[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D495/04
C07D491/04 A61K 31/4188
A61P 17/00 A61P 29/00
//(C07D495/04,335: 00,
235: 00)(C07D491/04,311: 00,
235: 00)

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00814402.8

[43]公开日 2002年11月27日

[11]公开号 CN 1382146A

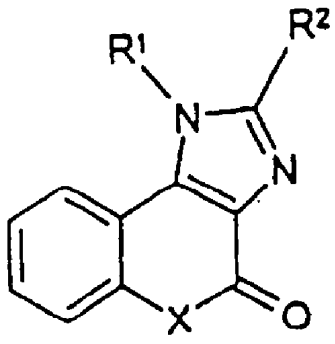
[22]申请日 2000.10.10 [21]申请号 00814402.8
[30]优先权
[32]1999.10.21 [33]DE [31]19950647.7
[86]国际申请 PCT/EP00/09926 2000.10.10
[87]国际公布 WO01/29049 德 2001.4.26
[85]进入国家阶段日期 2002.4.16
[71]申请人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特
[72]发明人 M·埃根维勒 J·罗胡斯 M·沃夫
M·加森 O·佩施克
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德

权利要求书2页 说明书8页 附图0页

[54]发明名称 作为磷酸二酯酶VII抑制剂的咪唑衍生物

[57]摘要

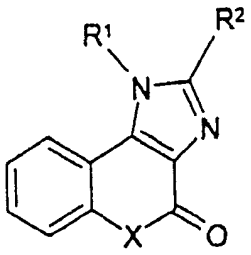
本发明涉及式(I)的咪唑衍生物,其中的R^1为H、A、苄基、茚满-5-基、1,2,3,4-四氢化萘-5-基、硫芴-2-基或未取代或被Hal、A、A-CO-NH、苄氧基、烷氧基、COOH或COOA一-、二-、或三取代的苯基,R^2为H或A,X为O或S,Hal为F、Cl、Br或I,A为有1-6个C原子的烷基。本发明还涉及作为磷酸二酯酶VII抑制剂起作用的其生理学上可接受的盐和/或溶剂化物。本发明进一步涉及其在制备药物中的用途。



(I)

ISSN1008-4274

1. 作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的式 I 化合物及其生理学上可接受的盐和/或溶剂化物，



I

其中

R^1 为 H、A、苄基、茚满-5-基、1,2,3,4-四氢化萘-5-基、硫芴-2-基，或未取代或被 Hal、A、A-CO-NH、苄氧基、烷氧基、COOH 或 COOA 一-、二-、或三取代的苯基，

R^2 为 H 或 A，

X 为 O 或 S，

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

A 为有 1-6 个 C 原子的烷基。

2. 药物制剂，其特征在于含有至少一种权利要求 1 的式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂和/或其一种生理学上可接受的盐和/或其一种溶剂化物。

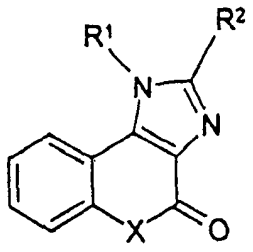
3. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理学上可接受的盐或溶剂化物在制备控制下列疾病的药物中的用途：过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤病、炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。

4. 磷酸二酯酶 VII 抑制剂在制备控制下列疾病的药物中的用途：过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤病、炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、

Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和AIDS。

作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的咪唑衍生物

本发明涉及作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的式 I 化合物及其生理学上可接受的盐和/或溶剂化物，



I

式 I 中

R^1 为 H、A、苄基、茚满-5-基、1,2,3,4-四氢化萘-5-基、硫芴-2-基，或未取代或被 Hal、A、A-CO-NH、苄氧基、烷氧基、COOH 或 COOA 一-、二-、或三取代的苯基，

R^2 为 H 或 A，

X 为 O 或 S，

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

A 为 1-6 个 C 原子的烷基。

本发明进一步涉及式 I 化合物在制备控制下列疾病的药物中的用途：过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤病、炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。

例如，M.Trkovnik 等在 Org.Proced.Int.(1987),19(6),450-5 或 V.L.Savel′ev 等在 Khim.-Farm.Zh.(1983),17(6),697-700 中描述了苯并吡喃并咪唑。

例如，V.L.Savel′ev 等在 Khim.Geterotsikl.Soedin.(1980),

(4),479-83 中公开了苯并噻喃并咪唑衍生物。

本发明的目的是寻找具有有价值的性质的新化合物，尤其是可用于制备药物的化合物。

已发现式 I 化合物及其盐具有非常有价值的且具有良好耐受性的药理学性质。

尤其是它们对“咯利普兰-敏感性” cAMP 磷酸二酯酶(PDE VII)的表现出特异性的抑制作用。

可用如 M.A.Giembycz 等在 Br.J.Pharmacol.(1996),**118**,1945-1958 中所述的方法确定式 I 化合物的生物活性。

通过测定化合物的 IC_{50} 值(抑制酶活性达 50%)所需的抑制剂浓度，确定其对 cAMP 磷酸二酯酶(PDE VII)的亲合力。

用均化 SK-N-SH 神经母细胞瘤细胞代替 T 淋巴细胞进行测定，并用 CI-930 抑制 PDE III。后者为选择性 PDE III 抑制剂(J.A.Bristol 等,J.Med.Chem.1984,27(9),1099-1101)。

式 I 化合物可用来治疗哮喘病。

如可用与 T.Olson,Acta allergologica **26**,438-447(1971)类似的方法测定其抗哮喘作用。

因为 cAMP 抑制破骨细胞并刺激成骨细胞(S.Kasugai 等,M 681 和 K.Miyamoto,M 682,于 Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th，Annual Meeting,1996)，所以式 I 化合物可用来治疗骨质疏松症。

所述化合物还对 TNF α(肿瘤坏死因子)的产生表现出拮抗作用，从而适用于治疗过敏性疾病和炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、移植物排斥反应、恶病质和脓毒病。

式 I 物质的消炎作用和其对自身免疫性疾病如多发性硬化或类风湿性关节炎的治疗功效可用与 N.Sommer 等,Nature Medicine **1**,244-248(1995)或 L.Sekut 等，Clin.Exp.Immunol.**100**,126-132(1995)类似的

方法确定。

所述化合物可用于治疗恶病质。其抗恶病质作用可用恶病质 TNF-依赖性模型测试(P.Costelli 等,J.Clin.Invest.**95**,2367 ff(1995); J. M. Argiles 等, Med.Res.Rev.**17**,477 ff(1997))。

PDE VII 抑制剂也可抑制肿瘤细胞的生长，并因而适用于肿瘤的治疗(对 PDE IV 抑制剂，参见 D.Marko 等，Cell Biochem.Biophys. **28**,75 ff(1998))。

它们还可用于治疗脓毒病和记忆障碍、动脉粥样硬化、特应性皮炎和 AIDS，还可治疗 T-细胞-依赖性疾病(L.Li 等,Science,1999, 283,848-851)。

本发明进一步涉及磷酸二酯酶 VII 抑制剂在制备控制下列疾病的药物中的用途：过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤病、炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。

因 PDE VII 抑制作用，式 I 化合物可用作人用和兽医用的活性药物成分。

A 为有 1-6 个 C 原子的烷基并具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子并优选甲基、乙基或丙基，也优选为异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还有正戊基、新戊基、异戊基或己基。A 也可为环烷基如环己基。

烷氧基优选甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。

Hal 优选 F 或 Cl。

A-CO-NH 优选乙酰氨基。

如，通过在惰性溶剂如乙醇中使等当量的碱和酸反应后蒸发，式 I 的碱可用酸转化成相关的酸加成盐。特别适用于该反应的酸是可提供生理学上可接受的盐的哪些酸。因此，可用无机酸，如，硫酸、

硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、氨基磺酸，和有机酸，特别是脂族酸、脂环酸、芳基脂族酸、芳香羧酸或杂环单或多元羧酸、磺酸或硫酸，如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、萘一磺酸和萘二磺酸、月桂基硫酸。可用与生理学上可接受的酸所成的盐，如，苦味酸盐，来分离和/或纯化式 I 化合物。

本发明进一步涉及含至少一种式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂和/或一种它的生理学上可接受的盐和/或溶剂的药物制剂，以控制过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤病、炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。

通常要求所述物质以每剂量单位约 1-500 mg，特别是 5-100 mg 剂量给药。日剂量优选约 0.02-10 mg/kg 体重。然而，每个病人的具体剂量取决于多种因素，如所用具体化合物的功效、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食习惯、给药的时间和途径、排泄速度、药物组合及要治疗的具体病症的严重程度。优选口服给药。

所述药物制剂可用作人体用药或兽药。适用的载体为适于肠内(如口服)、不经肠或局部给药且不与所述新化合物反应的有机或无机物，如水、植物油、苄醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石、矿脂。具体用于口服给药的是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、糖浆、悬液和滴剂，直肠给药的是栓剂，不经肠给药的是溶液，优选油或水溶液，还有悬液、乳浊液或植入物，局部给药的是软膏、乳膏或撒粉。所述的新化合物也可被冻干，所生成的冻干物可用于如制备注射产品。所述制剂可被灭菌和/或包含赋形剂如润滑剂、防腐剂、稳

定剂和/或湿润剂、乳化剂、影响其渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、调味剂和/或几种其它活性成分，如一或多种维生素。

本发明特别涉及列于下列实施例中的作为 PDE VII 抑制剂的式 I 化合物及其生理学上可接受的盐和/或溶剂，以及它们在制备控制下列疾病的药物中的用途：过敏性疾病、哮喘、慢性支气管炎、特应性皮炎、银屑病和其它皮肤病、炎性疾病、自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、Crohn's 病、糖尿病或溃疡性结肠炎、骨质疏松症、移植物排斥反应、恶病质、肿瘤生长或肿瘤转移、脓毒症、记忆障碍、动脉粥样硬化和 AIDS。

实施例

1-苯基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-苄基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-环己基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-环戊基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-丁基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-异丙基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-丙基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-乙基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-甲基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

[1] 苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

2-甲基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-苯基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-苄基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1- 环己基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-环戊基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-丁基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-异丙基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-丙基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-乙基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-甲基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

2-甲基-[1]苯并噻喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2-氯苯基-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(4-甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(4-氟苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2,4-二甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(3-氯苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2,4-二氯苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2,5-二氯苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(4-乙酰氨基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2-氟苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(3-氟苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2-苄氧基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2,6-二甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(茚满-5-基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2-甲氧基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2,3-二甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-(1H)-4-酮，

1-(2,3-二氯苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(3-氯-4-甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(2,5-二甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(4-氯苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(1,2,3,4-四氢化萘-5-基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(硫芴-2-基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(3-甲氧基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

1-(4-羧基-2-甲基-苯基)-[1]苯并吡喃并[3,4-d]咪唑-4-(1H)-酮，

下列实施例涉及药物制剂：

实施例 A：管制瓶

用 2N 盐酸将 3 L 重蒸馏水中的 100 g 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂和 5 g 磷酸氢二钠的溶液的 pH 值调到 6.5，过滤灭菌，分配入小瓶中，灭菌条件下冻干并密封灭菌。每小瓶含 5 mg 活性成分。

实施例 B：栓剂

熔化含 100 g 大豆卵磷酯和 1400 g 可可酯的 20 g 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂混合物，倒入模中冷却。每一栓剂含 20 mg 活性成分。

实施例 C：溶液

溶液由在 940 ml 重蒸馏水中的 1 g 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂、9.38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$、28.48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 和 0.1 g 氯化苄烷铵制得。将其 pH 值调至 6.8，其体积增至 1L，将该溶液辐照灭菌。该溶液可用作滴眼剂形式。

实施例 D：软膏

将 500 mg 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂与 99.5 g 矿脂在无菌条件下混合。

实施例 E：片剂

用常规方法，将 1 kg 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 Kg 滑石粉和 0.1 Kg 硬脂酸镁压成片剂，以使每片含 10 mg 活性成分。

实施例 F：包衣片剂

用与实施例 E 类似的方法压片，再以常规方法用含蔗糖、马铃

薯淀粉、滑石、黄著胶和色料的包衣料包衣。

实施例 G: 胶囊

以常规方法将 2 Kg 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂装入硬明胶胶囊中，以使每个胶囊含 20 mg 活性物质。

实例 H: 安瓿

过滤杀菌 60 L 重蒸馏水中的 1 Kg 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂溶液，分配入安瓿中，灭菌条件下冻干并密封灭菌。每安瓿含 10 mg 活性成分。

实例 I: 吸入喷雾剂

将 14 g 式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂溶于 10 L 等渗压的 NaCl 溶液中，再将溶液分配入市售的具有泵机理的喷雾容器中。所述溶液可喷入嘴或鼻中。每喷一次(约 0.1 ml)约相当于约 0.14 mg 剂量。