[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D495/14
C07D471/14
C07D498/14 A61K 31/55

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192597.3

[45]授权公告日 2001 年 2 月 7 日

[11]授权公告号 CN 1061658C

[22]申请日 1996.1.16 [24]颁证日 2000.10.28
[21]申请号 96192597.3
[30]优先权
[32]1995.1.17 [33]US [31]08/373,139
[86]国际申请 PCT/US96/01472 1996.1.16
[87]国际公布 WO96/22295 英 1996.7.25
[85]进入国家阶段日期 1997.9.15
[73]专利权人 美国氰胺公司
地址 美国新泽西州
[72]发明人 J·D·阿尔布赖特
E·G·德罗斯桑托斯 X·杜
M·F·雷赫 A·M·文卡特桑
[56]参考文献

CN1051038	1991. 5. 1	C07D227/04
CN1098406	1995. 2. 8	C07D215/12

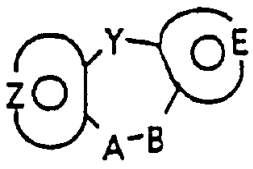
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 温宏艳
审查员 田 欣

权利要求书 80 页 说明书 106 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三环苯并吖庚因加压素拮抗剂

[57]摘要

对 V1 和/或 V2 受体显示拮抗活性的和在体内显示加压素拮抗活性的如本文 所定义的通式(Ⅰ)三环化合物,用这些化合物治疗以过剩的肾水重吸收为特 征的疾病的方法,和这些化合物的制备方法。

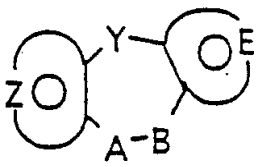


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1、选自式 I 化合物或其药用盐:

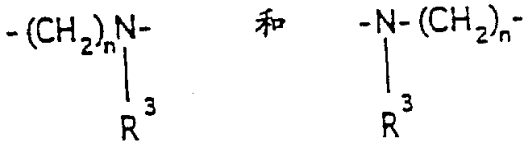


I

其中

Y 是键或基团 -（CH_2）-;

A-B 是基团:



其中

n 是 1 或 2 的整数，条件是当 Y 是键时，n 是 2;

和基团:



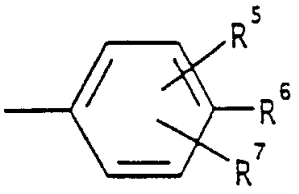
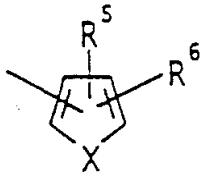
代表:(1)任选由1-2个选自(C_1-C_3)低级烷基,卤素,氨基,(C_1-C_3)低级烷氧基,或(C_1-C_3)低级烷基氨基取代基取代的含有1个氮原子的未饱和6元杂芳环;

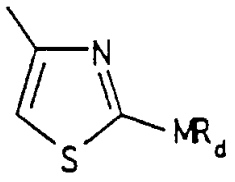
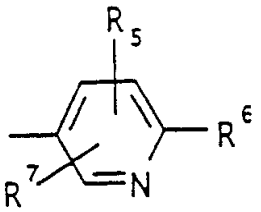
(2)具有1个选自O或S杂原子的5元芳(未饱和)杂环;和基团:



代表:(1)任选由1-2个选自(C_1-C_3)低级烷基,卤素,氨基,(C_1-C_3)低级烷氧基,或(C_1-C_3)低级烷基氨基取代基取代的含有1-2个氮原子的未饱和6元杂芳环;(2)具有1个选自O,N或S杂原子的5元芳(未饱和)杂环;(3)具有两个相邻氮原子的5元芳(未饱和)杂环;(4)具有或者与1个氧原子或者与1个硫原子在一起的1个氮原子的5元芳(未饱和)杂环;其中的5或6元杂环是任选由(C_1-C_3)低级烷基,卤素或(C_1-C_3)低级烷氧基取代的;

R^3是-COAr,其中Ar基团选自:


,



和


其中X选自O,S,-NH,$-NCH_3$和$-NCOCH_3$;

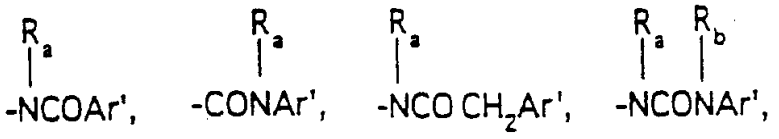
R^4选自氢,低级烷基(C_1-C_3),-CO-低级烷基(C_1-C_3),

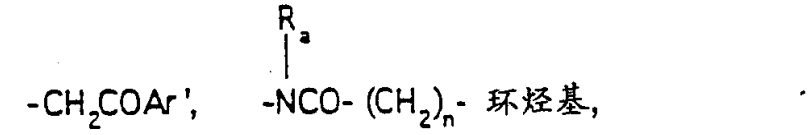
R^1和R^2选自氢,(C_1-C_3)低级烷基,(C_1-C_3)低级烷氧

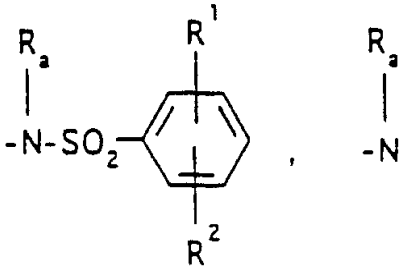
基和卤素；

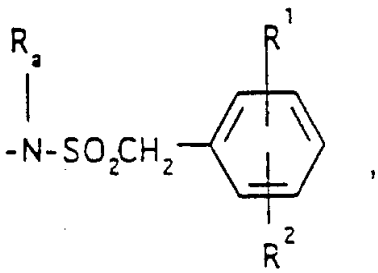
R^5选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

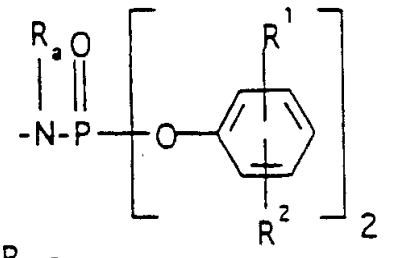
R^6选自(a)下式基团：

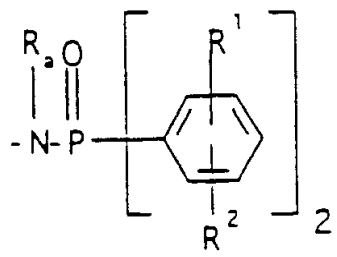






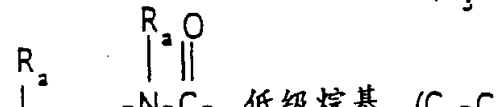




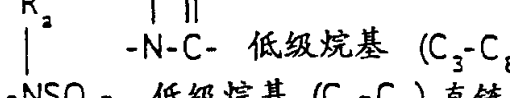




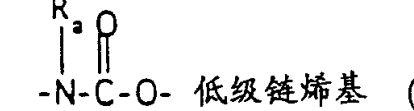
-N-C-O- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链



-N-C- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链



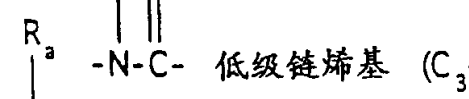
-NSO_2- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链



-N-C-O- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

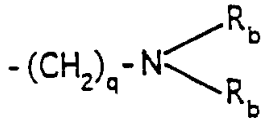
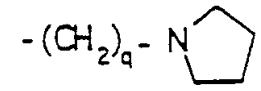


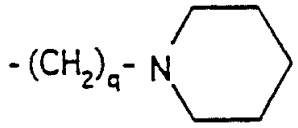
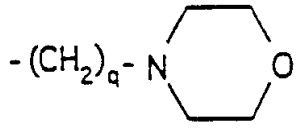
-N-C- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链



-NSO_2- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

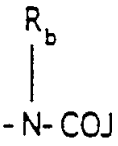
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

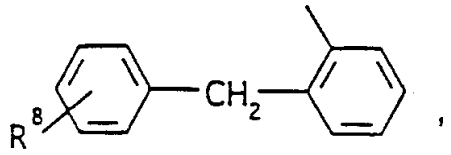
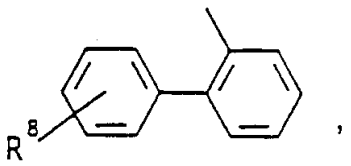

，

，

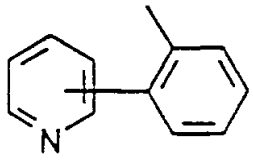
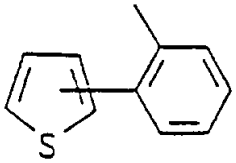
- （ CH_2 ） q - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH3 或 - C_2H_5，

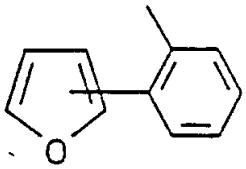
(b)下式基团:



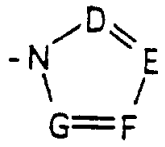
其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链低级链烯基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 O - 低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 - O - 低级烷烯基（ C_3 - C_8 ），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团:


，

，


，

，

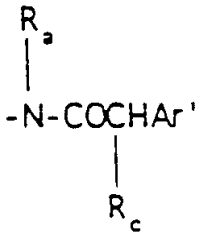

，

或 - CH_2 - K`，其中 K`是（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

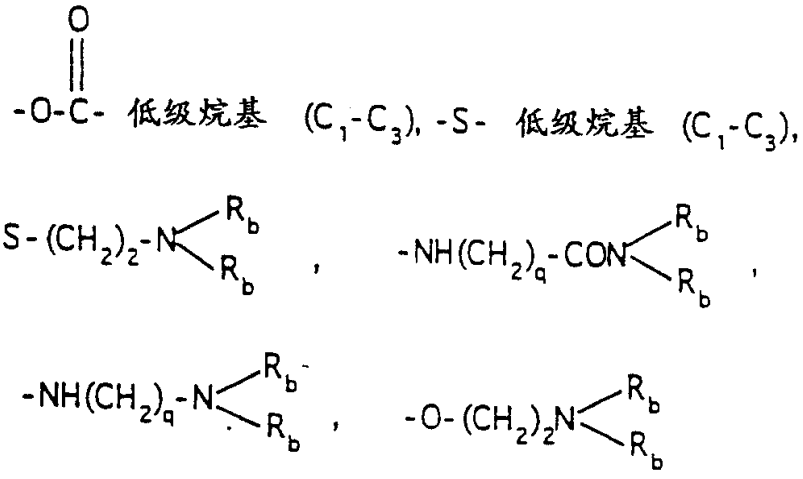


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， OH，

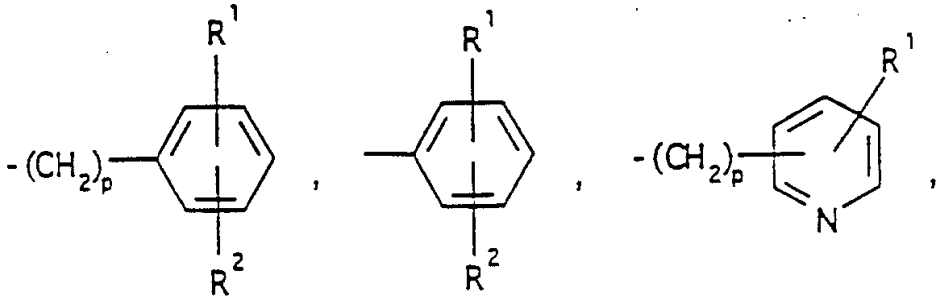


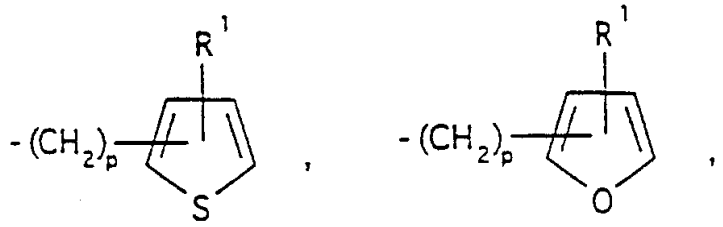
其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

(d)下式基团： - M - Rd

其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-

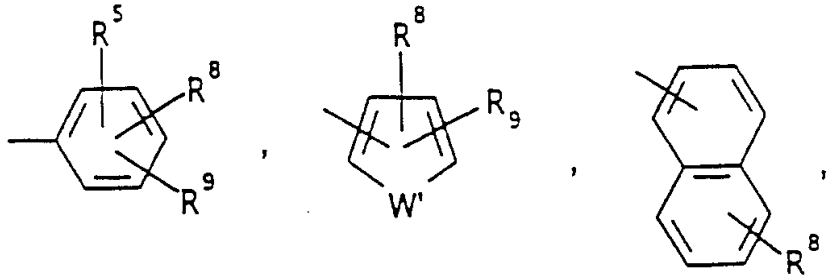
（CH_2）p－环烷基（C_3－C_6），M是O，S，NH，NCH_3，和基团－M－Rd，其中的Rd选自基团：

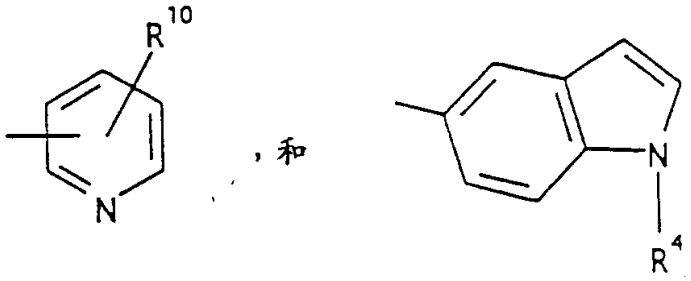




其中p是0－4，M是键或M选自O，S，NH，NCH_3；其中R^1，R^2和Ra如上所定义；

其中Ar`选自下式基团：





其中W`选自O，S，NH，N－低级烷基（C_1－C_3），NHCO－低级烷基（C_1－C_3），和NSO_2低级烷基（C_1－C_3）；

R^7选自氢，低级烷基（C_1－C_3），卤素，O－低级烷基（C_1－

C_3）和 CF_3；

R^8和 R^9独立地选自氢，低级烷基（C_1－C_3），－S－低级烷基（C_1－C_3），卤素，－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2，O－低级烷基（C_1－C_3），NHCO－（C_1－C_3）低级烷基，－O－CO－低级烷基（C_1－C_3），和 CF_3；和

R^{10}选自氢，卤素，低级烷基（C_1－C_3），－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－O－低级烷基（C_1－C_3），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$.

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

Y 是－CH_2－

A－B 是基团：



其中 n 是整数 1，和 R^3如权利要求 1 所定义。

3、根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

Y 是键，

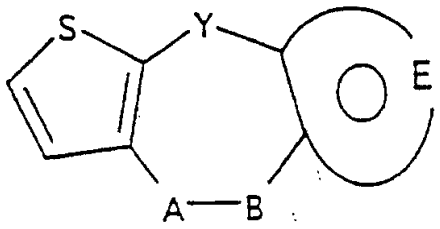
A－B 是基团：



其中

n 是整数 2，和 R^3如权利要求 1 所定义。

4. 选自下式的化合物或其药用盐:



其中

Y 是键或 -（CH_2）-，

A - B 是基团:



其中

n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时，n 是整数 2；和

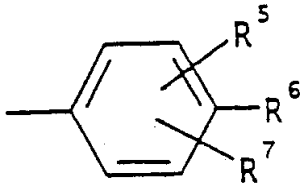
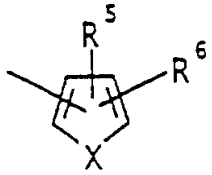
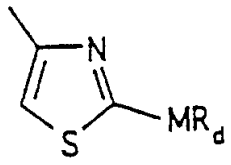
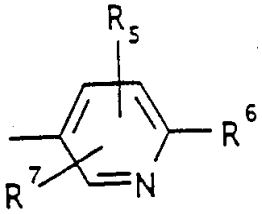
基团:



代表：（1）任选由1－2个选自（C_1－C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1－C_3）低级烷氧基或（C_1－C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有1－2个氮原子的未饱和6元杂芳环；

（2）具有1个选自O，N或S杂原子的5元芳（未饱和）杂环；（3）具有两个相邻氮原子的5元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与1个氧原子或者与1个硫原子在一起的1个氮原子的5元芳（未饱和）杂环；其中的5或6元杂环是任选由（C_1－C_3）低级烷基，卤素或（C_1－C_3）低级烷氧基取代的；

R^3是－COAr，其中Ar基团选自：




和


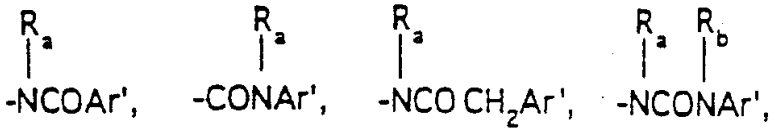
其中X选自O，S，－NH，－NCH_3和－$NCOCH_3$；

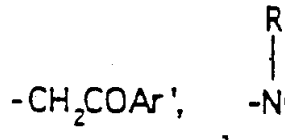
R^4选自氢，低级烷基（C_1－C_3），－CO－低级烷基（C_1－C_3），

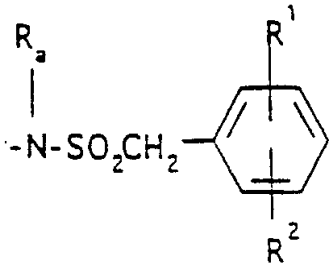
R^1和R^2选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

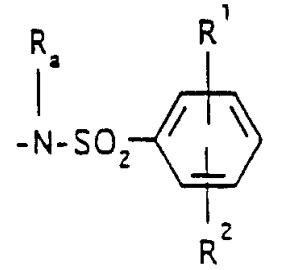
R^5选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

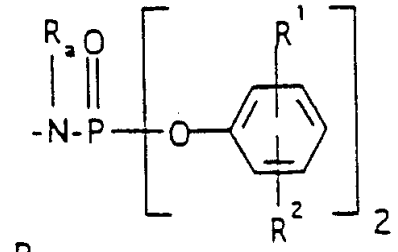
R^6选自(a)下式基团：

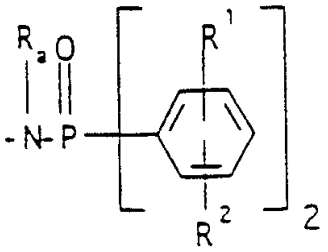






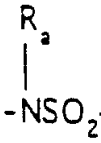






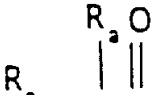
-N-C-O- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链

-N-C- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链



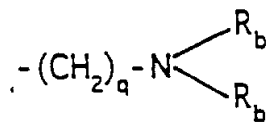
-NSO_2- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链

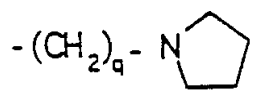
-N-C-O- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

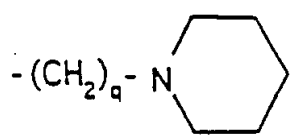


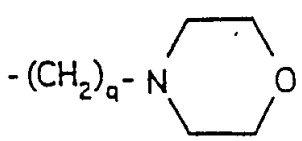
-NSO_2- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，



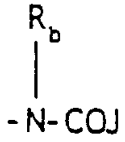




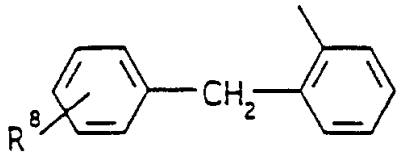
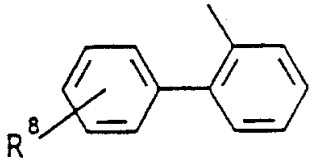


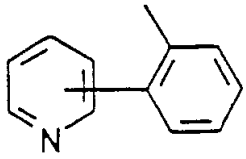
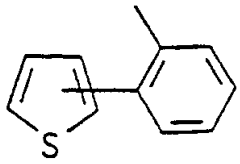
－（CH_2）q－O－低级烷基（C_1－C_3），－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

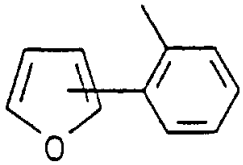
(b)下式基团：



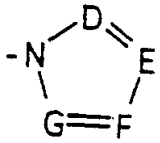
其中J是Ra，支链或非支链低级烷基（C_3－C_8），支链或非链低级链烯基（C_3－C_8），支链或非链O－低级烷基（C_3－C_8），支链或非链－O－低级烷烯基（C_3－C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，

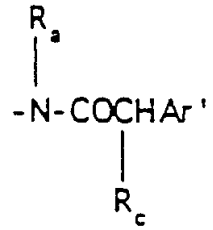

，

或－CH_2－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

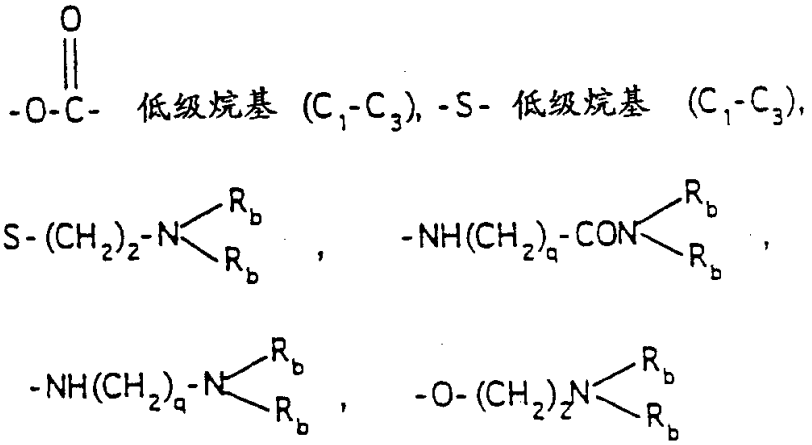


其中D，E，F和G选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（C_1－C_3）低级烷基，羟基，－CO－低级烷基（C_1－C_3），CHO，（C_1－C_3）低级烷氧基，－CO_2－低级烷基（C_1－C_3）取代，和Ra和Rb如上所定义；

（c）下式基团：



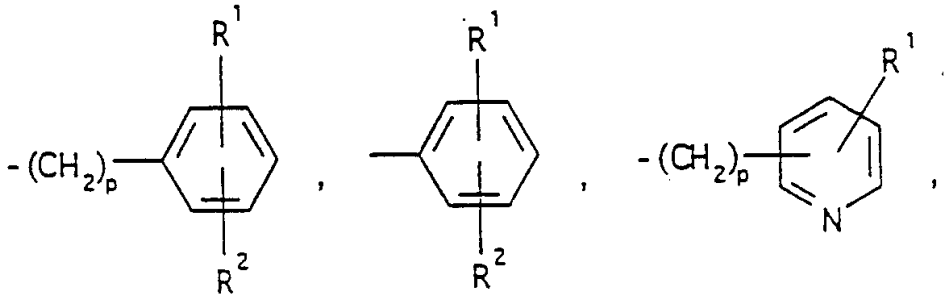
其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O -低级烷基（ C_1 - C_3 ）， OH，

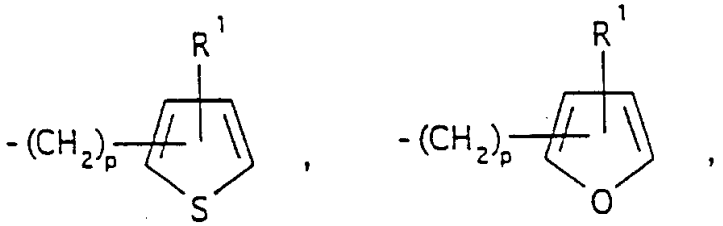


其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

(d)下式基团： - M - Rd

其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH_2 ）p -环烷基（ C_3 - C_6 ）， M 是 O， S， NH， $NHCH_3$，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：

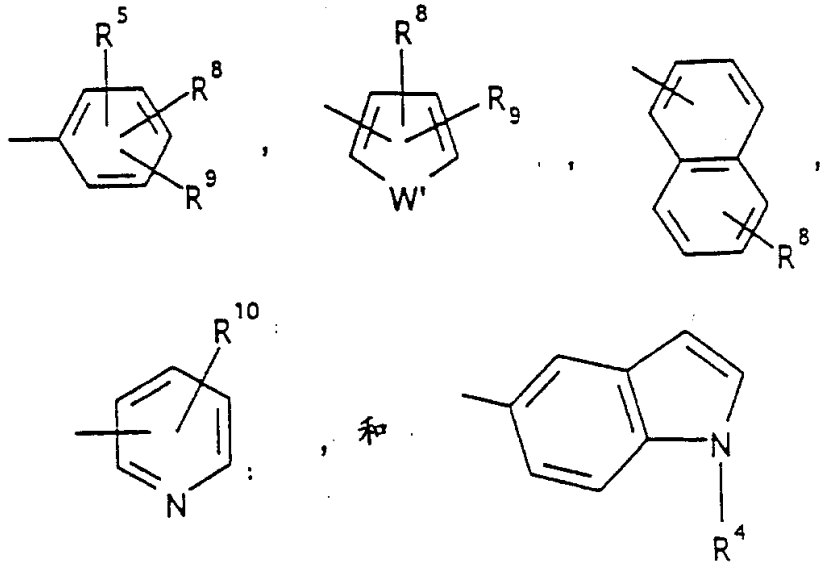




其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中

R^1， R^2和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：



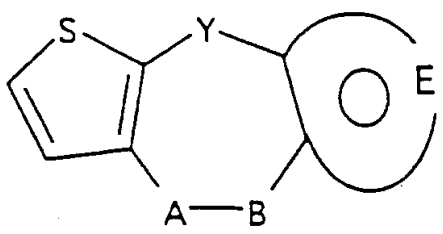
其中 W`选自 O， S， NH， N－低级烷基（ C_1－C_3），NHCO－低级烷基（ C_1－C_3），和 NSO_2低级烷基（ C_1－C_3）；

R^7选自氢，低级烷基（ C_1－C_3），卤素， O－低级烷基（ C_1－C_3）和 CF_3；

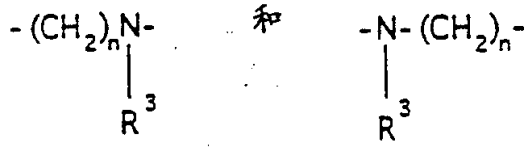
R^8和 R^9独立地选自氢，低级烷基（ C_1－C_3），－S－低级烷基（ C_1－C_3），卤素，－NH－低级烷基（ C_1－C_3），－N－[低级烷基（ C_1－C_3）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2， O－低级烷基（ C_1－C_3），NHCO－低级烷基（ C_1－C_3），－O－CO－低级烷基（ C_1－C_3），和 CF_3；和

R^{10}选自氢，卤素，低级烷基（ C_1－C_3），－NH－低级烷基（ C_1－C_3），－N－[低级烷基（ C_1－C_3）]$_2$，－O－低级烷基（ C_1－C_3），－N（ Rb）（ CH2）q－N（ Rb）$_2$。

5、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或－（ CH_2）－， A－B 是基团：

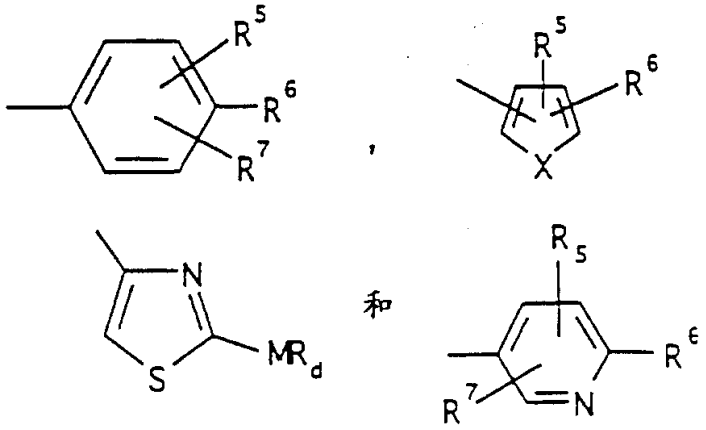


其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时，n 是整数 2；和基团：



代表：任选由 1 - 2 个选自（C_1 - C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1 - C_3）低级烷氧基，或（C_1 - C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有 1 - 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；

R^3 是 - COAr，其中 Ar 基团选自：



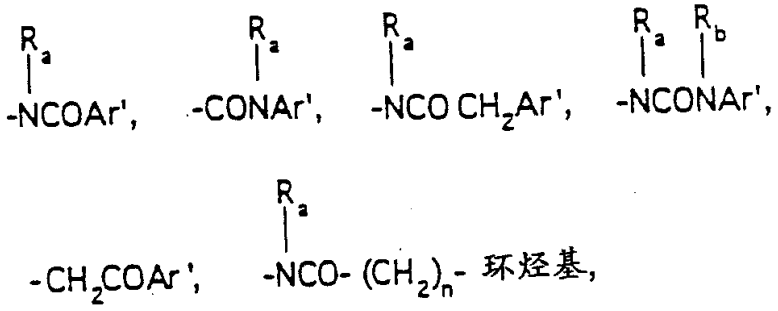
其中 X 选自 O，S，- NH，- NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

R^4 选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

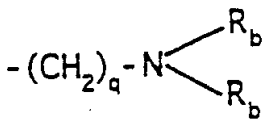
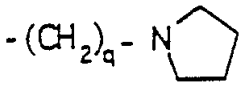
R^1 和 R^2 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

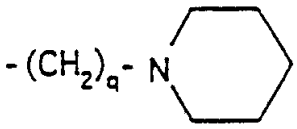
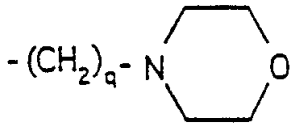
R^5 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

R^6 选自(a)下式基团：



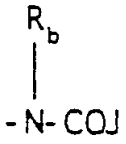
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

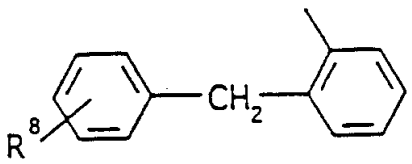
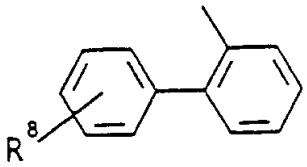

，

，

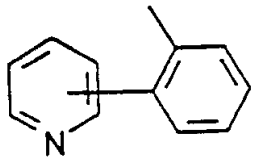
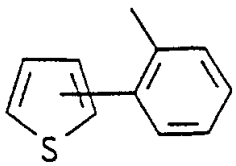
－（CH_2）q－O－低级烷基（C_1－C_3），－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

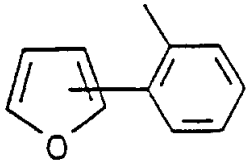
(b)下式基团：



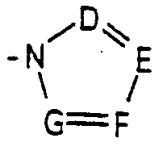
其中J是Ra，支链或非支链低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3－C_8），支链或非支链O－低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链－O－低级链烯基（C_3－C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，

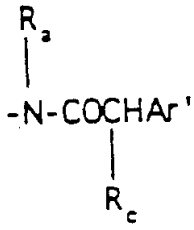

，

或－CH_2－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

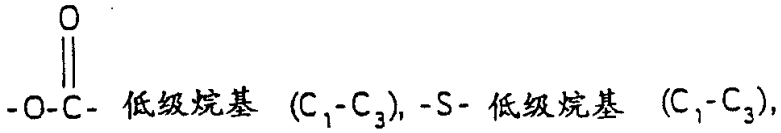


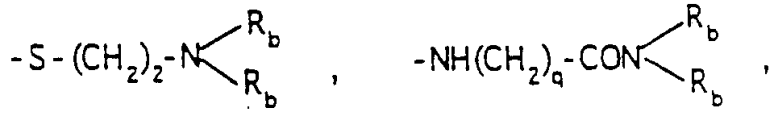
其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

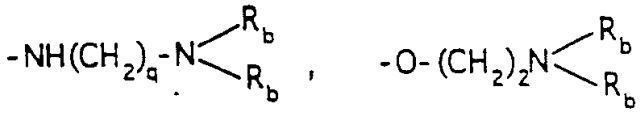
（ c ）下式基团：



其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），OH，



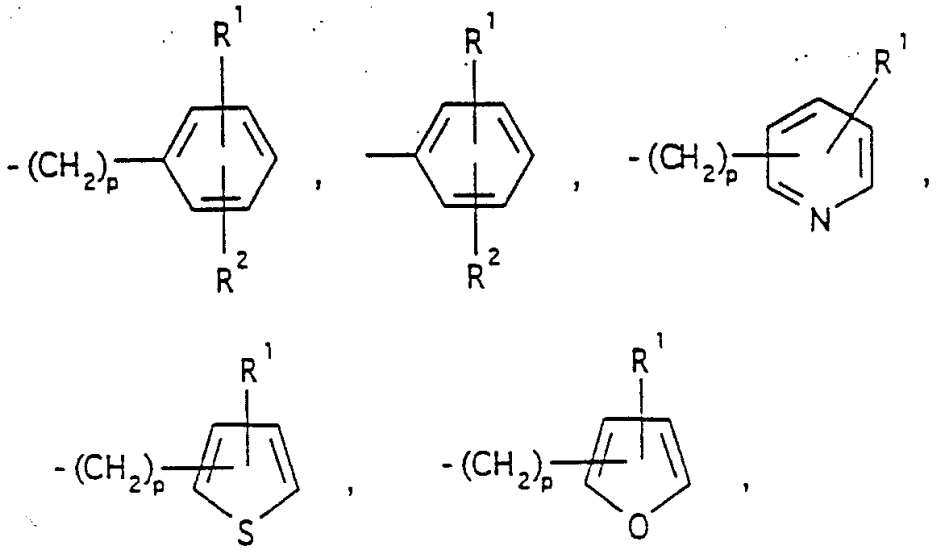




其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

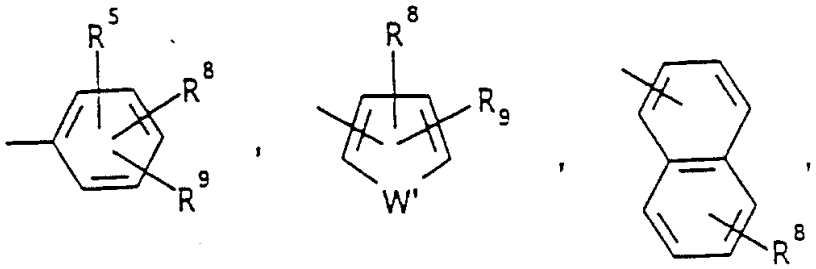
(d)下式基团： - M - Rd

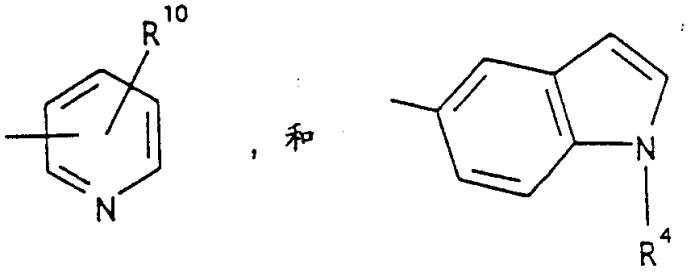
其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH2 ）p - 环烷基（ C_3 - C_6 ），M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：



其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：





其中 W`选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

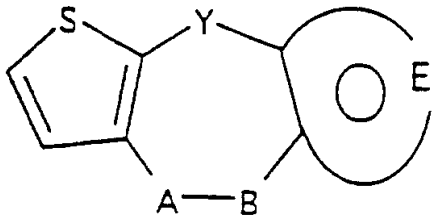
R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），

－ O － CO －低级烷基（ C_1 － C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 － C_3 ），－ NH －低级烷基（ C_1 － C_3 ），－ N －[低级烷基（ C_1 － C_3 ）]$_2$，－ O －低级烷基（ C_1 － C_3 ），－ N（ Rb ）（ CH_2 ）q － N（ Rb ）$_2$。

6、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或－（ CH_2 ）－， A － B 是基团：

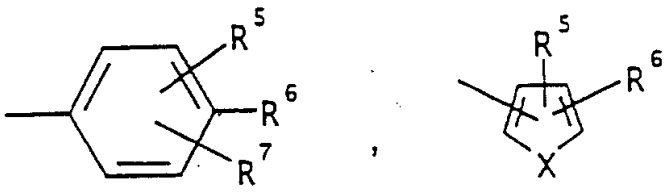


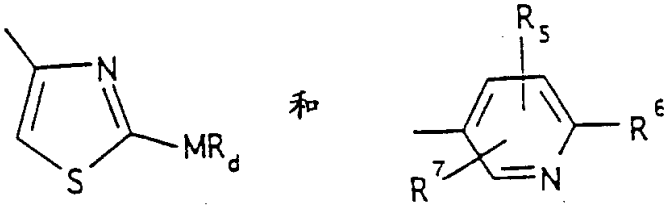
其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时， n 是整数 2；和基团：



代表：具有 1 个选自 O， N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环，其中的 5 元杂环是任选由（ C_1 － C_3 ）低级烷基，卤素或（ C_1 － C_3 ）低级烷氧基取代的；

R_3 是－ COAr，其中 Ar 基团选自：





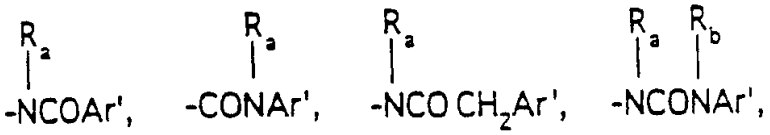
其中X选自O， S， - NH， - NCH_3和 - $NCOCH_3$；

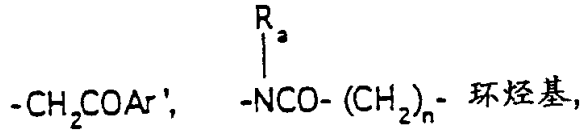
R^4选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

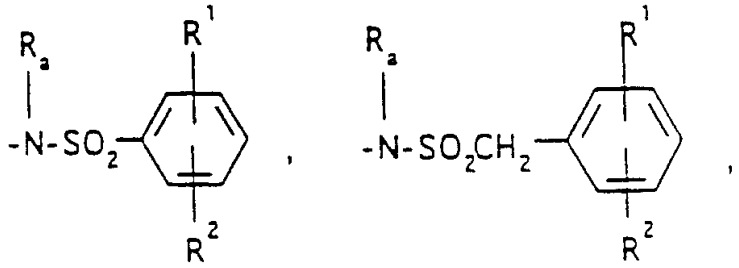
R^1和R^2选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

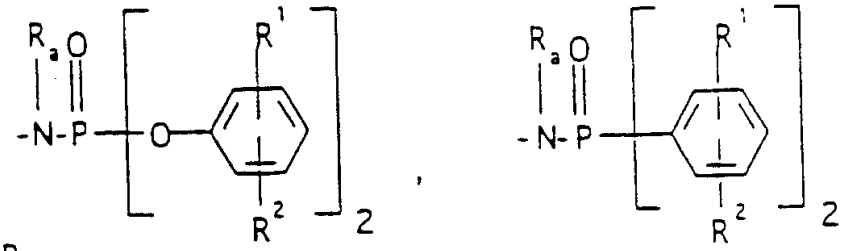
R^5选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

R^6选自(a)下式基团：









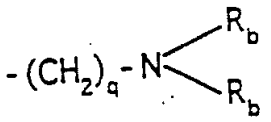
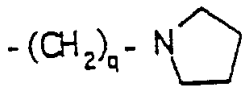


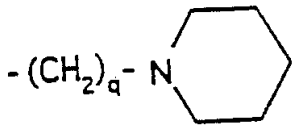
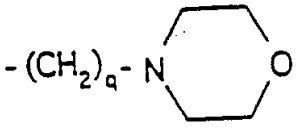






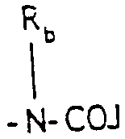
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

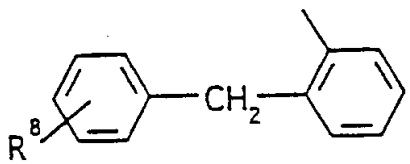
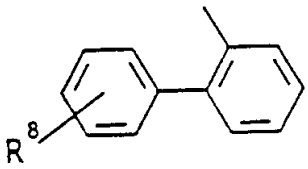

，

，

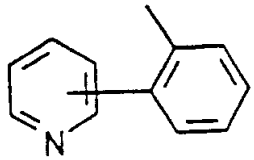
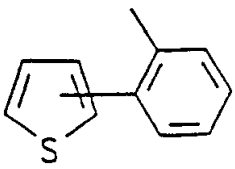
- （ CH2 ） q - O - （ C_1 - C_3 ）低级烷基，- CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

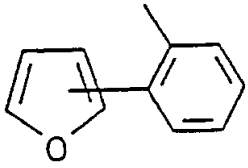
(b)下式基团:



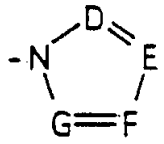
其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链低级链烯基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 O - 低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 - O - 低级链烯基（ C_3 - C_8 ），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团:


，

，


，

，

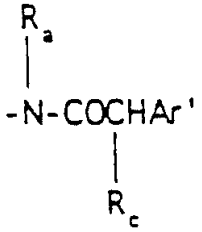

，

或 - CH_2 - K`，其中 K`是（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团:

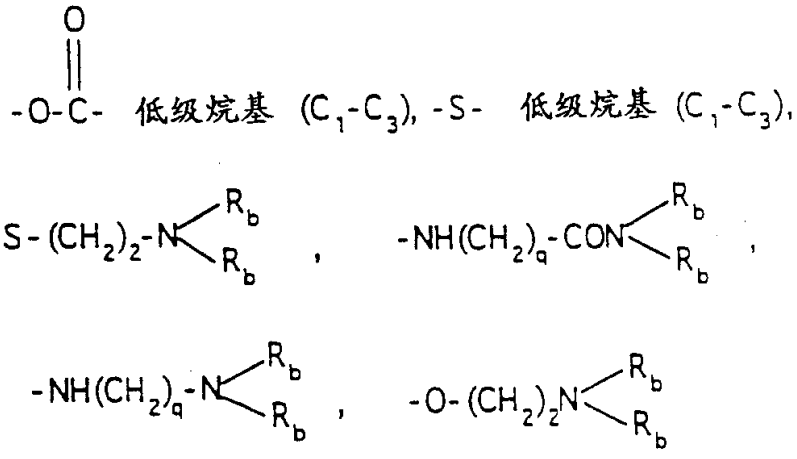


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO -（ C_1 - C_3 ）低级烷基， CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基， - CO_2 -（ C_1 - C_3 ）低级烷基取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



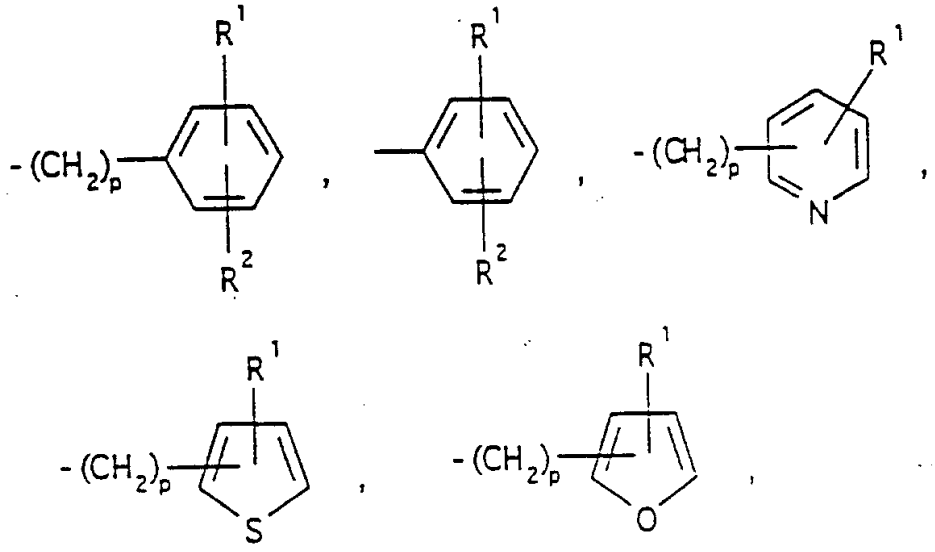
其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基， - O -（ C_1 - C_3 ）低级烷基， OH，



其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

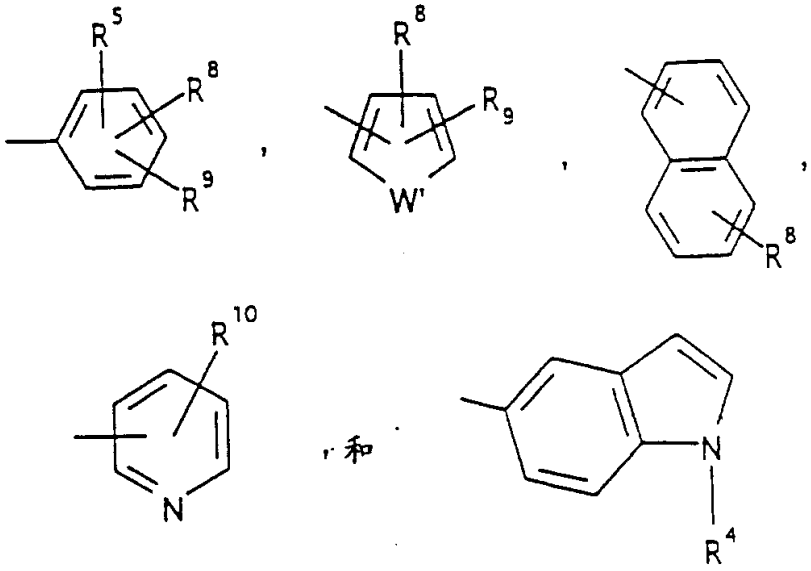
(d)下式基团： - M - Rd

其中 Rd 是（ C_3 - C_8 ）低级烷基，（ C_3 - C_8 ）低级链烯基，-（ CH2 ）p -（ C_3 - C_6 ）环烷基， M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：



其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar` 选自下式基团：



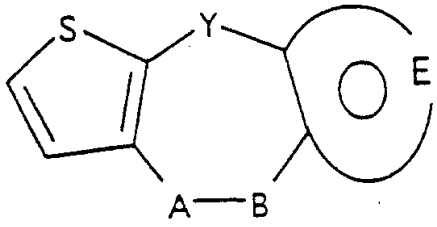
其中 W` 选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

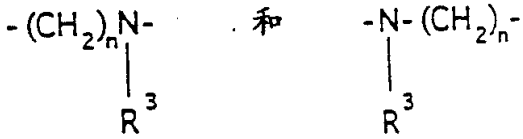
R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10}选自氢，卤素，低级烷基（C_1－C_3），－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－O－低级烷基（C_1－C_3），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$。

7、选自下式的化合物或其药用盐：



其中：Y是键或－（CH_2）－，A－B是基团：

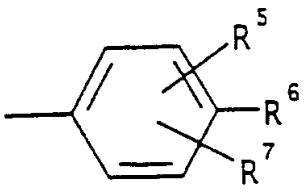


其中n是整数1或2，条件为当Y是键时，n是整数2；和基团：

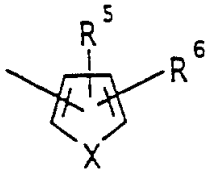


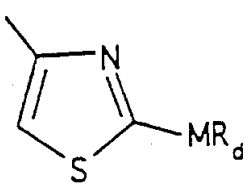
代表：具有两个相邻氮原子的5元芳（未饱和）杂环，其中的5元杂环是任选由（C_1－C_3）低级烷基，卤素或（C_1－C_3）低级烷氧基取代的；

R_3是－COAr，其中Ar基团选自：

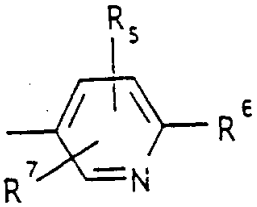


，





和



。

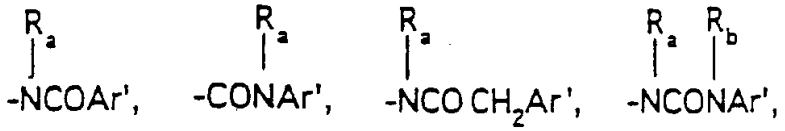
其中 X 选自 O， S， - NH， - NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

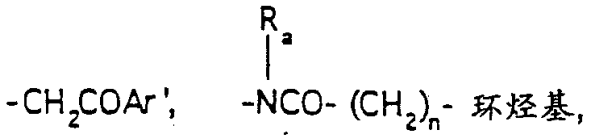
R^4 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），

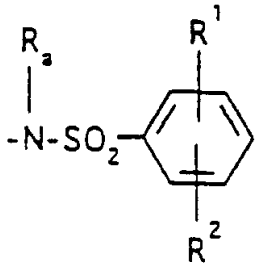
R^1 和 R^2 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基和卤素；

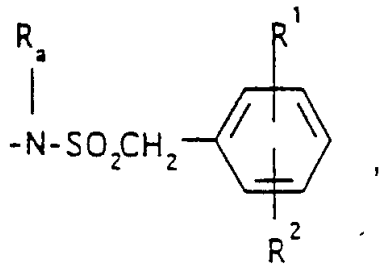
R^5 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基和卤素；

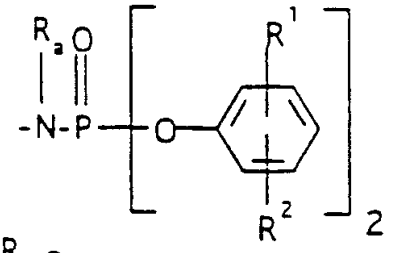
R^6 选自(a)下式基团：

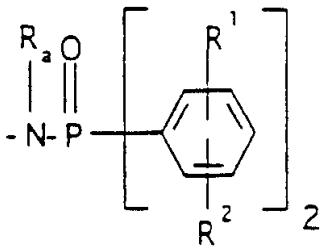


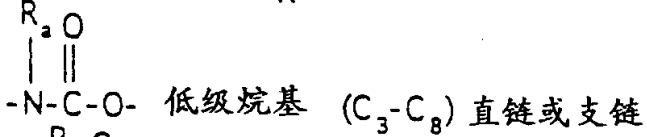




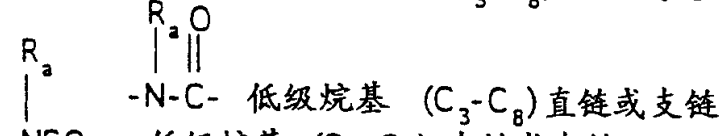






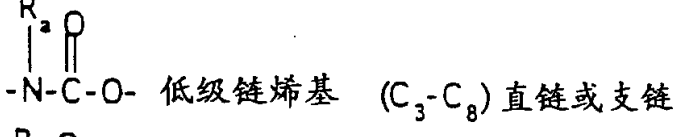


-N-C-O- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链

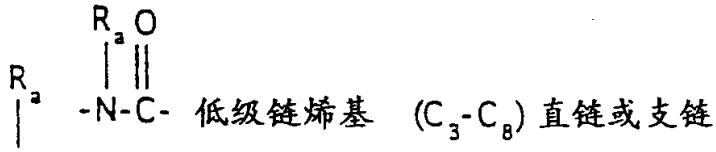


-N-C- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链

-NSO_2- 低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链



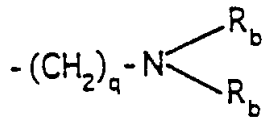
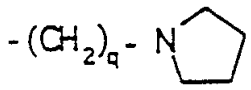
-N-C-O- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

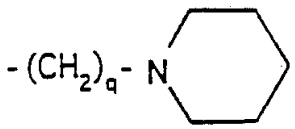
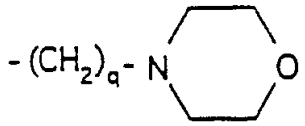


-N-C- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

-NSO_2- 低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

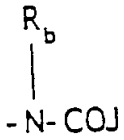
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

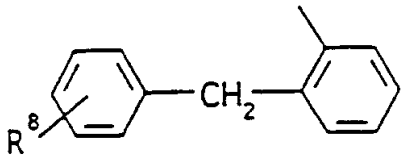
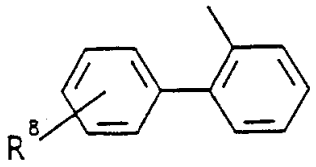

，

，

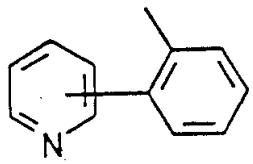
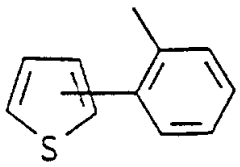
- （ CH_2 ） q - O - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

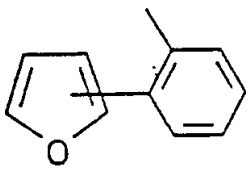
(b)下式基团：



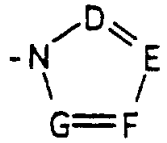
其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链低级链烯基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 O - 低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 - O - 低级链烯基（ C_3 - C_8 ），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，

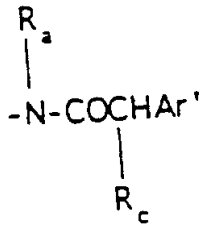

，

或 - CH_2 - K`，其中 K`是（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

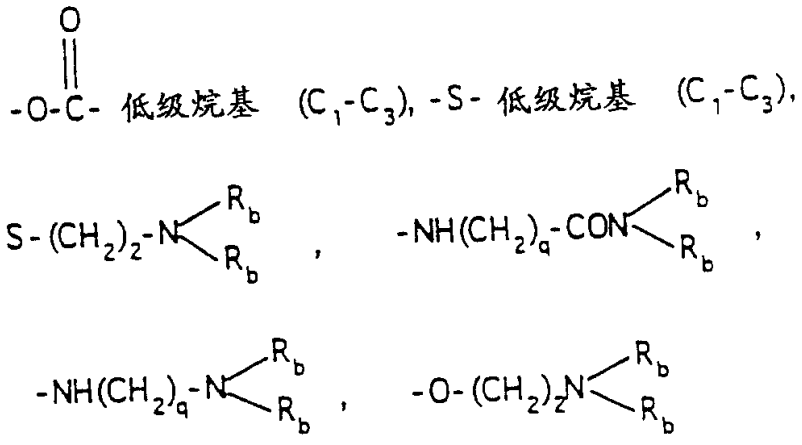


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



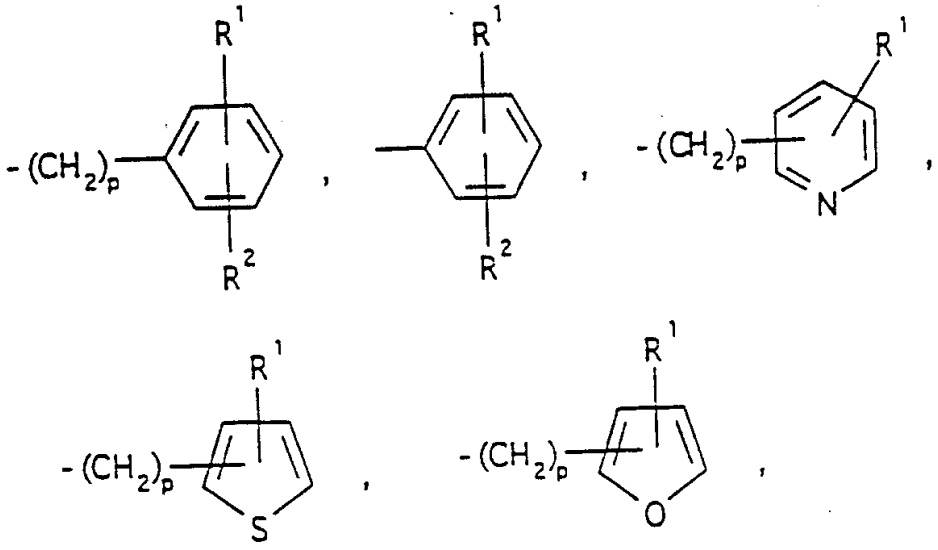
其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），OH，



其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

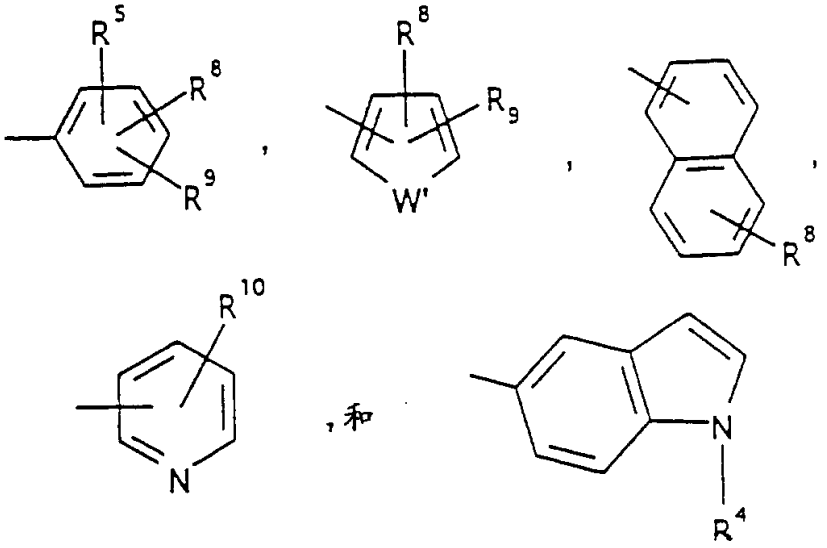
(d)下式基团： - M - Rd

其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH2 ）p - 环烷基（ C_3 - C_6 ），M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：



其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar` 选自下式基团：



其中 W` 选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

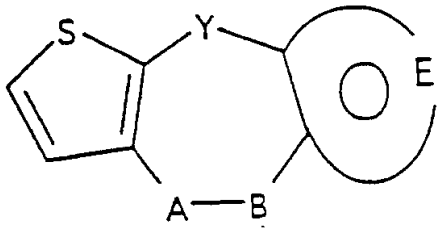
R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - NH - 低级烷基（ C_1

－ C_3），－ N －[低级烷基（ C_1 － C_3 ）]$_2$，－ O －低级烷基（ C_1 － C_3 ），－ N（ Rb ）（ CH_2 ）q － N（ Rb ）$_2$。

8、选自下式的化合物或其药用盐:



其中： Y 是键或－（ CH_2 ）－， A － B 是基团:

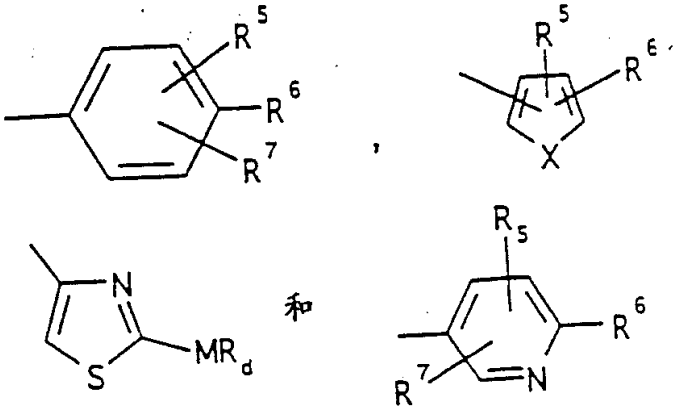


其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时， n 是整数 2；和基团:



代表：具有或者与 1 个氧原子或者与 1 个硫原子在一起的 1 个氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 元杂环是任选由（ C_1 － C_3 ）低级烷氧基取代的；

R^3 是－ COAr，其中 Ar 基团选自:



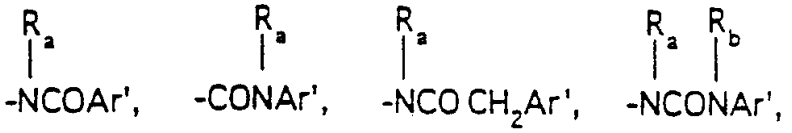
其中 X 选自 O， S，－ NH，－ NCH_3 和－ $NCOCH_3$；

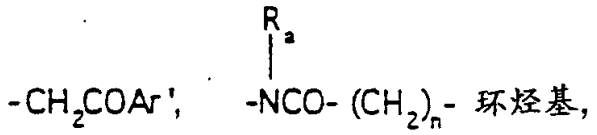
R^4选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

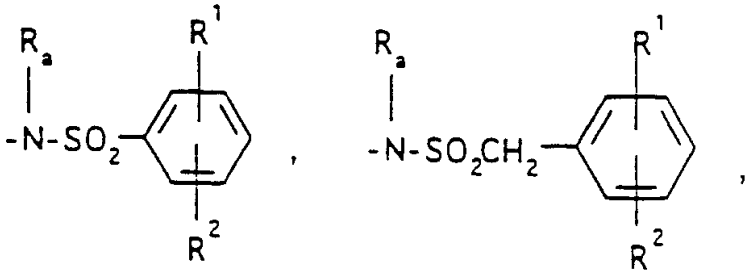
R^1和R^2选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

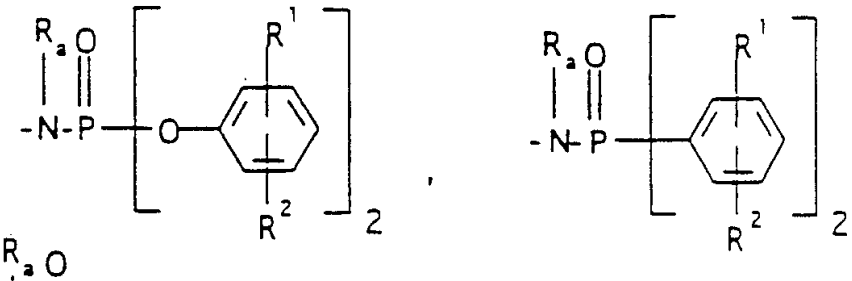
R^5选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

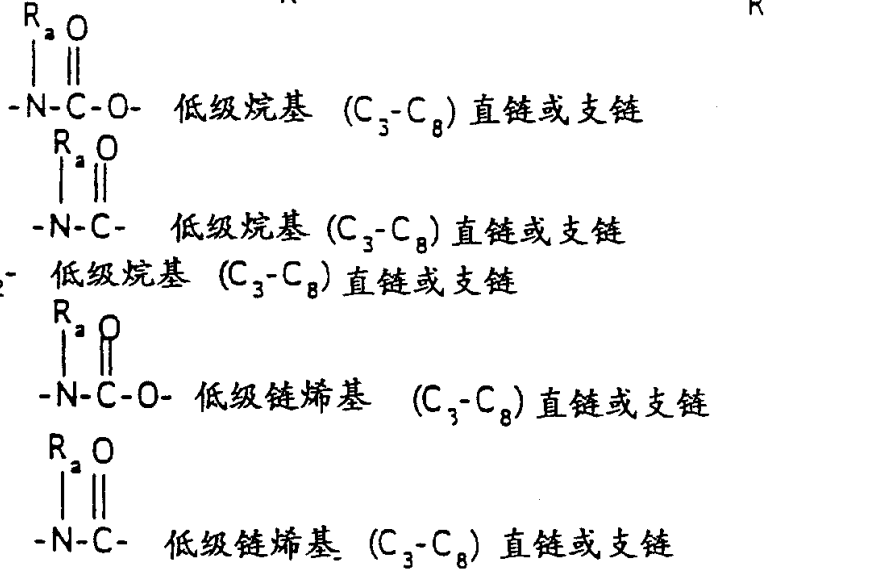
R^6选自(a)下式基团：





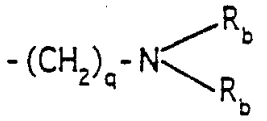
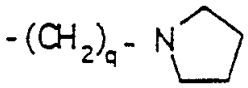


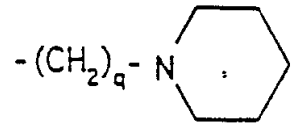
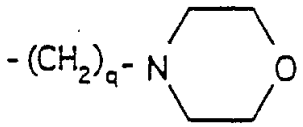




其中环烃基定义为（C_3 - C_6）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和

Ra 独立地选自氢，－ CH_3 或－ C_2H_5，


，

，

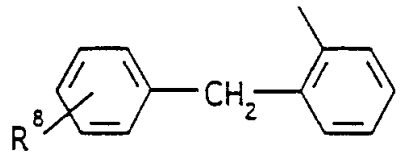
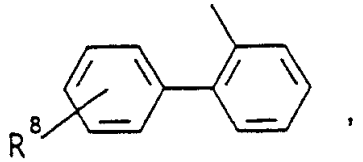

，

，

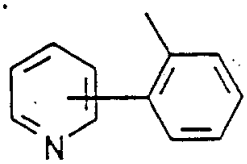
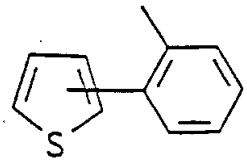
－（ CH_2 ）q－O－低级烷基（ C_1－C_3 ），－ CH_2CH_2OH，q 是 1，2 或 3，Rb 独立地选自氢，－ CH_3 或－ C_2H_5，

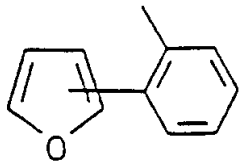
(b)下式基团：



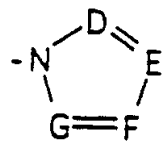
其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（ C_3－C_8 ），支链或非支链低级链烯基（ C_3－C_8 ），支链或非支链 O－低级烷基（ C_3－C_8 ），支链或非支链－O－低级链烯基（ C_3－C_8 ），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，

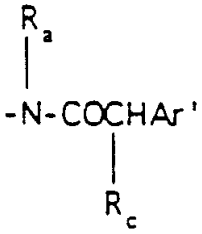

，

或－ CH_2－K`，其中 K`是（ C_1－C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

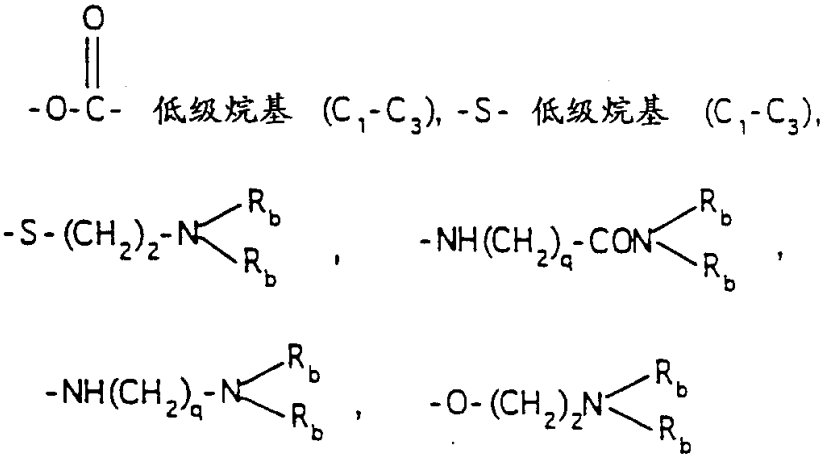


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



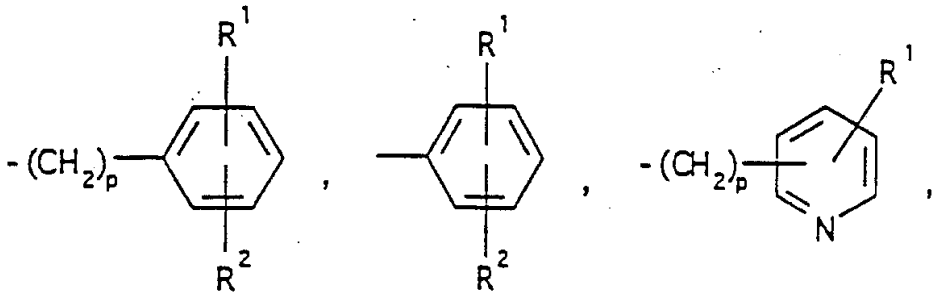
其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， OH，

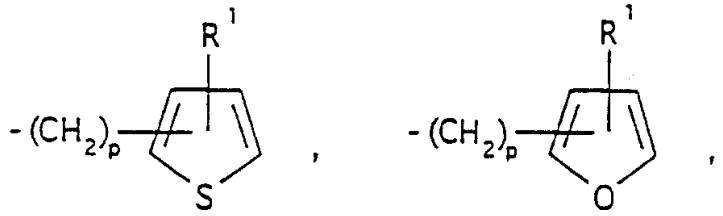


其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

(d)下式基团： - M - Rd

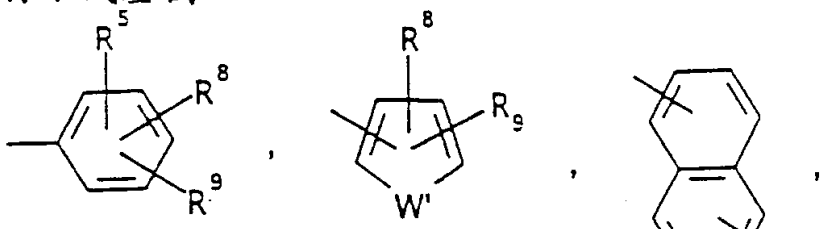
其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH_2 ）p - 环烷基（ C_3 - C_6 ）， M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：

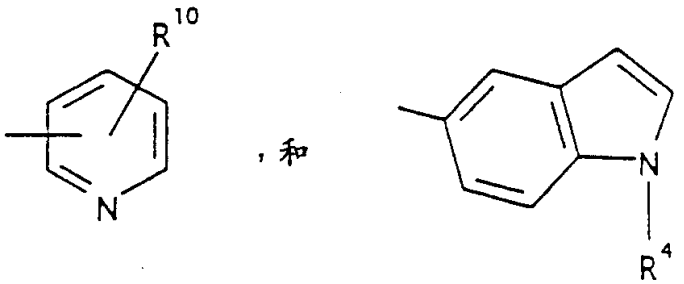




其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：





其中 W`选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

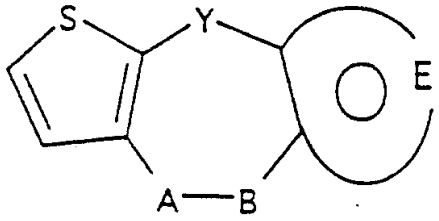
R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - O - 低级烷基（ C_1 -

C_3），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$。

9、选自下式的化合物或其药用盐：



其中：Y是键，A－B是基团：



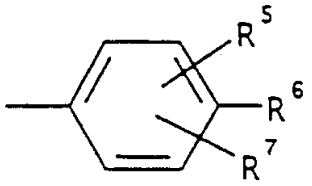
其中n是整数2；和基团：



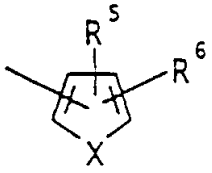
代表：（1）任选由1－2个选自（C_1－C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1－C_3）低级烷氧基或（C_1－C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有1－2个氮原子的未饱和6元杂芳环；

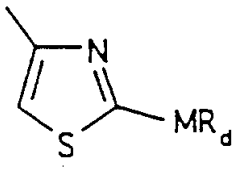
（2）具有1个选自O，N或S杂原子的5元芳（未饱和）杂环；（3）具有两个相邻氮原子的5元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与1个氧原子或者与1个硫原子在一起的1个氮原子的5元芳（未饱和）杂环；其中的5或6元杂环是任选由（C_1－C_3）低级烷基，卤素或（C_1－C_3）低级烷氧基取代的；

R^3是－COAr，其中Ar基团选自：

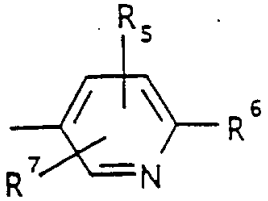


，





和



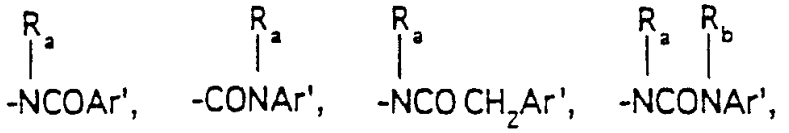
其中 X 选自 O， S， - NH， - NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

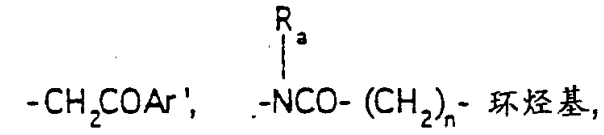
R^4 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），

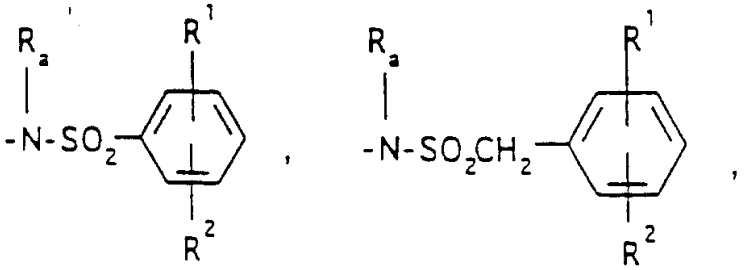
R^1 和 R^2 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基和卤素；

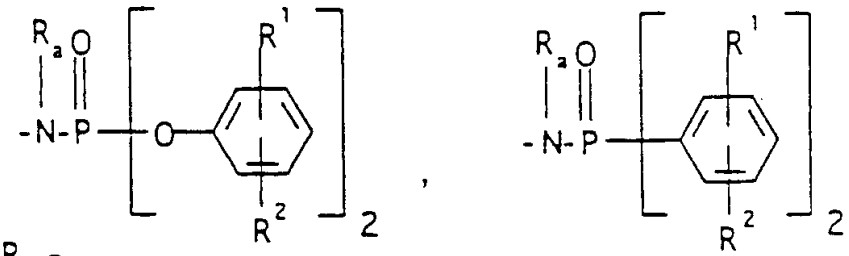
R^5 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基和卤素；

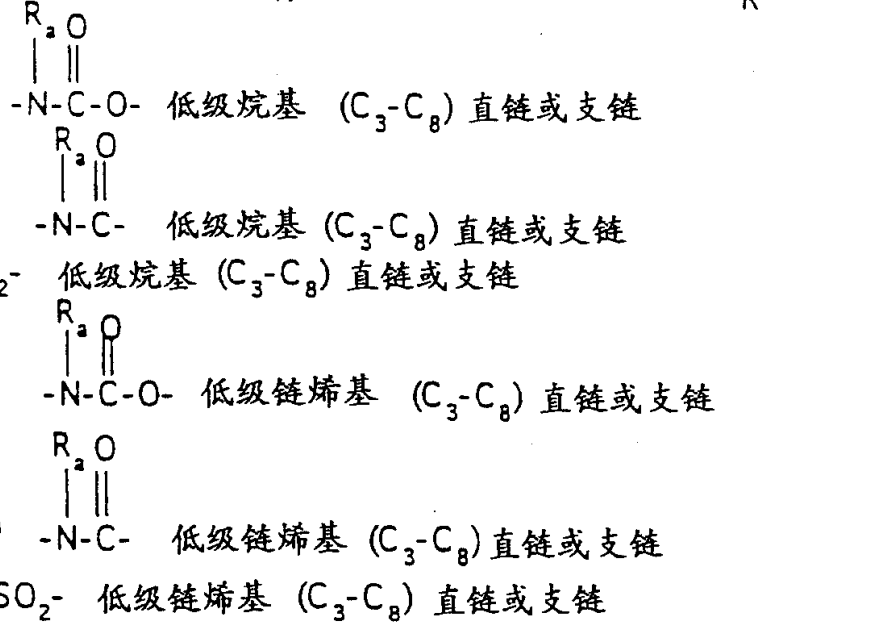
R^6 选自(a)下式基团：



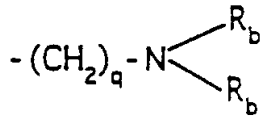
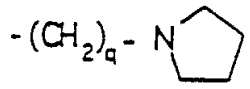


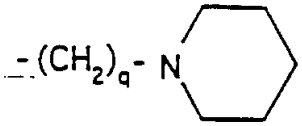
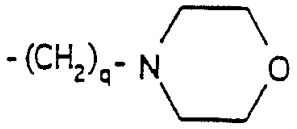






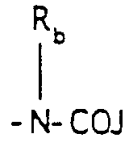
其中环烃基定义为（C_3－C_6）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和Ra独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，


，

，

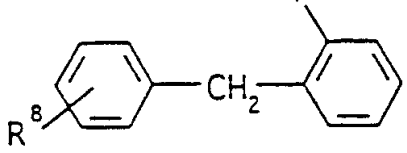
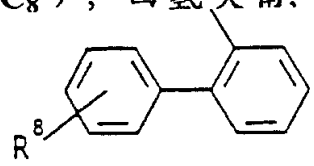

，

，

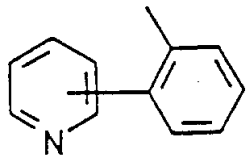
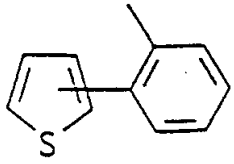
－（CH_2）q－O－低级烷基（C_1－C_3），－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

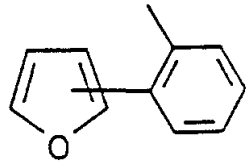
(b)下式基团：



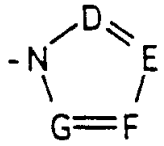
其中J是Ra，支链或非支链低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3－C_8），支链或非支链O－低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链－O－低级链烯基（C_3－C_8），四氢呋喃、四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，


，

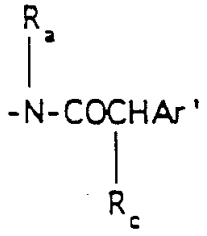
或－CH_2－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：



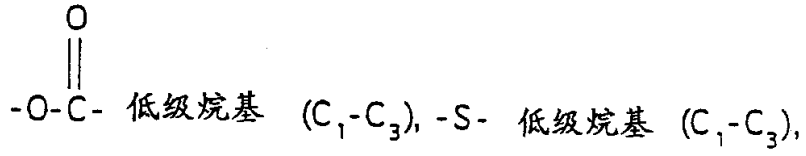
其中D，E，F和G选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，

（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），OH，

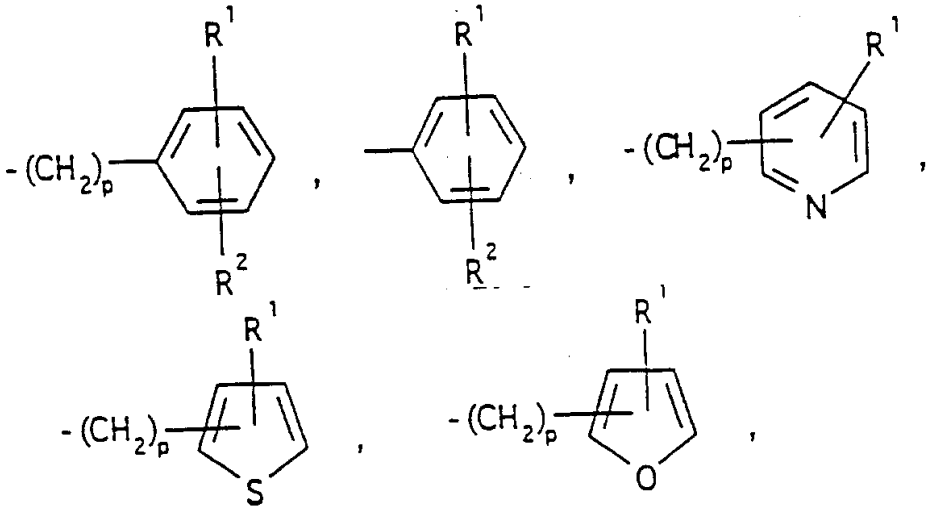




其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

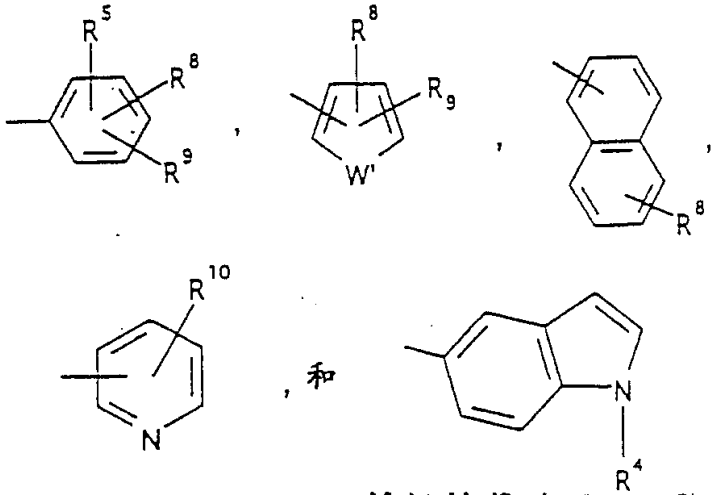
(d)下式基团：- M - Rd

其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH2 ）p - 环烷基（ C_3 - C_6 ），M 是 O，S，NH，NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：



其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：



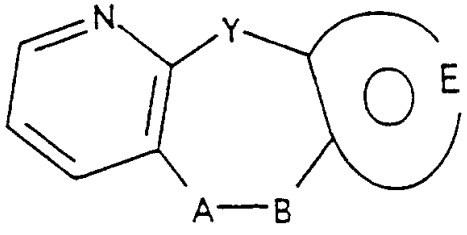
其中 W`选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N（ Rb ）（ CH_2 ）q - N（ Rb ）$_2$。

10、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或 - （ CH_2 ） -， A - B 是基团：



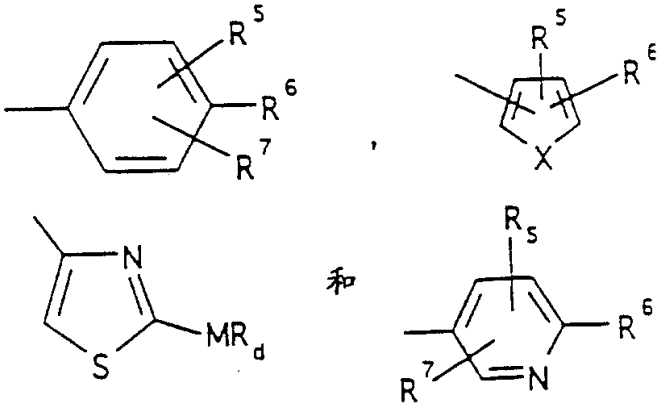
其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时，n 是整数 2；和基团：



代表：（1）任选由 1 - 2 个选自（C_1 - C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1 - C_3）低级烷氧基或（C_1 - C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有 1 - 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；

（2）具有 1 个选自 O，N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（3）具有两个相邻氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与 1 个氧原子或者与 1 个硫原子在一起的 1 个氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 或 6 元杂环是任选由（C_1 - C_3）低级烷基，卤素或（C_1 - C_3）低级烷氧基取代的；

R^3 是 - COAr，其中 Ar 基团选自：



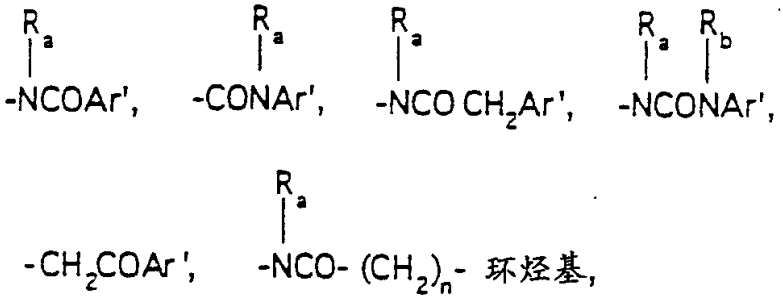
其中 X 选自 O，S，- NH，- NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

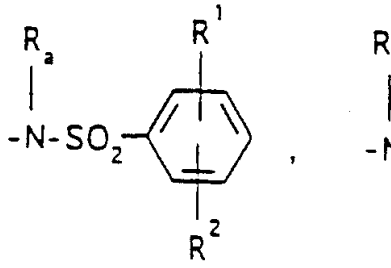
R^4 选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

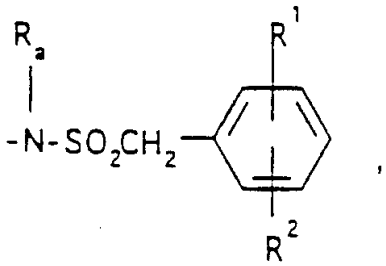
R^1 和 R^2 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

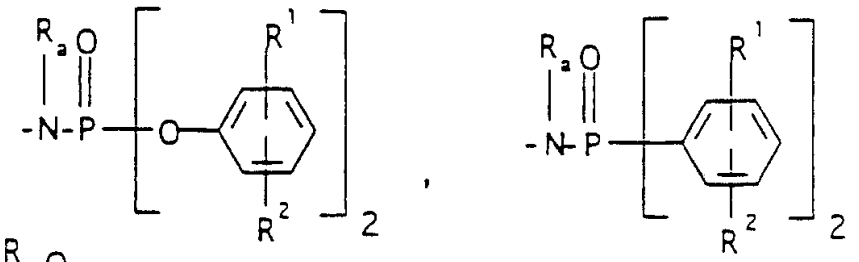
R^5 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

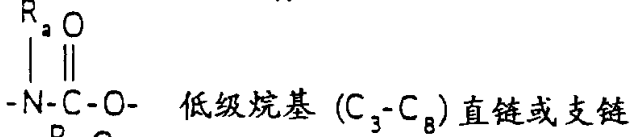
R^6 选自(a)下式基团：

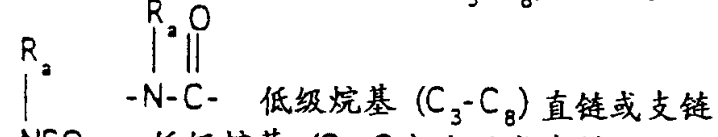


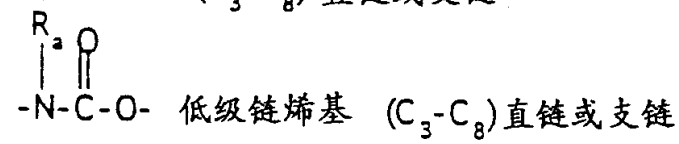


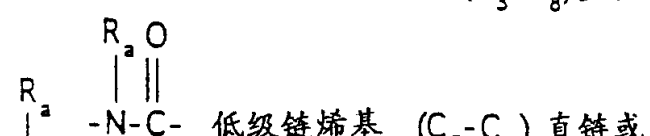




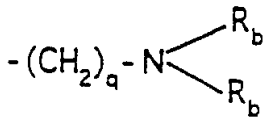
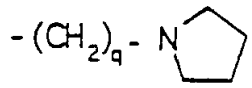


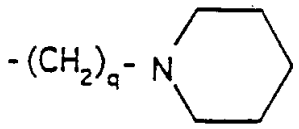
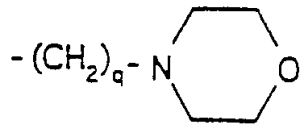






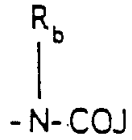
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

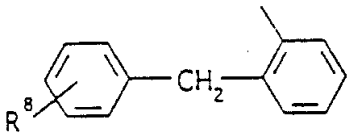
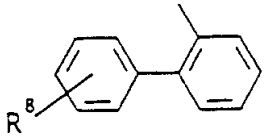

，

，

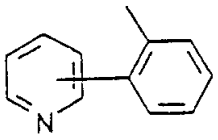
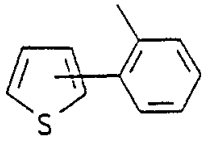
－（CH_2）q－O－低级烷基（C_1－C_3），－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

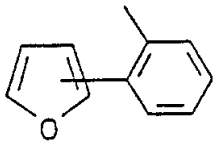
(b)下式基团：



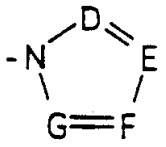
其中J是Ra，支链或非支链低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3－C_8），支链或非支链O－低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链－O－低级链烯基（C_3－C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，


，

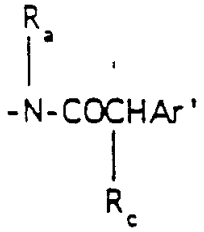
或－CH_2－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：



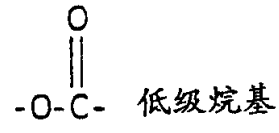
其中D，E，F和G选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（C_1－C_3）低级烷基，羟基，－CO－低级烷基（C_1－C_3），CHO，（C_1－C_3）低级烷氧基，－CO_2－低级烷基（C_1－C_3）取代，和

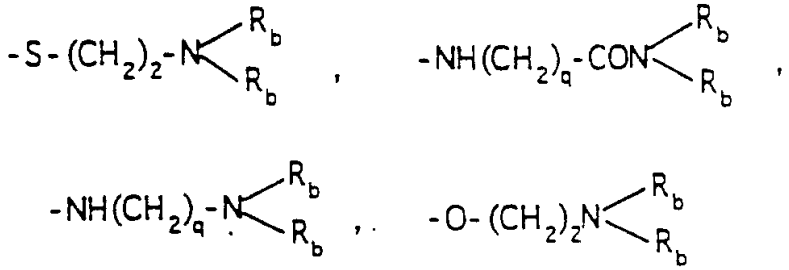
Ra 和Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O -低级烷基（ C_1 - C_3 ），OH，

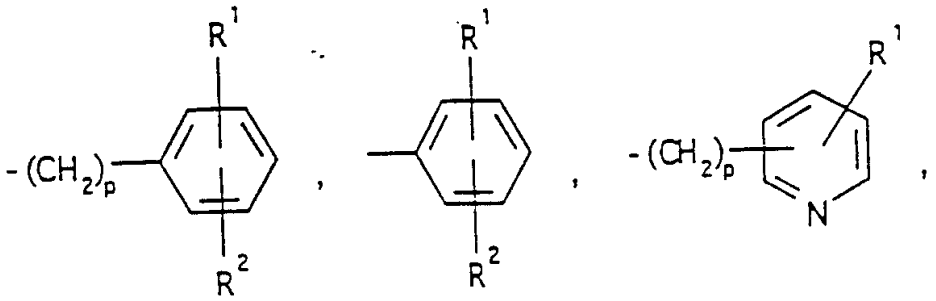


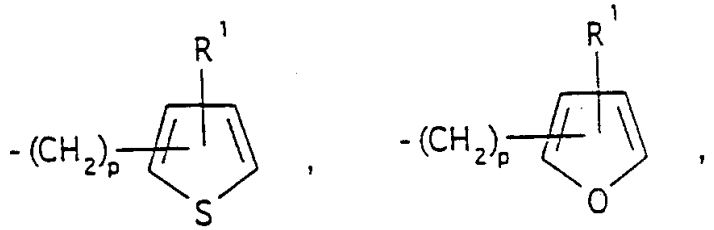


其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

(d)下式基团： - M - Rd

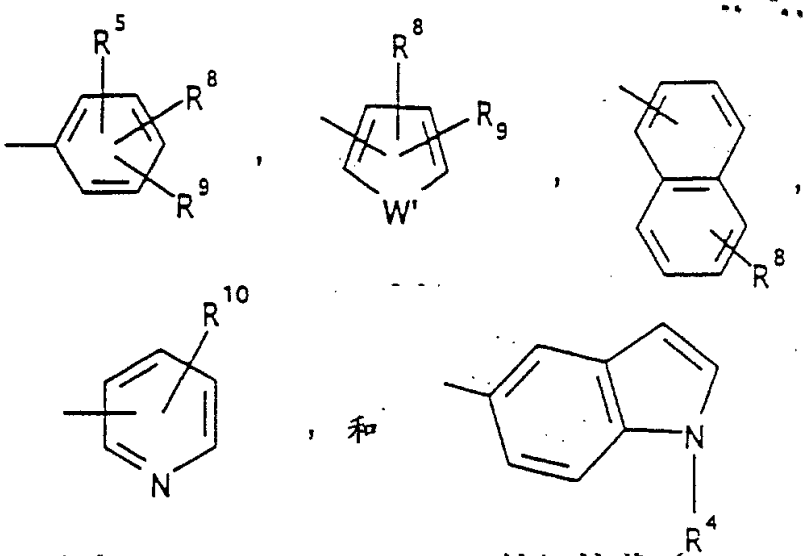
其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH_2 ）p -环烷基（ C_3 - C_6 ），M 是 O，S，NH，NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：





其中 p 是 0 - 4，M 是键或 M 选自 O，S，NH，NCH_3；其中 R^1，R^2和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：



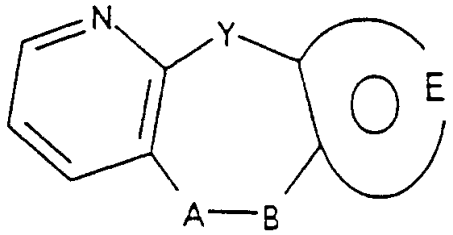
其中 W`选自 O， S， NH， N－低级烷基（ C_1－C_3 ）， NHCO－低级烷基（ C_1－C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1－C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1－C_3 ），卤素， O－低级烷基（ C_1－C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1－C_3 ），－S－低级烷基（ C_1－C_3 ），卤素，－NH－低级烷基（ C_1－C_3 ），－N－[低级烷基（ C_1－C_3 ）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2， O－低级烷基（ C_1－C_3 ）， NHCO－低级烷基（ C_1－C_3 ），－O－CO－低级烷基（ C_1－C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1－C_3 ），－NH－低级烷基（ C_1－C_3 ），－N－[低级烷基（ C_1－C_3 ）]$_2$，－O－低级烷基（ C_1－C_3 ），－N（ Rb ）（ CH_2 ）q－N（ Rb ）$_2$。

11、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或－（ CH_2 ）－， A－B 是基团：

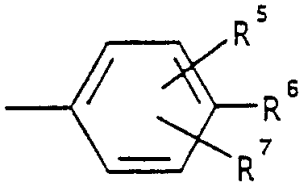
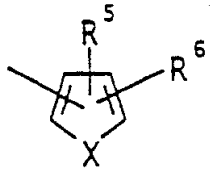
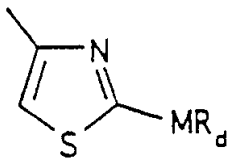
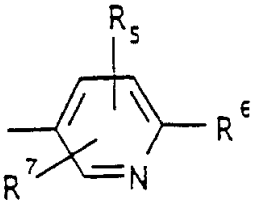


其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时， n 是整数 2；和基团：



代表：任选由 1 - 2 个选自（ C_1 - C_3 ）低级烷基，卤素，氨基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基或（ C_1 - C_3 ）低级烷基氨基取代基取代的含有 1 - 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；

R^3 是 - COAr，其中 Ar 基团选自：


，


和


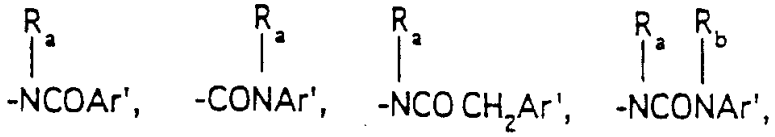
其中 X 选自 O， S， - NH， - NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

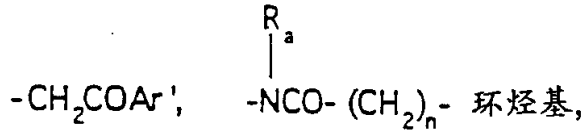
R^4 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），

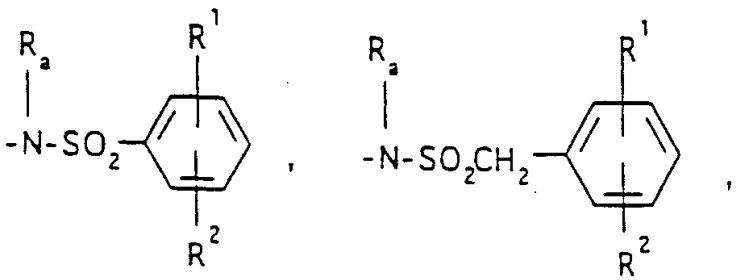
R^1 和 R^2 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基和卤素；

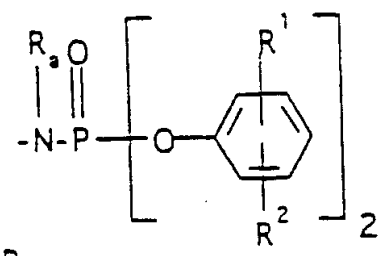
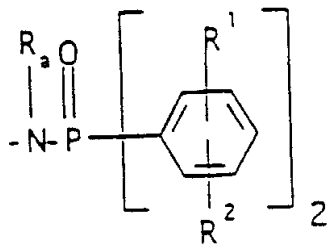
R^5 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基和卤素；

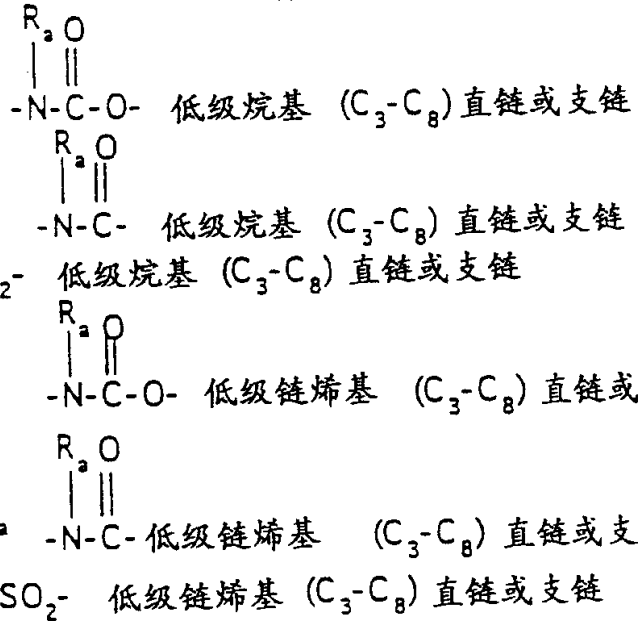
R_6 选自(a)下式基团：



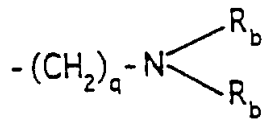
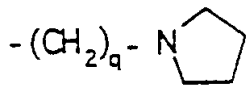


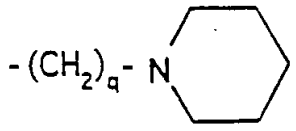
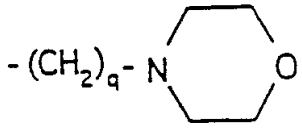



，

，



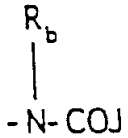
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

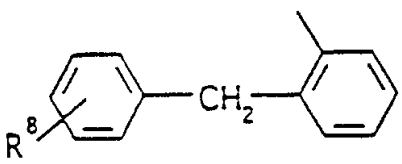
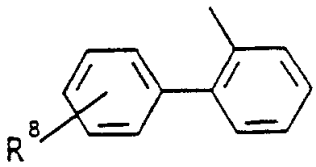
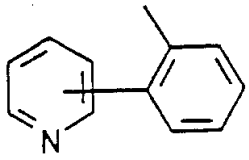
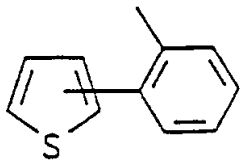
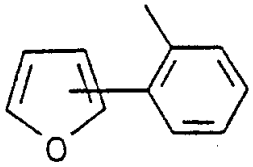

，

，

- （ CH_2 ） q - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

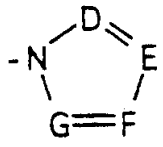
(b)下式基团:



其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（C_3 - C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3 - C_8），支链或非支链 O - 低级烷基（C_3 - C_8），支链或非支链 - O - 低级链烯基（C_3 - C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：

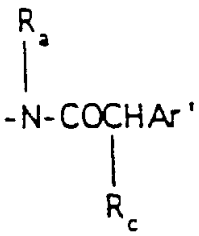

，

，

，

，

，

或 - CH_2 - K`，其中 K`是（C_1 - C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

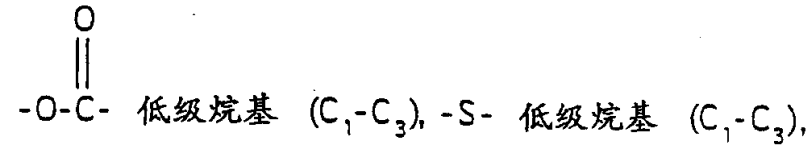


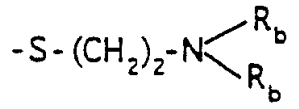
其中 D，E，F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（C_1 - C_3）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），CHO，（C_1 - C_3）低级烷氧基，- CO_2 -（C_1 - C_3）低级烷基取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

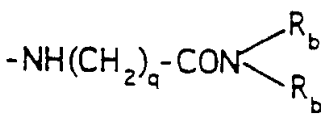
（c）下式基团：

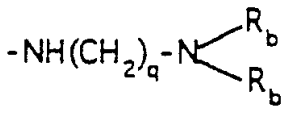


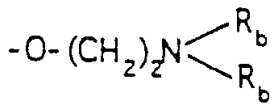
其中 Rc 选自卤素，（C_1 - C_3））低级烷基，- O - 低级烷基（C_1 - C_3），OH，







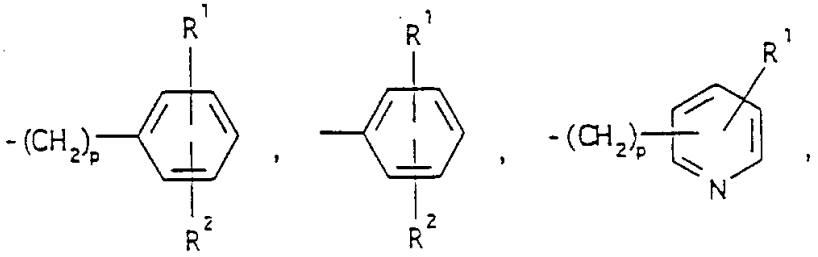


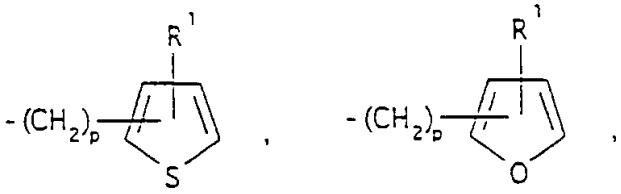


其中 **Ra** 和 **Rb** 如上所定义;

(d)下式基团: **－ M － Rd**

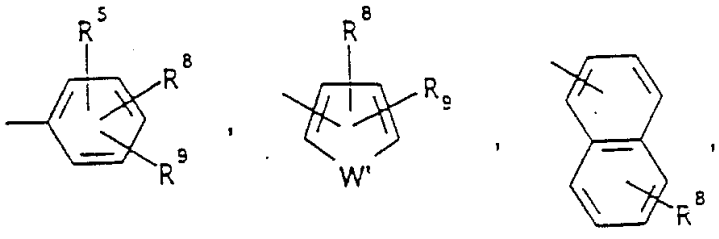
其中 **Rd** 是低级烷基（ C_3 － C_8 ），低级链烯基（ C_3 － C_8 ），－（ CH2 ） p －环烷基（ C_3 － C_6 ）， **M** 是 **O**， **S**， **NH**， NCH_3，和基团 **－ M － Rd**，其中的 **Rd** 选自基团:

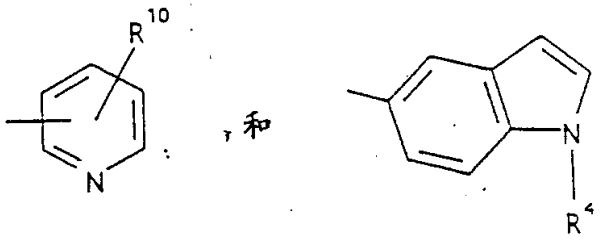




其中 **p** 是 **0 － 4**， **M** 是键或 **M** 选自 **O**， **S**， **NH**， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 **Ra** 如上所定义;

其中 **Ar`**选自下式基团:





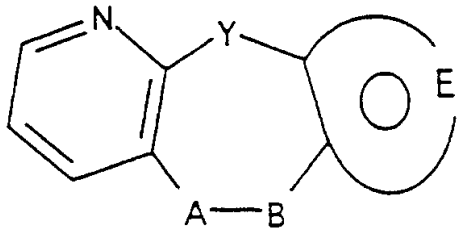
其中 W 选自 O， S， NH， N－低级烷基（ C_1－C_3），NHCO－低级烷基（ C_1－C_3），和 NSO_2 低级烷基（ C_1－C_3）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1－C_3），卤素， O－低级烷基（ C_1－C_3）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1－C_3），－S－低级烷基（ C_1－C_3），卤素，－NH－低级烷基（ C_1－C_3），－N－[低级烷基（ C_1－C_3）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2， O－低级烷基（ C_1－C_3），NHCO－低级烷基（ C_1－C_3），－O－CO－低级烷基（ C_1－C_3），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1－C_3），－NH－低级烷基（ C_1－C_3），－N－[低级烷基（ C_1－C_3）]$_2$，－O－低级烷基（ C_1－C_3），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$。

12、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或－（CH_2）－， A－B 是基团：

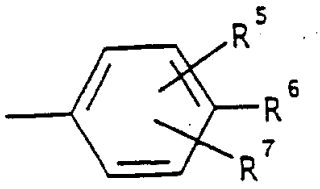
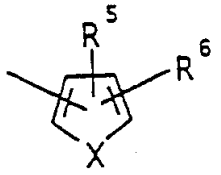


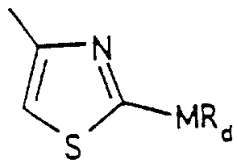
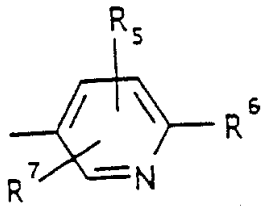
其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时， n 是整数 2；和基团：



代表：具有 1 个选自 O， N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 元杂环是任选由（ C_1－C_3）低级烷基，卤素或（ C_1－C_3）低级烷氧基取代的；

R^3 是－COAr，其中 Ar 基团选自：


和


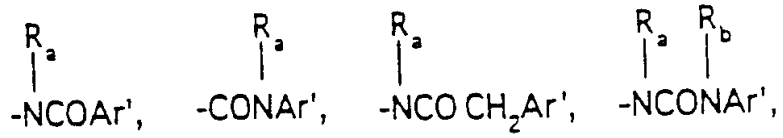
其中X选自O，S，－NH，－NCH_3和－$NCOCH_3$；

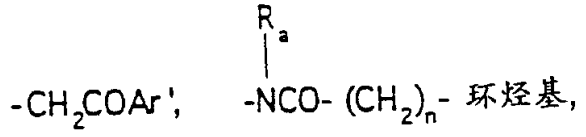
R^4选自氢，低级烷基（C_1－C_3），－CO－低级烷基（C_1－C_3），

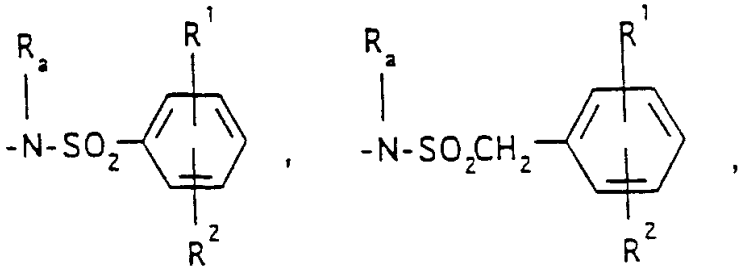
R^1和R^2选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

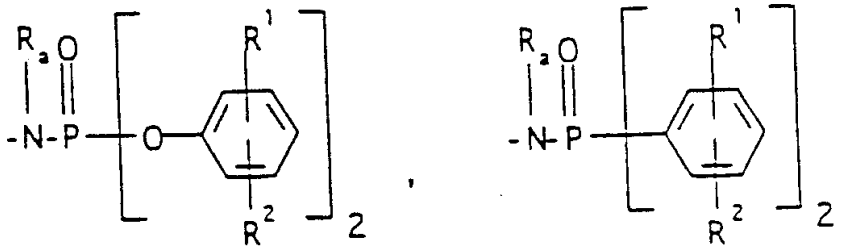
R^5选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

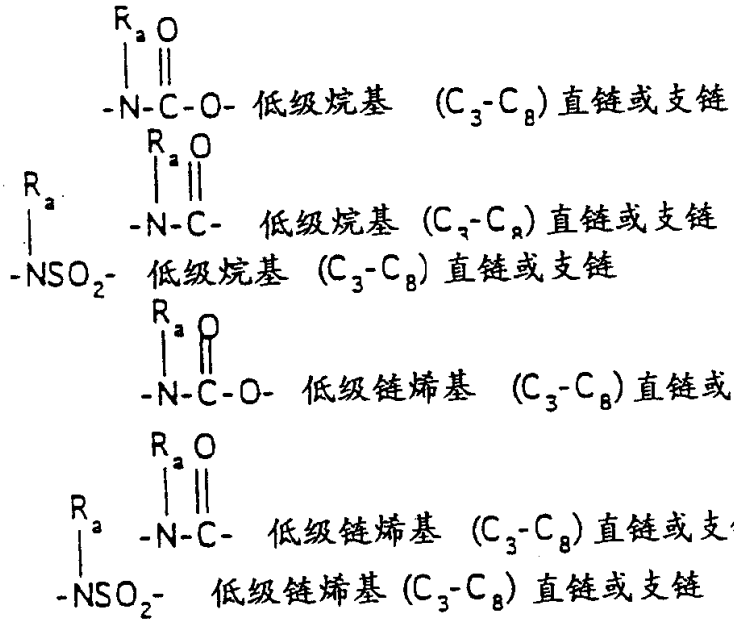
R^6选自(a)下式基团：



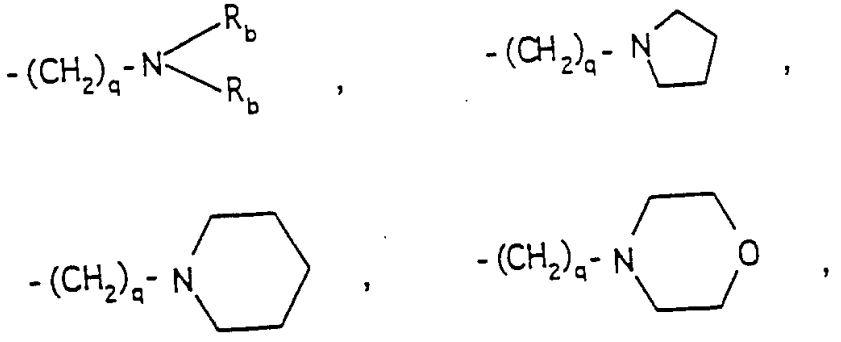






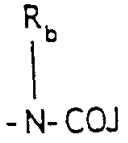


其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 **Ra** 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，



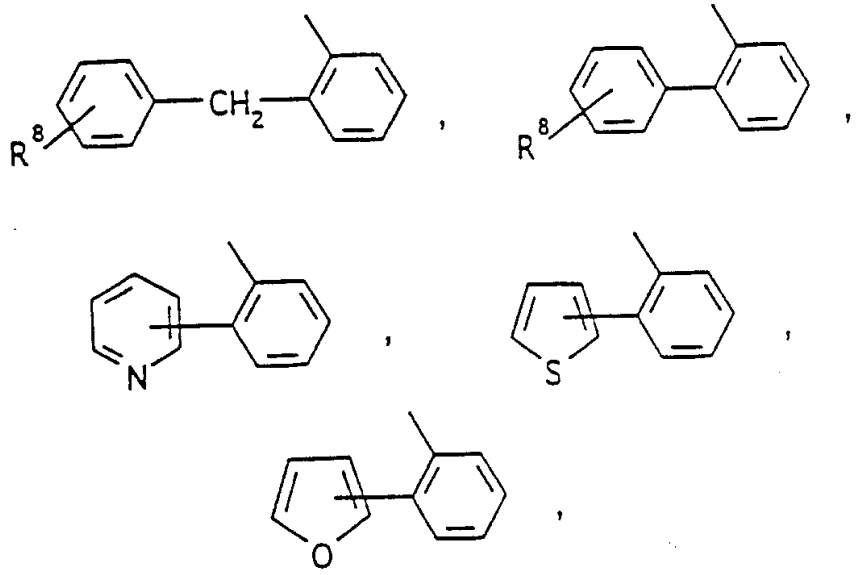
- （ CH_2 ） q - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

(b)下式基团:

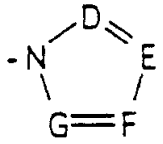


其中 J 是 Ra， 支链或非支链低级烷基（ C_3 - C_8 ）， 支链或非支链低级链烯基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 O - 低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 - O - 低级链烯基（ C_3 - C_8 ）， 四氢呋喃， 四氢噻吩，

和基团:

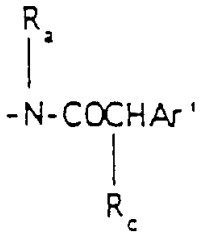


或 - CH_2 - K`，其中 K`是（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团:

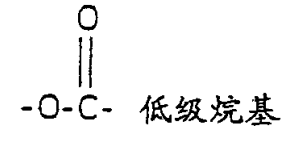


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基， - CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义;

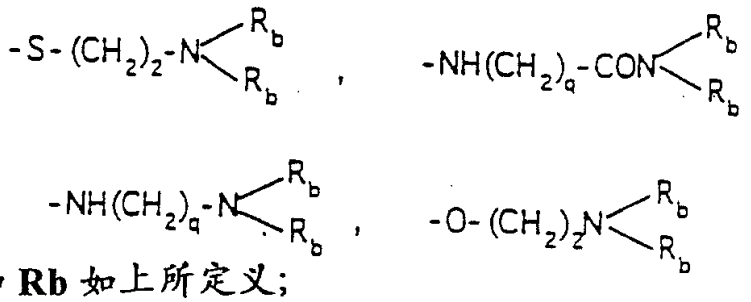
（ c ）下式基团:



其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， OH，



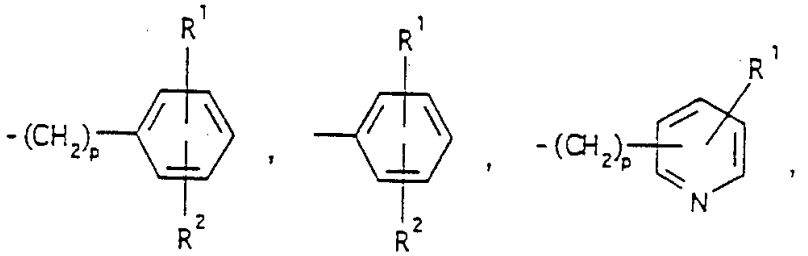
低级烷基 (C_1-C_3), -S- 低级烷基 (C_1-C_3),

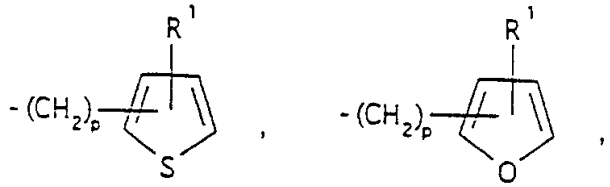


其中 Ra 和 Rb 如上所定义;

(d)下式基团: - M - Rd

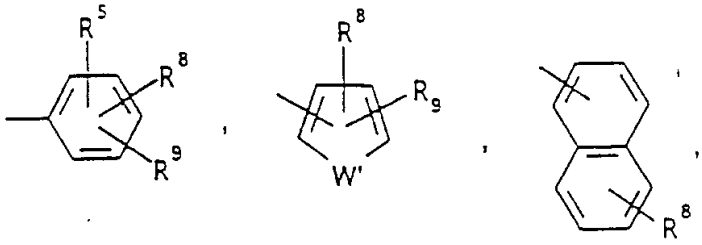
其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH_2 ）p - 环烷基（ C_3 - C_6 ）， M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团:

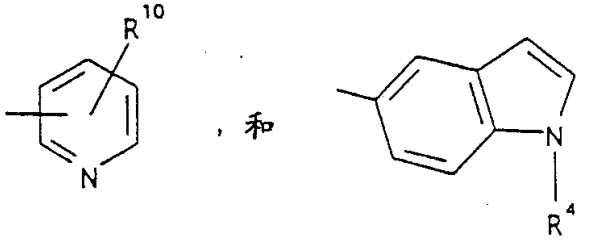




其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义;

其中 Ar`选自下式基团:





和

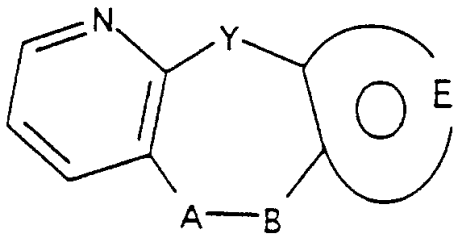
其中W`选自O，S，NH，N－低级烷基（C_1－C_3），NHCO－低级烷基（C_1－C_3），和NSO_2低级烷基（C_1－C_3）；

R^7选自氢，低级烷基（C_1－C_3），卤素，O－低级烷基（C_1－C_3）和CF_3；

R^8和R^9独立地选自氢，低级烷基（C_1－C_3），－S－低级烷基（C_1－C_3），卤素，－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2，O－低级烷基（C_1－C_3），NHCO－低级烷基（C_1－C_3），－O－CO－低级烷基（C_1－C_3），和CF_3；和

R^{10}选自氢，卤素，低级烷基（C_1－C_3），－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－O－低级烷基（C_1－C_3），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$。

13、选自下式的化合物或其药用盐：



其中：Y是键或－（CH_2）－，A－B是基团：

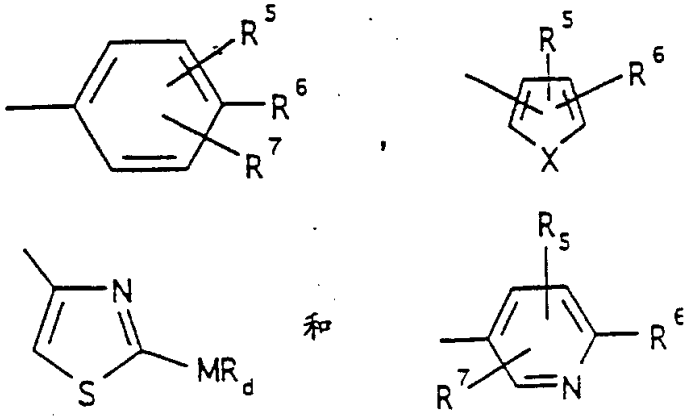


其中n是整数1或2，条件为当Y是键时，n是整数2；和基团：



代表：具有两个相邻氮原子的5元芳（未饱和）杂环；其中的5元杂环是任选由（C_1－C_3）低级烷基，卤素或（C_1－C_3）低级烷氧基取代的；

R_3是－ COAr，其中 Ar 基团选自：



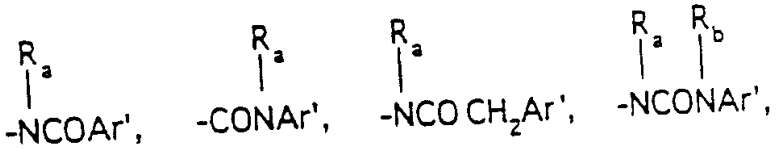
其中 X 选自 O， S，－ NH，－ NCH_3和－ $NCOCH_3$；

R^4选自氢，低级烷基（ C_1－ C_3），－ CO －低级烷基（ C_1－ C_3），

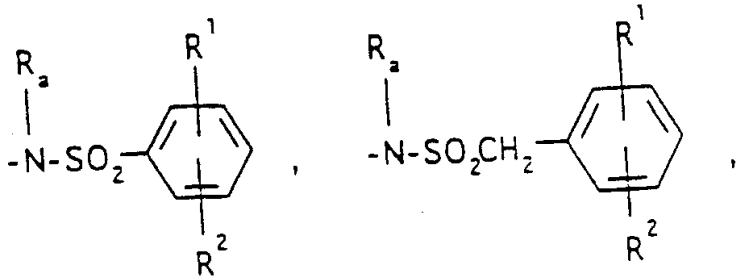
R^1和 R^2选自氢，（ C_1－ C_3）低级烷基，（ C_1－ C_3）低级烷氧基和卤素；

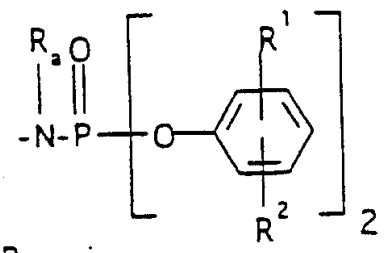
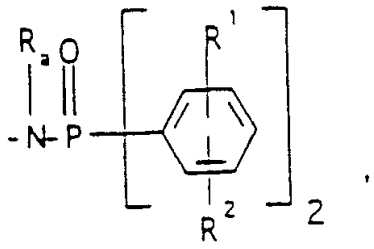
R^5选自氢，（ C_1－ C_3）低级烷基，（ C_1－ C_3）低级烷氧基和卤素；

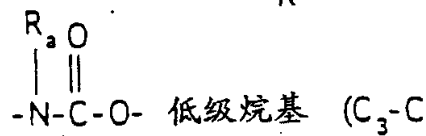
R^6选自(a)下式基团：

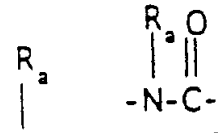




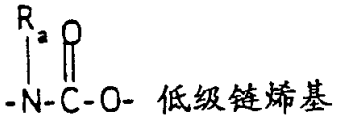


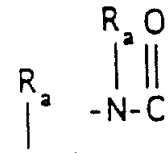



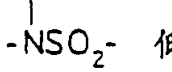

低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链


低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链

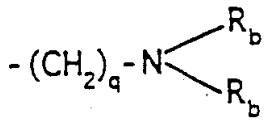
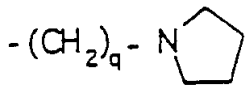
低级烷基 (C_3-C_8) 直链或支链

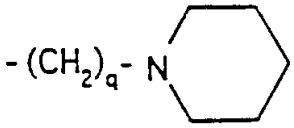
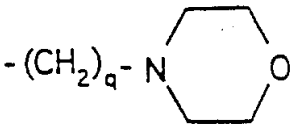

低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链


低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链


低级链烯基 (C_3-C_8) 直链或支链

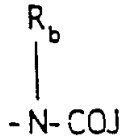
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 **Ra** 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

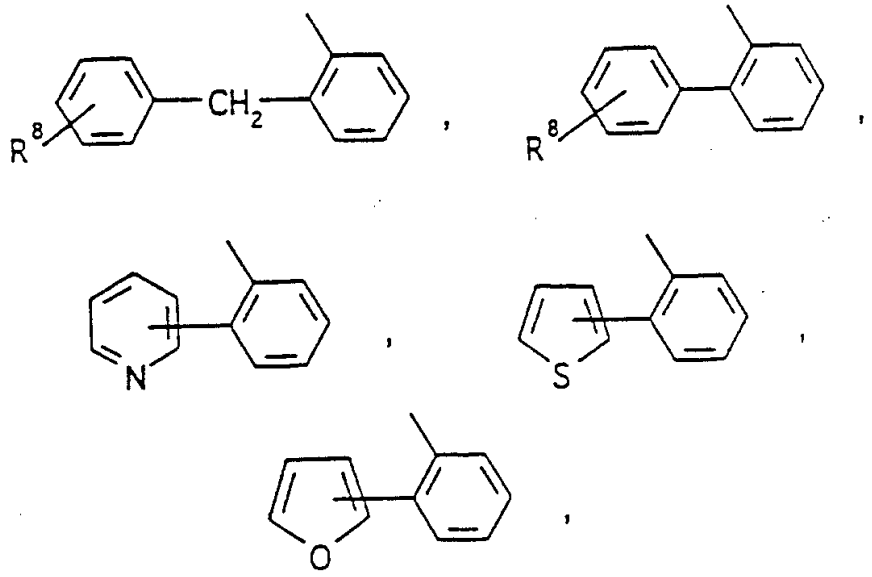

，

，

- （ CH_2 ） q - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

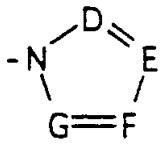
(b)下式基团:



其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链低级链烯基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 O - 低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 - O - 低级链烯基（ C_3 - C_8 ），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：

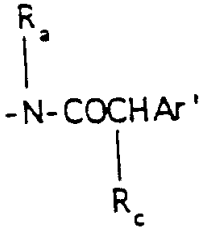


或 - CH_2 - K`，其中 K`是（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：



其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

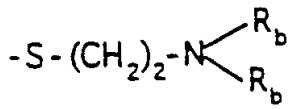
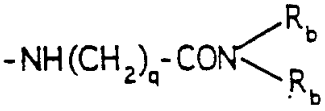
（ c ）下式基团：

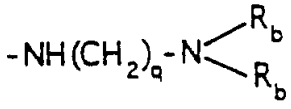
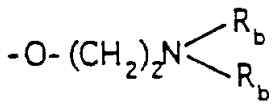


其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），OH，

00.04.14


低级烷基 (C_1-C_3), -S- 低级烷基 (C_1-C_3),

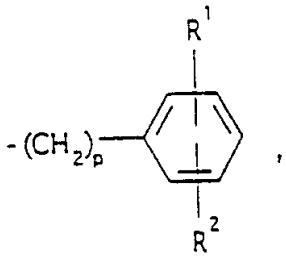
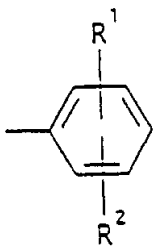
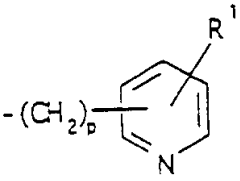

,

,

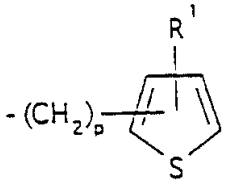
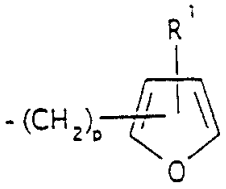

,


其中 Ra 和 Rb 如上所定义;

(d)下式基团: - M - Rd

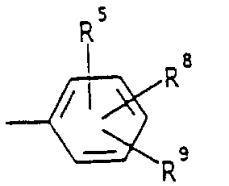
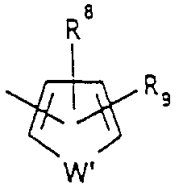
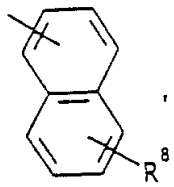
其中 Rd 是低级烷基（ C_3 - C_8 ），低级链烯基（ C_3 - C_8 ），-（ CH2 ）p - 环烷基（ C_3 - C_6 ）， M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团:

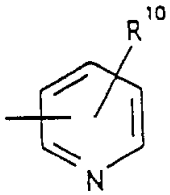
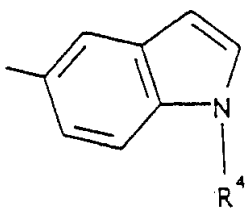

,

,

,


,

,

其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义;

其中 Ar`选自下式基团:


,

,

,


,和


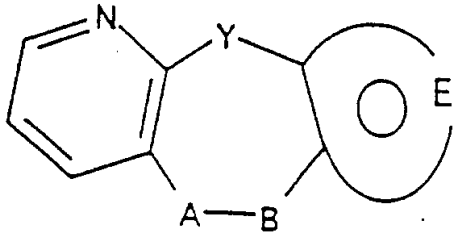
其中 W 选自 O， S， NH，N－低级烷基（C_1－C_3），NHCO－低级烷基（C_1－C_3），和 NSO_2 低级烷基（C_1－C_3）；

R^7 选自氢，低级烷基（C_1－C_3），卤素，O－低级烷基（C_1－C_3）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（C_1－C_3），－S－低级烷基（C_1－C_3），卤素，－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2，O－低级烷基（C_1－C_3），NHCO－低级烷基（C_1－C_3），－O－CO－低级烷基（C_1－C_3），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（C_1－C_3），－NH－低级烷基（C_1－C_3），－N－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$，－O－低级烷基（C_1－C_3），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$。

14、选自下式的化合物或其药用盐：



其中：Y 是键或－（CH_2）－，A－B 是基团：

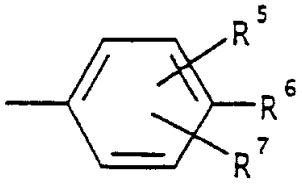
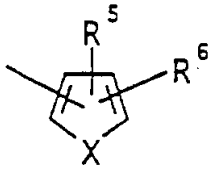


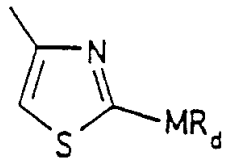
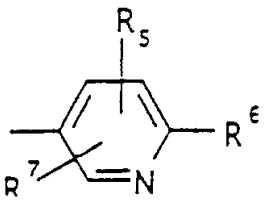
其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时，n 是整数 2；和基团：



代表：具有或者与 1 个氧原子或者与 1 个硫原子在一起的 1 个氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 元杂环是任选由（C_1－C_3）低级烷基，卤素或（C_1－C_3）低级烷氧基取代的；

R^3 是－COAr，其中 Ar 基团选自：


和


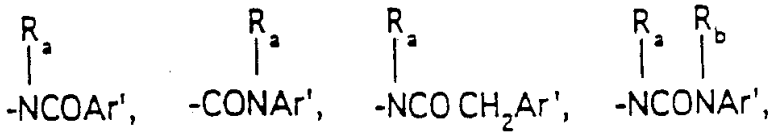
其中X选自O， S，－NH，－NCH_3和－$NCOCH_3$；

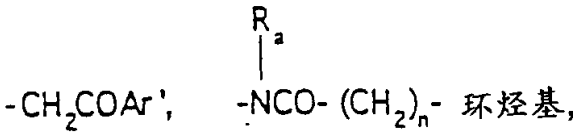
R^4选自氢，低级烷基（C_1－C_3），－CO－低级烷基（C_1－C_3），

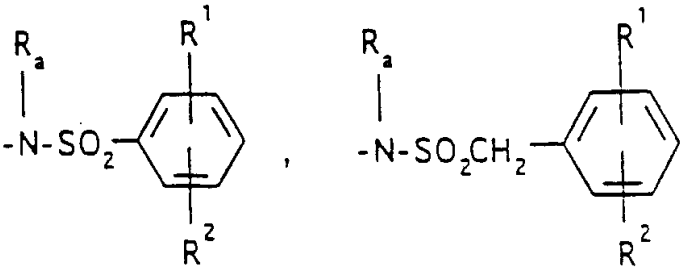
R^1和R^2选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

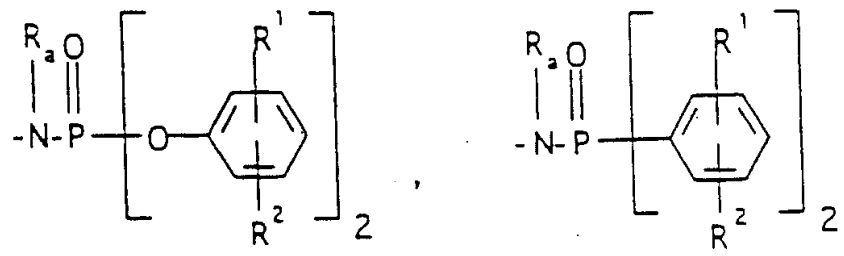
R^5选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

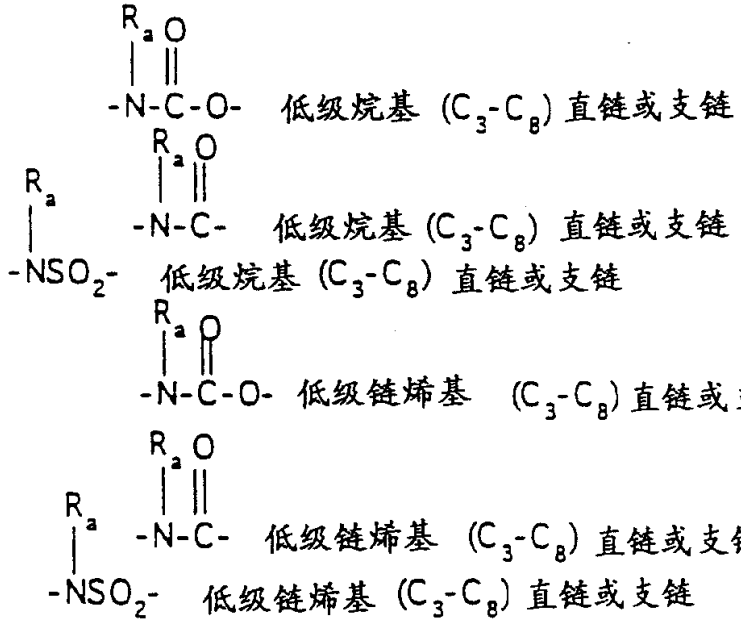
R^6选自(a)下式基团：



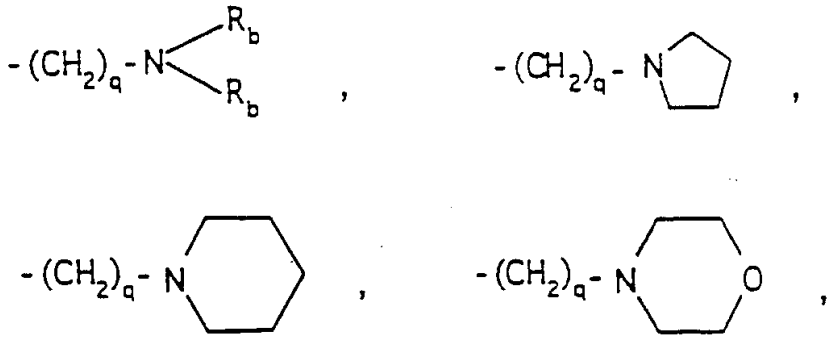






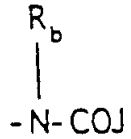


其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

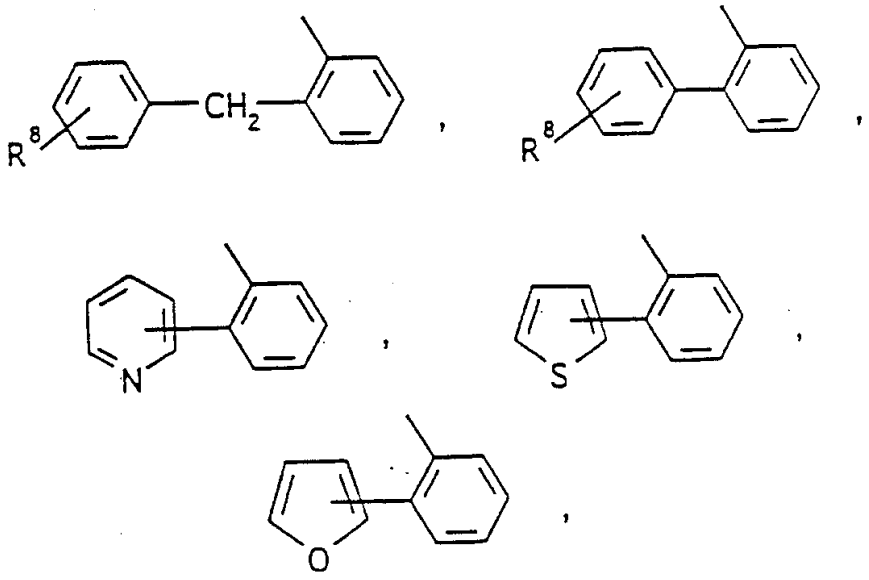


- （ CH_2 ） q - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

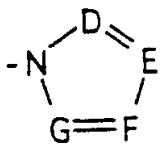
(b)下式基团:



其中 J 是 Ra，支链或非支链低级烷基（C_3 - C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3 - C_8），支链或非支链 O - 低级烷基（C_3 - C_8），支链或非支链 - O - 低级链烯基（C_3 - C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：

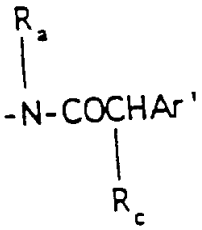


或 - CH_2 - K`，其中 K`是（C_1 - C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：



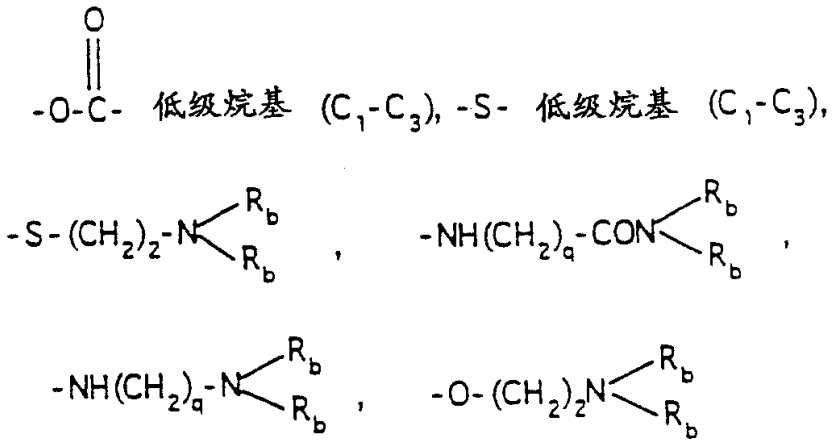
其中 D，E，F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（C_1 - C_3）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），CHO，（C_1 - C_3）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（C_1 - C_3）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（c）下式基团：



其中 Rc 选自卤素，（C_1 - C_3）低级烷基，- O - 低级烷基（C_1

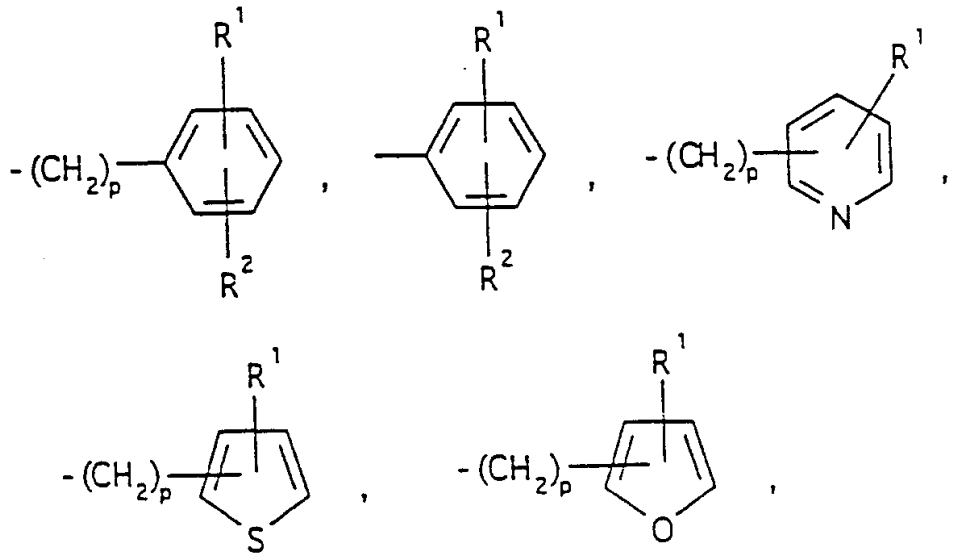
－ C_3），OH，



其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

(d)下式基团：－ M － Rd

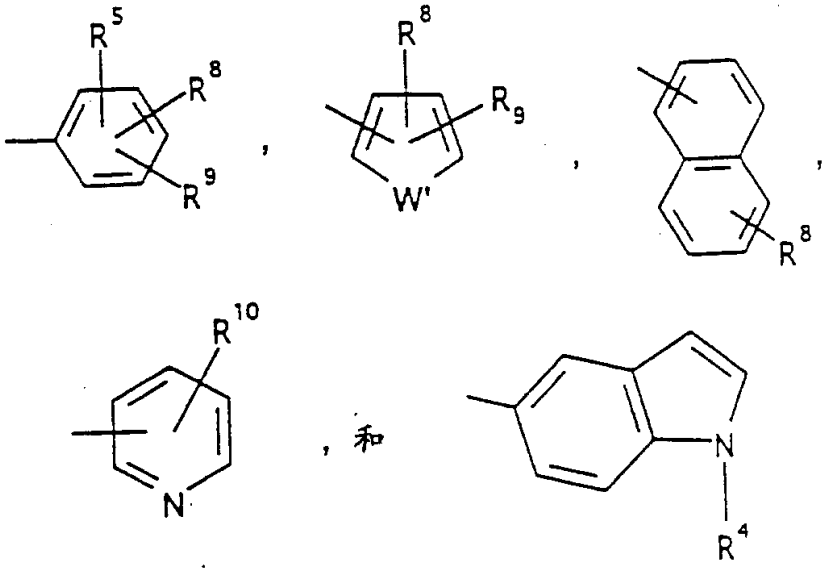
其中 Rd 是低级烷基（ C_3 － C_8），低级链烯基（ C_3 － C_8），－（ CH_2 ）p－环烷基（ C_3 － C_6），M 是 O，S，NH，NCH_3，和基团－ M － Rd，其中的 Rd 选自基团：



其中 p 是 0 － 4，M 是键或 M 选自 O，S，NH，NCH_3；其中 R^1，R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：

00.04.14



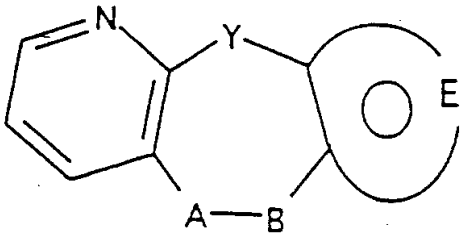
其中 W'选自 O， S， NH， N－低级烷基（ C_1－C_3 ）， NHCO－低级烷基（ C_1－C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1－C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1－C_3 ），卤素， O－低级烷基（ C_1－C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1－C_3 ）， －S－低级烷基（ C_1－C_3 ），卤素， －NH－低级烷基（ C_1－C_3 ）， －N－[低级烷基（ C_1－C_3 ）]$_2$，－OCF_3，－OH，－CN，－S－CF_3，－NO_2，－NH_2， O－低级烷基（ C_1－C_3 ）， NHCO－低级烷基（ C_1－C_3 ），－O－CO－低级烷基（ C_1－C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1－C_3 ），－NH－低级烷基（ C_1－C_3 ），－N－[低级烷基（ C_1－C_3 ）]$_2$，－O－低级烷基（ C_1－C_3 ），－N（Rb）（CH_2）q－N（Rb）$_2$。

15、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键， A－B 是基团：



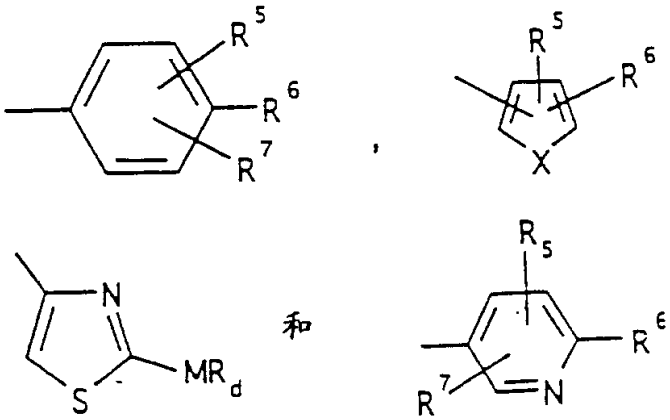
其中 n 是整数 2；和基团：



代表：（1）任选由 1 - 2 个选自（C_1 - C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1 - C_3）低级烷氧基或（C_1 - C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有 1 - 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；

（2）具有 1 个选自 O，N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（3）具有两个相邻氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与 1 个氧原子或者与 1 个硫原子在一起的 1 个氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 或 6 元杂环是任选由（C_1 - C_3）低级烷基，卤素或（C_1 - C_3）低级烷氧基取代的；

R^3 是 - COAr，其中 Ar 基团选自：



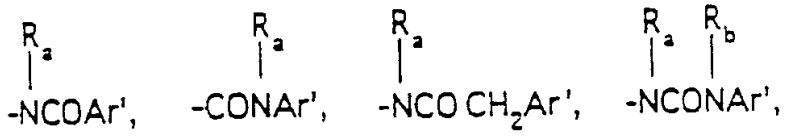
其中 X 选自 O，S，- NH，- NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

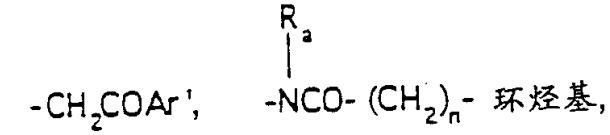
R^4 选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

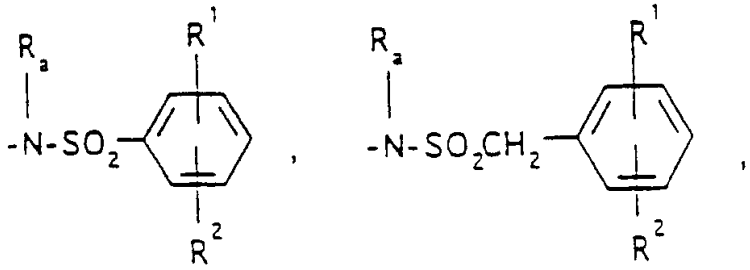
R^1 和 R^2 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷氧基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

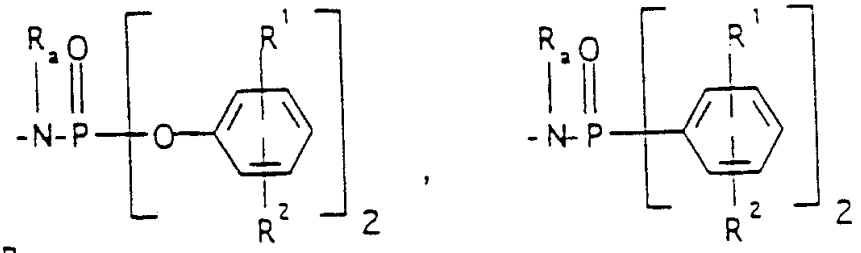
R^5选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素；

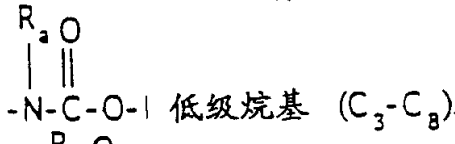
R^6选自(a)下式基团：

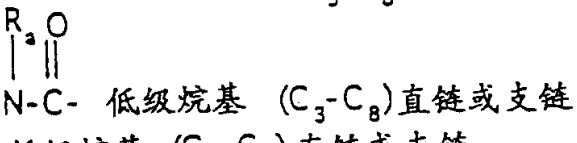


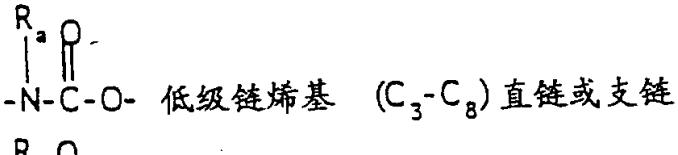


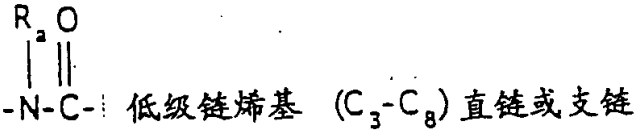


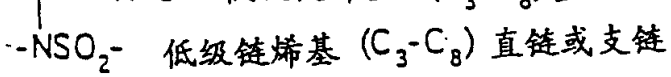




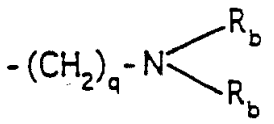
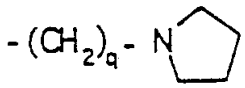


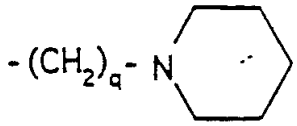
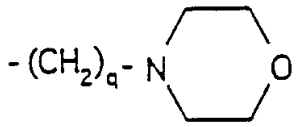






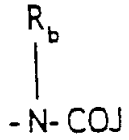
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和 Ra 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，


，

，

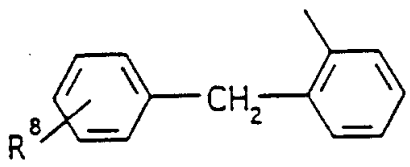
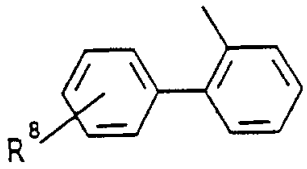

，

，

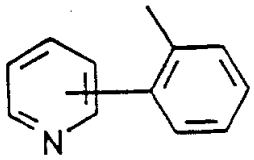
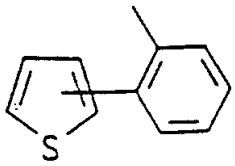
- （ CH_2 ） q - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - CH_2CH_2OH， q 是 1， 2 或 3， Rb 独立地选自氢， - CH_3 或 - C_2H_5，

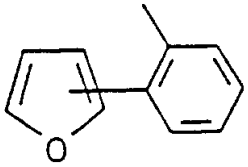
(b)下式基团：



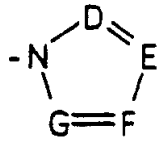
其中 J 是 Ra， 支链或非支链低级烷基（ C_3 - C_8 ）， 支链或非支链低级链烯基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 O - 低级烷基（ C_3 - C_8 ），支链或非支链 - O - 低级链烯基（ C_3 - C_8 ）， 四氢呋喃， 四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，

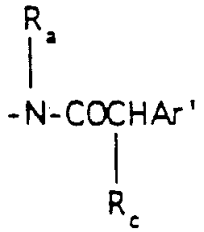

，

或 - CH2 - K`，其中 K`是（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃， 四氢噻吩或杂环基团：

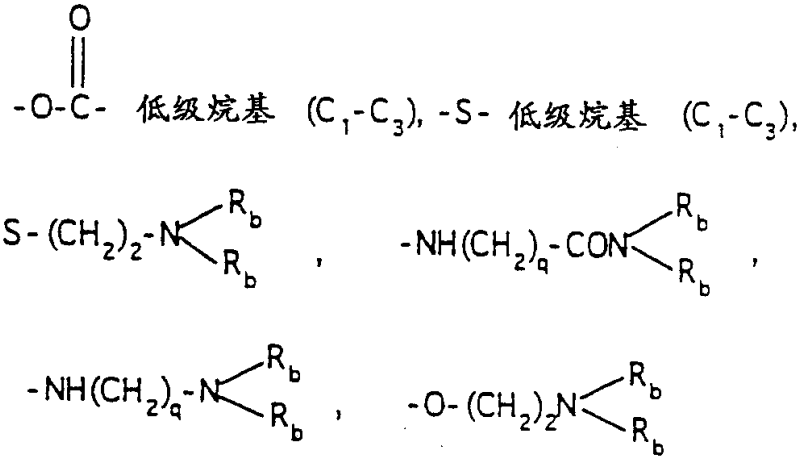


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， CHO，（ C_1 - C_3 ）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）取代，和 Ra 和 Rb 如上所定义；

（ c ）下式基团：



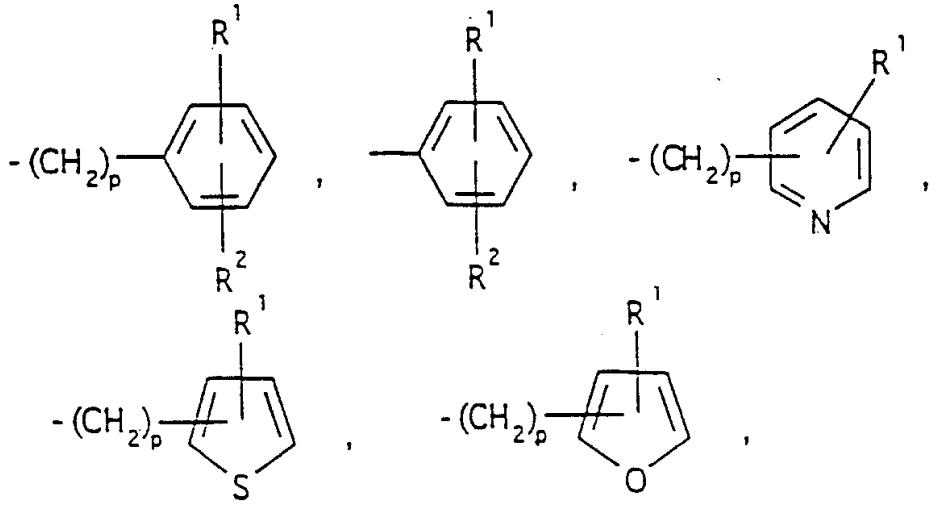
其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， OH，



其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

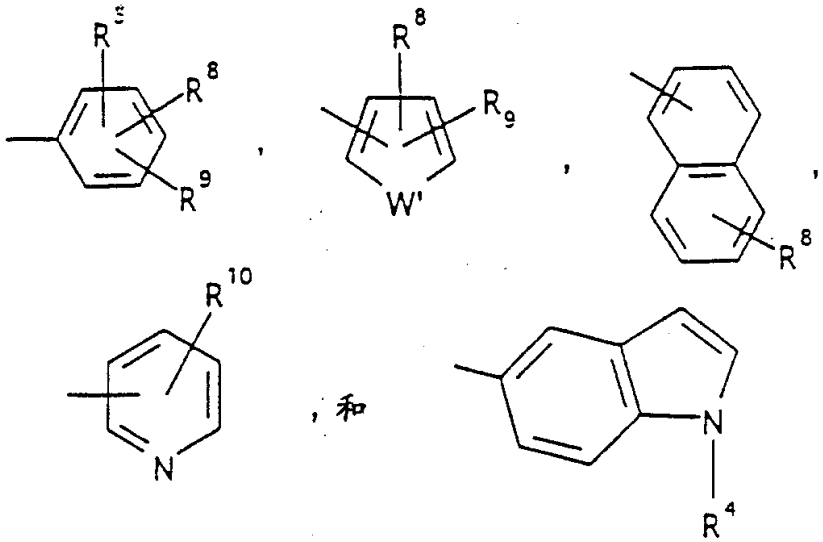
(d)下式基团： - M - Rd

其中 Rd 是（ C_3 - C_8 ）低级烷基，（ C_3 - C_8 ）低级链烯基，-（ CH2 ）p -（ C_3 - C_6 ）环烷基， M 是 O， S， NH， NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：



其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：



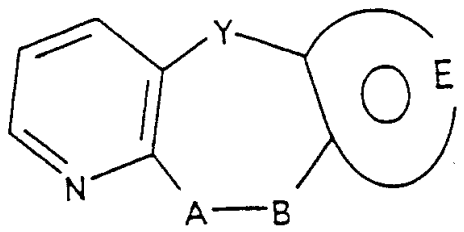
其中 W`选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

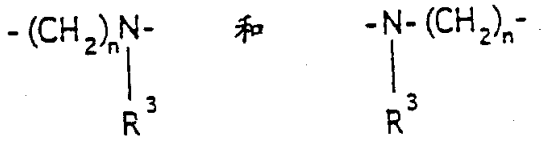
R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 - C_3 ），- NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- N（ Rb ）（ CH_2 ）q - N（ Rb ）$_2$。

16、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或 -（ CH_2 ）-， A - B 是基团：



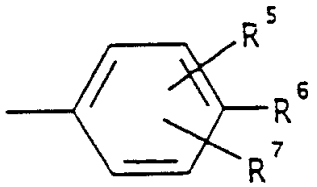
其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时，n 是整数 2；和基团：



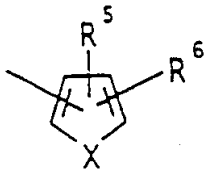
代表：（1）任选由 1 - 2 个选自（C_1 - C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1 - C_3）低级烷氧基或（C_1 - C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有 1 - 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；

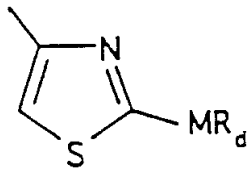
（2）具有 1 个选自 O，N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（3）具有两个相邻氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与 1 个氧原子或者与 1 个硫原子在一起的 1 个氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 或 6 元杂环是任选由（C_1 - C_3）低级烷基，卤素或（C_1 - C_3）低级烷氧基取代的；

R^3 是 - COAr，其中 Ar 基团选自：

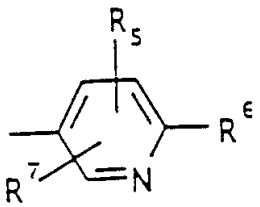


，





和



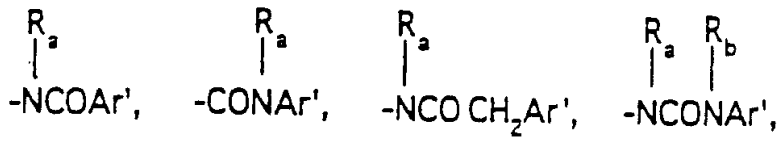
其中 X 选自 O，S，- NH，- NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

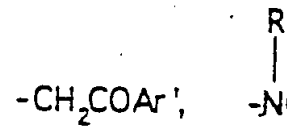
R^4 选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

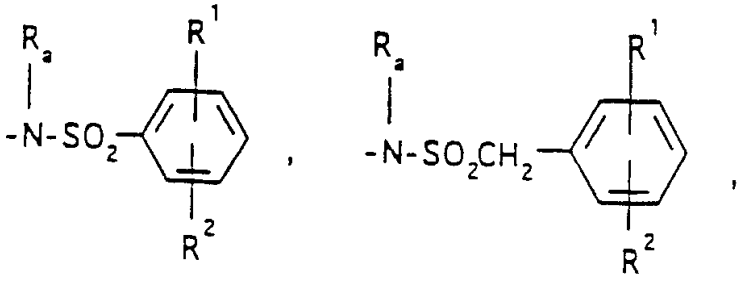
R^1 和 R^2 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

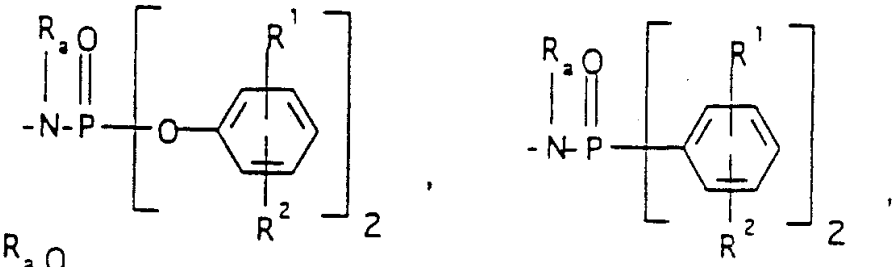
R^5 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

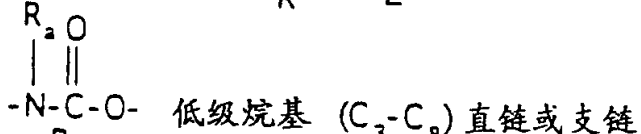
R^6选自(a)下式基团:

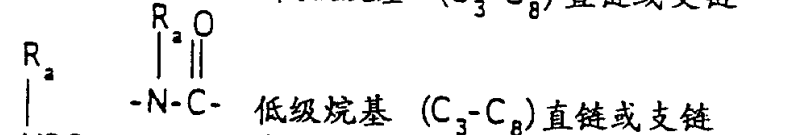


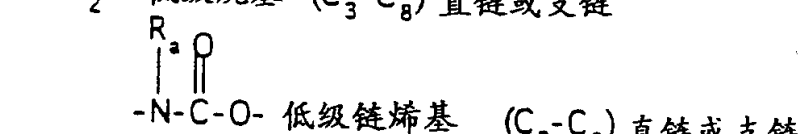


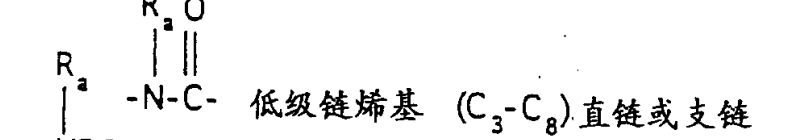


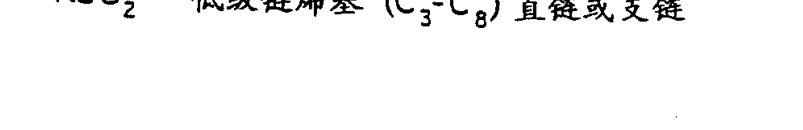




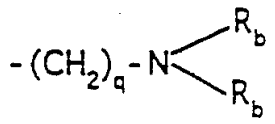
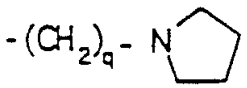


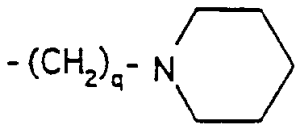
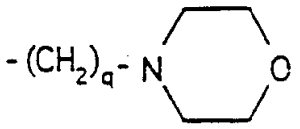






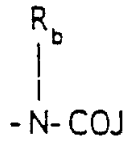
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和Ra独立地选自氢，- CH_3或- C_2H_5，


，

，

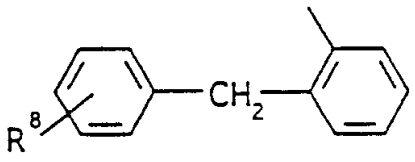
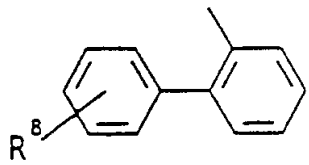

，

，

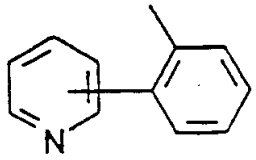
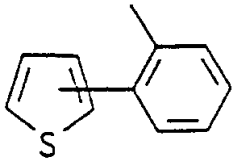
－（CH_2）q－O－低级烷基（C_1－C_3），－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

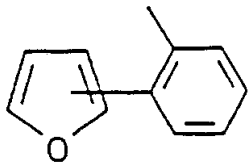
(b)下式基团：



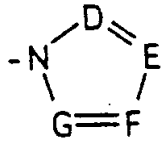
其中J是Ra，支链或非支链低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3－C_8），支链或非支链O－低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链－O－低级链烯基（C_3－C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，

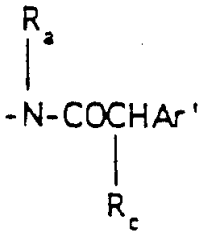

，

或－CH_2－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

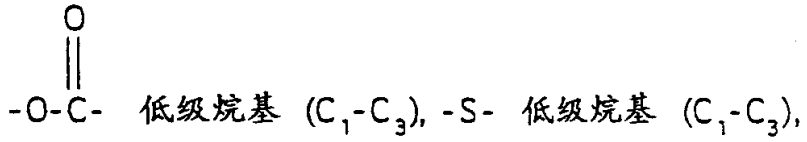


其中 D， E， F 和 G 选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，（C_1 - C_3）低级烷基，羟基，- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），CHO，（C_1 - C_3）低级烷氧基，- CO_2 - 低级烷基（C_1 - C_3），和 Ra 和 Rb 如上所定义；

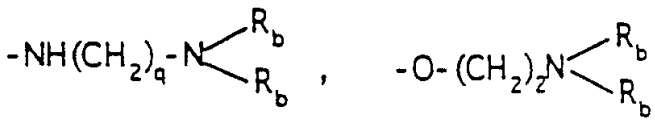
（c）下式基团：



其中 Rc 选自卤素，（C_1 - C_3）低级烷基，- O - 低级烷基（C_1 - C_3），OH，



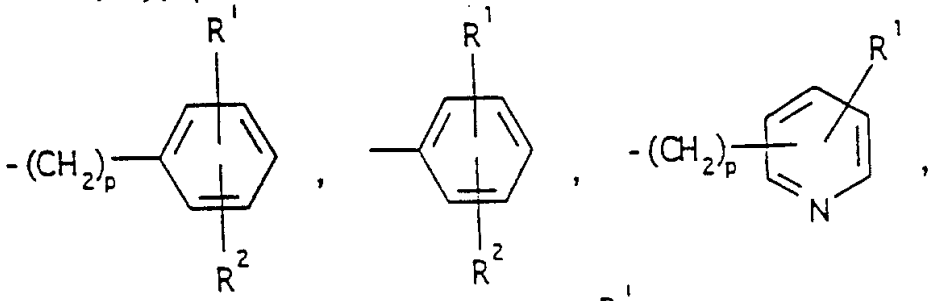


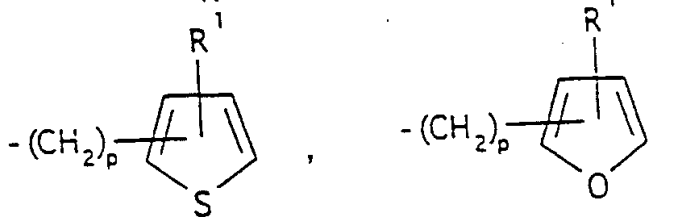


其中 Ra 和 Rb 如上所定义；

(d)下式基团：- M - Rd

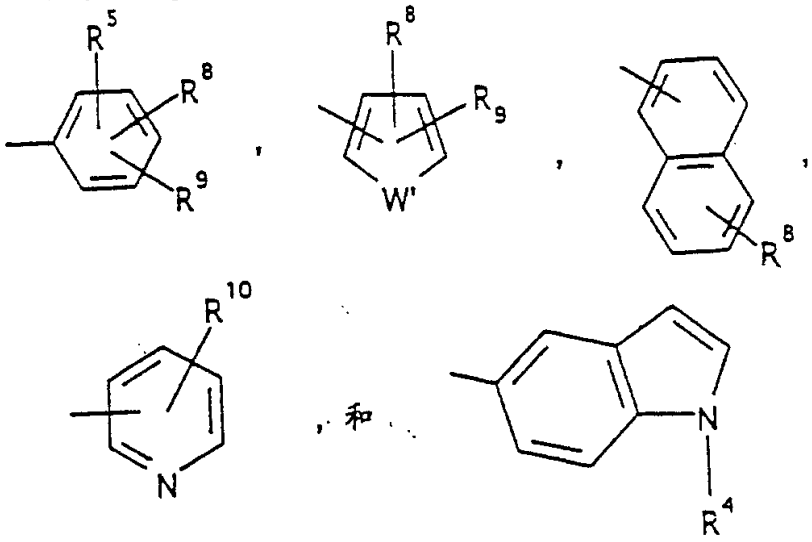
其中 Rd 是低级烷基（C_3 - C_8），低级链烯基（C_3 - C_8），-（CH_2）p - 环烷基（C_3 - C_6），M 是 O，S，NH，NCH_3，和基团 - M - Rd，其中的 Rd 选自基团：





其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar` 选自下式基团：



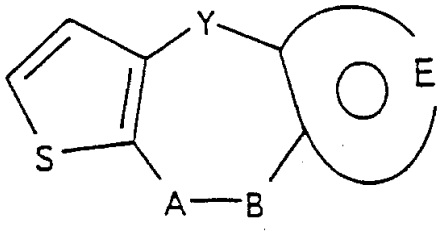
其中 W` 选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - OCF_3， - OH， - CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 - C_3 ），- NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$， - O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- N（ Rb ）（ CH_2 ）q - N（ Rb ）$_2$。

17 、选自下式的化合物或其药用盐：



其中： Y 是键或 -（ CH_2 ）-， A - B 是基团：



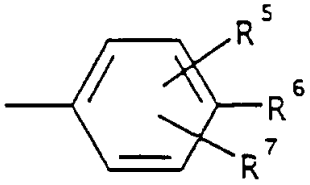
其中 n 是整数 1 或 2，条件为当 Y 是键时，n 是整数 2；和基团：



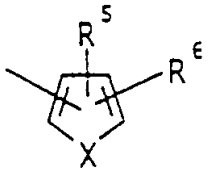
代表：（1）任选由 1 - 2 个选自（C_1 - C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1 - C_3）低级烷氧基或（C_1 - C_3）低级烷基氨基取代基取代的含有 1 - 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；

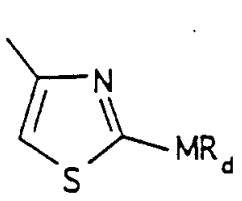
（2）具有 1 个选自 O，N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（3）具有两个相邻氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与 1 个氧原子或者与 1 个硫原子在一起的 1 个氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环；其中的 5 或 6 元杂环是任选由（C_1 - C_3）低级烷基，卤素或（C_1 - C_3）低级烷氧基取代的；

R^3 是 - COAr，其中 Ar 基团选自：

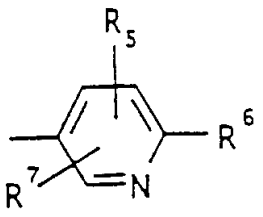


，





和



其中 X 选自 O，S，- NH，- NCH_3 和 - $NCOCH_3$；

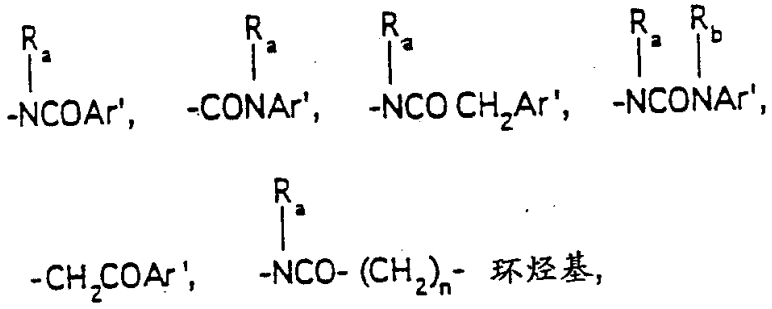
R^4 选自氢，低级烷基（C_1 - C_3），- CO - 低级烷基（C_1 - C_3），

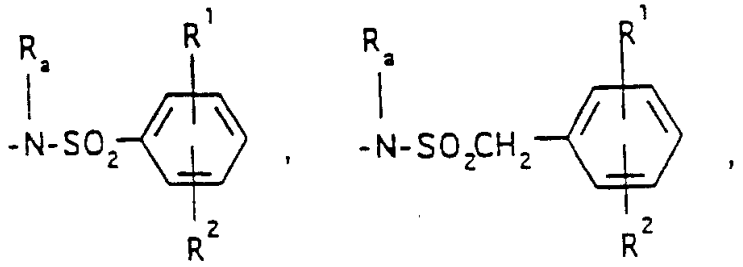
R^1 和 R^2 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤素；

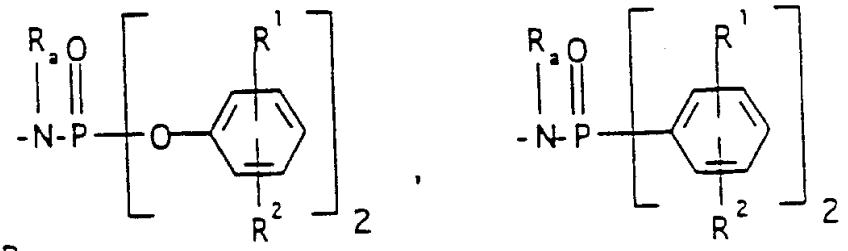
R^5 选自氢，（C_1 - C_3）低级烷基，（C_1 - C_3）低级烷氧基和卤

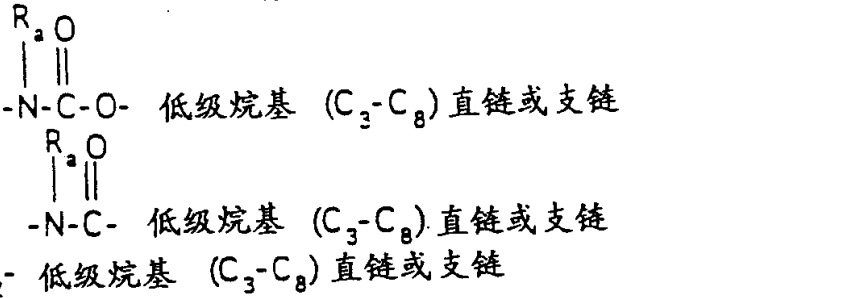
素；

R^6选自(a)下式基团：

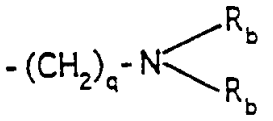
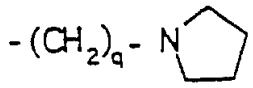


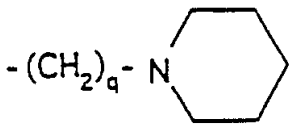
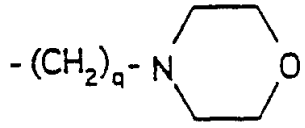






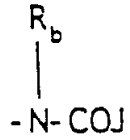
其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和Ra独立地选自氢，－ CH_3或－ C_2H_5，


，

，

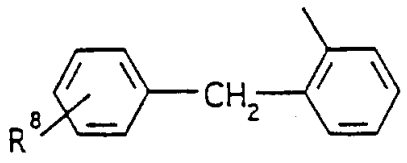
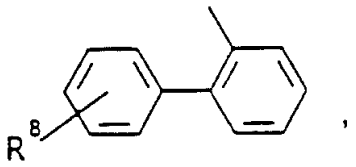

，

，

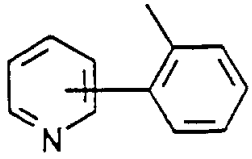
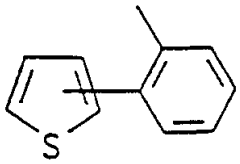
－（CH_2）q－O－低级烷基（C_1－C_3），－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

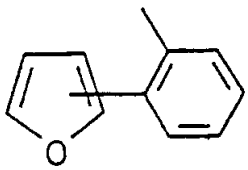
(b)下式基团：



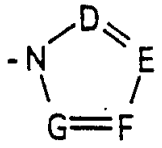
其中J是Ra，支链或非支链低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链低级链烯基（C_3－C_8），支链或非支链O－低级烷基（C_3－C_8），支链或非支链－O－低级链烯基（C_3－C_8），四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：


，

，


，

，


，

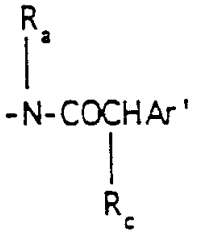
或－CH_2－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：



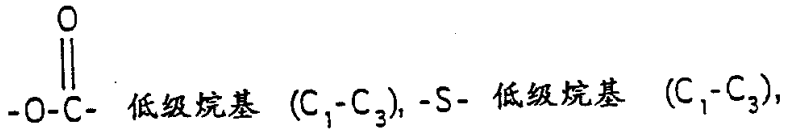
其中D，E，F和G选自碳或氮，和其中碳原子可任选被卤素，

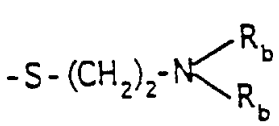
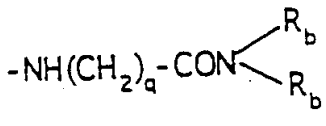
（C_1－C_3）低级烷基，羟基，－CO－低级烷基（C_1－C_3），CHO，（C_1－C_3）低级烷氧基，－CO_2－低级烷基（C_1－C_3）取代，和Ra和Rb如上所定义；

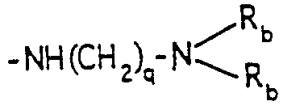
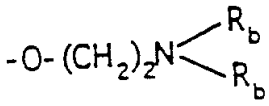
（c）下式基团：



其中Rc选自卤素，（C_1－C_3）低级烷基，－O－低级烷基（C_1－C_3），OH，



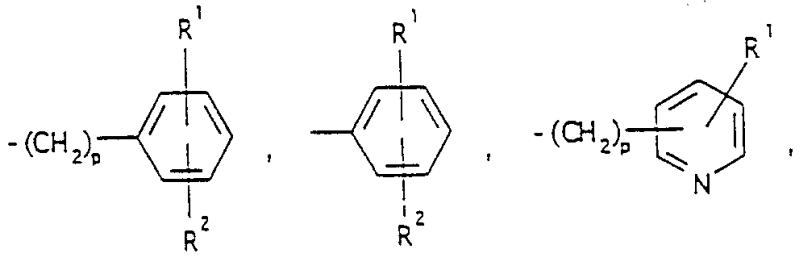

，

，

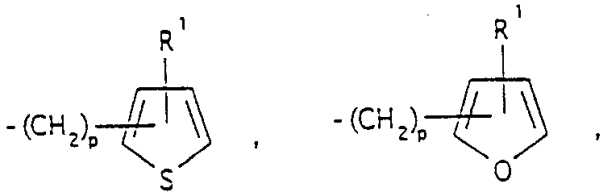

，


其中Ra和Rb如上所定义；

(d)下式基团：－M－Rd

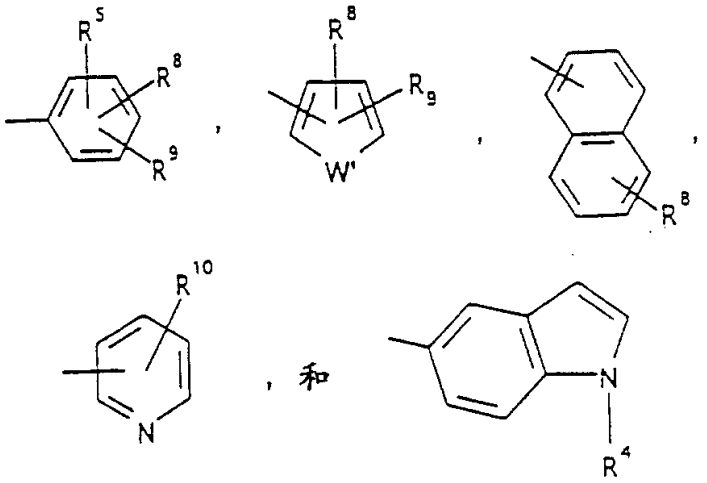
其中Rd是低级烷基（C_3－C_8），低级链烯基（C_3－C_8），－（CH2）p－环烷基（C_3－C_6），M是O，S，NH，NCH_3，和基团－M－Rd，其中的Rd选自基团：





其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar` 选自下式基团：



其中 W` 选自 O， S， NH， N - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 NSO_2 低级烷基（ C_1 - C_3 ）；

R^7 选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）和 CF_3；

R^8 和 R^9 独立地选自氢，低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - S - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），卤素， - NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， - N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$，- OCF_3，- OH，- CN，- S - CF_3，- NO_2，- NH_2， O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ）， NHCO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- O - CO - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），和 CF_3；和

R^{10} 选自氢，卤素，低级烷基（ C_1 - C_3 ），- NH - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- N - [低级烷基（ C_1 - C_3 ）]$_2$，- O - 低级烷基（ C_1 - C_3 ），- N（ Rb ）（ CH_2 ）q - N（ Rb ）$_2$。

18、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N - [4-[(4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（ 1H ）- 基)羰基]苯基] - 2 - 氯 - 4 - 氟苯甲酰胺。

19、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N - [4-[4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（ 1H ）- 基)羰基]苯基] - 5 - 氟 - 2 - 甲基苯甲酰胺。

20、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N - [4-[4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（ 1H ）- 基)羰基] - 3 - 氯苯基] - 5 - 氟 -

2－甲基苯甲酰胺。

21、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基)羰基]－3－氯苯基]－5－氯－2－氟苯甲酰胺。

22、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N－[4-[[4,5-二氢－2－甲基吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基)羰基]苯基]－2，4－二氯苯甲酰胺。

23、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N－[4-[4,5-二氢－2－甲基吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基)羰基]苯基]环己烷。

24、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N－[4-[[4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基)羰基]苯基]－2－甲基苯甲酰胺。

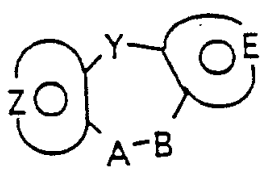
25、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N－[4-[（4,5-二氢－2－甲基吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基）羰基]苯基]－2－甲基苯甲酰胺。

26、根据权利要求 1 所述的化合物，是 N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基][1,1'-二苯基]－2－酰胺。

27、药物组合物，用于治疗哺乳类动物以过剩的肾水重吸收为特征的疾病以及充血性心力衰竭、肝硬变、肾变病综合症、中枢神经系统损伤、肺病和低钠血疾病，包括合适的药用载体和有效量的权利要求 1 的化合物。

28、权利要求 1 的化合物的应用，用于制备治疗哺乳类动物以过剩的肾水重吸收为特征的疾病以及充血性心力衰竭、肝硬变、肾变病综合症、中枢神经系统损伤、肺病和低钠血等的药物。

29、制备式 I 化合物或其药用盐的方法:



I

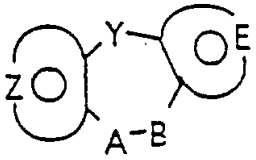
其中

Y、A－B、 和  如权利要求 1 中定义；

其特征在于使其中 A－B 是：

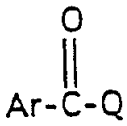


的下式 I 化合物



I

与源自芳基羧酸转化到混合酸酐的过程或源自用肽偶合剂活化过程的、其中 Q 是卤素或活性基团的下式



化合物反应，得到式 I 化合物。

说　明　书

三环苯并吖庚因加压素拮抗剂

1、发明领域

本发明涉及新三环非肽加压素拮抗剂，该拮抗剂用于治疗需要降低加压素水平的疾病如用于充血性心力衰竭、用于过剩的肾水重吸收的疾病，和用于增加血管阻力和冠状血管收缩的疾病。

2、发明背景

在对于由大脑渗压感受器察觉到的血浆克分子渗透压浓度的增加或者对于由低压体积感受器和动脉压力感受器感觉的血容量减少和血压降低的应答中，垂体后叶释放加压素．该激素通过两种清楚定义的亚型（血管 V_1 和肾上皮 V_2 感受器）发挥作用．加压素诱导的抗多尿作用，它是由肾上皮 V_2 感受器调节的，可帮助维持正常血浆克分子渗透压浓度、血容量和血压．

加压素与外周阻力增加的某些充血性心力衰竭有关，V_1 拮抗剂可以降低系统血管阻力，增加心脏输出和防止加压素诱导的冠状血管收缩．因此，在加压素诱导总的外周阻力增加和改变局部血液流通的情况下，V_1 拮抗剂可以是治疗剂，V_1 拮抗剂可以降低血压，即诱导的低血压作用，因此，在治疗学中，用于治疗某些类型的高血压．

V_2 受体的阻断可用于治疗以过剩的肾游离水重吸收为特征的疾病．通过下丘脑释放的加压素（抗利尿激素）调节抗多尿，该加压素是与肾集合小管细胞特异性受体结合的．这种结合刺激腺嘌呤基（adenylyl）环酶（cyclase）并促使 cAMP－介导的水微粒结合到这些细胞的腔表面，V_2 拮抗剂可以排除充血性心力衰竭，肝硬变，肾变病综合症，中枢神经系统损伤，肺病和低钠血中的阻滞液．

加压素水平的升高通常发生在患有慢性心脏病老人的充血性心力衰竭中，在患有充血性心力衰竭和加压素水平升高的病人中，V_2 拮抗剂可以通过抗利尿激素的拮抗作用有益于促进游离水的排泄．基于激素的生化和药理作用，在治疗学中，加压素的拮抗剂有希望用于治疗和/或预防高血压，心肌能不全，冠心血管痉挛，心脏局部缺血，肾血管痉挛，肝硬变，充血性心力衰竭，肾变病综合症，脑水肿，大脑缺血，大脑出血性休克，出血性血栓郁血，和水阻滞的异常状态．

下列现有技术参考文献描述了肽加压素拮抗剂： M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 382(1992); M. Manning et al., J. Med. Chem., 35,3895 (1992); H. Gavras

和 B. Lammek,US 专利 5,070,187(1991); M. Manning 和 W.H.Sawyer, U.S.专利 5,055,448(1991); F.E.Ali,US 专利 4,766,108 (1988); R.R.Ruffolo et al.,Drug News and Perspective, 4(4),217,(五月) (1991)。 P.D.Williams 等报道了强有效的六肽催产素拮抗剂 [J.Med.Chem., 35, 3905(1992)]，该拮抗剂还显示与 V1 和 V2 受体结合时微弱的加压素拮抗剂活性。肽加压素拮抗剂缺乏口服活性，并且，这些肽中许多都不是选择性拮抗剂，因为，它们还显示部分激动剂活性。

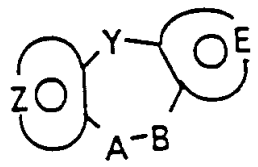
非肽加压素拮抗剂已于近期公开， Y.Yamamura et al.,Science 252, 579(1991); Y. Yamamura et al.,Br.J.Pharmacol,105, 787(1992); Ogawa et al., (Otsuka Pharm Co.,LTD)EP 0514667-A1; EPO 382185-A2; WO 9105549 和 U.S.5,258,510; WO 9404525 Yamanouchi Pharm.Co.Ltd., WO 9420473; WO 9412476;WO 9414796; Fujisawa Co.LTD., Ep 620216-A1 Ogawa et al, (Otsuka Pharm.Co.)EP 470514A 公开了喹诺酮衍生物和含有它的药物组合物。由 Merck 和 Co.;M.G.Bock 和 P.D.Willams, EP 0533242A; M.G.Bock et al., EP 0533244A; J.M.Erb, D.F.Verber, P.D.Williams, EP 0533240A; K.Gilbert et al., EP 0533243A. 公开了非肽催产素和加压素拮抗剂。

早产导致婴儿的健康和死亡问题，分娩机制中的关键介质是肽激素催产素。根据催产素的药理作用，该激素拮抗剂用于预防早期（ perterm ）分娩（ B.E.Evans et al.,J.Med.Chem.,35, 3919(1992), J.Med.Chem.,36, 3993(1993)和本文的参考文献）。本发明化合物是肽激素催产素拮抗剂，并用于控制早产。

本发明涉及新三环衍生物，该衍生物对 V1 和/或 V2 受体显示拮抗活性，和显示体内加压素拮抗活性，该化合物还显示催产素受体拮抗剂活性。

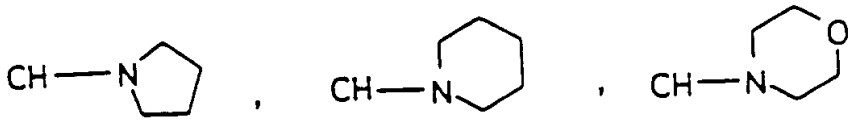
发明概述

本发明涉及选自通式 I 的新化合物及其药用盐：

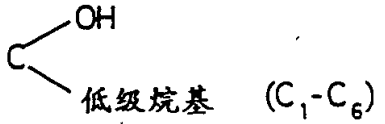


I

其中：Y是键或选自基团：－（CH_2）－，－CHOH，－CHO－（C_1－C_6）低级烷基，－CH－S－（C_1－C_6）低级烷基，－$CHNH_2$，－CHN－（C_1－C_6）低级烷基，－C[N-（C_1－C_6）低级烷基]$_2$，



－CHOCO－（C_1－C_6）低级烷基，－CHNH（CH_2）mNH_2；－CHNH（CH_2）mNH－（C_1－C_6）低级烷基，－CHNH（CH_2）m－N[（C_1－C_6）低级烷基]$_2$；－CHNH（CH_2）m－S－（C_1－C_6）低级烷基，－CHNH（CH_2）m－O－（C_1－C_6）低级烷基，



S，O，－NH，－N－（C_1－C_6）低级烷基，－NCO－（C_1－C_6）低级烷基，m是2－6的整数；A－B是基团：



其中n是1或2的整数，条件是当Y是键时，n是2；和基团：



代表：（1）由1－2个选自（C_1－C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1－C_3）低级烷氧基，或（C_1－C_3）低级烷基氨基取代基任选取代的含有1个氮原子的未饱和6元杂芳环；

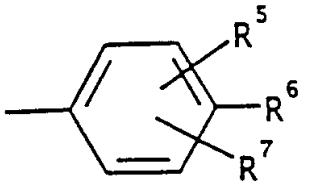
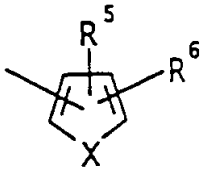
（2）具有1个选自O或S杂原子的5元芳（未饱和）杂环；和基团：

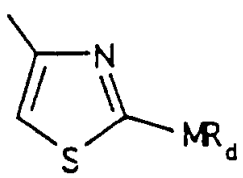
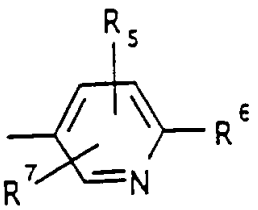


代表（1）由1或2个选自（C_1－C_3）低级烷基、卤素、氨基、（C_1－C_3）低级烷氧基或（C_1－C_3）低级烷氨基任选取代的、含1或2个氮原子不饱和6元杂芳基；（2）具有一个选自O、N或S的杂原子的5元不饱和杂芳环；（3）具有两个相邻氮原子的5元芳（未饱和）杂环；（4）具有或者与1个氧原子或者与1个硫原子在一起的1个氮原子的5元芳（未饱和）杂环；其中的5或6元杂环是由（C_1－C_3）低级烷基，卤素或

（C_1－C_3）低级烷氧基任选取代的；

R^3是－COAr，其中Ar选自基团：


，



和


其中X选自O，S，－NH，－NCH_3和－$NCOCH_3$；

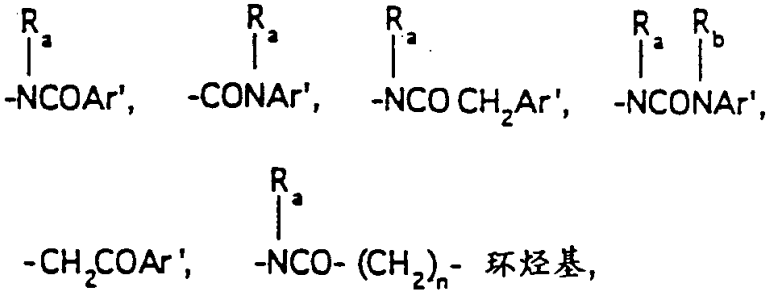
R^4选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，－CO－（C_1－C_3）低级烷基，

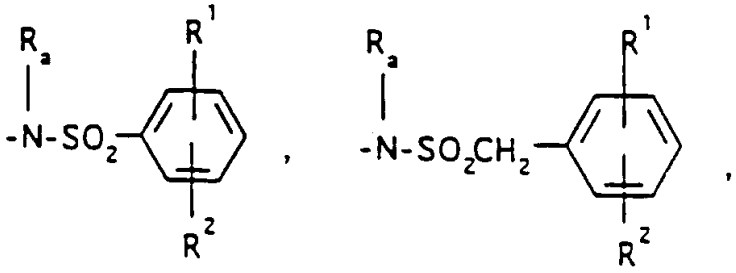
R^1和R^2选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧

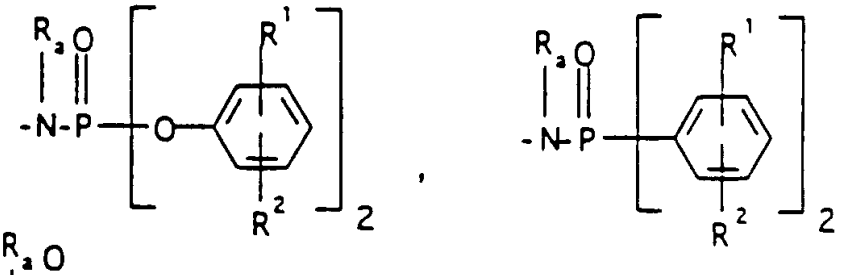
基和卤素;

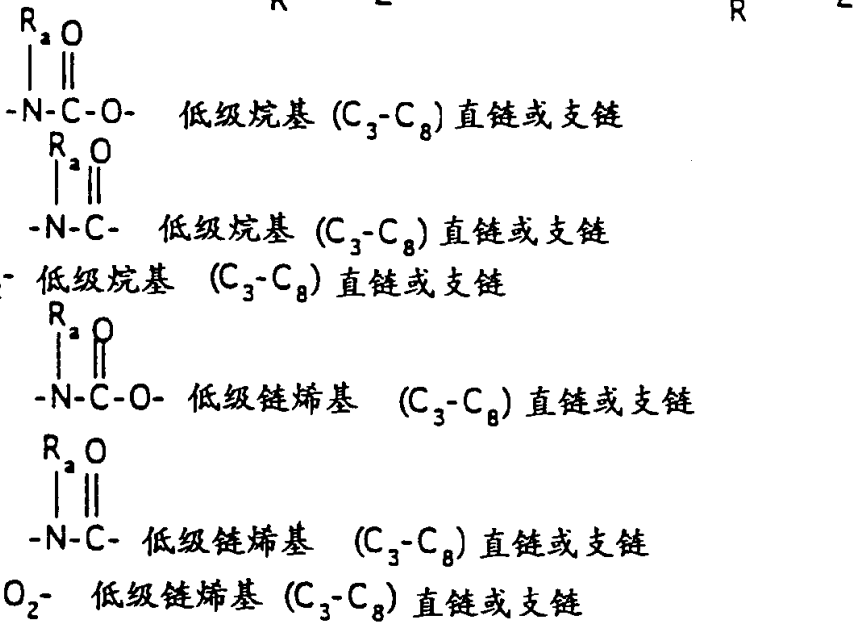
R^5选自氢，（C_1－C_3）低级烷基，（C_1－C_3）低级烷氧基和卤素;

R^6选自(a)下式基团:

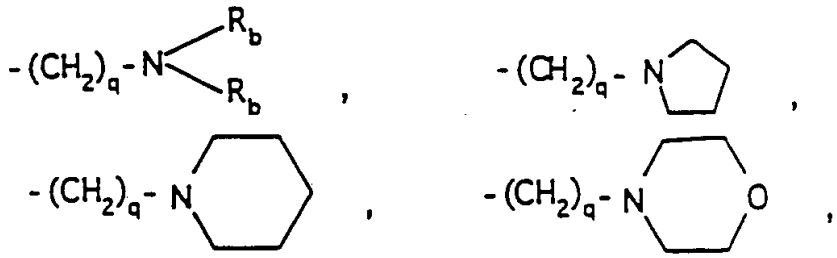






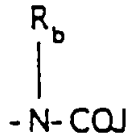


其中环烃基定义如（C_3－C_6）环烷基，环己烯基或环戊烯基；和Ra独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

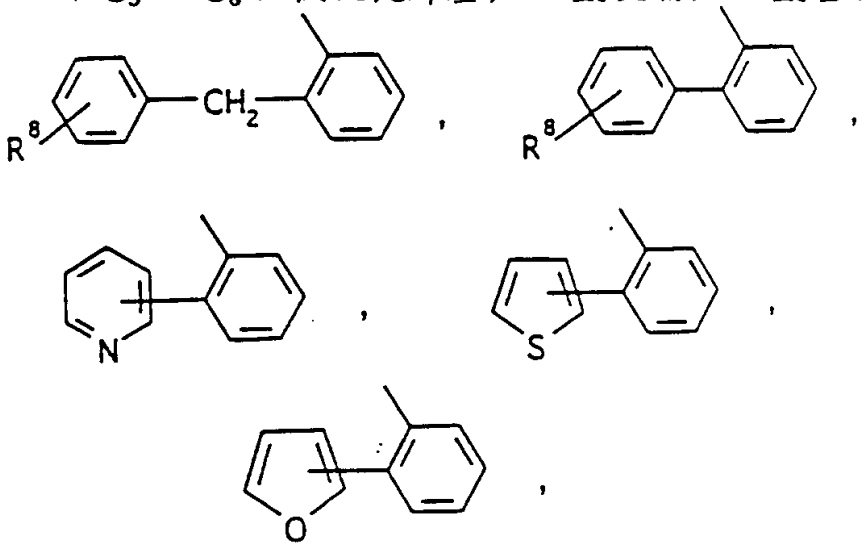


－（CH_2）q－O－（C_1－C_3）低级烷基，－CH_2CH_2OH，q是1，2或3，Rb独立地选自氢，－CH_3或－C_2H_5，

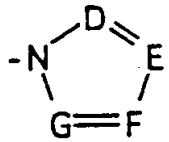
(b)下式基团：



其中J是Ra，支链或直链（C_3－C_8）低级烷基，支链或直链（C_3－C_8）低级链烯基，支链或直链O－（C_3－C_8）低级烷基，支链或直链O－（C_3－C_8）低级链烯基，四氢呋喃，四氢噻吩，和基团：

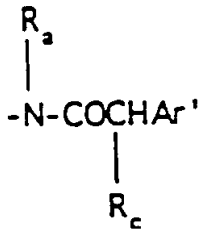


或－CH－K`，其中K`是（C_1－C_3）低级烷氧基，卤素，四氢呋喃，四氢噻吩或杂环基团：

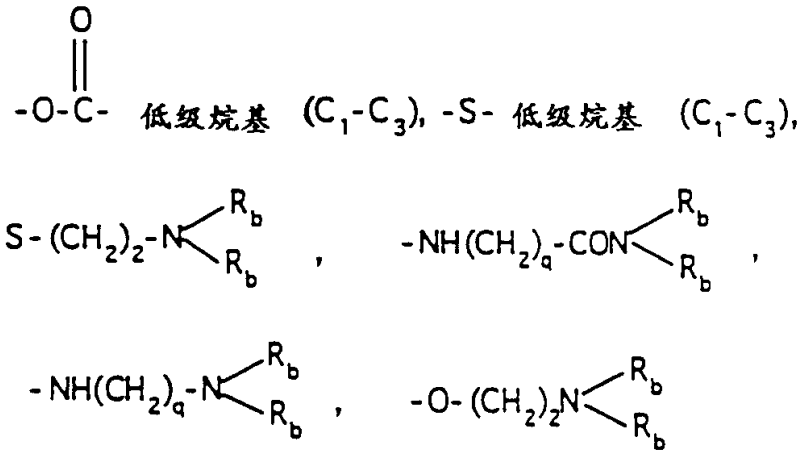


其中D，E，F和G选自碳或氮，其中碳原子可任选被卤素，（C_1－C_3）低级烷基，羟基，－CO－（C_1－C_3）低级烷基，CHO，（C_1－C_3）低级烷氧基，－CO_2－（C_1－C_3）低级烷基，和Ra和Rb如上所定义；

（ c ）下式基团:



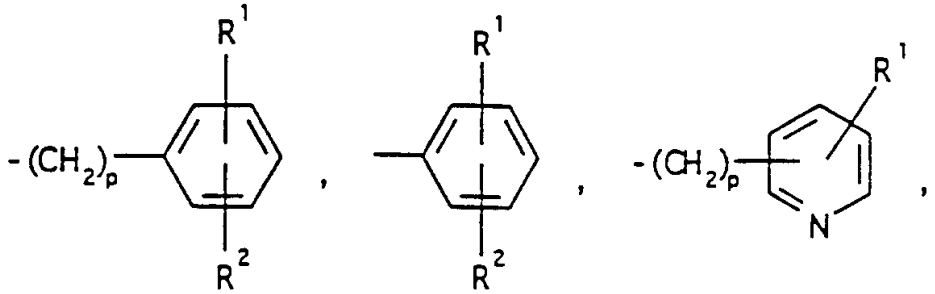
其中 Rc 选自卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，- O -（ C_1 - C_3 ）低级烷基， OH，

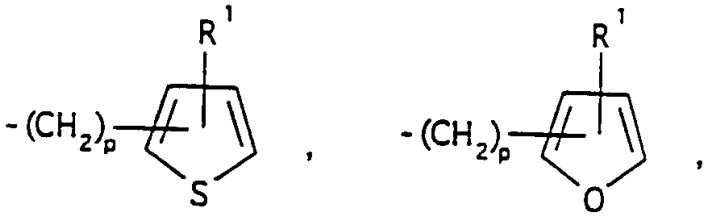


其中 Ra 和 Rb 如上所定义;

(d)下式基团: - M - Rd

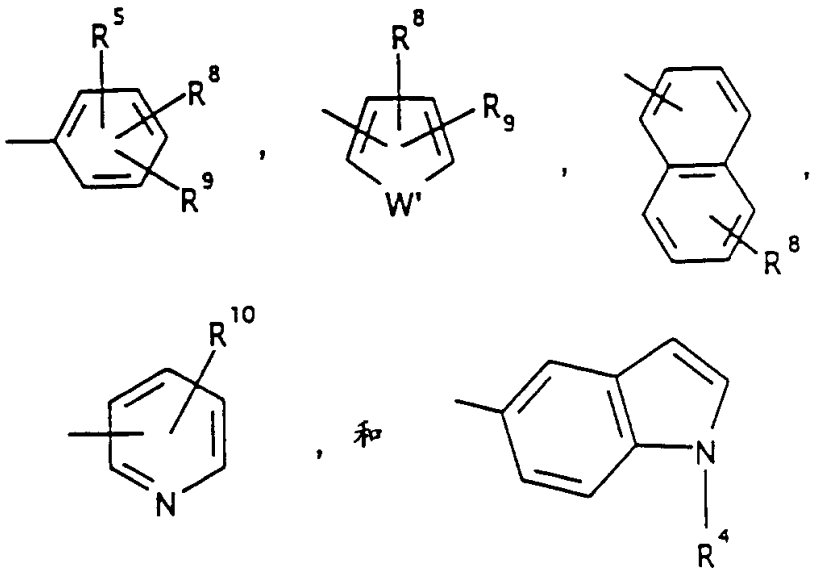
其中 Rd 是（ C_3 - C_8 ）低级烷基，（ C_3 - C_8 ）低级链烯基，-（ CH2 ）p -（ C_3 - C_6 ）环烷基，当 M 是 O， S， NH， NCH_3 时，和基团 - M - Rd 中的 Rd 选自基团:





其中 p 是 0 - 4， M 是键或 M 选自 O， S， NH， NCH_3；其中 R^1， R^2 和 Ra 如上所定义；

其中 Ar`选自下式基团：



其中 W`选自 O， S， NH， N - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， NHCO - （ C_1 - C_3 ）低级烷基，和 NSO_2（ C_1 - C_3 ）低级烷基；

R^7 选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基，卤素， O - （ C_1 - C_3 ）低级烷基和 CF_3；

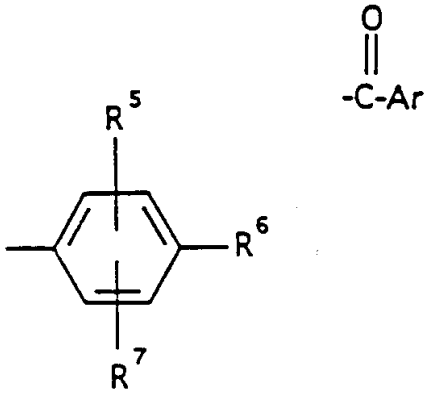
R^8 和 R^9 独立地选自氢，（ C_1 - C_3 ）低级烷基， - S - （ C_1 - C_3 ）低级烷基，卤素， - NH - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， - N - [（ C_1 - C_3 ）低级烷基]$_2$， - OCF_3， - OH，-CN， - S - CF_3， - NO_2， - NH_2， O - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， NHCO - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， - O - CO - （ C_1 - C_3 ）低级烷基，和 CF_3；

R^{10} 选自氢，卤素，（ C_1 - C_3 ）低级烷基， - NH - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， - N - [（ C_1 - C_3 ）低级烷基]$_2$， - O - （ C_1 - C_3 ）低级烷基， - N（ Rb ）（ CH_2 ）q - N（ Rb ）$_2$.

发明详述

在式 I 定义的一组化合物中，一般优选某些小组的化合物，一般优选的这些化合物其中的 R^3 选自基团：

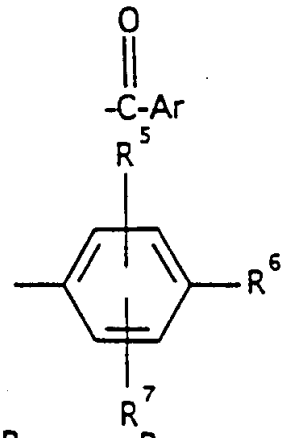
和 Ar 选自基团:



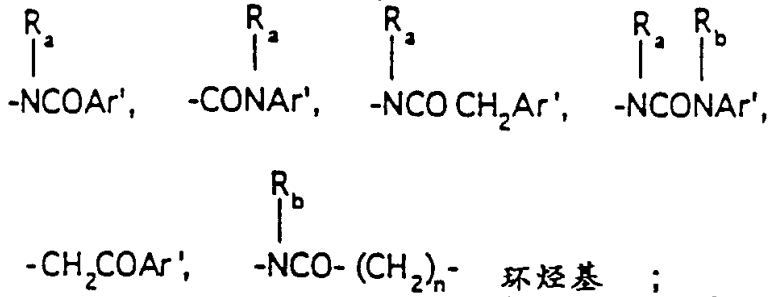
其中 Ra,Rb,R^1， R^2， R^5， R^6和 R^7如前所定义.

特别优选的化合物其中的 R^3选自基团:

和 Ar 选自基团:



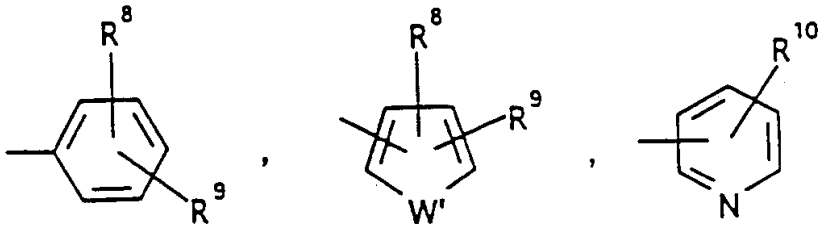
R^6是



其中环烃基定义为（ C_3 - C_6 ）环烷基，环己烯基，或环戊烯基;

其中 Ra,Rb,R^1， R^2， R^5， R^6和 R^7如前所定义;

Ar`选自下式基团:



其中 R^8， R^9， R^{10}和 W`如前所定义.

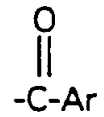
还优选的化合物是其中 Y 是 CH_2，- CHOH，- $CHNH_2$，- CHNH - （ C_1 - C_3)低级烷基，- CHN - [（ C_1 - C_3)低级烷基]$_2$和 - CHO

－（ C_1 － C_3 ）低级烷基；

和 Ra,Rb,R^1， R^2， R^4， R^5， R^6， R^7， R^8，和 R^9 如前所定义．

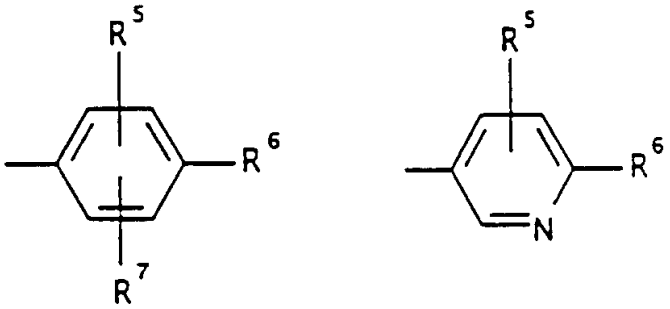
最优选的式 I 化合物是其中 Y 是 CH_2，－ CHOH，－ $CHNH_2$，－ CHNH －（ C_1 － C_3 ）低级烷基，－ CHN －[（ C_1 － C_3 ）低级烷基]$_2$ 和－ CHO －（ C_1 － C_3 ）低级烷基；

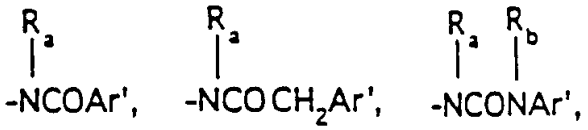
R^3 是基团：

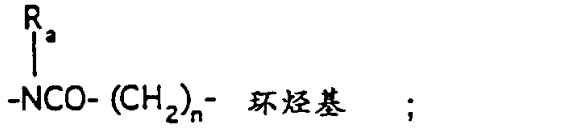


和 Ar 选自基团：

R^6 是



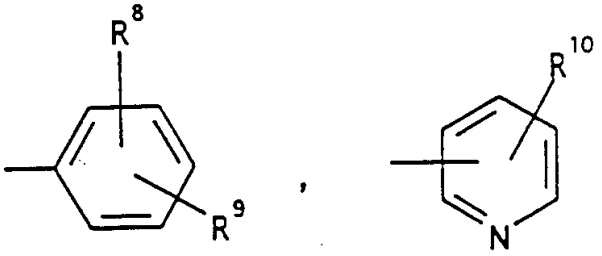




（ CH2 ） n 环烃基，其中环烷基定义为（ C_3 － C_6 ）环烷基，环己烯基，或环戊烯基；

其中 Ra,Rb,R^1， R^2， R^5， R^6 和 R^7 如前所定义；

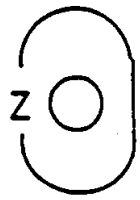
Ar`选自下式基团：



其中 R^8， R^9 和 R^{10} 如前所定义．

进一步优选的式 I 化合物是其中 Y 是键或 CH_2，－ CHOH，－ $CHNH_2$，－ CHNH －（ C_1 － C_3 ）低级烷基，－ CHN[（ C_1 － C_3 ）

低级烷基]$_2$和 - CHO（ C_1 - C_3 ）低级烷基，其中基团：



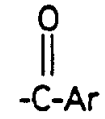
是未取代或取代的噻吩，呋喃，吡咯，或吡啶环；和其中基团：



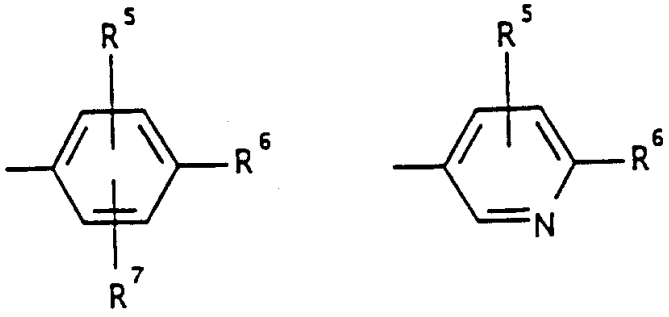
是（ 1 ）含有 1 或 2 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环；（ 2 ）具有 1 个选自 O， N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环；（ 3 ）具有两个相邻氮原子的 5 元芳（未饱和）杂环.

Ra,Rb,R^1， R^2， R^4， R^5， R^7， R^8， R^9和 R^{10}如前所定义.

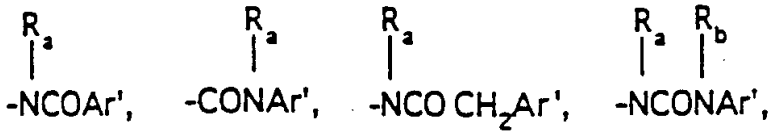
R^3是基团：

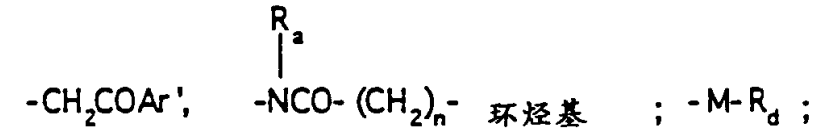


其中 Ar 是：

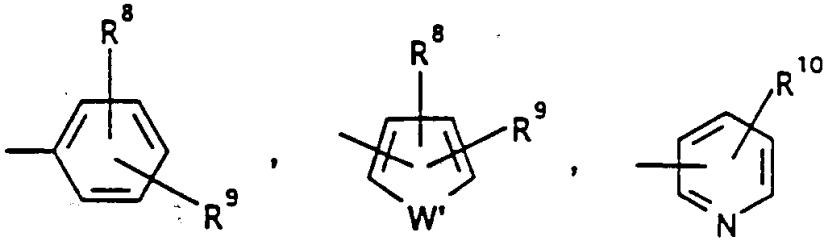


和 R^6选自基团：



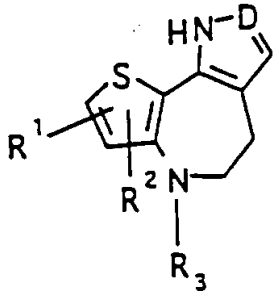


其中 Ar`选自基团:



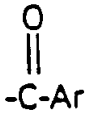
和 W`和环烷基如前所述.

更优选的是下式化合物:

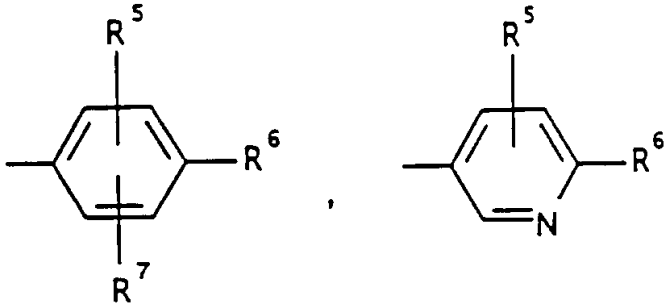


其中 D 是 - CH 或 N;

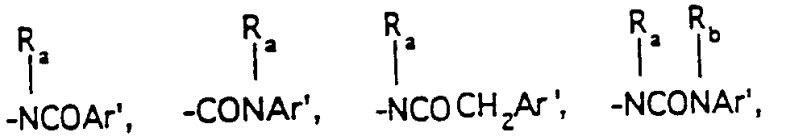
R^3 是基团:



其中 Ar 选自基团:

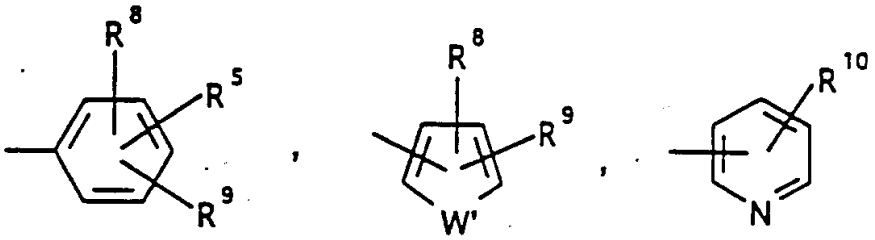


R^6 是



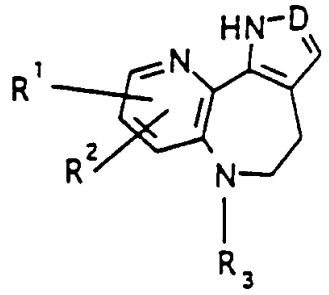
和

Ar`选自下式基团:



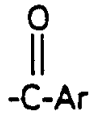
其中 Ra,Rb,R^1, R^2, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 环烃基和 W` 如前所述.

还特别优选下式化合物:

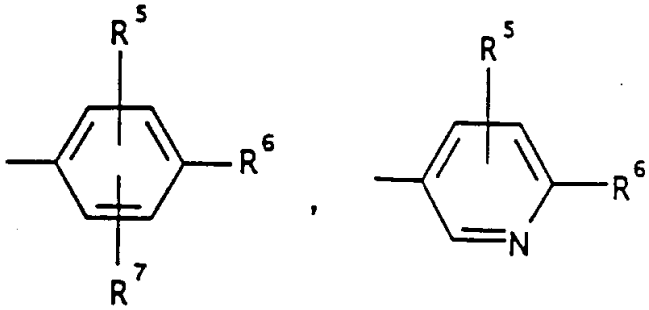


其中 D 是 - CH 或 N;

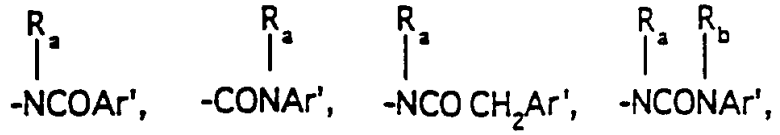
R^3 是基团:

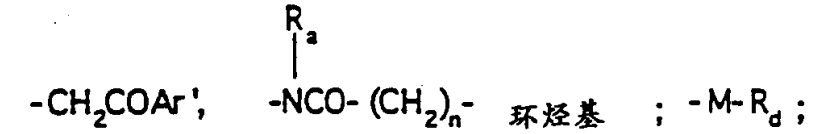


其中 Ar 选自基团:

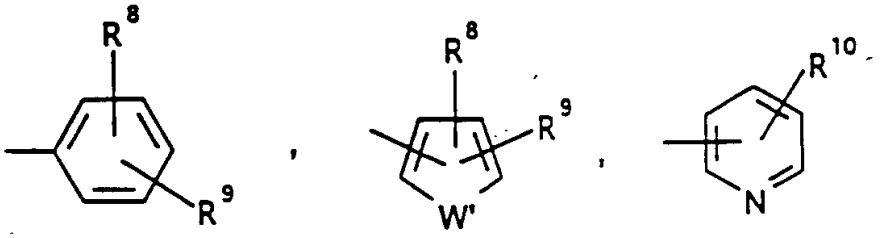


R^6 是:



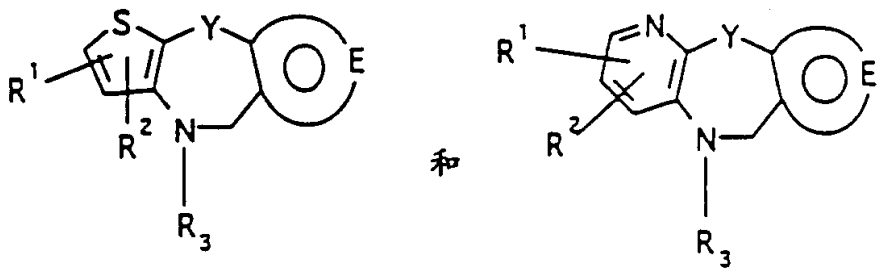


其中 Ar`选自基团:



其中其中 Ra,Rb,R^1, R^2, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, 环烃基, M, Rd 和 W′如前所述.

更优选的是下式化合物:



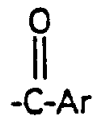
其中 Y 选自 CH_2, - CHOH, - $CHNH_2$, - CHNH - (C_1 - C_3) 低级烷基, - CHN - [(C_1 - C_3) 低级烷基]$_2$ 和 - CHO - (C_1 - C_3) 低级烷基; 和基团:



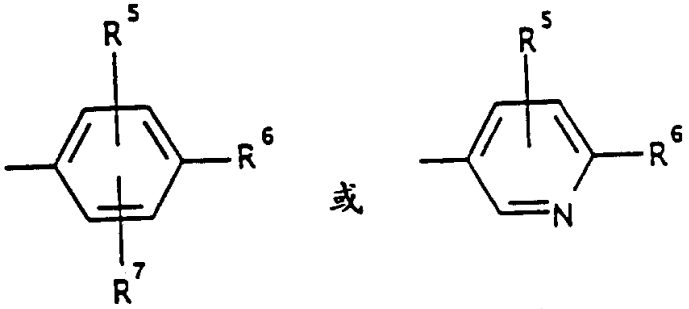
代表: (1) 由 1 - 2 个选自 (C_1 - C_3) 低级烷基, 卤素, 氨基, (C_1 - C_3) 低级烷氧基, 或 (C_1 - C_3) 低级烷基氨基取代基任选取代的含有 1 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环;

(2) 具有 1 个选自 O, N 或 S 杂原子的 5 元芳 (未饱和) 杂环; (3) 具有两个相邻氮原子的 5 元芳 (未饱和) 杂环; 其中的 5 或 6 元杂环是由 (C_1 - C_3) 低级烷基, 卤素或 (C_1 - C_3) 低级烷氧基任选取代的;

R^3 是基团:

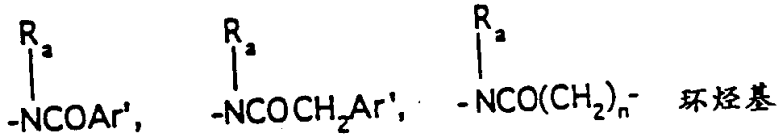


其中 Ar 是基团:

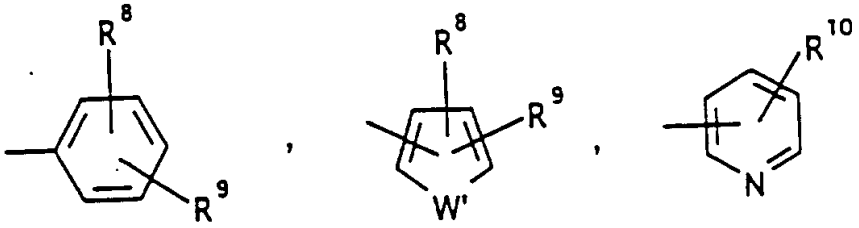


或

R^6是

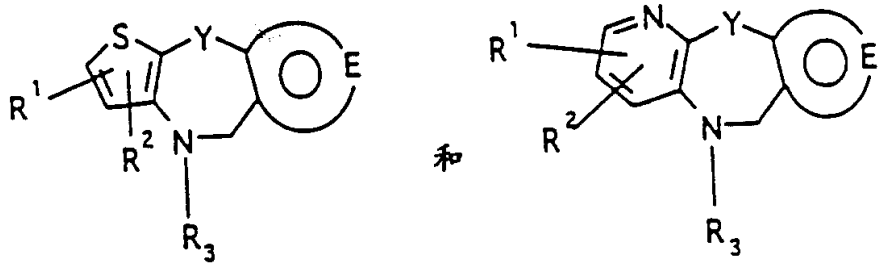


其中Ra独立选自氢或－ CH_3;Ar'选自基团:



其中R^1， R^2， R^5， R^7， R^8， R^9， R^{10}和W'如前所述.

还更优选的是下式化合物:



和

其中Y选自CH_2，－CHOH，－$CHNH_2$，－CHNH－低级烷基（C_1－C_3），－CHN－[低级烷基（C_1－C_3）]$_2$和－CHO－低级烷基（C_1－C_3）；和基团:

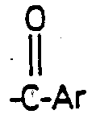


代表：（1）由1－2个选自（C_1－C_3）低级烷基，卤素，氨基，（C_1－C_3）低级烷氧基，或（C_1－C_3）低级烷基氨基取代基任选取

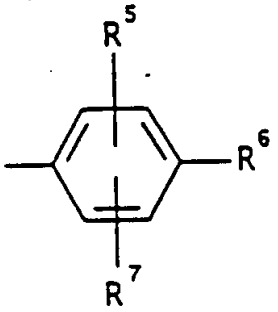
代的含有 1 个氮原子的未饱和 6 元杂芳环;

（2）具有 1 个选自 N 或 S 杂原子的 5 元芳（未饱和）杂环;

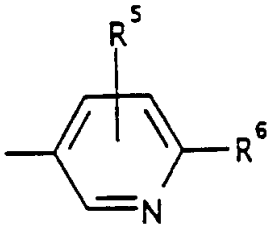
R^3 是基团:



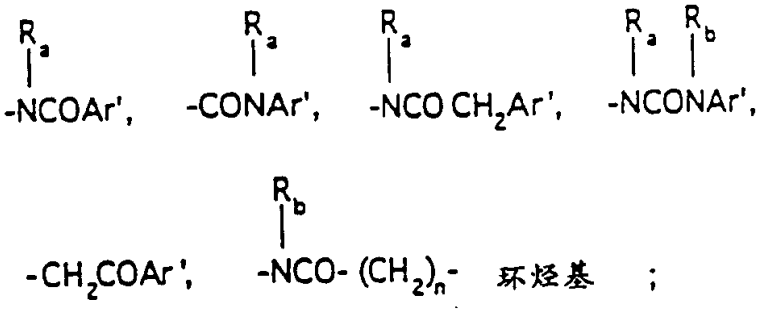
其中 Ar 选自基团:



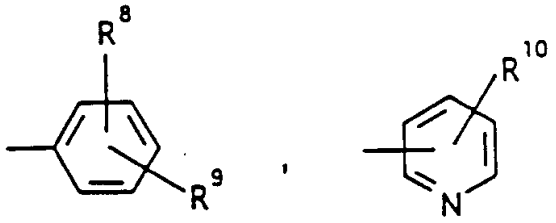
和



R6 是



其中 Ra 独立地选自氢，－ CH_3 或－ C_2H_5 和 Ar`选自基团:



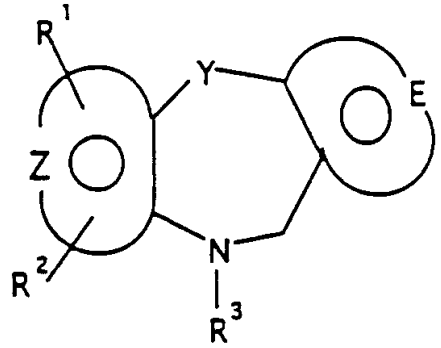
其中 R^1， R^2， R^5， R^7， R^8， R^9 和 R^{10} 如前所述.

本发明化合物可以如反应式 I 所示通过下述方法制备. 式 3 吖庚因衍生物与取代或未取代的 4 －硝基苯甲酰氯 4a 反应或与取代或未取代的 6 －氨基吡啶－ 3 －碳酰氯 4b 反应，得到中间体 5a 和 5b . 将中间体 5 中的硝基还原得到 4 －氨基苯甲酰基衍生物 6a 和 6 －氨基烟酰基衍生物 6b . 中间体 5 中的硝基还原可以在催化还原条件下（氢－ Pd/C； Pd/C －肼－乙醇）或在化学还原条件下（ $SnCl_2$-乙醇; Zn-乙酸 $TiCl_3$ ）和在

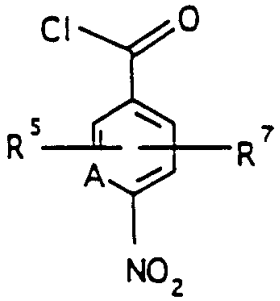
本技术领域中众所周知的将硝基转化成氨基的有关还原条件下进行. 根据与分子中其它官能团保护的一致性，选择将硝基转化成氨基的条件.

在如氯仿，二氯甲烷，二噁烷，四氢呋喃，甲苯等溶剂中，在如三乙胺和二异丙基乙胺或吡啶等叔碱存在下，式 6 化合物与芳酰氯或有关活泼芳基羧酸反应得到是加压素拮抗剂的化合物 8 .

反应式 1

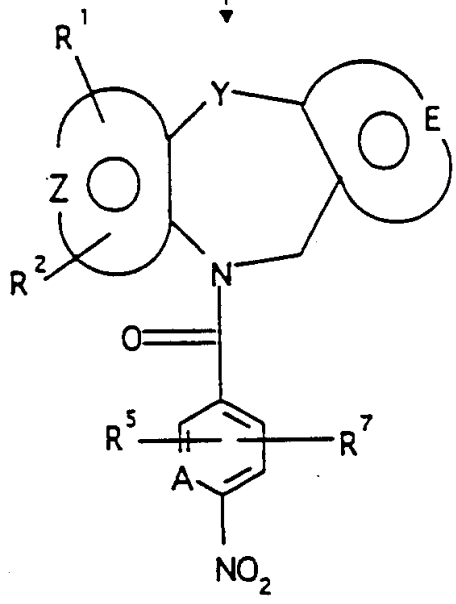


3



4a) A=CH
4b) A=N

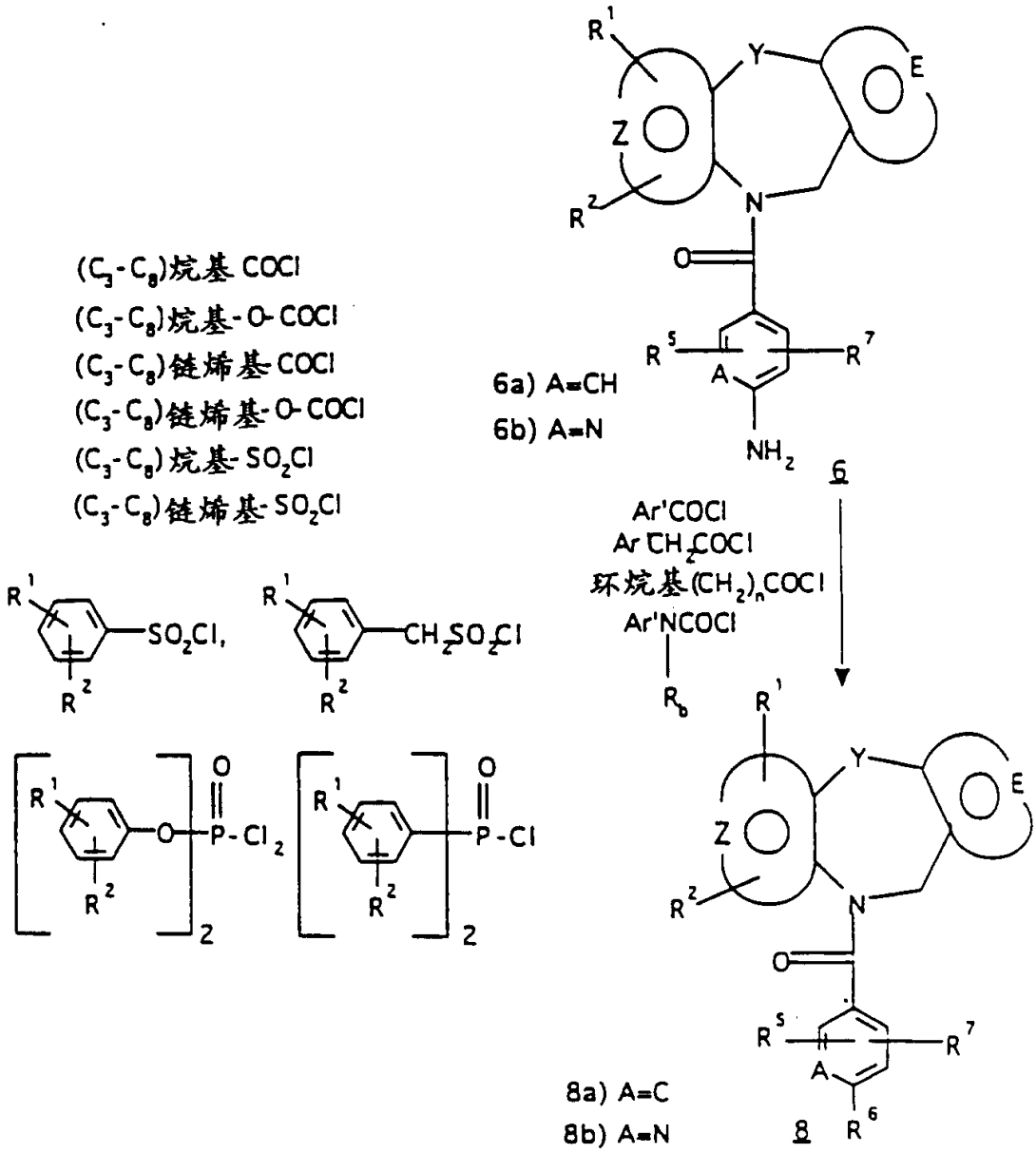
4



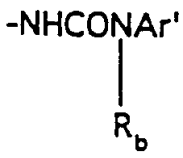
5a) A=CH
5b) A=N

5

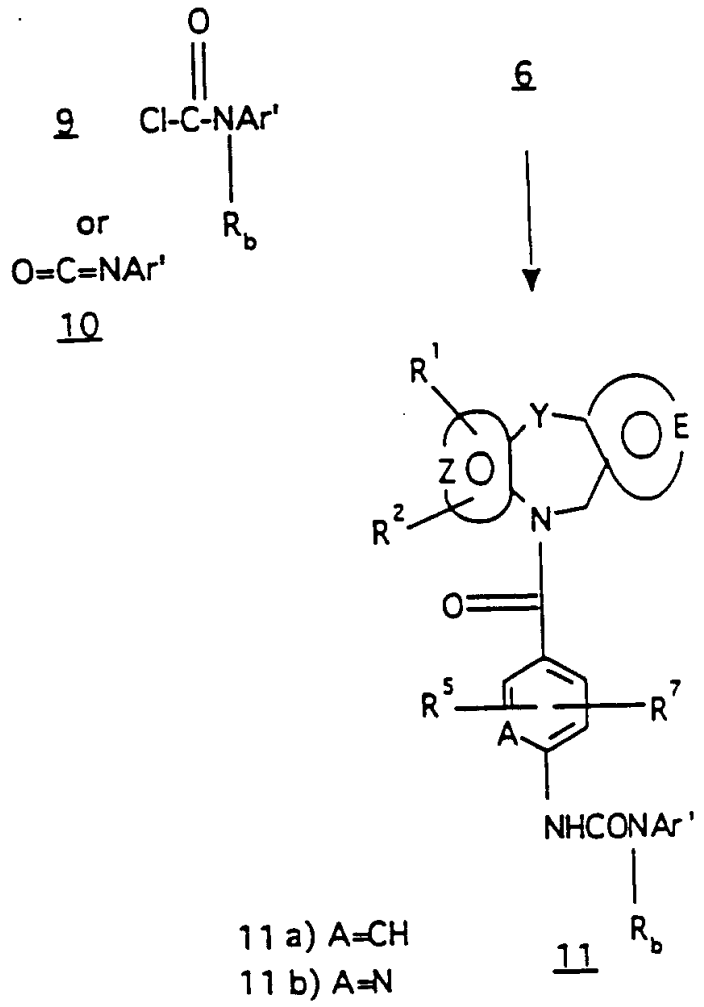
反应式 1（续）



式6三环衍生物或者与氨基甲酰基衍生物9或者与异氰酸酯化合物10反应，得到是式I加压素拮抗剂的式11化合物（反应式2），其中R6是:

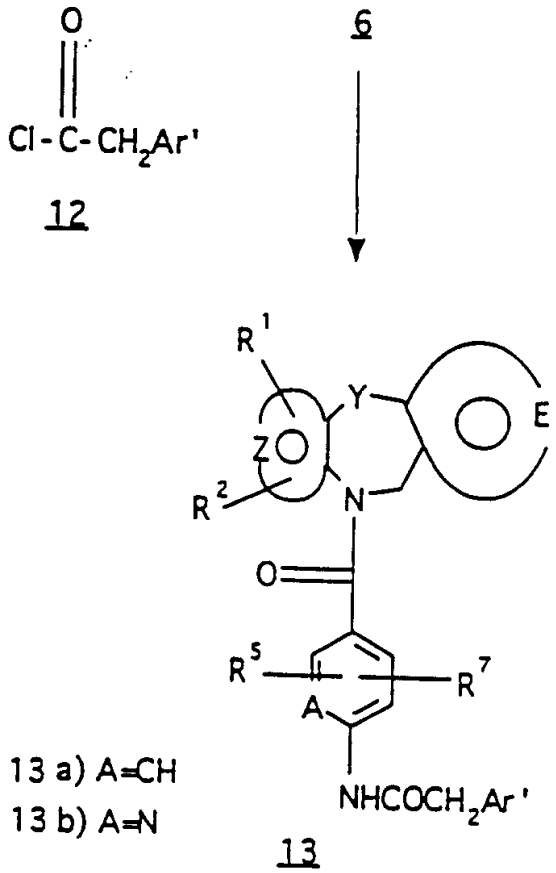


反应式 2



式 6 三环衍生物与被活化为酰氯 12 、酸酐、混合酸酐的芳基乙酸或用众所周知的活化剂活化的芳基乙酸反应，得到化合物 13 （反应式 3 ）.

反应式 3



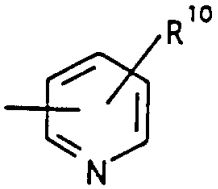
13 a) A=CH
13 b) A=N

13

其中 Y， R^1， R^2， R^3和 R^4如前所定义和基团:

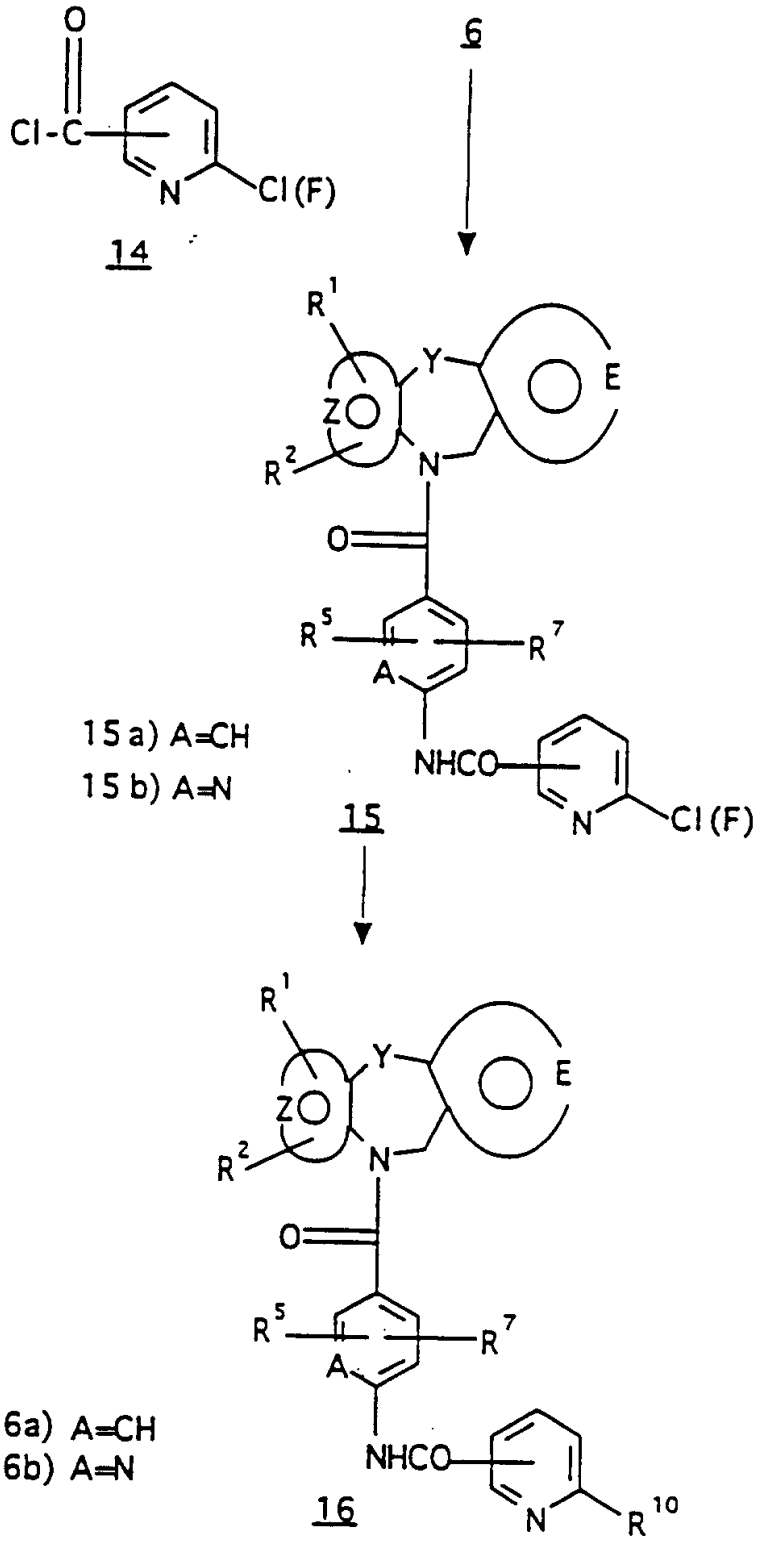


如前所定义， Ar'基团是:

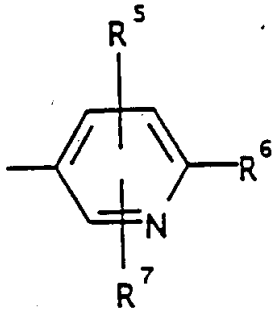


和 R^{10}是－ NH 低级烷基（ C_1－ C_3）和－ N －[低级烷基（ C_1－ C_3）]$_2$的式 I 化合物可以如反应式 4 所示通过使 6a 和 6b 三环衍生物与吡啶碳酰氯 14 反应，得到衍生物 15，来制备. 使衍生物 15 与合适的单烷基胺或双烷基胺反应，得到式 16 加压素拮抗剂.

反应式 4

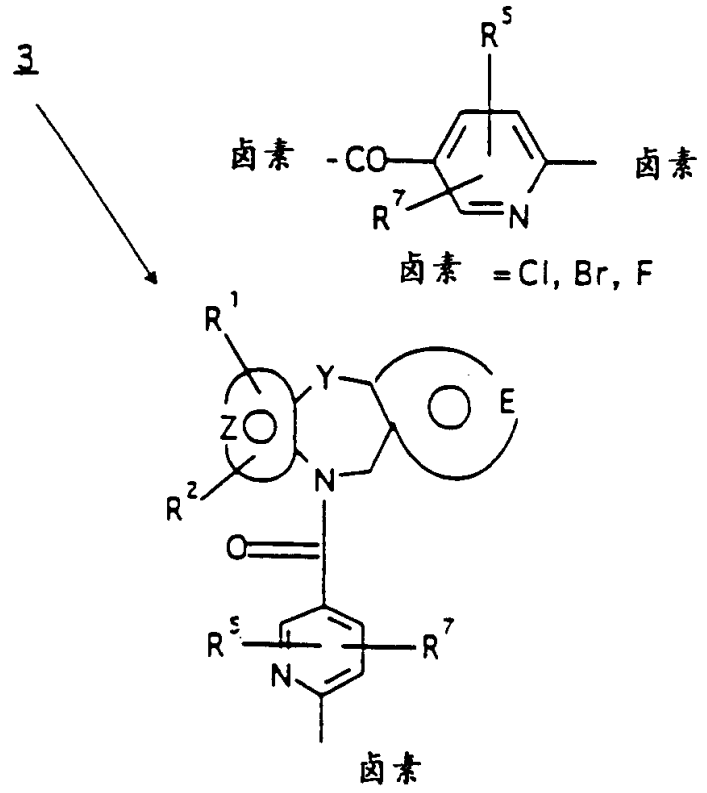


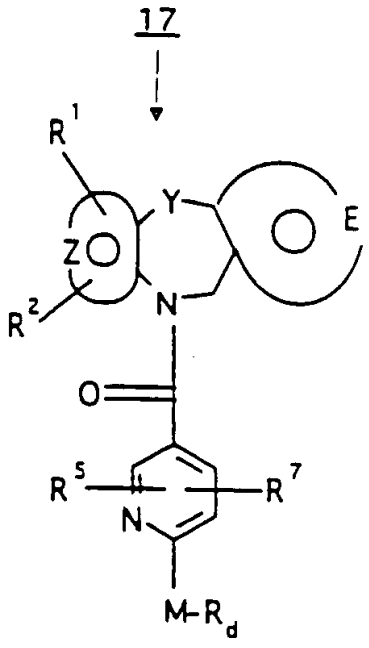
其中 E， Y， R^1， R^2， R^3， R^5 和 R^7 如前所定义和 R^3（－COAr）芳基是:



其中 R6 是－ M － Rd，其中 M 是 O， S， NH， N － CH_3 和 Rd 如前所定义的式 I 化合物可以如反应式 5 所示来制备，通过首先将吖庚因衍生物 3 转化成中间体 17，然后，在如 N， N －二异丙基乙基胺的非亲核碱存在下，使这些烟酰基中间体与式 HM － Rd 反应，得到产物 18．当卤素原子是氟基团时，吡啶中间体 17 中卤素的置换得到最好的结果．在（1）没有非亲核碱存在下；（2）在非亲核溶剂中；或（3）用过剩胺和无溶剂条件下，在亲核胺（M ＝ NH， NCH_3）存在下，用 6 －氯，溴或氟衍生物 17 进行该反应．在衍生物 HORd 存在下，需要 6 －氟衍生物 17 满足将 17 到 18 的转化．

反应式5

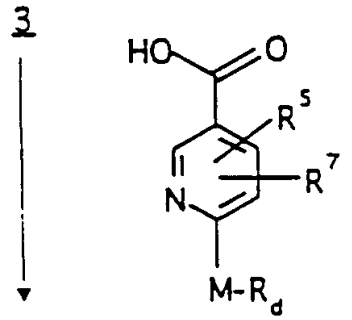

3
R5
卤素 -CO
卤素
R7
N
卤素 =Cl, Br, F
R1
Y
E
Z
R2
N
O
R5
R7
N
卤素


17
R1
Y
E
Z
R2
N
O
R5
R7
N
M-Rd

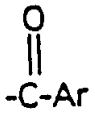
18

此外，可以通过首先形成式 19 衍生物，然后，使这些衍生物与吖庚因化合物 3（反应式 6）结合制备产物 18，为了结合到吖庚因化合物 3 上，通过与肽偶合试剂反应或优选通过转化成酰氯，酸酐或混合酸酐来活化羧酸中间体.

反应式 6



其中 Ra， Rb， R^1， R^2， R^5， R^7， A 和 Y 如前所定义和 R^3 是



的本发明式 I 化合物的另一种合成方法是

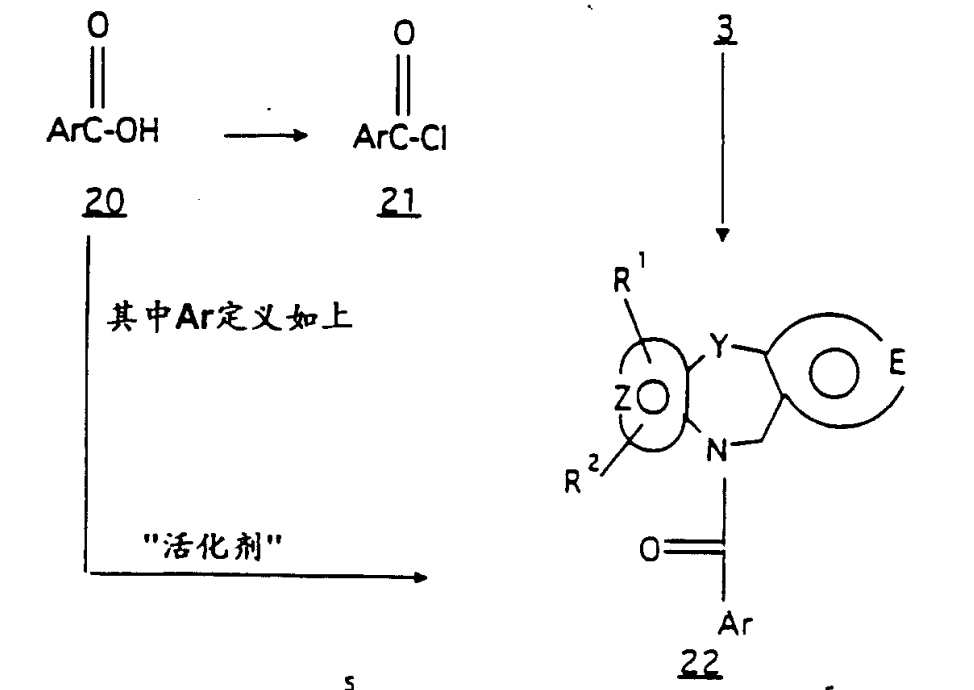
芳基羧酸 20 与吖庚因衍生物 3 结合（反应式 7）.

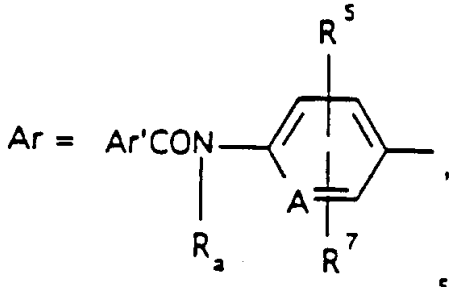
通过将芳基羧酸转化成酰氯、溴或酸酐或通过首先与活化剂（如 N， N－双环碳化二亚氨、氰基膦酸二乙酯和有关的“肽类”活化剂）反应来活化芳基羧酸以达到结合的目的，根据与分子中其它取代基团的一致性，选择活化酸 20 以使其结合到吖庚因衍生物 3 上的方法. 选择的方法是将芳基羧酸 20 转化成相应的芳酰氯. 通过本领域已知的标准方法（如与亚硫酰氯、草酰氯等反应）可以制备芳基酰氯 21，在如卤化烃、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷的溶剂中，在吡啶或如三乙胺等叔碱存在下进行该结合反应（反应式 7）.

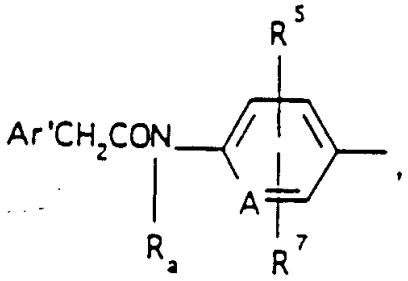
此外，从芳基羧酸 20 制备的芳酰氯可以与在有或没有 4－（二甲基氨基）吡啶的吡啶中的衍生物 3 反应，达到衍生物 22.

通常，当用 N， N－羰基二咪唑和其它“肽类”活化剂活化芳基羧酸时，所需要的温度比用芳酰氯时所用的温度高. 在较高沸点溶剂二甲苯中或没有溶剂情况下可以进行该反应（100 ℃－150 ℃）.

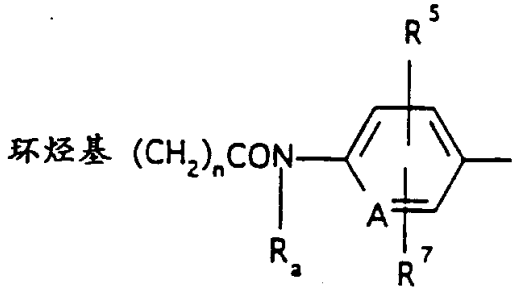
因为，较高活性的芳酰氯得到较高产率的产物，所以，优选用亚硫酰氯或草酰氯将芳基羧酸转化成酰氯来进行芳基羧酸的活化。在反应式7中说明了选择的合成实例。　　反应式7

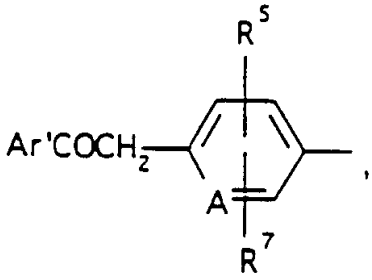


Ar = 

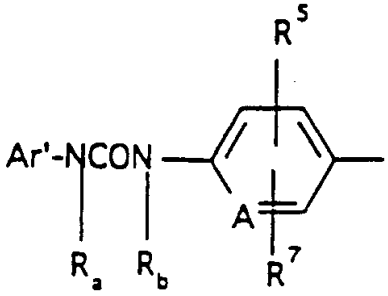
，

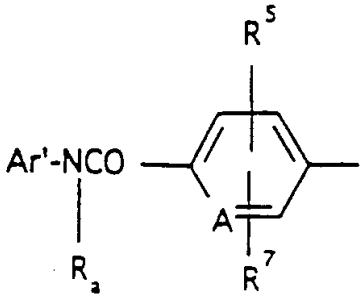
，

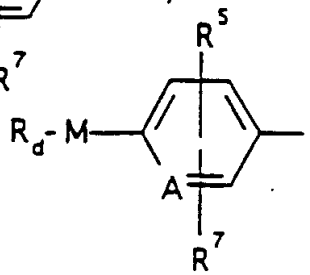


，

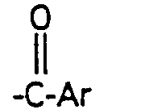
，



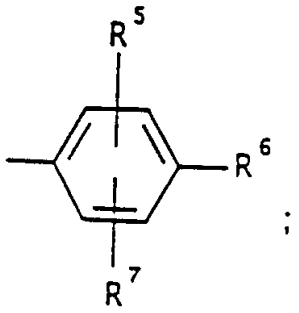
，

，

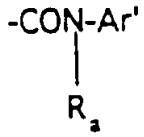
根据反应式 8 进行式 I 化合物的合成，其中 R^3 是



Ar 基团是

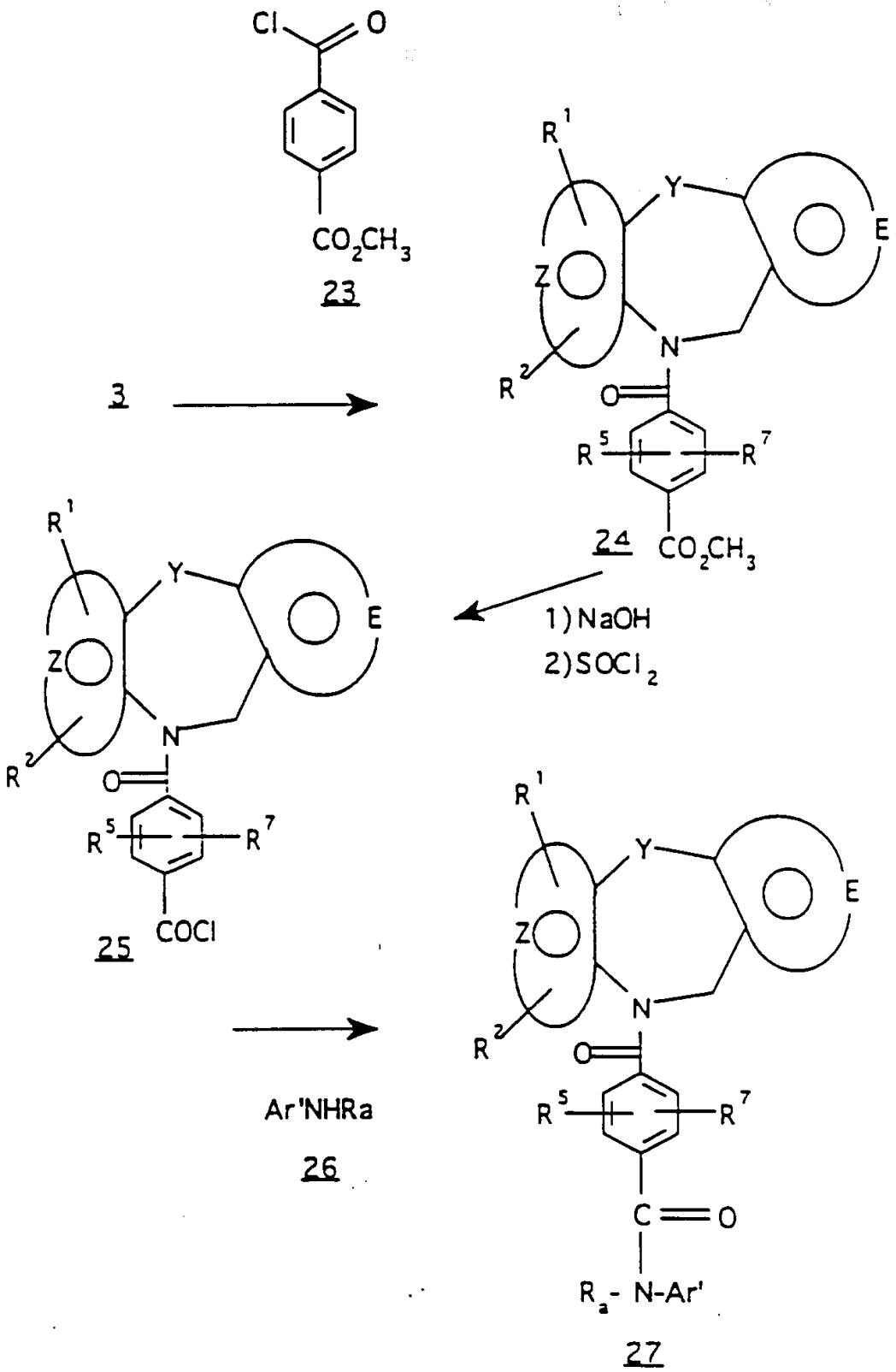


R^6 是



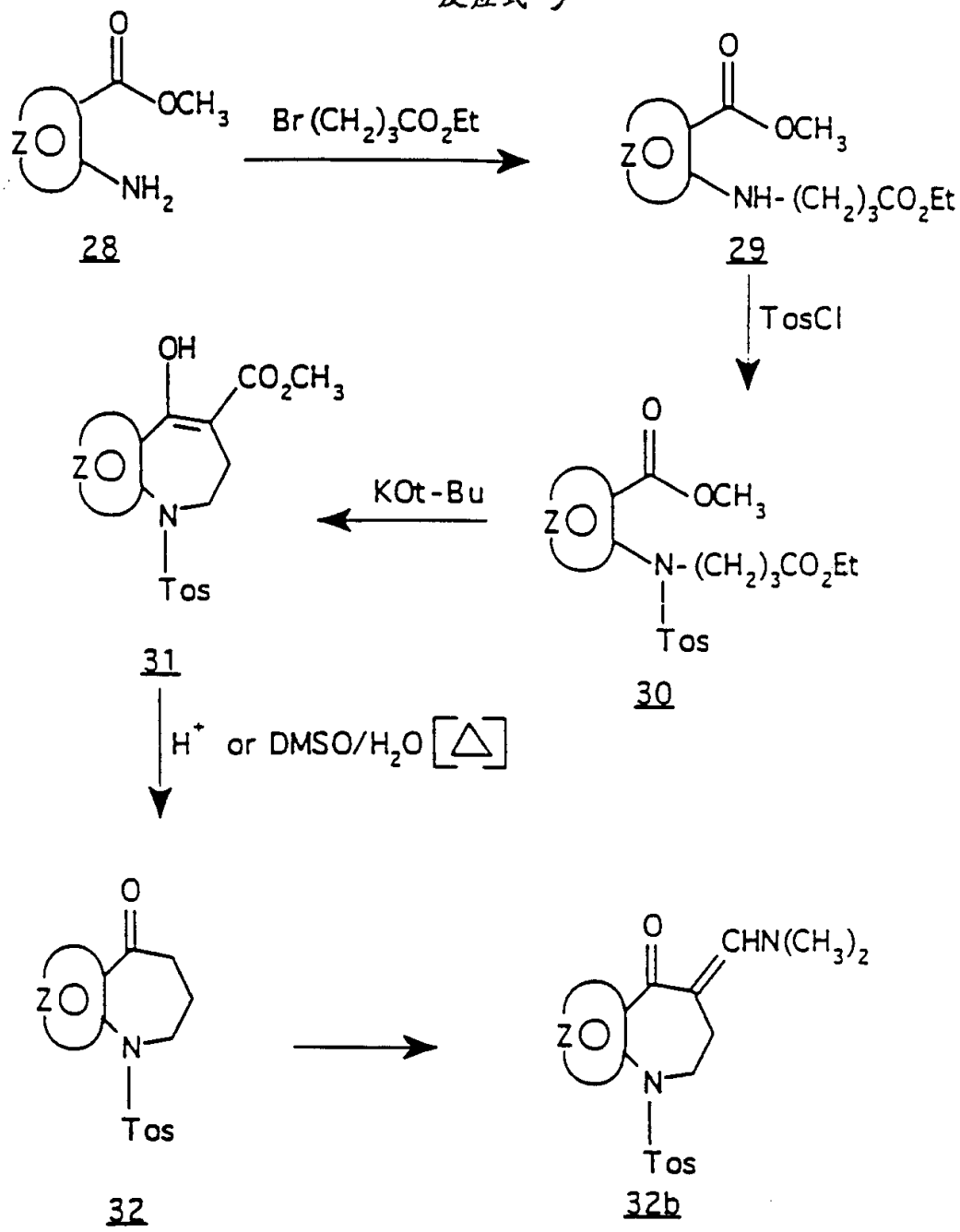
和 Ar′如前所定义．在如三乙胺叔碱存在下，在如二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、甲苯等类似物溶剂中，使吖庚因化合物与对苯二酰氯单甲酯 23（由对苯二甲酸单甲酯和亚硫酰氯制备）反应，得到衍生物 24．在甲醇水溶液或乙醇水溶液中，用 2 - 10 当量碱金属氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化钠使这些酯中间体 24 水解，酸化和后处理以后，得到相应的酸．用亚硫酰氯将游离酸转化成酰氯，这些酰氯中间体 25 与其中 Ar′和 Ra 如前所定义的式 Ar′- NHRa 26 氨基芳基衍生物反应，得到化合物 27．

反应式 8


Cl
O
CO_2CH_3
23
3
R^1
Y
E
Z
N
R^2
O
R^5
R^7
24
CO_2CH_3
1) NaOH
2) $SOCl_2$
25
COCl
Ar'NHRa
26
C=O
R_a- N-Ar'
27

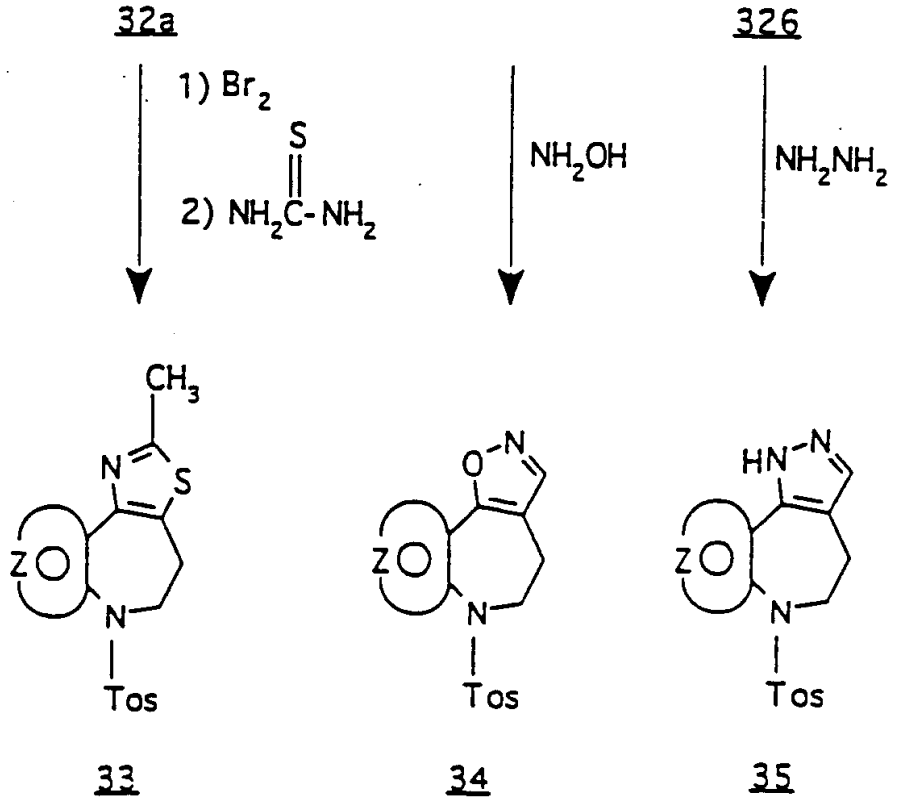
通过中间体非环衍生物 30 的起始环闭合，继之通过用文献方法（反应式 9）形成三环制备由化合物 33 - 35 作为例的某些三环吖庚因．其中用对－甲苯磺酰基团保护了氮原子的非环衍生物结构类型 30 的环闭合可以环合得到如所示的以烯醇形式存在的β－酮酯 31（结构 31）．脱羧作用得到中间体 32，通过文献方法将其转化成甲苯磺酰基保护的三环吖庚因 33 - 35，衍生物中甲苯磺酰基保护基团（以三环吖庚因 33 - 35 为例）可以如文献（P.P.Carpenter and M.Lennon, J.Chem.Soc.Chem.Comm;665, 1979）所述的苯并吖庚因衍生物的氨磺酰裂解方法除去．

反应式 9



28　29　30　31　32　32b

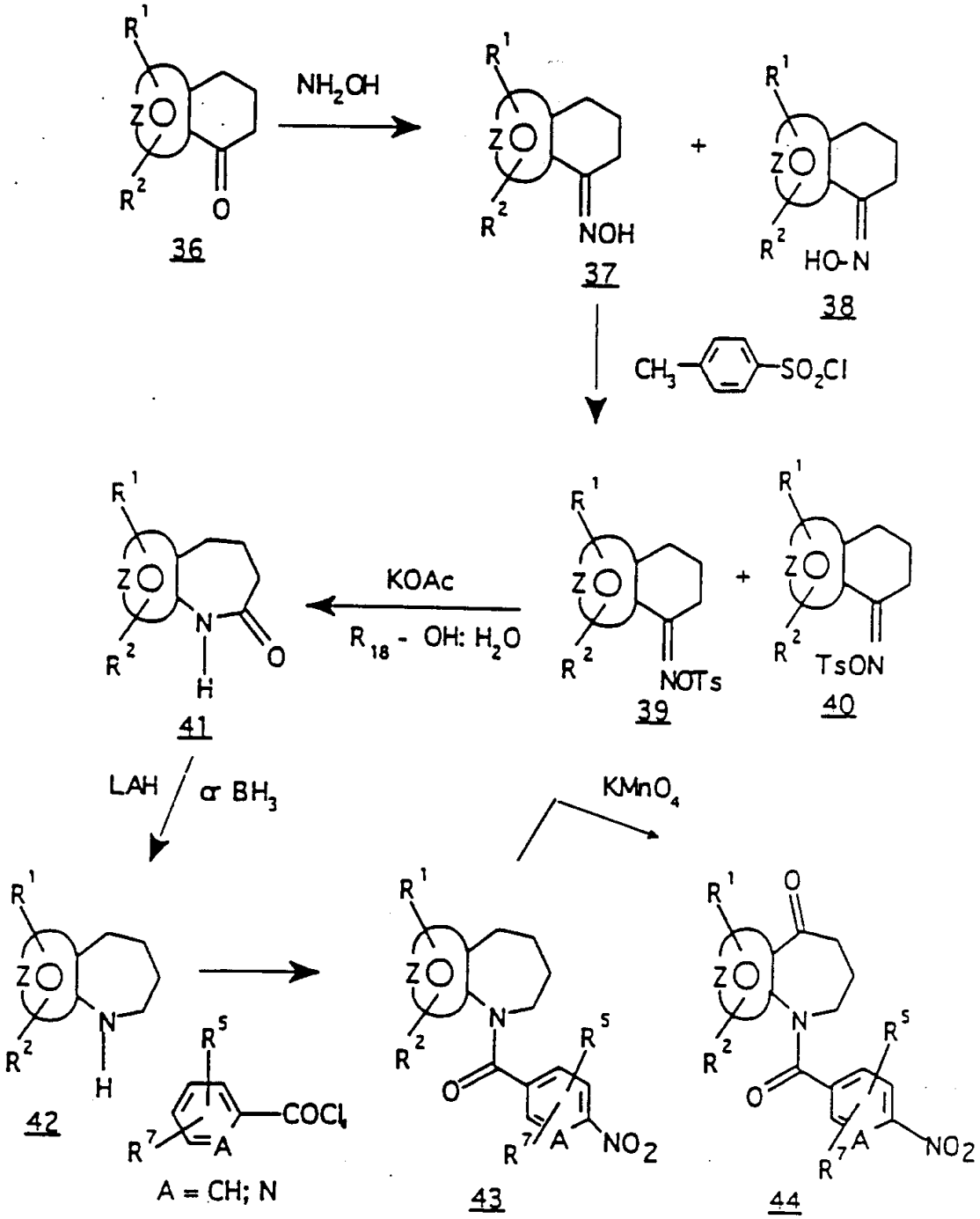
反应式 9（续）



如反应式 10 说明的方法可以制备某些与杂环稠合的中间体吖庚因（如实例结构 44），该产物用于制备本发明加压素－催产素拮抗剂所需的中间体三环吖庚因．用标准化学方法和条件将结构 44 的吖庚因酮转化成式 47 － 50 的三环吖庚因（通过中间体 45 和 46）．

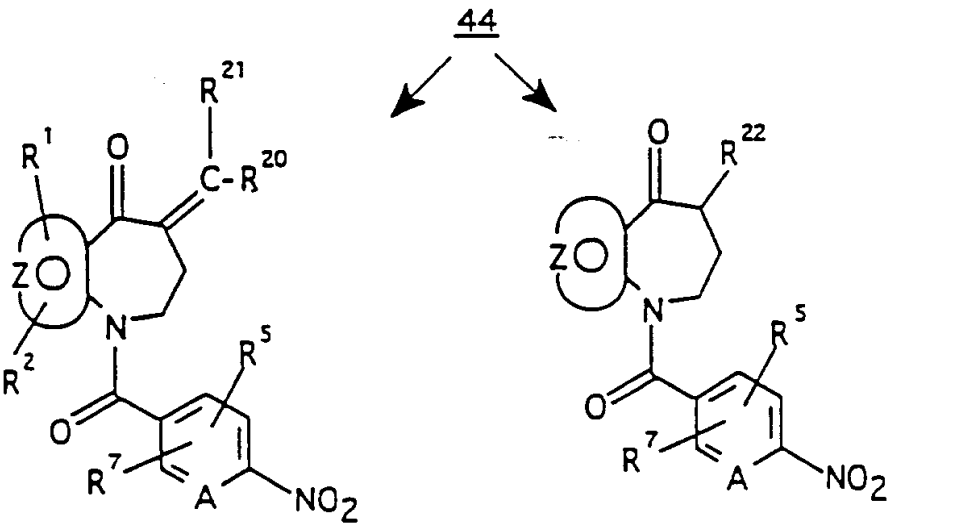
如反应式 10 所示，通过酮衍生物 36 与羟胺反应进行六元环到七元内酰胺的扩环，得到在大多数情况下以顺反混合物形式存在的肟衍生物（结构 37 和 38）．肟混合物与 4 －甲基苯磺酰氯反应或者得到 O －甲苯磺酸肟混合物，或者有时得到单一 O －甲苯磺酸肟．在醇－水混合物（如乙醇－水或正丁醇－水）中伴随乙酸钾加热 O －甲苯磺酸肟，得到 7 －元内酰胺衍生物 41．用硼烷或氢化锂铝（LAH）还原内酰胺得到稠合杂环吖庚因 42．可以将吖庚因 42 转化成用于本发明新化合物制备的中间体 43 和 44．如前所述，可以通过反应式 10 所例举的方法制备由式 45 － 55 说明的杂环吖庚因结构类型，或通过文献上的方法进行环闭合合成吖庚因．

反应式 10



36 37 38 39 40 41 42 43 44

反应式 10（续）以及



44

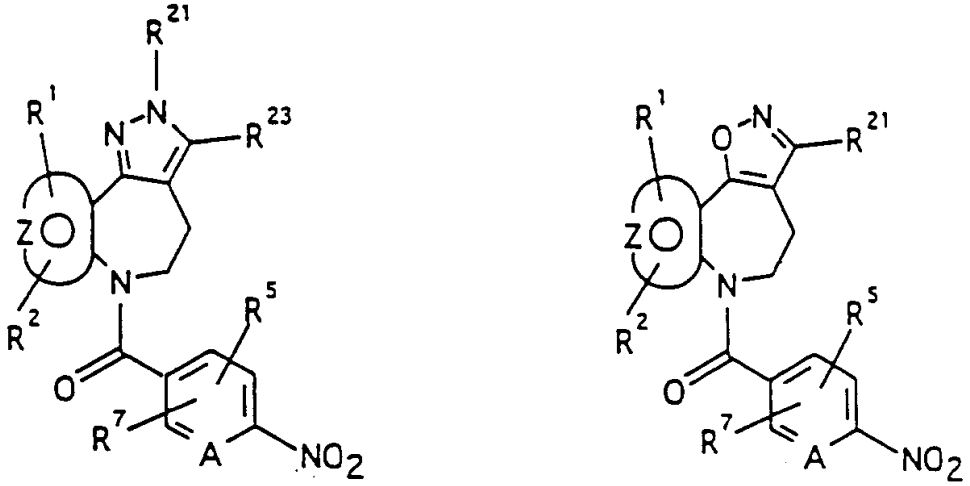
45

46

R^{20} = -OH, $N(CH_3)_2$

R^{21} = H, 低级烷基

R^{22} = Cl, Br, CN, CO_2CH_3, $-CH_2CHO$

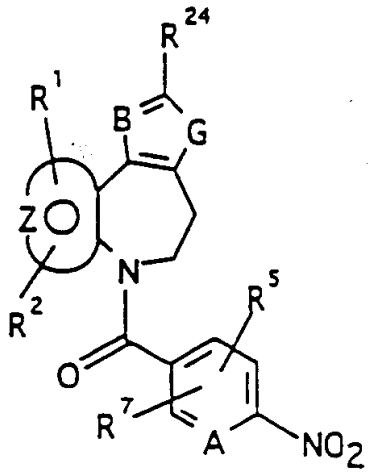


47

48

R^{23} = H, 低级烷基 , -OH, $-NH_2$

反应式 10（续）

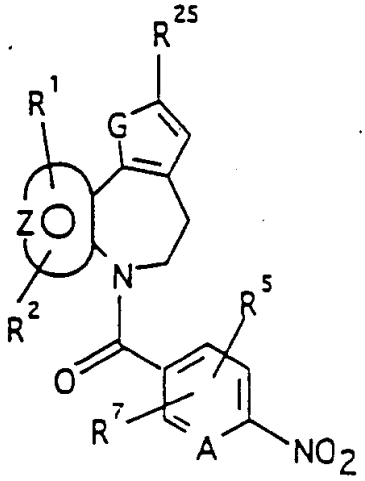


49

B = CH, N

G = O, S

R^{24} = H, 低级烷基



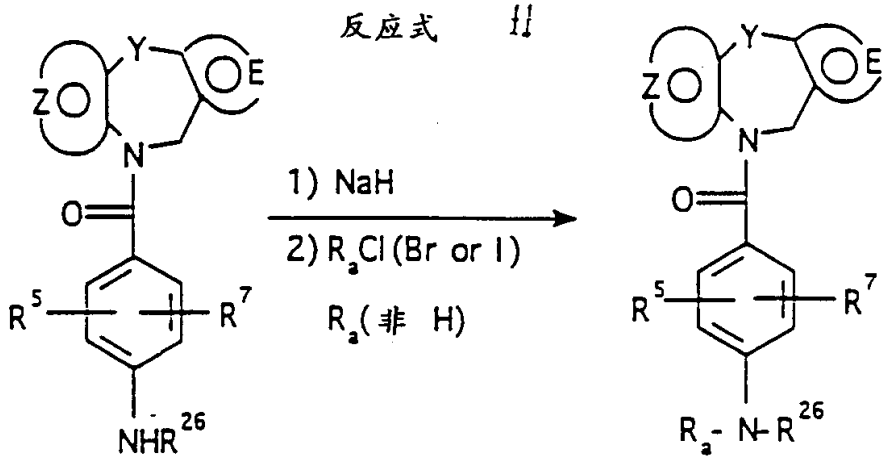
50

G = O, S, N

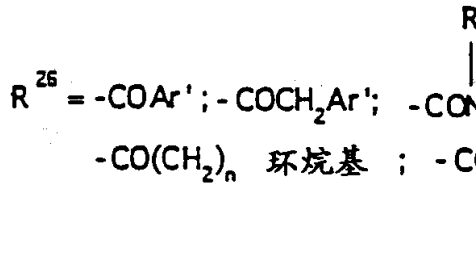
R^{25} = 低级烷基 , CO_2CH_3

如反应式 11 所示，通过或者在最后步骤，或者在倒数第二步骤引入 Ra 基团制备其中 Ra 是如前所述的一些本发明化合物，在最后步骤中，通过首先形成衍生物 51 胺官能团阴离子继之，进行氮原子合适的烷基化，可以在衍生物 51 中引入 Ra 取代基（ Ra 不是氢），得到产物 52．在需要保护－脱保护的衍生物中，将衍生物 51 转化成脱保护后得到化合物 52 的保护的中间体 52a 和 52b． R27 基团可以是叔丁氧基羰基、乙酰基或其它已知的胺保护基团， R28 基团可以是叔丁基羰基、乙酰基或其它已知的羟基保护基团.

反应式 11

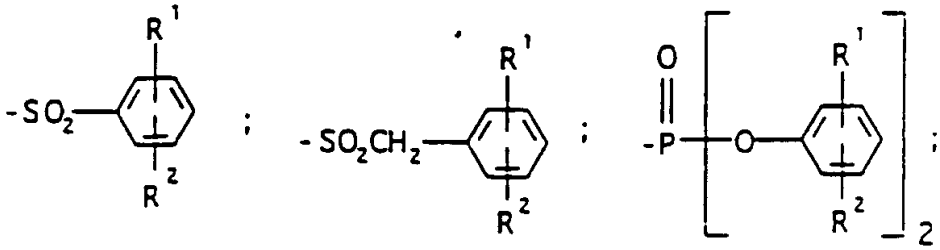


51 52



R^{26} = -COAr'; $-COCH_2Ar'$; $-CON(R_b)-Ar'$;

$-CO(CH_2)_n$ 环烷基 ; $-COCH(R_c)Ar'$;

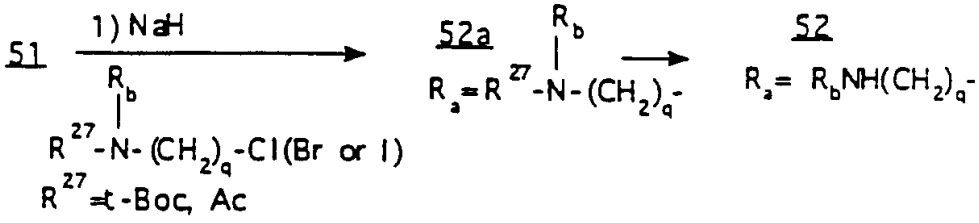


; $-CO_2$ 低级烷基 (C_3-C_8) ;

-CO 低级烷基 (C_3-C_8) ; $-SO_2$ 低级烷基 (C_3-C_8) ;

$-CO_2-$ 低级链烯基 (C_3-C_8); -CO 低级链烯基 (C_3-C_8) ;

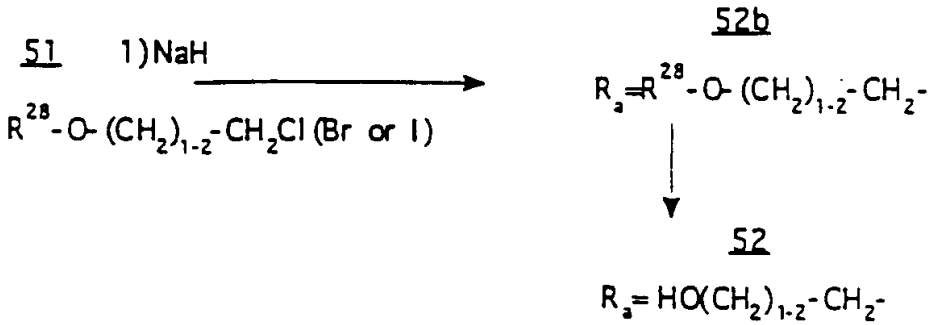
$-SO_2$ 低级链烯基 (C_3-C_8)



51 —1) NaH→ 52a ($R_a = R^{27}-N(R_b)-(CH_2)_q-$) → 52 ($R_a = R_bNH(CH_2)_q-$)

$R^{27}-N(R_b)-(CH_2)_q-Cl$(Br or I)

R^{27} = t-Boc, Ac

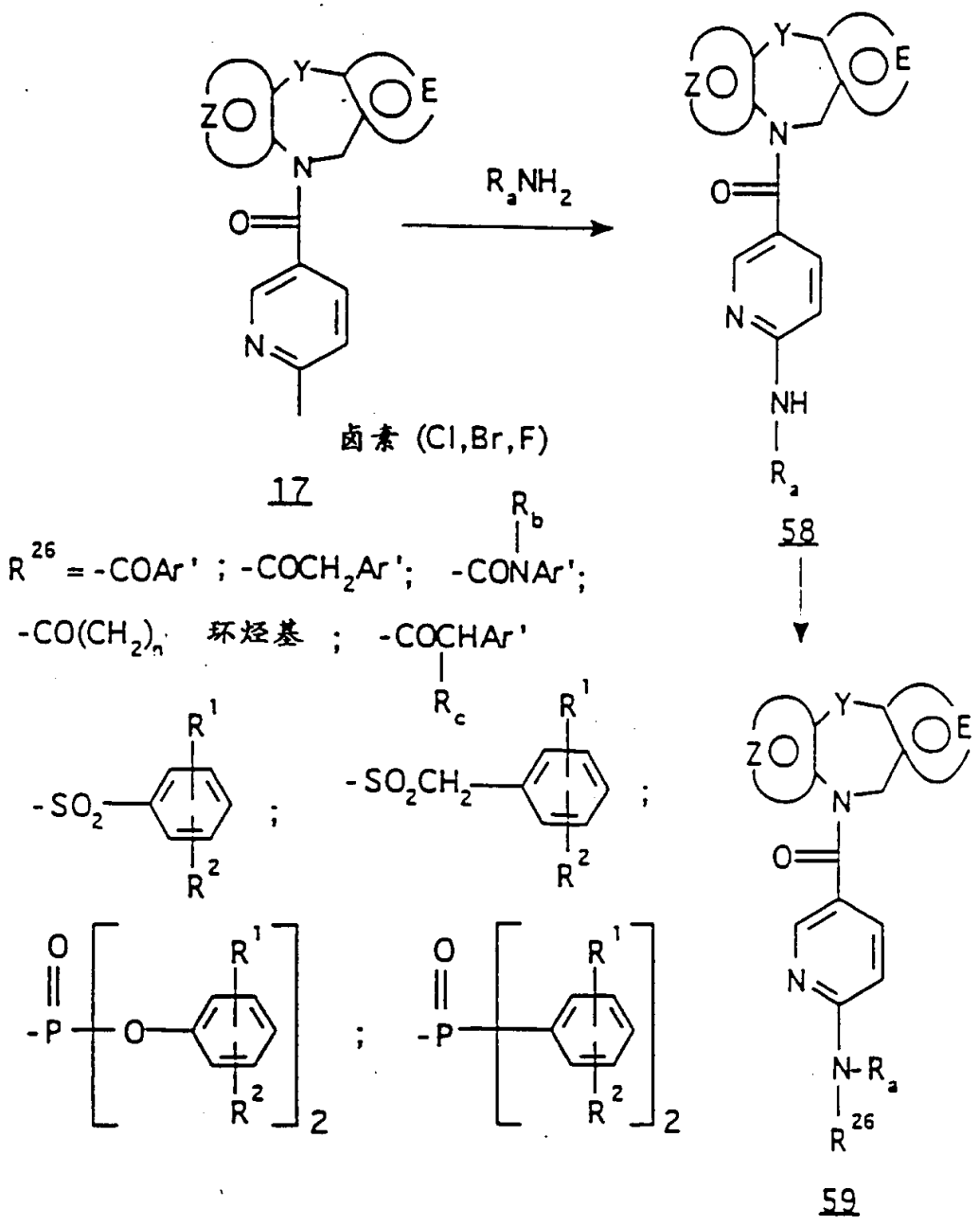


51 —1) NaH→ 52b ($R_a = R^{28}-O-(CH_2)_{1-2}-CH_2-$) → 52 ($R_a = HO(CH_2)_{1-2}-CH_2-$)

$R^{28}-O-(CH_2)_{1-2}-CH_2Cl$(Br or I)

可以从如反应式 12 所示的式 58 表示的那些化合物制备由式 59 表示的本发明化合物. 6 - 氯、溴、或氟中间体 17 与其中 Ra 是如前所述的式 $RaNH_2$ 氨基衍生物反应，得到式 58 化合物. 6 - 氨基烟酰衍生物 58 与其中 R^{26} 如反应式 12 所示定义的 R^{26} - 氯反应，得到如式 59 为实例的本发明化合物.

反应式 12



- CO_2 -（C_3 - C_8）低级烷基
- CO -（C_3 - C_8）低级烷基
- SO_2 -（C_3 - C_8）低级烷基
- CO_2 -（C_3 - C_8）低级链烯基
- CO -（C_3 - C_8）低级链烯基
- SO_2 -（C_3 - C_8）低级链烯基

参考实施例 1

6，7 - 二氢苯并[b]噻吩 - 4（5H）- 酮，肟

将 27.4g 的盐酸胺加到 4 - 氧代 - 4，5，6，7 - 四氢硫茚的 260ml 乙醇溶液中，将 16.5g 乙酸钠和 66ml 水加到该溶液中，然后，将该混合物回流 3.5 小时；在冰浴中冷却并过滤，用水和乙醇洗涤固体，得到 13g 固体，在 65℃于真空中干燥，得到 11.7g 结晶，m.p124℃ - 126℃（主要是顺或反异构体）．在真空下浓缩滤液，用 250ml 的二氯甲烷萃取．各用 100ml 水、盐水洗涤萃取液，然后干燥（Na_2SO_4）．除去溶剂，在 65℃于真空下干燥固体，得到 32g 结晶，m.p.106 - 109℃（主要是顺或反异构体）．

参考实施例 2

6，7 - 二氢苯并[b]噻吩 - 4（5H）- 酮，肟 - O - 甲苯磺酸酯

将 15.3g 对甲苯磺酰氯（一次性）加到搅拌着的 12.2g 6，7 - 二羟基苯并[b]噻吩 - 4（5H）- 酮，肟（异构体混合物）的 26ml 冷却至 0℃的干燥的吡啶溶液中，5 分钟后，固体析出，在 0℃搅拌混合物 1 小时，将 195ml2N 盐酸加到冷却的混合物中，过滤混合物得到固体，用水洗涤并干燥（真空）得到 21.5g 结晶产物，m.p.117 - 120℃．

参考实施例 3

5，6，7，8 - 四氢 - 4H - 噻吩并[3，2 - b]吖庚因 - 5 - 酮

使 21.45g 6，7 - 二羟基苯并[b]噻吩 - 4（5H）- 酮，肟 - O - 甲苯磺酸酯，136.1g 乙酸钾，528ml 乙醇和 904ml 水混合物回流 22 小时，真空下浓缩混合物（至除去乙醇），冷却并过滤，得到固体，用水洗涤固体，干燥（在空气中），并通过溶解在热乙酸乙酯中，重结晶，用己烷稀释溶液，冷却并过滤，得到 7.1g 晶体，m.p.128 - 132℃．

参考实施例 4

5，6，7，8 - 四氢 - 4H - 噻吩并[3，2 - b]吖庚因

（1）将10.0g5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因－5－酮的200ml四氢呋喃溶液滴加到4.54g氢化锂铝的400ml干燥的四氢呋喃混合物中，加料后，将混合物在45－50℃加热（放热反应），并将其冷却至室温，在冰浴（0℃）中冷却混合物，用1小时时间滴加4.5ml水，继之，滴加4.5ml2N氢氧化钠并滴加14ml水，通过硅藻土过滤混合物，用四氢呋喃洗涤滤饼，浓缩滤液得到固体，固体从己烷中结晶出，得到5.5g灰白色结晶，得到5.5g灰白色结晶，m.p.66－68℃.

（2）将25.2ml、10.0M硼化氢－甲硫醚的四氢呋喃溶液加到氩气氛下的、冷却至0℃的21.2g5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因－5－酮的100ml四氢呋喃混合物中，在室温下，搅拌该溶液16小时，并使其回流5小时，使混合物冷却至室温，滴加85ml甲醇（放热），除去溶剂，加入100ml甲醇（2次），之后，除去每次加入的溶剂，将126ml 2N NaOH加到残余的固体（真空干燥）中，并使混合物回流3小时，冷却混合物（2小时）并用二氯甲烷萃取，干燥萃取液（Na_2SO_4），除去溶剂，得到15.4g棕色固体，m.p.55－57℃，使3g该样品升华，得到2.6g结晶，m.p.64－65℃.

参考实施例5

4-（4－硝基苯甲酰基）－5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因

将4-硝基苯甲酰氯按一小部分分配加到氩气氛下的10.71g5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因和19.4ml三乙胺在150ml的二氯甲烷溶液中（放热），在25℃下，搅拌该溶液3小时，然后用水、碳酸氢钠、盐水洗涤并干燥（Na_2SO_4），除去溶剂，

真空下，干燥残渣，通过将其溶解在热乙酸乙酯并用己烷稀释进行重结晶，冷却过夜，过滤，得到 16g浅棕色结晶，m.p.141－142℃.

参考实施例6

4-（4－硝基苯甲酰基）－4，5，6，7－四氢－8H－噻吩并[3，2－b]吖庚因－8－酮

将6.74g$MgSO_4$和351ml水加到9.0g 4-（4－硝基苯甲酰基）－

5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因的713ml丙酮溶液中，继之，加入8.2g$KMnO_4$并在70℃加热18小时，再次加入6.24g$MgSO_4$和8.2g$KMnO_4$，在70℃继续加热8小时，再加入6.24g$MgSO_4$和8.2g$KMnO_4$，在70℃继续加热18小时，通过硅藻土过滤反应混合物，用丙酮和500ml二氯甲烷洗涤滤饼，真空下，蒸发合并的滤液至残渣，用水洗涤残渣，空气干燥，得到5.7g固体，固体从乙酸乙酯中结晶出来，得到5.1g灰白色固体，m.p.184－186℃.

参考实施例7

4-（4－氨基苯甲酰基）－4，5，6，7－四氢－8H－噻吩并[3，2－b]吖庚因－8－酮

将20ml 6N盐酸加到2.0g 4-（4－硝基苯甲酰基）－4，5，6，7－四氢－8H－噻吩并[3，2－b]吖庚因－8－酮在40ml冰醋酸的混合物中，冷却该混合物，分批加入3.53g铁粉，使混合物温至室温，在70－80℃，将其加热1小时，然后，使其冷却至0℃，用10N NaOH碱化混合物（PH14），并用200ml乙酸乙酯萃取，水层再用200ml乙酸乙酯萃取，并合并萃取液，各用100mlH_2O和盐水洗涤合并的萃取液并干燥，用含水硅酸镁薄板过滤萃取液，浓缩滤液，得到固体，该固体从乙酸乙酯－己烷中结晶出来，得到1.24g结晶，m.p.216－218℃.

参考实施例8

2－氯－4-（4－硝基苯甲酰基）－5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因

将6.04g 4-（4－硝基苯甲酰基）－5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因的40ml四氢呋喃溶液冷却至0℃，并分批加入5.34g N－氯代琥珀酰亚胺，加入后，在70℃，将混合物加热过夜，浓缩混合物，用300ml二氯甲烷稀释，各用100ml饱和$K2CO_3$溶液，H_2O，1N HCl和盐水洗涤混合物，干燥有机层（Na_2SO_4），并用含水硅酸镁薄板过滤，浓缩滤液，用Waters-制备－500型仪器，使残渣通过用含有2％二乙醚的乙酸乙酯－二氯甲烷（1：1）溶剂系统的硅胶（2－柱）HPLC层析色谱，合并中间截取物并将其浓缩，得到0.135 2，3－二－氯－4-（4－硝基苯甲酰基）－5，6，7，8－四氢－4H－噻吩并[3，2－b]吖庚因，m.p.140－142℃，合并最后截取物，并将其浓缩，残渣从乙酸乙酯－己烷中结晶出来，得到2.8g

结晶， m.p.119 - 120 ℃.

参考实施例 9

2 - 氯 - 4-（ 4 - 硝基苯甲酰基）- 4， 5， 6， 7 - 四氢 - 8H - 噻吩并[3， 2 - b]吖庚因 - 8 - 酮

将 0.21g 含水硫酸镁和 0.275g 高锰酸钾加到搅拌着的 2 - 氯 - 4-（ 4 - 硝基苯甲酰基）- 4， 5， 6， 7 - 四氢 - 4H - 噻吩并[3， 2 - b]吖庚因的 36ml 丙酮 - 水（ 2： 1 ）溶液中，在 70 ℃，将混合物加热过夜，再加入 0.275g 高锰酸钾和 0.21g 硫酸镁，在 70 ℃，将混合物加热 6 小时，再加入 0.275g 高锰酸钾和 0.21g 硫酸镁，搅拌混合物，在 70 ℃，将混合物加热 24 小时，将热混合物加热，蒸发滤液，在几 ml 的乙酸乙酯中，加热残渣、冷却并过滤，得到 0.20g 固体产物，以 10 倍规模重复反应，共得到 1.3g 灰白色晶体， m.p.165 - 168 ℃.

参考实施例 10

4-[2-（ 2-氯苯基）- 2 - 氰基 - 2 -（ 4 - 吗啉基）乙基]苯甲酸甲酯

用已烷洗涤在油中的 60 % 氢化钠的 0.876g 样品，继之，加入 60ml 无水 N， N - 二甲基甲酰胺，在加入 4.73gα -（ 2 - 氯苯基）- 4 - 吗啉乙腈之后，在室温下、氩气氛中将反应混合物搅拌 1 小时，将 4.58g 4 -（溴甲基）- 苯甲酸甲酯加到反应混合物中，并继续搅拌 3 小时，将几滴乙酸滴加到冰水中，以使反应骤冷， PH 是 3 - 4，并加入饱和 $NaHCO_3$，将 PH 调至 6 - 7，过滤冷却成固体的形成物，用水洗涤，并干燥，得到 5.92g 黄色固体，使其从二氯甲烷 - 已烷中结晶出来，得到 2.10g 所需的结晶固体产物， m.p.116 - 118 ℃.

参考实施例 11

4-[2-（ 2-氯苯基）- 2 - 氧代乙基]苯甲酸甲酯

将 1.0g [4-（ 2-氯苯基）- 2 - 氰基 - 2 -（ 4 - 吗啉基）乙基]苯甲酸甲酯、 14ml 乙酸和 6ml 水的混合物回流加热 20 分钟，然后，倾入碎冰，搅拌 15 分钟以后，收集产生的固体，用水洗涤，空气干燥，得到 0.63g 固体， m.p.40 - 42 ℃.

参考实施例 12

4-[2-（ 2-氯苯基）- 2 - 氧代乙基]苯甲酸

使 18.78g 的 4-[2-（ 2-氯苯基）- 2 - 氧代乙基]苯甲酸甲酯在

288.8mlCH_3OH,72.2ml 水和 5.2gNaOH 中的混合物回流 3 小时，然后，用 2N 柠檬酸酸化，在真空中蒸发反应混合物除去 CH_3OH，用 CH_2Cl_2 萃取水相并用 1N HCl 酸化，收集产生的固体，真空干燥，得到 17.27g 所需产物， m.p.168 - 172 ℃.

参考实施例 13

4，5，6，7，-四氢 - 4 - 氧 - 3 - 苯并呋喃羧酸甲酯

将 202mg 对 - 甲苯磺酸水合物加到 2.11g4 - 氧 - 4，5，6，7 - 四氢苯并[b]呋喃 - 3 - 羧酸在 100ml 的甲醇溶液中，将混合物回流加热 24 小时，将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩甲醇至残渣，将残渣溶解在 100ml 乙酸乙酯中并用 30ml 饱和碳酸氢钠和 30ml 盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥有机层并，过滤，在真空中浓缩滤液至残渣，该残渣从乙酸乙酯 - 己烷中结晶出来，得到 1.75g 所需的白色结晶固体产物， m.p.100 - 102 ℃.

参考实施例 14

5，6，7，8-四氢 - 5 - 氧代 - 4H - 呋喃并[3,2-b]吖庚因 - 3 - 羧酸甲酯

在 32 - 36 ℃，于氮气氛中，将 1.4ml 硫酸滴加到 1.0g 的 4，5，6，7，-四氢 - 4 - 氧 - 3 - 苯并呋喃羧酸甲酯和 502mg 的叠氮钠在 5ml 氯仿混合物中，在室温下，将混合物搅拌 24 小时，用 14ml 水稀释反应混合物，用 NH_4OH 碱化，用氯仿萃取，用水、盐水洗涤分离的有机层，用 Na_2SO_4 干燥，，在真空中浓缩，得到 1.0g 所需的白色固体产物.

参考实施例 15

（E）4，5，6，7，-四氢 - 4 - [[[(4-甲基苯基) - 磺酰基]氧基]亚氨基] - 3 - 苯并呋喃羧酸

在 0 ℃，于氮气氛中，将 3.01g 对甲苯磺酰氯滴加到 2.8g 的（E）4，5，6，7，-四氢 - 4 -（羟亚氨基）- 3 - 苯并呋喃羧酸在 7ml 吡啶的不完全溶液中，将混合物搅拌 1 小时，用 40ml 冷的 1N HCl 稀释反应混合物，过滤，用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，在真空中浓缩滤液，得到 4.78g 所需的灰白色固体产物， m.p.155 - 165 ℃.

参考实施例 16

5，6，7，8-四氢 - 5 - 氧 - 4H - 呋喃并[3,2-b]吖庚因 - 3 -

羧酸

将 1.0g（E）4，5，6，7，-四氢－4－[[[(4-甲基苯基)－磺酰基]氧基]亚氨基]－3－苯并呋喃羧酸、5.9g 乙酸钾、23ml 乙醇和 39ml 水混合物回流加热 48 小时，在真空中浓缩反应混合物，加入 80ml 二氯甲烷，用水、盐水洗涤分离的有机层，用 Na_2SO_4 干燥，在真空中浓缩有机层至固体，通过用在乙酸乙酯中的 0.5%乙酸作洗脱剂，在制备硅胶板上进行层析色谱纯化该固体，用在乙酸乙酯中的 1%乙酸洗涤洗脱带，用 Na_2SO_4 干燥有机层，真空干燥，得到 200mg 所需的灰白色固体，该固体从乙酸乙酯－己烷中结晶出来，得到 165mg 所需的白色结晶固体产物.

参考实施例 17

（E）和（Z）－4，5，6，7-四氢－4－（羟亚氨基）－3－苯并呋喃羧酸

将 22.97g 盐酸胺加到 30.0g4，5，6，7，-四氢－4－氧－3－苯并呋喃羧酸在 225ml 乙醇的溶液中，继之加入 18.10g 乙酸钠和 55ml 水，将反应混合物回流加热 2.5 小时，真空浓缩至残渣，用 600ml 乙酸乙酯稀释该残渣，用 2 × 200ml 水、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，在真空中浓缩有机层至残渣，真空干燥该残渣，得到 31.0g 所需的固体产物.

参考实施例 18

（E）和（Z）－6，7-二氢－4－（5H）苯并呋喃酮，O－[(4-甲基苯基)磺酰基]肟

在 0 ℃，于氢气氛中，将 38.8g 对甲苯磺酰氯滴加到 28.0g 的（E）和（Z）－4，5，6，7，-四氢－4－（羟亚氨基）苯并呋喃在 54ml 吡啶的不完全溶液中，将混合物搅拌 1 小时，然后用 600ml 乙酸乙酯和 400ml 冷的 2N HCl 稀释反应混合物，用 200ml 水和 200ml 盐水洗涤有机层，用 Na_2SO_4 干燥，在真空中浓缩滤液，得到 50g 所需的固体产物，用乙醇结晶，在室温下静止，得到 19.9g 所需的灰白色针状产物，m.p.123 － 125 ℃．使滤液静止，并收集结晶，干燥，得到 10.0g 所需的灰白色固体，m.p.83 － 85 ℃.

参考实施例 19

4－（2－氯－4－硝基苯甲酰基）－5，6，7，8-四氢－4H－噻吩并[3,2-b]吖庚因

将27.2ml三乙胺加到冷却至0℃的15.0g5，6，7，8-四氢－4H－噻吩并[3,2-b]吖庚因在150ml二氯甲烷溶液中，搅拌5分钟以后，缓慢加入28.0g2－氯－4－硝基苯甲酰氯在140ml的二氯甲烷溶液中，在室温下，搅拌该溶液过夜，用450ml二氯甲烷稀释，并各用200ml水、2N柠檬酸、1M碳酸氢钠和盐水洗涤该溶液，用Na_2SO_4干燥有机层，通过含水硅酸镁薄板过滤，真空下浓缩滤液，用乙酸乙酯结晶残渣，得到24.3g灰白色结晶，m.p.131－134℃.

参考实施例20

4－（2－氯－4－硝基苯甲酰基）－4，5，6，7-四氢－8H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－8－酮

将1.56g硫酸镁、72ml水和1.89g高锰酸钾加到2.02g 4－（2－氯－4－硝基苯甲酰基）－4，5，6，7，8-四氢－4H－噻吩并[3,2-b]吖庚因在144ml丙酮的溶液中，搅拌混合物，在70－75℃，将混合物加热4小时，再加入硫酸镁（1.56g）和高锰酸钾（1.89g），搅拌混合物，在75℃，将混合物加热16小时，再加入硫酸镁（1.56g）和高锰酸钾（1.89g），搅拌混合物，在75℃，将混合物加热5小时，通过硅藻土过滤混合物，并用丙酮和二氯甲烷洗涤滤饼，浓缩滤液，在乙酸乙酯中加热残渣（1.4g），冷却混合物（具有不溶性固体）并过滤，得到1.0g固体产物，用水洗涤固体并干燥，得到晶体，m.p.180－185℃.

参考实施例21

5－氯－2－甲基苯甲酰氯

在蒸汽浴中，将8.0g5－氯－2－甲基苯甲酸和52ml亚硫酰氯混合物加热1小时，在真空下除去挥发物，加入50ml甲苯两次，并在真空下除去溶剂，得到8.5g胶状产物.

参考实施例22

2－氯－5－（甲基硫基）苯甲酰氯

在蒸汽浴中，将2.03g2－氯－5－（甲基硫基）苯甲酸和10ml亚硫酰氯混合物加热1小时，在真空下除去挥发物，加入20ml甲苯，并在真空下除去溶剂（2次），得到2.2g棕色针状物.

参考实施例23

2－氯－4－硝基苯甲酰氯

如参考实施例 21 所述，使 25g 2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酸与亚硫酰氯（ 124ml ）反应，得到棕色油状物（ 27g ）.

参考实施例 24

2 - 氯 - 5 - 硝基苯甲酰氯

如参考实施例 21 所述，使 5.0g 2 - 氯 - 5 - 硝基苯甲酸与 50ml 亚硫酰氯反应，得到 5.6g 灰白色固体产物.

参考实施例 25

2，3 - 二甲基苯甲酰氯

如参考实施例 21 所述，使 3.0g 2，3 - 二甲基苯甲酸与 40ml 亚硫酰氯反应，得到 3.32g 无色油状物.

参考实施例 26

2 - 氯 - 苯甲酰氯

如参考实施例 21 所述，使 3.13g 2 - 氯苯甲酸与 40ml 亚硫酰氯反应，得到 3.32g 灰白色半固体产物.

参考实施例 27

4 - [(2 - 甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

在冰浴中，使 43.42g(0.26mol)4 - 氨基苯甲酸乙酯和 40.8g(0.26mol)2 - 甲基苯甲酰氯在 150ml 二氯甲烷中的混合物冷却，并滴加 26.56g(0.26mol)三乙胺，加料后，在室温下，搅拌该溶液过夜，将混合物倾入水中，分离有机层，用水、 1NHCl 、 1M$NaHCO_3$ 洗涤有机层并将其干燥（ Na_2SO_4 ），除去溶剂，用乙酸乙酯使固体淤浆化，过滤，得到针状 57g4[(2 - 甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸乙酯， m.p.110 - 115 ℃.

使 50.7g(0.20mol)制备产物、 280ml 乙醇和 55ml 10NNaOH 回流 5 分钟，将混合物冷却至室温，用 200ml 水稀释，并用浓盐酸（ PH1 - 2 ）将其酸化，过滤混合物，用水洗涤固体，得到白色结晶产物， m.p.270 - 275 ℃.

参考实施例 28

4 - [(2 - 甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酰氯

使 10.3g 4[(2 - 甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸和 32ml 亚硫酰氯混合物回流 1.5 小时，在真空下浓缩该溶液，加入甲苯，并在真空下除去溶剂，加入甲苯，冷却并过滤混合物，得到黄色固体， m.p.135 - 141 ℃.

参考实施例 29

4 - [(2， 6 - 二甲氧基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

使 2g(10mmol)4 - 2， 6 - 二甲氧基苯甲酰氯、 1.65g(10mmol)4 - 氨基苯甲酸乙酯、 1.11g 三乙胺和 61mg4 - 二甲基氨基吡啶混合物的 10ml 二氯甲烷溶液回流 20 小时，用水稀释混合物，分离有机层，用水、 1NHCl 、 1MNa_2CO_3、盐水洗涤有机层并将其干燥（ Na_2SO_4），除去溶剂，得到从乙酸乙酯中 结晶的固体，即 1.22g 4 - [(2， 6 - 二甲氧基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

乙酯结晶， m.p.183 - 185 ℃.

室温下，将 3.88g(11.79mmol)前述产物、 17.3ml 2NNaOH 和 20ml 甲醇混合物搅拌过夜，加入甲醇（ 30ml ）和水（ 10ml ），并使溶液回流 1/2 小时，真空下除去溶剂，用醚研制残渣固体，并倾析醚，将固体溶解在 30ml 水中，并用 2N 盐酸（ PH3 ）将其酸化，过滤混合物，用水洗涤固体，于 60 ℃真空干燥，得到 3.0g 固体， m.p.236 - 240 ℃.

参考实施例 30

4 - [(4 - 吡啶基羰基)氨基]苯甲酸乙酯

将 2.52g(0.025mol ）三乙胺加到 1.78g(0.01mol)异烟酰氯盐酸化物在 5ml 二氯甲烷的冷混合物中，将 1.65g4 - 氨基苯甲酸乙酯在 5ml 二氯甲烷中的溶液加到该溶液中，室温下搅拌过夜后，加入 50mg4 - 二甲基氨基吡啶，使该混合物回流 24 小时，将混合物倾入水中，并过滤，得到 3.4g 棕色固体，用乙酸乙酯研制 0.50g 样品，得到 0.37g4 - [(4 - 吡啶基羰基)氨基]苯甲酸乙酯黄色结晶， m.p.143 - 145 ℃.

参考实施例 31

2 - 甲基呋喃 - 3 - 碳酰氯

使 4.0g 2 - 甲基呋喃 - 3 - 羧酸乙酯、 30ml 2NNaOH 和 15ml 甲醇混合物回流 1.5 小时，真空下除去溶剂，得到固体，固体用二氯甲烷提取（弃去），将固体溶解在水中，用 2N 柠檬酸酸化溶液，得到固体，用水洗涤该固体，干燥，得到 1.05g2 - 甲基呋喃 - 3 - 羧酸结晶，使制备的产物（ 0.95g ）和 3ml 亚硫酰氯回流 1 小时，除去溶剂，加入甲苯（ 20ml，三次）并除去溶剂，得到油状产物.

参考实施例 32

4 - [N - 甲基 - N - (2 - 甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

在氢气氛下，用己烷洗涤 1.51g 氢化钠（60％于油中）样品以除去油，将 5mlN，N－二甲基甲酰胺加到洗涤过的氢化钠中，将 8.69g4[(2－甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸乙酯的 20ml 二甲基甲酰胺溶液滴加到该混合物中，室温下搅拌该混合物 0.5 小时，然后，加入 5.23g 碘甲烷，室温下搅拌该混合物 16 小时，用水稀释该混合物并用二氯甲烷萃取干燥萃取液（Na_2SO_4），浓缩以减少体积，通过含水硅酸镁薄板过滤该溶液，真空下浓缩滤液，得到 11g 油状物（1：1 的产物与 N，N－二甲基甲酰胺的混合物）．将制备的产物、4－[N－甲基－N－(2－甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸乙酯（11g）溶解在 30ml 甲醇中，并加入 25ml 2N NaOH，使混合物回流 2 小时，以除去溶剂，残渣用乙醚萃取（弃去），将剩余的残渣溶解在 50ml 水中，用 2N 柠檬酸酸化该碱溶液，滤去固体，并用水洗涤，于空气中干燥产物，得到 6.72g 结晶，m.p.187－190℃．

参考实施例 33

4－[N－甲基]－N－[(2－甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酰氯

将 6.72g4－[N－甲基－N－(2－甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸的 20ml 亚硫酰氯溶液回流 1 小时，在真空下除去挥发物（重复几次），将甲苯加到残渣中，得到 7.3g 棕色油状物．

如参考实施例 32 所述制备下列化合物，但是，代替了相应的 4－[（N－芳酰基）氨基]苯甲酸乙酯．

参考实施例 34

4－[N－甲基－N－(2－氯苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 35

N－[N－甲基－N－(2，5－二氯苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 36

N－[N－甲基－N－(2，4－二氯苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 37

4－[N－甲基－N－(2－氯－4－甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 38

4－[N－甲基－N－(2－甲基－4－氯苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 39

4－[N－甲基－N－(2，4－二甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 40

4－[N－甲基－ N－(2， 3－二甲基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 41

4－[N－甲基－ N－(2－甲氧基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 42

4－[N－甲基－ N－(2－三氟甲氧基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 43

4－[N－甲基－ N－(2， 4－二甲氧基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 44

4－[N－甲基－ N－(2－甲氧基－ 4－氯苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 45

4－[N－甲基－ N－(2－甲基硫基苯甲酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 46

4－[N－甲基－ N－(2－甲基噻吩－ 3－基羰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 47

4－[N－甲基－ N－(3－甲基噻吩－ 2－基羰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 48

4－[N－甲基－ N－(2－甲基呋喃－ 3－基羰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 49

4－[N－甲基－ N－(3－甲基呋喃－ 2－基羰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 50

4－[N－甲基－ N－(苯基乙酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 51

4－[N－甲基－ N－(2－氯苯基乙酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 52

4－[N－甲基－ N－(2－甲氧基苯基乙酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 53

4－[N－甲基－ N－(2－甲基苯基乙酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 54

4－[N－甲基－ N－(环己基羰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 55

4－[N－甲基－ N－(3－环己烯羰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 56

4 - [N - 甲基 - N - (环己基乙酰基)氨基]苯甲酸

参考实施例 57

7， 8 - 二氢 - 5（ 6H ）喹啉酮（ quinolinone ）

在氢气氛下，使 57.93g3 - 氨基 - 2 - 环己烯 - 1 - 酮、 76.8g3 - （二甲基氨基）（ acrotein ）丙烯醛、 62.5ml 冰醋酸和 270ml 甲苯混合物回流 16 小时，并真空浓缩至干，加入甲苯（ 200ml ）并在真空下除去溶剂，将 1L 二氯甲烷加到残渣中，然后缓慢加入 200ml 饱和 $NaHCO_3$，加入固体 $NaHCO_3$,使 PH 到 8，过滤混合物，分离 CH_2Cl_2 层，使 CH_2Cl_2 层通过含水硅酸镁薄板，浓缩滤液至干，用热己烷萃取黑色残渣油，弃去己烷，重复该过程至无己烷萃取物，合并己烷萃取液，除去溶剂，得到 17.3g 油状产物.

参考实施例 64

7， 8 - 二氢 - 5（ 6H ）喹啉酮，肟

将 2.68g 羟胺、盐酸、 3.23g 乙酸钠和 5ml 水加到 3.78g7,8-二氢 - 5（ 6H ）喹啉酮的 20ml 乙醇溶液中，在氢气氛下，使混合物回流 4.5 小时，冷却并过滤，用 30ml 乙醇 - 水（ 1： 1 ）洗涤固体，并真空干燥，得到 3.58g 固体， m.p.232 - 236 ℃，用乙醇重结晶，得到结晶， m.p.234 - 236 ℃

参考实施例 65

7， 8 - 二氢 - 5（ 6H ）喹啉酮， O - [(4-甲基 - 苯基）磺酰基]肟

将 0.84g 氢氧化钾的 10ml 水溶液加到 2.30g7,8-二氢 - 5（ 6H ）喹啉酮、肟、 3.59g4 - 甲基苯基磺酰氯的 32ml 丙酮溶液中，在氢气氛下，使混合物回流 0.5 小时，真空除去挥发物，将水加到残渣中，过滤混合物，用水和 1N$NaHCO_3$ 洗涤固体，将固体溶解在二氯甲烷中，干燥并除去溶剂，得到 3.83g 固体，用乙醚重结晶，得到晶体， m.p.102 - 104 ℃.

参考实施例 66

5， 7， 8， 9 - 四氢 - 6H - 吡啶并[3,2-b]吖庚因 - 6 - 酮

使 8.26g7， 8 - 二氢 - 5（ 6H ）喹啉酮， O - [(4-甲基 - 苯基）磺酰基]肟、 54.63g 醋酸钾、 193ml 乙醇和 354ml 水混合物回流 20 小时，真空浓缩混合物以除去挥发物将氯仿加到残渣水溶液中（含有固

体），通过硅藻土过滤混合物，用氯仿洗涤滤饼，用丙酮重结晶剩余固体，得到 2.81g 晶体.

参考实施例 67

6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因

使 1.56g5，7，8，9－四氢－6H－吡啶并[3,2-b]吖庚因－6－酮、3.31g 氢化锂铝的 40ml 四氢呋喃混合物中回流 4 小时，冷却混合物（0℃），滴加 25ml 甲醇，通过硅藻土过滤混合物，用四氢呋喃洗涤滤饼，真空浓缩滤液至干，将水（50ml）加到残渣中，用乙醚萃取，干燥萃取液（Na_2SO_4），并通过含水硅酸镁薄板过滤（用乙醚洗涤滤饼），真空浓缩滤液，得到 1.01g 晶体，m.p.70-71℃.

参考实施例 68

6，7，8，9－四氢－5－(2-氯－4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因

将 5.16g2－氯－4－硝基苯甲酰氯的 50ml 氯仿液加到 2.90g6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因、2.37g 三乙胺的 40ml 二氯甲烷混合物中，在氮气氛中，室温下，搅拌混合物 3 小时，然后，将其倾入水中，分离有机层，用 1N $NaHCO_3$,H_2O，盐水洗涤并干燥（Na_2SO_4），通过含水硅酸镁薄板过滤溶液，用 CH_2Cl_2 和乙酸乙酯洗涤滤饼，浓缩滤液至干，用乙酸乙酯研制残余固体（7.13g）得到 4.41g 灰白色晶体，m.p.143-145℃.

参考实施例 69

6，7，8，9－四氢－5－(4－氨基－2-氯－苯甲酰基)－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因

在氢气氛中，使 3.31g6，7，8，9－四氢－5－(2-氯－4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因和 6.78g 二氯化锡二水合物（$SnCl_2.2H_2O$）的 200ml 甲醇混合物氢化锂铝的 40ml 四氢呋喃混合物回流 2 小时，真空下除去溶剂，加入 5ml 饱和 $NaHCO_3$ 溶液和固体 $NaHCO_3$ 使 PH 达到 7，用乙酸乙酯萃取混合物，通过硅藻土过滤萃取液，用饱和 $NaHCO_3$,H_2O，盐水洗涤并干燥（Na_2SO_4），使滤液通过含水硅酸镁薄板饼），浓缩滤液至干，得到 2.58g 无定性固体，元素分析计算值：$C_{16}H_{16}ClN_3O$：C，59.9; H,5.7; N,13.1;

Cl, 11.1，实测值： C， 60.5; H,5.0; N,12.9; Cl, 11.6 .

参考实施例 70

6 - 氨基吡啶 - 3 - 羧酸甲酯

在冰浴中，冷却无水甲醇（ 400ml ），将 HCl 气导入混合物中 25 分钟，将 30g6 - 氨基吡啶 - 3 - 羧酸加到 MeOH-HCl 中，然后搅拌混合物，在 90 ℃，将其加热 2 小时（所有的固体均溶解），真空下除去溶剂，将残余固体溶解在 100ml 水中，用饱和碳酸氢钠中和酸性溶液（分离固体），冷却混合物并过滤，得到 30g 白色晶体， m.p.150 - 154 ℃.

参考实施例 71

6 - [(5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

将 6.38g5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰氯的 10ml 二氯甲烷加到 4.5g6 - 氨基吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和 5.53ml 三乙胺的 40ml 二氯甲烷（在冰浴中冷却的）混合物中，在氮气氛中，室温下，搅拌混合物 18 小时，再次加入 3.4g5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰氯，室温下，搅拌混合物 3 小时后，过滤混合物，得到 3.0g6 - [[双(5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰基)]氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯，将其浓缩过滤至干，用己烷和乙酸乙酯研制残渣，进一步得到 9.0g 双酰化化合物.

在室温下，搅拌 12.0g6 - [[双(5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰基)]氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯、60ml 甲醇 - 四氢呋喃（ 1： 1)和 23ml 5NNaOH 混合物 16 小时，真空下浓缩混合物，将其用 25ml 水稀释、冷却和用 1NHCl 酸化，过滤混合物，用水洗涤固体，得到 6.3g 白色固体产物.

如参考实施例 71 所述制备 6 - [(芳酰氨基]吡啶 - 3 - 羧酸、 6 - [(杂芳酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸和有关 6 - [(酰化的)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸，但是代替了相应的芳酰氯、杂芳酰氯、环烷酰氯、苯基乙酰氯、和有关相应的酰氯.

参考实施例 72

6 - [(3 - 甲基 - 2 - 噻吩基羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 73

6 - [(2 - 甲基 - 3 - 噻吩基羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 74

6 - [(3 - 甲基 - 2 - 呋喃基羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 75

6 - [(2 - 甲基 - 3 - 呋喃基羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 76

6 - [(3 - 氟 - 2 - 甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 77

6 - [(2 - 甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 78

6 - [(2 - 氯苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 79

6 - [(2 - 氟苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 80

6 - [(2 - 氯 - 4 - 氟苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 81

6 - [(2， 4 - 二氯苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 82

6 - [(4 - 氯 - 2 - 氟苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 83

6 - [(3， 4， 5 - 三甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 84

6 - [(2， 4 - 二氟苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 85

6 - [(2 - 溴苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 86

6 - [(2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 87

6 - [(四氢呋喃基 - 2 - 羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 88

6 - [(四氢噻吩基 - 2 - 羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 89

6 - [(环己基羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 90

6 - [(环己 - 3 - 烯羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 91

6－[(5－氯－2－甲基苯乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 92

6－[(2－氯苯乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 93

6－[(环戊基羰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 94

6－[(环己基乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 95

6－[(3－甲基－2－噻吩乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 96

6－[(2－甲基－3－噻吩乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 97

6－[(3－甲基－2－呋喃乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 98

6－[(2－甲基－3－呋喃乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 99

6－[(3－甲基－2－四氢噻吩乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 100

6－[(2－甲基－3－四氢噻吩乙酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 101

6－[(2，5－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 102

6－[(3，5－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 103

6－[(2－甲基－4－氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 104

6－[(2，3－二甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 105

6－[(2－甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 106

6－[(2－三氟甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－羧酸

参考实施例 107

6 - [(4 - 氯 - 2 - 甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 108

6 - [[2 - （三氟甲基）苯甲酰基]氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 109

6 - [(2， 6 - 二氯苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 110

6 - [(2， 6 - 二甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 111

6 - [(2 - 甲基硫基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 112

6 - [(4 - 氟 - 2 - （三氟甲基）苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 113

6 - [(2， 3 - 二氯苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 114

6 - [(4 - 氟 - 2 - 甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 115

6 - [(2， 3， 5 - 三氯苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 116

6 - [(5 - 氟 - 2 - 氯苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 117

6 - [(2 - 氟 - 5 - （三氟甲基）苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

参考实施例 118

6 - [(5 - 氟 - 2 - 甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 碳酰氯

使 6.2g6 - [(5 - 氟 - 2 - 甲基苯甲酰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸和 23ml 亚硫酰氯混合物回流 1 小时，再次加入 12ml 亚硫酰氯并使混合物回流 0.5 小时，真空下浓缩混合物至干，将 30ml 甲苯加到残渣中，真空下除去甲苯，重复该过程（加入和除去甲苯），得到 7.7g 固体粗产品.

如参考实施例 118 所述制备下列 6 - [(酰基)氨基]吡啶 - 3 - 碳酰氯.

参考实施例 119

6－[(3－甲基－2－噻吩基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 120

6－[(2－甲基－3－噻吩基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 121

6－[(3－甲基－2－呋喃基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 122

6－[(2－甲基－3－呋喃基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 123

6－[(3－氟－2－甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 124

6－[(2－甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 125

6－[(2－氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯，白色结晶

参考实施例 126

6－[(2－氟苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 127

6－[(2－氯－4－氟苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 128

6－[(2，4－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 129

6－[(4－氯－2－氟苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 130

6－[(3，4，5－三甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 131

6－[(2，4－二氟苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 132

6－[(2－溴苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 133

6－[(2－氯－4－硝基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 134

6－[(四氢呋喃基－2－羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 135

6－[(四氢噻吩基－2－羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 136

6－[(环己基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 137

6－[(环己－3－烯基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 138

6－[(2－甲基苯乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 139

6－[(2－氯苯乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 140

6－[(环戊基羰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 141

6－[(环己基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 142

6－[(3－甲基－2－噻吩基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 143

6－[(2－甲基－3－噻吩基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 144

6－[(3－甲基－2－呋喃基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 145

6－[(2－甲基－3－呋喃基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 146

6－[(2－甲基－5－氯苯乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 147

6－[(3－甲基－2－四氢噻吩基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 148

6－[(2－甲基－3－四氢噻吩基乙酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 149

6－[(2，5－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 150

6－[(3，5－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 151

6－[(2－甲基－4－氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 152

6－[(2，3－二甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 153

6－[(2－甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 154

6－[(2－三氟甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 155

6－[(4－氯－2－甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 156

6－[[2－（三氟甲基）苯甲酰基]氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 157

6－[(2，6－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 158

6－[(2，6－二甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 159

6－[(2－甲基硫基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 160

6－[(4－氟－2－（三氟甲基）苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 161

6－[(2，3－二氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 162

6－[(4－氟－2－甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 163

6－[(2，3，5－三氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 164

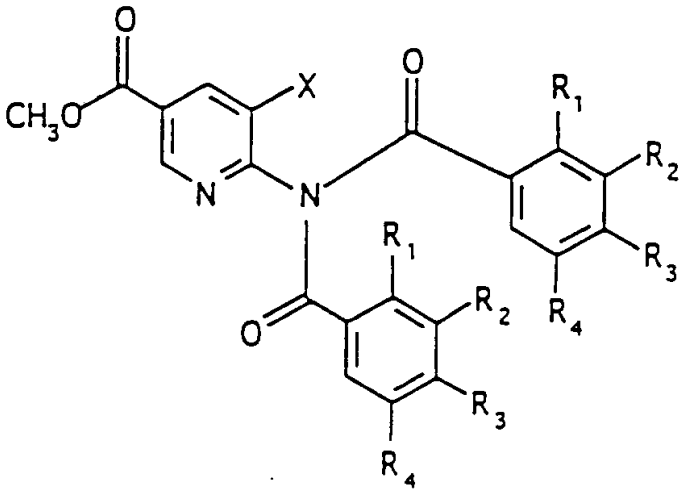
6－[(5－氟－2－氯苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

参考实施例 165

6－[(2－氟－5－（三氟甲基）苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯

如参考实施例 71 所述制备下列双酰基产物（表 A），并通过硅胶层析纯化它们，然后如实施例 71 所述将这些化合物水解成酸（表 B）.

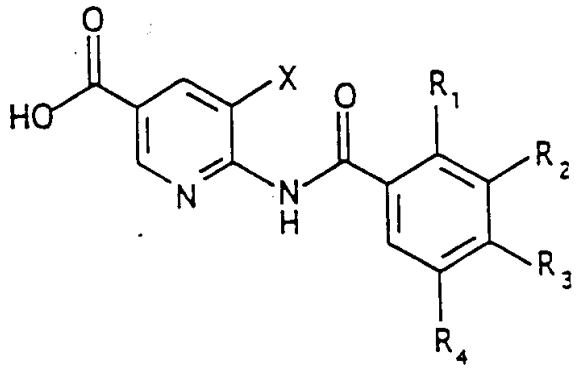
表 A



Ref. Ex No.	R_1	R_2	R_3	R_4	X	M+
166	CH_3	H	H	H	H	388
167	CH_3	H	H	F	H	424
168	CH_3	F	H	H	H	426
169	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	540
170	Cl	H	H	H	H	430
171	F	H	F	H	H	396
172	Br	H	H	H	H	520
173	Cl	H	F	H	H	412
174	Ph	H	Ph	H	H	512
175	Cl	H	H	Br	H	474
176	CH_3	H	H	F	Br	
177	CH_3	H	H	H	Br	468

M + 是从 FAB 质谱中实测的分子离子.

表 B



Ref. Ex No.	R1	R2	R3	R4	X	M+
178	CH_3	H	H	H	H	256
179	CH_3	H	H	F	H	274
180	CH_3	F	H	H	H	274
181	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	332
182	Cl	H	H	H	H	276
183	F	H	F	H	H	278
184	Br	H	H	H	H	322
185	Cl	H	F	H	H	294
186	Ph	H	H	H	H	318
187	Cl	H	H	Br	H	356
188	CH_3	H	H	F	Cl	
189	CH_3	H	H	H	Br	336

M + 是从 FAB 质谱中实测的分子离子.

参考实施例 190

6 - 氨基 - 5 - 溴吡啶 - 3 - 羧酸

将溶在乙酸（ 20ml ）中的溴（ 16g,5ml,0.1mole ）缓慢加到搅拌着

的 6 - 氨基烟酸（ 13.8g,0.1mole ）的冰醋酸（ 100ml ）中，室温下搅拌混合物 8 小时，减压下除去乙酸，将黄色固体残渣溶解在水中，用 30 % NH_4OH 小心中和，过滤分离的固体，用水洗涤，得到 18g 固体，质谱： 218（ M^+ ）.

参考实施例 191

6 - 氨基 - 5 - 溴吡啶 - 3 - 羧酸甲酯

将 6 - 氨基 - 5 - 溴吡啶 - 3 - 羧酸（ 10g,50mmol ）溶解在饱和甲醇 HCL（ 100ml ）中，将其回流 24 小时，减压下，反复除去溶剂、甲醇，将残渣溶解在冰冷水中，用 0.1NNaOH 中和该溶液，过滤固体分离物，用水洗涤并在空气中干燥，得到 10g 固体产物，质谱： 231（ M^+ ）.

参考实施例 192

6[(2 - 甲基苯乙酰基）氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

将 12.2g2 - 甲基苯乙酰氯的 10ml 二氯甲烷溶液加到冷的（ 0℃ ）5.0g6 - 氨基吡啶 - 3 - 羧酸甲酯、 12.6mlN， N - 二异丙基 - 乙胺的 40ml 二氯甲烷混合物中，氮气氛中、室温下搅拌混合物过夜，用 200ml 二氯甲烷和 50ml 水稀释混合物，分离有机层，各用 500ml 1M $NaHCO_3$，盐水洗涤有机层并将其干燥（ Na_2SO_4 ），通过含水硅酸镁薄板饼过滤溶液，浓缩滤液至干，用己烷 - 乙酸乙酯（ 3： 1 ）为洗脱剂，对残渣进行硅胶柱层析，得到 8.6g 固体，将该固体 - 主要是 6[[双(2 - 甲基苯乙酰基)]氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯，溶解在 60ml 四氢呋喃 - 甲醇（ 1: 1 ）中，将 23ml5NNaOH 加到该溶液中，室温下搅拌混合物过夜，真空下浓缩混合物，加入水（ 25ml ），搅拌混合物，用 1NHCL 进行酸化，冷却混合物，过滤并用水洗涤固体，得到 5.9g 灰白色固体.

参考实施例 193

6[(2 - 甲基苯乙酰基）氨基]吡啶 - 3 - 碳酰氯

使 4.5g6[(2 - 甲基苯乙酰基）氨基]吡啶 - 3 - 羧酸和 25ml 亚硫酰氯混合物回流 1 小时，在真空下浓缩至干，将 20ml 甲苯加到残渣中，真空下除去溶剂，重复加入和除去甲苯的过程，真空中、室温下干燥残余固体，得到 5.3g 黑棕色固体.

参考实施例 194

2－（2－吡啶基）苯甲酸

使2－碘苯甲酸甲酯（12g,47mmol）、2－吡啶基－三－正丁基锡烷（20g,55mmol）和四（三苯基膦）钯（O）（2g）在甲苯中回流48小时，真空下浓缩反应混合物，用50％乙酸乙酯：己烷为洗脱剂，对残渣进行硅胶柱层析，弃去最初部分（2L），洗脱下最后的产物－2－（2－吡啶基）苯甲酸甲酯，并分离出油状物（产率：5.5g），质谱：213（M^+）.

使制备的化合物（3.0g,14mmol）和NaOH(600mg,15mmol)混合物在MeOH:水（9：1）（50ml）中回流4小时，当反应完成时，将其在真空下浓缩，将残渣溶解在50ml的冷水中，将其用冰醋酸中和，过滤得到固体并用水洗涤，得到2.5g棕色固体，微溶于水，质谱（CI）：213（M^+1）.

参考实施例195

3－[N-(3－乙氧羰基－2－吡啶基)-N-(4－甲基苯基磺酰基)]氨基丁烷－1－羧酸乙酯

在氢气氛中、110℃，将13.4g2－[(4－甲基苯基磺酰基)氨基]吡啶－3－羧酸乙酯，23.1g无水碳酸钾和20.4g3－溴丁烷－1－羧酸乙酯的300mlN，N－二甲基甲酰胺的混合物加热6小时，在高真空下将混合物浓缩至干，将CH_2CL_2和H_2O加到残渣中，分离有机层并用水洗涤（三次），将其用活性炭处理并干燥（Na_2SO_4），除去溶剂，对残渣进行短硅胶柱层析，用1900mlCH_2CL_2、然后用1300mlCH_2CL_2、最后用4L 5％在CH_2CL_2中的乙酸乙酯洗脱，合并5％在CH_2CL_2中的乙酸乙酯洗脱部分并将其干燥（Na_2SO_4），除去溶剂，得到16.9g白色结晶，用甲苯对0.5g样品重结晶，得到白色结晶（用己烷洗涤）（0.39g）m.p.129.5-130℃.

参考实施例196

8，9－二氢－5－羟基－9－[(4－甲基苯基)磺酰基]－7H－吡啶并[2,3-b]吖庚因－6－羧酸乙酯

在50分钟以上，将15.2g（35.0mmol）的3－[N-(3－乙氧羰基－2－吡啶基)-N-(4－甲基苯基磺酰基)]氨基丁烷－1－羧酸乙酯的150ml无水四氢呋喃滴加到在冰浴中冷却的7.85g(70.0mmol)叔丁醇钾的150ml四氢呋喃溶液中，在冰浴中搅拌混合物5小时，将其倾入500ml

冰水中，用 10 % HCL 将混合物的 PH 调至 5，用乙酸乙酯萃取（ 4 次），干燥萃取液（ Na_2SO_4 ），在真空下除去溶剂，用 10 % 在 CH_2CL_2 中的乙酸乙酯为洗脱剂，对残渣进行硅胶柱层析，合并含有产物的洗脱部分，除去溶剂，得到 12.8g 浅黄色胶体，质谱（ FAB ）： 389 （ M^+H ）； 411 （ M^+Na ）.

参考实施例 197

6,7,8,9 - 四氢 - 9 - [(4 - 甲基苯基)磺酰基] - 5H - 吡啶并[2,3-b]吖庚因 - 5 - 酮

在氩气氛下、 150 ℃，将 13.2g 8， 9 - 二氢 - 5 - 羟基 - 9 - [(4 - 甲基苯基)磺酰基] - 7H - 吡啶并[2,3-b]吖庚因 - 6 - 羧酸乙酯， 265ml 二甲基亚砜和 1.52ml 水的混合物加热 16.5 小时，将混合物倾入 2700ml 冰水中，将混合物冷却 16 小时，过滤混合物，用水洗涤固体并干燥，将固体溶解在乙酸乙酯中，用 50ml 水洗涤溶液（ 4 次），将活性炭加到溶液中，通过硫酸镁过滤混合物，真空下浓缩滤液至干，得到 10.4g 固体，用 5 % 在 CH_2CL_2 中的乙酸乙酯为洗脱剂，对固体（ 9.24g ）进行硅胶过滤，真空下浓缩滤液至干，得到 6.7g 灰白色固体；质谱（ CI ）：（ M + H ） 317 .

参考实施例 198

6,7,8， 9 - 四氢 - 5 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基) - 5H - 吡啶并[3,2-b]吖庚因， 1 - 氧化物

将 1.04g3 - 氯 - 过苯甲酸加到 0.497g6,7,8， 9 - 四氢 - 5 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基) - 5H - 吡啶并[3,2-b]吖庚因的 7ml 氯仿溶液中，使混合物回流过夜，真空下除去溶剂，将 100ml 水加到残渣中，用二氯甲烷萃取混合物，萃取液用 H_2O . 1N$NaHCO_3$ 、 H_2O 洗涤并干燥（ Na_2SO_4 ），溶液通过含水硅酸镁薄板过滤，用在乙酸乙酯中的 10 % 甲醇洗涤滤饼，得到 0.49g 玻璃状（泡沫）产物， m.p.110 - 125 ℃.

参考实施例 199

6， 7， 8， 9 - 四氢 - 5H - 吡啶并[2,3-b]吖庚因 - 5 - 酮

在 60 ℃，将 5.00g 6， 7， 8， 9 - 四氢 - 9 - [(4-甲基苯基)磺酰基] - 5H - 吡啶并[2,3-b]吖庚因 - 5 - 酮在乙酸的 60ml 40 % （ V/V ）硫酸溶液中加热 11 小时，使混合物冷却，伴随着搅拌，并将其倾入 350ml

冰水中（冷的冰浴中），在温度保持在30℃以下时，将固体NaOH加到冷的混合物中直到PH是8，过滤混合物并用乙酸乙酯洗涤，分出滤液的有机层，用乙酸乙酯萃取水层，合并有机层和萃取液并用活性碳处理，通过$MgSO_4$过滤混合物，在真空下除去溶剂，得到2.0g黄色结晶.

参考实施例200

6，7，8，9－四氢－9－(2-氯－4－硝基苯甲酰基）－5H－吡啶并[2,3-b]吖庚因－5－酮

将0.506g2－氯－4－硝基苯甲酰氯的2ml二氯甲烷溶液加到6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[2,3-b]吖庚因－5－酮和0.234g三乙胺在6ml二氯甲烷的溶液中，在氮气氛中，室温下，搅拌混合物过夜，用H_2O、10％$NaHCO_3$洗涤溶液并干燥（$MgSO_4$），除去溶剂，得到棕色油状物，将其结晶，以乙酸乙酯－己烷（1：1）为洗脱剂，用Waters制备－500型仪器对混合物进行硅胶层析，得到2.4g灰白色结晶，m.p.162－164℃(鉴定为O－2－氯－4－硝基苯甲酰基衍生物（2－氯－4－硝基苯甲酰基烯醇化物的产物）和0.80g结晶产物，m.p.缓慢分解160－220℃.

参考实施例201

6－（4－氨基苯甲酰基）－1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]－噻吩并[3,2-b]吖庚因

在氮气氛中搅拌2.0g 6－（4－硝基苯甲酰基）－1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]－噻吩并[2,3-b]吖庚因的40ml纯乙醇混合物的同时加入1.6ml肼，在60℃，将反应混合物加热1.5小时，将反应混合物冷却至室温，加入400mg10％pd/C，在100℃，将反应混合物加热1.5小时，通过硅藻土过滤反应混合物，用二氯甲烷洗涤滤饼，真空下浓缩滤液至残渣，用乙酸乙酯：己烷结晶该残渣，得到1.4g所需黄色产物，242－260℃.

参考实施例202

7－[（二甲基氨基）亚甲基]－4，5，6，7－四氢－4－（2－氯－4－硝基苯甲酰基）－8H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－8－酮

在蒸汽浴上，将3.0g4，5，6，7－四氢－4－（2－氯－4－硝基苯甲酰基）－8H－噻吩并[2,3-b]吖庚因－8－酮和20ml叔－丁氧基－双（二甲氨基）甲烷的混合物加热2小时，继之，加入10ml二

氯甲烷. 使反应混合物回流 1 小时，真空下蒸发反应混合物至残渣，用 100ml 二氯甲烷稀释该残渣，通过含水硅酸镁薄板过滤，通过硅胶短柱过滤滤液，得到 2.45g 所需黄色泡沫产物.

参考实施例 203

6 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基)-1，4，5，6 - 四氢吡唑并[3,4-d] - 噻吩并[3,2-b]吖庚因

将 341μl 肼加到 2.2g7 - [(二甲基氨基）亚甲基] - 4，5，6，7 - 四氢 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基) - 8H - 噻吩并[2,3-b]吖庚因的 40ml 乙醇混合物中，继之，在 60 ℃，将其加热 1.5 小时，在真空下蒸发挥发物至残渣，将该残渣溶解在 100ml 乙酸乙酯中，通过含水硅酸镁薄板过滤，在真空下蒸发滤液，得到 1.85g 所需橘黄色固体产物.

参考实施例 204

6 - (2 - 氯 - 4 - 氨基苯甲酰基) - 1，4，5，6 - 四氢吡唑并[3,4-d] - 噻吩并[3,2-b]吖庚因

将 5.42g 锡 (II) 氯化物加到 1.8g 6 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基) - 1，4，5，6 - 四氢吡唑并[3,4-d] - 噻吩并[2,3-b]吖庚因的 35ml 纯乙醇混合物中，继之，在 80 ℃，将其回流加热 1 小时，在真空下蒸发挥发物至残渣，将残渣分配在 150ml 乙酸乙酯和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间，室温下，搅拌反应物 1 小时并过滤，分离有机层并用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，通过含水硅酸镁薄板过滤，在真空下蒸发滤液，得到 1.55g 橘黄色泡沫产物.

参考实施例 205

7 - [(二甲基氨基）亚甲基] - 4，5，6，7 - 四氢 - 4 - (4 - 硝基苯甲酰基 - 8H - 噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 8 - 酮

在蒸汽浴上，将 3.2g4，5，6，7 - 四氢 - 4 - (4 - 硝基苯甲酰基) - 8H - 噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 8 - 酮和 32ml 叔 - 丁氧基 - 双 (二甲氨基）甲烷的混合物加热 3.5 小时，使反应进行 48 小时，真空下蒸发反应混合物，将浓缩物溶解在 150ml 二氯甲烷，通过含水硅酸镁薄板过滤两次，真空下蒸发挥发物至残渣，将残渣溶解在 25ml 乙酸乙酯中，并过滤，冷却滤液，得到 3.2g 所需淡黄色固体产物， m.p.214 - 216 ℃.

参考实施例 206

N－[4-[[7－[(二甲基氨基亚甲基）]－5，6，7，8－四氢－8－氧代－4H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－4－基)羰基]苯基]－2－甲基苯甲酰胺

在50℃，将100mgN－[4-[（5，6，7，8－四氢－8－氧代－4H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－4－基)羰基]苯基]－2－甲基苯甲酰胺和1ml叔－丁氧基－双（二甲氨基）甲烷的混合物加热1小时，将3ml二氯甲烷加到该反应混合物中，在60－70℃，继续加热2小时，真空下蒸发挥发物至残渣，将残渣溶解在25ml二氯甲烷中，通过含水硅酸镁薄板过滤，真空下蒸发挥发物至残渣，以乙酸乙酯为洗脱剂，将该残渣通过制备厚层硅胶板层析进行纯化，得到20mg所需淡黄色固体产物.

参考实施例207

2－氯－7－[（二甲基氨基）亚甲基]－4，5，6，7－四氢－4－（4－硝基苯甲酰基－8H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－8－酮

将1.1g2－氯－4，5，6，7－四氢－4－（4－硝基苯甲酰基)－8H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－8－酮和11ml叔－丁氧基－双（二甲氨基）甲烷的混合物回流加热3.5小时，使反应混合物静止24小时，真空下蒸发反应混合物，将浓缩物溶解在150ml二氯甲烷，通过含水硅酸镁薄板过滤两次，真空下蒸发挥发物至残渣，通过硅胶层析纯化浓缩物，得到520mg所需非结晶固体产物.

参考实施例208

8－氯－2，4，5，6－四氢－2－甲基－6－（4－硝基苯甲酰基）吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因

在氮气氛下，搅拌500mg2－氯－7－[(二甲基氨基)亚甲基]－4，5，6，7－四氢－4－（4－硝基苯甲酰基)－8H－噻吩并[3,2-b]吖庚因－8－酮的15ml无水甲醇混合物，同时，加入131μlN－甲基肼，在80℃，加热反应混合物18小时，将反应混合物冷却至室温，真空下浓缩，得到420mg所需固体产物.

参考实施例209

6－（2－氯－4－氨基苯甲酰基)－1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因

如参考实施例204所述，在乙醇中，用二氯化锡（$SnCl_2$）还原6－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-

d]吡啶并[3,2-b]吖庚因，得到固体产物.

参考实施例 210

5 - (2 - 氯 - 4 - 氨基苯甲酰基) -

4， 10 - 二氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b]噻吩并[2,3-e]吖庚因

如参考实施例 204 所述，在乙醇中，用二氯化锡（ $SnCl_2$ ）还原 5 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基) - 4， 10 - 二氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b]噻吩并[2,3-e]吖庚因，得到固体产物.

参考实施例 211

5 - (2 - 氯 - 4 - 氨基苯甲酰基) -

6， 10 - 二氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b]噻吩并[2,3-e]吖庚因

如参考实施例 204 所述，在乙醇中，用二氯化锡（ $SnCl_2$ ）还原 5 - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯甲酰基) - 6， 10 - 二氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b]噻吩并[2,3-e]吖庚因，得到固体产物.

参考实施例 212

5 - (4 - 硝基苯甲酰基) - 6， 7， 8， 9 -

四氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b] 吖庚因

在氢气氛中，室温下，搅拌 2.96g6， 7， 8， 9 - 四氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b] 吖庚因、 3.03g 三乙胺和 4.45g4 - 硝基苯甲酰氯的 30ml 二氯甲烷溶液，将混合物倾入水中，分离有机层，有机层用饱和 $NaHCO_3$、H_2O 和盐水洗涤、干燥（ Na_2SO_4 ）并通过含水硅酸镁薄板过滤，浓缩滤液至干，得到 6.35g 固体，用 25ml 二氯甲烷研制固体，得到 5.50g 淡黄色固体，预先处理研制剂的样品得到白色结晶， m.p.231 - 233 ℃.

参考实施例 213

5 - (4 - 硝基苯甲酰基) - 6， 7， 8， 9 -

四氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b] 吖庚因， 1 - 氧化物

在氢气氛中，室温下，搅拌 1.18g5 - (4 - 硝基苯甲酰基) - 6， 7， 8， 9 -

四氢 - 5H - 吡啶并[3,2-b] 吖庚因和 1.37g3 - 氯过氧苯甲酸的 10ml 二氯甲烷溶液过夜，用 15ml 二氯甲烷稀释混合物，用 1NNaHCO3、 H_2O 和盐水洗涤并干燥（ Na_2SO_4 ）溶液，并通过含水硅酸镁薄板过滤该溶液，用 50ml 乙酸乙酯洗涤滤饼，然后，用乙酸乙

酯－甲醇（5：1），并收集乙酸乙酯－甲醇洗涤物，除去溶剂，得到0.86g结晶，m.p.231－233℃.

参考实施例214

5－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因，1－氧化物

在氩气氛中，使0.497g5-（2-氯-4-硝基苯甲酰基)-6，7，8，9-四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因和0.38g3－氯过氧苯甲酸的7ml二氯甲烷溶液过夜回流16小时，在氩气氛中除去溶剂，将水加到残渣中，用二氯甲烷萃取混合物，用1N $NaHCO_3$、H_2O洗涤并干燥（Na_2SO_4），并通过含水硅酸镁薄板过滤该溶液，用乙酸乙酯洗涤滤饼，然后，用乙酸乙酯－甲醇（9：1），并分别收集乙酸乙酯－甲醇洗涤物，真空下，除去溶剂，得到无色产物，m.p.110－125℃.

参考实施例215

5－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因，O－乙酸酯

在90℃的油浴中，将0.49g5－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因，1－氧化物在15ml乙酸酐中的混合物加热36小时，加入甲苯（25ml），高真空下浓缩混合物，重复该过程，用乙酸乙酯为洗脱剂，在硅胶制备板上对残渣进行层析，得到0.24g晶体，m.p.162－165℃．元素分析的计算值$C_{18}H_{15}ClN_3O_5$,C,55.5; H,4.1; N,10.8,实测值: C,55.5; H,4.0; N, 10.6 .

参考实施例216

5－（4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因，O－乙酸酯

使0.58g5－（4－硝基苯甲酰基)－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b]吖庚因，1－氧化物和5ml乙酸酐在10ml的二氯甲烷中的混合物回流2天，再次加入乙酸酐，使混合物回流2天，将甲苯（30ml×2）加到混合物中，高真空下除去溶剂，用乙酸乙酯为洗脱剂，在硅胶制备板上对残渣进行层析，得到0.37g晶体，m.p.135－137℃.

参考实施例217

5－（4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－

四氢－ 5H －吡啶并[3,2-b] 吖庚因

将$KHCO_3$加到0.5g5－（4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因，O－乙酸酯在10ml甲醇－水（8：2）的混合物中，室温下将混合物搅拌过夜，高真空下浓缩混合物，用10ml水稀释，用乙酸乙酯萃取，干燥萃取液（Na_2SO_4），除去溶剂，得到固体产物，用乙酸乙酯为洗脱剂，在硅胶制备板上对其进行层析，得到晶体，m.p.182－185℃.

参考实施例218

5，6，7，8－四氢－5－（4－硝基苯甲酰基)－9H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因－9－酮

在室温下，搅拌0.5g5－（4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因在5ml二甲基亚砜和1ml乙酸酐中的混合物16小时，将10ml水和1N$NaHCO_3$加入混合物中，用乙酸乙酯萃取混合物，用水、1N$NaHCO_3$、盐水洗涤萃取液并将其干燥，除去溶剂得到固体，用乙酸乙酯为洗脱剂，在硅胶制备板上对其进行层析，得到固体产物，m.p.188－190℃.

参考实施例219

5，6，7，8－四氢－5－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－9H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因－9－酮

如参考实施例218所述，使5－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因与二甲基亚砜－乙酸酐反应，得到固体产物.

参考实施例220

6，7，8，9－四氢－9－（4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[2,3-b] 吖庚因－5－酮

将3.28g固体$KHCO_3$加到2.11g6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[2,3-d] 吖庚因－5－酮在40ml二氯甲烷的溶液中，在氩气氛中，将含有2ml四氢呋喃的3.14g4－硝基苯甲酰氯在30ml二氯甲烷的溶液滴加到搅拌着的混合物中，将混合物搅拌过夜，将四氢呋喃和水加到混合物中，过滤混合物，用氯仿洗涤固体（溶解固体），分离滤液的有机层，通过$MgSO_4$过滤有机层，浓缩滤液至干，得到白色固体，将重复两次得到的固体溶解在乙酸乙酯－CH_2Cl_2（2：8）中，将其通过短

硅胶柱过滤，收集产物部分，除去溶剂，将固体溶解在热氯仿－甲醇中，用活性碳处理该溶液，通过硅藻土过滤混合物，真空下浓缩滤液至干，得到 7.73g 白色晶体；质谱（ CI ）（ CH_4 ）： 312（ MH^+ ）.

参考实施例 221

6－[(二甲基氨基)亚甲基]－6，7，8，9－四氢－9－（4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[2,3-b] 吖庚因－5－酮

在氩气氛下，将 0.70g 叔丁氧基－双(二甲基氨基)甲烷加到 0.5g6，7　8，9－四氢－9－（4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[2,3-b] 吖庚因－5－酮在 10ml 四氢呋喃的溶液中，室温下，将混合物搅拌过夜，真空下，除去挥发物，将在乙酸乙酯－ CH_2Cl_2（ 2： 8 ）中的残渣通过短硅胶柱过滤，用乙酸乙酯洗涤硅胶（弃去），然后用含有 3 % 甲醇的氯仿洗涤，得到 0.51g 黄色固体产物.

参考实施例 222

6－[(二甲基氨基)亚甲基]－6，7，8，9－四氢－9-（2-氯-4-硝基苯甲酰基)-5H-吡啶并[2,3-b] 吖庚因-5-酮

将 0.504g 叔丁氧基－双(二甲基氨基)甲烷加到 0.20g6，7，8，9－四氢－9－（2－氯－4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[2,3-b] 吖庚因－5－酮在 2ml 二噁烷的溶液中，室温下，搅拌混合物，高真空下除去挥发物，将残渣溶解在乙酸乙酯－ CH_2Cl_2（ 3： 7 ）中，将该溶液通过短硅胶柱(乙酸乙酯－ CH_2CL_2)，弃去洗脱剂，用乙酸乙酯－ CH_2CL_2（ 8： 2 ）洗脱，得到黄色玻璃状物（ 0.19g ）；质谱（ CI ）（ CH_4 ）： 401（ MH^+ ）.

参考实施例 223

1，4，5，6－四氢－6－（4－硝基苯甲酰基)吡唑并[3,4-d] 吖庚因

在氩气氛中，将 0.14g 水合肼加到 0.15g6－[(二甲基氨基)亚甲基]－6，7，8，9－四氢－9－（4－硝基苯甲酰基)－5H－吡啶并[2,3-b] 吖庚因－5－酮在 17ml 甲醇的淤浆中，搅拌混合物过夜，高真空下除去溶剂，将残渣溶解在热氯仿－甲醇（ 95： 5 ）中，通过硅胶柱过滤，弃去洗脱剂，用氯仿－甲醇（ 95： 5 ）洗涤滤饼，浓缩滤液至干，得到 0.48g 黄色固体.

参考实施例 224

1，4，5，6－四氢－6－

（4－氨基苯甲酰基)吡唑并[3,4-d] 吖庚因

在氮气氛中，将 0.573g 二氯化锡水合物（$SnCl_2$，$2H_2O$）加到 0.17g1，4，5，6－四氢－6－（4－硝基苯甲酰基)吡唑并[3,4-d] 吡啶并[2,3-b] 吖庚因在 8ml 乙醇的淤浆中，回流混合物 1 小时，用冰水稀释，并用 10 % $NaHCO_3$ 溶液将其调至碱性，搅拌混合物至 3.5 小时，用氯仿萃取（三次），干燥萃取液（Na_2SO_4），真空下除去溶剂，用乙酸乙酯为洗脱剂，通过硅胶柱层析，得到 0.10g 灰白色晶体.

参考实施例 225

8－[(二甲基氨基)亚甲基]－5，6，7，8－四氢－

5－（4－硝基苯甲酰基)－9H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因－9－酮

如参考实施例 221 所述使 5，6，7，8－四氢－5－（4－硝基苯甲酰基)－9H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因－9－酮与叔丁氧基双（二甲基氨基）甲烷反应，得到固体产物.

参考实施例 226

1，4，5，6－四氢－6－

（4－硝基苯甲酰基)吡唑并[3,4-d] 吡啶并[3,2-b] 吖庚因

如参考实施例 223 所述使 8－[(二甲基氨基)亚甲基]－5，6，7，8－四氢－5－（4－硝基苯甲酰基)－9H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因－9－酮与水合肼反应，得到固体产物，m.p.255－256 ℃.

参考实施例 227

5，6，－二氢－6－（4－氨基苯甲酰基）－

4H－异噁唑并[5,4-d]-噻吩并[3,2-b]吖庚因

使 0.5g7－[(二甲基氨基)亚甲基]－4，5，6，7－四氢－4－（4－硝基苯甲酰基)－8H－噻吩并[3,2-b] 吖庚因－8－酮、0.234g 盐酸胲和 16m 甲醇混合物回流 4 小时，冷却混合物，过滤并用少量冷甲醇和冷乙酸乙酯洗涤固体，得到 0.14g 褐色结晶，m.p.218－222 ℃，使乙醇中的制备化合物在 $SnCl_2 \cdot H_2O$ 中回流 1 小时，冷却并用冰水稀释，用 10 % $NaHCO_3$ 溶液将其调至碱性，室温下，搅拌混合物至 3.5 小时，用乙酸乙酯萃取混合物，并用盐水洗涤，干燥萃取液（Na_2SO_4），除去溶剂，用乙酸乙酯－己烷为洗脱剂，在硅胶上对残渣进行层析，得到固体产物.

参考实施例 228

5，6，7，8－四氢－5－（4－硝基苯甲酰基）－9H－吡啶并[3,2-b]吖庚因－9－酮

使 0.313g5－（4－硝基苯甲酰基)－9－羟基－6，7，8，9－四氢－5H－吡啶并[3,2-b] 吖庚因 4mlCH_2Cl_2和 0.75ml 二甲基亚砜冷却至－25℃，加入 0.405g 氯尿酰氯,使混合物在－25℃静止 6.5 小时，加入 0.41g 三乙胺，将混合物搅拌 10 分钟，倾入水中，用二氯甲烷萃取混合物，并用水、盐水洗涤，将其干燥（ Na_2SO_4),除去溶剂，得到 0.39g 固体， 用乙酸乙酯－己烷为洗脱剂，在硅胶上对其进行层析，得到 0.17g 晶体， m.p.188 － 190℃.

参考实施例 229

4－[([1， 1`－联苯基]－2－羰基）氨基]－3－甲氧基苯甲酸甲酯

室温下，搅拌 10.0g[1， 1`－联苯基]－2－羧酸的 75ml 二氯甲烷和 12.52g 草酰氯混合物 15 小时，在真空下蒸发挥发物得到 11.06g 油状物，在室温下，伴随着搅拌使在 25ml 二氯甲烷的 2.16g 上述油与 1.81gN， N－二异丙基乙胺反应 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应混合物，干燥有机层（ Na_2SO_4),使有机层通过含水硅酸镁，煮沸下，将己烷加到滤液中，得到 3.20g 所需的结晶固体产物， m.p.115 － 117℃.

参考实施例 230

4－[([1,1`-联苯基]-2-羰基)氨基]－2－氯苯甲酸甲酯

将 2.37g [1,1`-联苯基]－2－碳酰氯的 10ml 二氯甲烷溶液滴加到冰冷的 1.84g4－氨基－2－氯苯甲酸甲酯和 1.49gN， N－二异丙基乙胺的 50ml 二氯甲烷溶液中，室温搅拌反应混合物 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（ Na_2SO_4 ），使有机层通过含水硅酸镁板，在沸腾下，将己烷加到滤液中，得到 1.1g 所需结晶固体产物， m.p.132 － 134℃， M^+H = 365.

参考实施例 231

4－[([1,1`-联苯基]-2-羰基)氨基]－2－氯苯甲酸

在蒸汽浴上，将 3.0g 4－[([1,1`-联苯基]-2-羰基)氨基－2－氯苯甲酰甲酯的 75ml 无水乙醇和 2.0ml10N NaOH 混合物加热 3 小时，加入水，将得到的溶液用二氯甲烷萃取，用乙酸酸化水相，收集得到的固

体，真空中于 80 ℃对其进行干燥，得到 0.1g 所需结晶固体产物，m.p.217 - 219 ℃.

参考实施例 232

4 - [([1,1`-联苯基]-2-羰基) - 氨基] - 3 - 甲氧基苯甲酰氯

在氩气氛中、于蒸汽浴上，将 2.69g 4 - [([1,1`-联苯基]-2-羰基)氨基] - 3 - 甲氧基苯甲酸的 5ml 亚硫酰氯溶液加热 1 小时，真空中除去挥发物，在己烷中搅拌得到的残渣，得到 2.58g 所需结晶固体，m.p.121 - 123 ℃.

参考实施例 233

4 - [([1,1`-联苯基]-2-羰基) - 氨基]苯甲酸甲酯

室温下，搅拌 10.0g[1,1` - 联苯基]-2-羧酸在 75ml 二氯甲烷和 12.52g 草酰氯中的混合物 18 小时，真空中蒸发挥发物，得到 11.66g 油状物，在 0 ℃，将上述 7.5g 部分油状物的 25ml 二氯甲烷滴加到 4.53g4 - 氨基苯甲酸甲酯和 4.3gN， N - 二异丙基乙胺的 100ml 二氯甲烷溶液中，在室温下，搅拌反应混合物 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（ Na_2SO_4 ），使有机层通过含水硅酸镁，在沸腾下，将己烷加到滤液中，得到 8.38g 所需结晶固体产物， m.p.163 - 165 ℃.

参考实施例 234

4 - [([1,1′-联苯基]-2-羰基) - 氨基]苯甲酸

使 3.15g4 - [([1,1′-联苯基]-2-羰基) - 氨基]苯甲酸甲酯在 100ml 乙醇和 2.5g 10NNaOH 中回流 8 小时，用[(？酸)]酸化冷却的反应混合物，收集所需产物并干燥，得到 2.9g 所需固体产物， m.p.246 - 249 ℃， $M^+H = 318$.

参考实施例 235

4 - [([1,1′-联苯基]-2-羰基) - 氨基]苯甲酰氯

在蒸汽浴上，将 1.39g4 - [([1,1′-联苯基]-2-羰基) - 氨基]苯甲酸在 5.0ml 亚硫酰氯中的混合物加热 1 小时，收集结晶固体并干燥，得到 1.34g 所需产物， m.p.118 - 120 ℃.

参考实施例 236

2 - （苯基甲基）苯甲酰氯

在蒸汽浴上，将 5.0g2 - （苯基甲基）苯甲酸在 5.0ml 亚硫酰氯

中的混合物加热 1 小时，真空下蒸发挥发物，得到 5.74g 所需油状产物，作为甲酯的 M + H = 227 .

参考实施例 237

4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸甲酯

将 5.54g2 - （苯基甲基）苯甲酰氯加到 3.0g4 - 氨基苯甲酸甲酯和 3.12gN， N - 二异丙基乙胺的 75ml 二氯甲烷中，室温下搅拌反应混合物 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（ Na_2SO_4 ），使有机层通过含水硅酸镁两次，在沸腾下，将己烷加到滤液中，得到 5.04g 所需结晶固体产物， m.p.138 - 139 ℃.

参考实施例 238

4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸钠

在蒸汽浴上，将 4.9g4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸甲酯在 100ml 无水乙醇和 3.5ml 10N 氢氧化钠中的混合物加热 3 小时，过滤水相，收集产生的固体并干燥，得到 4.25g 所需产物， m.p.340 - 346 ℃.

参考实施例 239

4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸

将 4.0g4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸钠悬浮在水中，用乙酸将其调节至 PH5，通过过滤收集固体，在 80 ℃，将其真空干燥，得到 3.75g 所需产物， m.p.246 - 247 ℃， M^+ = 332 .

参考实施例 240

4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酰氯

在蒸汽浴上，将 2.0g4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸在 2.0ml 亚硫酰氯中的混合物加热 1 小时，真空下蒸发挥发物，得到 1.53g 所需油状产物，作为甲酯的 M + = 346 .

参考实施例 241

4 - [[2 - （苯基甲基）苯甲酰基]氨基] - 2 - 氯苯甲酸甲酯

在蒸汽浴上，将 5.0g2 - （苯基甲基）苯甲酸在 5.0ml 亚硫酰氯中的混合物加热 1 小时，真空下蒸发挥发物，得到 5.70g 油状物，将上述 2.85g 油状物的 25ml 二氯甲烷溶液加到含有 1.85g4 - 氨基 - 2 - 氯苯甲酸甲酯和 1.65gN， N - 二异丙基乙胺的 50ml 二氯甲烷溶液中，室温下搅拌反应混合物 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应

混合物，并干燥有机层（ Na_2SO_4 ），使有机层通过含水硅酸镁两次，在沸腾下，将己烷加到滤液中，得到 2.96g 所需结晶固体产物， m.p.133 - 135 ℃， M^+ = 380 .

参考实施例 242

4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基] - 3 - 甲氧基苯甲酸甲酯

将 2.85g 2 -（苯基甲基）苯甲酰氯的 25ml 二氯甲烷溶液滴加到 1.84g 4 - 氨基 - 3 - 甲氧基苯甲酸甲酯和 1.61g N， N - 二异丙基乙胺的 50ml 二氯甲烷的冰冷溶液中，室温下搅拌反应混合物 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（ Na_2SO_4 ），使有机层通过含水硅酸镁板，在沸腾下，加入己烷，得到 2.2g 所需结晶固体产物， m.p.129 - 131 ℃， M^+ = 376 .

参考实施例 243

2 - 氯 - 4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸

在蒸汽浴上，将 2.8g 2 - 氯 - 4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸甲酯在 75ml 无水乙醇和 1.84ml 10N 氢氧化钠中的混合物加热 3 小时，将水加到得到的溶液中，将其用二氯甲烷萃取，用乙酸酸化水相，收集得到的固体并在 80 ℃、真空中将其干燥，得到 2.6g 所需结晶固体产物， m.p.184 - 187 ℃， M^+H = 366 .

参考实施例 244

3 - 甲氧基 - 4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸酯

在蒸汽浴上，将 2.05g 4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基] - 3 - 甲氧基苯甲酸

甲酯在 75ml 无水乙醇和 1.4ml 10N 氢氧化钠中的混合物加热 3 小时，将水加到得到的溶液中，将其用二氯甲烷萃取，用乙酸酸化水相，收集得到的固体并在 80 ℃、真空中将其干燥，得到 1.87g 所需结晶固体产物， m.p.176 - 178 ℃， M^+H = 362 .

参考实施例 245

3 - 甲氧基 - 4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酰氯

在蒸汽浴上、氩气氛中，将 1.71g 3 - 甲氧基 - 4 - [[（ 2 - 苯基甲基）苯甲酰基]氨基]苯甲酸在 2.0ml 亚硫酰氯中的混合物加热 1 小时，加入己烷，收集得到的固体并将其干燥，得到 1.71g 所需结晶固体产物，m.p.130 - 135 ℃，作为甲酯 M^+ = 376 .

参考实施例 246

[4′－（三氟甲基）－1，1′-联苯基]－2－碳酰氯

在蒸汽浴上、氮气氛中，将 5.0g[4′－（三氟甲基）－1，1′-联苯基]－2－羧酸在 5.0ml 亚硫酰氯中的混合物加热 1 小时，加入己烷，收集得到的固体并将其干燥，得到 5.36g 所需无色油状产物，作为甲酯 $M^+ = 280$.

参考实施例 247

2－氯－4－[([4′－（三氟甲基）[1，1′-联苯基]羰基)氨基]苯甲酸甲酯

将 3.13g[4′－（三氟甲基）－[1，1′-联苯基]－2－碳酰氯的 25ml 二氯甲烷溶液滴加到 1.84g4－氨基苯甲酸甲酯和 1.43gN，N－二异丙基乙胺的 50ml 二氯甲烷的冰冷溶液中，室温下搅拌反应混合物 18 小时，用水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁板，在沸腾下，加入己烷，得到 3.36g 所需结晶固体产物，m.p.164－165℃，$M^+ = 396$.

参考实施例 248

3－甲氧基－4－[（[4′－三氟甲基）[1，1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酰氯

在蒸汽浴上、氮气氛中，将 2.0g3－甲氧基－4－[（[4`－三氟甲基)[1，1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸在 20ml 亚硫酰氯中的混合物加热 1 小时，加入己烷，收集得到的固体并将其干燥，得到 1.92g 所需结晶固体产物，m.p.136－138℃.

参考实施例 249

3－甲氧基－4－[（[4′－三氟甲基）[1，1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸

在蒸汽浴上，将 3.78g3－甲氧基－4－[（[4′－三氟甲基）[1，1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸甲酯在 75ml 无水乙醇和 2.20ml10N 氢氧化钠中的混合物加热 3 小时，将水加到得到的溶液中，将其用二氯甲烷萃取，用乙酸酸化水相，收集得到的固体并在 80℃、真空中将其干燥，得到 3.49g 所需结晶固体产物，m.p.213－215℃.

参考实施例 250

3－甲氧基－4－[（[4′－三氟甲基）

[1， 1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸甲酯

将3.56g[4′－（三氟甲基）－[1， 1′-联苯基]－2－碳酰氯的25ml二氯甲烷溶液滴加到1.81g4－氨基－3－甲氧基苯甲酸甲酯和1.62gN， N－二异丙基乙胺的50ml二氯甲烷的冰冷溶液中，室温下搅拌反应混合物18小时，用水、饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁板，在沸腾下，加入己烷，得到3.9g所需结晶固体产物， m.p.112－113℃.

参考实施例251

2－氯－4－[（[4′－三氟甲基）

[1， 1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酰氯

在蒸汽浴上，将1.39g2－氯－4－[（[4′－三氟甲基）[1， 1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸在2.0ml亚硫酰氯中的混合物加热1小时，真空下浓缩反应混合物至残渣，将己烷加到该残渣中，，收集得到的固体并将其干燥，得到1.39g所需产物.

参考实施例252

2－氯－4－[（[4′－三氟甲基）

[1， 1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸

在蒸汽浴上，将3.83g2－氯－4－[（[4′－三氟甲基）[1， 1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸甲酯在75ml无水乙醇和2.20ml10N氢氧化钠中的混合物加热3小时，将水加到得到的溶液中，将其用二氯甲烷萃取，用乙酸酸化水相，收集得到的固体并在80℃、真空中将其干燥，得到3.42g所需结晶固体产物， m.p.187－189℃.

参考实施例253

2－氯－4－[（[4′－三氟甲基）

[1， 1′-联苯基]－2－羰基)氨基]苯甲酸甲酯

将3.56g[4′－（三氟甲基）－[1， 1′-联苯基]－2－碳酰氯的10ml二氯甲烷溶液滴加到1.86g2－氯－4－氨基苯甲酸甲酯和1.6gN， N－二异丙基乙胺的50ml二氯甲烷的冰冷溶液中，室温下搅拌反应混合物18小时，用水、饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤反应混合物，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁（3X），在沸腾下，将己烷加到滤液中，得到4.0g所需结晶固体产物， m.p.130－132℃.

参考实施例254

4 - [（[4′ - 三氟甲基）[1， 1′-联苯基]羰基)氨基]苯甲酸

在蒸汽浴上，将 3.0g4 - [（[4′ - 三氟甲基）[1， 1′-联苯基] - 2 - 羰基)氨基]苯甲酸甲酯在 75ml 无水乙醇和 2.0ml10N 氢氧化钠中的混合物加热 3 小时，将水加到得到的溶液中，将其用二氯甲烷萃取，用乙酸酸化水相，收集得到的固体并在 80 ℃、真空中将其干燥，得到 2.93g 所需结晶固体产物， m.p.243 - 245 ℃， M^+ = 385 .

参考实施例 255

6 - [[3 - （ 2 - 甲基吡啶基）羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯

将 6.4g 2 - 甲基吡啶基 - 3 - 碳酰氯的 25ml 二氯甲烷溶液滴加到搅拌着的 3g 6 - 氨基吡啶 - 3 - 羧酸甲酯和 4ml N， N - 二异丙基乙胺的 100ml 二氯甲烷溶液中，室温下搅拌反应混合物 2 小时，用水骤冷，用水洗涤有机层，并将其干燥（ Na_2SO_4 ）、过滤、真空下蒸发至干，用乙醚搅拌残渣，收集得到的固体，并将其空气干燥，得到 6.8g 所需产物， M^+ = 390 .

参考实施例 256

6 - [[3 - （ 2 - 甲基吡啶基）羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

将 20ml 5N NaOH 加到 6.5g6 - [[3 - （ 2 - 甲基吡啶基）羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯在 100ml 1： 1 四氢呋喃: 甲醇的溶液中，将其搅拌过夜，真空下蒸发至干，将残渣溶解在水中，用乙酸将其中和，过滤分离的固体，并将其空气干燥，得到 3.0g 所需产物， M^+ = 257 .

参考实施例 257

6 - [（[1， 1′-联苯基] - 2 - 羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯

室温下，将 3ml N， N - 二异丙基乙胺加到 1.5g 6 - 氨基 - 吡啶 - 3 - 羧酸甲酯的 100ml 二氯甲烷溶液中，将 2.5g [1， 1′-联苯基] - 2 - 碳酰氯溶液缓慢加到搅拌着的反应混合物中，室温下搅拌反应混合物 4 小时，用水骤冷，用水洗涤有机层，并用无水 $MgSO_4$ 对其进行干燥、过滤、真空下蒸发至固体残渣，用乙醚搅拌残渣，过滤并干燥，得到 3.0g 所需产物， M^+ = 332 .

参考实施例 258

6 - [（[1， 1′-联苯基] - 2 - 羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸

将 10ml 5NNaOH 加到搅拌着的 2.5g6 - [（[1， 1′-联苯基] - 2 - 羰基)氨基]吡啶 - 3 - 羧酸甲酯在 50ml1： 1 四氢呋喃: 甲醇的溶液

中，室温下将该混合物搅拌 16 小时，真空下蒸发该反应混合物至残渣，将该残渣溶解在水中，用乙酸将其中和，过滤分离的无色固体，并将其空气干燥，得到 2.0g 所需产物， $M^+ = 318$.

实施例 1

N - [4-[(4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（1H）- 基)羰基]苯基]-2-氯 - 4 - 氟苯甲酰胺

将 417μl 三乙胺加到冰浴冷却的 296mg 6 -（4 - 氨基苯甲酰基）- 1，4，5，6 - 四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 3.5ml 二氯甲烷混合物中，继之，加入 483mg 2 - 氯 - 4 - 氟苯甲酰氯的 1.5ml 二氯甲烷溶液，氩气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，再加入 40ml 二氯甲烷，继之再加入 20ml 水，各用 20ml 2N 柠檬酸、1M $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机层，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁过滤，真空下蒸发滤液，得到残渣，用乙酸乙酯: 己烷结晶该残渣，得到 520mg 白色固体，将 1.2ml 1N NaOH 加到 340mg 制备化合物在 5ml 甲醇中的悬浮液中，室温下搅拌反应物 1 小时，真空下蒸发反应混合物至残渣，用 100ml 乙酸乙酯对其进行稀释，各用 30ml 水、盐水洗涤滤液，并对其进行干燥（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁板，真空下蒸发滤液至残渣，用乙酸乙酯: 己烷搅拌该残渣，得到 255mg 白色结晶固体， m.p.258 - 266 ℃.

实施例 2

N - [4-[(4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（1H）- 基)羰基]苯基]-5-氯 - 2 - 甲基苯甲酰胺

将 417μl 三乙胺加到冰浴冷却的 297mg 6 -（4 - 氨基苯甲酰基）- 1，4，5，6 - 四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 3.5ml 二氯甲烷混合物中，加上 432mg 2 - 甲基 - 5 - 氯苯甲酰氯的 1.5ml 二氯甲烷溶液，氩气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，再加入 50ml 二氯甲烷，继之再加入 20ml 水，各用 20ml 2N 柠檬酸、1M $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机层，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁过滤，真空下蒸发滤液，得到 570mg 泡沫状残渣，将 2.0ml 1N NaOH 加到 564mg 制备化合物在 4ml 甲醇和 4ml 四氢呋喃的悬浮液中，室温下搅拌反应物 2 小时，用 2ml 1N HCl 对反应混合物进行稀释，真空下蒸发反应混合物至残渣，该残渣在 50ml 乙酸乙酯和 20ml 水中分配，

收集产生的固体，用乙酸乙酯洗涤并对其进行干燥，得到 305mg 白色结晶产物， m.p.310 - 312 ℃.

实施例 3

N - [4-[(4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（1H）- 基)羰基] -3-氯苯基] - 5 - 氟 - 2 - 甲基苯甲酰胺

将 417μl 三乙胺加到冰浴冷却的 345mg6 -（2 - 氯 - 4 - 氨基苯甲酰基）- 1， 4， 5， 6 - 四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 3.5ml 二氯甲烷混合物中，将其加到 432mg 2 - 甲基 - 5 - 氟苯甲酰氯的 1.5ml 二氯甲烷溶液中，氮气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，再加入 40ml 二氯甲烷，继之再加入 20ml 水，各用 20ml 2N 柠檬酸、1M $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机层，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁过滤，真空下蒸发滤液，得到泡沫状残渣，将 2.7ml 1N NaOH 加到 800mg 制备化合物在 4ml 甲醇和 4ml 四氢呋喃溶液中，室温下搅拌反应物 1.5 小时，用 1N HCL 中和反应混合物，真空下蒸发反应混合物至残渣，用 50ml 二氯甲烷和水稀释该残渣，然后过滤，在 60 ℃干燥收集的固体，得到 275mg 灰白色固体产物， m.p.310 - 312 ℃.

实施例 4

N - [4-[(4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因 - 6（1H）- 基)羰基]-3-氯苯基] - 5 - 氟 - 2 - 氟苯甲酰胺

氮气氛中，将 417μl 三乙胺加到冰浴冷却的 345mg6 -（2 - 氯 - 4 - 氨基苯甲酰基）- 1， 4， 5， 6 - 四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 3.5ml 二氯甲烷混合物中，再加入 482mg 2 - 氟 - 5 - 氯苯甲酰氯的 1.5ml 二氯甲烷溶液， 氮气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，再加入 40ml 二氯甲烷，继之再加入 20ml 水，各用 20ml 2N 柠檬酸、 1M $NaHCO_3$ 和盐水洗涤有机层，并干燥有机层（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁过滤，真空下蒸发滤液，得到 650mg 所需固体残渣产物，将 1.51 ml 1N NaOH 加到 500mg 制备化合物在 4ml 甲醇和 4ml 四氢呋喃溶液中，室温下搅拌反应物 18 小时，用 1N HCl 中和反应混合物，真空下蒸发反应混合物至残渣，用 50ml 二氯甲烷稀释该残渣，并用水、盐水洗涤，并干燥（Na_2SO_4），使有机层通过含水硅酸镁，真空下蒸发滤液至残渣，用含有乙醇的乙酸乙酯结晶该残渣，干燥收集的固体，得到 215mg 所需灰白色固体产物， m.p.282 - 288 ℃.

实施例 5

N－[4-[(4,5-二氢－2－甲基吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基)羰基]苯基]2，4－二氯苯甲酰胺

氩气氛中，将 186μl 三乙胺加到冰浴冷却的 290mg2，4，5，6－四氢－2－甲基－6－（4－氨基苯甲酰基）吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 4.0ml 二氯甲烷和 2.0ml 二噁烷混合物中，再加入 156ml 2，4－二氯苯甲酰氯，氩气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，真空下蒸发反应混合物至残渣，将其溶解在 50ml 二氯甲烷中，各用 20ml 水、1NNaHCO$_3$、2N 柠檬酸、和盐水洗涤，并干燥（Na_2SO_4）、过滤有机层，真空下浓缩滤液得到泡沫状残渣，用乙酸乙酯结晶该残渣，得到 330mg 所需白色结晶固体产物，m.p.265－267℃.

实施例 6

N－[4-[[4,5-二氢－2－甲基吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基]羰基]苯基]环己烷酰胺

氩气氛中，将 168μl 三乙胺加到冰浴冷却的 260mg2，4，6－四氢－2－甲基－6－（4－氨基苯甲酰基）吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 4.0ml 二氯甲烷和 2.0ml 二噁烷混合物中，再加入 134μl 环己烷碳酰氯，氩气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，真空下蒸发反应混合物至残渣，将其溶解在 60ml 二氯甲烷中，各用 20ml 水、1N NaHCO$_3$、2N 柠檬酸、和盐水洗涤，并干燥（Na_2SO_4）、过滤有机层，使有机层通过含水硅酸镁板，真空下蒸发滤液至残渣，用乙酸乙酯结晶该残渣，得到 185mg 所需白色结晶固体产物，m.p.240－242℃.

实施例 7

N－[4-[[4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基]羰基]苯基]2－甲基苯甲酰胺

氩气氛中，将 65mg 氢化钠（于 60％矿物油中）加到 400mg1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因的 12.0ml 二噁烷溶液中，搅拌 15 分钟后，再加入 176μl 邻－甲苯酰氯，氩气氛中、室温下搅拌反应混合物 18 小时，真空下蒸发反应混合物至残渣，将其溶解在 40ml 二氯甲烷中，各用 20ml 水和盐水洗涤，并干燥（Na_2SO_4）、过滤有机层，真空下浓缩滤液得到残渣，以 1：1 乙酸乙酯：己烷为洗脱剂，用硅胶板层析纯化该残渣，得到 100mg N－[4-[[4,5-二氢－2－（2

－甲基苯甲酰基）吡唑并[4,3-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基]羰基]苯基]2－甲基苯甲酰胺白色泡沫状物，和 200mg 白色泡沫状产物.

实施例 8

N－[4-[[4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基]羰基]苯基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

如实施例 2 所述，使 2mmol 6－（4－氨基苯甲酰基）－1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因与 2.2mmol 5－氟－2－甲基苯甲酰氯反应，得到固体产物.

如实施例 8 所述，制备下列化合物.

实施例 9

N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基]－2－氟－5－氯苯甲酰胺

实施例 10

N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基]－3－氯苯基－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

实施例 11

N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基]－2－氯吡啶－3－甲酰胺

实施例 12

N－[5-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]－2－吡啶基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

将 4.2mmol 6－[(5－氟－2－甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯加到 2mmol 1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[3,2-b]吖庚因和 10mmol 三乙胺的 25ml 二氯甲烷溶液中，搅拌化合物之后，如实施例 1 所述处理该混合物，如实施例 1 所述，用 1NNaOH 的甲醇处理最初固体，得到固体产物.

实施例 13

N－[5-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]－2－吡啶基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

将 4.2mmol 6－[(5－氟－2－甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯加到 2mmol 1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因

和 10mmol 三乙胺的 25ml 二氯甲烷溶液中，搅拌过夜之后，如实施例 1 所述处理该混合物，如实施例 1 所述，用 1NNaOH 处理最初固体，得到固体产物.

实施例 14

N－[4-[（4,10-二氢－5H－吡啶并[[3,2-b]噻吩并[2,3-e]吖庚因－5－基）羰基]－3－氯苯基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

将 2.1mmol 5－氟－2－甲基苯甲酰氯加到 2mmol 5－（2－氯－4－氨基苯甲酰基）－4，10－二氢－5H－吡啶并[3,2-b]噻吩并[2,3-e]吖庚因和 10mmol 三乙胺的 25ml 二氯甲烷溶液中，室温下搅拌过夜后，用 H_2O、1M $NaHCO_3$ 和盐水洗涤混合物，将溶液干燥（Na_2SO_4），除去溶剂，得到固体产物.

实施例 15

N－[4-[（6,10-二氢－5H－吡啶并[[3,2-b]噻吩并[3,2-e]吖庚因－5－基）羰基]－3－氯苯基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

将 2.1mmol 5－氟－2－甲基苯甲酰氯加到 2mmol 5－（2－氯－4－氨基苯甲酰基）－6，10－二氢－5H－吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-e]吖庚因和 10mmol 三乙胺的 25ml 二氯甲烷溶液中，室温下搅拌 16 小时后，用 H_2O、1M $NaHCO_3$ 和盐水洗涤溶液，将溶液干燥（Na_2SO_4），除去溶剂，得到固体产物.

实施例 16

N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

如实施例 1 所述，伴随着 4.2mmol 5－氟－2－甲基苯甲酰氯的二氯甲烷搅拌 2mmol 4－（4－氨基苯甲酰基）－4，5－二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因和 10mmol 三乙胺溶液中，得到固体，伴随 1N NaOH 的甲醇液搅拌该固体，如实施例 1 所述处理混合物，得到固体产物.

实施例 17

N－[5-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]－2－吡啶基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

如实施例 13 所述，使 4，5－二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因与 6－[(5－氟－2－甲基苯甲酰基）氨基]吡啶－3－碳酰氯反

应，得到固体产物.

实施例 18

N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基][1,1′-联苯基]－2－酰胺

如实施例 1 所述，室温下，伴随着[1,1′-二苯基]－2－碳酰氯的二氯甲烷溶液搅拌 2mmol 4－（4－氨基苯甲酰基）－4，5－二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因和 10mmol 三乙胺溶液 16 小时，如实施例 1 所述用 1NNaOH 的甲醇液搅拌最初的固体，得到固体产物.

实施例 19

N－[5-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]－2－吡啶基][1,1′-联苯基]－2－甲酰胺

如实施例 13 所述，室温下，伴随着 4.2mmol 6－[(5－氯－2－甲基苯甲酰基)氨基]吡啶－3－碳酰氯的二氯甲烷溶液搅拌 2.0mmol4,5－二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因和 10mmol 三乙胺的溶液 16 小时，得到固体产品.

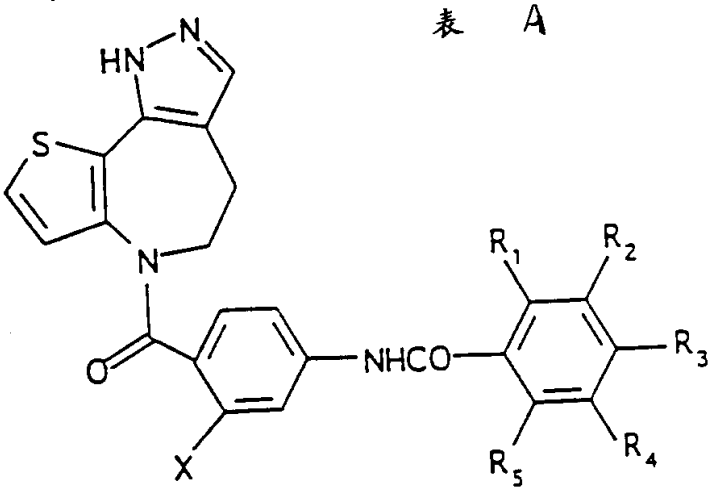
实施例 20

N－[4－[(4,5－二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因－6（1H）－基] 羰基]－3－苯基]－5－氯－2－甲基苯甲酰胺

如实施例 2 所述，用 4.2mmol5－氯－2－甲基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液与 2mmol4－(2－氯－4－氨基苯甲酰基)－4,5－二氢吡唑并[3,4-d]吡啶并[2,3-b]吖庚因和 10mmol 三乙胺的溶液一起在室温搅拌，得到固体. 该固体与 1N NaOH 在甲醇中搅拌，如实施例 2 所述，得固体产物.

如实施例 1 所述制备下列化合物（表 A）

表 A

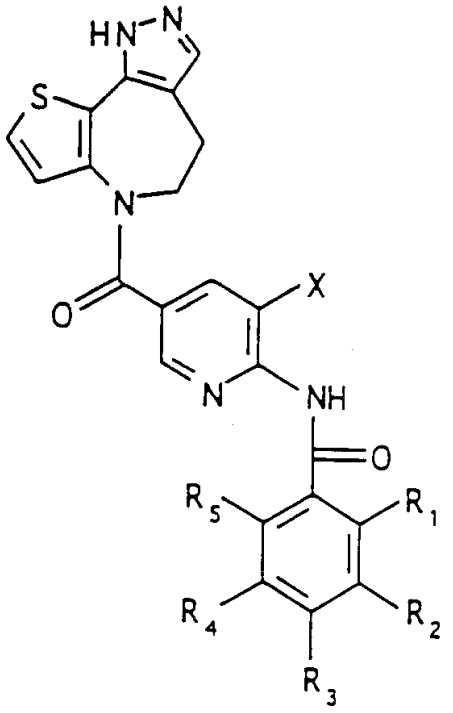


实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
21	Cl	H	H	H	H	H
22	Cl	H	H	H	H	Cl
23	Cl	H	Cl	H	H	H
24	Cl	H	Cl	H	H	Cl
25	Cl	H	H	Cl	H	H
26	Cl	H	H	Cl	H	Cl
27	F	H	H	Cl	H	H
28	F	H	H	Cl	H	Cl
29	CH_3	H	H	H	H	H
30	CH_3	H	H	H	H	Cl
31	CH_3	CH_3	H	H	H	H
32	CH_3	CH_3	H	H	H	Cl
33	OCH_3	H	H	H	H	H
34	OCH_3	H	H	H	H	Cl
35	OCF_3	H	H	H	H	H
36	OCF_3	H	H	H	H	Cl
37	Cl	H	H	H	Cl	H
38	Cl	H	H	H	Cl	Cl
39	CH_3	H	H	H	CH_3	H
40	CH_3	H	H	H	CH_3	Cl
41	S-CH_3	H	H	H	H	H
42	S-CH_3	H	H	H	H	Cl
43	CF_3	H	H	H	H	H
44	CF_3	H	H	H	H	Cl
45	CF_3	H	F	H	H	H
46	CF_3	H	F	H	H	Cl
47	Cl	H	H	F	H	H
48	Cl	H	H	F	H	Cl
49	NO_2	H	H	H	H	H
50	NO_2	H	H	H	H	Cl
51	NH_2	H	H	H	H	H
52	NH_2	H	H	H	H	Cl

实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
53	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	H
54	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	Cl
55	OCH_3	H	H	Cl	H	H
56	OCH_3	H	H	H	H	Cl
57	Cl	Cl	H	H	H	H
58	Cl	Cl	H	H	H	Cl
59	CF_3	H	H	H	F	H
60	Cl	Cl	H	Cl	H	H
61	$NHCH_3$	H	H	H	H	H
62	$NHCH_3$	H	H	H	H	Cl
63	H	CF_3	H	H	H	H
64	H	CF_3	H	H	H	Cl

如实施例 1 所述制备下列化合物（表 B）

表 B



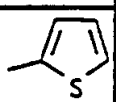
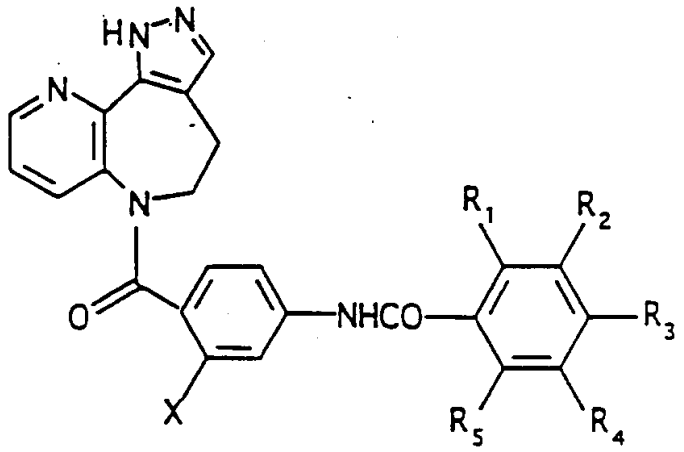
实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
65	CH_3	H	H	H	H	H
66	CH_3	H	H	F	H	H
67	CH_3	F	H	H	H	H
68	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	H
69	Cl	H	H	H	H	H
70	F	H	F	H	H	H
71	Br	H	H	H	H	H
72	Cl	H	F	H	H	H
73	Ph	H	H	H	H	H
74	Cl	H	H	Br	H	H
75	CH_3	H	H	H	H	Br
76	CH_3	H	H	F	H	Cl
77	Cl	H	H	Cl	H	H
78	CH_3	CH_3	H	H	H	H
79	Cl	H	H	F	H	H
80	Cl	H	H	CF_3	H	H
81	Cl	H	H	H	F	H
82	Cl	H	H	H	Cl	H
83	Cl	H	H	F	H	H
84		H	H	H	H	H
85		H	H	H	H	H
86	CH_3	H	H	H	CH_3	H
87	Cl	H	H	F	H	Cl
88	Cl	H	F	H	H	Cl
89	Cl	Cl	H	H	H	H
90	Cl	H	H	Cl	H	H
91	$-OCH_3$	H	H	H	H	H
92	OCF_3	H	H	H	H	H

表 B （续）

实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
93	$-CF_3$	H	H	H	H	H
94	Cl	Cl	H	Cl	H	H
95	$-SCH_3$	H	H	H	H	H
96	Cl	H	NO_2	H	H	H
97	CH_3	H	H	CH_3	H	H
98	F	H	H	Cl	H	H
99	Cl	H	H	NH_2	H	H
100	F	CF_3	H	H	H	H
101	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	H
102	Cl	H	H	$-SCH_3$	H	H
103	F	H	H	H	CF_3	H
104	F	H	CF_3	H	H	H
105	CF_3	H	F	H	H	H
106	NO_2	H	H	H	H	H
107	F	H	H	H	H	H
108	Cl	H	NH_2	H	H	H

如实施例 2 所述制备下列化合物（表 C）

表 C



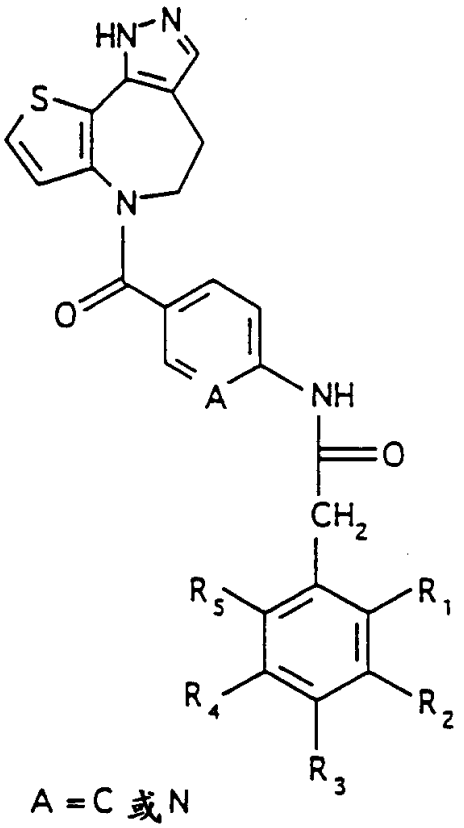
实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
109	Cl	H	H	H	H	H
110	Cl	H	H	H	H	Cl
111	Cl	H	Cl	H	H	H
112	Cl	H	Cl	H	H	Cl
113	Cl	H	H	Cl	H	H
114	Cl	H	H	Cl	H	Cl
115	F	H	H	Cl	H	H
116	F	H	H	Cl	H	Cl
117	CH_3	H	H	H	H	H
118	CH_3	H	H	H	H	Cl
119	CH_3	CH_3	H	H	H	H
120	CH_3	CH_3	H	H	H	Cl
121	OCH_3	H	H	H	H	H
122	OCH_3	H	H	H	H	Cl
123	OCF_3	H	H	H	H	H
124	OCF_3	H	H	H	H	Cl
125	Cl	H	H	H	Cl	H
126	Cl	H	H	H	Cl	Cl
127	CH_3	H	H	H	CH_3	H
128	CH_3	H	H	H	CH_3	Cl
129	S-CH_3	H	H	H	H	H
130	S-CH_3	H	H	H	H	Cl
131	CF_3	H	H	H	H	H
132	CF_3	H	H	H	H	Cl
133	CF_3	H	F	H	H	H
134	CF_3	H	F	H	H	Cl
135	Cl	H	H	F	H	H
136	Cl	H	H	F	H	Cl
137	NO_2	H	H	H	H	H
138	NO_2	H	H	H	H	Cl
139	NH_2	H	H	H	H	H
140	NH_2	H	H	H	H	Cl

表 B （续）

实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
141	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	H
142	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	Cl
143	OCH_3	H	H	Cl	H	H
144	OCH_3	H	H	H	H	Cl
145	Cl	Cl	H	H	H	H
146	Cl	Cl	H	H	H	Cl
147	CF_3	H	H	H	F	H
148	Cl	Cl	H	Cl	H	H
149	$NHCH_3$	H	H	H	H	H
150	$NHCH_3$	H	H	H	H	Cl
151	H	CF_3	H	H	H	H
152	H	CF_3	H	H	H	Cl

如实施例 2 所述制备下列化合物

表 D

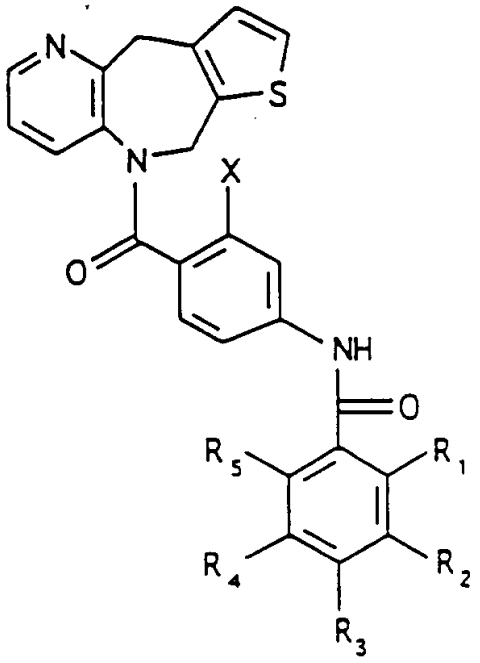


A = C 或 N

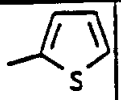
实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A
153	CH_3	H	H	H	H	C
154	CH_3	H	H	H	H	N
155	CH_3	H	H	CH_3	H	C
156	Cl	H	H	H	H	C
157	Cl	H	H	H	Cl	C
158	Cl	H	H	H	H	N
159	Cl	H	Cl	H	H	C
160	Cl	H	Cl	H	H	N
161	Cl	H	H	F	H	C
162	$-OCH_3$	H	H	H	H	C
163	$-OCH_3$	H	H	H	H	N
164	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	C
165	$-OCH_3$	H	H	$-OCH_3$	H	C
166	$-OCH_3$	H	H	$-OCH_3$	H	N
167	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	N
168	CH_3	F	H	H	H	C
169	H	F	H	H	H	N
170	CH_3	$-CH_3$	H	H	H	C
171	Cl	Cl	H	H	H	C
172	Cl	Cl	H	H	H	N
173	F	Cl	H	H	H	C
174	F	H	Cl	H	H	N
175	$-SCH_3$	H	H	H	H	C
176	$-SCH_3$	H	H	H	H	N
177	F	H	H	Cl	H	C
178	F	H	H	Cl	H	N
179	F	H	H	H	Cl	C
180	H	$-CF_3$	H	H	H	C
181	H	$-CF_3$	H	H	H	N
182	CF_3	H	H	H	H	C
183	$-OCF_3$	H	F	H	H	C
184	CH_3	H	H	F	H	C

如实施例5所述制备下列化合物（表E）

表E

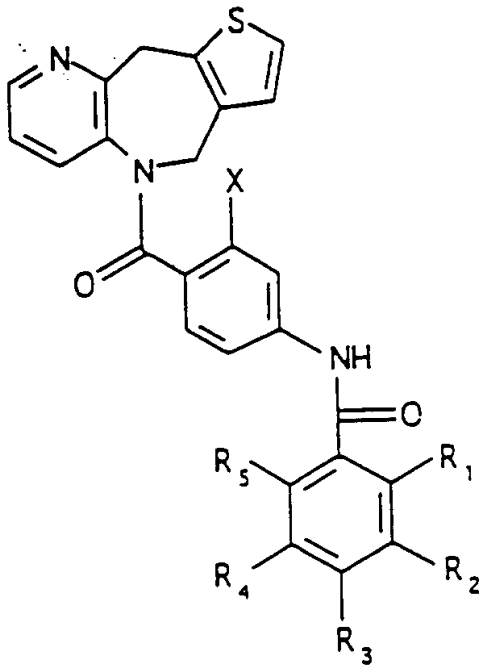


实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
185	CH_3	H	H	H	H	H
186	CH_3	H	H	F	H	H
187	CH_3	F	H	H	H	H
188	CH_2Ph	H	H	H	H	Cl
189	Cl	H	H	H	H	H
190	F	H	F	H	H	H
191	Br	H	H	H	H	H
192	Cl	H	F	H	H	H
193	Ph	H	H	H	H	H
194	Cl	H	H	Br	H	H
195	CH_3	H	H	H	H	Br
196	CH_3	H	H	F	H	Cl
197	Cl	H	H	Cl	H	H
198	CH_3	CH_3	H	H	H	H
199	Cl	H	H	F	H	H

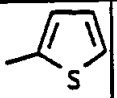
实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
200	Cl	H	H	CF_3	H	H
201	Cl	H	H	H	F	H
202	Cl	H	H	H	Cl	H
203	Cl	H	H	F	H	H
204		H	H	H	H	H
205		H	H	H	H	H
206	CH_3	H	H	H	CH_3	H
207	Cl	H	H	F	H	Cl
208	Cl	H	F	H	H	Cl
209	Cl	Cl	H	H	H	H
210	Cl	H	H	Cl	H	H
211	$-OCH_3$	H	H	H	H	H
212	OCF_3	H	H	H	H	H
213	$-CF_3$	H	H	H	H	H
214	Cl	Cl	H	Cl	H	H
215	$-SCH_3$	H	H	H	H	H
216	Cl	H	NO_2	H	H	H
217	CH_3	H	H	CH_3	H	H
218	F	H	H	Cl	H	H
219	Cl	H	H	NH_2	H	H
220	F	CF_3	H	H	H	H
221	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	H
222	Cl	H	H	$-SCH_3$	H	H
223	F	H	H	H	CF_3	H
224	F	H	CF_3	H	H	H
225	CF_3	H	F	H	H	H
226	NO_2	H	H	H	H	H
227	F	H	H	H	H	H
228	Cl	H	NH_2	H	H	H

如实施例5所述制备下列化合物（表F）

表F

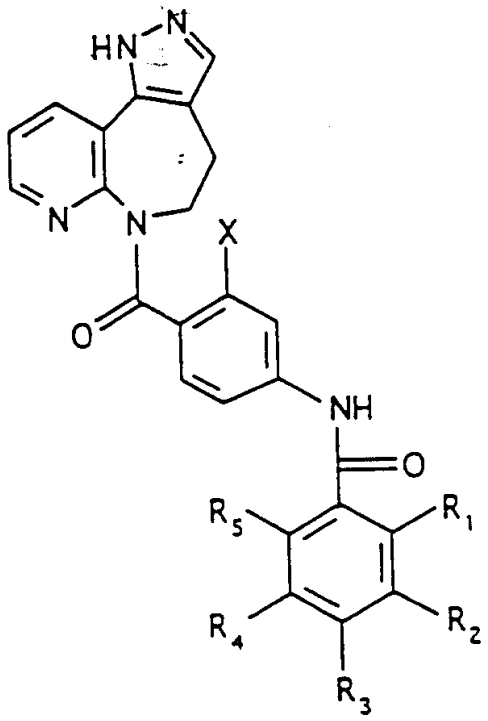


实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
229	CH_3	H	H	H	H	H
230	CH_3	H	H	F	H	H
231	CH_3	F	H	H	H	H
232	CH_2Ph	H	H	H	H	Cl
233	Cl	H	H	H	H	H
234	F	H	F	H	H	H
235	Br	H	H	H	H	H
236	Cl	H	F	H	H	H
237	Ph	H	H	H	H	H
238	Cl	H	H	Br	H	H
239	CH_3	H	H	H	H	Br
240	CH_3	H	H	F	H	Cl
241	Cl	H	H	Cl	H	H
242	CH_3	CH_3	H	H	H	H
243	Cl	H	H	F	H	H

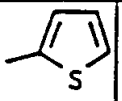
实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
244	Cl	H	H	CF_3	H	H
245	Cl	H	H	H	F	H
246	Cl	H	H	H	Cl	H
247	Cl	H	H	F	H	H
248		H	H	H	H	H
249		H	H	H	H	H
250	CH_3	H	H	H	CH_3	H
251	Cl	H	H	F	H	Cl
252	Cl	H	F	H	H	Cl
253	Cl	Cl	H	H	H	H
254	Cl	H	H	Cl	H	H
255	$-OCH_3$	H	H	H	H	H
256	OCF_3	H	H	H	H	H
257	$-CF_3$	H	H	H	H	H
258	Cl	Cl	H	Cl	H	H
259	$-SCH_3$	H	H	H	H	H
260	Cl	H	NO_2	H	H	H
261	CH_3	H	H	CH_3	H	H
262	F	H	H	Cl	H	H
263	Cl	H	H	NH_2	H	H
264	F	CF_3	H	H	H	H
265	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	H
266	Cl	H	H	$-SCH_3$	H	H
267	F	H	H	H	CF_3	H
268	F	H	CF_3	H	H	H
269	CF_3	H	F	H	H	H
270	NO_2	H	H	H	H	H
271	F	H	H	H	H	H
272	Cl	H	NH_2	H	H	H

如实施例 2 所述制备下列化合物（表 G）

表 G

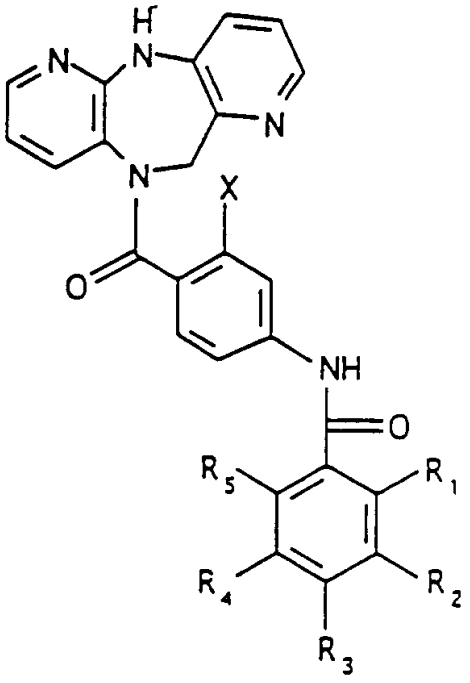


实施例号	R1	R2	R3	R4	R5	X
273	CH_3	H	H	H	H	H
274	CH_3	H	H	F	H	H
275	CH_3	F	H	H	H	H
276	CH_2Ph	H	H	H	H	Cl
277	Cl	H	H	H	H	H
278	F	H	F	H	H	H
279	Br	H	H	H	H	H
280	Cl	H	F	H	H	H
281	Ph	H	H	H	H	H
282	Cl	H	H	Br	H	H
283	CH_3	H	H	H	H	Br
284	CH_3	H	H	F	H	Cl
285	Cl	H	H	Cl	H	H
286	CH_3	CH_3	H	H	H	H
287	Cl	H	H	F	H	H

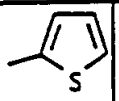
实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
288	Cl	H	H	CF_3	H	H
289	Cl	H	H	H	F	H
290	Cl	H	H	H	Cl	H
291	Cl	H	H	F	H	H
292		H	H	H	H	H
293		H	H	H	H	H
294	CH_3	H	H	H	CH_3	H
295	Cl	H	H	F	H	Cl
296	Cl	H	F	H	H	Cl
297	Cl	Cl	H	H	H	H
298	Cl	H	H	Cl	H	H
299	$-OCH_3$	H	H	H	H	H
300	OCF_3	H	H	H	H	H
301	$-CF_3$	H	H	H	H	H
302	Cl	Cl	H	Cl	H	H
303	$-SCH_3$	H	H	H	H	H
304	Cl	H	NO_2	H	H	H
305	CH_3	H	H	CH_3	H	H
306	F	H	H	Cl	H	H
307	Cl	H	H	NH_2	H	H
308	F	CF_3	H	H	H	H
309	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	H
310	Cl	H	H	$-SCH_3$	H	H
311	F	H	H	H	CF_3	H
312	F	H	CF_3	H	H	H
313	CF_3	H	F	H	H	H
314	NO_2	H	H	H	H	H
315	F	H	H	H	H	H
316	Cl	H	NH_2	H	H	H

如实施例 2 所述制备下列化合物（表 H）

表 H



实施例号	R1	R2	R3	R4	R5	X
317	CH_3	H	H	H	H	H
318	CH_3	H	H	F	H	H
319	CH_3	F	H	H	H	H
320	CH_2Ph	H	H	H	H	Cl
321	Cl	H	H	H	H	H
322	F	H	F	H	H	H
323	Br	H	H	H	H	H
324	Cl	H	F	H	H	H
325	Ph	H	H	H	H	H
326	Cl	H	H	Br	H	H
327	CH_3	H	H	H	H	Br
328	CH_3	H	H	F	H	Cl
329	Cl	H	H	Cl	H	H
330	CH_3	CH_3	H	H	H	H
331	Cl	H	H	F	H	H

实施例号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	X
332	Cl	H	H	CF_3	H	H
333	Cl	H	H	H	F	H
334	Cl	H	H	H	Cl	H
335	Cl	H	H	F	H	H
336		H	H	H	H	H
337		H	H	H	H	H
338	CH_3	H	H	H	CH_3	H
339	Cl	H	H	F	H	Cl
340	Cl	H	F	H	H	Cl
341	Cl	Cl	H	H	H	H
342	Cl	H	H	Cl	H	H
343	$-OCH_3$	H	H	H	H	H
344	OCF_3	H	H	H	H	H
345	$-CF_3$	H	H	H	H	H
346	Cl	Cl	H	Cl	H	H
347	$-SCH_3$	H	H	H	H	H
348	Cl	H	NO_2	H	H	H
349	CH_3	H	H	CH_3	H	H
350	F	H	H	Cl	H	H
351	Cl	H	H	NH_2	H	H
352	F	CF_3	H	H	H	H
353	$-OCH_3$	H	H	Cl	H	H
354	Cl	H	H	$-SCH_3$	H	H
355	F	H	H	H	CF_3	H
356	F	H	CF_3	H	H	H
357	CF_3	H	F	H	H	H
358	NO_2	H	H	H	H	H
359	F	H	H	H	H	H
360	Cl	H	NH_2	H	H	H

实施例 361

N－[4-[（4,5-二氢－2－甲基吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（2H）－基）羰基]苯基]－2－甲基苯甲酰胺

如实施例 5 所述，使 2，4，5，6－四氢－2－甲基－6－（4－氨基苯甲酰基）吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因与 2－甲基苯甲酰氯反应，得到固体结晶产物（用乙酸乙酯）m.p.257－260℃.

实施例 362

N－[4-[（4,5-二氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6（1H）－基）羰基]苯基][1,1′-联苯基]－2－酰胺

如实施例 2 所述，使 2，6－（4－氨基苯甲酰基）－1，4，5，6－四氢吡唑并[3,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因（297mg）与 0.542g[1,1′-联苯基]－2－碳酰氯反应，得到 0.70g 双酰化产物，室温下，搅拌该产物于 13ml 四氢呋喃－甲醇（9：4）和 2.3ml 1N NaOH 中的混合物 18 小时，将 2.3ml 1N HCl 加到混合物中，用 50ml CH_2Cl_2 研制混合物，过滤并用 CH_2Cl_2 和水洗涤固体，得到 0.27g 灰白色结晶，m.p.280－284℃.

实施例 363

N－[4-[（4,5-二氢－6H－异噁唑并[5,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因－6－基）羰基]苯基]－5－氟－2－甲基苯甲酰胺

如实施例 1 所述，在氩气氛中，使 2mmol 5，6－二氢－6－（4－氨基苯甲酰基）－4H－异噁唑并[5,4-d]噻吩并[3,2-b]吖庚因和 5mmol 三乙胺溶液与 2.2mmol 5－氟－2－甲基苯甲酰氯的 10ml 二氯甲烷反应 16 小时，得到固体产物.

作本发明化合物的生物活性试验.

对大鼠肝 V1 受体的结合试验

根据 Lesko 等（1973）所述的方法通过蔗糖密度梯度，将表达了加压素 V1 受体亚型的大鼠肝细胞质膜分离. 将此膜快速悬浮于含有 0.2%牛血清白蛋白(BSA)和 0.1m M 苯基甲基磺酰氟(PMSF)的 50.0m M Tris.HCl 缓冲液（PH7.4）中并在－70℃下冷却直到用于下面的结合试验. 在结合试验中，将下述物质加到 96－孔格微量滴定平板的各孔中：含有 10.0m M $MgCl_2$、0.2%加热去活化的

BSA 和蛋白酶抑制剂的混合物： leupeptin, 1.0mg %； 抑肽酶，1.0mg %； 1,10-phenanthroline, 2.0mg%; 胰蛋白酶抑制剂，10.0mg%和 0.1mM PMSF 的 100μl 100.0mM Tris.HCl 缓冲液，于 0.8nM 的 20.0μl[苯丙氨酰基－ 3， 4， 5， ^{3}H]加压素(S.A. 45.1Ci/mmol)，通过加入含有 20μg 组织蛋白的 80μl 组织膜使反应开始．室温下将平板在平台顶部静置 120 分钟以达到平衡，非特异性样品在 0.1μM 未标记的拮抗剂苯基丙酰基加压素的存在下进行实验，加入体积为 20.0μl，最终培养体积为 200μl．结合完成后,采用 Brandel, cell Harvester(Gaithersburg, MD)过滤各孔的内容物．通过配体-受体复合物使放射活性留存在过滤盘中，在 Packard LS 计数器上通过液体闪烁计数进行评估,氚的效率为 65%，通过 LUNDON － 2 竞争图表分析 IC_{50} 数据（ LUNDON SOFTWARE，OH ）．

对大鼠肾髓 V2 受体的结合试验

分离大鼠肾髓组织,切成小片并在含有 1.0mM EDTA 的 0.154mM 氯化钠溶液中浸润,这时液相发生了许多变化,直到溶液中不含有血液．采用 Potter-Elvehjem 匀浆器用特氟隆研棒在含有 1.0mM EDTA 和 0.1mM PMSF 的 0.25M 蔗糖溶液中均化组织．通过数层(4 层)奶酪布过滤匀浆．采用紧压研棒,通过 dounce 匀浆器再均化滤液．在 1500 × g 离心最后的匀浆液 15 分钟．弃去核心的小丸并在 40,000 × g 离心上清液 30 分钟，所形成的小丸含有黑的核心，和浅粉色外壳．将粉红色外壳部分悬浮于少量 50.0 mM Tris.HCl 缓冲液(PH7.4)中．通过 Lowry 方法(Lowry et al., J. Biol.Chem., 1953)测定蛋白质浓度.将悬浮液贮存在-70 ℃含有 0.2%不活化 BSA 和含有 10.0mg 蛋白质/ml 悬浮液的 1.0ml 0.1mM PMSF 的 50.0mM Tris.HCl 缓冲液中，直到用于后面的结合试验．

对于结合试验，将下列以μl 为单位表示体积的物质加到 96 孔微量滴定板的小孔中:含有 0.2 % 热不活化的 BSA、 10.0m MMgCl$_2$ 和蛋白酶抑制剂的混合物: 抗纤维蛋白溶酶抑制剂（ leupeptin ） 1.0mg %； 抑肽酶， 1.0mg %； 1,10-phenanthreline, 2.0mg%; 胰蛋白酶抑制剂， 10.0mg%和 0.1m M PMSF, 和在 0.8nM 中的

20.0μl [^{3}H]精氨酸^8，加压素（ S.A.75.0Ci/mmole ）的 100.0μl 100.0mMTris.HCl 缓冲液，通过加入 80.0μl 组织膜（ 200.0μg 组织蛋白质）启动反应．将平板在平台顶部静置 120 分钟以达到平衡，在 1.0μM 未标记的配体存在下进行非特异性结合，加入体积为 20.0μl． 将试验化合物溶于 50%二甲亚砜(DMSO)中，并加入 20.0μl 体积达到最后的孵育体积 200μl．结合完成后，采用 Brandel, cell Harvester(Gaithersburg, MD)过滤各孔的内容物．通过配体-受体复合物使放射活性留存在过滤盘中，在 Packard LS 计数器上通过液体闪烁计数进行评估，氚的效率为 65%，通过 LUNDON - 2 竞争图表分析 IC_{50} 数据（ LUNDON SOFTWARE， OH ）．

人血小板膜的放射配体结合试验

血小板源： Hudson Valley Blood Services, Wastchester Medical Center,Valhalla,NY．

制备血小板膜

在室温下，使来自于 Hudson Valley Blood Services 的富含血小板的冰冻血浆（ PRP ）解冻，在 4℃下，于 16， 000 × g 将含有 PRP 的试管离心 10 分钟，弃去悬浮液．将血小板悬浮在含有 120mM NaCl 和 20.0mM EDTA 的 PH7.5 50.0mM Tris.HCl 缓冲液中，将洗涤步骤进行一次以上，弃去洗液，使溶化的血小板在含有 5.0mM EDTA 的 PH7.5 低离子强度 5.0mM Tris.HCl 缓冲液中匀浆化，于 39， 000 × g 将匀浆物离心 10 分钟，将得到的血小板悬浮在含有 120mMNaCl 5.0mMHCl 的 PH7.4 50.0mM 的 Tris.HCl 缓冲液中，得到 1.0-2.0mg 蛋白质/ ml 悬浮液．

结合到人血小板膜加压素 V1 受体亚型上

将含有 0.2 % BSA 和蛋白酶抑制剂（抑蛋白酶肽，抗纤维蛋白溶酶抑制剂（ leupeptin ）等等）的 100.0μl 50.0mMTris.HCl 缓冲液加到 96 孔微量滴定板的小孔中，然后，加入 20μl[^{3}H]配体：（ Manning 或 Arg^8 加压素），得到最终浓度范围为 0.01-10.0nM．通过加入 80.0μl 血小板悬浮液（大约 100.0μg 蛋白质）启动结合反应．通过吸取混合物，将所有试剂反复混合几次，在 1.0μM 未标记

的配体（ Manning 或 Arg^8 加压素）存在下测定非特异性结合，使混合物在室温下静止 90 分钟，用 GF/B 真空抽吸滤器迅速过滤孵育物，通过加入液体闪烁物，采用 Brandel®Harvester，在滤板上测定放射活性，并通过液体闪烁器计数.

对用 cDNA 表达人 V_2 加压素受体转染的小鼠成纤维细胞系（ LV－2 ）膜的结合

膜的制备

通过抽吸清除 175ml 烧瓶中的培养介质，该烧瓶含有生长至融合的连接细胞，用 2 × 5ml 的磷酸盐缓冲盐水（ PBS ）漂洗含有连接细胞的烧瓶，并每次抽吸液体，最后，加入 5ml 无解离酶的 Hank`s 基础液（ Specialty Media,Inc.,Lafayette,NJ ），并静置烧瓶 2 分钟. 将烧瓶中所有内容物倾入离心管中，在 300 × g 下，使细胞成丸 15 分钟，抽吸 Hank`s 基础液，用 Polytron，#6 档均化细胞 10 秒钟，上述均化是在含有 0.25M 蔗糖和 1.0mMEDTA 的 10.0mM Tris.HCl 缓冲液（ PH7.4 ）中进行的，在 1500 × g 下离心均化物 10 分钟，以除去空胞膜. 在 100，000 × g 下，离心上清液 60 分钟，使受体蛋白质成丸. 完成后，将该丸再悬浮于小体积的 50.0mM Tris.HCl 缓冲液（ PH7.4 ），通过 Lowly 方法测定蛋白质含量，并将受体膜悬浮于含有 0.1mM 苯基甲基磺酰基氟化物（ PMSF ）和 0.2 % 牛血清白蛋白（ BSA ）的 50.0mM Tris.HCl 缓冲液（ PH7.4 ），得到 2.5mg 受体蛋白质/ml 悬浮液.

受体结合试验

对于结合试验，将下列以 μl 体积的物质加到 96 孔微量滴定板的小孔中：含有 0.2 % 热不活化 BSA、10.0mM$MgCl_2$、和蛋白酶抑制剂的混合物：抗纤维蛋白溶酶抑制剂（ leupeptin ） 1.0mg %；抑肽酶，1.0mg %；1,10-phenanthreline, 2.0mg%；胰蛋白酶抑制剂 10.0mg%；和 0.1mM PMSF 以及在 0.8nM 中的 20.0μl[^{3}H]精氨酸 ^{8}，加压素（ S.A.75.0Ci/mmole ）的 100.0μl 的 100.0mMTris.HCl 缓冲液,通过加入 80.0μl 组织膜（ 200.0μg 组织蛋白质）启动反应.

将平板在平台顶部静置 120 分钟以达到平衡，在 1.0μM 未标记的配体存在下进行非特异性结合，加入体积为 20.0μl． 将试验化合物溶于 50%二甲亚砜(DMSO)中，并加入 20.0μl 体积达到最后的孵育体积 200μl．结合完成后，采用 Brandel, cell Harvester(Gaithersburg, MD)过滤各孔的内容物．通过配体-受体复合物使放射活性留存在过滤盘中，在 Packard LS 计数器上通过液体闪烁计数进行评估，氚的效率为 65%，通过 LUNDON－2 竞争图表分析 IC_{50} 数据（ LUNDON SOFTWARE， OH ）．

有知觉 Hydrated 大鼠内的加压素 V2 拮抗剂活性

用所研究的化合物处理有知觉 Hydrated 大鼠，口服 0.1mg-100mg/kg 或赋型剂（对照）．用每种化合物处理 2－4 只大鼠， 1 小时后，用溶于花生油中的精氨酸加压素（ AVP， antidiuretic hormone,ADH ）以 0.4μ/kg 的量腹膜内施用．在每个试验中，有两只鼠不给予精氨酸加压素，而只给予载体（花生油）作为加水对照．20 分钟后，通过管饲法给每只大鼠口服施用 30ml/kg 的去离子水，并单独放置在装备有管道和刻度玻璃量筒的新陈代谢笼中，以收集尿液 4 小时．测量尿液体积并采用 Fiske 一/十渗压计（ Fiske Asscc.,Norwood,MA,USA ）分析渗透压度．用离子－特异电极在 Beckman E3(电极)分析仪分析尿液中的钠，钾和氯．

在下列结果中，与 AVP－控制的尿液体积减少和渗透压度的降低标志活性．本发明代表性化合物在该试验的结果列于表 2 中．

有知觉大鼠内的加压素 V1 拮抗剂活性

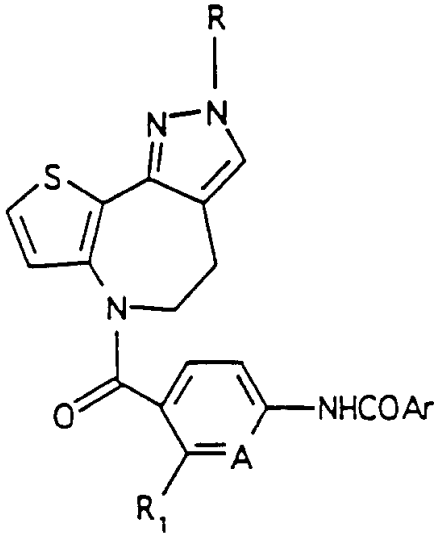
用弹性夹将 Conscious 大鼠限制在仰卧的姿势，通过 2 % 的普鲁卡因（ 0.2ml ）皮下渗透，使尾部下面局部麻醉，采用无菌技术分离腹尾动脉，将 PE10 和 20 管构成的套管（热－融）插进下腹主动脉．将套管固定，肝素化（ 1000 i.u./cc ），密封并用 1 或 2 针 Dexon 4-0 缝合，对静脉施药，也按同样的方式将尾静脉制成套管．手术的时间大约是 5 分钟，如果需要可提供另外的局部麻醉（ 2 % 普鲁卡因或利度卡因）．

将动物以直立的姿势置于塑料限制笼中，将套管接到 Statcam P23Db 压力转换器，记录搏动血压．在施用任何药物（化合物）之

前，记录对注射精氨酸加压素 0.01 和 0.2 国际单位（ I.U.）（ 350I.U. = 1mg ）产生的收缩压的增加，之后，给每只大鼠口服所研究化合物 0.1-100mg/kg （ 10cc/kg ）或静脉施用 0.1-30 mg/kg （ 1cc/kg ）. 在 30， 60， 90， 120． 180， 240 和 300 分钟时，重复注射加压素. 之后，采用前药加压素加压剂反应作为 100 % 计算化合物的拮抗作用的百分比.

表 1

对大鼠肝 V1 受体和大鼠肾髓 V2 受体的结合试验或*与人体血小板 V1 受体亚型的结合，和**对用 cDNA 表达人类 V_2 受体转染的小鼠成纤维细胞系（ LV － 2 ）膜的结合



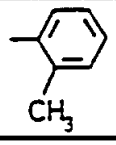
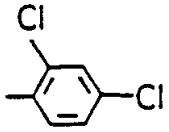
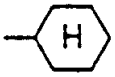
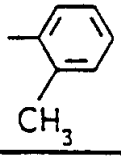
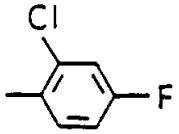
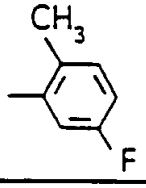
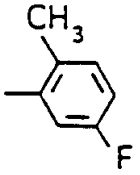
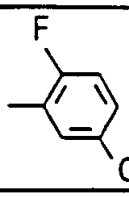
実施例号	R	R1	Ar	A	V1	IC50 (μM) V2
361	CH_3	H		CH	2.01 *1.74	0.024 **0.22
5	CH_3	H		CH	2.1 *4.1	0.038 **0.15
6	CH_3	H		CH	4.7	0.23
7	H	H		CH	2.1 *0.24	0.12 **0.13
1	H	H		CH	2.0	0.34
2	H	H		CH	1.7	0.069 **0.071
3	H	Cl		CH	24% at 1 μM	0.0061
4	H	Cl		CH	8% at 1 μM	0.036

表 2

有知觉 Hydrated 大鼠内的加压素 V2 拮抗剂活性

实施例号	剂量 (mg/kg)	N	尿体积 (ml/4hrs.)	等渗容摩 (mOsm/kg)
*		78	13.3±0.3	229±6
**		6	12.1±1	497±53
		4	12.4±0.8	361±30
***		76	2±0.2	1226±58
1	10	2	15.3	535
2	10	2	17.8	429
7	10	2	20.8	322

*加水－对照

**加水－对照＋ DMSO（ 10 %）（ 20 %）

***AVP －对照.

后叶催产素受体结合

（ a ）膜的制备

给体重约 200 － 250g 的雌性 Sprague-Dawley 肌内注射（ i.m.）0.3mg/kg 体重的二乙基己烯雌酚（ DES ）. 用戊巴比妥麻醉 18 个小时后，杀死大鼠. 分离子宫，清除脂肪和结缔组织，并用 50ml 生理盐水漂洗. 在含有 0.5m M 二硫苏糖醇和 1.0m MEDTA 的 50ml 0.01m MTris.HCl（ PH7.4 ）中，采用具有 3 个通道各 10 秒钟第 6 档的 Polytron，均化 6 只大鼠中得到的集合组织. 使均化物通过二（ 2 ）层奶酪布，并在 1000 × g 下，离心滤液 10 分钟. 除去澄清的上清液，并在 165， 000 × g 下再离心 30 分钟. 将所得的含有后叶催产素受体的小丸再次悬浮于含有 5.0m M 氯化镁的 50.0m M Tris.HCl（ PH7.4 ）中，得到蛋白质浓度为 2.5mg/ml 的组织悬浮液. 该制备液可用于下面的[^{3}H]后叶催产素的结合试验.

（ b ）放射配体结合

3， 5 －[^{3}H]后叶催产素（[^{3}H]OT ）与其受体的结合是在微量滴定盘中采用[^{3}H]OT，在各种浓度下，在含有 50.0mM $MgCl_2$ 和蛋

白酶抑制剂的混合物； BSA0.1mg；抑蛋白酶肽 1.0mg； 1,10-phenanthreline, 2.0mg；胰蛋白酶 10.0mg 和 PMSF0.3mg 的 50mM Tris.HCl 缓冲液（ PH7,4 ）中进行的. 在 1.0 μM 未标记的 OT 存在下测定非特异性结合. 采用 Brandel® 细胞收集器（ Biomedicl Research and Development laboratories,Inc.,Gaithersburg,MD ）通过快速过滤于 22 ℃ 60 分钟后终止结合反应. 采用 1.0nM[^{3}H]OT 和改变取代试剂的浓度，在平衡条件下进行竞争试验. [^{3}H]OT 在其位点取代 50 % 的取代试剂浓度（ IC_{50} ）通过计算机辅助的 LUNDON－2 程序（ LUNDON SOFT WARE INC., Ohio,USA ）计算的.

代表性实施例在该试验中的结果列于表 3 中.

表 3

后叶催产素结合试验

实施例号	剂量 (μM)	%抑制率 10 μM	IC50 (μM)
361	10	57	6.4
5	10	47	
6	10	94	1.7
7	10	65	
1	10	93	2.5
2	10	91	1.3
3	1	21	
4	1	0	

本发明化合物可以其药学上或生理上可接受的酸或碱的盐的形式使用，这些盐包括但不限于与无机酸如盐酸，硫酸，硝酸，磷酸形成的盐，与有机酸如乙酸，草酸，琥珀酸，和马来酸形成的盐. 其他的盐包括与碱金属或碱土金属如钠，钾，钙或镁形成的盐，或与有机碱形成的盐. 本发明化合物还可以酯，氨基甲酸酯的形式和其他方便的“前药”形式使用，当以前药的形式使用时，它可在体内转化成活性形式.

在上述应用中本发明化合物可与一种或多种药学上可接受的载体如溶剂，稀释剂，结合使用，以及可以以片剂，胶囊，可分散的粉剂，粒剂或含有大约 0.05 % － 5 % 悬浮剂的悬浮液形式口服，或

用含有例如大约 10 - 15 % 蔗糖的糖浆口服，或用含有例如大约 20 - 50 % 乙醇的酏剂口服等等；或以无菌注射溶液或在等渗介质中含有大约 0.05 - 5 % 悬浮剂的悬浮液的形式肠胃外给药。这些药物制剂可含有例如，从约 25-约 90 % 活性成分与载体，更通常的含有约 5 % 和 60 % 重量的活性成分。

所采用的活性成分的有效剂量取决于使用的具体化合物，施用的方式以及所治疗情况的严重程度。但是总的来说，当以日剂量约 0.5-约 500mg/kg 动物体重施用本发明化合物时可获得满意的结果，优选以分割的剂量每天 2 - 4 次，或以缓释的形式。对绝大多数哺乳动物来说，总的日剂量是约 1 - 100mg,优选约 2 - 80mg 范围内。适合肠道适用的剂型中含有与固体或液体可药用载体紧密混合的约 0.5-500mg 的活性化合物。可调整该剂量处方以达到可理想的治疗效果。例如每天可按几个分割剂量施用或根据治疗情况的迫切需要按比例消减剂量。

这些活性化合物可口服施用或通过静脉，肌内或皮下的途径施用。固体载体包括淀粉，乳糖，磷酸氢二钙，微晶纤维素，蔗糖和高岭土，而液体载体包括无菌水，聚乙二醇，非离子表面活性剂和食用油如玉米油，花生油和芝麻油，这些适于活性成分的性质和所需的具体施用形式是相适应的，在药物组合物的制备中，常用的辅剂优选包括，例如，增味剂，着色剂，防腐剂，和抗氧化剂，如维生素 E，抗坏血酸，BHT 和 BHA。

从制备和施用的容易程度来看，优选的药物组合物是固体组合物，优选是片剂和硬－填充或液体－填充的胶囊。口服使用化合物是优选的。

这些化合物也可肠胃外或腹膜内使用。以游离碱或可药用盐形式存在的活性化合物的溶液或悬浮液的制备可在水中与表面活性剂如羟丙基纤维素适当混合进行。分散剂也在油中的甘油、液体、聚乙二醇和其混合物中制备。在通常情况下贮存和使用时，这些制剂中含有防腐剂以抑制微生物的生长。

适合注射用的药物剂型包括无菌水溶液或分散液以及用于无菌注射溶液或分散液的临时制剂的无菌粉末。在所有的情况下，所有的剂型都必须是无菌的，并且，流动性达到具有易注射性。它在制

备和贮存条件下必须是稳定的，必须能够防止微生物如细菌和真菌的污染作用．载体可以是溶剂或含有，例如水，醇（如甘油，丙二醇和液体聚乙二醇）上述物质的合适的混合物，以及植物油的分散介质．

本发明新的三环非肽加压素拮抗剂可用于治疗需要降低加压素水平的情况，如，充血性心力衰竭、过剩的肾水重吸收的疾病症状、和血管阻塞增加的症状和冠状血管收缩．

本发明加压素拮抗剂特别用于治疗和/预防高血压、心肌能不全、冠状血管痉挛、心脏局部缺血、肾血管痉挛、肝硬变、充血性心力衰竭、肾综合症、脑水肿、大脑局部缺血、大脑出血性休克、血栓形成-性出血和异常水潴留．

本发明后叶催产素拮抗剂尤其可用于防止 preterm 分娩和早产，这些是造成婴儿的健康问题和死亡率最重要的原因．