

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91108630.7

[51]Int.Cl⁵

C07D235 / 28

[45]授权公告日 1994 年 10 月 5 日

[24]颁证日 94.8.3

[21]申请号 91108630.7

[22]申请日 91.9.3

[30]优先权

[32]90.9.3 [33]HU[31]PAT-5746 / 90

[73]专利权人 格德昂·理查德化学工厂股份公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 卡尔曼·哈森依 彼得·特腾依

托马斯·纳吉 阿蒂拉·克塞西

A61K 31 / 415

蒂博·吉扎 比拉·海杰斯

安德列亚·梅德斯巴彻

安卓斯·杰瓦 吉奥吉·哈约斯

拉姿洛·泽帕尼

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 董嘉扬

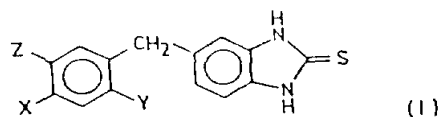
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 制备新的 5-苄基取代的苯并咪唑啉-2-硫酮衍生物的方法

[57]摘要

本发明涉及新的, 具有抗高血胆固醇作用的 5-苄基取代的苯并咪唑啉-2-硫酮衍生物的式 I

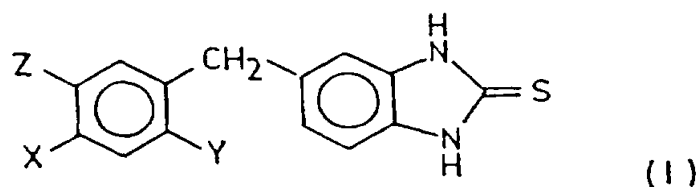


式中 X, Y 及 Z 的含义如正文所述。

本发明还涉及适于抑制血栓形成的, 具有抗动脉粥样硬化和抗高脂蛋白症的药物组合物, 该组合物含有有效剂量的式 I 化合物。本发明还包括它们的制备方法, 以及用这些化合物或组合物治疗高脂蛋白症的方法。

权 利 要 求 书

1. 制备新的有抗高脂蛋白症的式 I 的 5-苄基取代的苯并咪唑啉-2-硫酮衍生物的方法



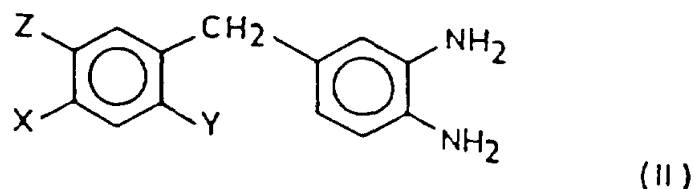
式中

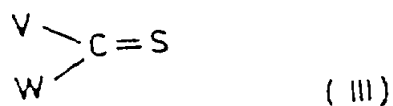
X 代表卤原子, 甲基, 乙基, 甲氧基或乙氧基;

Y: 若 X 为甲氧基或乙氧基, 则 Y 代表羟基, 否则, Y 为氢原子, 甲氧基或乙氧基;

Z: 若 X 或 Y 为甲氧基或乙氧基, Z 代表甲氧基或乙氧基, 否则, Z 为氢原子。

该方法包括将式 II 的 1,2-二氨基苯的衍生物与式 III 的硫代碳酸衍生物反应,





式中, X, Y 和 Z 的含义与式 I 中的相同,

V 和 W 各自独立地代表氯原子或氨基, 或

V 代表式 $-me-S-$ 基团, 其中 me 代表碱金属原子, 则

W 为 乙氧基, 或

V 和 W 一起代表第二个硫原子或它们各自代表 1-咪唑基。

2. 权利要求 1 的方法, 其特征是, 使用式 III 的硫代碳酸衍生物, 式中 V 代表 $me-S-$ 基团, 其中 me 代表 钠原子, W 为 乙氧基。

3. 权利要求 1 的方法, 其特征是, 使用式 III 的硫代碳酸衍生物, 式中 V 和 W 一起代表硫原子。

4. 权利要求 1 的方法, 其特征是, 使用式 III 的硫代碳酸衍生物, 式中 V 和 W 代表氨基。

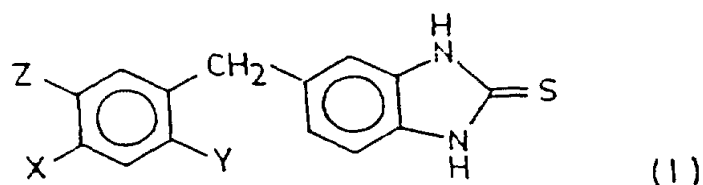
5. 权利要求 1' 的方法, 其特征是, 使用式 III 的硫代碳酸衍生物, 式中 V 和 W 代表氯原子。

6. 权利要求 1 的方法, 其特征是在是, 使用式 III 的硫代碳酸衍生物, 式中 V 和 W 代表 1-咪唑基。

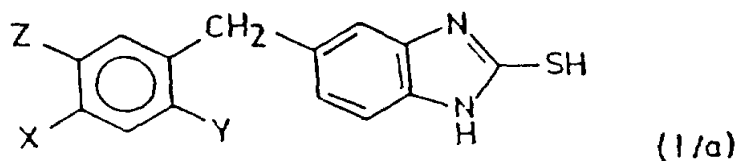
说明书

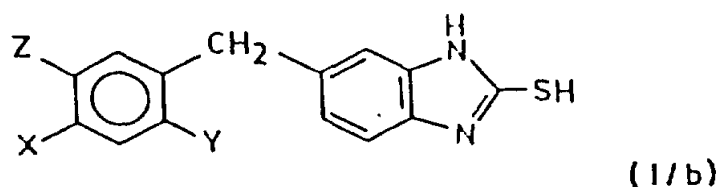
制备新的 5-苄基取代的苯并咪唑啉-2-硫酮衍生物的方法

本发明涉及式 I 的新的具有抗高血胆蛋白作用的 5-苄基取代的苯并咪唑啉-2-硫酮衍生物及其制备方法。



式 I 中, x 代表卤原子, 甲基, 乙基, 甲氧基或乙氧基, 但若 Y 和 Z 各自为甲氧基或乙氧基, 则 x 也可作为氢原子; Y 代表氢原子或甲氧基或乙氧基, 但若 X 为甲氧基或乙氧基, 则 Y 也可作为羟基; 以及 Z 为氢或, 若 X 和/或 Y 代表甲氧基和/或乙氧基, 则 Z 为甲氧基或乙氧基。





不过,为了更好地理解,以后把化合物的结构表示成按式 I 所示的相应的“硫酮”式。

本发明也包括抗动脉粥样硬化(*antiarteriosclerotic*)、抗高脂蛋白、适于抑制血栓形成的药物组合物,组合物中含有有效剂量的式 I 化合物,本发明还包括制备该药物组合物的方法,以及用这些化合物或组合物治疗高脂蛋白症的方法。

动脉硬化病是个缓慢进行的过程(*progredding process*)主要特征在于血管壁的损伤处聚集了血浆中的脂质成分,例如胆固醇酯。该过程是由血管壁内皮部位的损伤引起的。血小板粘着在受损伤的部位,从该处释放出可变性物质,从而诱导了血管壁的平滑肌细胞的增生。

1984 年专家们认定冠心病的病因除高血压、吸烟、糖尿病等危险因素外,主要是因血清中高浓度的胆固醇(共感开发会议: *JAMA* 1985,253:2080—2086)。由于大多数病人并不只增加血清胆固醇浓度,建议维持血清胆固醇的水平为 200mg/dl(国家胆固醇教育方案专家讨论会关于成年人血液高胆固醇的检查、估价及治疗: *Arch. Intern. Med.*, 1988,148:36—39)。

胆固醇在血液中循环与脂蛋白结合。由此观点出发, LDL(低

密度脂蛋白)部分因载有 60~75%的胆固醇而特别重要,所以它是最危险的成分,因此尤其希望减少这种成分。

LDL 胆固醇浓度要降低到 130~160mg/dl,这取决于各种不同的危险因素。

这些规定是如此地严格,以致只能用药物治疗才能达到。由于这个原因,对降低血液胆固醇的药物需求增加了。这个目标因为不仅只降低胆固醇水平,还要使载有胆固醇的脂蛋白部分的比值发生有利的变化,所以,除了新的流行的抑制胆固醇生物合成的药物以外,非常需要这样的药物:即不仅降低总胆固醇和 *LDL*-胆固醇水平,还要显示出增加 *HDL* 部分(具有保护作用的高密度脂蛋白)的效果。

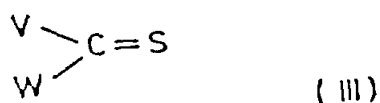
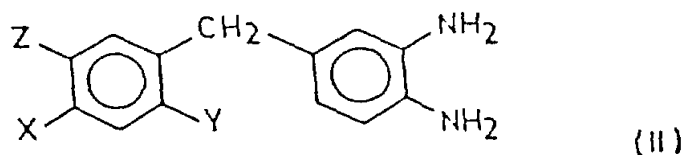
根据最近的研究结果,由于认为甘油三酯是个独立的危险因素,因此也希望降低甘油三酯的水平。

可降低血液胆固醇和甘油三酯的药物中,某些芳氧基链烷羧酸也用于治疗,其中,冠心平(*clofibrat*)[2-(4-氯苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯]可认为是最早的药。也投放了类似冠心平结构的化合物,但从化学结构上看,这些化合物与本发明的化合物有很大的差异。

由匈牙利专利 No. 193,951 可知苯并咪唑化合物与本发明的化合物相类似,但这类含硫的苯并咪唑衍生物与本发明化合物的区别是 2-及 5 位的取代基。即在先有技术中化合物的 2 位是由—S—烷基型的取代基取代,而本发明化合物的 2 位是由=S 取代,其它的区别是本发明化合物的 5 位是由芳环上有取代基的苄基所取代。

这些差异也使本发明的化合物增高了活性,如药理试验结果所示。

本发明化合物的制备是将式 II 的 1,2-二氨基苯的衍生物与式 III 的硫代碳酸衍生物反应：



式中, X, Y 和 Z 的含意与式 I 的相同, V 和 W 各自独立地代表氯原子或氨基;或者 V 代表式 $-me-S-$ 基团, 其中 me 为碱金属原子, W 是甲氧基或乙氧基;或者 V 和 W 一起代表第二个硫原子或独立地代表 1-咪唑基。

将式 II 的化合物与式 III 的化合物反应为好, 其中 V 为 $me-S-$, W 为甲氧基或乙氧基。这样的化合物例如可以是乙基黄原酸钾, 它是个稳定的固体物。其本身的合成可按 *Org. Synth.* 合订本第 4 卷, 569(1963)中所述的方法进行。

尽管带有上述表示为 X, Y 和 Z 的取代基的二氨基二苯酮是新的化合物, 仍可从先有技术中查到 3,4-二氨基二苯酮的合成方法。

含有式 I 的化合物的药物组合物及其制备方法也属于本发明范围, 制备本组合物的方法是将一个或多个式 I 化合物与适量的一个或多个药用载体、稀释剂、稳定剂、增香剂、矫味剂、溶剂、湿润剂、表面活性剂、助剂等混合, 得到的药物制剂最好含有 20~500mg 活性

物质。

本发明的化合物的药效按如下进行测定。

试验方法

汉诺威—威斯塔大鼠,体重 140~160g,用 *LATI* 大鼠饲料饲养 7 天,饲料中含有 1.5%胆固醇和 0.5%胆酸钠,(*Schurr, P. E., Schultz, J. R., Day, C. E.*:动脉粥样硬化药物的发现,*C. E. Day* 编,*Plenum* 出版社,纽约,215(1976))。

由于饲料的作用使大鼠的血液胆固醇水平增加了 200~250%,而血液中 *HDL*—胆固醇水平降低了 50%。

每组有 6 只动物。用本发明化合物的治疗组在给了含胆固醇饲料后的第 4 天开始治疗,直至试验结束。用化合物的悬浮液口服给药,治疗结束后,使动物饥饿 18 小时,乙醚麻醉,放血,测定血清中胆固醇总量,甘油三酯,*LDL+VLDL* 和 *HDL* 胆固醇量。

血清中胆固醇总量,*HDL* 胆固醇量,和甘油三酯量是用 *Beckman* 酶测定法测定的。*LDL+VLDL* 的测定是用肝素—镁处理后用比浊法进行的。(Schurr, P. E., Schultz, J. R., Day, C. E.:动脉粥样硬化药物的发现,*C. E. Day* 编,*Plenum* 出版社,纽约,215(1976))。

实例 3(后称 *RHG-4819*)的化合物证明是最好的,其作用机理也进行了测定。该测定法是用 *Triton WR-1339* (辛基酚聚乙二醇醚/甲醛,*Serva* 精细生化厂出品,海登堡,德国)造成的高脂质(*hyperlipidemic*)大鼠进行的。

动物口服给适当剂量的受试化合物 10 天,静脉注入 *Triton*

6 小时后,处死动物,由于 Triton WR-1339 的影响,使血清中胆固醇的水平增加到原来的 1.5 倍,而血清中甘油三酯的水平从正常的 60~70mg/dl 提高到 800~1500mg/dl。

在 6 小时测定中,由于前面的生物合成的结果使胆固醇水平增加。在这期间胆固醇生物合成的抑制作用可间接地估算出。甘油三酯的高含量是由于分解过程被抑制,即 Triton WR-1339 的表面活性抑制了在甘油三酯的分解代谢中起重要作用的脂蛋白脂酶的功能。

在试验中用先有技术中已知的最接近的结构类似物(匈牙利专利说明书 No. 193,951)5-苄基-2-(2-丙烯硫基)-苯并咪唑盐酸盐(后称为化合物 No. 0202479)作为对照化合物。

结果总结于表 1,2 和 3 中。表 1 是用胆固醇喂大鼠进行筛选试验的结果。表 2 是用胆固醇喂大鼠进行 10 天的试验的剂量-效应关系。表 3 列出的是用服用三通 WR-1339 造成高血脂后的大鼠得到的与作用机理相关的数据。

在短期试验中(胆固醇喂养 7 天,治疗 4 天),本发明化合物显示极佳的降血胆固醇作用。它们显著地降低了甘油三酯和 LDL+VLDL 水平。这些化合物对改变具有保护作用的 HDL-胆固醇水平表现有不同的活性。

剂量-效应试验结果(表 2)表明,本发明化合物降低血清胆固醇水平是与剂量相关的。致粥样硬化的 LDL+VLDL 部分也得到类似的良好结果。有保护作用的 HDL-一部分也略有增加。甘油三酯水平的降低则较差。这些效果高于对照化合物。

由 Triton WR—1339 造成大鼠高血脂的作用机理相关的数据(表 3)证明本发明化合物比对照物的效果更强。较高的活性主要表现为降低了血清甘油三酯的水平,但是胆固醇水平的降低是依赖于剂量的。

该试验间接地表明,有效成分或是抑制了胆固醇的生物合成,或是抑制了胆固醇的吸附作用。甘油三酯水平的降低可归因于这些有效成分活化了脂蛋白脂酶,后者在对甘油三酯的分解作用中起非常重要的作用,而 Triton 可抑制该酶的活性。

表 1

用胆固醇喂养的大鼠测定降脂活性

(胆固醇喂7天, 治疗4天)

化合物 (实施例)	剂 量 mg/kg	血清中的变化%			
		胆固醇	甘油三酯	LDL+ VLDL	HDL- 胆固醇
2.	30.0	-22.3	-22.9	-35.4	40.6
3.	30.0	-39.7	-35.7	-73.6	15.1
8.	30.0	-34.6	0.0	-45.3	64.3
1.	30.0	-26.1	0.0	-38.3	-20.8
11.	30.0	-36.2	-64.5	-36.1	16.7
9.	30.0	-43.5	-43.2	-53.5	2.0
10	30.0	-33.0	-33.0	-33.9	-7.6
0202479	30.0	-36.5	-22.3	-50.2	24.6

表 2

RGH-4819 对用胆固醇喂养的大鼠的效果
(10天实验)

化合物 (实施例)	剂 量 mg/kg	血清中的变化(%)			
		胆固醇	甘油三酯	LDL + VLDL	HDL— 胆固醇
3.	1.0	-4.4	23.5	-21.7	4.9
3.	3.0	-33.1 ^{xx}	-14.8	-45.8 ^{xx}	0.5
3.	10.0	-53.8 ^{xx}	-28.5 ^x	-72.7 ^{xx}	18.6 ^x
3.	30.0	-46.5 ^{xx}	-18.4	-68.7 ^{xx}	16.6
0202479	3.0	-3.6	-1.4	-15.9	9.4
0202479	10.0	-13.2	-13.0	-28.1 ^x	10.5
0202479	30.0	-36.5 ^{xx}	-22.3	-50.2 ^{xx}	24.6 ^x

表 3

RG-4819对用 Triton WR-1339 处理大鼠的效果
(Triton处理6小时后的脂质症 (lypaemia))

化合物 (实施例)	剂 量 m g / k g	血清中的变化 (%)	
		胆固醇	甘油三酯
3.	10.0	-19.4	-36.0 ^{xx}
3.	30.0	-24.9	-40.7 ^{xx}
3.	100.0	-28.7	-48.5 ^{xx}
0202479	30.0	-20.4	-19.1
0202479	100.0	-25.2	-18.2
x = 0.01 ≤ P ≤ 0.05;		xx = P ≤ 0.01	

下面对本发明作进一步说明,但并不止限于这些实施例

实施例 1:

5—[(4—氯苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—
硫酮

6.54g(99mmoles)的 85% 固体氢氧化钾溶于 40ml 乙醇与 18ml 水的混合液中,然后加入 13.75g(45mmoles)4—[(4—氯苯基)—甲基]—邻苯二胺二盐酸盐,于 60℃ 搅拌此混合物直至成均相(约 5 分钟)。

然后将 8.65g(54mmoles)O—乙基—S—钾二硫代碳酸酯盐加到溶液中,加热使溶液沸腾 9 小时。将反应混合物倾入 400ml 水中,不停搅拌下少量多次加入乙酸使其酸化(约需 10ml)。

这样得到的悬浮液再搅拌 1 小时,滤集产物,用 5×80ml 水洗涤至无硫化物。湿产物经真空过滤器过滤后,用木炭澄清,然后用叔丁醇重结晶,产量 10.3g (83%),熔点 275—280℃。

实施例 2:

5—[(4—甲苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—
硫酮

用 12.83g(45mmoles)4—[(4—甲苯基)—甲基]—邻苯二胺二盐酸盐作原料,按实施例 1 所述的同样的反应条件和同样摩尔比的试剂,得到本标题化合物,粗产品用正丁醇结晶。产量 9.77g(85%),熔点:258~260℃。

实施例 3:

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

1. 15g(17mmoles)的 85%固体氢氧化钾溶解于 70ml 乙醇和 23ml 水的混合物中,然后将 19.00g(83.2mmoles)4—[(4—甲氧苯基)—甲基—邻苯二胺和 15.4g(95.8mmoles)O—乙基—S—钾—二硫代碳酸酯盐加到此反应液中,反应混合物搅拌 9 小时。

反应混合物倾入 900ml 水中,粗产品按实施例 1 所述方法分离,湿产物先用真空过滤器过滤,木炭澄清,再用 800ml 异丙醇结晶,产量:18.0g(80%),熔点 254—255℃。

实施例 4:

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

22ml 乙醇与 3.5ml 水和 0.83g(12.6mmoles)85%氢氧化钾的混合物中加入 2.5g(10.95mmoles)4—[(4—甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺和 0.96g(0.76ml,12.6mmoles)二硫化碳,反应混合物回流 5 小时。

反应混合物冷却后,加入 25ml 水,在充分搅拌和外部冰浴冷却下加入 2.80g50%乙酸溶液(23.3mmole)进行酸化。

搅拌 1 小时后,粗产品滤集,用 3×20ml 水洗涤,加入活性炭以澄清,湿产物用 70ml 异丙醇结晶。得到白色结晶型本标题化合物。产量:1.64g(55.4%),熔点 254—255℃。

实施例 5:

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2

—硫酮

0.35g (1.16mmoles) 4—[(4—甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺二盐酸盐和 0.286g (3.76mmoles) 硫脲的混合物于 150~160℃ 油浴中加热熔融,并维持此温度 2 小时。

冷却后的反应混合物与 10% 碳酸钠水溶液研磨,并搅拌该悬浊物 1 小时。滤集粗品,水洗 4 次,然后溶解,热溶液用木炭处理,用异丙醇结晶,产量 88mg (28%),熔点 252—254℃

实施例 6:

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

向溶解于 30ml 干燥四氢呋喃中的 1.14g (5.0mmoles) 4—[(4—甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺中滴加 0.98g (5.5mmoles) *N,N'*—硫代羰基咪唑和 15ml 干燥四氢呋喃的溶液,滴加时用外浴冷却。

室温下搅拌该反应混合物 5 小时,加入 1.5ml 水,再搅拌半小时。真空下蒸除溶剂,剩余物用水处理。得到的粗品滤集,用水洗三次,并按实施例 5 所述用异丙醇结晶,产量 0.9g (51.0%),熔点 253~255℃。

实施例 7:

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

在 0.51g (5.0mmoles) 三乙胺和 1.14g (5.0mmoles) 4—[(4—甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺和 35ml 氯仿的溶液中,滴加入 0.58g (5.0mmoles) 二氯化硫和 10ml 氯仿的溶液。

反应混合物搅拌 1 小时,真空蒸除溶剂。剩余物与 5%碳酸钠溶液研磨,搅拌 2 小时后滤集。粗品用水洗 3 次,再按实施例 5 所述的方法用异丙醇结晶。产量 0.68g(50.3%),熔点 254—255℃。

实施例 8:

5—[(3,4—二甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

用 18.30g(70.9mmoles)4—[(3,4—二甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺作原料,按实施例 3 所述的同样反应条件和同样的试剂摩尔比例,制备本标题化合物。粗品用正丁醇结晶。产量 7.1g(33%),熔点 248—250℃。

实施例 9:

5—[(2—羟基—4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

用 22.83g(100mmoles)4—[(2—羟基—4—甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺作为起始原料,按实施例 3 所述的同样反应条件和同样的试剂摩尔比例,制备本标题化合物,粗品用正丁醇结晶,产量 14.0g(49%),熔点 248—250℃。

实施例 10:

5—[(4—乙氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

用 12.1g(50.0mmoles)4—[(4—乙氧苯基)—甲基]—邻苯二胺作原料,按实施例 3 所述的相同的反应条件和同样的试剂摩尔比,制备本标题化合物,粗品用正丁醇结晶。产量 11.6g(82%),熔点 243—

246℃。

实施例 11:

5—[(2,5—二甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—1H—苯并咪唑—2—硫酮

用 18.30g(70.9mmoles)4—[(2,5—二甲氧苯基)—甲基]—邻苯二胺作原料,按实施例 3 所述的同样反应条件和同样的试剂摩尔比制备本标题化合物。粗品用正丁醇结晶。产量 15.5g(73%),熔点 210—211℃。

实施例 12:

制备含 30mg 有效成分的片剂

按照已知的片剂制备方法,制备刻边的直径为 9mm、总重为 250mg 的片剂。片剂组成如下:

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—

1H—苯并咪唑—2—硫酮	30.0mg
乳糖	130.0mg
淀粉	64.0mg
聚乙烯吡咯烷酮	5.0mg
微晶纤维素	10.0mg
滑石粉	7.5mg
硬脂酸镁	2.5mg
胶体硅酸	1.0mg

实施例 13:

含 125mg 有效成分的胶囊

一号硬明胶胶囊中填装如下的组分：

5—[(4—甲氧苯基)—甲基]—2,3—二氢—

1H—苯并咪唑—2—硫酮	125.0mg
--------------	---------

聚乙烯吡咯烷酮(Polividone)	5.0mg
---------------------	-------

微晶纤维素	58.0mg
-------	--------

滑石粉	6.0mg
-----	-------

硬脂酸镁	5.0mg
------	-------

胶体硅酸	1.0mg
------	-------