

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/34

A61K 31/40 A61P 11/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00814828.7

[43] 公开日 2002 年 11 月 27 日

[11] 公开号 CN 1382122A

[22] 申请日 2000.10.25 [21] 申请号 00814828.7

[30] 优先权

[32] 1999.11.4 [33] DE [31] 19953025.4

[86] 国际申请 PCT/EP00/10526 2000.10.25

[87] 国际公布 WO01/32618 德 2001.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.25

[71] 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·M·艾根维勒 R·卓那司

M·沃尔夫 M·伽森

T·维尔戈

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

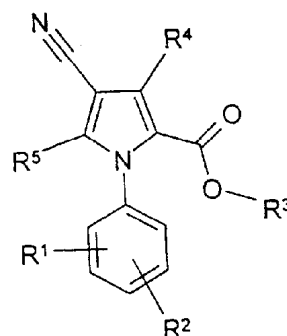
代理人 唐晓峰

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 0 页

[54] 发明名称 作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的吡咯衍生物

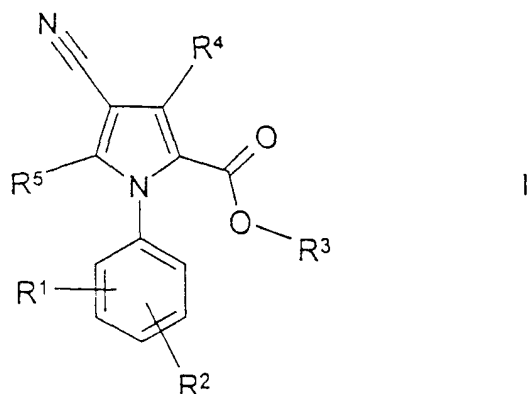
[57] 摘要

作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的通式 I 的化合物,其中 R¹ 和 R²,彼此单独地,各自表示 H, A, OA, SA 或 Hal, R³ 表示 H 或 A, R⁴ 表示 A 或 NH₂, R⁵ 表示 H, NH₂, NHA 或 NA₂, A 表示具有 1 - 10 个碳原子的烷基,链烯基,环烷基或烯化环烷基, Hal 表示 F, Cl, Br 或 I, 及它们生理上可接受的盐和/或溶剂化物。



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

1. 作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的通式 I 的化合物



其中

R^1 和 R^2 , 彼此单独地, 各自表示 H, A, OA, SA 或 Hal,

R^3 表示 H 或 A,

R^4 表示 A 或 NH_2 ,

R^5 表示 H, NH_2 , NHA 或 NA_2 ,

A 表示具有 1-10 个碳原子的烷基, 链烯基, 环烷基或亚烷基环烷基,

Hal 表示 F, Cl, Br 或 I,

及它们生理上可接受的盐和/或溶剂化物。

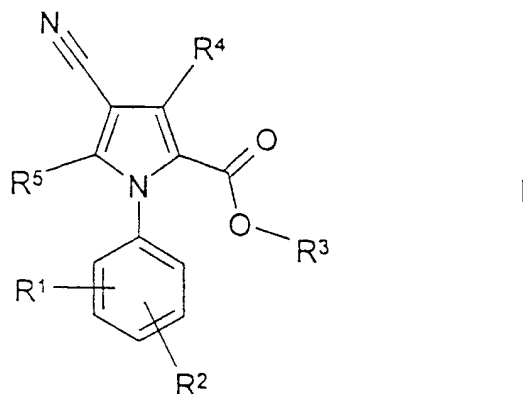
2. 药物制剂, 其特征在于它包含至少一种根据权利要求 1 所述的通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂和/或至少一种其生理上可接受的盐和/或至少一种其溶剂化物。

3. 根据权利要求 1 所述的通式 I 的化合物和/或它们生理上可接受的盐或溶剂化物在制备用于抗变应性疾病, 哮喘, 慢性支气管炎, 特异反应性皮炎, 牛皮癣及其它皮肤病, 炎性疾病, 自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎, (脑脊髓) 多发性硬化, 克罗恩氏病, 糖尿病或溃疡性结膜炎, 骨质疏松症, 移植排斥反应, 恶病质, 肿瘤生长或肿

瘤转移，脓毒症，记忆障碍，动脉粥样硬化及爱滋病的药物中的用途。

作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的吡咯衍生物

本发明涉及作为磷酸二酯酶 VII 抑制剂的通式 I 的化合物



其中

R^1 和 R^2 , 彼此单独地, 各自表示 H, A, OA, SA 或 Hal,

R^3 表示 H 或 A,

R^4 表示 A 或 NH_2 ,

R^5 表示 H, NH_2 , NHA 或 NA_2 ,

A 表示具有 1-10 个碳原子的烷基, 链烯基, 环烷基或亚烷基环烷基,

Hal 表示 F, Cl, Br 或 I,

及它们生理上可接受的盐和/或溶剂化物。

本发明还涉及通式 I 的化合物用于制备抗变应性疾病, 哮喘, 慢性支气管炎, 特异反应性皮炎, 牛皮癣及其它皮肤病, 炎性疾病, 自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎, (脑脊髓) 多发性硬化, 克罗恩氏病, 糖尿病或溃疡性结膜炎, 骨质疏松症, 移植排斥反应, 恶病质, 肿瘤生长或肿瘤转移, 脓毒症, 记忆障碍, 动脉粥样硬化及爱滋病的药物的用途。

通式 I 的吡咯衍生物已经由 K.Gewald 等在 J.Prakt.Chem./Chem.-Ztg. (1992), 334 (6), 491-496 中描述过。

本发明的目的是要找到一些新的化合物，其具有有价值的性质，特别是可用于生产药物的那些化合物。

人们已经发现，通式 I 的化合物及它们的盐具有非常有价值的药理性质，且能被很好地耐受。特别是，它们显示出对“咯利普兰不敏感的”cAMP 磷酸二酯酶（PDEVII）的特异性抑制。

通式 I 化合物的生物活性可用 M.A.Giembycz 等在 Br. J. Pharmacol. (1996), 118, 1945-1958 中描述的方法来测定。

该化合物对 cAMP 磷酸二酯酶（PDEVII）的亲和力是通过测量它们的 IC₅₀ 值（获得 50%酶活性的抑制所需的抑制剂浓度）确定的。为了进行测定，使用均化的 SK-N-SH 成神经细胞瘤细胞代替 T-淋巴细胞，并使用 C1-930 进行 PDEIII 的抑制。这是一种选择性的 PDEIII 抑制剂（J.A. Bristol 等，J. Med. Chem. 1984, 27(9), 1099-1101）。可供选择地，用 HUT-78 代替 SK-N-SH，并用曲喹辛代替 C1-930 进行抑制（D. Ruppert 等，LifeSci. 31:2037, 1982）。

通式 I 的化合物可用于治疗哮喘病。

抗-哮喘作用可使用与 T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971) 相似的方法测定。

因为 cAMP 可抑制破骨细胞并刺激成骨细胞（S. Kasugai 等，M681, 和 K. Miyamoto, M682, Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research, 18th Annual Meeting, 1996），因此通式 I 的化合物可用于治疗骨质疏松症。

该化合物还显示出对 TNF α （肿瘤坏死因子）产生的拮抗作用，因此适于治疗变应性和炎性疾病，自身免疫性疾病，如类风湿性关节炎，（脑脊髓）多发性硬化，克罗恩氏病，糖尿病或溃疡性结膜炎，移植排斥反应，恶病质及脓毒症。

通式 I 物质的抗-炎症作用及它们用于治疗自身免疫性疾病，如（脑脊髓）多发性硬化或类风湿性关节炎的有效性可使用与 N. Sommer 等，Nature Medicine 1, 244-248 (1995)，或 L. Sekut 等，Clin. Exp. Immunol. 100. 126-132 (1995) 相似的方法测定。

该化合物可用于治疗恶病质。抗-恶病质作用可在恶病质的 TNF-依赖性模型中进行试验 (P. Costelli 等, J. Clin. Invest. 95, 2367ff. (1995); J. M. Argiles 等, Med. Res. Rev. 17, 477ff. 1997))。

PDEVII 抑制剂还可抑制肿瘤细胞的生长, 因此适于肿瘤的治疗 (D. Marko 等, CellBiochem. Biophys. 28, 75ff. (1998), 与 PDEIV 抑制剂比较)。

它们还可用于治疗脓毒症和记忆障碍, 动脉粥样硬化, 特异反应性皮炎及爱滋病, 并可用于治疗 T-细胞依赖性疾病 (L. Li 等, Science, 1999, 283, 848-851))。

通式 I 的化合物可被用作人类 PDEVII 抑制的药物活性成分和兽药。

A 表示具有 1-10 个碳原子和具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个碳原子的烷基, 优选表示甲基, 乙基或丙基, 此外更优选异丙基, 丁基, 异丁基, 仲-丁基或叔-丁基, 和正-戊基, 新戊基, 异戊基或己基。在这些基团中, 1-7 个氢原子可被 F 和/或 Cl 取代。因此 A 也表示三氟甲基或五氟乙基。

A 也可表示具有 3-8 个碳原子的环烷基, 且优选表示, 例如, 环戊基或环己基。

A 还可表示链烯基。链烯基具有 2-10 个碳原子, 是线形的或支链的, 并表示, 例如, 乙烯基, 丙烯基或丁烯基。此外 A 还表示亚烷基环烷基。亚烷基环烷基具有 4-10 个碳原子, 且优选表示, 例如, 亚甲基环戊基, 亚乙基环戊基, 亚甲基环己基或亚乙基环己基。

R¹ 和 R² 优选各自表示, 彼此单独的, H, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丙基, 叔-丁基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, S-甲基, S-乙基, F 或 Cl。

R³ 优选表示 H, 甲基或乙基。

R⁴ 优选表示甲基, 乙基, 丙基, 丁基或 NH₂。

R⁵ 优选表示 H, 氨基, 甲氨基, 乙氨基, 二甲氨基或二乙氨基。

使用酸可将通式 I 的碱转换成相关的酸-加成盐, 例如使当量的碱和酸在适宜的溶剂, 如乙醇中反应, 接着进行蒸发。用于此反应的适

宜的酸是，特别是，提供生理上可接受的盐的那些酸。因此，可以使用无机酸，例如硫酸，硝酸，氢卤酸，如盐酸或氢溴酸，磷酸，如正-磷酸，氨基磺酸，还有有机酸，特别是脂肪酸，脂环酸，芳酯酸，芳香酸或杂环的一元或多元羧酸，磺酸或硫酸，例如甲酸，乙酸，丙酸，新戊酸，二乙基乙酸，丙二酸，丁二酸，庚二酸，富马酸，马来酸，乳酸，酒石酸，苹果酸，柠檬酸，葡萄糖酸，抗坏血酸，烟酸，异烟酸，甲磺酸或乙磺酸，乙烷二磺酸，2-羟乙磺酸，苯磺酸，对-甲苯磺酸，萘一-和二-磺酸，月桂基硫酸。具有生理上不可接受的酸的盐，例如苦味酸盐，可用于分离和/或纯化通式 I 的化合物。

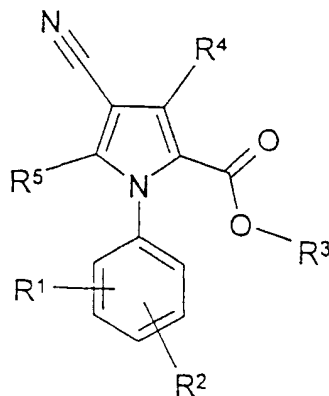
本发明还涉及包含至少一种通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂和/或至少一种其生理上可接受的盐和/或至少一种溶剂化物的药物组合物，其可用于抗变应性疾病，哮喘，慢性支气管炎，特异反应性皮炎，牛皮癣及其它皮肤病，炎性疾病，自身免疫性疾病，如类风湿性关节炎，（脑脊髓）多发性硬化，克罗恩氏病，糖尿病或溃疡性结膜炎，骨质疏松症，移植排斥反应，恶病质，肿瘤生长或肿瘤转移，脓毒症，记忆障碍，动脉粥样硬化及爱滋病。

这里的物质通常优选以大约 1-500mg，特别是 5-100mg/剂量单位的剂量给药。每日剂量优选约 0.02-10mg/kg 体重。然而，各患者的具体剂量取决于各种因素，例如所用具体化合物的效力，年龄，体重，一般的健康状况，性别，日常饮食，给药时间和方法，排泄的速率，药物的组合及所治疗的特殊疾病的严重程度。优选口服给药。

该药物制剂可被用作人类的药物或兽药。适宜的赋形剂是有机或无机的物质，其适于肠内（例如口服），肠胃外或局部的给药，且其不与新的化合物反应，例如水，植物油，苯甲醇，亚烷基乙二醇，聚乙二醇，甘油三醋酸酯，明胶，碳水化合物如乳糖或淀粉，硬脂酸镁，滑石，凡士林。适于口服给药的是片剂，丸剂，包衣片剂，胶囊剂，散剂，颗粒剂，糖浆剂，糖汁或滴剂，适于直肠给药的是栓剂，适于肠胃外给药的是溶液，优选油性或水性溶液，还有悬浮液，乳液或植入物，适于局部施用的是软膏剂，乳膏或搽剂。还可以将新化合物冷

冻干燥，并使用最终的冷冻干燥物，例如，用于制备注射制剂。该制剂还可以被灭菌和/或包含辅剂，如润滑剂，防腐剂，稳定剂和/或湿润剂，乳化剂，用于改善渗透压的盐，缓冲物质，染料，香料和/或大多数其它活性成分，例如一种或多种维生素。

本发明特别涉及下列实施例中所列的，作为 PDEVII 抑制剂的通式 I 化合物及其生理上可接受的盐和/或溶剂化物，和它们在制备用于抗变应性疾病，哮喘，慢性支气管炎，特异反应性皮炎，牛皮癣及其它皮肤病，炎性疾病，自身免疫性疾病，如类风湿性关节炎，（脑脊髓）多发性硬化，克罗恩氏病，糖尿病或溃疡性结膜炎，骨质疏松症，移植排斥反应，恶病质，肿瘤生长或肿瘤转移，脓毒症，记忆障碍，动脉粥样硬化及爱滋病的药物中的用途。



实施例 1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	H	Me	H
2	4-Cl	H	Et	氨基	H
3	H	H	Et	Me	氨基
4	H	H	Et	氨基	H
5	H	H	Et	H	氨基
6	3-Cl	4-OMe	Et	氨基	H
7	3-Cl	4-OMe	Et	Me	氨基
8	4-OCF ₃	H	Et	氨基	H

Me=甲基; Et=乙基

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射瓶

使用 2N 盐酸调节 100g 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂和 5g 磷酸氢二钠的 3 升双蒸馏水溶液的 pH 至 6.5, 无菌过滤, 转移到注射瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥, 并在无菌条件下密封。每个注射瓶含 5mg 的活性成分。

实施例 B: 栓剂

用 100g 大豆卵磷脂和 1400g 椰子油溶解 20g 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂的混合物, 注入模子中, 冷却。每个栓剂含 20mg 的活性成分。

实施例 C: 溶液

在 940ml 双蒸馏水中, 制备 1g 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂, 9.38g 的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48g 的 Na_2HPO_4 和 0.1g 氯化苄烷铵的溶液。调节 pH 至 6.8, 将该溶液补至 1 升, 辐照灭菌。此溶液可用于滴眼剂的形式。

实施例 D: 软膏剂

在无菌条件下, 将 500mg 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂与 99.5g 的凡士林混合。

实施例 E: 片剂

用常规方法将 1kg 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂, 4kg 乳糖, 1.2kg 马铃薯淀粉, 0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物压制成片剂, 以这种方法制成的每个片剂含 10mg 的活性成分。

实施例 F: 包衣片剂

按照与实施例 E 相似的方法压制片剂，随后以常规方法用蔗糖，马铃薯淀粉，滑石，西黄芪胶和染料的包衣层包衣。

实施例 G: 胶囊剂

用常规方法将 2kg 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂装到硬明胶胶囊中，以这种方法制成的每个胶囊含 20mg 活性成分。

实施例 H: 安瓿

无菌过滤 1kg 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂的 60 升双蒸馏水溶液，将其转移到安瓿中，在无菌条件下冷冻干燥，并在无菌条件下密封。每个安瓿含 10mg 活性成分。

实施例 I: 吸入喷雾剂

将 14g 通式 I 的磷酸二酯酶 VII 抑制剂溶解在 10 升等渗的 NaCl 溶液中，并将该溶液转移到商业可购得的具有泵机理的喷雾容器中。该溶液可被喷射到嘴或鼻中。喷射一次喷雾剂（约 0.1ml）相当于约 0.14mg 的剂量。