

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D237/22

C07D401/12

A61K 31/50

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95191304.2

[45]授权公告日 2000年3月1日

[11]授权公告号 CN 1049892C

[22]申请日 1995.1.24 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 95191304.2

[30]优先权

[32]1994.1.25 [33]JP [31]6541/94

[86]国际申请 PCT/JP95/00069 1995.1.24

[87]国际公布 WO95/19969 日 1995.7.27

[85]进入国家阶段日期 1996.7.22

[73]专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本 东京

[72]发明人 谷川启造 松木贵志

松木浩郎 水流添 畅智

中别府仁

[56]参考文献

WO9116314 1991.10.31 A61K31/495

审查员 李虹奇

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 刘立平

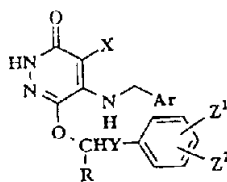
权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 吡嗪酮衍生物及其盐,其制造方法,及抗血小板医药组合物

[57]摘要

本发明涉及含有通式(1)的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐及以此为有效成分的抗血小板药。

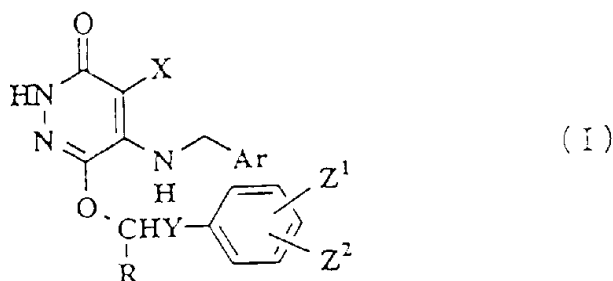
(式中,R 表示氢原子或 C₁-C₄烷基,X 表示氢原子、氟原子或溴原子;Ar 表示吡啶基或苯基,该苯基可被 OR¹(R¹为氢或 C₁-C₄烷基)等取代。Y 表示直链上的一个碳原子被一个 OR¹基团(R¹为氢或 C₁-C₄烷基)取代的 C₁-C₈亚烷基;Z¹及 Z²分别独立地表示氢原子、卤原子、C₁-C₄烷基或 OR¹(R¹定义同上)。上述化合物具强大的抗血小板作用,且安全性优良,可用作血栓性疾病的预防及治疗药物的活性成分。



(1)

权 利 要 求 书

1.以通式(1)表示的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐:



式中, R 表示氢原子或 C₁-C₄ 烷基,

X 表示氢原子、氯原子或溴原子;

Ar 表示吡啶基或苯基, 该苯基可被 OR¹ 及 A 取代,

其中 R¹ 为氢原子或 C₁-C₄ 烷基,

A 为氢原子、卤原子、C₁-C₄ 烷基或 OR²,

其中 R² 为氢原子或 C₁-C₄ 烷基;

Y 表示直链上的一个碳原子被一个 OR¹ 基团取代的 C₁-C₈ 亚烷基, 其中, R¹ 定义同上;

Z¹ 及 Z² 分别独立地表示氢原子、卤原子、C₁-C₄ 烷基或 OR¹, 其中, R¹ 定义同上。

2.如权利要求 1 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐, 其特征在于, 所述的 X 为氯原子或溴原子。

3.如权利要求 2 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐, 其特征在于, 所述的 Y 为直链上的一个碳原子被一个 OH 基团取代的 C₁-C₈ 亚烷基, Z¹ 为氢原子、卤原子或 OR¹, 其中, R¹ 表示氢原子或 C₁-C₄ 烷基, Z² 为氢原子。

4.如权利要求 3 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐, 其特征在于, 所述的 Y 为直链上的一个碳原子被一个 OH 基团取代的 C₁-C₄ 亚烷基。

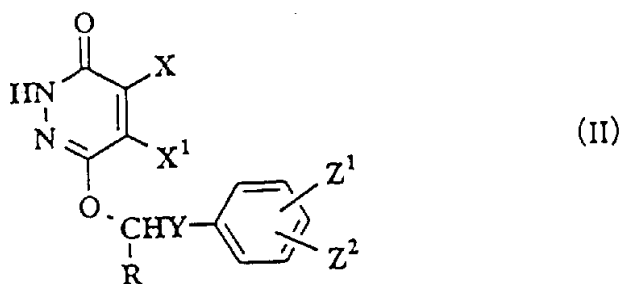
5.如权利要求 4 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐, 其特征在于, 所述的 A 为氢原子或 OR², 其中 R² 表示氢原子或 C₁-C₄ 烷基。

6.如权利要求 5 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐, 其特征在于,



Z^1 为氟原子、氯原子或溴原子。

7. 权利要求 1 所述的 3(2H)-咪嗪酮衍生物及其盐的制造方法，其特征在于，使下述通式(II)表示的 5-卤-3(2H)-咪嗪酮衍生物与以下述通式(III)表示的芳香基甲胺衍生物或其盐，必要时在脱酸剂存在下进行反应：



式中，R 表示氢原子或 C_1-C_4 烷基，

X 表示氢原子、氯原子或溴原子；

X^1 氯原子或溴原子；

Y 表示直链上的一个碳原子被一个 OR^1 基团取代的 C_1-C_8 亚烷基，其中， R^1 为氢原子或 C_1-C_4 烷基；

Z^1 及 Z^2 分别独立地表示氢原子、卤原子、 C_1-C_4 烷基或 OR^1 ，其中， R^1 定义同上；



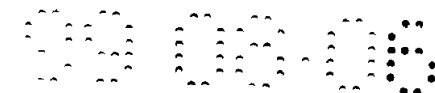
式中，Ar 表示吡啶基或苯基，该苯基可被 OR^1 及 A 取代，

其中， R^1 为氢原子或 C_1-C_4 烷基，

A 为氢原子、卤原子、 C_1-C_4 烷基或 OR^2 ，

其中， R^2 为氢原子或 C_1-C_4 烷基。

8. 一种抗血小板药，其特征在于，所述的抗血小板药以权利要求 1 所述的 3(2H)-咪嗪酮衍生物或其盐为有效成分。



说明书

哒嗪酮衍生物及其盐、其制造方法、 及抗血小板医药组合物

技术领域

本发明涉及具有抗血小板作用的、新颖的 3(2H)-哒嗪酮(pyridazinone)衍生物及其盐、以及以此为有效成分的医药组合物。

背景技术

现已明白，在与疾病相关的方面，血小板凝聚对于血栓形成起着重要的作用。由于血栓形成而发病的各种血栓性疾病中，可举出如脑血栓症、肺血栓症、心肌梗塞、心绞痛、末梢动脉闭塞症等主要的病症，这些领域都期待开发出更有用的药剂。现在，作为这些血栓症的预防和治疗药物，具有抑制血小板凝聚的作用的抗血小板药已引起人们的注目。而在此之前，人们广泛地研究了阿司匹林的药效，及至最近，在临床上又开发了噻氯匹定(ticlopidine)、西洛他唑(cilostazol)，然而，实际情况是，上述药物的活性及作用的选择性皆不够，人们期待着疗效更高的药剂问世。

又，除了上述的血栓症等疾病之外，还有很多疾病据认为与血小板有关。其中，可以举出如肾炎及癌细胞的转移等疾病，但是，最近，也广泛地研究了，具有抑制血小板机能的作用的抗血小板药对上述疾病的预防、治疗的效果。(参照《Journal of Royal College of Physicians》，第7卷，1号，5-18页，1972年；《日本临床》，第4卷，6号，130-136页，1988年；《Anticancer Research》，第6卷，543-548页，1986年)。

下面，说明本发明的通式(1)的 3(2H)-哒嗪酮衍生物及其盐与已知文献上所记载的化合物的关系。

(a)在德国专利公开公报第 1670169 号(以下，简称为文献 a)上，有关于这样的 3(2H)-哒嗪酮衍生物的记载：在该 3(2H)-哒嗪酮的 2 位上是被氢原子、脂肪族、脂环族、芳脂族或芳香族基取代的，其 4 位上是被氯原子、溴原子取代的，其 5 位上是为包括芳烷基氨基的氨基取代的，及其 6 位上是为氯原子、溴原子、羟基或 C₁-C₄ 烷氧基取代的 3(2H)-哒嗪酮衍生物。

然而，上述文献中，仅有关于 3(2H)-哒嗪酮衍生物的合成方法、其作为农药

的用途、作为医药、染料等中间体的用途的介绍,而没有其有关实施例、化合物的例示及医药活性的记载。

(b)日本公开特许公报,特开昭 58—183675 号(以下,称为文献 b)上,有关于其上 2 位被低级烷基、4 位被氢原子、5 位被取代的及无取代的苯胺基,及其 6 位被羟基或低级烷氧基取代的 3(2H)-咪嗪酮衍生物的记载。在该文献上,作为该 3(2H)-咪嗪酮衍生物的用途,指明其镇痛作用、抗炎作用、抗过敏作用、抗风湿作用,但对于具体的药理活性仍没有记载。

(c)日本公开特许公报,特开昭 63—301870 号、欧洲专利公开公报 275997 号、美国专利第 4978665 号(以下,简称为文献 c)上,记载了比较类似本发明的化合物的 6-取代烷氧基-5-取代苄基氨基-3(2H)-咪嗪酮衍生物及其作为抗慢反应物质(SRS)-A 药的用途。

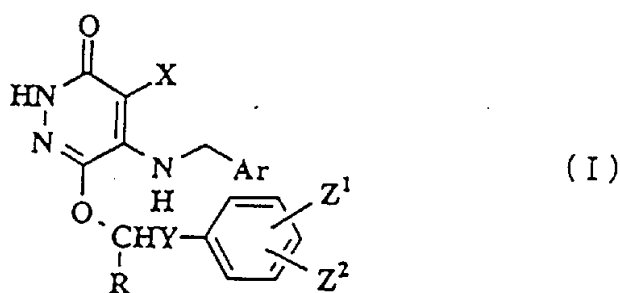
(d)国际申请 WO—91/16314 号、欧洲专利公开公报 482208 号、美国专利第 5202323 号(以下,简称为文献 d)上,报道了比较类似本发明的化合物的 6-取代烷氧基-5-取代芳基氨基-3(2H)-咪嗪酮衍生物及其作为血小板凝聚抑制剂、强心药、血管扩张药、抗 SRS-A 药的用途。

本发明系关于新颖的 3(2H)-咪嗪酮化合物及其衍生物,该化合物及其衍生物可用作抗血小板药,用作因血小板病理活化而发病的血栓症等的预防及治疗药物的活性成分。

发明的揭示

本发明者们经过深入研究,结果,意外地发现,与以上文献所述的所有的化合物皆不同的本发明的 3(2H)-咪嗪酮衍生物及其盐,具有很强的、且具广谱的抑制血小板凝聚的作用,且对血管及心脏等的作用很弱,头痛、头重、血压降低、心悸等的副作用也少,为一具有优异的作用选择性的、很有用的抗血小板药,可用作上述各种血栓性疾病等的预防或治疗药物的活性成分,从而,完成了本发明。

即,本发明系涉及以下述通式(1)表示的 3(2H)-四氢咪嗪酮衍生物及其盐、以及以此为有效成分的医药组合物。



(式中, R 表示氢原子或 C₁-C₄ 烷基,

X 表示氢原子、氯原子或溴原子;

Ar 表示吡啶基或苯基, 该苯基可被 OR¹ (R¹ 为氢原子或 C₁-C₄ 烷基) 及 A (A 为氢原子、卤原子、C₁-C₄ 烷基或 OR² (R² 为氢原子或 C₁-C₄ 烷基)) 取代;

Y 表示直链上的一个碳原子被一个 OR¹ 基团 (R¹ 定义同上) 取代的 C₁-C₈ 亚烷基;

Z¹ 及 Z² 分别独立地表示氢原子、卤原子、C₁-C₄ 烷基或 OR¹ (R¹ 定义同上));

下面, 就上述通式 (1) 中的本发明的化合物中的 R、R¹、R²、X、Y、Z¹、Z² 及 Ar 作一说明。

R、R¹ 及 R² 皆表示氢原子或直链或支链的 C₁-C₄ 烷基, 具体的, 可举出氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

作为 X 的具体例子, 可举出氢原子、氯原子、溴原子。

Y 为直链上的一个碳原子被一个 OR¹ 基团 (R¹ 定义同上) 取代的 C₁-C₈ 亚烷基, 具体的, 可举出羟基亚甲基、甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、丙氧基亚甲基、丁氧基亚甲基、1-羟基亚乙基、2-羟基亚乙基、1-甲氧基亚乙基、2-甲氧基亚乙基、1-乙氧基亚乙基、2-乙氧基亚乙基、1-丙氧基亚乙基、2-丙氧基亚乙基、1-丁氧基亚乙基、2-丁氧基亚乙基、1-羟基亚丙基、2-羟基亚丙基、3-羟基亚丙基、1-甲氧基亚丙基、2-甲氧基亚丙基、3-甲氧基亚丙基、1-乙氧基亚丙基、2-乙氧基亚丙基、3-乙氧基亚丙基、1-丙氧基亚丙基、2-丙氧基亚丙基、3-丙氧基亚丙基、1-丁氧基亚丙基、2-丁氧基亚丙基、3-丁氧基亚丙基、1-羟基亚丁基、2-羟基亚丁基、3-羟基亚丁基、4-羟基亚丁基、1-甲氧基亚丁基、2-甲氧基亚丁基、3-甲氧基亚丁基、4-甲氧基亚丁基、1-乙氧基亚丁基、2-乙氧基亚丁基、3-乙氧基亚丁基、4-乙氧基亚丁基、1-丙氧基亚丁基、2-丙氧基亚丁基、3-丙氧基亚丁基、4-丙氧基亚丁基、1-丁氧基亚丁基、2-丁氧基亚丁基、3-丁氧基亚丁基、4-丁氧基亚丁基、5-羟基亚戊

基、6-羟基亚己基、7-羟基亚庚基、8-羟基亚辛基、1-羟基-1-甲基亚甲基、1-羟基-2-甲基亚乙基、2-乙基-1-羟基亚乙基、1-羟基-2-丙基亚乙基、2-丁基-1-羟基亚乙基、1-羟基-2-戊基亚乙基、2-己基-1-羟基亚乙基、2-羟基-1-甲基亚乙基、1-乙基-2-羟基亚乙基、2-羟基-1-丙基亚乙基、1-丁基-2-羟基亚乙基、2-羟基-1-戊基亚乙基、1-己基-2-羟基亚乙基、1-羟基-2-甲基亚丙基、2-乙基-1-羟基亚丙基、1-羟基-2-丙基亚丙基、2-丁基-1-羟基亚丙基、1-羟基-3-甲基亚丙基、3-乙基-1-羟基亚丙基、1-羟基-3-丙基亚丙基、3-丁基-1-羟基亚丙基、1-羟基-2-甲基亚丁基、2-乙基-1-羟基亚丁基、1-羟基-2-丙基亚丁基、2-丁基-1-羟基亚丁基、1-羟基-3-甲基亚丁基、3-乙基-1-羟基亚丁基、1-羟基-3-丙基亚丁基、3-丁基-1-羟基亚丁基、2,2-二甲基-1-羟基亚乙基、2,2-二乙基-1-羟基亚乙基、2,2-二异丙基-1-羟基亚乙基、1,1-二甲基-2-羟基亚乙基、1,1-二乙基-2-羟基亚乙基、1,1-二异丙基-2-羟基亚乙基、2,2-二甲基-1-羟基亚丙基、2,2-二乙基-1-羟基亚丙基、1,1-二甲基-2-羟基亚丙基、1,1-二乙基-2-羟基亚丙基、3,3-二甲基-1-羟基亚丙基、3,3-二乙基-1-羟基亚丙基、3,3-二甲基-2-羟基亚丙基、3,3-二乙基-2-羟基亚丙基、1,1-二甲基-3-羟基亚丙基、1,1-二乙基-3-羟基亚丙基、2,2-二甲基-3-羟基亚丙基、2,2-二乙基-3-羟基亚丙基、2,2-二甲基-1-羟基亚丁基、2,2-二乙基-1-羟基亚丁基、1,1-二甲基-2-羟基亚丁基、1,1-二乙基-2-羟基亚丁基、3,3-二甲基-1-羟基亚丁基、3,3-二乙基-1-羟基亚丁基、3,3-二甲基-2-羟基亚丁基、3,3-二乙基-2-羟基亚丁基、1,1-二甲基-3-羟基亚丁基、1,1-二乙基-3-羟基亚丁基、2,2-二甲基-3-羟基亚丁基、2,2-二乙基-3-羟基亚丁基等。

作为 Z^1 及 Z^2 的具体例子,可举出氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

Ar 表示吡啶基或苯基,该苯基可被 OR^1 (R^1 为氢原子或 C_1-C_4 烷基)及 A (A 为氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、 C_1-C_4 烷基或 OR^2 (R^2 为氢原子或 C_1-C_4 烷基))取代。

作为 Ar 的具体例子,可举出下述 Q1-Q33 所表示的吡啶基及取代苯基。

上面,例举了各个取代基的具体例子,但是,本发明并不限于上述的具体例子。

另外,在说明中,n 表示正,i 表示异,sec 表示仲,t 表示叔。

作为通式(1)的本发明的化合物中理想的化合物有:

(1)X 为氯原子或溴原子的本发明的化合物(1)。

更好的化合物有：

(2) Y 表示直链上的一个碳原子被一个 OH 基团取代的 C₁-C₈ 亚烷基, Z¹ 表示氢原子、卤原子或 OR¹ (R¹ 表示氢原子或 C₁-C₄ 烷基) Z² 为氢原子的上述 (1) 所述的本发明的化合物 (1)。

更好的化合物有：

(3) Y 表示直链上的一个碳原子被一个 OH 基团取代的 C₁-C₄ 亚烷基的、上述 (2) 所述的本发明的化合物 (1)。

(4) A 为氢原子或 OR² (R² 表示氢原子或 C₁-C₄ 烷基) 的上述 (3) 所述的本发明的化合物 (1)。

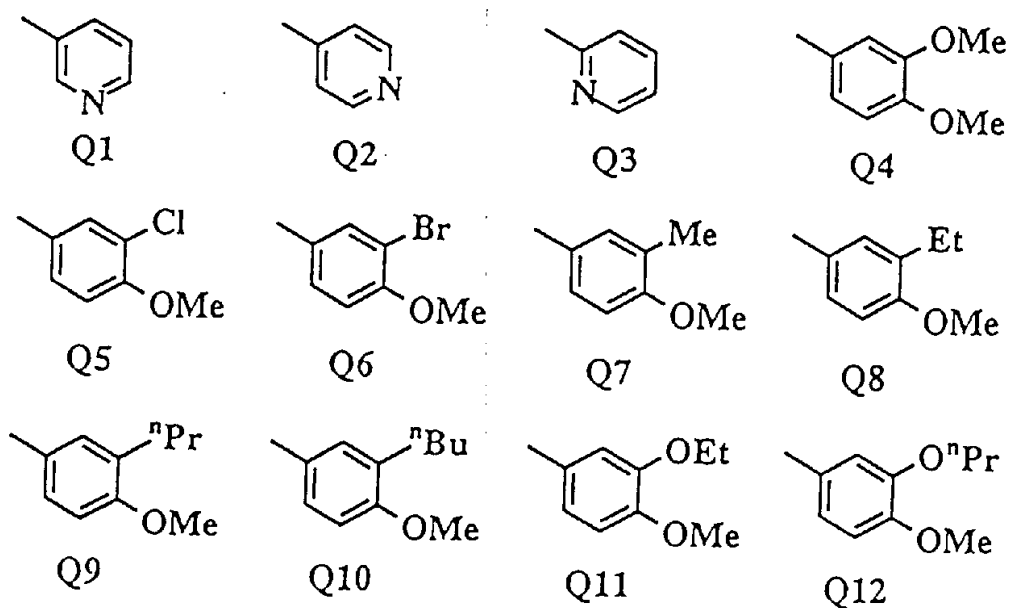
(5) Z¹ 为氟原子、氯原子或溴原子的、上述 (4) 所述的本发明的化合物 (1)。

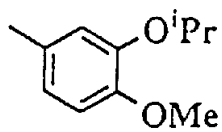
通式 (1) 的本发明的化合物中, 包括 1—6 个不对称碳原子引起的光学异构体乃至立体异构体。

以下, 在表 1 中例示了作为本发明的化合物的、包括于以通式 (1) 所代表的 3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐的代表性的化合物, 但, 本发明并不限于这些。

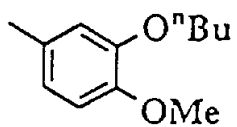
又, 表 1 中, n 表示正, i 表示异, sec 表示仲, Me 表示甲基, Et 表示乙基, Pr 表示丙基, Bu 表示丁基, Ph 表示苯基。

另外, 表 1 中的 Q1—Q33 为下表中表示的基团。

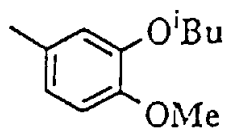




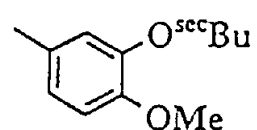
Q13



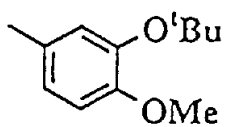
Q14



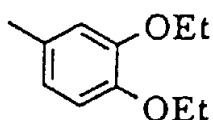
Q15



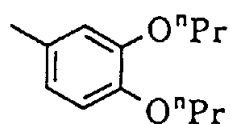
Q16



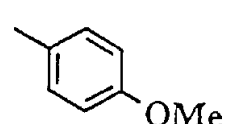
Q17



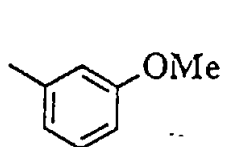
Q18



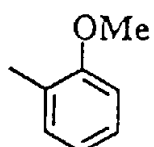
Q19



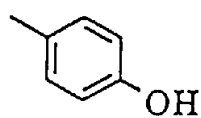
Q20



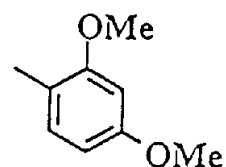
Q21



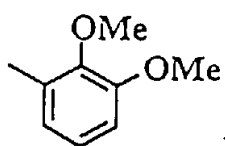
Q22



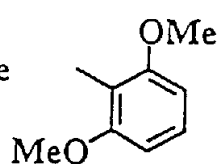
Q23



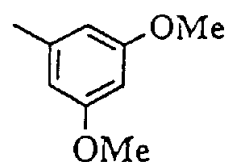
Q24



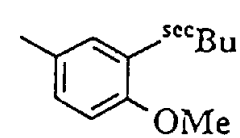
Q25



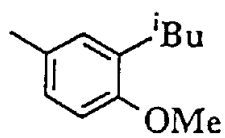
Q26



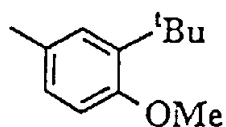
Q27



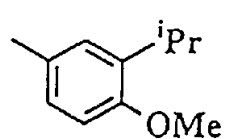
Q28



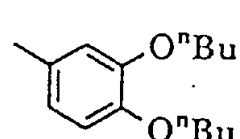
Q29



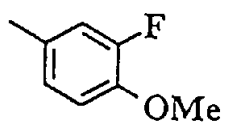
Q30



Q31

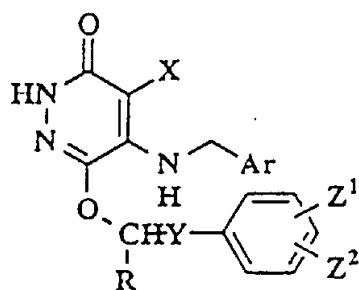


Q32



Q33

表 I



(I)

No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
1	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
2	Br	Q4	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
3	Br	Q2	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
4	Br	Q3	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
5	Br	Q5	H	CH ₂ CH(OH)	4-Br	H
6	Br	Q6	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
7	Br	Q7	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
8	Br	Q8	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
9	Br	Q9	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
10	Br	Q10	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
11	Br	Q11	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
12	Br	Q12	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
13	Br	Q13	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
14	Br	Q14	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
15	Br	Q15	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
16	Br	Q16	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
17	Br	Q17	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
18	Br	Q18	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
19	Br	Q19	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
20	Br	Q20	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
21	H	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
22	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	H	H
23	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	3-Me	4-Me
24	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-Et	H
25	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4- ⁿ Pr	H
26	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4- ⁱ Pr	H
27	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4- ⁿ Bu	H
28	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4- ⁱ Bu	H
29	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4- ^{sec} Bu	H
30	Cl	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4- ^t Bu	H

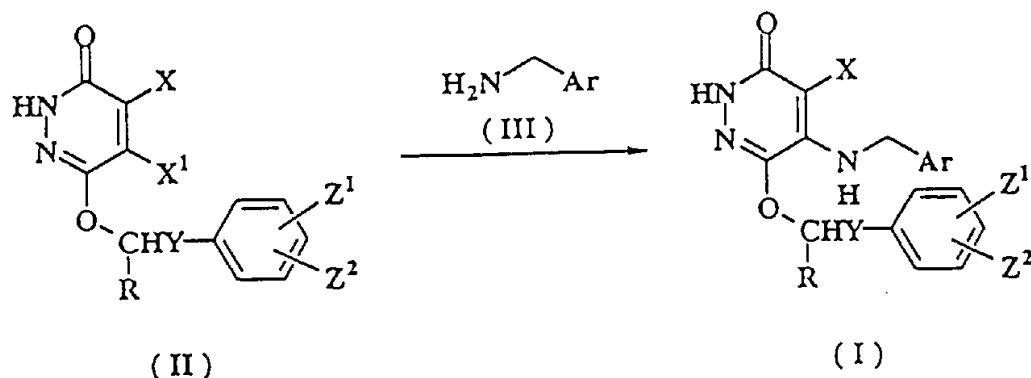
No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
31	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	3-OMe	4-OMe
32	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-OEt	H
33	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-O ⁿ Pr	H
34	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-O ⁱ Pr	H
35	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-O ⁿ Bu	H
36	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-O ⁱ Bu	H
37	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-O ^{sec} Bu	H
38	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	4-O ^t Bu	H
39	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	2-O ⁱ Pr	4-OMe
40	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	3-Cl	4-Cl
41	Br	Q1	Me	(CH ₂) ₂ CH(OH)	H	H
42	Br	Q4	H	(CH ₂) ₃ CH(OH)	H	H
43	Br	Q4	H	(CH ₂) ₄ CH(OH)	H	H
44	Br	Q4	H	(CH ₂) ₅ CH(OH)	H	H
45	Br	Q4	H	CH(OH)CH ₂	H	H
46	Br	Q4	H	CH(OH)(CH ₂) ₂	H	H
47	Br	Q4	H	CH(OH)(CH ₂) ₃	H	H
48	Br	Q4	H	CH(OH)(CH ₂) ₄	H	H
49	Br	Q4	H	CH(OH)(CH ₂) ₅	H	H
50	Br	Q4	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂	4-Cl	H
51	Br	Q4	H	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂	4-Cl	H
52	Br	Q4	H	(CH ₂) ₂ CH(OH)(CH ₂) ₂	4-Cl	H
53	Br	Q4	H	CH(Me)CH(OH)	4-Cl	H
54	Br	Q4	H	CH(OH)C(Me) ₂	4-Cl	H
55	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OMe)	4-Cl	H
56	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OMe)CH ₂	4-Cl	H
57	Br	Q4	H	CH(OMe)CH ₂	4-Cl	H
58	Br	Q4	H	CH ₂ CH(OEt)	4-Cl	H
59	Br	Q4	H	CH ₂ CH(O ⁿ Pr)	4-Cl	H
60	Br	Q4	H	CH ₂ CH(O ⁿ Bu)	4-Cl	H
61	H	Q4	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
62	Br	Q4	Et	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
63	Br	Q4	ⁿ Pr	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
64	Br	Q4	H	CH ₂ CMe(OH)CH ₂	4-Cl	H
65	Br	Q1·HCl	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
66	Br	Q21	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
67	Br	Q22	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
68	Br	Q23	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
69	Br	Q24	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
70	Br	Q25	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
71	Br	Q26	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
72	Br	Q27	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H

No.	X	Ar	R	Y	Z ¹	Z ²
73	Br	Q28	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
74	Br	Q29	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
75	Br	Q30	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
76	H	Q31	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
77	Br	Q1	H	C(Et) ₂ CH(OH)	4-Cl	H
78	Br	Q1	H	C(ⁱ Pr) ₂ CH(OH)	4-Cl	H
79	Br	Q32	H	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
80	Br	Q1	ⁿ Bu	CH ₂ CH(OH)	4-Cl	H
81	Br	Q1	H	CH(OH)	4-Cl	H
82	Br	Q1	H	CH ₂ CH(OH)	OH	H
83	Cl	Q1	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
84	Cl	Q4	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
85	Br	Q1	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
86	Br	Q4	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
87	Cl	Q1	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
88	Br	Q4	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
89	Cl	Q1	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
90	Br	Q4	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
91	Br	Q1	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
92	Br	Q1·HCl	H	CH ₂ ^{*S} CH(OH)	4-Cl	H
93	Br	Q1·HCl	H	CH ₂ ^{*R} CH(OH)	4-Cl	H
94	Br	Q1	H	CH(OH)CH ₂	4-Cl	H
95	Br	Q1	H	^{*S} CH(OH)CH ₂	4-Cl	H
96	Br	Q1	H	^{*R} CH(OH)CH ₂	4-Cl	H

下面,就本发明的化合物的制造方法作一说明。

本发明的化合物的通式(1)的3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐,可由,例如以下的反应式(1)一(2)所示的方法制得。

反应式(1)



(式中, X^1 表示氯原子或溴原子, R, X, Y, Z^1, Z^2, Ar 定义同上。)

反应式(1)的制造方法系由使以通式(2)表示的5-卤-3(2H)-吡嗪酮的化合物和以通式(3)的芳基甲胺衍生物及其盐,且,如果需要的话,在存在有卤化氢消除剂时,在惰性溶剂中反应,而制得通式(1)的化合物。

作为反应中使用的溶剂,只要是惰性的即可。例如,可以使用醚类溶剂(四氢呋喃、1,4-二噁烷),酰胺类溶剂(例如,甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯酮等),乙腈,二甲基亚砷,醇类溶剂(甲醇、乙醇、丙醇等),有机胺类溶剂(吡啶、三乙胺、N,N-二甲基氨基乙醇,三乙醇胺等),水,烃类溶剂(苯、甲苯、二甲苯、正己烷、正戊烷等),或者,也可混合使用上述的溶剂。但是,特别好的是,可使用醚类溶剂、酰胺类溶剂、乙腈、二甲基亚砷、醇类溶剂、有机胺类溶剂、水等极性溶剂及它们的混合溶剂。

作为较好的卤化氢去除剂,不论其参与反应否,只要是能够截留卤化氢的即可。例如,可举出碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钾,碳酸氢钠等的无机碱;如N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三甲胺、三乙胺、N,N-二甲氨基乙二醇、吡啶等的有机碱。

又,作为原料的通式(3)的芳基甲胺衍生物,其自身也可以过量用作卤化氢的去除剂。

反应温度可以使用从通常的 10°C 至反应所用的溶剂的沸点的范围。

原料的摩尔比可以任意设定,通常,以对于通式(2)的5-卤-3(2H)-吡嗪酮衍生物的1—10倍摩尔,更好地,是以对上述四氢吡嗪酮衍生物的1.2—5倍摩尔使用通式(3)的芳基甲胺的衍生物及其盐。

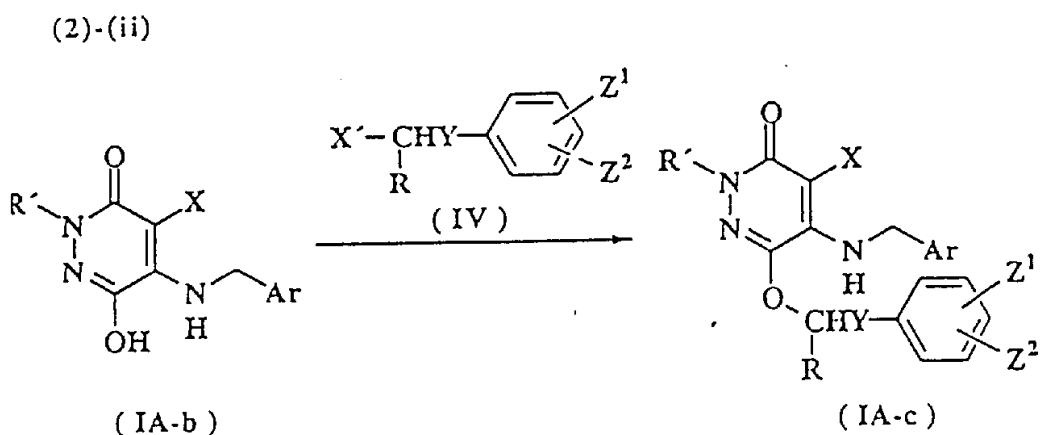
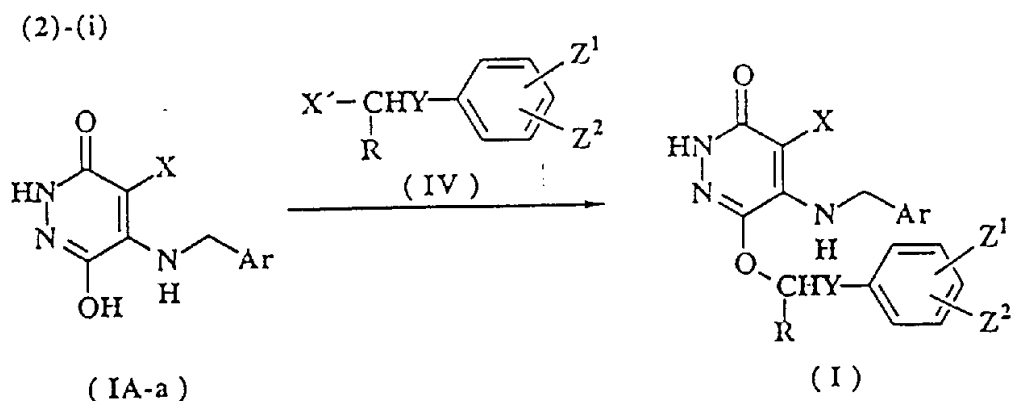
通式(2)的5-卤-3(2H)-吡嗪酮衍生物可由,例如,下述的已知制造方法或应用已知的有机反应而得以制造。

即,可以利用或应用文献c或文献d上所记载的方法,制得通式(2)的5-卤-3(2H)-吡嗪酮衍生物。

至于反应式(1)中的、通式(3)的芳基甲胺衍生物或其盐中,不能从市场上购得的原料化合物,可以根据特开昭61-257560号、欧洲专利186817号或美国专利5098900号上所述的方法制得。

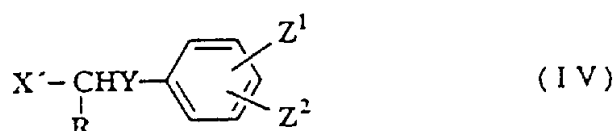
作为生成的通式(1)的化合物的精制方法,可采用分级重结晶,或包括使用了硅胶的各种色谱法等的、从有机合成来说其自身已为公知的方法。

反应式(2)



(式中, X' 表示对甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、氯原子、溴原子、碘原子等的离去官能团, R¹ 表示保护基, R, X, Y, Z¹, Z², Ar 的定义同上。)

反应式(2)系使通式(1A-a)或(1A-b)的 6-羟基-5-芳基甲胺衍生物与以下式表示的反应性衍生物(4)反应, 制造通式(1)的本发明的化合物的方法。作为本发明反应原料的通式(1A-a)表示的 6-羟基-5-芳基甲胺衍生物可利用或应用文献 c 上所述的方法制得。



根据上述反应的化合物(1)的合成, 除了(2)-(i)所示的 2 位上是氢的直接的方法之外, 也可如反应式(2)-(ii)所示的那样, 使用其 2 位由 R' 保护的通式(1A-b)的 6-羟基-5-芳基甲胺衍生物, 采用首先衍生至通式(1A-c)的化合物之后, 进行 R' 基的脱去保护的制造方法。

作为保护基 R', 最好使用四氢吡喃基、四氢呋喃基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基 (Me₃SiCH₂CH₂OCH₂-)、三甲基乙酰氧甲基 (Me₃CCO₂CH₂-)、苄氧基甲基 (PhCH₂OCH₂-)、羟基甲基、甲氧基甲基 (MeOCH₂-)、CO₂R'' (R'' 为低级烷基) 等。

保护基 R' 的脱保护可以通常用于各保护基的脱保护的条件下容易地达到。

上述反应通常可在存在有碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化锂等的无机碱, 或者, 存在有三乙胺、三正丙胺等的有机碱时进行。

作为反应溶剂, 较好地是使用酮类溶剂 (丙酮、甲基乙基酮、二乙酮等), 酰胺类溶剂 (甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺等), 醇类溶剂 (甲醇、乙醇、丙醇等), 水等, 及这些溶剂的混合溶剂。

反应温度, 通常, 可使用自 0°C 至溶剂的沸点的范围。

原料的摩尔比可以任意地设定, 但是, 通常以对通式(1A-a)及(1A-b)的化合物的 1-5 倍摩尔使用通式(4)的反应性衍生物就足够了。

作为目的化合物的分离精制方法, 可参照反应式(1)的方法进行。

又, 在制造通式(1)的光学活性的 3(2H)-咪嗪酮衍生物时, 可由将例如反应式(1)及(2)所得的最终的外消旋 3(2H)-咪嗪酮衍生物(1), 按本身已公知的方法进行分析, 或在各自的反应中, 使用光学活性中间体(2)、(4 或(1A-c))而有效地制得。

本发明的通式(1)的3(2H)-咪嗪酮衍生物及其可能时的药学上许可的盐的给药形式,可以有如注射剂(皮下、静脉、肌肉内、腹腔内注射)、软膏剂、栓药、气雾剂等非经口给药或,由如片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、糖浆剂、液剂、乳剂、悬浮剂等经口给药。

含有本发明的化合物的上述药学组合物,对整个组合物来说,含有约0.1—99.5%的本发明的化合物,更好地,是含有约0.5—95%的本发明的化合物。

除了本发明的化合物及含有本发明的化合物的组合物之外,也可使之含有其它的药学活性的化合物。

另外,所示的组合物可含有多个本发明的化合物。

本发明的化合物的临床上的给药量,根据患者的年龄、体重、敏感性、出现症状的程度等而有所不同。但是,通常的有效给药量为,成年人每日0.003—1.5g,更好地是每日0.01—0.6g。

按需要,给药量也可超过上述范围。

本发明的化合物可用通常的制药手段制成给药的制剂。

即,口服的片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂等可以用如蔗糖、乳糖、葡萄糖、淀粉、甘露糖醇等的赋形剂;如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、西黄蓍胶、甲基纤维素、聚乙烯吡咯酮等的粘合剂;如淀粉、羧甲基纤维素或其钙盐、微晶纤维素、聚乙二醇等的崩解剂;如滑石粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、二氧化硅等的滑泽剂;如月桂酸钠、甘油等的润滑剂配制而得。

注射剂、糖浆剂、液剂、乳剂、悬浮液剂以及气雾剂可用如水、乙醇、异丙醇、丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇等的活性成分的溶剂;如脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、氢化蓖麻油的聚氧乙烯醚、卵磷脂等的表面活性剂;如羧甲基纤维素钠盐、甲基纤维素等的纤维素衍生物、西黄蓍胶、阿拉伯胶等的天然胶等的悬浮剂;如对羟基苯甲酸的酯、苯扎氯铵、山梨酸盐等的防腐剂而制得。

栓剂,可用如聚乙二醇、羊毛酯、椰子油等而制得。

实施本发明的最佳形态

以下,举出实施例(合成例、制剂例、试验例)详细说明本发明,但,本发明并不限于这些实施例。

另外,合成例中的“MS”记号表示“质谱”。

合成例

参考例 1

1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇

将氯化二异丙基铝(1.0mol/L 甲苯溶液)77.3ml 加入冷却至 -30°C 的4-氯苯甲酰乙酸乙酯5.0g 在100ml 二氯甲烷中的溶液,搅拌30分钟。以3小时升温至室温后,小心地加入甲醇4.14g 和水24.3g,再搅拌1.5小时。滤除沉淀物后,滤液浓缩,以硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷/醋酸乙酯=1:1)提纯所得的残余物,得到微黄色油状物的标题化合物2.45g。

参考例 2

3-(4-氯苯基)-3-羟丙基-1-对甲苯磺酸酯

将对甲苯磺酰氯2.58g,吡啶5ml 的混合液加入冷却至 -20°C 的1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇2.30g 在吡啶20ml 中的混合液,于 0°C 搅拌4小时。然后,恢复至室温,再搅拌1小时。再冷却至 -20°C 后,加入稀盐酸,直至产生白色沉淀物,接着,以醋酸乙酯提取。提取液以饱和食盐水洗净,硫酸钠干燥后,蒸去溶剂,所得的残余物以硅胶柱色谱法(洗脱剂:正己烷:醋酸乙酯=3:1)提纯,得到微黄色油状物的标题化合物3.31g。

参考例 3

4,5-二溴-6-[(3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-3(2H)-吡嗪酮

在 60°C 下,搅拌4,5-二溴-3,6-二羟基吡嗪3.86g、3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1-对甲苯磺酸酯3.25g、三乙胺1.25g 及N,N-二甲基甲酰胺50ml 的混合液12小时。减压蒸去溶剂,所得的残余物中加水,加热至 100°C ,使其溶解后,自然冷却,滤出析出的结晶。减压干燥。所得的结晶从甲醇-水中重结晶,再以甲醇洗净,得到熔点为 $232-239^{\circ}\text{C}$ 的白色结晶的标题化合物1.55g。

MS(m/e):436(M^+),420,359,271,141(100%),133,77。

参考例 4

(2S,3R)-3-(4-氯苯基)-2,3-环氧基-1-丙醇

将D-(一)-酒石酸二乙酯12.07g 在二氯甲烷12ml 中的溶液滴加入冷却至 -70°C 的四异丙氧基钛10.98g 在520ml 二氯甲烷中的溶液,搅拌20分钟后,滴加对氯肉桂醇12.9g 在二氯甲烷25ml 中的溶液,搅拌20分钟。其后,滴加叔丁基氢过氧化物42.0ml(3.67mol/L 二氯甲烷溶液),先后在一 70°C 下搅拌1.5小时,在一 40°C 下搅拌2小时,在一 20°C 下搅拌1.5小时,然后,再在1小时内升温至 -10°C ,在该温度下再搅拌2小时。再冷却至 -20°C 后,在 5°C 以下,于0.5小时内滴加硫酸铁七水合物38.5g、柠檬酸一水合物15.4g 在水150ml 中的溶液。在 0°C ,激烈搅拌0.5小时后,经硅藻土过滤。滤液层,以二氯甲烷再次提取,有

机层合并,用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和盐水洗净。蒸去溶剂后,残余物溶解于二乙醚,加入硫酸钠、活性炭,静置 0.5 小时。经硅藻土过滤。乙醚溶液冰冷却后,加入 1N 氢氧化钠水溶液 172ml,激烈搅拌 1 小时。分液后,用水(二次)、饱和食盐水洗涤有机层,活性炭处理,经硅藻土过滤。得蒸去溶剂所得残余物以硅胶柱色谱法(洗脱剂:甲醇/氯仿=1:99)提纯,以环己烷结晶得到白色结晶的标题化合物 6.35g, $[\alpha]_D^{25} + 39.42^\circ$ (氯仿, c1.042)。

参考例 5

(1S)-1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇

将(2S,3R)-3-(4-氯苯基)-2,3-环氧-1-丙醇 15.0g 二甲氧基乙烷 500ml 中的溶液冷却至 -25°C ,于 0.5 小时内滴加 RED-AL(レッドオール)溶液(3.4mol/L 甲苯溶液)25.1ml。在 -20°C 下搅拌 20 小时后,用 1 小时升温至 0°C ,加入二乙醚 30ml。保持温度在 5°C 以下,滴加 2N 盐酸 100ml,搅拌 15 分钟后,经硅藻土过滤。再加入醋酸乙酯 100ml,分液,接着,以醋酸乙酯再提取。有机层合并,以硫酸钠干燥,经硅藻土过滤,蒸馏去滤液中的溶剂,所得的残余物以硅胶柱色谱法(洗脱剂:甲醇:氯仿=5/95)提纯,使所得的制品结晶,得到白色结晶的标题化合物 14.56g。

参考例 6

(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1-对甲苯磺酸酯

将对甲苯磺酰氯 18.5g、吡啶 37ml 的混合液滴加入冷却至 -30°C 的(1S)-1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇 14g、吡啶 126ml 的混合液中,室温下搅拌 3 小时。再冷却至 -30°C 后,加入 6N 盐酸 336ml,恢复至室温,以醋酸乙酯抽提。提取液以饱和盐水洗净,硫酸钠干燥后,蒸去溶剂,所得的残余物以硅胶色谱法(洗脱剂:正己烷:醋酸乙酯=2:1)提纯,得到微黄色油状物的标题化合物 22.8g。

参考例 7

4,5-二溴-6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-3(2H)-吡嗪酮

在 70°C 下,搅拌 4,5-二溴-3,6-二羟基吡嗪 27.1g、(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙基-1-对甲苯磺酸酯 22.8g、三乙胺 8.8g 及 N,N-二甲基甲酰胺 286ml 的混合液 5 小时。减压蒸去溶剂,所得的残余物中加醋酸乙酯 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液 100ml、水 100ml,室温下搅拌 1 小时,冰冷下搅拌 1 小时后,过滤出析出的结晶,减压下干燥,得到白色结晶的标题化合物 14.65g。

实施例 1

4-溴-6-[3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-吡嗪

酮(化合物 1)

在搅拌下,回流加热 4,5-二溴-6-[3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-3(2H)-咪唑酮 1.50g、3-吡啶甲基胺 1.48g、甲醇 45ml 及水 5ml 的混合物过夜。以水冷却该混合液,过滤出析出的结晶,减压下干燥,所得的粗结晶在甲醇中重结晶,得到熔点为 212—214°C 的白色结晶的标题化合物 1.05g。

MS(m/e):464(M⁺),446,385,297,217,139,111,92(100%),77。

实施例 2

4-溴-6-[3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪唑酮盐酸盐(化合物 65)

在 50°C 下,搅拌 4-溴-6-[3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪唑酮 1.0g、1N 盐酸 3ml、水 12ml 及乙醇 5ml 的混合物 30 分钟。以冰冷却该混合液,过滤出析出的结晶,减压下干燥,得到熔点为 206—212°C 的白色结晶的标题化合物 856mg。

MS(m/e):464(M⁺-HCl),446,385,367,297,217,141(100%),111,91,77。

实施例 3

4-溴-6-[3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-3(2H)-咪唑酮(化合物 2)与实施例 1 同样,从 4,5-二溴-6-[3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-3(2H)-咪唑酮 300mg、3,4-二甲氧基苄基胺 228mg、三乙胺 69mg,得到熔点为 190—196°C 的白色结晶的标题化合物 246mg。

MS(m/e):523(M⁺),446,277,169,151(100%),

实施例 4

4-溴-6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪唑酮(化合物 91)

在搅拌下,加热回流 4,5-二溴-6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-3(2H)-咪唑酮 10.0g、3-吡啶甲基胺 9.9g、甲醇 40ml 及水 4ml 的混合物过夜。以冰冷却该混合液,过滤出析出的结晶,减压下干燥,所得的粗结晶在 N,N-二甲基甲酰胺、醋酸乙酯的混合液中重结晶,得到熔点为 200.5—201.3°C 的白色结晶的标题化合物 6.28g。

MS(FAB;m/e):465(M+1)⁻。

实施例 5

4-溴-6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪唑酮 盐酸盐(化合物 92)

将 4-溴-6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪嗪酮 500mg 溶解于 10% HCl 乙醇溶液 5ml 中, 蒸去溶剂, 残余物从甲醇、二乙醚中重结晶, 过滤出析出的结晶, 减压下干燥, 得到熔点为 176—181℃ 的白色结晶的标题化合物 433mg。

实施例 6

4-溴-6-[(3R)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪嗪酮盐酸盐(化合物 93)

以 (1R)-1-(4-氯苯基)-1,3-丙二醇为原料, 以与合成 4-溴-6-[(3S)-3-(4-氯苯基)-3-羟基丙氧基]-5-(3-吡啶基甲基氨基)-3(2H)-咪嗪酮同样的方法合成。

制剂例

制剂例 1

片剂

化合物 1	10g
乳糖	20g
淀粉	4g
淀粉(制浆料用)	1g
硬脂酸镁	0.1g
羧甲基纤维素钙	7g
总量	42.1g

在以通常的方法混合上述成分后, 制成 1 片中含有 50mg 活性成分的糖衣片。

制剂例 2

胶囊剂

化合物 3	10g
乳糖	20g
微晶纤维素	10g
硬脂酸镁	1g
总量	41g

在以通常的方法混合上述成分后, 充填明胶胶囊, 制成每一胶囊中含有 50mg 活性成分的胶囊剂。

试验例

血小板凝聚的抑制作用

试验方法

从 Wistar 系雄性大鼠(体重 200—300g)或日本白色雄性兔(体重 1.8kg—2.5kg)的腹部大动脉,用已装入 3.8%柠檬酸钠 1 体量的注射器采集 9 体积的血液。此血液在室温下以 $200\times g$ 离心 7 分钟,得到富血小板血浆(PRP)。再将该残余物 $2000\times g$ 离心、10 分钟,得到贫血小板血浆(PPP)。测定时,PRP 及 PPP 使用稀释成 30 万/ mm^3 的血浆。将 PRP 和 PPP 放入凝集池,配成透射率测定范围分别为:PRP0%和 PPP100%,然后,在 PRP 中添加溶解于 100%二甲基亚砜(DMSO)的供试品(DMSO 的最终浓度为 0.25%)。在 37°C 和 $900\text{r}/\text{min}$ 时保温 2 分钟后,添加凝集剂,记录凝集曲线。供试品的凝集抑制作用,以其相对于对照组抑制 50%凝集的浓度 IC_{50} 值(μM)表示。凝集剂 ADP 及胶原使用显示最大凝集的最低浓度(ADP: $5-10\mu\text{M}$;胶原: $2.5-10\mu\text{g}/\text{ml}$)。另外,血小板的凝集测定使用 NBS HEMA TRACER 601 型仪器。

试验结果

表 2 及表 3 以 IC_{50} 值(μM)表示供试品化合物的血小板凝集抑制作用。作为对照例化合物,使用文献 d 记载的下述化合物。

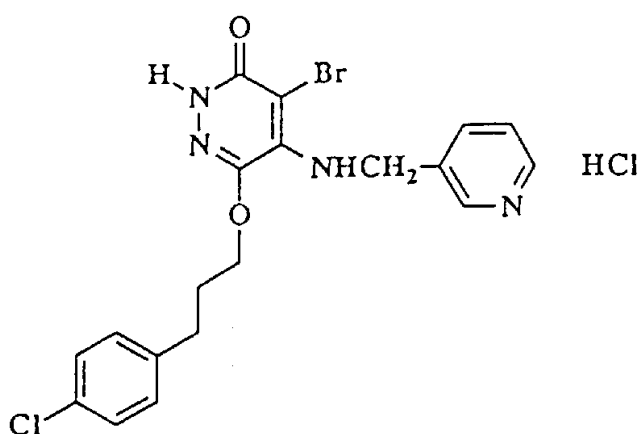


表 2

供试化合物 化合物编号	大鼠 PRP ADP	;IC ₅₀ (μ)M 胶原
1	0.23	0.099
2	0.072	0.19
65	0.21	0.22

表 3

供试化合物 化合物编号	兔 PRP ADP	;IC ₅₀ (μ)M 胶原
1	0.050	0.010
2	0.041	0.02
65	0.053	0.019
93	0.047	0.0097
比较例化合物 cilostazole	0.081 15	0.017 2.4

从上述结果可见,本发明的化合物显示了与比较例的化合物相同程度以上的血小板凝聚作用。

试验例 2 血管扩张作用

试验方法

使用兔胸部大动脉环标本,研究药物对于苯福林(苯肾上腺素)(10^{-5} M)所致收缩的舒张作用。当收缩稳定后,自 3×10^{-9} M 起累积给予药物。结果,以盐酸罂粟碱(10^{-4} M)产生的弛缓作用作 100%表示。

试验结果

表 4 中的供试化合物的血管扩张作用以 EC₅₀ 值(μ M)表示。比较例的化合物使用了与试验例 1 相同的化合物。

表 4

供试化合物 化合物编号	EC ₅₀ (μ M)
1	1.3
比较化合物	0.4

从上述结果可以明白,本发明的化合物比起比较例的化合物来,其血管扩张作用较弱,作为抗血小板药剂来说,副作用较低。

产业上利用的可能性

综上所述,本发明的化合物具有很强的广谱血小板凝集抑制作用,而且,具有高度的作用选择性,从效力和副作用方面表明它是一个有很大用途的优良抗血小板药。因此,本发明的化合物对于各种血栓性疾病等,可以成为有用的预防及治疗药物。