

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/14



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02822270.9

C07D487/20 A61K 31/527

A61K 31/551 A61P 9/00

A61P 13/00 A61P 15/00

/(C07D487/14, 239 : 00,

235 : 00, 235 : 00) (C07D487/20,

239 : 00, 235 : 00,

[43] 公开日 2005 年 2 月 23 日

[11] 公开号 CN 1585771A

[22] 申请日 2002. 11. 7 [21] 申请号 02822270. 9

[30] 优先权

[32] 2001. 11. 9 [33] US [31] 60/344,498

[86] 国际申请 PCT/US2002/035721 2002. 11. 7

[87] 国际公布 WO2003/042216 英 2003. 5. 22

[85] 进入国家阶段日期 2004. 5. 9

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·阿斯贝伦 J·W·克拉德尔

Y·胡 D·A·皮萨尼特斯基

A·W·斯坦福德 许 若

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

235 : 00) (C07D487/14, 239 : 00,

239 : 00, 235 : 00) (C07D487/20,

239 : 00, 239 : 00,

235 : 00) (C07D487/14, 243 : 00,

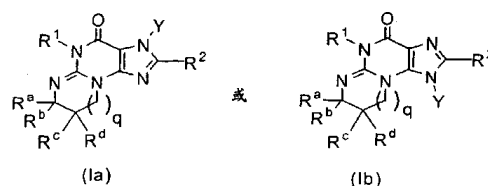
239 : 00, 235 : 00)

权利要求书 10 页 说明书 64 页

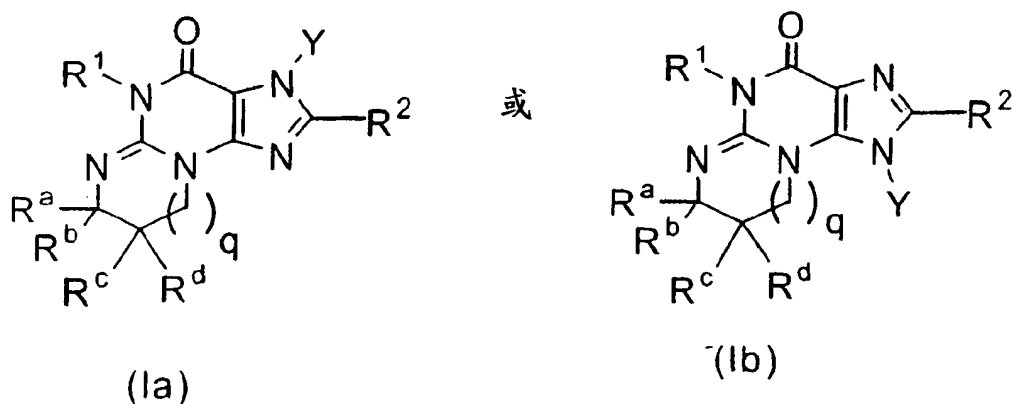
[54] 发明名称 多环鸟嘌呤衍生物磷酸二酯酶 V 抑制剂

[57] 摘要

具有式 (Ia) 或 (Ib) 且变量如说明书定义的化合物、其盐或溶剂化物可选择性地抑制磷酸二酯酶 V, 并且可用于治疗性功能不良和其它生理失调、病症和疾病。



1. 式 (Ia) 或 (Ib) 所示的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物:



5 其中,

$q = 0, 1$ 或 2 ;

R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者杂环烷基,

10 其中 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 的各个烷基独立地是未取代的或者被相同或不同的1-5个选择的 R^3 片段取代, 各个 R^3 片段选自羟基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、芳基、卤代芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、环烷基氨基和杂环烷基氨基;

15 其中 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 的各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基独立是未取代的或者独立地被相同或不同的1-5个所选择的 R^4 片段取代, 各个 R^4 片段独立地选自: 卤素、苯基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、烷氨基、 $-OCF_3$ 、酰氧基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$, 当两个连接到 R^1 环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时是羰基, 和当两个连接到 R^1 的环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时是 $=CR^8R^9$,

20 其中上述的 R^3 和 R^4 片段的各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基独立地是未取代的或者被相同或不同的1-5个选择的 R^{12} 片段取

代, 各个 R^{12} 片段独立地选自: 卤素、苯基、硝基、氰基、卤代烷基、
卤代烷氧基、烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、烷氨基、 $-OCF_3$ 、
酰氧基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、
5 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$, 当两个连接到 R^1 环烷基或杂环烷基的
相同碳原子上的氢被取代时是羰基, 和当两个连接到 R^1 的环烷基或
杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时是 $=CR^8R^9$; 或

R^a 和 R^b 与它们所连接的碳一起形成一个4-到7-元的环烷基或杂环
烷基环, 且 R^c 和 R^d 分别独立地是H或烷基;

或 R^a 和 R^c 与它们所各自连接的碳一起形成一个4-到7-元的环烷基
10 或杂环烷基环, 且 R^b 和 R^d 各自独立地是H或烷基;

R^2 是H、卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、氨基磺酰基、单烷
基氨基、二烷基氨基、羟烷基氨基、氨基烷基氨基、羧基、烷氧羰基、
氨基羰基或烷基氨基羰基,

其中 R^2 的各个烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5
15 个选择的 R^{13} 片段取代, 各个 R^{13} 片段独立地选自羟基、烷氧基、芳
基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,

其中 R^{13} 的各个芳基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-
5个选择的 R^4 片段取代;

Y是被下述基团取代的烷基: (i) 芳基、杂芳基、环烷基、羟基、烷
20 氧基、氨基的、单烷基氨基或二烷基氨基, 或(ii) 被1-3个独立选自卤
素、烷基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基的、单烷基氨基和二
烷基氨基的片段取代的芳基;

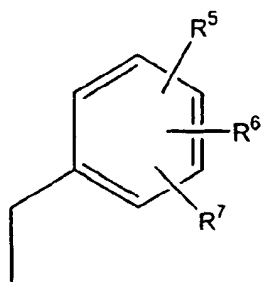
各个 R^8 独立地是H、烷基或芳基;

各个 R^9 独立地是H、烷基、芳基或 $-NR^{10}R^{11}$;

25 各个 R^{10} 独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基,
其中 R^{10} 的各个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基独立地是未
被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{14} 片段取代, 各个 R^{14} 片段独立
地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-CH_2OR^8$ 、
 $-C(O)OR^8$ 和 $-C(O)NR^8R^8$; 和

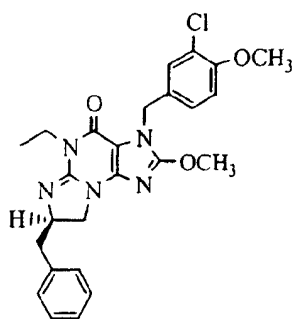
30 各个 R^{11} 独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基,
其中 R^{11} 的各个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基独立地是未
被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{14} 片段取代。

2. 根据权利要求1的化合物、盐或溶剂化物，其中q是0。
3. 根据权利要求1的化合物、盐或溶剂化物，其中R¹是H或烷基。
4. 根据权利要求3的化合物、盐或溶剂化物，其中R¹是乙基。
5. 根据权利要求1的化合物、盐或溶剂化物，其中R^a、R^b、R^c和R^d分别独立地是H或被环烷基、芳基或杂芳基取代的烷基。
6. 根据权利要求5的化合物、盐或溶剂化物，其中R^a、R^b、R^c和R^d中的三个是H，R^a、R^b、R^c和R^d剩余的一个是苄基、一氟代苄基或异丙基。
7. 根据权利要求1的化合物、盐或溶剂化物，其中R^a和R^b与它们所连接的碳一起形成一个5-元环戊基环，且R^c和R^d分别独立地是H；或R^a和R^c与它们所各自连接的碳一起形成一个5-元的环戊烷基环，且R^b和R^d各自独立地是H。
8. 根据权利要求1的化合物、盐或溶剂化物，其中R²是H、卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、氨基磺酰基、单烷基氨基、二烷基氨基、羟烷基氨基、氨基烷基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基羰基或烷基氨基羰基。
9. 根据权利要求8的化合物、盐或溶剂化物，其中R²是Br、Cl、I、甲氧基、乙氧基、烷硫基、烷氧基羰基或氨基羰基。
10. 根据权利要求1的化合物、盐或溶剂化物，其中Y是被下述基团取代的烷基：(ii)被1-3个独立选自卤素、烷基、苄基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基的、单烷基氨基和二烷基氨基的片段取代的芳基。
11. 根据权利要求10的化合物、盐或溶剂化物，其中Y是

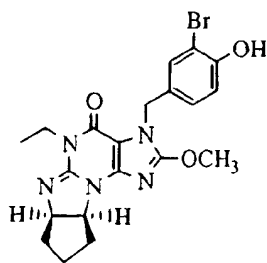


- 其中每个R⁵、R⁶和R⁷独立地选自H、卤素、烷基、羟基和烷氧基。
12. 根据权利要求11的化合物、盐或溶剂化物，其中Y是被一个至两个选自溴、氯、烷基、羟基和烷氧基的取代基取代的苄基。

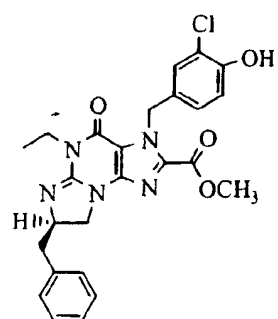
13. 根据权利要求1的化合物，其中化合物选自下述化合物



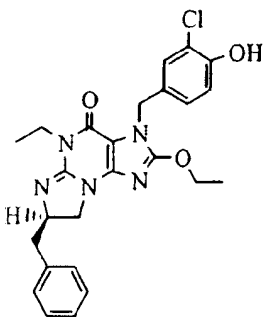
2,



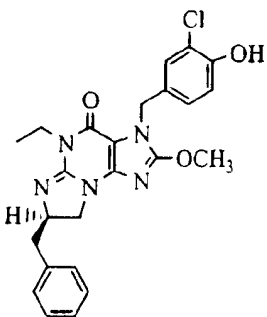
5,



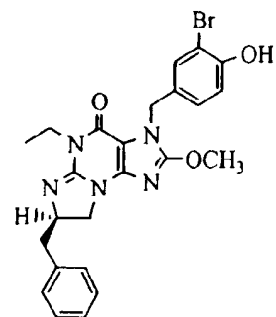
11,



16,



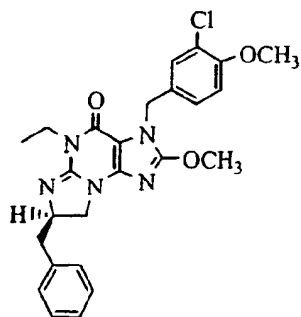
17



18,

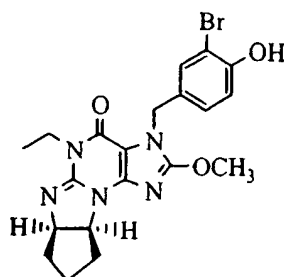
其盐和溶剂化物。

5 14. 根据权利要求13的化合物，其为



2

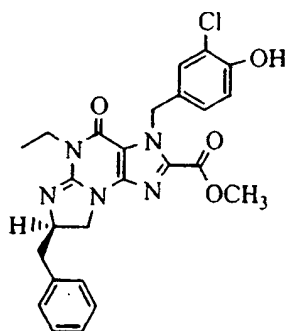
15. 根据权利要求13的化合物, 其为



5

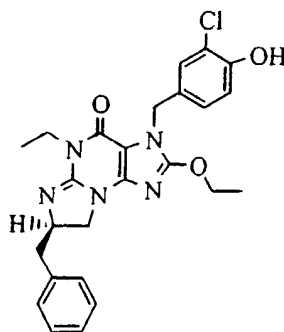
16. 根据权利要求13的化合物, 其为

5



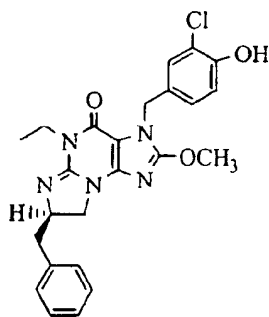
11

17. 根据权利要求13的化合物, 其为



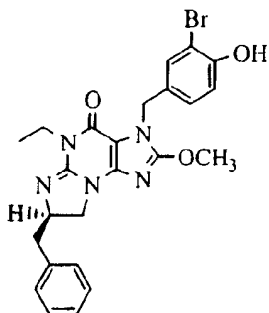
16

18. 根据权利要求13的化合物, 其为



17

19. 根据权利要求13的化合物, 其为



18

20. 一种药物组合物, 含有权利要求1的化合物或其盐或溶剂化物和药学可接受的载体。

21. 根据权利要求20的组合物, 其中权利要求1的化合物或其盐或溶剂化物以约1-1000毫克/天的量施用给患者。

22. 根据权利要求20的药物组合物, 其进一步包括至少一种选自下述的其它活性成分: 在化学性质上与权利要求1的化合物、其盐或溶剂化物不同的PDE V抑制剂、前列腺素、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、melanocortin受体拮抗剂、endothelin受体拮抗剂、endothelin转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张肽转化酶抑制剂、中性金属内肽酶抑制剂、血管紧张肽原酶抑制剂、

血清素5-HT_{2c}受体拮抗剂、nociceptin受体拮抗剂、 ρ 激酶抑制剂、钾通道调节剂和多种抗病性蛋白质5的抑制剂。

23. 根据权利要求22的药物组合物，其中至少一种其它的活性成分选自sildenafil柠檬酸盐、Vardenafil、IC-351、前列腺素E₁、酚妥拉明甲磺酸盐、阿朴吗啡、losartan、irbesartan、valsartan、candesartan、bosentan和ABT-627。

24. 一种给需要治疗的患者治疗生理失调、症状或疾病的方法，包括给患者施用有效量的根据权利要求1的至少一种化合物、其盐或溶剂化物，其中生理失调、症状或疾病选自：泌尿生殖器疾病、心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、心绞痛、高血压、血管成形术后再狭窄、动脉内膜切除术、扩张器引入、脑中风、呼吸道疾病、与张力缺乏相关的过敏症、肺性高血压症、缺血性心脏、葡糖耐量降低、糖尿病及其相关并发症、耐胰岛素并发症、高血糖、多室卵巢综合症、肾小球病、肾机能不全、肾炎、管状间质、自身免疫、青光眼、肠动力、恶病质和癌。

25. 根据权利要求24的方法，其中生理失调、症状或疾病是泌尿生殖器生理失调、症状或疾病。

26. 根据权利要求25的方法，其中泌尿生殖器失调是勃起功能不良。

27. 根据权利要求25的方法，其中泌尿生殖器失调是阳痿。

28. 一种用于提高患者cGMP水平的方法，包括给患者施用有效量的根据权利要求1的至少一种化合物、其盐或溶剂化物。

29. 一种用于给需要治疗的患者治疗勃起功能不良的方法，包括给患者施用有效量的根据权利要求1的至少一种化合物、其盐或溶剂化物。

30. 根据权利要求29的方法，其中患者已经、正在或将会用硝酸盐供体药物组合物治疗。

31. 根据权利要求24的方法，进一步包括同时或相继地给患者施用至少一种选自下述的活性成分：在化学性质上与权利要求1的化合物、其盐或溶剂化物不同的PDE V抑制剂、前列腺素、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、melanocortin受体拮抗剂、endothelin受体拮抗剂、endothelin转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗体、

其中上述的 R^3 和 R^4 片段的各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基独立地是未取代的或者被相同或不同的1-5个选择的 R^{12} 片段取代, 各个 R^{12} 片段独立地选自: 卤素、苯基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、烷氨基、 $-OCF_3$ 、
5 酰氧基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$, 当两个连接到 R^1 环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时是羰基, 和当两个连接到 R^1 的环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时是 $=CR^8R^9$; 或

R^a 和 R^b 与它们所连接的碳一起形成一个4-到7-元的环烷基或杂环
10 烷基环, 且 R^c 和 R^d 分别独立地是H或烷基;

或 R^a 和 R^c 与它们所各自连接的碳一起形成一个4-到7-元的环烷基或杂环烷基环, 且 R^b 和 R^d 各自独立地是H或烷基;

R^2 是H、卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、氨基磺酰基、单烷基氨基、二烷基氨基、羟烷基氨基、氨基烷基氨基、羧基、烷氧羰基、
15 氨基羰基或烷基氨基羰基,

其中 R^2 的各个烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{13} 片段取代, 各个 R^{13} 片段独立地选自羟基、烷氧基、芳基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,

其中 R^{13} 的各个芳基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-
20 5个选择的 R^4 片段取代;

Y是被下述基团取代的烷基: (i) 芳基、杂芳基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基的、单烷基氨基或二烷基氨基, 或(ii) 被1-3个独立选自卤素、烷基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基的、单烷基氨基和二烷基氨基的片段取代的芳基;

25 各个 R^8 独立地是H、烷基或芳基;

各个 R^9 独立地是H、烷基、芳基或 $-NR^{10}R^{11}$;

各个 R^{10} 独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基, 其中 R^{10} 的各个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{14} 片段取代, 各个 R^{14} 片段独立
30 地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 和 $-C(O)NR^8R^8$; 和

各个 R^{11} 独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基,

其中 R^{11} 的各个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{14} 片段取代;

所述的胜利失调、病症或疾病选自:泌尿生殖器疾病、心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、心绞痛、高血压、血管成形术后再狭窄、

- 5 动脉内膜切除术、扩张器引入、脑中风、呼吸道疾病、与张力缺乏相关的过敏症、肺性高血压症、缺血性心脏、葡糖耐量降低、糖尿病及其相关并发症、耐胰岛素并发症、高血糖、多室卵巢综合症、肾小球病、肾机能不全、肾炎、管状间质、自身免疫、青光眼、肠动力、恶病质和癌。

10

多环鸟嘌呤衍生物磷酸二酯酶V抑制剂

交叉引用的有关申请

- 5 本申请要求享受2001年11月9日提交的美国临时专利申请序列号 No. 60/344, 498的优先权，该申请在此引用参考。

发明背景

发明领域

- 10 本发明涉及多环鸟嘌呤衍生物，其可用作磷酸二酯酶V抑制剂和/或用于治疗泌尿科、血管或肺部的病症。

发明简述

- 15 磷酸二酯酶("PDE")V抑制剂化合物抑制PDE V同功酶。某些黄嘌呤/鸟嘌呤PDE V抑制剂用于治疗心血管和肺部的病症。例如，在此参考引用的各篇美国专利No. 5, 824, 683、No. 5, 939, 419和美国专利5, 393, 755公开了多环鸟嘌呤PDE V衍生物，其用于治疗心血管与肺部的病症。

- 20 其它PDE V抑制剂用于治疗阳痿。勃起功能障碍或阳痿是一种 tratable并且认为与健康非常相关，在美国影响超过三千万人，包括一每四个超过65岁的人中就有一个受此困扰。当一个男人经常不能维持足以进行性交的勃起时，就发生了勃起功能障碍。过去，心理原因是对勃起功能障碍最普遍的解释，或认为这是老化的一种自然现象。然而，现在研究人员发现，勃起功能障碍超过百分之七十的情况应归
- 25 因于身体的或者内科的问题。有数个因素导致了勃起功能障碍，包括：
- 由于therosclerosis或动脉硬化、高血压和高胆固醇导致的血液循环不良；
 - 神经系统紊乱，如多发性硬化、阿尔茨海默氏病或者帕金森氏病；
 - 30 • 由于糖尿病、甲状腺病症或睾丸激素水平低导致的激素失调；
 - 由脊髓损伤、前列腺外科手术或其它骨盆区域的外伤引起的损伤；

- 处方和非处方药治疗，如血压药、抗抑郁药或这些药物的联合；或者，
- 生活方式，如吸烟、酒精滥用或者使用非法药物。

K. Murray在Phosphodiesterase V_A Inhibitors, DN & P 6 (3), 150-156 (April, 1993) (引用在此作为参考)描述了一类 PDE V 抑制剂，其具有对多种生理失调的潜在治疗价值。在Murray的文章中公开的一种化合物是MIMAX，一种多环黄嘌呤PDE V抑制剂，其在8-位被NHCH₃基取代。

US 5,409,934、US5,470,579、W093/23401、W0 92/05176和W0 92/05175均引用在此作为参考，它们公开了一些具有多种不同功能的在8-位被取代的黄嘌呤PDE V抑制剂。在US 6,140,329、US 6,100,270和W0 94/28902中公开了其它杂环PDE V抑制剂，这些文献分别引用在此作为参考。

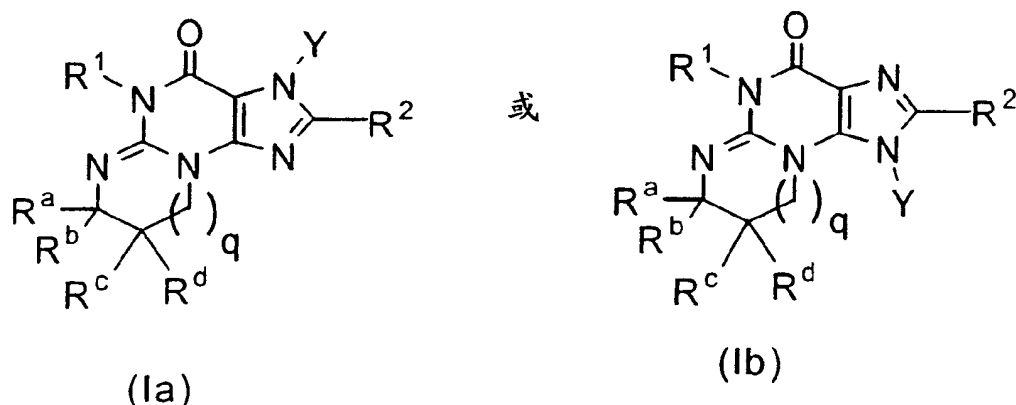
用特定的PDE V抑制剂治疗阳萎已经在商业上获得成功，即，采用 sildenafil柠檬酸盐，一种称作伟哥 (Viagra[®]) 的、在市场上可买到的PDE V (Pfizer, NY NY)。在EP0702555 B1中已经教导了，伟哥[®]的化学性质和用途，包括其在治疗勃起功能障碍中的作用机理，该文献引用在此作为参考。在W0 99/24433中公开了可用于治疗勃起功能障碍的其它PDE V抑制剂，该文献引用在此作为参考。

提供一种具有有益的治疗学特性、有益的药理学特性和好的新陈代谢稳定性的PDE V抑制剂是人们所希望的。更希望提供一种PDE V抑制剂，其具有超过其它类型PDE抑制剂的高效性和高选择性，可有效地用于治疗多种PDE V起重要作用的生理学症状和疾病，特别是用于治疗勃起功能障碍而副作用最小。

25

发明概述

在一个实施方案中，本发明涉及一种式(Ia)或者(Ib)表示的化合物或者其药学可接受盐或溶剂化合物：



其中，

$q = 0, 1$ 或 2 ;

- 5 R^1, R^a, R^b, R^c 和 R^d 各自独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者杂环烷基，

10 其中 R^1, R^a, R^b, R^c 和 R^d 的各个烷基独立地是未取代的或者被相同或不同的 1-5 个选择的 R^3 片段取代，各个 R^3 片段选自羟基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、芳基、卤代芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、环烷基氨基和杂环烷基氨基；

15 其中 R^1, R^a, R^b, R^c 和 R^d 的各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基独立是未取代的或者独立地被相同或不同的 1-5 个所选择的 R^4 片段取代，各个 R^4 片段独立地选自：卤素、苯基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、烷氨基、 $-OCF_3$ 、酰氧基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 、羰基（当二个连接到 R^1 的环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时）和 $=CR^8R^9$ （当二个连接到 R^1 的环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时）；

20 其中上述的 R^3 和 R^4 片段的各个芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基独立地是未取代的或者被相同或不同的 1-5 个选择的 R^{12} 片段取代，各个 R^{12} 片段独立地选自：卤素、苯基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、烷氨基、 $-OCF_3$ 、酰氧基、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^8$ 、

$-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ ，羰基(当两个连接到 R^3 或 R^4 的环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时)和 $=\text{CR}^8\text{R}^9$ (当两个连接到 R^3 或 R^4 的环烷基或杂环烷基的相同碳原子上的氢被取代时); 或 R^a 和 R^b 与它们所连接的碳一起形成一个4-到7-元的环烷基或杂环烷基环, 且 R^c 和 R^d 分别独立地是H或烷基;

或 R^a 和 R^c 与它们所各自连接的碳一起形成一个4-到7-元的环烷基或杂环烷基环, 且 R^b 和 R^d 各自独立地是H或烷基;

R^2 是H、卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、氨基磺酰基、单烷基氨基、二烷基氨基、羟烷基氨基、氨基烷基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基羰基或烷基氨基羰基,

其中 R^2 的各个烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{13} 片段取代, 各个 R^{13} 片段独立地选自羟基、烷氧基、芳基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,

其中 R^{13} 的各个芳基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^4 片段取代;

Y 是被下述基团取代的烷基: (i) 芳基、杂芳基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基的、单烷基氨基或二烷基氨基, 或(ii) 被1-3个独立选自卤素、烷基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基的、单烷基氨基和二烷基氨基的片段取代的芳基;

各个 R^8 独立地是H、烷基或芳基;

各个 R^9 独立地是H、烷基、芳基或 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

各个 R^{10} 独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基, 其中 R^{10} 的各个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{14} 片段取代, 各个 R^{14} 片段独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$; 和

各个 R^{11} 独立地是H、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基, 其中 R^{11} 的各个烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳基烷基独立地是未被取代的或被相同或不同的1-5个选择的 R^{14} 片段取代。

还提供了药物组合物和用于治疗或预防下述情况的方法: 泌尿生殖器疾病、心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、心绞痛、高血压、血管成形术后再狭窄、动脉内膜切除术、扩张器引入、脑中风、

5 呼吸道疾病、过敏症状，这些情况与张力缺乏、肺性高血压症、缺血性心脏、葡糖耐量降低、糖尿病及其相关并发症、耐胰岛素并发症、高血糖、多室卵巢综合症、肾小球病、肾机能不全、肾炎、管状间质、自身免疫、青光眼、肠动力、恶病质和癌相关，或用于在病人的血浆或组织中提高cGMP浓度的方法，所述的方法包括施用治疗有效量的式Ia或Ib化合物、它们的盐或溶剂化合物和药学可接受的载体。

除了在进行实施例或另有指示之外，认为所有在说明书和权利要求中使用的表示成分的量、反应条件等的数字在一切情况下都可以用“大约”进行修饰。

10

发明详述

关于上述式Ia和Ib:

在一个具体实例中，q优选是0或1，更优选 q是0。

15 在另一个具体实例中，R 优选是H或烷基，更优选是低级烷基，如甲基或乙基。

20 优选， R^a 、 R^b 、 R^c 和/或 R^d 分别独立地是H或被环烷基、芳基或杂芳基取代的烷基。在 R^a 、 R^b 、 R^c 和/或 R^d 的烷基上的环烷基、芳基和杂芳基取代基可独立地是未取代的或被相同或不同的1-5个独立选择的 R^4 片段(如上详述)取代。优选， R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的三个是H， R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中剩下的一个是苄基、氟苄基或或异丙基。

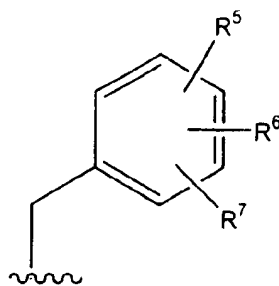
在本发明的另一个具体实例中，优选 R^a 和 R^b 与它们共同连接的碳一起形成一个4至7元环，更优选形成5元的环戊基环，并且 R^c 和 R^d 分别独立地是H或烷基，更优选是H。

25 在本发明的另一个的具体实例中，优选 R^a 和 R^c 与它们各自共同连接的碳一起形成一个4至7元环，更优选形成5元的环戊基环，并且 R^b 和 R^d 分别独立地是H或烷基，更优选是H。

30 在另一个具体实例中， R^2 优选是H、卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、氨基磺酰基、单烷基氨基、二烷基氨基、羟基烷基氨基、氨基烷基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基羰基或烷基氨基羰基。更优选 R^2 是Br、C1、I、甲氧基、乙氧基、烷硫基(例如-SCH₃或-SCH₂CH₃)、烷氧基羰基(例如-C(O)OCH₃)或氨基羰基(例如-C(O)NH₂或-C(O)NHCH₃)。

在另一个具体实例中，Y优选是被下述(ii)芳基取代的烷基，所述

的芳基被1-3个分别独立选自卤素、烷基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基、单烷基氨基和二烷基氨基的片段取代。更优选Y是：



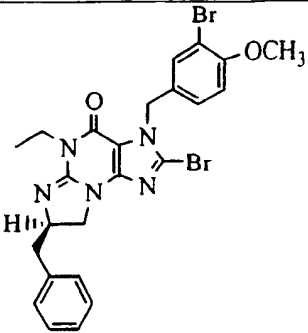
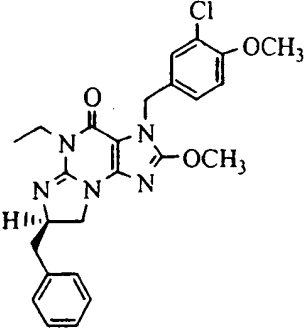
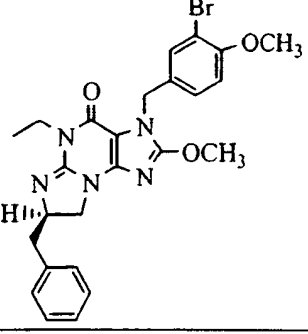
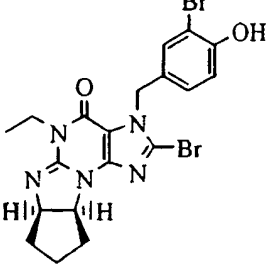
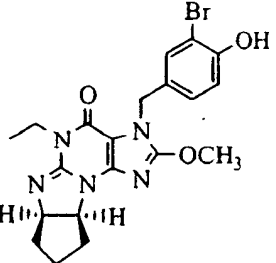
- 5 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 分别独立地选自H、卤素、烷基（例如 $-CH_3$ ）、羟基和烷氧基。更优选Y是被1-2个选自溴、氯、烷基、羟基和烷氧基的取代基取代的苄基。

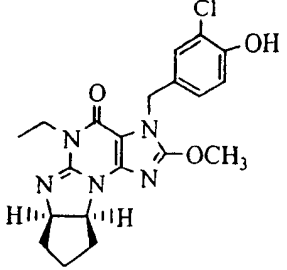
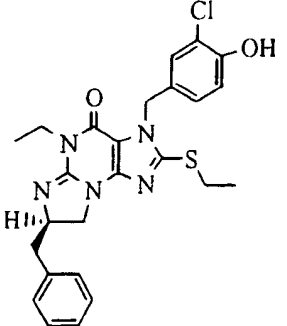
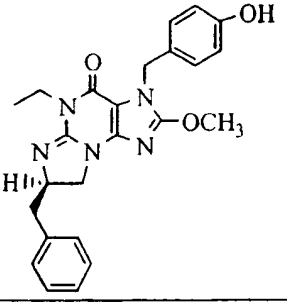
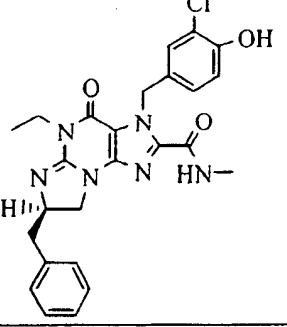
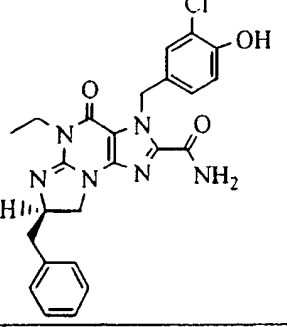
式Ia和Ib的适合化合物的非限制性实例如下表1所示。用于制备这些化合物的方法如下述相应的实施例中所述。

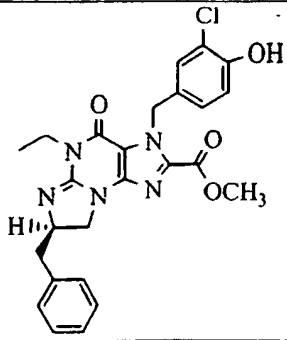
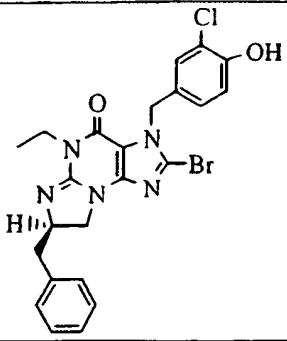
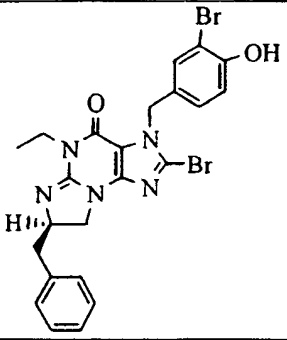
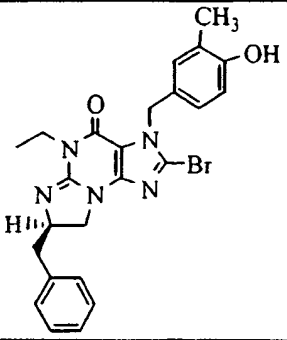
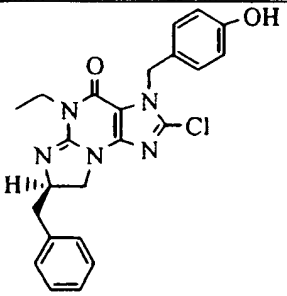
10

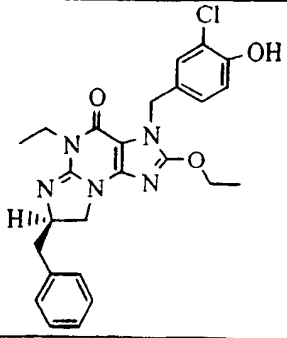
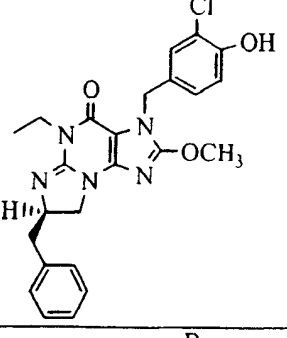
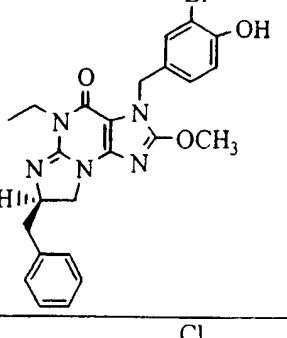
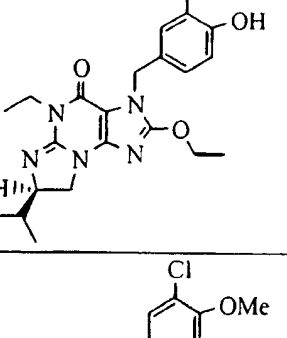
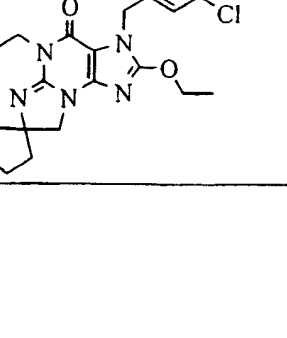
表 1

实施例编号	结构
1	

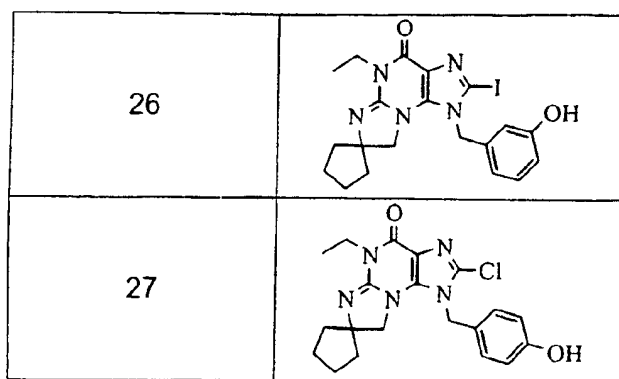
1.3.2	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	

21	
22	
23	
24	
25	



在一个具体实例中，优选的本发明化合物包括上述化合物No. 1、2、3、5、6、8、10、11、16-18、22和24。更优选的本发明化合物包括化合物No. 1、2、5、10、11和16-18。尤其更优选的本发明化合物包括化合物No. 2、5、11和16-18。

如上述以及本公开全文中使用的，除非另有指定，认为下列术语具有以下含义：“患者”是指人和动物，优选人。

“哺乳动物”是指人和其它哺乳动物。

化学名、俗名和化学结构可互换使用描述相同的结构。使用这些定义，不论是使用其本身还是与其它术语结合使用，除非另有说明。因此，“烷基”的定义用于“烷基”以及“羟烷基”、“卤代烷基”、“烷氧基”等的“烷基”部分。

除非已知、说明或证明相反，多术语取代基(多个术语结合表示一个片段)连接到主体结构连接点是通过多术语的最后一个命名的术语。例如，“芳烷基”取代基通过该取代基的“烷基”部分连接到结构上。相反，当取代基是“烷基芳基”，其通过取代基的“芳基”连接到结构上。

当在结构式上一个可变基团不止一次出现时(例如， R^8 在 $-C(O)NR^8R^8$ 中出现了两次)，不止一次出现的每个可变基团本身可独立地选自其定义。

在此使用的术语“取代的”是指用所选择的原子或基团(“取代基”)代替在给定的结构上的一个或多个原子或基团，通常是氢。在有多于一个原子或基团可被选自同一指定组的取代基取代时，除非另有说明，所述的取代基在每个位置上可以相同或不同。

还应注意到，在这里的文字描述、流程图、实施例和表格中，任

何有不饱和化合价的杂原子被认为具有氢原子以满足其化合价。

如在此使用的，术语“烷基”是指脂肪族烃基，其可以是直链或支链的，并在链中具有1至约20个碳原子。优选烷基在链中含有1至约12个碳原子。更优选烷基在链中含有1至约6个碳原子，最优选在链中含有1至约3个碳原子。“支链的”是指有一个或多个诸如甲基、乙基或丙基的低级烷基连接到直链烷基链上。“低级烷基”是指链中具有约1至约6个碳原子的基团，其可以是直链或支链。适当的烷基取代基是如上所述。当烷基链连接另两个可变基团并因此成为二价基团时，使用术语亚烷基。

10 “烷氧基”是烷基-O-基，其中烷基如前所述。有用的烷氧基可含有1至约12个碳原子，优选1至约6个碳原子。适当的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基和异丙氧基。烷氧基的烷基通过醚氧基连接到相邻的片段。

15 “烷硫基”是烷基-S-基，其中烷基如前所述。适当的烷硫基或烷基硫代基的非限制性实例包括甲硫基、乙硫基和异丙硫基。烷基通过硫连接到相邻的片段。

“氨基”是-NH₂基团。

20 “环烷基氨基”是氨基，其中氢原子被下述环烷基取代。环烷基通过氨基残基与相邻片段连接。同样，“杂环烷基氨基”是氨基，其中氢原子被下述杂环烷基取代。

“烷基氨基”是氨基，其中一个氢被一个烷基取代；“二烷基氨基”是氨基，其中两个氢被烷基取代。优选的基团是其中烷基是低级烷基的那些。烷基通过氨基残基与相邻片段连接。

25 “芳基”是芳族单环或多环环系，包括约5至约14个碳原子，优选约6至约10个碳原子。芳基可被一个或多个相同或不同的在此定义的“环系取代基”取代。适当的芳基的非限制性实例包括苯基、萘基、蒽基、四氢萘基和蒾满基。

“亚苯基”是二价苯基，包括邻位、间位和对位的。

30 “芳氧基”是芳基-O-基，其中芳基如前所述。有用的芳氧基可含有5至约14个碳原子，优选6至约10个碳原子。适当的芳氧基的非限制性实例是苯氧基。芳氧基的芳基通过醚氧基连接到相邻的片段。

“芳硫基”是芳基-S-基，其中芳基如前所述。芳硫基的非限制性

实例是苯硫基。芳基通过硫连接到相邻的片段。

“芳烷基”或“芳基烷基”是芳基-烷基-基团，其中芳基和烷基如前所述。优选的芳烷基含有一个低级烷基。适当的芳烷基的非限制性实例包括苄基、苯乙基和萘甲基。芳烷基通过烷基连接到相邻的片段。

“羰基”是具有碳-氧双键的基团(例如-C(=O)-)。

“环烷基”是非芳族单环或多环环系，包括约3至约10个碳原子，优选约5至约10个碳原子。优选的环烷基环包含约5至7个环原子。环烷基可被一个或多个相同或不同的定义如下的“环系取代基”取代。适当的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。适当的多环环烷基的非限制性实例包括1-萘烷基、降冰片烷基、金刚烷基等。“亚环烷基”是相应的二价环，其中与其它基团连接的位点包括所有位置异构。

“环烷氧基”是环烷基-O-基，其中环烷基如前所述。有用的环烷氧基可含有3至约10个碳原子，优选5至约7个碳原子。适当的环烷氧基的非限制性实例包括环己基氧基和环戊基氧基。环烷氧基的环烷基通过醚氧基连接到相邻的片段。

“卤素”是氟、氯、溴或碘基团。优选氟、氯或溴，更优选氟和氯。

“卤代芳基”是卤素取代的芳基，其中卤素和芳基定义如前。适当的卤代芳基的非限制性实例包括氟代芳基或氯代芳基。卤素通过芳基连接到相邻的片段。

“杂芳基”是单环或多环的芳环体系，具有约5至14个环原子，优选约5至10个环原子，其中环系中的一个或多个原子是除了碳之外的原子，例如氮、氧或硫。杂原子间隔碳环结构，并具有足够的不定域 π 电子以提供芳香性，条件是环不含相邻的氧和/或硫原子。优选的杂芳基含有约5至6个环原子。“杂芳基”可被一个或多个相同或不同的在此定义的“环系取代基”取代。在杂芳基词根名前缀氮杂、氧杂或硫杂是指至少一个氮、氧或硫原子分别作为环原子出现。杂芳基的氮原子可被氧化成相应的N-氧化物。设想了全部的区位异构体，例如2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基。有用的6元杂芳基的例子包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基等和其N-氧化物。有用5元杂芳基环的例子包

括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基和异噁唑基。有用的二环基团是上述杂环基团衍生的苯并稠合环系，例如喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和吲哚基。

- 5 “杂芳烷基”是杂芳基-烷基基团，其中杂芳基和烷基如前所述。优选的杂芳烷基含有一个低级烷基。适当的芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。通过烷基键连到主体片段。

- 10 “杂环烷基”是非芳香性饱和单环或多环环系，含有约3至10个环原子，优选约5至10个环原子，其中环系中的一个或多个原子是除了碳之外的原子，例如氮、氧或硫，它们单独存在或联合存在。在环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环烷基含有约5至6个环原子。在杂环烷基词根名前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指至少一个氮、氧或硫原子分别作为一个环原子出现。杂环烷基可以任选被一个或多个上述环系取代基取代。杂环烷基的氮或硫原子可任选被氧化成相应的N-
15 氧化物、S-氧化物或S, S-二氧化物。适当的单环杂环烷基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等。

- “环系取代基”是连接到芳环或非芳环体系上的取代基，其例如取代了环系上可得的氢。环系取代基可相同或不同。对于 R^1 、 R^a 、 R^b 、
20 R^c 和 R^d 的芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基和 R^{13} 的芳基，适当的环系取代基是如上所述的1-5个独立选择的 R^4 片段。每个芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基 R^4 片段可被1至5个独立选择的上述 R^{12} 片段取代。 Y 的芳基(ii)可被1-3个环系取代基或片段取代，它们各自独立地选自卤素、烷基、苯基、羟基、烷氧基、苯氧基、氨基、单烷基氨基和二烷基氨基。

- 25 当化合物中的一个官能团被称为“被保护”时，表示当化合物进行一个反应时，该基团是被修饰的形式，以防止在被保护的位置发生不希望的副反应。适当的保护基是本领域普通技术人员可确定的，并可参考标准教科书，例如，T.W.Greene等人的 *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York。

- 30 当在任何结构部分或在式Ia或Ib中不止一次出现可变基团(例如芳基、杂环烷基、 R^3 等)时，其在各次出现时的定义与其在其它出现时的定义无关。

如在此所使用的，术语“组合物”包括一种产品，其包括特定量的特定成分；以及任何直接或间接结合所述特定量的特定成分得到的产品。

5 本发明的化合物的前药和溶剂化物也包括在此。在此使用的术语“前药”表示一种化合物，其是一种药物的前体，通过给患者施用，由新陈代谢或化学过程进行化学转化，生成式Ia或Ib化合物或其盐和/或其溶剂化物。在T.Higuchi 和 V.Stella的 Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987)¹⁴ of the A.C.S.Symposium Series和 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987)Edward B.Roche,
10 ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 中提供了关于前药的论述，这两篇文献引用在此作为参考。

“溶剂化物”是本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。该物理结合包括不同程度的离子的和共价的键合，包括氢键键合。在某些情况下，溶剂化物能够被分离，例如当一或多个溶剂分子被结合到晶体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液-相和可分离的溶剂化物。
15 适当的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子是水的溶剂化物。

式Ia和Ib化合物可形成盐，这些盐也属于本发明的范围。除非另有说明，在此涉及的式Ia或Ib化合物应认为包括涉及了它们的盐。正如在此使用的，术语“盐”表示用无机和/或有机的酸形成的酸盐，以及用无机的和/或有机的碱形成的碱盐。另外，当式Ia或Ib化合物含碱性片段——例如，非限制性地是吡啶或咪唑——和酸性片段——例如，非限制性地是羧酸，可形成两性离子（“内盐”），其包括在在此使用的术语“盐”中。药物可接受的（即，无毒的，生理学可接受的）盐是优
20 选的，虽然其它的盐也有用。

式Ia或Ib化合物的盐可例如通过式Ia或Ib化合物与一定量的（例如，等当量的）酸或碱在一种其中盐可沉淀的介质中反应，或在含水介质中反应，然后进行冷冻干燥。

酸加成盐的例子包括醋酸盐、抗坏血酸、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、乙二酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥
30

珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(又名甲苯磺酸盐)等等。另外,例如, S.Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P.Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; 和在 *The Orange Book* 中 (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 在他们的网站上) 详述了通常认为适合与碱性药物化合物形成药学可用盐的酸。这些公开引用在此作为参考。

碱盐的例子包括铵盐、碱金属盐(如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(如钙盐和镁盐)、用有机碱(例如, 有机胺, 诸如二环己基胺、叔丁胺)形成的盐和用氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。含碱性氮的基团可用试剂季化, 所述的试剂诸如低级卤代烃类(例如甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯)、长链卤化物(例如, 癸基、月桂基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基溴和苯乙基溴)等。

所有这些酸盐和碱盐确定属于本发明的药学可接受的盐的范围, 并且, 对于本发明的目的, 所有的酸盐和碱盐被认为等价于相应化合物的游离形式。

式 Ia 和 Ib 的化合物和其盐、溶剂化物和前药, 可以它们的互变异构形式(例如, 作为酰胺或亚氨醚)存在。所有这类互变异构形式在此属于本发明的一部分。

所述化合物(包括其盐、溶剂化物和前药以及前药的盐和溶剂化物)的所有立体异构体(例如, 几何异构体、光学异构体等), 诸如由于在各种取代基上的不对称碳形成的那些, 包括对映体形式(即使没有不对称碳原子也可能存在)、旋转异构体、阻转异构体和非对映体形式, 包括在本发明范围内, 位置异构体(例如 4-吡啶基和 3-吡啶基)也是如此。

本发明化合物的各个立体异构体, 可以例如实质上是没有任何其它异构体的, 或可以例如是混合的, 诸如是消旋物或与所有其它的或其它被选择的立体异构体混合。术语“盐”、“溶剂化物”、“前药”等也同样可应用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、

互变异构体、位置异构体、消旋体或前药。

本发明的化合物可用于抑制PDE V同功酶。一种化合物的同功酶活性(效力)和同功酶选择性可在许多方面进行评价。例如,酶活性(效力)可通过PDE V IC_{50} 值度量,其为提供PDE V同功酶50%抑制所需化合物的浓度(nM)。PDE V IC_{50} 值越低,化合物抑制PDE V同功酶越有活性(有效)。

同样地,可得到对其它PDE同功酶的 IC_{50} 值,诸如PDE VI同功酶。在这方面,同功酶选择性可定义为对特定PDE同功酶的PDE抑制剂化合物的活性(效力)与对另一种PDE同功酶的活性之比,例如,一种化合物抑制PDE V同功酶的活性与相同化合物抑制PDE VI同功酶的活性之比。一旦已经测得了PDE V IC_{50} 和PDE VI IC_{50} 值,就可计算出PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 选择比,这表示出同功酶选择性,选择比越大,相对于PDE VI同功酶,化合物抑制PDE V同功酶的选择性越高。

本发明的有效化合物通常具有的PDE V IC_{50} 在约>0 nM和约22 nM之间,优选在约0.1 nM和约7 nM之间,更优选在约0.4 nM和约5 nM之间,尤其更优选在约0.7 nM和3 nM之间。这些化合物对于抑制PDE V同功酶有效性(活性)较高。发明的化合物通常具有的PDE VI IC_{50} 是>约50 nM,优选在约100 nM和约2,500 nM之间,更优选在约200 nM和约1,900 nM之间,特别更优选在约400 nM和约1,400 nM之间。这些化合物对抑制PDE VI同功酶效力(活性)较低。本发明的选择性化合物通常具有的PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 选择比为>约50,优选在约50和约1,000之间,更优选在约100和约850之间,特别更优选在约200和约700之间。考虑到所有三种特性(PDE V IC_{50} 、PDE VI IC_{50} 和PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比),本发明的化合物优选具有的PDE V IC_{50} 在约>0 nM和约7 nM之间, PDE VI IC_{50} 在约100 nM和约2,000 nM之间, PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 选择比在约75和约1,000之间。如上所述,更优选化合物具有较高的效力(通过PDE V IC_{50} 度量)和/或较高的选择性(用PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值度量)。

表 1所述化合物表现出如下特性:

30

PDE V IC_{50}

- 化合物1、1.3.2、2-6、8-13、15-19和21-23: PDE V IC_{50} 约< 4.1

nM。

- 化合物1、2-6、8、11、15-18和21: PDE V IC_{50} 约 < 2.5 nM。
- 化合物2、4、5、11和16-18: PDE V IC_{50} 约 < 1.6 nM。

5 PDEVI IC_{50}

- 化合物1、1.3.2、2、3、5、7-14和16-27: PDE VI IC_{50} 约 > 300 nM。
- 化合物1、7、10、12-14、16-18、20和23-27: PDE VI IC_{50} 约 > 475 nM。
- 化合物7、10、12-14、20、23和25-27: PDE VI IC_{50} 约 > 875 nM。

10

PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值

- 化合物1、1.3.2、2-13和15-27: PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值约 > 90 。
- 化合物1、2、5、10-13、16-18、21和23: PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值约 > 195 。

- 15 • 化合物10、13和16-18: PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值约 > 440 。

PDE V IC_{50} 、PDE VI IC_{50} 和PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值的结合

- 化合物1、1.3.2和2-27: PDE V IC_{50} 约 < 22 nM, PDE VI IC_{50} 约 > 125 nM, PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值约 > 70 。
- 20 • 化合物1、1.3.2、2、3、5、8-13、16-19、22和23: PDE V IC_{50} 约 < 4.1 nM, PDEVI IC_{50} 约 > 300 nM, PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值约 > 90 。
- 化合物1、2、5、11、16-19和21: PDE V IC_{50} 约 < 2.2 nM, PDE VI IC_{50} 约 > 325 nM, PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值约 > 195 。

25

如数据所示, 具有式(Ia)和(Ib)的化合物是有效的(如PDE V IC_{50} 所度量的)和选择性的(如PDE VI IC_{50} /PDE V IC_{50} 比值所度量的)PDE V 同功酶抑制剂。

30 式(Ia)和(Ib)化合物出人意料地在PDE V同功酶活性和选择性方面显示出良好的特性, 这意味着它们可特别用于治疗泌尿生殖器疾病, 诸如男性和女性性机能障碍, 特别是勃起机能障碍。得到的组合物可施用到病人或哺乳动物(如男人或女人)体内治疗各种疾病状况

(紊乱、病征和疾病)。例如，本发明化合物和组合物可用来治疗泌尿生殖系统疾病，特别是男性勃起功能障碍(例如，阳痿)和女性性功能障碍。男性勃起功能障碍可定义为男性无法充分达到、实现和/或维持足以胜任与其配偶性交的阴茎勃起。在治疗勃起功能障碍中，人们相信式(Ia)和(Ib)化合物可用作治疗剂，因为它们能够提高人体内cGMP(环鸟苷酸)的水平。

这种作用可促进海绵体平滑肌松弛，增加其中的血流，产生勃起。这使本发明的化合物尤其可用于治疗勃起功能障碍和其它类型的可通过提高cGMP水平改善的疾病，如缺血性心脏病、肺性高血压症、高血压、由于循环不良导致的糖尿病并发症、食道紊乱和肛裂。病人血浆或组织中cGMP的水平可通过本领域技术人员公知的方法用放射免疫分析确定(例如，G.Brooker, J.F.Harper, W.L.Terasaki 和 R.D.Moylan, *Adv.Cyclic Nucleotide Res.*10,1 (1979))，或使用市场上可买到的放射免疫分析试剂盒，如 RPA541，其可从 Amersham of Little Chalfont, Buckinghamshire, England (2000)获得。

因此，本发明的另一个方面是一种用于为需要的病人治疗勃起功能障碍的方法，包括给病人施用至少一种式(Ia)或(Ib)化合物、其药学可接受盐或溶剂化物或含有它们的药物组合物，其用量充分有效地改善和/或减少了一个或多个与勃起功能障碍相关的症状，从而使病人能够进行和完成与他人的性交。

最常用的治疗生理学原因勃起功能障碍(“ED”)的处方药物，Viagra R[®](sildenafil柠檬酸盐)，可导致某些病人产生不希望的副作用。例如，对于经常或间歇使用有机硝酸盐的病人，忌用伟哥。Physicians' Desk Reference, 55th Ed, pp.2534-37 (2001). 伟哥和硝酸盐联合使用可导致低血压急性发作或血压突然降低到危险的程度，这会导致心脏病发作。Id. 因此，建议有心脏病需要使用硝酸盐药物的人不使用伟哥。Id. 还报道了伟哥可导致视觉副作用，因为损害了患者的辨色力(蓝/绿)，导致了“蓝晕”光视觉变化。Id. 这种副作用被认为是由于抑制了PDE VI同功酶(在视网膜上发现的)。Id.

本发明化合物的优点在于，与其它类型的PDE同功酶相比，诸如PDE VI 同功酶，它们尤其可选择性地作用于PDE V同功酶。认为这种提高的选择性能够改善使用伟哥所带来的副作用。尤其是，本发明化合物

的高选择性将使“蓝晕”光视变化的发生最小化，甚至可防止其发生。对PDE V同功酶(在阴茎内发现的)相对于PDE VI同功酶(在视网膜内发现的)改进的同功酶抑制选择性可降低或消除“蓝晕”视觉副作用。

另外，本发明化合物可降低或大鼠中与硝酸盐药物的不利作用。

- 5 硝酸盐，诸如硝酸甘油、异山梨醇二硝酸盐或异山梨醇5-单硝酸盐，通常用于治疗心血管病症。与硝酸盐药物的不良反应可能是危险而致命的。不良反应包括任何可能危害或减少身体生理学功能的反应。更特别地，在联合治疗患者的情况下，包括给患者硝酸盐供体治疗剂和PDE V抑制剂(分别或同时)，不利的硝酸盐反应会是患者血压的降低比单独使用其中一种要明显得多。

- 没有不良的硝酸盐反应可让许多遭受勃起机能不良和心血管疾病或其它用硝酸盐供体治疗药物治疗的疾病的患者能够进行勃起机能不良的治疗。遭受两种或多种不同的疾病、需要双重(或多重)治疗的患者可能是天生具有一种或两种所述的疾病，或者由于基因或一些其它类型的损伤或疾病(诸如神经损害、脊髓损伤、糖尿病等)后来发生了一种或两种所述的疾病。本发明的另一个实施方案是治疗患者，所述的患者同时遭受了(1)勃起机能障碍和(2)至少一种可用硝酸盐供体药物治疗的病症，本发明的治疗包括一种联合治疗，包括哺乳动物施用至少一种发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物或含有它们的药物组合物以及至少一种硝酸盐供体化合物或其药物组合物。遭受勃起机能障碍同时需要硝酸盐供体药物的病人可用多种常规的方式治疗这两类疾病，诸如同时、连续(在较短的时期内相继施用)或顺序(在一段时间内先施用第一种，然后施用另一种)施用式Ia或Ib化合物和硝酸盐供体药物。联合治疗可以任何形式使用，优选口服或分批给药，或可一起制剂成单一的联合剂。

- 本发明化合物可单独使用，或与其它活性剂结合使用，例如，其它的PDE抑制剂(例如UK-357903或UK-369003 (Pfizer))、TA-1790 (Tanabe)、DA-8159 (Dong-A)、E-4010或E-8010 (Eisai)、BMS-341400 (Bristol Myers Squibb)、LAS-34837 和 LAS-34179 (Almarill Prodesfarma)和其它cGMP PDE V抑制剂，它们在化学性质上与式Ia或Ib化合物不同)、前列腺素类化合物、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、melanocortin受体拮抗剂、endothelin受体拮抗剂、

endothelin转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张肽转化酶抑制剂、中性金属内肽酶抑制剂、血管紧张肽原酶抑制剂、血清素5-HT_{2c}受体拮抗剂、nociceptin受体拮抗剂、 ρ 激酶抑制剂、钾通道调节剂和多种抗病性蛋白质5的抑制剂。可与本发明化合物联合使用的治疗剂的例子如下：其它类型的PDE V抑制剂，如 sildenafil 柠檬酸盐 (Viagra[®], Pfizer, Connecticut, 美国)、Vardenafil[™] (Bayer, 德国) 和 IC-351 (Cialis[™], Lilly-ICOS, Washington and Indiana, 美国)；前列腺素类，如前列腺素E1； α -肾上腺素拮抗剂，如酚妥拉明甲磺酸盐；多巴胺受体拮抗剂，如阿朴吗啡；血管紧张素II拮抗剂，如 losartan、irbesartan、valsartan 和 candesartan；和 ET_A拮抗剂，如 bosentan 和 ABT-627。

认为本领域普通技术人员借助常规试验可使用除了上述那些之外的联合用药治疗哺乳动物的病症，这些联合用药也包括在本发明的范围内。虽然本发明化合物可用于对患者进行单一治疗，但是它们也可用于联合治疗，其中一种或多种本发明化合物彼此联合或与一或多种其它药物化合物联合。联合治疗用于治疗多种紊乱、症状和疾病，例如上述一种或多种哺乳动物疾病。

正如以上的讨论，由于本发明化合物的cGMP-PDE V抑制活性，它们可用于治疗泌尿科的紊乱，特别是男性和女性的性功能障碍，如勃起功能障碍和早泄。

其它生理失调、症状和疾病也会得益于cGMP-PDE V的抑制。更具体地，本发明的化合物、其盐等和药物组合物可用来治疗心血管和脑血管疾病、心绞痛、高血压、血管成形术后再狭窄、动脉内膜切除术、斯滕特移植物引入、周围血管疾病、脑中风、呼吸道紊乱(如可逆的气道阻塞、慢性哮喘和支气管炎)、与张力缺乏相关的变应性紊乱(如荨麻疹、湿疹和鼻炎)、肺性高血压症、缺血性心脏病、葡萄糖耐受力降低、糖尿病和相关并发症、胰岛素耐受综合症、高血糖、多室卵巢综合症、肾小球病疾病、肾机能不全、肾炎、管状空隙疾病、自身免疫疾病、青光眼、肠动力紊乱、恶病质、癌、神经病、认识伤害、食道紊乱(诸如nutcracker食管)和肛门裂。

本发明的另一个方面是提供了一种试剂盒，其在一个包装中包括了单独的容器，其中本发明的药物化合物、其盐、溶剂化物和/或组合

物和药学可接受的载体结合使用，治疗其中cGMP-PDE V抑制起作用的生理失调、症状和疾病。

药学可接受的剂型

- 5 本发明的化合物和组合物可以治疗上述任何症状(诸如血管的、肺部或泌尿科的病症)的治疗有效量施用给需要这种治疗的患者。所述化合物和组合物可通过任何合适的方法给药，在体内使这些化合物与作用位点接触，例如在患者的血浆中或血管平滑肌中。

- 10 短语“有效量”和“治疗有效量”是指给药者(诸如研究人员、医生或兽医)正在研究的式Ia和/或Ib化合物和下述其它药剂或治疗剂的量，所述的用量可导致组织、体系或患者的生物学或内科响应，包括所治疗和预防病症症状的减轻、一种或多种病症发展的减缓或停止，例如血管、肺部和/或泌尿科病症，诸如勃起功能障碍。在此使用的“血管”包括心血管、脑血管、周围血管和它们的联合。

- 15 上述各种化合物或组合物的日剂量可根据希望单剂量给药或分成多个小剂量给药。例如，每天可小剂量给药2到6次。可使用持续释放的剂。当本发明化合物和其它活性剂单独给药时，每个成分的每日剂量数不必相同，例如一种成分的活性可能持续时间更长，因此需要的给药频率较低。

- 20 根据本发明有用的药物组合物代表性地包含约0.1-99.9%(按重量或体积计，优选 w/w)的活性成分(式(Ia)或(Ib)化合物)，优选约5-95%，更优选约20-80%。为了制备含有本发明化合物的药物组合物，惰性的药物可接受的载体可以是固体的或液体的。

- 25 本发明的化合物可以多种途径施用给患者，包括口服剂形式和注射剂形式(静脉内、肌内、腹膜内、皮下等)。含有本发明化合物的许多其它剂型可由本领域技术人员使用下述适当的药物赋形剂容易地配制。考虑到病人的适应性，口服剂型通常是最优选的。

- 30 本发明的药物治疗组合物和治疗联合剂可进一步包括一种或多种药学可接受载体、一种或多种赋形剂和/或一种或多种添加剂。药学可接受载体的非限制性例子包括固体和/或液体，如乙醇、甘油、水等。在治疗组合物中载体的量可在治疗组合物或治疗联合剂总重量的约5-99重量%。适当的药物可接受的赋形剂和添加剂的非限制性例子包括

无毒的适合填料、粘合剂(如淀粉)、崩解剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、矫味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂等。在治疗组合物或治疗联合剂中载体的量可占治疗组合物或治疗联合剂总重量的约0.1-90重量%。本领域技术人员应理解,载体、赋形剂和添加剂(如果有的话)的量可以改变。

固体形式的制剂包括粉末、药片、可分散的颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。适当的固体载体是本领域已知的,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖和乳糖。片剂、粉末、扁囊剂和胶囊可用作适合口服的固体剂型。可在Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co. (1990)中找到药学可接受的载体和制造各种组合物的方法,该文献全文引用在此作为参考。

液体剂型包括溶液、悬浮液和乳液。常规的液态形式制剂包括水和水-丙二醇溶液,其用于肠胃外注射,或加入甜味剂和不透明剂用于口服溶液、悬浮液和乳液。液态制剂还可同时包括用于鼻内给药的溶液。

适合吸入的气雾剂制剂包括溶液和粉末形式的固体,它们可与药学可接受的载体结合,如惰性压缩气体(例如,氮气)。

还包括在使用前不久可转化为液体制剂用于口服或肠胃外给药的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物还可透皮给药。透皮组合物可以采用霜剂、洗液、气雾剂和乳剂形式,并且可以包括在基料或的透皮片中或包括在本领域通常用于此目的贮存剂型中。

本发明化合物给药的优选方式是口服。优选,药物制剂是单位剂型形式。在这类剂型中,制剂被再分成适当大小的单位剂,其含有适量的活性成分,例如实现所需目的的有效量。

根据具体的应用,活性成分(化合物)在制剂的单位剂中的量可在约0.01毫克至约4,000毫克范围内变化和调整,优选在约0.02毫克至约2,000毫克范围内,更优选从约0.03毫克至约1,000毫克范围内,尤其更优选在约0.04毫克至约500毫克范围内,最优选在约0.05毫克至约250毫克范围内。对于口服给药,典型的推荐日给药方案可以是约0.02毫克至2,000毫克/天,分为二至四个分配剂量。为了方便起见,根据需要,可在日间分配和施用总日剂量。对于口服,典型的推荐日给药

方案可以是每天约0.01毫克/公斤体重至约100毫克/公斤体重、优选每天约0.5毫克/公斤体重至约75毫克/公斤体重、更优选每天约1毫克/公斤体重至约50毫克/公斤体重的在此描述的本发明化合物、盐和溶剂化物。

- 5 式Ia和Ib的化合物可对(男性)勃起功能障碍提供有效的治疗,包括基于给药在适当的时间开始有效,药效在给药后持续适当的时间。例如,在勃起功能障碍的治疗中,在进行性交前约1小时使用一剂本发明化合物。特别的药剂可在它们施用约三十分钟内显效。理想剂量可在它们施用15分钟内对患者产生作用。虽然食物、日常饮食、之前存在的状态、酒精和其它系统的状态会加长本发明药物施用后起作用的时间延迟,但是认为结合性刺激的最佳剂量会在合理的时间产生有效的药物治疗并维持合理的时间。

- 10 本发明在另一个实施方案中提供了上述式(Ia)或(Ib)所示化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物在制备治疗选自下述的生理失调、症状或疾病的药物或组合物中的用途,所述的生理失调、症状或疾病是泌尿生殖器疾病、心血管疾病、脑血管疾病、外周血管疾病、心绞痛、
15 高血压、血管成形术后再狭窄、动脉内膜切除术、扩张器引入、脑中风、呼吸道疾病、与张力缺乏相关的过敏症、肺性高血压症、缺血性心脏、葡糖耐量降低、糖尿病及其相关并发症、耐胰岛素并发症、高
20 血糖、多室卵巢综合症、肾小球病、肾机能不全、肾炎、管状间质、自身免疫、青光眼、肠动力、恶病质和癌。

缩写的定义

- 25 下面是制备式(Ia)和(Ib)化合物的一般和具体方法。如同在这里所使用的,下述缩写定义如下:

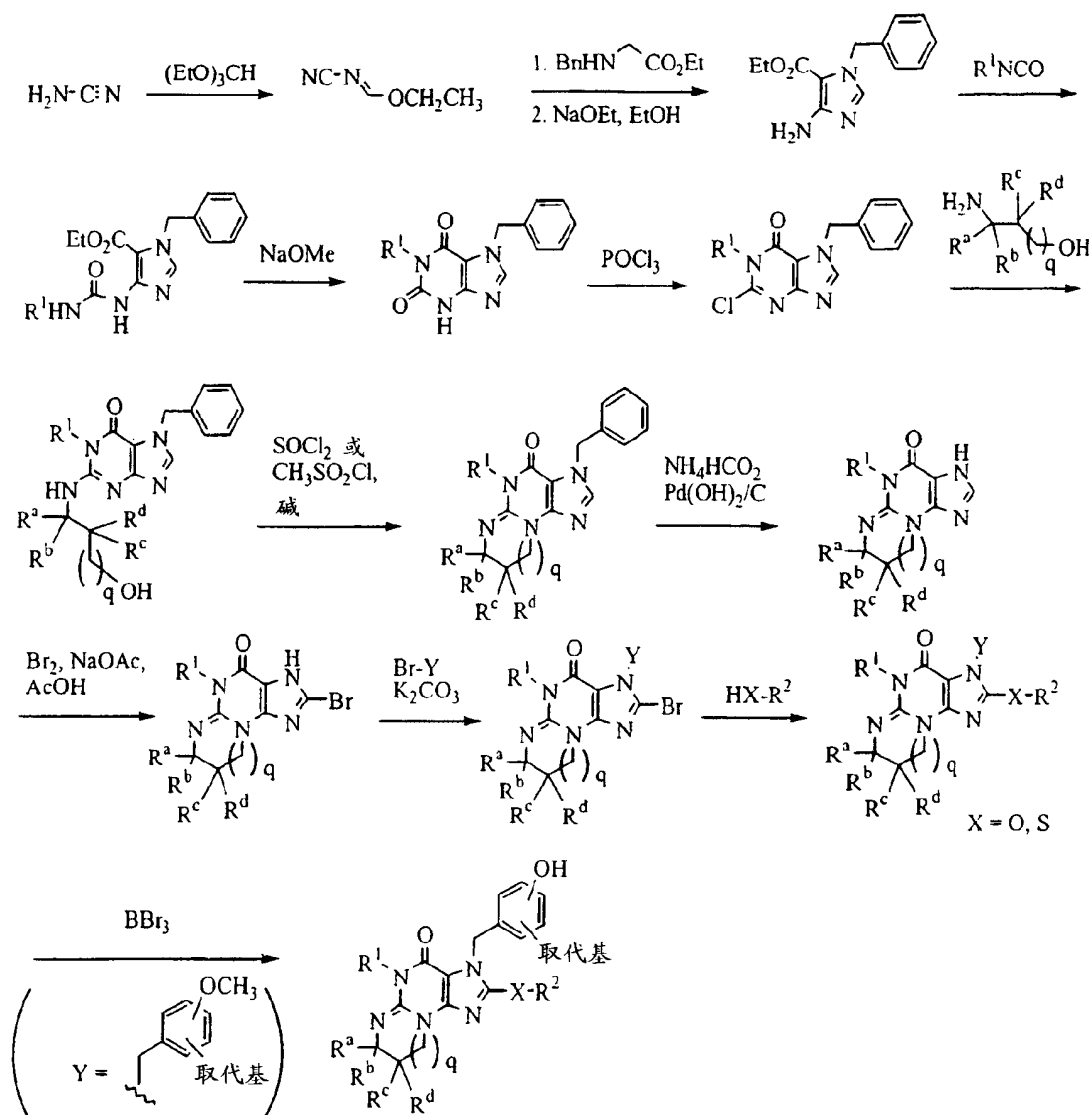
- RT 是室温;
Me 是甲基;
Bu 是丁基;
OH 是羟基;
30 MeOH 是甲醇;
Br 是溴代;
Ac 是乙酰基;

- AcOH是乙酸;
Et是乙基;
EtOH是乙醇;
Ph 是苯基;
5 THF 是四氢呋喃;
OAc是乙酸酯;
EtOAc是乙酸乙酯;
Et₂O 是乙醚;
LDA是二异丙基酰胺锂;
10 Et₃N 是三乙胺;
DMF 是二甲基甲酰胺;
i-Pr₂NEt 是二异丙基乙胺;
PTLC 是制备薄层色谱法;
EtSNa是乙硫醇钠 ;
15 Calcd是计算值;
AIBN是2, 2'-偶氮二异丁腈 ;
Sat'd是饱和的;
NaOEt 是乙醇钠;
h 是小时; 和
20 min 是分钟。

一般的制备方法

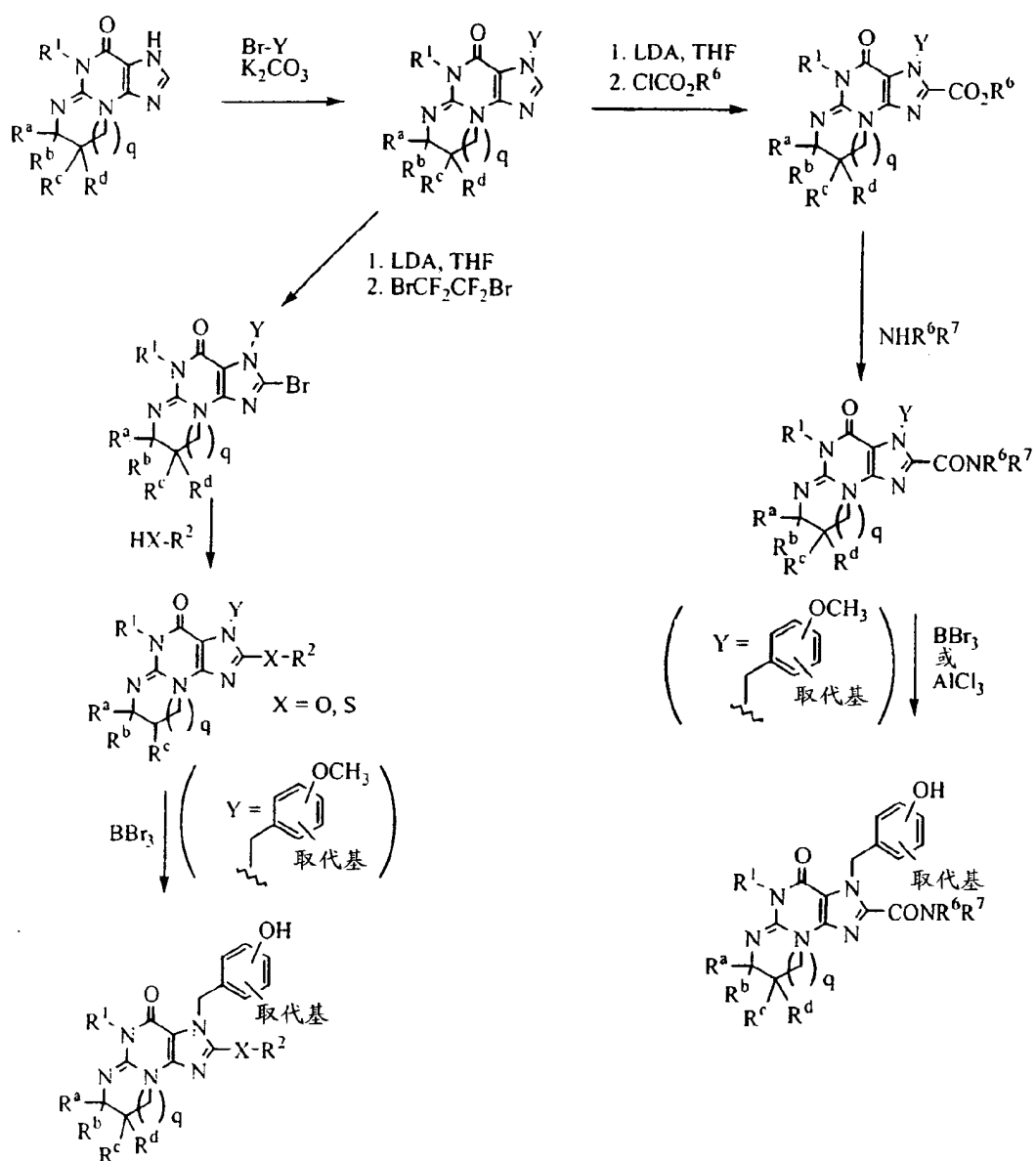
- 用本领域技术人员已知的任何方法, 优选根据下述一般流程图1-4, 制备式Ia和Ib化合物。
25 实施例1、1.3.2、2、3、7、8和12-24按照流程图1制备。

流程图1



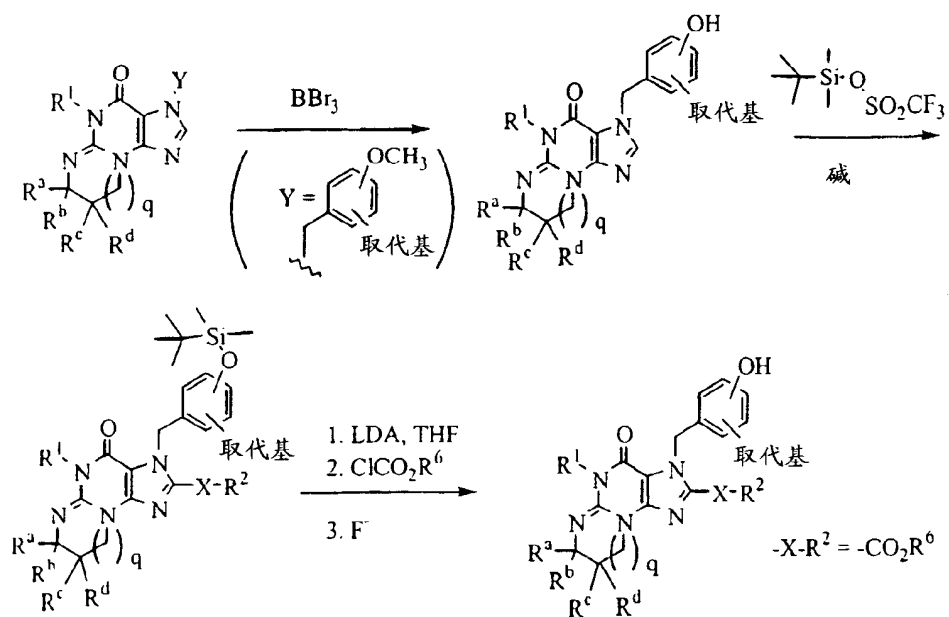
实施例4-6和9-10按照一般的流程图2制备。

流程图2



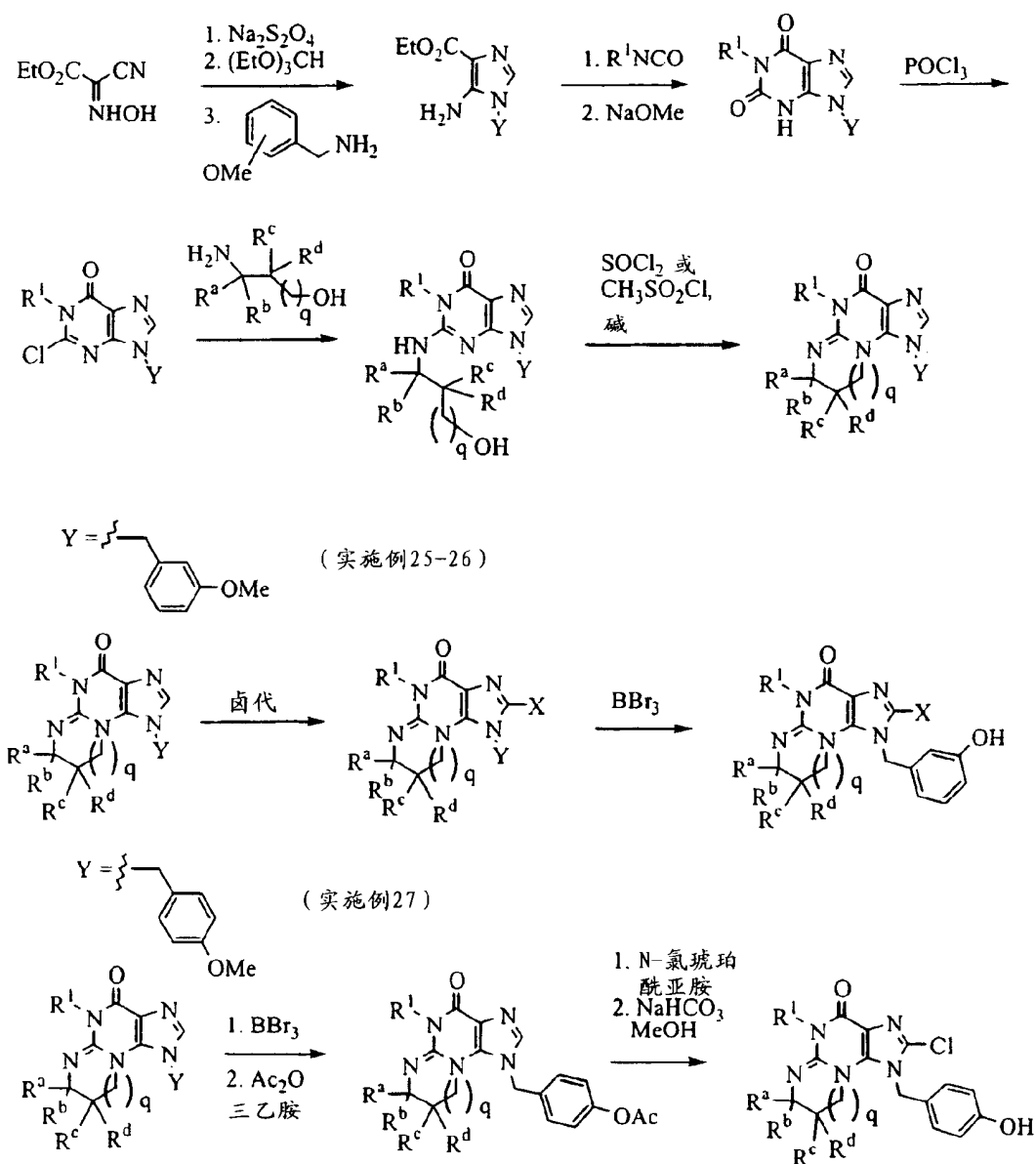
实施例11按照一般流程图3制备:

流程图3



实施例25-27按照一般流程图4制备。

流程图 4



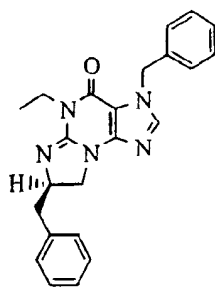
实施例化合物的制备

- 5 当提供NMR数据时， ^1H 光谱用Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)、Varian Gemini-300 (300 MHz)或XL-400 (400 MHz)获得并以ppm记录基于 Me_4Si 的质子数、峰裂数，并同时以Hertz标明偶合常数。当提供LC / MS数据时，进行分析是采用Applied Biosystems API-100质谱仪和Shimadzu SCL-10A LC柱:Altech铂C18, 3微米、33mm x 7mm

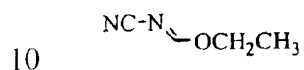
ID; 梯度流量: 0 min-10% CH₃CN, 5 min-95% CH₃CN, 7 min-95% CH₃CN, 7.5 min-10% CH₃CN, 9 min-停止。得出保留时间和观察到的母同位素电离子。

5

制备中间物II的方法



步骤1

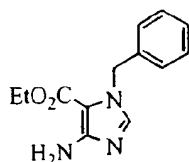


氨基氰(320克, 7.62摩尔)和原甲酸三乙酯(2.2升)在氮气下回流3小时。冷却反应混合物, 蒸馏除去乙醇。分馏残余物(0.5 mm Hg, 50-60 摄氏度)得到产物(656克, 88%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (1H, s), 4.39

15 (2H, q, J = 7 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7 Hz).

步骤2



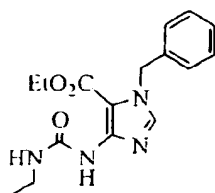
向步骤 1产物(704克, 7.2摩尔)在Et₂O(600毫升)中的溶液中, 用

- 0.5小时加入N-苄基甘氨酸乙酯(1300克, 6.73摩尔)。反应混合物搅拌2小时, 然后浓缩。加入EtOH(500毫升), 蒸干混合物。残余物溶于EtOH(2.5升), 在冰浴中冷却, 用40分钟加入乙醇钠在EtOH中20%的溶液(2.3升)。在加料完成后, 反应混合物在室温搅拌1小时, 然后在冷藏室存放过夜。收集固体, 用冷EtOH洗涤, 在真空中在55摄氏度干燥得到产品(1219克, 70%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.20 (4H, m), 7.17 – 7.12 (2H, m), 5.38 (2H, s), 4.8 (2H, b), 4.23 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7$ Hz).

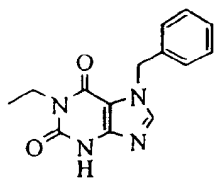
步骤3

10



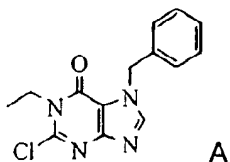
- 步骤2的产品(1219克, 4.97摩尔)、邻二甲苯(7.5升)和异氰酸乙酯(425克, 5.98摩尔)的混合物回流16小时。冷却反应混合物, 蒸馏除去溶剂。残留物与Et₂O(1升)一起研磨, 收集固体, 在真空中(50摄氏度)干燥, 得到产品(1310克, 84%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (1H, b), 7.90 (1H, b), 7.40 – 7.23 (4H, m), 7.16 (2H, m), 5.41 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.39 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7$ Hz).

步骤4

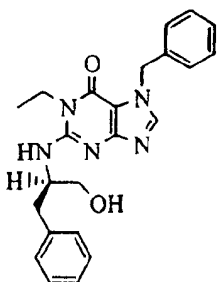
- 向步骤3产物(1310克, 4.15摩尔)在MeOH(5升)中的悬浮液中分批加入甲醇钠(500克, 9.25摩尔)。反应混合物回流4小时, 然后从反应混合物中蒸馏出约4升的MeOH。残余物倾入冰-水(5升)中, 然后加入浓HCl(1.8升)。收集白色沉淀物, 用水洗涤, 在真空中(60摄氏度)干燥, 得到产物(1053克, 94%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.18 (1H, s), 7.38 – 7.25 (5H, m), 5.43 (2H, s), 3.81 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.05 (3H, t, $J = 7$ Hz).

步骤5

- 步骤4产物 (523克, 1.93摩尔) 在POCl₃ (6升) 中的悬浮液在N₂下回流16小时, 然后从反应混合物中蒸馏出约4.5升POCl₃。残余物倾倒在冰上, 缓慢加入50%NaOH, 同时加入冰以保持温度在0摄氏度直至pH6–7。用CH₂Cl₂ (24升) 萃取, 干燥有机层(MgSO₄), 过滤然后浓缩。残余物进行急骤色谱法(EtOAc)得到产物 A (351.1克, 63%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (1H, s), 7.40 – 7.30 (5H, m), 5.28 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7$ Hz).

步骤6

- 产物 A (75克, 0.26摩尔)、(R)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇 (59克, 0.39摩尔)、iPr₂NEt (186毫升, 1.1摩尔) 和 1-甲基-2-吡咯烷酮 (370毫升) 的混合物在 130 摄氏度加热 12 小时。冷却反应混合物, 然后将其倾入 8 升水中, 用 CH₂Cl₂ (2 x 8 L) 萃取。浓缩合并的有机层, 残留物进行真空蒸馏 (18 毫米汞柱) 以除去 1-甲基-2-吡咯烷酮。残余物与冰-水一起研磨得到半固体, 将其溶于 MeOH, 得到的溶液蒸发至干燥, 得到泡沫状产品 (94.5 克, 90%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

7.63 (1H, s), 7.40 – 7.20 (10H, m), 5.45 (2H, s), 4.65 (1H, m), 4.45 (1H, m), 3.96 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.95 (1H, m), 1.02 (3H, t, J = 7 Hz).

步骤7

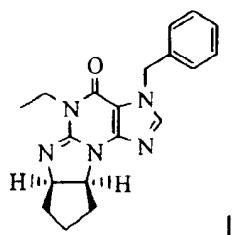
- 向步骤6产品 (94.5 克, 0.24 摩尔) 和 Et₃N (100 毫升, 0.72 摩尔) 在 CH₂Cl₂ (1 升) 中的冰冷的溶液中用 0.5 小时滴加甲磺酰氯 (41.2 克, 0.36 摩尔)。在 0.5 小时后, 反应混合物回流 2 小时, 然后用 CH₂Cl₂ (2 升) 稀释, 用饱和的 NaHCO₃ 洗涤。干燥有机层 (MgSO₄), 过滤然后蒸发。残余物进行急骤色谱法 (EtOAc) 得到中间体 I (58g, 63%)。

^1H NMR (300 MHz,

CDCl_3) δ 7.40 – 7.20 (11H, m), 5.41 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.09 (2H, m), 3.95 (1H, m),

3.95 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.72 (1H, m), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz).

中间体II的制备方法



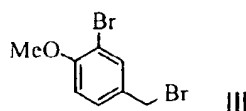
5

A与(1R, 2R)-2-氨基环戊醇根据与中间体I步骤6中所述基本相同的方法反应, 所述产物与甲磺酰氯用中间体I步骤7中所述基本相同的方法反应, 得到中间体II。

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ 的HRMS计算值: 336.1824, 实验值: 336.1833。

10

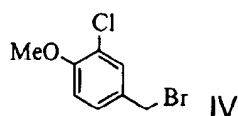
中间体II的制备方法



15 向3-溴-4-甲氧基甲苯(11克, 54.7毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (100毫升)中的溶液中, 在 N_2 下, 加入 N-溴代琥珀酰胺 (10.7克, 60.2毫摩尔)和AIBN(82毫克, 0.5毫摩尔)。得到的混合物回流过夜, 然后在冰-水浴中冷却。过滤除去沉淀的固体。滤液用水(x2)、盐水(x1)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤然后浓缩。在真空下干燥后, 得到中间体III(16.4克, 100%)白色固体, 使用时无需进一步提纯。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.43 (2H, s), 3.88 (3H, s).

中间体IV的制备方法

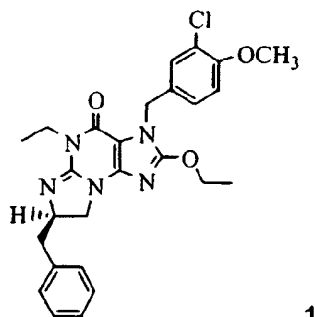


- 5 用基本上与中间体III所述相同的方法进行3-氯-4-甲氧基甲苯、N-溴代琥珀酰亚胺和AIBN的反应，得到中间体IV。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.44 (2H, s), 3.91 (2H, s).

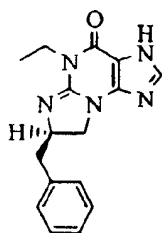
实施例1

10



1

步骤1



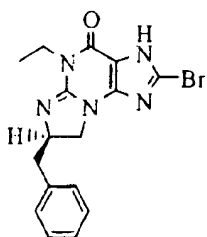
1.1.1

中间体 I (58 克, 0.15 摩尔)、甲酸铵 (350 克, 5.5 摩尔) 和 20% Pd(OH)₂ / C (25 克) 在 MeOH (1.3 升) 中的混合物回流 3 小时。冷却反应混合物, 加入另外的甲酸铵 (100 克, 1.6 摩尔) 和 20% Pd(OH)₂ / C (25 克), 然后回流混合物 2 小时。过滤反应混合物, 浓缩滤液。残余物溶于 CH₂Cl₂ (3 升), 用饱和的 NaHCO₃ 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤然后蒸发, 得到产物 (37 克, 84%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (1H, s), 7.35 – 7.18 (5H, m), 4.55 (1H, m), 4.19 – 3.95 (3H, m), 3.90 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.78 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7 Hz).

步骤 2

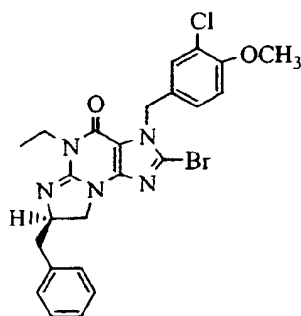
10



1.2.1

向步骤 1 产物 (17 克, 58 毫摩尔) 在乙酸 (700 毫升) 中的溶液中加入乙酸钠 (10 克, 0.12 摩尔) 和 Br₂ (12.5 克, 78 毫摩尔), 然后反应混合物在 50 摄氏度搅拌 12 小时。将反应混合物冷却到室温后, 加入亚硫酸氢钠 (40g), 整体浓缩。残余物移入 CH₂Cl₂ 中, 用饱和的 NaHCO₃ 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤然后蒸发, 得到产物 (17 克, 80%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.15 (5H, m), 4.88 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.17 (3H, m), 3.26 (1H, m), 3.02 (1H, m), 1.25 (3H, t, J = 7 Hz).

步骤3

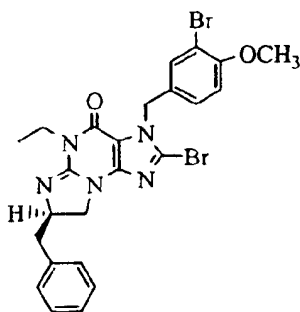
1.3.1

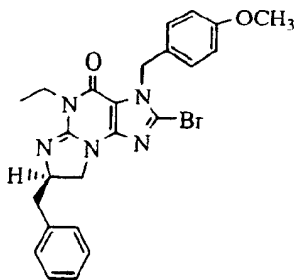
- 5 向步骤2产物(500毫克, 1.34毫摩尔)和 K_2CO_3 (0.55克, 4.0毫摩尔)在DMF(6毫升)中的悬浮液中加入3-氯-4-甲氧苄基溴(中间体IV)(0.94克, 4.0毫摩尔), 然后将反应混合物搅拌过夜。加入水(30毫升), 用EtOAc(3x20毫升)整体萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤然后蒸发。残留物进行PTLC(3: 97MeOH/ CH_2Cl_2), 得到产物(0.38克, 54%)。

10

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.19 (7H, m), 6.86 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.37 (2H, s), 4.44 (1H, m), 4.00 (2H, m), 3.88 – 3.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.18 (1H, dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 18.0, 12.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 9.2$ Hz).

用类似于上述方法制备下述化合物:

1.3.2 MS (ES) m/e 572 ($M+H$) $^+$.



1.3.3 MS (ES) m/e 494 (M+H)⁺.

步骤4

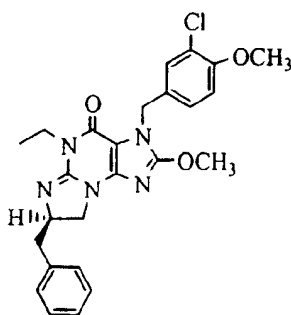
向实施例1步骤3的产物1.3.1 (1.6克, 3.1毫摩尔) 在DMF (47毫升) 中的溶液中加入NaOEt在乙醇中的溶液 (21%乙醇溶液)。反应混合物在
5 室温搅拌16小时。反应混合物用CH₂Cl₂ (150毫升) 稀释, 有机层用水洗涤 (3x25毫升)。有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粘性的油。粗品用SiO₂色谱法提纯 (95:5CH₂Cl₂/MeOH), 得到产物1 (1.48克, 98%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

7.42 – 7.18 (7H, m), 6.92 – 6.83 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.64 – 4.42 (3H, m), 4.22 –
3.75 (5H, m), 3.88 (3H, s), 3.38 – 3.23 (1H, m), 2.85 – 2.64 (1H, m), 1.48 – 1.38 (3H,
m), 1.36 – 1.23 (3H, m). MS (ES) m/e 494 (M+H)⁺.

10

实施例2

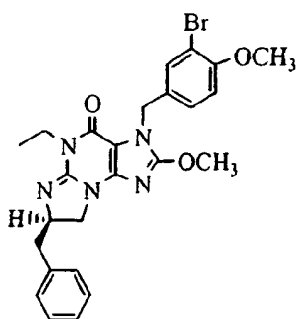


2

实施例1步骤3的产物 (1.3.1) 用甲醇钠在甲醇中用基本上在实施例1步骤4中所述的方法处理, 得到上述产品2。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (1H, s), 7.28 – 7.13 (6H, m), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.06 (2H, s), 4.41 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.02 – 3.92 (2H, m), 3.86 – 3.81 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J = 6.5, 10.2$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 4.4, 13.2$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 9.5, 13.2$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 6.6$ Hz). MS (ES) m/e 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例3

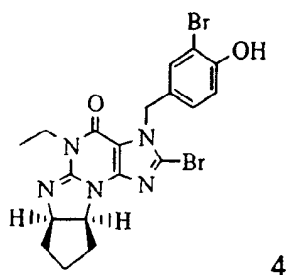


5

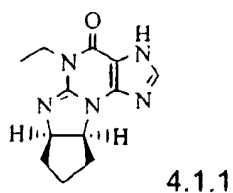
3

实施例1步骤3的产物(1.3.2)用甲醇钠在甲醇中用基本上在实施例1步骤4中所述的方法处理,得到上述产品3。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz), 7.28 – 7.14 (5H, m), 6.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.07 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.86 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, dd, $J = 6.6, 9.9$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 4.4, 13.2$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 9.3, 13.2$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) m/e 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例4步骤1

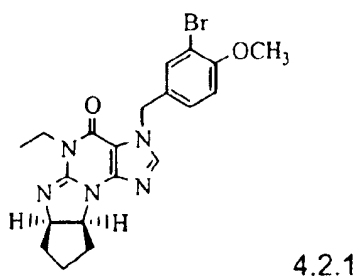
5



中间体II用Pd (OH)₂ / C和甲酸铵在MeOH中用基本上如实施例1步骤1中所述的方法反应，得到上述产物4.1.1。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 6.1 (br, 1H), 5.03 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.86 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.05 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.00 – 1.80 (3H, m), 1.62 (1H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS (ES) m/e 246 (M+H)⁺.

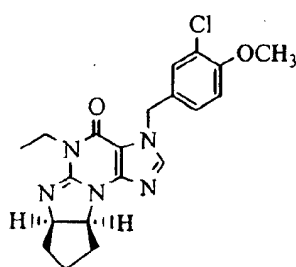
10

步骤2

步骤1产物 (4.1.1) (2.10克, 8.5毫摩尔)、3-溴-4-甲氧基苄基

溴(中间体III) (3.60克, 12.87毫摩尔)和 K_2CO_3 (3.55克, 25.7毫摩尔)的混合物搅拌过夜, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后浓缩。残余物用急骤色谱法提纯, 得到产物4.2.1 (梯度 99:1-97:3 $CH_2Cl_2/MeOH$), 得到产物 (3.02 克, 79%)。MS (ES) m/e 444 (M+H)⁺。

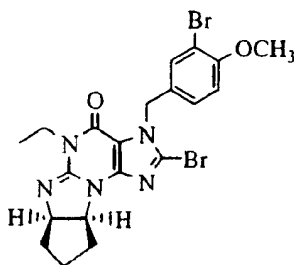
用基本相同的过程进行步骤1产物(4.1.1)和3-氯-4-甲氧基苄基溴(中间体IV)的反应, 得到下述产物:



4.2.2 MS (ES) m/e 400 (M+H)⁺.

10

步骤3



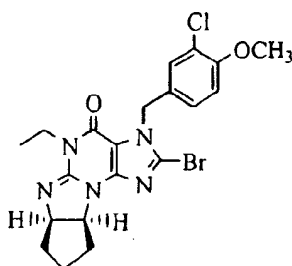
4.3.1

在-78摄氏度向步骤2产物 (4.2.1) (300 mg, 0.675毫摩尔)在THF中的溶液中滴加2M的LDA在THF中的溶液(0.51毫升)。混合物冷却搅拌搅拌25分钟, 随后加入1, 2-二溴四氟乙烷(349毫克, 1.35毫摩尔)。所述混合物在-78摄氏度搅拌1小时, 用饱和的 $NaHCO_3$ 淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取, 干燥(用 Na_2SO_4), 过滤然后浓缩。

残留物进行 PTLC, 得到产物4.3.1 (266毫克, 75%)。MS (ES) m/e 522 (M+H)⁺。

20

使用合适的原料和基本上与上述公开相同的过程制备下述产物。



4.3.2 MS (ES) m/e 478 (M+H)⁺.

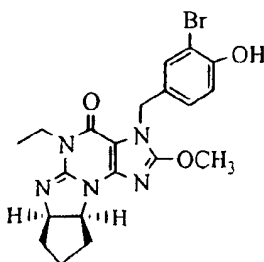
步骤4

向实施例4步骤3的产物(4.3.1) (20毫克, 0.038毫摩尔)和CH₂Cl₂ (1毫升)的混合物中加入1MBr₃在CH₂Cl₂中的溶液(0.2毫升, 0.19毫摩尔)。混合物搅拌30分钟, 用aq. NH₃淬灭, 用CH₂Cl₂萃取, 干燥(用Na₂SO₄), 过滤然后蒸发, 得到上述产物4 (15毫克, 76%)。

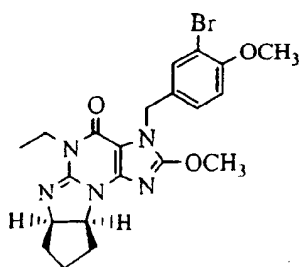
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 1.7, 8.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.34 (2H, s), 4.79 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.71 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.0 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.21 (1H, dd, J = 6.0, 13 Hz), 1.95 (1H, m), 1.78 (3H, m), 1.54 (1H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz). MS (ES) m/e 508 (M+H)⁺.

10

实施例5



5

步骤1

5.1.1

- 5 向甲醇钠(193毫克, 72毫摩尔)在甲醇(5毫升)中的混合物中加入实施例4步骤3的产物(4.3.1)(60毫克, 0.11毫摩尔)。混合物简单地
进行回流, 直到得到溶液, 然后在室温搅拌8小时, 倾入水中, 用CH₂Cl₂
萃取, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 然后蒸发挥发物, 得到产物5.1.1 (46毫
克, 85%)。MS (ES) m/e 474 (M+H)⁺。

10 步骤2

步骤1的产物 (5.1.1) 根据实施例4步骤4的方法甲基化, 得到上述
产物5。

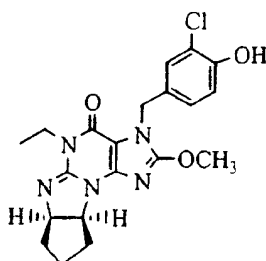
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51

(1H, s), 7.25 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=7.7 Hz), 5.08 (2H, s), 4.69 (2H, m), 4.12 (3H, s),

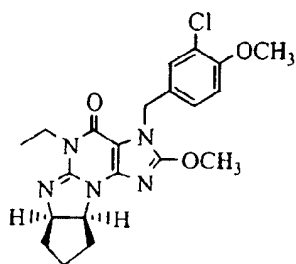
3.95 (2H, m), 3.58 (1H, br), 2.18 (1H, m), 2.0 – 1.40 (5H, m), 1.22 (3H, t, J=6.9 Hz).

MS (ES) m/e 460 (M+H)⁺。

15

实施例6

6

步骤1

6.1.1

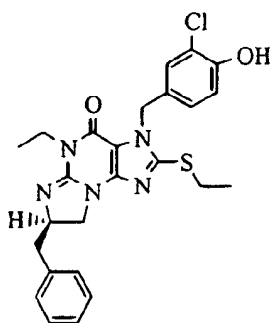
实施例4步骤3的产物 (4.3.2) 用甲醇钠按实施例5步骤1所述处
5 理, 得到产物6.1.1。 MS (ES) m/e 430 $(M+H)^+$ 。

步骤2

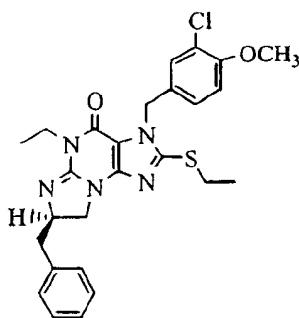
步骤1的产物 (6.1.1) 根据实施例4步骤4的方法脱甲基, 得到产物
6。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, m),
7.21 (1H, m), 6.90 (1H, m), 5.08 (2H, s), 4.69 (2H, m), 4.12 (3H, s), 3.95 (2H, m), 2.18
(1H, m), 2.0 – 1.40 (5H, m), 1.22 (3H, t, $J=6.3$ Hz). MS (ES) m/e 416 $(M+H)^+$ 。

实施例7

7

步骤1

7.1.1

向实施例1步骤3的产物(1.3.1)(220毫克, 0.42毫摩尔)在5.0毫升的DMF中的溶液中加入EtSNa (350毫克, 4.17毫摩尔)。反应混合物在室温搅拌16小时。用CH₂Cl₂ (50毫升)稀释反应混合物, 用水洗涤(3 X 20毫升)有机层。干燥(Na₂SO₄)有机层, 过滤然后浓缩。粗产物用SiO₂色谱法提纯(95:5CH₂Cl₂/MeOH)得到产物7.1.1 (80毫克, 38%)。

¹H

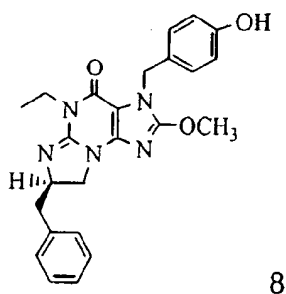
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.18 (m, 7H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.19 – 3.73 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.34 – 3.12 (m, 3H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 6H). MS (ES) *m/e* 510 (M+H)⁺.

步骤2

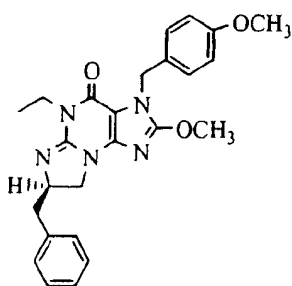
步骤1的产物 (7.1.1) 与BBr₃基本上用实施例4步骤4的方法反应, 得到产物7。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.18

(7H, m), 7.05 – 6.95 (1H, m), 5.31 (2H, s), 4.65 – 4.48 (1H, m), 4.23 – 3.68 (4H, m), 3.38 – 3.15 (4H, m), 2.90 – 2.70 (1H, m), 1.42 – 4.27 (3H, m), 1.19 (3H, m). MS (ES) *m/e* 496 (M+H)⁺.

实施例8步骤1

5



实施例1步骤3的产物 (1.3.3) 用甲醇钠在甲醇中以实施例1步骤4的条件处理, 得到产物8.1.1。

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.17 (7H, m), 6.81 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.11 (2H, s), 4.44 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.06 – 3.94 (2H, m), 3.85 (1H, t, *J* = 9.5 Hz), 3.74 (3H, s), 3.72 – 3.67 (1H, m), 3.20 (1H, dd, *J* = 4.4, 13.5 Hz), 2.65 (1H, dd, *J* = 9.4, 13.5 Hz), 1.28 (3H, t, *J* = 6.9 Hz). MS (ES) *m/e* 446 (M+H)⁺.

10

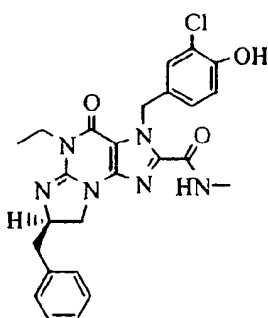
步骤2

步骤1的产物 (8.1.1) 与 BBr₃ 基本上用实施例4步骤4的方法反应, 得到产物8。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.16

(7H, m), 6.76 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 5.11 (2H, s), 4.48 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.00 (2H, m), 3.90 (1H, t, $J=9.9$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J=6.5, 9.9$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J=4.4, 9.4$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=9.3, 13.7$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz). MS (ES) m/e 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

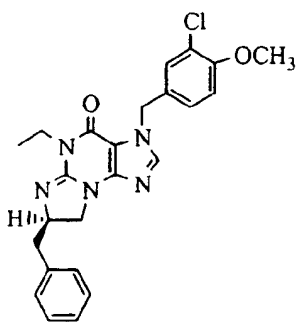
实施例9



9

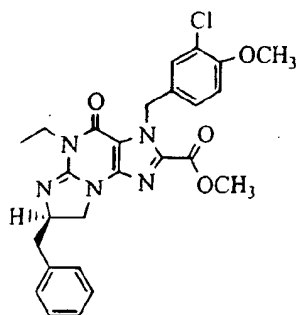
5

步骤1



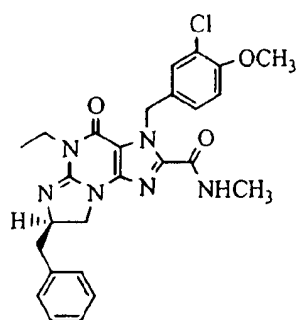
9.1.1

实施例1步骤1的产物用3-氯-4-甲氧基苄基溴(中间体IV)以实施
10 例1步骤3的条件处理, 得到产物9.1.1。MS (ES) m/e 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步骤2

9.2.1

- 向步骤1产物 (9.1.1) (2.71克, 6.03毫摩尔) 在THF (20毫升) 中的溶液中, 在-78摄氏度加入2M LDA在THF中的溶液 (5.4毫升, 10.9毫摩尔)。混合物搅拌25分钟, 然后加入氯甲酸甲酯 (2.27克, 24.1毫摩尔)。混合物冷却搅拌25分钟, 用饱和NH₄Cl淬灭, 撤去冷却, 产物用CH₂Cl₂萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机层, 过滤然后蒸发。残留物进行急骤色谱 (梯度从1:1到7:3 EtOAc/己烷), 得到产物9.2.1 (1.40克, 45%)。
- MS (ES) m/e 508 (M+H)⁺。

步骤3

9.3.1

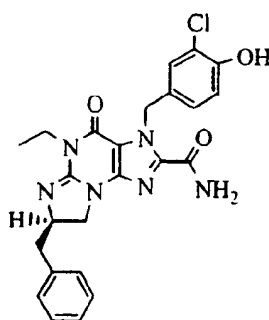
- 步骤2产物 (9.2.1) (40毫克) 和2M甲胺在THF中的溶液 (4.0毫升) 的混合物在密封管中在80摄氏度加热48小时。蒸发溶剂, 产物用PTLC提纯 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂), 得到产物9.3.1 (41毫克)。MS (ES) m/e 507 (M+H)⁺。

步骤4

步骤3的产物(9.3.1)用实施例4步骤4的条件进行甲基化,得到产物9。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, s), 7.38 – 7.17 (6H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.99 (2H, s), 5.30 (1H, br), 4.51 (1H, br), 4.06 (2H, m), 3.88 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 3.73 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 4.9, 13.7$ Hz), 2.98 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 9.3, 13.7$ Hz), 1.78 (1H, br), 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). MS (ES) m/e 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

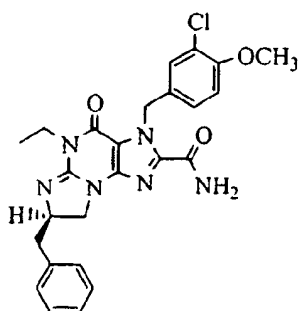
5

实施例10

10

步骤1

10



10.1.1

40毫克实施例9步骤2产物(9.2.1)溶于7N的 NH_3 在MeOH中的溶液

(3.0毫升), 并搅拌48小时。蒸发挥发物, 残留物用PTLC提纯, 得到产物10.1.1 (35毫克)。MS (ES) m/e 493 (M+H)⁺。

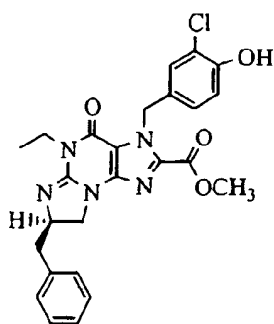
步骤2

- 5 向步骤1产物 (10.1.1) (500毫克, 1.01毫摩尔)、乙硫醇 (5.0毫升) 和CH₂Cl₂ (5.0毫升) 的混合物中, 在0摄氏度加入一批氯化铝 (811毫克, 6.08毫摩尔)。混合物剧烈搅拌20分钟, 用饱和NaHCO₃ (20毫升) 淬灭。将混合物转移到分液漏斗中, 用数小份甲醇溶解另外的沉积在烧瓶壁上的不溶性物质。加入酒石酸钾钠, 混合物用CH₂Cl₂萃取。干燥
- 10 有机相 (用Na₂SO₄), 过滤然后浓缩, 残留物急骤色谱 (3: 97到5: 95 MeOH/CH₂Cl₂), 得到产物10 (456毫克, 93%)。

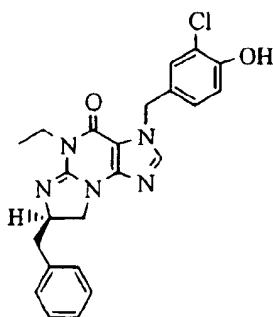
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (1H, s), 7.38 – 7.17 (6H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.97 (2H, s), 5.57 (1H, br), 4.51 (1H, br), 4.07 (2H, m), 3.90 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.74 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 3.8, 13.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 9.3, 13.7 Hz), 1.93 (2H, br), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz). MS (ES) m/e 479 (M+H)⁺.

实施例11

15



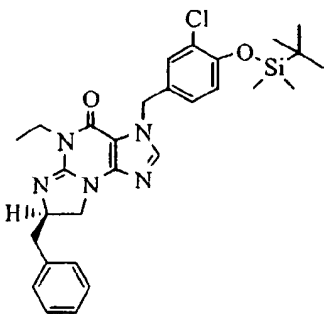
11

步骤1

11.1.1

实施例9步骤1的产物(9.1.1)用实施例4步骤4的条件甲基化,得到
5 产物11.1.1。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (1H, s), 7.40 – 7.10 (7H, m), 6.90 (1H, m), 5.36 (2H, s), 4.70 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.92 (2H, m), 3.10 (2H, m), 1.17 (3H, m).

步骤2

11.2.1

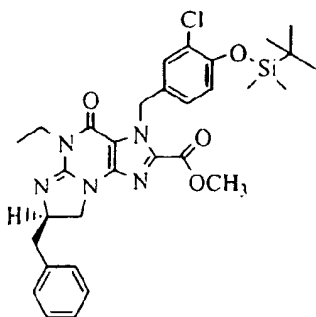
10

向步骤1产物(11.1.1) (1.006克, 2.44毫摩尔)和CH₂Cl₂ (15毫升)的混合物中加入2,6-二甲基吡啶(522毫克, 4.88毫摩尔)和叔丁基甲基甲硅烷三氟化物(967毫克, 3.66毫摩尔)。混合物搅拌30分钟,用饱和NaHCO₃洗涤,干燥(用Na₂SO₄),过滤然后浓缩。残余物进行急骤色谱
15 (3: 97MeOH/ CH₂Cl₂),得到产物11.2.1 (1.147克, 85%)。

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (1H, s), 7.32 – 7.21 (6H, m), 7.12 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.32 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.06 (2H, m), 3.94 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.83 (1H, m), 3.23 (1H, dd, *J* = 4.3, 13.7 Hz), 2.72 (1H, dd, *J* = 9.3, 13.7 Hz), 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.02 (9H, s), 0.22 (6H, s).

步骤3



11.3.1

5

步骤2的产物 (11. 2. 1) 根据实施例9步骤2的方法进行锂化并与氯甲酸甲酯反应，得到产物11. 3. 1。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.17 (7H, m), 6.80 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.94 (2H, s), 4.51 (1H, m), 4.08 (2H, m), 3.97 (3H, s), 3.99 – 3.92 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.23 (1H, dd, *J* = 4.9, 13.7 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 9.3, 13.7 Hz), 1.32 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.01 (9H, s), 0.20 (6H, s),

10 步骤4

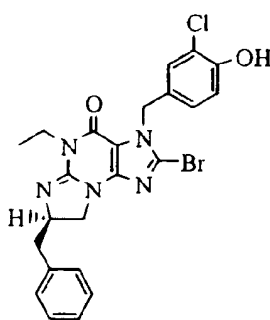
向步骤3的产物 (11. 3. 1) (81毫克, 0.133 毫摩尔) 和THF (2.0毫升) 的混合物中加入1 M 在THF中的TBAF (0.26毫升)。混合物搅拌30分钟。干燥有机相 (用Na₂SO₄)，过滤，浓缩，然后进行PTLC (5: 95 MeOH/CH₂Cl₂)，得到产物11 (7.0毫克, 11%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

7.39 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.38 – 7.17 (6H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.93 (2H, s),
4.51 (1H, m), 4.08 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.96 (1H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 6.5, 9.8$ Hz),
3.23 (1H, dd, $J = 4.5, 13.2$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 9.4, 13.2$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 6.9$
Hz). MS (ES) m/e 494 (M+H) $^+$.

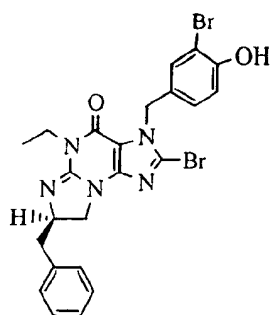
基于上述实施例并使用本领域技术人员已知的技术制备下述化合物:

5



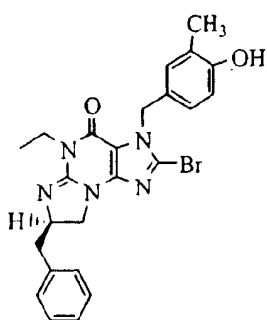
12

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.16 (7H, m), 7.00 – 6.93 (1H, m), 5.28
(2H, s), 4.57 – 4.42 (1H, m), 4.17 – 3.76 (4H, m), 3.27 – 3.17 (2H, m), 2.78 – 2.65
(1H, m), 1.37 – 1.22 (3H, m). MS (ES) m/e 516 (M+H) $^+$.



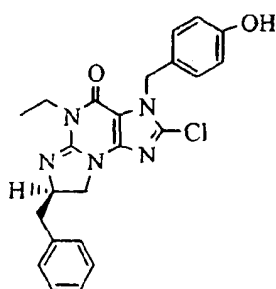
13

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.32 – 7.18 (6H, m.), 6.96 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 5.38 (2H, s), 4.49 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.92 (1H, t, $J=9.8$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J=9.8, 7.2$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J=13.5, 4.4$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J=13.5, 9.3$ Hz), 1.3 (3H, t, $J=7.2$ Hz). MS (ES) m/e 558 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



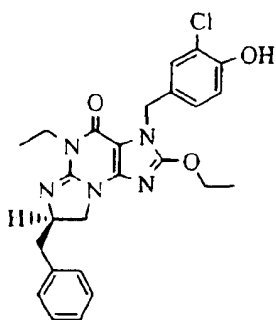
14

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 – 7.15 (5H, m), 6.70 (1H, m), 5.38 (2H, s), 4.48 (1H, m), 4.15 – 3.78 (4H, m), 3.21 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.31 (3H, m). MS (ES) m/e 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



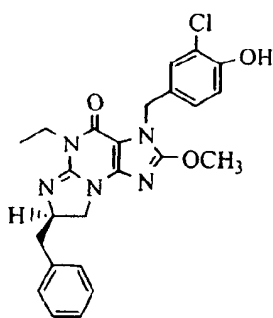
15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 – 7.29 (7H, m), 7.78 (2H, d), 5.38 (2H, s), 4.50 (1H, m), 3.8-4.05 (4H, m), 3.20 (1H, dd), 2.71 (1H, dd), 1.28 (3H, t). MS (ES, m/e) ($M+H$) $^+$.



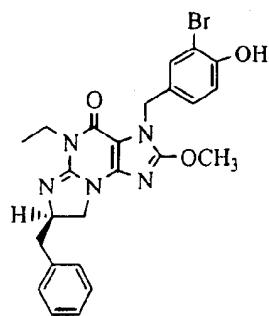
16

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.14 (7H, m), 6.93 – 6.86 (1H, m), 5.10 (2H, s), 4.55 – 4.41 (3H, m), 4.13 – 3.94 (2H, m), 3.93 – 3.82 (1H, m), 3.79 – 3.68 (1H, m), 3.31 – 3.17 (1H, m), 2.76 – 2.61 (1H, m), 1.48 – 1.36 (3H, m), 1.26 (3H, m). MS (ES) m/e 481 ($M+H$) $^+$.



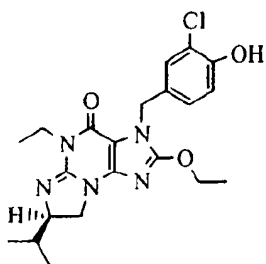
17

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (1H, s), 7.28 – 7.13 (6H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.06 (2H, s), 4.41 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.02 – 3.92 (2H, m), 3.86 – 3.81 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J=6.5, 10.2$ Hz), 3.18 (dH, dd, $J=4.4, 13.2$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=9.5, 13.2$ Hz), 1.25 (3H, t, $J=6.6$ Hz). MS (ES) m/e 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



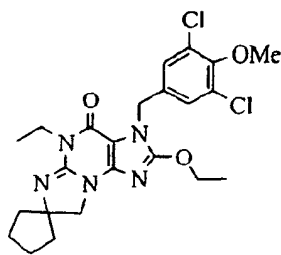
18

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.31 – 7.19 (6H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.09 (2H, s), 4.48 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.01 (2H, m), 3.89 (1H, t, $J=9.9$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J=6.5, 9.9$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J=4.3, 13.7$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=9.8, 13.7$ Hz), 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz). MS (ES) m/e 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



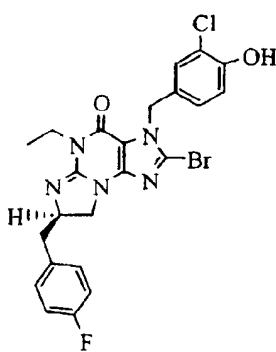
19

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.51 (2H, q), 4.03 (4H, m), 3.77 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.47 (3H, t), 1.24 (3H, t), 0.94 (3H, d), 0.85 (3H, d). MS (ES) m/e 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



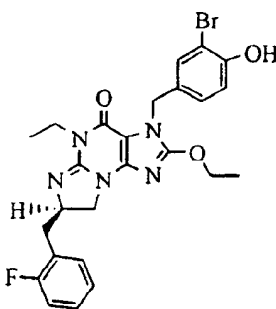
20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.50 (2H, m), 4.00 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.79 (2H, s), 1.8-2.0 (4H, m), 1.6 – 1.75 (4H, m), 1.43 (3H, t), 1.25 (3H, t). MS (ES) m/e 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



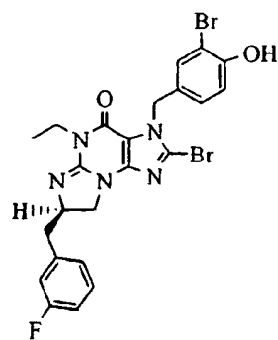
21

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (1H, d), 7.23 – 7.12 (3H, m), 7.00 – 6.91 (3H, m), 5.37 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.13 – 3.87 (3H, m), 3.79 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.72 (1H, m), 1.28 (3H, t). MS (ES) m/e 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



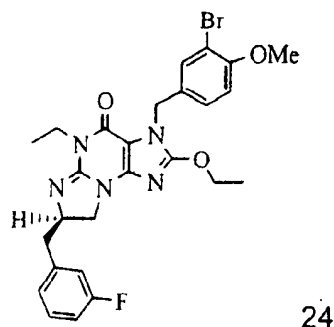
22

MS (ES) m/e 543 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



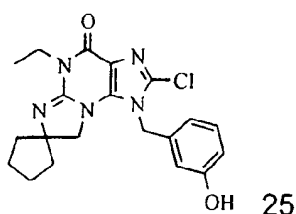
23

MS (ES) m/e 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

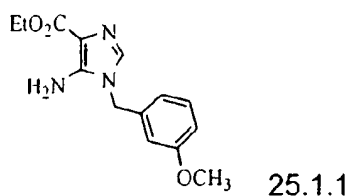


MS (ES) m/e 557 ($M+H$)⁺.

实施例25



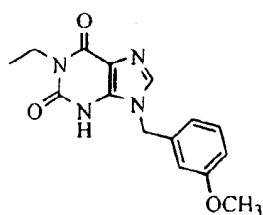
5 步骤1



氨基氰基乙酸乙酯(10克, 78毫摩尔)和原甲酸三乙酯(11.5克, 78毫摩尔)在乙腈中(150毫升)回流1小时。反应混合物冷却到室温, 加入
 10 3-甲氧基苄基胺(10克, 73毫摩尔), 然后加入二异丙基乙基胺(10毫升)。反应混合物回流2小时, 冷却, 然后浓缩。残余物溶于1 N HCl(200毫升), 然后用CH₂Cl₂洗涤(2x100毫升)。向水层加入NaHCO₃直到pH达到8。用乙酸乙酯萃取水层, 干燥有机物萃取物(Na₂SO₄), 过滤然后蒸发。重结晶残余物(乙酸乙酯), 得到产物25.1.1 (8.5克, 47%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (1H, m), 7.14 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.67 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.70 (2H, s), 3.34 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.39 (3H, m).

步骤2



25.2.1

5

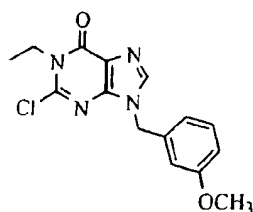
25.1.1 (8.0克, 31毫摩尔)、异氰酸乙酯(8.7克, 122毫摩尔)、三乙胺(12.3克, 122毫摩尔)和甲苯(80毫升)的混合物在100摄氏度在密封管中加热过夜。将溶剂浓缩到约40毫升, 残余物在冰中冷却。收集沉淀物, 用乙醚洗涤, 然后干燥。将沉淀物溶于甲醇(120毫升), 加入甲醇钠(6.5克, 122毫摩尔)。反应混合物回流3小时。除去甲醇, 残余物溶于水(100毫升)。溶液酸化至pH5, 收集得到的白色沉淀产物, 用水洗涤, 在真空下干燥, 得到产物25.2.1 (8.7克, 94%)。

10

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (1H, s),

7.16 (1H, m), 6.80 – 6.67 (3H, m), 5.14 (2H, s), 3.88 (2H, m), 3.65 (3H, s), 1.08 (3H, m).

15 步骤3



25.3.1

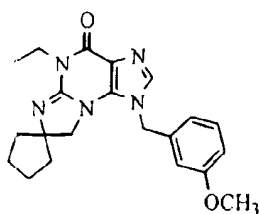
25.2.1 (7.7g, 27毫摩尔)在磷酰氯(100毫升)中回流5小时。用真空除去磷酰氯,残留物溶于乙酸乙酯(200毫升)。溶液用饱和 NaHCO_3 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。产物进行急骤色谱(1:5 乙酸乙酯/己烷),得到产物25.3.1 (4.3克, 53%)。

5

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

7.71 (1H, s), 7.29 (1H, m), 6.9 – 6.8 (3H, m), 5.24 (2H, s), 4.21 (2H, m), 3.80 (3H, s), 1.40 (3H, m).

步骤4



25.4.1

- 10 产物25.3.1 (100毫克, 0.31毫摩尔)、1-氨基-1-环戊烷甲醇(109毫克, 0.94毫摩尔)和二异丙基乙基胺(160毫克, 12.4毫摩尔)在1毫升NMP(1毫升)中的混合物在110摄氏度加热过夜。加入水(5毫升),反应在冰中冷却。过滤收集白色沉淀产物,用水洗涤,在真空下干燥。向在 CH_2Cl_2 (15毫升)中的沉淀物中加入甲磺酰氯 102毫克, 0.94毫摩尔)
- 15 和三乙胺(156毫克, 1.55毫摩尔)。混合物在室温搅拌过夜。加入 CH_2Cl_2 (40毫升),整体用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤然后蒸发。残余物进行PTLC (90:10 CH_2Cl_2 /甲醇),得到产物25.4.1。

^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.24 (2H, m), 6.90 (1H, m), 6.60 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.04 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.67 (2H, s), 1.9 – 1.7 (4H, m), 1.6 – 1.4 (4H, m), 1.24 (3H, m). MS (ES, m/e) 380 ($M+1$).

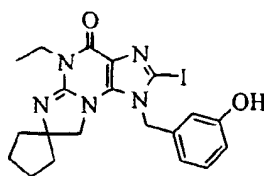
步骤5

步骤4的产物 (25.4.1) (25毫克, 0.07毫摩尔) 溶于CH₂Cl₂ (5毫升), 加入N-氯代琥珀酰亚胺 (13毫克, 0.10毫摩尔)。反应混合物在65摄氏度加热16小时。除去溶剂, 残留物进行PTLC (95:5 CH₂Cl₂ / 甲醇), 得到所述产物。向在CH₂Cl₂ (5毫升) 中的该产物加入三溴化硼 (0.05毫升)。在室温搅拌白色的浑浊悬浮液2.5小时。加入饱和NaHCO₃溶液 (10毫升), 整体用CH₂Cl₂ (25毫升) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤然后蒸发。在 PTLC (90:10CH₂Cl₂/甲醇) 后得到产物25。

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.27 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.51 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.70 (2H, s), 1.7 – 1.9 (4H, m), 1.4 – 1.6 (4H, m), 1.14 (3H, m). MS (ES) *m/e* 400 (M+H)⁺.

10

实施例26

26

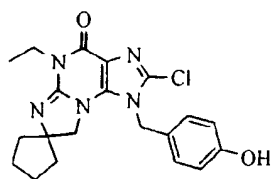
通过产物25.4.1和N-碘代丁二酰亚胺反应, 然后将产物用三溴化硼甲基化, 制备产物26。

15

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.27 (1H, m), 6.20 (1H, s), 5.03 (2H, s), 3.72 (2H, m), 3.50 (2H, s), 1.45 – 1.6 (4H, m), 1.20 – 1.35 (4H, m), 0.99 (3H, m). MS (ES) *m/e* 492 (M+H)⁺.

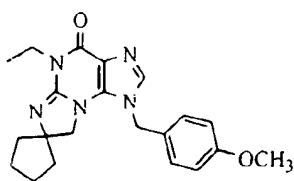
实施例27



27

步骤1

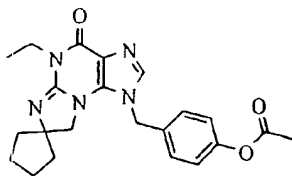
5



27.1.1

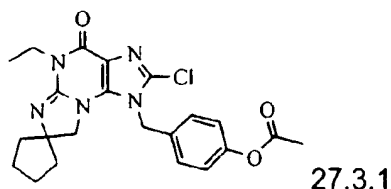
产物27.1.1用与制备25.4.1所述相同的反应顺序制备，除了在第一
步中用4-甲氧基苄基胺代替3-甲氧基苄基胺。

10 步骤2



27.2.1

向搅拌中的27.1.1 (409毫克, 1.1毫摩尔)在CH₂Cl₂ (40毫升)中
冰冷的混合物加入三溴化硼(0.26毫升, 2.7毫摩尔)。在2小时后,反
15 应混合物倾入饱和的NaHCO₃中。收集固体,滤液用CH₂Cl₂萃取三次。用
Na₂SO₄干燥有机层,过滤然后蒸发。残余物的PTLC(93:7CH₂Cl₂/甲醇)
得到产物。向产物加入CH₂Cl₂ (5毫升)、Et₃N (0.3毫升, 2毫摩尔)、
乙酸酐(0.2毫升, 2毫摩尔)和(4-二甲氨基)吡啶(2毫克),反应混合物
20 搅拌4小时。加入饱和NaHCO₃,整体用CH₂Cl₂萃取3次。用Na₂SO₄干燥合
并的有机层,过滤然后蒸发,得到产物27.2.1。

步骤3

- 5 27.2.1 (42毫克, 0.10毫摩尔)和N-氯代琥珀酰亚胺(28毫克, 0.21毫摩尔)在CH₂Cl₂ (5毫升)中的混合物搅拌16小时。浓缩反应混合物, 然后进行PTLC (95: 5CH₂Cl₂/ 甲醇), 得到产物27.3.1 (13毫克, 29%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.28 (2H, s), 4.02 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.82 (4H, m), 1.50 (4H, m), 1.24 (3H, t, J = 6.9 Hz). MS (ES) m/e 486.1 (M+H)⁺.

10 步骤4

产物27.3.1 (7毫克, 0.02毫摩尔)和饱和NaHCO₃ (0.5毫升)在MeOH(2毫升)中的混合物搅拌2小时。加入饱和的NaCl和水, 然后整体用CH₂Cl₂萃取3次。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤然后蒸发。在PTLC (93: 7CH₂Cl₂/ 甲醇)以后得到产物27 (2毫克, 20%)。

15

PTLC (93:7 CH₂Cl₂/MeOH). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (4H, m), 5.22 (2H, s), 4.02 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.67 (2H, s), 1.82 (4H, m), 1.50 (4H, m), 1.24 (3H, t, J = 6.9 Hz). MS (ES) m/e 400.1 (M+H)⁺.

上述说明无意详述本发明的所有改进和变化。本领域技术人员应当理解, 可对上述实施方案进行改变而不背离本发明的构思。因此, 应该理解, 本发明不限于上述特定的实施方案, 而意在包括如下述权
20 利要求所定义的本发明精神和范围内的改进。