



(12)发明专利申请



(10)申请公布号 CN 111297868 A

(43)申请公布日 2020.06.19

(21)申请号 202010261925.7

(22)申请日 2020.04.05

(71)申请人 黄泳华

地址 519000 广东省珠海市香洲区柠溪路
529号4栋3单元604房

(72)发明人 向飞 向鹏宇

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61P 15/10(2006.01)

权利要求书10页 说明书26页

(54)发明名称

含有杂环化合物的组合物在制备用于治疗
磷酸二酯酶介导的疾病的药物中的用途

(57)摘要

本发明提供了一种含有杂环化合物的组合物在制备用于治疗磷酸二酯酶介导的疾病的药物中的用途;优选的,所述组合物可用于制备用于治疗磷酸二酯酶5介导的疾病的药物;进一步优选的,所述的组合物可用于制备用于治疗勃起功能障碍的药物。

1. 一种含有互不相同且选自如下所述化合物1~化合物189的第一杂环化合物与第二杂环化合物的组合物在制备用于治疗磷酸二酯酶所介导的疾病的药物中的用途:

化合物1: 3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-丙氧基苯磺酰胺,

化合物2: 5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物3: 4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯磺酰胺,

化合物4: 5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物5: 5-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物6: 1-(4-乙氧基-3-(1-甲基-3-丙基-7-硫代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-2-(4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮,

化合物7: (Z)-5-(5-(1,2-二氯乙烯基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物8: 5-(2-乙氧基-5-((4-(硫杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物9: 5-(2-乙氧基-5-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物10: 5-(5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物11: 5-(5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物12: 5-(2-乙氧基-5-(4-丙基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物13: tert-丁基4-(2-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-羧酸酯,

化合物14: 5-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基-3-氧代哌嗪-1-基)-1-羟基乙基乙基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物15: 4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯磺酰胺,

化合物16: 4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺,

化合物17: 5-(2-乙氧基-5-(2-(哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物18: 5-(2-羟基乙基-5-(4-甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物19: 5-(2-乙氧基-5-((4-异丙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,

6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物20:5-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-硫代羰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,

6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物21:1-甲基-5-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,

6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物22:5-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物23:乙基4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酸酯,

化合物24:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物25:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物26:5-(2-乙氧基-5-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物27:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸,

化合物28:5-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物29:5-(5-乙酰基-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物30:5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物31:5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物32:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物33:5-(5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物34:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物35:N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺,

化合物36:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰氯,

化合物37:5,5'-((哌嗪-1,4-二磺酰基)双(6-乙氧基-3,1-苯基亚基))双(1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮),

化合物38:5-(5-((4-苄基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物39:5-(2-乙氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物40:5-(5-(2-氯乙酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物41:5-(5-(2-氯-1-羟基乙基乙基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物42:5-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物43:5-(5-(4-环戊基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物44:5-(5-(2-(4-肉桂基哌嗪-1-基)乙酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物45:5-(5-(2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物46:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基-3-氧代哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物47:1-(2-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-2-氧代乙基)-4-乙基哌嗪-2,3-二酮,

化合物48:5-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物49:5-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物50:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酸,

化合物51:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物52:1-甲基-5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物53:5-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物54:5-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物55:5-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-硫代羰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物56:5-(2-羟基乙基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物57:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-异丁基-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物58:4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧

啉-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-氧化物,

化合物59: 5-(5-((4-(2-羟基乙基乙基) 哌嗪-1-基) 磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物60: 5-(5-((4-(2-羟基乙基乙基) 哌嗪-1-基) 磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物61: 1-甲基-5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物62: 4-乙氧基-3-(1-甲基-3-丙基-7-硫代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯磺酸,

化合物63: 5-(2-乙氧基-5-(哌啶-1-基磺酰基) 苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物64: 5-(5-((4-乙基哌嗪-1-基) 磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物65: 5-(5-((3,5-二甲基哌嗪-1-基) 磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物66: 5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-硫代羰基) 苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物67: 甲基4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯磺酸酯,

化合物68: 1-氨基-5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物69: 5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-基磺酰基) 苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物70: 5-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

化合物71: 1-甲基-5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物72: 5-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基) 磺酰基) 苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

化合物73: 2-(2-乙氧基-5-(哌啶-1-基磺酰基) 苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物74: 2-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-硫酮,

化合物75: 乙基2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-羧酸酯,

化合物76: 乙基2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基) 磺酰基) 苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-羧酸酯,

化合物77: 2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基) 磺酰基) 苯基)-5,7-二甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物78:2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-苯基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物79:2,2'-((哌嗪-1,4-二磺酰基)双(6-乙氧基-3,1-苯基亚基))双(5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮),

化合物80:2-(2-乙氧基-5-((3-氧代哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物81:2-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物82:2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-7-(2-羟基乙基丙基)-5-甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物83:4-((4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)磺酰基)-1-乙基哌嗪1-氧化物,

化合物84:2-((2-((4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)苯磺酰氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙酸,

化合物85:2-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物86:2-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-羟基乙基苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物87:4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酸,

化合物88:2-(2-乙氧基-5-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-硫酮,

化合物89:2-(2-乙氧基苯基)-5,7-二甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

化合物90:3-(5,7-二甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-乙氧基苯磺酸,

化合物91:4-乙氧基-3-(5-甲基-7-丙基-4-硫代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酸,

化合物92:2,2'-((磺酰基双(6-乙氧基-3,1-苯基亚基))双(5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮),

化合物93:乙基4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酸酯,

化合物94:2-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮,

化合物95:2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮,

化合物96:2-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮,

化合物97:4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-1,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酸,

化合物98:(S)-4-((3-氯-4-羟基乙基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-

(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物99:乙基(R)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物100:(R)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸,

化合物101:(R)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物102:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-羟基乙基-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物103:乙基4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物104:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物105:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物106:(S)-4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物107:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-((1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物108:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-N-(1,2-二(嘧啶-2-基)乙基)-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物109:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2S,4R)-4-羟基乙基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物110:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-((2S,4S)-4-羟基乙基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物111:4-((4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)氨基)-5-羟基乙基戊酸,

化合物112:(R)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基)氨基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物113:1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物114:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-((S)-2-(((4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸,

化合物115:4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸,

化合物116:乙基4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-羟基乙基嘧啶-5-羧酸酯,

化合物117:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-异丙基嘧啶-5-羧酰胺,

化合物118:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-异丙基-N-(异丙基氨基甲酰基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物119:乙基4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物120:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物121:乙基(S)-4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物122:(S)-4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸,

化合物123:乙基4-((2-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物124:乙基(S)-4-((2-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物125:二乙基2,2'-氧基双(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-羧酸酯),

化合物126:2,2'-氧基双(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺),

化合物127:乙基4-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸酯,

化合物128:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺,

化合物129:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸,

化合物130:N-(3-氯-4-甲氧基苄基)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(2-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物131:(S)-4-((2-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物132:(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-N-乙基-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物133:(S)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基)氨基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

化合物134:(6R,12aR)-2-氨基-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物135:(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

化合物136:(6R,12aS)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,7-二甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物137:(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

化合物138:(6S,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物139:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-乙基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物140: (6R,12aS) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物141: (6R,12aR,12bR) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -6a-羟基-2-甲基-2,3,6a,7,12a,12b-六氢吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]喹啉-1,4,12(6H)-三酮,

化合物142: (12bR) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -12-羟基-2-甲基-2,3,6,12b-四氢吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]喹啉-1,4-二酮,

化合物143: N-((6R,12aR) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -1,4-二氧化-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-2(1H)-基) 乙酰胺,

化合物144: (6R,12aR) -2-甲基-6- (2-氧代苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物145: (6S,12aS) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物146: 甲基(1R,3R) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (二乙基氨基乙酰基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

化合物147: 甲基(1R,3R) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (二甲基氨基乙酰基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

化合物148: (6R,12aR) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (2-羟基丙基) -2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物149: 甲基(1R,3R) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (2,2-二氯乙酰基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

化合物150: (6R,12aR) -6- (3,4-二甲氧基苯基) -2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物151: (6R,12aR) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2-环戊基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物152: (1R,3R) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸,

化合物153: (5R,11aR) -5- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (3-乙基戊烷-3-基) -5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,3(2H)-二酮,

化合物154: (5R,11aS) -5- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (3-乙基戊烷-3-基) -5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,3(2H)-二酮,

化合物155: (6R,12aR) -6- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (2-羟基乙基) -2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

化合物156: 甲基(1R,3R) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (2-氯乙酰基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

化合物157: 甲基(1R,3S) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

化合物158: 甲基(1S,3S) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

化合物159: 甲基(1S,3R) -1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基) -2- (二丙基氨基乙酰

基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物160: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-辛基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物161: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(((1E,2E)-3-苯基烯丙基)氨基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物162: 甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物163: 甲基(1S,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物164: 甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物165: 甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物166: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-丁基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物167: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

化合物168: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-甲基-2,3,6,7-四氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4,12(12aH)-三酮,

化合物169: 甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(3-氯丙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物170: 甲基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物171: 甲基(1S,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物172: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物173: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,7-二甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物174: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-异丙基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物175: (6R,12aS)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物176: 甲基(1R,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物177: (1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

化合物178: 乙基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-

吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

化合物179: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(3-羟基丙基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物180: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸,

化合物181: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(甲基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸,

化合物182: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

化合物183: 1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-3-((甲基氨基)甲基)-1,2-二氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-醇,

化合物184: N-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基羟基胺,

化合物185: (6S,12aS)-6-(3,4-二羟基苯基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物186: (6R,12aR)-6-(3,4-二羟基苯基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

化合物187: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-N-乙基-2-甲基-1,4-二氧代-1,3,4,6,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-7(2H)-羧酰胺,

化合物188: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,9-双(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸,

化合物189: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(2-氯乙酰基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮。

2. 根据权利要求1的用途,其特征在于,所述第一杂环化合物与第二杂环化合物的质量比在0.01:1~100:1之间。

3. 根据权利要求1或2的用途,其特征在于,所述的药物可制成口服固体制剂。

4. 根据权利要求3的用途,其特征在于,所述的口服固体制剂是选自片剂、胶囊剂与颗粒剂中的一种。

5. 根据权利要求1或2的用途,其特征在于,所述的磷酸二酯酶是选自磷酸二酯酶1、磷酸二酯酶2、磷酸二酯酶3、磷酸二酯酶4、磷酸二酯酶5、磷酸二酯酶6、磷酸二酯酶7B、磷酸二酯酶8A、磷酸二酯酶9A、磷酸二酯酶10A与磷酸二酯酶11A中的一种。

6. 根据权利要求5的用途,其特征在于,所述磷酸二酯酶是选自磷酸二酯酶5、磷酸二酯酶6与磷酸二酯酶1中的一种。

7. 根据权利要求6的用途,其特征在于,所述磷酸二酯酶是磷酸二酯酶5。

8. 根据权利要求1或2的用途,其特征在于,所述的疾病是勃起功能障碍。

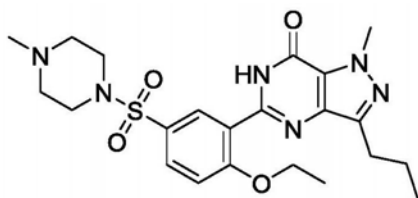
含有杂环化合物的组合物在制备用于治疗磷酸二酯酶介导的疾病中的用途

技术领域

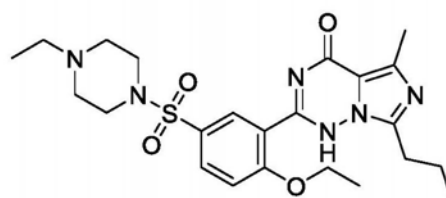
[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种含有杂环化合物的组合物在制备用于治疗磷酸二酯酶介导的疾病中的用途。

背景技术

[0002] 磷酸二酯酶(PDE)在体内诸多组织内均有广泛的分布,介导着多种生理机能(见PMDA: Interview Form of レバチオ®錠20mg, P54)。FDA对第202276号新药申请(NDA)所做的Pharmacology Review于第16页披露了结构如下所示的化合物I~化合物IV对不同来源的PDE亚型的抑制作用,所述的抑制作用均有待进一步提高。

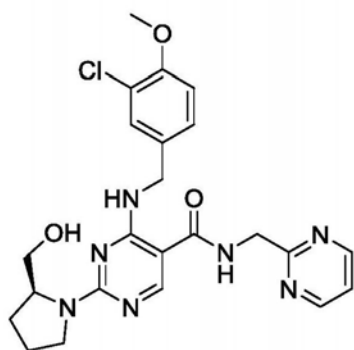


化合物 I

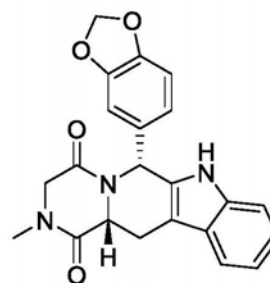


化合物 II

[0003]



化合物 III



化合物 IV

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种含有杂环化合物的组合物在制备用于治疗磷酸二酯酶所介导的疾病中的用途,所述组合物对各种磷酸二酯酶亚型的抑制作用均显著优于化合物I~化合物IV中最优者。

[0005] 为了实现上述目的,本发明一方面提供了一种含有互不相同且选自如下所述化合物1~化合物189的第一杂环化合物与第二杂环化合物的组合物在制备用于治疗磷酸二酯酶所介导的疾病中的用途:

[0006] 化合物1: 3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-丙氧基苯磺酰胺,

- [0007] 化合物2:5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0008] 化合物3:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯磺酰胺,
- [0009] 化合物4:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0010] 化合物5:5-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0011] 化合物6:1-(4-乙氧基-3-(1-甲基-3-丙基-7-硫代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-2-(4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮,
- [0012] 化合物7:(Z)-5-(5-(1,2-二氯乙烯基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0013] 化合物8:5-(2-乙氧基-5-((4-(硫杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0014] 化合物9:5-(2-乙氧基-5-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0015] 化合物10:5-(5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0016] 化合物11:5-(5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0017] 化合物12:5-(2-乙氧基-5-(4-丙基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0018] 化合物13:tert-丁基4-(2-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-羧酸酯,
- [0019] 化合物14:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基-3-氧代哌嗪-1-基)-1-羟基乙基乙基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0020] 化合物15:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯磺酰胺,
- [0021] 化合物16:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺,
- [0022] 化合物17:5-(2-乙氧基-5-(2-(哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0023] 化合物18:5-(2-羟基乙基-5-(4-甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0024] 化合物19:5-(2-乙氧基-5-((4-异丙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0025] 化合物20:5-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-硫代羰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0026] 化合物21:1-甲基-5-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙

基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0027] 化合物22:5-(2-乙氧基-5-(4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0028] 化合物23:乙基4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酸酯,

[0029] 化合物24:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0030] 化合物25:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0031] 化合物26:5-(2-乙氧基-5-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0032] 化合物27:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸,

[0033] 化合物28:5-(2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0034] 化合物29:5-(5-乙酰基-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0035] 化合物30:5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0036] 化合物31:5-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0037] 化合物32:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0038] 化合物33:5-(5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0039] 化合物34:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0040] 化合物35:N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺,

[0041] 化合物36:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰氯,

[0042] 化合物37:5,5'-((哌嗪-1,4-二磺酰基)双(6-乙氧基-3,1-苯基亚基))双(1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮),

[0043] 化合物38:5-(5-((4-苄基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0044] 化合物39:5-(2-乙氧基-5-硝基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0045] 化合物40:5-(5-(2-氯乙酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

- [0046] 化合物41:5-(5-(2-氯-1-羟基乙基乙基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0047] 化合物42:5-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0048] 化合物43:5-(5-((4-环戊基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0049] 化合物44:5-(5-(2-(4-肉桂基哌嗪-1-基)乙酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0050] 化合物45:5-(5-(2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0051] 化合物46:5-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基-3-氧代哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0052] 化合物47:1-(2-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)-2-氧代乙基)-4-乙基哌嗪-2,3-二酮,
- [0053] 化合物48:5-(2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0054] 化合物49:5-(5-((3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0055] 化合物50:4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酸,
- [0056] 化合物51:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0057] 化合物52:1-甲基-5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0058] 化合物53:5-(5-((3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0059] 化合物54:5-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0060] 化合物55:5-(5-(3,5-二甲基哌嗪-1-硫代羰基)-2-乙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,
- [0061] 化合物56:5-(2-羟基乙基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0062] 化合物57:5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-异丁基-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0063] 化合物58:4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪1-氧化物,
- [0064] 化合物59:5-(5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- [0065] 化合物60:5-(5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-

甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0066] 化合物61:1-甲基-5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0067] 化合物62:4-乙氧基-3-(1-甲基-3-丙基-7-硫代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酸,

[0068] 化合物63:5-(2-乙氧基-5-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0069] 化合物64:5-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0070] 化合物65:5-(5-((3,5-二甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0071] 化合物66:5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0072] 化合物67:甲基4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酸酯,

[0073] 化合物68:1-氨基-5-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0074] 化合物69:5-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0075] 化合物70:5-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

[0076] 化合物71:1-甲基-5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-丙氧基苯基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0077] 化合物72:5-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-硫酮,

[0078] 化合物73:2-(2-乙氧基-5-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

[0079] 化合物74:2-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-硫酮,

[0080] 化合物75:乙基2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-羧酸酯,

[0081] 化合物76:乙基2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-羧酸酯,

[0082] 化合物77:2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5,7-二甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

[0083] 化合物78:2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-苯基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,

[0084] 化合物79:2,2'-((哌嗪-1,4-二磺酰基)双(6-乙氧基-3,1-苯基亚基))双(5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮),

- [0085] 化合物80:2-(2-乙氧基-5-((3-氧代哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,
- [0086] 化合物81:2-(2-乙氧基-5-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,
- [0087] 化合物82:2-(2-乙氧基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-7-(2-羟基乙基丙基)-5-甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,
- [0088] 化合物83:4-((4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)磺酰基)-1-乙基哌嗪1-氧化物,
- [0089] 化合物84:2-((2-((4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯基)苯磺酰氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙酸,
- [0090] 化合物85:2-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,
- [0091] 化合物86:2-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)-2-羟基乙基苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,
- [0092] 化合物87:4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酸,
- [0093] 化合物88:2-(2-乙氧基-5-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-硫代羰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-硫酮,
- [0094] 化合物89:2-(2-乙氧基苯基)-5,7-二甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮,
- [0095] 化合物90:3-(5,7-二甲基-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)-4-乙氧基苯磺酸,
- [0096] 化合物91:4-乙氧基-3-(5-甲基-7-丙基-4-硫代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酸,
- [0097] 化合物92:2,2'-(磺酰基双(6-乙氧基-3,1-苯基亚基))双(5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮),
- [0098] 化合物93:乙基4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯磺酸酯,
- [0099] 化合物94:2-(2-乙氧基-5-((4-(2-羟基乙基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮,
- [0100] 化合物95:2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮,
- [0101] 化合物96:2-(2-乙氧基-5-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基)-5-甲基-7-丙基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮,
- [0102] 化合物97:4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧代-7-丙基-1,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酸,
- [0103] 化合物98:(S)-4-((3-氯-4-羟基乙基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,
- [0104] 化合物99:乙基(R)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-

基) 嘧啶-5-羧酸酯,

[0105] 化合物100: (R)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-羧酸,

[0106] 化合物101: (R)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0107] 化合物102: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-羟基乙基-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0108] 化合物103: 乙基4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(甲基亚磺酰基) 嘧啶-5-羧酸酯,

[0109] 化合物104: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(甲基硫基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0110] 化合物105: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(甲基亚磺酰基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0111] 化合物106: (S)-4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0112] 化合物107: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-((1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基) 甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0113] 化合物108: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-N-(1,2-二(嘧啶-2-基) 乙基)-2-((S)-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0114] 化合物109: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-((2S,4R)-4-羟基乙基-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0115] 化合物110: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-((2S,4S)-4-羟基乙基-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0116] 化合物111: 4-((4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-5-((嘧啶-2-基甲基) 氨基甲酰基) 嘧啶-2-基) 氨基)-5-羟基乙基戊酸,

[0117] 化合物112: (R)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基) 氨基)-N-(嘧啶-2-基甲基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0118] 化合物113: 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基(S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-羧酸酯,

[0119] 化合物114: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-((S)-2-(((4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-((S)-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-羧基) 氧基) 甲基) 吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-羧酸,

[0120] 化合物115: 4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-羧酸,

[0121] 化合物116: 乙基4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-羟基乙基嘧啶-5-羧酸酯,

[0122] 化合物117: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-异丙基嘧啶-5-羧酰胺,

[0123] 化合物118: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-基)-N-异丙基-N-(异丙基氨基甲酰基) 嘧啶-5-羧酰胺,

[0124] 化合物119: 乙基4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基) 氨基)-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-羧酸

酯,

[0125] 化合物120: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酰胺,

[0126] 化合物121: 乙基(S)-4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸酯,

[0127] 化合物122: (S)-4-((3,5-二氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸,

[0128] 化合物123: 乙基4-((2-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸酯,

[0129] 化合物124: 乙基(S)-4-((2-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸酯,

[0130] 化合物125: 二乙基2,2'-氧基双(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-羧酸酯),

[0131] 化合物126: 2,2'-氧基双(4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺),

[0132] 化合物127: 乙基4-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-羧酸酯,

[0133] 化合物128: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-甲基嘧啶-5-羧酰胺,

[0134] 化合物129: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酸,

[0135] 化合物130: N-(3-氯-4-甲氧基苄基)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(2-((R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-5-((嘧啶-2-基甲基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)嘧啶-5-羧酰胺,

[0136] 化合物131: (S)-4-((2-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

[0137] 化合物132: (S)-4-((3-氯-4-甲氧基苄基)氨基)-N-乙基-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-羧酰胺,

[0138] 化合物133: (S)-2-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苄基)氨基)-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺,

[0139] 化合物134: (6R,12aR)-2-氨基-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

[0140] 化合物135: (1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

[0141] 化合物136: (6R,12aS)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,7-二甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

[0142] 化合物137: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

[0143] 化合物138: (6S,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

[0144] 化合物139: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-乙基-2,3,6,7,

12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0145] 化合物140: (6R,12aS)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0146] 化合物141: (6R,12aR,12bR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6a-羟基-2-甲基-2,3,6a,7,12a,12b-六氢吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]喹啉-1,4,12(6H)-三酮,

[0147] 化合物142: (12bR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-12-羟基-2-甲基-2,3,6,12b-四氢吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[3,4-b]喹啉-1,4-二酮,

[0148] 化合物143: N-((6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-1,4-二氧代-3,4,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-2(1H)-基)乙酰胺,

[0149] 化合物144: (6R,12aR)-2-甲基-6-(2-氧代苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0150] 化合物145: (6S,12aS)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0151] 化合物146: 甲基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二乙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

[0152] 化合物147: 甲基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二甲基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

[0153] 化合物148: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-羟基丙基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0154] 化合物149: 甲基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2,2-二氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

[0155] 化合物150: (6R,12aR)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0156] 化合物151: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-环戊基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0157] 化合物152: (1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸,

[0158] 化合物153: (5R,11aR)-5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(3-乙基戊烷-3-基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,3(2H)-二酮,

[0159] 化合物154: (5R,11aS)-5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(3-乙基戊烷-3-基)-5,6,11,11a-四氢-1H-咪唑[1',5':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,3(2H)-二酮,

[0160] 化合物155: (6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-羟基乙基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]呋喃-1,4-二酮,

[0161] 化合物156: 甲基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

[0162] 化合物157: 甲基(1R,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

[0163] 化合物158: 甲基(1S,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]呋喃-3-羧酸酯,

- [0164] 化合物159:甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0165] 化合物160:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-辛基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0166] 化合物161:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(((1E,2E)-3-苯基烯丙亚基)氨基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0167] 化合物162:甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0168] 化合物163:甲基(1S,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0169] 化合物164:甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0170] 化合物165:甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0171] 化合物166:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-丁基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0172] 化合物167:(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,
- [0173] 化合物168:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-甲基-2,3,6,7-四氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4,12(12aH)-三酮,
- [0174] 化合物169:甲基(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(3-氯丙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0175] 化合物170:甲基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0176] 化合物171:甲基(1S,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(二丙基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0177] 化合物172:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0178] 化合物173:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,7-二甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0179] 化合物174:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-异丙基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0180] 化合物175:(6R,12aS)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡啶并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,
- [0181] 化合物176:甲基(1R,3S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,
- [0182] 化合物177:(1S,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

[0183] 化合物178:乙基(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸酯,

[0184] 化合物179:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(3-羟基丙基)-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

[0185] 化合物180:(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸,

[0186] 化合物181:(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2-(甲基氨基乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸,

[0187] 化合物182:(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-N-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酰胺,

[0188] 化合物183:1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-3-((甲基氨基)甲基)-1,2-二氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-9-醇,

[0189] 化合物184:N-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)-N-甲基羟基胺,

[0190] 化合物185:(6S,12aS)-6-(3,4-二羟基苯基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

[0191] 化合物186:(6R,12aR)-6-(3,4-二羟基苯基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮,

[0192] 化合物187:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-N-乙基-2-甲基-1,4-二氧代-1,3,4,6,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-7(2H)-羧酰胺,

[0193] 化合物188:(1R,3R)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-2,9-双(2-氯乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-羧酸,

[0194] 化合物189:(6R,12aR)-6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(2-氯乙酰基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮。

[0195] 优选的,本发明所述组合物中第一杂环化合物与第二杂环化合物的质量比在0.01:1~100:1之间。

[0196] 另一方面优选的,本发明所述的药物可制成口服固体制剂;进一步优选的,所述的口服固体制剂是选自片剂、胶囊剂与颗粒剂中的一种。

[0197] 另一方面优选的,本发明所述的磷酸二酯酶是选自磷酸二酯酶1、磷酸二酯酶2、磷酸二酯酶3、磷酸二酯酶4、磷酸二酯酶5、磷酸二酯酶6、磷酸二酯酶7B、磷酸二酯酶8A、磷酸二酯酶9A、磷酸二酯酶10A与磷酸二酯酶11A中的一种;进一步优选的,所述磷酸二酯酶是选自磷酸二酯酶5、磷酸二酯酶6与磷酸二酯酶1中的一种;最优选的,所述磷酸二酯酶是磷酸二酯酶5。

[0198] 另一方面优选的,本发明所述的疾病是勃起功能障碍。

[0199] 体外试验结果显示,本发明所述的组合物对各种磷酸二酯酶亚型抑制作用的IC₅₀均显著低于化合物I~化合物IV中最低者。动物试验结果显示,本发明所述组合物诱导兔模型勃起的作用显著优于化合物II。

具体实施方式

[0200] 以下实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。对所公开的实施例的上述说明,使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的,本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下,在其它实施例中实现。因此,本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例中,而是可以应用于符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的更宽的范围。虽然在本发明的实施或测试中可以使用与本发明中所述相似或等价的任何方法和材料,本文在此处列举优选的方法和材料。

[0201] 试验例1含有杂环化合物的组合物作抑制磷酸二酯酶(PDE)的IC₅₀的测定

[0202] 本发明采用凌思凯等人在《南岭柞木和簕栲的化学成分对磷酸二酯酶抑制作用的研究》一文(中国新药杂志,2010,19(02):147-151.)中所披露的方法测定了化合物X与化合物Y的以特定的质量比R混合后所得的MIX(X-Y)(X选自1~189,且X≠Y)抑制表1所示各种磷酸二酯酶亚型的IC₅₀值(ng/L),结果如表2~表12所示

[0203] 表1本发明所用的磷酸二酯酶及其来源

酶来源	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5	PDE6	PDE7B	PDE8A	PDE9A	PDE10A	PDE11A
[0204]	大鼠心脏	牛肾上腺	犬心脏	犬肺	犬肺	牛视网膜	重组	重组	重组	rat stratum	重组

[0205] 表2. 受试物抑制PDE1的IC₅₀值

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-9)	0.01	2705.01
MIX(8-47)	0.1	1639.36
MIX(12-22)	1	1167.69
MIX(16-15)	10	4329.70
MIX(20-67)	100	3185.94
MIX(24-15)	0.01	4121.97
MIX(28-69)	0.1	1153.71
MIX(32-54)	1	4346.79
MIX(36-30)	10	677.94
MIX(40-66)	100	3469.56
MIX(44-31)	0.01	2582.74
MIX(48-57)	0.1	4055.49
MIX(52-69)	1	1639.09
MIX(56-33)	10	2939.88
MIX(60-63)	100	4101.11
MIX(64-48)	0.01	4268.25
MIX(68-36)	0.1	514.69
MIX(72-35)	1	1622.08
MIX(76-78)	10	4552.42
MIX(80-88)	100	4565.33
MIX(84-79)	0.01	891.14
MIX(88-92)	0.1	903.90
MIX(92-91)	1	4235.86
MIX(97-91)	10	3387.42
MIX(101-107)	100	3609.42
MIX(105-104)	0.01	4209.99
MIX(109-98)	0.1	3403.29
MIX(113-120)	1	3558.63
MIX(117-112)	10	3244.04
MIX(121-130)	100	4571.07
MIX(125-116)	0.01	4652.48

[0207]

MIX(129-111)	0.1	1427.33
MIX(134-101)	1	3441.34
MIX(138-186)	10	1157.95
MIX(142-173)	100	2600.36
MIX(146-137)	0.01	2127.57
MIX(150-168)	0.1	2262.40
MIX(154-155)	1	3873.94
MIX(158-145)	10	4399.50
MIX(162-174)	100	1555.17
MIX(166-158)	0.01	2514.89
MIX(170-173)	0.1	2499.97
MIX(174-158)	1	4070.69
MIX(178-141)	10	4409.04
MIX(182-172)	100	2022.92
MIX(186-189)	0.01	4700.15
MIX(189-136)	0.1	1517.82

[0208] 表3. 受试物抑制PDE2的IC₅₀值

[0209]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-24)	0.01	397393.84
MIX(8-6)	0.1	≥10 ⁶
MIX(12-8)	1	983928.14
MIX(16-56)	10	526528.09
MIX(20-49)	100	865494.03
MIX(24-21)	0.01	647188.72
MIX(28-15)	0.1	790104.44
MIX(32-51)	1	≥10 ⁶
MIX(36-66)	10	276206.54
MIX(40-59)	100	199476.30
MIX(44-34)	0.01	461298.36
MIX(48-43)	0.1	855176.31
MIX(52-67)	1	578428.54
MIX(56-3)	10	486616.34
MIX(60-29)	100	≥10 ⁶
MIX(64-59)	0.01	414540.93
MIX(68-35)	0.1	659341.45
MIX(72-12)	1	285274.33
MIX(76-86)	10	≥10 ⁶
MIX(80-86)	100	279272.61
MIX(84-80)	0.01	722588.10
MIX(88-82)	0.1	≥10 ⁶
MIX(92-92)	1	589101.02
MIX(97-85)	10	≥10 ⁶
MIX(101-103)	100	≥10 ⁶
MIX(105-118)	0.01	≥10 ⁶
MIX(109-129)	0.1	≥10 ⁶
MIX(113-130)	1	437604.96
MIX(117-126)	10	≥10 ⁶
MIX(121-103)	100	≥10 ⁶
MIX(125-112)	0.01	357443.86
MIX(129-104)	0.1	848667.26
MIX(134-116)	1	347357.46
MIX(138-145)	10	657458.78
MIX(142-149)	100	≥10 ⁶

[0210]

MIX(146-186)	0.01	171827.53
MIX(150-147)	0.1	285043.77
MIX(154-149)	1	515492.13
MIX(158-160)	10	639767.10
MIX(162-146)	100	656482.39
MIX(166-161)	0.01	$\geq 10^6$
MIX(170-166)	0.1	858407.20
MIX(174-140)	1	387280.16
MIX(178-145)	10	$\geq 10^6$
MIX(182-188)	100	484663.17
MIX(186-153)	0.01	865649.46
MIX(189-157)	0.1	861147.86
注： 10^6 代表 10^6 下同。		

[0211] 表4. 受试物抑制PDE3的IC₅₀值

[0212]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-64)	0.01	8096.31
MIX(8-24)	0.1	53945.23
MIX(12-63)	1	52806.16
MIX(16-16)	10	27126.45
MIX(20-71)	100	49786.12
MIX(24-21)	0.01	34567.52
MIX(28-71)	0.1	24864.33
MIX(32-46)	1	54436.32
MIX(36-1)	10	25137.64
MIX(40-25)	100	21006.72
MIX(44-5)	0.01	42674.32
MIX(48-54)	0.1	51178.49
MIX(52-37)	1	49806.49
MIX(56-8)	10	26232.17
MIX(60-65)	100	41302.82
MIX(64-64)	0.01	48138.57
MIX(68-32)	0.1	22292.65
MIX(72-43)	1	32077.13
MIX(76-77)	10	31609.08
MIX(80-87)	100	42042.13
MIX(84-88)	0.01	51983.30
MIX(88-97)	0.1	13652.21
MIX(92-79)	1	45681.83
MIX(97-86)	10	59502.45
MIX(101-120)	100	35111.73
MIX(105-122)	0.01	18109.86
MIX(109-119)	0.1	22468.83
MIX(113-114)	1	32874.97
MIX(117-128)	10	55765.19
MIX(121-122)	100	26048.62
MIX(125-108)	0.01	60930.96
MIX(129-103)	0.1	30004.27
MIX(134-119)	1	36028.04
MIX(138-167)	10	11034.19
MIX(142-143)	100	45763.67

[0213]

MIX(146-181)	0.01	58629.33
MIX(150-145)	0.1	55512.90
MIX(154-182)	1	29973.79
MIX(158-176)	10	38427.69
MIX(162-172)	100	51307.82
MIX(166-141)	0.01	51711.34
MIX(170-158)	0.1	19304.86
MIX(174-147)	1	44340.39
MIX(178-141)	10	18269.06
MIX(182-156)	100	24635.36
MIX(186-188)	0.01	40472.94
MIX(189-165)	0.1	14475.34

[0214] 表5. 受试物抑制PDE4的IC₅₀值

[0215]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-36)	0.01	49061.80
MIX(8-40)	0.1	46770.73
MIX(12-39)	1	56644.01
MIX(16-10)	10	26727.44
MIX(20-48)	100	13687.23
MIX(24-20)	0.01	19456.80
MIX(28-24)	0.1	50230.32
MIX(32-33)	1	27754.09
MIX(36-59)	10	13631.32
MIX(40-16)	100	59221.24
MIX(44-49)	0.01	12483.37
MIX(48-32)	0.1	32731.60
MIX(52-17)	1	8087.76
MIX(56-22)	10	17328.12
MIX(60-59)	100	55019.63
MIX(64-20)	0.01	14698.13
MIX(68-56)	0.1	40103.97
MIX(72-45)	1	58305.31
MIX(76-82)	10	9729.37
MIX(80-97)	100	56350.75
MIX(84-80)	0.01	21652.38
MIX(88-78)	0.1	29706.94
MIX(92-76)	1	41777.99
MIX(97-82)	10	23149.40
MIX(101-121)	100	58858.20
MIX(105-106)	0.01	36442.79
MIX(109-116)	0.1	31263.70
MIX(113-119)	1	43524.83
MIX(117-112)	10	28704.79
MIX(121-106)	100	42453.74
MIX(125-105)	0.01	35156.18
MIX(129-116)	0.1	41677.86
MIX(134-125)	1	22953.47
MIX(138-141)	10	18184.70
MIX(142-157)	100	26780.88
MIX(146-186)	0.01	38850.32
MIX(150-167)	0.1	20471.21

[0216]

MIX(154-135)	1	42660.83
MIX(158-165)	10	55600.03
MIX(162-168)	100	14881.12
MIX(166-138)	0.01	33917.75
MIX(170-161)	0.1	44022.00
MIX(174-158)	1	20908.48
MIX(178-158)	10	37063.89
MIX(182-149)	100	47255.44
MIX(186-147)	0.01	53313.31
MIX(189-173)	0.1	34471.45

[0217] 表6. 受试物抑制PDE5的IC₅₀值

[0218]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-11)	0.01	3.99
MIX(8-23)	0.1	2.85
MIX(12-33)	1	1.12
MIX(16-41)	10	1.87
MIX(20-3)	100	4.54
MIX(24-37)	0.01	4.14
MIX(28-9)	0.1	0.59
MIX(32-15)	1	4.56
MIX(36-7)	10	1.16
MIX(40-55)	100	1.56
MIX(44-62)	0.01	2.05
MIX(48-64)	0.1	1.58
MIX(52-35)	1	3.13
MIX(56-31)	10	4.58
MIX(60-13)	100	3.58
MIX(64-72)	0.01	4.07
MIX(68-16)	0.1	0.48
MIX(72-12)	1	0.50
MIX(76-86)	10	3.66
MIX(80-83)	100	2.39
MIX(84-76)	0.01	2.17
MIX(88-96)	0.1	0.67
MIX(92-77)	1	1.65
MIX(97-96)	10	3.29
MIX(101-128)	100	2.68
MIX(105-110)	0.01	2.59
MIX(109-126)	0.1	1.02
MIX(113-115)	1	4.10
MIX(117-118)	10	0.82
MIX(121-122)	100	1.03
MIX(125-108)	0.01	0.95
MIX(129-120)	0.1	2.25
MIX(134-132)	1	2.84
MIX(138-180)	10	2.60
MIX(142-143)	100	2.31
MIX(146-162)	0.01	0.68
MIX(150-164)	0.1	4.20
MIX(154-168)	1	3.60
MIX(158-173)	10	4.13

[0219]

MIX(162-140)	100	0.58
MIX(166-140)	0.01	3.70
MIX(170-162)	0.1	1.91
MIX(174-151)	1	2.91
MIX(178-157)	10	3.72
MIX(182-141)	100	4.27
MIX(186-148)	0.01	1.65
MIX(189-155)	0.1	3.54

[0220] 表7. 受试物抑制PDE6的IC₅₀值

[0221]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-33)	0.01	111.54
MIX(8-52)	0.1	58.32
MIX(12-23)	1	76.99
MIX(16-31)	10	109.35
MIX(20-10)	100	102.80
MIX(24-29)	0.01	112.88
MIX(28-71)	0.1	75.28
MIX(32-51)	1	25.45
MIX(36-28)	10	53.14
MIX(40-32)	100	100.32
MIX(44-29)	0.01	82.98
MIX(48-26)	0.1	99.30
MIX(52-42)	1	58.71
MIX(56-39)	10	41.28
MIX(60-62)	100	20.98
MIX(64-71)	0.01	87.99
MIX(68-54)	0.1	66.45
MIX(72-31)	1	69.84
MIX(76-90)	10	87.92
MIX(80-81)	100	106.40
MIX(84-83)	0.01	113.00
MIX(88-93)	0.1	90.19
MIX(92-87)	1	33.64
MIX(97-94)	10	87.89
MIX(101-131)	100	59.18
MIX(105-110)	0.01	23.53
MIX(109-108)	0.1	42.24
MIX(113-121)	1	73.05
MIX(117-130)	10	39.69
MIX(121-120)	100	48.84
MIX(125-121)	0.01	20.02
MIX(129-125)	0.1	39.26
MIX(134-106)	1	101.22
MIX(138-180)	10	94.59
MIX(142-159)	100	82.60
MIX(146-148)	0.01	49.75
MIX(150-143)	0.1	94.37
MIX(154-163)	1	72.54
MIX(158-169)	10	89.06
MIX(162-179)	100	79.43
MIX(166-139)	0.01	106.60

[0222]

MIX(170-163)	0.1	11.81
MIX(174-172)	1	38.96
MIX(178-153)	10	64.86
MIX(182-182)	100	89.77
MIX(186-185)	0.01	15.84
MIX(189-138)	0.1	66.06

[0223] 表8. 受试物抑制PDE7B的IC₅₀值

[0224]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-65)	0.01	22093.41
MIX(8-58)	0.1	10099.83
MIX(12-28)	1	30157.38
MIX(16-37)	10	15880.95
MIX(20-63)	100	11259.74
MIX(24-7)	0.01	40028.16
MIX(28-4)	0.1	34794.57
MIX(32-16)	1	32184.40
MIX(36-19)	10	45089.04
MIX(40-45)	100	37832.31
MIX(44-2)	0.01	72011.06
MIX(48-51)	0.1	8191.69
MIX(52-49)	1	61648.67
MIX(56-34)	10	44535.88
MIX(60-49)	100	33685.84
MIX(64-19)	0.01	9340.66
MIX(68-50)	0.1	62884.27
MIX(72-1)	1	49792.10
MIX(76-90)	10	63948.72
MIX(80-91)	100	34638.68
MIX(84-80)	0.01	37451.77
MIX(88-74)	0.1	57390.21
MIX(92-87)	1	68952.96
MIX(97-76)	10	20035.13
MIX(101-121)	100	48958.73
MIX(105-118)	0.01	7764.99
MIX(109-134)	0.1	67094.48
MIX(113-99)	1	58858.76
MIX(117-107)	10	8585.92
MIX(121-120)	100	72934.69
MIX(125-131)	0.01	18664.72
MIX(129-125)	0.1	62970.37
MIX(134-108)	1	22277.46
MIX(138-157)	10	66398.41
MIX(142-176)	100	56724.03
MIX(146-165)	0.01	35680.64
MIX(150-160)	0.1	38613.28
MIX(154-153)	1	10006.59
MIX(158-141)	10	38156.28
MIX(162-187)	100	19061.18
MIX(166-136)	0.01	18993.64
MIX(170-150)	0.1	54208.82
MIX(174-169)	1	46620.05

[0225]

MIX(178-153)	10	15480.00
MIX(182-173)	100	10393.69
MIX(186-184)	0.01	44601.02
MIX(189-163)	0.1	60060.55

[0226] 表9. 受试物抑制PDE8A的IC₅₀值

[0227]

受试物	R	IC ₅₀
MIX(4-55)	0.01	527653.37
MIX(8-45)	0.1	295628.18
MIX(12-39)	1	123252.08
MIX(16-20)	10	74127.25
MIX(20-63)	100	419335.18
MIX(24-23)	0.01	86451.79
MIX(28-9)	0.1	400153.01
MIX(32-13)	1	228518.46
MIX(36-15)	10	557316.42
MIX(40-72)	100	147200.96
MIX(44-60)	0.01	113600.79
MIX(48-31)	0.1	189428.33
MIX(52-47)	1	563813.23
MIX(56-13)	10	196966.52
MIX(60-9)	100	338034.67
MIX(64-1)	0.01	145303.10
MIX(68-51)	0.1	58553.59
MIX(72-25)	1	517098.27
MIX(76-85)	10	451029.79
MIX(80-83)	100	60580.44
MIX(84-94)	0.01	499492.10
MIX(88-94)	0.1	443626.93
MIX(92-76)	1	468894.61
MIX(97-86)	10	334855.98
MIX(101-100)	100	488097.45
MIX(105-119)	0.01	344362.64
MIX(109-119)	0.1	406182.09
MIX(113-115)	1	234418.96
MIX(117-112)	10	433340.41
MIX(121-112)	100	144115.69
MIX(125-102)	0.01	296821.33
MIX(129-116)	0.1	369364.51
MIX(134-123)	1	284831.99
MIX(138-181)	10	149416.92
MIX(142-167)	100	205249.14
MIX(146-161)	0.01	303814.40
MIX(150-153)	0.1	171162.79
MIX(154-153)	1	398173.06
MIX(158-160)	10	465118.51
MIX(162-158)	100	476184.48
MIX(166-156)	0.01	541616.04
MIX(170-175)	0.1	214132.93
MIX(174-135)	1	207895.84
MIX(178-159)	10	176016.77
MIX(182-182)	100	562105.88

[0228]

MIX(186-174)	0.01	355505.84
MIX(189-175)	0.1	100020.83

[0229] 表10. 受试物抑制PDE9A的IC₅₀值

[0230]

受试物	R	IC ₅₀
MIX (4-51)	0.01	37212.06
MIX (8-58)	0.1	15796.24
MIX (12-23)	1	56024.71
MIX (16-18)	10	89104.58

MIX (20-27)	100	69450.59
MIX (24-33)	0.01	59765.03
MIX (28-47)	0.1	66517.06
MIX (32-55)	1	17165.65
MIX (36-56)	10	56711.54
MIX (40-29)	100	73374.89
MIX (44-63)	0.01	28311.41
MIX (48-34)	0.1	28426.94
MIX (52-25)	1	34429.46
MIX (56-68)	10	55335.82
MIX (60-51)	100	45676.07
MIX (64-41)	0.01	19790.30
MIX (68-6)	0.1	54136.67
MIX (72-15)	1	39071.66
MIX (76-83)	10	41269.64
MIX (80-73)	100	32591.47
MIX (84-78)	0.01	64515.26
MIX (88-74)	0.1	90907.87
MIX (92-74)	1	57384.05
MIX (97-76)	10	19173.06
MIX (101-133)	100	45597.03
MIX (105-103)	0.01	25009.70
MIX (109-110)	0.1	29399.44
MIX (113-108)	1	46747.70
MIX (117-108)	10	27228.68
MIX (121-117)	100	31828.43
MIX (125-133)	0.01	22856.97
MIX (129-98)	0.1	57535.55
MIX (134-125)	1	90508.66
MIX (138-139)	10	24145.92
MIX (142-171)	100	40846.35
MIX (146-159)	0.01	36475.39
MIX (150-137)	0.1	11586.52
MIX (154-139)	1	80349.30
MIX (158-172)	10	60014.68
MIX (162-173)	100	58481.43
MIX (166-147)	0.01	10834.25
MIX (170-137)	0.1	25958.64
MIX (174-166)	1	92102.82

MIX (178-137)	10	61887.57
MIX (182-147)	100	68621.70
MIX (186-182)	0.01	20019.68
MIX (189-152)	0.1	20822.12

[0231] 表11. 受试物抑制PDE10A的IC₅₀值

[0232]

受试物	R	IC ₅₀
MIX (4-54)	0.01	49427.38
MIX (8-7)	0.1	22249.66
MIX (12-58)	1	32327.85
MIX (16-17)	10	33053.98
MIX (20-57)	100	10775.18
MIX (24-58)	0.01	26356.32
MIX (28-72)	0.1	16803.90
MIX (32-35)	1	21276.05
MIX (36-17)	10	49812.09
MIX (40-42)	100	35199.84
MIX (44-7)	0.01	25795.14
MIX (48-24)	0.1	10694.50
MIX (52-9)	1	8518.43
MIX (56-69)	10	36616.18
MIX (60-9)	100	13762.80
MIX (64-14)	0.01	26816.76
MIX (68-51)	0.1	11529.66
MIX (72-8)	1	8715.77
MIX (76-83)	10	45014.25
MIX (80-79)	100	10663.69
MIX (84-89)	0.01	42942.65
MIX (88-97)	0.1	13605.88
MIX (92-89)	1	17842.46
MIX (97-97)	10	12267.25
MIX (101-125)	100	12021.78
MIX (105-131)	0.01	37403.47
MIX (109-113)	0.1	32005.44
MIX (113-101)	1	46458.19
MIX (117-111)	10	7083.40
MIX (121-101)	100	46016.96
MIX (125-111)	0.01	26308.65
MIX (129-109)	0.1	22300.12
MIX (134-129)	1	30631.68

MIX (138-177)	10	39822.71
MIX (142-138)	100	32190.28
MIX (146-177)	0.01	35998.66
MIX (150-172)	0.1	31564.49
MIX (154-152)	1	47482.43
MIX (158-152)	10	48523.12
MIX (162-166)	100	9518.47
MIX (166-182)	0.01	33516.87
MIX (170-166)	0.1	32412.18
MIX (174-149)	1	43387.47
MIX (178-152)	10	41237.45
MIX (182-181)	100	27205.82
MIX (186-140)	0.01	10532.95
MIX (189-181)	0.1	40698.50

[0233] 表12. 受试物抑制PDE11A的IC₅₀值

[0234]	受试物	R	IC ₅₀
--------	-----	---	------------------

[0235]

MIX(4-31)	0.01	3508.98
MIX(8-26)	0.1	1842.32
MIX(12-46)	1	428.95
MIX(16-53)	10	1282.20
MIX(20-3)	100	2609.24
MIX(24-18)	0.01	2441.40
MIX(28-4)	0.1	386.38
MIX(32-21)	1	1110.39
MIX(36-69)	10	2953.28
MIX(40-40)	100	2397.63
MIX(44-25)	0.01	3643.19
MIX(48-22)	0.1	2890.01
MIX(52-67)	1	941.61
MIX(56-39)	10	1305.70
MIX(60-37)	100	2520.01
MIX(64-52)	0.01	581.04
MIX(68-31)	0.1	541.47
MIX(72-30)	1	2838.23
MIX(76-77)	10	2149.55
MIX(80-97)	100	3413.63
MIX(84-77)	0.01	3573.75
MIX(88-74)	0.1	2828.29
MIX(92-84)	1	3727.65
MIX(97-95)	10	3723.16
MIX(101-99)	100	1187.31
MIX(105-124)	0.01	1924.76
MIX(109-119)	0.1	1108.38
MIX(113-132)	1	1631.46
MIX(117-118)	10	1994.93
MIX(121-99)	100	3255.73
MIX(125-116)	0.01	2094.32
MIX(129-120)	0.1	826.75
MIX(134-113)	1	3309.67
MIX(138-178)	10	746.32
MIX(142-136)	100	2852.39
MIX(146-139)	0.01	1567.55
MIX(150-159)	0.1	1267.47
MIX(154-186)	1	2982.30
MIX(158-180)	10	3224.30
MIX(162-139)	100	2082.14
MIX(166-136)	0.01	1133.01
MIX(170-153)	0.1	1319.82
MIX(174-161)	1	1754.04
MIX(178-165)	10	1049.37
MIX(182-145)	100	2320.18
MIX(186-173)	0.01	1352.40
MIX(189-169)	0.1	3445.44

[0236] 作为对照的,本发明还采用相同的方法测定了化合物I~化合物IV作用于表1所示的各种磷酸二酯酶亚型的IC₅₀ (ng/L) 值,结果如表13所示。

[0237] 表13

[0238]

	PDE1	PD	PDE3	PDE4	PDE5	PDE6	PDE7B	PDE	PDE9A	PDE10	PDE11
--	------	----	------	------	------	------	-------	-----	-------	-------	-------

		E2						8A		A	A
化合物 I	311302.49	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	1093.60	13093.63	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$
化合物 II	50675.87	$\geq 10^6$	951542.80	487292.64	29.42	671.02	838005.23	$\geq 10^6$	976296.86	807621.06	218519.47
化合物 III	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	2517.49	329309.56	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$
化合物 IV	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	911.60	847167.98	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	$\geq 10^6$	55567.10

[0240] 试验例2含有杂环化合物的组合物对清醒兔模型勃起功能障碍的影响

[0241] 采用Bischoff E等人在The oral efficacy of vardenafil hydrochloride for inducing penile erection in a conscious rabbit model. (J Urol.2001;165:1316-1318.)一文中披露的方法考察了化合物56与化合物31以10的质量比形成的混合物MIX (56-31) (R=10)、化合物 II 对清醒状态下兔模型勃起功能的影响。MIX (56-31) (R=10)、化合物 II 口服给药后0~180min内勃起的时间历程 (Time course of erection) 如表14所示。

[0242] 表14.口服给药后0~180min内勃起的时间历程 (Time course of erection)

药物	剂量 (mg/kg)	N	AUC ^a
MIX(56-31)(R=10)	0.1	6	336.54±8.98
化合物 II	3	6	311.90±17.06
T 检验 P 值			<0.05
注： ^a 时间 (min) × 阴茎黏膜长度 (mm)，表示为“均值±SD”			

[0244] 从表14可以看出,当MIX (56-31) (R=10) 的剂量仅为化合物 II 的1/30时,0~180分钟内兔模型勃起的时间历程AUC值亦显著高于化合物 II。

[0245] 实施例1含有杂环化合物的组合物的固体制剂的制备

[0246] 处方

活性成分			辅料
MIX(X-Y)	R	处方量	
MIX(4-11)	0.01	5 份	484 份乳糖、202 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、98 份淀粉、74 份羟丙甲纤维素、29 份微粉硅胶、14 份硬脂酸镁
MIX(8-23)	0.1	5 份	466 份乳糖、209 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、102 份淀粉、76 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(12-33)	1	5 份	492 份乳糖、195 份微晶纤维素、96 份交联聚维酮、98 份淀粉、78 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(16-41)	10	5 份	499 份乳糖、208 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、96 份淀粉、75 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(20-3)	100	5 份	459 份乳糖、199 份微晶纤维素、99 份交联聚维酮、95 份淀粉、71 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(24-37)	0.01	5 份	484 份乳糖、202 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、98 份淀粉、74 份羟丙甲纤维素、29 份微粉硅胶、14 份硬脂酸镁
MIX(28-9)	0.1	5 份	466 份乳糖、209 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、102 份淀粉、76 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(32-15)	1	5 份	492 份乳糖、195 份微晶纤维素、96 份交联聚维酮、98 份淀粉、78 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(36-7)	10	5 份	499 份乳糖、208 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、96 份淀粉、75 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(40-55)	100	5 份	459 份乳糖、199 份微晶纤维素、99 份交联聚维酮、95 份淀粉、71 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(44-62)	0.01	5 份	484 份乳糖、202 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、98 份淀粉、74 份羟丙甲纤维素、29 份微粉硅胶、14 份硬脂酸镁

[illegible]

[0249]

MIX(154-168)	1	5 份	492 份乳糖、195 份微晶纤维素、96 份交联聚维酮、98 份淀粉、78 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(158-173)	10	5 份	499 份乳糖、208 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、96 份淀粉、75 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(162-140)	100	5 份	459 份乳糖、199 份微晶纤维素、99 份交联聚维酮、95 份淀粉、71 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(166-140)	0.01	5 份	484 份乳糖、202 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、98 份淀粉、74 份羟丙甲纤维素、29 份微粉硅胶、14 份硬脂酸镁
MIX(170-162)	0.1	5 份	466 份乳糖、209 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、102 份淀粉、76 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(174-151)	1	5 份	492 份乳糖、195 份微晶纤维素、96 份交联聚维酮、98 份淀粉、78 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(178-157)	10	5 份	499 份乳糖、208 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、96 份淀粉、75 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(182-141)	100	5 份	459 份乳糖、199 份微晶纤维素、99 份交联聚维酮、95 份淀粉、71 份羟丙甲纤维素、30 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
MIX(186-148)	0.01	5 份	484 份乳糖、202 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、98 份淀粉、74 份羟丙甲纤维素、29 份微粉硅胶、14 份硬脂酸镁
MIX(189-155)	0.1	5 份	466 份乳糖、209 份微晶纤维素、103 份交联聚维酮、102 份淀粉、76 份羟丙甲纤维素、31 份微粉硅胶、15 份硬脂酸镁
注： 所述“份”均依重量计			

[0250] 制备方法

[0251] 取处方量的活性成分与辅料，均过100目筛。取活性成分、乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮与淀粉充分混匀；取处方量的羟丙甲纤维素，配制成依羟丙甲纤维素计浓度为10%的溶液，用乳酸调节pH至3.0~4.0，加入至上述混合物料中制软材，以16目筛制粒，80℃干燥3~4h。用16目筛整粒，加入处方量的微粉硅胶与硬脂酸镁混合混匀，灌装成每粒重约500mg的胶囊；

[0252] 取处方量的活性成分与辅料，均过100目筛。取活性成分、乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮与淀粉充分混匀；取处方量的羟丙甲纤维素，配制成依羟丙甲纤维素计浓度为10%的溶液，用乳酸调节pH至3.0~4.0，加入至上述混合物料中制软材，以16目筛制粒，80℃干燥3~4h。用16目筛整粒，加入处方量的微粉硅胶与硬脂酸镁混合混匀，分装成每袋重约5g的颗粒剂；

[0253] 取处方量的活性成分与辅料，均过100目筛。取活性成分、乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮与淀粉充分混匀；取处方量的羟丙甲纤维素，配制成依羟丙甲纤维素计浓度为10%的溶液，用乳酸调节pH至3.0~4.0，加入至上述混合物料中制软材，以16目筛制粒，80℃干燥3~4h。用16目筛整粒，加入处方量的微粉硅胶与硬脂酸镁混合混匀，压制成每片重约500mg的片剂。