



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D 498/02  
A61K 31/395  
//(C07D 498/02  
C07D 317/00  
C07D 261/00)

[11] CN 86 1 02368 A

CN 86 1 02368 A

[43] 公开日 1987年1月21日

[21] 申请号 86 1 02368

[22] 申请日 86. 4. 7

[30] 优先权

[32] 85. 4. 8 [33] 日本 [31] 74709/85

[32] 85. 7. 18 [33] 日本 [31] 159703/85

[71] 申请人 中外制药株式会社

地址 日本东京都

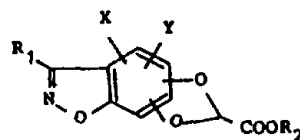
[72] 发明人 古贺弘 段孝 佐藤晴彦  
小沼悦郎

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
代理部  
代理人 周仲琦 戴真秀

[54] 发明名称 间二氧杂五环并苯并异噻唑衍生物的制备方法

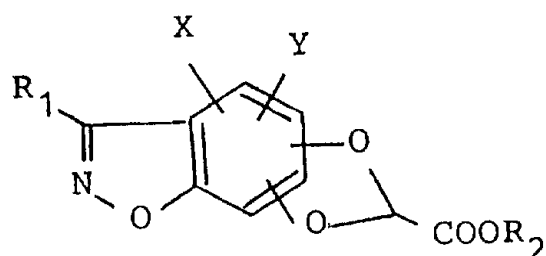
[57] 摘要

本发明涉及到具有下式的间二氧杂五环并苯并异噻唑衍生物, 其中R<sub>1</sub>是一个可以被卤原子、含有1-3个碳原子的低级烷基或低级卤代烷基取代的苯基, 或者是一个噻吩基, R<sub>2</sub>是一个氢原子或含有1-4个碳原子的低级烷基, X、Y表示氢原子或卤原子, 它们可以相同或不同。当R<sub>2</sub>为氢原子时它们的无毒盐, 此类化合物的制备及含此类化合物的药剂组合物。这些衍生物具有利尿和促尿酸尿活性, 因此可作为治疗高尿酸血症和高血压的药物。

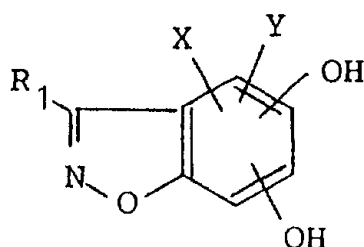


242/87101032/20

1. 一种制备具有下式的间二氧杂五环并苯并异噁唑衍生物的方法，



其中 R<sub>1</sub> 是一个可以被卤原子、含有 1 - 3 个碳原子的低级烷基或低级卤代烷基取代的苯基，或者是一个噻吩基，R<sub>2</sub> 是一个氢原子或含有 1 - 4 个碳原子的低级烷基，X、Y 表示氢原子或卤原子，它们可以相同或不同，本方法包括将具有下式的苯并异噁唑衍生物



(其中 R<sub>1</sub>、X 和 Y 与上述定义相同) 与具有下式的化合物



(其中 A 是一个卤原子且 B 是一个氢原子或一个低级烷基) 反应，并用常规方法将反应产物随意酯化。

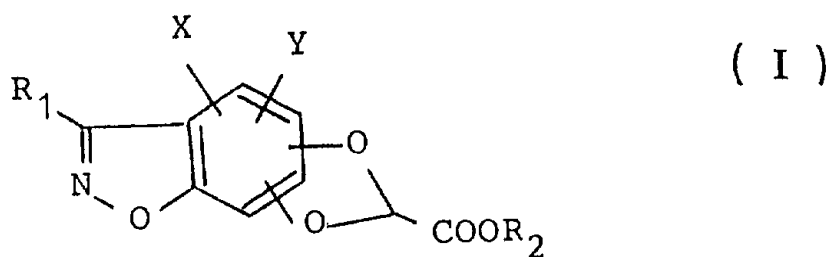
2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的第一个反应是在碱的存在下于惰性溶剂中进行的。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的反应是在  $0 - 150^{\circ}\text{C}$  的温度范围内进行的。

4. 根据权利要求 2 的方法，其中碱是从氢化物、醇盐、氢氧化物、碱金属碳酸盐和有机碱中选择的。

间二氧杂五环并苯并异  
噁唑衍生物的制备方法

本发明涉及到具有促尿酸尿和利尿活性、具有下列通式 ( I ) 的  
间二氧杂五环并苯并异噁唑衍生物：



其中  $R_1$  为一个苯基，这个苯基可能被卤原子、含有 1 - 3 个碳原子的低级烷基或低级卤代烷基取代， $R_1$  也可以为一个噻吩基。  
 $R_2$  为一个氢原子或含有 1 - 4 个碳原子的低级烷基。 $X$ 、 $Y$  表示  
氢原子或卤原子，它们可以是相同的或不同的。本发明还涉及  
到这类化合物的无毒盐。

广泛地使用常规的利尿降血压剂作为治疗高血压时首先选择的  
药物，但这些药具有很高的潜在的引起血内尿酸过多的副作用。进  
一步说，血内尿酸过多这一问题常使高血压症变得更加复杂，许多  
血内尿酸过多病例被确认为是由于尿酸排泄障碍引起的。在这种情  
况下，在医学领域内迫切需要开发具有促尿酸尿活性的利尿剂。

已知的具有促尿酸尿活性的利尿剂是噻吩基酸(thienylic  
acid) 类的苯氧基乙酸(美国专利 3 7 5 8 5 0 6)，但由于这  
些化合物很可能具有引起肝功能紊乱的副作用，因此尚未成为商品。

为克服上述缺点进行了广泛的研究，本发明者发现具有通式 ( I ) 的间二氧杂五环并苯并异恶唑衍生物具有促尿酸尿和利尿活性，且对肝的副作用极小。本发明就是在这—发现的基础之上完成的。

在具有通式 ( I ) 的化合物中，卤取代的苯基  $R_1$  中的卤原子是氯、溴或氟。低级烷基取代的苯基  $R_1$  包括被含有 1 - 3 个碳原子的烷基取代，较好的为一个甲基。一个卤烷基取代的苯基的例子是三氟甲基苯基。

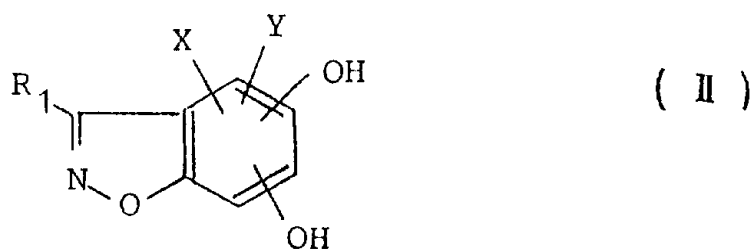
另一方面，以 X、Y 表示的卤原子是氯、溴或氟。

当  $R_2$  是一个氢原子时，本发明的化合物可与碱形成盐。这些盐可用来制药。其具体例子是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、低级烷基胺盐和乙醇胺盐。

根据本发明得到的通式 ( I ) 化合物是新的，其具体的例子是：

1, 3 - 间二氧杂五环并 [ 4, 5 - g ] - 1, 2 - 苯并异恶唑衍生物，和 1, 3 - 间二氧杂五环并 [ 4, 5 - f ] - 1, 2 - 苯并异恶唑衍生物。

具有通式 ( I ) 的化合物可由具有通式 ( II ) 的如下化合物



其中  $R_1$ 、X 和 Y 与前面所给的定义相同，与具有通式：

( A )<sub>2</sub> CH - COOB 的化合物反应来制备。其中 A 为卤原子，B 为氢原子或一个低级烷基。反应最好是在碱的存在下于惰性溶剂中进

行。惰性溶剂的例子包括：醚类、醇类、烃、芳香烃、水和对质子惰性的极性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。碱的例子是：氢化物、醇盐、氢氧化物、碱金属碳酸盐和有机碱。更具体的例子包括氢化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾和三乙胺。反应温度大约选在0°C到150°C的范围之内。

可以使用常规方法将通式(I)化合物从反应混合物中分离出来，如：酯化、重结晶等。

通式(II)化合物可以通过把相应的氧-烷基化合物与盐酸吡啶、三溴化硼等进行脱烷基化反应来制备。

通过下述实验和实施例进一步说明本发明，但这些实验和实施例并不认为是本发的限制。

化合物的药理活性

实验：

本发明化合物利尿及促尿酸尿的活性通过以下实验得到肯定。

方法：

将已经饿了24小时的七周龄期的Wistar-Imamichi大鼠分为每4或5只一组，这样就使每组动物排泄基本相同量的尿。强迫排尿之后，让大鼠口服试验的化合物。这些化合物事先用含3%阿拉伯树胶的生理盐水配成悬浮液。服用量是每公斤体重25毫升。典型的悬浮液服用量为100毫克/公斤。对照组的鼠仅服用含3%阿拉伯树胶的生理盐水。将大鼠安置于隔离的代谢护架中，在彻底绝食之后服用试验化合物或生理盐水，6小时和24小时之后收集每只鼠所排泄的尿。在强迫向量筒中排尿之后，尿量可直接从量筒上读出，并可计算出每公斤体重

的排尿量。尿中尿酸的量通过尿酸酶-过氧化氢酶方法确定。

结果：

从下列表 I 可明显看出，本发明的化合物显示出显著的利尿和促尿酸尿活性，这些活性持续时间长并与剂量有关。表 I 中化合物的编号与本说明书中随后的具体实施例的编号相对应。

#### 实施例 1

将由 2.9 克的 5, 6-二羟基-3-苯基-1, 2-苯并噁唑, 10.7 克的碳酸钾、3.7 克的二氯乙酸甲酯与 50 毫升 N, N-二甲基甲酰胺组成的混合物在 90-100°C 下搅拌 2.5 小时。冷却之后，向此混合物中加入 50 毫升水，然后在 90-100°C 下搅拌 40 分钟。在冷却并用盐酸酸化之后，用乙醚萃取混合物。用水洗涤醚层，干燥并蒸发除去溶剂。用二氯甲烷洗涤剩余物，从丙酮/水中重结晶得到 2.0 克的 3-苯基-1, 3-间二氧杂五环并 [4, 5-f] -1, 2-苯并异噁唑-6 羧酸。熔点：202.5-203.5°C。

分析：对  $C_{15}H_9NO_5$  的计算值：C：63.61, H：3.20, N：4.95 (%)

实测值：C：63.79, H：3.26, N：5.02 (%)

#### 实施例 2-8

用实施例 1 中的方法制备下列表 II 中的化合物。

#### 实施例 9

将由 4.7 克的 5, 6-二羟基-3-(邻-甲苯基)-1, 2-苯并异噁唑、12.1 克的碳酸钾、4.2 克的二氯乙酸甲酯与

40毫升N,N-二甲基甲酰胺组成的混合物在90-95°C下搅拌1.5小时。冷却后,向混合物中加入10毫升的水,然后在80-90°C下搅拌10分钟。冷却之后用乙醚萃取混合物,然后用水洗涤醚层,干燥并蒸发除去溶剂。将剩余物溶解在碳酸氢钾水溶液中,然后向溶液中加入乙醇。通过过滤收集生成的沉淀,用乙醚洗涤此沉淀物并在空气中干燥得到3.1克的3-(邻-甲苯基)-1,3-间二氧杂五环并[4,5-f]-1,2-苯并异噻唑-6-羧酸钾盐。将得到的钾盐溶解于少量的水中,用盐酸酸化后用乙醚萃取。用水洗涤醚层,干燥并蒸发除去溶剂。剩余物从乙腈中重结晶得到1.9克的3-(邻-甲苯基)-1,3-间二氧杂五环并[4,5-f]-1,2-苯并异噻唑-6-羧酸。

熔点:166-170°C(分解)

此化合物的质谱在m/e 297处展现分子离子峰。

#### 实施例10

将实施例3得到的0.4克4-氯-3-苯基-1,3-间二氧杂五环并[4,5-f]-1,2-苯并异噻唑-6-羧酸、0.2克浓硫酸和10毫升无水乙醇的混合物回流1小时,蒸馏除去乙醇后,向混合物中加入水,然后用二氯甲烷萃取。用水洗涤二氯甲烷层,干燥并蒸发除去溶剂。将剩余物在水中重结晶得到0.4克的4-氯-3-苯基-1,3-间二氧杂五环并[4,5-f]-1,2-苯并异噻唑-6-羧酸乙酯。

熔点:101.5-102.5°C。

分析:

对  $C_{17}H_{12}ClNO_5$  的计算值：C：59.06，H：3.50，  
N：4.05（%）

实测值：C：58.93，H：3.50，N：3.97（%）

#### 实施例 11

在用冰冷却并搅拌的情况下，将60%碳酸氢钠（内含碳酸氢钠1.2克）缓慢地加入到由2.8克6,7-二羟基-3-苯基-1,2-苯并异噁唑、3.5克二氯乙酸甲酯和50毫升N,N-二甲基甲酰胺组成的混合物中。在90-100°C下搅拌5小时，向混合物中加入冰-水，然后用乙醚萃取。用水洗涤醚层，干燥并蒸发除去溶剂。

将剩余物用硅胶柱色谱法，以二氯甲烷作展开剂提纯。得到的产物从乙醇/水中重结晶得到1.3克的3-苯基-1,3-间二氧杂五环并[4,5-g]-1,2-苯并异噁唑-7-羧酸甲酯。

熔点：78-80°C

此化合物的质谱在297 m/e处展现分子离子峰。

#### 实施例 12

在90-100°C下，将由2.1克6,7-二羟基-3-苯基-1,2-苯并异噁唑、7.7克碳酸钾、2.7克二氯乙酸甲酯和50毫升N,N-二甲基甲酰胺组成的混合物搅拌5小时。加入100毫升水之后，将混合物在90-100°C下搅拌30分钟。用盐酸酸化后用乙醚萃取。醚层用水洗涤，干燥并蒸发除去溶剂。将剩余物从乙腈中重结晶得到1.5克的3-苯基-1,3-间二氧杂五环并[4,5-g]-1,2-苯并异噁唑-7-羧酸。

熔点：187-190°C

此化合物的质谱在  $m/e$  283 处展现分子离子峰。

实施例 13 - 23

通过与实施例 12 相似的方法，制备下列表 III 所示的化合物。

表 I

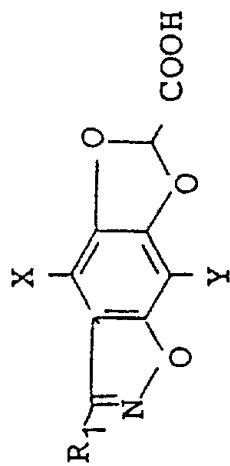
试 验	排 尿		尿 量		尿 酸 排 泄 量	
	0 - 6 小时 (毫升/公斤) (%)	0 - 24 小时 (毫升/公斤) (%)	0 - 6 小时 (毫升/公斤) (%)	0 - 24 小时 (毫升/公斤) (%)	0 - 6 小时 (毫升/公斤)	0 - 24 小时 (毫升/公斤) (%)
对 照 组	18.4±1.4	35.2±1.7	2.97±0.17	100	10.62±0.51	100
化 合 物 I 2	33.1±1.7	45.9±1.5	3.67±0.14	130.2 <sup>c</sup>	12.95±0.57	122.0 <sup>b</sup>
对 照 组	17.7±0.9	34.5±1.3	2.99±0.14	100	10.58±0.52	100
化 合 物 I 6	27.8±1.5	42.3±1.7	3.48±0.19	122.6 <sup>b</sup>	11.90±0.58	112.5
对 照 组	18.2±1.6	35.1±1.8	2.89±0.16	100	10.26±0.64	100
化 合 物 I 7	62.6±2.0	85.0±5.1	3.80±0.29	242.4 <sup>c</sup>	14.35±0.96	139.9 <sup>b</sup>

a: p &lt; 0.05

b: p &lt; 0.01

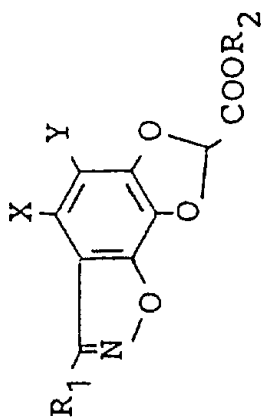
c: p &lt; 0.001

表 II



实施例号	取代基			熔点 (°C)	重结晶介质
	R <sub>1</sub>	X	Y		
2	苯基	H	cl	205.5-206.5	乙腈/水
3	苯基	cl	H	246-247.5	丙酮/水
4	苯基	cl	cl	231-232	丙酮/水
5	2-噻吩基	H	H	214-218 (分解)	乙腈
6	2-氟苯基	H	H	245-248 (分解)	乙腈
7	2-氟苯基	H	cl	212-214 (分解)	乙腈
8	2-氟苯基	H	H	229-230 (分解)	乙腈

表 III



实施例号	取	代			熔点 (°C)	重结晶介质
		R <sub>1</sub>	基	基		
		X	Y	R <sub>2</sub>		
13	2-氟苯基	H	H	H	164-166	二氯甲烷
14	2-氯苯基	H	H	Z	222-225 (分解)	水
15	4-甲苯基	H	H	H	258-261 (分解)	水
16	苯基	cl	H	H	149-150	苯
17	4-氟苯基	H	H	H	222-223 (分解)	乙腈
18	2-噻吩基	H	H	H	226-228 (分解)	乙腈
19	4-氯苯基	H	H	H	237-240 (分解)	乙腈
20	3-氟苯基	H	H	H	191-193	乙腈
21	苯基	H	cl	H	182-183	乙腈
22	3-三氟甲基苯基	H	H	H	194-197 (分解)	乙腈
23	4-氟苯基	H	cl	H	205-206	丙酮/水