

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02819581.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 15 日

[11] 公开号 CN 1863803A

[22] 申请日 2002.9.5 [21] 申请号 02819581.7

[30] 优先权

[32] 2001.10.4 [33] DE [31] 10148883.1

[86] 国际申请 PCT/EP2002/009935 2002.9.5

[87] 国际公布 WO2003/031447 德 2003.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.2

[71] 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·-M·埃根维勒 M·鲍姆加斯

P·舍林 N·贝尔

M·克里斯塔德勒

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

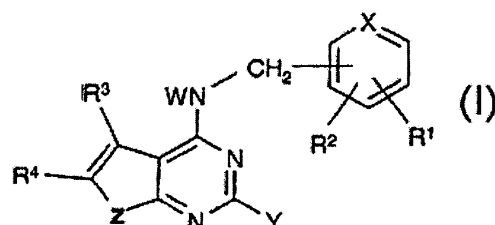
权利要求书 11 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

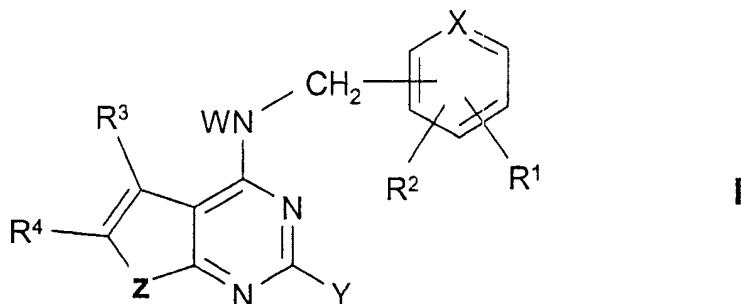
嘧啶衍生物

[57] 摘要

式(I)的嘧啶衍生物和其生理上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W、X、Y和Z如权利要求1中所定义,对磷酸二酯酶V表现出抑制作用,可以用于治疗心血管系统疾病、处理和/或治疗性功能失调。



1. 式 I 的化合物



其中

R^1 和 R^2

R^1 和 R^2

R^3 和 R^4

R^3 和 R^4

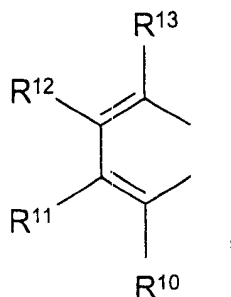
彼此相互独立地是 H、A、OH、OA 或 Hal,

一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$,

彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,

一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、或

或



W

X

Y

Z

A'

A''

R^5

是 H 或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基,

是 CH 或 N,

是 $(CH_2)_q-R^7$, 或 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个是未取代的或被 $(CH_2)_nR^{20}$ 单取代的,

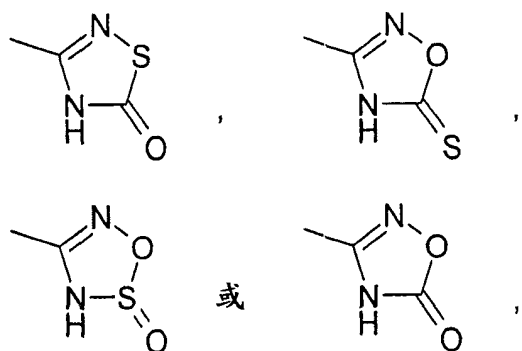
是 O、NH 或 NA',

是具有 1-6 个碳原子的烷基、 $-CHAr$ 或 $-CHAr-A''$,

是具有 1-6 个碳原子的烷基,

是具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个或两个 CH_2 基团可以被 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $CO-$ 、-

- S-、-SO-、SO₂-、-NH-或-NA-代替，
- R⁶ 是具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基，
- R⁷ 是饱和或不饱和的具有 1-4 个 N、O 或 S 原子的 5-7 元杂环基，其是未取代的或者被 R²⁰、A、Hal 或 CF₃ 单取代、二取代或三取代的，
- R⁹ 是 Ar 或 (CH₂)_k-Ar，
- R¹⁰、R¹¹、
R¹² 和 R¹³ 彼此相互独立地是 H、A、Hal、OA、OH、NH₂、NHA、NA₂ 或 R²⁰，
- R²⁰ 是 -COOH、-COOA、-CONH₂、-CONHA、-CONA₂、-CN、四唑-5-基、-S(O)_mA、-S(O)_mNH₂ 或 -S(O)_mOH，



- A 是具有 1-6 个碳原子的烷基或链烯基，其中 1-7 个 H 可以被 F 代替，
- Ar 是未取代的或被 Hal、A、OA、OH、SO₂NH₂、SO₂NHA、SO₂NA₂ 或 CN 单取代、二取代或三取代的苯基，
- Hal 是 F、Cl、Br 或 I，
- k 和 q 彼此相互独立地是 0、1、2、3 或 4，
- m 是 1 或 2，和
- n 是 0、1、2 或 3，

和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物。

2. 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，其中 X 是 CH。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

R^9 是未取代或被 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 CONA_2 、 CONHA 、 CN 、 NHSO_2A 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{A})_2$ 或 SO_2A 单取代或二取代的苯基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

Y 是苯基、1-哌啶基、哌嗪基或环己基, 其中每个基团被 COOH 、 COOA 或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 单取代或二取代。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H 、 A 、 OA 或 Hal ,

R^1 和 R^2 一起是 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

Y 是苯基、1-哌啶基、哌嗪基或环己基, 其中每个基团被 COOH 、 COOA 或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 单取代或二取代。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,

R^1 和 R^2 彼此相互独立地是 H 、 OA 或 Hal ,

R^1 和 R^2 一起是含 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 的亚烷基,

Y 是苯基、1-哌啶基、哌嗪基或环己基, 其中每个基团被 COOH 、 COOA 或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 单取代或二取代。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

Y 是环戊基亚甲基、环己基亚甲基、环己基亚乙基、环己基亚丙基或环己基亚丁基, 其中每个基团被 COOH 或 COOA 单取代。

8. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

Y 是 R^5 或 R^6 , 其中每个基团被 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 CONA_2 、 CONHA 或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 取代。

9. 权利要求 1 或 2 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基,
 R^9 是苯基或苄基,
n 是 0 或 1,
 R^{20} 是 $COOH$ 、 $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONA_2$ 、 $CONHA$ 或 $-S(O)_mA$ 。

10. 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

X 是 CH ,
Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基,
 R^9 是苯基或苄基,
n 是 0 或 1,
 R^{20} 是 $COOH$ 或 $COOA$ 。

11. 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

X 是 CH ,
Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
Z 是 NH 或 NHA' ,
 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基,
 R^9 是苯基或苄基,
n 是 0 或 1,
 R^{20} 是 $COOH$ 或 $COOA$ 。

12. 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

X 是 CH ,
Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
Z 是 O ,
 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基,
 R^9 是苯基或苄基,

n 是 0 或 1,
 R^{20} 是 COOH 或 COOA。

13. 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

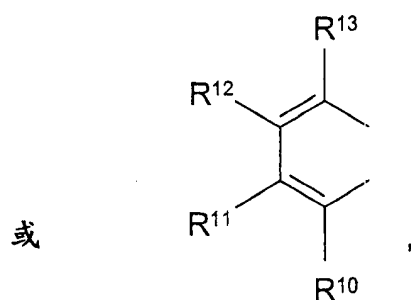
X 是 CH,
 Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
 Z 是 NH 或 NHA',
 R^3 和 R^4 一起是具有 3-4 个碳原子的亚烷基,
 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基,
 R^9 是苯基或苄基,
 n 是 0 或 1,
 R^{20} 是 COOH 或 COOA。

14. 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

X 是 CH,
 Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
 Z 是 O,
 R^3 和 R^4 一起是具有 3-4 个碳原子的亚烷基,
 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基,
 R^9 是苯基或苄基,
 n 是 0 或 1,
 R^{20} 是 COOH 或 COOA。

15 权利要求 1 的化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物, 其中

R^1 和 R^2 彼此相互独立地是 H、A、OH、OA 或 Hal,
 或者 R^1 和 R^2 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,
 或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、或



- W 是 H,
- X 是 CH 或 N,
- Y 是 $(CH_2)_q-R^7$ 、 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
- Z 是 O、NH 或 NA' ,
- A' 是具有 1-6 个碳原子的烷基、 $-CHAr$ 或 $-CHAr-A''$,
- A'' 是具有 1-6 个碳原子的烷基,
- R^5 是具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基,
- R^6 是具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,
- R^7 是饱和或不饱和的、具有 1-2 个 N 原子的 5-7 元杂环基, 其未取代或被 R^{20} 、A、Hal 或 CF_3 单取代,
- R^9 是 Ar 或 $(CH_2)_k-Ar$,
- R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H,
- R^{20} 是 $COOH$ 、 $COOA$ 或 $-S(O)_mA$,
- A 是具有 1-6 个碳原子的烷基, 其中 1-7 个 H 原子可以被 F 代替,
- Ar 是苯基,
- Hal 是 F、Cl、Br 或 I,
- k 和 q 彼此相互独立地是 0、1、2、3 或 4,
- m 是 1 或 2, 和
- n 是 0、1、2 或 3。

16. 权利要求1的式I化合物和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-

1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸,

4-[4-苄基氨基-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸,

4-[4-苄基氨基-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸,

4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸,

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸,

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸,

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸,

4-(4-苄基氨基-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)苯甲酸,

4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸,

4-{4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧

啉-2-基]丁酸,

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]咪啉-2-基]丁酸,

1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]咪啉-2-基甲基]哌啶-4-羧酸,

1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]咪啉-2-基甲基]哌嗪,

1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]咪啉-2-基甲基]-4-甲基磺酰基哌嗪,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-乙基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-乙基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,

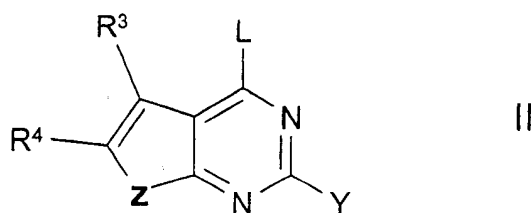
5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]戊酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-苄基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-异丙基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸。

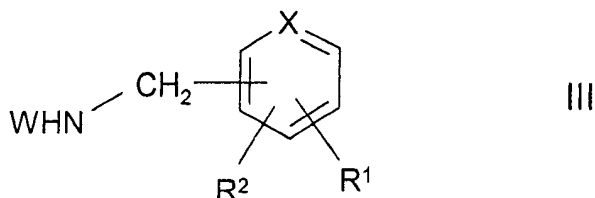
17. 一种制备权利要求 1 的式 I 化合物及其盐的方法, 其特征在于

b) 式 II 的化合物



其中

Y、Z、R¹和 R² 如权利要求 1 中定义，和
L 是 Cl、Br、OH、SCH₃ 或反应性酯化的 OH 基团，
和式 III 的化合物反应



其中

X、W、R¹和 R² 如权利要求 1 中定义，
或

b) 例如通过水解，将酯基转变为COOH或将COOH基转变为酰胺基或
氰基，将式I化合物中的一个X基团转变为另一个X基团，和/或将式I的
一种化合物转变为它的一种盐。

18. 权利要求1至16的一种或多种式I的化合物作为磷酸二酯酶V
的抑制剂。

19. 一种药物，包含至少一种权利要求 1 至 16 的式 I 化合物和/
或其药学上可接受的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比
例混合的混合物，以及如果需要，还包含赋形剂和辅助剂。

20. 一种或多种权利要求1至16和/或其生理上可接受的盐和溶剂
化物在制备用于治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰
竭、动脉粥样硬化、经心脏血管循环降低的病症、外周血管病、中风、
支气管炎、过敏性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、应激性肠
综合症、肿瘤、肾功能不足、肝坏死、女性性障碍、炎症、骨质疏松
症，还适用于治疗malign hypertonia、phaeochromocytoma(儿茶酚胺引
起的肾上腺皮质肿瘤)、外围血管(阻塞)疾病、血管疾病、血小板缺乏、

ulcus pepticum(良性肠溃疡)、蠕动引起的运动失调、经皮冠状动脉成形术、颈动脉血管成形术、冠状动脉架桥术后的术后狭窄症、失兆阵痛和良性前列腺增生的药物种的应用。

21. 一种或多种权利要求1至16和/或其生理上可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗心血管系统疾病和处理和/或治疗性功能失调的药物中的应用。

22. 一种药物, 包含至少一种根据一项或多项权利要求1至16的式I化合物和/或其药学上可接受的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 以及至少一种其它药物活性成分。

23. 一种药物, 包含至少一种根据一项或多项权利要求1至16的式I化合物和/或其药学上可接受的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 以及至少一种其它药物活性成分, 其中其它药物活性成分选自:

- a) 前列腺素或前列腺素衍生物,
- b) 钙拮抗剂,
- c) 抗血栓形成药,
- d) 内皮素受体拮抗剂,
- e) 硝酸盐,
- f) α -肾上腺素能抑制剂,
- g) 中枢多巴胺能活性成分,
- h) ACE 抑制剂,
- i) NEP 抑制剂,
- j) 混合 $\alpha\beta$ -抑制剂,
- k) 血管活性肠肽。

24. 由单独包装组成的一套(用具包), 由

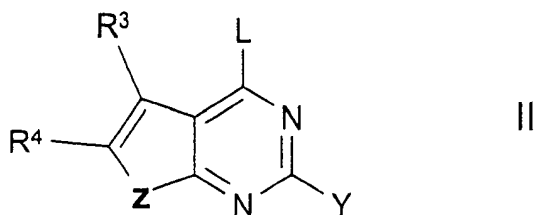
(a) 有效量的权利要求1至16的一种或多种式I化合物和/或其生理上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 和

(b) 有效量的其它药物活性组分。

25. 根据一项或多项权利要求1至4的通式I的化合物和/或其药学上可接受的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括所有比例的混合物与至少一种其它药物活性成分组合, 在制备用于治疗心血管系统疾

病、处理和/或治疗性功能失调例如勃起功能障碍、治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、心肌梗塞、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心房不足、动脉粥样硬化、经心脏血管循环降低的病症、外周血管病、中风、支气管炎、过敏性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、应激性肠综合症、肿瘤、肾功能不足、肝坏死、用于治疗女性性障碍、骨质疏松症,还用于治疗 *malign hypertension*、*phaeochromocytoma*、外围血管(阻塞)疾病、血管疾病、血小板缺乏、*ulcus pepticum*、蠕虫引起的运动失调、经皮冠状动脉成形术、颈动脉血管成形术、冠状动脉架桥术后的术后狭窄症、失兆阵痛和良性前列腺增生疾病的药物中的应用。

26. 式 II 的中间体或其盐,



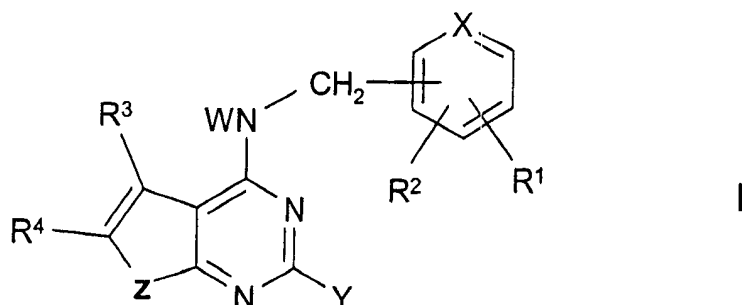
其中

Y、Z、R¹和 R²如权利要求 1 中定义, 和

L 是 Cl、Br、OH、SCH₃ 或反应性酯化的 OH 基团。

嘧啶衍生物

本发明涉及式 I 的化合物



其中

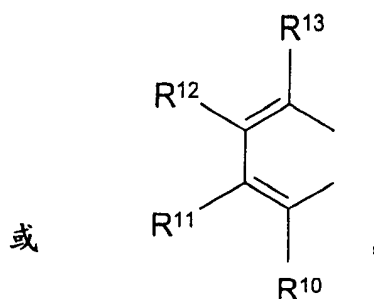
R^1 和 R^2

彼此相互独立地是 H、A、OH、OA 或 Hal,
或者 R^1 和 R^2 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、-
O-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-O- 或 -O-CH₂-
CH₂-O-,

R^3 和 R^4

或者 R^3 和 R^4

彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,
一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、或



W

是 H 或具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基,

X

是 CH 或 N,

Y

是(CH₂)_q-R⁷, 或 R⁵、R⁶ 或 R⁹, 其中每个是未取代的
或被(CH₂)_nR²⁰单取代的,

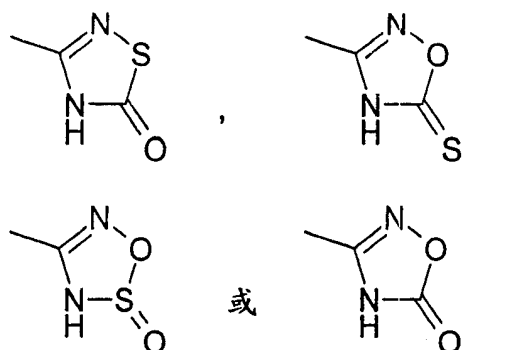
Z

是 O、NH 或 NA',

A'

是具有 1-6 个碳原子的烷基、-CHAr 或-CHAr-A'',

- A''** 是具有 1-6 个碳原子的烷基,
- R⁵** 是具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个或两个 CH₂ 基团可以被 -CH=CH-、-C≡C-、-O-、CO、-S-、-SO-、SO₂-、-NH- 或 -NA- 代替,
- R⁶** 是具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,
- R⁷** 是饱和或不饱和的具有 1-4 个 N、O 或 S 原子的 5-7 元杂环基, 其是未取代的或者被 R²⁰、A、Hal 或 CF₃ 单取代、二取代或三取代的,
- R⁹** 是 Ar 或 (CH₂)_k-Ar,
- R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³** 彼此相互独立地是 H、A、Hal、OA、OH、NH₂、NHA、NA₂ 或 R²⁰,
- R²⁰** 是 -COOH、-COOA、-CONH₂、-CONHA、-CONA₂、-CN、四唑-5-基、-S(O)_mA、-S(O)_mNH₂ 或 -S(O)_mOH,



- A** 是具有 1-6 个碳原子的烷基或链烯基, 其中 1-7 个 H 可以被 F 代替,
- Ar** 是未取代的或被 Hal、A、OA、OH、SO₂NH₂、SO₂NHA、SO₂NA₂ 或 CN 单取代、二取代或三取代的苯基,
- Hal** 是 F、Cl、Br 或 I,
- k 和 q** 彼此相互独立地是 0、1、2、3 或 4,
- m** 是 1 或 2, 和
- n** 是 0、1、2 或 3,

和其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体, 包括它们所有比例的混合物。

嘧啶衍生物例如公开在 EP 0920431、EP 0934321、WO 99/28325、WO 99/55708、WO 00/78767 和 WO 01/21620 中。

本发明的目的发现有价值的新化合物,特别是那些可以用于制备药物的新化合物。

已经发现,式 I 的化合物和其盐和/或其溶剂化物具有很高的药理学特性并具有良好的耐受性。

特别地,它们对 cGMP 磷酸二酯酶(PDE V)表现出特定的抑制作用。

与现有技术的化合物相比,本发明的化合物具有许多有利的物理/化学特性。例如,它们具有更好的溶解性能,因此在口服给药时能更好地被吸收。

例如,在 J.Med.Chem.36,3765(1993)和 J.Med.Chem.37,2106(1994)中描述了具有 cGMP 磷酸二酯酶抑制活性的喹唑啉。

例如,通过在 WO 93/06104 中描述的方法可以测定式 I 化合物的生物学活性。本发明的化合物对 cGMP 磷酸二酯酶和 cAMP 磷酸二酯酶的亲和性通过测定其 IC₅₀ 值(达到酶活性 50% 抑制所需的抑制剂浓度)确定。

通过已知方法分离得到的酶可以用于进行所述测定(例如 W.J.Thompson 等, Biochem. 1971, 10, 311)。可以用 W.J.Thompson 和 M.M.Appleman 的改进批方法(Biochem. 1979, 18, 5228)进行所述实验。

在 US 6,043,252 中描述的唑啉衍生物是特定的 cAMP(PDE V)抑制剂,适用于治疗多种疾病。

因此,本发明的化合物适合治疗心血管系统疾病,特别是适合治疗心机能不全疾病,以及适于处理和/或治疗性交能力失调(勃起功能障碍)。

本发明的化合物还适合用于治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、经心脏血管循环降低的病症、外周血管病、中风、支气管炎、过敏性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、应激性肠综合症、肿瘤、肾功能不足、肝坏死、女性性障碍、炎症、骨质疏松症,还适用于治疗 malign hypertonia、phaeochromacytoma(儿茶酚胺引起的肾上腺皮质肿瘤)、外围血管(阻塞)

疾病、血管疾病、血小板缺乏、ulcus pepticum(良性肠溃疡)、蠕动引起的运动失调、经皮冠状动脉成形术、颈动脉血管成形术、冠状动脉架桥术后的术后狭窄症、失兆阵痛和良性前列腺增生。

例如，在 WO 94/28902 中描述了用取代的吡唑并嘧啶酮来治疗阳痿。

所述化合物在野兔的阴茎海绵体制备中有效地用作脱羟肾上腺素引起的收缩的抑制剂。

例如，通过由 F. Holmquist 等人在 J.Urol., 150, 1310-1315(1993)中描述的方法可以检测这种生物学活性。

对收缩的抑制作用证明了按照本发明的化合物处理和/或治疗性交能力失调的活性。

WO 00/15639 描述了由其它磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂与第二种活性成分组成的药物配方。

其它组合物公开在 WO 00/15228 中。

WO 00/15639 和 WO 00/15228 描述了由其它磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂与前列腺素或前列腺素衍生物组成的药物配方。

WO 99/21558 描述了用(其它)磷酸二酯酶 IV 或 V 抑制剂与前列腺素或前列腺素衍生物的组合来对勃起功能障碍进行局部治疗。

R.T.Sshermuly 等人在 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 160, 1500-6(1999)中描述了前列腺素 I₂(PGI₂)和内吸性抑制剂，优选双向选择性的 PDE III/IV 抑制剂，以气雾剂形式、低剂量治疗急性和慢性肺动脉高血压的可能性。

在 Pneumologie(54, Suppl. 1, S42, 2000)中，R. Schermuly 等人在实验肺动脉高血压中描述了 PDE-V 对前列腺素引起的血管舒张的抑制作用。

由磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂与钙拮抗剂(=钙通道阻滞剂)组成的药物配方描述在 WO 00/15639 中。

例如，PDE V 抑制剂与内皮素受体拮抗剂的组合物描述在 WO 99/64004 中。

由其它磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂与一种硝酸盐组成的药物配方描述在 WO 00/15228 中。例如，在出现勃起功能障碍迹象时，同时服用硝酸盐和 PDE V 抑制剂的已知禁忌征候描述在 WO 00/10542 中。尽

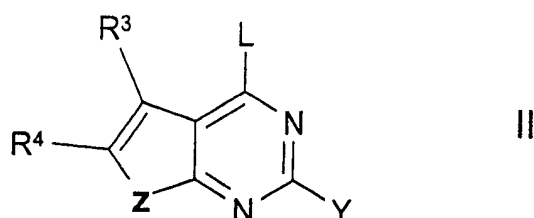
管磷酸二酯酶 V 抑制剂用来治疗勃起功能障碍, 然而与此同时发现, 硝酸盐可以作为防心绞痛药剂使用。

本发明还描述了包含一种硝酸盐和一种磷酸二酯酶抑制剂的药物制剂, 用于治疗勃起功能障碍和/或在出现其它症状时, 治疗心血管疾病。

式 I 的化合物可以在人类医学和兽医学中用作药物活性成分。而且它们可以用作制备其它药物活性成分的中间体。

因此, 本发明涉及式 I 的化合物, 以及一种制备权利要求 1 的式 I 化合物及其盐的方法, 其特征在于

a) 式 II 的化合物

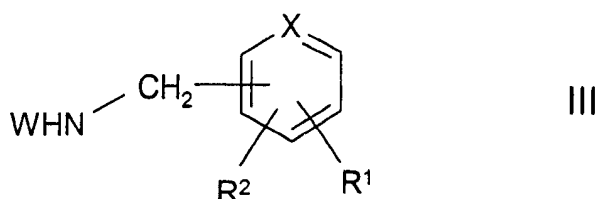


其中

Y、Z、R¹和 R²如权利要求 1 中定义, 和

L 是 Cl、Br、OH、SCH₃ 或反应性酯化的 OH 基团,

和式 III 的化合物反应



其中

X、W、R¹和 R²如权利要求 1 中定义,

或

b) 例如通过水解, 将酯基转变为 COOH 或将 COOH 基转变为酰胺基或氰基, 将式 I 化合物中的一个 X 基团转变为另一个 X 基团, 和/或将式 I 的一种化合物转变为它的一种盐。

本发明还涉及这些化合物的光学活性形式(立体异构体)、对映体、

外消旋体、非对映异构体以及这些化合物的水合物和溶剂化物。术语“化合物的溶剂化物”是指由于相互分子之间的吸引力，惰性溶剂分子加到化合物分子上形成的加合物。例如，溶剂化物为一水合物、二水合物或醇化物。

例如，术语“药学上可用的衍生物”是指本发明化合物的盐和所谓的前药化合物。

例如，术语“前药衍生物”是指式 I 的化合物用例如烷基或酰基、糖或寡肽进行修饰后得到的化合物，这些前药衍生物在有机体内迅速分解为本发明的活性化合物。

本发明还包括可生物降解的本发明化合物的聚合物衍生物，例如，在 Int. J. Pharm. 115, 61-67(1995)中描述的那些。

本发明还涉及式 I 化合物的混合物，例如两种非对映异构体的混合物，例如以 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100 或 1:1000 混合的两种非对映异构体的混合物。立体异构化合物的混合物是特别优选的。

在上下文中，除非另有说明，基团和参数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W、X、Y、Z 和 L 如式 I、II 和 III 中定义。

A 是具有 1-6 个碳原子的烷基。

在上面各式中，烷基最好是不分枝的并具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，并且优选是甲基、乙基或丙基，此外还优选是异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，也优选是正戊基、新戊基、异戊基或己基。

此外，A 是具有 2-6 个碳原子的链烯基，例如乙烯基或丙烯基。

另外，A 是卤素取代的烷基，例如三氟甲基。

A' 优选是具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基、-CHAr 或 -CHAr-A''，其中 Ar 优选是苯基。

A'' 优选是具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。

Hal 优选是 F、Cl 或 Br，还可以是 I。

X 优选是 CH，还可以是 N。

基团 R^1 和 R^2 可以相同或不同，并优选位于苯环的 3-或 4-位。例如，在每种情况下它们彼此相互独立地各自是 H、OH、烷基、F、Cl、Br 或 I，或者它们一起是亚乙氧基、亚甲二氧基或亚乙二氧基。在每种情况下它们还优选是烷氧基，例如甲氧基、乙氧基或丙氧基。

特别地, R^1 是 3-H、3-Cl 或 3-甲氧基。

特别地, R^2 是 4-H、4-Cl 或 4-甲氧基。

特别地, R^1 和 R^2 一起是 $-OCH_2O-$ 。

R^7 中的杂环优选是 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4-或 5-咪唑基, 2-甲基-1-咪唑-1-基, 1-、3-、4-或 5-吡唑基, 2-、4-或 5-噁唑基, 3-、4-或 5-异噁唑基, 2-、4-或 5-噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、4-、5-或 6-嘧啶基, 另外还优选是 1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基, 1-或 5-四唑基, 1,2,3-噁二唑-4-或-5-基, 1,2,4-噁二唑-3-或-5-基, 1,3,4-噻二唑-2-或-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基, 3-或 4-哒嗪基或吡嗪基。

R^3 和 R^4 一起优选是 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ 。

R^5 是具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基, 其中烷基例如优选是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 戊基, 1-、2-或 3-甲基丁基, 1,1-、1,2-或 2,2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 己基, 1-、2-、3-或 4-甲基戊基, 1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基丁基, 1-或 2-乙基丁基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1,1,2-或 1,2,2-三甲基丙基, 直链或支链的庚基, 辛基, 壬基或癸基。

另外, R^5 例如是丁-2-烯基或己-3-烯基。

尤其特别优选的 R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基, 其中一个 CH_2 基团优选被 O 代替。

R^6 是具有 5-12 个碳原子的环烷基亚烷基, 例如优选是环戊基亚甲基、环己基亚甲基、环己基亚乙基、环己基亚丙基或环己基亚丁基。

或者, R^6 是具有 5-7 个碳原子的环烷基, 环烷基例如是环戊基、环己基或环庚基。

例如, R^7 是 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 1-、2-或 3-吡咯基, 1-、2-、4-或 5-咪唑基, 1-、3-、4-或 5-吡唑基, 2-、4-或 5-噁唑基, 3-、4-或 5-异噁唑基, 2-、4-或 5-噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、4-、5-或 6-嘧啶基, 另外还优选是 1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基, 1-或 5-四唑基, 1,2,3-噁二唑-4-或-5-基, 1,2,4-噁二唑-3-或-5-基, 1,3,4-噻二唑-2-或-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基, 3-或 4-哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、

5-、6-或 7-吡啶基, 4-或 5-异吡啶基, 1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基, 3-、4-、5-、6-或 7-苯并异噁唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或 7-苯并异噻唑基, 4-、5-、6-或 7-苯基-2,1,3-噁二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉甲基, 2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基, 5-或 6-喹喔啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或 8-2H-苯并-1,4-噁嗪基, R^7 还优选是 1,3-苯并-间二氧杂环戊烯-5-基, 1,4-苯并二噁烷-6-基, 2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基, 或 2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

该杂环基团还可以部分或全部氢化。

因此, R^7 例如还可以是 2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基, 2,5-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基, 四氢-2-或-3-呋喃基, 1,3-二噁烷-4-基, 四氢-2-或-3-噻吩基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基, 2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基, 1-、2-或 3-吡咯烷基, 四氢-1-、-2-或-4-咪唑基, 2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基, 四氢-1-、-3-或-4-吡唑基, 1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基, 1-、2-、3-或 4-哌啶基, 2-、3-、4-吗啉基, 四氢-2-、-3-或-4-吡喃基, 1,4-二噁烷基, 1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基, 六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基, 六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基, 1-、2-或 3-哌嗪基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基, 1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或 8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噻嗪基, R^7 还优选是 2,3-亚甲基二氧苯基, 3,4-亚甲基二氧苯基, 2,3-亚乙基二氧苯基, 3,4-亚乙基二氧苯基, 3,4-(二氟亚甲基二氧)苯基, 2,3-二氢苯并呋喃-5-或-6-基, 2,3-(2-氧代亚甲基二氧)-苯基, 或者 3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-6-或-7-基, 另外还优选是 2,3-二氢苯并呋喃基或 2,3-二氢-2-氧代-呋喃基。

R^7 尤其特别优选是哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基。

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 尤其特别优选是 H。

Ar 例如是未取代的苯基、萘基或联苯基, 另外优选是被 A、F、Cl、Br、I、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、硝基、氰基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、三氟甲基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、苄氧基、磺酰胺基、甲基磺酰胺基、

乙基磺酰胺基、丙基磺酰胺基、丁基磺酰胺基、二甲基磺酰胺基、苯基磺酰胺基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或氨基羰基单取代、二取代或三取代的苯基、萘基或联苯基。

A 尤其特别优选是苯基。

对于整个发明，所有多次出现的基团可以相同或不同，即彼此之间是相互独立的。

因此，本发明特别涉及式 I 的那些化合物，其中至少一个所述基团具有上述指出的优选含义之一。化合物的一些优选基团可以通过下面的子式 Ia 至 In 表示，式 Ia 至 In 中与式 I 中一致基团的含义，没有进行更详细的定义，但其中：

在 Ia 中，

X 是 CH；

在 Ib 中，

R^9 是未取代或被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA、CN、NHSO₂A、N(SO₂A)₂ 或 SO₂A 单取代或二取代的苯基；

在 Ic 中，

Y 是苯基、1-哌啶基、哌嗪基或环己基，其中每个取代基被 COOH、COOA 或 -S(O)_mA 单取代或二取代；

在 Id 中，

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A、OA 或 Hal，

R^1 和 R^2 一起是 -O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O- 或 -O-CH₂-CH₂-O-，

Y 是苯基、1-哌啶基、哌嗪基或环己基，其中每个取代基被 COOH、COOA 或 -S(O)_mA 单取代或二取代；

在 Ie 中，

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 -(CH₂)₃-、-(CH₂)₄- 或 -CH=CH-CH=CH-，

R^1 和 R^2 彼此相互独立地是 H、OA 或 Hal，

或者 R^1 和 R^2 一起是含 -CH₂-O-CH₂- 的亚烷基，

Y 是苯基、1-哌啶基、哌嗪基或环己基，其中每个取代基被 COOH、COOA 或 -S(O)_mA 单取代或二取代；

在 If 中，

Y 是环戊基亚甲基、环己基亚甲基、环己基亚乙基、环己基亚丙基或环己基亚丁基，其中每个基团被 COOH 或 COOA 单取代；

在 Ig 中，

Y 是 R^5 或 R^6 ，其中每个基团被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 -S(O)_mA 取代；

在 Ih 中，

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代，

R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基，

R^9 是苯基或苄基，

n 是 0 或 1，

R^{20} 是 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 -S(O)_mA；

在 Ii 中，

X 是 CH，

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代，

R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基，

R^9 是苯基或苄基，

n 是 0 或 1，

R^{20} 是 COOH 或 COOA；

在 Ij 中，

X 是 CH，

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代，

Z 是 NH 或 NHA'，

R^5 是甲基、乙基、丙基或丁基，

R^9 是苯基或苄基，

n 是 0 或 1，

R^{20} 是 COOH 或 COOA；

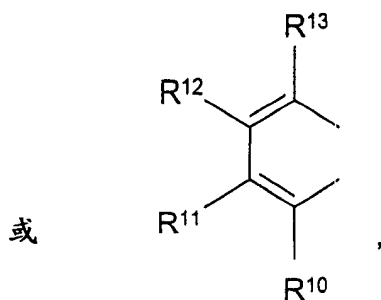
在 Ik 中，

X 是 CH，

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代，

Z 是 O，

R^5	是甲基、乙基、丙基或丁基,
R^9	是苯基或苄基,
n	是 0 或 1,
R^{20}	是 COOH 或 COOA;
在 II 中,	
X	是 CH,
Y	是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
Z	是 NH 或 NHA',
R^3 和 R^4	一起是具有 3-4 个碳原子的亚烷基,
R^5	是甲基、乙基、丙基或丁基,
R^9	是苯基或苄基,
n	是 0 或 1,
R^{20}	是 COOH 或 COOA;
在 Im 中,	
X	是 CH,
Y	是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代,
Z	是 O,
R^3 和 R^4	一起是具有 3-4 个碳原子的亚烷基,
R^5	是甲基、乙基、丙基或丁基,
R^9	是苯基或苄基,
n	是 0 或 1,
R^{20}	是 COOH 或 COOA;
在 In 中,	
R^1 和 R^2	彼此相互独立地是 H、A、OH、OA 或 Hal,
或者 R^1 和 R^2	一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$,
R^3 和 R^4	彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,
或者 R^3 和 R^4	一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基、或



- W 是 H,
- X 是 CH 或 N,
- Y 是 $(\text{CH}_2)_q\text{-R}^7$ 、 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{20}$ 取代,
- Z 是 O、NH 或 NA' ,
- A' 是具有 1-6 个碳原子的烷基、 $-\text{CHAr}$ 或 $-\text{CHAr-A}''$,
- A'' 是具有 1-6 个碳原子的烷基,
- R^5 是具有 1-10 个碳原子的直链或支链烷基,
- R^6 是具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,
- R^7 是饱和或不饱和的、具有 1-2 个 N 原子的 5-7 元杂环基, 其未取代或被 R^{20} 、A、Hal 或 CF_3 单取代,
- R^9 是 Ar 或 $(\text{CH}_2)_k\text{-Ar}$,
- R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是 H,
- R^{20} 是 COOH 、 COOA 或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,
- A 是具有 1-6 个碳原子的烷基, 其中 1-7 个 H 原子可以被 F 代替,
- Ar 是苯基,
- Hal 是 F、Cl、Br 或 I,
- k 和 q 彼此相互独立地是 0、1、2、3 或 4,
- m 是 1 或 2, 和
- n 是 0、1、2 或 3;

和其生理上可接受的盐和/或溶剂化物。

此外, 式 I 的化合物以及制备它的原料可以用已知的方法制备, 例

如在文献(例如在权威著作中, 例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中详细描述了已知的和适合于所述反应的这些反应条件, 方法本身可以进行一些变动, 但是在这里没有进行更详细的说明。

在式 II 或 III 的化合物中, R^1 、 R^2 和 X 具有上面指出的含义, 特别是具有上面指出的优选含义。

如果 L 是反应性酯化的 OH 基团, 那么 L 优选是具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰氧基(优选是甲基磺酰氧基)或具有 6-10 个碳原子的芳基磺酰氧基(优选是苯基-或对甲苯基磺酰氧基, 还可以是 2-萘基磺酰氧基)。

式 I 的化合物可以优选通过式 II 的化合物与式 III 的化合物反应制备得到。

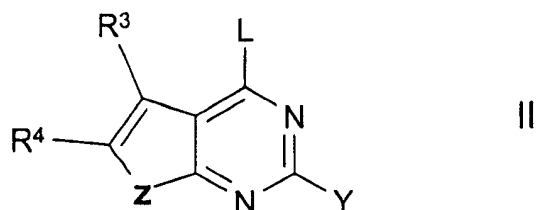
如果需要, 原料也可以就地生成, 不需要将其从反应混合物中分离, 而是立即将其进一步转化为式 I 的化合物。

另一方面, 反应也可以分步进行。

式 II 与式 III 的原料化合物通常是已知的。如果它们是未知的, 它们可以根据已知方法制备。

式 II 的化合物通常由相应的 2-氨基吲哚或 2-氨基咪喃衍生物制备。

例如, 式 II 的化合物



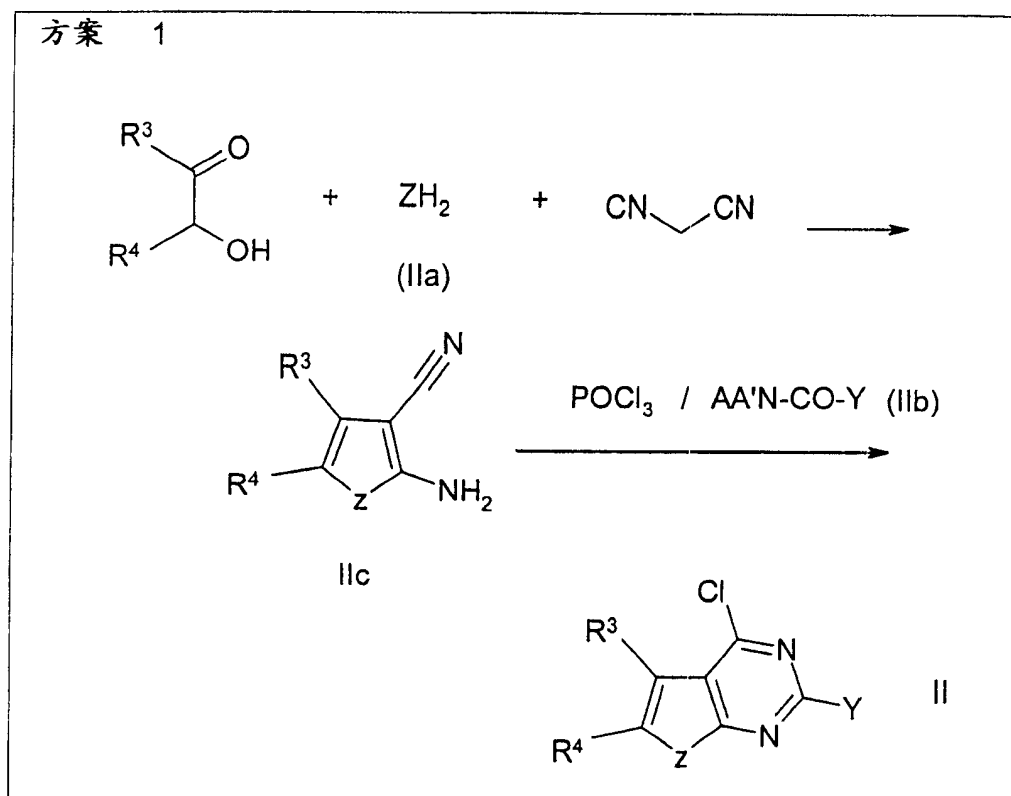
其中

Z 是 NH 或 NHA',

L 是 Cl,

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团被 $-(CH_2)_n-R^{20}$ 取代, R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,

或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基, 和 n 、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义, 用类似下面方案 1 的方法制备,



在方案 1 的所有式中,

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,

或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基。在式 IIa 的化合物中, Z 是 NH 或 NA', 其中 A' 如权利要求 1 中所定义。

在式 IIb 的化合物中,

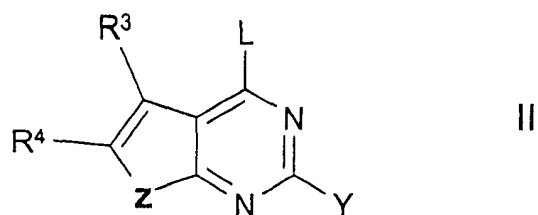
A 和 A' 彼此相互独立地是 H 或 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, 和

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团可以是未取代或被 $-(CH_2)_nR^{20}$ 单取代,

和其中 n 、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

在式 IIc 的化合物中, Z 是 NH 或 NA', 其中 A' 如权利要求 1 中所定义。

例如，式 II 的化合物



其中

Z 是 O,

L 是 Cl,

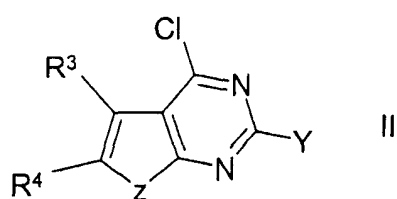
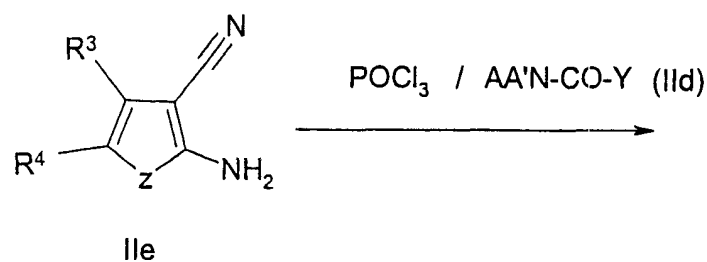
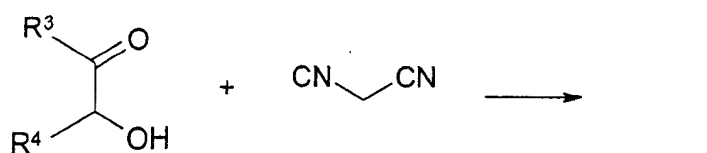
Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团可以是未取代或被- $(CH_2)_n-R^{20}$ 单取代，

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal,

或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基，

和 n、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义，用类似下面方案 2 的方法制备，

方案 2



在方案 2 的所有式中，

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal，

或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基。

在式 II d 的化合物中，

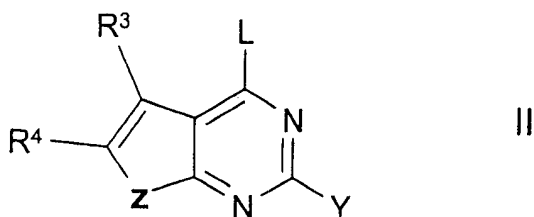
A 和 A' 彼此相互独立地是 H 或 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，
和

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团可以未取代的或被-
 $(CH_2)_n R^{20}$ 单取代，

和其中 n、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

在式 II e 的化合物中，Z 是 O。

例如，式 II 的化合物



其中

Z 是 O，

L 是 Cl，

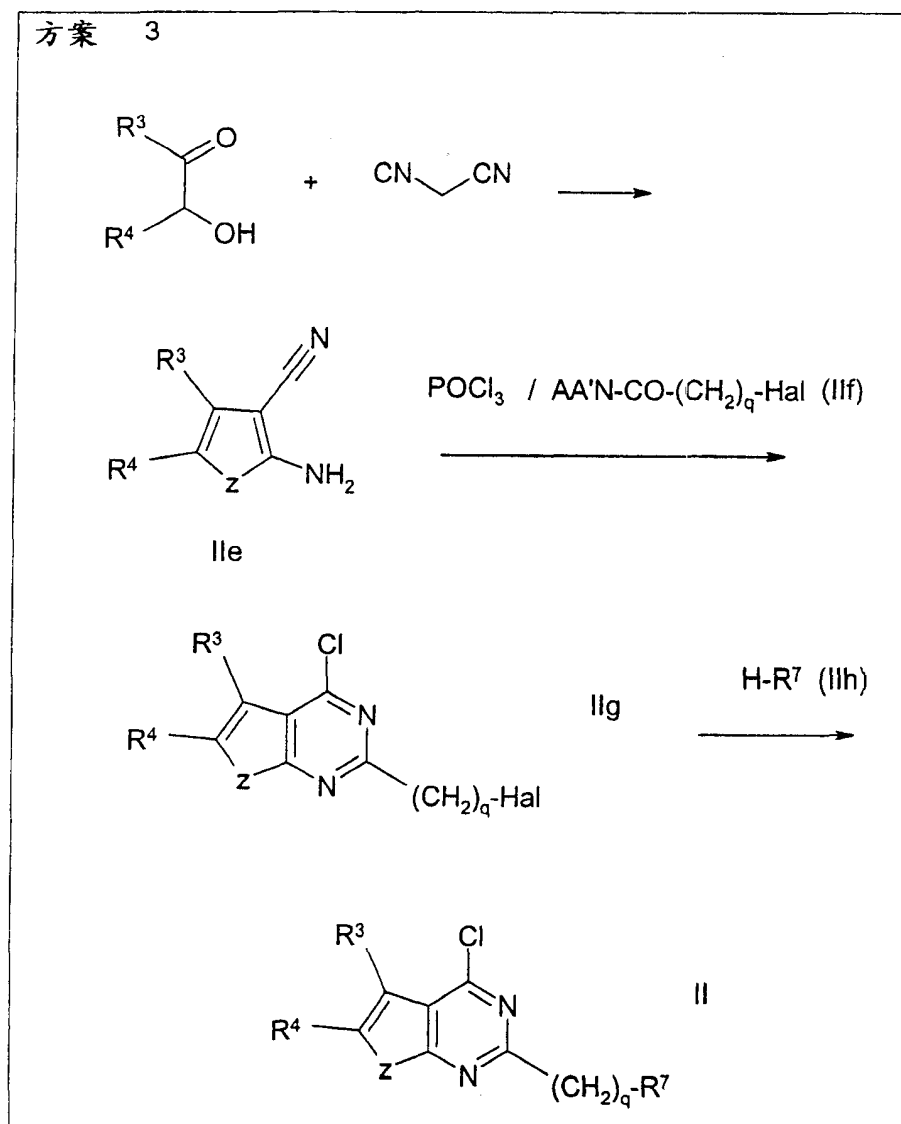
Y 是 $(CH_2)_q R^7$ ，

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal，

或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基，

q 和 R^7 如权利要求 1 中所定义，

和 R^7 中至少含有一个氮原子，用类似下面方案 3 的方法制备，



在方案 3 的所有式中，

R^3 和 R^4 彼此相互独立地是 H、A 或 Hal，
或者 R^3 和 R^4 一起是具有 3-5 个碳原子的亚烷基。

在式 II f 的化合物中，

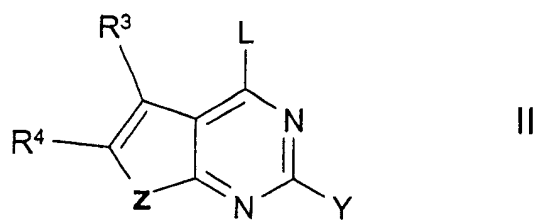
A 和 A' 彼此相互独立地是 H 或 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基，
Hal 是 Cl 或 Br。

在式 II g 的化合物中，

Z 是 O，
q 是 0、1、2、3 或 4，
Hal 是 Br 或 Cl。

在式 II h 的化合物中， R^7 如权利要求 1 中所定义，其中杂环基至少含有一个取代的氮。

例如，式 II 的化合物



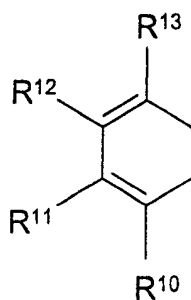
其中

Z 是 NH,

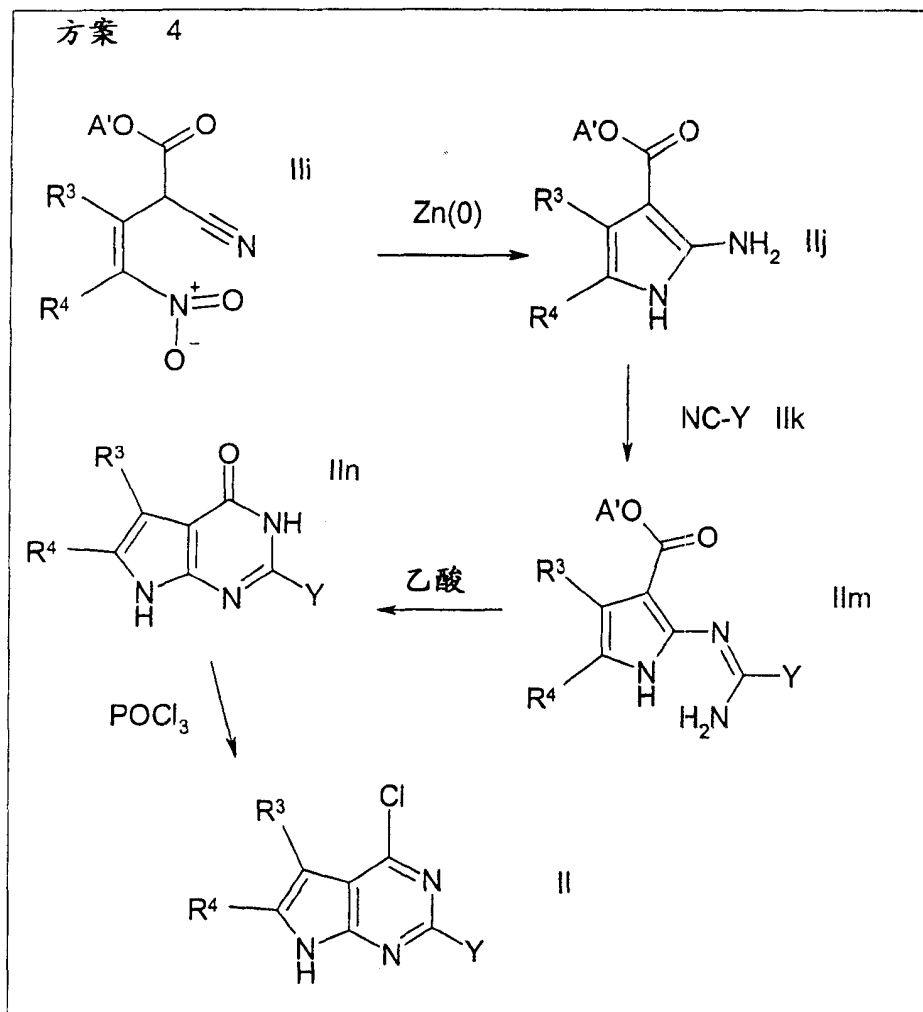
L 是 Cl,

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 ，其中每个基团未取代或被 $(CH_2)_n R^{20}$ 单取代，

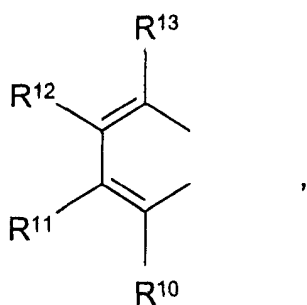
R^3 和 R^4 一起是



n 、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义，例如用类似下面方案 4 的方法制备，



在方案 4 的所有式中，
R³ 和 R⁴ 一起是



其中 R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 如权利要求 1 中所定义。

例如，式 IIIi 的化合物按照类似于 I.T.Fordes, C.N.Johnson, M.Thompson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2, 275-282(1992)中描述的方法制备。

在式 IIIi 的化合物中，A' 是 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基。

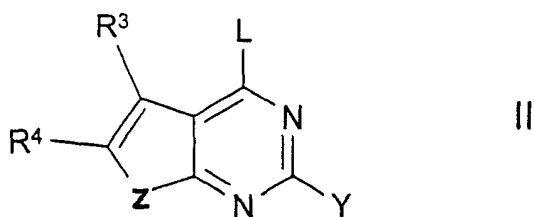
在式 IIj 的化合物中, A' 是 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基。

在式 IIk 的化合物中, Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团未取代或被 $(CH_2)_nR^{20}$ 单取代, 其中 n、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

在式 II m 的化合物中, A' 是 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基, Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团未取代或被 $(CH_2)_nR^{20}$ 单取代, 其中 n、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

在式 II n 的化合物中, Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团未取代或被 $(CH_2)_nR^{20}$ 单取代, 其中 n、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

例如, 式 II 的化合物



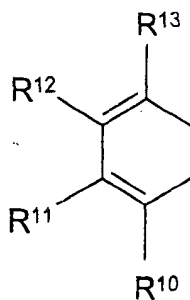
其中

Z 是 NA',

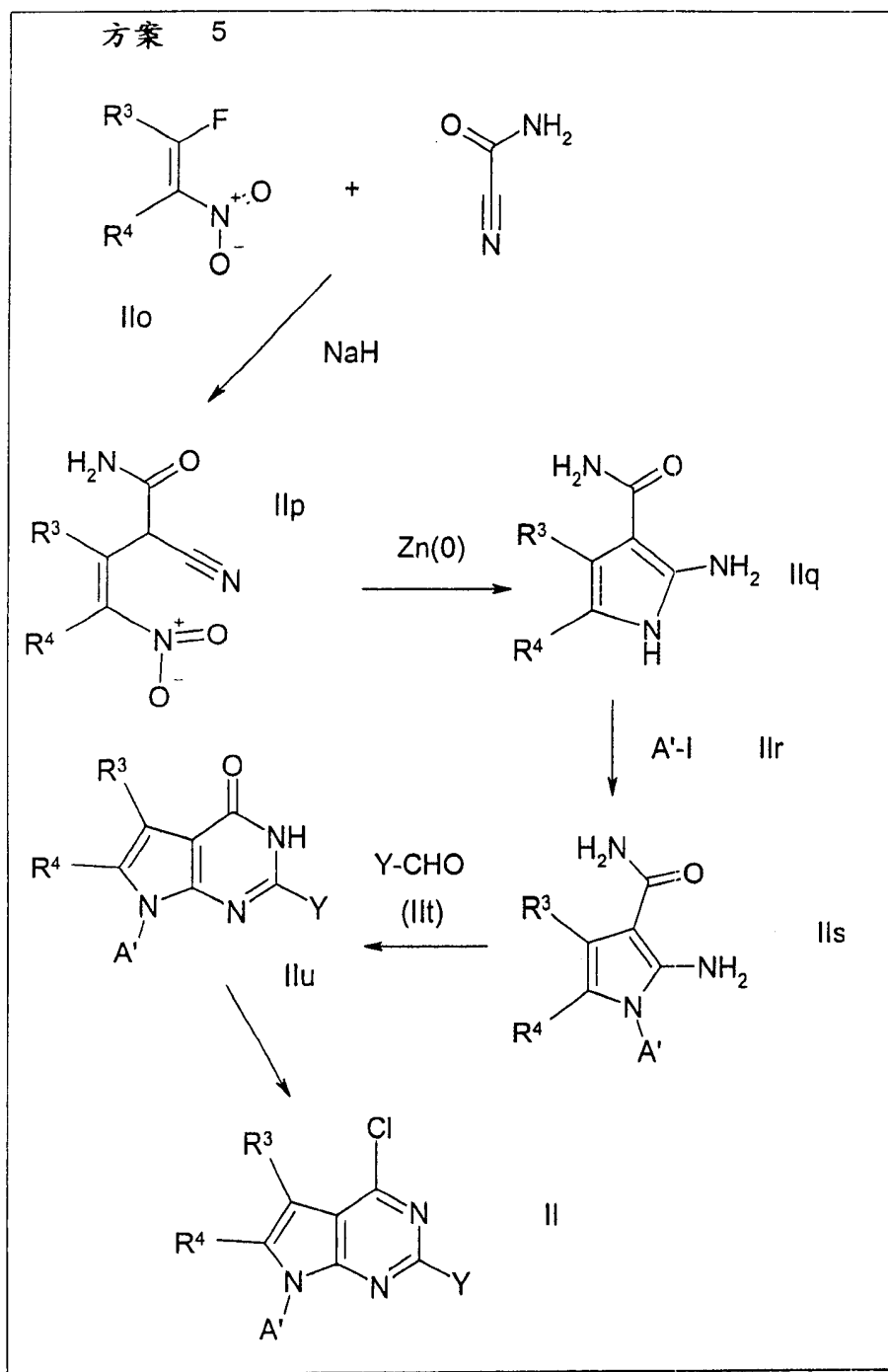
L 是 Cl,

Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团未取代或被 $(CH_2)_nR^{20}$ 单取代,

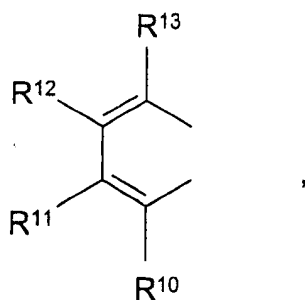
R^3 和 R^4 一起是



A'、n、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义, 用类似下面方案 5 的方法制备,



在方案 5 的所有式中，
 R^3 和 R^4 一起是



其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 如权利要求 1 中所定义。

在式 II_s 和 II_u 的化合物中, A' 如权利要求 1 中所定义。

在式 II_t 的化合物中, Y 是 R^5 、 R^6 或 R^9 , 其中每个基团未取代或被 $(CH_2)_n R^{20}$ 单取代, 其中 n 、 R^{20} 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如权利要求 1 中所定义。

详细地, 式 II 的化合物与式 III 的化合物在有或没有惰性溶剂存在下, 在约 -20 至约 150℃ 的温度范围内, 优选在 20-100℃ 的温度范围内进行反应。

可以有利地向反应中加入酸结合剂, 例如碱金属或碱土金属, 优选钾、钠或钙的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 或碱金属或碱土金属的另一种弱酸盐, 或者向反应中加入一种有机碱, 例如三乙胺、二甲胺、吡啶或喹啉或者向反应中加入过量的胺组分。

合适的惰性溶剂的例子是烃例如正己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯代烃例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷, 四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷; 乙二醇醚例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚或乙二醇二甲醚; 酮例如丙酮或丁酮; 酰胺例如乙酰胺、二甲基乙酰胺、 N -甲基吡咯烷酮或 N,N -二甲基甲酰胺(DMF); 腈例如乙腈; 亚砷例如二甲亚砷(DMSO); 硝基化合物例如硝基甲烷或硝基苯; 酯例如乙酸乙酯, 或所述这些溶剂的混合物。

另外, 还可能将式 I 的化合物中的一个基团 X 转化为另一个基团 X , 例如, 通过水解酯或氰基, 得到 $COOH$ 基团。

例如, 在水、水/THF, 或水/二噁烷中, 在 0-100℃ 的温度范围内, 用 $NaOH$ 或 KOH 对酯基进行皂化。例如, 使用亚硫酸氯可以将羧酸转化为相应的羧酸氯化物或者将羧酸转化为羧酰胺。用已知的方法脱水后可以得到腈。

例如，通过酸和碱在惰性溶剂中，例如乙醇中，等当量反应，接着蒸发除去溶剂，可以将式 I 的酸可以转化为相应的酸加成盐。特别地，该反应中使用的合适碱是那些能得到生理上可接受的盐的碱。

因此，使用碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)，可以将式 I 的酸转化为相应的金属盐，特别是碱金属或碱土金属盐，或转化为相应的铵盐。特别地，那些能得到生理上可接受的盐的有机碱也是适合该反应的，例如乙醇胺。

另一方面，例如通过酸和碱在惰性溶剂中，例如乙醇中，等当量反应，接着蒸发除去溶剂，使用酸可以将式 I 的碱转化为相应的酸加成盐。特别地，该反应中使用的合适酸是那些能得到生理上可接受的盐的酸。因此，可能使用无机酸，例如硫酸、硝酸、氢卤酸例如氢氯酸或氢溴酸、磷酸例如正磷酸、或氨基磺酸，也可以使用有机酸，特别是脂肪、脂环、芳族脂肪、芳族或杂环的单价或多价羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和萘二磺酸、或月桂基硫酸。生理上不能接受的酸的盐，例如苦味酸盐，可以用来分离和/或纯化式 I 的化合物。

由于其分子结构，本发明的式 I 的化合物可以是手性的，因此，可以以各种对映体形式存在。因此，它们可以以外消旋或光学活性形式存在。

由于化合物的外消旋形式或立体异构体形式的药效可能不同，因此使用对映体形式是有利的。在这些情况中，可以通过化学或物理方法将终产物甚至中间体拆分为对映体的化合物，拆分方法是本领域熟练技术人员知道的。

在外消旋体胺的情况中，通过与光学活性的拆分试剂反应，可以从混合物中得到非对映异构体。拆分试剂的合适例子是光学活性酸，例如 R 和 S 构型的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、合适的 N-保护的氨基酸(例如 N-苯甲酰脯氨酸或 N-苯磺酰脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。在光学活性拆分试剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或碳水化合物的其它衍

生物，或固定在硅胶上的手性衍生化甲基丙烯酸酯聚合物)辅助下进行色谱对映体拆分也是有利的。使用色谱进行手性拆分使用的合适的洗脱液是含水或含醇的溶剂混合物，例如正己烷/异丙醇/乙腈，例如以82:15:3的比例。

本发明还涉及式 I 的化合物和/或其生理上可接受的盐在制备药物(药物制备)，特别是通过非化学方法制备药物上的用途。它们可以与至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或辅助剂以及任选一种或多种其它活性组分一起转化为一种合适的剂量形式。

本发明还涉及包含至少一种式 I 的化合物和其生理上可接受的衍生物、溶剂化物和立体异构体的药物，包括以任意比例混合的混合物，以及如果需要，还包含赋形剂和辅助剂。

本发明还涉及包含至少一种式 I 的化合物和/或其生理上可接受的盐的药物制剂。

这些药物可以用于人和牲畜用药。合适的赋形剂是那些适合肠道(例如口服)、胃肠外或局部给药并且不与新的化合物反应的有机或无机物质，例如水、植物油、苯甲醇、乙二醇、聚乙二醇、乙二醇三乙酸酯、明胶、碳水化合物例如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉或凡士林。特别地，适合口服的是片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、粉剂、颗粒、糖浆、果汁或滴剂，适于直肠给药的是栓剂，适于胃肠外给药的是溶液，优选是油基溶液或水溶液，更优选是悬浮液、乳液或植入物(implants)，以及适于局部用药的是膏剂、霜剂或粉剂或者作为鼻喷雾剂。新化合物还可以进行冻干，例如，用所得的冻干制品制备注射制剂。所述的制剂可以进行灭菌和/或包含助剂，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、着色剂和矫味剂和/或多种其它活性成分，例如一种或多种维生素。

式 I 的化合物和其生理上可接受的盐可以用来抵抗疾病，抑制或预防由于 cGMP(环鸟苷单磷酸酯)水平增加导致的炎症和肌肉松弛。本发明的化合物特别是用于治疗心血管系统疾病和用于处理和/或治疗人的性功能障碍。

本发明涉及式 I 化合物及其生理上可接受的盐和/或溶剂化物在制备治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、心肌梗塞、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心房不足、动脉粥样硬化、经心

脏血管循环降低的病症、外周血管病、中风、支气管炎、过敏性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、应激性肠综合症、肿瘤、肾功能不足、肝坏死、用于治疗女性性障碍、骨质疏松症，还用于治疗 *malign hypertonia*、*phaeochromacytoma*、外围血管(阻塞)疾病、血管疾病、血小板缺乏、*ulcus pepticum*、蠕动引起的运动失调、经皮冠状动脉成形术、颈动脉血管成形术、冠状动脉架桥术后的术后狭窄症、失兆阵痛和良性前列腺增生的药物。

对于这些用途，所述物质通常以约 1-500mg 的剂量给予，特别是以每剂量单位 5-100mg 给予。日剂量优选为约每公斤体重约 0.02mg-10mg。然而，给予每个患者的具体剂量根据许多不同的因素有所变化，所述因素例如使用的具体化合物的效力、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、服药的时间和途径、排泄速率、合并用药情况和要治疗的具体疾病的严重程度。口服给药是优选的。

本发明进一步涉及包含至少一种式 I 化合物和/或其生理上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，以及至少一种其它的药物活性组分。

本发明还涉及由单独包装组成的一套(用具包)，由

- (a)有效量的式 I 化合物和/或其生理上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和
- (b)有效量的其它药物活性组分。

该套包括合适的容器例如盒子、单个的瓶子、纸板箱、包或安瓿。该套例如可以包括单独的安瓿，每个安瓿中含有有效量的以溶解或冻干形式存在的式 I 化合物和/或其生理上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物和有效量的其它药物活性组分。

本发明还涉及式 I 化合物和/或其生理上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物和至少一种其它药物活性组分在制备治疗心血管系统疾病、处理和/或治疗性功能失调例如勃起功能障碍、治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、心肌梗塞、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心房不足、动脉粥样硬化、经心脏血管循环降低的病症、外周血管病、中风、支气管炎、过敏性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼、应激性肠综合症、肿瘤、肾功能不足、肝坏死、用于治疗女性性障碍、骨质疏松症，还用于治

疗 malignant hypertonia、phaeochromacytoma、外围血管(阻塞)疾病、血管疾病、血小板缺乏、ulcus pepticum、蠕动引起的运动失调、经皮冠状动脉成形术、颈动脉血管成形术、冠状动脉架桥术后的术后狭窄症、失兆阵痛和良性前列腺增生疾病的药物中的应用。

本发明的式 I 化合物可以与其它活性组分一起使用,例如与血管舒张药, α -肾上腺素能抑制剂例如酚妥拉明、哌唑嗪或育亨宾,混合 $\alpha\beta$ -抑制剂例如卡维地洛、前列腺素 EI 和前列环素, ACE(血管紧张素转移酶)抑制剂, NEP(中性肽链内切酶)抑制剂, 中枢多巴胺能活性成分例如阿朴吗啡、作用于血管的肽、钙通道阻滞剂和化合物例如噻嗪类化合物一起使用。

本发明还涉及包含前列腺素或前列腺素衍生物和至少一种式 I 的化合物的药物配方。

前列腺素或前列腺素衍生物优选是 PGE_0 、 PGA_1 、 PGB_1 、 PGF_1 、 PGA_2 、 PGB_2 、19-羟基- PGA_1 、19-羟基- PGB_1 、19-羟基- PGA_2 、19-羟基- PGB_2 、 PGE_3 、 PGF_3 、前列地尔(PGE_1)、地诺前列素(PGF_2)、地诺前列酮(PGE_2)、依前列醇钠(PGI_2 、前列环素钠)、吉美前列素、依落前列素、拉他前列素、米索前列醇、硫前列酮、卡前列素氨丁三醇、地诺前列素氨丁三醇、lipoprost、甲烯前列素和前列噻恩。

前列腺素或前列腺素衍生物特别优选是前列地尔(PGE_1)、地诺前列素(PGF_2)、地诺前列酮(PGE_2)、依前列醇钠(PGI_2 、前列环素钠)、吉美前列素、依落前列素、拉他前列素、米索前列醇、硫前列酮、卡前列素氨丁三醇、地诺前列素氨丁三醇、lipoprost、甲烯前列素和前列噻恩。

特别优选的是 PGE_1 或前列环素, 尤其优选地是前列环素。

本发明优选涉及包含一种钙拮抗剂和至少一种式 I 化合物的药物配方。钙拮抗剂优选选自选择性和非选择性钙拮抗剂。

选择性钙拮抗剂选自二氢吡啶衍生物、苯基烷基胺衍生物、苯并硫氮杂萘衍生物和其它选择性钙拮抗剂。

二氢吡啶衍生物优选选自氨氯地平、费乐地平、依拉地平、尼卡地平、尼非地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、拉西地平、尼伐地平、马尼地平、巴尼地平和乐卡地平。

苯基烷基胺衍生物优选选自维拉帕米和加罗帕米。

苯并硫氮杂萘衍生物优选是地尔硫萘。

其它的选择性钙拮抗剂优选是咪拉地尔。

非选择性的钙拮抗剂优选选自芬地林、苧普地尔、利多氟嗪和环己哌啶。

本发明还涉及包含一种抗血栓形成药和至少一种式I化合物的药物配方。术语抗血栓形成药还包括所谓的抗凝血剂和血小板凝聚抑制剂(血小板凝聚抑制剂)。

优选的抗血栓形成药是维生素K拮抗剂、肝素化合物、血小板凝聚抑制剂、酶、因子Xa抑制剂、因子VIIa抑制剂和其它抗血栓形成药。

维生素K拮抗剂优选选自双香豆素、苯茛二酮、苧丙酮香豆素、苧丙香豆素、硝苧丙酮香豆素、双香豆素乙酯、氯苯双酮、二苯茛酮和噻氯香豆素。

肝素化合物优选选自肝素、抗凝血酶III、达肝素、依诺肝素、那曲肝素、帕那肝素、瑞维肝素、danaparoid、亭扎肝素和舒洛地特(sulodexide)。

血小板凝聚抑制剂优选选自双苯唑醇、氯克罗孟、吡考他胺、氯吡格雷、噻氯匹定、阿司匹林、双嘧达莫、calcium carbassalate、依前列烯醇、吲哚布芬、依落前列素、阿昔单抗、替罗非班、aloxiprin和intrifiban(一种药的商品名, 另一种名称是依非巴替)。

酶优选选自链激酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、阿尼链菌酶、尿激酶、纤维蛋白溶酶、纤维蛋白酶、瑞替普酶(reteplase)和沙芦普酶(saruplase)。

抗血栓形成药更优选是抑制血小板凝聚的血小板糖蛋白受体(IIb/IIIa)拮抗剂。例如, 优选的化合物描述在EP 0 623 615B1中的第2页或EP 0 741 133 A2中的第2页第行至第4页第56行。

优选的因子Xa和VIIa抑制剂例如描述在WO 99/16751、WO 99/31092、WO 99/57096、WO 00/12479、WO 00/20416、WO 00/40583和WO 00/51989中的式I的化合物。

其它因子Xa抑制剂例如描述在下面的文献中:

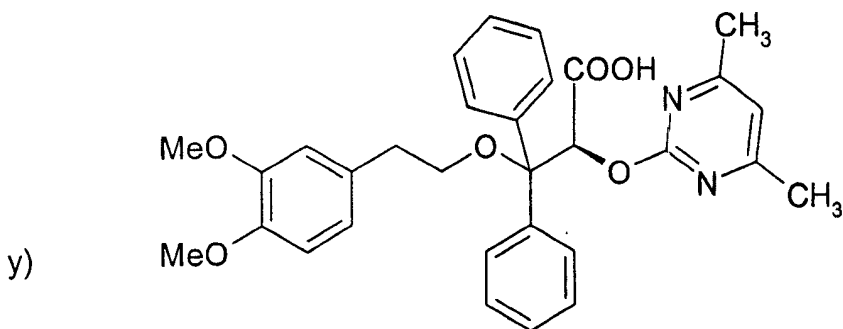
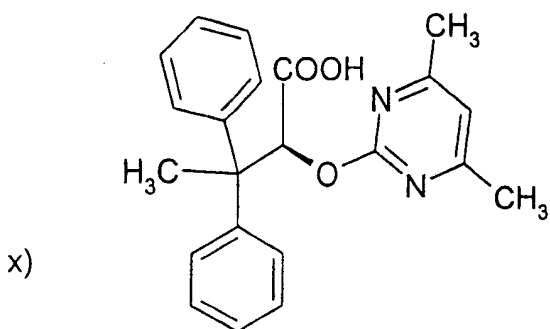
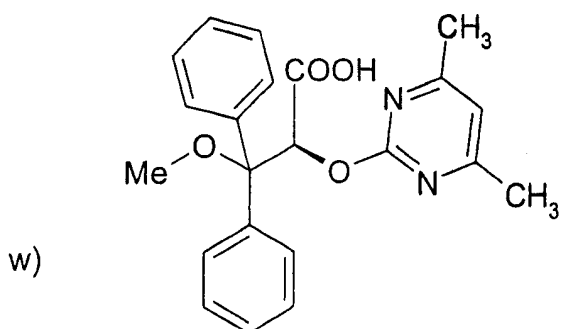
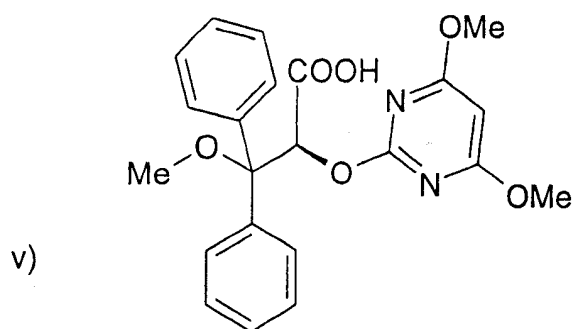
- a) WO 97/30971, 第4页第5行至第13页第19行;
- b) EP 0 921 116 A1, 第2页第1行至第51行;
- c) EP 0 540 051 B1, 第2页第41行至第3第14行;
- d) EP 0 798 295 A1, 第69页第10行至第71第53行;

其它的化合物优选选自去纤苷酸、desirudin和lepirudin。

本发明还涉及包含一种内皮素受体拮抗剂和至少一种式I化合物的药物配方。

内皮素受体拮抗剂优选是波色坦(bosentan)、tezosentan和sitaxentan(TBC-11251;J.Med.Chem.,40,No.11,1690-97,1997)。内皮素受体拮抗剂还优选是

- a) BMS-193884 (EP 558258),
- b) BMS-207940 (Pharmaprojects (13. 06. 97)),
- c) BQ-123 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 1997, 6, No. 5, 475-487),
- d) SB-209670 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 1997, 6, No. 5, 475-487),
- e) SB-217242 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 1997, 6, No. 5, 475-487),
- f) SB-209598 (Trends in Pharmacol. Sci., 17, 177-81,1996),
- g) TAK-044 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 1997, 6, No. 5, 475-487),
- h) Bosentan (Trends in Pharmacol. Sci., 18, 408-12, 1997),
- i) PD-156707 (J. Med. Chem., 40, No. 7, 1063-74, 1997),
- j) L-749329 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, No. 3, 275-280, 1997),
- k) L-754142 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 1997, 6, No. 5, 475-487),
- l) ABT-627 (J. Med. Chem., 40, No. 20, 3217-27,1997),
- m) A-127772 (J. Med. Chem., 39, No. 5, 1039-1048, 1996),
- n) A-206377 (213th American Chemical Society National Meeting, San Francisco, California, USA, 13 - 17 April 1997, Poster, MEDI 193),
- o) A-182086 (J. Med. Chem., 40, No. 20, 3217-27, 1997),
- p) EMD-93246 (211th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, USA, 1996, Poster, MEDI 143),
- q) EMD-122801 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, No. 1, 17-22, 1998),
- r) ZD-1611 (Trends in Pharmacol. Sci., 18, 408-12, 1997),
- s) AC-610612 (R&D Focus Drug News (18.05.98)),
- t) T-0201 (70th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Chiba, Japan, 22-15 March 1997, Lecture, O-133),
- u) J-104132 (R&D Focus Drug News (15.12.97)),



特别优选的内皮素受体拮抗剂例如在EP 0733626、EP 0755934、EP 0757039、EP 0796250、WO 97/19077、WO 97/30982、WO 97/30996、DE 19609597、DE 19612101、WO 98/27091、WO 98/27077、WO

98/41515、WO 98/41521、WO 98/42702、WO 98/42709或WO 99/05132中描述的式I化合物。

本发明还涉及包含一种血管扩张剂例如一种硝酸盐和至少一种式I化合物的药物配方。

本发明优选涉及一种药物配方，其包含至少一种式I化合物和一种血管扩张剂例如(a)一种有机硝酸盐，例如硝基甘油、异山梨醇单硝酸酯、异山梨醇二硝酸酯、五赤藓醇四、三、二或单硝酸酯、丙帕硝酯、三硝乙醇胺、nicroandil、甘露糖醇六硝酸酯、肌醇六硝酸酯、N-[3-硝基新戊酰]-L-半胱氨酸乙酯，(b)一种有机亚硝酸酯，例如异戊基亚硝酸酯，(c)硫代亚硝酸酯，(d)硫代硝酸酯，(e)S-亚硝基硫醇，例如S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青酶胺，(f)亚硝基蛋白，(g)取代的咪唑酮，例如1,2,5-咪二唑2-氧化物或咪唑N-氧化物，(h)取代的斯德酮亚胺，例如吗多明或双苯新酮胺，(i)复方亚硝酰化合物，例如铁亚硝酰化合物，优选硝普钠，或(j)吸入的一氧化氮NO。

血管扩张剂优选选自五赤藓醇四、三、二或单硝酸酯、异山梨醇单硝酸酯、异山梨醇二硝酸酯、甘油三硝酸酯的硝酸酯。特别优选的硝酸酯选自五赤藓醇四硝酸酯、异山梨醇、单硝酸酯、异山梨醇二硝酸酯、甘油三硝酸酯，尤其特别优选的是五赤藓醇四硝酸酯。

本发明还涉及包含至少一种式I化合物和至少一种抗血栓形成药的药物配方在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺心病和/或右心房不足的药物中的应用。

α -肾上腺素能抑制剂抑制海绵体中的血管收缩。由于PDE V抑制剂增加相同组织的平滑肌的血管扩张，因此优选可以使用包含至少一种式I化合物和至少一种 α -肾上腺素能抑制剂，例如酚妥拉明或哌唑嗪，或至少一种中枢多巴胺能活性成分例如阿朴吗啡，的药物制剂来治疗性交能力失调(勃起功能障碍)。

本发明还涉及包含至少一种式I化合物和一种钙拮抗剂的药物制剂在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺心病和/或右心房不足的药物中的应用。

本发明还涉及包含至少一种式I化合物和至少一种硝酸酯的药物制剂在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺心病和/或右心房不足的药物中的应用。

本发明还涉及包含至少一种式I化合物和至少一种内皮素受体拮抗剂的药物制剂在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭（CHF）、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、肺心病和/或右心房不足的药物中的应用。

本发明还涉及包含至少一种式I化合物和至少一种前列腺素或前列腺素衍生物的药物制剂在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭（CHF）、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、肺心病和/或右心房不足的药物中的应用。

在上下文中，所有的温度单位为℃。在以下实施例中，“常规后处理”的含义是：根据终产物的组成，如果需要，就加入水，如果需要，则将制剂的pH调节为2-10，并用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，分离有机相，用硫酸钠干燥并蒸发浓缩，且将此残余物通过硅胶通过色谱和/或通过结晶纯化。

质谱(MS): EI(电子撞击电离) M^+

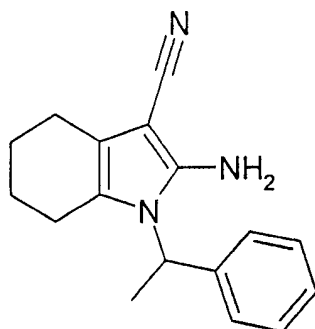
FAB(快速原子轰击)($M+H$) $^+$

实施例1

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸的制备

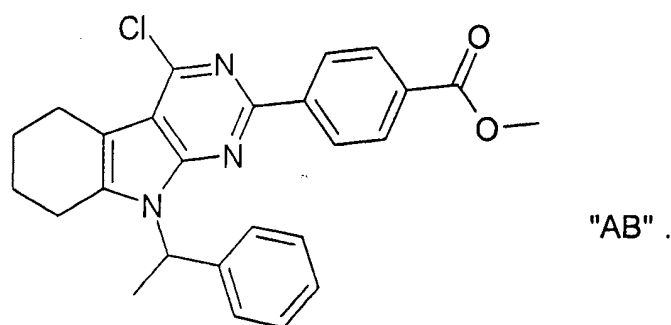
1.1 将56.6g 2-羟基环己酮、60.6g 苯乙胺和催化量的对甲苯磺酸溶于400ml环己酮中形成的溶液在水分离器上回流10h。然后将溶液冷却至50℃，向其中分别加入10ml溶于热环己酮中的哌啶和30ml溶于热环己酮中的丙二腈，混合物再回流几小时。

除去溶剂，进行常规后处理，得到45g 2-氨基-1-(1-苯基乙基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-腈（“AA”），m.p.129℃。



"AA".

1.2 在冰冷却下，将1mlPOCl₃加入到1.8g 4-N,N-二甲氧基羰基苯甲酸甲酯中，加完后混合物再搅拌约30分钟。向其中加入2g “AA”，混合物在80℃下搅拌3h，接着进行后处理，得到1.6g 4-[4-氯-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸甲酯(“AB”)。



1.3 将3-氯-4-甲氧基苄胺加入到1.6g “AB”在30ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中的溶液中，将混合物在100℃下搅拌4h。常规后处理后得到1.4g 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸甲酯(“AC”)。

1.4 将20ml NaOH加入到0.5g “AC”在20ml 乙二醇单乙醚中，混合物在蒸气浴下加热3h。除去醚，将所得残余物用水稀释，然后用乙酸乙酯进行洗涤。弃去乙酸乙酯。用冰醋酸对混合物进行酸化。分离沉积的晶体。将残余物溶解在甲醇中，加入KOH甲醇溶液。减压除去甲醇。向残余物中加入水，抽滤沉积得到的晶体，得到0.11g 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄胺)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸，钾盐，m.p.179℃。

与PDE V的亲和力：IC₅₀[mol/l] 3.0E-07

4-[4-氯-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸甲酯与苄胺、3,4-二甲氧基苄胺、3,4-二氯苄胺、3,4-亚甲基二氧苄胺进行类似反应，然后进行酯水解，得到

4-[4-苄基氨基-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸；

4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸；

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮

芴-2-基]苯甲酸;

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸。

4-[4-氯-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸甲酯与3-氯-4-甲氧基苄胺、苄胺、3,4-二甲氧基苄胺、3,4-二氯苄胺、3,4-亚甲基二氧苄胺进行类似反应, 然后进行酯水解, 得到

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸, 乙醇胺盐;

4-[4-苄基氨基-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸;

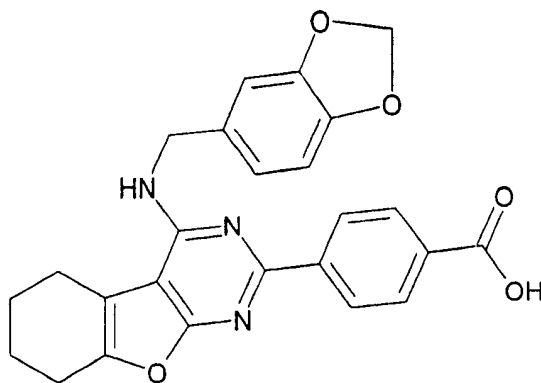
4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸;

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸;

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-(1-苯基乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸。

实施例2

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-5,6,7,8-四氢-苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸的制备



2.1 将4.8ml 三乙胺滴加至11.0g 2-羟基环己酮和9.6g 丙二腈在25ml 甲醇的溶液中, 加完后混合物在室温下搅拌4h。分离沉积得到的晶体并

用甲醇进行洗涤，得到12.8g 2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并呋喃-3-晴(“BA”), m.p.179℃。

2.2 开始向反应容器中加入30ml在200mlTHF中得到的40%的二乙胺溶液。然后向其中滴加20g 4-氯羰基苯甲酸甲酯溶于300mlTHF形成的溶液。滴加完毕后，混合物在室温下再搅拌2小时。除去溶剂，将混合物进行常规后处理，得到19.2g4-(N,N-二甲氨基羰基)苯甲酸甲酯(“BB”), m.p.107℃。

2.3 在冰冷却下，将3.3mlPOCl₃加入到5.0g“BB”中，所得混合物再搅拌约30分钟。然后加入5.9g“BA”，然后混合物在80℃搅拌3h。常规后处理后得到5.2g4-(4-氯-5,6,7,8-四氢-苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(“BC”), 无定型物。

2.4 将2.4g3,4-亚甲基二氧苄胺加入到2.5g“BC”在30ml1-甲基-2-吡咯烷酮的溶液中，混合物在100℃下搅拌4h。混合物进行常规后处理后得到2.2g4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(“BD”)。

2.5 将10mlNaOH加入到1.0g“BD”在10ml乙二醇单乙醚中，混合物在蒸气浴下加热3h。除去醚，将所得残余物用水稀释，然后用乙酸乙酯进行洗涤。弃去乙酸乙酯。用冰醋酸对混合物进行酸化。分离沉积得到的晶体。将残余物溶解在异丙醇中，加入乙醇胺。醚化析出盐，得到0.5g 4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-5,6,7,8-四氢-苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸，乙醇胺盐，m.p.205℃。

类似物的反应

4-(4-氯-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯与3-氯-4-甲氧基苄胺、苄胺、3,4-二甲氧基苄胺、3,4-二氯苄胺、C-吡啶-3-基甲基胺反应，然后进行酯水解，得到

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸，乙醇胺盐，m.p.205℃；

4-(4-苄基氨基-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)苯甲酸，乙醇胺盐；

4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸，乙醇胺盐；

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸，乙醇胺盐；

4-{4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基}苯甲酸，乙醇胺盐，m.p.>250℃。

实施例3

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]苯甲酸的制备

3.1 在冰冷却下，将3.3mlPOCl₃加入到5.5g4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)丁酸甲酯中，所得混合物再搅拌约30分钟。然后加入5.9g“BA”，混合物在80℃下搅拌3h。常规后处理后得到5.2g4-(4-氯-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)丁酸甲酯(“CA”)，无定型物。

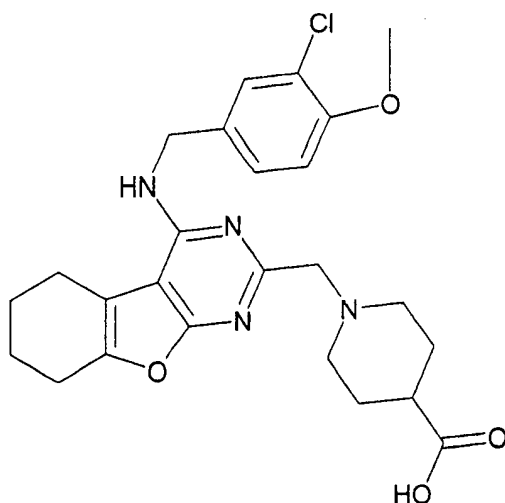
3.2 将2.3g3-氯-4-甲氧基苄胺加入到2.0g“CA”在20ml1-甲基-2-吡咯烷酮的溶液中，混合物在80℃下搅拌3h。混合物进行常规后处理后得到2.2g4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]丁酸甲酯(“CB”)。

3.3 将10ml、2N的NaOH加入到0.8g“CB”在10ml甲醇中，混合物在50℃下再搅拌2h。除去醇，将所得残余物用水稀释，然后用乙酸乙酯进行洗涤。弃去乙酸乙酯。用HCl对混合物进行酸化并进行常规后处理。将残余物溶解在乙醇中，加入环己胺。析出的晶体用醚洗涤，得到0.25g 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢-苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]丁酸，环己胺盐，m.p.205℃。

4-(4-氯-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)丁酸甲酯与3,4-亚甲基二氧苄胺反应，然后进行酯水解，得到4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基]丁酸，环己胺盐。

实施例4

1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]哌啶-4-羧酸的制备



4.1 在搅拌和冷却下，将6.7mlPOCl₃滴加到6.2ml2-氯二甲基乙酰胺中，所得混合物在室温下再搅拌10分钟。然后加入10.0g“BA”，混合物在80℃下搅拌30分钟。常规后处理后得到8.3g4-氯-2-氯甲基-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶(“DA”)，油状物。

4.2 将10ml哌啶-4-羧酸乙酯加入到8.3g“DA”在100mlTHF的溶液中，混合物在室温下再搅拌16h。向其中加入水，混合物用叔丁基甲醚(MTB)萃取。然后用稀HCl萃取MTB萃取物(“X”)。

用稀NaOH将HCl萃取物变为碱性，然后用MTB进行萃取并进行常规后处理，得到2.9g1-(4-氯-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-羧酸乙酯(“DB”)。

“X”含有副产物1-(2-氯甲基-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸乙酯。

4.3 将3.0g3-氯-4-甲氧基苄胺加入到2.9g“DB”在50ml1-甲基-2-吡咯烷酮的溶液中，混合物在蒸气浴上搅拌1h，然后将混合物进行常规后处理，得到2.9g1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]哌啶-4-羧酸乙酯(“DC”)，m.p.152℃。

4.4 将3ml NaOH(约30%)加入到2.8g“DC”在30ml乙二醇单乙醚中，所得混合物在60℃下再搅拌1h。除去醚，混合物用乙酸酸化至pH为4。析出的晶体用冰水进行洗涤，得到1.5g1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]哌啶-4-羧酸，m.p.233-235℃。

实施例5

1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-4-甲基磺酰基哌嗪的制备

5.1 将2.85g哌嗪-N-羧酸乙酯滴加到4.7g“DA”和1.8g三乙胺缓冲物在50g二氯甲烷的溶液中，所得混合物再搅拌16h。然后将混合物进行常规后处理，得到3.0g油状的1-(4-氯-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基)-4-乙氧基羰基哌嗪(“EA”)。

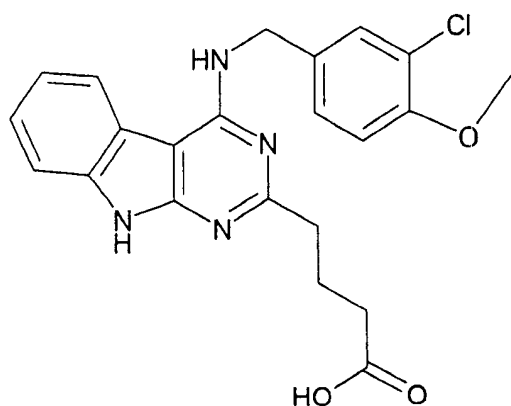
5.2 3.49g 3-氯-4-甲氧基苄胺加入到3.4g “EA”在80ml 1,4-二噁烷的溶液中，所得混合物在115℃下搅拌16h。析出晶体并进行分离除去溶剂。然后将10ml 1-甲基-2-吡咯烷酮加入到残余物中，混合物在115℃下搅拌1.5h。然后将混合物进行常规后处理，得到3.25g 1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-4-乙氧基羰基哌嗪(“EB”)。

5.3 将3.5ml、32%的NaOH加入到3.25g“EB”在20ml乙二醇单乙醚的溶液中，混合物在110℃下再搅拌5h。常规后处理后得到1.99g油状的1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]哌嗪(“EC”)。

5.4 将520mg甲磺酰氯滴加到2.0g“EC”和360mg吡啶在50ml二氯甲烷的溶液中，混合物在室温下再搅拌3h。常规后处理后得到1.0g 1-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]呋喃[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-4-甲基磺酰基哌嗪，二盐酸盐。

实施例6

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸的制备



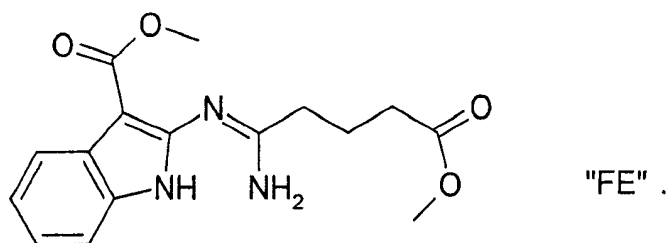
6.1 将氨气通入350ml冷THF中30min。然后在继续通入氨气的同时，向其中滴加30g4-氯羰基丁酸甲酯。分离析出的晶体，残余物用乙酸乙酯沸腾数次。过滤合并的滤液，残余物用乙酸乙酯进行重结晶，得到23.4g4-氨基羰基丁酸甲酯(“FA”), m.p.80℃。

6.2 在-2-0℃下，将15ml草酰氯滴加到15mlDMF在300ml乙腈的溶液中，混合物再搅拌30min。在不超过0℃下，向其中滴加23.25g“FA”。混合物在搅拌15min后，向其中滴加29ml吡啶。向其中加入乙醚，然后混合物进行常规后处理，得到油状的20g4-氰基丁酸甲酯(“FB”)。

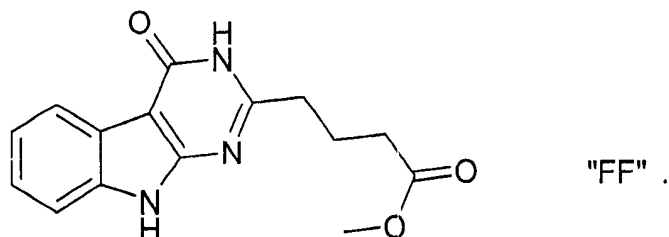
6.3 在0-5℃、搅拌和氨气氛下，将180ml氰基乙酸甲酯在300mlDMF中的溶液滴加到88gNaH悬浮物在2L DMF的溶液中，在没有冷却下，混合物再搅拌30min。随后向其中滴加106ml邻氟硝基苯在100mlDMF中的溶液，混合物在室温下再搅拌14h。然后用10%HCl对混合物进行酸化，进行常规后处理后得到165g氰基(2-硝基苯基)乙酸甲酯(“FC”), m.p.58-60℃。

6.4 将74g“FC”在180ml乙酸和550ml甲苯中的溶液加热至80℃。在保持温度在80-85℃下，搅拌下将130g锌粉分批加入，混合物在室温下再搅拌14h。常规后处理后得到30g2-氨基-3-甲氧基羰基吲哚(“FD”), m.p.136℃。

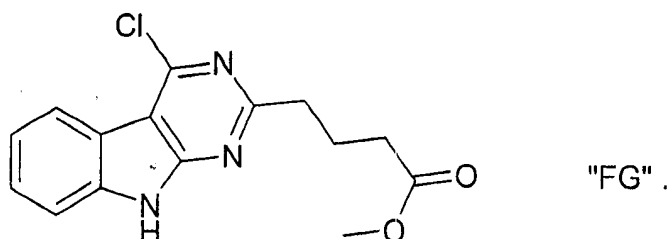
6.5 在不超过30℃下，搅拌下将HCl通入4.0g“FD”和2.8g“FB”在60ml1,4-二噁烷的溶液中2小时。所得溶液静置48h。常规后处理后得到1.4g2-[(4-甲氧基羰基丁亚胺基)氨基]-1H-吲哚-3-羧酸甲酯(“FE”), m.p.95℃。



6.6 将1.4g“FE”加入到50ml乙酸中，混合物在蒸气浴上搅拌1h，然后进行常规后处理，得到1.0g4-(4-氧代-4,9-二氢-3H-1,3,9-三氮茈-2-基)丁酸甲酯(“FF”), m.p.258℃。



6.7 将1.0g“FF”与40mlPOCl₃回流3h。除去POCl₃后，残余物用二氯甲烷处理两次，得到1.0g4-(4-氯-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸甲酯(“FG”), m.p.258℃。



6.8 将1.0g“FG”和1.0g3-氯-4-甲氧基苄胺在30ml1-甲基-2-吡咯烷酮中的溶液加热至180℃。除去溶剂后，混合物用正丁醇进行重结晶，得到0.45g4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸甲酯(“FH”)。

6.9 将0.35g“FH”和10ml、2N的NaOH在20ml甲醇中的溶液在蒸气浴上加热1h。除去甲醇，向其中加入水，混合物用HCl酸化，分离产物，得到300mg4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸，m.p.258℃。

将酸溶于甲醇中，向其中加入2滴乙醇胺。然后加入乙醚，分离析出的晶体，得到280mg4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]丁酸，乙醇胺盐，m.p.143℃。

用4-氰基苯甲酸甲酯代替“FB”，进行类似的反应，得到下面的化合物

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

下面是用类似方法得到的化合物

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸,
4-(4-苄基氨基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基)丁酸,
4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸,
4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]丁酸,
4-{4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-9H-1,3,9-三氮芴-2-基}丁酸,
4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]戊酸,
4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]戊酸,
4-(4-苄基氨基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基)戊酸,
4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]戊酸,
4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]戊酸,
4-{4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-9H-1,3,9-三氮芴-2-基}戊酸,
4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]环己烷羧酸,
4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]环己烷羧酸,
4-(4-苄基氨基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基)丁酸,
4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]环己烷羧酸,
4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]环己烷羧酸,
4-{4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-9H-1,3,9-三氮芴-2-基}环己烷羧酸,
4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,
4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,
4-(4-苄基氨基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基)苯甲酸,
4-[4-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,
4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸,
4-{4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-9H-1,3,9-三氮芴-2-基}苯甲酸。

实施例7

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-乙基-9H-1,3,9-三氮芴-2-基]苯甲酸的制备

7.1 将448gNaH导入到9L DMF中,然后在2-8℃下、在强冰冷却下、于氮气气氛中、于1h内,向其中分批加入967g氰基乙酰胺。混合物再搅拌30min,然后向其中加入600ml1-氟-2-硝基苯,混合物再搅拌2h。将

混合物导入50L冰水中，用3L浓HCl进行酸化，然后进一步进行常规后处理，得到956g2-氨基-2-(2-硝基苯基)乙酰胺(“GA”)，m.p.172-174℃。

7.2 类似实施例6.4中的方法，用956g“GA”得到352g2-氨基-3-氨基羰基吲哚(“GB”)。

7.3 将13gNaH悬浮在500ml DMF中。随后在0℃，搅拌下向其中滴加52.6g“GB”在200mlDMF的溶液。然后在0℃向其中滴加26ml碘乙烷在100mlDMF中的溶液，混合物再搅拌1h。将混合物进行常规后处理，得到67.9g2-氨基-3-氨基羰基-1-乙基吲哚(“GC”)。

7.4 将10.0g“GC”、8.0g4-甲酰基苯甲酸甲酯和9.4g亚硫酸氢钠(sodium disulfite)在100mlN,N-二甲基乙酰胺中的溶液在160℃下搅拌7h。常规后处理后得到4.8g4-(9-乙基-4-氧代-4,9-二氢-3H-1,3,9-三氮茚-2-基)苯甲酸甲酯(“GD”)。

7.5 将5mlDMF滴加至4.8g“GD”在100ml亚硫酸氯的溶液中。将该批料静置60h。常规后处理后得到3.9g4-(4-氯-9-乙基-9H-1,3,9-三氮茚-2-基)苯甲酸甲酯(“GE”)。

7.6 在浴温为110℃下，将2.4g“GE”和2ml胡椒基胺在5ml1-甲基-2-吡咯烷酮中的溶液搅拌2h。常规后处理后得到2.7g4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-乙基-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸甲酯(“GF”)。

7.7 用在10ml乙二醇单乙醚中的5mlNaOH(约32%)处理2.6g“GF”，得到4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-乙基-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

“GE”与3-氯-4-甲氧基苄胺的类似反应，接着进行酯水解，得到4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-乙基-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

实施例8

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮茚-2-基]苯甲酸的制备

8.1 将38g“GB”、36.1g4-甲酰基苯甲酸甲酯和41.8g亚硫酸氢钠(sodium disulfite)在200mlN,N-二甲基甲酰胺中的溶液在140℃下搅拌3h。结晶析

出产品，洗涤后得到30g4-(4-氧代-4,9-二氢-3H-1,3,9-三氮茇-2-基)苯甲酸甲酯(“HA”), m.p.>250℃。

8.2 将30mlDMF滴加到10g“HA”在100ml亚硫酸氯中的溶液中。将批料静置16h。常规后处理后得到8.5g4-(4-氯-9H-1,3,9-三氮茇-2-基)苯甲酸甲酯(“HB”)。

8.3 将400mgNaH(悬浮物)加到3.2g“HB”在50mlDMF中的溶液中，混合物搅拌1h，然后加入2ml碘甲烷，混合物再搅拌1h。常规后处理后得到3.0g4-(4-氯-9-甲基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基)苯甲酸甲酯(“HC”)。

8.4 用类似于实施例7.6中的反应，将1.5g“HC”与3-氯-4-甲氧基苄胺反应，得到1.0g4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基]苯甲酸甲酯(“HD”), m.p.205-206℃。

8.5 用类似于实施例7.7中的反应，将“HD”进行酯水解，得到4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

“HC”与3,4-亚甲基二氧苄胺进行类似反应，接着进行酯水解，得到

4-[4-(3,4-亚甲基二氧苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

“GB”与5-甲酰基戊酸甲酯进行类似反应，然后氯化、甲基化、接着与3-氯-4-甲氧基苄胺反应，然后酯水解，得到

5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-甲基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基]戊酸，钾盐。

“HB”与苄基溴进行类似反应，然后与3-氯-4-甲氧基苄胺反应，接着进行酯水解，得到

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-苄基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

“HB”与2-碘丙烷进行类似反应，然后与3-氯-4-甲氧基苄胺反应，接着进行酯水解，得到

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-9-异丙基-9H-1,3,9-三氮茇-2-基]苯甲酸，钠盐，m.p.>250℃。

下面的实施例涉及药物制剂

实施例A：注射用冻干粉剂（小瓶）

将100g式I的活性成分与5g磷酸氢二钠溶于3L二次蒸馏水，用2N盐酸调节此溶液的pH为6.5，然后无菌过滤，装入注射小瓶内并在无菌条件下冻干，进而在无菌条件下密封。每支注射小瓶内含5mg活性成分。

实施例B：栓剂

将20g式I的活性成分与100g大豆磷脂和1400g可可脂的混合物一起熔化，然后倒入模具内，冷却。每颗栓剂含有20mg的活性成分。

实施例C：溶液

将1g式I的活性成分、9.38g的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1g的苯扎氯胺溶于940ml二次蒸馏水中而制备成一种溶液。调节溶液的pH至6.8，然后补加二次蒸馏水至1L并通过照射灭菌。这种溶液可以以滴眼液形式使用。

实施例D：软膏剂

在无菌条件下500mg式I的活性成分与99.5g凡士林混合。

实施例E：片剂

将1kg式I的活性成分、4kg乳糖、1.2kg马铃薯淀粉、0.2kg滑石和0.1kg硬脂酸镁的混合物以常规方式压制成片剂，使得每片含有10mg的活性成分。

实施例F：包衣片剂

用类似于实施例E的压制方法制片，然后再以常规方式用包含蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、黄蓍胶和色素的包衣物进行包衣。

实施例G：胶囊剂

按常规方法将2kg式I活性成分填充到硬明胶胶囊内，使每粒胶囊含有20mg活性成分。

实施例H：安瓿剂

无菌过滤1kg式I活性成分在60L二次蒸馏水中的溶液，装入安瓿内，在无菌条件下冻干并密封。每支安瓿内含10mg活性成分。

实施例I：吸入喷雾剂

将14g式I的活性成分溶于10L等渗NaCl溶液，并且将此溶液注入市售带有泵结构的喷雾容器内。溶液可以喷雾到嘴或鼻腔内。一次喷雾量(约0.1ml)相当于约0.14mg。