

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01815912.5

[51] Int. Cl.

C07D 473/04 (2006.01)

C07D 473/06 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1252071C

[22] 申请日 2001.9.17 [21] 申请号 01815912.5

[30] 优先权

[32] 2000.9.19 [33] US [31] 60/233, 567

[86] 国际申请 PCT/US2001/028983 2001.9.17

[87] 国际公布 WO2002/024698 英 2002.3.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.19

[71] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·查卡拉曼尼 王玉宽

C·D·波里 A·W·史丹佛

审查员 于海江

[74] 专利代理机构 中国专利代理（香港）有限公司

代理人 周慧敏 孟凡宏

权利要求书 12 页 说明书 69 页

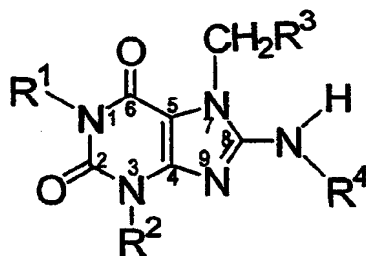
[54] 发明名称

黄嘌呤磷酸二酯酶 V 抑制剂

[57] 摘要

具有式 (I) 的黄嘌呤磷酸二酯酶 V 抑制剂，其中， R^4 是有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基，有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烯基，或有或没有有一个或多个取代基的 3 - 15 元的杂环烷基；其用于治疗男性（勃起）和女性性功能不良及其它生理障碍。例如，本发明的典型化合物是式 (II)。

1. 一种化合物，其对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或其前药，该化合物具有式(I)：



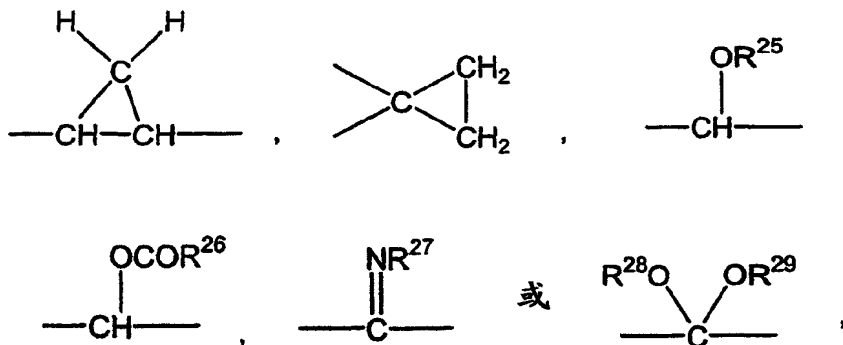
(I)

5

其中，

- (a) R^1 和 R^2 彼此独立，各为支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{1-15} 烷基；支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 烯基；支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 炔基；有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基；有或没有有一个或多个取代基的芳基烷基；有或没有有一个或多个取代基的芳基；有或没有有一个或多个取代基的杂芳基； $-OR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)N(R^5)_2$ ，其中 R^5 为氢或有或没有有一个或多个取代基的烃基；或 R^1 和 R^2 之一为氢，且 R^1 和 R^2 的另一个与以上限定的相同；
- (b) R^3 为有或没有有一个或多个取代基的芳基；有或没有有一个或多个取代基的杂芳基；或稠合到5-或6-元芳基环的杂环基，具有1-3个杂原子，其有或没有有一个或多个取代基；其限制条件为 R^3 不是用-Y-芳基在其对位上取代的芳基，其中Y为碳-碳单键、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{21})-$ 、 $-CON(R^{22})-$ 、 $-N(R^{22})CO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-NHC(R^{23})(R^{24})-$ 、 $-NR^{23}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{23}-$ 、 $-(R^{23})(R^{24})NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF=CF-$ 、 $-CH=CF-$ 、 $-CF=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CF_2-$ 、

20



其中,

5 R^{21} 为氢或 $-\text{CO}$ (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{22} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

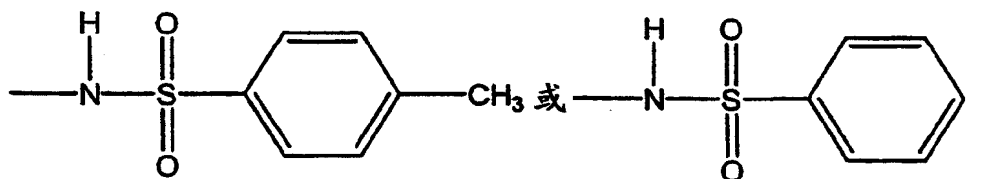
R^{23} 为氢或 C_{1-5} 烷基、芳基或 $-\text{CH}_2-$ 芳基;

R^{24} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{25} 为氢或 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 全氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

10 R^{26} 为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{27} 为 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCSNH}_2$ 、



且

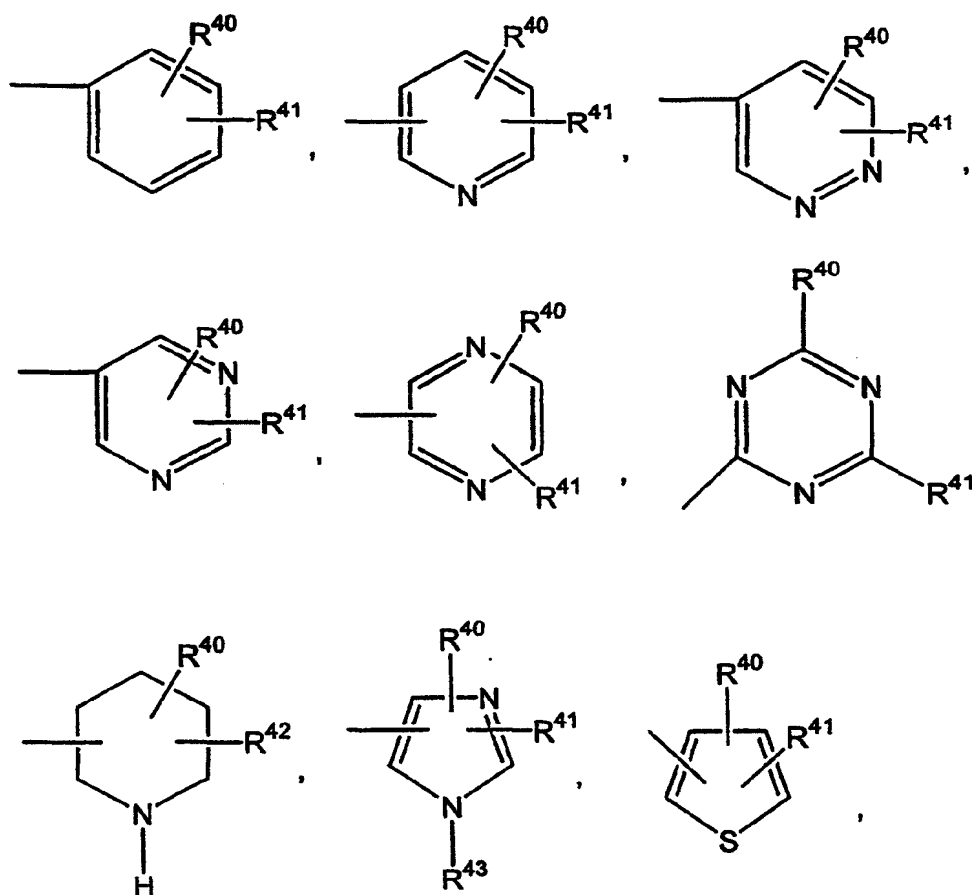
15 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立, 各为 C_{1-4} 烷基, 或在一起为 $-(\text{CH}_2)_q-$ 基, 其中 q 为 2 或 3; 且

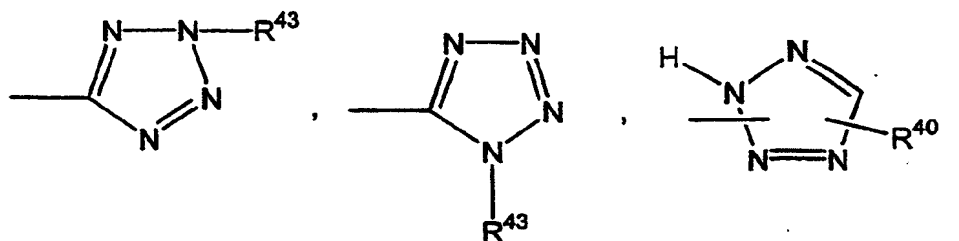
(c) R^4 为有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基; 有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烯基; 或有或没有有一个或多个取代基的 3-15 元的杂环烷基;

20 其中, 所有基团的一个或多个取代基是化学相容的并且彼此独立, 各为: 烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳

基、芳基、杂芳基、杂环烷基、羟基烷基、芳基烷基、氨基烷基、卤烷基、硫烷基、烷基硫烷基、羧基烷基、咪唑基烷基、吡啶基烷基、单-、双-和三卤烷基、单-、双-和三卤烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、羟基、卤基、硝基、肟基、 $-\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{COR}^{50}$ 、 $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{50}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{C}(\text{卤基})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{OCOR}^{50}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 基团，其中：

R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 彼此独立，各为氢或支链或直链、任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 杂环烷基、杂芳基或芳基，或 R^{50} 和 R^{51} 可连结在一起形成碳环或杂环的环系统，或 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 彼此独立，各为：





其中,

R^{40} 和 R^{41} 彼此独立,各为氢或支链或直链、任选取代的烷基、环烷基、杂环烷基、卤基、芳基、咪唑基烷基、吡啶基烷基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、氨基烷基、卤烷基、单-、双-或三卤烷基、单-、双-或三卤烷氧基、硝基、氰基、烷氧基、羟基、氨基、膦基、磷酸根、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、烷硫基、三烷基甲硅烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、吗啉基、硫烷基、烷基硫烷基、羧基烷基、脞基、 $-\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{COR}^{50}$ 、 $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 或 $-\text{OCONR}^{50}$ 基,其中 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 与以上所定义的相同;

R^{42} 为氢或支链或直链,任选取代的烷基、烯基、芳烷基或酰基;
且

R^{43} 为氢或支链或直链,任选取代的烷基或芳基;

其中,任选的取代基与以上对一个或多个取代基所定义的相同。

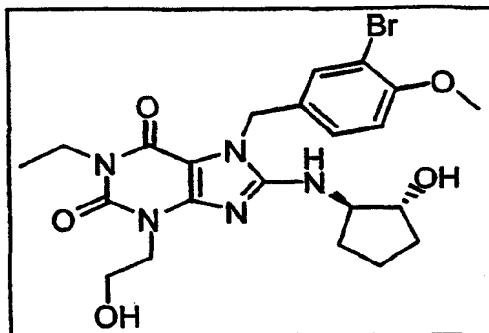
2. 根据权利要求1的化合物,其中, R^1 为有或没有有一个或多个取代基的烷基或芳基。

3. 根据权利要求1的化合物,其中, R^2 为有或没有有一个或多个取代基的烷基。

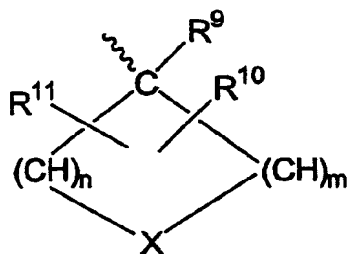
4. 根据权利要求1的化合物,其中, R^3 为有或没有有一个或多个取代基的芳基。

5. 根据权利要求1的化合物,其中, R^4 为有或没有有一个或多个取代基的环烷基或杂环烷基。

6. 根据权利要求1的化合物, 其中, R^1 为有或没有有一个或多个取代基的烷基或芳基, R^2 为有或没有有一个或多个取代基的烷基, R^3 为4-羟基苯基、3-氯-4-羟基苯基、3-溴-4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、4-氨基磺酰基苯基、3-氯-4-氨基磺酰基苯基或3-溴-4-氨基磺酰基苯基。
7. 根据权利要求1的化合物, 其为:



8. 根据权利要求1的化合物, 其中, R^4 为:



其中,

R^1 、 R^2 和 R^3 彼此独立, 各与以上对式(I)化合物所定义的相同;

R^9 为氢或任选取代的胍基、羧基烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷氧基 C_{1-6} 烷基、杂芳氧基 C_{1-6} 烷基、 $-COOH$ 、酯、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基、羟基 C_{1-6} 烷基、芳基或杂芳基;

R^{10} 和 R^{11} 为在环的相同或不同碳原子上的取代基, 且彼此独立, 各为:

(a) 与以上对 R^9 所定义的相同;

(b) 羟基或由羟基与以下物质衍生的酯基: (i) C_{1-6} 羧酸;

(ii) C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 羧酸; (iii) 芳基 C_{1-6} 羧酸; 或(iv) 杂芳基 C_{1-6} 羧酸基; 或

5 (c) 有或没有有一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 单-或二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基或 $-NHCON(R^{14})_2$ 基, 其中 R^{14} 为氢或任选取代的烷基或芳基; 或

R^{10} 和 R^{11} 彼此且任选与所述环的一个或多个碳和/或杂原子一起形成任选取代、螺稠合或线性稠合的、8-12元的双-或三环系统, 包括0-4个杂原子;

10 m和n彼此独立, 各为1-3; 且

X选自 $-C(R^{10}R^{11})-$ 、 $-S(O)_y-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{60})-$, 其中:

R^{10} 和 R^{11} 与以上所定义的不同;

y为自0至2; 且

15 R^{60} 为氢或任选取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 炔基、 C_{1-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、 C_{4-8} 杂环烷基、 COR^{61} 、 SO_2R^{61} 、 $COOR^{61}$ 、 $CONR^{61}R^{62}$ 或 $SO_2NR^{61}R^{62}$ 基, 其中:

R^{61} 为氢或任选取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 炔基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基或 C_{4-8} 杂环基; 且

20 R^{62} 为氢或任选取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 炔基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基或 C_{4-8} 杂环基; 且

当 R^{61} 和 R^{62} 为相同或不同的烷基时, 其任选连结在一起形成碳环或杂环系统;

其中, 任选的取代基与以上对式(I)的一个或多个取代基所定义的不同。

25 9. 根据权利要求8的化合物, 其中, R^3 为任选取代的羟基芳基、烷氧基芳基或氨基磺酰基芳基, 其中任选的取代基与以上对式(I)的一个或多个取代基所定义的不同。

30 10. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有权利要求1-9中任一项的化合物, 其对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或其前药。

11. 根据权利要求1的化合物或根据权利要求10的药物组合物在制备用于治疗患者中的生理障碍、症状或疾病的药物中的用途, 其

中, 生理障碍、症状或疾病为泌尿生殖器、心血管、脑血管、周围血管症、心绞痛、高血压、血管成形术后的再狭窄、动脉内膜切除、移植模导入、脑中风、呼吸道、与特应性有关的过敏症、肺高血压、局部缺血心脏病、受损葡萄糖耐性、糖尿病及其相关并发症、胰岛素抗性综合症、高血糖症、多囊卵巢巢综合症、肾小球症、肾功能不良、肾炎、管间质、自免疫、青光眼、肠动性、恶病质或癌症。

12. 根据权利要求11的用途, 其中, 生理障碍为泌尿生殖器障碍。

13. 根据权利要求12的用途, 其中, 泌尿生殖器障碍为勃起功能不良。

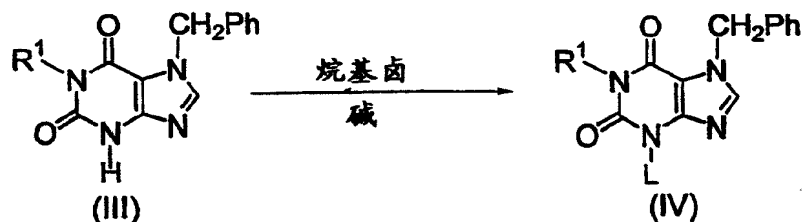
14. 根据权利要求1的化合物或根据权利要求10的药物组合物在制备用于在需要治疗的患者中升高cGMP量的药物中的用途。

15. 根据权利要求14的用途, 其中患者已经、正在和/或将用硝酸盐供给药物组合物治疗。

16. 根据权利要求1的化合物或根据权利要求10的药物组合物和至少一种选自以下的化合物在联合制备用于在需要治疗的患者中治疗勃起功能不良和/或另一种症状、疾病或障碍的药物中的用途: 类前列腺素、 α -肾上腺素能受体、多巴胺受体促效剂、黑皮质素受体促效剂、内皮素受体拮抗剂、内皮素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性金属内肽酶抑制剂、肾活素抑制剂、血清素5-HT_{2c}受体激动剂、伤害素受体激动剂、 ρ -激酶抑制剂、钾通道调节剂及多药物抗性蛋白质5的抑制剂。

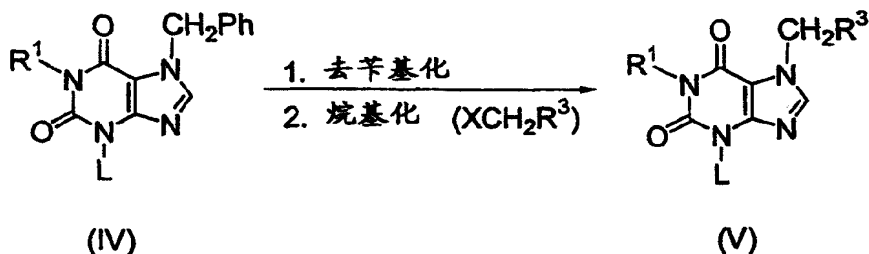
17. 一种制备具有式(I)的化合物的方法, 包括:

(i) 使具有式(III)的化合物与烷基卤在碱存在下反应形成具有式(IV)的化合物:



其中,

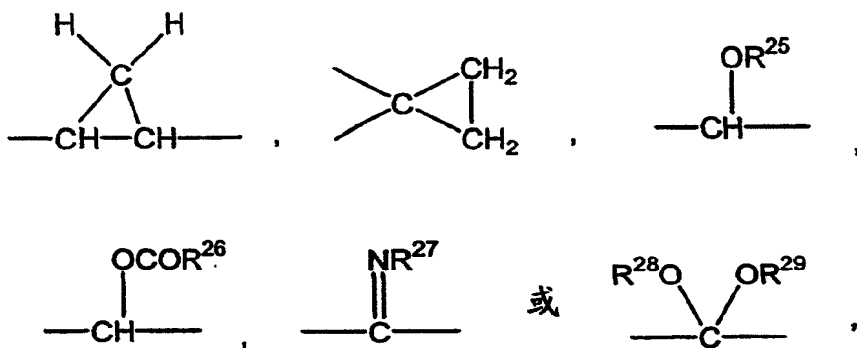
- (a) R^1 为氢或支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{1-15} 烷基; 支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 烯基; 支链或直链、有或没有有一个或多个取代基 C_{2-15} 炔基; 有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基; 有或没有有一个或多个取代基的芳基烷基; 有或没有有一个或多个取代基的芳基; 有或没有有一个或多个取代基的杂芳基; $-OR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)N(R^5)_2$, 其中 R^5 为氢或支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的烃基;
- (b) L 为 R^2 或保护形式的 R^2 ; 且
- (c) Ph 为苯基;
- (ii) 将具有式(IV)的化合物去苄基化, 然后用具有式 XCH_2R^3 的烷基卤烷基化, 形成具有式(V)的化合物:



其中,

X 为卤素原子且

- R^3 为有或没有有一个或多个取代基的芳基; 有或没有有一个或多个取代基的杂芳基; 或有或没有有一个或多个取代基的稠合到5-或6-元芳基环的杂环基, 具有1-3个杂原子; 其限制条件为 R^3 不是用 $-Y-$ 芳基在其对位上取代的芳基, 其中 Y 为碳-碳单键、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{21})-$ 、 $-CON(R^{22})-$ 、 $-N(R^{22})CO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-NHC(R^{23})(R^{24})-$ 、 $-NR^{23}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{23}-$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF=CF-$ 、 $-CH=CF-$ 、 $-CF=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CF_2-$ 、



其中,

R^{21} 为氢或 $-\text{CO}$ (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

5 R^{22} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

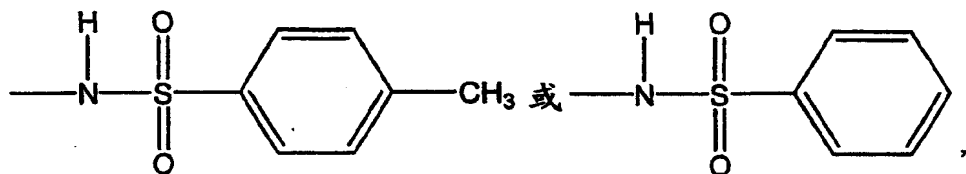
R^{23} 为氢或 C_{1-5} 烷基、芳基或 $-\text{CH}_2-$ 芳基;

R^{24} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{25} 为氢或 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 全氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{26} 为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

10 R^{27} 为 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCSNH}_2$ 、

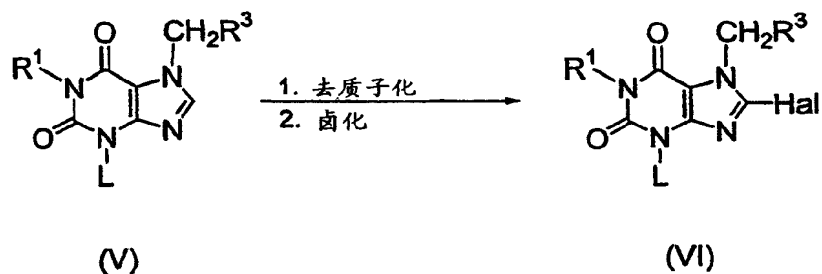


且

15 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立, 各为 C_{1-4} 烷基、或 R^{28} 和 R^{29} 彼此在一起为 $-(\text{CH}_2)_q-$ 基, 其中 q 为 2 或 3;

其中, R^{21} 至 R^{29} 任选用一个或多个取代基取代; 且

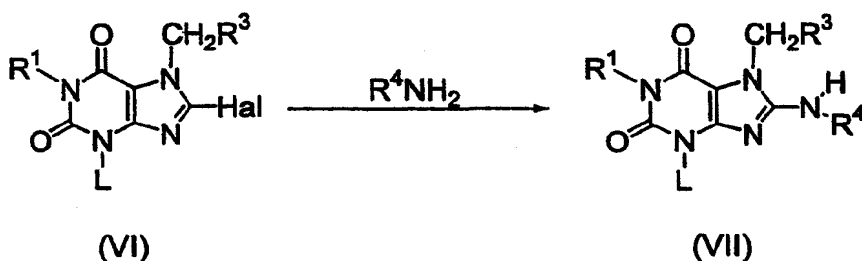
(iii) 将具有式 (V) 的化合物去质子化, 然后卤化, 形成具有式 (VI) 的化合物:



其中,

Hal为卤素原子;

- 5 (iv) 将具有式(VI)的化合物与具有式 R^4NH_2 的胺反应, 形成具有式(VII)的化合物:

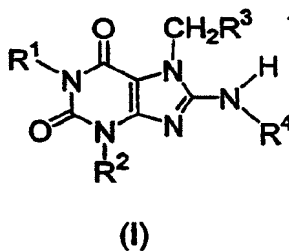


其中,

- 10 R^4 为有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基; 有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烯基; 或者有或没有有一个或多个取代基的3-15元的杂环烷基; 和

(v) 当L为保护形式的 R^2 时, 在具有式(VII)的化合物上除去L的保护部分, 形成具有式(I)的化合物:

15



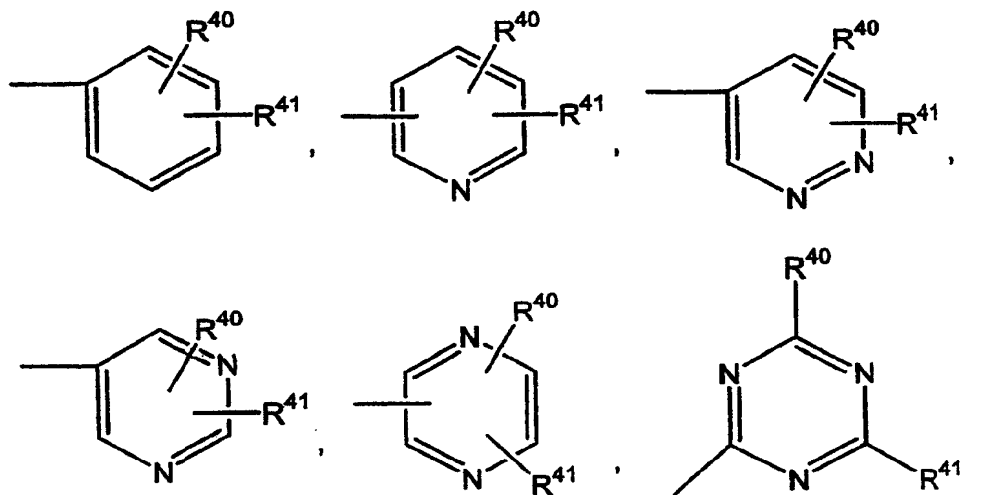
其中，

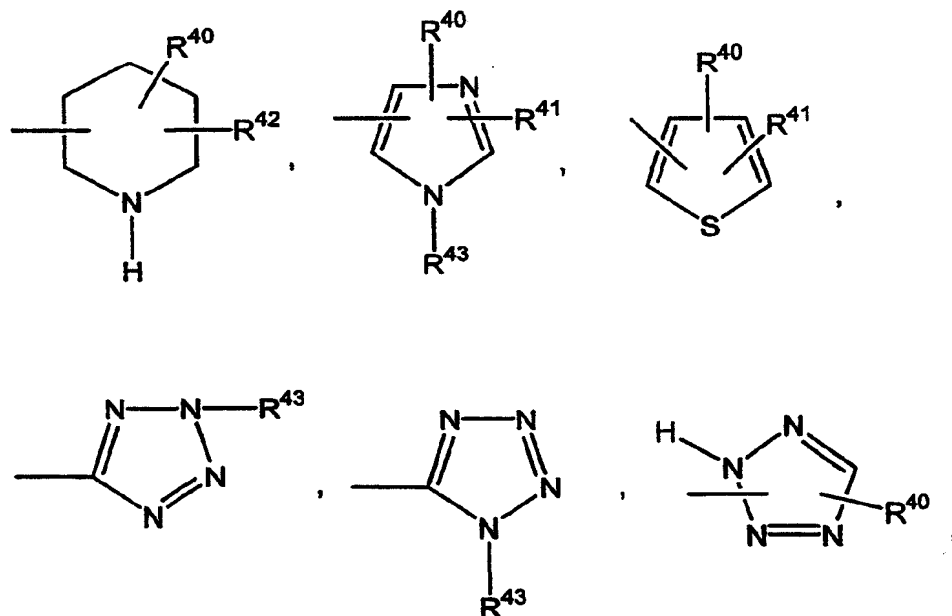
R^2 与以上 R^1 所限定的相同，其限制条件是至少 R^1 和 R^2 之一不是氢；

其中，所有基团的一个或多个取代基是化学相容的并且彼此独立，各为：烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、
5 芳基、杂芳基、杂环烷基、羟基烷基、芳基烷基、氨基烷基、卤烷基、硫烷基、烷基硫烷基、羧基烷基、咪唑基烷基、吡啶基烷基、单-、双-和三卤烷基、单-、双-和三卤烷氧基、氨基、烷基氨基、二
10 烷基氨基、烷氧基、羟基、卤基、硝基、肟基、 $-\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{COR}^{50}$ 、 $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、 $\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{50}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{C}(\text{卤基})_2$ 、 $=\text{S}$ 、
15 $=\text{O}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{OCOR}^{50}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$
或 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 基团，其中：

R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 彼此独立，各为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 杂环烷基、杂芳基及芳基，或 R^{50} 和 R^{51} 可连结在一起形成碳环或杂环的环系统，或 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 彼此独立，各为：

15





其中，

- R^{40} 和 R^{41} 彼此独立，各为氢或烷基、环烷基、杂环烷基、卤基、芳基、咪唑基烷基、吡啶基烷基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、氨基烷基、卤烷基、单-、双-或三卤烷基、单-、双-或三卤烷氧基、硝基、氰基、烷氧基、羟基、氨基、膦基、磷酸根、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、烷硫基、三烷基硅烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、吗啉基、硫烷基、烷基硫烷基、羧基烷基、肟基、 $-\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{COR}^{50}$ 、 $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 或 $-\text{OCONR}^{50}$ 基，其中 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 与如上所定义的相同；

- 15 R^{42} 为氢或烷基、烯基、芳烷基或酰基；且

R^{43} 为氢或烷基或芳基；

其中， R^{40} 至 R^{43} 及 R^{50} 至 R^{52} 彼此独立，各任选用以上对一个或多个取代基所定义的任一个基团取代。

黄嘌呤磷酸二酯酶V抑制剂

发明背景

5 1. 发明领域

本发明涉及多环核苷酸黄嘌呤磷酸二酯酶V抑制剂。

2. 相关技术描述

10 磷酸二酯酶(“PDE”)V抑制剂化合物由Kenneth J. Murray在“磷酸二酯酶V₁抑制剂”, DN & P 6(3), 150-156页(1993年4月)中描述, 其在此全文引入作为参考, 其具有对许多生理障碍的潜在医疗价值。在Murray文章中所公开的一种化合物为MIMAX, 在其8-位上用-NHCH₃基取代的多环黄嘌呤PDE V抑制剂。

15 US 5,409,934, 其在此全文引入作为参考, 公开了一系列黄嘌呤PDE V抑制剂, 其在其它可能性下, 在8-位上用下列基团之一取代: -NO₂、-NR⁶R⁷或-NR⁶SO₂R⁷, 其中R⁶和R⁷, 各自独立为氢或烷基, 或R⁶和R⁷, 与其所连接的氮原子一起形成苯邻二甲酰亚氨基, R⁶为烷基或芳基, R⁷为氢或-SO₂R⁷, 其中R⁷为烷基或芳基。

20 US 5,470,579, 其在此全文引入作为参考, 公开了黄嘌呤PDE V抑制剂, 其在8-位上具有取代或未取代的-NH₂基, 例如-NHR, 其中, R为C₁-C₆烷基。

WO 93/23401, 其在此全文引入作为参考, 公开了黄嘌呤PDE V抑制剂, 其在8-位上用-NH(CH₂)₂CH(CH₂OR⁴)₂取代。

25 WO 92/05176, 其在此全文引入作为参考, 公开了8-酰基氨基黄嘌呤PDE V抑制剂, 其在8-位上用-NHCOC₆H₅COOH取代。

WO 92/05175, 其在此全文引入作为参考, 公开了8-氨基黄嘌呤PDE V抑制剂, 其在8-位上用-NH₂或-NHR取代, 其中R为烷基、芳基烷基或不饱和杂环基(例如环芳基)。

30 已经发现特定的PDE V抑制剂用于特定的症状。例如, 使用PDE V抑制剂来治疗阳痿, 用夕登那非(sildenafil)柠檬酸盐导入已获得商业成功, 其熟知为Viagra[®]。(Pfizer, 纽约市, 纽约州)。Viagra[®]的化学与用途, 包括其在治疗勃起功能不良中的作用机制, 在EP 0 702

555 B1中说明，其在此全文引入作为参考。用于治疗勃起功能不良的其它PDE V抑制剂公开在W0 99/24433中，其在此全文引入作为参考。

勃起功能不良是可治疗且高度认知的健康问题，在美国影响着3千万以上的男人，包括四分之一65岁以上的男人。在男人一贯不能持续足以进行性交的勃起时，发生勃起功能不良。过去，心理学原因是勃起功能不良的最常见解释，或其被认为是衰老的自然部分。然而，现在的研究者承认，多于70%勃起功能不良的例子是因为生理或医学问题。存在可能产生勃起功能不良的一些因素，包括：

- 不良的血液循环-动脉粥样硬化或动脉硬化、高血压和高胆固醇。
- 神经障碍-多发性硬化、阿兹海默氏症和帕金森氏症。
- 激素不平衡-糖尿病、甲状腺手术和低睾酮量。
- 创伤-脊髓伤害、前列腺手术或其它骨盆部位的创伤。
- 处方与不用处方笺的药疗-血压药疗、抗抑郁剂及一些药物组合。
- 生活方式习惯-抽烟、酗酒及使用非法药物。

US 5,939,419和5,393,755，二者都在此全文引入作为参考，公开了多环鸟嘌呤PDE V衍生物，其用于治疗心血管和肺障碍。

如以上所引证的典型技术所示，已经发现一些黄嘌呤/鸟嘌呤PDE V抑制剂用于治疗心血管和肺障碍，并且发现一些其它的黄嘌呤/鸟嘌呤PDE V抑制剂用于治疗阳痿。已经进一步表明，一些黄嘌呤PDE V抑制剂可在8-位上被多种基团取代，包括硝基及未取代或取代的氨基。取代氨基包括饱和杂环，其中氮原子及其取代基一起形成不饱和杂环基（例如-NR'R'可形成杂环）。

本发明的一个目的是提供多环黄嘌呤PDE V抑制剂，其具有有利的医疗性质。

本发明的另一个目的是提供多环黄嘌呤PDE V抑制剂，其具有特别有用的药理性质。

本发明的再一个目的是提供多环黄嘌呤PDE V抑制剂，其具有良好的代谢稳定性。

本发明的再一个目的是提供多环黄嘌呤PDE V抑制剂，其对于治疗其中PDE V起作用的多种生理症状和疾病是有效的。

本发明的再一个目的是提供多环黄嘌呤PDE V抑制剂，其对于治疗勃起功能不良特别有效，并具有最小的副作用。

本发明的这些与其它目的将随着本说明书进展而变得很清楚。

5

术语的定义与名词使用

以下的定义和术语用于本文，或是对本领域技术人员已知的。除非另有说明，以下定义用于本说明书和权利要求的全部。这些定义的应用与其自身或与其它术语组合使用无关，除非另有说明。因此，“烷基”的定义应用于“烷基”以及“羟基烷基”、“卤烷基”、“烷氧基”等的“烷基”部分。

10

本文所用的术语“化学兼容”，指在选择或结构、方法等中的取代基变量以便能够产生稳定的化合物。

本文所用的术语“取代”或“用一个或多个取代基...”词组，指在给定结构中用选自特定组的化学兼容原子或基团置换一个或多个原子或基团（常为氢）。在其中多于一个原子或基团用选自相同特定组的取代基置换的情况中，除另有说明外，取代基在每一位置上可以相同或不同。特定组的基团，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、杂环烷基、芳基和杂芳基，彼此独立或在一起，除已知、所述或所示相反外，可以是任何被取代基团的取代基。

15

20

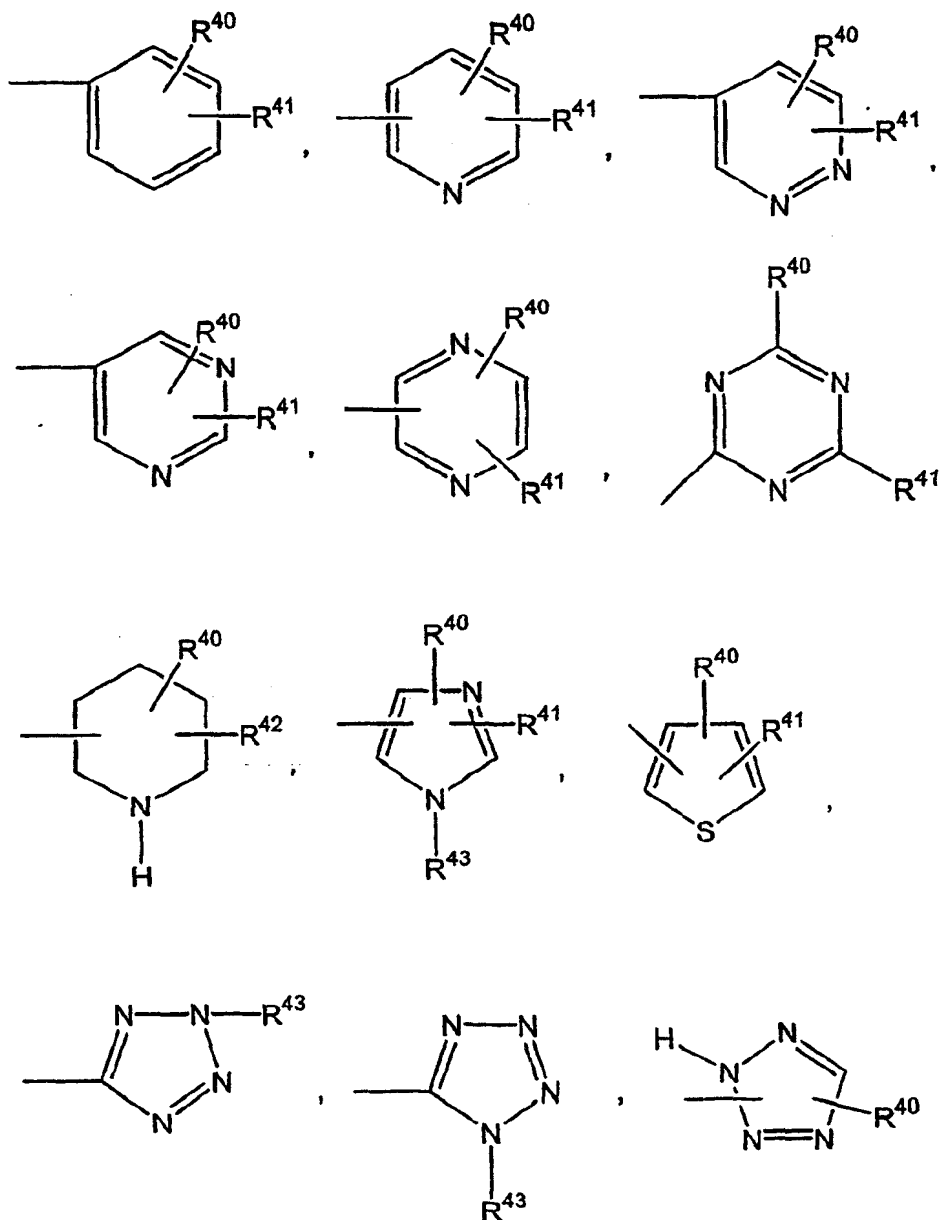
烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、芳基、杂芳基和杂环烷基的代表性取代基包括，但不限于以下部分：烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基烷基、烷基芳基、芳基、杂芳基、杂环烷基、羟基烷基、芳基烷基、氨基烷基、卤烷基、硫烷基、烷基硫烷基、羧基烷基、咪唑基烷基、吡啶基烷基、单-、双-和三卤烷基、单-、双-和三卤烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、羟基、卤基（例如-Cl和-Br）、硝基、胍基、 $-\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{COR}^{50}$ 、 $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{50}$ 、 $=\text{N}-\text{CN}$ 、 $=\text{C}(\text{卤基})_2$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{OCOR}^{50}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ ，其中：

25

30

R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 可独立选自以下：氢和支链或直链的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 杂环烷基、杂芳基及芳基，有或没有取代基。在允许时， R^{50} 和 R^{51} 可连结在一起形成碳环或杂环的环系统。 R^{50} 、

R^{51} 和 R^{52} 也可包括:



其中,

5

R^{40} 和 R^{41} 彼此独立, 各为氢或支链或直链、任选取代的烷基、环烷基、杂环烷基、卤基、芳基、咪唑基烷基、吡啶基烷基、杂芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、氨基烷基、卤烷基、单-、双-和三卤烷基、单-、双-和三卤烷氧基、硝基、氰基、烷氧基、羟基、氨基、膦基、磷酸根、烷基氨

基、二烷基氨基、甲酰基、烷硫基、三烷基甲硅烷基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基、吗啉基、硫烷基、烷基硫烷基、羧基烷基、肟基、 $-\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{COR}^{50}$ 、 $-\text{SO}_{0-2}\text{R}^{50}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{SO}_2\text{R}^{50}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CO}(\text{R}^{50})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{COOR}^{50}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{CON}(\text{R}^{50}\text{R}^{51})$ 或 $-\text{OCONR}^{50}$ 基，其中 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 是如上所限定的；

R^{42} 为氢或支链或直链，任选取代的烷基、烯基、芳烷基或酰基；且

R^{43} 为氢或支链或直链，任选取代的烷基或芳基；

其中，任选的取代基限定为与用于一个或多个取代基的以上取代基相同。

在芳基和杂芳基上的优选取代基包括，但不限于在 R^{40} 和 R^{41} 定义中的以上引用的任何部分。

本文所用的术语“杂原子”，指氮、硫或氧。在同一基团中的多个杂原子可以相同或不同。

本文所用的术语“烃”，指仅由碳和氢组成的化合物和基团，包括脂族、芳族、直链、饱和及不饱和烃。

本文所用的术语“烷基”，指不饱和或饱和、直链或支链的烃链（即包括结合在一起的碳和氢），优选具有1-24个碳原子，更优选具有1-12个碳原子，且最优选具有1-8个碳原子。

本文所用的术语“环烷基”或“环烷”，指未取代或取代、饱和、稳定的非芳族碳环的环，优选具有3-15个碳原子，更优选具有3-8个碳原子。碳环基团是饱和的并且可与1-3个环烷基、芳族、杂环或杂芳族环稠合，例如苯并稠合。环烷基可在任何环内碳原子上连接，而产生稳定结构。优选的碳环具有5-6个碳原子。碳环基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

本文所用的术语“烯基”，指未取代或取代、不饱和、直链或支链的烃链，其存在至少一个双键，且优选具有2-15个碳原子，更优选具有2-12个碳原子。

本文所用的术语“环烯基”，指未取代或取代、不饱和的碳环，其存在至少一个双键，且优选具有3-15个碳原子，更优选具有5-8个碳

原子。环烯基为不饱和的碳环基。环烯基的实例包括环戊烯基及环己烯基。

- 5 本文所用的术语“炔基”，指未取代或取代、不饱和、直链或支链的炔链，其存在至少一个三键，且优选具有2-12个碳原子，更优选具有2-10个碳原子。

本文所用的术语“双环烷基”，代表饱和线性稠合或桥连的碳环，其优选具有5-12个碳原子。

- 10 本文所用的术语“芳基”，指取代或未取代、芳族、单-或双环的碳环系统，具有1-2个芳族环。芳基部分通常具有6-14个碳原子，且芳基部分的全部可取代碳原子意在作为可能的连接点。代表性实例包括苯基、甲苯基、二甲苯基、枯烯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、茚基等。如果希望，碳环部分可以用1-5个，优选1-3个部分取代，如单-至五卤基、烷基、三氟甲基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基等。

- 15 本文所用的术语“杂芳基”，指单-或双环系统，含有1或2个芳族环并在芳族环中含有至少一个氮、氧或硫原子。杂芳基(包括双环杂芳基)可以是未取代或用多个取代基，优选为1-5个取代基，更优选为1、2或3个取代基(例如单-至五卤基、烷基、三氟甲基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基等)取代的。典型地，
20 杂芳基代表5或6个原子的环状基团，或者9或10个原子的双环基，至少其中之一为碳，并且具有中断碳环的至少一个氧、硫或氮原子，所述碳环有足够数目的 π 电子以提供芳族特性。代表性杂芳基(杂芳族基)实例为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、
25 异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、噁唑基、吡咯基、异噁唑基、1,3,5-三唑基及吲哚基。

本文所用的术语“芳基烷基”，指用任选取代的芳基或杂芳基取代的烷基部分。代表性芳基烷基包括苄基及含有一个芳基的稠合双环系统。

- 30 本文所用的术语“烷基芳基”，指用任选取代的烷基取代的芳基或杂芳基部分。代表性烷基芳基包括邻-、间-和对位连结的甲苯基和二甲苯基。

除已知、所述或所示相反外，多术语取代基(多术语的结合以确定单一部分)连接至主题结构的点是由多术语的最后命名的术语连接的。例如，“芳基烷基”取代基通过取代基的“烷基”部分连接至目标结构。相反地，当取代基为“烷基芳基”时，其通过取代基的“芳基”部分连接至目标结构。类似地，环烷基烷基取代基通过取代基的后者“烷基”部分连接至目标上(例如结构-烷基-环烷基)。

本文所用的术语“杂环烷基”，指未取代或取代、饱和的具有3-15元，优选3-8元的环状系统，且包括碳原子和作为环部分的至少一个杂原子。

10 本文所用的术语“杂环状环”或“杂环”，指未取代或取代、饱和、不饱和或芳环，在环中包括碳原子和一个或多个杂原子。杂环可为单环或多环的。单环优选含有3-8个原子，最优选5-7个原子。由两个环组成的多环系统优选含有6-16个原子，最优选10-12个原子。由3个环组成的多环系统优选含有13-17个原子，最优选14-15个原子。每个杂环含有至少一个杂原子。除非另有说明，杂原子可独立选自以下：氮、硫和氧。

本文所用的术语“碳环状环”或“碳环”，指未取代或取代、饱和、不饱和或芳族(例如芳基)的烃环，除非另有说明。碳环可为单环或多环的。单环优选含有3-8个原子，最优选含有5-7个原子。有2个环的多环优选含有6-16个原子，最优选含有10-12个原子，有3个环的多环优选含有13-17个原子，最优选含有14-15个原子。

本文所用术语“烷氧基”，指结合到烃链的氧，如烷基或烯基(例如-O-烷基或-O-烯基)。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基及异丙氧基。

25 本文所用的术语“羟基烷基”，指具有至少一个羟基取代基(即-OH)的取代的烃链，优选为烷基。烷基的其它取代基也可以存在。代表性羟基烷基包括羟甲基、羟乙基及羟丙基。

本文所用术语“羧基烷基”，指取代的烃链，优选为取代烷基，其具有羧基取代基(例如-COOH)且也可以有其它取代基(如以上为术语“取代”确定的代表性取代基之一)。代表性羧基烷基包括羧甲基(-CH₂CO₂H)和羧乙基(-CH₂CH₂CO₂H)，及其衍生物，如相应的酯。

本文所用术语“氨基烷基”，指用氨基部分取代的烷基(例如-烷

基NH₂), 如氨基甲基。

本文所用术语“烷基氨基”, 指含有1-2个烷基取代基的氨基部分(例如-NH-烷基), 如二甲基氨基。

本文所用术语“烯基氨基”, 指含有1-2个烯基取代基的氨基部分, 其中氨基的氮原子不连结至形成烯的碳原子上(例如-NH-CH₂-烯基), 如二丁烯基氨基。

本文所用术语“芳基氨基”, 指用芳基取代的氨基部分(即-NH-芳基)。

本文所用术语“烷基亚氨基”, 指含有1个烯基或2个烷基取代基的亚氨基部分(例如-C=N-烷基)。

本文所用术语“肟基”, 指含有-C=N-OR⁶⁹基团的化合物, 其中R⁶⁹为氢或烷基或芳基。

本文所用术语“芳酰基”, 指基团R-CO-; 其中R为芳族基。代表性芳酰基为苯甲酰基和萘甲酰基。

本文所用术语“芳氧基”, 指含有芳基取代基的氧(例如-O-芳基)。

本文所用术语“酯”, 指含有被取代羧酸的化合物(例如-COO-芳基)。

本文所用术语“酰基”或“羧基”, 指碳与氧的双键(例如R-C(=O)-), 其可为羧酸的基, 具有式: 烷基-CO-、芳基-CO-、芳基烷基-CO-、环烷基-CO-、环烷基烷基-CO-或杂芳基-CO-。代表性酰基包括乙酰基、丙酰基、丁酰基和苯甲酰基。

本文所用术语“酰氧基”, 指含有酰基取代基的氧(例如-O-酰基), 例如-O-C(=O)-烷基。

本文所用术语“酰基氨基”, 指含有酰基取代基的氨基部分(例如-NH-酰基), 例如具有式-NH-(C=O)-烷基的酰胺、式-NH-(C=O)-NH-烷基的脲或式-NH-(C=O)-OR的氨基甲酸酯, 其中R为烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基烷基或杂芳基烷基。

本文所用术语“卤基”、“卤素”或“卤化物”, 指氟、溴、氯或碘基团。氟化物、溴化物和氟化物是优选的卤化物。

本文所用术语“低碳烃”(例如“低级烷基”), 指除另有说明外, 包括1-8个碳原子的烃链, 优选为1-6个碳原子, 且最优选为1-4个碳原

子。

本文所用术语“多卤基”，代表至少两个卤素取代至由术语“多卤基”所修饰的基团。

本文所用术语“氨基磺酰基”，代表具有下式的基团： $-\text{SO}_2\text{NR}^{79}\text{R}^{89}$ ，
5 其中 R^{79} 和 R^{89} 彼此独立，各为氢或低级烷基（例如1-6个碳原子）或芳基。

本文所用术语“磺酰基”，代表具有下式的基： $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

当可变基在结构式中出现多于一次时，例如 R^{59} ，在 X 为 $-\text{C}(\text{OR}^{59})_2-$ 时，出现多于一次的各可变基的同一性可独立选自该可变基的定义。

本文所用术语“前药”，代表作为药物前体的化合物，其在施至
10 患者后，在体内通过某种化学和/或生理过程释放出一种药物（例如前药在带至生理pH时和/或通过酶作用而转化成想要的药物形式）。

本文所用术语“式(I.1)或(II.1)的化合物”，代表具有由式(I.1)或(II.1)所涵盖的化学结构的化合物，并包括该化合物的任何和全部对映异构体、立体异构体、旋转异构体(rotomer)、互变异构体及前药。
15 式(I.1)或(II.1)的化合物也包括其相应的可药用盐、溶剂化物、酯和衍生物。

本文所用术语“可药用赋形剂”，包括本领域技术人员已知的任何生理惰性、药理上无活性的物质，其与选定使用的特殊活性组份的物理和化学特性兼容。可药用赋形剂包括聚合物、树脂、塑化剂、填充剂、结合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、溶剂、共溶剂、缓冲系统、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、香味剂、药物级染料或颜料，及增粘剂。
20

本文所用术语“药物组合物”，指至少一种本发明化合物（例如PDE V抑制剂）与至少一种可药用赋形剂的组合物。

25 术语“化合物[具有式(I)]或其药用组合物”包括化合物或组合物的中性、酸性和碱性形式，及其溶剂化物、酯和盐（如下限定的），并且进一步包括本发明化合物的衍生物。

本文所用术语“可药用盐”，指化合物在酸性基（例如羧基）上形成的阳离子盐或在碱性基（例如氨基）上形成的阴离子盐。许多此类盐
30 在本领域中是已知的，例如WO 87/05297(1987)中所述的那些，其在此全文引入作为参考。优选的阳离子盐包括碱金属盐（例如钠和钾）和碱土金属盐（例如镁和钙）。优选的阴离子盐包括卤化物（例如氯化

物)、乙酸盐和磷酸盐。

本文所用术语“有效量”，指化合物或组合物的量足以显著和令人满意地减轻要治疗的症状和/或病状(例如提供令人满意的临床反应)。本文所用术语“安全且有效量”，指“有效量”还必须是安全的，
5 即其量在合理医学判断的范畴内足以引起令人满意的反应，但该量足够小以避免严重的副作用(在合理的利/害比值下)。用于药物组合物的活性组份的有效量将随要治疗的特殊病症、病症的严重性、治疗的持续时间、共同疗法的本质、要采用的特殊活性组份、采用特殊的可药用赋形剂及在临床医生的知识和专业内的类似因素而变化。

10 本文所用术语施药“[给患者服用安全且有效量的本发明化合物]”，是指导入任何形式(例如固体、液体或气体)的本发明化合物至患者(例如人或哺乳动物)体内的任何方式。例如，导入本发明化合物至患者可经口摄入(例如片剂、胶囊、胶剂、溶液等)、吸附、吸收(例如经粘膜、舌下或颊内施用)、经皮肤应用(例如经贴片、乳液等的局部应用)；栓剂等而完成。
15

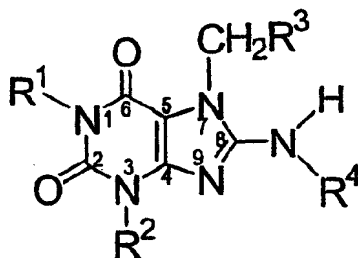
本文所用术语“口服剂型”，是指意在要经系统性施至个体的任何药物组合物，由通过个体的口传送组合物至个体的胃肠道。为了本发明的目的，传送形式可为片剂(糖衣或未包覆的)、溶液、悬浮液或胶囊(糖衣或未包覆的)。

20 本文所用术语“注射”，是指意在要经系统性施至人或其它哺乳动物的任何药物组合物，通过穿刺该个体的皮肤而传送含有活性组分的溶液或乳液，以便由静脉内、肌肉内、腹膜内或皮下注射而传送溶液或乳液至个体的循环系统。

除了操作实施例中所示的或另有说明的，在本说明书及权利要求
25 中表示成分量、反应条件等所用的所有数字可以理解为在所有情况下可由“约”一词修饰。

发明概述

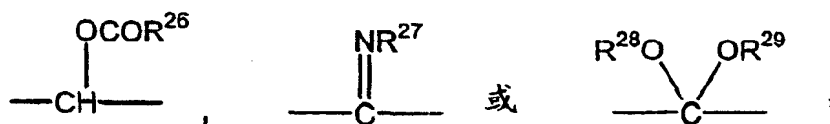
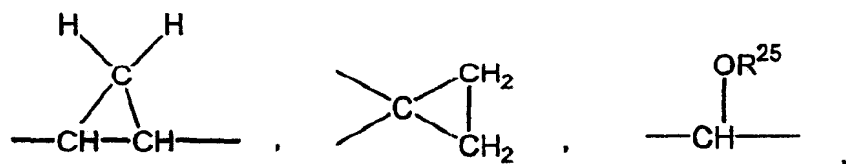
本发明包括一种具有式(I)的化合物：



(I)

其中，

- (a) R^1 和 R^2 可彼此独立，各为支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{1-15} 烷基，如羟基或烷氧基取代基；支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 烯基；支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 炔基；有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基；有或没有有一个或多个取代基的芳基烷基；有或没有有一个或多个取代基的芳基；有或没有有一个或多个取代基的杂芳基； $-OR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)N(R^5)_2$ ，其中 R^5 为氢或者有或没有有一个或多个取代基的烃基；优选 R^5 为氢或支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的烷基；或 R^1 和 R^2 之一等于氢，且 R^1 和 R^2 的另一个是与以上所定义相同的；
- (b) R^3 为有或没有有一个或多个取代基的芳基，如羟基或烷氧基取代基；有或没有有一个或多个取代基的杂芳基；或有或没有有一个或多个取代基的杂环基，其具有稠合成5-或6-元芳环的1至3个杂原子；其限制条件是 R^3 不是用 $-Y$ -芳基在其对位上取代的芳基，其中 Y 为碳-碳单键、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{21})-$ 、 $-CON(R^{21})-$ 、 $-N(R^{22})CO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-NHC(R^{23})(R^{24})-$ 、 $-NR^{23}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{23}-$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CF=CF-$ 、 $-CH=CF-$ 、 $-CF=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CF_2CF_2-$ 、



其中,

5 R^{21} 为氢或 $-\text{CO}$ (C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{22} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

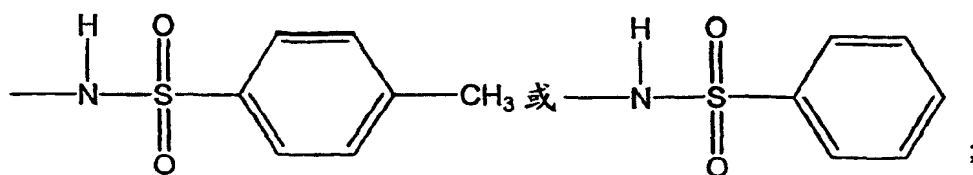
R^{23} 为氢或 C_{1-5} 烷基、芳基或 $-\text{CH}_2$ -芳基;

R^{24} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

10 R^{25} 为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 全氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{26} 为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{27} 为 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCSNH}_2$ 、



及

15 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立, 各为 C_{1-4} 烷基、或在一起为 $-(\text{CH}_2)_q$ -基团, 其中 q 为 2 或 3;

其中, R^{21} 至 R^{29} 有或没有有一个或多个取代基; 及

(c) R^4 为有或没有取代基的 C_{3-15} 环烷基, 如羟基取代基; 有或没

有一个或多个取代基的C₃₋₁₅环烯基；或有或没有有一个或多个取代基的3至15元的杂环烷基；

其中，所有基团的任选一个或多个取代基是化学相容的并且彼此独立，各自限定为与以上定义一节中所引用的相同。

- 5 本发明包括至少一种式(I)的化合物，其包括至少一种本发明化合物的任何和全部对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体及前药。式(I)的化合物还包括其相对应的盐、溶剂化物(例如水合物)、酯及类似物。本发明进一步包括由本发明化合物或本发明化合物的混合物，或其盐、溶剂化物或酯制备的可药用组合物。式(I)的化合物
- 10 物可用于治疗多种疾病、症状或生理障碍，如性功能不良，特别是阳痿(例如勃起功能不良)。

本发明的进一步理解将由以下优选实施方案的描述获得。

优选的实施方案说明

- 15 具有式(I)的本发明化合物在化学结构的8-位上用氨基取代，氨基本身用以下基团之一取代：不饱和或饱和碳环基及饱和杂环基。本发明的取代黄嘌呤展现出关于酶活性和酶选择性的意外的增强性质。可以认为，在主题PDE V抑制剂化合物的8-位上用这些特定基团的取代帮助产生意外高度有效性和选择性的黄嘌呤，其与传统黄嘌呤比较时，
- 20 呈现出增加的同功酶选择性。包括本发明化合物的药物组合物具有未预期的优异医疗性质。

- 参阅上面具有式(I)的本发明黄嘌呤PDE V抑制剂化合物，在化学结构上的8-位用-NHR⁶基取代，其中R⁶代表如下限定的碳环或杂环系统：C₃₋₁₅环烷基，C₃₋₁₅环烯基，或3至15元的杂环烷基。所有环状系统
- 25 是任选取代的。在环状系统上的优选取代基包括C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆二烷基氨基C₁₋₆烷基、C₃₋₆二环烷基氨基C₁₋₆烷基、羟基、烷氧基、肟基、-COR⁶、-SO₂R⁶、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、-N(R⁶)SO₂R⁶及-NR⁶R⁷，其中：

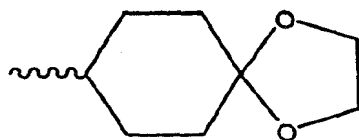
- 30 R⁶为氢或任选取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆杂环烷基、芳基或杂芳基；

R⁷为氢或任选取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆杂环烷基、芳基或杂芳基；或

R^6 和 R^7 在可应用时,可连结在一起,形成杂环系统;且

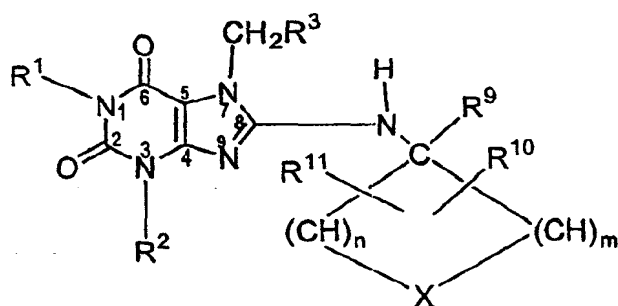
R^8 为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、芳基或杂芳基。

- 此外, R^4 也可以用 $-ZR^{70}Z'$ -取代,其中 R^{70} 与 Z 和 Z' 一起形成螺稠合的
 5 5-至7-元环或线性稠合的4-至7-元环系统,且 Z 和 Z' 彼此独立,各为氧、硫或氮原子。例如,当 $Z=Z'=O$ 时, R^4 可由具有式(VIII)的以下结构取代:



(VIII)

- 10 优选的取代基是以上为这些基团所定义的。其它取代基也可使用,如酮、肟、环状系统,包括线性稠合和桥接、单-、双-和三环的环、螺环系统,包括直接连接至 R^4 的缩醛和硫缩醛、卤素及磺酰胺。本领域技术人员可根据采用的条件及想要的性质决定其它可能的取代基。
- 15 本发明的优选结构由式(II)所代表:



(II)

其中,

R^1 、 R^2 和 R^3 定义为与以上对式(I)的化合物相同;

R^9 为以下原子或基团之一:

- (a) 氢;
- (b) 肟基;
- 5 (c) 羧基烷基;
- (d) C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基;
- (e) 芳氧基 C_{1-6} 烷基;
- (f) C_{3-6} 环烷氧基 C_{1-6} 烷基;
- (g) 杂芳氧基 C_{1-6} 烷基;
- 10 (h) $-COOH$ 基;
- (i) 酯基;
- (j) C_{1-6} 烷基;
- (k) C_{3-6} 环烷基;
- (l) C_{3-6} 杂环基;
- 15 (m) 羟基 C_{1-6} 烷基;
- (n) 芳基; 或
- (o) 杂芳基;

其中, 所有以上基团任选被取代;

R^{10} 和 R^{11} 为环的相同或不同碳原子上的取代基, 且彼此独立, 各自限定为与以上对 R^9 所限定的相同, 此外, 各自可以为以下基之一:

- (a) 羟基;
- (b) 得自羟基与以下物质的酯基:
 - (i) C_{1-6} 羧酸;
 - 25 (ii) C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 羧酸;
 - (iii) 芳基 C_{1-6} 羧酸; 或
 - (iv) 杂芳基 C_{1-6} 羧酸基;
- (c) C_{1-6} 烷氧基;
- (d) 氨基;
- 30 (e) C_{1-6} 单-或二烷基氨基;
- (f) C_{1-6} 烷基酰基氨基;
- (g) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基; 或

(h) $-\text{NHCON}(\text{R}^{14})_2$ 基, 其中 R^{14} 为氢或任选取代的烷基或芳基; 或

R^{10} 和 R^{11} 彼此且任选与环的一个或多个碳和/或杂原子一起形成任选取代、螺稠合、线性稠合的8-12元的双-或三环系统, 包括0-4个杂原子, 其中所有以上 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{14} 基团任选被取代;

m 和 n 彼此独立, 各为1-3; 且

X 为化学兼容的基团, 其为 $-\text{C}(\text{R}^{10}\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_y-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{60})-$, 其中:

R^{10} 和 R^{11} 彼此独立, 各自与前面所定义的相同;

y 为自0至2;

R^{60} 为氢或 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 炔基、 C_{1-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、 C_{4-8} 杂环烷基、 COR^{61} 、 SO_2R^{61} 、 COOR^{61} 、 $\text{CONR}^{61}\text{R}^{62}$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ 基, 有或没有取代基, 其中:

R^{61} 为氢或 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 炔基、 C_{1-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基或 C_{4-8} 杂环基, 有或没有取代基;

R^{62} 为氢或 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 炔基、 C_{1-8} 烯基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基或 C_{4-8} 杂环基, 有或没有取代基; 且

当 R^{61} 和 R^{62} 为(相同或不同的)烷基时, 如果希望, 它们可以连结在一起形成碳环或杂环系统;

其中, 任选取代基及一个或多个取代基与对上式(I)的一个或多个取代基所定义的不同。

在式(II)的化合物中, 可连接至 R^{10} 和 R^{11} 的不同碳原子可为相邻和不相邻的。优选 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 都是氢。在本发明的另一个实施方案中, R^{10} 或 R^{11} 之一有利地为羟基。

在式(I)和(II)的化合物中, R^1 优选为烷基或芳基烷基, 特别为苄基。更优选 R^1 为1-4个碳原子的低级烷基, 且最优选为甲基或乙基。

在式(I)和(II)的化合物中, R^2 优选为烷基, 特别是用羟基取代的烷基。更优选 R^2 为1-3个碳原子的低级烷基或羟基烷基, 且最优选 R^2 为甲基、乙基、异丁基或羟乙基。

在式(I)和(II)的化合物中, R^3 优选为芳基, 特别是用羟基-、烷氧基-或氨基-磺酰基取代的芳基, 其有利地可用1或2个卤素原子取代。当在式(I)和(II)的化合物中 R^3 为杂芳基时, 通常优选采用非呋喃

- 的杂芳基。最优选 R^3 为甲氧基芳基，在其芳环上用至少一个卤素原子取代，例如用1或2个卤素原子如氯或溴取代。例如， R^3 可为4-羟基苯基、3-氯-4-羟基苯基、3-溴-4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、3-溴-4-甲氧基苯基、4-氨基磺酰基苯基、3-氯-4-氨基磺酰基苯基或3-溴-4-氨基磺酰基苯基。
- 5

在式(I)的化合物中， R^4 优选为环烷基或杂环烷基，特别是用羟基取代的环烷基。更优选 R^4 为环己基、羟基环戊基或四氢吡喃基。最优选 R^4 为羟基环戊基。例如， R^4 可为2(R)-羟基-1(R)-环戊基。全部的优选实施方案可以是未取代或取代的。

- 10 式(I)和(II)的化合物可用于治疗泌尿生殖器疾病，如男性(例如阳萎/勃起功能不良)及女性性功能不良。列于表I和II的以下化合物是本发明的说明性化合物：

表 1	
化合物 No.	结构
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

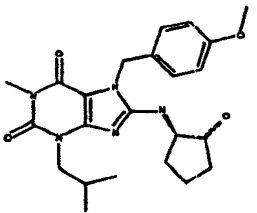
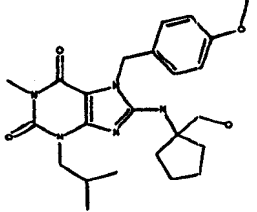
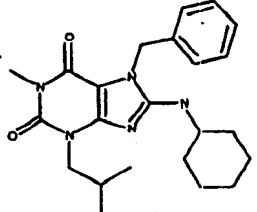
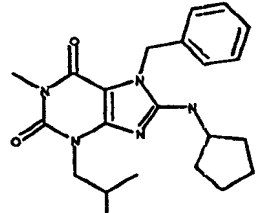
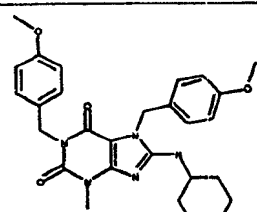
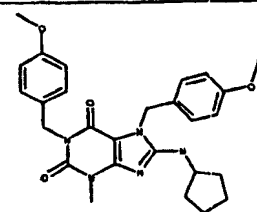
表 1	
化合物 No.	结构
17	
18	
19	
20	
21	
22	

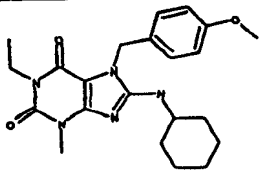
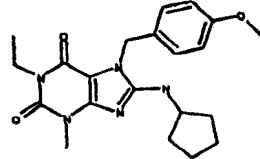
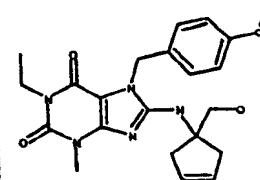
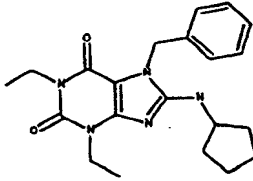
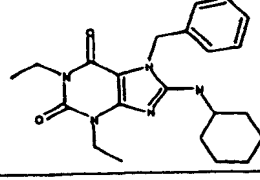
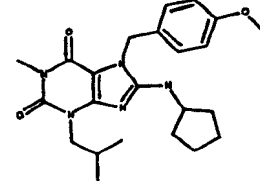
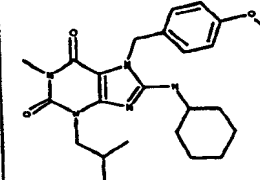
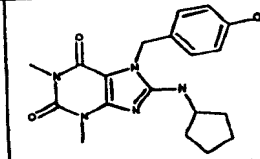
表 1	
化合物 No.	结构
23	
24	
25	
28	
29	
30	
31	
32	

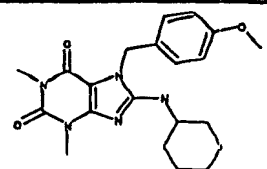
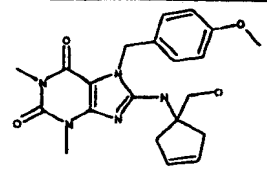
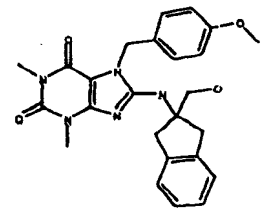
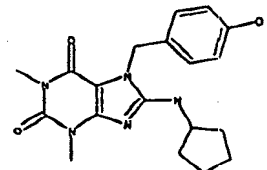
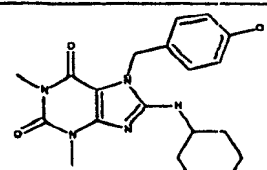
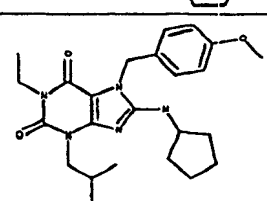
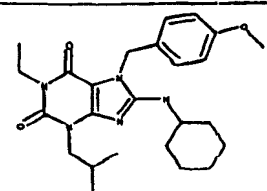
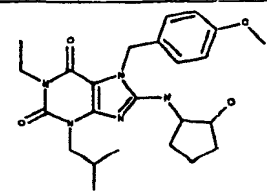
表 1	
化合物 No.	结构
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

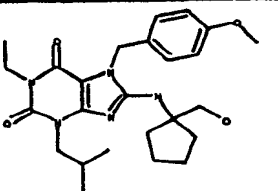
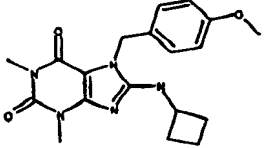
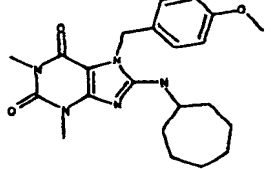
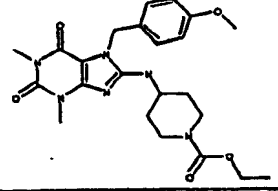
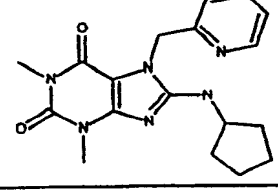
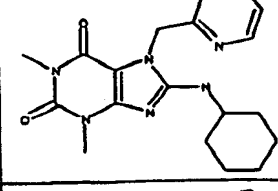
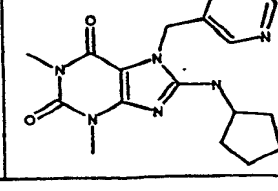
表 1	
化合物 No.	结构
41	
42	
43	
44	
47	
48	
49	

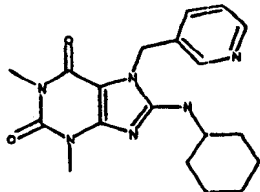
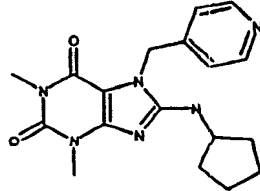
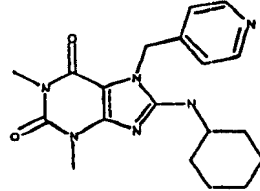
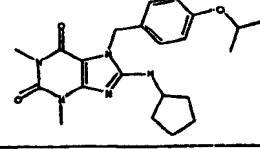
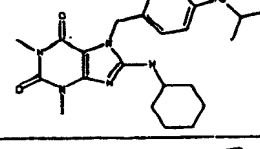
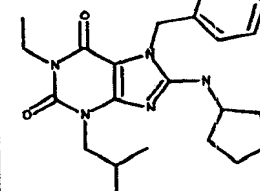
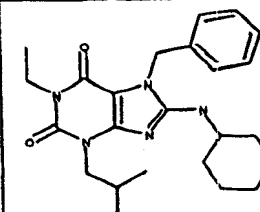
表 1	
化合物 No.	结构
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

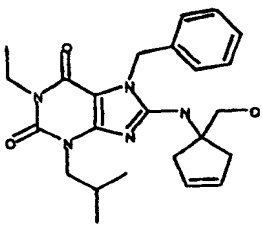
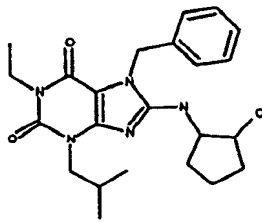
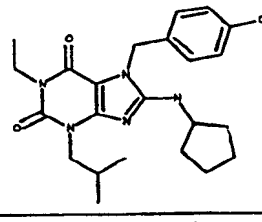
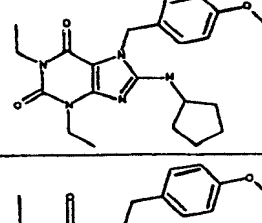
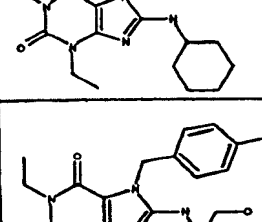
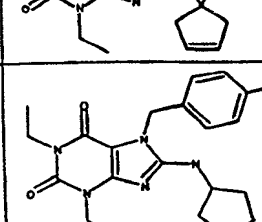
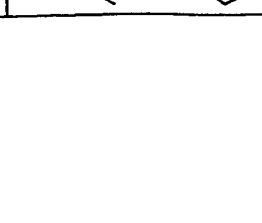
表 1	
化合物 No.	结构
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

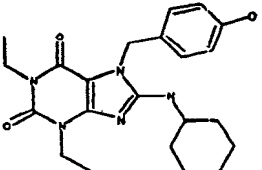
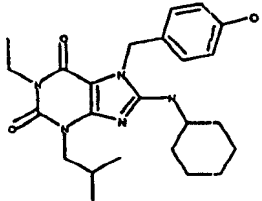
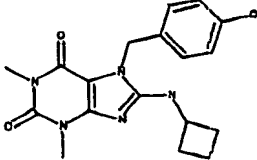
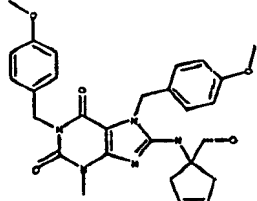
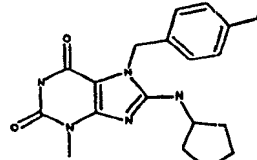
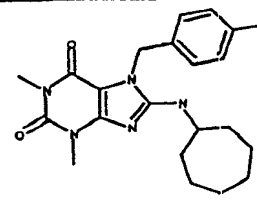
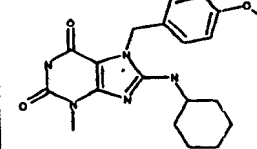
表 I	
化合物 No.	结构
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

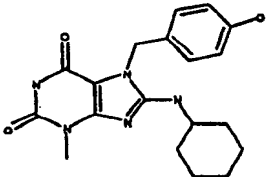
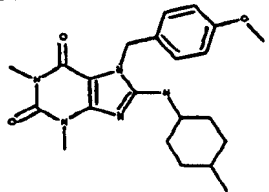
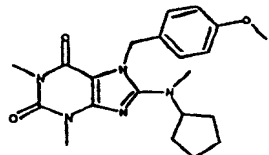
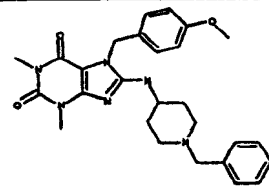
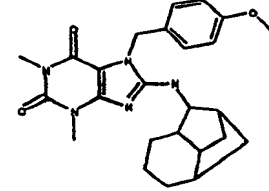
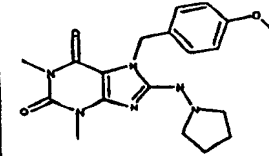
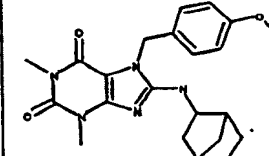
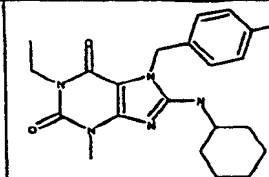
表 1	
化合物 No.	结构
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

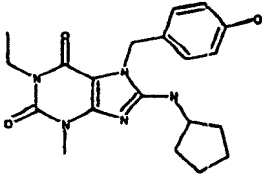
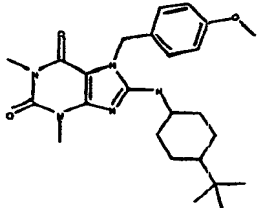
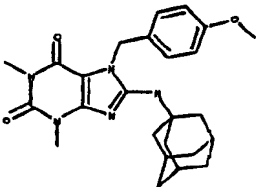
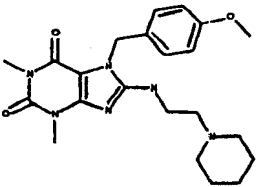
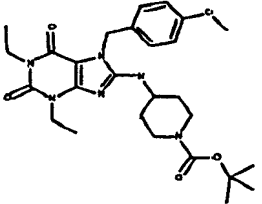
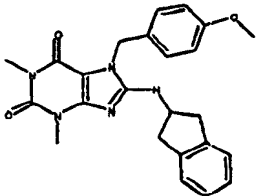
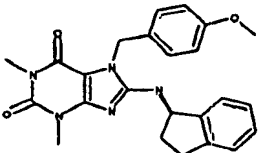
表 1	
化合物 No.	结构
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

表 1	
化合物 No.	结构
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

表 1	
化合物 No.	结构
94	
95	
96	
97	
98	
99	

表 II

化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M, M+1
100		439.2821	439.2821	(M+1)
101		412.2349	412.2346	(M+1)
102		526.3213	526.3203	(M+)
103		442.2454	442.2451	(M+1)
104		428.2298	428.2294	(M+1)
105		476.2065	476.2057	(M+1)

表 II

化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M, M+1
106		478.1857	478.1851	(M+1)
107		462.1908	462.191	(M+1)
108		490.1857	490.1853	(M+1)
109		492.1650	492.1641	(M+1)
110		455.2533	455.2518	(M+)
111		458.2403	458.2395	(M+1)

表 II				
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
112		442.2454	442.2448	(M+1)
113		444.2247	444.2252	(M+1)
114		522.1352	522.1346	(M+1)
115		464.1701	464.1696	(M+1)
116		506.1403	506.141	(M+1)
117		520.1559	520.1568	(M+1)

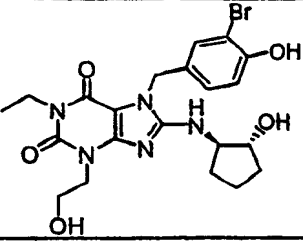
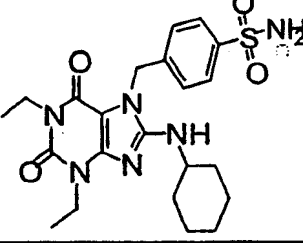
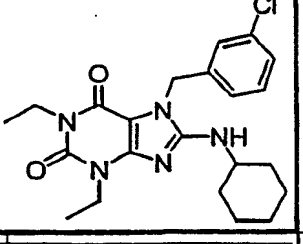
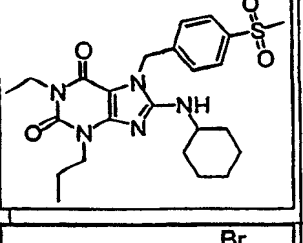
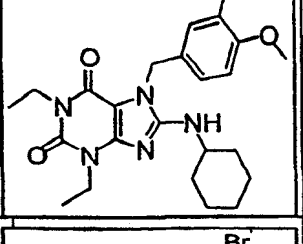
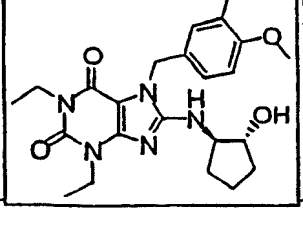
表 II				
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
118		508.1196	508.119	(M+1)
119		475.2128	475.2134	(M+1)
120		429.1932	429.1931	(M+)
121		488.2332	488.2333	(M+1)
122		504.1610	504.1605	(M+1)
123		506.1403	506.1395	(M+1)

表 II

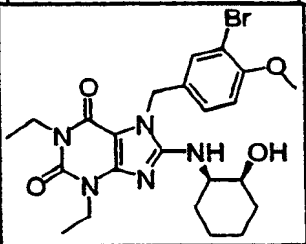
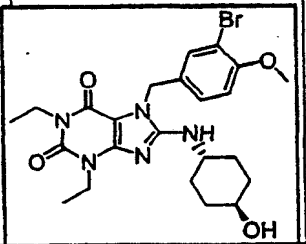
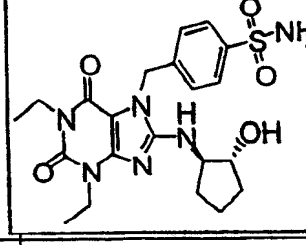
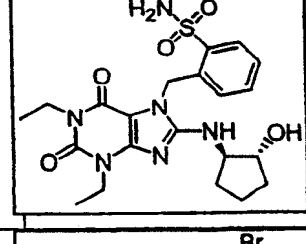
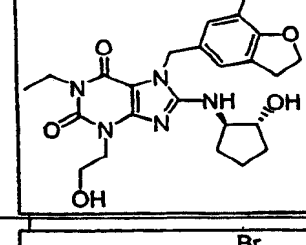
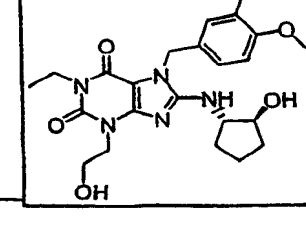
化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M, M+1
124		522.1542	522.1542	(M+1)
125		520.1559	520.1552	(M+1)
126		477.1920	477.1919	(M+1)
127		477.1920	477.1914	(M+1)
128		536.1335	536.1335	(M+1)
129		522.1352	522.136	(M+1)

表 II

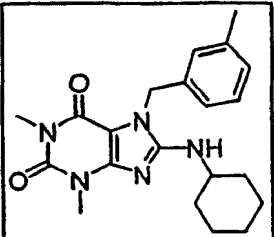
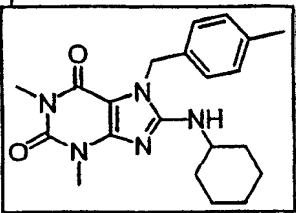
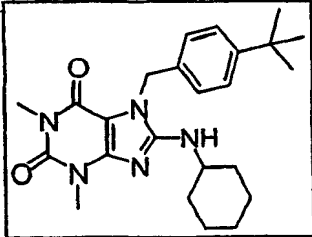
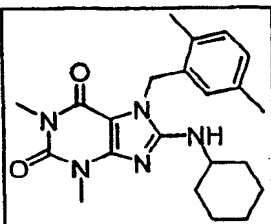
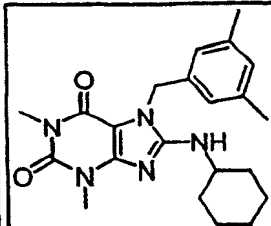
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
130	no structure	n/a	n/a	n/a
131		382.2243	382.2242	(M+1)
132		382.2243	382.2238	(M+1)
133		424.2713	424.2717	(M+1)
134		396.2400	396.2396	(M+1)
135		396.2400	396.2393	(M+1)

表 II

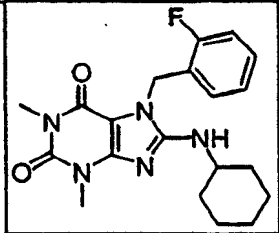
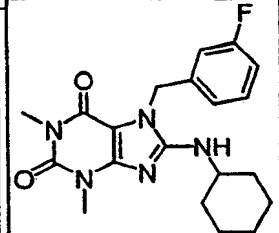
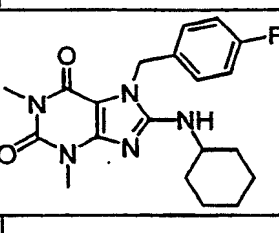
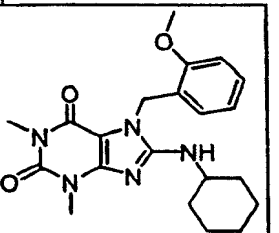
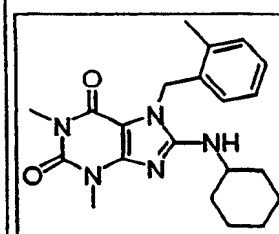
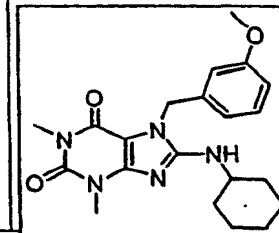
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
136		386.1992	386.1988	(M+1)
137		386.1992	386.1988	(M+1)
138		386.1992	386.1985	(M+1)
139		398.2192	398.2196	(M+1)
140		382.2243	382.2238	(M+1)
141		398.2192	398.2192	(M+1)

表 II

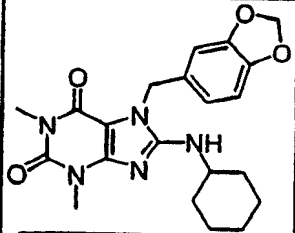
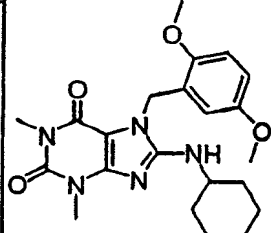
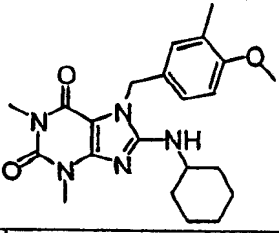
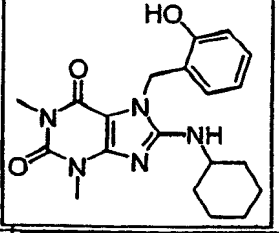
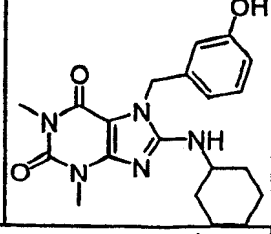
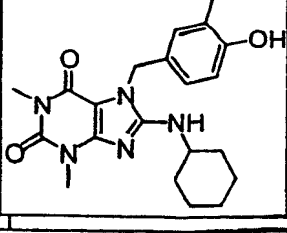
化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M, M+1
142		412.1985	412.1982	(M+1)
143		428.2298	428.2294	(M+1)
144		412.2349	412.2346	(M+1)
145		384.2036	384.2041	(M+1)
146		384.2036	384.2033	(M+1)
147		398.2192	398.2184	(M+1)

表 II

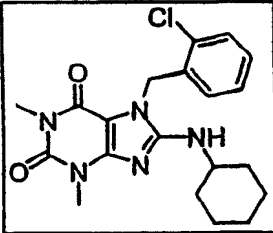
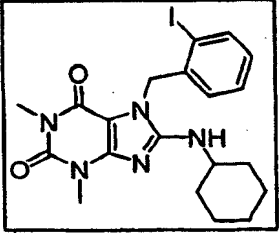
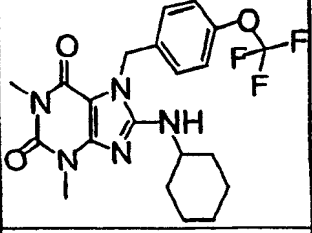
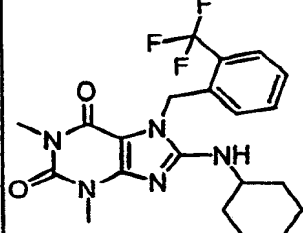
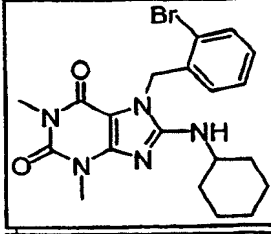
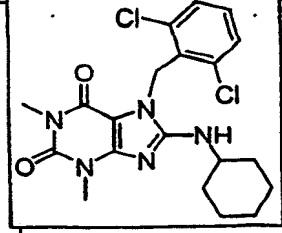
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
148		402.1697	402.1691	(M+1)
149		493.0975	493.098	(M+)
150		451.1831	451.1819	(M+)
151		435.1882	435.1879	(M+)
152		446.1192	446.1187	(M+1)
153		435.1229	435.1219	(M+)

表 II

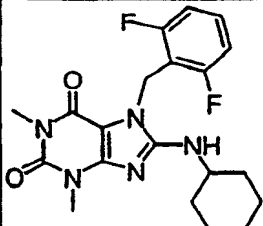
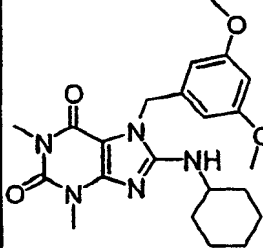
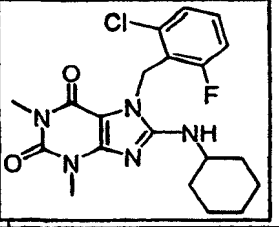
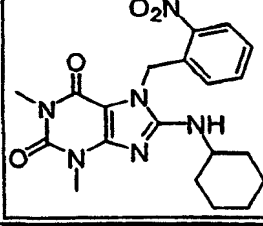
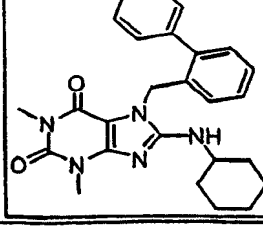
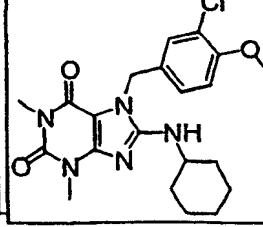
化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M. M+1
154		404.1898	404.1895	(M+1)
155		428.2298	428.2292	(M+1)
156		420.1603	420.1603	(M+1)
157		413.1937	413.1932	(M+1)
158		444.2400	444.2394	(M+1)
159		431.1724	431.173	(M+)

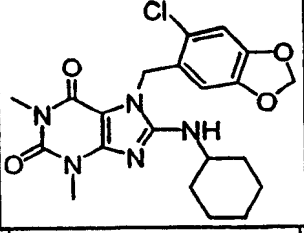
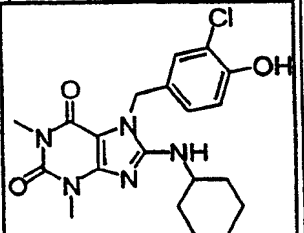
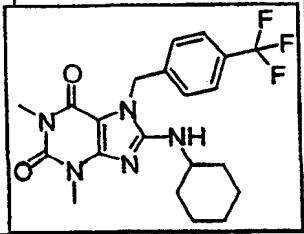
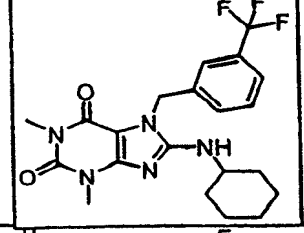
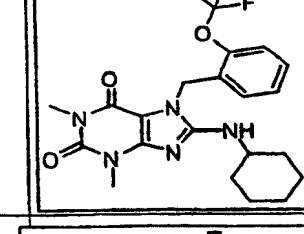
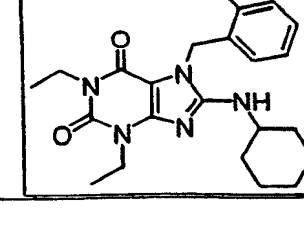
表 II				
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
160		446.1595	446.1588	(M+1)
161		418.1646	418.164	(M+1)
162		436.1960	436.1962	(M+1)
163		436.1960	436.1957	(M+1)
164		452.1909	452.1919	(M+1)
165		414.2305	414.2303	(M+1)

表 II

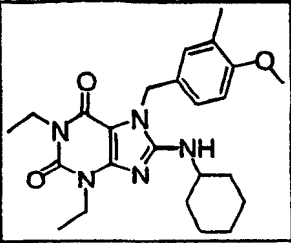
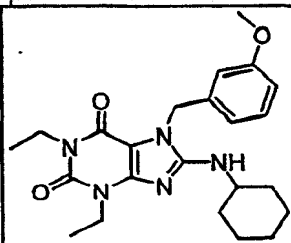
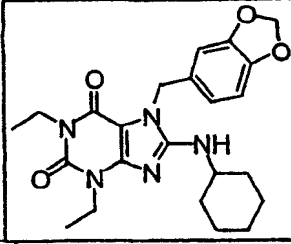
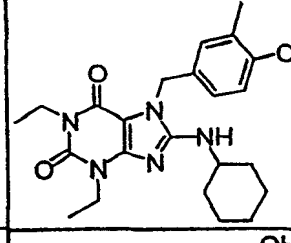
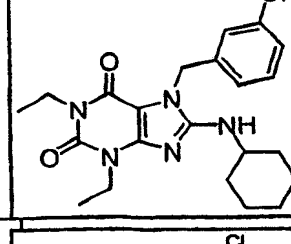
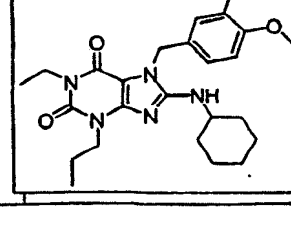
化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M, M+1
166		440.2662	440.2657	(M+1)
167		426.2505	426.2509	(M+1)
168		440.2298	440.2295	(M+1)
169		426.2505	426.2498	(M+1)
170		412.2349	412.2345	(M+1)
171		474.2272	474.2277	(M+1)

表 II

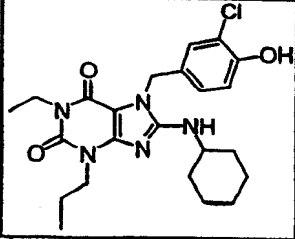
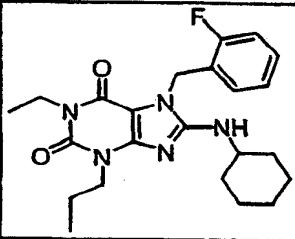
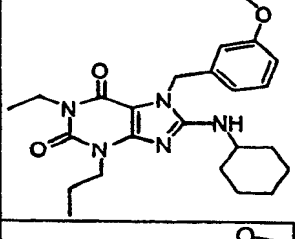
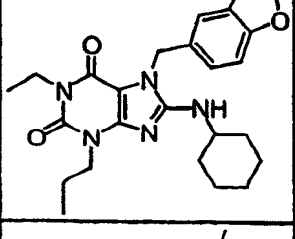
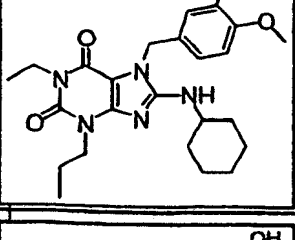
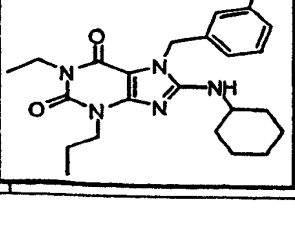
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
172		459.2037	459.2055	(M+)
173		428.2462	428.2457	(M+1)
174		440.2662	440.2657	(M+1)
175		454.2454	454.2449	(M+1)
176		454.2818	454.2812	(M+1)
177		426.2505	426.2503	(M+1)

表 II

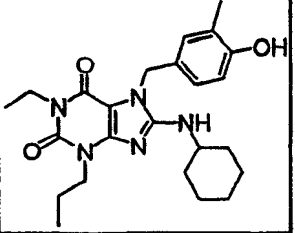
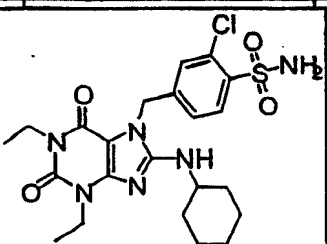
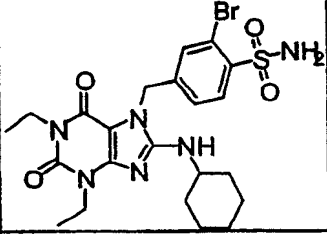
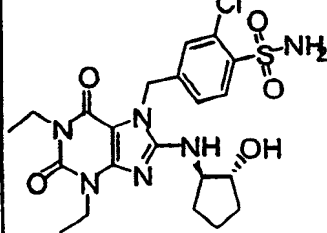
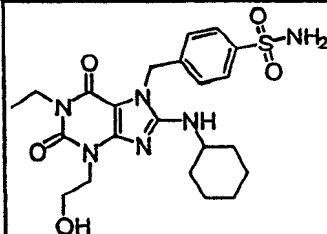
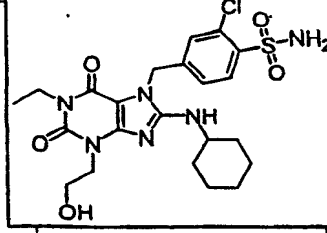
化合物 No.	结构	HRMS理论值	HRMS实验值	M, M+1
178		440.2662	440.2666	(M+1)
179		509.1738	509.1729	(M+1)
180		555.1233	555.123	(M+1)
181		511.153	511.1524	(M+1)
182		491.2077	491.2087	(M+1)
183		525.1687	525.1697	(M+1)

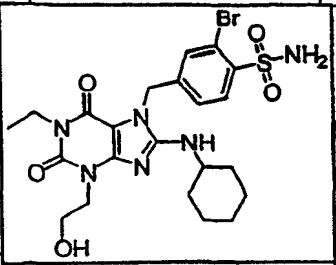
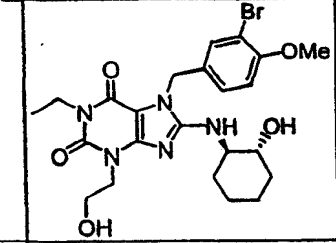
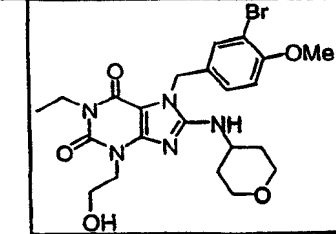
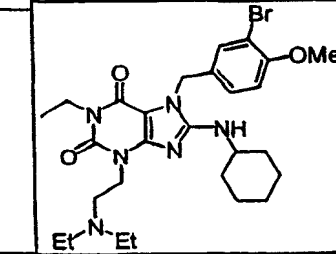
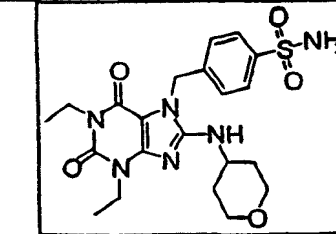
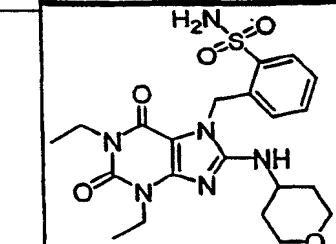
表 II				
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
184		571.1164	571.1138	(M+1)
185		538.1492	538.1498	(M+1)
186		524.1335	524.1344	(M+1)
187		575	575	(M) LRMS
188		477.192	477.1919	(M+1)
189		477.192	477.1919	(M+1)

表 II

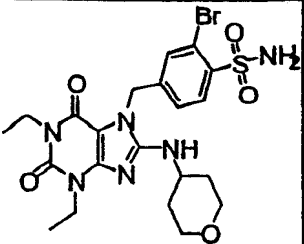
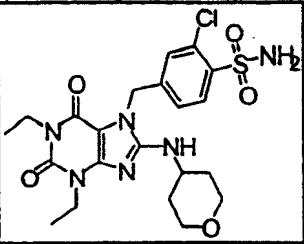
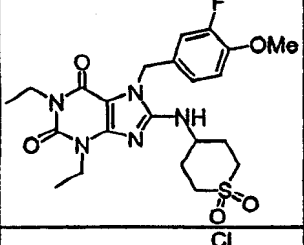
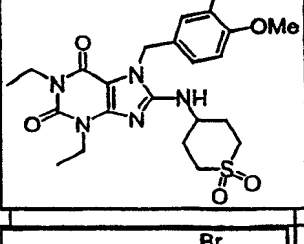
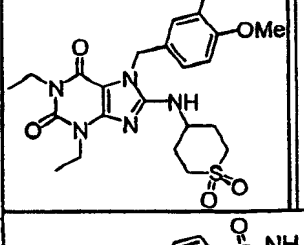
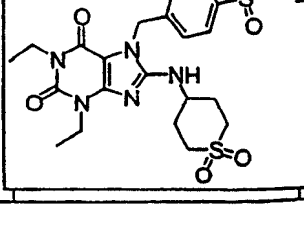
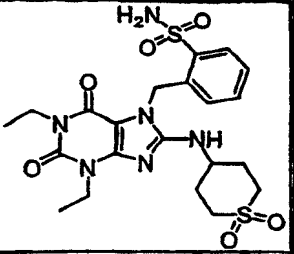
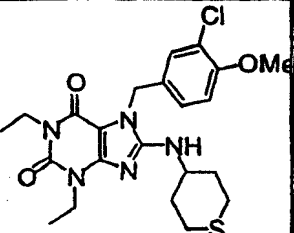
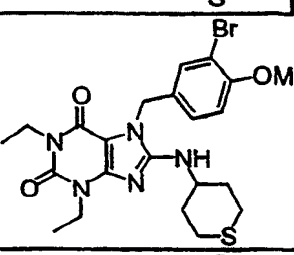
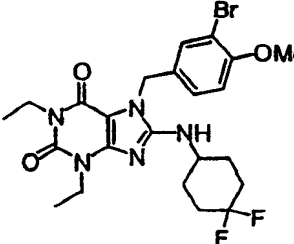
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
190		557.1007	557.0997	(M+1)
191		511.153	511.1519	(M+1)
192		494.1637	494.1636	(M+1)
193		510.1578	510.1574	(M+1)
194		554.1073	554.1066	(M+1)
195		525.159	525.1582	(M+1)

表 II				
化合物 No.	结构	HRMS 理论值	HRMS 实验值	M, M+1
196		525.159	525.1597	(M+1)
197		478.168	478.1683	(M+1)
198		522.1174	522.1169	(M+1)
199		542.1405	542.143	(M+1)

本发明化合物可用于抑制PDE V酶。其酶活性及酶选择性可以用多种方式评估。特别地，酶活性可由PDE V IC_{50} 值测定，其是提供50% PDE V抑制所需的化合物浓度(用nM表示)。 IC_{50} 值愈低，则化合物活性越高。表I和II中化合物的测定给出以下数据(所有数字由”约”修饰)：

- 5 A. 全部化合物具有在<1 nM->100 nM范围内的PDE V IC_{50} ；
- B. 化合物No. 13-18、25、30-32、38、41-43、55-58、69-71、77、85、92、96、98、101、113、120、121、126、128、131、137、138、141、146-48、165、166、173、176、181、182、184、185、193及194具有在>15-100 nM范围内的PDE V IC_{50} ；
- 10 C. 化合物No. 23、24、29、33、34、39、40、93、94、108、111、112、125、136、144、160及161具有在>10至15 nM范围内的PDE V IC_{50} ；
- D. 化合物No. 21、22、28、36、37、59、66、68、78、79、89、95、99、110、115、132、159、171、172、175、180、183、190及199具有在>5至10 nM范围内的PDE V IC_{50} ；且
- 15 E. 化合物No. 60-65、67、103-07、114、116-19、122-24、142、168-70、177、178、179、186-88、191、197及198具有在最高为5 nM范围内的PDE V IC_{50} 。

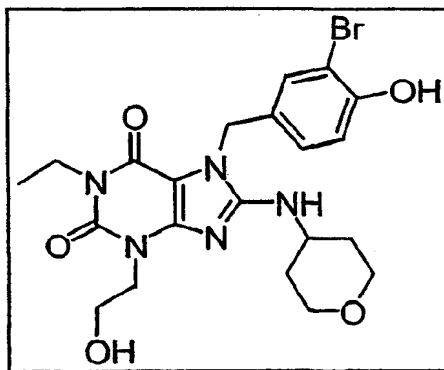
此外，可以进行的另一种测定为PDE VI IC_{50} / PDE V IC_{50} 的比值(表示为“PDE VI/PDE V”)，其为酶选择性的指标 - 比值愈高，则相对于PDE VI酶，化合物抑制PDE V酶的选择性愈高。表II中对化合物(除化合物No. 189、192、195和196外)的测定给出以下数据(所有数字由”约”修饰)：

- 25 F. 化合物No. 1-188、190、191、193、194及197-99具有>0的PDE VI/PDE V比值；
- G. 化合物No. 165及193的PDE VI/PDE V比值在>0至10范围内；
- H. 化合物No. 101、108、136、141、146、148、168、173及194的PDE VI/PDE V比值在>10至25范围内；
- I. 化合物No. 104、125、131-32、137-38、142、144、170、175、177、185及199的PDE VI/PDE V比值在>25至50范围内；
- 30 J. 化合物No. 103、110、111、117、159、166、182及187的PDE VI/PDE V比值在>50至75范围内；

- K. 化合物No. 105、106、147及171的PDE VI/PDE V比值在>75至100范围内；
- L. 化合物No. 112、113、123、124、126、169、172及184的PDE VI/PDE V比值在>100至140范围内；及
- 5 M. 化合物No. 107、114-16、118-22、128、160-61、176、178-81、183、186、188、190、191、197及198具有>140的PDE VI/PDE V比值。

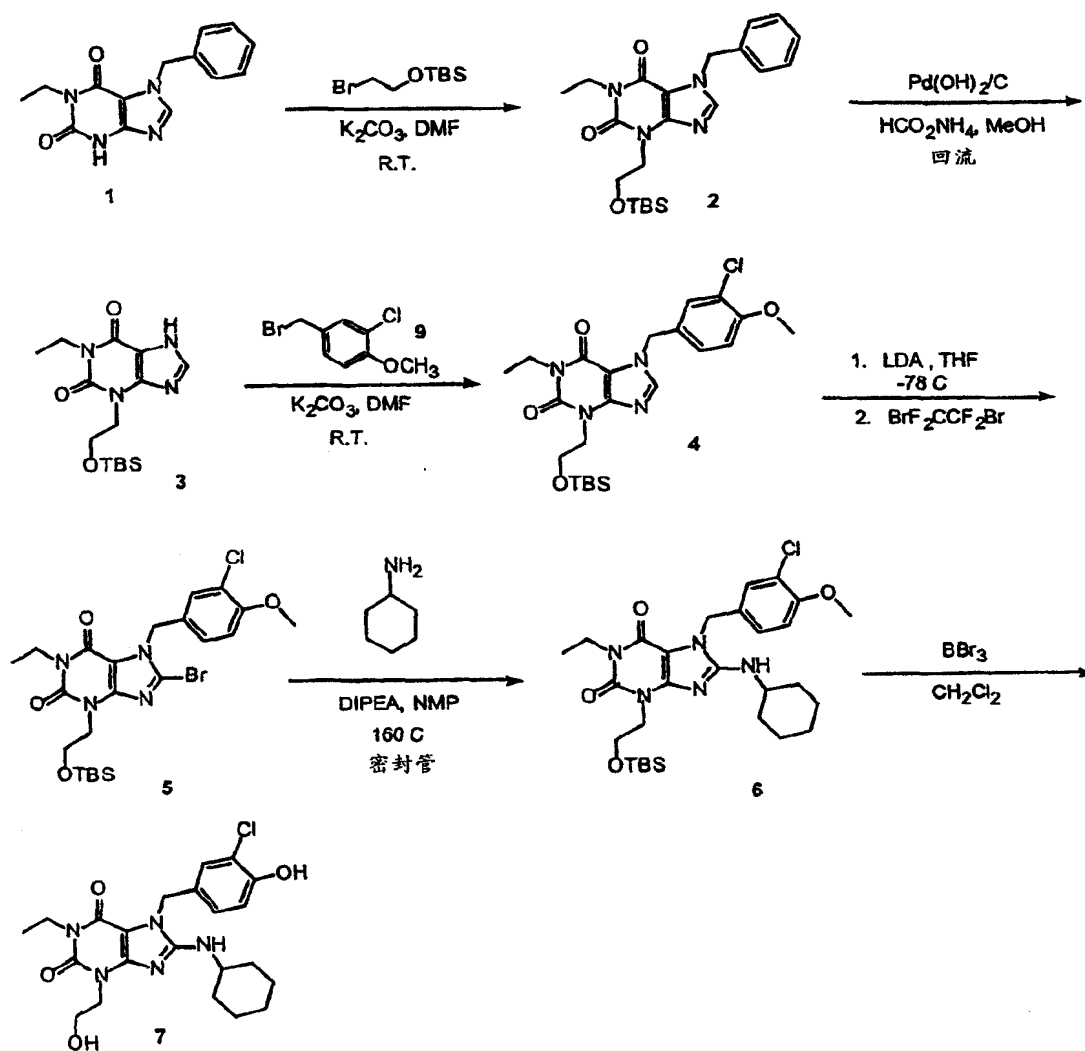
本发明的优选化合物包括在E和/或M类中所发现的那些：化合物No. 60-65、67、103-07、114-24、128、142、160-61、168-70、176-78、
10 179、186、188、191、197和198。本发明的更优选化合物为表II的化合物No. 107、114、116、118、119、122、160、178和186。

本发明的另一个优选化合物具有以下化学结构：



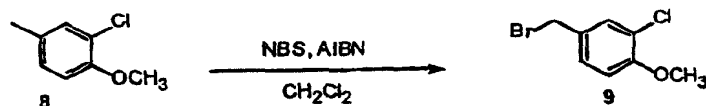
- 15 制备三种优选化合物的特定与一般过程如下(化合物No. 107、114和160)。本领域技术人员可以对这些过程进行明显改进。本发明的其它化合物可按相同路线制备。

表II中化合物No. 107 (7) 的合成



9的制备

5



实验过程：表II的化合物No.107(7)

把1(20.0克, 74.0毫摩尔)在氮气下溶于二甲基甲酰胺(370毫升)中并逐滴加入(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(31.8毫升, 148毫摩尔)。反应在室温下搅拌115小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤数次。有机混合物用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(30/70乙酸乙酯/己烷)提纯生成2(28.1克, 88%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.75 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。HRMS: C₂₂H₃₂N₄O₃Si (M+H) 理论值: 429.2322。实验值: 429.2329。

向2(2.10克, 4.89毫摩尔)的甲醇(375毫升)溶液中, 加入甲酸铵(4.64克, 73.6毫摩尔)和20%碳载氢氧化钡(980毫克)。反应加热回流1.5小时, 然后冷却至室温、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(50/50乙酸乙酯/己烷)提纯生成3(1.26克, 94%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s, 1H), 4.33 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.16 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.78 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。HRMS: C₁₅H₂₆N₄O₃Si (M+H) 理论值: 339.1852。实验值: 339.1864。

向3(970毫克, 2.86毫摩尔)中, 在氮气下加入二甲基甲酰胺(14毫升)、3-氯-4-甲氧基苄基溴(1.72克, 5.70毫摩尔)及碳酸钾(785毫克, 5.70毫摩尔)。反应混合物在室温下搅拌24小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤数次。有机混合物用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(30/70乙酸乙酯/己烷)提纯生成4(1.14克, 81%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.07 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.75 (s, 9H), 0.08

(s, 6H). HRMS: $C_{23}H_{33}ClN_4O_4Si$ (M+H) 理论值: 493.2038. 实验值: 493.2032.

向4 (1.14克, 2.32毫摩尔) 的四氢呋喃 (20毫升) 溶液中, 在氮气下
 5 在 $-78^{\circ}C$ (干冰/丙酮浴) 时加入二异丙基酰胺化锂 (2 M, 在THF/庚烷
 中, 1.7毫升, 3.48毫摩尔). 搅拌30分钟后, 在5分钟期间逐滴加入1, 2-
 二溴四氟乙烷 (0.55毫升, 4.63毫摩尔). 反应在 $-78^{\circ}C$ 搅拌1.5小时,
 然后用饱和碳酸氢钠水溶液终止并升温至室温. 该混合物用二氯甲烷
 萃取、用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩. 经闪蒸层析法 (30/70乙
 10 酸乙酯/己烷) 提纯生成5 (640毫克, 48%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.31
 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 8.8$
 Hz), 5.45 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.07 (q, 2H,
 $J = 7.2$ Hz), 3.92 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.88 (s, 3H), 1.25
 15 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.74 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). HRMS:
 $C_{23}H_{32}BrClN_4O_4Si$ (M+H) 理论值: 571.1143. 实验值: 571.1149.

向5 (320毫克, 0.56毫摩尔) 中, 加入环己胺 (0.25毫升, 2.24毫
 摩尔)、二异丙基乙基胺 (2.8毫升) 及1-甲基-2-吡咯烷酮
 20 (pyrrolidinone) (2.8毫升). 反应混合物在密封管中加热至 $160^{\circ}C$ 下
 18小时, 然后冷却至室温. 加入水, 然后把该混合物用乙酸乙酯萃取
 并用水洗涤数次. 使该有机混合物用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓
 缩. 经闪蒸层析法 (30/70乙酸乙酯/己烷) 提纯生成6 (210毫克, 64%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.13
 25 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 8.8$
 Hz), 5.23 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.05 (q, 2H,
 $J = 7.2$ Hz), 3.93 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 3.89 (s, 3H),
 3.86-3.91 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H),
 1.52-1.64 (m, 3H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, $J =$
 30 7.2 Hz), 1.04-1.22 (m, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).
 HRMS: $C_{29}H_{44}ClN_5O_4Si$ (M+H) 理论值: 590.2937. 实验值:
 590.2929.

- 把6 (191毫克, 0.324毫摩尔) 在氮气下溶于二氯甲烷(4.0毫升) 并在冰浴中冷却至0℃。把三溴化硼(0.14毫升, 1.42毫摩尔) 加入到反应混合物中并升温至室温。1.25小时后, 反应物用二氯甲烷稀释并用水洗涤数次。有机层用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经PTLC (70/30 乙酸乙酯/己烷) 提纯生成7 (表II的化合物No. 107) (122毫克, 74%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.28 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.69 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.16 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.06 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.90-3.98 (m, 3H), 3.62-3.72 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 3H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.06-1.22 (m, 3H). HRMS: C₂₂H₂₈ClN₃O₄ (M+H) 理论值: 462.1908。实验值: 462.1901。

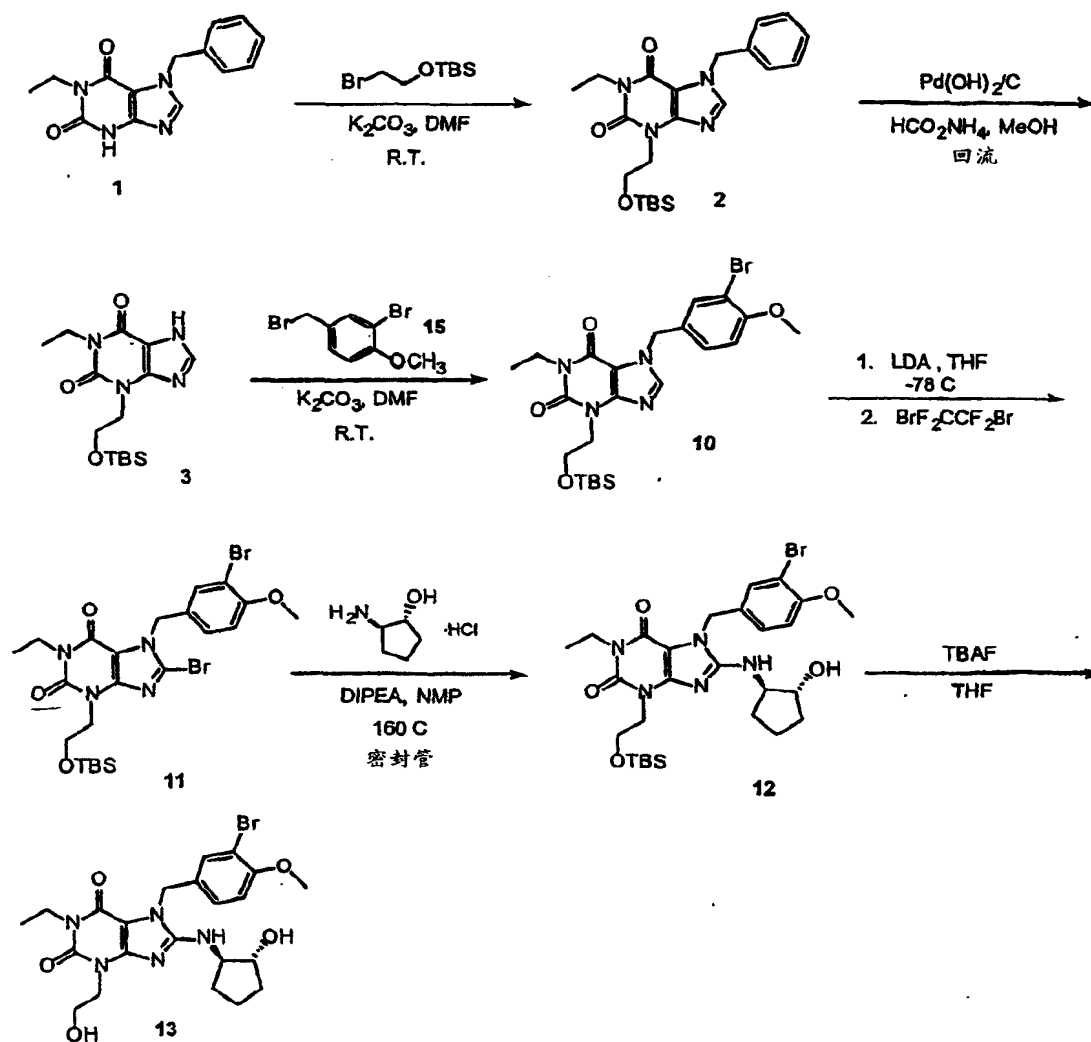
- 把3-氯-4-甲氧基甲苯8 (2.6毫升, 19.2毫摩尔) 溶于二氯甲烷(30毫升) 并加入N-溴琥珀酰亚胺(3.75克, 21.1毫摩尔), 然后加入AIBN(36.0毫克)。该反应物加热回流19小时, 然后冷却至室温并把沉淀物滤出。滤液用二氯甲烷稀释并用0.5摩尔浓度碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用水洗涤。有机混合物用硫酸钠干燥、过滤并在真空下浓缩, 生成9 (4.73克, 82%)。苄基溴用作原料, 而没有进一步提纯。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

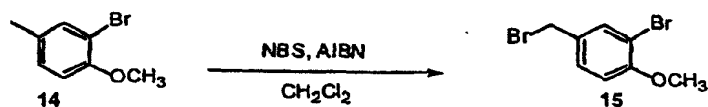
25 表II中化合物No. 107 (7) 的一般合成

- a) 将1与烷基卤化物及碱反应, 形成2;
- b) 将2去苄基化, 形成3;
- c) 将3与苄基卤烷基化, 形成4;
- d) 将4去质子化, 然后加入溴化剂, 形成5;
- e) 溴化的5用胺置换, 形成6; 及
- f) 将6用三溴化硼处理, 经甲硅烷基和甲基酯的裂解, 形成表II的化合物No. 107 (7)。

表II中化合物No. 114 (13) 的合成



15的制备



5

实验过程: 表II的化合物No. 114 (13)

把1 (20.0克, 74.0毫摩尔) 在氮气下溶于二甲基甲酰胺(370毫升) 中并滴加 (2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(31.8毫升, 148毫摩尔)。

反应物在室温下搅拌115小时，然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤数次。有机混合物用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(30/70乙酸乙酯/己烷)提纯生成2(28.1克，88%)。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.75 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$ (M+H) 理论值: 429.2322。实验值: 429.2329。

10 向2(2.10克，4.89毫摩尔)的甲醇(375毫升)溶液中加入甲酸铵(4.64克，73.6毫摩尔)及20%碳载氢氧化钡(980毫克)。反应加热回流1.5小时，然后冷至室温、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(50/50乙酸乙酯/己烷)提纯生成3(1.26克，94%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (s, 1H), 4.33 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.16 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.99 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.78 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$ (M+H) 理论值: 339.1852。实验值: 339.1864。

20 向3(970毫克，2.86毫摩尔)中，在氮气下加入二甲基甲酰胺(25毫升)、3-溴-4-甲氧基苄基溴15(1.62克，5.79毫摩尔)及碳酸钾(800毫克，5.79毫摩尔)。反应混合物在室温下搅拌21小时，然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤数次。有机混合物用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(30/70乙酸乙酯/己烷)提纯生成10(1.55克，100%)。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.40 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.07 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.88 (s, 3H), 1.25 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.75 (s, 9H),
30 0.08 (s, 6H). HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{Si}$ (M+H) 理论值: 537.1533。实验值: 537.1540。

向10(1.50克, 2.80毫摩尔)的四氢呋喃(24毫升)溶液中, 在氮气
下在-78℃(干冰/丙酮浴)加入二异丙基酰胺化锂(2 M (在THF/庚烷
中), 2.2毫升, 4.33毫摩尔)。搅拌30分钟后, 在5分钟期间滴加1,2-
二溴四氟乙烷(0.69毫升, 5.77毫摩尔)。反应物在-78℃搅拌1.25小
5 时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液终止并升温至室温。混合物用二氯甲
烷萃取、用碳酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(30/70
乙酸乙酯/己烷)提纯生成11(600毫克, 34%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.35
(dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.4
10 Hz), 5.45 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.07 (q, 2H,
J = 6.8 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 1.24
(t, 3H, J = 6.8 Hz), 0.73 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。HRMS:
C₂₃H₃₂BrF₂N₄O₄Si (M+H) 理论值: 615.0638。实验值: 615.0633。

15 向11(1.89克, 3.07毫摩尔)中, 加入氨基醇盐酸盐(1.31克, 12.27
毫摩尔)、二异丙基乙基胺(15.4毫升)及1-甲基-2-吡咯烷酮(15.4毫
升)。反应混合物在密封管中加热至160℃下13小时, 然后冷却至室温。
加入水, 然后混合物用乙酸乙酯萃取并用水洗涤数次。有机混合物用
碳酸钾干燥、过滤及在真空下浓缩。经闪蒸层析法(3/97甲醇/二氯甲
20 烷)提纯生成12(1.77克, 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.17
(dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.4
Hz), 5.18-4.34 (m, 3H), 4.00-4.23 (m, 5H), 3.86-3.98 (m,
6H), 3.69-3.79 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.99-2.10 (m,
25 1H), 1.60-1.84 (m, 3H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.24 (t, 3H,
J = 7.2 Hz), 0.75 (s, 9H), 0.07 (d, 6H, J = 4.0 Hz)。
HRMS: C₂₈H₄₃BrN₅O₅Si (M+H) 理论值: 636.2217。实验值:
636.2207。

30 把12(1.77克, 2.78毫摩尔)在氮气下溶于四氢呋喃(28毫升)并滴
加四丁基氟化铵(1摩尔浓度(于THF中), 28毫升)。反应物在室温下
搅拌15小时, 然后用二氯甲烷稀释并用水洗涤数次。有机混合物用碳

酸钾干燥、过滤并在真空下浓缩。经闪蒸层析法(3/97甲醇/二氯甲烷)提纯生成13(表II中化合物No. 114)(760毫克, 52%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.25 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.21-4.27 (m, 3H), 4.06 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.90-3.97 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.60-1.86 (m, 3H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.06-1.22 (m, 3H)。HRMS: C₂₂H₂₈BrN₅O₅ (M+H) 理论值: 522.1352。实验值: 522.1346。

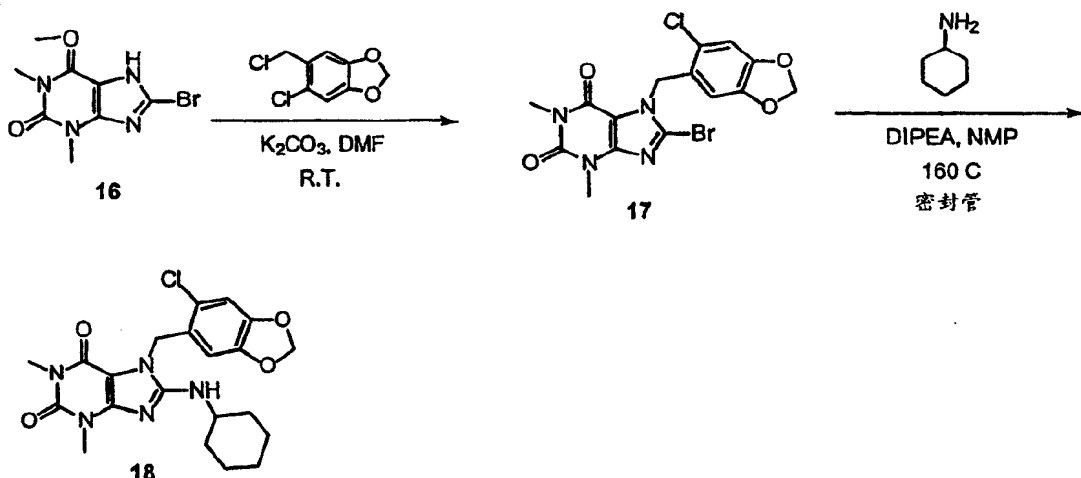
把2-溴-4-甲基苯甲醚14(2.2毫升, 14.9毫摩尔)溶于二氯甲烷(30毫升)中并加入N-溴琥珀酰亚胺(3.75克, 16.4毫摩尔), 然后加入AIBN(26.0毫克)。反应物加热回流19小时, 然后冷却至室温并滤出沉淀物。滤液用二氯甲烷稀释并用0.5摩尔浓度碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用水洗涤。有机混合物用硫酸钠干燥、过滤并在真空下浓缩, 生成15(4.16克, 100%)。苄基溴用作原料, 而不进一步提纯。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 8.4 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

表II中化合物No. 114(13)的一般合成

- a) 将1与烷基卤化物及碱反应, 形成2;
- b) 将2去苄基化, 形成3;
- c) 将3与苄基卤烷基化, 形成10;
- d) 将10去质子化, 接着加入溴化剂, 形成11;
- e) 溴化的11用胺置换, 形成12; 及
- f) 12的甲硅烷基醚裂解, 形成表II的化合物No. 114(13)。

表II中化合物No. 160(18)的合成



实验过程：表II的化合物No. 160(18)

5 向16(150毫克, 0.579毫摩尔)中, 在氮气下加入二甲基甲酰胺(3毫升)、6-氯胡椒基氯(142毫克, 0.694毫摩尔)及碳酸钾(120毫克, 0.868毫摩尔)。反应混合物在室温下搅拌137小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤数次。有机混合物用硫酸镁干燥、过滤并在真空下浓缩。经PTLC(1/1乙酸乙酯/己烷)提纯生成17(84.1毫克, 34%)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{O}_4$ (M+H) 理论值: 426.9809。实验值: 426.9802。

15 向17(72.0毫克, 0.169毫摩尔)中, 加入环己胺(86.7毫克, 0.883毫摩尔)、二异丙基乙基胺(0.8毫升)及1-甲基-2-吡咯烷酮(0.8毫升)。反应混合物在密封管中加热至160℃下17小时, 然后冷却至室温。加入水, 然后混合物用乙酸乙酯萃取并用水洗涤数次。有机混合物用硫酸镁干燥、过滤并在真空下浓缩。经PTLC(1/1乙酸乙酯/己烷)提纯生成表II的化合物No. 160(18)(50.9毫克, 68%)。

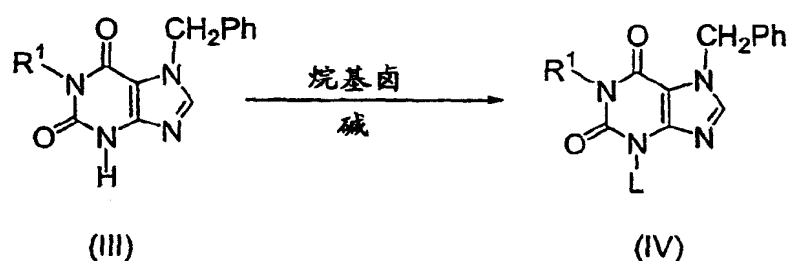
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (s, 1H), 6.815 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.42 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.68–3.79 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.94–2.05 (m, 2H), 1.55–1.74 (m, 3H), 1.25–1.42 (m, 2H), 1.10–1.22

(m, 3H). HRMS: $C_{21}H_{24}ClN_5O_4$ (M+H) 理论值: 444.2400. 实验值: 444.2394.

表II中化合物No. 160(18)的一般合成

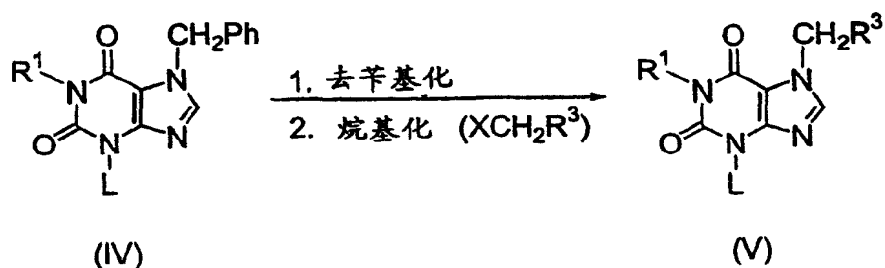
- 5 a) 将16与苄基卤烷基化, 形成17; 及
b) 溴化的17用胺置换, 形成表II中的化合物No. 160(18).
因此, 本发明包括一种制备具有式(I)的化合物的方法, 包括:
(i) 将具有式(III)的化合物与烷基卤在碱存在下反应, 形成具有式(IV)的化合物:

10



其中,

- (a) R^1 为氢或支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{1-15} 烷基; 支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 烯基;
15 支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的 C_{2-15} 炔基; 有或没有有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基; 有或没有有一个或多个取代基的芳基烷基; 有或没有有一个或多个取代基的芳基; 有或没有有一个或多个取代基的杂芳基; $-OR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)N(R^5)_2$, 其中 R^5 为氢或支链或直链、有或没有有一个或多个取代基的烃基;
20 (b) L为 R^2 或保护形式的 R^2 ; 且
(c) Ph为苯基;
(ii) 将具有式(IV)的化合物去苄基化, 然后用烷基卤 XCH_2R^3 烷基化, 形成具有式(V)的化合物:



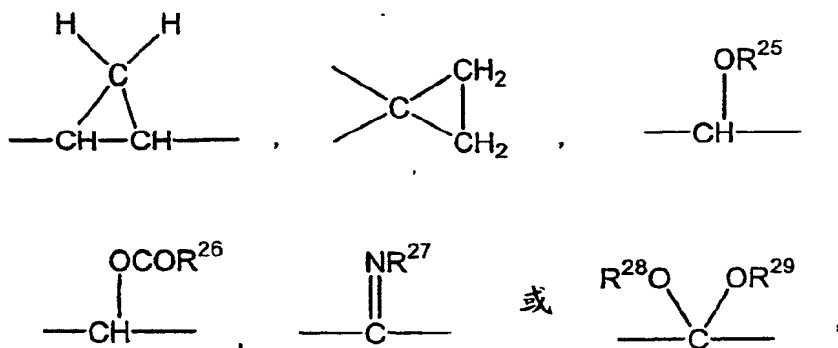
其中,

X为卤素原子(例如氯或溴原子)且

5

R^3 为有或没有有一个或多个取代基的芳基;有或没有有一个或多个取代基的杂芳基;或稠合成5或6元芳环的有或没有一或多个取代基的杂环基,具有1-3个杂原子;其限制条件是 R^3 不是用-Y-芳基在其对位上取代的芳基,其中Y为碳-碳单键、-CO-、-O-、-S-、-N(R^{21})-、-CON(R^{22})-、-N(R^{22})CO-、-OCH₂-、-CH₂O-、-SCH₂-、-CH₂S-、-NHC(R^{23})(R^{24})-、-NR²³SO₂-、-SO₂NR²³-、-C(R^{23})(R^{24})NH-、-CH=CH-、-CF=CF-、-CH=CF-、-CF=CH-、-CH₂CH₂-、-CF₂CF₂-、

10



15

其中,

R^{21} 为氢或-CO(C_{1-4} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、烯丙基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{22} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{23} 为氢或 C_{1-5} 烷基、芳基或-CH₂-芳基;

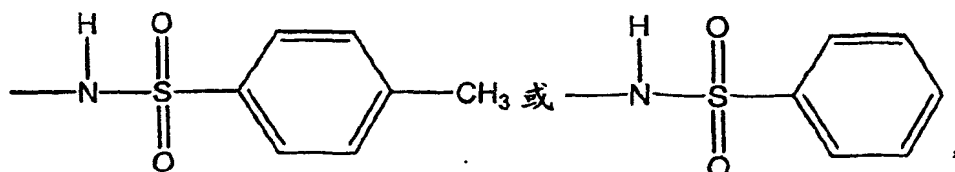
R^{24} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{25} 为氢或 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 全氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{26} 为氢或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或苄基;

R^{27} 为 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCSNH_2$ 、

5



且

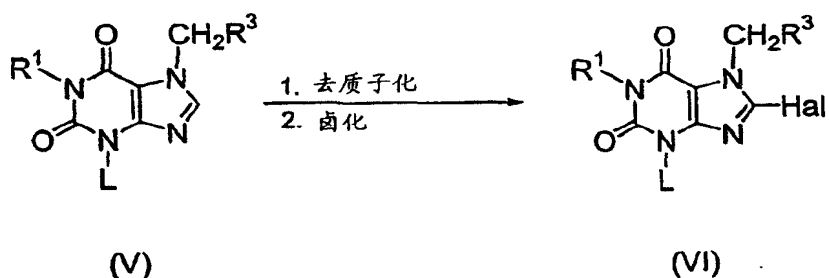
R^{28} 和 R^{29} 彼此独立, 各为 C_{1-4} 烷基、或 R^{28} 和 R^{29} 彼此在一起为 $-(CH_2)_q-$ 基, 其中 q 为 2 或 3;

10

其中, R^{21} 至 R^{29} 任选用以上对一个或多个取代基定义的任何基取代; 且

(iii) 将具有式 (V) 的化合物去质子化, 然后卤化形成具有式 (VI) 的化合物:

15

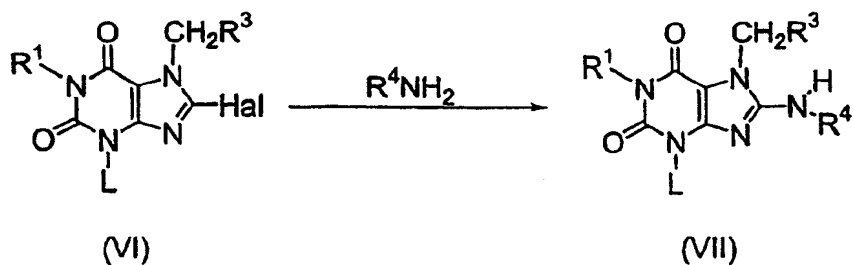


其中,

Hal 为卤素原子;

(iv) 将具有式 (VI) 的化合物与具有式 $R'NH_2$ 的胺反应, 形成具有式 (VII) 的化合物:

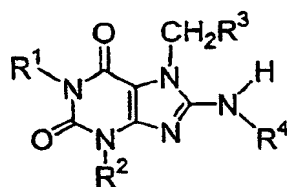
20



其中，

R^4 为有或没有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烷基；有或没有一个或多个取代基的 C_{3-15} 环烯基；或有或没有一个或多个取代基的3-15元的杂环烷基；和

(v) 当L为保护形式的 R^2 时，在具有式(VII)的化合物上除去L的保护部分，形成具有式(I)的化合物：



(I)

其中，

R^2 限定为与以上 R^1 相同，其限制条件是至少 R^1 和 R^2 之一不是氢；

其中，一个或多个取代基限定为与对上式(I)的一个或多个取代基所限定的相同。

可药用剂型

本发明化合物可由多种途径施用于人或其它哺乳动物，包括口服剂型及注射（静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下等）。利用以下定义的合适的药用赋形剂，本领域技术人员可以容易地配制含有本发明化合物

的多种其它剂型。为患者顺应性考虑，口服剂型通常是最优选的。

通过操控以下的任一项或多项，本领域技术人员可以满意地控制全身性传送率：

- (a) 适当的活性组分；
- 5 (b) 可药用赋形剂，只要变化不干扰选定的特定活性组分的活性；
- (c) 赋形剂的种类，及赋形剂相关的希望厚度与渗透性(溶胀性质)；
- (d) 赋形剂的时间依赖条件；
- 10 (e) 粒化活性组分的粒度；及
- (f) 赋形剂的pH-依赖条件。

可药用赋形剂包括香味剂、药物级染料或颜料、溶剂、共溶剂、缓冲系统、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、粘稠剂、填充剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、结合剂及树脂。

- 15 可以使用传统香味剂，如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., 第1288-1300页(1990)中所描述的那些，其在此全文引入作为参考。本发明的药物组合物通常含有约0-2%的香味剂。

- 20 也可以使用传统染料和/或颜料，如在药物赋形剂手册，由美国药物协会及英国药物学会(Handbook of Pharmaceutical Excipients, by the American Pharmaceutical association & the Pharmaceutical Society of Great Britain), 81-90页(1986)中所述的那些，其在此全文引入作为参考。本发明的药物组合物通常含有约0-2%染料和/或颜料。

- 25 本发明的药物组合物通常含有约0.1-99.9%的溶剂。优选的溶剂为水。优选的共溶剂包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等。本发明的药物组合物可包括约0-50%共溶剂。

- 30 优选的缓冲系统包括乙酸、硼酸、碳酸、磷酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乙酸、苯甲酸、乳酸、甘油酸、葡萄糖酸、戊二酸和谷氨酸，及其钠、钾和铵盐。特别优选的缓冲剂为磷酸、酒石酸、柠檬酸和乙酸及其盐。本发明的药物组合物通常含有约0-5%的缓冲剂。

优选的表面活性剂包括聚氧化乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯单烷基醚、蔗糖单酯及羊毛脂酯和醚、烷基硫酸盐及脂肪酸的钠、钾和铵盐。本发明的药物组合物通常含有约0-2%的表面活性剂。

5 优选的防腐剂包括苯酚、对羟基苯甲酸的烷基酯、邻苯基酚苯甲酸及其盐、硼酸及其盐、山梨酸及其盐、氯丁醇、苯甲醇、乙基汞硫代水杨酸钠、苯基汞乙酸盐和硝酸盐、硝甲酚汞、苯甲炔铵氯化物、氯化鲸蜡基吡啶鎓、对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯。特别优选的防腐剂为苯甲酸盐、氯化鲸蜡基吡啶鎓、对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯。本发明的药物组合物通常含有约0-2%的防腐剂。

10 优选的甜味剂包括蔗糖、葡萄糖、糖精、山梨糖醇、甘露糖醇及天冬酰苯丙氨酸甲酯。特别优选的甜味剂为蔗糖和糖精。本发明的药物组合物通常包括约0-5%的甜味剂。

优选的粘稠剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基-甲基纤维素、羟丙基纤维素、褐藻酸钠、卡波姆(carbomer)、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯树胶、瓜尔胶、黄原胶及黄蓍胶。特别优选的粘稠剂为甲基纤维素、卡波姆、黄原胶、瓜尔胶、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠及硅酸铝镁。本发明的药物组合物通常包括约0-5%的粘稠剂。

15

优选的填充剂包括乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、三代磷酸钙、二代磷酸钙、可压缩糖、淀粉、硫酸钙、右旋和微晶纤维素。本发明的药物组合物通常含有约0-75%的填充剂。

20

优选的润滑剂/助流剂包括硬脂酸镁、硬脂酸及滑石。本发明的药物组合物通常包括约0-7%，优选约1-5%润滑剂/助流剂。

优选的崩解剂包括淀粉、淀粉乙醇酸钠、聚乙烯聚吡咯烷酮和croscarmellose钠及微晶纤维素。本发明的药物组合物通常包括约0-20%，优选约4-15%的崩解剂。

25

优选的结合剂包括阿拉伯胶、黄蓍胶、羟丙基纤维素、预糊化淀粉、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基-甲基纤维素、甲基纤维素、糖溶液如蔗糖和山梨糖醇，以及乙基纤维素。本发明的药物组合物通常包括约0-12%，优选约1-10%的结合剂。

30 熟练调配师已知的附加剂可与本发明化合物混合，以产生单一剂型。可替代地，附加剂可以作为多剂型的一部分分开地施用于哺乳动物。

为了制备含有本发明化合物的药物组合物，惰性的可药用载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、分散粒、胶囊、囊剂及栓剂。粉剂和片剂可包括约5-95重量%的活性组份。合适的固体载体在本领域中是已知的，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖和乳糖。

5 片剂、粉剂、囊剂及胶囊可作为适合口服施用的固体剂型。可药用载体的实例及制备不同组合物的方法可见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co. (1990) (莱明顿氏药物科学, 18版, 马克出版公司(1990)), 其在此全文引入作为参考。

10 液体剂型制剂包括溶液、悬浮液及乳液。一般液体形式制剂包括供胃肠外注射的水及水-丙二醇溶液，或添加甜味剂和浑浊剂供口服溶液、悬浮液及乳化液。液体形式制剂也可包括鼻内施用的溶液。

适合吸入的气雾剂包括溶液和粉末状固体，其可与可药用载体组合，如惰性的压缩气体(例如氮气)。

15 还包括的是固体形式制剂，其可紧接在使用前转换成液体形式制剂供口服或胃肠外施用。这样的液体形式包括溶液、悬浮液及乳液。

本发明化合物也可经皮肤给药。经皮肤给药的组合物可为霜剂、洗剂、气雾剂和乳液的形式，并且可包括在基质或贮藏型的皮肤贴片内，如本领域中传统上用于此目的的。

20 服用本发明化合物的优选方式为口服。优选地，药物制剂是单位剂型的。在这样的剂型中，制剂细分为合适大小的单位剂量，其含有适当活性成分量，例如达到希望目的的有效量。

根据特定用途，单位剂量制剂中的活性成份(化合物)量可在约0.01-4,000毫克内变化或调整，优选约0.02-1,000毫克，更优选约
25 0.3-500毫克，最优选约0.04-250毫克。口服的典型推荐日剂量可以为约0.02-2,000毫克/天，分2-4个剂量。为方便起见，总日剂量可分成数份并在一天中需要时分批施用。典型地，本发明药物组合物将以每天约1-5次施用，或可替代地连续灌注。如此施用可作为慢性或急性治疗。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成份量，将根据治疗的
30 主体及特殊的施用方式而变化。典型的制剂将含有约5-95%的活性化合物(w/w)。优选地，这样的制剂将含有约20-80重量%的活性化合物。

与本发明化合物联合采用的可药用载体按足以提供实际大小与剂

量关系的浓度下使用。可药用载体，在总量上可占本发明药物组合物的约0.1-99.9重量%，优选约20-80重量%。

在改进患者病状时，本发明化合物、组合物或混合物的维持剂量可在需要时施用。其后，施用剂量或频度或两者可根据症状而降低至保持改进病状的量。当症状已减轻至希望水平时，治疗应停止。然而，在疾病症状再发时需要在长期的基础上间歇治疗。

任何特殊患者的特定剂量及治疗方案可以变化并取决于多种因素，包括采用的特定化合物的活性、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、施用时间、排出率、特定药物组合、要治疗症状的严重性和过程、患者对要治疗症状的态度及治疗医师的判断。对特定情形而决定的适当剂量方案是在本领域技术范围内的。施用本发明化合物或其可药用盐的量及频度可根据临床医生基于以上引用的因素的判断而调节。正如本领域技术人员将会理解的，可能需要低于或高于以上引用的剂量。

例如，常见的情况是适当剂量水平基于患者的体重。例如，每天约0.01至100毫克/公斤体重，优选每天约0.5至75毫克/公斤体重，更优选每天约1至50毫克/公斤体重的本文所述的本发明化合物、组合物及其盐的剂量水平在医疗上用于治疗多种生物障碍，特别是男性和女性性功能不良。两个不同重量的患者之间，较高剂量将用于较重患者，而其它方面则相同。

本发明化合物可以理解为提供有效治疗(男性)勃起功能不良，包括在施用时的合理勃起时间及施用后的合理持续时间。例如，在治疗勃起功能不良中，本发明化合物的剂量可在性活动进行前约1小时服用。特定的剂量将在其施用约30分钟内起作用。理想的剂量将在其施用约15分钟内影响患者。然而食物、饮食、预存在状态、酒精和其它全身性状态会延长在本发明药物施用后其起作用的时间延迟，可以理解，与性刺激组合的最佳剂量将产生在合理时间量内的有效药物治疗及合理的时间。

本发明化合物可以未溶剂化和溶剂化形式存在，包括水合形式。通常，具有可药用溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式与用于本发明目的的未溶剂化形式等效。

本发明化合物可与有机和无机酸形成可药用盐。用于盐形成的合

适酸的实例为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸及本领域技术人员熟知的其它无机酸和羧酸。盐类通过使游离碱形式与足够量的希望的酸接触，以传统方式产生盐而制备。游离碱形式可通过用合适的稀碱水溶液处理盐而再生，稀碱水溶液如稀氢氧化钠、碳酸钾、氯或碳酸氢钠水溶液。游离碱形式在一些物理性质上可以与其各种盐形式略有不同，如在极性溶剂中的溶解度，但盐类与为本发明目的的其各自的游离碱形式等效。

本发明包括具有式(I)或(II)的化合物，制备本发明化合物的方法，由至少一种本发明化合物和至少一种可药用载体制备药物组合物的方法，及使用一种或多种本发明化合物以治疗多种障碍、症状和疾病的方法。

本发明化合物和其可药用盐及中性组合物可与可药用载体调配在一起。所得的组合物可施用至哺乳动物体内，如男性或女性，以治疗多种障碍、症状和疾病。例如，本发明化合物及组合物可用来治疗泌尿生殖器系统的疾病，特别是男性勃起功能不良(例如阳痿)及女性性功能不良。男性勃起功能不良可定义为男性不足以获得和/或持续勃起而与其伴侣性交。在治疗勃起功能不良中，可以相信本发明的式(I)和(II)的PDE V抑制剂是有益的治疗药剂，因为其在人体内升高cGMP量。此作用促进海绵体平滑肌松弛，其提供其中增加的血流并导致勃起。这使得本发明化合物特别有用于治疗阳痿及由cGMP量所影响的其它类型疾病。

因此，本发明的另一方面是在需要此种治疗的哺乳动物中治疗勃起功能不良的方法，包括对哺乳动物以足以改善和/或降低一种或多种与勃起功能不良有关的症状的有效量施用至少一种具有式(I)和(II)的化合物或其药物组合物，使该哺乳动物可以与另一个哺乳动物完成性交。

1998年介绍第一颗药丸以治疗阳痿，Viagra®目前为最经常处方的药品以治疗生理上所致的勃起功能不良(“ED”)。然而，一些患者在服用Viagra®时会经历不希望的副作用。例如，使用Viagra®对规律或间歇使用有机硝酸盐的患者是禁忌的。Physicians' Desk Reference®，55版，2534-37页(2001)。Viagra®与硝酸盐的合并会

造成低血压事件或忽然降低血压至危险水平，其会导致心脏病发作。同上。因此，需要使用硝酸盐药物的有心脏病的男性，不应使用 Viagra®。同上。还已经报道，Viagra®会通过损害患者的颜色辨别力(蓝/绿)，引起“蓝晕”光视觉改变导致视觉副作用。同上。此副作用
5 假定是因为抑制PDE VI同功酶(发现于视网膜中)。同上。

本发明化合物的优点是其可与其它类型PDE同功酶，如PDE VI同功酶相比较，对PDE V同功酶特别是选择性的。可以认为这种增加的选择性将改善与使用Viagra®有关的副作用。特别地，本发明化合物的高度选择性应该降低，甚至可防止“蓝晕”光视觉改变的发生。可以认为
10 相对于PDE VI同功酶(发现于视网膜中)，抑制PDE V同功酶(发现于阴茎中)的同功酶选择性增加是排除“蓝晕”视觉副作用的原因。

此外，在大鼠中，代表性的本发明化合物不会有害地与硝酸盐药物反应。对于所有本发明化合物应用于全部哺乳动物，包括人类，可以认为同样的没有有害的交互作用。与硝酸盐药物的有害反应可能是
15 危险且致命的。有害反应包括会使身体生理功能受害或者降低的任何反应。更具体地，在对患者组合治疗的情况下，包括与PDE V抑制剂组合对患者施用硝酸盐供给剂，有害的硝酸盐反应是一种其中患者血压比单独施用任一种药剂更显著下降的反应。

该特征对患有勃起功能不良和用硝酸盐供给药物治疗的心血管或其它疾病的许多患者开辟了一种治疗勃起功能不良的方法。由于基因或一些其它类型的伤害或疾病，如神经伤害、脊椎伤害、糖尿病等，需要双重(或多重)治疗的患有两种或多种不同疾病的患者，可能先天患有一种或两种疾病，或后来发展出一种或两种疾病。因此，本发明的另一个实施方案是治疗患有以下两种疾病的患者：(1)勃起功能不良
20 和(2)至少一种可用硝酸盐供体药物治疗的病状，本发明治疗包括一种组合疗法，包括对哺乳动物施用至少一种本发明化合物或其药物组合物和至少一种硝酸盐供体化合物或其药物组合物。患有勃起功能不良并需要硝酸盐供体药物的患者可依次、一起和/或同时治疗两种病症。组合疗法可分别以任何形式，优选口服或贴片配药使用，或可经调配
25 在一起成为单一的组合配药。

本发明化合物可单独采用或与其它药剂组合，特别是其它类型的PDE抑制剂(特别是cGMP PDE V抑制剂)、前列腺素、 α -肾上腺素能受

体、多巴胺受体激动剂、黑皮质素受体激动剂、内皮素受体拮抗剂、内皮素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、中性金属内肽酶抑制剂、肾活素抑制剂、血清素5-HT_{2c}受体激动剂、伤害素受体激动剂、 ρ -激酶抑制剂、钾通道调节剂和多药物抗性蛋白质5的抑制剂。

可与本发明化合物一起组合使用的医疗药剂实例如下：PDE V抑制剂，如夕登那非柠檬酸盐(Viagra[®], Pfizer, 康乃迪克州, 美国)、Vardenafil[™](乏登那非[™])(贝尔, 德国)及IC-351(Cialis[™], Lilly-ICOS, 华盛顿和印第安纳, 美国); 前列腺素, 如类前列腺素E₁; α -肾上腺素能促效剂, 如苯托胺甲磺酸盐; 多巴胺受体促效剂, 如阿朴吗啡; 血管紧张素II拮抗剂, 如洛沙塔(losartan)、尔贝沙塔(irbesartan)、瓦沙塔(valsartan)和坎地沙塔(candesartan); 及ET_A拮抗剂, 如玻山塔(bosentan)和ABT-627。

应当理解, 可以进行其它组合而保持在本发明的范围内。虽然一种或多种本发明化合物可用于单疗法的应用, 以治疗勃起功能不良, 但是, 它们也可用于组合疗法, 其中本发明化合物与一种或多种可用于治疗勃起功能不良和/或其它类型的障碍、症状及疾病的其它药物化合物组合。

如上所讨论的, 因为其cGMP-PDE V抑制活性, 本发明化合物可用于治疗泌尿生殖器障碍, 特别是男性和女性性功能不良。其它生理障碍、症状及疾病也可获益于cGMP-PDE V抑制。更具体地, 本发明化合物、其盐及衍生物可用来治疗心血管和脑血管疾病、心绞痛、高血压、血管成形术后的再狭窄、动脉内膜切除、移植模导入、周围血管疾病、脑中风、呼吸道障碍, 如可逆气道阻塞、慢性哮喘和支气管炎、与特异性有关的过敏性障碍, 如荨麻疹、湿疹和鼻炎、肺高血压、局部心缺血疾病、受损葡萄糖耐性、糖尿病和有关并发症、胰岛素抗性综合症、高血糖症、多囊卵巢综合症、肾小球症、肾功能不良、肾炎、管间质疾病、自免疫疾病、青光眼、肠动性障碍、恶病质及癌症。

本发明的另一方面是提供一种成套药物, 包括在单一包装中的分开容器, 其中本发明的药物化合物、组合物和/或其盐与可药用载体组合, 以治疗其中cGMP-PDE V抑制起作用的障碍、症状及疾病。

应当理解, 可以进行其它组合而保持在本发明的范围内。虽然一

种或多种本发明化合物可用于单疗法的应用，以治疗勃起功能不良，其也可用于组合疗法，其中本发明化合物与一种或多种用于治疗勃起功能不良和/或其它类型的障碍、症状及疾病的其它药物化合物组合物。

- 5 如上所讨论的，因为其cGMP-PDE V抑制活性，本发明化合物用于治疗泌尿生殖器障碍，特别是男性和女性性功能不良。其它生理障碍、症状及疾病也可获益于cGMP-PDE V抑制。更具体地，本发明化合物、其盐及衍生物可用以治疗心血管和脑血管疾病、狭心症、高血压、血管成形术后的再狭窄、动脉内膜切除、移植模导入、周围血管疾病、
- 10 脑中风、呼吸道障碍，如可逆气道阻塞、慢性哮喘和支气管炎、与特异性有关的过敏性障碍，如荨麻疹、湿疹和鼻炎、肺高血压、局部心缺血疾病、受损葡萄糖耐性、糖尿病和有关并发症、胰岛素抗性综合症、高血糖症、多囊卵巢综合症、肾小球症、肾功能不良、肾炎、管间质疾病、自免疫疾病、青光眼、肠动性障碍、恶病质及癌症。

- 15 本发明的另一方面是提供一种成套药物，包括在单一包装中的分开容器，其中本发明的药物化合物、组合物和/或其盐与可药用载剂组合，以治疗其中cGMP-PDE V抑制的障碍、症状及疾病。

以上说明不欲在详述本发明的全部改进和变化。本领域技术人员应当理解，可以对上述实施方案进行变化，而不脱离本发明的概念。

- 20 所以，应当理解，本发明不限于上述的特定实施方案，而是意在涵盖在本发明精神与范围内由以下权利要求的语言所限定的改进。