



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94190067.3

[51]Int.Cl⁵

C07F 9/6506

[43]公开日 1995年5月10日

[22]申请日 94.2.10

[30]优先权

[32]93.2.15 [33]JP[31]25732/93

[86]国际申请 PCT/JP94/00209 94.2.10

[87]国际公布 WO94/18212 日 94.8.18

[85]进入国家阶段日期 94.10.17

[71]申请人 株式会社大塚制药工场

地址 日本德岛县

[72]发明人 小路恭生 津田可彦

堤一彦 井上泰秀

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗宏 杨丽琴

C07F 9/6541 C07F 9/6561

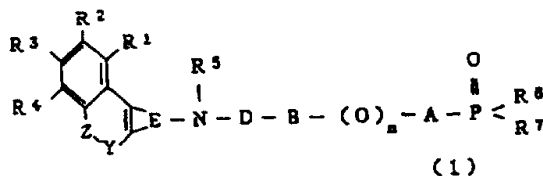
说明书页数:

附图页数:

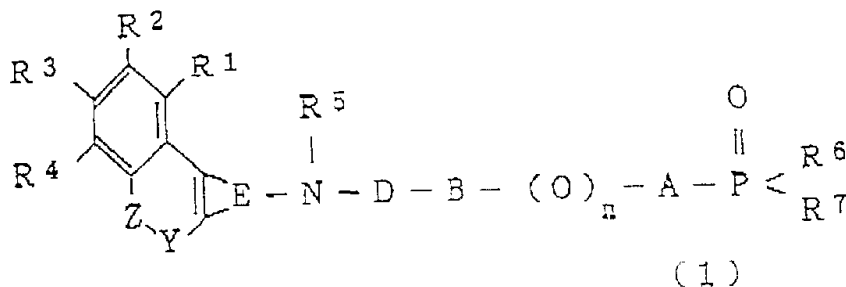
[54]发明名称 磷酸二酯衍生物

[57]摘要

本发明提供下述通式(1)的磷酸二酯衍生物,所述磷酸二酯衍生物具有优秀的降血脂和降血糖活性并且副作用低,因此适用作高血脂症和糖尿病的治疗剂和预防剂及适用作白内障的治疗剂。式(1)中各基团的定义如说明书所述。



1. 下述式(I)的磷酸二酯衍生物:



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不相同,并各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、硝基、卤素原子、氰基、苯硫基、苯基亚磺酰基、苯磺酰基、苯基(低级)烷氧基、苯基(低级)烷硫基或者具有二(低级烷氧基)磷酰基(低级)烷基的苯甲酰氧基;且

R^3 和 R^4 可结合在一起代表式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 的基团;

R^5 代表氢原子、低级烷基或苯基;

R^6 和 R^7 相同或不相同,并各自代表低级烷氧基、苯基或苯基(低级)烷氧基;

A代表任选具有苯基取代基的低级亚烷基;

B代表苯环或噻吩环;

D代表式 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 的基团;

E代表式 $\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{---S} \end{array}$ 的基团、式 $\begin{array}{c} \text{---S} \\ \diagdown \\ \text{---N} \end{array}$ 的基团或式 $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ \text{---N} \\ | \\ \text{---N} \end{array}$ 的基团(其中 R^8 代表低级烷基);

$-\text{Z}-$ 代表单键或 $-\text{O}-$;

Y 代表任选具有苯基取代基的低级亚烷基或 1, 2-亚乙烯基;
且

n 为 0 或 1 的整数。

2. 根据权利要求 1 的磷酸二酯衍生物, 其中在式 (1) 中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不相同, 且各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤素原子或氰基;

R^5 代表氢原子或低级烷基;

R^6 和 R^7 各自代表低级烷氧基;

A 代表低级亚烷基;

B 代表苯环;

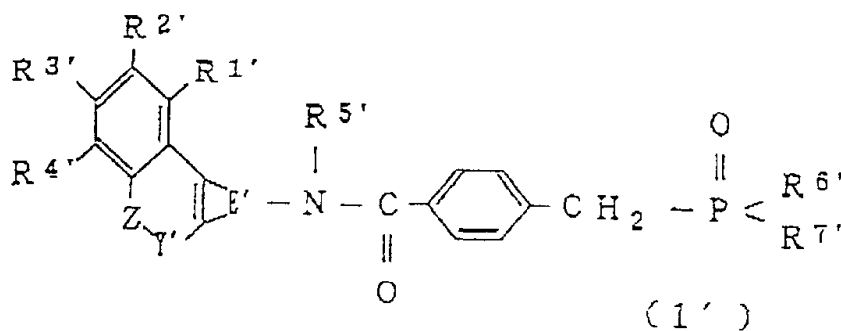
D 代表式 $-\text{CO}-$ 基团;

E 代表式 $\begin{matrix} -\text{N} \\ | \\ -\text{S} \end{matrix} \text{>}$ 基团或 $\begin{matrix} \text{R}^8 \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ -\text{N} \end{matrix} \text{>}$ 基团 (其中 R^8 代表低级烷基);
-Z- 代表单键或 $-\text{O}-$;

Y 代表低级亚烷基或 1, 2-亚乙烯基; 且

n 为 0。

3. 根据权利要求 1 的下式所示的磷酸二酯衍生物, 其中,



R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不相同, 且各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤素原子或氰基;

R^5 代表氢原子或低级烷基;

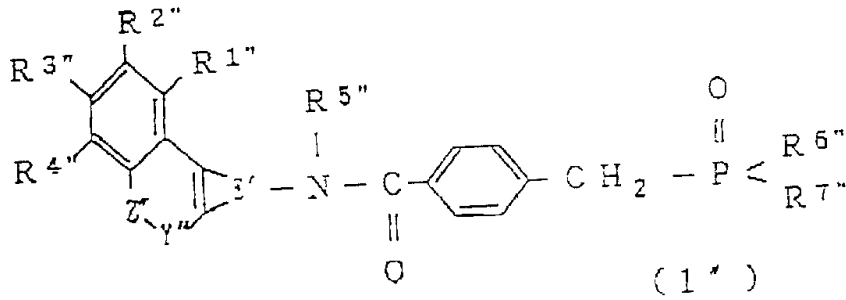
$R^{6'}$ 和 $R^{7'}$ 各自代表低级烷氧基;

E' 代表式 $\begin{matrix} -N \\ -S \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团或式 $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ -N \\ | \\ -N \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团 (其中 R^8 代表低级烷基);

$-Z-$ 如在上述权利要求 1 中的定义;

Y' 代表低级亚烷基或 1,2-亚乙烯基。

4. 根据权利要求 3 的下式所示的磷酸二酯衍生物, 其中,



$R^{1''}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{3''}$ 和 $R^{4''}$ 相同或不相同, 且各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基或卤素原子;

$R^{5''}$ 代表氢原子或低级烷基;

$R^{6''}$ 和 $R^{7''}$ 各自代表低级烷氧基;

E'' 代表式 $\begin{matrix} -N \\ -S \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团或式 $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ -N \\ | \\ -N \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团 (其中 R^8 代表低级烷基);

当 E'' 代表式 $\begin{matrix} -N \\ -S \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团时, $-Z''-$ 代表单键或 $-O-$, 且 Y'' 代表亚甲基或 1,2-亚乙烯基;

当 E'' 代表式 $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ -N \\ | \\ -N \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团时, $-Z''-$ 代表单键且 Y'' 代表 1,2-亚乙烯基。

5. 根据权利要求 4 的磷酸二酯衍生物, 选自

4-[N-(8H-茛并 [1,2-d] 噻唑-2-基) 氨基甲酰基] 苄基磷酸二乙酯,

4-[N-(6-氯-8H-茛并 [1,2-d] 噻唑-2-基) 氨基甲酰

基] 苄基磷酸二乙酯,

4 - [N - (7 - 氯 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰

基] 苄基磷酸二乙酯,

4 - [N - (8 - 氯 - 4H - [1] 苯并吡喃并 [4, 3 - d] 噻唑 - 2 - 基)

氨基甲酰基] 苄基磷酸二乙酯, 和

4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 氨基甲

酰基] 苄基磷酸二乙酯。

6. 根据权利要求 5 的磷酸二酯衍生物, 为 4 - [N - (6 - 氯 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苄基磷酸二乙酯。

7. 抗高血脂组合物, 包括按权利要求 1 - 6 中任一项的磷酸二酯衍生物作为活性成分。

8. 治疗高血脂的方法, 包括给患者施用生理有效量的按权利要求 7 的抗高血脂组合物。

磷酸二酯衍生物

技术领域

本发明涉及新型磷酸二酯衍生物。

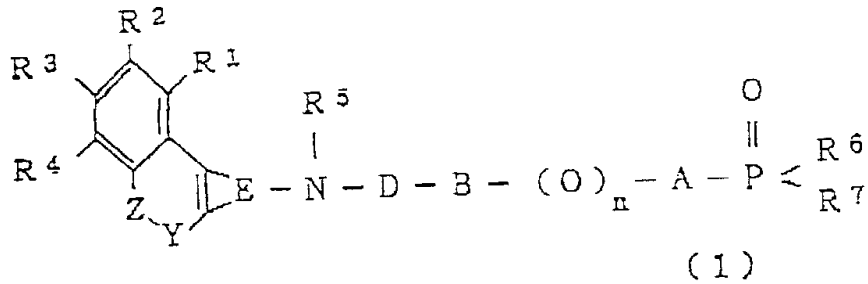
先有技术

本发明的磷酸二酯衍生物是迄今为止尚未见于文献的新型化合物。

本发明的目的是提供具有如下所述的医药价值的化合物。

本发明的说明

本发明提供下述通式(I)所示的磷酸二酯衍生物:



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不相同,并各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、硝基、卤素原子、氰基、苯硫基、苯基亚磺酰基、苯磺酰基、苯基(低级)烷氧基、苯基(低级)烷硫基或者具有二(低级烷氧基)磷酰基(低级)烷基的苯甲酰氧基;且

R^3 和 R^4 可结合在一起代表式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 的基团;

R^5 代表氢原子、低级烷基或苯基；

R^6 和 R^7 相同或不相同，并各自代表低级烷氧基、苯基或苯基（低级）烷氧基；

A 代表任选具有苯基取代基的低级亚烷基；

B 代表苯环或噻吩环；

D 代表式 $-\text{CO}-$ 的基团、式 $-\text{CS}-$ 的基团、式 $-\text{SO}_2-$ 的基团；

E 代表式 $\begin{array}{c} -\text{N} \\ | \\ -\text{S} \end{array} \text{>}$ 的基团、式 $\begin{array}{c} -\text{S} \\ | \\ -\text{N} \end{array} \text{>}$ 的基团或式 $\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ -\text{N} \end{array} \text{>}$ 的基团（其中 R^8 代表低级烷基）；

$-\text{Z}-$ 代表单键或 $-\text{O}-$ ；

Y 代表任选具有苯基取代基的低级亚烷基或 1, 2-亚乙烯基；

且

n 为 0 或 1 的整数。

与上述通式 (I) 有关的各基团包括下列实例。

低级烷基包括直链或支链的低级烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等等。

低级烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等等。

卤代低级烷基包括三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、九氟丁基、十一氟戊基、十三氟己基等等。

卤素原子包括氟、氯、溴和碘。

低级亚烷基包括亚甲基、亚乙基、1, 3-亚丙基、1, 4-亚丁基、1, 5-亚戊基、1, 6-亚己基、甲基亚甲基、甲基亚乙基、二甲基亚甲基等等。

任选具有苯基取代基的低级亚烷基包括上述低级亚烷基、苯基

亚甲基、苄基亚甲基、苯基亚乙基、二苯基亚甲基等。

苯基 (低级) 烷氧基包括苄氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、3-苯基丙氧基、4-苯基丁氧基、5-苯基戊氧基、6-苯基己氧基等等。

苯基 (低级) 烷硫基包括苄硫基、1-苯基乙硫基、2-苯基乙硫基、3-苯基丙硫基、4-苯基丁硫基、5-苯基戊硫基、6-苯基己硫基等等。

具有二 (低级烷氧基) 磷酰基 (低级) 烷基的苯甲酰氧基包括 4-[(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氧基、3-[(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氧基、2-[(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氧基、4-[(二甲氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氧基、4-[(二丙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氧基、4-[2-(二乙氧基磷酰基) 乙基] 苯甲酰氧基、4-[3-(二乙氧基磷酰基) 丙基] 苯甲酰氧基等等。

在本发明的式 (I) 磷酸二酯衍生物中, 优选式 (I) 的下述化合物, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不相同, 且各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤素原子或氰基;

R^5 代表氢原子或低级烷基;

R^6 和 R^7 各自代表低级烷氧基;

A 代表低级亚烷基;

B 代表苯环;

D 代表式 $-\text{CO}-$ 基团;

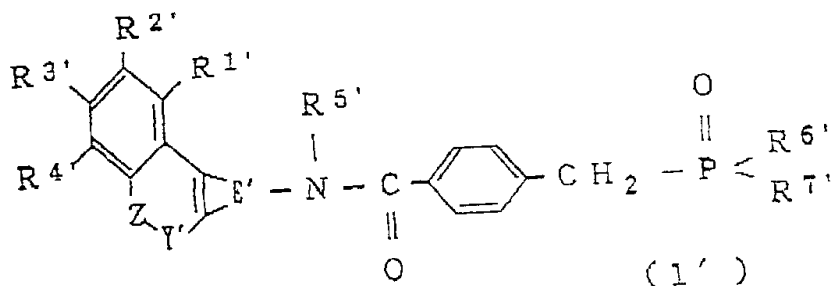
E 代表 $\begin{matrix} -\text{N} \\ \diagdown \\ -\text{S} \end{matrix}$ 基团或 $\begin{matrix} \text{R}^8 \\ | \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ -\text{N} \end{matrix}$ 基团 (其中 R^8 代表低级烷基);

$-Z-$ 代表单键或 $-\text{O}-$;

Y 代表低级亚烷基或 1,2-亚乙烯基;且

n 为 0。

更优选下述式 (1') 和 (1'') 代表的本发明衍生物。



式 (1') 中,

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不相同, 且各自代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤素原子或氰基;

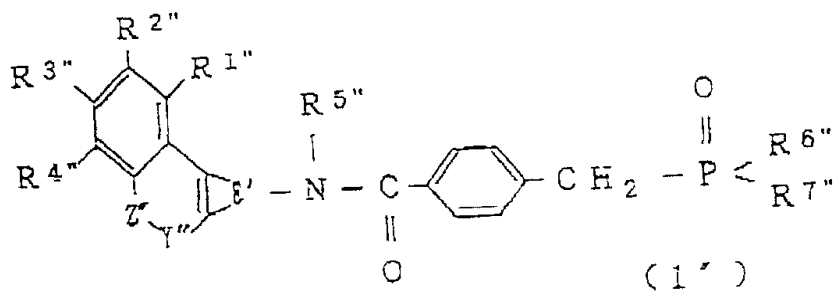
R^5 代表氢原子或低级烷基;

R^6 和 R^7 各自代表低级烷氧基;

E' 代表式 $\begin{matrix} -N \\ -S \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团或式 $\begin{matrix} R^8 \\ | \\ -N \\ | \\ -S \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ 基团 (其中 R^8 代表低级烷基);

-Z- 如在上述式 (1) 中的定义;

Y' 代表低级亚烷基或 1,2-亚乙烯基。



式(1'')中,

$R^{1''}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{3''}$ 和 $R^{4''}$ 相同或不相同,且各自代表氢原子、低级低级烷氧基、卤代低级烷基或卤素原子;

$R^{5''}$ 代表氢原子或低级烷基;

$R^{6''}$ 和 $R^{7''}$ 各自代表低级烷氧基;

E'' 代表式 $\begin{array}{c} -N \\ \diagup \\ -S \end{array}$ 基团或式 $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ -N \\ \diagup \\ -N \end{array}$ 基团 (其中 R^8 代表低级烷基);

当 E'' 代表式 $\begin{array}{c} -N \\ \diagup \\ -S \end{array}$ 基团时, $-Z''-$ 代表单键或 $-O-$,且 Y'' 代表亚甲基或1,2-亚乙烯基;

当 E'' 代表式 $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ -N \\ \diagup \\ -N \end{array}$ 基团时, $-Z''-$ 代表单键且 Y'' 代表1,2-亚乙烯基。

优选的本发明衍生物具体实例包括:

4-[N-(8H-茛并[1,2-d]噻唑-2-基)氨基甲酰基]苄基磷酸二乙酯,

4-[N-(6-氯-8H-茛并[1,2-d]噻唑-2-基)氨基甲酰基]苄基磷酸二乙酯,

4-[N-(7-氯-8H-茛并[1,2-d]噻唑-2-基)氨基甲酰基]苄基磷酸二乙酯,

4-[N-(8-氯-4H-[1]苯并吡喃并[4,3-d]噻唑-2-基)氨基甲酰基]苄基磷酸二乙酯,和

4-[N-(1-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-2-基)氨基甲酰基]苄基磷酸二乙酯。

最优选的本发明衍生物为

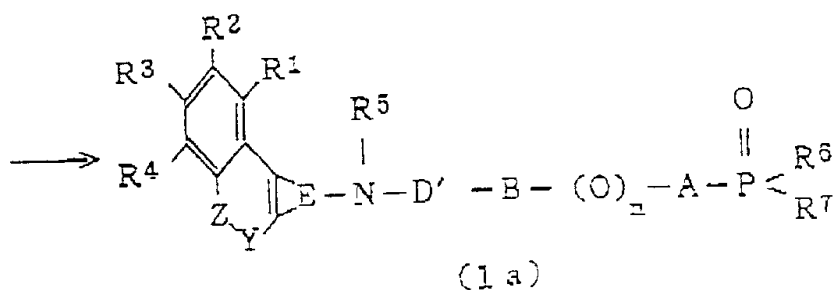
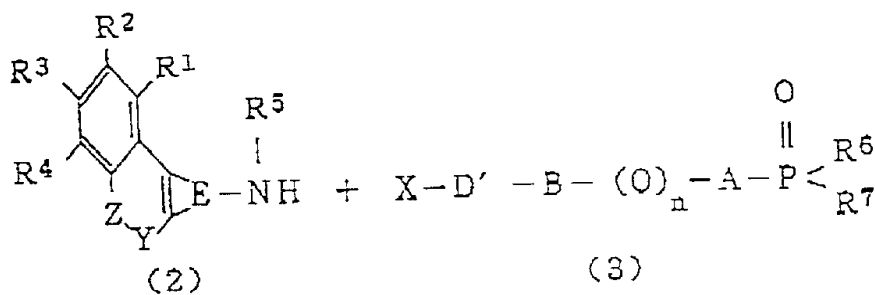
4-[N-(6-氯-8H-茛并[1,2-d]噻唑-2-基)氨基甲酰基]苄基磷酸二乙酯。

基] 苜基磷酸二乙酯。

本发明的式 (I) 磷酸二酯衍生物具有优秀的降血脂和降血糖活性, 并对白内障具有治疗和预防作用, 因此可作为治疗血脂过多症、糖尿病和白内障的治疗剂, 可治疗或防治各种疾病(高血脂疾病), 例如血胆固醇过多、血甘油三酯过多、血磷脂过多和高游离脂肪酸血症、糖尿病和白内障。此外, 本发明的磷酸二酯衍生物也具有降血压活性, 因此具有降血压剂的功能而可用于治疗和防治高血压。另外, 本发明的磷酸二酯衍生物对恶病质(如癌性恶病质和传染性恶病质)具有改善和治疗作用, 可用作改善恶病质的治疗剂。此外, 本发明的化合物几乎没有副作用, 因此更适用于医疗用途。

本发明的磷酸二酯衍生物的制备方法将在下文中予以详细说明。例如所述化合物可用下述反应路线制得。

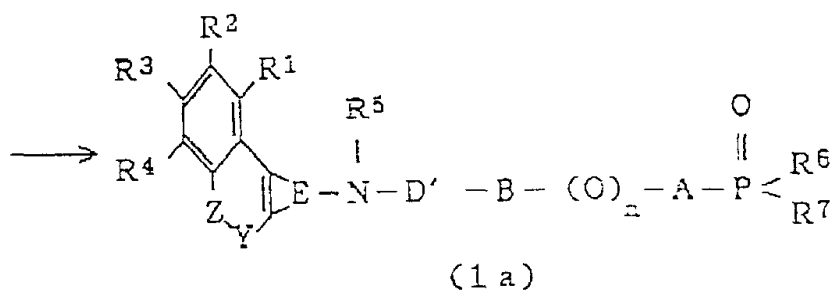
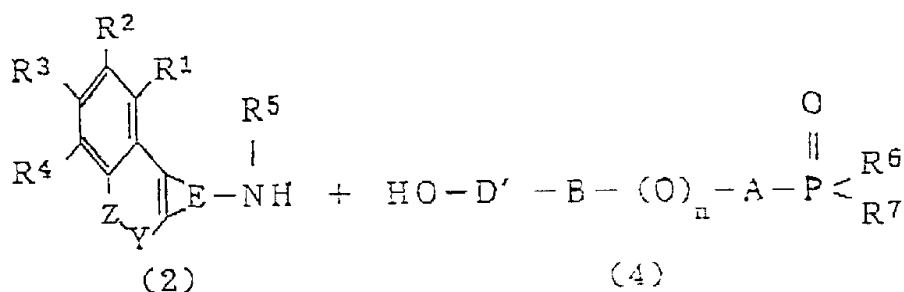
反应路线 1



其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{A}, \text{B}, \text{E}, \text{Y}, \text{Z}$ 和 n 定义如前述, D' 代表式 $-\text{CO}-$ 基团或式 $-\text{SO}_2-$ 基团, X 代表卤素原子。

根据反应路线-1 所示的方法, 本发明的化合物 (1a) 可按下述方式制得: 在惰性溶剂中, 在酸受体存在下, 使化合物 (2) 和酸卤化物 (3) 反应。上述惰性溶剂主要包括芳烃和脂肪烃, 如苯、甲苯、二甲苯、石油醚等, 无环醚和环醚, 如乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃 (THF)、1, 4-二氧六环等, 酮类, 如丙酮、甲乙酮、苯乙酮等, 以及卤代烃类, 如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷等等。优选的酸受体为叔胺, 如三乙胺和 4-二甲基氨基吡啶。在上述反应中采用的化合物 (2) 和酸卤化物 (3) 的比例并不关键。酸卤化物 (3) 对于化合物 (2) 的用量优选为等摩尔至稍过量。酸受体相对于所述酸卤化物的用量优选为等摩尔至过量。反应可在室温、冷却或加热下进行, 通常在 0°C 至溶剂的回流温度间进行反应更有利。反应通常在约 0.5~10 小时完成。

反应路线 2

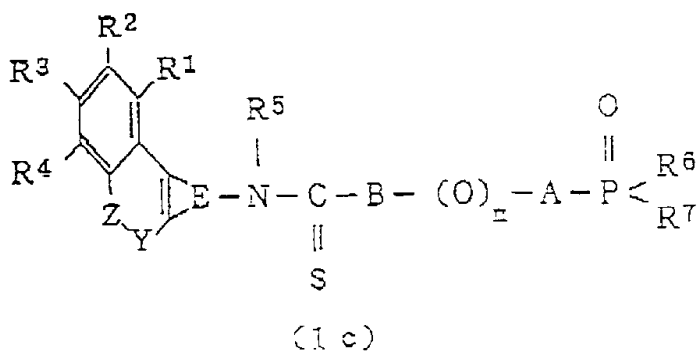
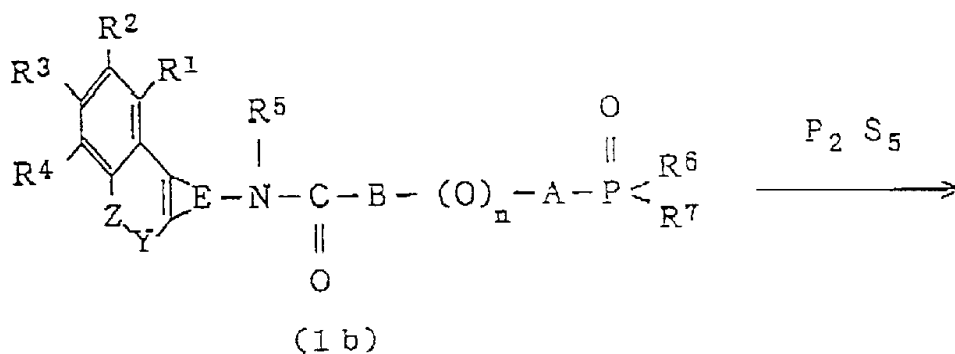


其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、A、B、D¹、E、Y、Z 和 n 定义如前。

按反应路线-2 所述方法, 本发明的化合物 (1a) 可以下述方式

制得: 在惰性溶剂中, 在缩合剂存在下, 使化合物 (2) 与化合物 (4) 反应。惰性溶剂可以是任何已知的非质子传递溶剂, 并特别优选 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 等等。缩合剂包括例如 N, N-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-羟基苯并三唑、N-羟基琥珀酰亚胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷酰叠氮化物等等。联合使用氰基磷酸二乙酯和三乙胺特别有利。在上述反应中化合物 (2) 和化合物 (4) 之间的比例并不关键, 可在一个宽范围内自由选取。推荐的做法是相对于化合物 (2), 使用等摩尔至稍过量的化合物 (4), 优选使用近似等摩尔比例的化合物 (4)。上述缩合剂希望相对于化合物 (4) 以等摩尔至稍过量比例使用, 优选以稍过量比例使用。反应在冰冷至室温条件下进行约 0.5-2 小时。

反应路线 3

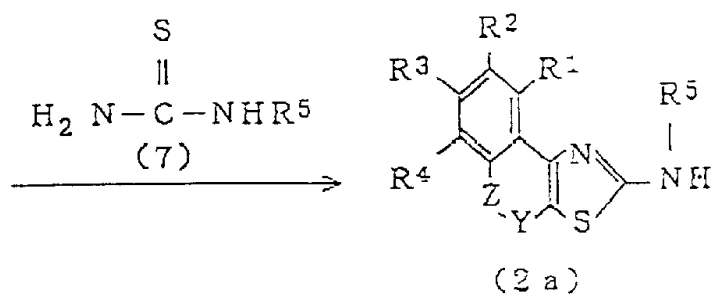
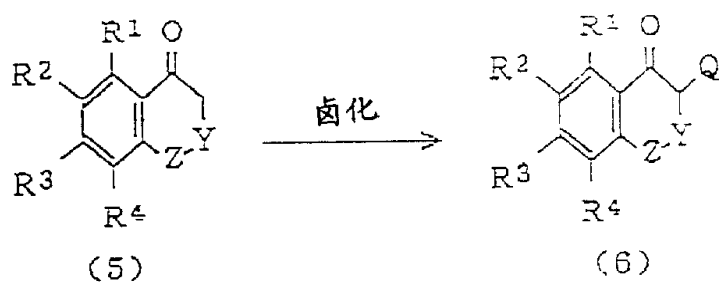


其中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, B, E, Y, Z$ 和 n 定义如前。

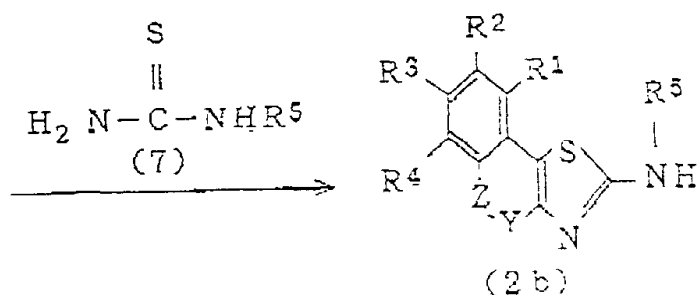
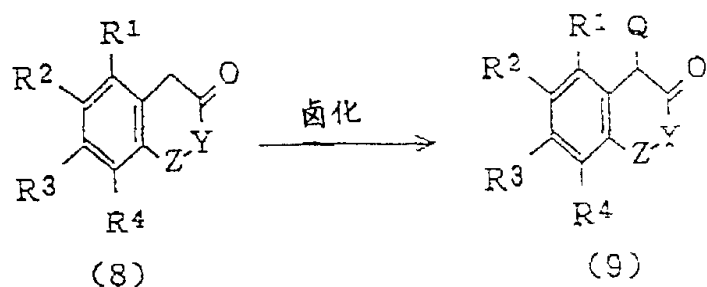
反应路线-3 所示的化合物 (1b) 转化为化合物 (1c) 的反应以下述方式进行: 在非质子传递溶剂中, 用五硫化二磷处理化合物 (1b)。非质子传递溶剂的实例有叔胺, 如吡啶、三乙胺和 N, N-二甲基苯胺, 芳烃, 如苯、甲苯和二甲苯, 以及乙腈。其中, 苯和吡啶的混合溶剂很适用。五硫化二磷的用量并不关键, 可在一个很宽的范围内选取。相对于化合物 (1b), 五硫化二磷常以等摩尔至过量比例使用, 优选相对于每摩尔化合物 (1b) 以约 1.5~2.5 摩尔的量使用。反应通常在室温至溶剂回流温度间、优选在约 70~90°C 进行约 2~10 小时。

在用作反应路线-1 和-2 的起始化合物的化合物 (2) 中, 下述式 (2a) 和 (2b) 的化合物例如可用下述反应路线-4 和-5 所述方法制得。

反应路线 4



反应路线 5



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 和 Z 定义如前, Q 代表卤素原子。

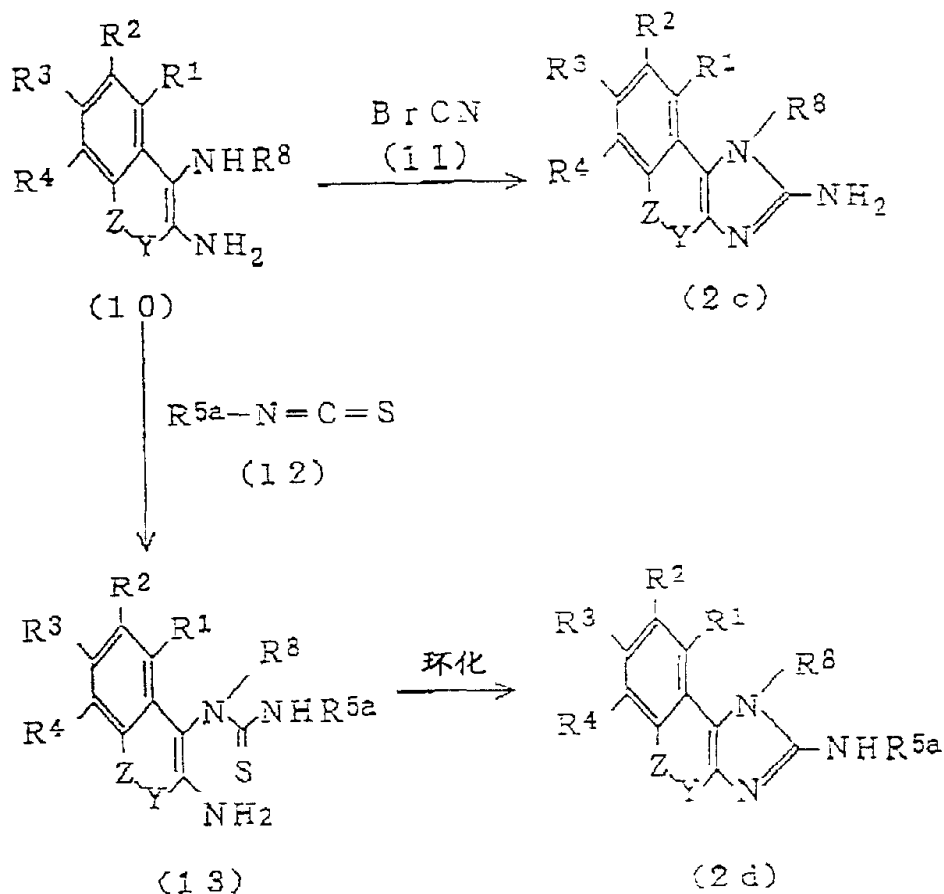
反应路线 - 4 和 - 5 中化合物 (5) 和 (8) 的卤化反应可分别在惰性溶剂中采用卤化剂进行。惰性溶剂主要包括氯仿、二氯甲烷、1, 2 - 二氯乙烷, 以及这些溶剂和低级醇 (如甲醇和乙醇) 的混合溶剂。卤化剂包括三溴化 - N - 苯基三甲铵、溴、碘等。如果用简单卤素 (如溴和碘) 作卤化剂时, 则反应优选在路易斯酸 (如氯化铝和三氟化硼) 存在下进行。相对于化合物 (5) 或 (8), 卤化剂优选以等摩尔至稍过量比例使用。反应在冰冷至室温条件下进行约 2~5 小时。

反应所得的卤化物 (6) 和 (9) 分别与硫脲衍生物 (7) 反应, 转化为化合物 (2a) 和 (2b)。反应在惰性溶剂中, 在约 $110^{\circ} \sim 130^{\circ}\text{C}$ 下, 用硫脲衍生物 (7) 进行约 1~3 小时, 硫脲衍生物 (7) 用量相对于卤化物 (6) 和 (9) 为大约等摩尔比例, 惰性溶剂的实例有乙醇、甲醇、乙二醇、

水等。

在起始化合物(2)中, 下述式(2c)和(2d)的化合物例如可用下述反应路线-6所示方法制得。

反应路线 6



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、Y 和 Z 定义如前, R^{5a} 代表低级烷基或苯基。

依据反应路线-6 所示的方法, 目标化合物 (2c) 可通过下述方式获得: 在惰性溶剂 (如甲醇、乙醇、水、乙腈和乙醇/水混合物) 中使化合物 (10) 与化合物 (11) 反应。化合物 (11) 的用量相对于化合物 (10) 优选为等摩尔至过量化例。反应在室温至溶剂回流温度下进行约 1~24 小时。

所需化合物 (2d) 可以下述方式获得: 使化合物 (10) 与化合物

(12) 反应, 并使所得化合物(13)进行环化反应。

化合物(10)和化合物(12)的反应可按下述方式进行: 在惰性溶剂(如甲醇、乙醇、乙腈、二甲基甲酰胺、吡啶等)中, 使这些化合物在室温至约溶剂沸点下, 以约等摩尔的量反应约1~10小时, 从而得到化合物(13)。

化合物(13)的环化反应可在惰性溶剂(如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)中在3~5当量的环化剂存在下进行。优选用氯化汞(II)、乙酸汞(II)、氧化汞(II)等作环化剂。环化反应在室温至溶剂的回流温度下进行约1~20小时。

上述每一种方法中的目的化合物可用常规的分离方法容易地进行分离和提纯。这类方法包括吸附色谱、制备薄层色谱、溶剂萃取、重结晶等等。

在本发明的化合物中, 某些化合物可以光学异构体的形式存在, 当然它们也被认为是在本发明的概念中。上述光学异构体可很容易地用常规的拆分方法进行拆分, 例如使用光学拆分试剂的方法。

本发明的化合物用适用的药用载体制成药物组合物供使用。适用的药用载体包括各种常规的稀释剂或赋形剂, 如填充剂、体积组分(volume builder)、粘结剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等, 并且依据所需的单位剂型选择使用。

上述药物组合物可依据计划进行的治疗而提供许多不同的单位剂型。典型的例子有片剂、丸剂、粉剂、溶液剂、悬液剂、乳液剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂(溶液、悬液等)及软膏剂。

片剂的塑形可采用赋形剂、粘结剂、崩解剂、表面活性剂、崩解抑制剂、吸附促进剂、湿润剂、吸收剂和润滑剂作为所述药用载体而进

行。赋形剂例如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、脲、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素、硅酸、磷酸钾等，粘结剂例如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖浆、淀粉溶液、明胶溶液、羟甲基纤维素、羧丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂例如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素、干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、海带多糖粉、碳酸氢钠、碳酸钙等；表面活性剂例如聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯等；崩解抑制剂例如蔗糖、硬脂精、可可油、氢化油等；吸附促进剂例如季铵碱、十二烷基硫酸钠等；吸收剂例如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土、硅胶等；润滑剂例如纯化滑石、硬脂酸盐、硼酸粉、聚乙二醇等等。另外，如果需要，这类片剂可被包衣，得到糖衣片、明胶衣片、肠溶衣片、包膜片等，或制成双层或多层片剂。

制备丸剂时，可使用的药用载体有各种赋形剂、粘结剂和崩解剂，赋形剂例如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可油、氢化植物油、高岭土、滑石粉等；粘结剂例如阿拉伯树胶粉、黄蓍树胶粉、明胶、乙醇等；崩解剂例如海带多糖、淀粉等。

制备栓剂时，可用下列物质作载体：聚乙二醇、可可油、高级醇或它们的酯、明胶、半合成甘油酯等。

胶囊剂可用常规方法以下述方式制成：将本发明的化合物和上述任意各种药用载体混合并将所得到的组合物填充入硬质明胶胶囊壳、软质胶囊壳等之内。

当本发明的化合物以注射剂型（如溶液、乳液或悬液）提供时，制剂优选进行灭菌并对于血液等渗化。在这类制剂中可用下列物质作为稀释剂：水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基异硬脂醇、多乙氧基异

硬脂醇、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯等。在操作过程中，可向组合中加入足量的氯化钠、葡萄糖或甘油，得到等渗溶液。也可加入常规的增溶剂、缓冲剂、局部麻醉剂等。

在上述各种剂型的组合中还可任选加入着色剂、防腐剂、香料、调味剂、增甜剂或其他生理活性物质。

对本发明药物组合物的治疗方案没有特别的限制。因此，可依据具体的剂型、病人的年龄、性别及其他特征、疾病的严重程度和其他情况确定适当的方案。例如，所述片剂、丸剂、溶液剂、悬液剂、乳液剂、颗粒剂和胶囊剂通过口服给药。注射剂经静脉单独给药或与常规的葡萄糖、氨基酸或其他输注液混合经静脉给药，需要时单独经肌肉、皮内、皮下或腹膜内给药。栓剂经直肠内给药。

在药物组合物中本发明的式 (I) 化合物的比例并不关键，可在一个很宽的范围内自由选取。优选本发明化合物占最终组合物的约 1~70Wt% (重量百分数)。药物组合物的给药剂量依据选择的方案、患者年龄、性别及其它特征、疾病的严重程度和其它情况选定。本发明化合物即活性成分的剂量优选约 0.05 - 100mg/(千克体重·天)，且这一剂量可分 1~4 次给药。

实施发明的最佳方式

下述实施例用于更详细地说明本发明。在这些实施例中，参考实施例用于制备本发明化合物制备中所需的起始化合物，实施例用于制备本发明的化合物，药理实验实施例指就本发明化合物进行的实验。

参考实施例 1

2-氨基-8H-茚并[1,2-d]噻唑(氢溴酸化物)的制备。

将 6.61g 1-茛酮溶于由 80ml 氯仿和 20ml 甲醇构成的混合溶剂中。在室温、搅拌下向溶液中加入 20.35g 三溴化-N-苯基三甲铵。在室温下继续搅拌 5 小时，然后用 100ml 水稀释反应混合物，并用氯仿萃取。氯仿层用无水硫酸钠干燥，溶剂在减压条件下蒸出。将残留物溶于 100ml 乙醇中，向其中加入 3.81g 硫脲，然后加热回流混合物 2 小时。反应混合物自行冷却至室温，过滤收集沉淀。所得粗晶体用乙醇-正己烷进行重结晶，得到 7.03g 目的化合物（熔点 257-260°C）。所得化合物(化合物 1a)的结构示于表 1 中。

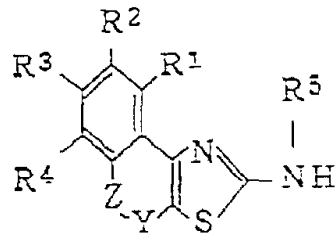
参考实施例 2-32

在表 1 中列出的化合物 2a-32a 以与参考实施例 1 相同方式进行制备，这些化合物的结构也示于表 1 中。

参考实施例 33-53

在表 1 中列出的化合物 33a-53a 以与参考实施例 1 相同方式制备，它们的结构也示于表 1 中。

表 1



Ph=苯基

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	-Z-	Y
1 a	H	H	H	H	H	单键	-CH ₂ -
2 a	H	CH ₃	H	H	H	单键	-CH ₂ -
3 a	H	C ₂ H ₅	H	H	H	单键	-CH ₂ -
4 a	H	OCH ₃	H	H	H	单键	-CH ₂ -
5 a	H	F	H	H	H	单键	-CH ₂ -
6 a	H	Cl	H	H	H	单键	-CH ₂ -
7 a	H	Br	H	H	H	单键	-CH ₂ -
8 a	H	H	OCH ₃	H	H	单键	-CH ₂ -
9 a	H	H	F	H	H	单键	-CH ₂ -
10 a	H	H	Cl	H	H	单键	-CH ₂ -
11 a	H	H	Br	H	H	单键	-CH ₂ -
12 a	H	H	H	CH ₃	H	单键	-CH ₂ -
13 a	H	H	H	Cl	H	单键	-CH ₂ -
14 a	H	H	H	CF ₃	H	单键	-CH ₂ -
15 a	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	单键	-CH ₂ -
16 a	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	单键	-CH ₂ -
17 a	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Br	H	单键	-CH ₂ -

表 1(续)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	-Z-	Y
18 a	H	H	H	H	H	单键	-CH- Ph
19 a	H	H	H	H	H	单键	-C ₂ H ₄ -
20 a	H	OCH ₃	H	H	H	单键	-C ₂ H ₄ -
21 a	H	NO ₂	H	H	H	单键	-C ₂ H ₄ -
22 a	H	H	OCH ₃	H	H	单键	-C ₂ H ₄ -
23 a	H	H	H	OCH ₃	H	单键	-C ₂ H ₄ -
24 a	H	CH ₃	H	CH ₃	H	单键	-C ₂ H ₄ -
25 a	H	H	H	H	H	单键	-CH-CH ₂ - CH ₃
26 a	H	H	H	H	H	-O-	-CH ₂ -
27 a	H	F	H	H	H	-O-	-CH ₂ -
28 a	H	Cl	H	H	H	-O-	-CH ₂ -
29 a	H	F	H	H	H	-O-	-CH- CH ₃
30 a	H	H	H	H	H	-O-	-CH- Ph
31 a	H	H	Cl	H	Ph	单键	-CH ₂ -
32 a	H	H	Cl	H	CH ₃	单键	-CH ₂ -
33 a	CH ₃	H	H	H	H	单键	-CH ₂ -
34 a	OCH ₃	H	H	H	H	单键	-CH ₂ -
35 a	H	H	CH ₃	H	H	单键	-CH ₂ -
36 a	H	H	Cl	H	C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -

表 1(续)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	-Z-	Y
37a	H	H	CN	H	H	单键	-CH ₂ -
38a	H	H	SPh	H	H	单键	-CH ₂ -
39a	H	H	SOPh	H	H	单键	-CH ₂ -
40a	H	H	SO ₂ Ph	H	H	单键	-CH ₂ -
41a	H	H	SCH ₂ Ph	H	H	单键	-CH ₂ -
42a	H	H	H	-OCH ₃	H	单键	-CH ₂ -
43a	H	H	H	$\begin{array}{c} -O \\ \\ CH_2 \\ \\ Ph \end{array}$	H	单键	-CH ₂ -
44a	H	H	H	B:	H	单键	-CH ₂ -
45a	H	H	H	$\begin{array}{c} -OC=O \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ CH_2 \\ \\ O=P \\ \\ (OC_2H_5)_2 \end{array}$	H	单键	-CH ₂ -
46a	H	H	H	CN	H	单键	-CH ₂ -
47a	H	H	H	F	H	单键	-CH ₂ -
48a	H	H	H	$\begin{array}{c} -O \\ \\ CH_2 \\ \\ Ph \end{array}$	H	单键	-C ₂ H ₄ -
49a	H	H	H	H	H	单键	-CH=CH-
50a	H	H	H	H	H	单键	-C ₃ H ₆ -
51a	H	F	H	H	H	单键	-C ₃ H ₆ -
52a	H	H	H	Cl	H	-O-	-CH ₂ -
53a	H	H	H	NO ₂	H	-O-	-CH ₂ -

实施例 1

4 - [N - (8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苄基磷酸二乙酯的制备

将一份 3.76g 的化合物 1a 和 10ml 吡啶溶于 30ml 无水二氯甲烷中。在冰冷、搅拌下, 向其中缓缓滴加 5.81 克 4 - [(二乙氧基磷酸) 甲基] 苯甲酰氯在 10ml 无水二氯甲烷中的溶液。在室温下继续搅拌 10 小时, 然后用 30ml 10% 碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物, 并用氯仿萃取。氯仿层依次用 30ml 10% 盐酸和 30ml 水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。溶剂在减压下蒸出。残留物用硅胶柱色谱处理(洗脱液: 氯仿: 乙酸乙酯 = 1: 10), 所得粗晶体用乙醇 - 正己烷重结晶, 得到 3.79 克目的化合物, 为无色晶体。这样得到的化合物(化合物 1) 的结构和熔点示于表 2。

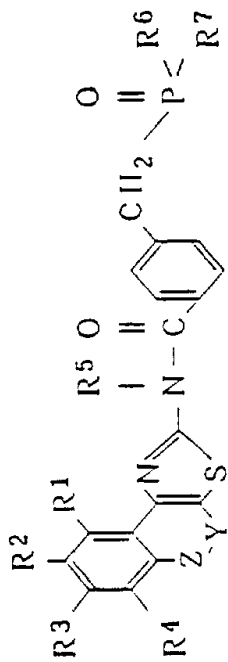
实施例 2 - 35

表 2 中所列化合物 2~35 以与实施例 1 相同的方式制备, 它们的结构和熔点也示于表 2 中。

实施例 36 - 66

表 2 中所列化合物 36~66 以与实施例 1 相同的方式制备, 它们的结构和熔点也示于表 2 中。

表 2



Ph = 苯基

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6 = R7	Z	Y	Mp (°C)
1	H	H	H	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	191-193 (乙醇-正己烷)
2	H	H	H	H	H	O C H ₃	单键	-CH ₂ -	198-200 (乙醇-正己烷)
3	H	H	H	H	H	O C H (C H ₃) ₂	单键	-CH ₂ -	191-193 (乙醇-正己烷)
4	H	C H ₃	H	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	220-222 (乙醇-正己烷)
5	H	C ₂ H ₅	H	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	226-228 (乙醇-正己烷)

表 2 (续)

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6 = R7	Z	Y	MP (°C)
6	H	OCH ₃	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	217-219 (乙醇-正己烷)
7	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	205-206 (乙醇-正己烷)
8	H	Cl	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	198-200 (乙醇-正己烷)
9	H	Br	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	209-210 (乙醇-正己烷)
10	H	H	OCH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	198-200 (乙醇-正己烷)
11	H	H	F	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	216-218 (乙醇-正己烷)
12	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	222-224 (乙醇-正己烷)

表 2(续)

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6 = R7	Z	Y	MP (°C)
13	H	H	Br	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	224-226 (乙醇-正己烷)
14	H	H	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	235-237 (乙醇-正己烷)
15	H	H	H	Cl	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	231-233 (乙醇-正己烷)
16	H	H	H	CF ₃	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	216-218 (乙醇-正己烷)
17	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	218-220 (乙酸乙酯-正己烷)
18	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	194-196 (乙醇-正己烷)
19	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Br	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	217-219 (乙醇-正己烷)

表 2(续)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ = R ⁷	Z	Y	Mp (°C)
20	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH- Ph	170-173 (乙酸乙酯-正己烷)
21	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	158-160 (乙醇-正己烷)
22	H	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	单键	-C ₂ H ₄ -	202-204 (乙酸乙酯-正己烷)
23	H	OCH ₃	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	152.5-154.5 (乙醇-正己烷)
24	H	NO ₂	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	243-245 (乙醇-正己烷)
25	H	H	OCH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	175-177 (乙醇-正己烷)
26	H	H	H	OCH ₃	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	187-189 (乙醇-正己烷)

表 2(续)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ = R ⁷	Z	Y	MP (°C)
27	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	215-217 (乙醇-正己烷)
28	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	$\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	164.5 - 166.5 (乙醇-正己烷)
29	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	O	-CH ₂ -	174-176 (乙醇-正己烷)
30	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	O	-CH ₂ -	165-167 (乙醇-正己烷)
31	H	Cl	H	H	H	OC ₂ H ₅	O	-CH ₂ -	204-206 (乙醇-正己烷)
32	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	O	$\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	160-162 (乙酸乙酯-正己烷)
33	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	O	$\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	165-167 (乙酸乙酯-正己烷)

表 2(续)

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6 = R7	Z	Y	Mp (°C)
34	H	H	Cl	H	Ph	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	123-125 (乙醇-正己烷)
35	H	H	Cl	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	155-157 (乙醇-正己烷)
36	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	单键	-CH ₂ -	208-211 (乙醇-正己烷)
37	CH ₃	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	185-187 (乙醇-正己烷)
38	OCH ₃	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	211-213 (乙醇-正己烷)
39	H	H	CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	206-208 (乙醇-正己烷)
40	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	单键	-CH ₂ -	223-225 (乙醇-正己烷)

表 2(续)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ = R ⁷	Z	Y	Mp (°C)
41	H	H	Cl	H	C ₂ H ₅	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	88-90 (乙酸乙酯-正己烷)
42	H	H	Cl	H	H	OCH(CH ₃) ₂	单键	-CH ₂ -	221-223 (乙醇-正己烷)
43	H	H	Cl	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	单键	-CH ₂ -	165-167 (乙酸乙酯-正己烷)
44	H	H	CN	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	245-247 (乙醇-正己烷)
45	H	H	SPh	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	182-183 (乙醇-正己烷)
46	H	H	SOPh	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	161-163 (乙醇-正己烷)
47	H	H	SO ₂ Ph	H	H	O C ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	229-231 (乙醇-正己烷)

表 2(续)

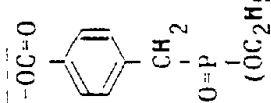
化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ = R ⁷	Z	Y	Mp (°C)
48	H	H	SCH ₂ Ph	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	163-165 (乙醇-正己烷)
49	H	H	H	OCH ₃	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	224-225 (乙醇-正己烷)
50	H	H	H	OCH ₂ Ph	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	180-182 (乙醇-正己烷)
51	H	H	H		H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	151-153 (乙酸乙酯-正己烷)
52	H	H	H	Br	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	223-224 (乙醇-正己烷)
53	H	H	H	CN	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	248-250 (乙醇-正己烷)

表 2(续)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶ = R ⁷	Z	Y	MP (°C)
54	H	H	H	H	H	OCH ₃	单键	-C ₂ H ₄ -	183-186 (乙醇-正己烷)
55	H	H	H	OCH ₂ Ph	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	201-203 (乙醇-正己烷)
56	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C≡C-	182-184 (乙醇-正己烷)
57	H	H	H	H	H	OCH ₃	单键	-C ₃ H ₆ -	216-218 (乙醇-正己烷)
58	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₃ H ₆ -	181-183 (乙醇-正己烷)
59	H	H	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	单键	-C ₃ H ₆ -	169-171 (乙酸乙酯-正己烷)
60	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₃ H ₆ -	208-210 (乙醇-正己烷)

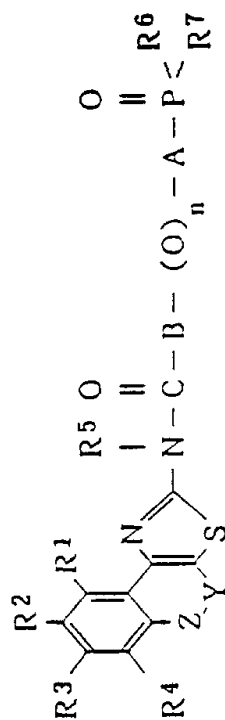
表 2(续):

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6 = R7	Z	Y	MP (°C)
6 1	H	F	H	H	H	OCH ₃	-O-	-CH ₂ -	203-205 (乙醇-正己烷)
6 2	H	F	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	-O-	-CH ₂ -	173-175 (乙醇-正己烷)
6 3	H	H	H	Cl	H	OC ₂ H ₅	-O-	-CH ₂ -	194-196 (乙醇-正己烷)
6 4	H	H	H	NO ₂	H	OC ₂ H ₅	-O-	-CH ₂ -	247-250 (乙醇-正己烷)
6 5	H	H	H	F	H	OC ₂ H ₅	单键	-CH ₂ -	231-233 (乙醇-正己烷)
6 6	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H	OC ₂ H ₅	单键	-C ₂ H ₄ -	205 (Dec.) (氯仿-正己烷)

实施例 67-82

表 3 中所列化合物 67-82 用与实施例 1 相同的方式制备, 它们的结构和熔点地示于表 3 中。

表 3



Ph = 苯基

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	B	Z	Y	A	n	Mp (°C)
67	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	223-225 (乙醇-正己烷)
68	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-CH- CH ₃	0	220-222 (乙醇-正己烷)
69	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-Cl- CH ₂ -Ph	0	235-237 (乙醇乙酯-正己烷)
70	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-C ₂ H ₄ -	1	166-168 (乙醇-正己烷)
71	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-C ₃ H ₆ -	1	201-203 (乙醇)
72	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	218-220 (乙醇-正己烷)

表 3 (续)









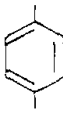
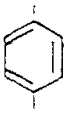
化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	B	Z	Y	A	n	MP (°C)
73	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	OC(CH ₂) ₂ Ph		单键	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	89-92 (乙酸乙酯-正己烷)
74	H	H	Cl	H	H	OC ₂ H ₅	Ph		单键	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	250-252 (乙醇-正己烷)
75	H	H	H	C1	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	240-242 (乙醇-正己烷)
76	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-C ₃ H ₆ -	-CH ₂ -	0	185-187 (乙醇-正己烷)
77	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		-O-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	190-192 (乙醇-正己烷)
78	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		-O-	-CH ₂ -	-CH- CH ₃	0	157-159 (乙酸乙酯-正己烷)
79	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		-O-	-CH ₂ -	-C ₂ H ₄ -	1	197-199 (乙醇-正己烷)
80	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		-O-	-CH ₂ -	-C ₃ H ₆ -	1	193-195 (乙醇-正己烷)

表 3 (续)

化合物	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	B	Z	Y	A	n	Mp (°C)
81	H	F	H	H	H	OC ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		-O-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	0	152-155 (乙酸乙酯 -正己烷)
82	H	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅		单键	-CH=CH-	-C ₃ H ₆ -	1	206-209 (乙酸乙酯 -正己烷)

实施例 83

4 - [N - (8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨基磺酰] 苄基膦酸二乙酯的制备

采用在参考实施例 1 中所得化合物 1a 和 4 - [(二乙氧基磷酰) 甲基] 苯磺酰氯, 重复实施例 1 中的步骤, 得到目的化合物。

熔点: 196 - 198°C (分解) (重结晶溶剂: 甲醇 - 氯仿 - 正己烷)

实施例 84

4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯的制备

采用 2 - 氨基 - 1 - 甲基 - 1H - 萘基 [1, 2 - d] - 咪唑 (市售) 和 4 - [(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氯, 重复实施例 1 的步骤, 得到目的化合物。

熔点: 173°C (分解) (重结晶溶剂: 氯仿 - 正己烷)。

实施例 85

4 - [N - (4H - 茛并 (2, 1 - d) 噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯的制备

采用 2 - 氨基 - 4H - 茛 [2, 1 - d] 噻唑和 4 - [(二乙氧基磷酰基) 甲基] 苯甲酰氯, 重复实施例 1 的步骤, 得到目的化合物。

熔点: 190°C (分解) (重结晶溶剂: 氯仿 - 正己烷)。

实施例 86

4 - [N - (7 - 氯 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯的制备

将一份 2.3g 在实施例 15 中得到的化合物和 2.2g 五硫化二磷悬浮于由 20ml 无水吡啶和 20ml 无水苯构成的混合物中。所得悬浮

液搅拌回流 10 小时。反应混合物自然冷却至室温，倒入冰水中，用氯仿萃取。氯仿层用无水硫酸钠干燥，溶剂在减压条件下蒸发脱除。残留物用硅胶柱色谱处理（洗脱液：氯仿：甲醇 = 60: 1），所得粗晶体用乙酸乙酯 - 正乙烷重结晶，得到 0.5g 主题化合物，为黄色晶体。

熔点: 179.5 - 180.5°C

除所述实施例中的化合物外，本发明的化合物还包括，例如：

4 - [N - (8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (4H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (4H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (6 - 氯 - 8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (6 - 氯 - 8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) - 氨磺酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (8 - 氯 - 4H - [1] 苯并吡喃并 [4, 3 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (8 - 氯 - 4H - [1] 苯并吡喃并 [4, 3 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苜基膦酸二乙酯，

4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苜基膦酸二乙酯，

3 - {4 - [N - (6 - 氯 - 8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苯氧基} 丙基膦酸二乙酯,

3 - {4 - [N - (6 - 氯 - 8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苯氧基} 丙基膦酸二乙酯,

3 - {4 - [N - (6 - 氯 - 8H - 茚并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苯氧基} 丙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (4H - 茚并 [2, 1 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (4H - 茚并 [2, 1 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (4H - 茚并 [2, 1 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (8 - 氯 - 4H - [1] 苯并吡喃 [4, 3 - d] 噻唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (8 - 氯 - 4H - [1] 苯并吡喃 [4, 3 - d] 噻唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 硫代氨基甲酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

2 - {4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) 氨磺酰基] 苯氧基} 乙基膦酸二乙酯,

4 - [N - (4H - 茚并 [2, 1 - d] 噻唑 - 2 - 基) - N - 甲基氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯,

4 - [N - (8 - 氟 - 4H - [1] 苯并吡喃并 [4, 3 - d] 噻唑 - 2 - 基) - N - 甲基氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯,

4 - [N - (1 - 甲基 - 1H - 萘并 [1, 2 - d] 咪唑 - 2 - 基) - N - 甲基氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯,

4 - [N - (6 - 氟 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) - N - 乙基硫代氨基甲酰基] 苄基膦酸二乙酯,

4 - [N - (6 - 氟 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) - N - 乙基氨磺酰基] 苄基膦酸二乙酯,

3 - {4 - [N - (6 - 氟 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) - N - 乙基硫代氨基甲酰基] 苯氧基} 丙基膦酸二乙酯,

3 - {4 - [N - (6 - 氟 - 8H - 茛并 [1, 2 - d] 噻唑 - 2 - 基) - N - 乙基氨磺酰基] 苯氧基} 丙基膦酸二乙酯,

药理实验实施例 1

用具 Triton 诱导的血脂过高症 [用 Kuroda 等的方法, Biochem. Biophys. Acta, 489, 119 (1977)] 的鼠按下述方式确定本发明化合物对血脂过高症的预防和治疗作用。

用 5 个一组的 (实验组) 6 至 7 周龄的雄性 Wistar 鼠进行实验, 将 300mg/kg Triton (Triton WR 1339) 的生理盐水溶液施至尾静脉中, 同时按 100mg/kg 剂量给予口服悬浮于 0.5% CMC - Na 溶液中的试验化合物。作为对照组, 给予 Triton 的 5 只一组鼠口服 0.5% 的 CMC - Na 水溶液。

Triton 给药 24 小时后, 从鼠中抽取血样, 分别采用 Cholesterol C - Test Wako 和 Triglyceride G - Test Wako (均可由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd 获得) 测定血浆总胆固醇和甘油三酯量。用

测自对照组的值作参考，用下式计算实验组中血浆总胆固醇和甘油三酯的下降率(%)：

$$\text{下降率}(\%) = \left[1 - \frac{\text{实验组值}}{\text{对照组值}} \right] \times 100\%$$

实验鼠在施以 Triton 前至完成血样采取止禁食，但可自由获取饮水。

表 4 示出了结果。

表 4

实验化合物 (实施例号)	降低率 (%)	
	总胆固醇	甘油酯
1	55	86
2	45	90
3	35	86
8	30	74
11	78	96
12	64	90
13	50	85
15	42	87
16	46	88
18	29	70
28	46	64
30	68	92
35	58	91
37	48	88
40	37	67
41	44	88
42	46	77
44	35	59
56	25	60
63	42	80
65	44	78
84	52	87

本发明化合物的制剂实施例如下。

制剂实施例 1 片剂的制备

用实施例 12 中所得的化合物作活性成分,按下述配方制备每片含 250mg 活性成分的片剂(1000 片)。

成分	量(g)
实施例 12 的化合物	500
乳糖(Japanese Pharmacopeia (JP) 产品)	33.5
玉米淀粉(JP)	16.5
羧甲基纤维素钙(JP)	12.5
甲基纤维素(JP)	40
硬脂酸镁	1.5
总量	320.0

按上述配方,将实施例 12 的化合物、乳糖、玉米淀粉和羧甲基纤维素钙用甲基纤维素水溶液进行充分混合并成粒。成粒的混合物通过 24 目筛,过筛后的颗粒与硬脂酸镁混合,并压制成片剂。

制剂实施例 2 胶囊剂的制备

用实施例 1 中所得化合物作为活性成分,按下述配方制备各含 250mg 活性成分的硬质明胶胶囊(1000 单位)。

成分	量(g)
实施例 1 的化合物	250

结晶纤维素 (JP)	30
玉米淀粉 (JP)	17
滑石 (JP)	2
硬脂酸镁 (JP)	1

总量 300

因此,按上述配方,各成分仔细分散,所得粉未经混合得到均一的组合物。该组合物填入用于口服给药的适宜尺寸的明胶胶囊壳内,得到目的胶囊剂。

制剂实施例 3 颗粒剂的制备

用在实施例 30 中所得的化合物作活性成分,按下述配方,制得每克颗粒剂含 500mg 活性成分的颗粒剂(1000g)。

成分	量 (g)
实施例 30 的化合物	500
结晶纤维素 (JP)	100
玉米淀粉 (JP)	250
乳糖 (JP)	100
羧甲基纤维素钙 (JP)	40
羟丙基甲基纤维素 (JP)	10
总量	1000

这样,按上述配方,将实施例 30 的化合物、乳糖、玉米淀粉、结晶纤维素和羧甲基纤维素钙完全混合,并用羟丙基甲基纤维素捏合。所

得组合物用挤出成粒机成粒，在 50℃下干燥 2 小时，得到目的颗粒剂。