

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/14 A61K 31/445

/(C07D471/14, 235: 00,

221: 00, 209: 00)

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96196779. X

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1095841C

[22] 申请日 1996. 7. 11 [21] 申请号 96196779. X

[30] 优先权

[32] 1995. 7. 14 [33] GB [31] 9514473. 9

[86] 国际申请 PCT/EP96/03023 1996. 7. 11

[87] 国际公布 WO96/32003 英 1996. 10. 17

[85] 进入国家阶段日期 1998. 3. 5

[73] 专利权人 艾科斯有限公司

地址 美国华盛顿州

[72] 发明人 A · C · M · 道加恩

R · F · 拉鲍迪尼雷

[56] 参考文献

WO9519978 1995. 7. 27 C07D421/14

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

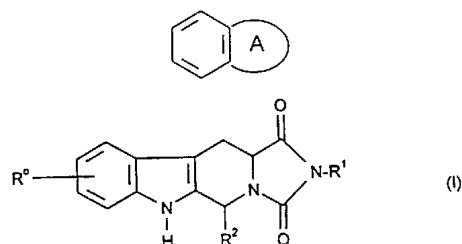
代理人 关立新 温宏艳

权利要求书 7 页 说明书 40 页

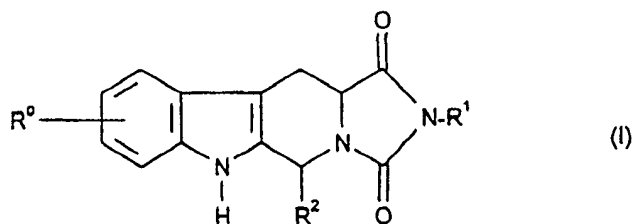
[54] 发明名称 化合物

[57] 摘要

式(I)化合物及其盐和溶剂合物,其中: R^0 代表氢,卤素或 C_{1-6} 烷基; R^1 选自:(a)氢;(b)任选由一个或多个选自苯基,卤素, $-CO_2R^a$ 和 $-NR^aR^b$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;(c) C_{3-6} 环烷基;(d)苯基;和(e)至少含有选自氧,氮和硫中一个杂原子的5-元或6-元杂环,该杂环任意由一个或多个 C_{1-6} 烷基取代,并且任意通过 C_{1-6} 烷基连到 R^1 与之相连的氮原子上; R^2 选自:(f) C_{3-6} 环烷基;(g)任选由一个或多个选自 $-OR^a$, $-NR^aR^b$,卤素,羟基,三氟甲基,氰基和硝基所取代的苯基;(h)含有至少一个选自氧、氮和硫杂原子的5-元或6-元杂环;和(i)通过一个苯环碳原子与分子的其余部分相连的二环,并且A是在如在(h)中定义的5-元或6-元杂环;而 R^a 和 R^b 独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。本发明化合物是环鸟苷酸特异性磷酸二酯酶(cGMP specific PDE)有效和选择性的抑制剂,在该抑制起有利作用的各种治疗领域中具有效用。



1. 式 (I) 化合物和它们的盐及其溶剂合物,



5 其中:

R^0 代表氢, 卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^1 选自:

(a) 氢;

(b) 任选由一个或更多选自苯基, 卤素, $-CO_2R^a$ 和 $-NR^aR^b$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

(c) C_{3-6} 环烷基;

(d) 苯基; 和

(e) 含有至少一个选自氧, 氮和硫杂原子的 5-元或 6-元杂环, 该杂环由一个或多个 C_{1-6} 烷基任意取代, 并任选地通过 C_{1-6} 烷基连到

15 R^1 所连接的氮原子上;

R^2 选自:

(f) C_{3-6} 环烷基;

(g) 任选由一个或多个选自 $-OR^a$, $-NR^aR^b$, 卤素, 羟基, 三氟甲基, 氰基和硝基取代基取代的苯基;

20 (h) 含有至少一个选自氧、氮和硫杂原子的 5-元或 6-元杂环;

(i) 通过一个苯环上的碳原子连接到分子其余部分的一种二环, 其中 A 是如在 (h) 项中所定义的 5-元或 6-元杂环; 并

且

R^a 和 R^b 独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

25 2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^0 选自氢, 甲基, 溴和氟。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 选自甲基, 任选由一个或多

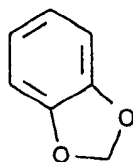
个氯原子取代的乙基，丁基，环己基和苄基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 选自氢，环烷基，由 $-NR^aR^b$ 取代基取代的 C_{1-6} 烷基，通过 C_{1-6} 烷基链任选连到 R^1 所连接的氮原子上的苯基，和由 $-CO_2R^a$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 选自吡啶基，吗啉基，哌嗪基，吡咯烷基和哌啶基，该环通过 C_{1-6} 烷基链连接到与 R^1 相连的氮原子上。

6. 权利要求 5 的化合物，其中杂环通过 C_{1-4} 烷基链连到与 R^1 所连接的氮原子上。

7. 权利要求 1-6 中任何一项的化合物，其中 R^2 代表式 (a)



8. 权利要求 1-6 中任何一项的化合物，其中 R^2 代表噻吩基，吡啶基，呋喃基或苯基，其中苯基可由一个或多个选自 OR^a ， $-NR^aR^b$ ，卤素，羟基，三氟甲基，氰基和硝基取代基所取代。

9. 权利要求 1-6 中任何一项的化合物，其中 R^2 代表 C_{3-6} 环烷基。

10. 权利要求 1 的化合物，选自：

顺式-2-苄基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮；

反式-2-苄基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮；

顺式-5-(4-甲氧苯基)-2-甲基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮；

顺式-2-乙基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮；

反式-2-乙基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮；

反式-2-乙基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮；

- 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 乙基 - 5 - (2 - 噻吩基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 5 - (4 - 二甲基氨基苯基) - 2 - 乙基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H
- 5 - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 丁基 - 9 - 甲基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 9 - 溴 - 2 - 丁基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 10 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 顺式 - 2 - 丁基 - 9 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H
- 15 - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 丁基 - 9 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 20 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 25 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氟苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 30 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 羟基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
- 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 三氟甲基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H

- 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 顺式-2-丁基-5-(4-氟苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-(4-氟苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 5 顺式-2-丁基-5-(4-硝基苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-(4-硝基苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 10 顺式-2-丁基-5-(3-吡啶基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 顺式-2-丁基-5-(3-噻吩基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-(3-噻吩基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 15 顺式-2-丁基-5-(3-呋喃基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-(3-呋喃基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 20 顺式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 反式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 顺式-2-环己基-9-氟-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 25 反式-2-环己基-9-氟-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 反式-2-苄基-5-苯基-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;
- 30 顺式-2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 3(2H)-二酮;

- 反式-2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
(5R,11aR)-2-苄基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 5 酮;
- 反式-2-苄基-5-(4-羟基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-(2-氯乙基)-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 10 顺式-2-苄基-5-环己基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-苄基-5-环己基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 15 酮;
- 反式-2-环己基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 顺式-2-环己基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 20 反式-2-乙氧羰基甲基-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-5-(4-甲氧基苯基)-2-[2-(2-吡啶基)-乙基]-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 25 反式-2-环丙基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-苯乙基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-5-苯基-2-(2-吡啶基甲基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 30 酮;
- 反式-5-苯基-2-(4-吡啶基甲基)-5,6,11,11a-四氢-1H

-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

反式-5-(4-甲氧苯基)-2-(3-吡啶基甲基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

5 反式-2-(2-二甲基氨基乙基)-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

反式-2-(3-二甲基氨基丙基)-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)

10 -二酮;

反式-2-(2-吗啉-4-基乙基)-5-苯基-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

反式-5-(4-甲氧苯基)-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]

15 喹啉-1, 3(2H)-二酮;

反式-5-(4-甲氧苯基)-2-(2-吡咯烷-1-基乙基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

反式-5-(4-甲氧苯基)-2-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

20 反式-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

顺式-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

25 和其药学上适用的盐及其溶剂合物。

11. 权利要求 10 的化合物, 它们是:

(5R, 11aR)-2-苄基-5-(3, 4-亚甲二氧基苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

30 顺式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5, 6, 11, 11a-四氢-1H-咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4-b]喹啉-1, 3(2H)-二酮;

反式-2-丁基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;

顺式-2-苄基-5-(3,4-亚甲二氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;

和其药学上适用的盐及其溶剂化物。

12. 权利要求 1-11 中任何一项的化合物在制备用于治疗抑制环鸟苷酸特异磷酸二酯酶对治疗有益的疾病的药物中的应用。

13. 权利要求 12 的应用, 其中所述疾病是勃起功能障碍。

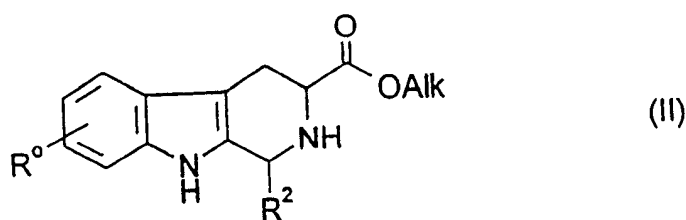
14. 权利要求 12 的应用, 其中所述药物用于人类。

15. 权利要求 12 的应用, 其中所述药物以口服形式给药。

16. 一种药物组合物, 其中包含权利要求 1-11 中任何一项的化合物, 和药学上适用的稀释剂或载体。

17. 一种制备含有权利要求 1-11 中任何一项的化合物的药物组合物的方法, 该方法包括将所述化合物与药学上适用的稀释剂或载体混合。

18. 制备式 (I) 化合物的方法 (A), 该法包括将其中 Alk 代表 C₁₋₆ 烷基的式 (II) 化合物和式 R¹-N=C=O 的异氰酸酯, 在适当的有机溶剂, 如酮溶剂存在下反应;



或方法 (D), 该法包括在方法 (A) 之后进行以下步骤:

i) 一种互变过程; 和/或

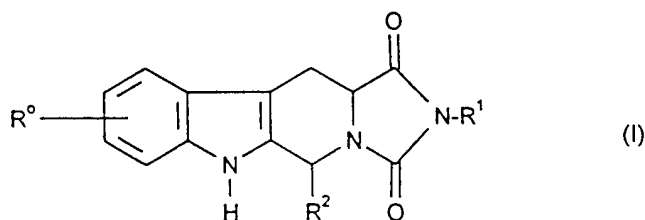
ii) 形成盐; 或

iii) 形成溶剂合物, 例如水合物。

化合物

本发明涉及一系列四环衍生物，它们的制备方法、含有它们的药物
 5 组合物和它们作为治疗剂的应用。特别是，本发明涉及的四环衍生物是
 环鸟苷 3', 5' - 一磷酸特异性磷酸二酯酶（环鸟苷酸特异性磷酸二酯酶）
 有效和选择性的抑制剂，在该抑制认为是有利的各种治疗领域，包括心
 血管疾病的治疗中有效用。

因此，本发明首先提供了式（I）化合物及其盐和溶剂合物（例如，
 10 水合物）



其中

R^0 代表氢，卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^1 选自：

20 (a) 氢；

(b) 任选由一个或多个选自苯基，卤素， $-CO_2R^a$ 和 $-NR^aR^b$
 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

(c) C_{3-6} 环烷基；

(d) 苯基；和

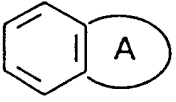
25 (e) 含有至少一个选自氧，氮和硫杂原子的 5 - 元或 6 - 元杂
 环，并且该环任选由一个或多个 C_{1-6} 烷基取代，并且任选地通过 C_{1-6}
 烷基连接到 R^1 所连接的氮原子上；

R^2 选自基团包括：

(f) C_{3-6} 环烷基；

30 (g) 任选由选自 $-OR^a$ ， $-NR^aR^b$ ，卤素，羟基，三氟甲基，
 氰基和硝基的一个或多个取代基取代的苯基；

(h) 含有选自氧、氮和硫的至少一个杂原子的 5 - 或 6 - 元杂环; 和

(i) 通过一个苯环碳原子与分子其余部分相连的二环, 并且 A 是如 (h) 中所定义的 5 - 或 6 - 元杂环; 和  R^a 和 R^b 独立地代表氢或 C_1-6 烷基。

这里所用的术语“ C_1-6 烷基”代表任何直链或支链含 1 - 6 个碳原子的烷基, 并包括甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 戊基, 己基等。

10 这里所用的术语“卤素”代表氟, 氯, 溴和碘。

一组具体的式 (I) 化合物的 R^0 代表氢、甲基、溴和氟中的任何一个, 不过式 (I) 中的 R^0 的定义当然还包括其它的 C_1-6 烷基和卤素基团。

适合地, R^1 可代表选自甲基, 任选由一个或多个氯原子取代的乙基, 丁基, 环己基和苄基的取代基。

15 其它合适的 R^1 取代基包括氢; 环烷基, 如环丙基; 由 $-NR^aR^b$ 取代基 (如二甲氨基取代基) 取代的 C_1-6 烷基 (典型地乙基或丙基); 任选与氮原子连接的苯基, 这种 R^1 是经过 C_1-6 烷基链与氮相连, 如乙基等; 和由 $-CO_2R^a$, 如 $-CH_2CO_2Et$ 等取代的 C_1-6 烷基, 例如甲基。

在 R^1 定义内的适合的杂环包括吡啶基, 吗啉基, 哌嗪基, 吡咯烷基
20 和哌啶基。通常这些杂环是通过一个 C_1-6 烷基链, 更合适的是通过一个 C_1-4 烷基链, 连接到 R^1 所连接的氮原子上。

R^2 代表的特别适合的取代基是



其它适合的 R^2 取代基包括噻吩基, 吡啶基, 呋喃基和苯基, 其中苯基可由一个或多个选自 $-OR^a$ (例如甲氧基), $-NR^aR^b$ (例如二甲基氨基), 卤素 (特别是氯或氟), 羟基, 三氟甲基, 氰基和硝基取代基取代。
30 代。

另外, R^2 可代表适合的 C_3-6 环烷基, 如环己基等。

含有碱性中心的式 (I) 化合物的药学上适用的盐是与药学上适用的酸所形成的酸的加成盐。例如包括盐酸盐, 氢溴酸盐, 硫酸盐或硫酸氢盐, 磷酸盐或磷酸氢盐, 醋酸盐, 苯甲酸盐, 琥珀酸盐, 富马酸盐, 马来酸盐, 乳酸盐, 柠檬酸盐, 酒石酸盐, 葡萄糖酸盐, 甲磺酸盐, 苯磺酸盐和对 - 甲苯磺酸盐。式 (I) 化合物与碱也可提供药学上适用的金属盐, 特别是碱金属盐, 例如包括钠和钾盐。

应当理解, 本发明包括了所有上述特殊的和优选的各组的组合。

本发明的具体的个别化合物包括:

- 顺式 - 2 - 苄基 - 5 - (3,4 - 亚甲二氧苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 10 反式 - 2 - 苄基 - 5 - (3,4 - 亚甲二氧苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 顺式 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - 甲基 - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 15 顺式 - 2 - 乙基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 乙基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 反式 - 2 - 乙基 - 5 - (3,4 - 亚甲二氧苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 20 反式 - 2 - 乙基 - 5 - (2 - 噻吩基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 反式 - 5 - (4 - 二甲基氨基苯基) - 2 - 乙基 - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 25 反式 - 2 - 丁基 - 9 - 甲基 - 5 - 苯基 - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 反式 - 9 - 溴 - 2 - 丁基 - 5 - 苯基 - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4 - b]吡啶 - 1,3(2H) - 二酮;
- 30 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5,6,11,11a - 四氢 - 1H -

- 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
顺式 - 2 - 丁基 - 9 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢
- 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 9 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢
5 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 -
1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪
唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
10 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪
唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪
唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪
15 唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氟苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪
唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 羟基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H -
咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
20 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 三氟甲基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H
- 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氰基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H -
咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氰基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H -
25 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 硝基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H -
咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 硝基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H -
咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;
30 顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 吡啶基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪
唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮;

- 顺式-2-丁基-5-(3-噻吩基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-(3-噻吩基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 5 顺式-2-丁基-5-(3-呋喃基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-(3-呋喃基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 顺式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 10 反式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 顺式-2-环己基-9-氟-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 15 反式-2-环己基-9-氟-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-苄基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 顺式-2-苄基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 20 反式-2-苄基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- (5R,11aR)-2-苄基-5-(3,4-亚甲二氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 25 反式-2-苄基-5-(4-羟基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-(2-氯乙基)-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 30 顺式-2-苄基-5-环己基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;

- 反式-2-苄基-5-环己基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-丁基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 5 反式-2-环己基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 顺式-2-环己基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-乙氧羰基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 10 反式-5-(4-甲氧苯基)-2-[2-(2-吡啶基)-乙基]-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-环丙基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 15 反式-2-苯乙基-5-苯基-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-5-苯基-2-(2-吡啶甲基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 20 反式-5-苯基-2-(4-吡啶甲基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-5-(4-甲氧基苯基)-2-(3-吡啶基甲基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 25 反式-2-(2-二甲氨基乙基)-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 反式-2-(3-二甲氨基丙基)-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮;
- 30 反式-2-(2-吗啉-4-基乙基)-5-苯基-5,6,11,11a-四氢

- 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - [3 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) 丙基] - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

5 反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - [2 - (1 - 甲基吡咯烷 - 2 - 基) 乙基] - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]

10 吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

顺式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮; 和其药学上适用的盐和溶剂

15 合物。

特别优选的本发明化合物是:

(5R, 11aR) - 2 - 苄基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

20 顺式 - 2 - 环己基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;

顺式 - 2 - 苄基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四
25 氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮;
和其药学上适用的盐和溶剂合物。

据证实, 本发明化合物是环鸟苷酸特异性磷酸二酯酶的有效和选择性的抑制剂。因此, 式 (I) 化合物可用于治疗, 尤其是用于环鸟苷酸特异性磷酸二酯酶的抑制被认为是有益的各种病症的治疗。

30 本发明化合物所显示的选择性磷酸二酯酶 V (PDE V) 抑制的结果, 使得环鸟苷酸的含量增高, 而这又可引起有益的抗血小板, 抗中性

粒细胞，抗血管痉挛，血管舒张，促尿钠排泄和利尿作用以及增强了内皮细胞衍生舒张因子（EDRF），硝基血管舒张剂，心房钠尿素（ANF），大脑钠尿肽（BNP），C-型钠尿肽（CNP）和内皮细胞-依赖的舒张剂如缓激肽，乙酰胆碱和5-羟色胺₁的作用。因此式（I）化合物在治疗许多疾病方面具有实用性，这些病症包括稳定型、不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛，高血压，肺高血压，充血性心衰，肾衰，动脉粥样硬化，复位的血管未闭症（例如，经皮经腔冠状动脉成形术后的），外周血管疾病，如雷诺氏疾病（Raynaud's 疾病），炎症，卒中，支气管炎，慢性哮喘，变应性哮喘，变应性鼻炎，青光眼，勃起机能障碍和有肠能动性紊乱特征的疾病（例如，应激性肠综合征）。

应该理解，本文所说的治疗除对已形成的病症的治疗之外，还扩展到预防作用。

也应理解，‘式（I）化合物’，或其生理上可接受的盐或其溶剂合物可以用其原化合物，或含有它们中任何一种的药物组合物形式给药。

因此，按本发明另一方面，它提供了式（I）化合物在治疗疾病中的用途，这些疾病包括稳定型，不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛，高血压，肺高血压，慢性阻塞性肺病，充血性心衰，肾衰，动脉粥样硬化，复位性血管未闭症（例如经皮腔内冠状动脉成形术后的），外周血管疾病，血管病如雷诺氏病，卒中，支气管炎，慢性哮喘，变应性哮喘，变应性鼻炎，青光眼，勃起机能障碍或具有肠能动性紊乱特征的疾病（如应激性肠综合征）。

按本发明的另一方面，它提供了式（I）化合物在制备药物中的应用，这些药物可用于治疗稳定型，不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛，高血压，肺高血压，慢性阻塞性肺病，充血性心衰，肾衰，动脉粥样硬化，复位性血管未闭症（例如，经皮腔内冠状动脉成形术后的），外周血管疾病，血管病如雷诺氏病，炎症，卒中，支气管炎，慢性哮喘，变应性哮喘，变应性鼻炎，青光眼，勃起机能障碍或具有肠能动性紊乱特征的疾病（例如，应激性肠综合征）。

在又一方面，本发明提供了治疗人或非人动物体内各种疾病的方法，这些病症包括稳定型、不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛，

高血压，肺高血压，慢性阻塞性肺病，充血性心衰，肾衰，动脉粥样硬化，复位性血管未闭症（例如，经皮腔内冠状动脉成形术后的），外周血管疾病，血管病如雷诺氏病，炎症，卒中，支气管炎，慢性哮喘，变应性哮喘，变应性鼻炎，青光眼，勃起功能障碍或具有肠能动性紊乱特征的疾病（例如，应激性肠综合征），该方法包括对所述体内施用一有效治疗量的式（I）化合物。

本发明化合物可按任何适合的途径给药，例如通过口服，颊，舌下，直肠，阴道，鼻，局部或非肠道（包括，静脉内，肌内，皮下和冠状血管内）途径给药。一般优选口服给药。

10 对于上述病症的治愈性或预防性的治疗，人体所给的式（I）化合物的口服剂量，一般水平的成年病人（70kg）每天为0.5 - 800mg。于是，对于典型成年病人，每天一次或多次以单剂量或多剂量给药的每片或每粒胶囊中含有在药学上适用的赋形剂或载体中的0.2 - 400mg的活性化合物。按要求，静脉，颊或舌下给药的每一单位剂量，一般为0.1
15 - 400mg。各个病人最合适的给药剂量范围由医生在实践中决定，并且该剂量将根据具体病人的年龄，体重和响应来变化。上述的剂量是一般性的范例，但个别情形可能需要更高或更低的剂量范围，这也在本发明的范围内。

20 为便于人类应用，式（I）化合物可以单独给药，但是，一般是将式（I）化合物与根据预定的给药途径选择的药物载体用标准的药学方法制成混合物进行给药。例如，化合物的制成含有赋形剂如淀粉或乳糖的片剂，或者单独地或与赋形剂混合制成胶囊剂或卵形小丸剂，或制成含有矫味剂或着色剂的酏剂或悬浮液剂型，通过口服，颊或舌下给药。该液体制剂可用药学上适用的添加剂如悬浮剂（例如，甲基纤维素，半
25 合成的甘油酯如改性甘油二酯（witepsol）或甘油酯混合物，如杏仁油和聚乙二醇-6酯的混合物或聚乙二醇-8和甘油辛/癸酸酯的混合物）。化合物也可以非肠道注射给药，例如静脉内，肌内，皮下或冠状血管内给药。为便于非肠道给药，最好使用该化合物的灭菌水溶液剂型，该溶液剂型可含有其它物质，例如盐，或单糖如甘露糖醇或葡萄糖，以
30 便溶液与血液等渗。

因此，本发明在另一方面提供了一种药物组合物，它包括式（I）

化合物及其药学上适用的稀释剂或载体。

本发明进一步提供了制备含有式 (I) 化合物的药物组合物的方法, 该方法包括将式 (I) 化合物和药学上适用的稀释剂或载体一起混合。

式 (I) 化合物也可以和可用于上述疾病治疗的其它治疗剂配合使用。这样, 本发明在另一方面提供了式 (I) 化合物和其它有治疗作用的活性剂组成的复合物。

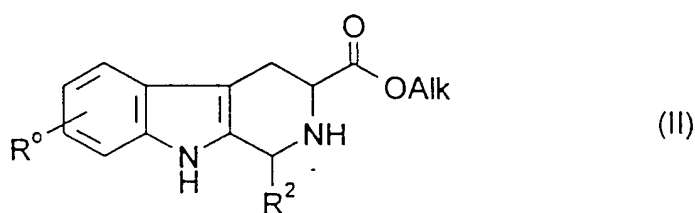
上述复合物可方便地制成便于应用的药物制剂形式, 并且这种包括上述定义的复合物及其药学上适用的稀释剂或载体的药物组合物构成了本发明的又一方面。

这种复合物中的各个成份也可以在分离的药物制剂中先后或同时给药。

与式 (I) 化合物配合使用的已知治疗剂的合适剂量容易由本领域中的技术人员估计。

式 (I) 化合物可通过本领域任何适合的已知方法或构成本发明一部分的下述方法制备。除另有指明外, 下述方法中 R^0 , R^1 和 R^2 同上式 (I) 的定义。

因此, 制备式 (I) 化合物的方法 (A) 包括在合适的有机溶剂 (如酮溶剂, 例如丁酮, 丙酮等) 存在下式 (II) 化合物与式 $R^1 - N = C = O$ 异氰酸酯回流反应数小时, 例如, 14 - 16 小时。



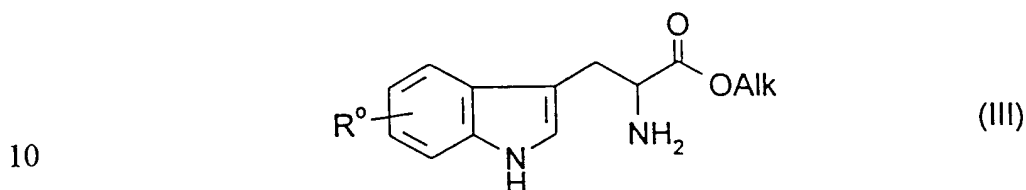
在此用 Alk 代表 C_{1-6} 烷基, 例如甲基。

从适当的式 (III) 的对映异构体经两步反应可制备式 (I) 化合物的单一对映异构体, 或从相应的一对顺式或反式的式 (III) 异构体的混合物制备式 (I) 化合物的一对顺式或反式异构体的混合物 (例如, 消旋体)。

本发明化合物的单一对映异构体也可从消旋体用本技术领域已知的将消旋混合物拆分成其组分对映异构体的拆分方法来制备, 例如通过使

用于手性柱如 Hypersil 萘基脲上的 HPLC (高效液相层析) 方法。

式 (II) 化合物可方便地从色氨酸衍生物, 如式 (III) 的烷基酯 (其中 Alk 如前定义), 或其盐 (例如, 盐酸盐) 按下列 (a) 和 (b) 中任何一种方法制备。其中, 方法 (b) 只适于制备式 (III) 的顺式异构体, 并且特别适合在合适时从 D - 或 L - 色氨酸烷基酯来制备单一的式 (III) 顺式对映体。



方法 (a)

15 该法包括式 (III) 化合物和醛 R^2CHO 之间的 Pictet - Spengler 环化反应。该反应可方便地在适当的溶剂如卤代烃 (例如, 二氯甲烷) 或芳香烃 (例如, 甲苯) 中在酸如三氟醋酸的存在下进行。反应可在 -20°C 到回流温度下进行, 以一步反应方便地给出式 (II) 化合物。也可在例如芳香烃 (如苯或甲苯) 等溶剂中回流, 任选使用 Dean - stark 装置来收集生成的水。

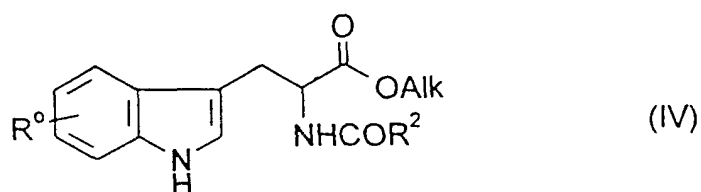
20 本反应提供了顺式和反式异构体的混合物, 该异构体是单一对映体还是成对的顺式或反式异构体的外消旋物依赖于所使用的起始原料是外消旋的还是对映纯的色氨酸烷基酯。单一的顺式或反式对映体可通过用适当的溶剂和洗脱剂将其分步结晶或层析 (例如快速柱层析) 方便地从其混合物中分离。类似地, 一对顺式或反式异构体, 可用适当的洗脱剂层析 (如快速柱层析) 分离。用适合的差向异构化方法可将旋光纯的反式异构体转变为旋光纯的顺式异构体。这样一种方法包括用甲醇或氯化氢的水溶液在 0°C 到溶剂回流温度下处理反式异构体或顺式和反式异构体的混合物 (例如, 1:1 混合物)。然后将混合物进行层析 (如快速柱层析) 来分离所得非对映异构体, 或者在使用氯化氢水溶液的方法中将需要的顺式异构体形成其盐酸盐的沉淀后过滤分离。

30 方法 (b)

该法包括从式 (III) 化合物或其盐 (如盐酸盐) 开始的四步反应。

本法特别适合于从式 (IV) D - 色氨酸烷基酯或其盐 (如, 盐酸盐) 来制备式 (III) 的 1R, 3R 异构体。这里, 第一步 (i) 包括用酰卤 $R^2\text{COHal}$ (其中 Hal 如前定义) 在碱例如三烷基胺类有机碱 (如三乙胺) 存在下处理式 (IV) 化合物, 得到式 (IV) 化合物

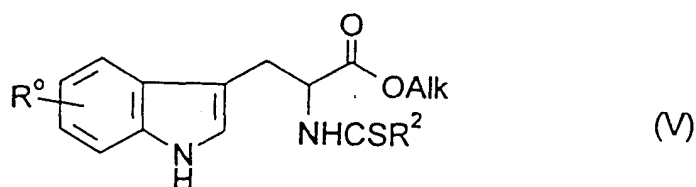
5



10 该反应可在适当的溶剂如卤代烃 (例如, 二氯甲烷) 或醚 (例如, 四氢呋喃) 于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C} - +40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下方便地进行。

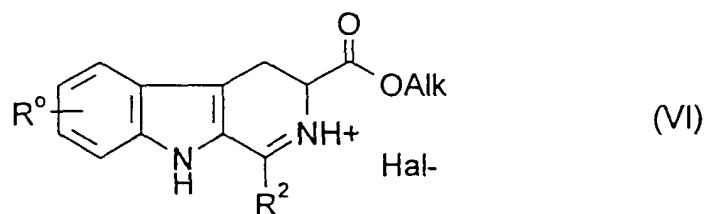
第二步 (ii) 包括用一种将酰胺基转变为硫代酰胺基的试剂处理式 (IV) 化合物。适合的硫化剂是本领域的技术人员所熟知的。例如, 反应可以通过用 Lawesson 氏试剂处理 (IV) 方便地进行。此反应可方便地 15 地在适当的溶剂如醚 (二甲氧基乙烷) 或芳香烃 (例如, 甲苯) 中在 $40 - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 高温下进行, 得到式 (V) 化合物。

20



第三步 (iii) 包括用适当的试剂处理式 (V) 化合物以得到式 (VI) 化合物

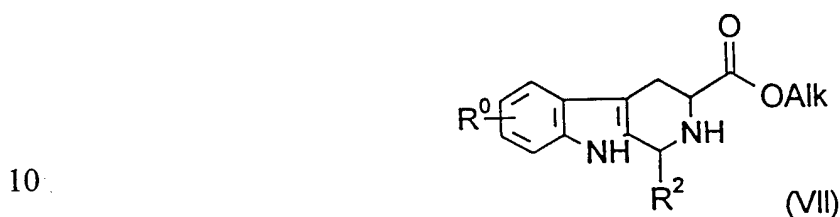
25



30 (其中 Hal 是卤原子, 例如碘)。本反应用烷基化剂如甲基卤 (例如, 碘甲烷) 或酰化试剂如酰卤 (例如, 乙酰氯) 在适当的溶剂如卤代烃 (例如, 二氯甲烷) 于高温 (例如, 回流温度下) 处理式 (VI) 方便地完成。

在第四步 (iv) 反应中, 将所得式 (VI) 卤化亚铵用还原剂如硼氢化物 (例如硼氢化钠) 处理得到需要的式 (II) 化合物。本还原反应可以方便地在低温, 例如在 $-100^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$, 在适当的溶剂如醇 (例如甲醇) 中进行。

- 5 按第二种方法 (B), 式 (I) 化合物可由式 (VII) 化合物在适当条件下和 $\text{R}^1 - \text{NH}_2$ 的酰基咪唑衍生物反应制备,



其中 Alk 如前定义, 式 (VII) 化合物是本领域技术人员所熟知的并可通过标准方法制备。

- 15 按第三种方法 (C), 其中 R^1 代表氢的式 (I) 化合物可通过式 (VII) 化合物与脲在高温下反应制备。

- 20 含有碱性中心的式 (I) 化合物的药学上适用的酸加成盐可用常规方法制备。例如, 可用适当的纯酸或酸的溶液处理游离碱的溶液, 并将生成的盐通过过滤或真空下蒸发反应溶剂来得到。药学上适用碱的加成盐可用类似的方法, 用适当的碱处理式 (I) 化合物的溶液制备。两种类型的盐均可用离子交换树脂技术来形成或互相转化。

本发明化合物可以通过自合适的溶剂中结晶或溶剂蒸发, 连同溶剂分子一起分离出来。

- 25 因此, 按本发明另一方面, 我们提供了一种制备式 (I) 化合物或其盐或其溶剂合物 (例如水合物) 的方法 (D), 其中该方法包括在前述方法 (A) 之后进行以下步骤:

- i) 一种互变过程; 和/或
- ii) 形成盐; 或
- iii) 形成溶剂合物 (例如水合物)。

- 30 本发明化合物和在此使用的中间体的合成由下面的非限定性实施例说明。

中间体 1 和 2

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

- 在 0 °C 向搅拌的外消旋色氨酸甲酯 (13g) 和 3, 4 - 亚甲二氧基苯
5 甲醛 (9.7g) 在无水二氯甲烷 (300ml) 的溶液中滴加三氟醋酸 (9ml),
并将该溶液于室温下反应。4 天以后, 该黄色溶液用二氯甲烷 (100ml)
稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用水洗并用硫酸钠干燥。减压下将有机相蒸发至干并将残留物用二氯甲烷/甲醇 (99/1) 洗脱的快速
10 层析纯化。首先得到顺式异构体的中间体 1 (6.5g) m. p. : 90 - 93
°C。接着得到反式异构体的中间体 2 (6.4g) m. p. : 170 °C。

用类似方法可得到下列化合物:

中间体 3 和 4

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 -
3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

- 15 除用外消旋的色氨酸甲酯和 4 - 甲氧基苯甲醛作为起始原料外, 用
制备中间体 1 和 2 的相同方法得到白色结晶状的中间体 3, 顺式异构体,
m. p. : 142 °C 和白色结晶状的中间体 4, 反式异构体, m. p. : 209 -
210 °C。

中间体 5 和 6

- 20 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (2 - 噻吩基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3
- 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

- 除用外消旋的色氨酸甲酯和 2 - 噻吩甲醛作为起始原料外, 用制备
中间体 1 和 2 的相同方法制备出浅黄色固体状的中间体 5, 顺式异构体,
m. p. : 134 - 137 °C 和白色结晶状的中间体 6, 反式异构体 m. p. : 169
25 °C。

中间体 7

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 二甲基氨基苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]
吡啶 - 3 - 羧酸乙酯, 顺式和反式异构体混合物

- 30 除用外消旋的色氨酸乙酯和 4 - 二甲基氨基苯甲醛作为起始原料
外, 用制备中间体 1 和 2 相同的方法给出白色结晶状的标题化合物 m.
p. : 170 °C。

中间体 8 和 9

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 6 - 氟 - 1 - (4 - 甲氧苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

- 5 除用外消旋的 5 - 氟色氨酸甲酯和 4 - 甲氧基苯甲醛作为起始原料外, 用制备中间体 1 和 2 相同的方法给出了固体状的中间体 8, 顺式异构体 $^1\text{H NMR}$ 的信息为 (CDCl_3) δ (ppm) : 7.4 - 6.8 (m, 8H); 5.15 (brs, 1H); 3.9 (dd, 1H); 3.8 (s, 3H); 3.2 - 2.9 (m, 2H) 和固体状的中间体 9, 反式异构体 m. p. : 197 °C。

中间体 10 和 11

- 10 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 氯苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

除用外消旋的色氨酸甲酯和 4 - 氯苯甲醛作为起始原料外, 用制备中间体 1 和 2 相同的方法得到了白色结晶状的中间体 10, 顺式异构体 m. p. : 208 - 209 °C 和白色结晶状的中间体 11, 反式异构体 m. p. : 108 - 109 °C。

中间体 12 和 13

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 三氟甲基苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

- 20 除用外消旋的色氨酸甲酯和 4 - 三氟甲基苯甲醛作为起始原料外, 用相同的方法得到了浅黄色结晶状的中间体 12, 顺式异构体 m. p. : 190 °C 和浅黄色结晶状的中间体 13, 反式异构体 m. p. : 203 °C。

中间体 14 和 15

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 氟苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸乙酯, 顺式和反式异构体

- 25 除用外消旋的色氨酸乙酯和 4 - 氟基苯甲醛作为起始原料外, 用相同的方法得到了白色结晶状的中间体 14, 顺式异构体 m. p. : 200 °C 和白色结晶状的中间体 15, 反式异构体 m. p. : 156 °C。

中间体 16 和 17

- 30 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 硝基苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸乙酯

除用外消旋的色氨酸乙酯和 4 - 硝基苯甲醛作起始原料外, 用相

同的方法得到了黄色结晶状中间体 16，顺式异构体 m. p. : 168 °C 和黄色结晶状的中间体 17，反式异构体 m. p. : 195 °C。

中间体 18 和 19

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3 - 吡啶基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3
5 - 羧酸乙酯，顺式和反式异构体

除用外消旋的色氨酸乙酯和 3 - 吡啶甲醛作起始原料外，用相同的方法制备浅黄色结晶状的中间体 18，顺式异构体 m. p. : 230 - 232 °C 和中间体 19，一种白色结晶状的反式异构体，m. p. : 210 - 214 °C。

中间体 20 和 21

10 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3 - 噻吩基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3
- 羧酸乙酯，顺式和反式异构体

除用外消旋的色氨酸乙酯和 3 - 噻吩甲醛作起始原料外，用制备中间体 1 和 2 的相同方法得到白色结晶状的顺式异构体的中间体 20，m. p. : 130 °C 和白色结晶状中间体 21，反式异构体，m. p. : 182 - 184
15 °C。

中间体 22

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3 - 呋喃基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3
- 羧酸甲酯的顺式和反式异构体混合物

用外消旋的色氨酸甲酯和 3 - 糠醛作为起始原料，用相同的方法得
20 到了黄色固体状的标题化合物 m. p. : 130 °C。

中间体 23 和 24

(1R, 3R) 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 9H -
吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯，顺式异构体和

(1S, 3R) 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 9H -
25 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯，反式异构体

向冷至 0 °C 的 D - 色氨酸甲酯 (11g) 和 3, 4 - 亚甲二氧基苯甲醛
(7.9g) 在无水二氯甲烷 (400ml) 中的搅拌溶液中滴加三氟醋酸
(7.7ml) 并将得到的溶液于室温下反应。4 天后，该黄色溶液用二氯
甲烷 (200ml) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗后再用水 (3 × 200ml)
30 洗，硫酸钠干燥。减压蒸发有机相后将残留物用二氯甲烷/乙酸乙酯
(97/3) 洗脱的快速层析纯化，首先得到中间体 23，顺式异构体 (6.5g)，

m. p. : 154 °C, 随后得到中间体 24, 反式异构体 (8.4g), m. p. : 188 °C。

中间体 25

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 6 - 甲基 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸乙酯, 顺式和反式异构体

向搅拌的外消旋的 5 - 甲基色氨酸 (4g) 的 1N 硫酸 (18ml) 溶液和水 (54ml) 的混合物中加入苯甲醛 (2ml) 并将得到的溶液在氮气和 80 °C 下加热 48 小时。过滤收集沉淀产物, 水洗后干燥。然后该酸粗品 (4.5g) 溶于乙醇 (100ml) 并将该溶液冷至 - 10 °C。将亚硫酸氯 (1.2ml) 滴加到该溶液中并将混合物在 60 °C 加热 48 小时。减压除去溶剂后残留物溶于冰水中并用氨水碱化。该沉淀物用水洗, 干燥后用二氯甲烷/甲醇 (98/2) 洗脱的快速层析纯化, 首先得到顺式异构体 (1.7 g), m. p. : 128 - 130 °C, 接着得到反式异构体 (0.53g), m. p. : 198 - 200 °C。

15 中间体 26

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 6 - 溴 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸乙酯, 顺式和反式异构体

除用外消旋的 5 - 溴色氨酸和苯甲醛作为起始原料外, 用制备中间体 25 所述的相同方法, 得到标题化合物的白色结晶的顺式异构体 m. p. : 157 - 160 °C 和白色结晶的反式异构体 m. p. : 212 - 216 °C。

中间体 27

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (3 - 氯苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体的混合物

用外消旋的色氨酸甲酯和 3 - 氯苯甲醛作为起始原料, 用制备中间体 1 和 2 相同的方法制得白色固体状的标题化合物 m. p. : 150 - 160 °C。

中间体 28

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 氟苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 顺式和反式异构体

30 从外消旋的色氨酸甲酯和 4 - 氟苯甲醛开始, 按制备中间体 1 和 2 相同的方法制得白色结晶的顺式异构体 m. p. : 92 °C 和浅黄色结晶的反式异构体 m. p. : 183 °C。

中间体 29

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - (4 - 羟基苯基) - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯, 反式异构体

向冷至 0 °C 的外消旋的色氨酸甲酯 (3g) 和 4 - 羟基苯甲醛 (1.84g) 在无水二氯甲烷 (50ml) 中的搅拌溶液中滴加三氟醋酸 (1.27ml), 并将得到的溶液升至室温反应。22 小时后, 该溶液依次用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发至干。残留物用乙酸乙酯洗脱的快速层析纯化, 得到灰白色固体状的标题化合物 (3.48g) m. p. : 233 - 235 °C。

10 实施例 1

顺式 - 2 - 苄基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮和反式 - 2 - 苄基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

15 向搅拌的顺式和反式中间体 1 和 2 混合物 (1g, 2.85mmol) 在 2 - 丁酮 (50ml) 中的溶液中滴加异氰酸苄酯 (0.37ml, 2.99mmol) 并将该混合物回流 15 小时。减压除去溶剂后残留物用甲苯/乙酸乙酯 : 85 / 15 洗脱的快速层析纯化, 首先给出的是从乙醚结晶后为白色结晶的反式异构体 (240mg), m. p. : 208 - 210 °C。

20 C₂₇H₂₁N₃O₄ 的元素分析:

理论值: C, 71.83; H, 4.69; N, 9.31;

实测值: C, 71.46; H, 4.77; N, 9.24 %。

而随后得到的是从乙醇结晶后为白色结晶的顺式异构体 (470mg)。m. p. : 159 - 161 °C。

25 C₂₇H₂₁N₃O₄ 的元素分析:

计算值: C, 71.83; H, 4.69; N, 9.31;

实测值: C, 71.79; H, 4.80; N, 9.09 %。

实施例 2

顺式 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - 甲基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 3 和异氰酸甲酯出发, 按用于实施例 1 的相同的制备方法,

制得从乙醇结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 233 - 240 °C。

C₂₁H₁₉N₃O₃ 的元素分析:

计算值: C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63;

实测值: C, 69.63; H, 5.29; N, 11.68 %。

5 实施例 3

顺式 - 2 - 乙基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮和

反式 - 2 - 乙基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 10 从中间体 3 和 4 的混合物和异氰酸乙酯开始, 按实施例 1 所使用的相同制备方法制得从乙醇中重结晶后为白色结晶状的顺式异构体, m. p. : 210 - 220 °C。

C₂₂H₂₁N₃O₃ 的元素分析:

计算值: C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19;

- 15 实测值: C, 69.97; H, 5.71; N, 10.83 %。

和从 2 - 丙醇重结晶后为白色结晶的反式异构体, m. p. : 245 - 248 °C。

C₂₂H₂₁N₃O₃ 的元素分析:

计算值: C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19;

- 20 实测值: C, 70.28; H, 5.76; N, 11.22 %。

实施例 4

反式 - 2 - 乙基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 25 从中间体 2 和异氰酸乙酯开始, 按实施例 1 所使用的相同制备方法, 制得从乙酸乙酯/己烷结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 238 °C。

C₂₂H₁₉N₃O₄ 的元素分析:

计算值: C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79;

实测值: C, 68.32; H, 4.90; N, 10.90 %。

30 实施例 5

反式 - 2 - 乙基 - 5 - (2 - 噻吩基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 6 和异氰酸乙酯出发, 按照在实施例 1 的制备中使用的相同方法, 得到在从 2 - 丙醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, 熔点 242 - 248 °C。

C₁₉H₁₇N₃O₂S 的元素分析:

- 5 计算值: C, 64.94; H, 4.88; N, 11.96;
实测值: C, 64.79; H, 5.00; N, 11.88 %。

实施例 6

反式 - 5 - (4 - 二甲基氨基苯基) - 2 - 乙基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 10 从中间体 7 的顺式和反式异构体混合物和异氰酸乙酯开始, 按照实施例 1 所使用的相同的制备方法, 得到了从甲醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 262 - 265 °C。

C₂₃H₂₄N₄O₂ 的元素分析:

- 计算值: C, 71.11; H, 6.23; N, 14.42;
15 实测值: C, 71.01; H, 6.29; N, 14.49 %。

实施例 7

反式 - 2 - 丁基 - 9 - 甲基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 20 从中间体 25 的反式异构体和异氰酸丁酯开始, 按照实施例 1 所使用的相同制备方法, 制得从二异丙醚结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 196 - 198 °C。

C₂₄H₂₅N₃O₂ 的元素分析:

- 计算值: C, 74.39; H, 6.50; N, 10.84;
实测值: C, 74.38; H, 6.52; N, 10.63 %。

25 实施例 8

反式 - 9 - 溴 - 2 - 丁基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 30 从中间体 26 的反式异构体和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从二异丙醚中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 207 - 210 °C。

C₂₃H₂₂BrN₃O₂ 的元素分析:

计算值: C, 61.07; H, 4.90; Br, 17.66; N, 9.29;

实测值: C, 61.28; H, 4.95; Br, 17.53; N, 9.10 %。

实施例 9

5 顺式-2-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 3 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从甲醇中重结晶后为白色结晶状的标题化合物, m. p.: 220 - 225 °C。

C₂₄H₂₅N₃O₃ 的元素分析:

10 计算值: C, 71.44; H, 6.25; N, 10.41;

实测值: C, 71.56; H, 6.23; N, 10.36 %。

实施例 10

反式-2-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

15 从中间体 4 和异氰酸丁酯开始, 按在实施例 1 中所用的相同的方法, 制得从乙醇/水重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p.: 173 - 174 °C。

C₂₄H₂₅N₃O₃ 的元素分析:

计算值: C, 71.44; H, 6.25; N, 10.41;

20 实测值: C, 71.53; H, 6.20; N, 10.28 %。

实施例 11

顺式-2-丁基-9-氟-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

25 从中间体 8 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 中的所用相同制备方法, 制得从甲醇重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p.: 125 - 130 °C。

C₂₄H₂₄FN₃O₃ (0.3 H₂O) 的元素分析:

计算值: C, 67.53; H, 5.81; N, 9.84;

实测值: C, 67.19; H, 5.74; N, 9.85 %。

实施例 12

30 反式-2-丁基-9-氟-5-(4-甲氧基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 9 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 中所用的相同的制备方法, 制得从二异丙醚/戊烷重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 187 - 189 °C。

$C_{24}H_{24}FN_3O_3$ 的元素分析:

5 计算值: C, 68.39; H, 5.74; N, 9.97;

实测值: C, 68.61; H, 5.71; N, 10.04 %。

实施例 13

反式 - 2 - 丁基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

10 从中间体 2 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 中所用的相同的制备方法, 制得从 2 - 丙酮中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 152 °C。

$C_{24}H_{23}N_3O_4$ 的元素分析:

计算值: C, 69.05; H, 5.55; N, 10.07;

15 实测值: C, 68.93; H, 5.49; N, 9.99 %。

实施例 14

顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮和

20 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (3 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 27 的顺式和反式异构体的混合物和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同的方法, 制得从乙醚/环己烷重结晶后为浅黄色结晶的顺式异构体的标题化合物, m. p. : 215 - 217 °C。

$C_{23}H_{22}ClN_3O_2$ 的元素分析:

25 计算值: C, 67.73; H, 5.44; Cl, 8.69; N, 10.30;

实测值: C, 67.62; H, 5.49; Cl, 8.59; N, 10.03 %;

和从乙醇中重结晶后为白色结晶的反式异构体的标题化合物, m. p. : 207 - 209 °C。

$C_{23}H_{22}ClN_3O_2$ 的元素分析:

30 计算值: C, 67.73; H, 5.44; Cl, 8.69; N, 10.30;

实测值: C, 67.60; H, 5.41; Cl, 8.77; N, 10.20 %。

实施例 15

顺式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 10 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所使用的相同制备方法, 制得从甲醇重结晶后为浅黄色结晶的标题化合物, m. p. : 252 °C。
C₂₃H₂₂ClN₃O₂ 的元素分析:

计算值: C, 67.73; H, 5.44; Cl, 8.69; N, 10.30;

实测值: C, 67.60; H, 5.44; Cl, 8.55; N, 10.30 %。

实施例 16

10 反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 11 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从甲醇重结晶后为浅黄色结晶的标题化合物, m. p. : 174 °C。

C₂₃H₂₂ClN₃O₂ 的元素分析:

15 计算值: C, 67.73; H, 5.44; Cl, 8.69; N, 10.30;

实测值: C, 67.75; H, 5.49; Cl, 8.75; N, 10.46 %。

实施例 17

反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 氯苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

20 从中间体 28 的反式异构体和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所使用的相同制备方法, 制得从 2 - 丙醇重结晶后为浅黄色结晶的标题化合物, m. p. : 242 °C。

C₂₃H₂₂FN₃O₂ 的元素分析:

计算值: C, 70.57; H, 5.66; F, 4.85; N, 10.73;

25 实测值: C, 70.57; H, 5.63; F, 4.66; N, 10.83 %。

实施例 18

反式 - 2 - 丁基 - 5 - (4 - 羟基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 29 和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同的制备方法, 制得从 2 - 丙醇/水结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 259 °C。

$C_{23}H_{23}N_3O_3$ 的元素分析:

计算值: C, 70.93; H, 5.95; N, 10.79;

实测值: C, 70.41; H, 6.04; N, 10.63 %。

实施例 19

- 5 顺式-2-丁基-5-(4-三氟甲基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

以中间体 12 和异氰酸丁酯作为起始原料,按实施例 1 所用相同的制备方法,制得从甲醇/水重结晶后为浅黄色结晶的标题化合物, m. p. : 232 °C。

- 10 $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 65.30; H, 5.02; F, 12.91; N, 9.52.;

实测值: C, 65.29; H, 5.05; F, 12.56; N, 9.37 %。

实施例 20

- 15 顺式-2-丁基-5-(4-氟苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 14 和异氰酸丁酯开始,按实施例 1 所用相同的制备方法,制得从 2-丙醇中结晶后为白色结晶状的标题化合物, m. p. : 260 °C。

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 72.34; H, 5.57; N, 14.06;

- 20 实测值: C, 72.30; H, 5.59; N, 14.08 %。

实施例 21

反式-2-丁基-5-(4-氟苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

- 25 从中间体 15 和异氰酸丁酯开始,按实施例 1 所用的相同方法,制得从乙醚/环己烷结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 158 °C。

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 72.34; H, 5.57; N, 14.06;

实测值: C, 72.40; H, 5.56; N, 13.95 %。

实施例 22

- 30 顺式-2-丁基-5-(4-硝基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮和

反式-2-丁基-5-(4-硝基苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 16 和 17 的混合物和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同方法, 制得从甲醇重结晶后为黄色结晶的顺式异构体, m. p. : 236 °C。

$C_{23}H_{22}N_4O_4$ 的元素分析:

计算值: C, 66.02; H, 5.30; N, 13.39;

实测值: C, 65.82; H, 5.36; N, 13.25 %。

和从 2-丙醇中重结晶后为黄色结晶的反式异构体, m. p. : 206 °C。

10 $C_{23}H_{22}N_4O_4$ 元素分析:

计算值: C, 66.02; H, 5.30; N, 13.39;

实测值: C, 66.12; H, 5.38; N, 13.28 %。

实施例 23

15 顺式-2-丁基-5-(3-吡啶基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 18 和异氰酸丁酯作为起始原料开始, 按实施例 1 所用的相同方法, 制得从 2-丙醇中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 257 - 263 °C。

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ 元素分析:

20 计算值: C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96;

实测值: C, 70.38; H, 6.07; N, 14.88 %。

实施例 24

顺式-2-丁基-5-(3-噻吩基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮和

25 反式-2-丁基-5-(3-噻吩基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 20 和 21 的混合物和异氰酸丁酯作为起始原料开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 得到从 2-丙醇中重结晶后为白色结晶的顺式异构体, m. p. : 219 - 221 °C。

30 $C_{21}H_{21}N_3O_2S$ 元素分析:

计算值: C, 66.47; H, 5.58; N, 11.07; S, 8.45;

实测值: C, 66.13; H, 5.68; N, 11.00; S, 8.27 %。

和从乙酸乙酯中重结晶后为白色结晶的反式异构体, m. p. : 240 - 242 °C。

$C_{21}H_{21}N_3O_2S$ 的元素分析:

计算值: C, 66.47; H, 5.58; N, 11.07; S, 8.45;

5 实测值: C, 66.68; H, 5.69; N, 11.05; S, 8.56 %。

实施例 25

顺式-2-丁基-5-(3-呋喃基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮和

10 反式-2-丁基-5-(3-呋喃基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 22 顺式和反式异构体的混合物和异氰酸丁酯开始, 用实施例 1 相同的制备方法, 制得从甲苯中重结晶后为白色结晶的顺式异构体, m. p. : 155 - 160 °C。

$C_{21}H_{21}N_3O_3$ 元素分析:

15 计算值: C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56;

实测值: C, 69.44; H, 5.86; N, 11.52 %。

和从乙醇重结晶后为浅黄色结晶的反式异构体, m. p. : 215 - 219 °C。

$C_{21}H_{21}N_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56;

20 实测值: C, 69.43; H, 5.73; N, 11.46 %。

实施例 26

顺式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮和

25 反式-2-环己基-5-(4-甲氧苯基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑并[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,3(2H)-二酮

从中间体 3 和 4 的混合物和异氰酸环己酯开始, 按实施例 1 所用的相同的制备方法, 制得从乙醇中重结晶后为白色结晶的顺式异构体, m. p. : 250 - 260 °C。

$C_{26}H_{27}N_3O_3$ 元素分析:

30 计算值: C, 72.71; H, 6.34; N, 9.78;

实测值: C, 72.73; H, 6.39; N, 9.63 %。

和从 2 - 丙醇重结晶后为白色晶体的反式异构体, m. p. : 265 - 269 °C。

$C_{26}H_{27}N_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 72.71; H, 6.34; N, 9.78;

5 实测值: C, 72.82; H, 6.38; N, 9.69 %。

实施例 27

顺式 - 2 - 环己基 - 9 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮

10 从中间体 8 和异氰酸环己酯开始, 按实施例 1 所用相同的制备方法, 制得从甲醇中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 275 - 278 °C。

$C_{26}H_{26}FN_3O_3$ 的元素分析:

计算值: C, 69.78; H, 5.86; N, 9.39;

实测值: C, 69.75; H, 5.85; N, 8.96 %。

15 实施例 28

反式 - 2 - 环己基 - 9 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮

20 从中间体 9 和异氰酸环己酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从乙醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 265 - 267 °C。

$C_{26}H_{26}FN_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 69.78; H, 5.86; N, 9.39;

实测值: C, 69.71; H, 5.91; N, 9.37 %。

实施例 29

25 反式 - 2 - 苄基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 1, 3(2H) - 二酮

30 从反式的 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吲哚 - 3 - 羧酸甲酯^[1]和异氰酸苄酯为起始原料开始, 按实施例 1 所用的相同的制备方法, 制得从乙醚中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 200 - 202 °C。

$C_{26}H_{21}N_3O_2$ 元素分析:

计算值: C, 76.64; H, 5.19; N, 10.31;

实测值: C, 76.75; H, 5.18; N, 10.23 %。

[1] Cook J., Sandrin J.和 Soerens D., “杂环 (Heterocycles) ” 4, 7, 1249 - 1255 (1976) 。

5 实施例 30

顺式 - 2 - 苄基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

以中间体 3 和异氰酸苄酯为起始原料, 按实施例 1 所用的相同的制备方法, 制得从乙醇中重结晶后为浅黄色结晶的标题化合物, m. p. :

10 240 - 243 °C。

$C_{27}H_{23}N_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 74.13; H, 5.30; N, 9.60;

实测值: C, 74.13; H, 5.31; N, 9.58 %。

实施例 31

15 反式 - 2 - 苄基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 4 和异氰酸苄酯开始, 按实施例 1 所用相同的制备方法, 制得从 2 - 丙醇重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 208 - 212 °C。

20 $C_{27}H_{23}N_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 74.13; H, 5.30; N, 9.60;

实测值: C, 74.25; H, 5.47; N, 9.49 %。

实施例 32

25 (5R, 11aR) - 2 - 苄基 - 5 - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 23 和异氰酸苄酯开始, 按实施例 1 所用的相同方法制备, 得到从甲苯中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 145 °C。

$C_{27}H_{21}N_3O_4$ 元素分析:

计算值: C, 71.83; H, 4.69; N, 9.31;

30 实测值: C, 71.47; H, 4.74; N, 9.28 %。

实施例 33

反式 - 2 - 苄基 - 5 - (4 - 羟基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 5 从中间体 29 和异氰酸苄酯作为起始原料开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从甲醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 268 - 272 °C。

$C_{26}H_{21}N_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 73.74; H, 5.00; N, 9.92;

实测值: C, 73.63; H, 5.09; N, 10.02 %。

10 实施例 34

反式 - 2 - (2 - 氯乙基) - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 15 从中间体 4 和异氰酸 2 - 氯乙酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从乙醚/己烷中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 218 - 219 °C。

$C_{22}H_{20}ClN_3O_3$ 元素分析:

计算值: C, 64.47; H, 4.92; Cl, 8.65; N, 10.25;

实测值: C, 64.44; H, 4.98; Cl, 8.81; N, 10.20 %。

实施例 35

- 20 顺式 - 2 - 苄基 - 5 - 环己基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从顺式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 环己基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯^[1]和异氰酸苄酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从甲醇重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 170 - 173 °C。

- 25 $C_{26}H_{27}N_3O_2$ 元素分析:

计算值: C, 75.52; H, 6.58; N, 10.16;

实测值: C, 75.63; H, 6.48; N, 9.75 %。

[1]. Cook J., Sandrin J.和 Soerens D., “杂环 (Heterocycles)” 4, 7, 1249 - 1255 (1976)。

30 实施例 36

反式 - 2 - 苄基 - 5 - 环己基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 环己基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯^[1]和异氰酸苄酯开始, 按实施例 1 所用相同的制备方法, 制得从甲醇重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 130 - 135 °C。
C₂₆H₂₇N₃O₂ 元素分析:

- 5 计算值: C, 75.52; H, 6.58; N, 10.16;
实测值: C, 75.74; H, 6.67; N, 9.94 %。

^[1] Cook J., Sandrin J.和 Soerens D., “杂环 (Heterocycles) ” 4, 7, 1249 - 1255 (1976)。

实施例 37

- 10 反式 - 2 - 丁基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和异氰酸丁酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从 2 - 丙醇重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 240 - 243 °C。

- 15 C₂₃H₂₃N₃O₂ 元素分析:

计算值: C, 73.97; H, 6.21; N, 11.25;
实测值: C, 73.95; H, 6.32; N, 11.28 %。

实施例 38

- 20 反式 - 2 - 环己基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和异氰酸环己酯开始, 按实施例 1 所用的相同的制备方法, 制得从甲醇重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 248 - 250 °C。

C₂₅H₂₅N₃O₂ 元素分析:

- 25 计算值: C, 75.16; H, 6.31; N, 10.52;
实测值: C, 75.23; H, 6.33; N, 10.60 %。

实施例 39

顺式 - 2 - 环己基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 30 从顺式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和异氰酸环己酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制

得从甲醇重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 267 - 270 °C。

C₂₅H₂₅N₃O₂ 元素分析:

计算值: C, 75.16; H, 6.31; N, 10.52;

实测值: C, 75.20; H, 6.33; N, 10.52 %。

5 实施例 40

反式 - 2 - 乙氧羰酰基甲基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 4 和异氰酸根合乙酸乙酯开始, 按实施例 1 所用的相同制备方法, 制得从乙醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 165 - 167 °C。

C₂₄H₂₃N₃O₅ 元素分析:

计算值: C, 66.50; H, 5.35; N, 9.69;

实测值: C, 66.66; H, 5.32; N, 9.66 %。

实施例 41

15 反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - [2 - (2 - 吡啶基) 乙基] - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

向搅拌的碳酰二咪唑 (0.28g, 1.72mmol) 在干燥的四氢呋喃 (5ml) 中的溶液中, 滴加 2 - (2 - 氨基乙基) 吡啶 (0.205g, 1.68 mmol) 的四氢呋喃 (3ml) 溶液, 并将该溶液于室温搅拌 0.5 小时。然后加入中间体 4 (0.5g, 1.43mmol) 在无水四氢呋喃 (7ml) 中的溶液后将所得溶液回流 20 小时。减压除去溶剂后将残留物溶于二氯甲烷 (50ml) 中。该溶液用水 (3 × 20ml) 洗三次, 硫酸钠干燥后浓缩。然后将残留物用二氯甲烷/甲醇 : 99/1 洗脱的快速层析纯化后从乙醇/水重结晶, 得到白色结晶状的标题化合物 (0.35g), m. p. : 140 - 143 °C。

C₂₇H₂₄N₄O₃ 元素分析:

计算值: C, 71.67; H, 5.35; N, 12.38;

实测值: C, 71.87; H, 5.41; N, 12.28 %。

30 实施例 42

反式 - 2 - 环丙基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和环丙胺开始, 按实施例 41 所用的相同制备方法, 制得从乙醇重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 250 - 255 °C。

$C_{22}H_{19}N_3O_2$ 的元素分析:

5 计算值: C, 73.93; H, 5.36; N, 11.76;

实测值: C, 73.84; H, 5.45; N, 11.63 %。

实施例 43

反式 - 2 - 苯乙基 - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

10 从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和苯乙胺开始, 按实施例 41 所用的相同制备方法, 制得从乙醚中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 240 - 242 °C。

$C_{27}H_{23}N_3O_2$ 的元素分析:

计算值: C, 76.94; H, 5.50; N, 9.97;

15 实测值: C, 77.20; H, 5.65; N, 10.05 %。

实施例 44

反式 - 5 - 苯基 - 2 - (2 - 吡啶基甲基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

20 从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和 2 - (氨基甲基)吡啶开始, 按实施例 41 所用的相同的制备方法, 得到从甲醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 165 - 175 °C。

$C_{25}H_{20}N_4O_2$ 元素分析:

计算值: C, 73.51; H, 4.94; N, 13.72;

25 实测值: C, 73.46; H, 5.29; N, 13.84 %。

实施例 45

反式 - 5 - 苯基 - 2 - (4 - 吡啶基甲基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5': 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

30 从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和 4 - (氨基甲基)吡啶开始, 按实施例 41 所用的相同的制备方法, 制得从甲醇重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 247 - 249 °C。

$C_{25}H_{20}N_4O_2$ 元素分析:

计算值: C, 73.51; H, 4.94; N, 13.72;

实测值: C, 73.41; H, 4.98; N, 13.62 %。

实施例 46

- 5 反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - (3 - 吡啶基甲基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

以中间体 4 和 3 - (氨基甲基)吡啶为起始原料, 按实施例 41 所用的相同的方法制备, 得到从乙醇中重结晶后为白色晶体状的标题化合物, m. p. : 160 - 165 °C。

- 10 $C_{26}H_{22}N_4O_3$ 元素分析:

计算值: C, 71.22; H, 5.06; N, 12.78;

实测值: C, 71.12; H, 5.15; N, 12.59 %。

实施例 47

- 反式 - 2 - (2 - 甲基氨基乙基) - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 4 和 N, N - 二甲基乙烷 - 1, 2 - 二胺开始按实施例 41 所用的相同的制备方法, 得到从乙醇/水中重结晶后为浅黄色结晶的标题化合物, m. p. : 120 - 124 °C。

- 20 $C_{24}H_{26}N_4O_3$ 元素分析:

计算值: C, 68.88; H, 6.26; N, 13.39;

实测值: C, 68.91; H, 6.43; N, 13.23 %。

实施例 48

- 反式 - 2 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

从中间体 4 和 N, N - 二甲基丙烷 - 1, 3 - 二胺开始, 按实施例 41 所用相同的制备方法, 制得从乙酸乙酯/己烷中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 159 - 161 °C。

- 30 $C_{25}H_{28}N_4O_3$ 元素分析:

计算值: C, 69.42; H, 6.53; N, 12.95;

实测值: C, 68.89; H, 6.60; N, 12.91 %。

实施例 49

反式 - 2 - (2 - 吗啉 - 4 - 基乙基) - 5 - 苯基 - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 5 从反式 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 苯基 - 9H - 吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和 2 - 吗啉 - 4 - 基 - 乙胺作为起始原料开始, 按实施例 41 所用相同的制备方法, 制得从乙醇中重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 183 - 185 °C。

$C_{25}H_{26}N_4O_3$ 元素分析:

计算值: C, 69.75; H, 6.09; N, 13.01;

- 10 实测值: C, 69.68; H, 6.17; N, 12.80 %。

实施例 50

反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - [3 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙基] - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 15 从中间体 4 和 3 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙胺开始, 按实施例 41 所用相同的方法制备, 得到从乙醇/水中重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 164 - 168 °C。

$C_{28}H_{33}N_5O_3$ 元素分析:

计算值: C, 67.72; H, 6.9; N, 14.1;

- 20 实测值: C, 67.85; H, 6.75; N, 14.13 %。

实施例 51

反式 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 25 从中间体 4 和 2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙胺开始, 按实施例 41 所用的相同的制备方法, 制得从乙醇/水重结晶后为白色晶体的标题化合物, m. p. : 126 - 130 °C。

$C_{26}H_{28}N_4O_3$ 元素分析:

计算值: C, 70.25; H, 6.35; N, 12.60;

- 30 实测值: C, 69.99; H, 6.35; N, 12.50 %。

实施例 52

反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 2 - [2 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 2 - 基) - 乙基] - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 5 从中间体 4 和 2 - (1 - 甲基吡咯烷 - 2 - 基) 乙胺开始, 按实施例 41 所用的相同方法制备, 得到从甲醇重结晶后为白色结晶的标题化合物, m. p. : 170 - 180 °C。

C₂₇H₃₀N₄O₃ 元素分析:

计算值: C, 70.72; H, 6.59; N, 12.22;

- 10 实测值: C, 70.86; H, 6.62; N, 12.41 %。

实施例 53

反式 - 5 - (4 - 甲氧苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 15 将中间体 4 (0.5g, 1.48mmol) 和脲 (0.1g) 的混合物于 220 °C 加热数分钟。将反应混合物冷至室温, 固体悬浮于甲醇中, 过滤, 随后从热的甲醇中重结晶, 得到灰白色结晶状的标题化合物, m. p. : 295 - 305 °C。

C₂₀H₁₇N₃O₃ 元素分析:

计算值: C, 69.15; H, 4.93; N, 12.10;

- 20 实测值: C, 68.87; H, 4.95; N, 12.00 %。

实施例 54

顺 - 5 - (4 - 甲氧基苯基) - 5, 6, 11, 11a - 四氢 - 1H - 咪唑并[1', 5' : 1, 6]吡啶并[3, 4 - b]吡啶 - 1, 3(2H) - 二酮

- 25 以中间体 3 和脲作为起始原料, 按实施例 53 所用的相同制备方法, 制得从甲醇中重结晶后为浅黄色晶体的标题化合物, m. p. : 300 - 310 °C。

C₂₀H₁₇N₃O₃ 元素分析:

计算值: C, 69.15; H, 4.93; N, 12.10;

实测值: C, 68.90; H, 4.91; N, 11.98 %。

口服给药的片剂

A. 直接压片

1.	mg/片
活性成分	50.0
交联聚乙烯吡咯烷酮, 美国国家处方集	8.0
硬脂酸镁, 欧洲药典	1.0
无水乳糖	141.0

- 5 将活性成分过筛后与赋形剂混合。将所得混合物压制成片。

2.	mg/片
活性成分	50.0
胶态二氧化硅	0.5
交联聚乙烯吡咯烷酮	8.0
十二烷基硫酸钠	1.0
硬脂酸镁, 欧洲药典	1.0
微晶纤维素, 美国国家处方集	139.5

将活性成分过筛后与赋形剂混合。将所得混合物压制成片。

B. 湿法制粒

10

1.	mg/片
活性成分	50.0
聚乙烯吡咯烷酮	150.0
聚乙二醇	50.0
聚山梨酯 80 (吐温 80)	10.0
硬脂酸镁, 欧洲药典	2.5
交联羧甲基纤维素钠	25.0
胶态二氧化硅	2.5
微晶纤维素, 美国国家处方集	210.0

将聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和吐温 80 溶于水中。用所得溶液将活性成分制成颗粒。干燥后的颗粒过筛，然后在加温加压下挤压。挤出物被研磨和/或过筛，然后与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅和硬脂酸镁混合。将所得混合物压制成片。

5

2.	mg/片
活性成分	50.0
聚山梨酯 80 (吐温 80)	3.0
乳糖, 欧洲药典	178.0
淀粉, 英国药典	45.0
预胶化玉米淀粉, 英国药典	22.5
硬脂酸镁, 英国药典	1.5

将活性成分过筛后和乳糖，淀粉及预胶化的玉米淀粉混合。将吐温 80 溶于纯水中。加入适当体积的吐温 80 溶液，将混合后的细粉制成颗粒，干燥后将颗粒过筛，并与硬脂酸镁混合。然后将颗粒压制成片。

10

通过改变活性成分与其它赋形剂的比率可制备其它浓度的片剂。

包膜片剂

将上述片剂包膜。

包裹悬浮物	% w/w
Opadry white†	13.2
纯化水, 欧洲药典	到 100.0*

15

* 在最终产品中不出现水。包膜期间所用固体物的最大理论重量为 20mg/片。

† Opadry white 是得自联合王国 Colorcon 有限公司的专卖材料，它含有羟丙基甲基纤维素，二氧化钛和甘油三乙酸酯。

20

使用包膜悬浮物在常规包膜设备中将片剂包膜。

胶囊剂

1.	mg/粒胶囊
活性成分	50.0
乳糖	148.5
聚乙烯吡咯烷酮	100.0
硬脂酸镁	1.5

将活性成分过筛后与赋形剂混合。用适当的设备将混合物装入 1 号
5 硬明胶胶囊中。

2.	mg/粒胶囊
活性成分	50.0
微晶纤维素	233.5
十二烷基硫酸钠	3.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	12.0
硬脂酸镁	1.5

将活性成分过筛后与赋形剂混合。用适当的设备将混合物装入 1 号
硬胶胶囊中。

10 其它剂量可通过改变活性成分与赋形剂的比率，填充的重量和必要时改变胶囊大小来制备。

3.	mg/粒胶囊
活性成分	50.0
Labrafil M1944CS	到 1.0ml

15 将活性成分过筛后和油酸甘油酯（ Librafil M1944CS ）混合用适当设备将该混悬物填装到软明胶胶囊中。

对环鸟苷酸磷酸二酯酶的抑制作用

本发明化合物抑制环鸟苷酸磷酸二酯酶的活性可用根据 Wells 等 (Wells, J. N., Baird, C. E., Wu, Y. J. 和 Hardman, J. G., “生物化学和生物物理学报 (Biochem. Biophys. Acta) ” 384, 430 (1975)) 所修改
5 的一步试验测定。反应介质中含有 50mM 三羟甲基氨基甲烷 - 盐酸缓冲液, pH 7.5, 5mM 醋酸镁, 250 μ g/ml 5' - 核苷酸酶, 1mM 乙二醇双 (2 - 氨基乙醚) 四乙酸和 0.15 μ M 8 - [H³] - 环鸟苷酸。所用酶是人体内重组体磷酸二酯酶 (ICOS, Seattle 美国)。

将本发明化合物溶于 DMSO 中, 最终达到 2 % 的试验浓度。温育时间
10 为 30 分钟, 其间总酶解物的转化不超过 30 %。

所试验化合物的 IC₅₀ 值可从浓度 - 响应曲线测定, 采用典型的从 10nM - 10 μ M 的浓度范围。用标准方法学对其它磷酸二酯酶的试验也显示出本发明化合物对环鸟苷酸特异性磷酸二酯酶是高度选择性的。

环鸟苷酸浓度测定

15 按 Chamley 等在“细胞组织研究 (Cell Tissue Res) ” 177, 503 - 522 (1977) 中的方法制备的鼠主动脉平滑肌细胞 (RSMC), 在 24 孔培养板中铺满培养 10 - 25 代后使用。将培养基抽出后, 换以含有适当浓度的试验化合物的磷酸盐缓冲盐水 (0.5ml)。在 37 °C 30 分钟后, 通过加入心房钠尿素 (100nM) 10 分钟刺激微粒状的鸟苷酸环化
20 酶。温育结束后, 取出培养基并加入 65 % 乙醇 (0.25ml) 萃取两次。将两次乙醇萃取液合并后, 用真空离心蒸发浓缩器蒸发至干。将环鸟苷酸乙酰化后, 用闪烁亲近免疫试验 (AMERSHAM) 测定。将 EC₅₀ 值表示为达到饱和浓度下刺激的一半时的剂量。

生物学数据

25 本发明化合物一般显示出小于 500nM 的 IC₅₀ 值和小于 5 μ M 的 EC₅₀ 值。具有代表性的本发明化合物体外试验数据列于下表中:

表 1. 体外研究

实例编号	IC ₅₀ nM	EC ₅₀ μM
10	4	< 1
26 (顺式异构体)	7	0.3
1 (顺式异构体)	< 10	0.3
32	< 10	0.2

如表 2 给出的本发明化合物的降低血压的作用, 是在有意识的自发性高血压的鼠 (SHRs) 中研究的结果。各化合物按 5 或 10mg/kg 剂量在 5 % 二甲基甲酰胺和 95 % 橄榄油的混合物中口服给药, 或按 10mg/kg 剂量在 40 % 二甲基甲酰胺, 25 % 四甘醇和 25 % 葡萄糖浆液的混合物中静脉给药。血压可通过插入颈动脉中的插管测定, 给药后记录 5 小时。该结果用血压 - 时间曲线下的面积表示 (AUC 是从 0 到 5 小时, mmHg · h)。

10

表 2. 体内研究

实例编号	AUC (mmHg · h)
10	147 (按 10mg/kg 剂量静脉给药)
26 (顺式异构体)	117 (按 10mg/kg 剂量静脉给药)
1 (顺式异构体)	104 (按 5mg/kg 剂量口服给药)
32	65 (按 5mg/kg 剂量口服给药)