

申請日期：	91-12-26	IPC分類
申請案號：	091137456	261K31/46, C07D231/16, A61P21/60

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

200301111

一、 發明名稱	中 文	低含量環狀鳥糞核苷酸鹽相關疾病的治療
	英 文	TREATMENT OF DISORDER RELATED TO LOW CYCLIC GMP LEVELS
二、 發明人 (共4人)	姓 名 (中文)	1. 鄧哲明 2. 李芳全 3. 李芳裕
	姓 名 (英文)	1. Che-Ming Teng 2. Fang-Chen Lee 3. Fang Yu Lee
	國 籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW
	住居所 (中 文)	1. 台北市四維路100號 2. 台中縣大甲鎮中山路1段1191號 3. 台中縣大甲鎮中山路1段1191號
	住居所 (英 文)	1. 2. 3.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 永信藥品工業股份有限公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.
	國 籍 (中英文)	1. 中華民國 ROC
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 台中縣大甲鎮中山路一段1191號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1.
	代表人 (中文)	1. 李天德
	代表人 (英文)	1. Tien-Der Lee



1057-5401-PE(N1):Chiumeow.ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共4人)	姓 名 (中 文)	4. 郭盛助
	姓 名 (英 文)	4. Sheng-Chu Kuo
	國 籍 (中 英 文)	4. 中 華 民 國 TW
	住 居 所 (中 文)	4. 台中市山西路91號
	住 居 所 (英 文)	4.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

美國 US

2001/12/26

60/344,207

有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

五、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種稠合吡唑基化合物，以及這種稠合吡唑基化合物在製備PDE抑制劑藥物中的應用。

【先前技術】

環3',5'-鳥苷一磷酸(cGMP)，一種細胞內的第二信使，通過鳥苷酸環化酶由GTP轉化而成，再通過磷酸二酯酶(PDEs)例如PDE5分解為GMP。它在各種生理功能中起重要作用。例如，它可鬆弛諸如心臟、肺和陰莖的器官中的血管平滑肌。GMP不足會引起各種疾病，例如，冠心病、高血壓和陽萎。

由於cGMP是通過PDEs水解，因此由強PDE活性引起的、與cGMP不足相關的疾病可通過給予PDE抑制劑以增加cGMP含量而得以治療。

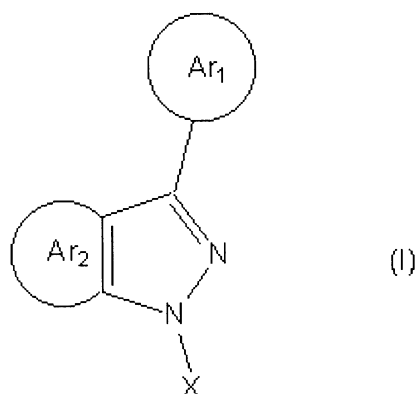
【發明內容】

本發明係有關於一種治療與低含量cGMP相關之疾病的方法，其係經由給予PDE抑制劑以治療，該PDE抑制劑為稠合的吡唑基化合物。

下式(I)包括可用於實施本發明方法的一系列稠合吡唑基化合物：



五、發明說明 (2)



每個這類化合物包括吡唑基中心和兩個芳基基團。第一個芳基 Ar_1 為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，它們可在環碳原子上被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。第二個芳基為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，它們可在環碳原子上被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。與1-N相連的X(通過亞烷基、亞鏈烯基、或亞炔基部分連接，未顯示)為氫、鹵素、羧基、烷氧基羰基、硫代羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、或芳基；芳基是指苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，它們可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、硫代烷基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、(烷基硫

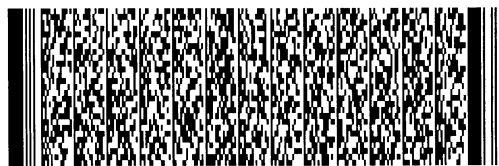


五、發明說明 (3)

代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

這類化合物的一部分，包括第一個芳基為苯基或呋喃基的化合物，此苯基或呋喃基可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代；這類化合物的一部分還包括那些第一個芳基為呋喃基的化合物，該呋喃基在化合物的2'-C上與吡唑基中心的3-C相連，並且可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代(例如，在5'-C上)；還包括那些第二芳基為苯基或噻吩基的化合物，此苯基或噻吩基可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羧基、(烷基硫代)羧基、氨基羧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代；以及包括那些第二苯基為苯基的化合物，該苯基在5-C和6-C上都被亞甲基二氧基取代，或者在6-C上被鹵素、烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

式(I)也包括另一組稠合吡唑基化合物，這些化合物也可用於實施本發明的方法。第一個芳基 Ar_1 為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，它們可在環碳原子上被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、硫代烷基、(烷氧基)羧基、(烷基硫代)羧基、氨基羧基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代。第二個芳基 Ar_2 為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，它們可在環碳原子上被



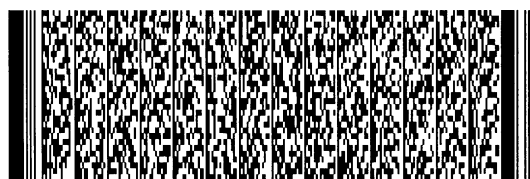
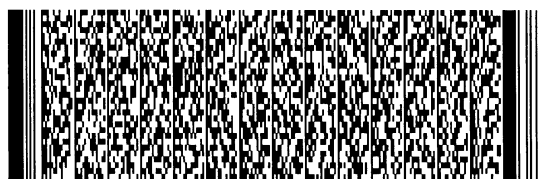
五、發明說明 (4)

鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。X與上述定義相同。還與上述相同的是，X與1-N相連，或者直接連接、或者通過亞烷基、亞鏈烯基、或亞炔基連接部分連接。

這類化合物的子集包括，那些第一個芳基為苯基或呋喃基的化合物，此苯基或呋喃基可被烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、或(烷基硫代)烷基取代；還包括那些第一個芳基為呋喃基的化合物，該呋喃基與吡啶基中心的3-C相連，並且在例如5'-C上被烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、或(烷基硫代)烷基取代；以及包括那些第二芳基為苯基或噻吩基的化合物，此苯基或噻吩基可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代。

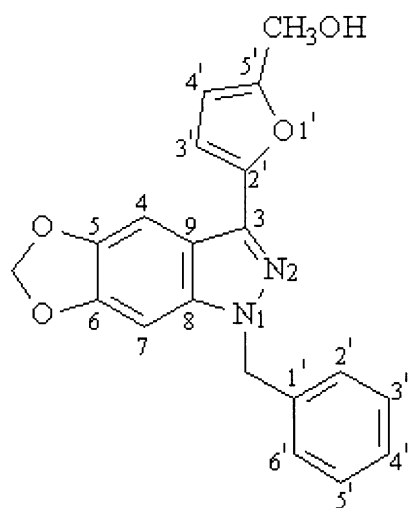
本文中的術語"烷基"，首碼"烷"（例如，在烷氧基中），尾碼"-烷基"（例如，在羥烷基中）是指直鏈的或支鏈的C₁₋₁₈。術語"亞烷基"、"亞鏈烯基"和"亞炔基"分別是指二價的烷基、鏈烯基和炔基。除非另有指明，本文的所有科技術語的含義與本發明所屬領域的普通技術人員通常所理解的含義相同。

上述化合物的實例包括1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-



五、發明說明 (5)

甲基吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲基二氧吡啶、和1-苄基-3-(5'-甲氧基甲基-2'-呋喃基)吡啶。1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲基二氧吡啶的結構如下所示，其中芳環中的原子已計數：



簡言之，如果合適的話，上述稠合吡啶基化合物可包括它們的藥學上可接受的鹽和前驅藥物。在稠合吡啶基化合物的帶負電的離子基團（例如，碳酸鹽）與帶正電的抗衡離子（例如，鈉）之間可形成這種鹽。同樣，稠合吡啶基化合物中的帶正電的離子基團（例如，銨）也可與帶負電的抗衡離子（例如，氯化物）形成一種鹽。這類鹽的例子包括，1-苄基-3-(5'-氨基甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲基二氧吡啶的鹽酸鹽和1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲基二氧吡啶的鈉鹽。前驅藥物的例子包括酯和其他藥學上可接受的衍生物，當給患者使用時，它們可提供上述



五、發明說明 (6)

的稠合吡唑基化合物。

在治療與低含量cGMP相關的疾病時，使用前將用於實施本發明方法的稠合吡唑基化合物配製成藥學組合物。因此，用於治療與低含量cGMP相關的疾病、含這種稠合吡唑基化合物和藥學上可接受的載體的藥學組合物也在本發明的範圍之內。

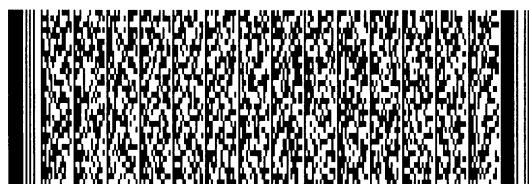
本發明亦有關於上述稠合吡唑基化合物之一用於製備治療與低含量cGMP相關的藥劑的用途。

在下面說明書中對本發明的幾個實施方式進行了詳細描述。從下列說明書和申請專利範圍中，本發明的其他特點、目的和優點將顯而易見。

【實施方式】

本發明係有關於稠合吡唑基化合物用於治療強PDE活性引起的與低含量cGMP相關的疾病的用途。

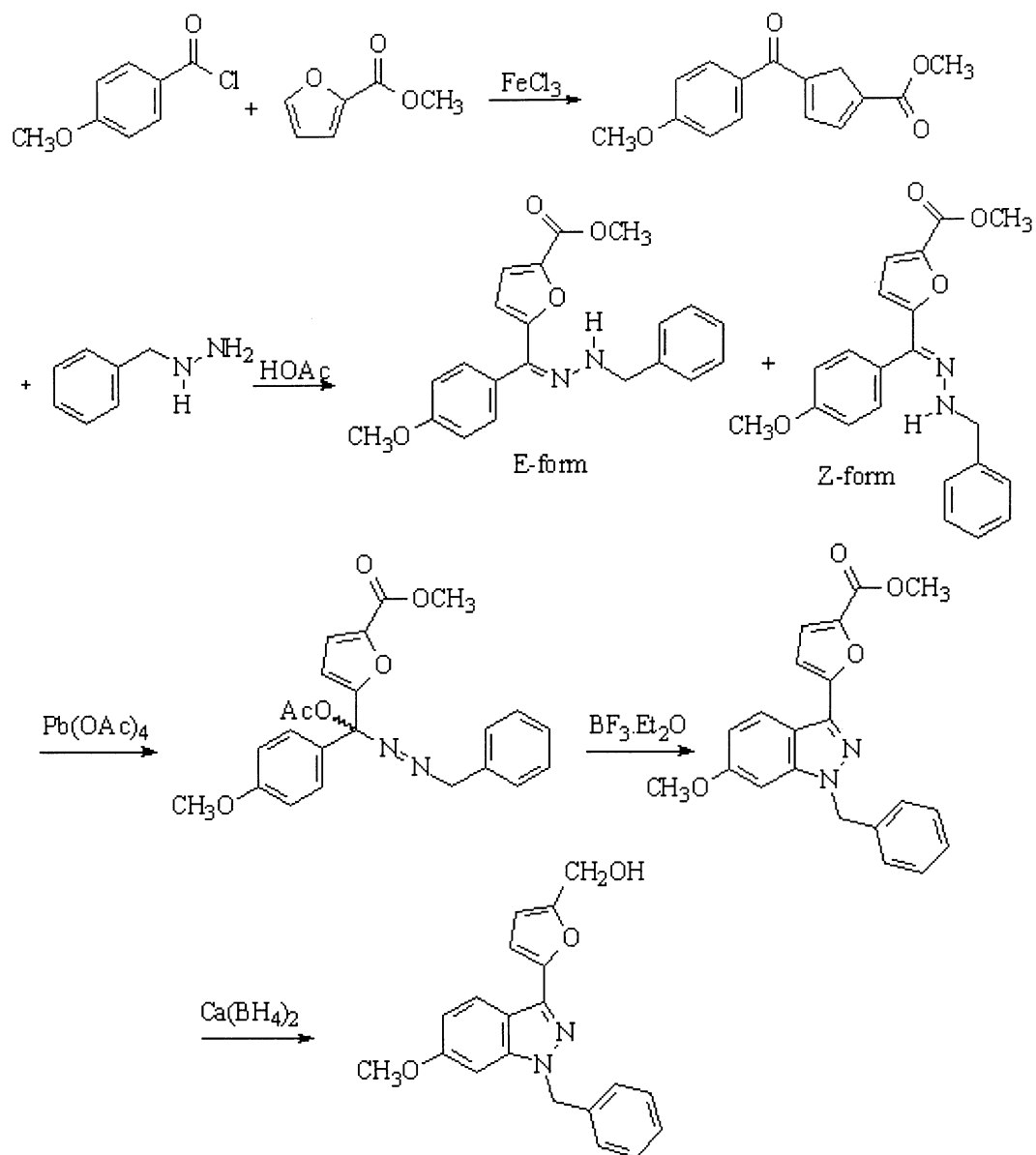
該稠合吡唑基化合物可按如下合成：將芳基羰基氯化物例如苯甲酰基氯化物與另一在芳基上至少含一個氫原子的含芳基化合物例如三氟甲基苯偶合偶連形成芳基芳基酮（例如三氟甲基苯基苯基酮），其中的兩個芳基（例如，苯基和苯基）分別與式(I)或(II)中的Ar₁和Ar₂相對應。然後將芳基芳基酮與胼（例如，苄基胼）反應形成脞，隨後它被催化為稠合吡唑基化合物。由此得到的稠合吡唑基化合物有一個與3-C直接相連的芳基和另一個在吡唑基中心的4-C和5-C上稠合的芳基。通過進一步改質可得到稠合吡



五、發明說明 (7)

唑基化合物的衍生物。

下圖描述了1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲氧吡啶的合成(詳細的描述見下列實施例1)：



此同樣的合成圖也可用於合成其他可用本發明方法實



五、發明說明 (8)

施的化合物，例如，1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲基氟吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲基二氧吡啶、和1-苄基-3-(5'-甲氧基甲基-2'-呋喃基)吡啶。這些例證化合物的合成的描述見下面的實施例2、3、4和5。這些化合物的衍生物可通過使用下列反應物如單或多取代的苯甲酰基氯化物(不同於上圖所示的4-甲氧基苯甲酰氯化物)、單或多取代的2-糠酸鹽(不同於上圖所示的甲基2-糠酸鹽)、和單或多取代的苄基脒(替代上圖所示的苄基脒)來獲得。

根據上面所示的合成圖可製備3-苯基-吡啶化合物，除了用二苯甲酮(任意單或多取代的)代替2-呋喃基苯甲酮。作為起始步驟，將二苯甲酮與 CrO_3 發生氧化得到苯酰苯酸。然後將苯酰苯酸與乙醇反應形成苯酰苯酸乙酯，然後通過一系列反應將它轉化為3-苯基-吡啶(類似與上圖所示)。如需要，可通過進一步改質將3-苯基-吡啶轉化為其衍生物。

也可根據上圖所示的合成方法製備含噻吩並吡啶部分的稠合吡啶基化合物，除了用2-噻吩基芳酮代替2-呋喃基苯甲酮。可以對由此得到的噻吩並吡啶基化合物的任意單或多取代基進行改質以得到另外的噻吩並吡啶基化合物。

在對需要治療與低含量cGMP相關疾病(例如，心血管疾病，如冠心病和高血壓，或者陽痿)的患者進行給藥之前、將有效量的稠合吡啶基化合物或其鹽配製成藥學組合

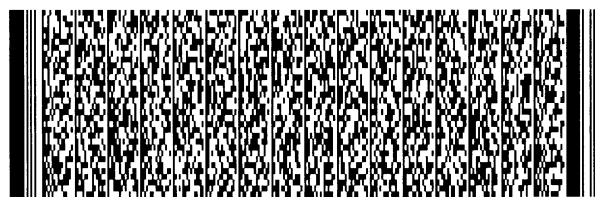
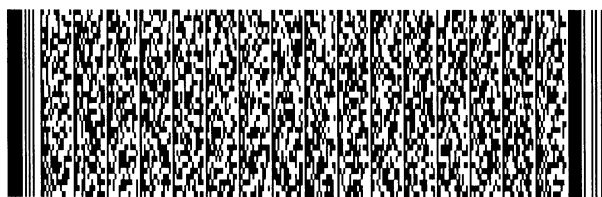


五、發明說明 (9)

物。"有效量"是指需要對所治療的患者產生治療效果的化合物的量。Freireich等,《癌症化療康復》(Cancer Chemother Rep.), 1966, 50: 219描述了用於人和動物的劑量的相互關係(依據 mg/m^2 體表面積)。體表面積可由患者的身高和體重大致確定。參見,例如"科學記數表",《Geigy藥劑》(Geigy Pharmaceuticals), Anley N.Y, 1970, 537。正如本領域技術人員所認識的,也可根據給藥途徑、賦形劑用量、和與其他治療方法聯合用藥的可能性來改變有效劑量,其中的聯合用藥包括使用提高cGMP水平的其他藥劑。藥學上可接受的載體的例子包括膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、十二烷基硫酸鈉、和D&C黃# 10。

本藥學組合物可通過非腸道途徑給藥,例如局部、皮下、腹膜內、肌內、和靜脈內給藥。非腸道劑型的例子包括活性化合物的等滲鹽水溶液、5%葡萄糖水溶液、或任何其他眾所周知的藥學上可接受的載體的水溶液。在本藥學組合物中也可包括加溶劑,例如環糊精,或其他本領域熟練技術人員公知的溶劑。

可採用眾所周知的方法將用於實施本發明方法的稠合吡唑基化合物配製成用於其他給藥途徑的劑型(例如,口服、經粘膜、或經皮)。例如,可將本藥學組合物製成膠囊、熔封凝膠、或片劑的口服給藥劑型。膠囊可包含任何眾所周知的藥學上可接受的物質例如明膠或纖維素衍生物。可根據常規方法配製片劑,即將活性化合物、固體載



五、發明說明 (10)

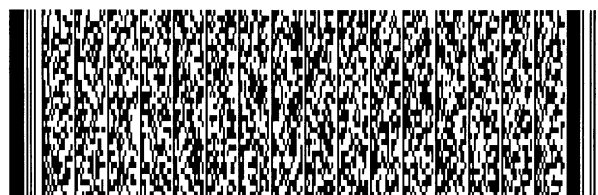
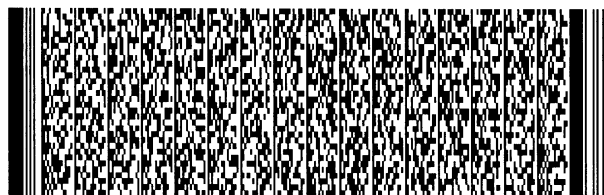
體、和潤滑劑的混合物進行壓片。固體載體包括例如澱粉和糖漿土。該化合物也可按硬殼片劑或膠囊的形式給藥，它們包含例如乳糖、或山梨糖醇作為粘合劑、常規的充填劑、和製片劑。

可用適合的體外試驗來初步評價稠合吡唑基化合物對PDE（它水解cGMP）的抑制作用。例如，沖洗血小板、將其懸浮在緩衝劑中、再通過超音波裂解，從而得到含PDE的溶液。將欲試驗的化合物和cGMP（PDE的受質）加入溶液中。隨後加入 *ophiophagus hannah* 蛇毒以去除5'-GMP（由cGMP通過PDE的作用轉化而成）中的磷酸鹽、得到不帶電的鳥苷。用離子交換樹脂去除剩餘的cGMP。然後將無cGMP溶液離心，取等份上清液在液體閃爍計數器中定量測定不帶電的鳥苷。根據不帶電鳥苷的數量評價PDE的活性。通過下列本領域眾所周知的方法可進行體內篩選。

無須更多的詳盡描述，我們相信本領域技術人員根據本文的說明可充分利用本發明。本文列舉的所有出版物全部引作參考。因此，不應將下列具體的實施例僅僅解釋為舉例說明、也不是以任何方式限定本說明書的其他部分，這些實施例描述了用於本發明方法中的各種稠合吡唑基化合物的合成和生物學試驗。

實施例1：1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲氧吡唑（化合物1）的合成

將0.42g無水氯化鐵和35.8g 4-甲氧苯甲酰氯化物溶

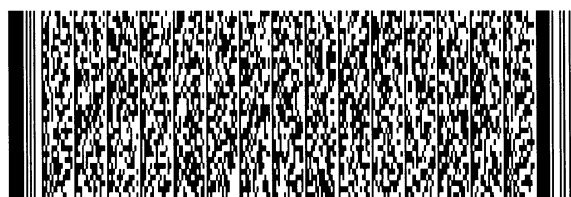


五、發明說明 (11)

解在40mL CCl_4 中。在該溶液中逐滴加入25.22g 2-糠酸甲酯，共10分鐘。然後將溶液加熱回流36小時，冷卻後，與120mL水混合。攪拌由此得到的混合物1小時、然後將其靜置直至分離成兩層和沉澱物。用氯仿提取水層(頂部)和沉澱物。將氯仿提取物經無水硫酸鎂乾燥、然後過濾。在減壓下除去濾液中的溶劑得到殘餘物，從異丙醇中將該殘餘物再結晶得到18.5g 4-甲氧基苯基-5'-甲氧基羰基-2'-呋喃基酮，產率44%。

將剛剛製備的6.25g酮溶解在60mL甲醇中。在該溶液中加入9.0g苄肼和0.5mL醋酸。將如此得到的溶液進行加熱回流直至反應完成。冷卻後，除去溶劑得到殘餘物。將該殘餘物溶解在氯仿中，隨後用稀釋的HCl溶液和水沖洗、經無水硫酸鎂乾燥、然後過濾。除去濾液中的溶劑得到7.8g 5'-甲氧基羰基-2'-呋喃基4-甲氧基苯基酮苄肼。

將所有5'-甲氧基羰基-2'-呋喃基4-甲氧基苯基酮苄肼溶解在100mL二氯甲烷中。將如此得到的溶液逐滴加入40mL含28.2g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的二氯甲烷溶液中。將該溶液在 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ 下反應30分鐘、然後與122mL $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (含47% BF_3) 混合。將該混合物加熱回流30分鐘、然後注入1000mL冰水以終止反應。將由此得到的混合物分成兩相，即有機相和含水相。分離有機層(較低的相)、隨後用水和10%碳酸鈉溶液沖洗、通過水洗中和、經無水硫酸鎂乾燥、並在真空下濃縮得到油性粗製品。然後將乙醇加入粗製品中，令該混合物放置過夜，其間沉澱出固體。收集沉澱物、並從乙醇



五、發明說明 (12)

中再結晶得到4.35mg 1-苄基-3-(5'-甲氧基羰基-2'-呋喃基)-6-甲氧吡啶，產率50%。(來自4-甲氧苄基-5'-甲氧基羰基-2'-呋喃酮)。

熔點:108-109 °C.

MS(%), m/z :362 (M^+).

IR(KBr) $\gamma_{\max}$:1710 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ :3.85(3H, s, $-\text{OCH}_3$),
3.88(3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 5.71(2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.95(1H, d,
 $J=8.5\text{Hz}$, H-5); 7.16(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$, H-3');
7.24-7.36(6H, m, H-7, 苯基); 7.40(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$,
H-4'), 7.98(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H-4)

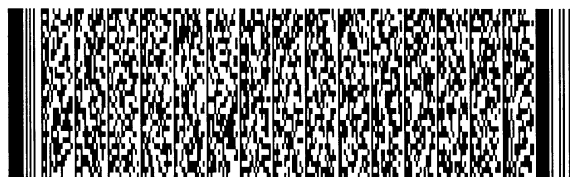
首先通過在20mL無水THF中攪拌88.8mg無水氯化鈣和60mg氫硼化鈉4小時製備氫硼化鈣溶液。於 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ 下在氫硼化鈣溶液中逐滴加入30mL含93.0mg 1-苄基-3-(5'-甲氧基羰基-2'-呋喃基)-6-甲氧吡啶的THF溶液。將由此得到的溶液加熱回流6小時、冷卻、用碎冰使之驟冷、置於減壓下以去除THF、再過濾得到固體產物。通過柱色譜法(二氧化矽凝膠-苯)純化該固體產物得到77.2mg化合物1、產率88.0%。

熔點:109-110 °C.

MS(%), m/z :334 (M^+).

IR(KBr) $\gamma_{\max}$:3400 cm^{-1} ($-\text{OH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ :1.90(1H, br, $-\text{OH}$);
3.80(3H, s, $6-\text{OCH}_3$), 4.74(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{O}-$);



五、發明說明 (13)

5.59(2H, s, =NCH₂-); 6.47(1H, d, J=3.2Hz, H-4');
 6.59(1H, d, J=2.0Hz, H-7); 6.84(1H, d, J=3.2Hz, H-3');
 6.88(1H, dd, J=8.5, 1.5Hz, H-5); 7.17-7.31(5H, m, 苯基-H); 7.91(1H, d, J=8.5Hz, H-4)

實施例2：1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶
 (化合物2)的合成

按照實施例1所述的方法合成化合物2，除了用4-氟苯甲酰氯化物代替4-甲氧苯甲酰氯化物。總產率為22%。

熔點：110-112℃。

MS(%), m/z: 322 (M⁺) .

IR(KBr) $\gamma_{\max}$: 3450 cm⁻¹ (-OH).

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ : 4.49(2H, br, -CH₂O-);
 5.45(1H, br, -OH), 5.88(1H, s, =NCH₂-), 6.48(1H, d, J=3.2Hz, H-4'); 6.98(1H, d, J=3.2Hz, H-3');
 7.10-7.18(1H, m, H-7); 7.24-7.36(5H, m, 苯基-H);
 7.70(1H, dd, J=10.0, 2.0Hz, C5-H); 和8.15(1H, dd, J=8.5, 5.1Hz, H-4)。

實施例3：1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶
 (化合物3)的合成

按照實施例1所述的方法合成化合物3，除了用4-氟苯甲酰氯化物代替4-甲氧苯甲酰氯化物。總產率為13%。

熔點：112-114℃。

MS(%), m/z: 318 (M⁺) .

IR(KBr) $\gamma_{\max}$: 3400 cm⁻¹ (-OH).



五、發明說明 (14)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ : 2.44(3H, s, $-\text{CH}_3$), 4.50(2H, d, $J=5.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.30 (1H, br $-\text{OH}$), 5.64(2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.45(1H, d, $J=3.3$ Hz, H-4'), 6.07(1H, d, $J=3.3$ Hz, H-3'), 7.08(1H, dd, $J=8.3$, 1.0Hz, H-5), 7.19-7.36(5H, m, 苯基-H), 7.57(1H, d, $J=1.0$ Hz, H-7), 和 7.98(1H, dd, $J=8.3$, 1.0Hz, H-4).

實施例4: 1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲基二氧吡啶(化合物4)的合成

按照實施例1所述的方法合成化合物4, 除了用3,4-亞甲基二氧苯甲酰氯化物代替4-甲氧苯甲酰氯化物。總產率為29%。

熔點: 122-123 $^{\circ}\text{C}$.

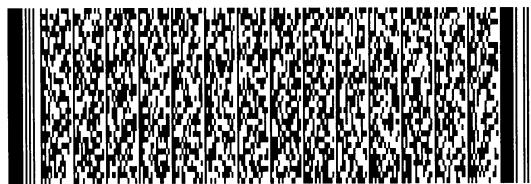
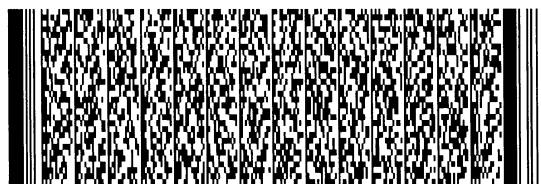
MS(%), m/z : 348 (M^+).

IR(KBr) γ_{max} : 3387 cm^{-1} ($-\text{OH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05(1H, br $-\text{OH}$), 4.71(2H, s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.53(2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 5.99(2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.43(1H, d, $J=3.3$ Hz, H-4'), 6.61(1H, s, H-7), 6.76(1H, d, $J=3.3$ Hz, H-3'), 和 7.20-7.31(6H, m, H-4, 苯基).

實施例5: 1-苄基-3-(5'-甲氧甲基-2'-呋喃基)吡啶(化合物5)的合成

於 10 ± 2 $^{\circ}\text{C}$ 下、在 5mL 含 0.2g 1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)吡啶的二氯甲烷溶液中加入 1.5mL 1.0M $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液。在此溫度下令由此得到的溶液反應 4 小



五、發明說明 (15)

時。然後將5mL 甲醇加入該溶液中。在用冰水使之驟冷之前再攪拌該溶液1小時得到含二氯甲烷的提取混合物。通過水洗中和該提取物並經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下除去溶劑，通過柱色譜法（二氧化矽凝膠-苯）純化剩餘的殘餘物得到0.15g 1-苻基-3-(5'-甲氧基甲基-2'-呋喃基)呔唑、產率70%。

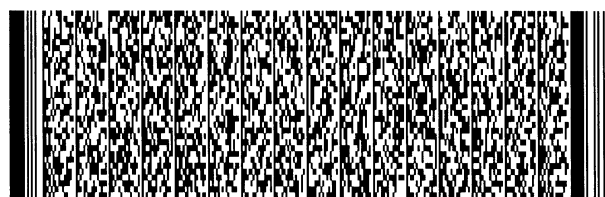
MS(%), m/z : 318 (M^+).

IR(KBr) $\gamma_{\max}$: 1616 cm^{-1} (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ : 3.45(3H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 4.56(3H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 5.29(2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.52(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$, H-4'), 6.91(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$, H-3'), 7.18-7.36(8H, m, H-5, 6, 7, 苯基), 和 8.12(1H, dd, $J=8.1, 1.1\text{Hz}$, H-4).

實施例6：PDE 5的抑制

按Teng等, *Bedem. BioPhys. Acta.* 1989, 990, 315-320所述的方法製備洗滌的人類血小板、將其懸浮在50mM PH 7.4 Tris-HCl緩衝液(含5mM MgCl_2)中、然後在4°C通過超音波處理進行裂解。於4°C在39,000 $\times g$ 使溶解產物離心20分鐘得到含PDE 5的上清液。取等份上清液製備Tris-HCl緩衝液中的PDE 5溶液，其中每一溶液含10 μM 欲試驗的稠合吡唑基化合物(即，化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、或化合物5)。在將10 μM cGMP加入每一PDE 5溶液之前，首先將每一PDE 5溶液在37°C培養5分鐘。將含cGMP溶液在37°C培養30分鐘(在此期間cGMP被PDE 5轉化為



五、發明說明 (16)

5'-GMP)，加熱1分鐘至100℃，然後冷卻至室溫。然後在溶液中加入 *ophiopagus hannah* 蛇毒(0.1mL, 1mg/mL)。在25℃培養由此得到的溶液30分鐘以使5'-GMP轉化為不帶電的鳥苷。在該溶液中加入離子交換樹脂結晶漿液(1.0mL; Dowex-1, 從Sigma Chemical Co., St. Louis, MO購得)以結合並去除任何剩餘的cGMP。然後離心由此得到的無cGMP溶液，取0.5mL上清液在液體閃爍計數器中對不帶電的鳥苷進行定量測定。

結果顯示所有的化合物1-5是潛在的PDE 5抑制劑。例如，觀察到化合物1在抑制PDE 5中具有意外的低IC₅₀值(3.5 μM)。

【其他實施方式】

我們已經對本發明的許多實施方式進行了描述。然而，應當知道在不脫離本發明的精神和範疇的情況下可以進行各種修飾。因此，其他實施方式也在下列申請專利範圍之內。



圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明名稱：低含量環狀鳥糞核苷酸鹽相關疾病的治療)

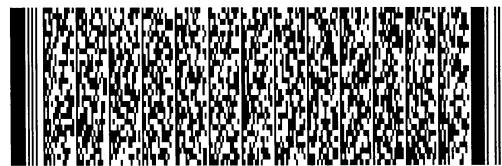
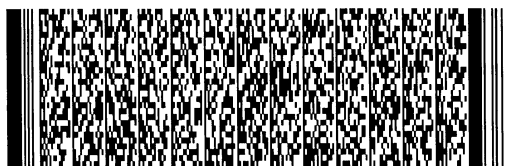
一種治療與低含量cGMP相關之疾病的方法。該方法包括對需要的患者給予有效量的含有吡唑基中心、與吡唑基中心的3-C鍵合的第一芳基、和在吡唑基中心的4-C和5-C上稠合的第二芳基的化合物。亦包括含上述化合物的藥學組合物。

伍、(一)、本案代表圖為：無

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：無

六、英文發明摘要 (發明名稱：TREATMENT OF DISORDER RELATED TO LOW CYCLIC GMP LEVELS)

Methods of treating a disorder associated with low cGMP levels. The methods include administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound having a pyrazolyl core, a first aryl group bonded to 3-C of the pyrazolyl core, and a second aryl group fused at 4-C and 5-C of the pyrazolyl core. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing these compounds.



六、申請專利範圍

1. 一種用以治療與低含量cGMP相關的疾病的藥學組合物，包括一有效量的含有吡唑基中心、與吡唑基中心的3-C鍵合的第一芳基、以及在吡唑基中心的4-C和5-C上稠合的第二芳基的化合物；其中吡唑基中心係在1-N上任意通過亞烷基、亞鏈烯基、或亞炔基連接部分被鹵素、羧基、烷氧基羰基、硫代羰基、氨基羰基、羥烷基、烷氧基烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、或芳基取代或不被取代，該芳基是指苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，該芳基可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、硫代烷基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代；第一個芳基基團為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，第一個芳基基團可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代；第二個芳基為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，第二個芳基可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

2. 如申請專利範圍第1項所述的藥學組合物，其中第一個芳基基團為苯基、或呋喃基，第一個芳基基團可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷



六、申請專利範圍

基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代。

3. 如申請專利範圍第2項所述的藥學組合物，其中第一個芳基基團為呋喃基，其在2'-C上與吡啶基中心的3-C相連、且可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代。

4. 如申請專利範圍第3項所述之藥學組合物，其中呋喃基在5'-C上被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

5. 如申請專利範圍第1項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基、或噻吩基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羧基、(烷基硫代)羧基、氨基羧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代。

6. 如申請專利範圍第5項所述之藥學組合物，其中第一個芳基基團為苯基、或呋喃基，其可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代。

7. 如申請專利範圍第5項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羧基、(烷基硫代)羧基、氨基羧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代。

8. 如申請專利範圍第7項所述之藥學組合物，其中苯基在5-C和6-C上同時被亞甲基二氧基取代、或在6-C上被



六、申請專利範圍

烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

9. 如申請專利範圍第7項所述之藥學組合物，其中第一個芳基基團為苯基或呋喃基，其可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代。

10. 如申請專利範圍第8項所述之藥學組合物，其中第一個芳基基團為苯基或呋喃基，其可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代。

11. 如申請專利範圍第10項所述之藥學組合物，其中第一個芳基基團為呋喃基，其在2'-C上與吡啶基的3-C相連、且可被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代或不被取代。

12. 如申請專利範圍第11項所述之藥學組合物，其中呋喃基在5'-C上被烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

13. 如申請專利範圍第12項所述之藥學組合物，其中呋喃基在5'-C上被羥甲基取代。

14. 如申請專利範圍第13項所述之藥學組合物，其中苯基在5-C和6-C上同時被亞甲基二氧基取代。

15. 如申請專利範圍第13項所述之藥學組合物，其中苯基在6-C上被鹵素、烷基、烷氧基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、或(烷基硫代)烷基取



六、申請專利範圍

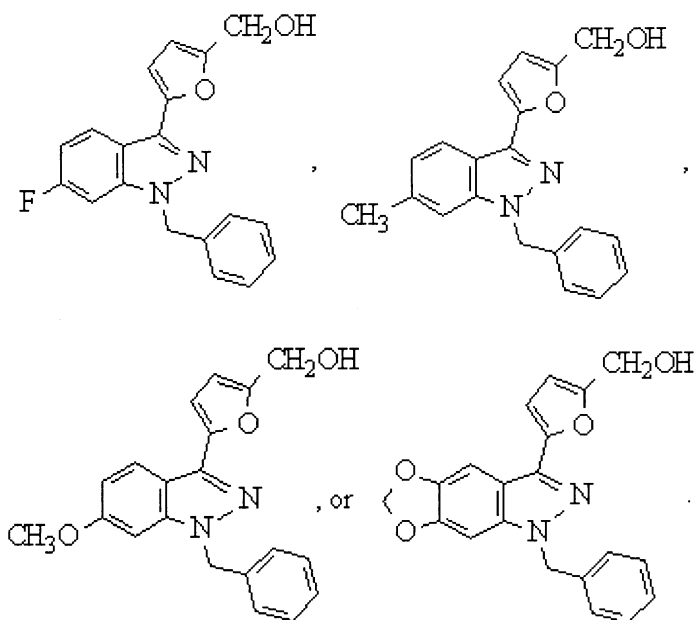
代。

16. 如申請專利範圍第15項所述之藥學組合物，其中苯基被氟取代。

17. 如申請專利範圍第15項所述之藥學組合物，其中苯基被甲基取代。

18. 如申請專利範圍第15項所述之藥學組合物，其中苯基被甲氧基取代。

19. 如申請專利範圍第1項所述之藥學組合物，其中該化合物為以下結構：



20. 一種用以治療與低含量cGMP相關的疾病的藥學組合物，包括一有效量的含有吡唑基中心、與吡唑基中心的3-C鍵合的第一芳基、以及在吡唑基中心的4-C和5-C上稠合的第二芳基的化合物；其中吡唑基中心可在1-N上任意

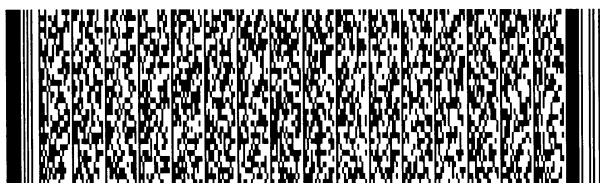


六、申請專利範圍

通過亞烷基、亞鏈烯基、或亞炔基連接部分被鹵素、羧基、烷氧基羰基、硫代羰基、氨基羰基、羧烷基、烷氧基烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、或芳基取代或不被取代，該芳基是指苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、硫代烷基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羧烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代；第一個芳基基團為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、硫代烷基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代；第二個芳基為苯基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羧烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

21. 如申請專利範圍第20項所述之藥學組合物，其中第一個芳基基團為苯基、或呋喃基，其可被烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

22. 如申請專利範圍第21項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基、或噻吩基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羧烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。



六、申請專利範圍

23. 如申請專利範圍第21項所述之藥學組合物，其中第一個芳基基團為呋喃基，其與吡啶基中心的3-C相連、且被烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

24. 如申請專利範圍第23項所述之藥學組合物，其中呋喃基在5'-C上被烷基、(烷氧基)烷基、氨基烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

25. 如申請專利範圍第24項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基或噻吩基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

26. 如申請專利範圍第24項所述之藥學組合物，其中呋喃基被(烷氧基)烷基、或(烷基硫代)烷基取代。

27. 如申請專利範圍第26項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基或噻吩基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

28. 如申請專利範圍第26項所述之藥學組合物，其中呋喃基被(烷氧基)甲基取代。

29. 如申請專利範圍第28項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基或噻吩基，其被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羥



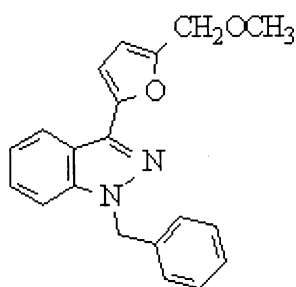
六、申請專利範圍

烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

30. 如申請專利範圍第29項所述之藥學組合物，其中第二芳基為苯基。

31. 如申請專利範圍第30項所述之藥學組合物，其中呋喃基被甲氧基甲基取代。

32. 如申請專利範圍第31項所述之藥學組合物，其中該化合物具有以下結構：



33. 如申請專利範圍第20項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基或噻吩基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羧烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

34. 如申請專利範圍第33項所述之藥學組合物，其中第二個芳基為苯基，其可被鹵素、烷基、烷氧基、羧基、(烷氧基)羰基、(烷基硫代)羰基、氨基羰基、羧烷基、(烷氧基)烷基、氨基、氨基烷基、硫代烷基、(烷基硫代)烷基、或烯化二氧基取代或不被取代。

