〔19〕中华人民共和国专利局

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 87 1 03323 A

〔51〕Int.Cl.⁴
C07D 409/06
403/06, 405/06,
401/04, 409/04,
403/04,
A61K 31/415,
31/44, 31/505
//(C07D 409/06,
233 : 66, 333 : 10)

CN 87 1 03323 A

〔43〕公开日 1988年2月3日

〔21〕申请号 87 1 03323
〔22〕申请日 87.5.5
〔30〕优先权
〔32〕86.5.6〔33〕US〔31〕860263
〔71〕申请人 默里尔多药物公司
地址 美国俄亥俄州
〔72〕发明人 马修斯·唐纳德·P
麦卡锡·詹姆斯·R
惠顿·杰弗里·P
布罗尔斯马·小罗伯特·J

〔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 唐 跃

〔54〕发明名称 制备新多巴胺-β羟基化酶抑制剂的方法

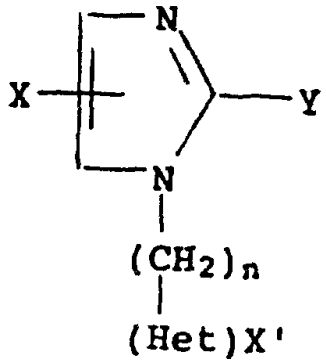
〔57〕摘要

本发明涉及新咪唑衍生物，它们是多巴胺β-羟基化酶的抑制剂，用于抗高血压。

(BJ)第1456号

权　利　要　求　书

1．制备包括2－硫酮至变异构体的下式化合物

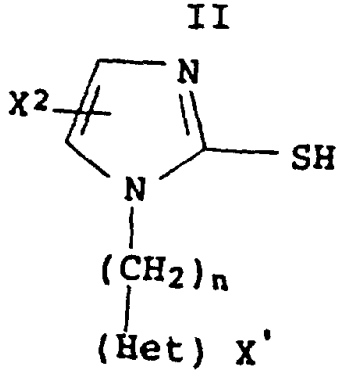


I

和其无毒适于药用盐的方法，其中n是0或1－4整数，X是氢，氰基，C_{1-6} 低级烷基，氯，溴，苯基或苄基，Z－取代的苯基和苄基，Z是C_{1-6} 低级烷基或卤素，Y是氢，氨甲基，酰氨基，α－酮酸和它们C_{1-6} 酯，硫酰氨基，脒基，氨乙硫基，或巯基，或满足下述条件，当Y是巯基或氨乙基硫时，X是氢，（Het）X是杂环基 它包括下列杂环基：噻吩基，呋喃基，吡唑基，嘧啶基，吡咯基，噻唑基和咪唑－2－基，并被卤素或C_{1-6} 低级烷基任意取代，此方法包括

(a) 在碱金属异氰酸盐存在下用酸的水溶液处理式（II）西夫碱使环合产生式III化合物

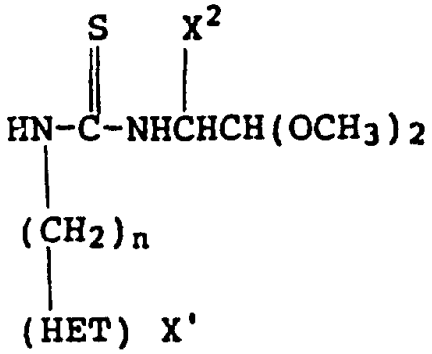
X'－(Het)－$(CH_2)_n$ $NHCHX^2$ $CH(O-C_{1-6}$ 烷基$)_2$



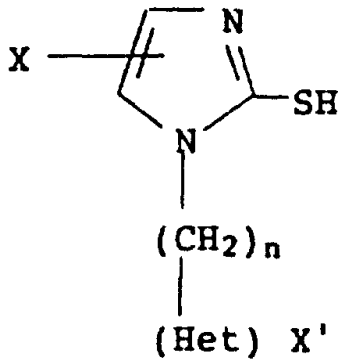
III

其中n不是O，X_2 是氢，氰基，C_1 —$_6$ 烷基，苯基，或苄基，苯基或苄基可由 C_1 —$_6$ 烷基任意取代，

(b) 用酸的水溶液处理式ＩＶ化合物使之环合产生式Ｖ化合物。

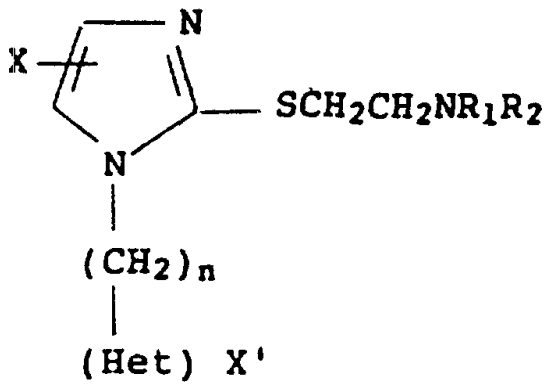


IV



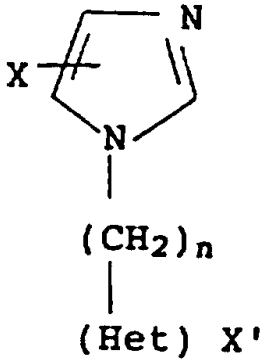
V

(c) 在碱存在下，环境温度，用式为 R_1 R_2 N CH_2 CH_2 卤代物的氨基卤代乙烷与式Ｖ化合物进行烷基化产生式ＶＩ化合物

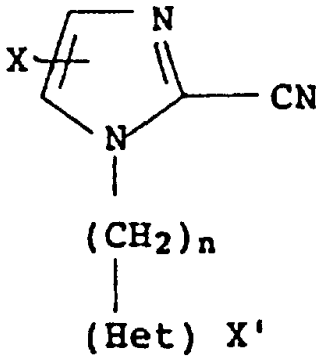


VI

(d) 在惰性气流室温下，用卤化氰处理使式ⅤⅢ化合物氰化，接着，上面所得的产物不经分离直接用碱处理，在0℃以下制得式ⅤⅢ化合物



VII



VIII

(e) 式ⅤⅢ化合物氰基的转变

(1) 通过化学还原方法转变为它的氨甲基衍生物，在Borsch还原条件下将ⅤⅢ和适宜的醛反应从而将氨甲基任意地转变成它的相应N－烷基衍生物，

(2) 式ⅤⅢ和适宜的醇反应转变为它的亚胺酯衍生物（即，HN═COR）接着

(a) 在酸性介质中和适宜的胺反应将HN═C－OR任意地转变为相应的脒基衍生物（即，HN═C－NH_2 或HN═C－NR_1 R_2，然后在吡啶中和H_2S反应任意地将上述脒基转变为它们的相应硫氨酰基衍生物（即，S═C－NH_2 或S═C－NR_1 R_2）

(b) 在1当量酸的存在下用适宜胺处理将$HN=C-OR$转变为它的羟脒（即，$HON=C-NH_2$）衍生物，然后衍生物任意地转变为它的烷基化衍生物（即，$HON=C-NR_1R_2$），

(3) 在吡啶中用做H_2S反应变为的硫酰胺衍生物（即$S=C-NH_2$）和

(4) 用酸催化剂变为它的酰胺。

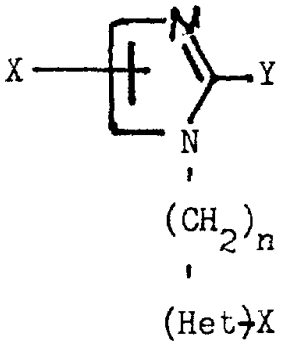
2．适宜用于治疗高血压的药物组合物包括和药物可用载体混合的多巴胺β羟基化酶抑制剂1－（2－噻吩甲基）－1H－咪唑－2－硫酮。

说　　明　　书

制备新多巴胺β羟基化酶抑制剂的方法

本发明涉及1－取代咪唑的新的衍生物，制备它们的方法和有用的中间体，含此咪唑的药物组合物，抑制多巴胺β羟基化酶的药理活性及应用于治疗高血压的用途。

进一步讲，本发明涉及到包括其2－硫酮互变体和无毒的适宜药用的盐的式Ⅰ新的咪唑衍生物，



I

其中n为0或1－4，x是氢原子，氰基，C_1 －$_6$ 低级烷基，氯，溴，苯基，苄基，Z－取代苯基和苄基，Z是C_1 －$_8$ 低级烷基或卤素，Y是氢原子，氨甲基，酰氨基，α－酮酸和它们的C_1 －$_6$ 酯，硫酰氨基，脒基，氨乙基硫或巯基，如果当Y是巯基或氨乙硫基时，x是氢原子，(Het)X'由噻吩基，呋喃基，吡唑基，嘧啶基，吡咯基，噻唑基和咪唑－2－基的一组杂环基团，且可被卤素或C_1 －$_6$ 低级烷基任意取代的话。所提到的化合物具有抑制多巴胺β－羟基化酶作用，并用于治疗高血压。

前面所用的术语“低级烷基”包括具有最多6个碳原子的直链、

支链或成环的烃基，较好是甲基，乙基和丙基；卤素最好包括氯、氟或溴；Z取代的苯基或苄基包括那些邻位和间位的取代物，但较好是对位取代物。“氨甲基”包括式为$CH_2NR_1R_2$的那些基团，“氨酰基”包括式为$-CONHR_1$那些基团；硫代酰胺包括具有$-CSNHR_1$结构的那些基团；“脒基”包括式为$R_3N=C-NR_1R_2$的那些基团，其R_3是H或OH，“巯基”包括$-SR_1$，α—酮酸和酯包括$-CCCOOR_1$，“氨乙基硫”包括式为$-SCH_2CH_2NR_1R_2$的那些基团，其中在前面的各情况中，R_1和R_2独自为氢原子或C_1-_6低级烷基。式I中“Het”代表术语包括那些杂环基，其中“噻吩基”包括它的2位和3位异构体，“呋喃基”包括它的2位和3位异构体，嘧啶基包括它的2位，4位和5位异构体，“吡咯基”包括它的2位和3位异构体和它们的2，5—二氢—1H—吡咯类似物，“吡唑基”包括它的3位，4位和5位异构体和它的4，5—二氢类似物。杂环部分也可在它们的任意烷基取代基的任何可取代位置含有卤素或低级烷基取代基。即，X是氢，卤素或C_1-_6低级烷基。在n是O的条件下，杂环部分直接连到咪唑部分的氮原子上，否则，它被亚烷基键桥分开，该亚烷基最多含4个碳原子，较好为一或三个，即，亚甲烷基，亚丙烷基。

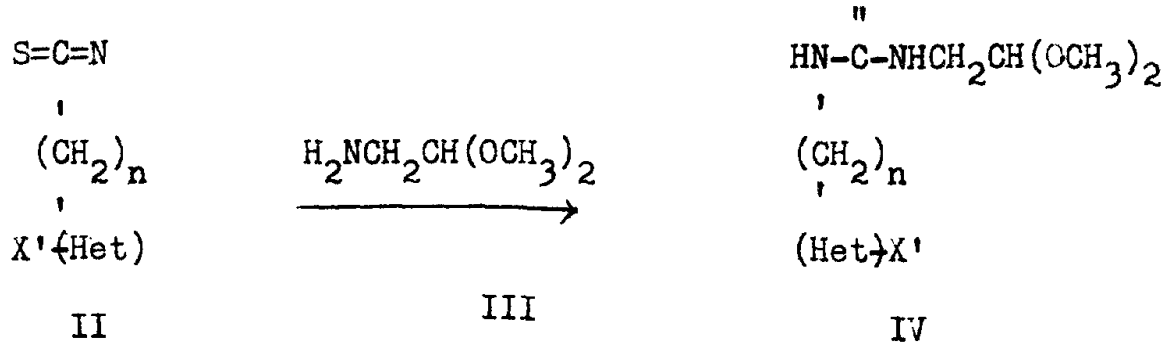
除Y为SH的那些场合外，式I化合物呈游离碱形式和它们呈酸加成盐的形式都是有益的；两种形式都在本发明权限内，酸加成的盐是使用起来更简单、方便的形式，实际上，盐的用量和游离碱的用量相同。可以使用的酸包括与游离碱结合生成适于药用的盐的那些酸，其中在这些盐的药物剂量中盐的阴离子对动物有机体是相对无害的。实际上，形成硫酸盐，磷酸盐，甲磺酸盐或乳酸盐是适宜的。其它盐

是那些从矿物酸（象、氯化氢），和有机酸，例如，乙酸，柠檬酸，洒石酸，乙磺酸，苯磺酸，对－甲苯磺酸等等酸衍生的盐。酸加成的盐采用标准技术制备，例如将游离碱溶在含有适宜酸的水溶液或水－乙醇溶液或其它适宜的溶剂中，然后蒸发溶液分离所需要的盐，或通过游离碱与适宜的酸在有机溶剂中反应，在这种情况下所需要的盐直接分离得到或浓缩溶液获得。

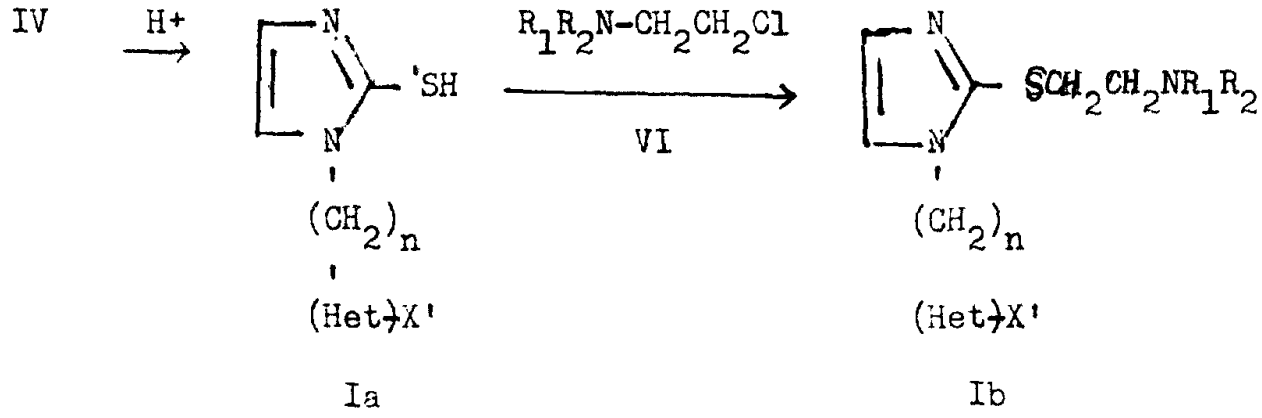
在本发明的化合物制备中，试图制备的特定化合物意味着将利用了特殊的工艺路线是十分明显的。在选择制备下面本发明化合物的具体路线中，象具体的X，X'，Z和／或Y取代基、咪唑部分和与它相连的杂环之间存在还是缺少亚烷基键桥与否及原料是否易得，所有这些因素在选择制备本发明的化合物的路线时都起作用。这些因素很容易通过本领域的普通技术之一来估价　可是通常，本发明的化合物可通过标准技术和本领域熟知的相似方法制备。

如果所要制备的化合物在咪唑环上含有巯基取代基、且n或是O或是亚烷基键桥，则异硫氰酸酯衍生物（Ⅱ）与适宜的乙缩醛（Ⅲ）反应形成产物（ⅠV），然后环合形成带有巯基取代基的咪唑环（Ⅰa）是容易的。巯基取代物可通过与氨基氯乙烷反应很容易转变成它的氨乙基硫衍生物（Ⅰb）。这些反应描述见路线A中。

反应路线A



II　　III　　IV



Ia　　Ib

其中Het，n，x，x'R_1 和R_2 如式1定义。

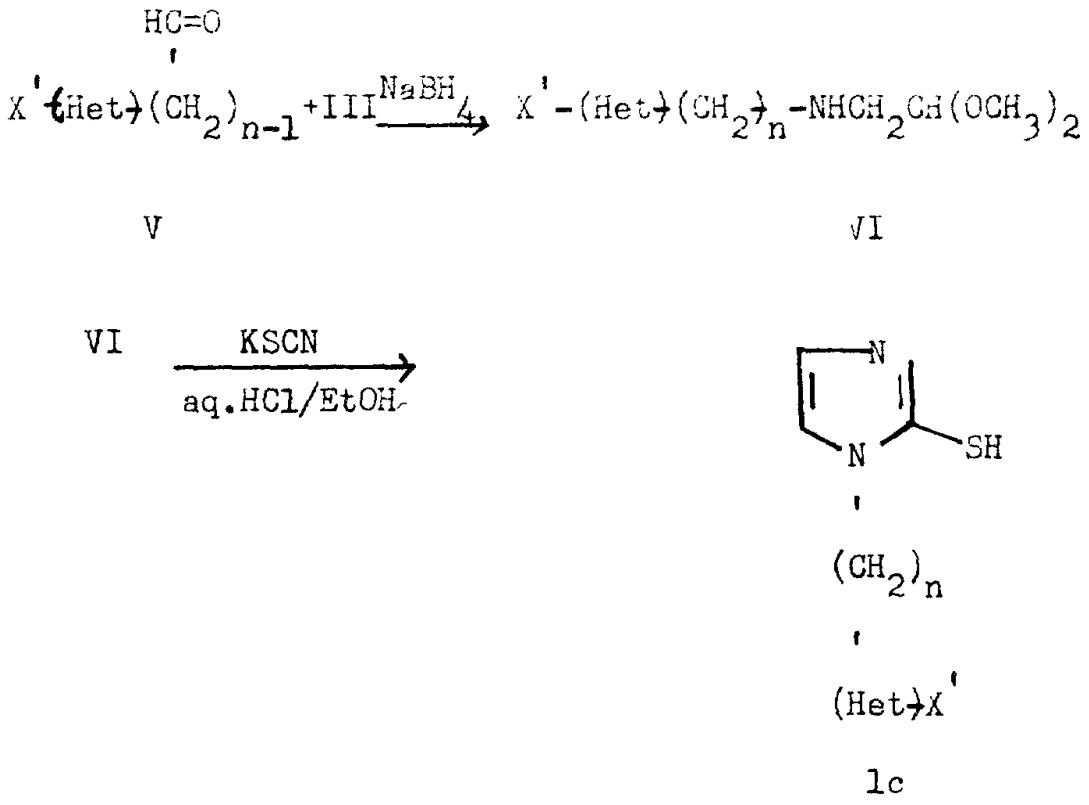
当然，在所要化合物含x取代基而不是卤素的场合下，乙缩醛（II）带有适宜的取代基。如果要制备卤代的衍生物，即，x是卤素，那么硫酮（Ia）按照本领域熟知的方法先进行相应的保护，然后卤代。

异硫氰酸酯衍生物（II）与乙缩醛（III）的反应是个简单的缩合反应，反应最好使用惰性溶剂（例如甲苯）或DMF在80℃回流条件下加热反应物以便形成硫脲（IV）中间体。这些中间体用酸处理进行环合，最好在乙醇中将这些中间体与盐酸水溶液一起回流，生成所要的带有巯基取代基的1－取代－2－咪唑（Ia）。化合物的巯基部分可用适宜的氨基卤代乙烷处理转变成它的氨乙基硫类似物（Ib），象它的氢卤酸盐，反应最好在室温，溶剂的存在下混合。另一方面，

巯基部分也可通过催化还原的化学方法除去，反应最好在80℃至90。使用阮内镍或稀硝酸，或其它相同功能的系统。在这种情况中，化学还原产物可按照本领域熟知的标准方法依次用氯化氰和碱处理转变成它的2－氰唑咯衍生物。

另外，在n不是0的条件下，1－杂－2－咪唑（Ⅰc）可通过下面反应制备，将杂环醛衍生物（Ⅴ）和前面提到乙缩醛（Ⅲ）反应形成席夫碱（Schiff base），席夫碱被还原形成中间体（ⅤⅠ），中间体（ⅤⅠ）在乙醇中，在碱金属异氰酸盐（最好KSCN）存在下用盐酸的水溶液处理，进行环合反应得到产物。这些反应见下面反应路线。

反应路线B：

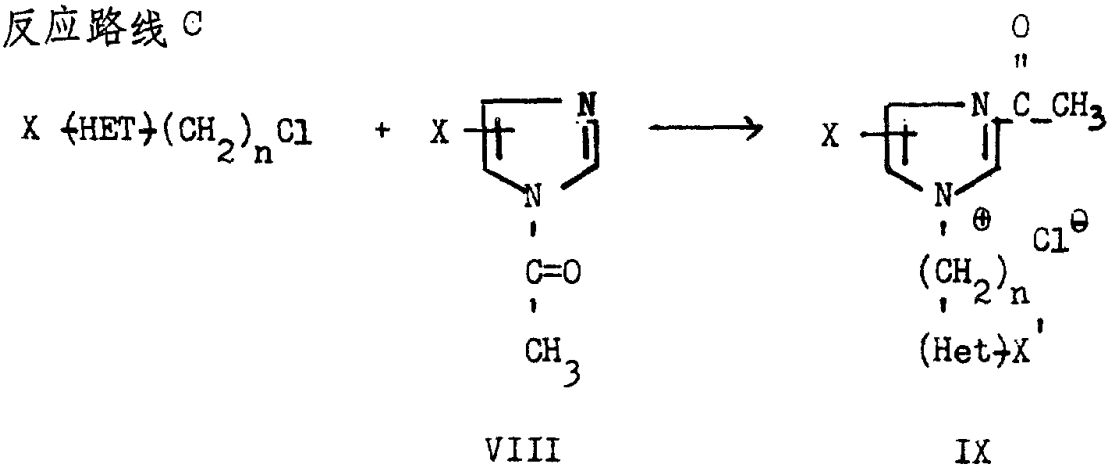


其中（Het）X如前定义，n不为0。

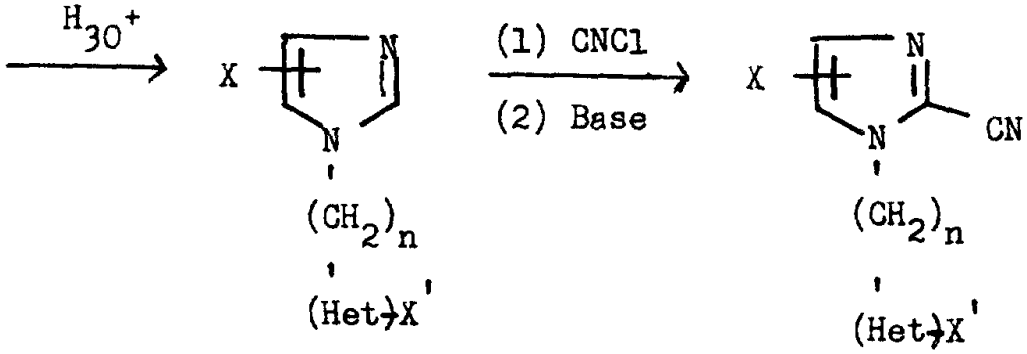
制备式Ⅰ化合物的另一可选方法是适宜杂环的含卤衍生物与X－取代的咪唑反应形成X'（Het）（CH_2）n－取代－X－取代－

咪唑。在这种反应的一种介绍里，咪唑首先酰化，然后N－酰化的咪唑用适宜的杂环含卤衍生物处理形成中间体N'－酰化－N³－咪唑阳离子；然后此阳离子水解形成相应的X－取代的类似物Id。在另一种介绍里，X－取代的咪唑碱金属衍生物和适宜的杂环含卤衍生物反应生成所要的1－（2－杂环）－X－取代的咪唑；反应按标准的和熟知条件进行。这些反应见下面反应路线。

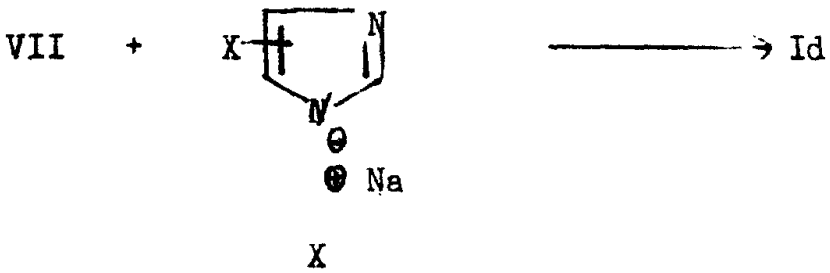
反应路线C



VIII　　IX



Id　　Ie



X

其中X ，X和n如前定义。

一些前述反应的有用参考资料是J。Med，chem，28，1405－1413（1985）；J。Med，chem，10，1409（1985）；J。Med，chem，18，833（1975）和chem。Rev。390（1944）。

前述反应路线制备的化合物通过本领域熟知的标准方法很容易转变成所要2－Y'－X－取代的－2H－咪唑（Y'定义为Y，除非－SR_1 和－$SCH_2\ CH_2\ R_1\ R_2$ 不存在）。利用式Id咪唑的2－氰基衍生物作为这种转变开始的原料实现这种转变是容易的。

氰基衍生物用咪唑（Id）和氯化氰反应很容易制备，反应在氮气保护下，在溶剂最好在乙腈或甲苯和室温下进行，然后在0℃以下用碱处理反应产物，碱最好为三乙胺。这些方法在本领域是标准的和熟知的。

氰基通过标准的还原方法，用熟知的催化剂，（即，$LiAlH_4$ 或H_2 ／pto_2 或H_2 ／pd／c／HCl）很容易转变成它的氨甲基衍生物。氨甲基部分（－$CH_2\ NH_2$ ）的烷基化在适宜的醛存在下用博歇还原实现（即，在pH4。5－5。0，室温，在乙醇中与RCHO／$NaCNBH_3$ 反应）。亚胺酯（Y为HN＝C－OR）由适宜的醇和氰基衍生物反应制备。亚胺酯（HN＝C－OR）在酸中和适宜的胺反应很容易转变成它的脒基衍生物（Y是HN＝C－$NR_1\ R_2$ ），然后在乙醇溶剂且1当量酸的存在下和羟胺反应则转变为羟基脒（Y是HON＝C－NH_2 ）。此衍生物在1当量酸的存在下用胺处理可转变为烷基化衍生物（即，Y是HO－N＝C－$NR_1\ R_2$ ）。在吡啶（温热）中用H_2S 处理脒（Y是HO－N＝C－NH_2 或HN＝C$NR_1\ R_2$ ）产生相应的硫酰胺（Y是S＝

C－NH_2 或S＝C－NR_1 R_2 ）。另一方法是在吡啶中用H_2 S处理氰基部分生成所要的硫酰胺（Y是S＝C NH_2 ）。酸催化腈生成酰胺（Y是C O NH_2 ）。

下面的实例仅描述了制备本发明化合物的各种技术和方法，应当知道它们并无限制本发明定义的化合物范围的意向。

实例1

1，3－二氢－1－（2－噻吩甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

33.6g（0.3mol）噻吩－2－卡波克斯醛（Carboxaldehyde），39.9g（0.3mol）氨基乙醛缩二乙醇，0.3gTsoH和200ml乙醇的混合物置于500ml烧瓶中，然后加热回流。两小时后，浓缩反应液，残渣溶在250ml乙醇里。分小份加入固体$NaBH_4$（12.5g，0.33mol）。反应回流1－1／2小时，然后冷却至室温，倒入冷水中。产物用CH_2 Cl_2（2×250ml）萃取。萃取液用Na_2 SO_4 干燥后，浓缩得66.7g浅黄油状粗产品，22.9g（0.1mol）粗胺与11.7g（0.12mol）KSCN，150ml乙醇，40ml水和15ml浓盐酸一起置于500ml烧瓶中。反应回流5小时后，反应液倒进1升冰水里。收集白色结晶，干燥得12.0g（61%）产品，熔点128－130℃（乙醇）。

实例2

1，3－二氢－1－（1－甲基吡咯－2－基甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

方法：将10.9g（0.1mol）1－甲基－2－吡咯卡波克斯醛，13.1g（0.1mol）氨基乙缩醛，0.1gTSOH

H_2O和200ml乙醇的混合物回流2小时。冷却、浓缩混合物得棕褐色油状物。将残余物溶在200ml乙醇中，然后慢慢加入4.2g（0.11mol）固体$NaBH_4$。$NaBH_4$加完后，回流反应液两小时，然后将冷却的反应混合物倒进1升水中。用CH_2Cl_2（2×200ml）萃取产物，萃取液用Na_2SO_4干燥，然后浓缩得24.2g粗乙缩醛衍生物。将乙缩醛衍生物（22.6g，0.01mol）和11.6g（0.12mol）KSCN，150ml乙醇，40mlH_2O和15ml浓盐酸混和，回流此混合物6小时，然后将混合物倒进1升冰水里。收集并干燥所得结晶。

实例3

1，3－二氢－1－（4－吡唑甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

将9g(0.14mol) 4－吡唑卡波克斯醛，0.1gTSOH，18.6g（0.14mol）氨基乙醛缩二乙醇150ml乙醇的混合物热回流1－1／2小时。冷却并浓缩反应混合物，将残余物重新溶在200ml乙醇中，慢慢加入5.7g（0.15mol）固体$NaBH_4$，然后回流所得混合物3小时，再将混合物倒入水中。用CH_2Cl_2（2×150ml）萃取中间体氨基乙缩醛衍生物。萃取液用Na_2SO_4干燥，然后浓缩所得混合物得到32.1g棕褐色残余物。将所有残余物溶在150ml乙醇中，然后再加15.5g（0.16mol）KSCN，40mlH_2O和15ml浓盐酸。回流混合物5小时，然后冷却混合物，再将混合物倒入1升冰水里，用稀NaOH中和。收集并干燥所得结晶。

实例4

1，3－二氢－1－（4－嘧啶基甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

将10·8g（0·1mol）－4－嘧啶卡波克斯醛，13·1g（0·1mol）氨基乙醛缩二乙醇，0·1gTSOH和300ml乙醇的混和物置于500ml圆底烧瓶中．反应回流2小时，然后浓缩得粗亚胺．亚胺溶于250ml乙醇中，然后慢慢加入3·8g（0·1mol）固体$NaBH_4$．加完$NaBH_4$后，混合物回流2小时．反应液用水稀释至1升，然后用CH_2Cl_2（2×250ml）萃取胺衍生物．萃取液用Na_2SO_4干燥后，进行浓缩，得橙黄色油状的胺。此胺不经进一步提纯，即溶在200ml乙醇中，然后加入11·6g（0·12mol）KSCN，40ml水和15ml浓盐酸．反应回流6小时，然后冷却，倒入冰中，然后收集呈结晶的所要产物，并真空干燥．

实例5

1，3－二氢－1－（2－（5－甲基咪唑）甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

将11·0g（0·1mol）4（5）－甲基－2－咪唑卡波克斯醛，13·3g(0·1mol）氨基乙醛缩二乙醇，0·2gTSOH和200ml乙醇的混合物加热至回流．1小时后，反应冷却并浓缩．残余物溶于200ml乙醇，然后分小批加入固体$NaBH_4$ 3·8g（0·1mol）。然后反应回流2小时，反应液倒入1·2升水中，然后用CH_2Cl_2（2×200ml）萃取。CH_2Cl_2液用Na_2SO_4干燥，然后浓缩得棕褐色油状物。此油状物溶于200mol乙醇中，然后加入11·6g（0·12mol）

KSCN，40ml水和15ml浓盐酸。反应液回流6小时。反应液冷却后，倒进1升冰中。减压抽滤收集呈棕褐色结晶的产物，然后干燥产物。

实例6

1，3－二氢－1－（2－呋喃甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

将38.4g（0.4mol）呋喃－2－卡波克斯醛，53.2g（0.4mol）氨基乙醛缩二乙醇和100ml乙醇置于500ml烧瓶。此溶液回流1－1／2小时。然后减压浓缩得橙黄色油状物。此油状物溶在150ml乙醇然后慢慢加入17g（0.45mol）$NaBH_4$。此混合物回流1－1／2小时，然后冷却，用水稀释。加少量冰醋酸破坏过量$NaBH_4$。用乙酸乙酯（2×300ml）萃取产物。萃取液用Na_2SO_4干燥后浓缩，得70.3g氨基衍生物；21.3g（0.1mol）氨基衍生物置于500ml烧瓶中，然后加入11.7g（0.12mol）KSCN，150ml乙醇，40ml水和15ml浓盐酸。反应液回流5小时。冷却的反应液用水稀释，然后用乙酸乙酯萃取产物。萃取液用Na_2SO_4干燥，然后浓缩得14.7g粗产品。粗产品通过闪式柱层析提纯（4%MeOH／CH_2Cl_2洗脱）得4.75g（26%）所要产物。熔点105.5－108℃（乙酸乙酯）。

实例7

1，3－二氢－1－（噻吩甲基）－2H－咪唑－2－硫酮

在0℃，充有氮气条件下，将11.3g（0.1mol）2－氨甲基噻吩加到含19.6g（0.11mol）1，1'－硫代羰基二咪唑的200ml无水甲苯中。反应在0℃进行4小时。然后加

入10.5g（0.1mol）氨乙醛缩二甲醇，反应液在80℃加热2小时。除去甲苯，将残余物溶在100ml乙醇，15ml水和15ml浓盐酸中。混合物回流5小时，然后冷却倒进1升冰中，重结晶（溶剂为、1／1EtOH／H_2O）得所要产物，产物呈白色光泽结晶，熔点：128－130℃.

实例8

1，3－二氢－1－（4－吡啶基）－2H－咪唑－2－硫酮

在0℃，充有氮气条件下，将14.1g（0.15mol）4－氨基吡啶加到含28.5g（0.16mol）1，1－硫代羰基二咪唑和300ml无水DMF的溶液中．反应在0℃进行4小时。往生成的4－异硫基－氰酰吡啶中加15.8g（0.15mol）氨基乙醛缩二甲醇，反应混合物在80℃加热24小时．反应液倒进水中，然后用乙酸乙酯萃取，萃取液蒸发得到深色残余物．此残余物溶于200ml乙醇、20ml水和20ml浓盐酸中。混合物回流5小时，然后冷却倒入1升冰中．产物提纯后，得到棕褐色固体的结晶产物．

实例9

1，3－二氢－1－（2－噻吩基）－2H－咪唑－2－硫酮

将200ml甲苯中的2－异硫氰酰噻吩（16.9g，0.12mol），氨基乙醛缩二甲醇（12.6g，0.12mol）混合物回流2小时．除去甲苯后，残余物溶于200ml乙醇，然后加入45ml浓盐酸．反应液回流5小时后，倒入冰中。收集产品，用重结晶提纯．

用相似方式，即通过与反应路线A到C相关的普通方法和前述实

例的具体方法来制备下面的1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮：

5－氯－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，

5－溴－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，

5－甲基－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，

4－苯基－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，

5－苄基－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，

5－氰基－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，

5－氟－1－（2－噻吩甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮，和它们的1－（2－噻吩乙基），1－（2－噻吩丙基），1－（2－噻吩丁基）和1－（2－噻吩基）同系物。

同样，前述的相应类似物可制备相应的1－位吡唑基，呋喃基，嘧啶基，吡咯基和咪唑基取代的1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮。

实例10

1－（2－噻吩基）咪唑

在氮气流下，将固体咪唑（34g，0.5mol）小心加到悬浮在500ml干燥DMF的20.9g（0.55mol）50% NaH中。待氢气放完后，将溶在100ml DMF中的2－碘噻吩

115g（0.55mol）加到上面反应混合物中，反应在150℃加热18小时。反应液冷却后，用2升水稀释，然后用乙酸乙酯（3×400ml）萃取产物。萃取液用Na_2SO_4干燥后，除去溶剂得粗1－（2－噻吩基）咪唑。产物减压蒸除提纯。

实例11

1－（3－噻吩甲基）咪唑

方法：在三颈圆底烧瓶中回流11.6g（0.17mol）咪唑，30g（0.17mol）3－溴甲基噻吩，46g（0.33mol）K_2CO_3和400ml干燥丙酮的混合物。回流4小时后，过滤反应混合物，用丙酮洗去无机固体。减压除去丙酮，残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用水洗几次乙酸乙酯后，然后用Na_2SO_4干燥，浓缩洗涤过的乙酸乙酯层得浅黄色油状物。

实例12

2－氰基－1－（3－噻吩甲基）咪唑

在带有氮气起泡器，气体进气管，温度计和隔膜的250ml 4－颈烧瓶中加入100ml乙腈并将氯化氰（15g，0.24mol）以气态通入乙腈中。用冰浴冷却此溶液，然后加入8.2g（0.05mol）1－（3－甲基噻吩基）－2H－咪唑。无色溶液转变为黄橙色和大约1小时待橙色沉淀形成后，冷却橙色沉淀至－20℃，然后慢慢加入42ml（0.3mol）三乙胺，维持温度在0℃以下。1小时后，在室温将反应液倒入600ml饱和$NaHCO_3$中，然后用乙醚（3×150ml）萃取。合并并干燥萃取液，除去溶剂，得棕褐色油状物。此油状物经Kugelrohr蒸馏提纯得无色油状物。

用相似方式，按照本实例的方法，通过处理实例13的1－取代－4X（或5X）－1，3－二氢－咪唑可制备相应的2－氰基衍生物。

实例13

1－（4－吡啶）咪唑

实例8制备的5.9g（0.028mof）1，3－二氢－1－（4－吡啶基）－2H－咪唑－2－硫酮和23.0g阮内镍和10ml浓氢氧化铵混合。所得黑色淤浆回流2小时，然后过滤除去催化剂镍．减压除去乙醇，然后用CH_2Cl_2（2×100ml）萃取产物．萃取液用Na_2SO_4干燥，然后浓缩得1－（4－吡啶基）咪唑．

用相似方式，将可通过实例1－9方法制备的2－硫酮按本例的方法可转变成它们相应的还原产物．

实例14

2－〔1－（2－噻吩甲基）－咪唑〕草酸甲酯

溶于100ml乙氰的1－（2－噻吩甲基）咪唑（4g，0.024mol）溶液和3.0g草酰氯甲酯（methyl oxalyl chloride）混合．溶液搅拌1小时，然后加入4.1ml（0.03mol）Et_3N．则溶液颜色发生改变，白色沉淀生成．（薄层层析（60%乙酸乙酯／正已烷展开）表明主要为一点）．此混合物用水稀释，然后用乙酸乙酯（2×150ml）萃取产物．萃取液用Na_2SO_4干燥后浓缩，得6.7g棕色油．通过闪式柱层析（60%乙酸乙酯／正已烷洗脱）得6.2g所要产物，为橙黄色油状物．

用相似方法，通过处理按实例13方法制备的1－取代－4 X（或5 X）－1，3－二氢－咪唑，可制备α－酮酯类似物，此α－酮酯通过标准方法也可转变成α－酮酸类似物.

实例15

1－（2－噻吩甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑。

将8 g（0.041 mol）1，3－二氢－1－（2－噻吩甲基）－2 H－咪唑－2－硫酮，5.9 g（0.041 mol）2－二甲基氨基氯代乙烷的盐酸盐，200 ml 乙醇和17 ml 5 N NaOH在环境温度搅拌18小时．减压除去乙醇，用 Et_2O 萃取产品．加氯化氢的乙醚溶液制备盐酸盐．收集并干燥吸湿的白色固体.

用相似方法，通过用适宜的2－硫酮代替反应物和使用本实例的具体方法，可制备下列物质：

1－（2－噻吩丙基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（3－噻吩甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（4－吡唑甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（1－甲基吡咯－2－基甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（2－噻唑甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（4－噻啶甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（5－甲基咪唑－2－基甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（2－呋喃甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（4－吡唑甲基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（2－噻吩基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（3－噻吩基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（4－吡唑基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（1－甲基－2－吡咯基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（4－（噻啶基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（2－呋喃基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

1－（4－吡唑基）－2－（二甲基氨乙基硫）－咪唑，

和上述化合物的去烷基化的氨乙基硫类似物。

实例16

2二氨甲基－1－（3－呋喃甲基）咪唑

将40g（0.021mol）2－氰基－1－（3－呋喃甲基）－2H－咪唑，20ml氯化氢的乙醇溶液，20ml乙醇和1g10%pd／c置于帕尔氢化器中，初始压力为52psi（1psi＝0.068大气压力）18小时后，从帕尔氢化器转移走反应混合物，加20ml H_2O到反应混合物中，过滤除去催化剂，然后浓缩滤液得不甚白的固体，此固体用含少量浓盐酸的乙醇重结晶得呈白色结晶的所要产物。

用相似方法，由实例12方法制备的2－氰基衍生物可采用本实例的方法转变成其2－氨基甲基衍生物。

实例17

2－（〔1－（3－呋喃甲基）咪唑〕甲基亚胺酸乙酯

在氮气中，冷却到－10℃，机械搅拌2－氰基－1－（3－噻吩甲基）咪唑（10g，0.052mol），绝对乙醇（2.4g，0.052mol）和500ml氯仿组成的溶液。温度保持在0℃

以下，将无水HCl通入反应液，费时1小时，在0℃干燥氮气下搅拌1小时。然后通过将干燥氮气通过往反应液中鼓泡而除去过量氯化氢，用饱和冷碳酸氢钠溶液震摇氯仿溶液。用Na_2SO_4干燥后浓缩，得无色油状物，该油状物迅速结晶。

用相似的方法，由实例12方法制备的2－氰基衍生物可用本实例的方法转变成它们的亚氨基酯类似物。

实例18

1－(3－噻吩甲基)－2－硫代酰氨基咪唑

往20ml吡啶和实例21的腈(3.0g，0.015mol)的溶液中通硫化氢5分钟。反应物在50℃加热8小时。冷却后，减压除去大部分吡啶。残余物加入200ml冷水。映集黄色固体并干燥。

实例19

1－(3－噻吩甲基)－2－酰氨基咪唑

将例12的腈5.0g(0.026mol)与120ml浓盐酸的混合物置于500ml圆底烧瓶中。加少量醇以促进腈的溶解。反应回流8小时，然后蒸除乙醇，收集白色结晶并干燥。

用相似方法，由例12方法制备的2－氰基衍生物可采用本实例方法转变为它们的2－酰氨基衍生物的类似物。

实例20

1，3－二氢－1－(2－噻唑甲基)－2H－咪唑－2－硫酮

在500ml圆底烧瓶中加入6g(0.053mol)2－噻唑卡波克斯醛，7.0g(0.053mol)氨基乙醛缩二乙醇，0.1gTSOH，和150ml乙醇。反应回流2小时，然后冷却

和浓缩。残余物重溶在２００ｍｌ乙醇中，然后加入２．３ｇ（0.06ｍｏｌ）$NaBH_4$．反应回流4小时，然后倒入５００ｍｌ水中。氨基衍生物用CH_2Cl_2（２×１００ｍｌ）萃取，萃取液用Na_2SO_4干燥后，浓缩得橙红色油状物．将整个产物溶于２００ｍｌ乙醇，然后加入５．１ｇ（０．０５３ｍｏｌ）ＫＳＣＮ，３０ｍｌ水和８ｍｌ浓盐酸．反应液回流６小时，冷却，然后倒入1升冰水中，收集棕褐色固体并干燥。

实例２１

１－（３－噻吩甲基）咪唑甲基亚胺酰胺盐酸盐

在２０ｍｌ乙醇中实例１７的亚胺酯（１２ｇ，0.051mol）乙醇溶液用４．０ｇ（０．０７４ｍｏｌ）NH_4Cl处理．溶液在室温搅拌7小时，然后浓缩得白色固体 重结晶（乙醇）得无色结晶的脒盐酸盐．

用相似方法，按实例１７方法制备的2－亚胺酯（或它们的Ｎ－烷基衍生物）可按本例的方法转变为脒衍生物．

实例２２

１－（２－噻吩甲基）－２－咪唑甲基亚胺羟基酰氨盐酸盐

将实例１７的2ｇ（０．００８５ｍｏｌ）亚胺酯和0.63ｇ（０．００９ｍｏｌ）盐酸羟胺置于１００ｍｌ乙醇中搅拌２４小时．反应液用水稀释，收集呈白色结晶的所要产品，然后干燥产品。

用相似方法，由实例１７方法制备的亚胺酯可通过这个例子的方法转变成它们相应的羟基脒．

本发明的化合物在体外和体内显示有价值的药理作用在于它们是多巴胺－β－羟基化酶（ＤＢＨ）抑制剂，因此预计它们用于治疗高

血压时是有价值的治疗剂。

本发明化合物的ＤＢＨ抑制特性可在体外通过标准熟知的方法即在多巴胺β－羟基化酶存在下分析酪胺向去甲对羟福林的转变而很容易测定，ＤＢＨ的酶氧化作用在水溶液中测定，条件为：在分子氧，电子供给体象抗坏血酸盐存在下，以及酶在ｐＨ为５和温度２０－４０℃，最好为３７℃的必要辅助因子。试验化合物根据所要浓度加入。然后此系统放置培养。活性通过用极谱电极和Ｓ。Ｍａｙ ｅｔａｌ。，Ｊ。Ｂｉｏｌ ｃｈｅｍ。２５６，２２５８（１９８１）方法的氧监测器测量氧气吸收来测定。当试验化合物按上述方法试验时，抑制作用以使ＤＢＨ活性减半（IC_{50}）的化合物的克分浓度表示。本发明一些化合物的IC_{50}（以微摩尔单位表示）值见表１。

本发明化合物也可按菲力斯（Ｆｅｌｉｃｅ）方法进行体内DBH抑制性质试验，见Ｆｅｌｉｃｅ ａｎｄ Ｋｅｓｓｉｎｇｅｒ，Ｊ，Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ，３１，１４６１－１４６５（１９７８），其中测定了对未梢多巴胺和去甲肾上腺素水平的影响。在实验中给自发的高血压大鼠按５０ｍｇ／每公斤体重给药（腹膜内），三小时后处死。测定了平均结果（以微克多巴胺／每克心脏组织表示）用对照的大鼠和用实验化合物治疗给药的大鼠之间的差异作为测定化合物的体内（ＤＢＨ）抑制作用。本发明一些化合物的结果见表１。

本发明化合物降低血压的能力按标准熟知的方法用自发高血压大鼠（ＳＨＲ＇Ｓ）作体内测定。本实验化合物给大鼠腹膜内给药，用血压监视器连续监视血压，由于ＤＢＨ是儿茶酚胺合成路线中的主要的酶，可以预料，抑制剂的存在会降低生成的儿茶酚胺的量，因此，具有抗高血压作用。抗高血压的试验结果见表１。

表　1

体外和腹膜内按50mg／kg给药，剂量后3小时SHR'S体内DBH抑制作用。

化合物	IC_{50} (uM)	心脏DA (ug/g)	最大变化MBP (mmHg)
1	5.4	对照 0.024 ± 0.003	-30 ± 21 [a]
		给药 0.066 ± 0.005***	(18%)
2	1.6	对照 0.024 ± 0.003	-21 ± 27
		给药 0.066 ± 0.012***	(12%)
3	1.0	对照 0.024 ± 0.003	-
		给药 0.079 ± 0.004***	-
4	8.1	对照 0.021 ± 0.002	-22 ± 5
		给药 0.046 ± 0.009***	(13%)
5	6.0	对照 0.021 ± 0.002	-37 ± 19
		给药 0.048 ± 0.004***	(10%)
6	2.9	对照 0.025 ± 0.007	-42 ± 17
		给药 0.045 ± 0.005***	(25%)

化合物1－1，3－二氢－1－（2－噻吩甲基）－2H－咪唑－2－硫酮。

化合物2－1，3－二氢－1（3－噻吩甲基）－2H－咪唑－2－硫酮。

化合物3－1－（2－呋喃甲基）－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮。

化合物4－1〔（5－氯－2－噻吩基）甲基〕1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮。

化合物5－1，3－二氢－1－〔（5－甲基－2－噻吩基）甲基〕－2H－咪唑－2－硫酮。

化合物6－1－〔（氟－2－噻吩基）甲基〕－1，3－二氢－2H－咪唑－2－硫酮。

* 自发高血压鼠。*** $p<0.001$

a表示平均偏差±标准偏差

基于上述结果，并与有用的已知化合物相似实验结果比较，本发明化合物在1至100微摩尔浓度范围内显示出DBH抑制作用，（即，它们的IC_{50}作用）并可预料在按大约每公斤体重给药10mg至100mg范围内显示出实验中的抗高血压活性。

确定无疑在大多数大类别适合于用作化疗的化合物中，总是一些亚族和一些特定化合物显示比其母族更好的活性。由此可以预料，式1的那些化合物，其中X是氢或低级烷基（特别是甲基和乙基）是较好的化合物；Y是SH或$-SCH_2CH_2NH_2$，$-CH_2NH_2$或胍的化合物也是较好的化合物；n是1或3的化合物较好，杂环是2－或3－噻吩或2－，3－呋喃，特别是这些杂环上连有卤素或低级烷基的化合物是较好的。具体的较好化合物是：

2－〔1－（2－噻吩甲基）－咪唑〕草酸酯；

2－氨甲基－1－（3－噻吩甲基）咪唑；

1，（3－噻吩甲基）咪唑甲基亚胺酰胺盐酸盐；

1，3－二氢－1－（2－噻唑甲基）－2H－咪唑－2－硫酮；

1，3－二氢－1－（2－噻吩甲基）－2H－咪唑－2－硫酮；

1，3－二氢－1－（2－呋喃甲基）－2H－咪唑－2－硫酮；

1－（2－噻吩甲基）－2－咪唑甲基亚胺羟基酰胺盐酸盐；

1，3－二氢－1－（3－噻吩甲基）－2H－咪唑－2－硫酮；

和

1，3－二氢－1（4－吡唑甲基）－2H－咪唑－2－硫酮；

综上所述，本发明的化合物可用做治疗高血压。在治疗高血压时，本发明化合物可以组合物应用，象用于口服的片剂，胶囊或酏剂，用于直肠给药栓剂，用于非肠道或肌内给药的无菌溶液或悬浮剂等等。需要治疗的患者（动物和人）服用本发明化合物可得到满意的疗效。虽然服药剂量因人而异，并取决于病的性质和程度，病人的体重，饮食及耐药，联合使用的药物和本领域熟知的其它因余，但剂量范围一般按每天每公斤病人体重服大约10至100mg，可以一次服用或分次服用。这些剂量范围自然可根据需要以剂量单位加以调整以满足把一天剂量分开使用，正如上面所述说明的，剂量是根据病的性质和严重程度，病人的体重、具体饮食和其它因素改变的。

这些结合物一般可按本领域已知的标准方法组成药物组合物。

1至100mg化合物或式1化合物的混合物或生理上适宜的盐与生理上可接受的媒介载体，赋型剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂，调味剂等组合成一单位剂量，形成实用药物。在这些制剂或制品中活性成份的量是在已述范围内的适宜剂量。

在片剂，胶囊剂等中加的佐剂见下面：粘接剂象树胶黄蓍胶、金合欢胶、玉米粉或白明胶；赋形剂象微晶纤维素；崩解剂象玉米粉、凝胶粉，藻酸（algenic acid）等；润滑剂象硬酯酸镁；甜味剂象蔗糖，乳糖或糖精；调味剂象薄荷糖，冬青油或樱桃。当药

做成胶囊剂时，除了包有上述类型物质外，还含有液体载体象脂肪油。各种其它物质可用做包衣或用来修饰剂型的物理形态。例如，片剂可用虫胶，糖或二者一起包衣。糖浆或配剂可含有活性化合物，蔗糖做为甜味剂，对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯做为防腐剂，染料和调味剂象樱桃或橙色调味剂。

用于注射的无菌制剂能按照常规方法配方，通过将活性物质溶在或悬浮在载体中制成，载体有：用于注射的水，天然植物油象芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等，或合成脂肪载体象油酸乙酯等。缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等根据需要添入。