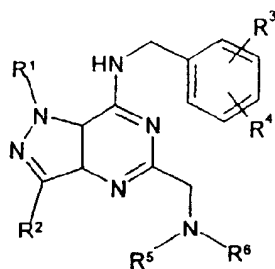


1、式(I)化合物



I

其中

R^1 、 R^2 是相同或不同的，彼此独立地是氢或 C_1 - C_8 -烷基，

R^3 、 R^4 是相同或不同的，彼此独立地是氢、羟基、直链或支链 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基或卤素，或者与它们所键合的碳原子一起构成 5-8 元环，该环除了碳原子以外还可以可选地含有一个或更多氧原子，

R^5 、 R^6 可以是相同或不同的，彼此独立地是氢、直链或支链 C_1 - C_8 -烷基——可以被一个或更多羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、胺、单(C_1 - C_8 -烷基)胺、二(C_1 - C_8 -烷基)胺、次氨基、N-吗啉代、苯基、苯并间二氧杂环戊烯或吡啶基取代——或 C_4 - C_7 -环烷基，或者与它们所键合的氮原子一起构成饱和的杂环，该环可选地含有另外一个或更多氮和/或氧原子，并且被一个或更多 C_1 - C_8 -烷基、羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷醇、 C_1 - C_6 -寡羟基烷基、氨基、单(C_1 - C_8 -烷基)氨基、二(C_1 - C_8 -烷基)氨基、 $-SO_2R^7$ 或 $-C(O)R^7$ 基团取代，

R^7 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -氟代烷基、苯基——可选地被烷基、卤素或腈基取代——或苯并间二氧杂环戊烯基团。

2、根据权利要求 1 的化合物，其特征在于

R^1 、 R^2 是不同的，选自氢和直链或支链(C_1 - C_4)烷基， R^1 特别是甲基或乙基， R^2 特别是丙基或丁基，

R^3 和 R^4 是相同或不同的，位于苯基环的 3 和 4 位；它们彼此独立地是氢、直链或支链(C_1 - C_6)烷基、直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基或卤素，或者一起构成亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚乙氧基、亚甲氧基或亚乙二氧

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/519 A61P 9/00

A61P 15/10

/(C07D487/04 239 : 00 231 :
00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01811801.1

[43] 公开日 2003 年 8 月 27 日

[11] 公开号 CN 1439011A

[22] 申请日 2001.6.28 [21] 申请号 01811801.1

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 29 [33] DE [31] 10031584.4

[86] 国际申请 PCT/EP01/07378 2001.6.28

[87] 国际公布 WO02/00660 德 2002.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.26

[71] 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 R·约纳斯 P·舍林

M·克里斯塔德勒 N·拜尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

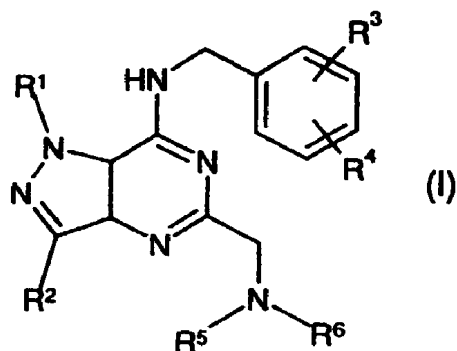
代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 5 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 具有磷酸二酯酶 V - 抑制作用的 5 -
氨基烷基吡唑并 [4,3-d] 嘧啶

[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 的 5 - 氨基甲基吡唑并 [4,3-d] 嘧啶, 其中基团 R¹ 至 R⁶ 具有文中所示含义。这些化合物证明具有磷酸二酯酶 V 抑制作用, 能够用于治疗心血管系统疾病和性交能力障碍。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

基,

R^5 和 R^6 是相同或不同的,彼此独立地是氢或 C_1 - C_6 -烷基——它是未取代的或者被一个或更多羟基、甲氧基、乙氧基、腈、甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯或 N-吗啉代基团取代——、环戊基或环己基,或者 R^5 、 R^6 与它们所键合的氮原子构成哌啶基或哌嗪基环,它可选地被一个或更多羟基、羟基羰基、 C_1 - C_2 -烷基胺、 $-SO_2-R^7$ 或 $-C(O)-R^7$ 基团取代,其中 R^7 是 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -氟代烷基、被一个或更多烷基或腈基取代的苯基、或苯并间二氧杂环戊烯基团。

3、7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-羟基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(4-羟基哌啶子基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(2-羟基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-甲氧基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N,N-二甲氨基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

(3-氯-4-甲氧基苄基)(1-甲基-3-丙基-5-[[吡啶-3-基甲基]氨基]甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)胺,

5-[[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]氨基}戊-1-醇,

3-{4-[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]哌嗪-1-基}丙-1,2-二醇,

(3-氯-4-甲氧基苄基)-[5-(4-二甲氨基哌啶-1-基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]胺,

2- {[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]乙氨基}乙醇,

(3-氯-4-甲氧基苄基)-{1-甲基-5-[(2-吗啉-4-基乙氨基)甲基]-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}胺,

(2S,3S,4S,5R)-6- {[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]甲氨基}己-1,2,3,4,5-五醇,

或它们在生理学上可接受的盐之一。

4、药物, 包含根据权利要求 1-3 任一项的化合物或其生理学上可接受的盐之一。

5、药物, 包含选自下组的化合物:

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-羟基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(4-羟基哌啶子基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(2-羟基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-甲氧基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N,N-二甲氨基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

(3-氯-4-甲氧基苄基)(1-甲基-3-丙基-5- {[(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)胺,

5- {[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]氨基}戊-1-醇,

3- {4-[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]哌嗪-1-基}丙-1,2-二醇,

(3-氯-4-甲氧基苄基)-[5-(4-二甲氨基哌啶-1-基甲基)-1-甲基-3-丙基

-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]胺,

2-{[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]乙氨基}乙醇,

(3-氯-4-甲氧基苄基)-{1-甲基-5-[(2-吗啉-4-基乙氨基)甲基]-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}胺,

(2S,3S,4S,5R)-6-{[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]甲氨基}己-1,2,3,4,5-五醇,

或它们在生理学上可接受的盐之一。

6、根据权利要求1至3之一的化合物或其生理学上可接受的盐之一的用途,用于制备c-GMP磷酸二酯酶抑制药。

7、根据权利要求1至3之一的化合物或其生理学上可接受的盐之一的用途,用于制备心血管疾病药物。

8、根据权利要求1至3之一的化合物或其生理学上可接受的盐之一的用途,用于制备性交能力障碍药物。

9、根据权利要求6至8之一的用途,其特征在于使用选自下组的化合物:

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-羟基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(4-羟基哌啶子基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(2-羟基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-甲氧基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N,N-二甲氨基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,

(3-氯-4-甲氧基苄基)(1-甲基-3-丙基-5-{[(吡啶-3-基甲基)氨基]甲

基}-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)胺,

5-{[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]氨基}戊-1-醇,

3-{4-[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]哌嗪-1-基}丙-1,2-二醇,

(3-氯-4-甲氧基苄基)-[5-(4-二甲氨基哌啶-1-基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]胺,

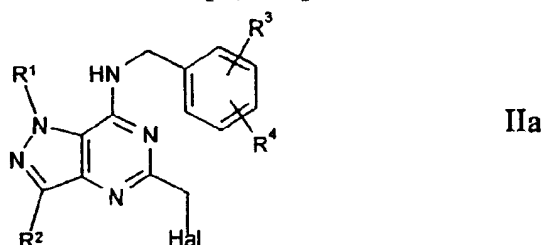
2-{[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]乙氨基}乙醇,

(3-氯-4-甲氧基苄基)-{1-甲基-5-[(2-吗啉-4-基乙氨基)甲基]-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}胺,

(2S,3S,4S,5R)-6-{[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]甲氨基}己-1,2,3,4,5-五醇,

或它们在生理学上可接受的盐之一。

10、根据权利要求1至3之一的化合物的制备方法,其特征在于使通式(IIa)的5-卤代甲基吡唑并[4,3-d]嘧啶



其中取代基 R^1 至 R^4 具有权利要求1所示含义,
与通式(III)的烷基胺反应,

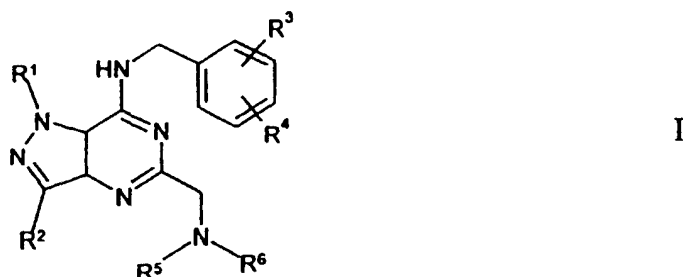


其中取代基 R^5 和 R^6 具有权利要求1所示含义,
再可选地纯化所得物质。

11、药物的制备方法,其特征在于将根据权利要求1至3之一的化合物或其生理学上可接受的盐之一与至少一种适合的赋形剂或载体制成适合的剂型。

具有磷酸二酯酶 V-抑制作用的 5-氨基烷基吡唑并[4,3-d]嘧啶

本发明涉及通式 (I) 的 5-氨基烷基吡唑并[4,3-d]嘧啶



其中 R^1 至 R^6 具有文中所示含义,

和它们作为药物、特别是 c-GMP 磷酸二酯酶抑制剂的用途。

具有 c-GMP 磷酸二酯酶抑制性质的物质已经为人所知很多年了。如果环-鸟苷一磷酸(c-GMP)水平病理性升高,所述物质起到降低的作用。借助于此,抑制或预防在 c-GMP 水平升高情况下出现的症状,例如炎症,和肌肉松弛。c-GMP 磷酸二酯酶抑制剂特别用于治疗心血管疾病和性交能力障碍。

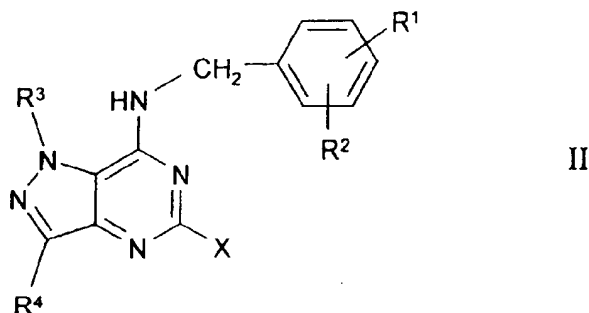
已知有各种分子化合物具有 c-GMP 磷酸二酯酶抑制性质。

一方面有喹唑啉类,例如描述在 J. Med. Chem. 36, p. 3765 ff (1993) 和 J. Med. Chem. 37, p. 7106 ff (1994) 中。

另一方面,吡唑并嘧啶酮类也是适合的,描述在 WO 94/28902 中。其中还公开了这类物质用于治疗阳痿的用途。

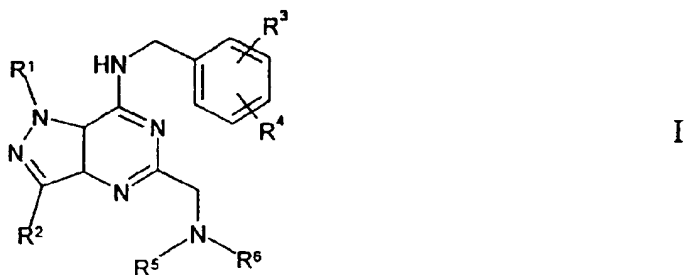
德国专利申请 19644228.1 公开了噻吩并[2,3-d]嘧啶类用于治疗心血管病症和阳痿的用途。

最后,德国专利申请 19942474.8 描述了具有通式 II 的吡唑并[4,3-d]嘧啶类的用途



这里的取代基 R^1 至 R^4 是羟基、各种烷基、烷氧基、卤素或氢。X 是具有 5 至 12 个碳原子的亚环烷基、苯基、苯甲基或具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链亚烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团代替，其中所有关于取代基 X 所定义的基团都被 $-\text{COOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ 或 $-\text{CN}$ 基团单取代。

本发明的目的是提供用作药物的新颖化合物，确切地说，作为 c-GMP 磷酸二酯酶抑制剂的用途正是所需要的。下式化合物实现了这个目的：



其中

R^1 、 R^2 是相同或不同的，彼此独立地是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$ ，
 R^3 、 R^4 是相同或不同的，彼此独立地是氢、羟基、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷氧基}$ 或卤素，或者与它们所键合的碳原子一起构成 5-8 元环，该环除了碳原子以外还可以可选地含有一个或更多氧原子，
 R^5 、 R^6 可以是相同或不同的，彼此独立地是氢、直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$ ——可以被一个或更多羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷氧基}$ 、胺、单($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$)胺、二($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-烷基}$)胺、次氨基、N-吗啉代、苯基、苯并间二氧杂环戊烯或吡啶基取代——或 $\text{C}_4\text{-C}_7\text{-环烷基}$ ，或者与它们所键合的氮原子一起构成饱和的杂环，该环可选地含有另外一个或更多氮和/或氧原子，并且被一

个或更多 C_1 - C_8 -烷基、羟基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷醇、 C_1 - C_6 -寡羟基烷基、氨基、单(C_1 - C_8 -烷基)氨基、二(C_1 - C_8 -烷基)氨基、 $-SO_2R^7$ 或 $-C(O)R^7$ 基团取代，

R^7 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -氟代烷基、苯基——可选地被烷基、卤素或腈基取代——或苯并间二氧杂环戊烯基团。

已经发现式(I)的 5-氨基烷基吡唑并[4,3-d]嘧啶和它们在生理学上可耐受的盐具有有利的药理性质。

确切地说，通式(I)的分子显示特定的 c-GMP 磷酸二酯酶抑制作用。这些化合物因此特别适合于治疗心血管系统的病症和以勃起功能障碍形式出现的性交能力障碍。

根据本发明的化合物(I)的生物活性测定例如按照 WO 93/06104 所述方法进行。在这种方法中，根据本发明的化合物对 c-GMP 与 c-AMP 磷酸二酯酶的亲合性是利用 IC_{50} 值测定的。这里的 IC_{50} 值是产生 50% 酶活性抑制作用所需的抑制剂浓度。这里所用的磷酸二酯酶可以通过已知方法分离，例如描述在 W. J. Thompson 等, Biochem. 10, p. 311 ff (1971) 中。试验例如可以通过改进的 W. J. Thompson 与 M. M. Appleman 分批法进行，描述在 Biochem. 18, p. 5228 ff (1979) 中。

根据本发明的式(I)化合物在性交能力障碍治疗中的功效被抑制野兔海绵体制备物由苯福林诱导的收缩所证明。在这种方法中，生物活性的证明有利地按照 F. Holmquist 等, J. Urol., 150, p. 1310-1350 (1993) 所述方法进行。

如果使用这样的通式(I)化合物，那么得到有利的结果，其中基团 R^1 至 R^5 具有如下所示含义。

基团 R^1 、 R^2 是不同的，选自氢和直链或支链(C_1 - C_4)烷基， R^1 特别是甲基或乙基， R^2 特别是丙基或丁基。

基团 R^3 和 R^4 可以是相同或不同的，位于苯基环的 3 和 4 位；它们彼此独立地是氢、直链或支链(C_1 - C_6)烷基、直链或支链(C_1 - C_6)烷氧基或卤素，或者一起构成亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚乙氧基、亚甲氧基或亚乙二氧基。

基团 R^5 和 R^6 可以是相同或不同的，彼此独立地是氢或 C_1-C_6 -烷基——它是未取代的或者被一个或更多羟基、甲氧基、乙氧基、腈、甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯或 N-吗啉代基团取代——、环戊基或环己基，或者 R^5 、 R^6 与它们所键合的氮原子构成哌啶基或哌嗪基环，它可选地被一个或更多羟基、羟基羰基、 C_1-C_2 -烷基胺、 $-SO_2-R^7$ 或 $-C(O)-R^7$ 基团取代，其中 R^7 是 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -氟代烷基、被一个或更多烷基或腈基取代的苯基、或苯并间二氧杂环戊烯基团。

根据本发明的化合物适合用作药物，有可能制备人用和兽医药物。

在这些用途中，根据本发明的化合物经常采用它们在生理学上可耐受的盐的形式。适合的盐一般是金属盐，例如碱金属和碱土金属盐，和铵盐，例如氨本身或有机胺的盐。

根据本发明的化合物的另一种优选形式的盐是酸加成盐。它们可以利用本领域技术人员已知的常规方法制备，例如使根据本发明的化合物与各自的酸在惰性溶剂中反应，随后分离盐，例如通过蒸发作用。生成生理学上可接受的盐的酸的实例一方面是无机酸，例如硫酸，硝酸，氢卤酸例如盐酸或氢溴酸，磷酸例如正磷酸，或氨基磺酸。

另一方面，有机酸也生成适合的盐。它们例如是甲酸、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、甲磺酸与乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、萘一与二磺酸、和月桂基硫酸。

在用作药物时，配制根据本发明的化合物或它们在生理学上可接受的盐，得到适合的药物制剂。在该过程中，利用至少一种适合的载体或一种赋形剂将它们制成适合的剂型，可以是固体、液体或半液体。这类药物制剂是本发明的进一方面。

这里适合的载体是本领域技术人员已知的常规有机与无机物，根据预期的给药加以选择，也就是肠、肠胃外或局部给药。这种类型物质的一般实例是水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸

酯、明胶、碳水化合物（例如乳糖或淀粉）、硬脂酸镁、滑石和石油凝胶。在上述载体的选择中，当然要加以小心的是它们不与根据本发明的物质反应。

口服给药剂型是根据本发明的优选给药剂型，实例确切地是片剂、丸剂、包衣片、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、果汁剂和滴剂。

在直肠给药的情况下，具体地采用栓剂，在肠胃外给药的情况下，使用溶液，优选油性或含水溶液，此外还使用悬液、乳剂和植入物。

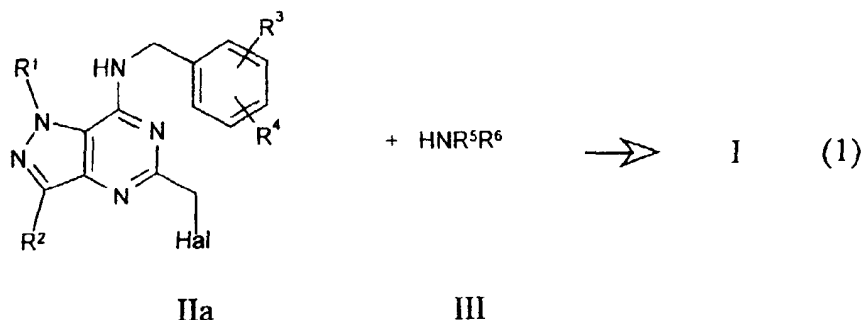
局部用药的实例包括软膏剂、霜剂和粉剂。

另一种可能性在于冷冻干燥根据本发明的化合物。冻干产物然后可以用于例如制备注射剂。

根据本发明的物质的制剂可以被灭菌，和/或可以含有赋形剂，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂与湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂和矫味剂。这类物质的实例是维生素。

根据本发明的物质的剂量优选从 1 至 500mg、确切为 5 至 100mg 每剂量单元。在这种情况下每日剂量单元是从 0.02 至 10mg/kg 体重。不过诚然，个别的剂量可以因患者而异，每名个别患者也有所不同，取决于各种因素。这类因素例如是所采用的特定化合物的功效、年龄、体重、一般健康状况、性别、给药期间的食物摄入、给药时间与给药途径、排泄速率、药物组合和特定病症的严重性。

根据本发明的式(I)化合物是通过对应的通式(IIa) 5-卤代甲基吡唑并[4,3-d]嘧啶与适当的式(III)烷基胺的反应加以制备的，如下反应式(1)所示。



式(IIa)和(III)中，取代基 R^1 至 R^6 具有关于式(I)所示含义。Hal 是卤原

子, 优选为氯。

根据反应式(1)的反应是在-30 至 150°C 的温度下进行的, 优选 0 至 120°C。在这种情况下反应可以在物质中进行, 无需使用溶剂, 或者使用适合的溶剂。适合的溶剂一般是本领域技术人员已知的常规溶剂。实例是烃类, 例如己烷、石油醚、苯、甲苯和二甲苯; 氯代烃类, 例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿和二氯甲烷; 醇类, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚类, 例如二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃和二噁烷; 二醇醚类, 例如乙二醇一甲醚、乙二醇二甲醚; 酮类, 例如丙酮和丁酮; 酰胺类, 例如乙酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮和二甲基甲酰胺; 腈类, 例如乙腈; 亚砷类, 例如二甲基亚砷; 硝基化合物, 例如硝基甲烷和硝基苯; 酯类, 例如乙酸乙酯, 和上述溶剂的混合物。优选使用二甲基甲酰胺和/或 N-甲基吡咯烷酮作为溶剂。

反应完全后, 将所得物质按常规方式处理, 例如在用水处理后用有机溶剂萃取, 再按常规方式分离化合物, 例如蒸馏除去溶剂。一般而言, 所得残余物经过重结晶纯化。

通式(IIa)的 5-卤代甲基吡唑并[4,3-d]嘧啶可以通过对应的 4-氯吡唑并[4,3-d]嘧啶与适当的可选被取代的苺胺的反应加以制备。申请人的德国专利申请 19942474.8 给出了相似反应的说明, 其中嘧啶环被基团 X 取代, 如上式(II)所定义, 代替与卤代甲基官能反应。其中所公开的反应条件可以应用到本发明的物质。

4-氯吡唑并嘧啶可以按文献已知的方式得到, 例如参见 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

现在在下列实施例中详细阐述本发明。这里的温度以°C 表示, 缩写具有本领域技术人员已知的含义。在这种情况下所有产物都是在反应完全后这样处理的: 加入水, 调节溶液的 pH 值在约 2 与 10 之间, 这取决于所得产物。然后利用乙酸乙酯或二氯甲烷进行萃取, 分离出有机相, 干燥。然后蒸馏除去溶剂, 所得残余物经过硅胶色谱和/或结晶纯化。

实施例 1

将 2g 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-氯甲基-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶的 10ml DMF 溶液用 5ml 3-氨基丙醇处理，在室温下搅拌 2 小时。然后用水稀释，用乙酸乙酯萃取。将常规处理后所得油性产物溶于 HCl 醇溶液，用乙酸乙酯处理直至浑浊。抽吸滤出所沉淀的晶体，从异丙醇/乙酸乙酯中重结晶。得到 3.1g 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-羟基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶，为其二盐酸盐的形式。

M. p. = 207°C

实施例 2

如实施例 1 所述进行反应，使用等量 4-哌啶醇代替 3-氨基丙醇。

用各自的酸处理后，得到 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(4-羟基哌啶子基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶，为其二盐酸盐的形式。

M. p. = 206°C

实施例 3

如实施例 1 所述进行反应，使用等量 2-羟基乙胺代替 3-氨基丙醇。

用各自的酸处理后，得到 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(2-羟基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶，为其二盐酸盐的形式。

M. p. = 201°C

实施例 4

如实施例 1 所述进行反应，使用等量 N-(2-羟基乙基)哌嗪代替 3-氨基丙醇。

用各自的酸处理后，得到 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N-(2-羟基乙基)哌嗪基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶，为其三盐酸盐的形式。

M. p. = 176°C

实施例 5

如实施例 1 所述进行反应，使用等量 3-甲氧基丙胺代替 3-氨基丙醇。

用各自的酸处理后，得到 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(3-甲氧基丙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶，为其三盐酸盐的形式。

M. p. = 211°C

实施例 6

如实施例 1 所述进行反应, 使用等量 N,N-二亚甲基二胺代替 3-氨基丙醇。

用各自的酸处理后, 得到 7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-5-(N,N-二甲氨基乙氨基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶, 为其三盐酸盐的形式。

M. p. = 223°C

类似地得到下列化合物:

(3-氯-4-甲氧基苄基)(1-甲基-3-丙基-5-[(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)胺

5-[[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]氨基}戊-1-醇

3-{4-[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]哌嗪-1-基}丙-1,2-二醇

(3-氯-4-甲氧基苄基)-[4-(4-二甲氨基哌啶-1-基甲基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基]胺

2-[[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]乙氨基}乙醇

(3-氯-4-甲氧基苄基)-{1-甲基-5-[(2-吗啉-4-基乙氨基)甲基]-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基}胺

(2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-氯-4-甲氧基苄氨基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基甲基]甲氨基}己-1,2,3,4,5-五醇

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射小瓶

将 100g 式(I)活性化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3L 重蒸馏水中用 2N 盐酸调至 pH 6.5, 分装在注射小瓶内, 在无菌条件下冷冻干燥, 无菌密封。每支注射小瓶含有 5mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式(I)活性化合物混合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂融合，倒在模具中，冷却。每支栓剂含有 20mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液

将 1g 式(I)活性化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵溶于 940ml 重蒸馏水，制成溶液。将溶液调至 pH 6.8，补足 1L，辐射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

实施例 D: 软膏剂

将 500g 式(I)活性化合物与 99.5g 石油凝胶在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

将 1kg 式(I)活性化合物、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石与 0.1kg 硬脂酸镁的混合物按常规方式压制成片，每片含有 10mg 活性化合物。

实施例 F: 包衣片

类似于实施例 E，压制片剂，然后按常规方式包以蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和着色剂的片衣。

实施例 G: 胶囊剂

将 2kg 式(I)活性化合物按常规方式填充在硬明胶胶囊内，每粒含有 20mg 活性化合物。

实施例 H: 安瓿

将 1kg 式(I)活性化合物的 60L 重蒸馏水溶液无菌过滤，分装在安瓿内，在无菌条件下冷冻干燥，无菌密封。每支安瓿含有 10mg 活性化合物。

实施例 I: 吸入喷雾剂

将 14g 式(I)活性化合物溶于 10ml 等渗 NaCl 溶液，将溶液填充在商业上可得到的具有泵机构的喷雾剂容器内。溶液可以喷入口或鼻内。一股喷雾剂（大约 0.1ml）相当于大约 0.14mg 的剂量。