

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D471/04

A61K 31/435

/(C07D471/04,22

1:00,209:00)

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97194508.X

[43]公开日 1999年6月2日

[11]公开号 CN 1218471A

[22]申请日 97.5.5 [21]申请号 97194508.X

[30]优先权

[32]96.5.10 [33]GB [31]9609820.7

[32]96.5.10 [33]GB [31]9609777.9

[86]国际申请 PCT/EP97/02277 97.5.5

[87]国际公布 WO97/43287 英 97.11.20

[85]进入国家阶段日期 98.11.9

[71]申请人 艾科斯有限公司

地址 美国华盛顿州

[72]发明人 A·波姆布伦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

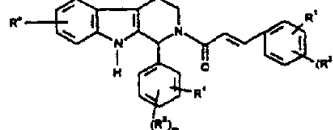
代理人 杨九昌

权利要求书 4 页 说明书 120 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 咪啉衍生物

[57]摘要

式(I)的咪啉衍生物为环鸟苷3',5'-一磷酸酯的特异性磷酸二酯酶(c GMP 特异 PDE)的有效的选择性抑制剂,在其中抑制是有益的各种治疗领域具有可应用性,所述治疗领域包括心血管疾病的治疗。

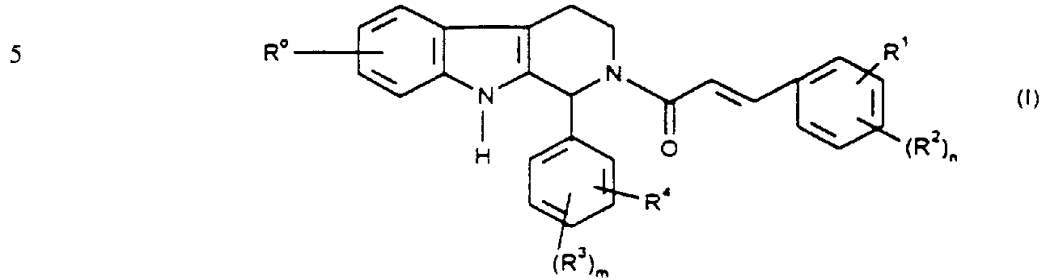


(I)

ISSN 1008-4274

# 权利要求书

1.式(I)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物:



10 其中:

$R^0$  代表氢或卤素;

$R^1$  选自:

- 氢,
- $\text{NO}_2$ ,
- 15 - 三氟甲基,
- 三氟甲氧基,
- 卤素,
- 氰基,

含有至少一个选自氧、氮和硫杂原子的 5 - 元或 6 - 元杂环(任选

20 被  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$  或  $\text{C}_{1-4}$  烷基取代),

- 任选由  $-\text{OR}^a$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基,
- $\text{C}_{1-3}$  烷氧基,
- $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,
- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,
- 25 -  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ,
- $\text{C}_{1-4}$  亚烷基  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ,
- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$  亚烷基  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ,

- C<sub>1-4</sub> 亚烷基-O-C<sub>1-4</sub> 亚烷基-C(=O)OR<sup>a</sup>,
  - C(=O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,
  - C(=O)C<sub>1-4</sub> 亚烷基 Het, 其中 Het 代表如上定义的 5 - 元或 6 - 元杂环基团,
- 5
- C<sub>1-4</sub> 亚烷基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
  - C<sub>2-6</sub> 亚链烯基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
  - C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
  - C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>,
  - C(=O)NR<sup>a</sup>C<sub>1-4</sub> 亚烷基 OR<sup>b</sup>,
- 10
- C(=O)NR<sup>a</sup>C<sub>1-4</sub> 亚烷基 Het, 其中 Het 代表如上定义的 5 - 元或 6 - 元杂环基团,
  - OR<sup>a</sup>
  - OC<sub>2-4</sub> 亚烷基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
  - OC<sub>1-4</sub> 亚烷基-CH(OR<sup>a</sup>)CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- 15
- OC<sub>1-4</sub> 亚烷基 Het, 其中 Het 代表如上定义的 5 - 元或 6 - 元杂环,
  - OC<sub>2-4</sub> 亚烷基-OR<sup>a</sup>
  - OC<sub>2-4</sub> 亚烷基-NR<sup>a</sup>-C(=O)-OR<sup>b</sup>,
  - NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- 20
- NR<sup>a</sup>C<sub>1-4</sub> 亚烷基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
  - NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>,
  - NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
  - N(SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>,
  - NR<sup>a</sup>(SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> 烷基),
- 25
- SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 和
  - OSO<sub>2</sub> 三氟甲基;
- R<sup>2</sup> 选自:
- 氢,

- 卤素,
- OR<sup>a</sup>,
- C<sub>1-6</sub> 烷基,
- NO<sub>2</sub>, 和
- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

5

或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 一起形成 3 - 或 4 - 元亚烷基或亚链烯基链, 任选含有至少一个杂原子;

R<sup>3</sup> 选自:

- 氢,
- 卤素,
- NO<sub>2</sub>,
- 三氟甲氧基,
- C<sub>1-6</sub> 烷基, 和
- C(=O)OR<sup>a</sup>;

10

R<sup>4</sup> 为氢,

或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起形成 3 - 或 4 - 元亚烷基或亚链烯基链, 任选含有至少一个杂原子;

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 相同或不同, 独立选自氢和 C<sub>1-6</sub> 烷基;

R<sup>c</sup> 代表苯基或 C<sub>4-6</sub> 环烷基, 其中苯基或 C<sub>4-6</sub> 环烷基可任选被一个或多个卤原子、一个或多个 -C(=O)OR<sup>a</sup> 或一个或多个 -OR<sup>a</sup> 取代;

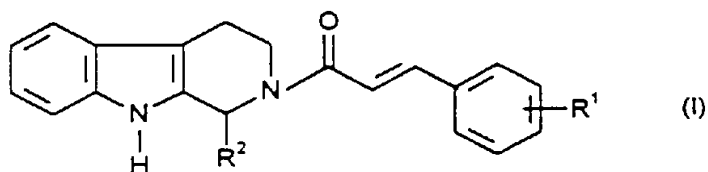
20

n 为选自 1、2 和 3 的整数;

m 为选自 1 和 2 的整数。

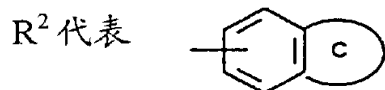
2. 由下式代表的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物:

25



其中:

$R^1$  选自 -OH、 $-OC_{2-4}$  亚烷基  $NR^aR^b$  和  $-O-C_{1-4}$  亚烷基 Het，其中 Het 代表含有至少一个选自氧、硫和氮的杂原子，任选由  $C_{1-4}$  烷基取代的 5 - 或 6 - 元杂环基团；



5

其中 C 代表可以是饱和或部分或完全未饱和并含有碳原子的 5 - 或 6 - 元环，并任选由一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子，任选由  $C_{1-4}$  烷基取代；

$R^a$  和  $R^b$  可以相同或不同，独立选自氢和  $C_{1-6}$  烷基。

# 说明书

## 咪啉衍生物

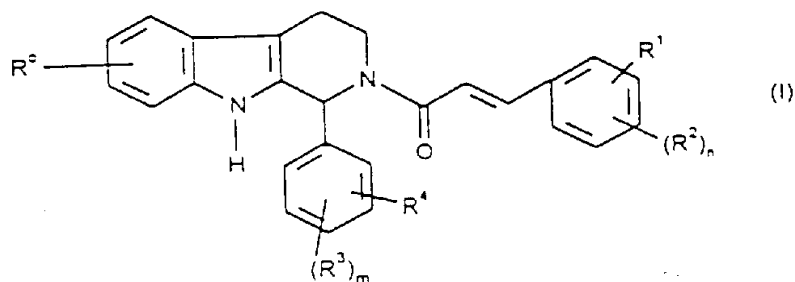
5

### 化学的化合物

本发明涉及一系列的咪啉衍生物、其制备方法、含有它们的药用组合物和它们作为治疗药物的应用。本发明具体涉及在各种治疗领域具有多种用途的环状鸟苷 3',5'-二磷酸酯特异的磷酸二酯酶(cGMP 特异 PDE)的有效并且选择性的抑制剂,其中该抑制在包括心血管疾病的治疗中是有益的。

10

因此,本发明首先提供式(I)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物(如水化物):



15

其中:

20

$R^0$  代表氢或卤素;

$R^1$  选自:

- 氢,
- $\text{NO}_2$ ,
- 三氟甲基,
- 三氟甲氧基,
- 卤素,
- 氰基,

25

含有至少一个选自氧、氮和硫杂原子的 5 - 元或 6 - 元杂环(任选被-C(=O)OR<sup>a</sup>或 C<sub>1-4</sub>烷基取代),

- 任选由-OR<sup>a</sup>取代的 C<sub>1-6</sub>烷基,
- C<sub>1-3</sub>烷氧基,
- 5 - C(=O)R<sup>a</sup>,
- O-C(=O)R<sup>a</sup>,
- C(=O)OR<sup>a</sup>,
- C<sub>1-4</sub>亚烷基 C(=O)OR<sup>a</sup>,
- O-C<sub>1-4</sub>亚烷基-C(=O)OR<sup>a</sup>,
- 10 - C<sub>1-4</sub>亚烷基-O-C<sub>1-4</sub>亚烷基-C(=O)OR<sup>a</sup>,
- C(=O)NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,
- C(=O)C<sub>1-4</sub>亚烷基 Het, 其中 Het 代表如上定义的 5 - 元或 6 - 元杂环,
- C<sub>1-4</sub>亚烷基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- 15 - C<sub>2-6</sub>亚链烯基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>,
- C(=O)NR<sup>a</sup>C<sub>1-4</sub>亚烷基 OR<sup>b</sup>,
- C(=O)NR<sup>a</sup>C<sub>1-4</sub>亚烷基 Het, 其中 Het 代表如上定义的 5 - 元或
- 20 6 - 元杂环,
- OR<sup>a</sup>
- OC<sub>2-4</sub>亚烷基 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- OC<sub>1-4</sub>亚烷基-CH(OR<sup>a</sup>)CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,
- OC<sub>1-4</sub>亚烷基 Het, 其中 Het 代表如上定义的 5 - 元或 6 - 元杂
- 25 环,
- OC<sub>2-4</sub>亚烷基-OR<sup>a</sup>
- OC<sub>2-4</sub>亚烷基-NR<sup>a</sup>-C(=O)-OR<sup>b</sup>,
- NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

-  $\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$  亚烷基  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,

-  $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ ,

-  $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ,

-  $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4} \text{烷基})_2$ ,

5 -  $\text{NR}^a(\text{SO}_2\text{C}_{1-4} \text{烷基})$ ,

-  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ , 和

-  $\text{OSO}_2$  三氟甲基;

$\text{R}^2$  选自:

- 氢,

10 - 卤素,

-  $\text{OR}^a$ ,

-  $\text{C}_{1-6}$  烷基,

-  $\text{NO}_2$ , 和

-  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,

15 或  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  一起形成 3 - 或 4 - 元亚烷基或亚链烯基链, 任选含有至少一个杂原子;

$\text{R}^3$  选自:

- 氢,

- 卤素,

20 -  $\text{NO}_2$ ,

- 三氟甲氧基,

-  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 和

-  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ ;

$\text{R}^4$  为氢,

25 或  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  一起形成 3 - 或 4 - 元亚烷基或亚链烯基链, 任选含有至少一个杂原子;

$\text{R}^a$  和  $\text{R}^b$  相同或不同, 独立选自氢和  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

$\text{R}^c$  代表苯基或  $\text{C}_{4-6}$  环烷基, 其中苯基或  $\text{C}_{4-6}$  环烷基可任选被一个



或多个卤原子、一个或多个 $-C(=O)OR^a$ 或一个或多个 $-OR^a$ 取代;

n为选自1、2和3的整数;

m为选自1和2的整数。

5 在此所用术语烷基或亚烷基分别包括适当的指定数目的碳原子, 并且适当包括直链和支链烷基或亚烷基, 一般为甲基、亚甲基、乙基和亚乙基, 直链和支链的丙基、亚丙基、丁基和亚丁基。在此所用术语 $C_{2-6}$ 亚链烯基含有2 - 6个碳原子, 并且适当包括直链和支链的亚链烯基, 特别是亚乙烯基等。

10 在此所用术语 $C_{4-6}$ 环烷基指含有4 - 6个碳原子的环状基团, 即环丁烷、环戊烷和环己烷。

在此所用术语卤素包括氟、氯、溴和碘。

在此所用术语5 - 元或6 - 元杂环基团包括5 - 或6 - 元杂环烷基和杂芳基, 如四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基吡咯烷基、吗啉基、吡啶基、咪唑基、呋喃基和四唑基。

15  $R^0$ 适合代表氢。或者 $R^0$ 可以代表卤素, 特别是氟。

$R^1$ 可以代表任何上述取代基, 或更具体地可以代表 $-OR^a$ 、 $-O-C_{2-4}$ 亚烷基 $NR^aR^b$ 、 $-O-C_{1-4}$ 亚烷基Het和 $-O-C_{2-4}$ 亚烷基 $-OR^a$ 。特别地, $R^1$ 代表 $-O-C_{2-4}$ 亚烷基 $NR^aR^b$ , 其中适当的 $C_{2-4}$ 亚烷基可以代表亚乙基并且 $R^a$ 和 $R^b$ 可以独立代表甲基。

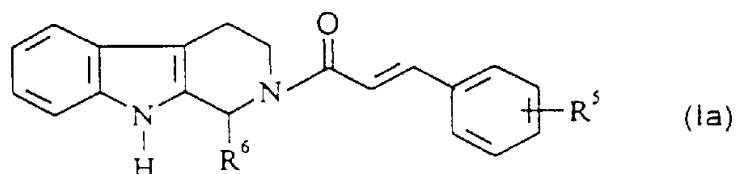
20 特别适当地 $R^2$ 代表氢。或者, 在 $R^1$ 和 $R^2$ 一起形成任选含有至少一个如上所述的杂原子的3 - 或4 - 元亚烷基或亚链烯基的情况下, 适合 $R^1$ 和 $R^2$ 一起形成亚甲二氧基链、亚乙基氧基链、亚乙二氧基链、亚乙烯基氧基链、亚丙基链、亚丁基链或 $-NR^a$ 亚乙基 $-O-$ 。适当地 $R^1$ 和 $R^2$ 一起形成亚甲二氧基、亚丙基或 $-N(CH_3)-(CH_2)_2-O-$ 。

25 适合 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成任选含有至少一个如上所述的杂原子的3 - 或4 - 元亚烷基或亚链烯基链。特别适当地 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成亚甲二氧基链、亚乙基氧基链、亚乙二氧基链、亚乙烯基氧基链、亚丙基链、亚丁基链或 $-NR^a$ 亚乙基 $-O-$ 。适当地 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成亚甲二氧基

链、亚乙基氧基链、亚乙二氧基链、亚乙烯基氧基链或亚丙基链。特别是  $R^3$  和  $R^4$  一起形成亚甲二氧基、亚乙基氧基，最优选亚乙基氧基。

根据本发明的一特定亚组的化合物可以是由式(Ia)代表的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(如其溶剂化物):

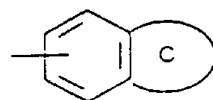
5



10

其中:

$R^5$  选自  $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$  亚烷基  $NR^aR^b$  和  $-O-C_{1-4}$  亚烷基 Het, 其中 Het 与上述定义相同,  $R^6$  代表



其中 C 代表可以是饱

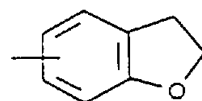
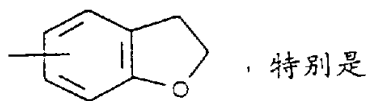
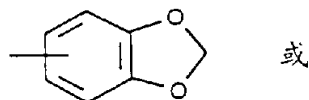
和或部分或完全未饱和并含有碳原子的 5 - 或 6 - 元环, 并任选含有一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子, 任选由  $C_{1-4}$  烷基取代。

15

一般而言,  $R^5$  代表  $-OC_{2-4}$  亚烷基  $NR^aR^b$ , 特别是  $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。或者,  $R^5$  代表  $-O-C_{1-4}$  亚烷基 Het, 其中 Het 适当为哌啶基、吡咯烷基(任选由  $C_{1-4}$  烷基, 例如甲基取代)、或吗啉基。

特别适当地为  $R^6$  代表

20



25

式(I)化合物可以含有一个或多个不对称中心, 因此可以作为对映体或非对映体存在。可以理解本发明包括式(I)化合物的独立的异构体的混合物和独立的异构体。

含有碱性中心的式(I)化合物的药学上可接受的盐为用药学上可接

受的酸形成的酸加成盐。其实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或亚硫酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。式(I)化合物也可以用碱提供药学上可接受的金属盐,特别是碱金属盐。其实例包括钠盐和钾盐。

本发明的特别的实例包括下列化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物(如水化物):

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(4-硝基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]-乙酰胺

(E)-1-1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(4-甲酰基苯基)丙烯-1-酮

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(4-硝基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]-乙酰胺

(E)-1-[1-(4-硝基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(4-甲基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮  
(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]-乙酰胺  
(E)-4-[3-氧代-3-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酸甲酯  
(E)-1-[1-(2-氯代苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮  
(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)-丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-溴代苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(4-氯代苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-乙氧基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]乙酸苯酯  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-羟基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲酰基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]-3-苯脲  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氨基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[(4-双(甲磺酰基)氨基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-

基)丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]甲磺酰胺

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酰胺]

(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)]丙烯基]苯甲酸

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氯基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氯代苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲基苯基)丙烯-1-酮

(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]脲

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-羟基甲基苯基)丙烯-1-酮

(E)-N-苄基-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2,4-二氯苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-甲

氧基-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氟代苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(1,2-二氢化茚)-5-基-1-丙烯-1-酮

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰基]苯磺酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-二氯苯基)-丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-二羟基苯基)-丙烯-1-酮

(E)-N-甲基-N-[4-(3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]乙酰胺

(E)-2,2-二甲基-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]丙酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,5-二甲氧基苯基)-丙烯-1-酮

(E)-(N)-{4-[3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-氟-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-氧代丙烯基]苯基}-乙酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙烯-1-酮

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]异丁酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-氟-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-

苯基丙烯-1-酮

(E)-N-(2-甲氧基乙基)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-甲氧基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

(E)-N-(2-吗啉-4-基乙基)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(1H-四唑-5-基)苯基]丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-氨基苯基)丙烯-1-酮

(E)-N-环己基-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-氟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-N-(4-哌啶-4-羧酸乙酯)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-N-(4-哌啶-4-羧酸)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-3-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-

基]-丙烯基]苯甲酸

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-羧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-N-(2-哌嗪-1-基乙基)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]乙酸乙酯

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-四唑基苯基)丙烯-1-酮

(E)-2-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-3-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-1-(4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

(E)-N-(1-乙基吡咯烷-2-基-甲基)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-3-[3-氧代-3-[1-(4-甲氧基羰基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-2-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸

(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]苯氧基)乙酸乙酯

(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-



基)-丙烯基]苯基)乙酸

(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]苯氧基)乙酸

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基-4-氯代苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(5-硝基-2-氯代苯基)丙烯-1-酮

(E)-3-氯代-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苄氧基)乙酸

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(5-氨基-2-氯代苯基)丙烯-1-酮

(E)-3-氯代-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酸

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,5-二溴代-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-2-氯代-5-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二异丙基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-2-氯代-5-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酸

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基-4-硝基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,5-

二甲基-4-羟基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-(2-二甲基氨基乙氧基)-4-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-(2-二甲基氨基乙氧基)-4-氨基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-氯代苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-氯-5-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2,6-二氯苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲基氨基甲基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-甲基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-N-甲基-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯磺酰胺  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基-4-乙酰基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-氯-5-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-羟基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基-2-吡啶-1-基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯

基丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(4-异丙基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)

丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-

硝基苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯

基丙烯-1-酮

(E)-(S)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯

基丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)

丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(4-甲基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-氯-5-硝基苯

基)丙烯-1-酮

(E)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基)-

1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

(E)-1-[1-(1,2-二氢化茛-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙

烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-乙

酰基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-

(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯

基]-苯甲酸甲酯

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲

基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-羟

基-5-硝基苯基)丙烯-1-酮

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-

2-基]丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酸

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酸

(E)-1-[1-(苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]苯基]三氟甲磺酸苯酯

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-二甲基氨基苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-哌啶-1-基苯基)丙烯-1-酮

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]-苯甲酸甲酯

(E)-4-[3-(1-苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-氧代-丙烯基]-苯甲酸

(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]三氟甲磺酸苯酯

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]]-

3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-吡咯烷-1-基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-咪唑-1-基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-4-[3-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-氧代丙烯基]苯甲酸甲酯  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-4-[3-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-氧代丙烯基]苯甲酸  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮  
(E)-(S)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氨基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(S)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-

苯基丙烯-1-酮

(E)-(S)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(1-(S)-甲基吡咯烷-2-基-甲氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(1-(S)-甲基吡咯烷-2-基-甲氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-氟代苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

(E)-(R)-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-二氟苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酸

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氨基苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-

(4-氨基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-(乙基甲基氨基)乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(3-(二甲基氨基)丙烯基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲酰基苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-丙基氨基乙基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(2-二甲基氨基乙基氨基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮  
(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-

3-(4-羟基苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-(4-甲基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-(4-异丙基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-(4-二甲基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-[4-(3-二甲基氨基丙氧基)苯基]丙烯-1-酮

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-(4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-(2-

哌啶-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

(E)-(R)-[2-(4{3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-

2-基]-3-氧代丙烯基}苯氧基)乙基]甲基氨基甲酸叔丁酯

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-

3-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

本发明特别的化合物为(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-

1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)]-3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

和其药学上可接受的盐和溶剂化物(如水化物)。

5 已经证明,本发明的化合物为 cGMP 特异 PDE 的有效的和选择性的抑制剂。因此,可以将式(I)化合物用于治疗,特别是用于治疗各种 cGMP 特异 PDE 抑制有益的疾病。

由于本发明化合物显示的选择性抑制 PDE 5 的结果, cGMP 水平升高,因此可以提高有益的抗血小板、抗嗜中性白细胞、抗血管痉挛、血管舒张、促尿钠排泄和利尿活性剂以及加强内皮衍生的松弛因子



(EDRF)、硝基血管舒张剂、前房尿钠排泄因子(ANF)、脑尿钠排泄肽(BNP)、C-型尿钠排泄肽(CNP)和内皮依赖性松弛剂例如缓激肽、乙酰胆碱和 5-HT<sub>1</sub>。因此式(I)化合物在多种疾病的治疗中有可用性, 这些疾病包括稳定性、不稳定性和变异型(Prinzmetal)心绞痛, 高血压, 肺  
5 高血压, 充血性心力衰竭, 肾衰竭, 动脉粥样硬化, 减少的血管开放疾病(如经皮透腔冠状血管成形术后), 外周血管疾病, 血管疾病例如 Raynaud 氏病, 炎症性疾病, 中风, 支气管炎, 慢性哮喘, 过敏性哮喘, 过敏性鼻炎, 青光眼, 勃起机能障碍和肠蠕动性紊乱为特征的疾病(如过敏性肠道综合征)。

10 可以接受在此的参考治疗扩展为预防以及治疗上述疾病。

可以接受可以将式(I)化合物或其生理上可接受的盐或溶剂化物以原料形式或以含有它们的药用组合物的形式给予。

因此, 本发明的另一方面进一步提供式(I)化合物用于治疗稳定性、不稳定性  
15 和变异型心绞痛, 高血压, 肺高血压, 慢性阻塞性肺病, 充血性心力衰竭, 肾衰竭, 动脉粥样硬化症, 减少的血管开放疾病(如-PTCA 后), 外周血管疾病, 血管疾病例如 Raynaud 氏病, 炎症性疾病, 中风, 支气管炎, 慢性哮喘, 过敏性哮喘, 过敏性鼻炎, 青光眼, 勃起机能障碍和肠蠕动性紊乱为特征的疾病(如 IBS)。

根据本发明的另一方面, 提供式(I)化合物在生产用于治疗下列疾  
20 病的药物中的用途: 稳定性、不稳定性、和变异型心绞痛, 高血压, 肺高血压, 慢性阻塞性肺病, 充血性心力衰竭, 肾衰竭, 动脉粥样硬化症, 减少的血管开放疾病(如-PTCA 后), 外周血管疾病, 血管疾病例如 Raynaud 氏病, 炎症性疾病, 中风, 支气管炎, 慢性哮喘, 过敏性哮喘, 过敏性鼻炎, 青光眼, 勃起机能障碍和肠蠕动性为特征的疾病(如  
25 IBS)。

在另一方面, 本发明提供治疗人或非人动物体的下列疾病的方法, 包括给予所述动物体治疗有效量的式(I)化合物的方法。这些疾病包括: 稳定性、不稳定性、和变异型心绞痛, 高血压, 肺高血压, 慢性

阻塞性肺病，充血性心力衰竭，肾衰竭，动脉粥样硬化，减少的血管开放疾病(如-PTCA后)，外周血管疾病，血管疾病例如 Raynaud 氏病，炎症性疾病，中风，支气管炎，慢性哮喘，过敏性哮喘，过敏性鼻炎，青光眼，勃起机能障碍和肠蠕动着紊为特征的疾病(如 IBS)。

5           本发明的化合物可以用任何适当的途径给药，例如口服、口腔、舌下、直肠、阴道、鼻腔、局部或胃肠外(包括静脉、肌内、皮下和冠状内)。一般优选口服给药。

          在给予人类药物用于治疗或预防上述疾病时，对于成年病人(体重 70kg)，式(I)化合物的口服剂量一般为 0.5-800mg/天。因此，对于一般的成年病人，单独的片剂或胶囊剂含有 0.2-400mg 在适当的药学上可接受的溶媒或载体中的活性化合物，以单剂量或多剂量每天给药一次或数次。静脉、口腔或舌下给药的剂量一般每单剂量在 0.1-400mg 范围。在实践中，临床医师可以决定实际的剂量方案，该方案为单独病人的最适合方案，并且随特定病人的年龄、体重和反应而变化。上述剂量为平均情况下的实例，而在单独情况下可以高于或低于剂量范围更有利，这也在本发明的范围。

10

15

          对人类而言，式(I)化合物可以单独给予，但是通常根据给药途径和标准药学实践以与选择的药用载体的混合物的形式给药。例如，口服、口腔或舌下给药的混合物可以是含有赋形剂例如淀粉或乳糖的片剂形式，或单独的或与赋形剂混合的胶囊或卵状小体形式，或为含有矫味剂或着色剂的酏剂或悬浮液。此类液体制剂可以用下列药学上可接受的添加剂制备：例如悬浮剂(如甲基纤维素，半-合成甘油三酯如 witepsol，或甘油三酯的混合物如杏仁油和 PEG-6 酯的混合物，或 PEG-8 和辛酸/capric 甘油三酯的混合物)。也可以肠道外给予化合物，例如静脉、肌内、皮下或冠状内。胃肠外给药时，该化合物最好为无菌溶液的形式，该溶液可以含有其它物质例如盐或单糖例如甘露醇或葡萄糖以使该溶液与血液等渗。

20

25

          因此，本发明进一步提供含有式(I)化合物和药学上可接受的稀释

剂或载体的药用组合物。

本发明进一步提供制备含有式(I)化合物的药用组合物的方法, 该方法包括将式(I)化合物与药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物的方法。

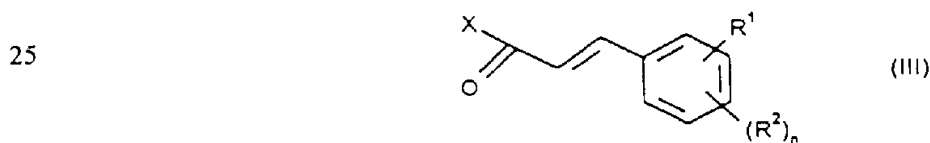
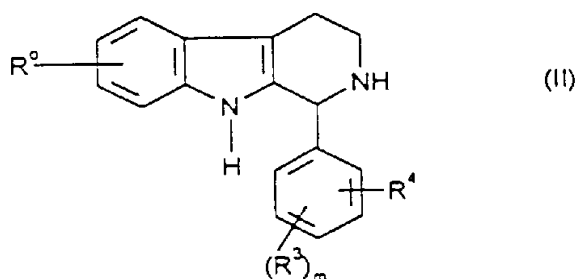
5 式(I)化合物也可以与其它的治疗上述疾病的治疗药物联合给药。因此, 另一方面本发明提供式(I)化合物与另一种治疗活性药物组合。

上述所指的组合可以方便地以药用制剂的形式应用, 因此含有上述定义的组合以及药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物构成本发明的另一方面。

在组合中使用的已知的治疗药物与式(I)化合物的适当的剂量很容易为本领域技术人员接受。

15 通过本领域已知的任何适当方法或通过构成本发明一部分的下列方法可以制备式(I)化合物。在这些方法中, 除特别说明外, 下列  $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如在式(I)中所定义。

本发明进一步提供制备式(I)化合物的方法(A), 该方法包括使式(II)和(III)化合物反应:

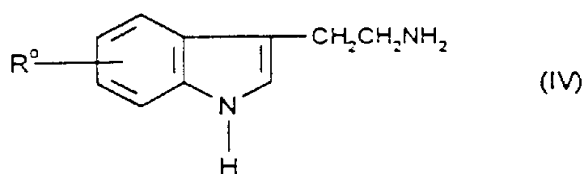


其中 X 代表羟基或卤素。

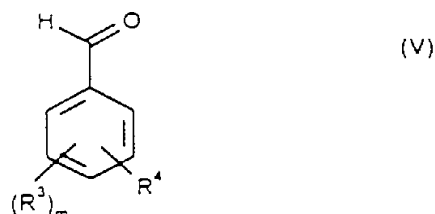
所述反应适合在 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)和 1-羟基苯并三唑(HOBT)存在下, 在适合的有机溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)或二氯甲烷(DCM)中进行数小时例如 8 小时至 2 天。

5 从式(II)适当的对映体中制备为单独对映体或从式(II)适当的外消旋化合物中制备为外消旋混合物的式(I)化合物。通过本领域已知的方法拆分将外消旋混合物分离为组成它们的对映体可以从外消旋物中制备本发明化合物的单独的对映体, 所述方法如在手性柱像 Hypersil 萘基脲上进行 HPLC 或分离对映体盐。

10 通过式(IV)色胺衍生物和式(V)醛之间的 Pictet-Spengler 环化可以制备式(II)化合物:



15



20

该反应可以在适当的溶剂例如卤代烃(如二氯甲烷)或芳香烃(如甲苯)中, 在酸例如三氟乙酸(TFA)存在下方便地进行。该反应在 20 °C 至回流温度下可以方便地进行, 而一步得到式(II)化合物。该反应也可以在溶剂例如芳香烃(如甲苯)中, 在回流下并任选用 Dean-stark 装置吸收产生的水下进行。

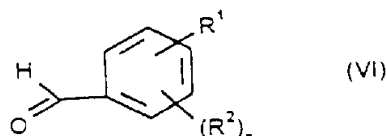
25

该反应提供式(II)外消旋化合物。用 EtOAc:MeOH 作为溶剂, 使用分步结晶方法, 用 N-乙酰基亮氨酸从拆分中可以获得对映体。根据用 N-乙酰基-(D)还是用(L)-亮氨酸作原料, 可以分离为盐的(R)和(S)对

映体。

式(IV)和(V)化合物是商业可得到的或通过在此后的实施例中所述的标准合成技术制备。

5 从式(VI)相应醛中,适当地通过 Witting 反应,然后通过碱水解可以制备式(III)化合物:



10 或者,通过 Knoevenhagel 反应,用丙二酸从式(VI)化合物可以制备式(III)化合物。

使用合成有机化学领域熟知的技术,从已知的相应的醇、腈或卤化物衍生物可以制备式(VI)化合物。

根据另一个一般的方法(B),用适当的互变技术如此后实施例中所述,可以将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物。

15 通过从适当的溶剂中结晶或蒸发,可以将本发明的化合物和溶剂分子一起分离。

含有碱性中心的式(I)化合物的药学上可接受酸加成盐可以通过常规方法制备。例如,可以用适当的酸(无水或适当的溶液中)处理游离的碱溶液,然后通过过滤或在所述反应溶剂真空下蒸发分离产生的盐。用相似的方法,通过用适当的碱处理式(I)化合物溶液可以获得药学上可接受的碱加成盐。用离子交换树脂技术可以形成或互变两种类型的盐。

20

因此,根据本发明的另一方面,我们提供制备式(I)化合物或其盐或溶剂化物(如水化物)的方法,该方法包括下述的方法(A)或(B)

- 25
- i) 盐形成; 或
  - ii) 溶剂化物(如水化物)形成。

在下列实施例中使用下列缩写: rt(室温)、DMSO(二甲基亚砜)、NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)、THF(四氢呋喃)、TFA(三氟乙酸)、

PTSA(对甲苯磺酸)、AIBN(2,2'-偶氮二异丁腈)和 TBDMSCl(叔丁基二甲基甲硅烷氯)。

中间体

1-苯基-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

5 用 TFA (15ml, 2 equiv.) 处理色胺(15g, 94.0mmol)和苯甲醛(10.9g, 1.1equiv.)的 DCM(800ml)溶液。于室温下, 将产生的混合物搅拌 1 天, 然后用饱和的碳酸钠水溶液中中和至 pH 7。过滤并浓缩至干后, 将残留物在 2-丙醇中重结晶得到为白色结晶的目标化合物(11.0g, 47%)。

MP: 175-177 °C。

10 中间体 2

1-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(15g, 94.9mmol)、4-甲氧基苯甲醛(12.9g, 1.1 equiv.)和 TFA (14.6ml, 21.1 equiv.)制备该产物, 得到为棕色粉末的目标化合物(20.9g, 80%)。

15 MP: 131 °C。

中间体 3

1-(4-硝基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

20 用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(2.0g, 12.5mmol)、4-硝基苯甲醛(1.88g, 1 equiv.)和 TFA (1.9ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为黄色粉末的目标化合物(3.1g, 86%)。

MP: 190 °C。

中间体 4

1-(4-三氟甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

25 用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(2.0g, 12.5mmol)、4-三氟甲氧基苯甲醛(2.4g, 1 equiv.)和 TFA (1.9ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为白色粉末的目标化合物(1.6g, 38%)。

MP: 68-69 °C。

中间体 5

1-(4-氯代苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-吡啶

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(5.0g, 30mmol)、 4-氯代苯甲醛(4.6g, 1 equiv.)和 TFA (4.6ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为白色粉末的目标化合物(4.16g, 49%)。

5 MP: 161 °C。

中间体 6

1-(4-甲基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-吡啶

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(1.0g, 6.2mmol)、 4-甲基苯甲醛(0.74g, 1 equiv.)和 TFA (1ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为白色粉末的目标化合物(1.6g, 100%)。

10

MP: 207-209 °C。

中间体 7

1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-吡啶

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(20.0g, 120mmol)、 3,4-亚甲二氧基苯甲醛(20.6g, 1.1 equiv.)和 TFA (18ml, 2 equiv.)制备该产物, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(22g, 60%)。

15

MP: 178 °C。

中间体 8

4-(2,3,4,9-四氢-1H-β-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(2.8g, 17.4mmol)、 4-甲酰基苯甲酸甲酯(2.87g, 1.1 equiv.)和 TFA (2.7ml, 2 equiv.)制备该产物, 从异丙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(0.5g, 9%)。

20

MP: 179 °C。

中间体 9

1-(1,2-二氢化茚)-5-基-2,3,4,9-四氢-1H-β-吡啶

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(1.28g, 8.0mmol)、 (1,2-二氢化茚)-5-甲醛(1.3g, 1.1 equiv.)和 TFA (1.2ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到目标化合物(0.36g, 14%)。

25

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 6H), 5.1 (s, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 6H), 1.9-2.2 (q, 2H).

#### 中间体 10

##### 5 1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

用两步骤方法制备该产物。将色胺(32.4g, 0.2mol)和 2,3-二氢苯并咪喃-5-甲醛(30.0g, 1 equiv.)的甲苯(1L)溶液在回流下加热 4 小时。去除 4ml 水并蒸发甲苯后, 在 TFA(31ml, 2equiv.)存在下将残留物溶于 DCM (1L)中。于室温下将产生的混合物搅拌 16 小时。然后加入 1L 饱和的碳酸氢钠水溶液。用 DCM 萃取后, 用硫酸镁干燥, 真空蒸发有机溶  
10 液。从 DCM:  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (2:30)重结晶得到为白色结晶的目标化合物, 产率为 80%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7-7.3 (m, 5H), 6.7-6.75 (d, 1H), 5.1 (s, 1H), 4.5-4.6 (t, 2H), 3.3-3.45 (m, 1H), 3.05-3.2 (t, 3H), 2.7-3 (m, 2H).

15

#### 中间体 11

##### 1-(4-异丙基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(5.0g, 31.2mmol)、4-异丙基苯  
20 甲醛(5.08g, 1.1 equiv.)和 TFA (4.8ml, 2 equiv.)制备该产物, 从异丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(5.9g, 67%)。

MP: 146  $^\circ\text{C}$ .

#### 中间体 12

##### 1-(2,3-苯并咪喃-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(2.27g, 14.1mmol)、2,3-苯并咪喃-5-甲醛 (2.1g, 1 equiv., 根据 Dorn, C.P.等的 EP 481671A1 的方法制  
25 备)和 TFA (2.2ml, 2 equiv.)制备该产物, 从环己烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(3.0g, 74%)。

MP: 134-136  $^\circ\text{C}$ .



中间体 13

1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

5 用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(4.92g, 30.7mmol)、 2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-甲醛 (5.05g, 1.0 equiv.)和 TFA (5.0ml, 2 equiv.)制备该产物, 从异丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(7.05g, 75%)。

MP: 144 °C。

中间体 14

1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

10 用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(4.80g, 30.0mmol)、 3-氟代-4-甲氧基苯甲醛(4.86g, 1.05 equiv.)和 TFA (4.6ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为白色结晶的目标化合物(5.2g, 59%)。

MP: 68 °C。

中间体 15

15 1-(3,4-二氟代苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(5.4g, 33.5mmol)、 3,4-二氟代苯甲醛(5.0g, 1.05 equiv.)和 TFA (5.2ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为白色结晶的目标化合物(7.8g, 82%)。

MP: 151 °C。

20 中间体 16

1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-氟代-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

用与中间体 1 相同的方法, 用 5-氟代色胺(1.59g, 8.9mmol)、 3,4-亚甲二氧基苯甲醛(1.47g, 1.1 equiv.)和 TFA (1.4ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到为白色结晶的目标化合物(2.34g, 85%)。

25 MP: 172 °C。

$C_{18}H_{15}FN_2O_2$  计算值: C, 69.67; H, 4.87; N, 6.12。

实测值: C, 69.47; H, 4.85; N, 6.23%

中间体 17

1-(2-氯代苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

用与中间体 1 相同的方法, 用色胺(1.0g, 6.2mmol)、 2-氯代苯甲醛(0.7ml, 1.0 equiv.)和 TFA (1.0ml, 2 equiv.)制备该产物, 得到目标化合物(1.2g, 69%).

5

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.9-7.2 (m, 6H), 5.6 (s, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.4 (s, 1H).

中间体 18

10

(S)-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

用 N-乙酰基-(L)-亮氨酸(Sigma)在甲醇中拆分相应的外消旋胺得到(S)-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉, 接着从甲醇中重结晶。用饱和的碳酸氢钠水溶液处理重结晶物质在 DCM 中的悬浮液得到为米色结晶的对映体纯的(S)-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四

15

MP: 173 °C.

分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C, 72.39; H, 5.64; N, 9.38.

实测值: C, 72.35; H, 5.44; N, 9.1%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{19.6} = -35$  ( $c = 0.53$ , MeOH).

20

中间体 19

(R)-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉

根据中间体 18 相同的方法, 用 N-乙酰基-(D)-亮氨酸(Sigma)在甲醇中拆分相应的外消旋胺得到(R)-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四

25

氢-1H-β-咔啉, 接着从甲醇中重结晶。用饱和的碳酸氢钠水溶液处理重结晶物质在 DCM 中的悬浮液得到为白色结晶的对映体纯的(S)-1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉, 产率为 59%.

MP: 92-94 °C.

分析  $C_{18}H_{16}N_2O_2$ :

计算值: C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58.

实测值: C, 73.72; H, 5.52; N, 9.52%.

$[\alpha]_D^{21} = 34$  (c = 0.50, MeOH).

5 中间体 20

(R)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

根据中间体 18 相同的方法, 用 N-乙酰基-(D)-亮氨酸(Sigma)在甲醇:乙酸乙酯中拆分相应的外消旋胺得到(R)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉, 接着从甲醇中重结晶。用饱和的碳酸氢钠水溶液处理重结晶物质在 DCM 中的悬浮液得到为白色结晶的对映体纯的(R)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉, 产率为 55%。

MP: 98-99 °C.

分析  $C_{19}H_{18}N_2O \cdot 0.15H_2O$ :

计算值: C, 77.87; H, 6.29; N, 9.56.

15 实测值: C, 77.83; H, 6.33; N, 9.44%

$[\alpha]_D^{21} = 42$  (c = 0.50, MeOH).

中间体 21

(S)-1-(4-(2,3-二氢苯并(b)呋喃)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉

20 根据中间体 18 相同的方法, 用 N-乙酰基-(L)-亮氨酸(Sigma)在甲醇:乙酸乙酯中拆分相应的外消旋胺得到(S)-1-(2,3-二氢苯并呋喃)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉, 接着从甲醇中重结晶。用饱和的碳酸氢钠水溶液处理重结晶物质在 DCM 中的悬浮液得到为黄色结晶的对映体纯的(S)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉, 产率为 45%。

MP: 175 °C.

分析  $C_{19}H_{18}N_2O \cdot 1.0H_2O$ :

计算值: C, 74.0; H, 6.54; N, 9.08.

25 实测值: C, 74.01; H, 5.88; N, 8.92%.

$[\alpha]_D^{19.7} = -49$  ( $c = 0.50$ , MeOH).

中间体 22

(E)-3-(4-脛基苯基)丙烯酸

5 于 100 °C, 将(E)-3-(4-氨基苯基)丙烯酸(1.0g, 5.0mmol)和异氰酸钾(2.0g, 5 equiv.)的水和乙酸(50ml)混合物的搅拌溶液加热 12 小时。冷却后, 过滤形成的白色固体。过滤, 用水和甲醇的混合液洗涤滤饼并于真空干燥得到为白色固体的目标化合物(0.82g, 80%)。

MP>350 °C。

10 中间体 23

(E)-3-(4-乙酰基甲基氨基苯基)丙烯酸

于 60 °C, 将 N-(4-甲酰基苯基)-N-甲基乙酰胺(1.0g, 5.64mmol)丙二酸(1.06g, 1.8 equiv.)和哌啶(0.1g, 催化量)的吡啶(3.5ml)搅拌溶液加热 12 小时。将产生的混合物倾至 HCl (1N)中得到沉淀。过滤得到为白色固体的目标化合物(1.2g, 98%)。

MP: 213-215 °C.

分析  $C_{12}H_{13}NO_3 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 64.68; H, 6.06; N, 6.29;

实测值: C, 64.43; H, 6.18; N, 6.36%.

20

在碘甲烷(1.2ml, 1.5 equiv.)和 NaH (0.73g, 1.5 equiv., 60%矿物油中)存在下, 从在 THF 中的 N-(4-甲酰基苯基)乙酰胺(2.0g, 12.2mmol)中得到为油状物的 N-(4-甲酰基苯基)-N-甲基乙酰胺(1.0g, 46%)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$  2.0 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 7.4 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

25

中间体 24

(E)-3-[4-(2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯基]丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-甲酰基-N-(2-甲氧基乙

基)苯甲酰胺作原料得到为白色粉末的目标化合物, 产率 57%。

MP: 205 °C。

在二氧化锰(3.0g, 22 equiv.)存在下, 在 DCM 中将 4-羟基甲基-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(330mg, 1.6mmol)氧化得到 4-甲酰基-N-(2-甲

5 氧基乙基)苯甲酰胺(158mg, 48%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 9.9 (s, 1H), 7.8 (s, 4H), 6.8 (s, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.2 (s, 3H)。

在 Et<sub>3</sub>N (0.95ml, 1.0 equiv.)、EDCI (1.2g, 1.0 equiv.)和 HOBT (0.88g, 1.0 equiv.)存在下, 使 4-(羟甲基)苯甲酸(1.0g, 6.5mmol)与 2-甲氧

10 基乙胺(0.6ml, 6.5mmol)偶合得到为油状物的 4-羟基甲基-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(330mg, 14%)。

中间体 25

(E)-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯酸

用于中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-(2-二甲基氨基乙氧基)

15 苯甲醛作原料得到为白色粉末的目标化合物, 产率 100%。

MP: 243 °C。

在 DMF 中, 于 80 °C, 用二甲基氨基乙基氯(144g, 8 equiv.)和碳酸钾(24.9g, 1.1 equiv.)使 4-羟基苯甲醛(20g, 164mmol)烷基化 16 小时得到 4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯甲醛(20.6g, 65%)。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 9.85 (s, 1H), 7.9-7.8 (d, 2H), 7-6.9 (d, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.3 (s, 6H)。

中间体 26

(E)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙基氨基甲酰基)苯基]丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-甲酰基-N-(2-吗啉-4-

25 基-乙基)苯甲酰胺作原料得到为树脂样固体的目标化合物。

氧化 4-羟基甲基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)苯甲酰胺(0.24g, 0.9mmol)和二氧化锰(1.73g, 20mmol)得到 4-甲酰基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)苯甲酰

胺(0.14g, 55%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  10 (s, 1H), 7.9 (s, 4H), 6.8 (s, 1H), 3.5 (t, 5H), 2.6 (t, 2H), 2.3 (m, 5H).

5 在  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.95ml, 1.0 equiv.)、EDCI (1.2g, 1.0 equiv.)和 HOBT (0.88g, 1.0 equiv.)存在下, 使 4-(羟甲基)苯甲酸(1.0g, 6.5mmol)与 2-吗啉乙胺(0.85ml, 1.0 equiv.) 偶合得到为无色油状物的 4-羟基甲基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)苯甲酰胺(240mg, 14%).

中间体 27

(E)-3-(4-环己基氨基甲酰基苯基) 丙烯酸

10 用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 N-环己基-4-甲酰基苯甲酰胺作原料得到为白色粉末的目标化合物, 产率 54%.

MP: 214 °C.

15 用二氧化锰(0.2g, 22 equiv.)氧化 N-环己基-4-(羟基甲基)苯甲酰胺 (1.0g, 4.29mmol) 得到为白色粉末的 N-环己基-4-甲酰基-苯甲酰胺(0.6g, 60%).

MP: 163 °C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  10 (s, 1H), 7.95 (s, 4H), 6.6 (s, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 3H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 2H); 1.8-1.7 (m, 2H).

20 在  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.95ml, 1.0 equiv.)、EDCI (1.2g, 1.0 equiv.)和 HOBT (0.88g, 1.0 equiv.)存在下, 使 4-(羟甲基)苯甲酸与环己胺(0.75ml, 1mmol) 偶合得到为白色结晶的 N-环己基-4-(羟基甲基)苯甲酰胺(1.0g, 66%).

MP: 185 °C.

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.8-7.7 (d, 2H), 7.5-7.4 (d, 2H), 6.8 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.0-3.75 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2-1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.1 (m, 1H).

中间体 28

(E)-3-{4-[(四氢咪喃-2-基甲基)氨基甲酰基]苯基}丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-甲酰基-N-(四氢咪喃-

2-基甲基)苯甲酰胺作原料得到为白色粉末的目标化合物, 产率 49%。

MP: 215 °C。

用二氧化锰(0.36g, 22 equiv.)氧化 4-羟基甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺(0.72g, 3.0 mmol)得到为油状物的 4-甲酰基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺(0.36g, 50%) (Rf = 0.3, DCM : MeOH).

在 Et<sub>3</sub>N (0.95ml, 1.0 equiv.)、EDCl (1.2g, 1.0 equiv.)和 HOBT (0.88g, 1.0 equiv.)存在下, 使 4-(羟甲基)苯甲酸(1.0g, 6.5mmol)与四氢呋喃-2-基甲胺(0.67ml, 1.0 equiv.)偶合得到为无色油状物的 4-羟基甲基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺(0.72g, 46%) (Rf = 0.6, DCM:MeOH (9:1)).

中间体 29

(E)-1-[4-(2-羧基乙烯基)苯甲酰基]哌啶-4-羧酸乙酯

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 1-(4-甲酰基苯甲酰基)哌啶-4-羧酸乙酯作原料得到为白色粉末的目标化合物, 产率 46%。

MP: 165 °C。

氧化 1-(4-羟基甲基苯甲酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(2.0g, 6.8 mmol)和二氧化锰(13.1g, 22 equiv.)得到为油状物的 1-(4-甲酰基苯甲酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(960mg, 49%) (Rf = 0.6, DCM : MeOH (95:5)).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 10.0 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.1 (br s, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.1-1.6 (m, 4H), 1.2 (t, 3H).

在 Et<sub>3</sub>N (0.95ml, 1.0 equiv.)、EDCl (1.2g, 1.0 equiv.)和 HOBT (0.88g, 1.0 equiv.)存在下, 使 4-(羟甲基)苯甲酸(1.0g, 6.5mmol)与 4-哌啶-4-羧酸乙酯(1ml, 6.5 mmol)偶合得到为无色油状物的 1-(4-羟基甲基苯甲酰基)哌啶-4-羧酸乙酯(1.9g, 100%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 7.2 (s, 4H), 4.5 (s, 2H), 4.3 (br s, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.6 (br s, 1H), 3 (t, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.1-1.6 (m, 4H), 1.2 (t, 3H).

中间体 30

(E)-3-(4-乙氧基羰基甲基苯基)丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法，但是用(4-甲酰基苯基)乙酸乙酯作原料得到为黄色胶状物的目标化合物，产率 52%。

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.8-7.6 (m, 3H), 7.4-7.3 (d, 2H), 6.9-6.8 (d, 1H), 4.1-3.9 (q, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.2 (t, 3H).

根据 Biagi, G.; Livi, O.; Verugi, E. *Farmaco-Ed. Sc.* (1988, 43, 597-611)所述方法制备 4-(4-甲酰基苯基)乙酸乙酯。

10 中间体 31

(E)-1-[4-(2-羧基乙烯基)苯基]哌啶-4-羧酸乙酯

用与中间体 23 制备相同的方法，但是用 1-(4-甲酰基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯作原料得到为黄色粉末的目标化合物，产率 86%。

MP: 212 °C.

15 分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C, 66.71; H, 7.01; N, 4.58;

实测值: C, 66.77; H, 7.01; N, 4.79%.

根据 Duckworth, D.M. Hindley, R.; Richard, M (EP 68669A1)所述方法制备 1-(4-甲酰基苯基)哌啶-4-羧酸乙酯。

20 中间体 32

(E)-4-(2-羧基乙烯基)-3-氯代苯甲酸甲酯

用与中间体 23 制备相同的方法，但是用 3-氯代-4-甲酰基苯甲酸甲酯作原料得到为白色粉末的目标化合物，产率 58%。

MP: 221 °C.

25 于室温下，在  $\text{Et}_3\text{N}$  (100ml, 7 equiv.)存在下，使 4-溴代甲基-3-氯代苯甲酸甲酯(6.0g, 26mmol)与对甲苯磺酸银(15.0g, 2.0 equiv.)在 100ml DMSO 中反应 1 小时制备 3-氯代-4-甲酰基苯甲酸甲酯(4.0g, 81%)。用 100ml 水骤冷产生的混合物，用 2 x 100ml 乙酸乙酯萃取，用 50ml 水



洗涤, 用硫酸钠干燥, 快速层析, 用环己烷:乙酸乙酯(95:5)作为洗脱剂得到为油状物的目标化合物(2.3g, 42%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  10.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8-7.7 (d, 1H), 7.4-7.3 (d, 1H), 3.8 (s, 3H).

5

在催化量的在四氯化碳中的 AIBN 存在下, 将 4-甲基-3-氯代苯甲酸甲酯(5.7g, 31mmol)和 NBS (6.4g, 1.2 equiv.)回流 12 小时, 获得为橙色油状物的 4-溴代甲基-3-氯代苯甲酸甲酯(6.0g, 87%).

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  8.0 (s, 1H), 7.9-7.8 (d, 1H), 7.45-7.35 (d, 1H), 4.5 (s, 1H), 3.9 (s, 3H).

在 PTSA 存在下, 在甲醇中将 4-甲基-3-氯代苯甲酸(9.9g, 58mmol)回流过夜, 得到为橙色油状物的 4-甲基-3-氯代苯甲酸甲酯(5.7g, 53%).

15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  8.0 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

### 中间体 33

#### (E)-5-(2-羧基乙烯基)-2-氯代苯甲酸甲酯

20 用与中间体 32 制备相同的方法, 但是用 2-氯代-5-甲酰基苯甲酸甲酯作原料, 得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 76%.

MP: 194 °C.

于室温下, 在  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2ml, 7 equiv.)存在下, 使 5-溴代甲基-2-氯代苯甲酸甲酯(3.1g, 11.7mmol)与对甲苯磺酸银(6.4g, 1.75 equiv.)在 DMSO 中反应 1 小时, 得到为胶状物的 2-氯代-5-甲酰基苯甲酸甲酯(0.6g, 25%).

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  10 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.7-7.6 (d, 1H), 4.0 (s, 3H).

在催化量的在四氯化碳中的 AIBN 存在下, 将 5-甲基-2-氯代苯甲酸甲酯(4.78g, 25.9mmol)和 NBS (5.56, 1.2 equiv.)回流 12 小时, 获得为胶状物的 5-溴代甲基-2-氯代苯甲酸甲酯(3.1g, 11.7mmol), 产率为 45%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.9 (s, 1H), 7.4 (br s, 2H) 4.5 (s, 2H), 3.9 (s, 3H).

在催化量的 PTSA 存在下, 在甲醇中将 3-甲基-4-氯代苯甲酸(5.0g, 29mmol)回流过夜, 得到为棕色油状物的 5-甲基-2-氯代苯甲酸甲酯 (4.78g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.6 (s, 1H), 7.25-7.2 (d, 1H), 7.15-7.1 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

#### 中间体 34

15 (E)-(3-羟基-4-硝基苯基)丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 3-羟基-4-硝基苯甲醛作原料, 得到为白色粉末的目标化合物, 产率 88%。

MP: 237 °C。

#### 中间体 35

20 (E)-(3,5-二甲基-4-羟基苯基)丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛作原料, 得到为白色粉末的目标化合物, 产率 94%。

MP: 190 °C。

#### 中间体 36

25 (E)-(3-硝基-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法, 但是用 3-硝基-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛作原料, 得到为白色粉末的目标化合物, 产率 75%。

MP: 248 °C。

### 中间体 37

#### (E)-3-(3-硝基-2-吡啶-1-基-苯基)丙烯酸

用与中间体 23 制备相同的方法，但是用 2-氯代-3-硝基苯甲醛作原料，得到为黄色粉末的目标化合物，产率 100%。

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  10.3 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.05 (t, 4H), 6.3 (d, 1H), 2.9 (m, 2H), 1.6 (m, 6H).

于室温下，在  $\text{Et}_3\text{N}$  (4ml, 7 equiv.) 存在下，使 1-溴代甲基-2-氯代-3-硝基苯 (1.0g, 3.9 mmol) 与对甲苯磺酸银 (1.94g, 1.75 equiv.) 在 DMSO  
10 中反应 1 小时，得到 2-氯代-3-硝基苯甲醛 (150mg, 20%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  10.5 (s, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.5 (t, 1H).

在催化量的在四氯化碳中的 AIBN 存在下，将 2-氯代-3-硝基甲苯 (10g, 58 mmol) 和 NBS (10.3 g, 1 equiv.) 的混合物回流 2 小时，获得为黄色油状物的 1-溴代甲基-2-氯代-3-硝基苯 (13.3g, 68%)。  
15

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.75 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.6 (s, 2H).

### 中间体 38

#### (E)-3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-甲醛 (根据 Kotha, S.; Bindra, V.; Kuki, A. 杂环 1994, 38, 5-8 所述方法制备) 作原料，得到为黄色粉末的目标化合物，产率 61%。  
MP: 190 °C.

分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ :

计算值: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39;

实测值: C, 65.85; H, 6.04; N, 6.33%.

25

中间体 39

(E)-3-(2-羟基-5-硝基苯基)丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用 2-羟基-5-硝基苯甲醛作原料，得到为黄色粉末的目标化合物，产率 11%。

5 MP: 265-267 °C。

中间体 40

(E)-3-[3-(三氟甲磺酰氧基)苯基]丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用三氟甲磺酸 3-甲酰基苯酯 (根据 Kingsbury, W.D.; Pendrak, I.; Leber, J.D.; Boehm, J.C.; Mallet, B.; Sarau, H.M; Foley, J.J.; Schmidt, D.B.; Daines, R.A. *J. Med. Chem.* 1993, 10 36, 3308-3320 所述方法制备)作原料，得到为粉红色结晶的目标化合物，产率 36%。

MP: 107 °C。

中间体 41

15 (E)-3-[4-(三氟甲磺酰氧基)苯基]丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用三氟甲磺酸 4-甲酰基苯酯 (根据 Creary, X.; Benage, B.; Hilton, K. *J. Org. Chem.* 1983, 48 (17), 2887-2891 所述方法制备)作原料，得到为白色结晶的目标化合物，产率 61%。

20 MP: 194 °C。

中间体 42

(E)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯甲醛(根据 Sakaguchi, J.; Nishino, H.; Ogawa, N.; Iwanaga, Y.; Yasuda, S.; Kato, H.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 202-211 所述方法制 25 备)作原料，得到为黄色固体的目标化合物，产率 60%。

MP: 183 °C。

中间体 43

(E)-3-(4-吡咯烷-1-基苯基)丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-吡咯烷-1-基苯基苯甲醛(根据 Duckworth, D.M. Hindley, R.; Richard, M. EP 68669A1 所述方法制备)作原料, 得到为黄色固体的目标化合物, 产率 65%。

5 MP: 265 °C.

中间体 44

(E)-3-(4-咪唑-1-基苯基)丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法, 但是用(4-咪唑-1-基苯基)苯甲醛(根据 Sircar, I.; Duell, B.; Bristol, J. A.; Weishaar, R. E.; Evans, D. B. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1023-1029 所述方法制备)作原料, 得到为粉红色结晶的目标化合物, 产率 55%。

MP: 326-327 °C.

中间体 45

(E)-(S)-3-[4-(1-甲基吡咯烷-2-基甲氧基)苯基]丙烯酸

15 用中间体 23 制备相同的方法, 但是用(S)-4-(1-甲基吡咯烷-2-基甲氧基)苯甲醛作原料, 得到为米色粉末的目标化合物, 产率 66%。

MP: 251 °C.

$[\alpha]_D^{21} = -9$  (c = 0.35, 吡啶)

20 在碳酸钾(3.82g, 2.8 equiv.)存在下, 于 80 °C, 将 4-羟基苯甲醛(1.22g, 10mmol)与(S)-2-氯代甲基-1-甲基吡咯烷盐酸盐(2.55g, 1.5 equiv.)在 DMF 中回流 12 小时, 得到为橙色油状物的(S)-4-(1-甲基吡咯烷-2-基甲氧基)苯甲醛(0.96g, 44%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 9.9 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.1 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 3.1 (d tr, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2 (m, 1H), 1.8 (m, 3H).

25

根据 D'Ambra, T.E.; Bacon, E.R.; Edward, R.; Bell, M.R., Carabateas, R.M.; Eissenstat, M.A.; Kumar, V.; Mallamo, J.P.; Ward, S.J.

的 EP 444451 A2 所述方法制备(S)-2-氯代甲基-1-甲基吡咯烷盐酸盐。

#### 中间体 46

#### (E)-3-[4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯基]丙烯酸

5 用与中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯甲醛作原料，得到为白色粉末的目标化合物，产率 86%。

MP: 235 °C.

分析 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·HCl:

计算值: C, 58.84; H, 7.05; N, 4.9;

实测值 C, 58.49; H, 7.08; N, 5.05%.

10

将 4-羟基苯甲醛(7g, 57mmol)、碳酸钾(8.7g, 1.1 equiv.)和 2-氯代丙基二甲基胺盐酸盐(13.6g, 1.5equiv.)在 DMF 中回流 12 小时，得到为橙色油状物的 4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯甲醛(2.1g, 18%)。

15

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 9.7 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.5 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 6H), 1.2 (d, 3H).

#### 中间体 47

#### (E)-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]丙烯酸

20 用中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醛(根据 Sakai, K.; Suzuki, M.; Nunami, K.; Yoneda, N.; Onoda, Y. Iwasawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 2384-2393 所述方法制备)作原料，得到为白色粉末的目标化合物，产率 65%。

MP: 223-226 °C.

#### 中间体 48

25

#### (E)-3-[4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基]丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯甲醛(根据 Mizzone, R.H.的美国专利 3483209 所述方法制备)作原料，得到为米色粉末的目标化合物，产率 100%。

MP: 231 °C.

中间体 49

(E)-3-[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]丙烯酸

5 用中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯甲  
醛(根据 Naruto, S.; Mizuta, H.; Sawayama, T.; Yoshida, T.; Uno, H.;  
Kawashima, K.; Sohji, Y.; Kadokawa, T.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.*  
1982, 25, 1240-1245 所述方法制备)作原料, 得到为白色粉末的目标化  
合物, 产率 96%.

MP: 228 °C.

10

中间体 50

(E)-3-{4-[2-(乙基甲基氨基)乙氧基]苯基}丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-[2-(乙基甲基氨基)乙氧基]  
苯甲醛作原料, 得到为米色粉末的目标化合物, 产率 73%.

MP: 206 °C.

分析  $C_{14}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ :

15

计算值 : C, 58.84; H, 7.05; N, 4.9;

实测值 C, 59.08; H, 7.07; N, 5.02%.

将 4-羟基苯甲醛(5g, 41mmol)、碳酸钾(6.2g, 1.1 equiv.)和(2-氯代乙  
基)乙基甲胺盐酸盐(9.7g, 1.5equiv.)在 DMF 中回流 12 小时, 得到为棕  
色油状物的 4-[2-(乙基甲基氨基)乙氧基]苯甲醛(5.0g, 59%).

20

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$  9.7 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 2.6  
(t, 2H), 2. (s, 6H).

中间体 51

(E)-3-[4-(3-二甲基氨基丙烯基)苯基]丙烯酸

25

将(E)-3-[4-(3-二甲基氨基丙烯基)苯基]丙烯酸甲酯与氢氧化钠  
(0.16g, 2 equiv.)在 10ml 甲醇中回流 4 小时制备该产物。真空蒸发溶剂,  
用 5ml 盐酸(1N)处理得到为胶状橙色固体的目标化合物(0.4g, 85%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.8 (m, 1H), 3.7 (d, 2H), 2.6 (s, 6H).

通过下列方法制备(E)-3-[4-(3-二甲基氨基丙基)苯基]丙烯酸甲酯: 于  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 用 KHMDS (27ml, 1.01 equiv., 0.5M 于甲苯中) 处理在 30ml DMF 中的溴化(2-二甲基氨基乙基)三苯基磷鎓(7.2g, 17.4mmol) 1 小时。于  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 滴加 3-(4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(2.54g, 13.3mmol) (根据 Syper, L.; Miochowski, J. *Synthesis*, 1984, 9, 747-752 所述方法制备)。于室温下, 将产生的混合物搅拌 12 小时, 用水骤冷。用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥, 并真空蒸发得到残留物, 将其经快速层析纯化, 用 DCM:MeOH (90:10) 作为洗脱剂。得到为橙色油状物的目标化合物(1.1g, 34%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.6 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 5.8 (m, 1H), 3.2 (dd, 2H), 2.1 (s, 6H).

15 中间体 52

(E)-3-[4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-二甲基氨基丙基)苯基]丙烯酸

将(E)-3-[4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-二甲基氨基丙基)苯基]丙烯酸甲酯(0.8g, 2.03mmol)和氢氧化钠(1N) (4ml, 2equiv.) 在 10ml 甲醇中回流 4 小时制备该产物。真空蒸发溶剂, 用 5ml HCl(1N) 处理得到为米色固体的目标化合物(0.4g, 60%)。

MP:  $207\text{ }^\circ\text{C}$ 。

在咪唑(0.84g, 2.4 equiv.) 存在下, 使(E)-3-[4-(3-(二甲基氨基-2-羟基丙氧基)苯基]丙烯酸甲酯(1.35g, 5.13mmol) 与 TBDMSCl (0.93g, 6.2mmol) 在 50ml DMF 中反应 4 小时, 得到为黄色油状物的(E)-3-[4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-二甲基氨基丙氧基)苯基]丙烯酸甲酯(0.8g, 40%)。真空蒸发后, 使残留物溶于 DCM 中, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空蒸发, 经快速层析纯化, 用 DCM:MeOH 作为洗脱剂。



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.2 (d, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.1 (s, 6H), 0.7 (s, 9H), 0.0 (d, 6H).

5 于 100 °C, 使 4-(3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基)苯甲醛(2.0g, 8.96mmol)在 80ml 甲苯中与三苯基亚膦基甲基乙酸酯(3.6g, 1.2equiv.) 反应 1 天, 得到为油状物的(E)-3-[4-(3-(二甲基氨基-2-羟基丙氧基)苯基)丙烯酸甲酯(1.5g, 60%mmol)。真空浓缩后, 使残留物溶于 DCM 中, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空蒸发, 经快速层析纯化, 用 DCM:MeOH (95:5)作为洗脱剂。

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 6.3 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.8 (m, 3H), 3.3 (s, 1H), 2.8 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 2.4 (s, 6H).

15 使 4-环氧甲烷基甲氧基苯甲醛(6g, 33.6mmol, 根据 Baldwin, J.J.; Hirschmann, R.; Lumma, W.C.; Ronticello, G.S.; Sweet, C.S.; Scriabine, A. *J. Med. Chem.* 1977, 20, 1024-1029 所述方法制备)在 100ml 甲醇中与二甲基胺(34ml, 2 equiv.)反应, 得到为黄色油状物的 4-(3-(二甲基氨基-2-羟基丙氧基)苯甲醛(8.2g, 61%)。将产生的混合物于回流下搅拌 2 天。真空蒸发得到残留物, 使其溶于 DCM 中, 用盐水洗涤, 硫酸镁干燥并真空蒸发。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 9.7 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4. (m, 3H), 3.6 (s, 1H), 2.5 (dd, 1H), 2.3 (dd, 1H), 2.25 (s, 6H).

### 中间体 53

#### (E)-3-[4-(2-(二甲基氨基乙基氨基)苯基)丙烯酸

25 用中间体 23 制备相同的方法, 但是用 4-[2-(二甲基氨基乙基)氨基]苯甲醛(根据 Klaus, M.; Mohr, P.; Weiss, E. EP 331983 A2 所述方法制备)作原料, 得到为油状物的目标化合物, 产率 100%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 7.5 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.5 (d, 2H), 6.1 (d, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.2 (s, 6H).

中间体 54

5 (E)-3-[4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基)乙氧基]苯基]丙烯酸

用中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基)乙氧基]苯甲醛(根据 Hindley, R.M.; Haigh, D.; Cottam, G.P. WO 9207839 A1 所述方法制备)作原料，得到为油状物的目标化合物，产率 99%。

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 12.3 (s, 1H), 7.9 (m, 4H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.0 (t, 2H).

中间体 55

(E)-3-[4-(2-(哌啶-1-基乙氧基)苯基]丙烯酸

15 用中间体 23 制备相同的方法，但是用 4-(2-(哌啶-1-基乙氧基)苯甲醛(根据 Naruto, S.; Mizuta, H.; Sawayama, T.; Yoshida, T.; Uno, H.; Kawashima, K.; Sohji, Y.; Kadokawa, T.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 1240-1245 所述方法制备)作原料，得到为白色粉末的目标化合物，产率 60%。

20 MP: 231 °C.

中间体 56

(E)-3-[4-(2-(叔丁氧基羰基甲基氨基)乙氧基)苯基]丙烯酸

25 用氢氧化钠(2N) (22ml, 12 equiv.)在二氧六环(100ml)中处理(E)-3-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯酸(0.8g, 3.6mmol)。于 70 °C 搅拌 1 小时后，缓慢加入碳酸氢二叔丁酯(1.6g, 2 equiv.)。经判断该反应于 70 °C 搅拌 3 小时后完成。过滤白色沉淀，用 HCl(1N)将滤液的 pH 酸化至 1。有新的白色固体沉淀出来。过滤并真空干燥得到为白色结晶的目标化合物(0.6g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.8 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.1 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

于 40 °C, 用氢氧化钠(6.0g, 12 equiv.)在 MeOH/THF 中水解(E)-3-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯酸甲酯(3.0g, 12.0mmol), 得到为白色固体的(E)-3-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯酸(1.1g, 41%).

MP: 245 °C.

于 - 78 °C, 使磷酰基乙酸三甲酯(4.2, 23.0mmol)和正丁基锂(9.0ml, 18.0mmol, 2.0M 于环己烷中)反应, 得到为黄色油状物的(E)-3-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯酸甲酯(3.0g, 70%), 接着于 - 40 °C 加入 4-(2-甲基氨基乙氧基)苯甲醛(3.2g, 18.0mmol). 于室温下将产生的混合物搅拌 16 小时, 用水骤冷, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥并真空浓缩.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.65 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.25 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.5 (s, 3H).

于 - 78 °C, 使 4-(2-甲基氨基乙氧基)苄腈(7.0g, 40.0mmol)与氯化二异丁基铝(40ml, 1.5 equiv., 1.5M 于甲苯中)在甲苯(400ml)中反应, 得到为黄色油状物的 4-(2-甲基氨基乙氧基)苯甲醛(3.2g, 51%). 于 - 78 °C 下, 搅拌 4 小时后, 用水/甲醇(4ml)混合物处理产生的混合物。于室温下加入 20ml 水。通过硅藻土过滤产生的悬浮液。用乙醚(3 x 200ml)洗涤硅藻土。真空浓缩滤液, 经硅胶快速层析纯化, 用 MeOH:DCM (1:9) 作为洗脱剂.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  9.8 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.5 (s, 3H).

于 70 °C, 使 4-(2-氯代乙氧基)苄腈(2.0g, 11.0mmol, 根据 Mizuno, K.; Kimura, Y.; Otsuji, Y. *Synthesis*, 1979, 9, 688 所述方法制备)与甲胺(4.3ml, 5 equiv., 40%于水中)反应 16 小时, 得到为黄色油状物的 4-(2-甲基氨基乙氧基)苄腈(0.6g, 15%). 用 DCM 萃取产生的混合物, 用硫酸

镁干燥，真空浓缩，经硅胶快速层析纯化，用 MeOH:DCM (2:8) 作为洗脱剂得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  7.6 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.5 (s, 3H).

5 实施例 1

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)-3-苯基丙烯-1-酮

向中间体 1 (0.2g, 0.81mmol) 和碳酸氢钠 (0.08g, 1.2 equiv.) 的 10ml DCM 溶液中加入 (E)-肉桂酰氯 (0.2g, 1.5 equiv.)。于室温下搅拌 4 小时后，经 tlc 监测 ( $\text{SiO}_2$ , DCM:MeOH 98:2) 判断反应完成，用 5ml 饱和的碳酸氢钠水溶液骤冷。用 DCM 萃取该反应混合物，用盐水 (5ml) 洗涤，  
10 经硫酸镁干燥并真空浓缩。在  $2 \times 20 \text{ cm}^2$  柱上进行快速层析，用 DCM:MeOH (98:2) 作为洗脱剂，真空去除溶剂，从 2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物 (0.1g, 33%)。

MP: 130-132 °C.

15 分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ :

计算值: C, 82.51; H, 5.86; N, 7.40;

实测值: C, 82.24; H, 5.93; N, 7.36%.

实施例 2

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)-3-(4-硝基苯基)丙烯-1-酮

20 用与实施例 1 的制备相同的方法，但是用 (E)-4-硝基肉桂酰氯作原料，从  $i\text{Pr}_2\text{O}$ :2-丙醇 (3:1) 中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物，产率 47%。

MP: 230-231 °C.

分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ :

计算值: C, 73.74; H, 5.00; N, 9.92;

25 实测值: C, 73.89; H, 5.12; N, 9.86%.

实施例 3

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-

### 1-酮

用与实施例 1 的制备相同的方法, 但是用(E)-4-三氟甲基肉桂酰氯作原料, 从戊烷中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 41%。

MP: 211 °C.

5           分析  $C_{27}H_{21}F_3N_2O \cdot 0.4H_2O$ :  
          计算值: C, 71.48; H, 4.84; N, 6.17;  
          实测值: C, 71.84; H, 4.81; N, 6.19%.

### 实施例 4

10           (E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基)-3-(4-甲氧基-苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 1 的制备相同的方法, 但是用(E)-4-甲氧基肉桂酰氯作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 61%。

MP: 160-163 °C.

15           分析  $C_{27}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.5(2\text{-propanol})$ :  
          计算值: C, 78.06; H, 6.44; N, 6.39;  
          实测值: C, 78.04; H, 6.02; N, 5.97%.

### 实施例 5

20           (E)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基]-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 1 的制备相同的方法, 但是用中间体 2 和(E)-4-三氟甲基肉桂酰氯作原料, 从戊烷中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 61%。

MP: 130-135 °C.

25           分析  $C_{28}H_{23}N_2O_2F_3 \cdot 0.3H_2O$ :  
          计算值: C, 69.79; H, 4.94; N, 5.81;  
          实测值: C, 69.9; H, 4.84; N, 5.73%.

### 实施例 6

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-苯基-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基)丙烯基]苯

## 基]-乙酰胺

向中间体 1(0.2g, 0.81mmol)的 40ml DCM 溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (0.13ml, 1.1 equiv.)、DCC (0.18g, 1.1 equiv.)、HOBT (0.12g, 1.1 equiv.)和(E)-3-(4-乙酰基氨基苯基)丙烯酸(0.18g, 1.1 equiv.)。于室温下搅拌 24 小时后, 经 tlc 监测(SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH 95:5)判断反应完成, 用 150ml 水骤冷。有白色固体沉淀出来, 滤除。用 DCM 萃取该滤液, 用盐水(5ml)洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。在 2.5 x 25 cm<sup>2</sup> 柱上进行快速层析, 用 DCM:MeOH (98:2)作为洗脱剂, 真空去除溶剂, 从 2-丙醇:戊烷中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物(0.18g, 51%)。

10 MP: 177-180 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.7H<sub>2</sub>O:

计算值: C,75.05; H,5.94; N,9.38;

实测值: C,75.01; H,5.81; N,9.22%.

## 实施例 7

15 (E)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 2 作原料, 得到为白色结晶的目标化合物, 产率 56%。

MP: 127 °C.

20 分析 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O:

计算值: C,77.67; H,6.04; N,6.71;

实测值: C,77.91; H,6.0; N,6.73%.

## 实施例 8

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基-丙烯-1-酮

用与实施例 1 的制备相同的方法, 但是用中间体 7 作原料, 从 2-丙醇: iPr<sub>2</sub>O (2:8)中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 38%。

MP: 236-238 °C.

分析  $C_{27}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$ :

计算值: C, 76.76; H, 5.25; N, 6.63;

实测值: C, 76.87; H, 5.35; N, 6.54%.

5 实施例 9

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)-3-(4-甲酰基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 6 的制备相同的方法, 但是用(E)-4-甲酰基肉桂酸作原料, 从丙酮:甲醇 (10:3)中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 60%.

MP: 146 °C.

分析  $C_{27}H_{22}N_2O_2 \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C, 78.39; H, 5.55; N, 6.77;

实测值: C, 78.33; H, 5.54; N, 6.67%.

15 实施例 10

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(4-硝基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)丙烯基]-苯基]乙酰胺

用与实施例 6 的制备相同的方法, 但是用中间体 3 作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 51%.

MP: 185 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_4O_4 \cdot 0.6H_2O$ :

计算值: C, 68.45; H, 5.17; N, 11.4;

实测值: C, 68.37; H, 5.06; N, 11.26%.

实施例 11

25 (E)-1-[1-(4-硝基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 3 作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 15%.

MP: 205-206 °C.

分析  $C_{26}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C,73.12; H,5.05; N,9.84;

实测值: C,72.95; H,5.15; N,9.81%.

#### 实施例 12

5 (E)-1-[1-(4-三氟甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基)]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 4 作原料, 从戊烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 44%.

MP: 119 °C.

分析  $C_{27}H_{21}N_2O_2F_3$ :

10 计算值: C,70.12; H,4.58; N,6.06;

实测值: C,70.02; H,4.58; N,6.02%.

#### 实施例 13

(E)-1-[1-(4-甲基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基)-3-苯基丙烯-1-酮

15 用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 6 作原料, 从戊烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 50%.

MP: 125-127 °C.

分析  $C_{27}H_{24}N_2O \cdot 0.6H_2O$ :

计算值: C,80.41; H,6.3; N,6.95;

实测值: C,80.49; H,6.2; N,7.25%.

#### 20 实施例 14

(E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基)-丙烯基]苯基]乙酰胺

25 用与实施例 6 的制备相同的方法, 但是用中间体 7 和(E)-3-(4-乙酰基氨基苯基)丙烯酸作原料, 从 2-丙醇:戊烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 85%.

MP: 185 °C.

分析  $C_{29}H_{25}N_3O_4 \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C,71.56; H,5.34; N,8.63;

实测值: C,71.59; H,5.32; N,8.66%.



### 实施例 15

(E)-4-[3-氧代-3-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]苯甲酸甲酯

5 向实施例 9(0.2g, 0.49mmol)的 20ml 甲醇溶液中加入活化的二氧化锰(0.59g, 14 equiv.)、氯化钠(0.05g, 2 equiv.)和乙酸(0.05g, 1.7 equiv.)。将产生的混合物搅拌 5 小时。Tlc 监测显示产生新化合物(SiO<sub>2</sub>, DCM:MeOH (95:5), R<sub>f</sub> = 0.82)。通过硅藻土柱过滤该混合物, 用 150ml MeOH:EtOAc:CHCl<sub>3</sub> (1:25:25)混合液洗脱。真空蒸发后, 残留物经在  
10 2 x 20 cm<sup>2</sup> 柱上快速层析纯化, 用 DCM 作为洗脱剂。蒸发并从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物(0.15g, 70%)。

MP: 222 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.03H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 76.1; H, 5.61; N, 6.34;

实测值: C, 76.05; H, 5.68; N, 6.15%.

15

### 实施例 16

(E)-1-[1-(2-氯代苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 17 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 27%。

20

MP: 220-221 °C.

分析 C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OCl:

计算值: C, 75.63; H, 5.13; N, 6.78;

实测值: C, 75.4; H, 5.21; N, 6.79%.

### 实施例 17

25

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)-丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用(E)-(3,4-亚甲二氧基)肉桂酰氯作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率

65%.

MP: 221 °C.

分析  $C_{27}H_{22}N_2O_3 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C, 75.79; H, 5.32; N, 6.55;

实测值: C, 75.76; H, 5.37; N, 6.53%.

5

### 实施例 18

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-(4-溴代苯基)-丙烯-1-酮

10

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 7 和(E)-4-溴代肉桂酰氯作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 10%.

MP: 188-190 °C.

分析  $C_{27}H_{21}N_2O_3Br \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C, 63.99; H, 4.3; N, 5.53;

实测值: C, 63.53; H, 4.23; N, 5.38%.

15

### 实施例 19

(E)-1-[1-(4-氯代苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 5 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 72%.

20

MP: 213-214 °C.

分析  $C_{25}H_{21}N_2OCl$ :

计算值: C, 75.63; H, 5.13; N, 6.78;

实测值: C, 75.55; H, 5.16; N, 6.63%

25

### 实施例 20

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-(4-乙氧基苯基)-丙烯-1-酮

向中间体 7(0.2g, 0.68mmol)的 40ml DCM 溶液中加入  $Et_3N$  (0.1ml,

1.1 equiv.), EDCl (0.14g, 1.1 equiv.), HOBT (0.12g, 1.1 equiv.)和(E)-4-乙氧基肉桂酸(0.14g, 1.1 equiv.)。于室温下搅拌 48 小时后, 经 tlc 监测( $\text{SiO}_2$ , DCM:MeOH (95:5))判断反应完成, 用 50ml 水骤冷。用 DCM 萃取该反应混合物, 用盐水(5ml)洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。在 2.5 x 25  $\text{cm}^2$  柱上进行快速层析, 用 DCM:MeOH (98:2)作为洗脱剂, 真空去除溶剂, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(0.21g, 67%)。

MP: 199-200 °C.

分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ :

10 计算值: C, 73.8; H, 5.68; N, 5.94;

实测值: C, 73.72; H, 5.68; N, 5.97%.

15 实施例 21

(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)丙烯基]乙酸苯酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-乙酰氧基肉桂酸作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 54%.

20 MP: 216 °C.

分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ :

计算值: C, 72.49; H, 5.03; N, 5.83;

实测值: C, 72.3; H, 5.11; N, 5.84%.

实施例 22

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基]-3-(4-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-羟基肉桂酸作原料, 从乙醇:戊烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率

57%.

MP: 175 °C.

分析  $C_{27}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值 C,73.06; H,5.13; N,6.31;

实测值: C,73.14; H,5.36; N,6.44%.

5

### 实施例 23

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲酰基苯基)丙烯-1-酮

10

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-甲酰基肉桂酸作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 100%.

MP: 208 °C.

分析  $C_{28}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值 : C,73.77; H,5.00; N,6.15;

实测值: C,73.77; H,4.96; N,6.05%.

15

### 实施例 24

(E)-1-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]苯基]-3-苯脲

20

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-[4-(3-(苯基脲基)苯基)丙烯酸(通过使异氰酸苯酯(1 equiv.)、(E)-4-氨基肉桂酸(1 equiv.)和  $Et_3N$  (1 equiv.)在位反应制备)作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 61%.

MP: 192 °C.

分析  $C_{34}H_{28}N_4O_4 \cdot 0.22(EtOH:H_2O)$ :

25

计算值 : C,72.48; H,5.26; N,9.82;

实测值: C,72.87; H,5.17; N,9.42%.

### 实施例 25

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氨

基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-氨基肉桂酸作原料, 从乙醇:DCM:2-丙醇 (10:2:2)中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 63%。

5 MP: 262-265 °C.

分析  $C_{27}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值 C,73.22; H,5.37; N,9.49;

实测值: C,72.9; H,5.47; 9.32%.

实施例 26

10 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-硝基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 69%。

MP: 158° C.

15 分析  $C_{27}H_{21}N_3O_5$ :

计算值 C,69.37; H,4.53; N,8.99;

实测值: C,69.57; H,4.61; N,8.92%.

实施例 27

20 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[(4-双(甲磺酰基)氨基苯基)丙烯-1-酮

将实施例 25(0.2g, 0.6mmol)、甲磺酰氯(0.1ml, 5 equiv.)、 $Et_3N$  (0.4ml, 5 equiv.)的 20ml THF 溶液回流 2 小时制备该产物。经 tlc 监测 ( $SiO_2$ , DCM:MeOH (95:5),  $R_f = 0.84$ )判断原料消失并有新化合物形成。蒸发 THF 后, 使残留物溶于 DCM (15ml)中, 用水(10ml)洗涤。经硫酸镁干燥有机溶液并真空浓缩得到残留物, 在  $2.5 \times 25 \text{ cm}^2$  柱上进行快速层析纯化, 用 DCM:MeOH (98:2)作为洗脱剂, 从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物(0.09g, 25%)。

MP: 276 °C.

分析  $C_{29}H_{27}N_3O_7S_2 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值 C,58.14; H,4.64; N,7.01;

实测值: C,57.76; H,4.69; N,6.81%.

#### 实施例 28

5 (E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯酸(通过 Taylor, E.C.; Young, W.B.; Chaudhari, R.; Patel, H. *Heterocycles* 1993, 36, 1897-1908 制备)作原料, 从甲醇:水(99:1)中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 84%.

10 MP: 211 °C.

分析  $C_{29}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C,71.68; H,5.1; N,5.76;

实测值: C,71.76; H,5.02; N,5.68%.

#### 实施例 29

15 (E)-N-[4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]丙烯基]苯基]甲磺酰胺

用与实施例 27 制备相同的方法, 但是用 1 equiv.的甲磺酰氯作原料, 从乙醇中重结晶后得到为灰白色粉末的目标化合物, 产率 10%.

MP: 203 °C.

20 分析  $C_{28}H_{25}N_3O_5S \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C,64.78; H,4.93; N,8.09;

实测值: C,64.66; H,5.15; N,7.73%.

#### 实施例 30

25 (E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]丙烯基]苯甲酰胺

向实施例 28(0.2g, 0.4mmol)的 50ml MeOH 溶液中通入氨气, 于 35 °C 将产生的混合物搅拌 2 天。真空浓缩该混合物得到残留物, 用 2 x 30ml 水洗涤。萃取, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩得到残留物, 经径向层

析纯化，用 DCM:MeOH (90:10)作为洗脱剂，并通过制备性层析(20 x 20-cm 板， 0.5mm, SiO<sub>2</sub>), 用相同的洗脱剂。从甲醇:水中重结晶后分离为白色结晶的目标化合物(0.025g, 13%)。

MP: 183 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

计算值: C, 70.07; H, 5.17; N, 8.76;

实测值: C, 69.97; H, 5.16; N, 8.84%.

实施例 31

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-丙烯基]苯甲酸

通过将实施例 28(0.5g, 1.04mmol)和氢氧化钠(1N) (5.2ml, 5 equiv.) 的 50ml 甲醇的搅拌溶液回流 4 小时制备该产物。真空蒸发溶剂后，用 10ml HCl(1N)处理残留物。固体沉淀出来，滤除。从甲醇中重结晶得到为白色结晶的目标化合物(0.35g, 72%)。

MP: 254-256 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 72.09; H, 4.75; N, 6.01;

实测值: C, 71.60; H, 4.84; N, 5.88%.

实施例 32

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-氟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-4-氟基肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 69%。

MP: 167 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.1H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 74.85; H, 4.76; N, 9.35;

实测值: C, 74.72; H, 4.81; N, 9.27%.

实施例 33

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-三

氟甲基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-三氟甲基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 73%。

MP: 233 °C.

分析  $C_{28}H_{21}F_3N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 68.07; H, 4.37; N, 5.67;

实测值: C, 68.04; H, 4.32; N, 5.65%.

实施例 34

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3,4-亚甲二氧基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 73%。

MP: 233 °C.

分析  $C_{28}H_{22}N_2O_5$ :

计算值: C, 72.09; H, 4.75; N, 6.01;

实测值: C, 71.79; H, 4.76; N, 5.93%.

实施例 35

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氯代苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-氯代肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 55%。

MP: 203 °C.

分析  $C_{27}H_{21}N_2O_3Cl$ :

计算值: C, 70.97; H, 4.63; N, 6.13;

实测值: C, 71.04; H, 4.76; N, 6.04%.

实施例 36

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-三



氟甲氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-三氟甲氧基肉桂酸  
(根据 Yagupol'skii, L.M., Troitskaya, V.I. Zhurnal Obshchei Khimii 1960,  
30, 3102-3104 所述方法制备)作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结  
5 晶的目标化合物, 产率 35%。

MP: 203-205 °C.

分析  $C_{28}H_{21}F_3N_2O_4$ :

计算值: C, 66.4; H, 4.18; N, 5.53;

实测值: C, 66.23; H, 4.26; N, 5.54.

10 实施例 37

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲  
基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-甲基肉桂酸作原  
料, 从乙醇:DCM(99:1)中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产  
15 率 67%。

MP: 240 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.7H_2O$ :

计算值: C, 74.88; H, 5.7; N, 6.24;

实测值: C, 74.83; H, 5.45; N, 6.35%.

20 实施例 38

(E)-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-  
基丙烯基]苯基]脲

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 22 作原料, 从乙  
醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 49%。

25 MP: 208 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ :

计算值: C, 68.7; H, 5.15; N, 11.44;

实测值: C, 68.51; H, 5.14; N, 11.35%.

### 实施例 39

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-羟基甲基苯基)丙烯-1-酮

5 于室温下, 将实施例 23(0.3g, 0.66mmol)的 40ml 甲醇溶液与 NaBH<sub>4</sub> (0.1g, 4 equiv.)的溶液搅拌 2 小时制备该产物。蒸发溶剂得到残留物, 使其溶于 DCM (100ml)中, 用水(50ml)洗涤两次。用 DCM 萃取, 经硫酸镁干燥, 真空蒸发, 经从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物(0.2g, 67%)。

MP: 206 °C.

10 分析 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 0.3EtOH:  
计算值: C,73.66; H,5.58; N,6.01;  
实测值: C,73.69; H,5.5; N,6.06%.

### 实施例 40

15 (E)-N-苄基-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

通过搅拌实施例 31(0.2g, 0.43mmol)的 50ml THF 和苄胺(0.5ml, 9 equiv.)、Et<sub>3</sub>N (1ml)以及二苯基磷酰基叠氮化物(0.5ml)的溶液制备该产物。2 天后, 真空浓缩该反应混合物。将残留物溶于 100ml DCM 中, 用 3 x 50 ml 水洗涤。经硫酸钠干燥, 蒸发溶剂得到残留物, 将其经快速层析纯化, 用环己烷和乙醚洗脱。真空蒸发, 从乙醇中重结晶得到为白色结晶的目标化合物(0.03g, 13%)。

MP: 203 °C.

25 分析 C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:  
计算值: C,75.66; H,5.26; N,7.56;  
实测值: C,75.5; H,5.22; N,7.55%.

### 实施例 41

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(2,4-二氯苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-2,4-二氯肉桂酸作原料，从乙醇:水中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 66%。

MP: 194 °C.

分析  $C_{27}H_{20}N_2O_3Cl_2$ :

计算值: C,66.00; H,4.10; N,5.70;

实测值: C,65.85; H,4.13; N,5.78%.

#### 实施例 42

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-甲氧基-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3-甲氧基-4-羟基肉桂酸作原料，从乙醇:水(10:1)中重结晶后得到为灰白色粉末的目标化合物，产率 62%。

MP: 155 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_5$ :

计算值: C,71.78; H,5.16; N,5.98;

实测值: C,71.44; H,5.16; N,5.76%.

#### 实施例 43

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3-羟基-4-甲氧基肉桂酸作原料，从乙醇:水中重结晶后得到为灰白色粉末的目标化合物，产率 47%。

MP: 213 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C,70.96; H,5.23; N,5.91;

实测值: C,71.09; H,5.60; N,5.66%.

#### 实施例 44

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氟

代苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-氟代肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 74%。

MP: 138-139 °C.

5           分析  $C_{27}H_{21}F_3N_2O_3$ :  
          计算值: C,73.62; H,4.81; N,6.36;  
          实测值: C,73.78; H,4.81; N,5.97%.

实施例 45

10           (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(1,2-二氢化茛)-5-基-1-丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-(1,2-二氢化茛)-5-基丙烯酸作原料, 沉淀后得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 22%。

MP: 115 °C.

15           分析  $C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot 0.6H_2O$ :  
          计算值: C,76.12; H,5.79; N,5.92;  
          实测值: C,76.13; H,5.79; N,5.72%.

实施例 46

20           (E)-N-[4-[3-氧代-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰基]苯磺酰胺

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用实施例 31 的产物和苯磺酰胺作原料, 从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 20%。

MP: 134 °C.

25           分析  $C_{20}H_{25}N_2O_3 \cdot 0.6H_2O$ :  
          计算值: C,56.13; H,6.67; N,10.91;  
          实测值: C,55.97; H,6.75; N,10.82%.

实施例 47

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-

### 二氯苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3,4-二氯肉桂酸作原料，从乙醇:水(99:1)中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 45%。

5 MP: 212 °C.

分析  $C_{27}H_{20}Cl_2N_2O_3$ :

计算值: C,66.00; H,4.10; N,5.70;

实测值: C,65.68; H,4.12; N, 5.68%.

### 实施例 48

10 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3,4-二甲氧基肉桂酸作原料，从乙醇:DCM 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 61%。

15 MP: 233 °C.

分析  $C_{29}H_{26}N_2O_5 \cdot 0.5 H_2O$ :

计算值: C,70.86; H,5.54; N,5.70;

实测值: C,70.66; H,5.44; N,5.70%.

### 实施例 49

20 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,4-二羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3,4-二羟基肉桂酸作原料，从乙醇:DMF 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 41%。

25 MP: 163-165 °C.

分析  $C_{27}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.3DMF$ :

计算值: C,70.34; H,5.10; N,6.76;

实测值: C,70.38; H,5.13; N,6.66%.

### 实施例 50

(E)-N-甲基-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]乙酰胺

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 23 作原料，从乙醇:水(10:0.6)中重结晶后得到为灰白色粉末的目标化合物，在乙醇:水中产率 86%。

MP: 165 °C.

分析 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.4H<sub>2</sub>O:

计算值: C,71.96; H,5.6; N,8.39;

实测值: C,71.8; H,5.57; N,8.28%.

10

### 实施例 51

(E)-2,2-二甲基-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯基]丙酰胺

15 通过使实施例 25 化合物(0.2g, 0.46mmol)与 2,2-二甲基丙酰氯(0.09ml, 1.5 equiv.)和氢氧化钠(1N) (0.7ml, 1.5 equiv.)的乙酸乙酯:DCM(6:1)的混合物缩合制备该产物。当原料消失后，加入 40ml DCM: H<sub>2</sub>O(2:1)的混合液。用 DCM 萃取，用饱和的氯化铵溶液和盐水洗涤，经硫酸镁干燥，真空蒸发溶剂，从乙醇:水(1:1)中重结晶后得到目标化合物(0.2g, 83%)。

20

MP: 172-174 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.1H<sub>2</sub>O:

计算值: C,71.23; H,6.16; N,7.79;

实测值: C,70.99; H,6.02; N,7.84%.

### 实施例 52

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,5-二甲氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3,5-二甲氧基肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物产率 61%。

MP: 178 °C.

分析  $C_{29}H_{25}N_2O_5$ :

计算值: C, 72.19; H, 5.43; N, 5.81;

实测值: C, 72.3; H, 5.48; N, 5.63%.

5 实施例 53

(E)-(N)-{4-[3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-氟-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-氧代丙烯基]苯基}乙酰胺

10 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 16 和(E)-3-(4-乙酰基氨基苯基)丙烯酸作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 72%.

MP: 179-181 °C.

分析  $C_{29}H_{24}N_3O_4F \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C, 69.01; H, 4.95; N, 8.33;

实测值: C, 68.97; H, 4.91; N, 8.34%.

15 实施例 54

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3,4,5-三甲氧基肉桂酸作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 49%.

20 MP: 211 °C.

分析  $C_{30}H_{28}N_2O_6$ :

计算值: C, 70.3; H, 5.51; N, 5.47;

实测值: C, 70.49; H, 5.59; N, 5.34%.

实施例 55

25 (E)-N-[4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)丙烯基]苯基]异丁酰胺

用与实施例 51 制备相同的方法, 但是用异丁酰氯作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 85%.

MP: 171 °C.

分析  $C_{31}H_{29}N_3O_4 \cdot 0.4(H_2O:MeOH)$ :

计算值: C,72.61; H,6.02; N,7.99;

实测值: C,72.33; H,5.77; N,8.33%.

5

#### 实施例 56

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-6-氟-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

10 用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 16 作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 71%.

MP: 227-228 °C.

分析  $C_{27}H_{21}N_2O_3F$ :

计算值: C,73.63; H,4.81; N,6.36;

实测值: C,73.72; H,4.77; N,6.43%.

15

#### 实施例 57

(E)-N-(2-甲氧基乙基)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 24 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 43%.

20

MP: 170 °C.

分析  $C_{27}H_{21}N_2O_5F \cdot 1.3H_2O$ :

计算值: C,68.07; H,5.82; N,7.68;

实测值: C,67.98; H,5.8; N,7.7%.

#### 实施例 58

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-羟基肉桂酸作原料, 从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 54%.



MP: 248 °C.

分析  $C_{27}H_{22}N_2O_4$ :

计算值: C,73.96; H,5.06; N,6.39;

实测值: C,74.04; H,5.1; N,6.37%.

5

#### 实施例 59

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(3-甲氧基苯基)丙烯-1-酮

10 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-甲氧基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 49%.

MP: 218 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_4$ :

计算值: C,74.32; H,5.35; N,6.19;

实测值: C,74.37; H,5.61; N,6.32%.

15

#### 实施例 60

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

20 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-硝基肉桂酸作原料, 从乙醇:水(20:1)中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 91%.

MP: 156-158 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_4$ :

计算值: C,69.37; H,4.54; N,8.99;

实测值: C,69.12; H,4.77; N,8.81%.

25

#### 实施例 61

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 25 作原料, 从乙

醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 45%。

MP: 157 °C.

分析  $C_{31}H_{31}N_3O_4$ :

计算值: C,73.07; H,6.13; N,8.25;

实测值: C,72.7; H,6.17; N,8.12%.

5

#### 实施例 62

(E)-N-(2-吗啉-4-基乙基)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

10 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 26 作原料, 从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 13%。

MP: 145 °C.

分析  $C_{34}H_{34}N_4O_5 \cdot 0.7H_2O$ :

计算值: C,69.07; H,6.03; N,9.48;

实测值: C,69.08; H, 6.03; N,9.45%.

15

#### 实施例 63

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(1H-四唑-5-基)苯基]丙烯-1-酮

20 向实施例 32 化合物(0.25g, 0.56mmol)的 10ml 甲苯溶液中顺序加入三甲基甲硅烷基叠氮化物(0.30ml, 4 equiv.)和二丁锡化氧(0.06g, 0.4 equiv.). 将产生的混合物于回流下搅拌 2 天。Tlc 监测显示形成新化合物(DCM:MeOH (80:20),  $R_f = 0.35$ )。真空浓缩该反应混合物。将产生的黄色胶状物溶于甲醇中, 真空浓缩。使残留物分配于乙酸乙酯(25ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(25ml)之间。用另外的饱和的碳酸氢钠水溶液(25ml)萃取有机相。用盐酸(1N)将合并的萃取物水溶液酸化至 pH  
25 2, 然后用乙酸乙酯(2 x 25ml)萃取。用硫酸镁干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩, 得到黄色粉末, 经快速层析纯化( $SiO_2$ , DCM:MeOH (90:10))。从 2-丙醇:  $iPr_2O$  (1:1)中重结晶得到为白色结晶的目标化合物 (0.19g, 70%)。

MP: 232-233 °C.

分析  $C_{28}H_{22}N_6O_3 \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C, 67.02; H, 4.92; N, 16.28;

5 实测值: C, 66.83; H, 4.53; N, 15.96%.

#### 实施例 64

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-氨基苯基)丙烯-1-酮

10 将实施例 60 的化合物(1.36g, 2.9mmol)、 $SnCl_2 \cdot H_2O$  (2.8g, 5 equiv.) 的乙醇溶液回流过夜。蒸发溶剂后, 将残留物溶于 50ml NaOH (1N) 中。用 2 x 100 ml DCM 和 2 x 50 ml EtOAc 萃取水相。用硫酸钠干燥合并的有机层, 真空浓缩。快速层析( $SiO_2$ , DCM:MeOH (95:5))。从 EtOH: DCM 中重结晶得到为淡黄色粉末的目标化合物(0.27g, 21%)。

MP: 139-141 °C.

15 分析  $C_{27}H_{23}N_3O_3$ :

计算值: C, 74.13; H, 5.30; N, 9.60;

实测值: C, 73.93; H, 5.35; N, 9.43%.

#### 实施例 65

20 (E)-N-环己基-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 27 作原料, 从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 6%。

MP: 214 °C.

分析  $C_{29}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.1H_2O$ :

计算值: C, 72.19; H, 6.24; N, 7.43;

25 实测值: C, 72.28; H, 6.19; N, 6.93%.

#### 实施例 66

(E)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-

1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 28 作原料, 从乙醇:水(8:2)中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 61%。

MP: 168 °C.

5 分析  $C_{32}H_{29}N_3O_5 \cdot 0.8H_2O$ :  
计算值: C, 69.88; H, 5.61; N, 7.64;  
实测值: C, 69.74; H, 5.78; N, 7.22%.

实施例 67

10 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-氟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-氟基肉桂酸作原料, 从乙醇:水(8:2)中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 46%。

MP: 228-230 °C.

15 分析  $C_{28}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.8H_2O$ :  
计算值: C, 72.81; H, 4.93; N, 9.10;  
实测值: C, 72.74; H, 4.69; N, 8.99%.

实施例 68

20 (E)-N-(4-哌啶-4-羧酸乙酯)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 29 作原料, 从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 28%。

MP: 144-145 °C.

25 分析  $C_{36}H_{35}N_3O_6 \cdot 0.7H_2O$ :  
计算值: C, 69.93; H, 5.93; N, 6.8;  
实测值: C, 69.84; H, 5.83; N, 6.81%.

实施例 69

(E)-N-(4-哌啶-4-羧酸)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

通过回流实施例 68 化合物(0.21g, 0.36mmol)和氢氧化钠(1N)  
(0.72ml, 2 equiv.)的 20ml 甲醇溶液 12 小时制备该产物。冷却后, 将该  
混合物倾至水(100ml)中, 用盐酸(1N)酸化。用 DCM (2 x 50 ml)萃取,  
经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到残留物, 将其从甲醇:水中重结晶后得到  
5 为白色结晶的目标化合物(0.05g, 24%)。

MP: 204-205 °C.

分析  $C_{34}H_{31}N_3O_6 \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C, 68.56; H, 5.58; N, 7.05;

实测值: C, 68.58; H, 5.12; N, 7.06%.

10 实施例 70

(E)-3-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-  
基]-丙烯基]苯甲酸

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-(2-羧基乙烯基)苯甲  
酸作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率  
15 21%。

MP: 156-158 °C.

分析  $C_{28}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.8H_2O$ :

计算值: C, 69.93; H, 4.95; N, 5.83;

实测值: C, 69.94; H, 4.62; N, 5.65%.

20 实施例 71

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-(4-  
甲基哌嗪-1-羰基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用实施例 70 的化合物和 4-  
甲基哌嗪作原料, 从甲醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合  
25 物, 产率 30%。

MP: 151 °C.

分析  $C_{33}H_{32}N_4O_4 \cdot H_2O$ :

计算值: C, 69.95; H, 6.05; N, 9.89;

实测值: C, 69.63; H, 5.93; N, 9.99%.

实施例 72

(E)-N-(2-哌嗪-1-基乙基)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

5 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用实施例 70 的化合物和 1-(2-氨基乙基)哌嗪作原料, 从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 23%。

MP: 138-140 °C.

分析  $C_{34}H_{35}N_5O_4 \cdot 3.1H_2O$ :

10 计算值: C, 64.46; H, 6.55; N, 11.05;

实测值: C, 64.46; H, 6.25; N, 11.00%.

实施例 73

(E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]乙酸乙酯

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 30 作原料, 从 DCM: 戊烷中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 17%。

MP: 92-95 °C.

分析  $C_{31}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.9H_2O$ :

计算值: C, 70.95; H, 5.72; N, 5.34;

20 实测值: C, 71.32; H, 6.0; N, 4.93%.

实施例 74

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-四唑基苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 63 制备相同的方法, 但是用实施例 67 的化合物作原料, 从甲醇:水中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 5%。

MP: 260-264 °C.

分析  $C_{28}H_{22}N_6O_3 \cdot 2.2H_2O$ :

计算值: C, 63.43; H, 5.02; N, 15.85;

实测值: C, 63.31; H, 4.37; N, 15.47%.

实施例 75

(E)-2-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

5 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-2-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯(根据 Alabaster, R.J.; Cottrell, I. R.; Hands, D.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B. *Synthesis* 1989, 8, 598-603 所述方法制备)作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 46%。

MP: 203-204 °C.

10 分析 C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:  
计算值: C, 72.49; H, 5.03; N, 5.83;  
实测值: C, 72.59; H, 5.1; N, 5.67%.

实施例 76

(E)-3-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯(根据 Baker, S. R.; Jamieson, W. B.; Todd, A. EP 134111 A1 所述方法制备)作原料, 从甲醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 61%。

MP: 165-167 °C.

20 分析 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:  
计算值: C, 72.49; H, 5.03; N, 5.83%;  
实测值: C, 72.53; H, 5.02; N, 5.93%.

实施例 77

25 (E)-1-(4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-丙烯基]苯基)哌啶-4-羧酸乙酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 31 作原料, 从甲醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 45%。

MP: 175 °C.

分析  $C_{35}H_{35}N_3O_5$ :

计算值: C, 72.77; H, 6.11; N, 7.27;

实测值: C, 72.99; H, 6.16; N, 7.03%.

5

#### 实施例 78

(E)-N-(1-乙基吡咯烷-2-基-甲基)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

10 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用实施例 70 的化合物和 2-吡咯烷-1-基乙胺作原料, 从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 53%.

MP: 128-130 °C.

分析  $C_{35}H_{36}N_4O_4$ :

计算值: C, 72.9; H, 6.29; N, 9.72;

实测值: C, 72.9; H, 6.42; N, 10.01%.

15

#### 实施例 79

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基]-3-(3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

20 向实施例 58 的化合物(0.25g, 0.57mmol)的 50ml DMF 溶液中加入碳酸钾(0.24g, 3 equiv.)和过量的二甲基氨基二乙基氧(约 15 equiv.). 将产生的混合物于 60 °C 加热 4 小时至原料消失(tlc 监测, DCM:MeOH (90:10)). 形成新化合物( $R_f = 0.20$ ). 蒸发 DMF 后, 将残留物溶于 150ml DCM 中, 用 2 x 50ml 水洗涤, 经硫酸钠干燥, 从乙醇:水重结晶得到为黄色结晶的目标化合物(0.06g, 22%).

25

MP: 76-78 °C.

分析  $C_{31}H_{31}N_3O_4 \cdot 0.6H_2O$ :

计算值: C, 71.55; H, 6.24; N, 8.07;

实测值: C, 71.34; H, 6.45; N, 7.8%.



实施例 80

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3,5-二叔丁基-4-羟基肉桂酸作原料，从环己烷中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 45%。

MP: 137 °C。

实施例 81

10 (E)-3-[3-氧代-3-[1-(4-甲氧基羰基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酸甲酯

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 8 和(E)-3-(2-羰基-乙烯基)苯甲酸甲酯(根据 Baker, S. R.; Jamieson, W.B; Todd, A. EP 134111 A1 所述方法制备)作原料，从 2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 70%。

15 MP: 182 °C.

分析 C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

计算值: C, 72.86; H, 5.3; N, 5.66;

实测值: C, 72.49; H, 5.31; N, 5.68%.

实施例 82

20 (E)-2-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-丙烯基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法，但是用实施例 75 的化合物作原料，从甲醇中重结晶后得到为灰白色结晶的目标化合物，产率 78%。

MP: 174 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

25 计算值: C, 72.09; H, 4.75; N, 6.01;

实测值: C, 72.53; H, 4.72; N, 5.76%.

实施例 83

(E)-(4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-

基)丙烯基]苯氧基)乙酸乙酯

用与实施例 79 制备相同的方法, 但是用实施例 22 的化合物和溴代乙酸乙酯作原料, 从乙醇:2-丙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 28%。

5 MP: 99-98 °C.

分析  $C_{31}H_{28}N_2O_6 \cdot 2.4H_2O$ :

计算值: C, 65.57; H, 5.82; N, 4.93;

实测值: C, 65.34; H, 5.4; N, 5.09%.

实施例 84

10 (E)-(4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基]-丙烯基]苯基)乙酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 73 的化合物的乙醇溶液作原料, 从  $iPr_2O$ :2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 51%。

15 MP: 231 °C.

分析  $C_{29}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.25iPrOH$ :

计算值: C, 72.11; H, 5.29; N, 5.64;

实测值: C, 71.9; H, 5.15; N, 5.74%.

实施例 85

20 (E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)丙烯基]苯氧基)乙酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 83 的化合物作原料, 从  $iPr_2O$ :2-丙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 45%。

25 MP: 158-160 °C.

分析  $C_{29}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.9H_2O$ :

计算值: C, 67.93; H, 5.07; N, 5.46;

实测值: C, 68.0; H, 4.86; N, 5.21%.

实施例 86

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基-4-氯代苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3-硝基-4-氯代肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 56%。

MP: 240 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl:

计算值: C,64.61; H,4.02; N,8.37;

实测值: C,64.5; H,3.97; N,8.28%.

10 实施例 87

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(5-硝基-2-氯代苯基)丙烯-1-酮

15 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-5-硝基-2-氯代肉桂酸作原料，从乙醇:水中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 44%。

MP: 146 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl · 0.1H<sub>2</sub>O:

计算值: C,64.38; H,4.04; N,8.34;

实测值: C,64.12; H,3.81; N,8.35%.

20 实施例 88

(E)-3-氯代-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酸甲酯

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 32 作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 57%。

25 MP: 166 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl · 0.15EtOH:

计算值: C,67.43; H,4.62; N,5.37;

实测值: C,67.09; H,4.56; N,5.51%.

实施例 89

(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苄氧基)乙酸

5 用与实施例 79 制备相同的方法, 但是用在 EtOH 中的(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苄氧基)乙酸乙酯作原料, 从甲醇:水中重结晶后得到为灰白色固体的目标化合物, 产率 40%。

MP: 162-163 °C.

分析 C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O:

10 计算值: C, 68.17; H, 5.13; N, 5.49;

实测值: C, 68.16; H, 5.46; N, 5.51%.

(E)-(4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苄氧基)乙酸乙酯

15 向实施例 39 化合物(0.7g, 1.5mmol)的 50ml DMF 溶液中加入碳酸钾(0.25g, 1.2 equiv.)和溴代乙酸乙酯(0.2ml, 1.1 equiv.). 于 60 °C 加热产生的混合物至原料消失(tlc 监测, DCM: MeOH (95:5)). 形成新化合物(R<sub>f</sub> = 0.8). 蒸发 DMF 后, 将残留物溶于 150ml DCM 中, 用 2 x 50ml 水洗涤, 经硫酸钠干燥, 经径向层析纯化, 用 DCM 洗脱, 得到为白色粉末的目标化合物(0.85g, 11%).

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.8-6.65 (m, 14H), 5.9 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.6-4.3 (q, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.2-2.9 (m, 2H), 1.3-1.2 (t, 3H).

25

实施例 90

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(5-氨基-2-氯代苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 64 制备相同的方法, 但是用实施例 87 的化合物作原

料, 从乙醇:DCM 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 17%。

MP: 251-252 °C.

分析  $C_{27}H_{22}ClN_3O_3 \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C,67.68; H,4.8; N,8.77;

实测值: C,67.71; H,4.73; N,8.65%。

#### 实施例 91

(E)-3-氯代-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)丙烯基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 88 的化合物作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 40%。

MP: 169 °C.

分析  $C_{28}H_{21}N_2O_5 \cdot H_2O$ :

计算值: C,64.8; H,4.47; N,5.40;

实测值: C,64.47; H,4.13; N,5.60%。

#### 实施例 92

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(3,5-二溴代-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3,5-二溴代-4-羟基肉桂酸作原料, 从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 13%。

MP: 148-150 °C.

分析  $C_{27}H_{20}N_2O_4Br_2 \cdot 1.6EtOH$ :

计算值: C,54.14; H,4.45; N,4.18;

实测值: C,54.1; H,4.15; N,3.77%。

#### 实施例 93

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 79 制备相同的方法，但是用实施例 22 化合物和二甲基氨基丙基氯作原料，从环己烷:DCM:戊烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 16%。

MP: 106 °C.

5           分析  $C_{32}H_{33}N_3O_4 \cdot 0.3H_2O$ :  
          计算值: C,72.65; H,6.40; N,7.94;  
          实测值: C,72.74; H,6.56; N,7.63%.

#### 实施例 94

10           (E)-2-氯代-5-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酸甲酯

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 33 作原料，从甲醇:DCM 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 59%。

MP: 228 °C.

15           分析  $C_{29}H_{23}ClN_2O_5 \cdot 1.05H_2O$ :  
          计算值: C,65.24; H,4.74; N,5.25;  
          实测值: C,64.91; H,4.27; N,5.13%.

#### 实施例 95

20           (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二异丙基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 79 制备相同的方法，但是用实施例 22 化合物和二异丙基氨基二乙基氯作原料，从甲醇:水中重结晶后得到为淡黄色结晶的目标化合物，产率 12%。

MP: 92-93 °C.

25           分析  $C_{35}H_{39}N_3O_4$ :  
          计算值: C,74.31; H,6.95; N,7.43;  
          实测值: C,74.34; H,7.16; N,7.10%.

#### 实施例 96

(E)-2-氯代-5-[3-氧代-3-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡

啉-2-基)丙烯基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 94 的化合物作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 78%。

MP: 178 °C.

5           分析  $C_{28}H_{21}N_2O_5$ . 0.7MeOH:  
          计算值: C, 65.86; H, 4.58; N, 5.35;  
          实测值: C, 65.73; H, 4.44; N, 5.51%.

实施例 97

10           (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啉-2-基]-3-(3-羟基-4-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 34 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 77%。

MP: 172 °C.

实施例 98

15           (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啉-2-基]-3-(3,5-二甲基-4-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 35 作原料, 从甲醇:水中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 71%。

MP: 151-152 °C.

20           分析  $C_{29}H_{26}N_2O_4$ . 0.4H<sub>2</sub>O:  
          计算值: C, 73.52; H, 5.7; N, 5.91;  
          实测值: C, 73.56; H, 5.59; N 6.29%.

实施例 99

25           (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啉-2-基]-3-(3-(2-二甲基氨基乙氧基)-4-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 79 制备相同的方法, 但是用实施例 97 的化合物和二甲基氨基二乙基氯作原料, 从甲醇中重结晶后得到为淡黄色粉末的目标化合物, 产率 18%。

MP: 189 °C.

分析  $C_{31}H_{30}N_4O_6 \cdot 1.5H_2O$ :

计算值: C,64.02; H,5.72; N,9.63;

实测值: C,64.18; H,5.41; N,9.21%.

5 实施例 100

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-(2-二甲氨基乙氧基)-4-氨基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 64 制备相同的方法, 但是用实施例 99 化合物作原料, 从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为淡黄色粉末的目标化合物, 产率 17%.

10 MP: 143 °C.

分析  $C_{31}H_{32}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ :

计算值: C,69.78 ;H,6.23; N,10.5;

实测值: C,69.87; H,5.98; N,10.42%.

实施例 101

15 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 36 作原料, 从乙醇:DCM 中重结晶后得到为淡黄色结晶的目标化合物, 产率 45%.

MP: 172 °C.

20 分析  $C_{29}H_{23}N_3O_7 \cdot 0.8H_2O$ :

计算值: C,63.7; H,4.7; N,7.96;

实测值: C,63.71; H,4.31; N,7.98%.

实施例 102

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-氯苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-氯代肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 48%.



MP: 212-213 °C.

分析  $C_{27}H_{21}ClN_2O$ :

计算值: C, 70.97; H, 4.63; N, 6.13

实测值: C, 70.65; H, 4.63; N, 6.16%.

5 实施例 103

(E)-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-氯代-5-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 2 和(E)-2-氯代-5-硝基肉桂酸作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 18%.

10 MP: 136-138 °C.

分析  $C_{27}H_{22}ClN_3O_4 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 65.98; H, 4.59; N, 8.55;

实测值: C, 65.91; H, 4.4; N, 8.42%.

15 实施例 104

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2,6-二氯苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-2,6-二氯代肉桂酸作原料, 从环己烷中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 41%.

20 MP: 118-120 °C.

分析  $C_{27}H_{20}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 65.52; H, 4.15; N, 5.66;

实测值: C, 65.74; H, 4.62; N, 5.29%.

实施例 105

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲基氨基甲基苯基)丙烯-1-酮

于室温下, 将(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲基氨基甲基苯基)丙烯-1-酮(0.46g, 1.1 mmol),

NaBH<sub>3</sub>CN (0.14g, 2.3mmol)和乙酸(0.11ml)的 20ml 甲醇溶液搅拌 1 小时。用 50ml 饱和的碳酸氢钠水溶液骤冷该反应混合物。用 2 x 30 ml DCM 萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩得到残留物, 将其经硅胶快速层析纯化, 用 DCM :MeOH (97:3)作为洗脱溶剂。从 DCM: 环己烷中重结晶得到为白色粉末的目标化合物(0.05g, 10%)。

MP: 201 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 73.4; H, 5.95; N, 8.85;

实测值: C, 73.66; H, 5.82; N, 8.57%.

10 将实施例 23 化合物(0.5g, 1.0 mmol)的甲醇的搅拌溶液与甲胺 (1.6ml, 1.5 equiv., 33%于乙醇中)回流 1 小时。真空蒸发得到(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲基亚氨基甲基苯基)丙烯-1-酮(0.46g, 90%)。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 8.2 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8-7.65 (m, 3H), 7.55-7.5 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 3H), 7.0-6.85 (m, 2H), 6.8-6.6 (dd, 2H), 5.9 (s, 2H), 4.2-4.1 (br d, 1H), 3.5 (s+m, 4H), 3.05-2.85 (m, 2H).

#### 实施例 106

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-甲基苯基)丙烯-1-酮

20 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-3-甲基肉桂酸作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 67%。

MP: 196 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

计算值: C, 77.04; H, 5.54; N, 6.62;

实测值: C, 76.76; H, 5.56; N, 6.33%.

25

#### 实施例 107

(E)-N-甲基-(4-[3-氧代-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯磺酰胺

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-4-(N-甲基磺酰胺)肉桂酸作原料，从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 79%。

MP: 162 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. 0.4EtOH:

计算值: C,64.78; H,5.17; N,7.87;

实测值: C,64.46; H,4.82; N,7.76%.

#### 实施例 108

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-羟基-4-乙酰基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-3-羟基-4-乙酰基肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 87%。

MP: 217-218 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

计算值: C,72.49; H,5.03; N,5.83;

实测值: C,72.24; H,5.25; N,5.53%.

#### 实施例 109

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-氯-5-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 10 和(E)-2-氯-5-硝基肉桂酸作原料，从乙醇:水(95:5)中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 62%。

MP: 154 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. 0.5(H<sub>2</sub>O:MeOH):

计算值: C,66.08; H,4.55; N,8.36;

实测值: C,66.3; H,4.52; N,7.94%.

实施例 110

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-羟基苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用(E)-2-羟基肉桂酸作原料，从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 47%。

MP: 154 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.6H<sub>2</sub>O:

计算值: C,72.18; H,5.2; N,6.24;

实测值: C,72.19; H,4.93; N,6.13%.

10 实施例 111

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基-2-吡啶-1-基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 37 作原料，从甲醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 31%。

15 MP: 162-163 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O:

计算值: C,65.52; H,5.84; N,9.55;

实测值: C,65.9; H,5.49; N,9.59%.

实施例 112

20 (E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法，但是用中间体 10 作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 52%。

MP: 190 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

25 计算值: C,79.98; H,5.75; N,6.66;

实测值: C,79.94; H,5.86; N,6.62%.

实施例 113

(E)-1-[1-(4-异丙基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 11 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 54%。

MP: 195 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

计算值: C, 74.82; H, 5.85; N, 9.03;

实测值: C, 74.43; H, 5.84; N, 9.17%.

10 实施例 114

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 10 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 35%。

MP: 174-176 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 71.97; H, 5.0; N, 8.99;

实测值: C, 71.78; H, 4.89; N, 8.83%.

20 实施例 115

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 19 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 60%。

25 MP: 232-233 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 76.11; H, 5.3; N, 6.57;

实测值: C, 76.2; H, 5.27; N, 6.77%

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -336 (c = 0.50, MeOH).

实施例 116

(E)-(S)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

5 用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 18 作原料, 从 iPrOH 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 32%。

MP: 235-236 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 76.43; H, 5.27; N, 6.6;

实测值: C, 76.26; H, 5.21; N, 6.61%.

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = 378 (c = 0.5, MeOH).

10 实施例 117

(E)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 2 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率  
15 63%。

MP: 227 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.1EtOH:

计算值: C, 71.32; H, 5.19; N, 9.17;

实测值: C, 70.96; H, 5.14; N, 9.23%.

20 实施例 118

(E)-1-[1-(4-甲基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(2-氯-5-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 6 和(E)-2-氯-5-硝基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物,  
25 产率 57%。

MP: 211-213 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

计算值: C, 68.72; H, 4.7; N, 8.9;

实测值: C, 68.42; H, 4.73; N, 8.91%.

实施例 119

(E)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)丙烯基]苯甲酰胺

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用实施例 70 的化合物和四氢化糠基胺作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 30%。

MP: 172-173 °C.

分析 C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.4H<sub>2</sub>O:

计算值: C,71.18; H,5.76; N,7.55;

10 实测值: C,71.1; H,5.88; N,7.45%.

实施例 120

(E)-1-[1-(1,2-二氢化茚-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

15 用与实施例 1 制备相同的方法，但是用中间体 9 和四氢化糠基胺作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 51%。

MP: 223 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O·0.4H<sub>2</sub>O:

计算值: C,81.81; H,6.34; N,6.58;

20 实测值: C,81.87; H,6.34; N,6.5%.

实施例 121

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-乙酰基苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用 3-乙酰基肉桂酸(根据 Cleland, G. H. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 744-747 所述方法制备)作原料，从乙醇中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物，产率 42%。

MP: 191 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

计算值: C,74.98; H,5.21; N,6.03;

实测值: C,74.85; H,5.28; N,6.1%.

#### 实施例 122

5 (E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 10 和中间体 25 作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 37%。

MP: 146 °C.

10 分析 C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·1.5H<sub>2</sub>O:

计算值: C,71.89; H,6.79; N,7.86;

实测值: C,72.04; H,7.09; N,7.93%.

#### 实施例 123

15 (E)-4-[3-氧代-3-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]丙烯基]苯甲酸甲酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 2 和(E)-4-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 73%。

MP: 189 °C.

20 分析 C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.1EtOH:

计算值: C,74.44; H,5.69; N,5.95;

实测值: C,74.1; H, 5.65; N,6.01%.

#### 实施例 124

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 38 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 69%。

MP: 231-232 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.1EtOH:



计算值: C,73.01; H,5.51; N, 8.51;  
实测值: C,72.54; H,5.58; N,8.44%.

#### 实施例 125

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(2-羟  
5 基-5-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 39 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 30%.

MP: 205 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·0.6EtOH:

10 计算值: C,65.78; H,5.14; N,7.94;  
实测值: C,65.52; H,4.98; N,8.04%.

#### 实施例 126

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-  
2-基]丙烯基]苯甲酸甲酯

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 10 和中间体(E)-4-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色针状的目标化合物, 产率 88%.

MP: 186 °C.

分析 C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O:

20 计算值: C,74.73; H,5.52; N,5.81;  
实测值: C,75.45; H, 5.38; N,6.07%.

#### 实施例 127

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]丙烯  
25 基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 123 化合物作原料, 从甲醇:水中重结晶后得到为灰色结晶的目标化合物, 产率 43%.

MP: 147-149 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_4$ :

计算值: C,74.32; H,5.35; N,6.19;

实测值: C,74.3; H,5.37; N,6.07%.

#### 实施例 128

5 (E)-4-[3-氧代-3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]丙烯基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 126 化合物作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 53%.

MP: 222-224 °C.

10 分析  $C_{29}H_{24}N_2O_4$ :

计算值: C,74.98; H,5.21; N,6.03;

实测值: C,75.21; H,5.3; N,6.21%.

#### 实施例 129

15 (E)-1-[1-(苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 12 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 35%.

MP: 241-242 °C.

20 分析  $C_{28}H_{22}N_2O_2$ :

计算值: C,80.36; H,5.3; N,6.69;

实测值: C,80.44; H,5.3; N,6.89%.

#### 实施例 130

25 (E)-3-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基)-丙烯基]苯基)三氟甲磺酸苯酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 40 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 38%.

MP: 169 °C.

分析  $C_{28}H_{21}F_3N_2O_6S \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C,58.58; H,3.76; N,4.88;

实测值: C, 58.84; H, 3.71; N, 4.3%.

#### 实施例 131

5 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-4-(2-羟基乙氧基)苯基(根据 Oku, T.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Abe, Y.; Sawada, Y.; Inoue, T.; Tanaka, H.; EP 622361 所述方法制备)作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 57%.

10 MP: 136 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 1.2EtOH:

计算值: C, 58.58; H, 3.76; N, 4.88;

实测值: C, 58.84; H, 3.71; N, 4.3%.

#### 实施例 132

15 (E)-1-[1-(苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 12 和中间体 25 作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 23%.

20 MP: 159 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 75.75; H, 6.2; N, 8.28;

实测值: C, 75.58; H, 5.97; N, 8.35%.

#### 实施例 133

25 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-二甲基氨基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用(E)-2-二甲基氨基肉桂酸(根据 Suschitzky, H.; Hollywood, F. *Synthesis* 1982, 662-665 所述方法制

备)作原料,从甲醇:水中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物,产率51%。

MP: 172 °C.

分析  $C_{29}H_{27}N_3O_3$ :

计算值: C,74.82; H,5.85; N,9.03;

实测值: C,74.75; H,5.85; N,8.9%.

#### 实施例 134

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(2-哌啶-1-基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法,但是用(E)-2-哌啶-1-基肉桂酸(根据 Suschitzky, H.; Hollywood, F. *Synthesis* 1982, 662-665 所述方法制备)作原料,从甲醇:水中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物,产率37%。

MP: 129 °C.

分析  $C_{32}H_{31}N_3O_3$ :

计算值: C,76.02; H,6.18; N,8.31;

实测值: C,75.66; H,6.18; N,8.29%.

#### 实施例 135

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

用与实施例 20 制备相同的方法,但是用中间体 12 和(E)-4-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯作原料,从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物,产率76%。

MP: 221 °C.

分析  $C_{30}H_{24}N_2O_4$ :

计算值: C,75.62; H,5.08; N,5.88;

实测值: C,75.75; H,5.31; N,5.86%.

#### 实施例 136

(E)-4-[3-(1-苯并咪唑-5-基-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基)-3-氧代-丙烯基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 135 的化合物作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 66%。

5 MP: 283 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>· 0.6H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 73.59; H, 4.94; N, 5.92;

实测值: C, 73.48; H, 4.78; N, 5.93%.

实施例 137

10 (E)-4-[3-氧代-3-(1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基)丙烯基]苯基三氟甲磺酸苯酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 41 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 51%。

MP: 254 °C.

15 分析 C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S:

计算值: C, 58.95; H, 3.71; N, 4.91;

实测值: C, 58.79; H, 3.8; N, 4.77%.

实施例 138

20 (E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(2-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 79 制备相同的方法, 但是用实施例 110 化合物和二甲基氨基二乙基氯作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN: 戊烷中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 70%。

MP: 131 °C.

25 分析 C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>· 1.3H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 68.95; H, 6.35; N, 7.88;

实测值: C, 69.77; H, 6.28; N, 7.84%.

实施例 139

(E)-1-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 14 作原料, 从 DCM: 环己烷中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 66%。

5 MP: 122 °C.

分析 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:

计算值: C, 71.47; H, 5.21; N, 6.08;

实测值: C, 71.46; H, 5.27; N, 6.12%.

实施例 140

10 (E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 25 作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 85%。

15 MP: 187-189 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

计算值: C, 75.71; H, 6.55; N, 8.20;

实测值: C, 75.60; H, 6.76; N, 8.10%.

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -310 (c = 0.40, CHCl<sub>3</sub>).

20 实施例 141

(E)-1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 13 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 39%。

25 MP: 216 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 75.18; H, 5.68; N, 6.26;

实测值: C, 75.17; H, 5.41; N, 6.4%.

实施例 142

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 10 和中间体 42 作原料，从 2-丙醇: iPr<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 26%。

MP: 152 °C.

分析 C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 75.25; H, 6.69; N, 7.74;

实测值: C, 75.31; H, 6.6; N, 7.69%.

10

实施例 143

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-吡咯烷-1-基苯基]丙烯-1-酮

15 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 43 作原料，从乙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 73%。

MP: 154 °C.

分析 C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 74.11; H, 6.06; N, 8.36;

实测值 C, 74.22; H, 5.97; N, 7.97%.

20

实施例 144

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 20 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物，产率 51%。

MP: 155 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

计算值: C, 72.25; H, 4.98; N, 9.03;

实测值: C, 72.2; H, 5.0; N, 9.01%.

$[\alpha]_D^{19} = -347$  ( $c = 0.33$ , MeOH).

#### 实施例 145

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基]-3-[4-咪唑-1-基苯基]丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 44 作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 69%。

MP: 204 °C.

分析  $C_{30}H_{24}N_4O_3 \cdot 0.6H_2O$ :

计算值: C, 72.68; H, 5.04; N, 11.3;

实测值: C, 72.67; H, 4.85; N, 11.34%.

10

#### 实施例 146

(E)-4-[3-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基]-3-氧代丙烯基]苯甲酸甲酯

15 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 13 和(E)-4-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯作原料，从甲醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 35%。

MP: 136 °C.

分析  $C_{30}H_{25}N_2O_5 \cdot 0.1H_2O$ :

计算值: C, 72.6; H, 5.32; N, 5.64;

20 实测值: C, 72.31; H, 5.26; N, 5.74%.

20

#### 实施例 147

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 13 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为淡黄色粉末的目标化合物，产率 93%。



MP: 154 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 68.31; H, 4.95; N, 8.54;

实测值: C, 68.41; H, 4.87; N, 8.61%.

#### 实施例 148

5 (E)-1-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 13 和中间体 25 作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 65%.

10 MP: 145 °C.

#### 实施例 149

(E)-1-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 14 和中间体 25 作原料, 从 iPr<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 60%.

MP: 103 °C.

分析 C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 71.49; H, 6.35; N, 8.07;

实测值: C, 71.4; H, 6.51; N, 8.04%.

20

#### 实施例 150

(E)-4-[3-[1-(2,3-二氢苯并[1,4]dioxin-6-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-氧代丙烯基]苯甲酸

25 用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 146 化合物作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 93%.

MP: 253 °C.

分析 C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 70.63; H, 5.19; N, 5.68;

实测值: C, 70.78; H, 5.09; N, 5.72%.

实施例 151

5 (E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 20 作原料, 从甲醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 100%。

MP: 267 °C.

分析 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

计算值: C, 79.98; H, 5.75; N, 6.66;

10 实测值: C, 79.86; H, 5.89; N, 6.72%.

$[\alpha]_D^{22} = -362$  (c = 0.35, CHCl<sub>3</sub>).

实施例 152

15 (E)-(S)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基)]-3-(4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 21 和中间体 25 作原料, 从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为米色结晶的目标化合物, 产率 79%。

MP: 153 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 74.39; H, 6.63; N, 8.13;

20 实测值: C, 74.36; H, 6.69; N, 8.44%.

$[\alpha]_D^{21} = 314$  (c = 0.40, CHCl<sub>3</sub>).

实施例 153

25 (E)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-氨基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 10 和(E)-4-氨基肉桂酸作原料, 从 iPrOH 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 43%。

MP: 183 °C.

分析  $C_{30}H_{31}N_3O_2 \cdot 1.6H_2O$ :

计算值: C, 76.59; H, 5.83; N, 9.57;

实测值: C, 76.62; H, 5.82; N, 9.59%.

#### 实施例 154

5 (E)-(S)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-苯基丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 21 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 98%.

MP: 266 °C.

10 分析  $C_{28}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 79.30; H, 5.80; N, 6.61;

实测值: C, 79.24; H, 5.92; N, 6.48%.

$[\alpha]_D^{20} = 356$  ( $c = 0.35$ ,  $CHCl_3$ ).

#### 实施例 155

15 (E)-(S)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 21 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 77%.

20 MP: 143 °C.

分析  $C_{25}H_{23}N_3O_4 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C, 71.42; H, 5.05; N, 8.92;

实测值: C, 71.51; H, 4.98; N, 9.23%.

$[\alpha]_D^{19} = 294$  ( $c = 0.30$ ,  $CHCl_3$ ).

25 实施例 156

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基)]-3-(4-(1-(S)-甲基吡咯烷-2-基-甲氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 45

作原料，从2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率73%。

MP: 167 °C.

分析  $C_{34}H_{35}N_3O_3$ :

计算值: C,76.52; H,6.61; N,7.87;

实测值: C,76.13; H, 6.71; N,7.96%.

$[\alpha]_D^{20} = -344$  (c = 0.30,  $CHCl_3$ ).

#### 实施例 157

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基]-3-(3-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 20 和(E)-3-羟基肉桂酸作原料，从乙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率93%。

MP: 251 °C.

分析  $C_{29}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.8H_2O$ :

计算值: C,74.58; H,5.72; N,6.21;

实测值: C,74.58; H,5.65; N,6.17%.

$[\alpha]_D^{21} = -342$  (c = 0.53,  $CHCl_3$ ).

#### 实施例 158

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -吡啶-2-基)]-3-(4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 20 和中间体 46 作原料，从  $CH_3CN$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率100%。

MP: 193 °C.

分析  $C_{33}H_{35}N_3O_3 \cdot 0.45H_2O$ :

计算值: C,74.82; H,6.83; N,7.93;

实测值: C,74.85; H, 6.76; N,8.21%.

实施例 159

(E)-1-(1-苯基-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 1 和中间体 47 作原料，从乙醇中重结晶后得到为淡黄色结晶的目标化合物，产率 26%。

MP: 223-226 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O:

计算值: C,72.82; H,6.26; N,10.61;

实测值 C,72.77; H,6.31; N,10.52%.

10 实施例 160

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(1-(S)-甲基吡咯烷-2-基-甲氧基)苯基)丙烯-1-酮

15 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 19 和中间体 45 作原料，从 iPr<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 83%。

MP: 164 °C.

分析 C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.9H<sub>2</sub>O:

计算值: C,71.82; H,6.36; N,7.61;

实测值 C,72.05; H,6.57; N,7.24%.

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -285 (c = 0.40, CHCl<sub>3</sub>).

20

实施例 161

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基-1-甲基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 19 和中间体 46 作原料，从 iPr<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 56%。

MP: 107 °C.

分析 C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O:

计算值: C,71.67; H,6.47; N,7.84;

实测值: C, 71.6; H, 6.53; N, 7.97 %.

#### 实施例 162

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 19 和中间体 48 作原料, 从  $i\text{Pr}_2\text{O}$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 78%.

MP: 193 °C.

分析  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C, 69.57; H, 6.6; N, 7.61;

实测值: C, 69.46; H, 6.59; N, 7.33%.

10  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -266$  ( $c = 0.40, \text{CHCl}_3$ ).

#### 实施例 163

(E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-二氟苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-丙烯基]苯甲酸甲酯

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 15 和(E)-4-(2-羧基乙烯基)苯甲酸甲酯作原料, 从乙醇:水中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 100%.

MP: 200 °C.

分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ :

计算值: C, 71.18; H, 4.69; N, 5.93;

20 实测值: C, 71.21; H, 4.77; N, 6.03%.

#### 实施例 164

(E)-(R)-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和(E)-3-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基)乙酸(按 Sharpe, G.I.; Shabolt, R.S.; Brown, G.R.; Ashford, A.; Ross, J.W. J. Med. Chem. 1971, 14, 838-842 的方法制备)作原料, 从  $\text{CH}_3\text{CN}$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产

率 80%。

MP: 193 °C.

分析  $C_{34}H_{37}N_3O_3 \cdot 0.6H_2O$ :

计算值: C, 74.73; H, 7.05; N, 7.69;

实测值 C, 74.53; H, 6.91; N, 7.68%.

5  $[\alpha]_D^{20} = -311$  (c = 0.30,  $CHCl_3$ ).

#### 实施例 165

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基)]-3-(4-(2-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

10 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 48 作原料, 从  $CH_3CN$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 79%。

MP: 193 °C.

分析  $C_{33}H_{35}N_3O_3$ :

计算值: C, 75.98; H, 6.76; N, 8.06;

实测值: C, 76.24; H, 6.76; N, 8.21%.

15  $[\alpha]_D^{20} = -293$  (c = 0.40,  $CHCl_3$ ).

#### 实施例 166

20 (E)-4-[3-氧代-3-[1-(3,4-二氟苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-丙烯基]苯甲酸

用与实施例 31 制备相同的方法, 但是用实施例 163 化合物作原料, 从甲醇:水中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 100%。

MP: 172 °C.

分析  $C_{27}H_{20}F_2N_2O_3$ :

计算值: C, 68.06; H, 4.65; N, 5.88;

25 实测值: C, 68.15; H, 4.55; N, 5.99%.

#### 实施例 167

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-

(4-氨基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和(E)-4-氨基肉桂酸作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 80%。

5 MP: 176 °C.

分析  $C_{28}H_{25}N_3O_2 \cdot 0.23H_2O$ :

计算值: C, 76.49; H, 5.84; N, 9.56;

实测值: C, 76.21; H, 5.61; N, 9.96%.

$[\alpha]_D^{21} = -375.3$  ( $c = 0.0.35$ ,  $CHCl_3$ ).

10 实施例 168

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-氨基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 19 和(E)-4-氨基肉桂酸作原料, 从 2-丙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 63%。

15 MP: 264 °C.

分析  $C_{27}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.6H_2O$ :

计算值: C, 72.34; H, 5.44; N, 9.37;

实测值: C, 72.06; H, 5.48; N, 9.55%.

$[\alpha]_D^{21} = -266$  ( $c = 0.3$ , MeOH).

20 实施例 169

(R)-(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基)]-3-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 19 和中间体 42 作原料, 从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为棕色结晶的目标化合物, 产率 4%。

25 MP: 116 °C.

分析  $C_{33}H_{33}N_3O_4 \cdot 1.7H_2O$ :

计算值: C, 69.99; H, 6.48; N, 7.42;

实测值: C, 70.02; H, 6.47; N, 7.59%.



实施例 170

(E)-(R)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]]-3-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 20 制备相同的方法,但是用 1 中间体 19 和(E)-3-(4-(2-二乙基氨基乙氧基)苯基)丙烯酸(根据 Sharpe, C. J.; Shabolt, R.S.; Brown, G. R.; Ashford, A.; Ross, J. W. *J. Med. Chem.* 1971, 14(9), 836-842 所述方法制备)作原料, 从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 67%。

10 MP: 94 °C.

分析  $C_{33}H_{35}N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$ :

计算值: C,72.5; H,6.64; N,7.69;

实测值: C,72.48; H,6.64; N,7.58%.

$[\alpha]_D^{21} = -287$  ( $c = 0.3$ ,  $CHCl_3$ ).

实施例 171

15 (E)-1-[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]]-3-(3-硝基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法,但是用中间体 14 和(E)-3-硝基肉桂酸作原料, 从 DCM: 2-丙醇中重结晶后得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 90%。

20 MP: 141 °C.

分析  $C_{27}H_{22}FN_3O_4 \cdot 0.9CH_2Cl_2$ :

计算值: C,61.16; H,4.38; N,7.67;

实测值: C,61.1; H,4.39; N,7.56%.

实施例 172

25 (E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]]-3-(4-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法,但是用中间体 20 和(E)-4-三氟甲基肉桂酸作原料, 从 2-丙醇中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物

物, 产率 91%。

MP: 141 °C.

分析  $C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$ :

计算值: C, 71.3; H, 4.75; N, 5.73;

实测值: C, 71.37; H, 4.79; N, 5.86%.

$[\alpha]_D^{20} = -326$  ( $c = 0.3, CHCl_3$ ).

5

#### 实施例 173

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(3-三氟甲基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和(E)-3-三氟甲基肉桂酸作原料, 从 2-丙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 80%。

10

MP: 223 °C.

分析  $C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$ :

计算值: C, 71.3; H, 4.75; N, 5.73;

实测值: C, 71.44; H, 4.73; N, 5.85%.

$[\alpha]_D^{20} = -326$  ( $c = 0.3, CHCl_3$ ).

15

#### 实施例 174

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 49 作原料, 从 2-丙醇:水中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 66%。

20

MP: 148 °C.

分析  $C_{34}H_{35}N_3O_4$ :

计算值: C, 71.3; H, 4.75; N, 5.73;

实测值: C, 71.44; H, 4.73; N, 5.85%.

$[\alpha]_D^{19} = -288$  ( $c = 0.3, CHCl_3$ ).

25

#### 实施例 175

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(4-(2-(乙基甲基氨基)乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 20 和中间体 50 作原料，从  $iPr_2O$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 66%。

MP: 107 °C.

分析  $C_{33}H_{35}N_3O_3 \cdot 0.8H_2O$ :

计算值: C, 73.94; H, 6.88; N, 7.84;

实测值: C, 74.09; H, 7.15; N, 7.48%.

$[\alpha]_D^{21} = -253$  ( $c = 0.3$ ,  $CHCl_3$ ).

10 实施例 176

(E)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(4-(3-(二甲基氨基)丙基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 20 和中间体 51 作原料，从 EtOH 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 45%。

MP: 216 °C.

分析  $C_{33}H_{33}N_3O_2 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 78.14; H, 6.88; N, 7.84; ;

实测值: C, 78.03; H, 6.74; N, 8.21%.

$[\alpha]_D^{19.8} = -312$  ( $c = 0.29$ ,  $CHCl_3$ ).

20

实施例 177

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(4-(3-二甲基氨基-2-羟基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

于 0 °C，向(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-二甲基氨基-2-羟基-丙氧基)苯基)丙烯-1-酮(0.4g, 0.6mmol)的 50ml 无水 THF 溶液中加入氟化四丁基铵(0.6ml, 1 equiv., 1M 于 THF 中)。于室温下，将产生的混合物搅拌 1 天。用水骤冷，用 DCM 萃取，用盐水洗涤，经硫酸镁干燥

并真空浓缩为油状物。从  $i\text{Pr}_2\text{OH}$ :水中重结晶后得到为灰白色粉末的目标化合物(0.2g, 62%)。

MP: 138 °C.

分析  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C, 72.5; H, 6.64; N, 7.69;

实测值: C, 72.21; H, 6.75; N, 7.48%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -283$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

用与实施例 20 制备相同的方法, 用中间体 20 和中间体 52 作原料, 获得为黄色油状物的(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基]-3-(4-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-二甲基氨基-2-羟基-丙氧基)苯基)丙烯-1-酮, 产率 89%.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$  8.1 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 7H), 6.8-6.5 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.3-2.15 (m, 2H), 2.1 (s, 6H), 0.8 (s, 9H), 0.05 (d, 6H).

#### 实施例 178

(E)-(R)-1-(1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基)-3-(4-甲酰基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和(E)-4-甲酰基肉桂酸作原料, 从乙醇中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 53%.

MP: 175 °C.

分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ :

计算值: C, 75.24; H, 5.57; N, 6.05;

实测值: C, 75.54; H, 5.78; N, 6.11%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -340$  ( $c = 0.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 实施例 179

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咪啉-2-基]-3-(4-丙基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

向实施例 178 化合物(0.5g, 1.1mmol)的 50ml 甲醇溶液中加入丙胺(14ml, 1.5 equiv.)。于 50 °C 将产生的混合物搅拌 4 小时。于室温下, 加入载于聚合物上的硼氢化物(1.2g, 1.2 equiv., 2.5 mmol/g), 并于 50 °C 将产生的混合物搅拌 6 小时。真空蒸发后, 用 2 x 50ml DCM 洗涤残留物。5 过滤后, 用 2 x 50 ml 水洗涤滤液。经硫酸钠干燥, 真空蒸发, 从甲醇中重结晶后得到为淡黄色粉末的目标化合物(0.4g 81%)。

MP: 170 °C.

分析  $C_{32}H_{33}N_3O_2 \cdot 0.4H_2O$ :

计算值: C, 77.05; H, 6.83; N, 8.42;

实测值: C, 77.04; H, 6.78; N, 8.29%.

10  $[\alpha]_D^{19} = -330$  (c = 0.4, MeOH).

#### 实施例 180

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-[4-(2-二甲基氨基乙基氨基)苯基]丙烯-1-酮

15 用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 53 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为黄色结晶的目标化合物, 产率 12%.

MP: 160 °C.

分析  $C_{32}H_{34}N_4O_2 \cdot 0.2H_2O$ :

计算值: C, 75.33; H, 6.8; N, 10.98;

实测值 C, 75.06; H, 6.83; N, 10.98%.

20  $[\alpha]_D^{20} = -214$  (c = 0.1, MeOH).

#### 实施例 181

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

25 向(E)-(R)-2-[2-(4-{3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-氧代-丙烯基}-苯氧基)乙基]异吲哚-1,3-二酮(0.85g, 1.4mmol)的 50ml MeOH: THF 溶液中加入胍(0.38ml, 3 equiv., 35%于水中)。于 45 °C 将产生的混合物搅拌 4 小时。真空蒸发, 经快速层析, 用 DCM:

MeOH (80:20)作为洗脱剂, 得到为黄色粉末的目标化合物(0.17g, 26%).

MP: 186 °C.

分析  $C_{30}H_{29}N_3O_3 \cdot 0.3CH_2Cl_2$ : 1

计算值: C, 72.06; H, 5.91; N, 8.32;

实测值 C, 72.12; H, 6.08; N, 8.67%.

$[\alpha]_D^{20} = -285$  (c = 0.29, MeOH).

用与实施例 20 制备相同的方法, 用中间体 20 和中间体 54 作原料, 从乙醇中重结晶后得到为胶状固体的(E)-(R)-2-[2-(4-{3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-氧代-丙烯基}-苯氧基)乙基]异吲哚-1,3-二酮, 产率 90%.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz)  $\delta$  8.0-6.7 (m, 19H), 4.5 (t, 2H), 4.2-4.0 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.9 (m, 2H).

#### 实施例 182

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-(4-羟基苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和(E)-4-羟基肉桂酸作原料, 从 DMF : MeOH 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 90%.

MP: 189 °C.

分析  $C_{28}H_{24}N_2O_3$ : 0.5DMF:

计算值: C, 75.51; H, 5.77; N, 7.12;

实测值: C, 75.31; H, 5.84; N, 6.81%.

$[\alpha]_D^{20} = -310$  (c = 0.32, MeOH).

#### 实施例 183

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢- $\beta$ -咔啉-2-基]-3-

(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 47 作原料, 从 DMF : EtOH 中重结晶后得到为淡黄色结晶的目标化合物, 产率 48%。

5 MP: 193 °C.

分析  $C_{33}H_{34}N_4O_2 \cdot 1.0DMF$ :

计算值: C, 73.07; H, 6.98; N, 11.83;

实测值 C, 72.67; H, 7.05; N, 11.55%.

$[\alpha]_D^{20} = -330$  (c = 0.3,  $CHCl_3$ ).

10 实施例 184

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(4-甲基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 179 制备相同的方法, 但是用甲胺作原料, 从 MeOH:  $H_2O$  中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 52%。

15 MP: 129 °C.

分析  $C_{30}H_{29}N_3O_2 \cdot 1.1H_2O$ :

计算值: C, 74.54; H, 6.51; N, 8.69;

实测值: C, 74.68; H, 6.57; N, 8.59%.

$[\alpha]_D^{21} = -288$  (c = 0.4,  $CHCl_3$ ).

20 实施例 185

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪唑-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咪啉-2-基]-3-(4-异丙基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 179 制备相同的方法, 但是用异丙胺作原料, 从 MeOH:  $H_2O$  中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物, 产率 47%。

25 MP: 158 °C.

分析  $C_{32}H_{33}N_3O_2 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C, 77.33; H, 6.81; N, 8.45;

实测值: C, 77.42; H, 6.74; N, 8.26%.

$[\alpha]_D^{21} = -319$  (c = 0.3, MeOH).

实施例 186

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-二甲基氨基甲基)苯基)丙烯-1-酮

5 用与实施例 179 制备相同的方法，但是用二甲基胺作原料，从 iPrOH: H<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 34%。

MP: 153-154 °C.

分析 C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 77.38; H, 6.58; N, 8.73;

实测值: C, 77.4; H, 6.49; N, 8.61%.

10  $[\alpha]_D^{21} = -336$  (c = 0.3, MeOH).

实施例 187

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-[4-(3-二甲基氨基丙氧基)苯基)丙烯-1-酮

15 用与实施例 79 制备相同的方法，但是用实施例 182 的化合物和二甲基氨基丙基氯作原料，从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为白色粉末的目标化合物，产率 53%。

MP: 186 °C.

分析 C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.6H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 74.44; H, 6.85; N, 7.89;

20 实测值: C, 74.36; H, 6.63; N, 7.98%.

$[\alpha]_D^{20} = -326$  (c = 0.3, MeOH).

实施例 188

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

25 用与实施例 20 制备相同的方法，但是用中间体 20 和中间体 55 作原料，从 CH<sub>3</sub>CN 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物，产率 50%。



MP: 210 °C.

分析  $C_{35}H_{37}N_3O_3$ :

计算值: C, 76.75; H, 6.81; N, 7.67;

实测值: C, 76.68; H, 7.11; N, 7.93%.

$[\alpha]_D^{18.9} = -290$  ( $c = 0.4$ ,  $CHCl_3$ ).

5

#### 实施例 189

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-(4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 55 作原料, 从 MeOH:H<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为米色固体的目标化合物, 产率 32%.

10

MP: 102 °C.

分析  $C_{34}H_{35}N_3O_4 \cdot 0.6MeOH$ :

计算值: C, 73.05; H, 6.63; N, 7.39;

实测值: C, 73.24; H, 6.87; N, 7.02%.

15

#### 实施例 190

(E)-(R)-[2-(4-{3-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-氧代丙烯基}苯氧基)乙基]甲基氨基甲酸叔丁酯

用与实施例 20 制备相同的方法, 但是用中间体 20 和中间体 56 作原料, 得到为黄色粉末的目标化合物, 产率 95%.

20

MP: 110 °C.

分析  $C_{36}H_{39}N_3O_5 \cdot 0.3H_2O$ :

计算值: C, 72.17; H, 6.66; N, 7.01;

实测值 C, 71.9; H, 6.86; N, 7.17%.

25

#### 实施例 191

(E)-(R)-1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1,3,4,9-四氢-β-咔啉-2-基]-3-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]丙烯-1-酮

于 30 °C, 用溴化锌(0.63g, 5 equiv.)处理实施例 190 化合物(0.33g, 0.55mmol)的 DCM (30ml)溶液 16 小时. 形成胶状固体. 用 DCM : MeOH 萃取, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 从 iPrOH 中重结晶后得到为白色结晶的目标化合物, 产率 98%.

5 MP: 145 °C.

分析 C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O:

计算值: C, 74.89; H, 6.37; N, 8.45;

实测值: C, 74.90; H, 6.70; N, 8.49%.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -337 (c = 0.4, MeOH).

10 实施例 192

(E)-1-[1-(3,4-亚甲二氧基苯基)-1,3,4,9-四氢-β-吡啶-2-基]-3-(4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基)丙烯-1-酮

用与实施例 1 制备相同的方法, 但是用中间体 13 作原料, 从 MeOH : H<sub>2</sub>O 中重结晶后得到为米色固体的目标化合物, 产率 32%.

15 MP: 102 °C.

分析 C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.6MeOH:

计算值: C, 73.05; H, 6.63; N, 7.39;

实测值: C, 73.24; H, 6.87; N, 7.02%.

20 对 cGMP-PDE 的抑制作用

根据 Wells 等(Wells, J. N., Baird, C. E., Wu, Y. J.和 Hardman, J. G., Biochim. Biophys. Acta 384, 430 (1975))所述方法的改良一步测定方法对本发明化合物的 cGMP-PDE 活性进行测定. 该反应培养液含有 50mM Tris-HCl, pH 为 7.5, 5mM 乙酸镁, 250μg/ml 5'-核苷酸酶, 25 1mM EGTA 和 0.15μM 8-[H<sup>3</sup>]-cGMP。使用的酶为人重组 PDE 5 (ICOS, Seattle USA).

在该测定中, 将本发明的化合物溶于 DMSO 中, 终浓度为 2%。孵育时间为 30 分钟, 孵育时总底物转化不超过 30%。

一般用 10nM 至 10 $\mu$ m 浓度范围的浓度反应曲线测定待检化合物的 IC<sub>50</sub> 值。使用标准方法对其它的 PDE 酶进行的试验也表明本发明化合物对 cGMP 特异 PDE 酶具有高度选择性。

#### cGMP 水平测定

5 将根据 Chamley 等(Cell Tissue Res. 177, 503-522 (1977))的方法制备的大鼠主动脉平滑肌细胞(RSMC)在第 10 和第 25 通道交汇处于 24 孔培养板上。吸尽培养液,用含有适当浓度的受试化合物的 PBS (0.5ml) 代替。于 37 °C 30 分钟后,加入 ANF (100nM)刺激颗粒鸟苷酸环化酶 10 分钟。孵育结束后,吸出培养液,加入 65%乙醇(0.25ml)萃取两份  
10 提取液。合并两次的醇萃取物,用 Speed-vac 系统蒸发至干。酰化后,加入闪烁接近免疫测定法(AMERSHAM)测定 cGMP。EC<sub>50</sub> 值表示为在饱和浓度时半数刺激的剂量。

#### 生物测定数据

发现本发明的化合物 IC<sub>50</sub> 值一般小于 500nM, EC<sub>50</sub> 值一般小于  
15 5 $\mu$ M。本发明代表性化合物的体外试验数据由下列表中给出:

表 1. 体外结果

实施例号	IC <sub>50</sub> nM	EC <sub>50</sub> $\mu$ M
14	5	0.45
25	72	0.3
28	55	0.3
31	4	1
55	40	0.4
61	20	1.8
140	2	0.1
142	18	1.5
156	15	<1
164	11	1.5

表 1. 体外结果 (续)

165	9	<1
177	12	<1
184	44	3
180	25	3.5
181	9	2
183	24	2
182	2	<1
188	24	<1
191	8	<1

在清醒的自发性高血压大鼠(SHR)中研究了本发明化合物的抗高血压作用,如表 2 所示。以 5mg/kg 的剂量经口给予该化合物与 5%DMF 和 95%橄榄油的混合物。从插入冠状动脉的导管测量血压,给药后记录 5 小时。结果以血压随时间变化下的曲线的面积(AUC0-5 小时, mmHg.小时)表示。

表 2. 体内结果

实施例号	AUC PO (mmHg.H)
14	128
25	72
26	102
28	114
31	86
55	97
61	95
112	71
122	76
140	105
142	74

表 2. 体外结果 (续)

156	57
175	52
177	100
181	77
188	86
191	84

由说明书和权利要求书形成的本申请可以作为任何后续申请的优先权的基础。该后续申请的权利要求可以涉及在此所述的任何新的特征或特征的组合。它们可以为产物、组合物、方法或应用权利要求,并通过非限定性实施例可以包括下列权利要求。