖尿病的小分子 sEH 抑制剂 AR9281 已进入二期临床试验,一旦开发成功,预期将会成为一个重磅炸弹药物。目前已有的小分子 sEH 抑制剂大多是 1,3 位取代的烷基脲类化合物。这类化合物体外对 sEH 的抑制活性较高,半抑制率可达到纳摩尔范围,在动物模型上也表现出显著的疗效。然而,脲类官能团内在的物理性质决定这类化合物的水溶性差,生物利用度低,极大地限制了其成药性和

临床应用。寻找非脲类分子已成为开发新一代 sEH 抑制剂的主要方向。

发明内容

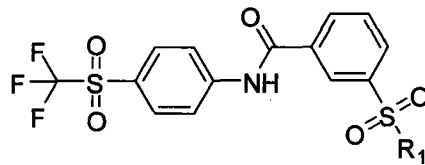
[0005] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,寻找新的非脲类分子骨架,开发出成药性高的更优的 sEH 抑制剂。

[0006] 本发明以 sEH 为靶点,运用国际创新药物研究模式“高通量筛选-先导化合物的发现-先导化合物的优化-临床候选化合物的筛选”,发现水溶性好,低毒和活性高的,成药性优于现有化合物的 sEH 抑制剂。

[0007] 本发明提供了一种可溶性环氧化物水解酶抑制剂。

[0008] 本发明的化合物具有下列结构式 I:

[0009]



I

[0010] 其中, R_1 可以为 $N-R_2R_3$, R_2 和 R_3 分别为氢、 C_1-C_4 的烷基、芳香环、芳香杂环、或者与芳香环或芳香杂环联接的 C_1-C_4 的烷基;

[0011] R_2 可以和 R_3 连接成环,此时, R_1 为含有 1~2 个氮原子和 / 或 1 个氧原子的五元、六元或七元杂环,氮原子可以直接与氢连接,也可以与 C_1-C_4 的烷基连接。

[0012] 本发明的化合物式 I 包括其立体异构体、水合物或药学上可接受的盐,其中 R_1 为 N-甲基氨基乙基、3-咪唑基、4-吡啶基或 4-吡啶甲基。

化合物	R ₁
1a	
1b	
1c	
1d	
[0013] 1e	
1f	
1g	
1h	
1i	

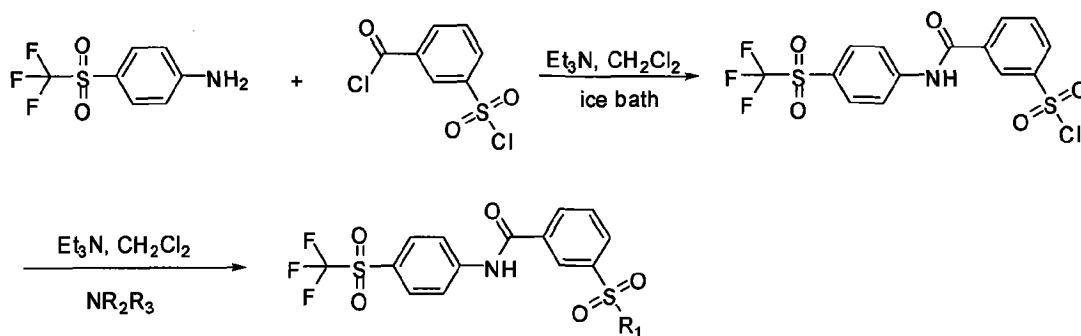
[0014] 表 1 本发明化合物

[0015] 本发明以芳香苯环为骨架,在其 1,3 位分别有磺酰胺和苯酰胺两个取代基,其结构改造:磺酰胺中的吗啡啉结构可以被其他氧氮杂环、氮氮杂环,其他一二级脂肪氨基等取代基所取代。其合成路线短,合成工艺简单,反应条件温和,反应收率高。苯酰胺中的苯氨基可以用一系列氨基包括取代的芳香氨、脂肪氨等所替代。文献报道脲或酰胺中的 NH 是重用的药效基团,它与 sEH 中有关氨基酸残留基形成氢键,影响化合物与酶的亲和力。因此,本发明结构改造主要选用取代的一级氨,以保证酰胺中的氮上保留一个氢原子。

[0016] 本发明的另一目的是提供了上述可溶性环氧化物水解酶抑制剂的制备方法。

[0017] 该抑制剂的制备方法包括下列步骤:

[0018]



[0019] (1) 将 3-氯磺酰苯甲酰氯加入干燥的二氯甲烷中,冰浴进行搅拌,再依次加入三乙胺和 4-三氟甲基磺酰苯胺,室温搅拌过夜,得粗品;

[0020] 其中,当 3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,加入的干燥二氯甲烷为 10 ~ 20mL,优选为 15mL;

[0021] 冰浴的温度为 -20 ~ 0°C,优选为 -10°C;

[0022] 3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,所加入的三乙胺的量为 1 ~ 1.2 倍当量,优选 1.1 倍当量;即 1.2mmol;

[0023] 3-氯磺酰苯甲酰氯为 11mmol 时,所需的 4-三氟甲基磺酰苯胺的当量为 0.8 ~ 1.0 倍当量,即 0.9 ~ 1.1mmol,优选为 0.9 倍当量,即 1.0mmol。

[0024] (2) 取上步反应所得粗品,加入到二氯甲烷,再依次加入三乙胺,胺类化合物,室温继续反应,旋蒸除去溶剂;所述胺类化合物为吗啡啉、2-甲氧基乙基氨、N¹-甲基乙基-1,2-二胺、哌嗪、N-甲基哌嗪、1-甲基二氮杂卓、3-氨基咪唑、4-氨基吡啶、3-咪唑氨基、4-吡啶氨基或吡啶 4-甲基氨基;

[0025] 其中,当所取上一步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的二氯甲烷为 8 ~ 15mL,优选为 10mL;

[0026] 当所取上步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的三乙胺为 1.0 ~ 1.5mmol,优选为 1.3mmol;

[0027] 当所取上一步反应所得粗品为 2mL 时,所需加入的胺类化合物为 0.8 ~ 1.2mmol,优选为 1.0mmol;室温继续反应时间为 1 ~ 5h,优选为 3h;

[0028] (3) 取上步除去溶剂得到产品用硅胶柱层析纯化,得到纯化产品。

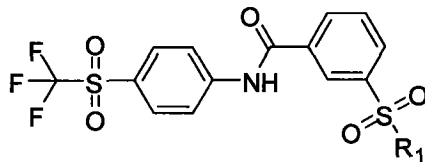
[0029] 硅胶柱层析纯化产物的洗脱剂 PE(石油醚)和 EA(乙酸乙酯),PE 和 EA 的配比为 3 : 1v/v。

[0030] 本发明的又一目的是提供了上述可溶性环氧化物水解酶抑制剂在制备预防与治疗心血管疾病药物中的应用。

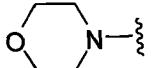
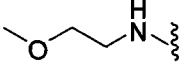
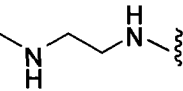
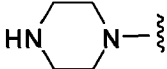
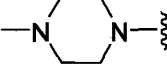
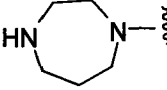
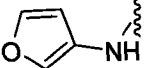
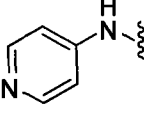
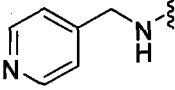
[0031] 本发明的药物为含有通式 I 化合物及其立体异构体、水合物或药学上可接受的盐与药学上可接受的载体制成的药物组合物。

[0032] 本发明检测了下列化合物对 sEH 的抑制活性:

[0033]



[0034]

化合物	R ₁	IC ₅₀ (nM)
1a		3.0
1b		22.0
1c		45
1d		10
1e		96
1f		100
1g		6.8
1h		72
1i		36

[0035] 表 2 部分化合物对 sEH 的抑制活性

[0036] 结果显示部分化合物对 sEH 的抑制 IC₅₀ 为 nM 水平 (表 2), 证明这一系列化合物为 sEH 的抑制剂; 根据 sEH 的生理作用, 可以推测这些化合物可用于治疗心血管疾病, 肾脏和心脏水平扩张血管, 调节血压, 对心血管疾病相关的终末器官损伤具有保护作用。在预防与治疗心血管疾病, 尤其治疗高血压方面有广阔的应用前景。

[0037] 经过初步的类药性研究, 本发明人选取化合物 1a (表 1) 进一步研究其降压作用。药理实验结果如下:

[0038] 1、安全性试验

[0039] 取体重 20±2g 的小鼠 20 只, 雌雄各半, 按 0.8mg/20g 灌胃化合物 1, (浓度为 25mg/ml 的混悬液), 连续观察 14 天内动物的死亡情况, 结果, 14 天内, 所有动物进食活动正常, 没有死亡, 认定其口服化合物的 LD₅₀ > 5g/mg, 属于实际无毒。

[0040] 2、急性降压结果:

[0041] 分别观察化合物对麻醉与非麻醉状态大鼠的降压作用。

[0042] 2.1、对非麻醉状态大鼠的急性降压作用

[0043] 取健康 wistar 大鼠 45 只, 雌雄兼用, 体重为 180 ~ 220g, 随机分三组, 每组 15 只。第一组: 腹腔注射生理盐水; 第二组: 腹腔注射测试化合物; 第三组: 腹腔注射阳性对照化合物 (硝酸甘油)。给药剂量均为 500 μg/kg, 试验药均配成 1mg/1ml 的溶液)。分别将三组大鼠装入鼠用尾动脉血压仪, 待其血压稳定后给药, 60 分钟后测定血压及心率。结果见表

3:

[0044] 表 3 化合物 1a 对非麻醉状态大鼠的急性降压结果 (500 μ g/kg)

项目	血压平均值 mmHg	心率平均值 次/分
正常值	131.83 \pm 9.01	402 \pm 37
化合物 1a	119.80 \pm 9.21	403 \pm 40
硝酸甘油	120.40 \pm 9.31	388 \pm 43

[0046] 2.2、对麻醉状态大鼠的急性降压作用

[0047] 取健康 wistar 大鼠 70 只,雌雄各半,体重为 180 ~ 220g,随机分三组,对照组给生理盐水 (10 只),其余二组均采用 (500 μ g/kg,800 μ g/kg,1000 μ g/kg) 三个剂量组 (试剂均配成 1mg/1ml 的溶液)。分别将三组大鼠用 25% 的乌拉坦按 0.6ml/100g 麻醉,仰位固定,暴露气管 T 形切开,接动物用呼吸机,分离颈动脉。用肝素冲洗塑料管并将其插入分离颈动脉,接四道生理记录仪,记录血压及心率,分离股静脉待用。大鼠血压及心率稳定后,分别按上述剂量股静脉给药。连续测定给药后 60 分钟的血压及心率,结果见表 4:

[0048] 表 4 化合物 1a 对麻醉状态下大鼠急性降压结果

血压监测点 (min)	生理盐水组 (mm Hg)	化合物 1a			阳性对照组		
		(mm Hg)			(mm Hg)		
1	123	120	96	88	119	90	84
2	124	119	97	85	115	91	50
3	126	117	94	84	117	85	75
4	128	116	91	80	114	81	65
5	128	118	93	76	120	80	51
10	130	119	97	75	125	91	45
15	132	119	95	72	124	93	65
30	131	121	97	73	123	78	64
45	129	122	99	71	120	90	62
60	129	124	100	70	119	85	63

[0050] 注:大剂量组 (1000 μ g/kg),中剂量组 (800 μ g/kg),小剂量组 (500 μ g/kg)

[0051] 非麻醉状态下大鼠实验组结果表明,注射化合物 1a 后 60 分钟,有一定的降压作用,但心率似有上升之趋势,由于大鼠均清醒状态,当血压下降时,正常功能的的心脏由于 Starting 调节,心率补偿性加快。

[0052] 麻醉状态下大鼠实验组结果表明,注射化合物 1a 后 2 ~ 35 分钟,有一定的降压作用。给药后心率下降,大剂量 (1000 μ g/kg),心率下降可达 24.4%。这一点对心血管系统疾病有特殊意义。

[0053] 两种状态下,注射硝酸甘油后血压都下降,程度较大,但维持时间相对较短且心率都似有上升趋势。

[0054] 本发明技术与已有技术相比具有如下优点及效果:

[0055] 1) 化合物 1a 可用于治疗心血管疾病,肾脏和心脏水平扩张血管,调节血压,对心血管疾病相关的终末器官损伤具有保护作用。具有毒副作用小,生物作用广泛,用药安全性高等优点及效果。在预防与治疗心血管疾病,尤其治疗高血压方面有广阔的应用前景。

[0056] 2) 化合物通过抑制代谢水解酶,增加内源性生物活性物质 EETs 的浓度达到治疗作用,不直接干扰人体生理过程,从而毒副作用较小;

[0057] 3) EETs 的生物作用广泛,可同时预防和治疗多种心血管相关的症状,不是单一改善某一治疗指标,从而可以全面降低有关疾病的发病率和死亡率。

具体实施方式

[0058] 实施例 1

[0059] 3-(4-三氟甲基磺酰基)苯基氨基甲酰基-1-磺酰氯的合成

[0060] 在 250mL 三颈烧瓶中,将 3-氯磺酰苯甲酰氯 (5.84g, 24.4mmol) 加入干燥的二氯甲烷 (16.6mL) 中, -10℃ 冰浴进行搅拌,再依次加入三乙胺 (3.4mL, 24.4mmol) 和 4-三氟甲基磺酰苯胺 (5g, 22.2mmol), 室温搅拌过夜,得粗品。

[0061] 实施例 2

[0062] 3-(吗啡啉基磺酰基)-N-(4-(三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺 (1a) 的合成

[0063] 取上一步反应所得粗品 2mL, 加入到二氯甲烷 10mL, 再依次加入三乙胺 (0.5mL, 3.47mmol), 吗啉 (232mg, 2.67mmol), 室温继续反应 3h, 旋蒸除去溶剂, 利用硅胶柱层析 (PE : EA = 3 : 1) 纯化产物, 得到 750mg 白色产品, 产率为 71%。产物纯度: 98%, ¹HNMR (ppm) 8.62-7.91 (m, 9H), 3.67 (t, 4H), 2.9 (t, 4H)。MS (M⁺+1) 479, 元素分析 (%) : 计算值 C, 45.18 ; H, 3.58 ; F, 11.91 ; N, 5.85 ; O, 20.06 ; S, 13.40 ; 实测值 C, 45.15 ; H, 3.54 ; F, 11.89 ; N, 5.87 ; O, 20.05 ; S, 13.41。

[0064] 实施例 3

[0065] 3-(N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺 (1b) 的合成

[0066] 取上一步反应所得粗品 2mL, 加入到二氯甲烷 10mL, 再依次加入三乙胺 (0.5mL, 3.47mmol), 2-甲氧基乙基氨基 (200mg, 2.67mmol), 室温继续反应 6h, 旋蒸除去溶剂, 利用硅胶柱层析 (PE : EA = 4 : 1) 纯化产物, 得到 800mg 黄色产品, 产率为 77.3%。产物纯度: 97.8%, ¹HNMR (ppm) 8.51-7.31 (m, 9H), 2.4 (br, 1H), 3.3 (t, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H)。MS (M⁺+1) 467, 元素分析 (%) : 计算值 C, 43.77 ; H, 3.67 ; F, 12.22 ; N, 6.01 ; O, 20.58 ; S, 13.75 ; 实测值 C, 43.78 ; H, 3.66 ; F, 12.26 ; N, 6.02 ; O, 20.55 ; S, 13.73。

[0067] 实施例 4

[0068] 3-(N-(2-甲基氨基)氨基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺 (1c) 的合成

[0069] 取上一步反应所得粗品 2mL, 加入到二氯甲烷 10mL, 再依次加入三乙胺 (0.5mL, 3.47mmol), N, N-Boc-甲基乙二胺 (466mg, 2.67mmol), 室温继续反应 5h, 旋蒸除去溶剂, 利用硅胶柱层析 (PE : EA = 2 : 1) 纯化产物, 得到 760mg 黄色产品, 将该产物溶解在二氯甲烷 4mL, 滴加三氟醋酸 (1mL, 13.5mmol), 室温搅拌反应过夜。浓缩, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液, 过滤固体, 水洗两边, 干燥, 得到 600mg 白色固体, 产率为 58.1%。产物纯度: 97.8%, ¹HNMR (ppm) 8.55-7.21 (m, 9H), 2.1 (br, 2H), 3.3 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.5 (s, 3H)。MS (M⁺+1) 466, 元素分析 (%) : 计算值 C, 43.87 ; H, 3.90 ; F, 12.24 ; N, 9.03 ; O, 17.19 ; S, 13.78 ; 实测值 C, 43.89 ; H, 3.88 ; F, 12.26 ; N, 9.01 ; O, 17.22 ; S, 13.74。

[0070] 实施例 5

[0071] 3-(哌嗪基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺(1d)的合成取上一步反应所得粗品 2mL,加入到二氯甲烷 10mL,再依次加入三乙胺(0.5mL,3.47mmol),N-Boc-哌嗪(497mg,2.67mmol),室温继续反应 6h,旋蒸除去溶剂,利用硅胶柱层析(PE:EA=4:1)纯化产物,得到 960mg 黄色产品,将该产物溶解在二氯甲烷 4mL,滴加三氟醋酸(1mL,13.5mmol),室温搅拌反应过夜。浓缩,加入饱和 NaHCO₃ 溶液,过滤固体,水洗两边,干燥,得到 780mg 白色固体,产率为 73.7%。产物纯度:97.8%,¹HNMR(ppm)8.21-7.11(m,9H),3.2(t,4H).3.7(t,4H).2.5(s,1H)。MS(M⁺+1)478,元素分析(%):计算值 C,45.28;H,3.80;F,11.94;N,8.80;O,16.75;S,13.43;实测值 C,45.25;H,3.83;F,11.84;N,8.90;O,16.77;S,13.41。

[0072] 实施例 6

[0073] 3-(N-甲基哌嗪基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺(1e)的合成取上一步反应所得粗品 2mL,加入到二氯甲烷 10mL,再依次加入三乙胺(0.5mL,3.47mmol),1-甲基哌嗪(267mg,2.67mmol),室温继续反应 6h,旋蒸除去溶剂,利用硅胶柱层析(PE:EA=4:1)纯化产物,得到 850mg 黄色产品,产率为 77.8%。产物纯度:97.8%,¹HNMR(ppm)8.70-6.54(m,9H),3.1(t,4H).3.8(t,4H).2.3(s,3H)。MS(M⁺+1)492,元素分析(%):计算值 C,46.43;H,4.10;F,11.60;N,8.55;O,16.28;S,13.05;实测值 C,46.46;H,4.07;F,11.62;N,8.53;O,16.26;S,13.07。

[0074] 实施例 7

[0075] 3-(二氮杂卓基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺(1f)的合成

[0076] 取上一步反应所得粗品 2mL,加入到二氯甲烷 10mL,再依次加入三乙胺(0.5mL,3.47mmol),1-Boc-4-二氮杂卓(534mg,2.67mmol),室温继续反应 5h,旋蒸除去溶剂,利用硅胶柱层析(PE:EA=4:1)纯化产物,得到 687mg 黄色产品,将该产物溶解在二氯甲烷 4mL,滴加三氟醋酸(1mL,13.5mmol),室温搅拌反应过夜。浓缩,加入饱和 NaHCO₃ 溶液,过滤固体,水洗两边,干燥,得到 630mg 黄色产品,产率为 57.7%。产物纯度:97.8%,¹HNMR(ppm)8.21-7.02(m,9H),3.1(m,2H).1.5(m,2H).2.4(m,2H).2.7(m,2H).3.3(m,2H).2.4(s,1H)。MS(M⁺+1)492,元素分析(%):计算值 C,46.43;H,4.10;F,11.60;N,8.55;O,16.28;S,13.05;实测值 C,46.41;H,4.13;F,11.57;N,8.58;O,16.29;S,13.04。

[0077] 实施例 8

[0078] 3-(呋喃氨基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺(1g)的合成

[0079] 取上一步反应所得粗品 2mL,加入到二氯甲烷 10mL,再依次加入三乙胺(0.5mL,3.47mmol),3-氨基呋喃(221.6mg,2.67mmol),室温继续反应 6h,旋蒸除去溶剂,利用硅胶柱层析(PE:EA=4:1)纯化产物,得到 710mg 黄色产品,产率为 67.3%。产物纯度:97.8%,¹HNMR(ppm)8.46-7.36(m,9H),3.0(br,1H),6.5(s,1H).7.5(d,1H).6.2(d,1H)。MS(M⁺+1)475,元素分析(%):计算值 C,45.57;H,2.76;F,12.01;N,5.90;O,20.23;S,13.52;实测值 C,45.54;H,2.78;F,12.04;N,5.87;O,20.26;S,13.50。

[0080] 实施例 9

[0081] 3-(吡啶氨基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺(1h)的合成

[0082] 取上一步反应所得粗品 2mL,加入到二氯甲烷 10mL,再依次加入三乙胺(0.5mL,

3.47mmol), 4-氨基吡啶 (251mg, 2.67mmol), 室温继续反应 6h, 旋蒸除去溶剂, 利用硅胶柱层析 (PE : EA = 4 : 1) 纯化产物, 得到 690mg 黄色产品, 产率为 64.1%。产物纯度 :97.8%, $^1\text{H NMR}$ (ppm) 8.68-7.16 (m, 9H), 4.0 (br, 1H), 6.7 (d, 2H), 8.5 (d, 2H)。MS (M^+) 486, 元素分析 (%) : 计算值 C, 47.01 ; H, 2.91 ; F, 11.74 ; N, 8.66 ; O, 16.48 ; S, 13.21 ; 实测值 C, 47.03 ; H, 2.87 ; F, 11.71 ; N, 8.69 ; O, 16.44 ; S, 13.25。

[0083] 实施例 10

[0084] 3-(N-4-甲胺基吡啶基磺酰基)-N-(4-三氟甲基磺酰基)苯基)苯甲酰胺 (1i) 的合成

[0085] 取上一步反应所得粗品 2mL, 加入到二氯甲烷 10mL, 再依次加入三乙胺 (0.5mL, 3.47mmol), 4-甲胺基吡啶 (288mg, 2.67mmol), 室温继续反应 6h, 旋蒸除去溶剂, 利用硅胶柱层析 (PE : EA = 4 : 1) 纯化产物, 得到 680mg 黄色产品, 产率为 61.3%。产物纯度 :97.8%, $^1\text{H NMR}$ (ppm) 8.81-7.25 (m, 9H), 4.0 (br, 1H), 6.6 (d, 2H), 8.4 (d, 2H), 4.3 (s, 2H)。MS (M^+) 500, 元素分析 (%) : 计算值 C, 48.09 ; H, 3.23 ; F, 11.41 ; N, 8.41 ; O, 16.02 ; S, 12.84 ; 实测值 C, 48.05 ; H, 3.28 ; F, 11.40 ; N, 8.42 ; O, 16.12 ; S, 12.74。