

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97191727.2

C07D295/14  
C07D295/18  
C07D307/68 C07D333/38  
C07D207/40 C07D307/50  
A61K 31/495

[45]授权公告日 2001年10月10日

[11]授权公告号 CN 1072663C

[22]申请日 1997.1.16

[21]申请号 97191727.2

[30]优先权

[32]1996.1.16 [33]DE [31]19601303.8

[86]国际申请 PCT/EP97/00177 1997.1.16

[87]国际公布 WO97/26253 德 1997.7.24

[85]进入国家阶段日期 1998.7.16

[73]专利权人 贝林格尔英格海姆法玛公司

地址 联邦德国英格海姆

[72]发明人 埃里克·伯格 克里斯琴·艾克迈耶  
奥托·鲁斯

[56]参考文献

DE - A - 4337611 1995. 5. 11 C07D239/95

EP - A - 589336 1994. 3. 30 C07C317/48

EP - A - 602522 1994. 6. 22 C07C317/46

EP - A - 667341 1995. 8. 16 C07D211/58

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

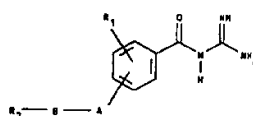
代理人 范明娥

权利要求书 4 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新颖苯酰基胍衍生物,其制法及其在药物组合物制备中的用途

[57]摘要

本发明是关于新颖苯酰基胍衍生物,其制备方法及其在药物组合物制备中的用途。该新颖苯酰基胍衍生物相当于通式(I)是:

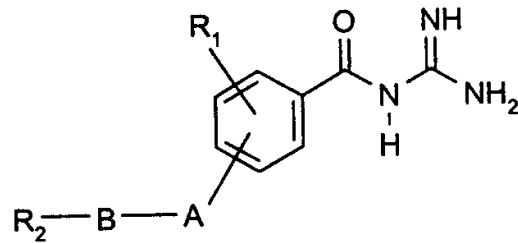


(I)

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

## 1. 通式(I)的苯酰基胍衍生物

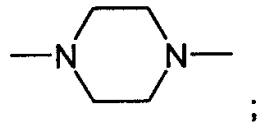


(I)

其中

 $R_1$  是  $R_3 - SO_2 -$ 

A 是

B 是选自  $(CH_2)_a$  和  $-CO-$  的基团, 其中 a 是 1 至 4 的整数, $R_2$  选自  $C_1 - C_6$ -烷基,

以选自下列的基团任意取代的苯基:  $C_1 - C_4$ -烷氧基, 羟基, 卤素, 卤素- $C_1 - C_4$ -烷基, 二- $C_1 - C_4$ -烷基胺, 二- $C_1 - C_4$ -烷基胺- $C_1 - C_4$ -烷基和  $C_1 - C_4$ -烷基,

以一个  $C_1 - C_4$ -烷基任意取代的咪喃基,

苯硫基, 吡啶基, 吡咯基,

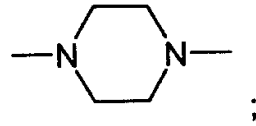
以一个卤素任意取代的萘基

和  $-NR_5R_6$ ; $R_3$  是  $C_1 - C_4$ -烷基; $R_5$  是  $C_1 - C_4$ -烷基; $R_6$  是  $C_1 - C_4$ -烷基或其药学可接受的酸加成盐。

2. 根据权利要求 1 的通式(I)化合物, 其中

 $R_1$  是  $Me - SO_2 -$ ; 其中 Me 是甲基,

A 是



B 是选自  $(-\text{CH}_2-)_a$  和  $-\text{CO}-$  的基团，

$\text{R}_2$  表示选自下列的基团：

$\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基，

以选自下列的基团任意取代的苯基：甲氧基，羟基，F， $\text{CF}_3$ ，二甲基氨基，二甲基氨基甲基和甲基，

以一个甲基任意取代的呋喃基，

苯硫基，吡啶基，吡咯基，

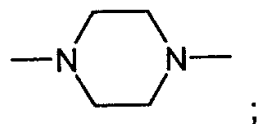
以一个 F 任意取代的萘基，

和二甲基氨基，或其药学可接受的酸加成盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的通式(I)的化合物，其中

$\text{R}_1$  是  $\text{Me}-\text{SO}_2-$ ；其中 Me 是甲基，

A 是



B 是选自  $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  和  $-\text{CO}-$  的基团

$\text{R}_2$  是选自下列的基团：

$\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基，

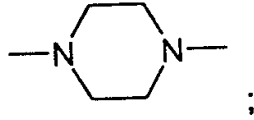
以一个甲基任意取代的呋喃基，

苯硫基，吡啶基，吡咯基和二甲基氨基，或其药学可接受的酸加成盐。

4. 根据权利要求 3 的通式(I)的化合物，其中

$R_1$  是  $\text{Me}-\text{SO}_2-$  ; 其中 Me 是甲基,

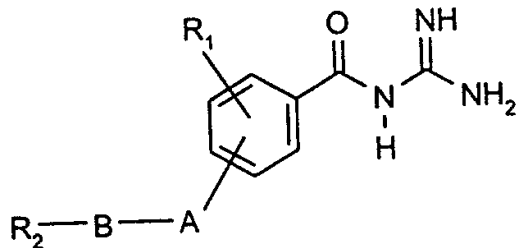
A 是



B 是  $-\text{CO}-$ , 和

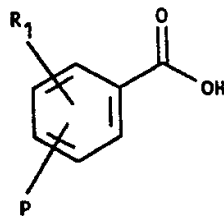
$R_2$  选自呋喃基、苯硫基和吡咯基或其药学可接受的酸加成盐。

5. 一种制备通式 I 化合物的方法



(I)

其特征在于, 由通式 II 的苯甲酸衍生物



(II)

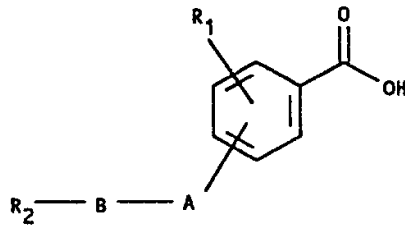
与通式 III 化合物的一取代基进行亲核取代反应,



通式 II 中, P 是离核离去基团

通式 III 中 Q 是可以亲电子试剂取代的离去基,

再由所得通式 IV 的苯甲酸衍生物



(IV)

悬浮在无水的溶剂内，并与 N-甲基吗啉及羰基二咪唑反应，与碱溶解于或悬浮于合适的无水溶剂内的混合物以及胍盐相结合。

6. 权利要求 5 的方法，其中所述无水溶剂是二甲基甲酰胺，所述碱是氢氧化钠，所述胍盐是胍盐酸盐。

7. 一种药物组合物，它含有权利要求 1 至 4 中的任一化合物或其酸加成盐，以及药物上可用的赋形剂，稀释剂或载剂。

8. 根据权利要求 1 至 4 中之任一化合物在药物组合物中的用途。

9. 根据权利要求 8 的用途，其中所述药物组合物具有  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换抑制作用。

10. 根据权利要求 1-4 所定义的通式 I 化合物，其立体异构物及其酸加成盐，在制备用于治疗缺血的药物组合物中的用途。

# 说明书

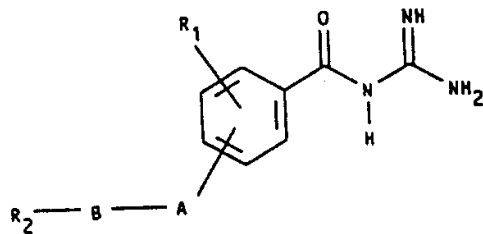
## 新颖苄酰基胍衍生物，其制法 及其在药物组合物 制备中的用途

5

本发明是关于新颖苄酰基胍衍生物，其制造方法及其在药物组合物制备中的用途。

该新颖苄酰基胍衍生物相当于通式(I)

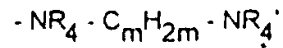
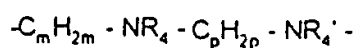
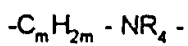
10



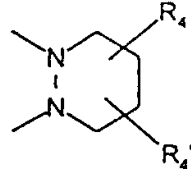
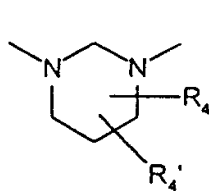
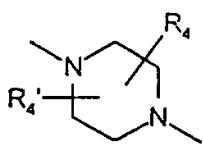
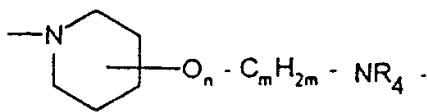
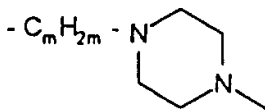
15 其中

$R_1$  是  $R_3 - SO_2 -$  或  $R_3 - NH - SO_2$ , F, Cl 或  $CF_3$ ;

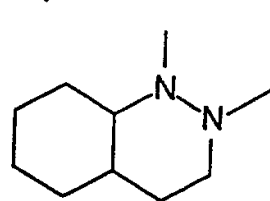
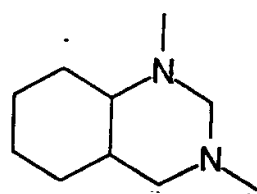
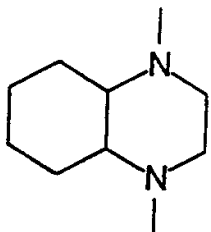
A 是通过氮原子键合到苄酰基胍系统上的二价基团之一:



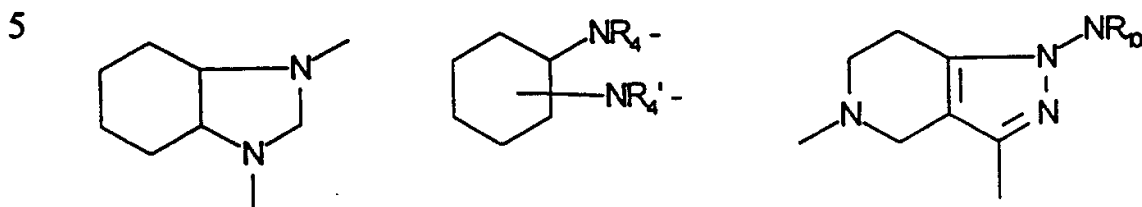
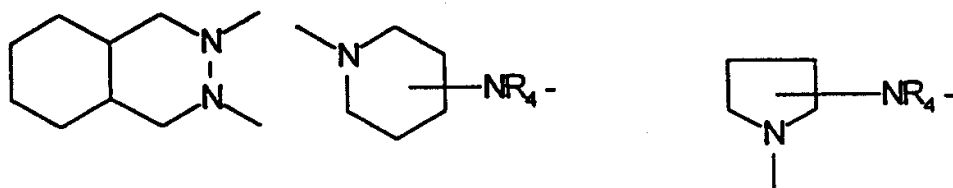
20



25



30



m 是 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6 的整数

10 n 是 0 或 1 的整数

p 是 0, 1, 2, 3 或 4 的整数

B 是以任何次序的下列基团中之一个或多个:  $(\text{CH}_2)_a$ ,  $(-\text{CHOH}-)_b$ ,  $(-\text{CO}-)_c$ ,  $(-\text{CS}-)_d$  和/或  $(-\text{NR}_{11}-)$ , 且

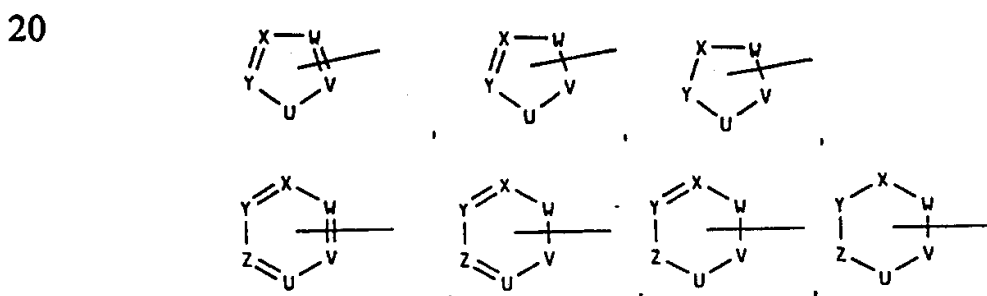
a 是 0 至 8, 优选是 1, 2, 3 或 4,

15 b 是 0, 1 或 2, 优选是 1,

c 是 0, 1 或 2, 优选是 1,

d 是 0, 1 或 2, 优选是 1;

$\text{R}_2$  是未取代的或取代的  $\text{C}_{1-8}$ -烷基, 未取代的或取代的芳基,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  或优选是 5-或 6-员的杂环基团



25

该基团可按需要与一或二个苯基系统进行稠合, 且其中 U, V, W, X, Y 及必要时的 Z 是:  $\text{CH}_2$ , CH, CO,  $\text{NR}_7$ , N, O 或 S, 其中带有氢的基团或  $\text{R}_7$  必要时可被 B 取代;

30  $\text{R}_3$  指  $\text{C}_{1-8}$ -烷基, 卤素-或苯基取代的  $\text{C}_{1-8}$ -烷基, 其中苯基可含至多三个选自包括卤素,  $\text{C}_{1-4}$ -烷基或  $\text{C}_{1-4}$ -烷氧基的取代基,

$\text{R}_4$  及  $\text{R}_4'$  可相同或不同, 是氢,  $\text{C}_{1-4}$ -烷基,  $\text{R}_4$  及  $\text{R}_4'$  也可以是苯基, 苄

基及 C<sub>3</sub>-7 - 环烷基;

R<sub>5</sub> 是氢或 C<sub>1</sub>-8 - 烷基, 芳基, 芳烷基;

R<sub>6</sub> 是氢或 C<sub>1</sub>-8 - 烷基, 芳基, 芳烷基;

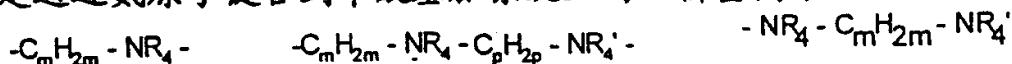
R<sub>7</sub> 是氢或 C<sub>1</sub>-4 - 烷基, 芳基, 芳烷基;

5 优选的通式 I 化合物是这样的化合物

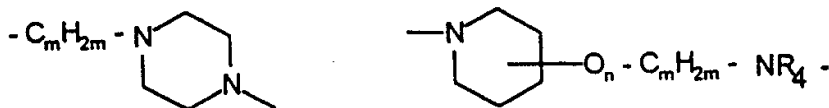
其中

R<sub>1</sub> 是 R<sub>3</sub> - SO<sub>2</sub> - 或 R<sub>3</sub> - NH - SO<sub>2</sub> - ;

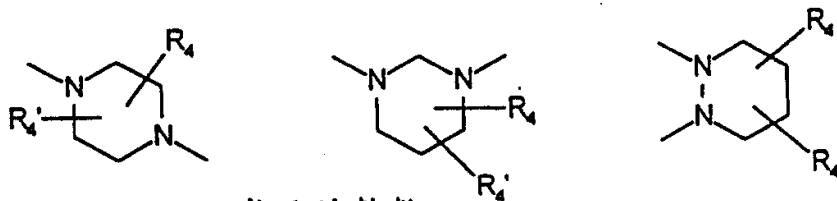
A 是通过氮原子键合到苄酰基胍系统上的二价基团中之一



10



15



m 是 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6 的整数,

n 是 0 或 1 的整数,

p 是 0, 1, 2, 3 或 4 的整数;

B 是以任何次序的下列基团中之一个或多个: (-CH<sub>2</sub>-)<sub>a</sub>, (-CHOH-)<sub>b</sub>,

20 (-CO-)<sub>c</sub>, (-CS-)<sub>d</sub> 和/或(-NR<sub>11</sub>-), 且

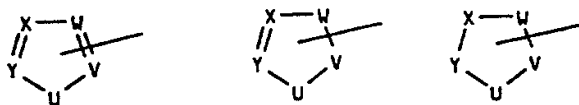
a 是 0 至 4 的整数,

b 是 0 或整数 1,

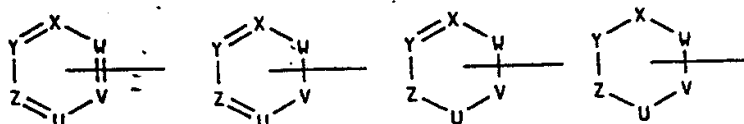
c 是 0 或整数 1,

d 是 0 或整数 1,

25 R<sub>2</sub> 是未取代的或取代的 C<sub>1</sub>-4 - 烷基, 未取代的或取代的芳基, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 或  
是 5 - 或 6 - 元的杂环基团



30





该基团必要时可与一个或二个苯基系统进行稠合, 其中 U, V, W, X, Y 及必要时的 Z 可以是: CH<sub>2</sub>, CH, CO, NR<sub>7</sub>, N, O 或 S, 其中, 带有氢的基团或 R<sub>7</sub> 必要时可被 B 取代;

R<sub>3</sub> 是 C<sub>1-4</sub>-烷基;

5 R<sub>4</sub> 及 R<sub>4'</sub> 可相同或不同, 是氢, C<sub>1-4</sub>-烷基, R<sub>4</sub> 及 R<sub>4'</sub> 也可以是苯基, 苄基及 C<sub>3-7</sub>-环烷基;

R<sub>5</sub> 是氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基, 芳基, 芳烷基;

R<sub>6</sub> 是氢或 C<sub>1-4</sub>-烷基, 芳基, 芳烷基;

R<sub>7</sub> 是 C<sub>1-4</sub>-烷基, 芳基, 或芳烷基.

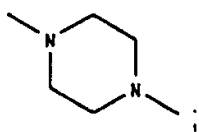
10 特别优选的式 I 化合物是这样的化合物,

其中

R<sub>1</sub> 是 CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-;

A 是

15



B 是以任何次序的下列基团之一或多个: (-CH<sub>2</sub>-)<sub>a</sub>, (-CHOH-)<sub>b</sub>, (-CO-)<sub>c</sub>, (-CS-)<sub>d</sub> 和/或(-NR<sub>11</sub>-), 且

20 a 是 0 至 4 的整数,

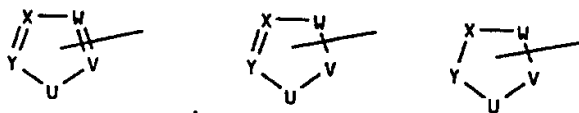
b 是 0 或整数 1,

c 是 0 或整数 1,

d 是 0 或整数 1,

R<sub>2</sub> 是 5-元的杂环基团

25



该基团必要时可与一个或二个苯基系统进行稠合, 且其中 U, V, W, X, Y 及必要时的 Z 是: CH<sub>2</sub>, CH, NR<sub>7</sub>, N, O 或 S, 其中, 带有氢的基团或 R<sub>7</sub> 必要时可被 B 取代; 且环系统中只有一个杂原子;

30

R<sub>3</sub> 指 C<sub>1-4</sub>-烷基;

$R_4$ 及 $R_4'$ ，可相同或不同，是氢， $C_{1-4}$ -烷基；

$R_5$ 是氢或 $C_{1-4}$ -烷基，芳基，芳烷基；

$R_6$ 是氢或 $C_{1-4}$ -烷基，芳基，芳烷基；

$R_7$ 是氢， $C_{1-4}$ -烷基，芳基，或芳烷基。

5 除非另有说明，一般定义是如下使用：

$C_{1-4}$ -烷基及 $C_{1-8}$ -烷基一般代表1至4或8个碳原子的支链或直链的烃属基团，该基团必要时可被一个或多个卤素原子，优选是氟取代，且该取代基可相同或不同。作为实例可列举下面的烃基团：

10 甲基，乙基，丙基，1-甲基(异丙基)，正丁基，1-甲基丙基，2-甲基丙基，1,1-二甲基乙基，戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，1,1-二甲基丙基，1,2-二甲基丙基，2,2-二甲基丙基，1-乙基丙基，己基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，1,1,2-三甲基丙基，1,2,2-三甲基丙基，1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。除非另有说明，优选的是有1至4个碳原子的低级烷基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，1-甲基丙基，2-甲基丙基或1,1-二甲基乙基。

20 烷氧基一般代表有1至8个碳原子的经氧原子键合的直链或支链的烃属基团。优选的是有1至4个碳原子的低级烷氧基。尤以甲氧基为特佳。

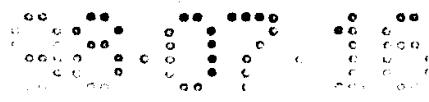
芳基一般是有6至10个碳原子的芳香基团，包括由一或多个低级烷基，三氟甲基，氰基，烷氧基，硝基，氨基和/或一个或多个相同或不同的卤素原子取代的芳香族基团；优选的芳基是必要时被取代的苯基，其中优选的取代基是卤素(如氟，氯或溴)，氰基及羟基。

25 芳烷基一般指有7至14个碳原子的通过亚烷基键合的芳基，其中芳香基团可被一个或多个低级烷基，烷氧基，硝基，氨基和/或一个或多个相同或不不同的卤素原子取代。优选的芳烷基是其脂肪基部分有1至6个碳原子而其芳香基部分有6个碳原子。

除非另有说明，优选的芳烷基是苜基，苯乙基和苯丙基。

30 卤素是氟，氯，溴及碘。优选是氯及溴。

除非另有说明，氨基是 $NH_2$ 基团，该基团必要时可被一个或二个相同或



不同的 C<sub>1-8</sub>-烷基、芳基或芳烷基所取代。

烷氨基指，例如，甲氨基，乙氨基，丙氨基，1-亚甲基乙氨基，丁氨基，1-甲基丙氨基，2-甲基丙氨基或1, 1-二甲基乙氨基。

5 二烷基氨基指，例如，二甲基氨基，二乙基氨基，二丙基氨基，二丁基氨基，二-(1-甲基乙基)氨基，二-(1-甲基丙基)氨基，二-2-甲基丙基氨基，乙基甲基氨基，甲基丙基氨基。

10 环烷基一般是指有5至9个碳原子的饱和的或不饱和的环形烃基，该基团必要时被一个或多个相同或不同的卤素原子，优选是氟，所取代。优选的是有3至6个碳原子的环状烃基。作为实例包括环丙基，环丁基，环戊基，环戊烯基，环己基，环己烯基，环庚基，环庚烯基，环庚二烯基，环辛基，环辛烯基，环辛二烯基及环壬炔基。

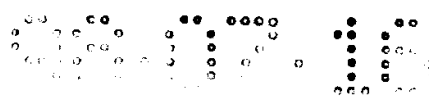
杂芳基，在上述范围内，一般是指含有氧、硫和/或氮的杂原子的5-或6-员的环，该环上还可稠合有其他芳香环。优选的是含一个氧、一个硫和/或至多二个氮的5-或6-员的环，且必要时是苯并稠合的。

15 作为特定的杂环系统例如：吡啶基，吡啶酮基，烷基吡啶基，葱醌基，抗坏血酰基，氮杂萸基(azaazulenyl)，氮苯并萸基，氮苯并萸烯基，氮杂蒽基，氮杂环吡嗪基，氮杂吡啶基，氮杂并四苯基，氮杂萘基，氮杂异戊二烯基，氮杂苯并菲基，氮杂萘基，吡嗪吡啶基，吡嗪吡咯基，苯并吡啶基，苯并氮杂萘基，苯并呋喃基，苯并二氮杂萘基，苯并吡喃酮基(Benzopyranonyl)，苯并吡喃基，苯并吡喃酮基(Benzopyronyl)，苯并喹啉基，苯并喹啉萘基，苯并噻萘基，苯并苯硫基，苜基异喹啉基，双吡啶基，丁内酯基，己内酰胺基，吡唑基，吡啶基，儿茶素基，色烯吡喃酮基，色烯吡喃基， $\alpha$ -苯并吡喃酮基，苯并呋喃基(Cumaronyl)，十氢喹啉基，十氢喹啉酮基，二氮杂萸基，二氮杂菲基，二苯并氮杂萘基，二苯并呋喃基，二苯并苯硫基，二亚铬酰基(Dichromylenyl)，二氢呋喃基，二氢异苯并吡喃酮基，二氢异喹啉基，二氢吡喃基，二氢吡啶基，二氢吡啶酮基，二氢吡喃酮基，二氢硫吡喃基，diprylenyl，二噁萸烯基(Dioxanthylenyl)，庚内酰胺基，黄烷基，黄酮基，荧烷基，荧光素基，呋喃二酮基，呋喃并苯并二氢吡喃基，呋喃酮基，呋喃并喹啉基，呋喃基，呋喃吡喃基，呋喃吡喃酮基，杂萸基，六氢吡嗪并异喹啉基，氮杂呋喃基，氮杂呋喃酮基，氮杂吡啶基，氮杂吡喃基，氮杂吡啶基，氮杂吡咯基，氮杂喹啉基，氮杂硫色烯基，氮杂苯硫基，中氮茛苳基(Indolizidiny)，中氮茛苳基，

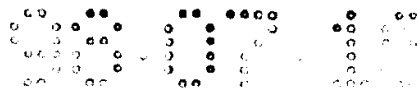
20

25

30



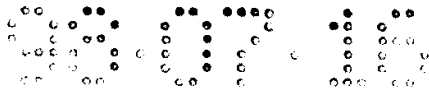
引哚酮基, 靛红基, 靛红原酰基, 异苯并呋喃二酮基, 异苯并呋喃基, 异苯并二氢吡喃, 异黄酮基, 异二氢引哚基, 异引哚并苯并氮杂萘基, 异引哚基, 异喹啉基, 异喹宁环基(Isochinuclidinyl), 内酰胺基, 内酯基, 马来酰亚胺基, 单氮杂苯并萘次甲基, 萘基, 萘咪唑并吡啶二酮基, 萘中氮茛二酮基, 萘并二氢吡喃基, 萘并呋喃基, 1, 5 - 二氮杂萘基, 氧杂萘基(Oxepinyl), 羟引哚基, oxolenyl, 过氢吡咯吡啶基, 过氢引哚基, 菲并醌基, 苯并呋喃酮异醌基, 苯二甲酰亚氨基, 邻羧基苯乙酮基, 哌啶基, 哌啶酮基, 脯氨酸基, 对羟基联苯基(Parazinyl), 吡喃吡啶基, 吡喃吡咯基(Pyrazolyl), 吡喃基吡喃二酮基, 吡喃基吡啶基, 吡喃基喹啉基, 吡喃基吡嗪基, 吡喃基, 吡唑并吡啶基, 吡啶亚硫酸基, 吡啶并萘基, 吡啶并吡啶基(Pyridinopyridinyl), 吡啶基, 吡啶可啉基, 吡啶引哚基, 吡啶并吡啶基(Pyridopyridinyl), 吡啶啞啶基, 吡啶吡咯基, 吡啶喹啉基, 吡喃酮基, 吡咯可啉基, 吡咯啶基(pyrrolizidinyl), 吡咯嗪基(pyrroliziny), 吡咯并二嗪基(pyrrolo diaziny), 吡咯酮基, 吡各并啞啶基, 吡咯并喹诺酮基, 吡咯基, 喹吡啶酮基, 喹啉基, 喹嗪啶基(chinolizidinyl), 喹嗪基, 喹诺酮基, 喹宁环基(chinuclidinyl), 若丹明基, 螺 $\alpha$ -苯并吡喃酮基(spirocumaranyl), 丁二酰亚氨基, 四氢噻吩砜基, 亚四氢噻吩砜基, 四氢呋喃基, 四氢异喹啉基, 四氢吡喃基, 四氢吡啶基, 四氢噻吡喃基, 四氢苯硫基, 四氢硫吡喃酮基, 四氢硫吡喃基, 季酮酰基, 噻苯基, 噻苯并二氢吡喃基, 噻萘烷基, 硫茛基, 噻喃基, 噻喃酮基, 噻唑并吡啶基, 噻吩并吡啶基, 噻吩并吡咯基, 噻吩并苯硫基, thiopinyl, 硫代色烯基, 硫代 $\alpha$ -苯并吡喃酮基, 硫代吡喃基, 三氮杂萘基, 三嗪引哚基, 三吡咯并吡啶基, 托烷基, 咕吨基, 黄原酰基, 咕吨氨基, 腺嘌呤基, 阿脲酰基, 咯嗪基, 氮苗酰基, 氮杂萘萘基, 氮杂苯并环烷基, 氮杂并四苯基, 氮杂苯噁嗪基, 氮杂嘌呤基, 吡嗪基, 吡咯吡嗪基, 吡咯基, 巴比土酸, 苯并吡嗪基, 苯并咪唑亚硫酸基, 苯并咪唑啉酮基, 苯并异噻唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噌啉基, 苯并二氮肉桂酰基(Benzodiazocinnyl), 苯并二氧五环基(Benzodioxolanyl), 苯并间二氧杂环戊烯基(Benzodioxolyl), 苯并哒嗪基, 苯并噻氮杂萘基, 苯并噻嗪基, 苯并噻唑基, 苯并噁嗪基, 苯并噁唑啉酮基, 苯并噁唑基, 噌啉基, 缩酚啶基(Depsidinyl), 二氮杂菲基, 二氮杂萘基, 二嗪基, 二苯并噁萘基, 二氢苯并咪唑基, 二氢苯并噻嗪基, 二氢噁唑基, 二氢哒嗪基, 二氢啞啶基, 二氢噻嗪基, 二噁烷基, 二噁烯基, 二氧戊烯基,



二氧壬基, 二氧五环基, 二氧五环酮基, 二氧哌嗪基, 二嘧啶吡嗪基, 二硫  
戊环基, 二硫戊烯基, 二硫杂环戊二烯基(Dithiolyl), 黄素基, 咪喃并嘧啶基,  
胍基乙酸内酰胺基, 鸟嘌呤基, 六氢吡嗪异喹啉基, 六氢哒嗪基, 乙内酰胺  
基, 氢咪唑基, hydroparazinyl, 氢吡唑基, 氢哒嗪基, 氢嘧啶基, 咪唑啉  
5 基, 咪唑基, 咪唑并喹唑啉基, 咪唑并噻唑基, 吲唑苯并吡唑基, 吲哚噁嗪  
基(indoxazeryl), 肌苷基, 异咯嗪基, 异噻唑基, 异噁唑烷基, 异噁唑啉酮  
基, 异噁唑啉基, 异噁唑酮基, 异噁唑基, 二氧四氢蝶啶基, 甲基胸腺嘧啶  
基, 甲基尿嘧啶基, 吗啉基, 萘咪唑基, 乳清酸基, 氧硫杂环己烷基, 氧硫  
10 戊环基, 噁嗪酮基, 噁唑啉酮基, 噁唑烷基, 噁唑烷酮基, 噁唑啉酮基, 噁  
唑啉基, 噁唑酮基, 噁唑嘧啶基, 噁唑基, 过氢噌啉基, 过氢吡咯嗪基, 过  
氢吡咯噻嗪基, 过氢噻嗪酮基, 吡啶基, 菲嗪基, 菲噻嗪基, 菲氧硫杂环己  
二烯基, 菲噁嗪基, 菲噁嗪酮基, 2, 3 - 二氮杂萘基, 哌嗪二酮基, 哌嗪  
并二酮基, 聚喹喔啉基, 蝶啶基, 蝶呤基, 嘌呤基, 吡嗪基, 吡唑烷基, 吡  
15 唑烷酮基, 吡唑啉酮基, parazoliny, 吡唑并苯并二氮杂萘基, 吡唑酮基,  
吡唑并嘧啶基, 吡唑并三嗪基, 吡唑基, 哒嗪基, 哒嗪酮基, 吡唑并吡嗪基,  
吡啶并嘧啶基, 嘧啶亚硫酸基, 嘧啶基, 嘧啶酮基, 嘧啶并氮杂萘基, 嘧啶  
并蝶啶基, 吡咯并苯并二氮杂萘基, 吡咯并二嗪基, 吡咯并嘧啶基, 喹唑烷  
基, 喹唑啉酮基, 喹唑啉基, 喹喔啉基(chinoxaliny), 磺内酰氨基, sultiny,   
20 磺内酯基, 四氢噁唑基, 四氢吡嗪基, 四氢哒嗪基, 四氢喹喔啉基, 四氢噻  
唑基, 噻氮杂萘基, 噻嗪基, 噻唑烷酮基, 噻唑烷基, 噻唑啉酮基, 噻唑啉  
基, 噻唑并苯并咪唑基, 噻唑基, 噻吩并嘧啶基, 噻唑烷基, 胸腺嘧啶基,  
三唑并嘧啶基, 尿嘧啶基, 黄嘌呤基, 木糖醇基, 氮杂苯并萘次甲基,  
benzofuroxanyl, 苯并噻二嗪基, 苯并三氮杂萘酮基, 苯并三唑基, 苯并噁  
25 二嗪基, 二噁二嗪基, 二噻哒唑基(Dithiadazolyl), 二噻唑基, 咪唑基,  
furoxanyl, 氢三唑基, 羟基三嗪基, 噁二嗪基, 噁二唑基, 噁噻嗪酮基, 噁  
三唑基, 五嗪基, 五唑基, petraziny, 聚噁二唑基, 斯德酮基, 四噁烷基,  
四氮杂萘基, 四嗪基, 四唑基, 噻二嗪基, 噻二唑啉基, 噻二唑基, 噻二噁  
30 嗪基, 噻三嗪基, 噻三唑基, 三氮杂萘基, 三嗪吲哚基, 三嗪基, 三唑啉二  
酮基, 三唑啉基, 三唑基, 三噁烷基, 三菲二噁嗪基, 三菲二噻嗪基, 三噻  
二氮杂萘基, trithianyl, 或三氧戊烷(Trioxolanyl)基。

通式 I 的化合物由于具有细胞  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换的抑制剂作用, 可作为药物





糖, 15mM MOPS, pH7.0.

5 将细胞在无 CO<sub>2</sub> 下于 36 °C 培养 4 分钟, 用荧光测定法(CytoFluor 2350)测定. 于激发波长 485 毫微米(pH 敏感性)及 440 毫微米(非 pH 敏感性)并于发射波长 530 毫微米测定染料 BCECF 的荧光. 由 485 及 440 毫微米的荧光比计算胞质 pH. 用尼日利亚菌素(nigericin)测定外及内 pH 平衡后的荧光信号以校正荧光比.

| 实例 | IC <sub>50</sub> /10 <sup>-6</sup> mol/l |
|----|--|
| 1  | 0.500                                    |
| 3  | 0.029                                    |
| 4  | 0.031                                    |

根据通式 I 的活性物质可以水性可注射的溶液使用(例如供静脉内, 肌肉内, 或皮下给药), 以片剂、栓剂、膏剂(供皮肤给药的硬膏剂)给药, 以供吸入肺内的喷雾剂或喷鼻剂给药.

10 片剂或栓剂内的活性物质的含量为 5 至 200 毫克, 优选是 10 至 50 毫克. 对吸入给药时, 单剂量为 0.05 至 20 毫克, 优选是 0.2 至 5 毫克. 供非经肠注射给药时, 单一剂量为 0.1 至 50 毫克, 优选是 0.5 至 20 毫克. 如有必要, 这些剂量可一日数次给药.

下面为含该活性物质的药物制剂的实例:

15 片剂

|            |         |
|------------|---------|
| 通式 I 的活性物质 | 20.0 毫克 |
| 硬脂酸镁       | 1.0 毫克  |
| 玉米淀粉       | 62.0 毫克 |
| 乳糖         | 83.0 毫克 |

20 聚乙烯吡咯烷酮

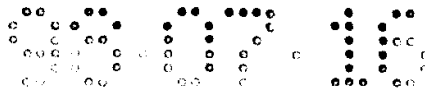
供注射的溶液

|             |           |
|-------------|-----------|
| 通过式 I 的活性物质 | 0.3 克     |
| 氯化钠         | 0.9 克     |
| 注射用水        | 加至 100 毫升 |

25 该溶液可用标准方法灭菌.

供经鼻或吸入的水溶液:

|             |       |
|-------------|-------|
| 通过式 I 的活性物质 | 0.3 克 |
|-------------|-------|



|      |           |
|------|-----------|
| 氯化钠  | 0.9 克     |
| 氯苄烷铵 | 0.01 毫克   |
| 纯化水  | 加至 100 毫升 |

上述溶液适于以喷雾形式供经鼻给药，或用产生颗粒大小优选为 2 至 6 微米的气雾剂的装置而给药入肺内。

#### 供吸入的胶囊

10 将通式 I 化合物制成的微粒化形式(颗粒大小平均为 2 至 6 微米)，有必要则加入微粒化的载剂，如乳糖，并装入硬明胶胶囊内。这种胶囊可用习用的粉末吸入装置吸入。每一胶囊含有，例如，0.2 至 20 毫克通式 I 的活性物质及 0 至 40 毫克乳糖。

#### 供吸入的气雾剂

|             |          |
|-------------|----------|
| 通过式 I 的活性物质 | 1 份      |
| 大豆卵磷脂       | 0.2 份    |
| 推进气混合物      | 加至 100 份 |

15 该制剂优选是装入配有计量阀的喷雾容器内，将每单次释出的剂量设定于 0.5 毫克。如使用指定的其他剂量时，制剂内可含更高或更低量的活性物质。

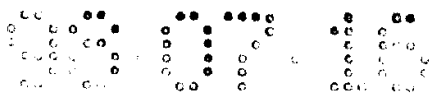
#### 膏剂(成分以克/100 克膏剂表示)

|               |         |
|---------------|---------|
| 20 通式 I 的活性物质 | 2 克     |
| 发烟盐酸          | 0.011 克 |
| 焦亚硫酸钠         | 0.05 克  |
| 等份的鲸蜡醇及硬脂醇混合物 | 20 克    |
| 白凡士林          | 5 克     |
| 人造佛手油         | 0.075 克 |
| 25 蒸馏水        | 加至 100  |

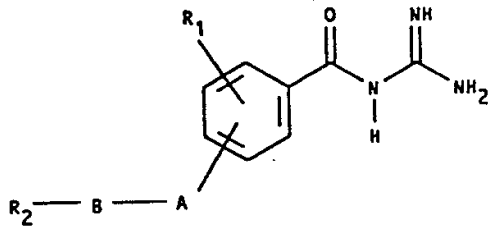
将各成分以常用方法混合成膏剂。

由相应的苯甲酸衍生物制备通式 I 的苄酰基胍衍生物





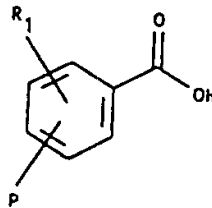
5



(I)

的一般方法包括使通式 II 的苯甲酸衍生物,

10



(II)

和由通式 III 的化合物所要求的取代剂, 进行亲核性取代,

式 II 中 P 是离核的离去基团

15

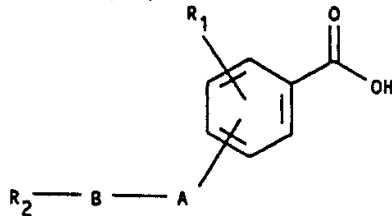


(III)

式 III 中 Q 是可用亲电子试剂取代的离去基,

将得到的通式 IV 的苯甲酸衍生物

20



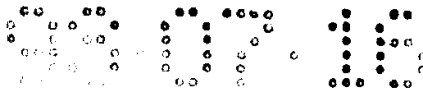
(IV)

25

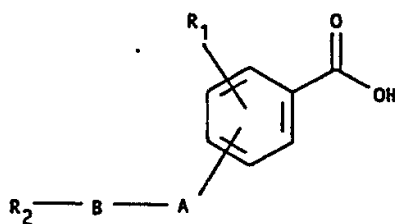
悬浮于合适的, 优选是无水的溶剂(优选为二甲基甲酰胺)内, 与 N - 甲基吗啉及羰基二咪唑(CDI)混合, 并再与碱, 优选是氢氧化钠, 于合适的无水溶剂, 优选是二甲基甲酰胺内的溶液或悬浮液的混合物及胍盐, 优选是胍盐酸盐, 进行合并.

该活化的酸衍生物可以按已知的方式由通式 IV 的基本苯甲酸衍生物直接制备

30



5



(IV)

基于通式 IV 的苯甲酸衍生物的制备活化的羧酸衍生物的适宜方法有多种, 参阅文献 J. March 著 *Advanced Organic Chemistry*, 第三版(John Wiley & Sons, 1985)350 页。

10 活化的羧酸衍生物与胍盐的反应是, 以已知方式在质子或非质子的极性但是惰性的有机溶剂内进行。

有些基本的式 IV 苯甲酸衍生物是已知的, 并描述于文献中。迄今未知的 IV 化合物可用文献中已知方法制备。

15 相应的苯甲酸可用, 例如, 可将对应取代的哌嗪与 4 - 氯 - 3 - 甲基磺酰基苯甲酸进行反应, 其中亲核取代发生在 4 - 位而制备。为此, 将 10mM 4 - 氯 - 3 - 甲基磺酰基苯甲酸和 50mM 哌嗪在惰性气体下在 120 °C 加热 4 小时。用甲醇结晶, 即制得对应取代的苯甲酸。

20 将 10mM 对应的苯甲酸衍生物悬浮在 40 毫升无水 DMF 中, 并加入 10mM N - 甲基吗啉。在所得溶液内加入 13mM 羰基二咪唑(CDI), 在室温下搅拌 2 小时。在第二混合物中, 将 14mM NaH 悬浮在 30 毫升无水 DMF 内, 并与 14mM 胍盐酸盐在惰性气体下混合。将所得混合物于 80 °C 搅拌 1 小时, 待冷却后过滤除去不溶物质。将清澈的胍溶液加入上述溶液内, 并在环境温度下搅拌 12 小时。减压蒸馏掉 DMF 后, 残留物在硅胶上以适宜的溶剂对体系进行色谱分纯化。用乙醚化的的盐酸或其他药物上可用的酸处理, 25 将苯酰基胍转化成对应的盐。

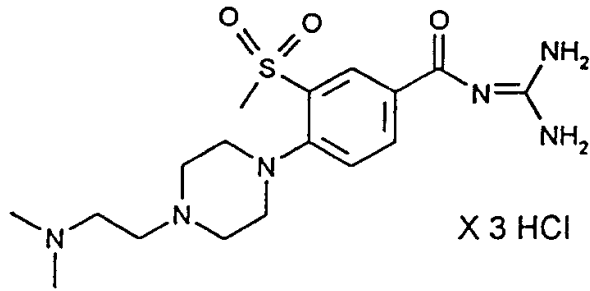
以此标准方法可制得下述化合物:

实施 1:

熔点: > 250 °C

30

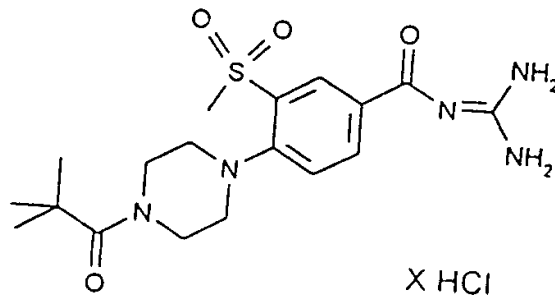
5



实例 2:

熔点 220 - 222 °C (分解)

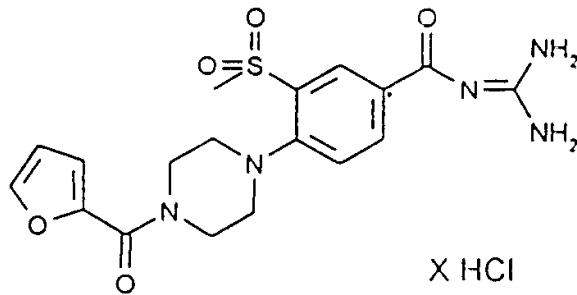
10



实例 3:

15 熔点: 175 - 177 °C (分解)

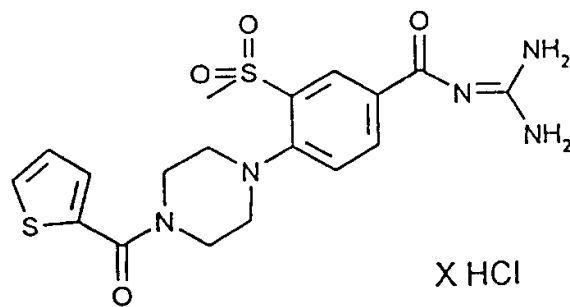
20



实例 4:

熔点: > 250 °C

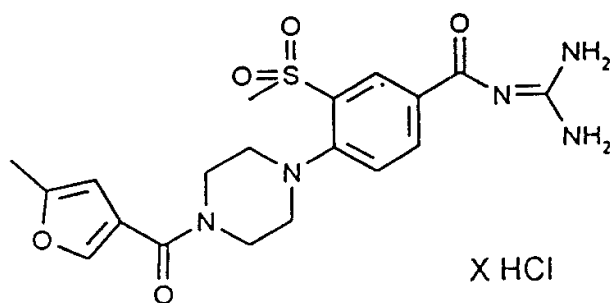
25



30 实例 5:

熔点 207 - 210 °C (分解)

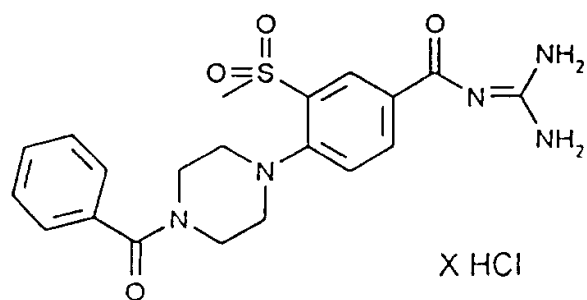
5



实例 6:

熔点: 170 - 173 °C

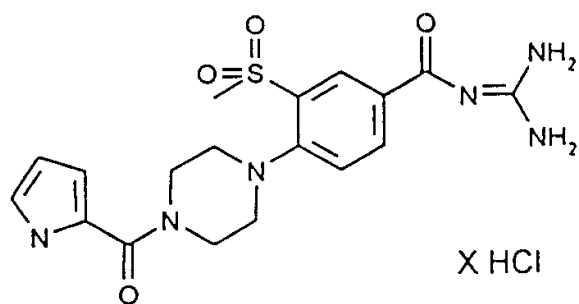
10



15 实例 7:

熔点: 170 °C(分解)

20



实例 8:

熔点: 243 °C(分解)

