

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/50

C07D237/30 A61P 15/10



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97196609.5

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1121220C

[22] 申请日 1997.8.8 [21] 申请号 97196609.5

[30] 优先权

[32] 1996.8.20 [33] JP [31] 218204/1996

[86] 国际申请 PCT/JP97/02785 1997.8.8

[87] 国际公布 WO98/07430 日 1998.2.26

[85] 进入国家阶段日期 1999.1.21

[71] 专利权人 卫材株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 渡边信久 桦泽靖弘 阿部信也
柴崎真由 石原浩树 儿玉耕太郎
足立秀之

[56] 参考文献

WO9605176A1 1996.02.22 C07D237/30

审查员 王 宏

[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

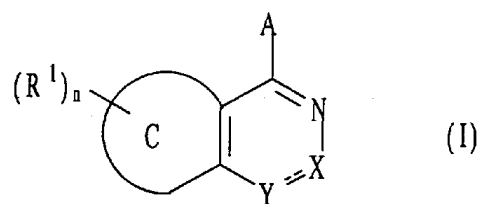
代理人 杨宏军

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 稠合吡嗪系化合物的勃起机能不全
症治疗剂

[57] 摘要

提供了勃起机能不全症治疗剂, 其有效成分为式(I)所示的稠合吡嗪系化合物及其药理学允许的盐。式中, 环 C 为可以含有杂原子的芳香族 5-6 元环。n 为 1-4 的整数, R¹ 为氢原子、卤素原子、氰基等, A 是氢原子、卤素原子、可以带有取代基的氨基等, X 是 -N= 表示的基团等, Y 为 -CO-、可以带有取代基的氨基等。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 4-(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基-6-氟基-1-(4-羟基哌啶基)酞嗪或其药理学允许的盐在制备用于治疗勃起功能不全症的治疗剂中的应用。

稠合吡嗪系化合物的勃起机能不全症治疗剂

技术领域

本发明是关于以新型稠合吡嗪系化合物为有效成分的勃起机能不全症治疗剂。

背景技术

据说勃起机能不全症的潜在患者在日本大约有 300 万人左右,在美国约 2000 万左右,其中 15 % 的 50 岁年龄段的男性及 1/3 的 60 岁年龄段的男性患有本疾病。随着高龄化社会的到来,性交被认为是一种快乐和情绪上的行为,为了提高生活质量,今后勃起机能不全症不仅是医疗上的问题,而且也成为了社会问题。本疾病分为由于阴茎的神经、血管、肌肉或性激素等障碍引起的器质性疾病以及由于心理原因等引起的机能性(心因性)疾病两种。勃起时必须的三个条件是增加阴茎动脉的血流量、抑制从阴茎静脉流出的血液、以及放松海绵体组织,其中任一条件受到阻碍则会引起勃起机能不全。

现在在泌尿器官科实施的勃起机能不全症的治疗方法,是通过药物疗法以及通过使用阴茎修复器材进行阴茎修复术。

作为药物疗法,是在阴茎的海绵体内注射盐酸罂粟碱或前列腺素 E1,在日本患者自己是不可以进行注射的,但每次性交时又不可能前往医生处进行注射,所以这种方法目前几乎已经不再采用了。另外在注射盐酸罂粟碱时会产生伴随疼痛的阴茎持续勃起症,虽然并不常见。所以用现有药物进行药物治疗的方法实际上已经不再使用了,目前迫切希望发现一种在临床上、实用性上效果良好的药物疗法。

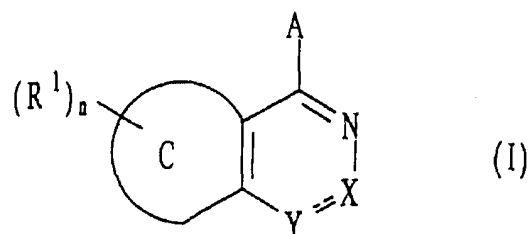
1984 年, Bowman 以及 Drummond 发现选择性环状 GMP 磷酸二酯酶阻碍剂 M&B22948 (zaprinast) 可以增加组织中的环状 GMP, 松弛牛的阴茎收缩肌(Cyclic GMP mediates neurogenic relaxation in the bovine retractor penis muscle, Br. J. Pharmacol., 81, 665-674, 1984)。随后, 其他的研究者相继发表了通过增加组织中环状 GMP 使阴茎海绵体产

生松弛作用的报告(Int. J. Impotence Res., 4, 85 - 93, 1992; J. Urol., 147, 1650-1665, 1992; N. Engl. J. Med., 326, 90-94, 1992). 但是这些研究使用的化合物作用较弱, 还不能满足临床上的使用。

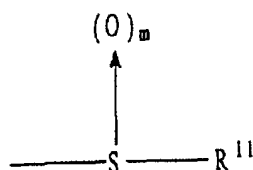
发明内容

通过深入的研究, 本发明者发现由 WO96/05176 中公开的式 (I) 所示的稠合吡嗪系化合物对环状 GMP 分解酶磷酸二酯酶 V 型具有很高的选择性, 并具有强力的阻碍作用, 从而完成本发明。

本发明提供以下列通式 (I) 表示的稠合吡嗪系化合物及其药理学允许的盐,



{式中、环 C 是可以含有杂原子的不饱和 5 或 6 元环。n 是 1 - 4 的整数。R¹ 是卤素原子、可以带有取代基的低级烷基、可以带有取代基的低级烷氧基、可以带有取代基的环烷基、硝基、氰基、式 - NR²R³ (式中, R² 以及 R³ 可以相同也可以不同, 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基或可以带有取代基的杂芳烷基。另外, R² 以及 R³ 可以与结合的氮原子一起形成环。该环也可以带有取代基。) 表示的基团、式 - O - R⁹ (式中, R⁹ 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。) 表示的基团、式 - S - R¹⁰ (式中, R¹⁰ 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基或可以带有取代基的杂芳烷基。) 表示的基团、式



(式中, R^{11} 表示氢原子、低级烷基、氨基。 m 是 0 或 1 - 2 的整数。) 表示的基团、可以被保护的羧基。 n 为 2 - 4 时, R^1 可以独立地为上述基团。

A 是氢原子、卤素原子、式 - NR^4R^5 (式中, R^4 以及 R^5 可以相同也可以不同, 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基或可以带有取代基的杂芳烷基。另外, R^4 以及 R^5 可以与结合的氮原子一起形成环。该环也可以带有取代基。) 表示的基团、可以带有取代基的芳基、可以带有取代基的杂芳基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。

X 是式 - NR^6 (式中, R^6 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。) 表示的基团、以及式 - $N =$ 表示的基团。

Y 是式 - $CO -$ 表示的基团或式 - $C(B) =$ [式中, B 是氢原子、卤素原子、式 - NR^7R^8 (式中, R^7 以及 R^8 可以相同也可以不同, 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。另外, R^7 以及 R^8 可以与结合的氮原子一起形成环, 该环也可以带有取代基。) 表示的基团、式 - $O - R^{12}$ (式中, R^{12} 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。) 表示的基团、式 - $S - R^{13}$ (式中, R^{13} 表示氢原子、可以带有取代基的低级烷基、酰基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。) 表示的基团、可以带有取代基的芳基、可以带有取代基的杂芳基、可以带有取代基的芳烷基、可以带有取代基的杂芳烷基。] 表示的基团。

——

表示双键或单键。但是环 C 为苯环时, n 不为 0。 }

除了上述治疗剂 (1) 以外, 本发明进一步提供了 (2) 以上述稠合吡嗪化合物及其药理学允许的盐为有效成分的治疗女性性机能不全、月经

困难或早期分娩的药物, 以及 (3) 提供了含有药效学有效剂量的上述稠合哒嗪化合物及其药理学允许的盐和药理学允许的载体的药物组合物, (4) 提供了用药效学有效量的上面记载的稠合哒嗪化合物及其药理学允许的盐, 投药给勃起机能不全或女性的性机能不全以及月经困难的患者或早期分娩的患者, 用来治疗勃起机能不全症、女性性机能不全、月经困难症或早期分娩的治疗方法、(5) 提供了用上述记载的稠合哒嗪化合物及其药理学允许的盐制备治疗勃起机能不全症、女性的性机能不全、月经困难及早期分娩的治疗剂的制备方法。

在本说明书中, 环 C 的定义中所说的可以含有杂原子的不饱和 5 元或 6 元环, 例如为苯环、吡啶环、吡嗪环、咪啶环、哒嗪环、吡咯环、咪唑环、吡唑环、噻吩环、呋喃环等。

在上述通式 (I) 所示的定义中, R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 以及 R^{13} 的定义中所说的可以带有取代基的低级烷基中的低级烷基是指碳原子数 1 - 6 的直链或支链的烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1 - 甲基丙基、叔丁基、正戊基、1 - 乙基丙基、异戊基、正丁基等, 作为取代基, 例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基, 甲氧基、乙氧基等低级烷氧基, 氟原子、氯原子、溴原子或碘原子等卤素原子, 可以被保护的羧基等。可以在低级烷基的 1 个或 2 个以上的碳原子上, 结合 1 个或 2 个以上的取代基。

在 R^1 、 R^{1a} 以及 R^{1b} 的定义中可以带有取代基的低级烷氧基中的低级烷氧基, 是从上述低级烷基衍生的基团。例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等。作为取代基, 例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基, 甲氧基、乙氧基等低级烷氧基, 氟原子、氯原子、溴原子或碘原子等卤素原子, 可以被保护的羧基等。可以在低级烷氧基的 1 个或 2 个以上的碳原子上, 结合 1 个或 2 个以上的取代基。

在 R^1 、 R^{1a} 以及 R^{1b} 的定义中可以带有取代基的环烷基中的环烷基, 是碳原子数为 3 - 8 的基团, 作为取代基, 例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基, 甲氧基、乙氧基等低级烷氧基, 氟原子、氯原

子、溴原子或碘原子等卤素原子，可以被保护的羧基等。可以在环烷基的1个或2个以上的碳原子上，结合1个或2个以上的取代基。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 以及 R^{13} 的定义中的酰基，为脂肪族、芳香族或由杂环衍生的酰基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、异戊酰基、三甲基乙酰基等低级烷酰基，苯甲酰基、甲苯酰基、萘甲酰基等芳酰基，呋喃甲酰基、烟酰基、异烟酰基等杂芳酰基等。另外也包括由各种羧酸衍生的基团。其中优选如甲酰基、乙酰基或苯甲酰基等。

在A和B的定义中可以带有取代基的芳基中的芳基，是苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基等由芳香环衍生的基团，作为取代基，例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基，甲氧基、乙氧基等低级烷氧基，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子，可以被保护的羧基等。

在A和B的定义中可以带有取代基的杂芳烷基中的杂芳基，为包含1个或2个以上氮原子、硫原子、氧原子等的单环或杂环，例如吡啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、噻啶基、哒嗪基、噻恩基、吡喃基、异噻唑基、异噻唑基、呋喃基、苯并噻恩基、呋喃基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、噻唑基等。另外，这种情况下的取代基，例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基，甲氧基、乙氧基等低级烷氧基，氟原子、氯原子、溴原子或碘原子等卤素原子，可以被保护的羧基等。

R^1 定义中的 $-NR^2R^3$ 、A定义中的 $-NR^4R^5$ 、以及B定义中的 $-NR^7R^8$ 中的 R^2 以及 R^3 、 R^4 以及 R^5 、 R^7 以及 R^8 与结合的氮原子一起形成环是指 R^2 与 R^3 、 R^4 与 R^5 、或 R^7 与 R^8 与结合的氮原子一起形成例如哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基等。此时的取代基，如羟基、可以带有取代基的氨基、氨基烷基、硝基、硝基烷基、低级烷氧基、低级烷氧基烷基、羟基烷基、可以被保护的羧基、可以被保护的羧基烷基等。此时优选的取代基例如羟基、羟甲基、羟乙基、羧甲基、羧乙基等。

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 以及Y

定义中的可以带有取代基的芳烷基中的芳基,是苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基等由芳香环衍生的基团,此时的烷基是指由上述低级烷基衍生的基团。此时的取代基,例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基,甲氧基、乙氧基等低级烷氧基,氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子,可以被保护的羧基等。

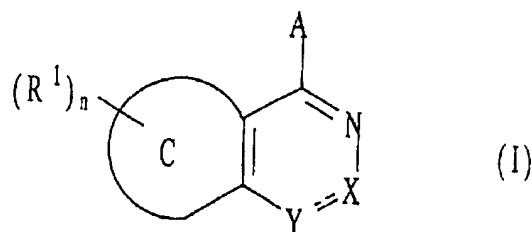
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 以及Y定义中的可以带有取代基的杂芳烷基中的杂芳基,是指包含1个或2个以上氮原子、硫原子、氧原子等的单环或杂环,例如吡啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、噻啉基、哒嗪基、噻吩基、吡喃基、异噻唑基、异噻唑基、呋喃基、苯并噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、噻唑基等。另外,这种情况下的烷基,是由上述低级烷基衍生的基团。此时的取代基,例如羟基、硝基、氨基、氰基、乙酰基、苯甲酰基等酰基,甲氧基、乙氧基等低级烷氧基,氟原子、氯原子、溴原子或碘原子等卤素原子,可以被保护的羧基等。

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{12} 、 R^{13} 以及 R^{14} 定义中的卤素原子,是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

另外,在本发明中的药理学允许的盐,例如盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等无机酸盐,甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等有机酸盐等。

本发明的化合物组中,形成水合物的化合物也包括在本发明的范围内。

在本发明的化合物组中,优选的化合物为下面通式(I)表示的化合物组中环C为苯环的稠合吡嗪系化合物及其药理学允许的盐。

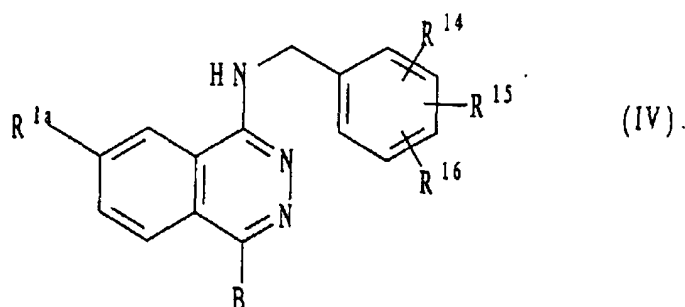


(式中, n 、 R^1 、 A 、 X 、 Y 以及

——

同上述定义相同。)

另外, 其中更优选由下面通式(IV)表示的稠合吡嗪系化合物及其药理学允许的盐。



(式中, B、R^{1a}、R¹⁴、R¹⁵以及R¹⁶与上述定义相同。)

这些稠合吡嗪系化合物及其药理学允许的盐经口服用的吸收性以及药效持续性优良, 所以不需要直接注射到阴茎的海绵体中, 可以经皮、静脉内或经口给药进行治疗, 是很有希望的治疗勃起机能不全症的治疗剂。

本发明化合物的给药量没有特别的限定, 通常成人每次经静脉给药使用时为 5 μ g - 100mg, 优选 10 - 1000 μ g, 经口给药时为 1 - 1000mg, 优选 5 - 100mg。

该稠合吡嗪系化合物及其药理学允许的盐的制备方法以及对磷酸二酯酶 V 型的阻碍活性在 WO96/05176 中有记载。

本发明化合物虽然以作为男性勃起机能不全症治疗剂为目的, 但同时
对女性的性机能不全、早期分娩以及月经困难等有效。
具体实施方式 通过以下实施例说明本发明化合物的效果。

对摘出的兔子阴茎海绵体标本的松弛作用

从静脉给予戊巴比妥(50mg/kg)进行麻醉的日本白色家兔(约 3kg)中
摘出阴茎, 制作成阴茎海绵体标本(约 20x1.5x1.5mm)。将该标本悬垂

在装满 37 ℃ 的 Krebs-Henseleit 营养液(含 1 μ M 的吲哚美辛)的 Magnus 管中, 通入混合气体(95 % 氧气 + 5 % 二氧化碳)。记录负荷 2g 时测定的等尺性张力。为使收缩稳定, 添加氯化钾溶液(最终浓度: 50mM), 用营养液反复清洗 2 次。然后添加脱羟肾上腺素溶液(最终浓度: 10 μ M) 使标本收缩, 在收缩稳定时按 10 倍公比累积添加 4 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基)氨基 - 6 - 氟基 - 1 - (4 - 羟基哌啶基)酞嗪盐酸盐(以下称化合物 A), 使最终浓度为 1nM 至 100 μ M, 连续记录张力。通过用量 - 反应曲线求得收缩时化合物 A 的 50 % 松弛浓度。通过 6 例标本得到的数值结果为 4.47 μ M (95 % 可靠界限为 1.88-10.6 μ M)。

表 1

化合物 A 的浓度 (μ M)	松弛率 (%)
0.01	17.4 $\pm$ 1.4
0.1	28.1 $\pm$ 5.1
1.0	40.8 $\pm$ 10.4
10.0	61.4 $\pm$ 5.1
100.0	90.6 $\pm$ 1.6

制备例

4 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基)氨基 - 6 - 氟基 - 1 - (4 - 羟基哌啶基)酞嗪盐酸盐

将 6 - 氟基 - 2, 3 - 二氢 - 1, 4 - 酞嗪二酮 69g 在 400ml 的三氯化磷中混悬, 加入 75ml 二异丙基乙胺, 加热回流 40 分钟。减压下馏去过剩的三氯化磷后, 将残渣溶解在二氯甲烷中, 注入冰水中。用硅藻土滤去不需要的物质, 将硅藻土用二氯甲烷洗涤。用二氯甲烷萃取滤液, 有机层用饱和碳酸氢钠溶液、稀盐酸、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。将该溶液用硅胶过滤, 减压下馏去溶剂, 得到 66g 的 6 - 氟基 - 1, 4 - 二氯酞嗪的淡黄橙色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 8.24(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.47(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 8.68(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz)

将 66.2g 的 6 - 氯基 - 1, 4 - 二氯酞嗪与 92g 的 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基胺在 1200ml 的四氢呋喃中混悬, 加入 250ml 三乙胺加热回流 6 小时。滤除析出的结晶后, 将滤液减压浓缩。残渣通过硅胶柱色谱法 (甲苯: 四氢呋喃 = 10: 1) 精制, 得到 59g 的 1 - 氯 - 4 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基) 氨基 - 6 - 氯基酞嗪的淡黄色结晶。熔点 213.0-214.5℃、MASS 359(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 3.87(3H, s), 4.78(2H, d, J=5.0Hz), 5.75(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.05(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.24(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.29(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

将 10.0g 的 1 - 氯 - 4 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基) 氨基 - 6 - 氯基酞嗪溶解在 50ml 的 N - 甲基 - 2 - 哌啶酮中, 加入 4 - 羟基哌啶 43.32g 以及异丙基乙胺 10ml, 在 170℃ 下加热 8 小时。加入乙酸乙酯, 用水洗涤 3 次, 饱和食盐水洗涤 1 次。无水硫酸镁干燥后, 减压下馏去溶剂。残渣通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1) 精制, 得到 4 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基) 氨基 - 6 - 氯基 - 1 - (4 - 羟基哌啶基) 酞嗪的黄色结晶 10.1g。熔点 172.0-173.5℃、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.70(1H, brs), 1.80-1.90(2H, m), 2.07-2.15(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 3.50-3.60(2H, m), 3.87(3H, s), 3.90-4.00(1H, m), 4.74(2H, d, J=5.0Hz), 5.41(1H, t, J=5.0Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.29(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.95(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 8.12(1H, dd, J=1.5, 1.0Hz), 8.21(1H, dd, J=8.5, 0.5Hz)

将 10.8g 的 4 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苄基) 氨基 - 6 - 氯基 - 1 - (4 - 羟基哌啶基) 酞嗪在乙醇 60ml - 水 30ml 中混悬, 加入 1 当量的盐酸水溶液 30ml。加热溶解后, 放冷至室温。滤去析出的结晶, 在 80

℃下风干一夜，得到 9.37g 标题化合物的黄色结晶。

熔点 217-227℃（分解）、MASS 424(MH⁺)、¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :

1.61-1.70(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.97-3.04(2H, m), 3.37-3.48(2H, m), 3.70-3.79(1H, m), 3.84(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.5Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.44(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 8.23(1H, dd, J=8.5Hz), 8.45(1H, d, J=8.5Hz), 9.33(1H, s), 10.10(1H, brs), 14.00(1H, brs)