

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/44

A61K 31/495 C07D471/16



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97119303.7

[43]公开日 1998年3月25日

[11] 公开号 CN 1176785A

[22]申请日 97.9.2

[30]优先权

[32]96.9.2 [33]JP[31]231855/96

[32]96.11.1 [33]JP[31]292059/96

[71]申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪市

[72]发明人 川本哲治 柴生田由美子 高谷宗男
野田昌邦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 6 页 说明书 89 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三环化合物、其制备方法和应用

[57]摘要

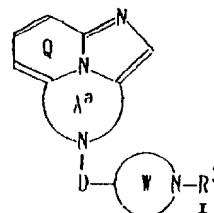
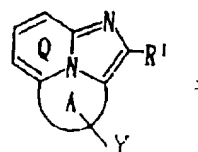
治疗或预防增生性肾小球性肾炎的药物组合物,其中含有I式化合物或其盐,

其中环A是具有两个氮原子作为环杂原子的含氮杂环,它可以被氧代或硫代基团取代;环Q可以被取代;Y是任意取代的烃基、任意取代的羟基或任意取代的巯基;并且R¹是氢原子、卤原子、任意取代的烃基或酰基,以及II式的新化合物或其盐,

其中环A^a可以具有一个氧代基团;D是一个键或是任意取代的二价烃基;环W是任意取代的含氮杂环;环Q可以被取代;并且

R³是吸电子基团,

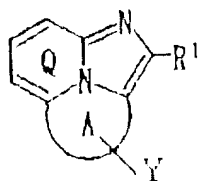
它们具有优异的PDGF-抑制活性、使肾病好转的活性和降低脂含量的活性,并且毒性低和适于用作心血管疾病的预防和治疗剂。



权 利 要 求 书

1. 治疗或预防增生性肾小球性肾炎的药物组合物，其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的下式化合物或其盐：

5



10

其中环 A 是具有两个氮原子作为环杂原子的含氮杂环，它可以被氧代或硫代基团取代；

环 Q 可以被取代；

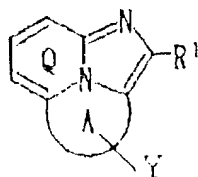
Y 是任意取代的烃基、任意取代的羟基或任意取代的巯基；并且

15 R¹ 是氢原子、卤原子、任意取代的烃基或酰基。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中增生性肾小球性肾炎是肾小球膜增生性肾小球性肾炎。

3. 下式化合物或其盐在制备治疗或预防增生性肾小球性肾炎的药物组合物中的应用：

20



25 其中环 A 是具有两个氮原子作为环杂原子的含氮杂环，它可以被氧代或硫代基团取代；

环 Q 可以被取代；

Y 是任意取代的烃基、任意取代的羟基或任意取代的巯基；并且

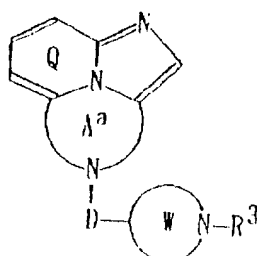
R¹ 是氢原子、卤原子、任意取代的烃基或酰基。

30 4. 权利要求 3 的应用，其中增生性肾小球性肾炎是肾小球膜增生性肾小球性

肾炎。

5. 下式化合物或其盐:

5



其中环 A^a 是可以具有一个氧代基团的含氮杂环;

10 D 是一个键或是任意取代的二价烃基;

环 W 是任意取代的含氮杂环;

环 Q 可以被取代; 并且

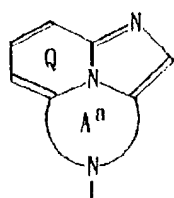
R^3 是吸电子基团。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中环 A^a 是可以具有一个氧代基团的 5-或 6-元含氮杂环。

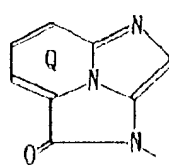
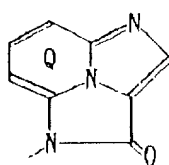
15

7. 权利要求 5 的化合物, 其中

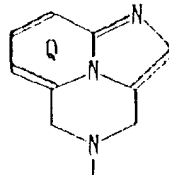
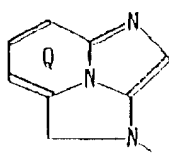
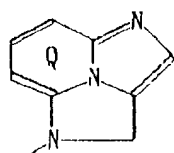
20



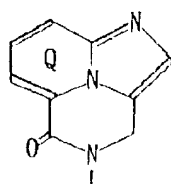
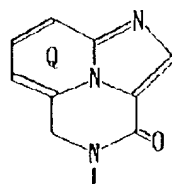
是



25



或



30

其中环 Q 如权利要求 5 中所定义。

8. 权利要求 5 的化合物, 其中 D 是任意取代的二价烃基。

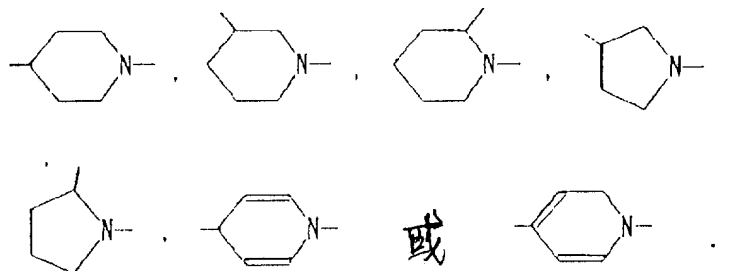
9. 权利要求 5 的化合物, 其中环 W 是任意取代的 5-或 6-元含氮杂环。

10. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^3 是 $-SO_2R^4$ (R^4 是任意取代的烃基)、 $-COR^5$ (R^5 是氢原子或任意取代的烃基)、 $-COOR^6$ (R^6 是任意取代的烃基) 或 $-CON(R^7)R^8$ (R^7 和 R^8 分别为氢原子或任意取代的烃基, 或者 R^7 和 R^8 与毗邻的氮原子一起形成环)。

11. 权利要求 5 的化合物, 其中环 Q 是未取代的。

12. 权利要求 5 的化合物, 其中环 W 是

10

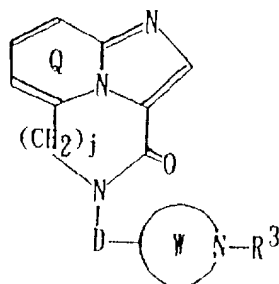


15

13. 权利要求 5 的化合物, 其中 D 是 C_{1-6} 亚烷基。

14. 权利要求 5 的化合物, 为下式化合物或其盐:

20



25

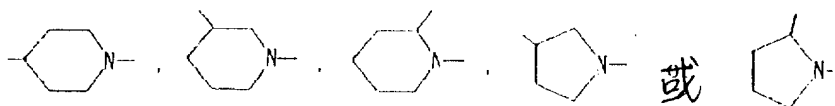
其中 j 是 0 或 1, 并且其他符号如权利要求 5 中所定义。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^3 是 $-SO_2R^4$ (R^4 是任意取代的烃基)、 $-COR^5$ (R^5 是氢原子或任意取代的烃基) 或 $-COOR^6$ (R^6 是任意取代的烃基)。

30

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 分别是任意卤代的烃基。
 17. 权利要求 14 的化合物, 其中 D 是 C_{1-6} 亚烷基。
 18. 权利要求 14 的化合物, 其中 D 是亚乙基。
 19. 权利要求 14 的化合物, 其中环 W 是

5



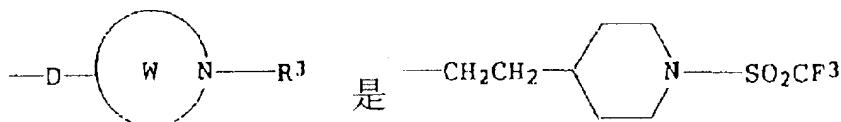
20. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^3 是 $-SO_2R^4$ (R^4 是任意取代的烃基)。
 21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R^4 是任意卤代的 C_{1-6} 烷基。
 22. 权利要求 14 的化合物, 其中环 W 是

15



23. 权利要求 14 的化合物, 其中

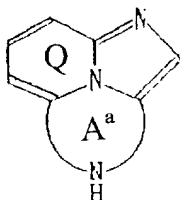
20



24. 权利要求 14 的化合物, 其中环 Q 是未取代的。
 25. 权利要求 14 的化合物, 其中 j 是 0。
 26. 权利要求 5 的化合物, 为 1,2-二氢-1-(三氟甲磺酰哌啶-4-基甲基)-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮或其盐。
 27. 权利要求 5 的化合物, 为 1,2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮或其盐。

28. 权利要求 5 的化合物, 为 1, 2-二氢-1-[3-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基) 丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮或其盐。
29. 权利要求 5 的化合物, 为 4, 5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基甲基)-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮或其盐。
- 5 30. 权利要求 5 的化合物, 为 4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基甲基)-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮或其盐。
31. 权利要求 5 的化合物的制备方法, 包括将下式化合物或其盐:

10



其中各符号如在权利要求 5 中所定义,
与下式化合物或其盐反应:

15



其中 E 是离去基团, 并且其他符号如权利要求 5 中所定义。

32. 药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
- 20 33. 抑制血小板衍生的生长因子的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
34. 治疗或预防肾病的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
- 25 35. 治疗或预防动脉硬化的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
36. 治疗或预防经皮冠状动脉成形术后再阻塞的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
37. 降低脂含量的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
- 30

38. 治疗或预防糖尿病性肾病的药物组合物，其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
39. 治疗或预防慢性肾小球性肾炎的药物组合物，其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的权利要求 5 的化合物。
- 5 40. 权利要求 5 的化合物在制备药物组合物中的应用。
41. 权利要求 5 的化合物在制备抑制血小板衍生的生长因子的药物组合物中的应用。
42. 权利要求 5 的化合物在制备治疗或预防肾病的药物组合物中的应用。
43. 权利要求 5 的化合物在制备治疗或预防动脉硬化的药物组合物中的应用。
- 10 44. 权利要求 5 的化合物在制备治疗或预防经皮冠状动脉成形术后再阻塞的药物组合物中的应用。
45. 权利要求 5 的化合物在制备降低脂含量的药物组合物中的应用。
46. 权利要求 5 的化合物在制备治疗或预防糖尿病性肾病的药物组合物中的应用。
- 15 47. 权利要求 5 的化合物在制备治疗或预防慢性肾小球性肾炎的药物组合物中的应用。

说明书

三环化合物、其制备方法和应用

- 5 本发明涉及增生性肾小球性肾炎、特别是肾小球膜增生性肾小球性肾炎的治疗和预防剂，以及适于用作药物的新的三环化合物，它具有优异的抑制血小板衍生的生长因子(PDGF)、使肾病好转的作用和降低胆固醇水平的作用，本发明还涉及该化合物的制备方法及其含有该化合物的药物组合物。

背景技术

- 10 尽管人们认为血小板衍生的生长因子(PDGF)对损伤部位细胞增殖的愈合过程发生作用，但是 PDGF 通过细胞增殖引起血管肥大，因此导致例如动脉硬化、糖尿病、肾小球性肾炎(慢性肾衰竭)和高血压。

据以下 1)至 11)报道，上述这些疾病中一个普遍的现象是血小板衍生的生长因子(PDGF)或 PDGF 受体(mRNA)表达增加。

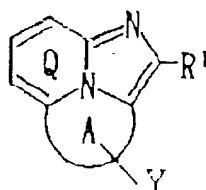
- 15 更具体地说：1) 在特发性高血压大鼠中 (SHR：特发性高血压大鼠)和肾性高血压动物中，PDGF 或 PDGF 受体的表达增加，或者与 PDGF 受体有关的酪氨酸激酶活性增加 (R. Sarzani 等，高血压，18，III 93/1991；P. Pauletto 等，第 15 届高血压国际会议，Melbourne，摘要 1197/1994；M. D. Sauro 和 B. Thomas，生命科学，53，PL371/1993)。2) 在患有糖尿病的原发性高血压患者中观察到，其血液中的 PDGF 血浓度高于正常人 (P. Bolli
20 等，第 15 届高血压国际会议，Melbourne，摘要 767/1994)。3) 在人的动脉硬化斑中，PDGF mRNA 的表达增加 (T. Barrett 和 P. Benditt，proc. Natl. Acad. Sci. USA，85，2810/1988；J. N. Wilcox 等，J. Clin. Invest.，82，1134/1988)，在患有动脉硬化的糖尿病大鼠的血管平滑肌细胞中，PDGF 受体
25 的表达增加 (T. Kanzaki，Y. Saitoh，Gendai Iryo (现代治疗)，23，2614/1991)。4) 在 PTCA 后小球损伤的动物和人的血管中，PDGF 或 PDGF 受体的表达增加 (M. W. Majesky 等，J. Cell Biol.，111，2149/1990；M. Ueda 等，循环，86(Suppl.)，1/1992)。5) 在 5/6 肾切除大鼠的肾小球膜细胞中，在病灶肾小球硬化(一种慢性肾衰竭)模型中，PDGF 的表达增加 (J. Floege
30 等，Kidney Int.，41，297/1992)。6) 在肾小球膜增生性肾炎 (IgA 肾病)

和肾炎大鼠模型中,观察到肾小球膜细胞中 PDGF 的增加 (R. J. Johnson 等, J. Am. Soc. Nephrol., 4, 119/1993; H. E. Abboud 等, Kidney Int., 43, 252/1993)。 7) 在肾小球膜增生性肾炎及其大鼠模型中, PDGF 受体被活化 (L. Gesaldo 等, J. Clin. Invest., 94, 50/1994; H. Iida 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 6560/1991)。 8) 已证实,在体外实验 (R. Ross 等, Cell, 46, 155/1986; J. Floege 等, Clin. Exp. Immunol., 86, 334/1991) 和体内实验 (A. Jawien 等, J. Clin. Invest., 89, 507/1992; Y. Isaka 等, J. Clin. Invest., 92, 2597/1993; J. Floege 等, J. Clin. Invest., 92, 2592/1993) 中, PDGF 使血管平滑肌细胞或肾小球膜细胞增殖。 9) 还报道了细胞因子 TGF- β (转移生长因子 β) 通过由 TGF- β 表达的 PDGF 的作用发生作用 (E. G. Battegay 等, Cell, 63, 515/1990)。 10) 近来有许多有关通过施用 ACE 抑制剂或血管紧张肽拮抗剂抑制因出血性心力衰竭导致的高血压性血管肥大和心肥大的报道。还认为在血管紧张肽引起的血管肥大和心肥大中, PDGF 起着作用 (A. J. Naftilan 等, J. Clin. Invest., 83, 1419/1989; G. H. Gibbons 等, J. Clin. Invest., 90, 456/1992)。 11) 已知 LDL-胆固醇和 PDGF 协同增加血管平滑肌细胞或肾小球膜细胞增殖,人们认为这是引起动脉硬化的一个因素。因此,预期能够专门抑制 PDGF 作用的药物是各种循环障碍包括动脉硬化的合适的治疗剂。

此外,各种生长因子和细胞因子对肾小球膜增生性肾小球性肾炎中的肾小球膜细胞的增殖具有促有丝分裂活性 (Floege 等, Kidney Int. 43: S47-S54, 1993), 并且在其中,已知在肾小球膜细胞中具有有效增殖作用的血小板衍生的生长因子(PDGF)起着最重要的作用 (Floege 等, Clin. Exp. Immunol. 86: 334-341, 1991)。实际上已有报道, PDGF 受体强烈地作用于肾小球膜增生性肾小球性肾炎患者肾小球膜细胞的增殖 (Gesualdo 等, J. Clin. Invest., 94, 50-58, 1994)。并且,在肾小球膜增生性肾小球性肾炎的大鼠模型中,在肾小球膜部位观察到与肾小球膜细胞增殖时间相应的 PDGF 及其受体表达的增加 (Iida 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 6560-6564, 1991)。已有报道,通过给大鼠模型施用中性抗 PDGF 抑制 PDGF 的作用,可以减少肾小球膜细胞的增殖 (Johnson 等, Exp. Med. 175: 1413-1416, 1992)。再者,已有报道,即通过将 PDGF 基因引入大鼠的肾中可以减少肾小球膜增生性肾小球性

肾炎 (Isaka 等, J. Clin. Invest., 92: 2597-2601, 1993)。另一方面, WO 96/02542 公开了具有 PDGF 抑制活性、抗高血压活性、使肾病好转活性和降低脂含量活性的三环化合物, 所述三环化合物是下式化合物或其盐:

5



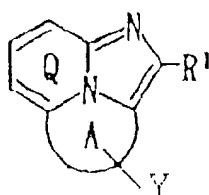
- 10 其中环 A 是含氮杂环, 其中含有两个氮原子作为杂原子, 该环任意地被氧代或硫代基团取代;
 环 Q 可以被取代;
 Y 是任意取代的烃基、任意取代的羟基或任意取代的巯基, 其中不包括 Y 是甲基; 以及
 15 R¹ 是氢原子、卤原子、任意取代的烃基或酰基。

如上所述, 需要开发具有抑制 PDGF 作用的低毒性和安全的治疗剂, 该治疗剂在临床上适用于治疗心血管疾病并具有作为新药的优异性质。

- 20 另外, 需要新的治疗或预防药物, 这些药物适用于治疗增生性肾小球性肾炎例如肾小球膜增生性肾小球性肾炎。

本发明人进行了深入细致的研究, 结果首次发现下面的式 (I') 化合物或其盐、尤其是式 (I) 化合物或其盐具有出人意料的效力, 它们在临床上适用于治疗或预防增生性肾小球性肾炎例如肾小球膜增生性肾小球性肾炎:

- 25 式 (I') 化合物 (下文中称作化合物 (I'))



(I')

30

其中环 A 是具有两个氮原子作为环杂原子的含氮杂环，它任意地被氧代或硫代基团取代；

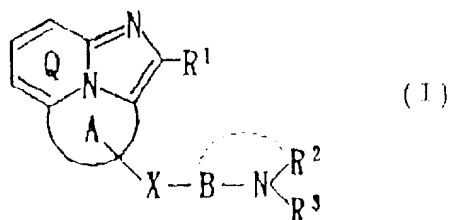
5 环 Q 可以被取代；

Y 是任意取代的烃基、任意取代的羟基或任意取代的巯基；并且

R^1 是氢原子、卤原子、任意取代的烃基或酰基，

式(I)化合物（下文中称作化合物(I)）

10



15 其中环 A、环 Q 和 R^1 如上所定义；

B 是任意取代的二价烃基；

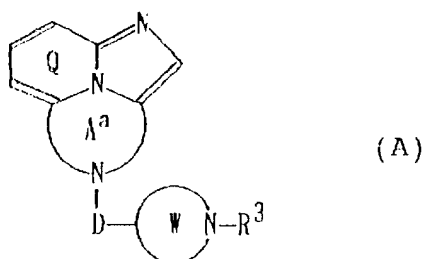
X 是一个键、氧原子或硫原子；

R^2 是氢原子或任意取代的烃基，或者， R^2 和 B 可以与相邻的氮原子一起形成环；并且

20 R^3 是吸电子基团，

在化合物(I')中，本发明涉及式(A)所示的新化合物（下文中称作化合物(A)）或其盐：

25



30 其中环 A^a 可以具有一个氧代基团；

D 是一个键或是任意取代的二价烃基;

环 W 是任意取代的含氮杂环;

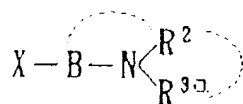
环 Q 可以被取代; 并且

R³ 是吸电子基团,

- 5 其化学结构的特征在于具有三环基本结构, 其中不含氧代基团或者具有一个氧代基团, 并且在基本结构的咪唑环上不具有取代基, 而且在侧链上还包括含氮原子的杂环。他们发现, 具有特定化学结构的该化合物具有出人意料的优异的 PDGF-抑制作用、使肾病好转的作用和降低胆固醇含量的作用等, 并且作为临床用药, 具有例如非常低的毒性等优异的性质。本发明人还进行了进一步的研究从而完成了本发明。

尤其是, 本发明涉及

- (1) 治疗或预防增生性肾小球性肾炎的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(I')或其盐,
- (2) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中 Y 是烃基、羟基或巯基, 每个基团
15 任意地具有一个取代基, 所述取代基含有至少一个氮原子,
- (3) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中 Y 是烃基、羟基或巯基, 每个基团任意地具有一个取代基, 所述取代基含有至少一个吸电子基团,
- (4) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中 Y 是烃基、羟基或巯基, 每个基团任意地具有一个取代基, 所述取代基含有一个氨基, 该氨基被至少一个吸电子
20 基团取代,
- (5) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中 Y 是下式基团:



25

其中

B 是任意取代的二价烃基;

X 是一个键、氧原子或硫原子;

- R² 是氢原子或任意取代的烃基, 或者, R² 和 B 可以与相邻的氮原子一起形成
30 环; 并且

R^{3a} 是吸电子基团; 或者

R² 和 R^{3a} 可以与相邻的氮原子一起形成环, 或其盐,

(6) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中含有化合物(I)或其盐,

(7) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中含氮原子的杂环是 5-或 6-元环,

- 5 (8) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中环 Q 可以被 1 - 3 个取代基取代, 所述取代基选自 (i) 卤原子, (ii) C₁₋₄ 烷基, (iii) C₁₋₄ 烷氧基, (iv) C₁₋₄ 烷硫基, (v) 羟基, (vi) 羧基, (vii) 氰基, (viii) 硝基, (ix) 氨基, (x) 一或二-C₁₋₄ 烷基氨基, (xi) 甲酰基, (xii) 巯基, (xiii) C₁₋₄ 烷基羰基, (xiv) C₁₋₄ 烷氧羰基, (xv) 磺酰基, (xvi) C₁₋₄ 烷基磺酰基, (xvii) 氨基甲酰基, (xviii) 一或二-C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基, 和 (xix) 硫代氨基甲酰基,

(9) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中环 Q 是未取代的,

(10) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中 R¹ 是氢原子、任意取代的烷基、任意取代的链烯基、任意取代的芳烷基, 任意取代的芳基, 烷氧羰基、烷基氨基甲酰基或链烷酰基,

- 15 (11) 如上述(1)中所述的药物组合物, 其中 R¹ 是氢原子、C₁₋₆ 烷基或苯基,

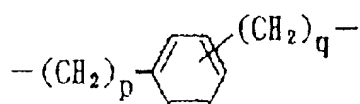
(12) 如上述(5)中所述的药物组合物, 其中 R² 是氢原子、任意取代的烷基或任意取代的链烯基,

(13) 如上述(3)中所述的药物组合物, 其中吸电子基团是 (i) -SO₂R⁴ (R⁴ 是任意取代的烃基), (ii) -CO-R⁵ (R⁵ 是氢原子或任意取代的烃基), (iii) -COOR⁶ (R⁶ 是任意取代的烃基), (iv) -CON(R⁷)R⁸ (其中 R⁷ 和 R⁸ 分别为氢原子或任意取代的烃基, 或者 R⁷ 和 R⁸ 与毗邻的氮原子一起形成环), (v) 硝基或 (vi) 氰基,

- 20 (14) 如上述(5)中所述的药物组合物, 其中 B 是 C₂₋₁₀ 链烯基,

(15) 如上述(5)中所述的药物组合物, 其中 B 是下式基团:

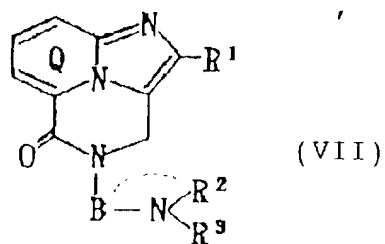
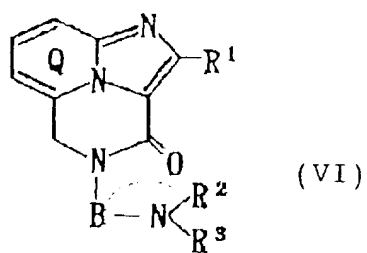
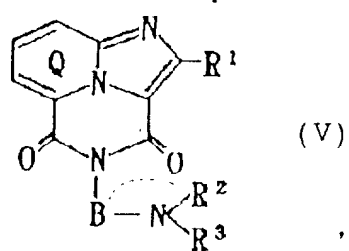
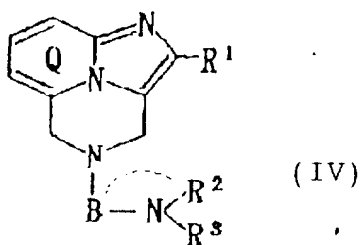
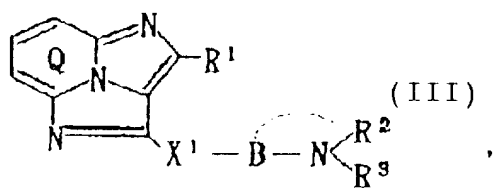
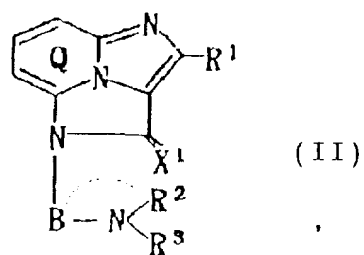
25



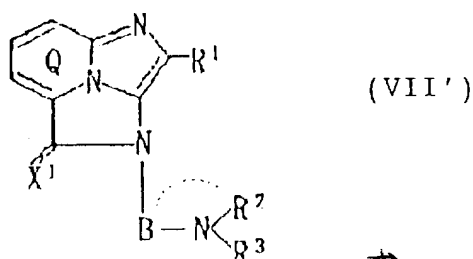
其中 p 和 q 分别独立地为 0 - 5 的整数,

- 30 (16) 如上述(5)中所述的药物组合物, 其中 B 是 C₃₋₈ 链烯基,

(17) 如上述(6)中所述的药物组合物，为下式化合物或其盐中的一种：

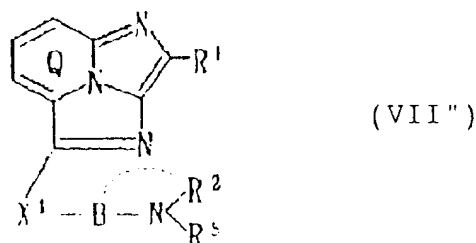


5



10

或



15

其中 X^1 是氧原子或硫原子，并且其他符号的含义与上面定义的相同，

(18) 上述(6)中所述的药物组合物，为化合物(II)或(VI)或其盐，

(19) 上述(17)中所述的药物组合物，其中环Q是未取代的，

20 (20) 上述(17)中所述的药物组合物，其中 R^1 是氢原子、任意取代的烷基或任意取代的链烯基，

(21) 上述(17)中所述的药物组合物，其中 R^1 是氢原子或 C_{1-6} 烷基，

(22) 上述(17)中所述的药物组合物，其中 R^2 是氢原子或 C_{1-6} 烷基，

(23) 上述(17)中所述的药物组合物，其中 R^2 是氢原子，

25 (24) 上述(17)中所述的药物组合物，其中 X^1 是氧原子，

(25) 上述(17)中所述的药物组合物，其中 X^1 是硫原子，

(26) 如上述(17)中所述的药物组合物，其中B是 C_{2-10} 亚烷基，

(27) 如上述(17)中所述的药物组合物，其中B是 C_{3-8} 亚烷基，

(28) 如上述(17)中所述的药物组合物，其中以 R^3 表示的吸电子基团是 $-SO_2R^{4a}$

30 (R^{4a} 是任意取代的烷基、任意取代的链烯基、任意取代的芳烷基或任意取代

的芳基)，

(29) 如上述(28)中所述的药物组合物，其中 R^{4a} 是卤代- C_{1-6} 烷基，

(30) 如上述(1)中所述的药物组合物，含有 4, 5-二氢-4-[4-(三氟甲磺酰氨基)丁-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮或其盐、 1, 2-二氢-3-甲基-1-[5-(三氟甲磺酰氨基)戊-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并 [cd] 茚-2-酮或其盐、 1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并 [cd] 茚-2-酮或其盐，

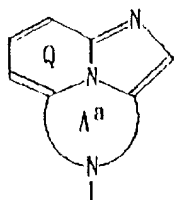
(31) 如上述(1)中所述的药物组合物，其中增生性肾小球性肾炎是肾小球膜增生性肾小球性肾炎，

10 (32) 化合物(A)或其盐，

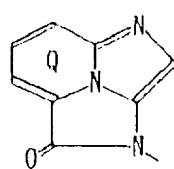
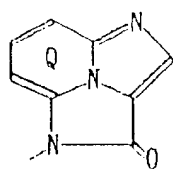
(33) 如上述(32)中所定义的化合物，其中环 Λ^a 是可以具有一个氧代基团的 5-或 6-元含氮杂环，

(34) 如上述(32)中所定义的化合物，其中

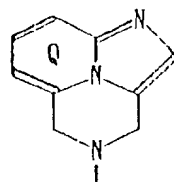
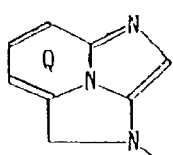
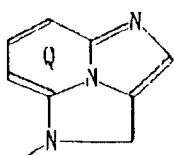
15



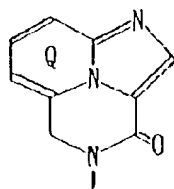
是



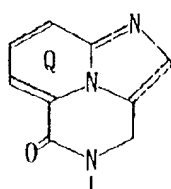
20



25



或



其中环 Q 的定义与上面的定义相同，

30 (35) 如上述(32)中所定义的化合物，其中 D 是任意取代的二价烃基，

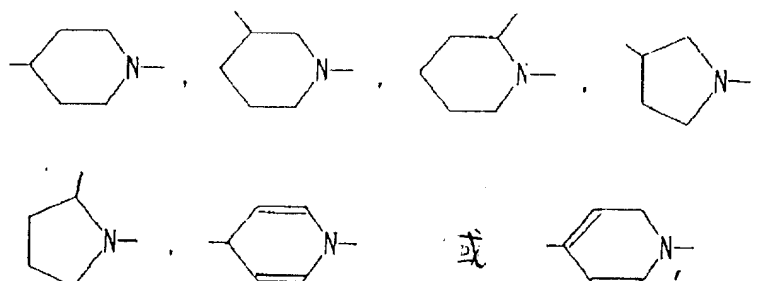
(36) 如上述(32)中所定义的化合物, 其中环 W 是任意取代的 5-或 6-元含氮杂环,

(37) 如上述(32)中所定义的化合物, 其中 R^3 是 $-SO_2R^4$ (R^4 是任意取代的烃基)、 $-COR^5$ (R^5 是氢原子或任意取代的烃基)、 $-COOR^6$ (R^6 是任意取代的烃基) 或 $-CON(R^7)R^8$ (R^7 和 R^8 分别为氢原子或任意取代的烃基, 或者 R^7 和 R^8 与毗邻的氮原子一起形成环),

(38) 如上述(32)中所定义的化合物, 其中环 Q 是未取代的,

(39) 如上述(32)中所定义的化合物, 其中环 W 是

10

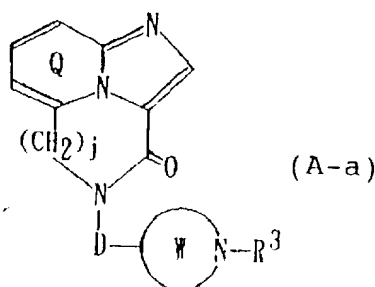


15

(40) 如上述(32)中所定义的化合物, 其中 D 是 C_{1-6} 亚烷基,

(41) 如上述(32)中所定义的化合物, 为下式化合物或其盐:

20



25

其中 j 是 0 或 1, 并且其他符号与上面所定义的相同 (下文中称作化合物 (A-a)),

(42) 如上述(41)中所定义的化合物, 其中 R^3 是 $-SO_2R^4$ (R^4 是任意取代的烃基)、 $-COR^5$ (R^5 是氢原子或任意取代的烃基) 或 $-COOR^6$ (R^6 是任意取代

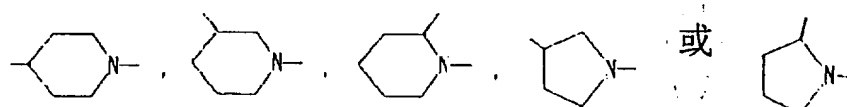
的烃基)，

(43) 如上述(42)中所定义的化合物，其中 R^4 、 R^5 和 R^6 分别是任意卤代的烃基，

(44) 如上述(41)中所定义的化合物，其中 D 是 C_{1-6} 亚烷基，

5 (45) 如上述(41)中所定义的化合物，其中 D 是亚乙基，

(46) 如上述(41)中所定义的化合物，其中环 W 是



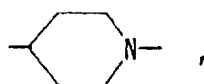
10

(47) 如上述(41)中所定义的化合物，其中 R^3 是 $-SO_2R^4$ (R^4 是任意取代的烃基)，

(48) 如上述(47)中所定义的化合物，其中 R^4 是任意卤代的 C_{1-6} 烷基，

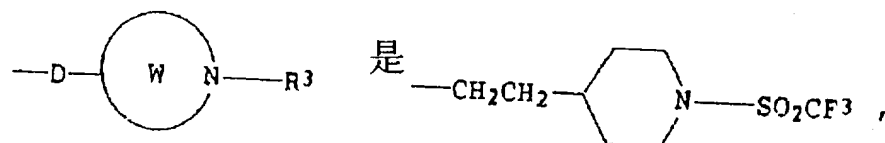
(49) 如上述(41)中所定义的化合物，其中环 W 是

15



(50) 如上述(41)中所定义的化合物，其中

20



25 (51) 如上述(41)中所定义的化合物，其中环 Q 是未取代的，

(52) 如上述(41)中所定义的化合物，其中 j 是 0，

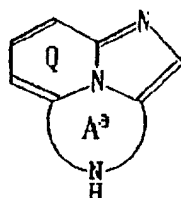
(53) 如上述(32)中所定义的化合物，为 1,2-二氢-1-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基甲基)-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮或其盐，

(54) 如上述(32)中所定义的化合物，为 1,2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-

30 4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮或其盐，

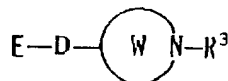
- (55) 如上述(32)中所定义的化合物, 为 1, 2-二氢-1-[3-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮或其盐,
- (56) 如上述(32)中所定义的化合物, 为 4, 5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基甲基)-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮或其盐,
- 5 (57) 如上述(32)中所定义的化合物, 为 4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮或其盐,
- (58) 化合物(I)或其盐的制备方法, 包括将下式化合物或其盐:

10



其中各符号如上所定义,
与下式化合物或其盐反应:

15



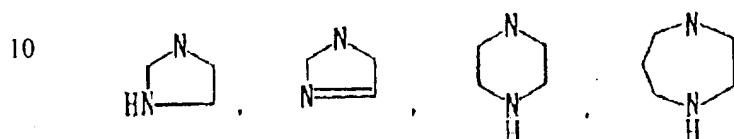
其中 E 是离去基团, 并且其他符号如上所定义,

- (59) 药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐,
- 20 (60) 抑制血小板衍生的生长因子的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐,
- (61) 治疗或预防肾病的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐,
- 25 (62) 治疗或预防动脉硬化的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐,
- (63) 治疗或预防经皮冠状动脉成形术(下文中称作 PTCA)后再阻塞的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐,
- (64) 降低脂含量的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混
- 30 合的化合物(A)或其盐,

(65) 治疗或预防糖尿病性肾病的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐, 以及

(66) 治疗或预防慢性肾小球性肾炎的药物组合物, 其中含有与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物(A)或其盐。

- 5 本说明书中所用术语“含氮杂环”意指例如, 含 2 个氮原子作为杂原子的 5-至 10-元环。其中, 5-或 6-元环应用最为广泛。这些环可以是饱和或不饱和的, 并且可以含有 1 或 2 个杂原子(例如硫原子、氧原子、氮原子)。尤其是, 例如使用下列杂环之一:



这些“含氮杂环”可以被 1 或 2 个氧代或硫代基团取代。

- 本说明书中所用术语“二价烃基”意指例如, 二价链状烃基, 包括 C₁₋₁₅ 15 亚烷基(例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基)、C₂₋₁₆ 亚烯基(例如亚乙烯基、亚丙烯基、1-亚丁烯基、亚 2-丁烯基、亚 1-戊烯基、亚 2-戊烯基和亚 3-戊烯基)、C₂₋₁₆ 亚炔基(例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚 1-丁炔基、亚 2-丁炔基、亚 1-戊炔基、亚 2-戊炔基和亚 3-戊炔基)、亚苯基或其结合。

- 20 所述“二价烃基”任意具有的取代基可以提及的是由例如任意取代的烷基、任意取代的芳烷基和任意取代的芳基组成, 优选任意取代的烷基。所述“二价烃基”可以被 1 - 5 的取代基在任何适当的位置取代。

所述“亚苯基”可以是被取代的。

- 25 所述“亚苯基”任意具有的取代基可以提及的是由 1 - 4 个取代基组成, 他们选自例如, 卤原子(例如氟、氯、溴、碘)、C₁₋₆ 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、C₁₋₆ 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基)、C₁₋₆ 烷硫基(例如甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基)、羧基、羰基、氰基、硝基、氨基、一或二-C₁₋₆ 烷基氨基(例如甲氨基、乙氨基、二甲氨基和二乙氨基)、甲酰基、硫基、C₁₋₆ 烷基羰基(例如乙酰基、丙酰基和丁酰基)、C₁₋₆ 烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基和丙氧羰基)、砜基、C₁₋₆ 烷基磺酰基(例如甲磺酰基、乙磺酰基和丙磺酰基)、氨基甲酰基、
- 30

—或二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基（例如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基和 N,N-二乙基氨基甲酰基）以及硫代氨基甲酰基。

本说明书中所用术语“卤原子”意指，例如氟、氯、溴和碘。

本说明书中所用术语“任意取代的烃基”中的“烃基”意指，例如烷基、
5 环烷基、链烯基、芳烷基和芳基。

可以使用的所述“烃基”任意具有的取代基的实例是由下列所述基团任意具有的取代基组成：“烷基”、“环烷基”、“链烯基”、“芳烷基”和“芳基”。所述“烃基”任意地在任何适当的位置具有 1 - 5 个这些取代基。

可以使用的所述“烷基”意指由例如“直链或支链 C_{1-15} 烷基”组成，例
10 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十三烷基、十四烷基和十五烷基。

可以使用的所述“环烷基”意指由例如“ C_{3-8} 环烷基”组成，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

所述“烷基”和“环烷基”任意具有的取代基的实例包括：(i) 硝基，(ii) 羟基，(iii) 氰基，(iv) 氨基甲酰基，(v) —或二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基（例如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基和 N,N-二乙基氨基甲酰基），(vi) 羧基，(vii) C_{1-6} 烷氧羰基（例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基和异丙氧羰基），(viii) 砜基，(ix) 卤原子（例如氟、氯、溴和碘），(x) C_{1-6} 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基），(xi) 苯氧基，
20 (xii) 被 1 - 3 个卤原子取代的卤代苯氧基（例如邻-、间-或对-氯苯氧基和邻-、间-或对-溴苯氧基），(xiii) C_{1-6} 烷硫基（例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基和正丁硫基），(xiv) 巯基，(xv) 苯硫基，(xvi) 哌啶硫基，(xvii) C_{1-6} 烷基亚磺酰基（例如甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基），(xviii) C_{1-6} 烷基磺酰基（例如甲磺酰基和乙磺酰基），(xix) 氨基，(xx) C_{1-6} 酰氨基（例
25 如乙酰氨基和丙酰氨基），(xxi) —或二- C_{1-6} 烷氨基（例如甲氨基、乙氨基、二甲氨基和二乙氨基），(xxii) 4-或 6-元环氨基（例如 1-氮杂环丁烷、1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代和 1-哌嗪基），(xxiii) C_{1-7} 酰基（例如甲酰基和 C_{1-6} 烷基羰基如乙酰基），(xxiv) 苯甲酰基，(xxv) 5 -
30 10 元杂环基（例如含有 1 - 4 个选自氮、硫和氧的杂原子的 5 或 6-元单芳族杂环，或者由含有 1 或 2 个选自氮、硫和氧的杂原子的 5 或 6-元芳族杂环与苯

环稠合形成的二芳族杂环，例如 2-或 3-噻吩基，2-或 3-呋喃基，3-、4-或 5-吡唑基，2-、4-或 5-噻唑基，3-、4-或 5-异噻唑基，2-、4-或 5-恶唑基，1,2,3-或 1,2,4-三唑基，1H-或 2H-四唑基，2-、3-或 4-吡啶基，2-、4-或 5-嘧啶基，3-或 4-哒嗪基，喹啉基和异喹啉基，吲哚基) 和 (xxvi) 硫代氨基甲酰基。所述“烷基”和“环烷基”任意地在任何适当的位置含有 1 - 5 个这些取代基。

所述“烷基”的优选实例包括 C₁₋₆ 直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。可以使用的所述“C₁₋₆ 烷基”任意具有的取代基由 1 - 3 个例如下述取代基组成：卤原子、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、C₁₋₄ 烷氧羰基、羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、一或二-C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基和吡啶硫基。

所述“链烯基”的实例包括“C₂₋₁₈ 链烯基”，例如乙烯基、烯丙基、异丙烯基、3-丁烯基、3-辛烯基和 9-十八烯基。可以使用的所述“链烯基”任意具有的取代基由例如上述“烷基”任意具有的相同取代基组成。

所述“链烯基”的优选实例包括 C₂₋₆ 链烯基，例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基和 3-丁烯基。可以使用的所述“C₂₋₆ 链烯基”任意具有的取代基由例如上述“C₁₋₆ 烷基”任意具有的相同取代基组成。

可以使用的“芳烷基”由例如 C₇₋₁₆ 芳烷基组成，尤其是例如苯基-C₁₋₆ 烷基（如苄基、苯乙基、3-苯基丙基和 4-苯基丁基）以及萘基-C₁₋₆ 烷基（如 (1-萘基) 甲基、2-(1-萘基) 乙基和 2-(2-萘基) 乙基）。所述“芳烷基”的优选实例包括苯基-C₁₋₆ 烷基例如苄基。

可以使用的所述“芳烷基”任意具有的取代基除了包括所述“烷基”任意具有的取代基之外，还包括例如：C₁₋₆ 烷基（例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基）、卤代-C₁₋₆ 烷基（例如被 1 - 5 个卤原子、氧代基团取代的 C₁₋₆ 烷基）。所述“芳烷基”任意具有的优选的取代基的实例包括卤原子（例如氟、氯、溴和碘）、C₁₋₄ 烷基（甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基）、卤代-C₁₋₄ 烷基（例如三氟甲基、三氯甲基）、C₂₋₆ 链烯基（例如乙烯基、烯丙基、2-丁烯基和 3-丁烯基）、C₁₋₃ 酰基（例如甲酰基和乙酰基）、C₁₋₄ 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基）、硝基、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷氧羰基（例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基和异丙氧羰基）、氨基甲酰基、硫代

氨基甲酰基、—或二- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基（例如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基和 N,N-二乙基氨基甲酰基）以及—或二- C_{1-4} 链烯基氨基甲酰基（例如 N-乙烯基氨基甲酰基）。所述“芳烷基”可以在任何适当的位置具有 1 - 4 个这些取代基。

- 5 可以使用的所述“芳基”由例如芳族单环、双环或三环 C_{1-14} 芳基组成，例如苯基、1-萘基、2-萘基、菲和蒽。所述“芳基”的优选实例包括 C_{6-10} 芳基，例如苯基。

- 可以使用的所述“芳基”任意具有的取代基由例如上述“芳烷基”任意具有的相同取代基组成。可以使用的所述“芳基”任意具有的取代基的优选实例
10 除了包括所述“芳烷基”可以具有的取代基的优选实例之外，还包括氧代基团。所述“芳基”可以在任何适当的位置具有 1 - 4 个、优选 1 或 2 个这些取代基。具有氧代基团的芳基的实例包括苯醌基、萘醌基和蒽醌基。

- 本说明书中所用术语“吸电子基团”是例如 (i) $-SO_2R^4$ ，(ii) $-CO-R^5$ ，
15 (iii) $-COOR^6$ ，(iv) $-CON(R^7)R^8$ ，(v) 氰基或 (vi) 硝基，优选 $-SO_2R^4$ 、 $-CO-R^5$ 和 $-COOR^6$ ，尤其是通常使用 $-SO_2R^4$ 。 R^4 表示任意取代的烃基； R^5 表示氢原子或任意取代的烃基； R^6 表示任意取代的烃基； R^7 和 R^8 分别表示氢原子或任意取代的烃基，或者 R^7 和 R^8 与毗邻的氮原子一起形成环含氮原子的杂环。

本说明书中所用术语“酰基”是例如由羧酸衍生的酰基，例如烷氧羰基、烷基氨基甲酰基和链烷酰基。

- 20 可以使用的所述“烷氧羰基”由 C_{1-6} 烷氧羰基组成，包括例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基和叔戊氧羰基。

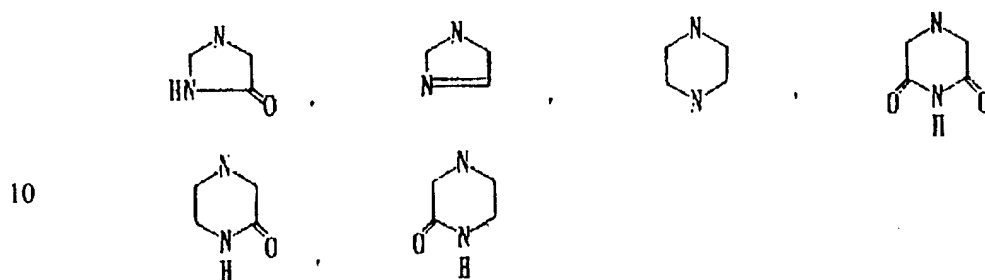
- 可以使用的所述“烷基氨基甲酰基”由— C_{1-6} -N-烷基氨基甲酰基（例如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-丙基氨基甲酰基和 N-丁基氨基甲酰基）、二- C_{1-6} -N,N-二烷基氨基甲酰基（例如 N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N,N-二丙基氨基甲酰基、N,N-二丁基氨基甲酰基和 N-乙基-甲基氨基甲酰基）和由二烷基部分彼此结合形成的 4-至 6-元环氨基甲酰基（例如 1-氮杂环丁烷基羰基、吗啉代羰基、1-吡咯烷基羰基、1-哌啶子基羰基和 1-哌嗪基羰基）。
25

- 30 可以使用的所述“链烷酰基”由甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基（例如乙酰基、

丙酰基)组成。

在上述结构式中, 环 A 表示含氮杂环, 该杂环含有 2 个氮原子, 在稠环的桥头有一个氮原子, 并且进一步被氧代或硫代基团取代。

环 A 的优选实例包括任意地被一或二个氧代基团取代的 5-或 6-元含氮杂环。特别是, 通常使用下列杂环之一。



在上述结构式中, 环 Q 是任意被取代的。

环 Q 任意具有的取代基的实例包括卤原子 (例如氟、氯、溴和碘)、C₁-6 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基)、卤代-C₁-6 烷基例如被 1 - 5 个卤原子取代的 C₁-6 烷基 (例如三氟甲基、三氯甲基)、C₁-6 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基)、卤代-C₁-6 烷氧基例如被 1 - 5 个卤原子取代的 C₁-6 烷氧基 (例如三氟甲氧基、三氯甲氧基)、C₁-6 烷硫基 (例如甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基)、卤代-C₁-6 烷硫基例如被 1 - 5 个卤原子取代的 C₁-6 烷硫基 (例如三氟甲硫基、三氯甲硫基)、羟基、羧基、氰基、硝基、氨基、一或二-C₁-6 烷基氨基 (例如甲氨基、乙氨基、二甲氨基和二乙氨基)、甲酰基、硫基、C₁-6 烷基羰基 (例如乙酰基、丙酰基和丁酰基)、C₁-6 烷氧羰基 (例如甲氧羰基、乙氧羰基和丙氧羰基)、砜基、C₁-6 烷基磺酰基 (例如甲磺酰基、乙磺酰基和丙磺酰基)、氨基甲酰基、一或二-C₁-6 烷基氨基甲酰基 (例如 N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基和 N,N-二乙基氨基甲酰基) 以及硫代氨基甲酰基。所述环 Q 可以在任何适当的位置被 1 - 3 个这些取代基取代。环 Q 优选是未取代的。

在上述结构式中, Y 表示任意取代的烃基、任意取代的羟基或任意取代的硫基。

30 由 Y 表示的任意取代的烃基的实例包括对上述“任意取代的烃基”中所述

的那些。

由 Y 表示的羟基或巯基任意具有的取代基的实例包括任意取代的烃基，该基团含有至少一个氮原子和/或该基团含有至少一个吸电子基团。

由 Y 表示的羟基或巯基任意具有的取代基的优选实例包括任意取代的烃基。可以使用的所述“任意取代的烃基”由上述与“任意取代的烃基”相同的取代基组成。

由 Y 表示的羟基、羟基和巯基任意具有的取代基的优选实例包括含有至少一个氮原子的基团和/或含有至少一个吸电子基团的基团，特别是含有一个被至少一个吸电子基团取代的氨基的基团。

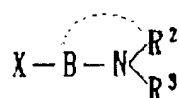
可以使用的上述“含有至少一个氮原子的基团”由例如下列基团组成：烷基氨基烷基、芳烷基氨基烷基、芳氨基烷基、烷基氨基芳烷基、芳烷基氨基芳烷基、芳氨基芳烷基、烷基氨基芳基、芳烷基氨基芳基、芳氨基芳基、氨基烷基、氨基芳烷基和氨基芳基。

可以使用的“含有至少一吸收电子基团的基团”由例如上述“含有至少一吸收电子基团的烃基”组成。

可以使用的“含有一个被至少一个吸电子基团取代的氨基的基团”由例如上述“含有一个被至少一个吸电子基团取代的氨基的烃基”组成。

最优的 Y 的实例包括由下式表示的基团：

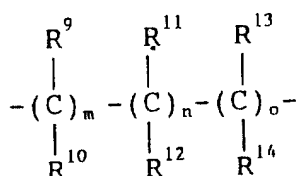
20



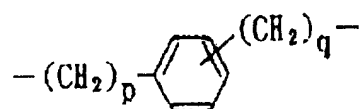
其中各符号的含义与上面定义的相同。

在上述结构式中，B 表示任意取代的二价烃基。该基团具体的实例包括由 (i) 表示的那些：

30



其中 m 、 n 和 o 独立地为 $0 - 5$ 的整数， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地表示卤原子、任意取代的烷基、任意取代的芳烷基或任意取代的芳基，并且 R^9 与 R^{10} ； R^{11} 与 R^{12} ； R^{13} 与 R^{14} ； R^9 或 R^{10} 与 R^2 ； R^{11} 或 R^{12} 与 R^2 ；或者 R^{13} 或 R^{14} 与 R^2 可以分别结合形成环，并且 R^9 或 R^{11} 可以与 R^{13} 或 R^{14} 分别结合形成环，
 5 或者由 (ii) 表示的那些：



10

其中亚苯基可以是取代的，并且 p 和 q 独立地为 $0 - 5$ 的整数。由 R^9 至 R^{14} 表示的任意取代的烷基、芳烷基或芳基的实例包括对上述“任意取代的烃基”所述的那些。由 R^9 与 R^{10} 、 R^{11} 与 R^{12} 、和 R^{13} 与 R^{14} 结合形成的环是例如 C_3-8 环烷烃包括环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。由 R^9 或 R^{10} 与 R^2 、 R^{11} 或 R^{12} 与 R^2 、或者 R^{13} 或 R^{14} 与 R^2 结合形成的环是例如氮杂环丁烷、吡咯烷
 15 或哌啶。由 R^9 或 R^{11} 与 R^{13} 或 R^{14} 分别结合形成的环是例如 C_3-8 环烷烃包括环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。

优选的 R^9 至 R^{14} 的实例包括氢原子或 C_{1-4} 烷基（例如甲基、乙基、丙基和异丙基），并且特别优选使用氢原子或甲基。

20 优选的 B 的实例包括 C_{2-10} 亚烷基（例如亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基），并且其中尤其通常使用的是 C_{2-8} 亚烷基（例如亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基和亚庚基）。

在上述结构式中， X 表示一个键、氧原子或硫原子。优选的 X 的实例是一个键。

25 在上述结构式中， R^1 表示氢原子、卤原子、任意取代的烃基或酰基。

优选的 R^1 的实例包括氢原子、任意取代的烷基、任意取代的链烯基、任意取代的芳烷基、任意取代的芳基、烷氧羰基、烷基氨基甲酰基和链烷酰基；尤其优选使用的是氢原子、 C_{1-6} 烷基（例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基）或苯基，并且最优选使用氢原子。

30 在上述结构式中， R^2 表示氢原子或任意取代的烃基，并且 R^2 和 B 可以与

毗邻的氮原子一起形成环。

优选的 R^2 的实例包括氢原子、任意取代的烷基或任意取代的链烯基，尤其通常使用的是氢原子。

在上述结构式中， R^3 和 R^{3a} 表示吸电子基团，或者 R^2 和 R^{3a} 可以与毗邻的氮原子一起形成环。所述“吸电子基团”选自与氢原子相比容易从结合的原
5 子中吸电子的基团。吸电子基团的实例包括 (i) $-SO_2R^4$ (R^4 表示任意取代的烃基)，(ii) $-CO-R^5$ (R^5 表示氢原子或任意取代的烃基)，(iii) $-COOR^6$ (R^6 表示任意取代的烃基)，(iv) $-CON(R^7)R^8$ (其中 R^7 和 R^8 各自表示氢原子或任意取代的烃基，或者 R^7 和 R^8 可以与毗邻的氮原子一起形成环)，(v)
10 硝基或 (vi) 氰基以及 (vii) 卤代烷基 (例如卤代- C_{1-6} 烷基，例如可以具有 1 - 5 个卤原子的 C_{1-6} 烷基，如氯甲基、三氟甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟乙基、3, 3, 3-三氟丙基、五氟乙基)。

吸电子基团的实例包括 $-SO_2R^{4a}$ 、 $-CO-R^{5a}$ 和 $-COOR^{6a}$ (R^{4a} 、 R^{5a} 和 R^{6a} 各自表示任意取代的烷基、任意取代的链烯基、任意取代芳烷基的或任意取代
15 的芳基)，其中尤其通常使用的是 $-SO_2R^{4a}$ (R^{4a} 表示任意取代的烷基、任意取代的链烯基、任意取代的芳烷基或任意取代的芳基)。

优选的 R^4 的实例包括任意取代的烷基，尤其是卤代- C_{1-6} 烷基 (例如氯甲基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基和 3, 3, 3-三氟丙基)。

优选的 R^5 的实例包括任意取代的烷基，尤其是卤代- C_{1-6} 烷基 (例如氯甲
20 基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基和 3, 3, 3-三氟丙基)。

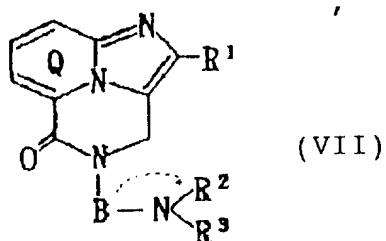
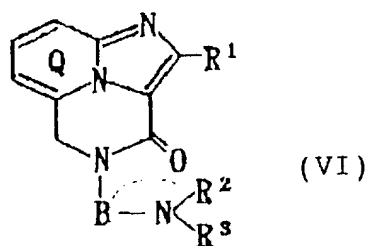
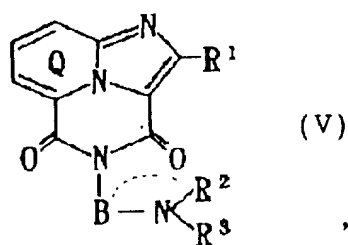
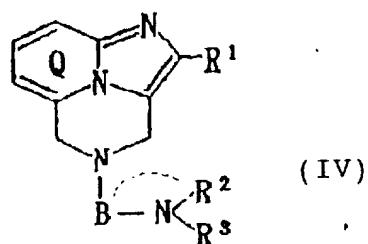
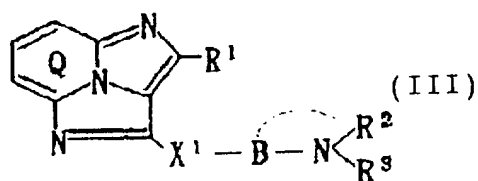
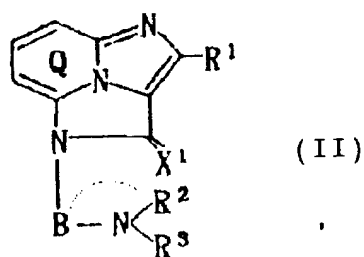
优选的 R^6 的实例包括任意取代的烷基，尤其是卤代- C_{1-6} 烷基 (例如氯甲基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基和 3, 3, 3-三氟丙基)。

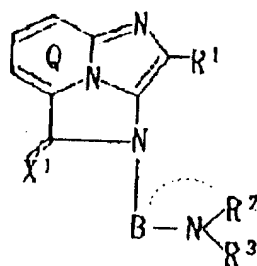
优选的 R^7 与 R^8 的实例包括氢原子或任意取代的烷基，尤其是氢原子或卤
代- C_{1-6} 烷基 (例如氯甲基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基和 3, 3, 3-三氟丙基)。

R^2 和 R^{3a} 与毗邻的氮原子一起形成的环的实例包括吡咯烷-2-酮、哌啶-2-
25 酮、二氢吲哚-2-酮、异二氢吲哚-1-酮、异二氢吲哚-1, 3-二酮、恶唑烷-2-酮、恶唑烷-2, 4-二酮、噻唑烷-2-酮、噻唑烷-2, 4-二酮和 1, 2-苯并异噻唑-3(2H)-
酮。这些环任意地具有取代基，例如吸电子基团。可以使用的所述“吸电子基
团”由例如上述“吸电子基团”组成。

30 优选的化合物 (I') 的实例如下所示：

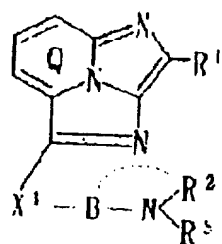
下列结构式的化合物或其盐。





(VII')

or



(VII'')

其中 X^1 表示氧原子或硫原子, 并且其他符号与上面所定义的相同, 尤其是化合物(II)或(VI)。

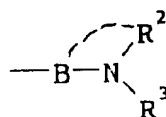
在这些化合物(II)至(VII')中,

- (1) 优选其中环 Q 是未取代的化合物;
- 5 (2) 优选其中 R^1 表示氢原子、任意取代的烷基或任意取代的链烯基的那些化合物, 尤其优选使用的是其中 R^1 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基) 的那些化合物;
- (3) 优选其中 R^2 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基) 的那些化合物, 尤其优选使用的是其中 R^2 表示氢原子的那些化合物;
- 10 (4) 优选其中 X^1 表示氧原子的那些化合物;
- (5) 优选其中 X^1 表示硫原子的那些化合物;
- (6) 优选其中 B 表示 C_{2-10} 亚烷基 (例如亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基) 的那些化合物, 尤其优选使用的是其中 B 表示 C_{3-8} 亚烷基 (例如亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基和亚庚基) 的那些化合物;
- 15 (7) 优选其中由 R^3 表示的吸电子基团为 $-SO_2R^{4a}$ (R^{4a} 表示任意取代的烷基、任意取代的链烯基、任意取代的芳烷基或任意取代的芳基) 的那些化合物; 以及
- (8) 优选其中 R^4 表示卤代- C_{1-6} 烷基 (例如氯甲基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基和 3, 3, 3-三氟丙基) 的那些化合物。

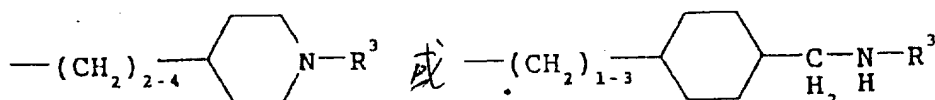
20 在这些化合物(II)至(VII')中, 下列化合物(1)至(4)是新化合物。

- (1) 在上述式(II)中的如下化合物, 其中 Q 是未取代的, X^1 是氧原子, R^1 是 C_{1-6} 烷基 (优选甲基), 下式所示基团

25



(其中所有符号的含义如上所定义) 为

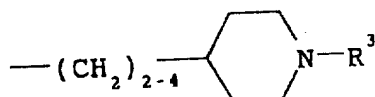


30

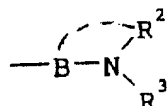
5

- $$\text{---B---N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$$

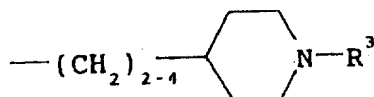
10



15 (3) 在上述式(V)中的如下化合物, 其中 Q 是未取代的, R^1 是氢原子或 C_{1-6} 烷基 (优选甲基), 下式所示基团



20

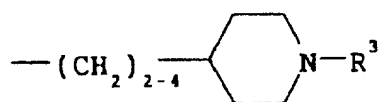


25

- $$\cdot - \text{B} - \text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$$

(其中所有符号的含义如上所定义) 为

5



并且 R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 或 $-\text{COR}^5$ (其中 R^4 和 R^5 的含义如上所定义)。

10 具体的实例是下列化合物及其盐:

1, 2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 20

1, 2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-三氟乙酰哌啶-4-基) 丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 21

1, 2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-五氟丙酰哌啶-4-基) 丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 22

1, 2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基) 丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 23

3-甲基-2-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基] 硫代-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚, 实施例 24

3-甲基-2-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基) 乙-1-基] 硫代-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚, 实施例 25

1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(1-三氟乙酰哌啶-4-基) 乙-1-

- 基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 26
- 1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(1-五氟丙酰哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 27
- 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反-4-(叔丁氧羰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 28
- 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反-4-(三氟乙酰氨基)甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 29
- 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反-4-(五氟丙酰氨基)甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 30
- 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反-4-(三氟甲磺酰氨基)甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 31
- 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反-4-(4-甲基苯磺酰氨基)甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮, 实施例 32
- 4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3, 5-二酮,
- 2-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]硫代-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚,
- 4, 5-二氢-2-甲基-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3, 5-二酮,
- 4, 5-二氢-2-甲基-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-

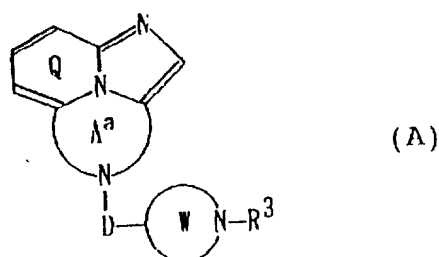
基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚,

4, 5-二氢-2-甲基-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基) 乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮,

4, 5-二氢-2-甲基-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基) 乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-5-酮。

更优选的化合物(I)的实例是下式所示的化合物(A):

5

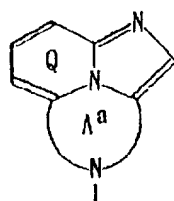


10 其中所有符号的含义如上所定义。

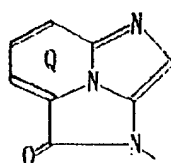
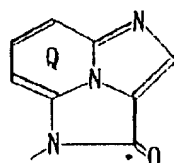
在化合物(A)中, 环Q是如上所定义的含义, 优选为未取代的环。

在化合物(A)中, 环A^a是可以具有一个氧代基团的含氮杂环。该“含氮杂环”除了碳原子之外, 具有两个氮原子。由A^a表示的含氮杂环的优选实例是5-至10-元含氮杂环, 更优选的是5-或6-元含氮杂环。

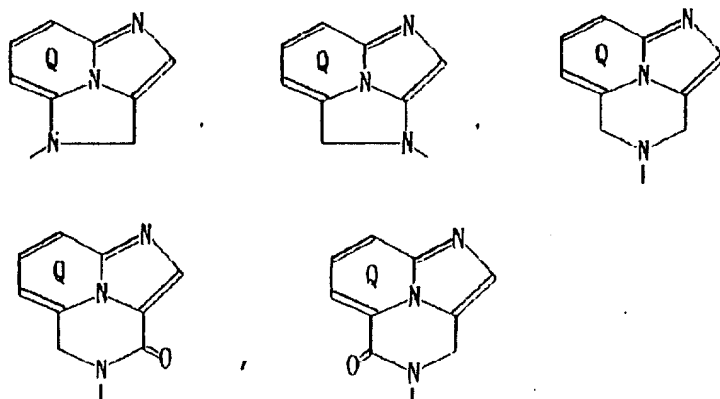
15 在化合物A中, 基团(I):



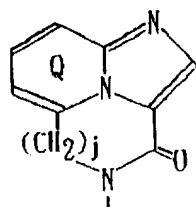
20 的实例包括



5



10 其中，环 Q 的含义如上，并且优选下列基团：



15

其中 j 为 0 或 1，优选 0，并且环 Q 的含义如上。

在化合物 A 中，D 为一个键或者为取代或未取代的二价烃。D 优选为取代或未取代的二价烃。“取代或未取代的二价烃”的含义如上。例如，优选地，

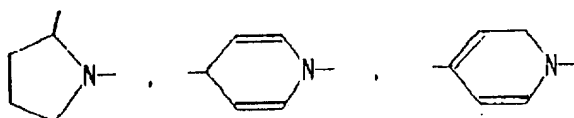
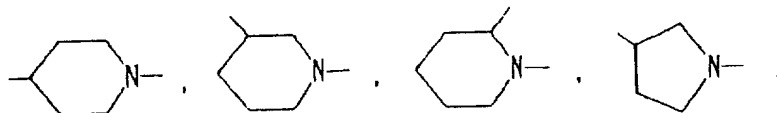
“二价烃”为二价直链烃如 C_{1-15} 亚烷基（例如，亚甲基，亚乙基，亚丙基，亚丁基，1，5 - 亚戊基，1，6 - 亚己基，1，7 - 亚庚基，1，8 - 亚辛基），
20 C_{2-16} 亚烯基（例如 1，2 - 亚乙烯基，1，3 - 亚丙烯基，1 - 亚丁烯基，2 - 亚丁烯基，1 - 亚戊烯基，2 - 亚戊烯基，3 - 亚戊烯基）， C_{2-16} 亚炔基（例如亚乙炔基，亚丙炔基，1 - 亚丁炔基，2 - 亚丁炔基，1 - 亚戊炔基，2 - 亚戊炔基，3 - 亚戊炔基），亚苯基，及其结合物。“二价烃基”更优选的实例为 C_{1-15} 亚烷基（例如，亚甲基，亚乙基，亚丙基，亚丁基，1，5 - 亚戊基，1，6 - 亚己基，1，7 - 亚庚基，1，8 - 亚辛基）。
25

“二价烃基”的取代基的实例与上述“二价烃基”的取代基相同。二价直链烃取代基的优选实例为 C_{1-6} 烷基（例如，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基）和苯基。亚苯基的取代基的实例与上述亚苯基的取代基相同。

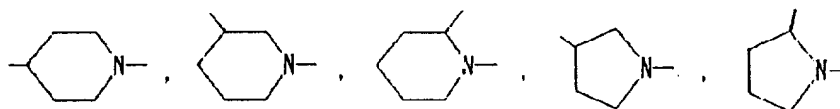
30 在化合物 (A) 中，环 W 为取代或未取代的含氮杂环，并且优选地为取代

或未取代的 5 - 或 6 - 元含氮杂环。这些环可以是饱和的或不饱和的。

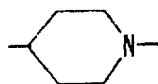
“含氮杂环”的优选实例为下列基团:



并且更优选为下列基团:



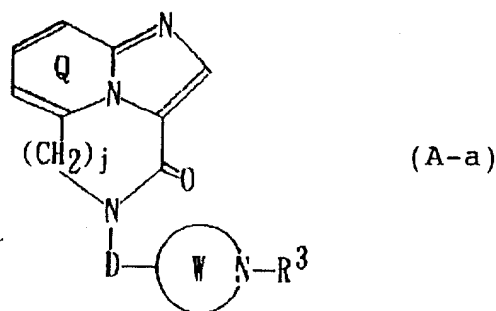
并且最优选为下列基团:



“含氮杂环”取代基的实例与环 Q 的取代基相同。

在化合物 A 中, R^3 的含义如上。

化合物 A 的优选实例为由式 (A - a) 表示的化合物 (A - a):



25 其中, 各符号的含义如上。

在化合物 (A - a) 中, 优选地, 环 Q 为未取代的吡啶环。

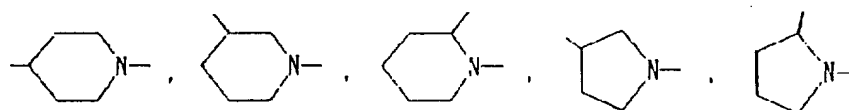
在化合物 (A) 和 (A - a) 中, 优选地, R^3 为 $-SO_2R^4$ (R^4 为取代或未取代的烃基), $-COR^5$ (R^5 为氢原子或者为取代或未取代的烃基) 或者 $-COOR^6$ (R^6 为取代或未取代的烃基) 并且更优选为 $-SO_2R^4$ (R^4 为取代或未取代的烃基)。

30 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 的优选实例为卤代或未卤代的烃基 (例如, 含有 1 - 5 个卤

原子的 C₁₋₆ 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 氯甲基, 三氟甲基, 2, 2, 2-三氟乙基, 3, 3, 3-三氟丙基, 或五氟乙基)。

在化合物 (A - a) 中, 优选地, D 为 C₁₋₆ 亚烷基 (例如, 亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 亚丁基, 1, 5-亚戊基, 1, 3-亚丙基, 1, 4-亚丁基), 并且更优选亚乙基。

在化合物 (A - a) 中, 优选地, 环 W 为下列基团:



10

并且更优选为下列基团:



15

在化合物 (A - a) 中, 优选地, j 为 0。

在化合物 (A - a) 中, 更优选地, R³ 为 -SO₂R⁴ (R⁴ 为取代或未取代的烃基)。并且, 优选地, R⁴ 为可以含有 1 - 5 个卤原子的 C₁₋₆ 烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 氯甲基, 三氟甲基, 2, 2, 2-三氟乙基, 3, 3, 3-三氟丙基, 或五氟乙基) 并且更优选地为三氟甲基。

化合物 (I') (下文所提到的“化合物(I')”包括化合物 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VII'), (VII''), (A) 和 (A - a)) 的优选盐特指可药用盐和生理上适宜的酸加成盐。这些盐的实例为无机酸 (例如, 盐酸, 磷酸, 氢溴酸和硫酸) 的盐或有机酸 (例如乙酸, 甲酸, 丙酸, 富马酸, 马来酸, 琥珀酸, 酒石酸, 枸橼酸, 苹果酸, 草酸, 苯甲酸, 甲磺酸和苯磺酸) 的盐。而且, 当本发明化合物 (I') 含有酸基如羧基时, 它可以任意地与例如无机碱 (例如碱金属或碱土金属如钠, 钾, 钙和镁, 或铵) 或有机碱 (如三 - C₁₋₃ 烷基胺如三乙胺) 形成盐。

作为制备本发明所需化合物 (I') 的起始化合物, 可使用与上述提到的盐类似的盐, 并且不特别限定它们, 除非它们对反应产生不希望的影响。

化合物 (I') 可以以水合物或非水合物的形式使用。

在某些实例中, 化合物 (I') 或其盐在分子中具有不对称碳原子。当存在两种立体异构体 R - 构型和 S - 构型异构体时, 它们中的每一个或其混合物都包括在本发明范围内。

5 如下阐述化合物 (I') 及其盐的优选实用实施例;

1, 2 - 二氢 - 3 - 甲基 - 1 - [5 - (三氟甲磺酰氨基) 戊 - 1 - 基] - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮,

4, 5 - 二氢 - 4 - [4 - (三氟甲磺酰氨基) 丁 - 1 - 基] - 3H - 1, 4, 8b - 三氮杂茚 - 3 - 酮,

10 1, 2 - 二氢 - 1 - [2 - (1 - 三氟甲磺酰哌啶 - 4 - 基) 乙 - 1 - 基] - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮及其盐 (该盐的优选实例为盐酸盐)。

例如, 可通过 W096/02542 中所描述的方法, 或其类似的方法合成化合物 (I') 或其盐。

15 化合物 1

1, 2 - 二氢 - 3 - 甲基 - 1 - [5 - (三氟甲磺酰氨基) 戊 - 1 - 基] - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮盐酸盐,

化合物 2

4, 5 - 二氢 - 4 - [4 - (三氟甲磺酰氨基) 丁 - 1 - 基] - 3H - 1, 4, 8b 三氮杂茚 - 3 - 酮盐酸盐,

和化合物 3

1, 2 - 二氢 - 3 - 甲基 - 1 - [2 - (1 - 三氟甲磺酰哌啶 - 4 - 基) 乙 - 1 - 基] - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮盐酸盐可通过 W096/02542 中实施例 26, 实施例 6 和实施例 71 的方法合成。

25 如下阐述化合物 (A) 及其盐的优选实用实施例;

1, 2 - 二氢 - 1 - (1 - 三氟甲磺酰哌啶 - 4 - 基甲基) - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮,

1, 2 - 二氢 - 1 - [2 - (1 - 三氟甲磺酰哌啶 - 4 - 基) 乙 - 1 - 基] - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮,

30 1, 2 - 二氢 - 1 - [3 - (1 - 三氟甲磺酰哌啶 - 4 - 基) 丙 - 1 - 基]

- 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮,

4, 5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基甲基)-3H-1, 4,
8b-三氮杂茚-3-酮,

4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]
5-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮,

4, 5-二氢-4-[2-(1-叔丁氧基羰基哌啶-4-基)乙-1-基]
基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚,

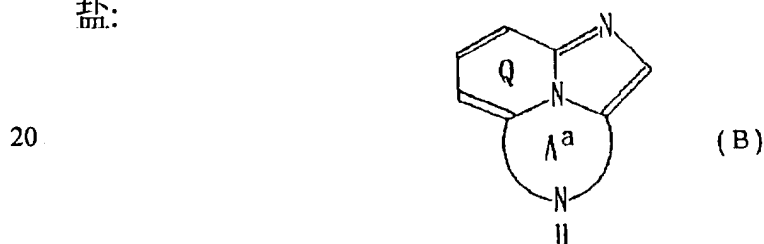
4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]
-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚二盐酸盐,

10 及其盐(盐的优选实例为盐酸盐)。其中, 如下阐述化合物(A)及其盐特别优选的实用实施例;

1, 2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮及其盐(该盐的优选实例为盐酸盐)。

15 例如, 可通过 W096/02542 中所公开的方法或其类似的方法, 或者, 例如, 可通过下列方法来合成本发明化合物(A)或其盐,

(1)、制备化合物(A)或其盐的方法, 该方法包括将下式化合物或其盐:



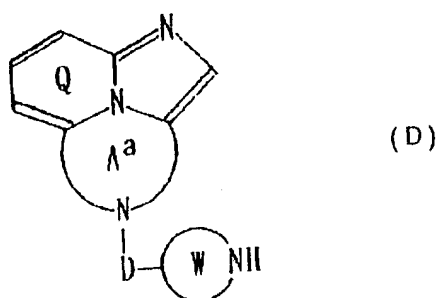
其中各符号的含义如上, 与下式化合物或其盐反应:



其中各符号的含义如上,

(2)、制备化合物(A)或其盐的方法, 该方法包括将下式化合物或其盐:

30

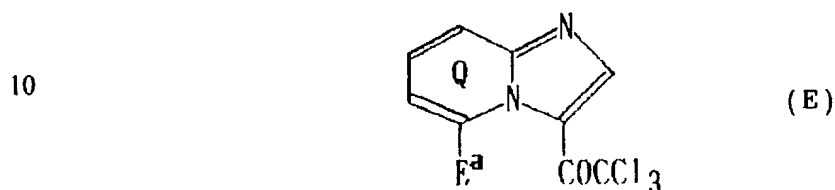


其中各符号的含义如上，与下式化合物或其盐反应：

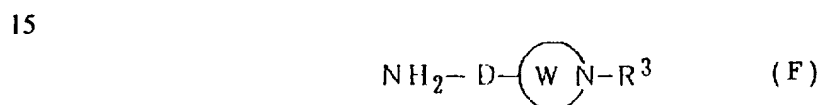


其中 G^1 代表卤原子（例如氯、溴和碘）或 OR^3 ，并且其它符号的含义如上，

(3)、制备化合物 (A) (式(A - a)化合物，其中 j 为 0) 或其盐的方法，该方法包括将下式化合物或其盐：

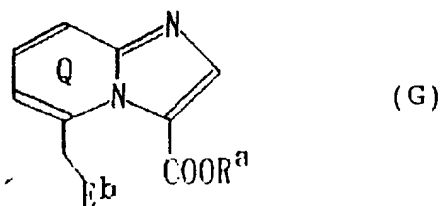


其中 E^a 为离去基团如卤原子（例如氯、溴、碘），甲磺酰氧基，对甲苯磺酰基氧基并且其它各符号的含义如上，与下式化合物或其盐反应：

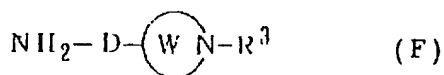


其中，各符号的含义如上，

20 (4)、制备化合物 (A) (式(A - a)化合物，其中 j 为 1) 或其盐的方法，该方法包括将下式化合物或其盐：

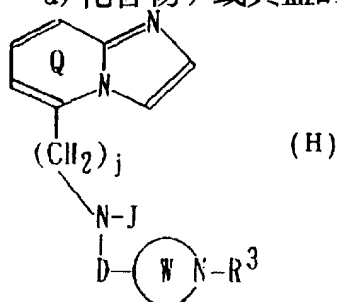


25 其中 E^b 为离去基团如卤原子（例如氯、溴、碘）、甲磺酰基、对甲苯磺酰基氧基， R^a 为 $C_1 - 6$ 烷基（例如甲基、乙基、丙基、异丙基），并且其它各符号的含义如上，与下式化合物或其盐反应：



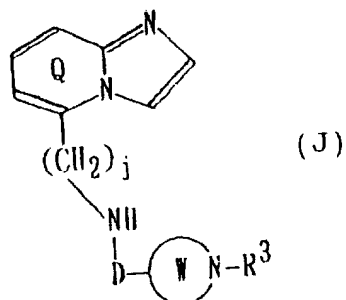
其中, 各符号的含义如上,

(5)、制备化合物(A)(式(A-a)化合物)或其盐的方法, 该方法包括将下式化合物或其盐三氯乙酰化:



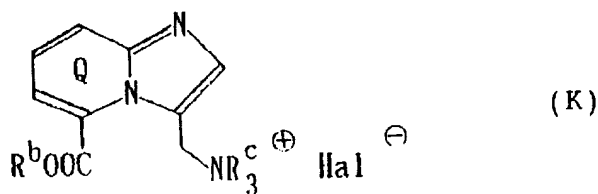
其中 J 为氢原子或保护基(例如苄氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 三氟乙酰基, 三苯甲氧基, 苄基), 并且其它各符号的含义如上, 然后, 如果需要, 脱去保护基 J, 进一步将得到的化合物进行闭环反应,

(6)、制备化合物(A)(式(A-a)化合物)或其盐的方法, 该方法包括, 通过使用 Mannich 反应, 将下式化合物或其盐进行闭环反应:

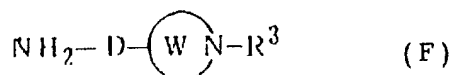


其中各符号的含义如上,

(7)、制备化合物(A)(式(A-a)化合物, 其中 j 为 0)或其盐的方法, 该方法包括将下式化合物或其盐:



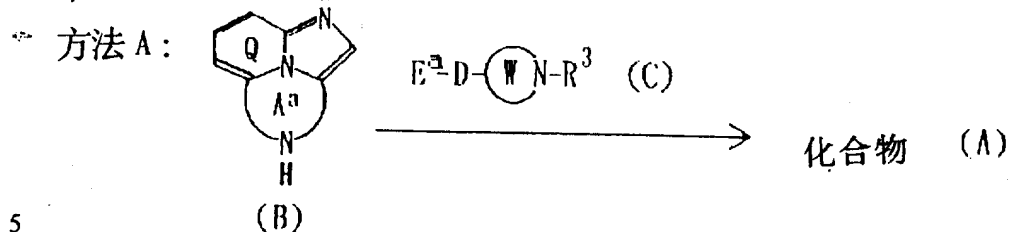
其中 R^b 和 R^c 分别为 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基), Hal 为卤原子(例如氯, 溴, 碘), 环 Q 的含义如上, 与下式化合物或其盐反应:



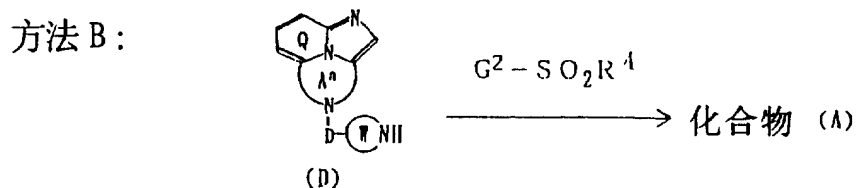
其中, 各符号的含义如上,

尤其, 制备化合物(A)或其盐, 或制备所述化合物的起始物质的方法如

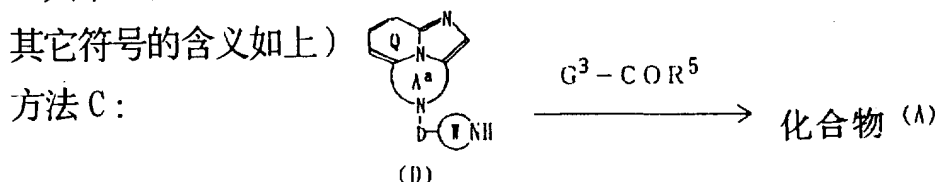
下。



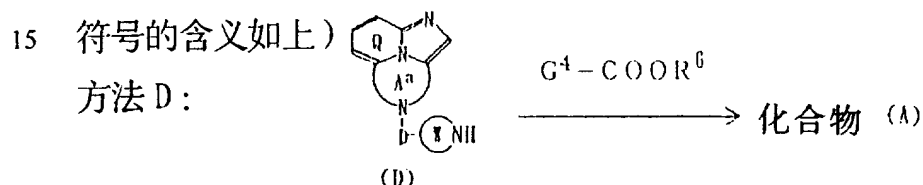
(其中各符号的含义如上)



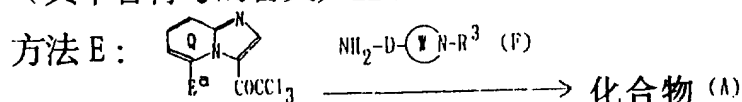
- 10 (其中 G^2 为卤原子 (例如氯, 溴, 碘) 或 R^4SO_2-O- (R^4 如上所定义) 并且其它符号的含义如上)



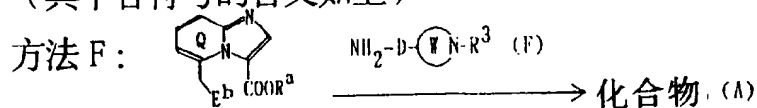
(其中 G^3 为卤原子 (例如氯, 溴) 或 R^5CO-O- (R^5 如上所定义) 并且其它



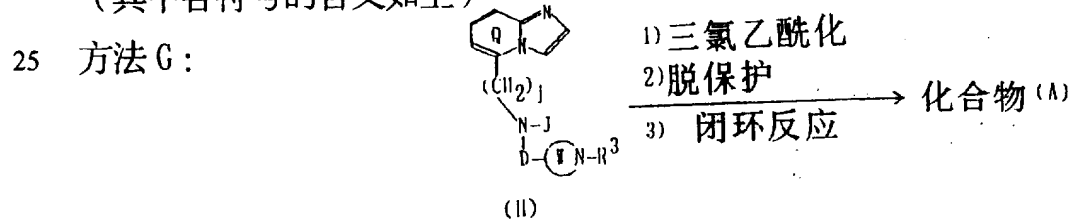
(其中各符号的含义如上)



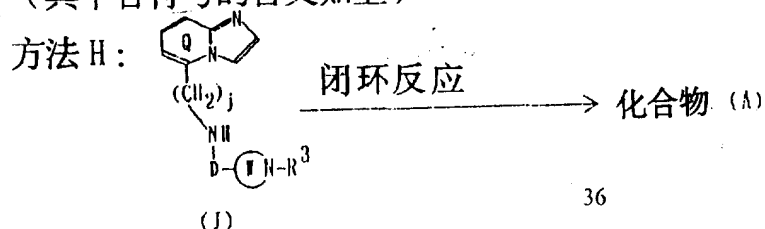
(其中各符号的含义如上)



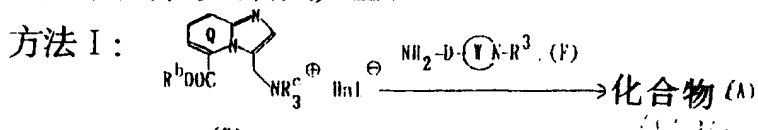
(其中各符号的含义如上)



(其中各符号的含义如上)



(其中各符号的含义如上)



(其中各符号的含义如上)

- 5 在制备化合物 (A) 的方法 A 中, 在化合物 (B) 和化合物 (C) 之间进行反应时, 相对化合物 (B), 使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的化合物 (C)。在该反应中, 可使用 1 - 10 当量的碱性化合物, 如氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢化钠, 碳酸钾, 三乙胺, 二异丙基乙胺, 1, 4 - 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷和 1, 8 - 二氮杂双环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯。反应温度
- 10 在 -20 - 200°C 之间变化。所使用的溶剂实例包括水, 低级醇 (例如, 甲醇, 乙醇和丙醇), 酮 (例如, 丙酮和甲乙酮), 醚 (例如, 四氢呋喃) 和非质子传递极性溶剂 (例如, N, N - 二甲基甲酰胺和二甲基亚砷)。就所述反应而言, 可加入 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的反应促进剂碘化钠。反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时, 优选 0.5 - 6 小时。
- 15 在方法 B 中, 在化合物 (D) 和化合物: $G^2 - SO_2 - R^4$ 之间进行反应时, 相对化合物 (D), 使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的化合物: $G^2 - SO_2 - R^4$ 。在该反应中, 可使用 1 - 10 当量的无机碱, 如碳酸钾和碳酸氢钠, 或有机碱, 如三乙胺、吡啶、二甲基苯胺, 1, 4 - 二氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷 (DABCO), 或 1, 8 - 二氮杂二环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯。反应
- 20 温度在 -30 - 100°C 之间变化。所使用的溶剂实例包括卤代烃 (例如二氯甲烷, 氯仿和二氯乙烷), 醚 (例如, 乙醚和四氢呋喃), 酯 (例如, 乙酸甲酯和乙酸乙酯) 和非质子传递极性溶剂 (例如, N, N - 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷和乙腈)。反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时, 优选 0.5 - 6 小时。

例如, 在与方法 B 中化合物 (D) 和化合物: $G^2 - SO_2 - R^4$ 之间的反应类
25 似的条件下, 进行方法 C 中, 化合物 (D) 和化合物: $G^3 - CO - R^5$ 之间的反应。

例如, 在与方法 B 中化合物 (D) 和化合物: $G^2 - SO_2 - R^4$ 之间的反应的类似条件下, 进行方法 D 中化合物 (D) 和化合物: $G^4 - COO - R^6$ 之间的反应。

例如, 在与方法 A 中化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应类似的条件下,
30 下, 进行方法 E 中化合物 (E) 和化合物 (F) 之间的反应。

例如，在与方法 A 中化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应类似的条件下，进行方法 F 中化合物 (G) 和化合物 (F) 之间的反应。

对于方法 G 中化合物 (H) 的三氯乙酰化来说，相对化合物 (H)，使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的三氯乙酰氯或无水三氯乙酸。在该反应中，
5 可任选使用 1 - 10 当量的无机碱 (如碳酸钾和碳酸氢钠) 或有机碱 (例如，4 - N，N - 二甲基氨基吡啶，三乙胺，吡啶，二甲苯胺和 1，4 - 二氮杂环 [2.2] 辛烷，1，8 - 二氮杂二环 [5.4.0] - 7 - 十一碳烯)。反应温度在 0 - 100°C 之间变化。所使用的溶剂实例包括卤代烃 (例如二氯甲烷，氯仿和二氯乙烷)，醚 (例如，乙醚和四氢呋喃)，酯 (例如，乙酸甲酯和乙酸乙酯) 和非质子传递极性溶剂 (例如，N，N - 二甲基甲酰胺，二甲基亚砷和乙腈)。反应时间通常为 10 分钟 - 100 小时，优选 3 - 24 小时。上述由 J 表示的仲氨基保护基的脱保护反应是原本已知的反应，可按照已知的条件进行该反应。例如，可通过在催化剂 (例如，披钨碳或氧化铂) 存在下，在溶剂 (例如乙醇，乙酸，水，四氢呋喃及其适宜的混合物) 中催化还原 (反应温度在室
15 温至 100°C 之间变化) 除掉作为氨基保护基的苄氧基羰基或苄基。在保护基为三苯甲氧基或叔丁氧基羰基的情况下，它们可通过在 0 - 150°C 温度下，在酸 (例如，无机酸如盐酸、磷酸和硫酸或有机酸如甲苯磺酸、甲磺酸和乙酸) 存在下，在溶剂 (例如，水，乙醇，四氢呋喃和二恶烷) 中反应除掉。并且，在保护基为叔丁氧基羰基情况下，它可通过在溶剂如氯仿中，用例如碘代三甲基
20 硅烷处理除掉。进一步，三氟乙酰基可以通过用碱 (例如，氢氧化钠或碳酸氢钠水溶液) 处理较容易地除掉。通常，可在脱保护基的同时进行闭环反应。或者，可在脱保护基后，通过使用 1 - 10 当量的无机碱 (例如，碳酸钾或碳酸氢钠) 或有机碱 (例如，4 - N，N - 二甲基氨基吡啶，三乙胺，吡啶，二甲基苯胺，1，4 - 二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷或 1，8 - 二氮杂双环 [5.4.
25 0] - 7 - 十一碳烯) 进行闭环反应。反应温度在 0 - 100°C 之间变化。所使用的溶剂实例包括卤代烃 (例如二氯甲烷，氯仿和二氯乙烷)，醚 (例如，乙醚和四氢呋喃)，酯 (例如，乙酸甲酯和乙酸乙酯) 和非质子传递极性溶剂 (例如，N，N - 二甲基甲酰胺，二甲基亚砷和乙腈)。反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时，优选 10 分钟 - 6 小时。

30 在方法 H 中，通过 Mannich 反应，用化合物 (J) 进行闭环反应时，相对

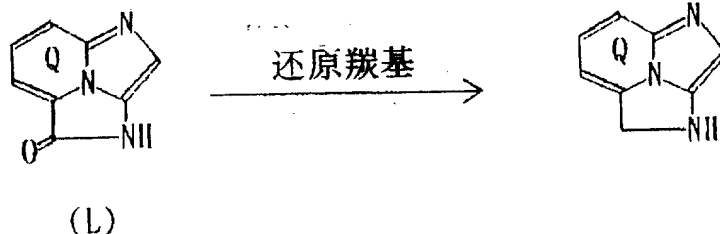
化合物 (J)，使用大量过量 (2 - 20 当量) 的福尔马林。反应温度在 -20 - 150°C 之间变化。所使用溶剂的实例包括水，低级醇 (例如甲醇，乙醇，丙醇和异丙醇) 和低级脂肪酸 (例如乙酸和丙酸)。反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时，优选 10 分钟 - 3 小时。

- 5 在制备化合物 (A) 的方法 I 中，在化合物 (K) 和化合物 (F) 之间进行反应时，相对化合物 (K)，使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的化合物 (F)。在该反应中，可使用 1 - 10 当量的氢氧化钠，氢氧化钾，氢化钠，碳酸钾，三乙胺，二异丙基乙胺，1, 4 - 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷或 1, 8 - 二氮杂双环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯。反应温度为 - 20 至 200
- 10 °C。所使用的溶剂实例包括水，低级醇 (例如，甲醇，乙醇，丙醇和异丙醇)，醚 (例如，乙醚，四氢呋喃)，酯 (例如乙酸甲酯，乙酸乙酯) 和非质子传递极性溶剂 (例如，N, N - 二甲基甲酰胺和二甲基亚砜)。反应时间通常为 0.5 - 96 小时，优选 6 - 24 小时。

可通过使用 W096/02542 中所公开的类似方法，合成化合物 (B)。

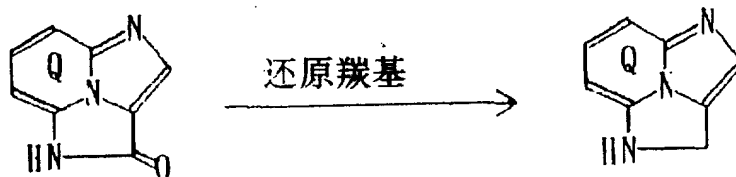
- 15 可如下将化合物 (B) A^a 环上的桥氧基还原。

(i)



20

(ii)

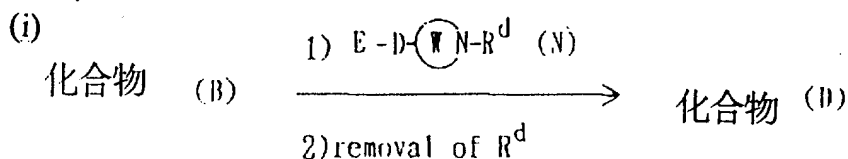


(其中，环 Q 的含义如上) (M)

- 25 在化合物 (L) 和 (M) 的还原反应中，相对化合物化合物 (L) 或 (M)，使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的氢化金属配合物 (例如硼氢化钠，硼氢化锂，氢化锂铝) 或甲硼烷配合物。在该反应中，可使用醇 (例如甲醇和乙醇) 和醚 (例如乙醚，四氢呋喃，二恶烷) 作为溶剂。

- 反应温度在 -10 - 100°C 之间变化。反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时，优
- 30 选 0.5 - 6 小时。

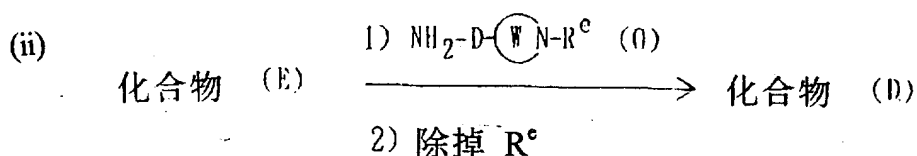
可以通过下列等方法来合成化合物 (D) 等。



5

(其中, R^d 为氢原子或氨基的保护基 (例如, 苄氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 三氟乙酰基, 三苯甲游基, 苄基), 并且, 其它符号的含义如上)

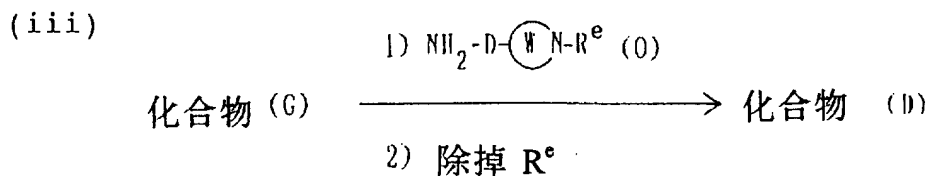
例如, 在与方法 A 中化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应相似的条件
10 下进行化合物 (B) 和化合物 (N) 之间的反应。除掉仲氨基的保护基 R^d 的反应是原本已知的反应等等。



15

(其中, R^e 为氢原子或氨基的保护基 (例如, 苄氧基羰基, 叔丁氧基羰基, 三氟乙酰基, 三苯甲游基, 苄基), 并且, 其它符号的含义如上)

例如, 在与方法 A 中化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应相似的条件
20 下进行化合物 (E) 和化合物 (O) 之间的反应。除掉仲氨基的保护基 R^e 的反应是原本已知的反应等等。

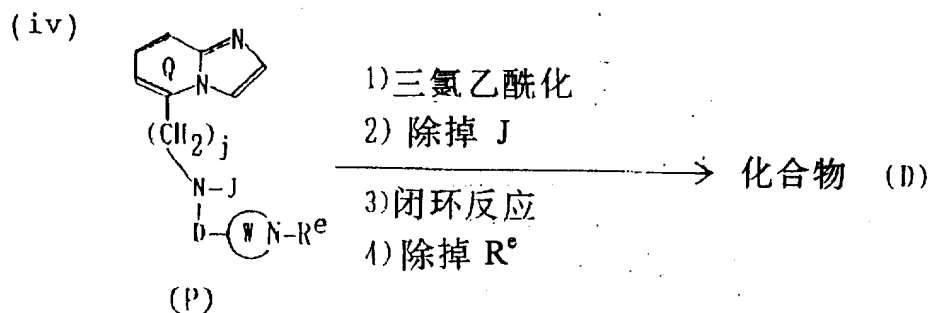


25

(其中各符号的含义如上)

例如, 在与方法 A 中化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应相似的条件
下进行化合物 (G) 和化合物 (O) 之间的反应。

30 除掉仲氨基的保护基 R^e 的反应是原本已知的反应等等。

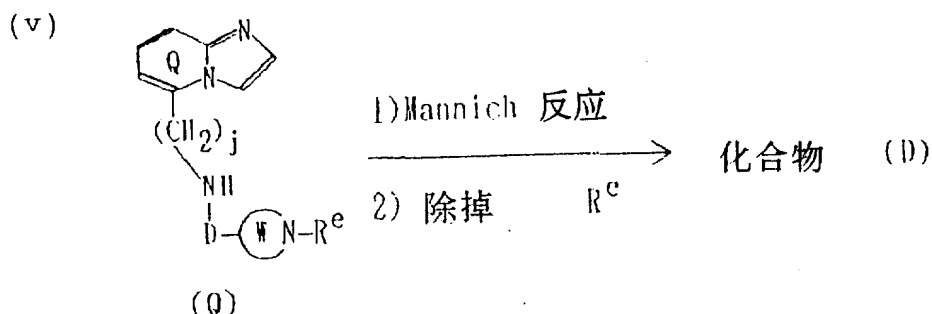


5

(其中各符号的含义如上)

例如，在与方法 G 中化合物 (H) 的三氯乙酰化反应相似的条件下进行化合物 (P) 的三氯乙酰化反应。例如，在与方法 G 中除掉氨基保护基反应相似的条件下，除掉仲氨基的保护基 J。

10 例如，在类似方法 G 中闭环反应的条件下进行闭环反应。除掉 R^e 的反应是原本已知的反应等等。

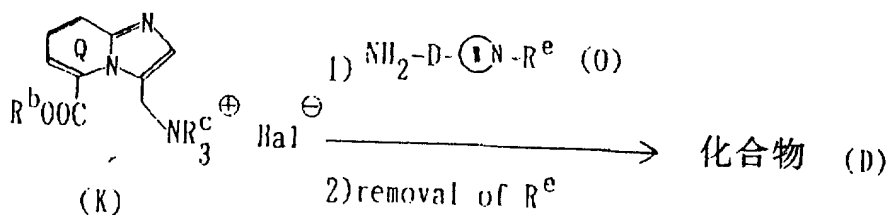


15

(其中各符号的含义如上)

例如，在与方法 T 中化合物 (J) 的 Mannich 反应相似的条件下进行化合物 (Q) 的 Mannich 反应。除掉仲氨基的保护基 R^e 的反应是原本已知的反应等等。

20 等。 (vi)



25

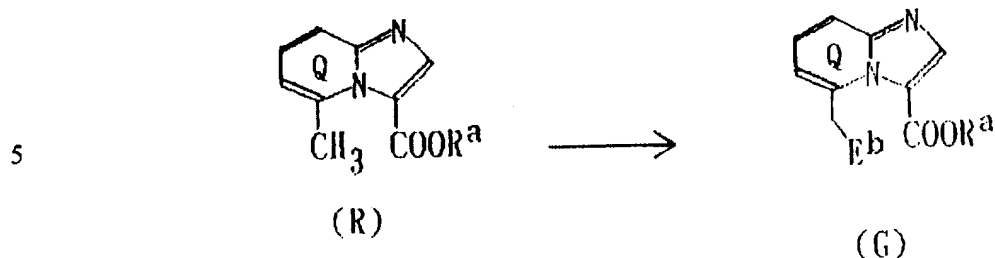
(其中各符号的含义如上)

例如，在与方法 I 中化合物 (K) 和化合物 (F) 之间的反应相似的条件下进行化合物 (K) 和化合物 (O) 之间的反应。除掉仲氨基的保护基 R^e 的反应是原本已知的反应等等。

30 可通过使用 W096/02542 中所公开的类似方法，合成化合物 (L) 和化合物

(M)。

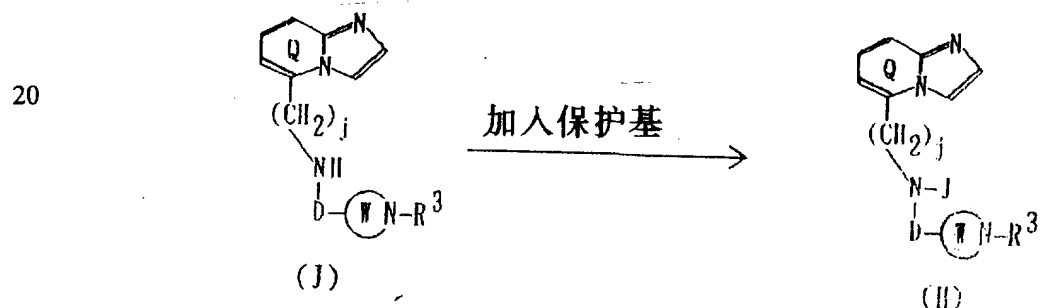
可按照下列方法合成化合物 (G)。



(其中各符号的含义如上)

将 E^b 加到化合物 (R) 中的反应是原本已知的反应等等。例如，在卤化反
 10 应中，使用氯、溴、tert-butyl hypohalogenite、N-卤代琥珀酰亚胺（例
 如N-溴代琥珀酰亚胺）、N-溴代己内酰胺、N-溴代邻苯二甲酰亚胺、1，
 3-二溴-5，5-二甲基乙内酰脲、三氯甲磺酰卤（例如三氯甲磺酰氯）、
 三溴甲烷和五氯化磷。在该反应中，可加入过氧化物（例如，过氧化苯甲酰）
 或使用光学照射来促进反应进行。反应温度在 $-20 - 200^\circ\text{C}$ 之间变化，并且反
 15 应时间通常为 0.5 - 6 小时。在该反应中，可使用溶剂如芳香族烃（例如苯）、
 卤代烃（例如二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷）、饱和烃（例如，己烷，庚烷，环
 己烷）、酯（例如乙酸甲酯，乙酸乙酯）。

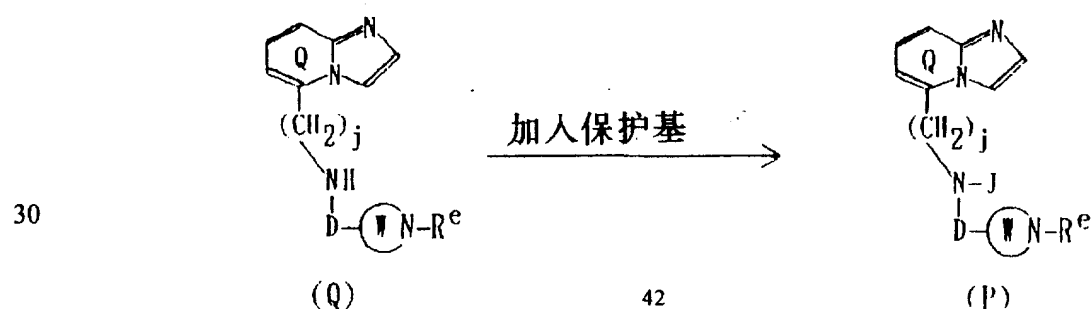
可通过下列方法合成化合物 (H)。



(其中，各符号的含义如上)

25 将保护基 J 加到化合物 (J) 的氨基上的反应是原本已知的反应等等。

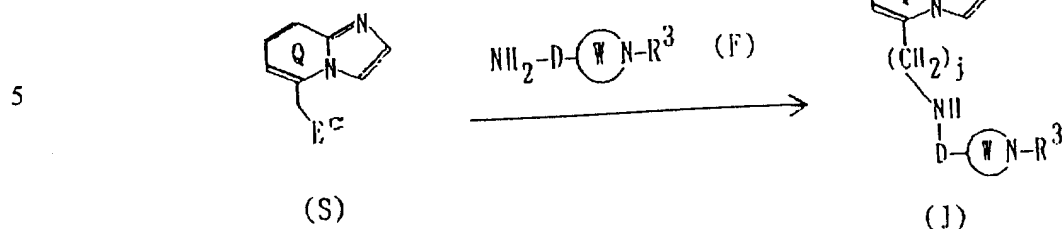
可通过下列方法合成化合物 (P)。



(其中各符号的含义如上)

将保护基 J 加到化合物 (Q) 的氨基上的反应是例如在类似于在化合物(J)的氨基上加入保护基 J 的反应的条件下进行。

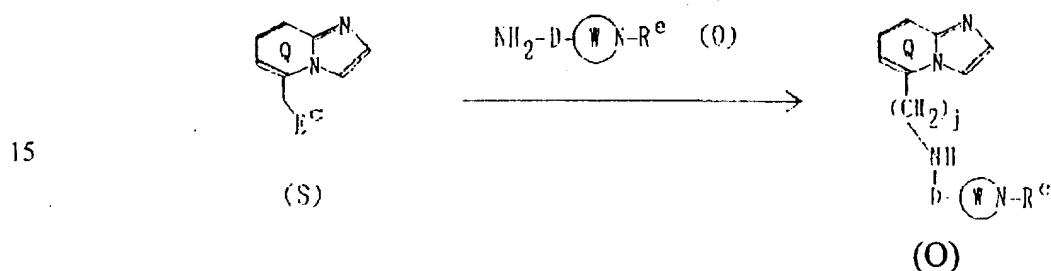
可通过下列方法合成化合物 (J)。



(其中, E^c 为离去基团如卤原子 (例如氯, 溴, 碘)、甲磺酰基、对甲苯磺酰氧基, 并且其它各符号的含义如上)

10 例如, 在与方法 A 中化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应相似的条件下进行化合物 (S) 和化合物 (F) 之间的反应。

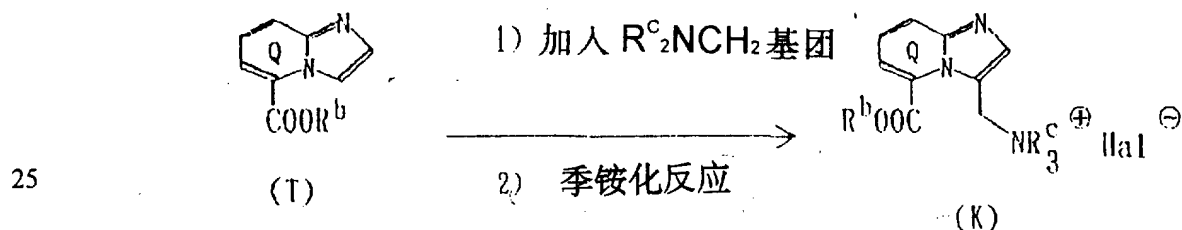
可通过下列方法合成化合物 (Q)。



(其中各符号的含义如上)

20 例如, 在与方法 A 中, 化合物 (B) 和化合物 (C) 之间的反应相似的条件下进行化合物 (S) 和化合物 (O) 之间的反应。

可通过下列方法合成化合物 (K)。



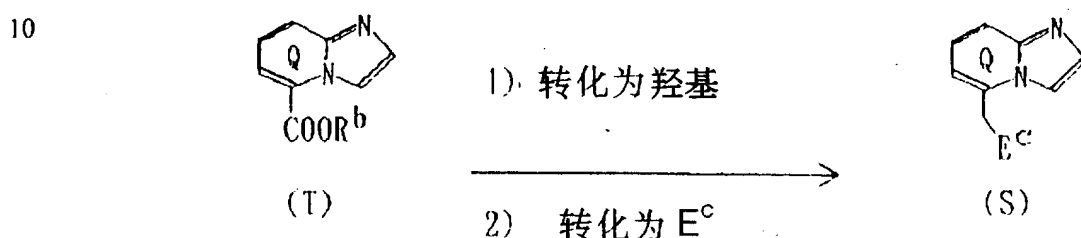
在化合物 (T) 的二烷基氨基甲基化反应中, 相对化合物 (T), 使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的 N, N - 二亚甲基铵碘化物。反应温度在 0 - 100°C 之间变化, 并且反应时间通常为 0.5 - 24 小时, 优选 1 - 6 小时。例如, 所使用溶剂的实例包括卤代烃 (例如, 二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯

30

乙烷), 醚 (例如乙醚, 四氢呋喃), 酯 (例如乙酸甲酯, 乙酸乙酯) 和非质子传递极性溶剂 (例如, N, N - 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砜, 乙腈)。

在季铵化 (quaternalization) 中, 相对二烷基氨基甲基化合物, 使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的 C₁₋₆ 烷基卤如碘甲烷。反应温度在 0 - 100°C 之间变化, 并且反应时间通常为 1 - 100 小时, 优选 6 - 24 小时。例如, 所使用溶剂的实例包括卤代烃 (例如, 二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯乙烷), 醚 (例如乙醚, 四氢呋喃), 酯 (例如乙酸甲酯, 乙酸乙酯) 和非质子传递极性溶剂 (例如, N, N - 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砜, 乙腈)。

可通过下列方法合成化合物 (S)。



15 (其中各符号的含义如上)

在化合物 (T) 的还原反应中, 相对化合物 (T), 使用 1 当量至大量过量 (1 - 10 当量) 的氢化金属配合物 (例如硼氢化钠, 硼氢化锂, 氢化锂铝) 或甲硼烷配合物。在该反应中, 反应温度在 -20 - 100°C 之间变化。反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时, 优选 0.5 - 6 小时。例如, 所使用溶剂的实例包括

20 醇 (例如甲醇, 乙醇)、醚 (例如乙醚, 四氢呋喃, 二恶烷)。

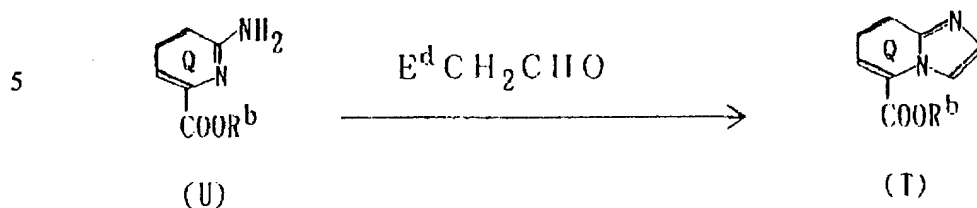
在从羟基转化为 E^c (例如卤素) 的反应中, 相对醇化合物, 使用 1 - 5 当量的卤化磷 (例如三氯化磷, 磷酰氯, 五氯化磷, 三溴化磷)、卤化剂 (例如红磷和卤素, 亚硫酸氯)。

在从羟基转化为 E^c (例如对甲苯磺酰氧基, 甲磺酰氧基) 的反应中, 相对醇化合物, 使用 1 - 5 当量的对甲苯磺酰氯或甲磺酰氯。在该反应中, 可使用 1 - 10 当量的无机碱如碳酸钾, 碳酸氢钠, 有机碱如 4 - N, N - 二甲基氨基吡啶、三乙胺、吡啶、二甲基苯胺、1, 4 - 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷和 1, 8 - 二氮杂双环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯。反应温度在 0 - 100°C 之间变化, 并且反应时间通常为 10 分钟 - 100 小时, 优选 3 - 24 小时。例如,

30 所使用的溶剂实例包括卤代烃 (例如二氯甲烷, 氯仿, 二氯乙烷)、水、醚 (例

如，四氢呋喃），酯（例如乙酸甲酯，乙酸乙酯）和非质子传递极性溶剂（例如，N，N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砜，乙腈）。

可通过下列方法合成化合物（T）。

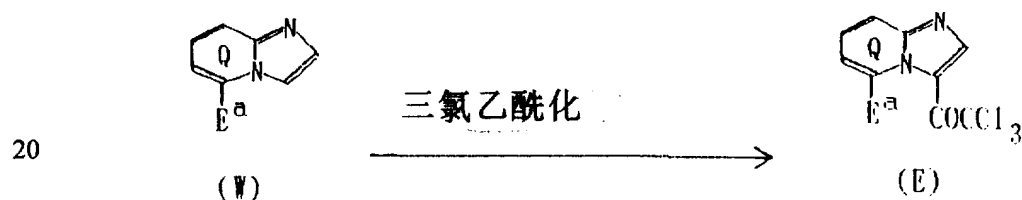


（其中 E^d 为离去基团如卤原子（例如氯，溴，碘），其它各符号的含义如上）。

10 在化合物（U）和化合物：E^dCH₂CHO 之间的反应中，相对化合物（U），使用 1 当量至大量过量（1 - 10 当量）的化合物 E^dCH₂CHO。反应温度在 0 - 200°C 之间变化，并且反应时间通常为 10 分钟 - 24 小时，优选 0.5 - 6 小时。例如，所使用的溶剂实例包括卤代烃（例如二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷）、水、醇（例如，甲醇，乙醇）、醚（例如，乙醚，四氢呋喃，二恶烷）、酯（例如

15 乙酸甲酯，乙酸乙酯）和非质子传递极性溶剂（例如，N，N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砜，乙腈）。

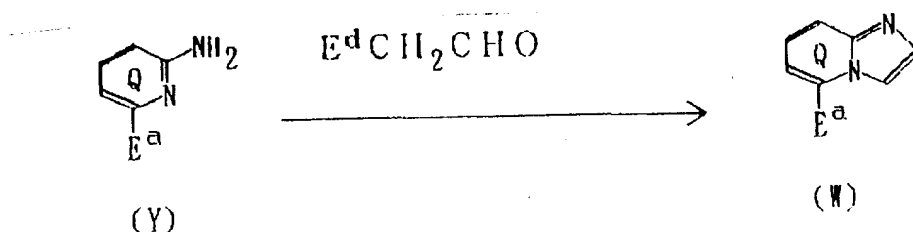
可通过下列方法合成化合物（E）。



（其中各符号的含义如上）

例如，在类似化合物（H）的三氯乙酰化反应的条件下进行化合物（W）的三氯乙酰化反应。

25 可通过下列方法合成化合物（W）。



30 （其中各符号的含义如上）

例如，在与化合物 (U) 和化合物: E^dCH_2CHO 的反应相似的条件下进行化合物 (Y) 和化合物: E^dCH_2CHO 的反应。

制备化合物 (I') 的起始物质可以形成盐。该盐可同化合物 (I') 一样使用。

- 5 通过上述方法得到的合成所需化合物 (I') 或其盐的中间体化合物可通过下列常规分离方法分离，或者也可以不进行分离，而在接下来的步骤中，直接作为原料使用，或者直接使用反应混合物本身作为起始物质。

按照常规分离方法 (例如提取，浓缩，过滤，重结晶，柱色谱和薄层色谱) 从反应混合物中分离和纯化化合物 (I')。

- 10 在上述各反应中，当起始化合物和中间体化合物具有氨基、羧基或羟基取代基时，它们可以具有通常在肽化学中所使用的保护基。反应完成后，必要时，可以通过除掉保护基得到所需化合物。

- 15 氨基保护基的实例包括取代或未取代的 C_{1-6} 烷基羰基 (例如，甲酰基，甲基羰基和乙基羰基)，苯基羰基， C_{1-6} 烷基-氧基羰基 (例如，甲氧基羰基和乙氧基羰基)，苯氧基羰基 (例如，苄氧基羰基)， C_{7-10} 芳烷氧基-羰基 (例如，苄氧基羰基)，三苯甲氧基和邻苯二甲酰基。其取代基的实例包括卤原子 (例如氟，氯，溴和碘)， C_{1-6} 烷基-羰基 (例如，甲基羰基，乙基羰基和丁基羰基) 和硝基，并且取代基的数目大约为 1 - 3。

- 20 羧基保护基的实例包括 C_{1-6} 烷基 (例如，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基和叔丁基)，苯基，三苯甲氧基和甲硅烷基。其取代基的实例包括卤原子 (例如氟，氯，溴和碘)， C_{1-6} 烷基羰基 (甲酰基，甲基羰基，乙基羰基和丁基羰基) 和硝基，并且取代基的数目大约为 1 - 3。

- 25 羟基保护基的实例包括例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基和叔丁基)，苯基， C_{7-10} 芳烷基 (例如，苄基)， C_{1-6} 烷基羰基 (例如甲酰基，甲基羰基和乙基羰基)，苯氧基羰基， C_{7-10} 芳烷氧基-羰基 (例如，苄氧基羰基)，吡喃基，呋喃基和甲硅烷基。作为上述保护基的取代基，可以使用卤原子 (例如氟，氯，溴和碘)， C_{1-6} 烷基，苯基， C_{7-10} 芳烷基和硝基，并且取代基的数目大约为 1 - 4。

- 30 可按照原本已知的方法或其类似的方法 (例如，I. F. W. McOmie 等人，“有机化学中的保护基”，Plenum 出版) 引入或除掉保护基。尤其，例如，可通过

酸、碱、还原、紫外线、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠，氟化四丁铵或醋酸钡除去这些保护基。

5 可通过常规分离方法如重结晶，蒸馏和色谱法来分离和纯化通过上述方法制备的化合物(I')。当由此得到的化合物(I')为游离形式时，可通过原本已知的方法或其类似的方法(例如，中和作用)将其转化为盐。相反，当所得到的化合物(I')为盐形式时，可通过原本已知的方法或其类似的方法，将其转化为游离形式或任何其它的盐。

此外，当化合物(I')为光学活性化合物时，可通过光学拆分的常规方法，将其拆分为d-异构体和l-异构体。

10 本发明化合物(I')及其可药用盐具有极好的、抑制PDGF作用的活性，改善肾脏疾病的活性和降低脂质含量的活性，并且其毒性相对较低。因此，这些化合物或其盐可安全地用于哺乳动物(例如小鼠，大鼠，仓鼠，兔子，猫，狗，奶牛，马，羊，猴子和人)，作为治疗剂用于治疗肾脏疾病[例如，急性肾衰，糖尿病型肾病，肾炎(例如慢性或急性肾小球肾炎例如增生性肾小球肾炎如肾
15 小球膜增生性肾小球肾炎，毛细血管膜增生性肾小球肾炎，I、II、III型膜增生性肾小球肾炎，新月形肾小球肾炎，弥散形硬化性肾小球肾炎)]、动脉硬化性疾病、其它心血管疾病、慢性类风湿性关节炎、PTCA后再狭窄、癌症和高脂血症。

尽管化合物(I')或其盐可直接给予，但通常以其制剂的形式给予，所述
20 制剂可通过常规方法，利用可药用载体或稀释剂制备，所述载体或稀释剂可分别选自适宜量的赋形剂(例如碳酸钙，高岭土，碳酸氢钠，乳糖，淀粉，结晶纤维素，滑石粉，细粒糖和多孔物质)、粘合剂(例如糊精，树胶，醇化淀粉，明胶，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，和呋喃)、崩解剂(例如羧甲基纤维素钙，clocarmellose sodium, clocspovidone, 低取代羟丙基纤维素和部
25 分 α -淀粉)、润滑剂(例如硬脂酸镁，硬脂酸钙，滑石粉，淀粉和苯甲酸钠)、着色剂(例如焦油颜料，焦糖，三氧化二铁，二氧化钛和核黄素)、矫味剂(例如甜味剂和香料)、稳定剂(例如亚硫酸钠)和防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯类和山梨酸)。包含上述药物制剂的本发明治疗剂包含治疗和预防有效量的化合物(I')或其盐。在本发明药物制剂中，化合物(I')或其盐的含量通常为
30 药物制剂总重量的0.1 - 100 % (重量)。并且，本发明药物制剂可包含除化

合物 (I') 或其盐外的其它药物组分作为活性组分。不特别限定这些药物组分, 只要可实现本发明目的即可, 并且这些药用组分可以适宜的比例使用。例如, 所使用的“药用组分”包括利尿剂、血管紧张肽 II 受体拮抗剂、钙拮抗剂、ACE 抑制剂、胃促胰酶抑制剂、消炎药、HMG - CoA (羟甲基戊二酰基 CoA) 还原酶抑制剂和角鲨烯合成酶抑制剂。制剂的特定实例包括片剂 (包括糖包衣片剂和膜包衣片剂), 丸剂, 胶囊剂, 颗粒剂, 粉剂, 糖浆剂, 乳剂, 悬浮液, 注射剂, 吸入剂和软膏剂。这些制剂可按照常规方法 (例如, 日本药典中所描述的方法) 制备。

尤其, 例如, 可通过下列方法制备片剂:

- 10 1)、通过适宜的方法, 将药物制剂本身或药物制剂与赋形剂, 粘合剂, 崩解剂或任何其它适宜的添加剂的均匀混合物一起制粒, 然后, 例如, 加入润滑剂, 并将全部混合物加到压片模具中;
- 2)、将药物制剂本身或药物制剂与赋形剂, 粘合剂, 崩解剂或任何其它适宜的添加剂的均匀混合物一起直接加到压片模具中; 或者
- 15 3)、将所制备的颗粒或其与适宜的添加剂的混合物一起加到压片模具中。并且如果需要, 可向该药物制剂中任意加入着色剂或矫味剂。此外, 该药物制剂可以任选地用包衣剂包衣。

胶囊制剂可以按如下方式制取, 例如将药物制剂与赋形剂或任何合适的添加剂的均匀的混合物, 以合适的方法制粒或以合适的包衣剂包覆的颗粒充填到胶囊中。

- 20 可通过将一定量的药物制剂在含水溶剂, 例如注射用水、生理盐水或林格溶液中, 或水不溶性溶剂, 例如植物油中溶解、悬浮或乳化, 或者通过将一定量的药物制剂装填在容器中, 然后将容器密封来提供注射剂。

作为口服给药制剂的载体, 通常可使用的物质在药物制剂范围内, 例如包括淀粉、甘露糖醇、结晶纤维素和羧甲基纤维素钠。作为注射剂的载体, 例如, 可使用蒸馏水、生理盐水溶液、葡萄糖溶液和灌注剂。除此之外, 可适宜地加入通常用于药物制剂中的添加剂。

本发明药物制剂的毒性相对较低并且可用作药用制剂, 它具有抑制 PDGF 活性, 改善肾脏疾病的活性和降低脂含量的活性。因此, 本发明药物制剂可用作治疗因这些药理作用而引起的疾病的药物。因此, 本发明药物制剂可用于治疗或预防高血压、急性肾衰、糖尿病型肾病、肾炎、动脉硬化、慢性类风湿性关节炎、癌症和高脂血症。

本发明药物制剂的剂量可随着给药途径、症状、病人的年龄和体重而变化,

并且对于治疗糖尿病型肾病来说, 优选地, 每日剂量为 0.05 - 500mg/kg, 优选 0.1 - 30mg/kg, 更优选 5 - 30mg/kg, 对于给成年人(约 60 公斤体重)口服给药来说, 可每日一次或分几次例如 1 - 3 次给予。给药途径可以为口服或非口服。

- 5 非口服给药包括静脉内、肌肉内、皮下、直肠内、阴道内、腹膜内、鼻内和舌下给药。

此外, 本发明药物制剂可随着给药途径、症状、病人的年龄和体重而变化, 对于治疗肾小球增生性肾小球肾炎来说, 在成人(约 60 公斤体重)口服给药情况下, 每日剂量为 0.01 - 300mg/kg, 优选 0.5 - 50mg/kg, 更优选 5 - 30mg/kg 化合物 (I') 或其盐, 每日一次或分几次例如 1 - 3 次给予。

化合物 (I') 或其盐具有抑制 PDGF 活性, 它可用作预防和治疗疾病的药物, 所述疾病包括急性细菌性脑膜炎、急性心肌梗塞、急性胰腺炎、急性病毒性脑炎、成人呼吸窘迫症、类风湿性脊椎炎、细菌性肺炎、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性 myelogenous 白血病、慢性胰腺炎、大肠癌 (结肠/直肠癌)、胃炎、病毒 A 肝炎、病毒 B 肝炎、病毒 C 肝炎 H、单纯疱疹病毒感染、水痘 - 带状疱疹病毒感染、何杰金病、HIV 感染、人乳头瘤病毒感染、流感感染、侵入的葡萄球菌感染、恶性黑素瘤、转移瘤、多发性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤、非小细胞性肺癌、骨关节炎、骨质减少症(预防骨质疏松)、骨质疏松、卵巢癌、骨贝切特综合症、疼痛、消化溃疡、外周血管病、前列腺癌、类风湿性关节炎、败血症性休克、系统性真菌感染、小细胞肺癌、胃癌、瓣膜性心脏病、经皮冠状动脉血管成形术 (PTCA) 后再狭窄和动脉硬化。

提供下列工作实施例, 参考实施例, 制剂实施例和试验实施例更详细地说明本发明。这些仅仅作为实施例并不以任何方式限定本发明, 并且可在不背离本发明范围的范围内改变。

- 25 在实施例和参考实施例中, 缩写的含义如下。

NMR: 核磁共振光谱, DMF: 二甲基甲酰胺, DMSO: 二甲基亚砷, DBU: 1, 8 - 二氮杂双环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯, Hz: 赫兹, J: 偶合常数, m: 多峰, q: 四峰, dd: 双双峰, t: 三峰, d: 双峰, s: 单峰, br: 宽峰, 类似: 大约, 室温指 10 - 30°C。

参考实施例 1

1, 2 - 二氢 - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮· 2NaCl

i)、合成 5 - 氨基 - 3 - 乙酯基咪唑并[1,2-a]-吡啶

将 56.0g (500mM) 叔丁醇钾悬浮到 1250ml 乙醚中, 同时将该悬浮液剧烈搅拌, 在室温下, 用 15 分钟的时间滴加 37.0g (500mM) 甲酸乙酯和 61.3g (500mM) 氯乙酸乙酯在 100ml 乙醚中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟并通过过滤收集形成的沉淀。将沉淀用 50ml 乙醚冲洗并真空干燥, 得到 93.13g 2 - 氯 - 2 - 甲酰乙酸乙酯钾盐的淡黄色固体。将 7.59g (40.0mM) 该 2 - 氯 - 2 - 甲酰乙酸乙酯钾盐和 2.18g (20.0mM) 2, 6 - 二氨基吡啶悬浮到 40ml 乙醇中, 然后加入 2.3ml (40mM) 乙酸, 将混合物回流 3 小时。反应完成后, 通过过滤收集形成的沉淀并用 10ml 乙醇冲洗。将滤液和冲洗液混合并用 NaHCO₃ 水溶液中和, 将溶剂减压蒸馏掉。将残渣用 100ml 乙酸乙酯提取并将有机层用 100ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥。将溶剂减压蒸馏掉并将残渣用乙醚洗涤, 得到 1.65g 标题化合物的淡黄色固体。将冲洗液浓缩并将残渣通过硅胶柱色谱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 0.61g 标题化合物 (总产量: 2.26g, 产率百分数: 55.1%)。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 6.10(1H, dd, J=7.2, 1.0Hz), 6.84(2H, br s, NH₂), 7.07(1H, dd, J=8.6, 1.2Hz), 7.32(1H, t, J=8.6Hz), 8.39(1H, s)。

IR(KBr): 3225, 1689, 1647 cm⁻¹。

ii)、合成 1, 2 - 二氢 - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮· 2NaCl

向通过将 1.44g (7.0mM) 3 - 乙酯基 - 5 - 氨基咪唑并[1,2-a]吡啶溶解在 10ml 乙腈中得到的溶液中加入 3.2ml (14.0mM) 25 % 甲醇钠 - 甲醇并将该混合物回流 1 小时。反应完成后, 在冰冷却条件下, 将 1.15ml (14.0mM) 12N - 盐酸加到该反应混合物中并将溶剂全部减压蒸馏掉, 得到 2.01g (产率 100 %) 粗品褐色固体。

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ: 7.05 (1H, d, J=7.4Hz), 7.66 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85(1H, dd, J=8.6, 7.4Hz), 8.41(1H, s)。
IR(KBr): 3452, 1699, 1668 cm⁻¹。

参考实施例 2

5 1, 2 - 二氢 - 1, 4, 7b - 三氮杂环戊并[cd]茚 - 2 - 酮钠盐

向通过将 51.3g (25.0mM) 5 - 氨基 - 3 - 乙酯基咪唑并[1,2-a]吡啶溶解在 500ml 乙醇中得到的溶液中加入 114ml (50.0mM) 25 % 甲醇钠 - 甲醇, 并将该混合物回流 3 小时。反应完成后, 通过过滤收集形成的沉淀, 用 50ml 乙醇冲洗, 并真空干燥, 得到 32.66g (产率 72.1 %) 标题化合物的灰色粉末。

10 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 6.47 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.4, 7.4\text{Hz}$), 7.78 (1H, s)。

参考实施例 3

3 - 乙酯基 - 5 - 氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶硫酸盐

i)、合成 3 - 乙酯基 - 5 - 甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

15 将 560mg (5.0mM) 叔丁醇钾悬浮到 10ml 乙醚中, 同时将该悬浮液剧烈搅拌, 在室温下, 用 3 分钟的时间滴加 370mg (5.00mM) 甲酸乙酯和 613mg (5.00mM) 氯甲酸乙酯在 10ml 乙醚中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟并通过过滤收集形成的沉淀, 并将沉淀用少量乙醚冲洗。将该沉淀真空干燥, 得到 700mg (产率 73.8%) 2 - 氯 - 2 - 甲酰乙酸乙酯钾盐的淡黄色固体。然后, 将
20 700mg (3.69mM) 该 2 - 氯 - 2 - 甲酰乙酸乙酯钾盐和 399mg (3.69mM) 6 - 氨基 - 2 - 甲基吡啶与 20ml 乙醇混合, 加入 0.53ml (9.23mM) 乙酸后, 将该混合物回流 3 小时。反应完成后, 将溶剂减压蒸馏掉并将残渣用 20ml 乙酸乙酯和 20ml 纯化水稀释。然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液直至水层 pH 8。将该混合物用 40ml 乙酸乙酯提取并将有机层用 30ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥。
25 将溶剂减压蒸馏掉并将残渣通过硅胶柱色谱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 430mg (产率 57.1%) 标题化合物的淡黄色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.82 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=8.8, 7.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, s)。

ii)、合成 3 - 乙酯基 - 5 - 氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

向通过将 430mg (2.06mM) 3 - 乙酯基 - 5 - 甲基咪唑并[1,2-a]吡啶溶解
5 在 10ml 乙酸乙酯中得到的溶液中加入 330mg (2.67mM) N - 氯琥珀酰亚胺。然
后,在室温下,滴加 1.03ml (1.03mM) 1N - 三氟乙酸 - 乙酸乙酯。将该混合
物在氩气和室温下搅拌 14 小时。反应完成后,在冰冷却条件下,将反应混合
物倾入 30ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中并将该混合物用 20ml 乙酸乙酯提取。将有机
10 层用 30ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤并用 MgSO_4 干燥。将溶剂减压蒸馏掉并将残渣
通过硅胶柱色谱层析(洗脱剂:乙酸乙酯),得到 350mg (产率 71.2 %)标题
化合物的黄色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$),
4.44 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.44 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
7.42 (1H, dd, $J=8.8, 7.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
15 8.35 (1H, s).

iii)、合成 3 - 乙酯基 - 5 - 氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶硫酸盐

向通过将 43.91g (215.03mM) 3 - 乙酯基 - 5 - 甲基咪唑并[1,2-a]吡啶溶
20 解在 200ml 乙酸乙酯中得到的溶液中加入 31.58g (236.53mM) N - 氯琥珀酰
亚胺。然后,在室温下,滴加 1.66ml (21.50mM) 三氟乙酸。将该混合物在氩气
和室温下搅拌 14 小时。反应完成后,在冰冷却条件下,将反应混合物倾入 300ml
饱和 NaHCO_3 水溶液中并将该混合物用 200ml 乙酸乙酯提取。将有机层用 300ml
饱和 NaCl 水溶液洗涤并用 MgSO_4 干燥,将溶剂减压蒸馏掉,得到 22.15g 粗品 3
25 - 乙酯基 - 5 - 氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的褐色液体。在冰冷却下,向通过
将 22.15g 该粗品 3 - 乙酯基 - 5 - 氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶溶解在 200ml
乙腈中得到的溶液中加入 4.95ml (92.80mM) 硫酸并将混合物搅拌。将纯化的沉
淀通过过滤回收,用少量乙腈冲洗,并真空干燥,得到 16.20g (产率 22.4 %)
标题化合物的赭色粉末。

30 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.41 (2H, q,

$J=7.0\text{Hz}$), $5.60(2\text{H},\text{s})$, $7.62(1\text{H},\text{d},J=7.0\text{Hz})$,
 $7.83(1\text{H},\text{dd},J=7.6, 7.0\text{Hz})$, $8.00(1\text{H},\text{d},7.6\text{Hz})$, $8.61(1\text{H},\text{s})$.

参考实施例 4

5 - [N - [2 - (1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基] 氨基甲基]
5 咪唑并[1,2-a]吡啶

将 4.82g (22.2mM) 5-氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶盐酸盐、 5.07g (22.2mM)
2 - (1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙胺和 9.3ml (66.6mM) 三乙胺在 50ml
乙醇中的混合物回流 2 小时。反应完成后,将溶剂减压蒸馏掉并将残渣用 100ml
纯化水和 100ml 氯仿提取。将有机层用 100mM 饱和 NaCl 水溶液洗涤并用 MgSO_4
10 干燥,将溶剂减压蒸馏掉。将残渣在硅胶柱上通过色谱层析(洗脱剂: 氯仿-
甲醇 = $10:1$), 得到 5.74g (产率 72.1%) 标题化合物的淡黄色液体。

$^1\text{H-NMR}(200\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$: $0.95-1.31(2\text{H},\text{m})$, $1.31-$
 $1.68(5\text{H},\text{m})$, $1.45(9\text{H},\text{s})$, $2.55-2.82(4\text{H},\text{m})$, $3.95-$
 $4.18(2\text{H},\text{m})$, $4.06(2\text{H},\text{s})$, $6.80(1\text{H},\text{d},J=7.0\text{Hz})$,
 $7.18(1\text{H},\text{dd},J=7.0, 9.2\text{Hz})$, $7.60(1\text{H},\text{d},J=9.2\text{Hz})$,
15 $7.68(1\text{H},\text{s})$, $7.75(1\text{H},\text{s})$.
 $\text{IR}(\text{Neat})$: $1686, 1425, 1165\text{ cm}^{-1}$.

参考实施例 5

2 - (1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基) 乙胺盐酸盐
i)、合成 N - 2 - (1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基) 乙基邻苯二甲酰亚胺
20 向 14.0g (50.0mM) 2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基) 乙-1-基氯,
 9.26g (50.0mM) 邻苯二甲酰亚胺钾和 7.49g (50.0mM) 碘化钠的混合物中加入
 100ml DMF, 并将混合物在 100°C 下加热 1 小时。反应完成后,将反应混合物
倾入冰水中并将混合物用 200ml 乙酸乙酯提取。将有机层用 200ml 纯化水洗涤
3 次,进一步用 200ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤并用 MgSO_4 干燥。将溶剂减压蒸馏
25 掉,得到 17.01g (产率 87.1%) 标题化合物的淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}(200\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$: $1.20-1.55(2\text{H},\text{m})$, $1.55-$
 $1.76(3\text{H},\text{m})$, $1.87-2.02(2\text{H},\text{m})$, $2.90-3.12(2\text{H},\text{m})$,
 $3.75(2\text{H},\text{t},J=7.0\text{Hz})$, $3.88-4.03(2\text{H},\text{m})$, $7.68-7.80(2\text{H},\text{m})$,
 $7.80-7.92(2\text{H},\text{m})$.
 $\text{IR}(\text{KBr})$: $1705, 1385, 1182\text{ cm}^{-1}$.

ii)、合成 2 - (1 - 三氟甲磺酰基哌啶 - 4 - 基) 乙胺盐酸盐

通过将 17.0g (43.55mM) N - 2 - (1 - 三氟甲磺酰基哌啶 - 4 - 基) 乙基邻苯二甲酰亚胺和 6.34ml (130.64mM) 一水合肼溶解在 200ml 乙醇中得到溶液, 将该溶液回流 1 小时。反应完成后, 通过过滤收集形成的邻苯二甲酰肼沉淀并将滤液减压蒸馏。将残渣加到 200ml 纯化水中并用 200ml 氯仿提取。将有机层用 200ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤并用 $MgSO_4$ 干燥, 并将溶剂减压蒸馏掉, 得到 11.1g (产率 98.7 %) 粗品 2 - (1 - 三氟甲磺酰基哌啶 - 4 - 基) 乙胺的淡黄色液体。向通过将 11.1g (42.98mM) 粗品 2 - (1 - 三氟甲磺酰基哌啶 - 4 - 基) 乙胺溶解在 100ml 乙醇中得到的溶液中加入 12N 盐酸并将该混合物搅拌。将混合物减压浓缩并通过过滤收集形成的沉淀, 并用少量乙醇和乙醚冲洗, 得到 8.7g (产率 68.1%) 标题化合物的白色粉末。

1H -NMR(200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.18-1.44(2H, m), 1.68-1.92(5H, m), 2.94-3.17(2H, m), 3.60(2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.89-4.05(2H, m).

IR(KBr): 3405, 1385, 1181 cm^{-1} .

参考实施例 6

反式 - 4 - (叔丁氧基羰基甲基) 氨基 - 1 - 环己烷甲醇

i)、合成反式 - 4 - (叔丁氧基羰基甲基) 氨基 - 1 - 环己烷甲酸

向 23.6g (150mM) 反式 - 4 - 氨基甲基 - 环己烷 - 1 - 甲酸在 150ml 水和 100ml THF 中形成的悬浮液中加入 20.8ml (150mM) 三乙胺, 然后在室温下滴加 32.7g (150mM) 碳酸二叔丁基酯。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应后, 在冷却下, 将反应物溶液用 12N 盐酸酸化至 $pH = 1$, 并用 500ml 乙酸乙酯提取。将有机层用盐水洗涤并用 $MgSO_4$ 干燥。将溶剂减压蒸馏, 得到 29.6g (产率 76.7 %) 标题化合物的白色固体。

1H -NMR(200MHz; DMSO) δ : 0.74-0.98(m, 2H), 1.09-1.47(m, 12H), 1.61-1.79(m, 2H), 1.79-1.98(m, 2H), 1.98-2.19(m, 1H), 2.76(t, 2H, $J=6.2$ Hz), 6.78(t, 1H, $J=5.4$ Hz).
IR(KBr): 3375, 1694, 1529 cm^{-1} .

ii)、合成反式 - 4 - (叔丁氧基羰基甲基) 氨基 - 1 - 环己烷甲醇

在室温下,向 200ml 1.0M 甲硼烷-THF 配合物的 THF 溶液中分次加入 25.7g (100mM) 反式-4-(叔丁氧羰基甲基)氨基-1-环己烷甲酸。加完后,将反应溶液在室温下搅拌 1 小时。反应结束后,将反应溶液倾入 500ml 冰水中。将混合物用 200ml 乙酸乙酯提取。将有机层用盐水洗涤并用 MgSO_4 干燥。将溶

5 剂减压蒸馏掉,得到 21.9g (产率 90.0%) 标题化合物的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz; DMSO-d_6) δ : 0.74-0.96 (m, 4H), 1.14-1.45 (m, 11H), 1.62-1.81 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$), 3.20 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 4.31 (t, 1H, OH, $J=6.0\text{Hz}$), 6.72 (t, 1H, $J=5.4\text{Hz}$).

1E(KBe): 3376, 1698, 1533 cm^{-1} .

10

实施例 1

1,2-二氢-1-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

i) (1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)甲磺酸酯的合成

15 将 4.31g (20.0mM) 1-叔丁氧羰基-4-羟甲基哌啶和 5.54ml (40.0mM) 三乙胺在 50ml THF 中溶解,在 0 $^{\circ}\text{C}$ 向该溶液中滴加 1.86ml (24.0mM) 甲磺酰氯。加毕,反应混合物在室温搅拌 30 分钟。反应完成后,将反应混合物倒入 50ml 冰水中并用 50ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后减压蒸掉溶剂并将残余物真空干燥得到 5.86g (产率 100 %) 标题

20 化合物,为淡黄色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.18-2.32 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.82-2.10 (1H, m), 2.61-2.82 (2H, m), 3.02 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.09-4.24 (2H, m).

ii) 1,2-二氢-1-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的合成

25

将在 50ml DMF 中含有 5.86g (20.0mM) (1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)甲磺酸酯、4.35g (20.0mM) 1,2-二氢-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮·2NaCl 及 3.58ml (24.0mM) DBU 的混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2 小时。反应完成后,将反应混合物倒入 50ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用纯化水洗涤两次,

30 然后用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸馏掉溶剂并将残

余物通过硅胶柱色谱纯化（洗脱液：乙酸乙酯-乙醇 = 10 : 1）得到 3.00g（产率 42.1 %）标题化合物，为棕色无定型物质。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.16-2.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.62-1.81 (2H, m), 2.01-2.24 (1H, m), 2.57-2.79 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 4.05-4.29 (2H, m),

5 6.86 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

实施例 2 7.88 (1H, dd, $J=8.8, 7.4\text{Hz}$), 8.37 (1H, s).

1, 2-二氢-1-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

将 8.26g (36.0mM) 2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙醇和 10.0ml (72.0mM) 三乙胺在 50ml 乙醚中溶解，在 0 °C 向该溶液中滴加 3.34ml (43.2mM) 甲磺酰氯。加毕，反应混合物在室温搅拌 30 分钟。反应完成后，将反应混合物倒入 100ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸馏掉溶剂得到固体甲磺酸酯。向在 25ml DMF 中溶解此甲磺酸酯和 10.37g (36.0mM) 1, 2-二氢-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮·2NaCl 制成的溶液中加入 6.46ml (43.2mM) DBU 并将混合物在 80 °C 加热 2 小时。反应完成后，将反应混合物倒入冰水中并用 200ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 200ml 纯化水洗涤三次，再用 200ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。减压蒸馏掉溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱纯化（洗脱液：乙酸乙酯）得到 9.10g（产率 68.2 %）标题化合物，为淡黄色固体。

20 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.34 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.42-1.63 (1H, m), 1.72-1.91 (4H, m), 2.57-2.83 (2H, m), 3.98-4.24 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=8.6, 7.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, s).

实施例 3 IR (KBr): 1704, 1685, 1624, 1431 cm^{-1} .

25 1, 2-二氢-1-[2-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

将 5.73g (25.0mM) 2-[(1-叔丁氧羰基)哌啶-4-基]乙醇和 7.0ml (50.0mM) 三乙胺在 50ml 乙醚中溶解，在 0 °C 向该溶液中滴加 2.3ml (30.0mM) 甲磺酰氯。加毕，反应混合物在室温搅拌 30 分钟。反应完成后，将反应混合物倒入 100ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用

无水硫酸镁干燥。然后减压蒸馏掉溶剂得到 6.88g 固体甲磺酸酯。向 50ml DMF 中加入 6.88g (22.38mM) 甲磺酸酯和 4.46g (24.62mM) 1,2-二氢-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮钠盐, 将此混合物在 100 °C 加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物到入冰水中并用 200ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 200ml 纯化水洗涤三次, 再用 200ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。减压蒸馏掉溶剂并用乙醚漂洗残余物得到 5.10g (产率 55.9 %) 标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.34 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.42-1.63 (1H, m), 1.72-1.91 (4H, m), 2.57-2.83 (2H, m), 3.98-4.24 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.6, 7.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, s).

10 实施例 4 IR (KBr): 1704, 1685, 1624, 1431 cm^{-1} .

1,2-二氢-1-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

将 4.87g (20.0mM) 1-叔丁氧羰基-4-(3-羟基丙-1-基)哌啶和 5.54ml (40.0mM) 三乙胺在 50ml THF 中溶解, 在 0 °C 向该溶液中滴加 1.86ml (24.0mM) 甲磺酰氯。加毕, 反应混合物在室温搅拌 30 分钟。反应完成后, 将反应混合物到入 50ml 冰水中并用 50ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后减压蒸馏掉溶剂并真空干燥得到 6.42g 黄色液体。向 50ml DMF 中加入上面制得的 6.42g (20.0mM) 3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)丙-1-基甲磺酸酯和 4.35g (20.0mM) 1,2-二氢-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮·NaCl 及 3.58ml (24.0mM) DBU, 将此混合物在 80 °C 加热 2 小时。反应完成后, 将反应混合物到入 50ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 50ml 纯化水洗涤两次, 再用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸钠干燥。减压蒸馏掉溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10: 1) 纯化得到 3.82g (产率 49.7 %) 标题化合物, 为棕色固体。

25 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.32-1.53 (2H, m), 1.57-1.72 (2H, m), 1.79-1.98 (3H, m), 2.56-2.75 (2H, m), 3.98-4.17 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.6, 7.2\text{Hz}$), 8.36 (1H, s).

实施例 5

4,5-二氢-4-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮

30 将 5.78g (24.22mM) 3-乙氧羰基-5-氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶、

7. 78g (36.33mM) 1-叔丁氧羰基-4-氨基甲基哌啶和 6.75ml (48.44mM) 三乙胺在 100ml 乙醇中溶解并将制得的溶液在氩气氛下回流 3 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并用 100ml 氯仿萃取残余物。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 减压蒸馏掉溶剂。残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 氯仿-甲醇

5 = 20: 1) 纯化得到 6.50g (产率 72.4%) 标题化合物, 为黄色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.56 (2H, m), 1.43 (9H, s),
1.79-1.95 (2H, m), 1.96-2.15 (1H, m), 2.58-2.82 (2H, m),
3.53-3.71 (2H, m), 4.00-4.22 (2H, m), 5.01 (2H, s),
6.72 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=9.2, 6.7\text{Hz}$),

实施例 6 7.54 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.18 (1H, s).

10 4,5-二氢-4-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂
茚-3-酮

在 50ml 乙腈中悬浮 6.73g (20.0mM) 3-乙氧羰基-5-氯甲基咪唑并[1,2-a]
吡啶硫酸盐, 然后室温搅拌的同时加入 5.97ml (40.0ml) DBU。向所得溶液中加入
15 4.57g (20.0mM) 2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1-乙胺和 5.54ml (40.0mM) 三乙
胺及 3.00g (20.0mM) 碘化钠, 将此混合物在室温搅拌 16 小时。反应完成后, 减
压蒸馏掉溶剂并用 100ml 2-丁酮萃取残余物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶
液洗涤并用硫酸镁干燥, 减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液:
乙酸乙酯: 乙醇 = 5: 1) 纯化得到 2.88g (产率 37.5%) 标题化合物, 为黄
色油状物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.04-1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s),
1.52-1.78 (3H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.58-2.82 (2H, m),
3.54-3.72 (2H, m), 3.98-4.20 (2H, m), 5.00 (2H, s),
6.74 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=9.2, 6.6\text{Hz}$),

实施例 7 7.53 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.17 (1H, s).

25 4,5-二氢-4-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)丙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂
茚-3-酮

将 3.59g (10.66mM) 3-乙氧羰基-5-氯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶硫酸盐、
3.10g (12.79mM) 3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1-丙胺和 5.94ml (42.64mM) 三乙
胺在 30ml 乙醇中溶解并将制成的溶液回流 5 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉
溶剂并用 100ml 氯仿萃取残余物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用
30 硫酸镁干燥, 减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 氯仿:

甲醇 = 50: 1) 纯化得到 2.55g (产率 62.1%) 标题化合物, 为黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.97-1.24 (2H, m), 1.25-1.39 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.57-1.81 (4H, m), 2.52-2.78 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.96-4.18 (2H, m), 5.01 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=9.2, 7.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.18 (1H, s).
IR (Neat): 1678, 1533, 1161 cm^{-1} .

实施例 8

10 1, 2-二氢-1-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

i) 1, 2-二氢-1-(哌啶-4-基甲基)-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐的合成

向 3.00g (8.42mM) 1, 2-二氢-1-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮的 50ml 乙醇溶液中加入 10ml (122mM) 12N 盐酸并混合物在室温搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物减压浓缩并过滤收集得到的沉淀。用小量乙醇和乙醚漂洗此沉淀得到 2.30g (产率 83.0 %) 标题化合物, 为棕色固体。

20 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42-1.67 (2H, m), 1.76-1.95 (2H, m), 2.05-2.29 (1H, m), 2.66-2.93 (2H, m), 3.14-3.34 (2H, m), 4.04 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.8, 7.6\text{Hz}$), 8.92 (1H, s).

25 ii) 1, 2-二氢-1-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

在 20ml 乙腈中悬浮 988mg (3.0mM) 1, 2-二氢-1-(哌啶-4-基甲基)-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐, 然后室温加入 0.9ml (6.0mM) DBU 并彻底混合。向所得溶液中加入 0.83ml (6.0mM) 三乙胺, 然后加入 1.29g (3.6mM) N-苯基三氟甲磺酰亚氨, 此混合物室温搅拌 16 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶

30

剂并用 100ml 乙酸乙酯萃取残余物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10: 1) 纯化得到 890mg (产率 76.4 %) 标题化合物, 为淡黄色晶体。

5

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.64 (2H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.08-2.35 (1H, m), 2.92-3.13 (2H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.01 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.6, 6.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, s).
IR (KBr): 1698, 1507, 1383, 1227 cm^{-1} .

10

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3$ 元素分析:

理论值:	C, 46.39	H, 3.89	N, 14.43
实测值:	C, 46.37	H, 3.66	N, 14.19

实施例 9

1, 2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基) 乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd] 茛-2-酮盐酸盐

15 i) 1, 2-二氢-1-[2-(哌啶-4-基) 乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd] 茛-2-酮二盐酸盐的合成

向 5.30g (14.13mM) 1, 2-二氢-1-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd] 茛-2-酮的 50ml 乙醇溶液中加入 5.88ml (71.53mM) 12N 盐酸并将混合物在室温搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物减压浓缩并过滤收集得到的沉淀, 用小量乙醇和乙醚漂洗此沉淀得到 3.51g (产率 71.5 %) 标题化合物, 为白色晶体。

20 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32-1.68 (3H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.64-2.93 (2H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=8.6, 7.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, m), 8.82-9.22 (2H, br s, NH_2).
IR (KBr): 1714, 1645, 1549 cm^{-1} .

ii) 1,2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的合成

在 30ml 乙腈中悬浮 1.72g (5.0mM) 1,2-二氢-1-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐, 然后室温加入 1.5ml (10.0mM) DBU 和 1.4ml (10.0mM) 三乙胺。然后加入 8.93g (25.0mM) N-苯基三氟甲磺酰亚氨, 将此混合物室温搅拌 16 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并用 100ml 氯仿萃取残余物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10:1) 纯化得到 1.54g (产率 76.3%) 标题化合物, 为白色固体。用 10ml 乙醇重结晶该固体 (1.54g) 得 1.23g (回收率 80.0%) 棱晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.67 (3H, m), 1.78-2.06 (4H, m), 2.92-3.13 (2H, m), 3.88-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.6, 7.0\text{Hz}$), 8.37 (1H, s).
IR (KBr): 1689, 1624, 1504 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3$ 元素分析:

理论值:	C, 47.76	H, 4.26	N, 13.92
实测值:	C, 47.57	H, 4.23	N, 13.96

iii) 1,2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮盐酸盐的合成

向 402mg (1.0mM) 1,2-二氢-1-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的 10ml 2-丙醇溶液中加入 0.16ml (2.0mM) 12N 盐酸并将混合物搅拌并减压浓缩。过滤收集得到的沉淀, 用小量乙醇和乙醚漂洗此沉淀得到 378mg (产率 86.2%) 标题化合物, 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12-1.38 (2H, m), 1.48-1.79 (1H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.98-3.23 (2H, m), 3.69-3.88 (2H, m), 4.06-4.22 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=8.6, 7.6\text{Hz}$), 8.90 (2H, s).

实施例 10

1,2-二氢-1-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

i) 1,2-二氢-1-[3-(哌啶-4-基甲基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮
5 二盐酸盐的合成

向 3.82g (9.94mM) 1,2-二氢-1-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的 50ml 乙醇溶液中加入 10ml (122mM) 12N 盐酸并将混合物在室温搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物减压浓缩并过滤收集得到的沉淀, 用小量乙醇和乙醚漂洗此沉淀得到 2.99g (产率 84.5 %) 标题化合物, 为棕色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.18-1.44 (4H, m), 1.44-1.66 (1H, m), 1.66-1.91 (4H, m), 2.67-2.92 (2H, m), 3.09-3.29 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=8.8, 7.8\text{Hz}$), 9.00 (1H, s), 8.87-9.26 (2H, m).

ii) 1,2-二氢-1-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的合成

在 20ml 乙腈中悬浮 1072mg (3.0mM) 1,2-二氢-1-[3-(哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐, 然后室温加入 0.9ml (6.0mM) DBU 并彻底混合。向所得溶液中加入 0.83ml (6.0mM) 三乙胺。然后加入 1.29g (3.6mM) N-苯基三氟甲磺酰亚氨, 此混合物室温搅拌 16 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并用 100ml 乙酸乙酯萃取残余物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱
25 色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10: 1) 纯化得到 870mg (产率 69.7 %) 标题化合物, 为淡棕色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.25-1.64 (5H, m), 1.64-2.02 (4H, m), 2.90-3.11 (2H, m), 3.84-4.02 (2H, m), 4.09 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=8.8, 7.0\text{Hz}$), 8.36 (1H, s).
30 IR(KBr): 1701, 1507, 1383, 1228 cm^{-1} .

C₁₈H₁₉N₄O₃SF₃ 元素分析:

理论值: C, 49.03 H, 4.60 N, 13.45

实测值: C, 49.12 H, 4.49 N, 13.43

实施例 11

4,5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茈-3-酮盐酸盐

i) 4,5-二氢-4-(哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茈-3-酮二盐酸盐的合成
向 3.71g (10.0mM) 4,5-二氢-4-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茈-3-酮的 50ml 乙醇溶液中室温加入 4.11ml 12N 盐酸。将此混合物室温搅拌 1 小时并过滤收集得到的沉淀。用小量乙醚漂洗沉淀并真空干燥
10 得到 3.24g (产率 94.2%) 标题化合物, 为白色粉末。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.24-1.42 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 1.94-2.20 (1H, m), 2.64-2.90 (2H, m), 3.11-3.30 (2H, m), 3.46 (2H, d, J=7.2Hz), 5.25 (2H, s), 7.42 (1H, d, J=7.0Hz), 7.88 (1H, d, J=8.7Hz),
15 8.01 (1H, dd, J=8.7, 7.0Hz), 8.65 (1H, s), 8.95-9.33 (2H, m).

ii) 4,5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茈-3-酮的合成

在 20ml THF 中悬浮 2.06g (6.0mM) 4,5-二氢-4-(哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茈-3-酮二盐酸盐并在 0 °C 顺序加入 3.35ml (24.0mM) 三乙胺及
20 1.51ml (9.0mM) 三氟甲磺酸酐。将此混合物室温搅拌 1 小时, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物用 100ml 氯仿萃取, 有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。然后减压蒸馏掉溶剂, 将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10: 1) 纯化得到 1.71g (产率 71.0 %) 标题化合物, 为淡
25 黄色无定形物质。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.32-1.58 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 1.96-2.17 (1H, m), 2.93-3.17 (2H, m), 3.51 (2H, d, J=7.4Hz), 3.88-4.07 (2H, m), 5.03 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=7.0Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.8, 7.0Hz),

7.56(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, S).
iii) 4,5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮盐酸盐的合成

5 将 580mg (1.44mM) 4,5-二氢-4-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮溶解于 10ml 乙醇中制成溶液, 向该溶液中加入 0.24ml (2.88mM) 12N 盐酸并搅拌。减压浓缩所得的溶液并过滤收集沉淀。用小量乙醚漂洗此沉淀并真空干燥得到 480mg (80.0%) 标题化合物, 为白色固体。

10 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24-1.41(2H, m), 1.75-1.94(2H, m), 1.96-2.22(2H, m), 3.04-3.26(2H, m), 3.48(2H, d, J=7.4Hz), 3.73-3.91(2H, m), 5.25(2H, s), 7.38(1H, d, J=7.0Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 7.95(1H, dd, J=8.6, 7.0Hz), 8.59(1H, s).

15 实施例 12

4,5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮

i) 4,5-二氢-4-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮二盐酸盐的合成

20 向 2.88g (7.49mM) 4,5-二氢-4-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮的 30ml 乙醇溶液中加入 6.25ml (74.9mM) 12N 盐酸并将此混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压浓缩反应混合物并过滤收集得到的沉淀。用小量乙醇和乙醚漂洗沉淀得到 2.13g (产率 79.8%) 标题化合物, 为淡黄色晶体。

25

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.29-1.76(5H, m), 1.78-1.98(2H, m), 2.64-2.91(2H, m), 3.12-3.31(2H, m), 3.47-3.66(2H, m), 5.27(2H, s), 7.43(1H, d, J=7.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, dd, J=8.8, 7.0Hz), 8.64(1H, s), 8.93-9.31(2H, m).

30

ii) 4,5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮的合成

在 15ml 乙腈中悬浮 713mg (2.0mM) 4,5-二氢-4-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮盐酸盐, 随后室温加入 0.6ml (4.0mM) DBU 并搅拌。在 0℃ 向所得溶液中加入 0.83ml (6.0mM) 三乙胺及 0.37ml (2.2mM) 三氟甲磺酸酐, 将此混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并将残余物用 50ml 2-丁酮萃取。有机层用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 9:1)纯化得到 434mg (产率 35.0%) 标题化合物, 为淡黄色无定形物质。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.26-1.48 (2H, m), 1.48-1.75 (3H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.84-3.02 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.88-4.04 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=9.2, 6.2\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.14 (1H, s).
IR (KBr): 1732, 1709, 1633, 1227 cm^{-1} .

实施例 13

4,5-二氢-4-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮盐酸盐

i) 4,5-二氢-4-[3-(哌啶-4-基)丙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮二盐酸盐的合成

向 2.12g (5.51mM) 4,5-二氢-4-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)丙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮的 30ml 乙醇溶液中加入 1.40ml 12N 盐酸并将此混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂。向残余物中加入 5ml 乙醇和 5ml 乙醚并过滤收集得到的沉淀。用小量乙醇和乙醚漂洗沉淀得到 1.87g (产率 91.2%) 标题化合物, 为淡黄色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17-1.51 (4H, m), 1.51-1.72 (3H, m), 1.71-1.89 (2H, m), 2.67-2.94 (2H, m), 3.09-3.31 (2H, m), 3.36-3.61 (2H, m), 5.29 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$),

8.02(1H,d,J=7.4Hz), 8.67(1H,s), 8.82-9.28(2H,m,NH).

IR(KBr): 1653, 1599, 1443 cm^{-1} .

5 ii) 4,5-二氢-4-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂
5 茚-3-酮的合成

在 20ml 乙腈中悬浮 1.37g (3.69mM) 4,5-二氢-4-[3-(哌啶-4-基)丙-1-
基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮盐酸盐, 随后室温加入 1.1ml (7.38mM) DBU 并
搅拌。向所得溶液中加入 1.0ml (7.38mM) 三乙胺及和 6.59g (18.45mM) N-苯基三
10 氟甲磺酰亚胺, 将此混合物室温搅拌 16 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并
将残余物用 100ml 氯仿萃取。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸
镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液: 氯仿-甲
醇 = 50: 1) 纯化得到 1.08g (产率 68.3%) 标题化合物, 为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.16-1.61(4H,m), 1.61-

1.91(5H,m), 2.92-3.11(2H,m), 3.58(2H,t,J=7.6Hz), 3.87-

4.03(2H,m), 5.01(2H,s), 6.75(1H,d,J=7.0Hz),

15 7.36(1H,dd,J=9.0, 7.0Hz), 7.54(1H,d,J=9.0Hz),

8.18(1H,s).

IR(KBr): 1647, 1543, 1387, 1182 cm^{-1} .

20 iii) 4,5-二氢-4-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮
杂茚-3-酮盐酸盐的合成

将 300mg (0.70mM) 4,5-二氢-4-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-
基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮溶解于 10ml 乙醇中制成溶液, 室温下向该溶液
中加入 0.12ml (1.4mM) 12N 盐酸。搅拌后, 减压蒸馏掉溶剂并向残余物中加入
10ml 2-丙醇。过滤收集得到的沉淀并用小量乙醚漂洗此沉淀得到 265mg (产
25 率 81.1%) 标题化合物, 为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.07-1.41(4H,m), 1.43-

1.74(3H,m), 1.74-1.89(2H,m), 3.04-3.25(2H,m), 3.40-

3.91(4H,m), 5.25(2H,s), 7.40(1H,d,J=7.2Hz),

7.83(1H,d,J=9.0Hz), 7.96(1H,dd,J=9.0, 7.2Hz),

8.60(1H,s).

30 IR(KBr): 1666, 1552, 1375, 1184 cm^{-1} .

m.p. 172-174°C

C₁₈H₂₂N₄O₃SClF₃ · H₂O 元素分析:

理论值: C, 44.58 H, 4.99 N, 11.55

实测值: C, 44.31 H, 4.56 N, 11.17

5

实施例 14

4,5-二氢-4-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮
盐酸盐

10 i) 4,5-二氢-4-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮的
合成

在 20ml 乙腈中悬浮 687mg (2.0mM) 4,5-二氢-4-(哌啶-4-基甲基)-3H-
1,4,8b-三氮杂茚-3-酮二盐酸盐, 然后顺序加入 2.23ml (16.0mM) 三乙胺和
1.41ml (10.0mM) 三氟乙酸酐。将此混合物室温搅拌 1 小时并减压蒸馏掉溶剂。
15 残余物用 50ml 氯仿萃取, 有机层用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干
燥。然后减压蒸馏掉溶剂, 将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙
醇 = 10: 1) 纯化得到 540mg (产率 73.7 %) 标题化合物, 为淡黄色无定型
物质。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.13-1.40 (2H, m), 1.82-
2.00 (2H, m), 2.05-2.26 (2H, m), 2.66-2.85 (1H, m), 3.02-
20 3.24 (1H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.00-
4.11 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00 (1H, s),
6.75 (1H, d, J=6.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.8, 6.8Hz),
7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20 (1H, s)。

25 ii) 4,5-二氢-4-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮盐
酸盐的合成

将 540mg (1.47mM) 4,5-二氢-4-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-
1,4,8b-三氮杂茚-3-酮溶解于 10ml 乙醇中制成溶液, 向该溶液中加入

0.24ml (2.94mM) 12N 盐酸并搅拌。减压浓缩所得的溶液并过滤收集沉淀。用小量乙醚漂洗此沉淀并真空干燥得到 330mg (55.7%) 标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26-1.42 (2H, m), 1.72-1.91 (2H, m), 1.93-2.20 (1H, m), 3.03-3.26 (2H, m), 3.46 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73-3.88 (2H, m), 5.22 (2H, s), 7.38 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=8.8, 6.8\text{Hz}$), 8.61 (1H, s).

实施例 15

4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基) 乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮

在 15ml 乙腈中悬浮 713mg (2.0mM) 4, 5-二氢-4-[2-(哌啶-4-基) 乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮盐酸盐, 随后室温加入 0.6ml (4.0mM) DBU 并搅拌。在 0 °C 向所得溶液中加入 0.83ml (6.0mM) 三乙胺及 0.31ml (2.2mM) 三氟乙酸酐, 将此混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并将残余物用 50ml 2-丁酮萃取。有机层用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 9: 1) 纯化得到 455mg (产率 59.8 %) 标题化合物, 为淡黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.13-1.41 (2H, m), 1.56-1.71 (3H, m), 1.85-2.07 (2H, m), 2.66-2.85 (1H, m), 3.01-3.22 (1H, m), 3.65 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.93-4.12 (1H, m), 4.46-4.62 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.0, 9.2\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.19 (1H, s).

IR (KBr): 1683, 1657, 1180, 1146 cm^{-1} .

实施例 16

4, 5-二氢-4-(1-五氟丙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮盐酸盐

i) 4, 5-二氢-4-(1-五氟丙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-3-酮的

合成

在 10ml 乙腈中悬浮 687mg (2.0mM) 4,5-二氢-4-(哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮二盐酸盐, 随后顺序加入 2.23ml (16.0mM) 三乙胺及和 1.97g (10.0mM) 五氟丙酸酐。将此混合物室温搅拌 1 小时, 然后减压蒸馏掉溶
5 剂。将残余物用 50ml 氯仿萃取, 有机层用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10: 1) 纯化得到 526mg (产率 63.2%) 标题化合物, 为淡黄色无定型物质。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.22-1.53 (2H, m), 1.80-
10 1.97 (2H, m), 2.05-2.27 (1H, m), 2.71-2.89 (1H, m), 3.06-
3.23 (1H, m), 3.31-3.46 (1H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 4.05-
4.23 (1H, m), 4.46-4.62 (1H, m), 5.04 (2H, s),
6.77 (1H, d, J=6.8Hz), 7.36 (1H, dd, J=9.2, 6.8Hz),
7.57 (1H, d, J=9.2Hz), 8.20 (1H, s).

15

ii) 4,5-二氢-4-(1-五氟丙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-1,4,8b-三氮杂茚-3-酮盐
酸盐的合成

将 526mg (1.26mM) 4,5-二氢-4-(1-五氟丙酰基哌啶-4-基甲基)-3H-
1,4,8b-三氮杂茚-3-酮溶解于 10ml 乙醇中制成溶液, 向该溶液中加入
20 0.20ml (2.52mM) 12N 盐酸并搅拌。减压浓缩所得溶液并过滤收集得到的沉淀。
用小量乙醚漂洗此沉淀并真空干燥得到 430mg (产率 75.4%) 标题化合物, 为
白色固体。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.23-1.40 (2H, m), 1.73-
1.93 (2H, m), 1.95-2.22 (1H, m), 3.02-3.25 (2H, m),
25 3.46 (2H, d, J=7.2Hz), 3.72-3.89 (2H, m), 5.24 (2H, s),
7.36 (1H, d, J=7.0Hz), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz),
7.96 (1H, dd, J=8.8, 7.0Hz), 8.60 (1H, s).

实施例 17

30 4,5-二氢-4-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂

茈

将 4.85g (13.5mM) 5-[N-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙-1-基]氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶溶解于 20ml 乙酸中制成溶液, 向此溶液中加入 20.27ml (270.6mM) 37%甲醛溶液, 将反应混合物在 60 °C加热 30 分钟。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂和过量的甲醛溶液, 并将残余物溶解在 100ml 纯化水中。冰浴的同时向溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液直到 pH 为 10 并用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(洗脱液: 氯仿: 甲醇 = 10 : 1)纯化得到 4.00g (产率 79.8%) 标题化合物, 为淡黄色液体。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.99-1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.47-1.74 (5H, m), 2.46-2.78 (4H, m), 3.96 (2H, s), 3.98-4.10 (2H, m), 4.12 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=7.0Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 7.39 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz).
IR (Neat): 1687, 1460, 1169 cm⁻¹.

15

实施例 18

4,5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茈二盐酸盐

i) 4,5-二氢-4-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茈三盐酸盐的合成

向 3.85g (10.4mM) 4,5-二氢-4-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茈的 50ml 乙醇溶液中加入 17.1ml (207.8mM) 12N 盐酸并将此混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压浓缩反应混合物并过滤收集得到的结晶。用小量乙醇和乙醚漂洗结晶得到 3.63g (产率 92.1%) 标题化合物, 为白色晶体。

(yield 92.1%) of the title compound as white crystal.
¹H-NMR (200MHz, D₂O) δ: 1.28-1.55 (2H, m), 1.55-1.76 (3H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 2.87-3.07 (2H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 4.30 (4H, s), 7.29 (1H, d, J=7.6Hz), 7.73 (1H, s), 7.79-7.93 (2H, m).
IR (KBR): 1637, 1512, 1443 cm⁻¹.

30

ii) 4,5-二氢-4-[2-(三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚的合成

在 20ml 乙腈中悬浮 1.52g (4.0mM) 4,5-二氢-4-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚三盐酸盐, 随后室温加入 1.8ml (12.0mM) DBU 和 1.2ml (8.0mM) 三乙胺并搅拌制得均一的溶液。向此溶液中加入 2.86ml (8.0mM) N-苯基三氟甲磺酰亚氨, 并将此反应混合物室温搅拌 16 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并向残余物中加入 100ml 纯化水, 进一步用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后 10 减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 氯仿-甲醇 = 10: 1) 纯化得到 1.40g (产率 86.8 %) 标题化合物, 为棕色液体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.47 (2H, m), 1.47-1.72 (3H, m), 1.72-1.97 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.89-3.13 (2H, m), 3.84-4.92 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.12 (2H, s), 15 6.53 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=9.2, 6.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$).
IR (Neat): 1387, 1227, 1186 cm^{-1} .

iii) 4,5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚二盐酸盐的合成

向 1.35g (3.35mM) 4,5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茚的 10ml 乙醇溶液中加入 0.83ml (10.1mM) 12N 盐酸并搅拌此混合物。减压浓缩反应溶液并过滤收集得到的结晶。用小量乙醇和乙醚漂洗结晶得到 1.24g (产率 77.9%) 标题化合物, 为白色晶体。

25 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) δ : 1.23-1.52 (2H, m), 1.56-2.03 (5H, m), 3.08-3.41 (4H, m), 3.82-4.02 (2H, m), 4.78 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.76 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.88-8.12 (3H, m).
IR (KBR): 1660, 1375, 1172 cm^{-1} .
m.p. 173-175°C

30

C₁₇H₂₃N₄O₂SCl₂F₃ · 0.5H₂O 元素分析:

理论值: C, 42.16 H, 4.99 N, 11.57

实测值: C, 42.39 H, 4.80 N, 11.85

实施例 19

4, 5-二氢-4-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基) 乙-1-基]-3H-1, 4, 8b-三氮杂茚-5-酮

在 20ml 乙腈中加入 389mg (1.0mM) 5-乙氧羰基-3-三甲基铵甲基咪唑并[1, 2-a]吡啶碘化物、 295mg (1.0mM) 2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基) 乙胺盐酸盐、 0.15ml (1.0mM) DBU 和 0.28ml (2.0mM) 三乙胺并将此混合物回流 5 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并向残余物中加入 100ml 纯化水, 进一步用 100ml 氯仿萃取。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 氯仿-甲醇 = 10: 1) 纯化并用乙醇重结晶得到 2.84mg (产率 68.1 %) 标题化合物, 为淡黄色晶体。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.17-1.33 (2H, m), 1.48-1.78 (3H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 3.04-3.24 (2H, m), 3.50-3.62 (2H, t, J=7.0Hz), 3.70-3.88 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 7.0Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=7.0, 1.0Hz), 7.62 (1H, dd, J=9.0, 1.0Hz).
IR (KBR): 1670, 1631, 1383, 1180 cm⁻¹.
m.p. 152-153°C

C₁₇H₁₉N₄O₃SF₃ · H₂O 元素分析:

理论值: C, 48.00 H, 4.74 N, 13.17

实测值: C, 48.08 H, 4.47 N, 13.25

实施例 20

1, 2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 丙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

将 4.87g (20.0mM) 3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1-丙醇和 5.54ml (40.0mM)

三乙胺在 100ml 乙醇中溶解，在 0 °C 向该溶液中滴加 1.86ml (24.0mM) 甲磺酰氯。加毕，反应混合物在室温搅拌 30 分钟并将其倒入 200ml 冰水中。用 100ml 乙酸乙酯萃取此反应混合物，有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。然后减压蒸馏掉溶剂得到 6.66g (产率 100 %) [3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 丙-1-基] 甲磺酸酯，为棕色油状物。再将在 50ml DMF 中溶解 3.46g (20.0mM) 1,2-二氢-3-甲基-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮、6.66g (20.0mM) [3-(1-叔丁氧羰基哌啶-1-基) 甲磺酸酯及 3.58ml (24.0mM) DBU 制得的溶液在 80 °C 加热 5 小时。反应完成后，将反应混合物倒入 100ml 冰水中并用 200ml 乙酸乙酯萃取。有机层用 200ml 纯化水洗涤三次，然后用 200ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。减压蒸馏掉溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱纯化（洗脱液：乙酸乙酯）得到 7.0g（产率 87.8 %）标题化合物，为棕色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.93-1.42 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.57-1.73 (2H, m), 1.75-2.01 (2H, m), 2.56-2.77 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.6, 7.6\text{Hz}$).
IR (KBr): 1700, 1680, 1623, 1436 cm^{-1} .

实施例 21

1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基) 丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

i) 1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(哌啶-4-基) 丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐的合成

向 7.0g (17.6mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的 50ml 乙醇溶液中加入 40ml (48.7mM) 12N 盐酸并将混合物在室温搅拌 1 小时。反应完成后，将反应混合物减压浓缩并过滤收集得到的结晶，用小量乙醇和乙醚漂洗此结晶得到 4.53g (产率 69.3 %) 标题化合物，为棕色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.18-1.42 (4H, m), 1.44-1.66 (1H, m), 1.66-1.90 (4H, m), 2.64-2.92 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.08-3.28 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 8.85-9.26 (2H, m, NH). IR(KBR): 1712, 1643, 1555 cm^{-1} .

ii) 1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮的合成

在 20ml 乙腈中悬浮 743mg (2.0mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐, 然后加入 0.6ml (4.0mM) DBU 和 0.83ml (6.0mM) 三乙胺, 搅拌制得均一溶液。向此溶液中加入 0.34ml (2.4mM) 三氟乙酸酐, 此混合物在 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倾入 100ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取此混合物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10 : 1) 纯化并用乙酸乙酯重结晶得到 559mg (产率 70.9 %) 标题化合物, 为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.50 (4H, m), 1.50-1.70 (1H, m), 1.75-2.00 (4H, m), 2.62-2.85 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.00-3.20 (1H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.42-4.60 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$). IR(KBR): 1697, 1263, 1198 cm^{-1} . m.p. 136.5-137.5 $^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$ 元素分析:

理论值:	C, 57.86	H, 5.37	N, 14.21
实测值:	C, 57.84	H, 5.28	N, 14.32

实施例 22

1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-五氟丙酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

在 20ml 乙腈中悬浮 743mg (2.0mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐, 然后加入 0.6ml (4.0mM) DBU 和 0.83ml (6.0mM) 三乙胺, 搅拌制得均一溶液。0 °C 下向此溶液中加入 0.47ml (2.4mM) 五氟丙酸酐并在 0 °C 搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入 100ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取此混合物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10 : 1) 纯化得到淡黄色油状物。将此油状物加入乙醚中并过滤收集制得的结晶并用少量己烷洗涤得到 480mg (产率 54.0 %) 标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.50 (4H, m), 1.50-1.75 (1H, m), 1.75-2.00 (4H, m), 2.60-2.90 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.00-3.17 (1H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.00-4.20 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$).
IR (KBR): 1695, 1626, 1234 cm^{-1} .
m.p. 78.0-79.0 °C

20

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

理论值:	C, 52.98	H, 4.89	N, 12.36
实测值:	C, 52.70	H, 4.47	N, 12.26

实施例 23

1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

在 10ml 二氯甲烷中悬浮 371ml (1.0mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[3-(哌啶-4-基)丙-1-基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐, 然后在 0 °C 加入

0.69ml (5.0mM) 三乙胺并向该溶液中加入 0.20ml (1.2mM) 三氟甲磺酸酐, 并在 0 °C 搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂并将残余物倒入 100ml 冰水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取此混合物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯) 纯化得到 168mg (产率 39.0%) 标题化合物, 为淡黄色油状物。将此油状物加入乙醚中并过滤收集制得的结晶并用少量乙醚洗涤得到 117mg (产率 27.2 %) 标题化合物, 为棕色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.70 (5H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=7.6, 8.6\text{Hz}$).
 IR (KBR): 1699, 1383, 1192 cm^{-1} .
 m.p. 127-128°C

15 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{S} \cdot \text{F}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

理论值:	C, 49.81	H, 4.97	N, 12.91
实测值:	C, 49.70	H, 4.97	N, 12.84

实施例 24

3-甲基-2-[2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基] 硫代-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd] 茛

20 将 9.13g (29.7mM) 2-(叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基甲磺酸酯在 150ml 乙腈中溶解成溶液, 向此溶液中加入 8.99g (60.0mM) 碘化钠并将此溶液回流 1 小时。反应完成后, 过滤收集形成的甲磺酸钠结晶并将滤液减压浓缩。将残余物加到 100ml 纯化水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂得到 8.94g (产率 88.7 %) 2-(叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基碘化物, 为棕色油状物。向在 60ml DMF 中溶解 5.00g (26.4mM) 1, 2-二氢-3-甲基-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd] 茛-2-硫酮和 8.94g (26.4mM) 2-(叔丁氧羰基哌啶-4-基) 乙-1-基碘化物制成的溶液中加入 7.32ml (52.9mM) 乙胺, 在 80 °C 搅拌 20 分钟。反应完成后, 将反应混合物到入

100ml 冰水中并用 200ml 乙酸乙酯萃取此混合物。有机层用 200ml 纯水洗涤 3 次再用 200ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。减压蒸馏掉溶剂得到 10.57g (产率 100 %) 标题化合物, 为棕色液体。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.33 (2H, m), 1.46 (9H, s),
1.60-1.93 (5H, m), 2.62-2.83 (2H, m), 2.91 (3H, s),
3.56 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.00-4.22 (2H, m),
7.67 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$),
7.95 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

10 实施例 25

3-甲基-2-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]硫代-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚

i) 3-甲基-2-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]硫代-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚二盐酸盐的合成

- 15 将 10.57g (26.4mM) 3-甲基-2-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]硫代-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚在 100ml 2-丙醇中溶解成溶液, 向此溶液中加入 12.5ml (150mM) 12N 盐酸, 并室温搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应混合物减压浓缩并过滤收集形成的沉淀。用少量 2-丙醇和乙醚洗涤此沉淀得到 8.14g (产率 82.5%) 标题化合物, 为棕色固体。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34-2.02 (5H, m), 1.68-
2.02 (5H, m), 2.72-3.00 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.14-
3.32 (2H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),
8.02 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.23 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.44-
9.30 (2H, m, NH).

25

ii) 3-甲基-2-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]硫代-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚的合成

- 在 20ml 乙腈中悬浮 1.12g (3.0mM) 3-甲基-2-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]硫代-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚二盐酸盐, 然后加入 0.9ml (6.0mM) DBU 和
30 0.83ml (6.0mM) 三乙胺, 搅拌制得均一溶液。室温向此溶液中加入

2. 14g (6.0mM) N - 苯基三氟甲磺酰基亚氨并在室温搅拌 16 小时。反应完成后，减压蒸馏掉溶剂并将残余物加到 100ml 纯水中并用 100ml 乙酸乙酯萃取此混合物。有机层用 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥，然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱（洗脱液：乙酸乙酯 - 己烷 = 2 : 1）纯化并
5 将结晶用乙酸乙酯重结晶得到 890mg（产率 68.6 %）标题化合物，为白色晶体。¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ: 1.29-1.50(2H, m), 1.66-1.85(1H, m), 1.90-1.97(4H, m), 2.91(3H, s), 3.06(2H, m), 3.57(2H, t, J=7.3Hz), 3.99(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.0Hz), 7.74(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, t, J=8.0Hz).
10 IR(KBR): 1491, 1393, 1184 cm⁻¹.
m.p. 125.0-126.0°C

C₁₇H₁₉N₄O₂S₂F₃ 元素分析:

理论值:	C, 47.21	H, 4.43	N, 12.95
实测值:	C, 47.21	H, 4.31	N, 13.00

15

实施例 26

1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(1-三氟乙酰基哌啶-4-基)-乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

向 2. 14g (6.0mM) 1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐和 1. 8ml (12.0mM) DBU 的 10ml 乙腈溶液中
20 在 0 °C 滴加 1. 7ml (12.0mM) 三乙胺和 0. 85ml (6.0mM) 三氟乙酸酐。加毕，将此反应混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后，减压蒸馏掉溶剂。所得残余物用 100ml 乙酸乙酯萃取，有机层用 100ml 盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥，然后减压蒸馏掉溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱（洗脱液：乙酸乙酯 - 乙醇 =
25 10 : 1）纯化得到 1. 88g（产率 82.3 %）标题化合物，为白色固体。用乙醇重结晶此固体得到分析纯的白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.41 (2H, m), 1.54-2.07 (5H, m), 2.65-2.82 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.01-3.19 (1H, m), 3.93-4.07 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.47-4.62 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$).
IR (KBr): 1691, 1685, 1454, 1149 cm^{-1} .
m.p. 203-204°C

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3$ 元素分析:

理论值:	C, 56.84	H, 5.03	N, 14.73
实测值:	C, 56.88	H, 5.10	N, 14.88

10

实施例 27

1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(1-五氟丙酰基哌啶-4-基)-乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

向 2.14g (6.0mM) 1, 2-二氢-3-甲基-1-[2-(哌啶-4-基)乙-1-基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐和 1.8ml (12.0mM) DBU 的 10ml 乙腈溶液中在 0 °C 滴加 1.7ml (12.0mM) 三乙胺和 1.18ml (6.0mM) 五氟丙酸酐。加毕, 将此反应混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂。所得残余物用 100ml 乙酸乙酯萃取, 有机层用 100ml 盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯-乙醇 = 10:1) 纯化得到 2.21g (产率 85.6 %) 标题化合物, 为白色固体。用乙醇重结晶此固体得到分析纯的白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.17-1.42 (2H, m), 1.54-2.06 (5H, m), 2.62-2.81 (1H, m), 2.84 (2H, s), 3.01-3.20 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.08-4.23 (1H, m), 4.48-4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 7.4\text{Hz}$).
IR (KBr): 1689, 1450, 1209 cm^{-1} .
m.p. 146-147°C

C₁₉H₁₉N₄O₂F₃ 元素分析:

理论值: C, 53.03 H, 4.45 N, 13.02

实测值: C, 53.11 H, 4.51 N, 13.09

实施例 28

1, 2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(叔丁氧羰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-
5 1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

在 0 °C 下向 4.87g (20.0mM) 反式-4-(叔丁氧羰基氨基)甲基-1-环己基甲醇
和 5.5ml (40.0mM) 三乙胺在 50ml 四氢呋喃中制成的溶液中滴加 1.9ml (24.0mM)
甲磺酰氯。加毕, 将此反应混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉
溶剂。所得残余物用 100ml 乙酸乙酯萃取, 有机层用 100ml 盐水洗涤。有机层
10 用硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏掉溶剂得到 6.29g 反式-4-(叔丁氧羰基氨基)甲
基-1-环己基甲基甲磺酸酯。

将在 50ml DMF 中溶解 6.29g (19.6mM) 反式-4-(叔丁氧羰基氨基)甲基-1-
环己基甲基甲磺酸酯、3.40g (19.6mM) 1, 2-二氢-3-甲基-环戊并[cd]茚-2-酮
和 3.5ml (23.5mM) DBU 制得的溶液在 100 °C 加热 1 小时。反应完成后, 将反应
15 混合物倒入冰水中并过滤收集出现的沉淀。将此沉淀溶解于 100ml 二氯甲烷中
并用盐水洗涤有机层一次。有机层用硫酸镁干燥并减压蒸馏掉溶剂得到 6.23g
(产率 79.8 %) 标题化合物, 为棕色固体。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.77-1.09 (4H, m), 1.19-
1.52 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.62-1.98 (4H, m), 2.83 (3H, s),
20 2.96 (2H, m), 3.90 (2H, d, J=6.8Hz), 4.61 (1H, NH, t, J=5.4Hz),
6.78 (1H, d, J=7.4Hz), 7.48 (1H, d, J=7.2Hz),
7.71 (1H, t, J=7.2Hz).
IR (KBr): 1705, 1525, 1261 cm⁻¹.
m.p. 148-150 °C

25

实施例 29

1, 2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(三氟乙酰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-
1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

i) 1,2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-氨基甲基-1-环己基甲基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐的合成

向 6.23g (15.6mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(叔丁氧羰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的 50ml 乙醇溶液中, 室温滴加 12.8ml (156mM) 12N 盐酸并将反应混合物室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压浓缩溶剂。过滤收集出现的沉淀。用乙醇和乙醚洗涤此沉淀得到 4.56g (产率 78.7%) 标题化合物, 为棕色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 0.76-1.22 (4H, m), 1.44-1.68 (2H, m), 1.68-1.93 (4H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.95 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.21 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) / IR (KBr): 3385, 1732, 1591 cm^{-1} .

ii) 1,2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(三氟乙酰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮的合成

向 1.49g (4.0mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-氨基甲基-1-环己基甲基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐和 1.19ml (8.0mM) DBU 的 30ml 乙腈的溶液中, 室温加入 1.1ml (8.0mM) 三乙胺和 0.95ml (8.0mM) 三氟乙酸乙酯。反应溶液在室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂。残余物用 100ml 二氯甲烷萃取, 有机层用 100ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 减压蒸馏掉溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 乙醇 = 10: 1) 纯化得到白色固体, 该固体用乙醇重结晶得到 1.14g (产率 72.2%) 标题化合物, 为白色针状结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.94-1.25 (4H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.75-1.87 (5H, m), 2.82 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.56 (1H, NH, brs), 6.78 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=7.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$). IR (KBr): 3290, 1689, 1568, 1188 cm^{-1} . m.p. 190-191°C

C₁₉H₂₁N₄O₂F₃ 元素分析:

理论值: C, 57.86 H, 5.37 N, 14.21

实测值: C, 58.08 H, 5.18 N, 14.21

实施例 30

1, 2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(五氟丙酰基氨基)-甲基-1-环己基甲基]-
5 1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

向 1.49g (4.0mM) 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-氨基甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐和 1.19ml (8.0mM) DBU 的 30ml 乙腈溶液中, 室温加入 1.1ml (8.0mM) 三乙胺和 1.18ml (8.0mM) 五氟丙酸乙酯。反应溶液在室温搅拌 1 小时。反应完成后, 减压蒸馏掉溶剂。残余物用 100ml
10 二氯甲烷萃取, 有机层用 100ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 减压蒸馏掉溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 乙醇 = 10 : 1) 纯化得到无色油状物, 将其用乙酸乙酯-乙醚重结晶得到 1.30g (产率 73.3%) 标题化合物, 为白色结晶。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 0.94-1.18 (4H, m), 1.58 (1H, m),
15 1.82-1.89 (5H, m), 2.82 (3H, s), 3.24 (2H, t, J=6.4Hz),
3.90 (2H, d, J=7.0Hz), 6.77 (2H, d, J=7.4Hz),
7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H, t, J=8.0Hz)
IR (KBr): 3313, 1686, 1215, 1151 cm⁻¹.
m.p. 170.5-171.5°C

20 C₂₀H₂₁N₄O₂F₅ 元素分析:

理论值: C, 54.05 H, 4.76 N, 12.61

实测值: C, 54.25 H, 4.57 N, 12.70

实施例 31

1, 2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(三氟甲磺酰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-
1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮

25 向 1.49g (4.0mM) 1, 2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-氨基甲基-1-环己基甲基]-1, 4, 7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-酮二盐酸盐和 1.19ml (8.0mM) DBU 的 30ml

乙腈溶液中，室温加入 1.1ml (8.0mM) 三乙胺和 2.14ml (8.0mM) N - 苯基三氟甲磺酰基亚氨。反应溶液在室温搅拌 1 小时。反应完成后，减压蒸馏掉溶剂。残余物用 100ml 二氯甲烷萃取，有机层用 100ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，减压蒸馏掉溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱（洗脱液：乙酸乙酯：乙醇 = 10 : 1）纯化得到白色固体，将其由氯仿 - 乙醇中重结晶得到 1.39g（产率 80.7%）标题化合物，为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.91-1.19(4H, m), 1.52-1.59(1H, m), 1.83-1.88(5H, m), 2.81(3H, s), 3.16(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.91(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$).
 IR(KBr) : 3313, 1685, 1191 cm^{-1} .
 m.p. 213-214°C

15 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{SF}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

理论值:	C, 49.81	H, 4.97	N, 12.91
实测值:	C, 49.53	H, 4.74	N, 13.30

实施例 32

1,2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-(4-甲基苯磺酰基氨基)甲基-1-环己基甲基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮

20 向 0.74mg (2.0mM) 1,2-二氢-3-甲基-1-[反式-4-氨基甲基-1-环己基甲基]-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茚-2-酮二盐酸盐和 0.6ml (4.0mM) DBU 的 20ml 二氯甲烷溶液中，室温加入 1.4ml (10.0mM) 三乙胺和 0.46g (2.4mM) 对甲苯基磺酰氯。反应溶液在室温搅拌 1 小时。反应完成后，减压蒸馏掉溶剂。残余物用 100ml 二氯甲烷萃取，有机层用 100ml 盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，减压蒸馏掉溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱（洗脱液：乙酸乙酯：乙醇 = 10 : 1）纯化得到白色固体，将其由乙酸乙酯中重结晶得到 0.78g（产率 86.6%）标题化合物，为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 0.75-1.20 (4H, m), 1.30-1.50 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.82 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67-7.74 (3H, m).
IR (KBr): 3178, 2920, 1674 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 元素分析:

理论值:	C, 63.69	H, 6.24	N, 12.38
实测值:	C, 63.49	H, 6.28	N, 12.11

10

实验实施例 1

PDGF 诱发的 Hs68 细胞增殖实验

- 15 方法: 在以 I 型胶原蛋白 (Falcon) 包被的 48 孔板中植入皮肤人成纤维细胞 (Hs68, Institute for Fermentation (发酵研究所), Osaka), 25000 个细胞/每孔, 并培养一天。然后, 在含 0.1% 胎牛血清白蛋白的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基 (高葡萄糖) 中培养 48 小时。药物加入 15 分钟后, 用含 ^3H -胸苷 (最终浓度 0.4mCi/ml) (Amersham) 的 5ng/ml PDGF - BB (Becton Dickinson Labware) 刺激细胞。24 小时后, 在 4℃ 用 7.5% 三氯乙酸终止反应, 将多孔板在 4℃ 放置 30 分钟。用不含钙离子和镁离子的磷酸盐缓冲的盐水溶液 (PBS) 洗涤细胞, 之后加入 0.1% 十二烷基硫酸钠 (SDS) / 0.4N 氢氧化钠, 使多孔板在 37℃ 放置 1 小时以溶解细胞。将每孔中的全部内容物装入小瓶中并用 1N 盐酸中和, 然后向每个小瓶中加入甲苯闪烁剂 (Wako Pure Chemical Ind.)。搅拌后, 用液体闪烁计数器测定细胞吸收的 ^3H -胸苷的量。细胞对 ^3H -胸苷的吸收用作细胞增殖的指标。药物对 PDGF - BB (5ng/ml) 吸收 ^3H -胸苷的影响以抑制的百分率来表示。结果见表 1。由该结果明显表明本发明的化合物对 PDGF - 诱导的细胞增殖具有抑制作用。

表 1 细胞增殖的抑制作用

化合物（实施例号）	浓度（M）	抑制率（%）
9（ii）	3×10^{-7}	94.9
8(ii)	1×10^{-6}	74.9
11(iii)	3×10^{-6}	59.2
12(ii)	1×10^{-6}	96.6
19	1×10^{-6}	72.8
23	3×10^{-7}	44.6
25(ii)	3×10^{-7}	83.4
27	1×10^{-6}	62.7
29	3×10^{-6}	76.1
30	1×10^{-6}	62.3
32	1×10^{-6}	80.3

实验实施例 2

SHC 大鼠尿蛋白排泄实验

5

方法：6 周内每天一次给患自发高胆固醇血症的大鼠（雄性，7 周龄）口服悬浮于 0.5%甲基纤维素（100cP）中的药物。对照组每天一次以同样途径给予 0.5%甲基纤维素（100cP）。作为正常对照组，Sprague-Dawley 大鼠（SD 大鼠）（雄性，7 周龄，CLEA Japan, Inc.）每天一次口服 0.5%甲基纤维素（100cP）。在开始给药前和第一次给药后每隔两周，收集 24 小时尿样并测定尿中排泄的总蛋白质和白蛋白。总蛋白质和白蛋白的测定用 A/GB Test Wako（Wako Pure Chemical Ind.）。

10

结果见表 2 和表 3。由该结果明显表明本发明的化合物抑制尿蛋白排泄并且对于治疗肾病如慢性肾小球肾炎是有用的。

15

表2 对尿总蛋白质排泄的作用

组别	剂量(mg/kg/天)	尿总蛋白质 (mg/天)			
		给药周期 (周)			
		0	2	4	6
对照组	—	39.5	125.7	235.3	275.2
实施例 9 (ii)	1	39.2	50.4	91.3	199.4
SD 大鼠	—	19.1	45.4	53.8	38.4

表3 对尿白蛋白排泄的作用

组别	剂量(mg/kg/天)	尿白蛋白 (mg/天)			
		给药周期 (周)			
		0	2	4	6
对照组	—	12.1	67.1	154.7	174.4
实施例 9 (ii)	1	12.0	10.9	46.2	129.9
SD 大鼠	—	4.2	10.1	8.2	9.7

5 实验实施例 3

对肾小球膜细胞增殖的抑制

将从 4 周龄雄性 Sprague-Dawley 大鼠(Japan Clea)分离的肾小球膜细胞在 24 孔板(Falcon)中培养至接近融合 (subconfluence)。随后在加入药物前, 细胞于含 0.2%胎牛血清白蛋白的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基中培养 24 - 48 小时。药物加入培养基后 15 分钟, 细胞方可与 5ng/ml PDGF - BB (Becton Dickinson Labware) 反应以得到刺激, 同时加入 ^3H - 胸苷 (最终浓度 0.2 $\mu\text{Ci/ml}$) (Amasham), 培养 24 小时。在 4 $^{\circ}\text{C}$ 加入 7.5%三氯乙酸 (TCA) 终止反应。将此混合物在 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 30 分钟。用不含钙离子和镁离子的磷酸盐缓冲的盐水溶液洗涤细胞。向洗涤后的细胞中加入 0.4N 氢氧化钠/0.1%十二烷基硫酸钠 (SDS) 溶液, 并将此混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$ 放置 1 小时以溶解细胞。将其全部放置于小瓶中并用 1N 盐酸中和。向其中加入闪烁剂 A (Wako Pure Chemicals) 并搅拌。用液体闪烁计数器测定细胞中吸收的 ^3H - 胸苷的量。 ^3H

- 胸苷吸收量的增加被看作细胞增殖的参数。药物对 PDGF - BB (5ng/ml) 吸收的抑制作用以抑制百分率来表示 (表 4)。

表 4 细胞增殖抑制活性

化合物 (编号)	剂量 (M)	增殖抑制活性 (抑制率 (%))
1	10^{-6}	20.5
1	3×10^{-6}	39.4
1	10^{-6}	87.6
2	10^{-6}	11.1
2	3×10^{-6}	40.1
2	10^{-5}	58.3
3	3×10^{-7}	39.0
3	10^{-6}	91.1

5

化合物 1、2 和 3 可通过 W096/02542 中实施例 26、6 和 71 描述的方法合成。

化合物 1:

1,2-二氢-3-甲基-1-[5-(三氟甲磺酰胺)戊-1,4,7b-三氮杂环戊并[cd]茛-2-
10 酮盐酸盐

化合物 2:

4,5-二氢-4-[4-(三氟甲磺酰氨基)丁-1-基]-3H-1,4,8b-三氮杂茛-3-酮盐酸
盐

化合物 3:

15 1,2-二氢-3-甲基-1-[2-(1-三氟甲磺酰基哌啶-4-基)乙-1-基]-1,4,7b-三氮
杂环戊并[cd]茛-2-酮盐酸盐

制剂实施例 1 (一片包衣片剂)

20

(1) 实施例 9 (ii) 化合物	10. 0mg
(2) 乳糖	60. 0mg
(3) 玉米淀粉	35. 0mg
(4) 明胶	3. 0mg
(5) 硬脂酸镁	2. 0mg

将 10. 0mg 实施例 9 (ii) 化合物、 60. 0mg 乳糖和 35. 0mg 玉米淀粉的混合物，用 0. 03ml 10 % (重量) 明胶 (3. 0mg 明胶) 水溶液并通过 1mm 筛来制粒，颗粒在 40 °C 干燥并再次过筛。将这样制得的颗粒与 2. 0mg 硬脂酸镁混合并压片。用蔗糖、二氧化钛和滑石在阿拉伯树胶中的悬液将核心片剂包衣，将
5 该片剂用蜂蜡上光。

制剂实施例 2 (以一片计算)

(1) 实施例 9 (ii) 化合物	10. 0mg
(2) 乳糖	70. 0mg
(3) 玉米淀粉	50. 0mg
(4) 水溶性淀粉	7. 0mg
(5) 硬脂酸镁	3. 0mg

将 10. 0mg 实施例 9 (ii) 化合物和 3. 0mg 硬脂酸镁的混合物用 0. 07ml
10 水溶性淀粉水溶液 (7. 0mg 水溶性淀粉) 制粒，将颗粒干燥，然后与 70. 0mg 乳糖和 50. 0mg 玉米淀粉混合。压制此混合物得到片剂。

制剂实施例 3

实施例 9 (ii) 化合物	5. 0mg
食盐	20. 0mg
蒸馏水	加至总体积为 2ml

在蒸馏水中将 5. 0g 实施例 1 的化合物和 20. 0mg 食盐溶解。向此溶液中加入
15 蒸馏水至总体积为 2ml 。将溶液过滤，在 无 菌条件下加入 20ml 的安瓿中。将安瓿灭菌并封口得到注射液。

制剂实施例 4 (以一片包衣片剂计算)

(1) 化合物 3	10. 0mg
(2) 乳糖	60. 0mg
(3) 玉米淀粉	35. 0mg
(4) 明胶	3. 0mg
(5) 硬脂酸镁	2. 0mg

将 10. 0mg 化合物 3 、 60. 0mg 乳糖和 35. 0mg 玉米淀粉的混合物用 0. 03ml 10 % (重量) 明胶 (3. 0mg 明胶) 水溶液并通过 1mm 筛来制粒, 颗粒在 40 ℃ 干燥并再次过筛。将这样制得的颗粒与 2. 0mg 硬脂酸镁混合并压制。用蔗糖、二氧化钛和滑石在阿拉伯树胶中的悬液将核心片剂包衣, 将该片剂用蜂蜡上光。

制剂实施例 5 (以一片来计算)

(1) 化合物 3	10. 0mg
(2) 乳糖	70. 0mg
(3) 玉米淀粉	50. 0mg
(4) 水溶性淀粉	7. 0mg
(5) 硬脂酸镁	3. 0mg

将 10. 0mg 化合物 3 和 3. 0mg 硬脂酸镁用 0. 07ml 水溶性淀粉水溶液 (7. 0mg 水溶性淀粉) 制粒, 将颗粒干燥, 然后与 70. 0mg 乳糖和 50. 0mg 玉米淀粉混合。压制此混合物得到片剂。

本申请基于日本专利申请 NO. 231855/1996 和 292059/1996 , 其内容在此引入供参考。