



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1668613 B

(45) 授权公告日 2012.07.04

(21) 申请号 03816324.1

(22) 申请日 2003.07.07

(30) 优先权数据

616/MUM/2002 2002.07.08 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.01.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IN2003/000234 2003.07.07

(87) PCT申请的公布数据

W02004/004632 EN 2004.01.15

(73) 专利权人 皮拉马尔生命科学有限公司

地址 印度马哈拉施特拉邦孟买 400013 劳尔
派勒尔甘帕多卡达姆玛格皮拉马尔大
厦

(72) 发明人 巴斯·拉尔 卡尔帕那·圣杰·宙斯

圣杰夫·阿南特·库卡尼

马尔克尔姆·马斯卡瑞哈斯

斯瑞肯特·甘达哈·卡姆贝尔

麦琪·宙斯·瑞瑟斯

瑞詹德卡姆尔·帝纳那斯·宙斯

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理
有限公司 44224

代理人 胡杰 郑小粤

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 01/83469 , 2001.11.08, 说明书表 1, 权
利要求 1.

US 5849733 , 1998.12.15, 权利要求 1, 11.

审查员 朱洁

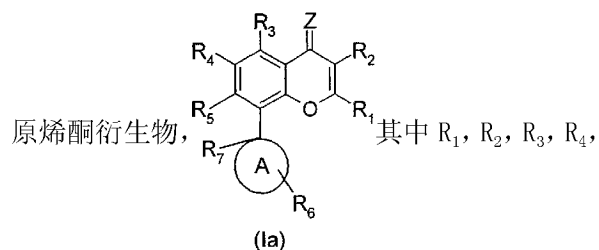
权利要求书 14 页 说明书 87 页 附图 6 页

(54) 发明名称

作为细胞周期蛋白依赖型激酶抑制剂的黄酮
衍生物

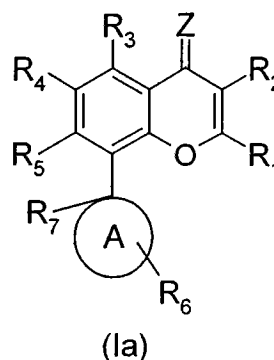
(57) 摘要

本发明涉及抑制细胞周期蛋白依赖型激酶
的新型化合物, 和更特别地, 涉及分子式 (Ia) 的色

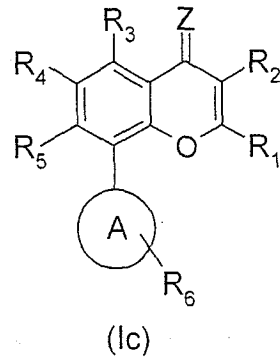


R₅, R₆, R₇和 A 具有权利要求中所表示的含义。本
发明还涉及制备这种化合物的方法, 抑制细胞周
期蛋白依赖型激酶和抑制细胞增生的方法, 这种
化合物在治疗和预防疾病上的用途, 和这种化合
物在制备在这类疾病中所施加的药物中的用途。
本发明进一步涉及单独含有或者与另一活性试剂
结合含有这种化合物, 同时与惰性载体混合或者
要么结合的组合物, 特别地单独含有或者与另一
活性试剂结合含有这种化合物, 以及药学上可接

收的载体物质和辅助物质的药物组合物。



1. 通式 (Ic) 的一种化合物、或其药学上可接受的盐：



其中 R_1 是苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, 和 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; 或 NR_9R_{10} ;

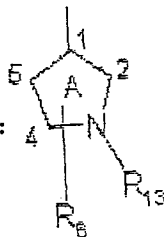
R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; C_1-C_4 -烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 和 NR_9R_{10} ;

R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基;

R_{11} 是氢; C_1-C_6 -烷基; C_1-C_4 -烷酰基; 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

Z 是氧原子;



A 是吡咯烷基具有下列结构:

其中 R_{13} 选自: 氢; C_1-C_6 -烷基, 所述 C_1-C_6 -烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, 羟基, 或羧基, C_1-C_4 -烷氧基, 苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_7 是氢。

2. 如权利要求 1 所述的通式 (Ic) 的化合物, 其中 R_1 是苯基, 所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_2 和 R_4 是氢; 和 R_3 和 R_5 各自独立地选自: 羟基, C_1-C_4 -烷基羰氧基。

3. 如权利要求 1 所述的通式 (Ic) 的化合物, 其中 R_1 是苯基, 其被 1, 2, 或 3 个相同或不同的选自下述的取代基所取代: 卤素和硝基, R_2 和 R_4 是氢, R_3 和 R_5 是羟基。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基, 且 R_{13} 是 C_1-C_4 -烷基。

5. 如前述任何一项权利要求所述的通式 (Ic) 的化合物, 它是:

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧

基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-碘-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-碘-苯基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(3-氟-苯基)-5,7-二甲氧基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2,6-二氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮；

(+)-顺式-2-(2,6-二氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮；

(+/-)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;

(+/-)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;

(+)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;

(+)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;

(+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

(-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

(-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-苯基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-苯基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-3-甲基-苄腈;

(+)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-3-甲基-苄腈;

(+/-)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-溴-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯

烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-[(3,5-双-三氟甲基)-苯基]-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-[(3,5-双-三氟甲基)-苯基]-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-氯-5-甲基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-氯-5-甲基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-硝基苯基)-4H-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-硝基苯基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(4-氨基苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(2-甲氧基-苯基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-羟基-苯基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-3-氯-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;

(+)-顺式-3-氯-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;

(+)-顺式-2-(4-溴-2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(4-溴-2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-4-二甲基氨基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-4-甲基氨基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-4-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-咪唑-1-基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-咪唑-1-基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-丙基-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-丙基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-丙基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-氯-3-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-氯-3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-3-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-溴-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

(+)-顺式-2-(2-氯-5-碘-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二

甲氧基 - 色原烯 -4- 酮

(+)- 顺式 -2-(2- 氯 -5- 碘 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -5- 氯 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 - 色原烯 4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -5- 氯 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+/-)- 顺式 -2-(2- 氯 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 -1- 氧基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 硝基 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 硝基 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(4- 氨基 -2- 溴 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(4- 氨基 -2- 溴 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 甲氧基 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮;

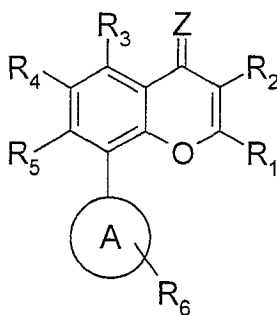
(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 甲氧基 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 羟基 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮;

(+)- 顺式 -2-(2,4- 双氯 -5- 氟 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮;或

(+)- 顺式 -2-(2,4- 双氯 -5- 氟 - 苯基 -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) - 色原烯 -4- 酮。

6. 通式 (Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐在制造抑制细胞周期蛋白依赖型激酶的药物中的用途,



其中

R₁ 是苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C₁-C₄- 烷

基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧羰基; R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

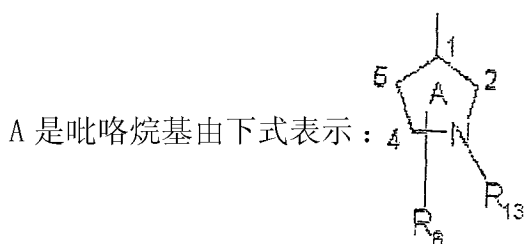
R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; C_1-C_4 -烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基;

R_{11} 是氢; C_1-C_6 -烷基; C_1-C_4 -烷酰基; 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

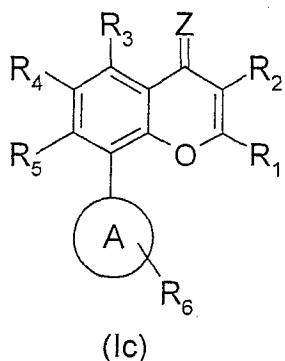
Z 是氧原子;



其中 R_{13} 选自: 氢; C_1-C_6 -烷基, 所述 C_1-C_6 -烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, 羟基, 或羧基, C_1-C_4 -烷氧基, 苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_7 是氢。

7. 通式 (Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐在制造治疗或预防增生疾病的药物中的用途,



其中

R_1 是苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; C_1-C_4 -烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

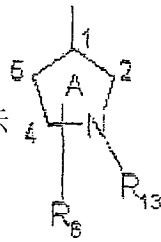
R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基;

R_{11} 是氢; C_1-C_6 -烷基; C_1-C_4 -烷酰基; 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

Z 是氧原子;

A 是吡咯烷基由下式表示

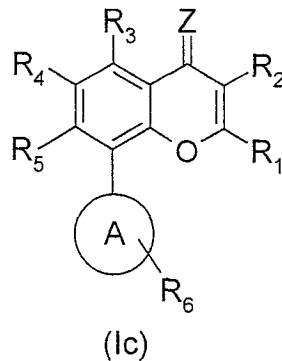


其中 R_{13} 选自 : 氢 ; C_1-C_6 -烷基, 所述 C_1-C_6 -烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素, 羟基, 或羧基, C_1-C_4 -烷氧基, 苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基 ;

R_7 是氢。

8. 如权利要求 7 所述的用途, 其用于制造治疗癌症的药物。

9. 一种药物组合物, 它包括治疗有效量的至少一种通式 (Ic) 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 和一种药学上可接受的载体



其中

R_1 是苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基 ;

R_2 是氢 ; C_1-C_6 -烷基 ; OR_{11} ; 卤素 ; 氰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ;

R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自 : 氢 ; C_1-C_6 -烷基 ; 卤素 ; OR_{11} ; C_1-C_4 -烷基羰氧基 ; 羧基 ; 氰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ;

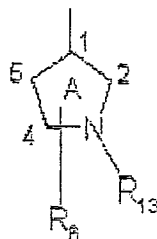
R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 : 氢 ; C_1-C_6 -烷基 ;

R_{11} 是氢 ; C_1-C_6 -烷基 ; C_1-C_4 -烷酰基 ; 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基 ;

Z 是氧原子 ;

A 是吡咯烷基由下式表示 :



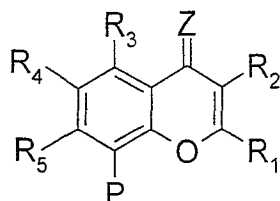
其中 R_{13} 选自 : 氢 ; C_1-C_6 -烷基, 所述 C_1-C_6 -烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素, 羟基, 或羧基, C_1-C_4 -烷氧基, 苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选

自下述的取代基所取代：卤素， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基，硝基， NR_9R_{10} ，三氟甲基，羟基，氰基，羧基， C_1-C_4 -烷氧基羰基；

R_7 是氢。

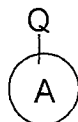
10. 制备如权利要求 1 所述的通式 (Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法，该方法包括或者

(a) 使通式 (II) 的苯并吡喃酮与通式 (III) 的化合物反应



II

其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 Z 具有权利要求 1 所定义的含义，和 P 是官能团，



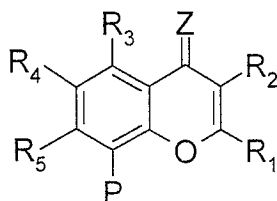
III

其中 A 被 R_6 和 R_7 取代，以及 A, R_6 和 R_7 具有权利要求 1 所定义的含义；Q 是键合到 A 环内的饱和或不饱和碳原子上的官能团，和

i) 在 Q 键合到不饱和碳原子上的情况下，其中在金属催化剂、有机或无机碱和有机或无机溶剂存在下进行反应，从而在 P 和 Q 键合到其上的各碳原子之间形成碳-碳偶联，接着用还原剂处理，还原在 5 元环 A 的位置 1 和 2 或 1 和 5 处的成员之间的任何双键，形成通式 (Ic) 的化合物，和

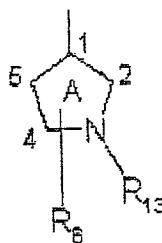
ii) 在 Q 键合到饱和碳原子上的情况下，其中在合适的配体或催化剂和离去基存在下进行反应，从而在 P 和 Q 键合到其上的各碳原子之间形成碳-碳偶联，和视需要，将所得化合物转化成药学上可接受的盐；或者

(b) 在金属催化剂、有机或无机碱和有机或无机溶剂存在下，使通式 (II) 的苯并吡喃酮与通式 (IIIA) 的化合物反应：



II

其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 Z 具有权利要求 1 所定义的含义和 P 是官能团，

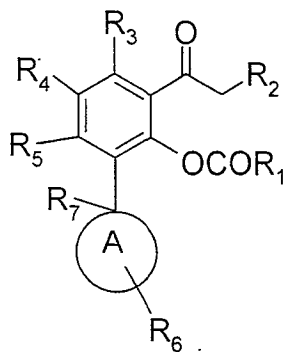


III A

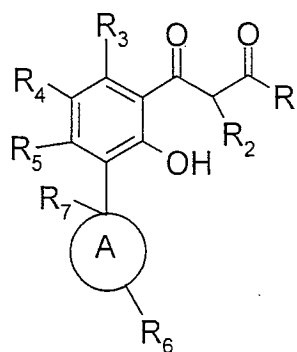
其中 R_6 具有权利要求 1 所定义的含义, 在 P 连接到其上的通式 (II) 化合物的碳与通式 (III A) 化合物的氮之间形成氮-碳偶联, 和视需要, 将所得的通式 (Ic) 的化合物转化成药学上可接受的盐。

11. 制备如权利要求 1 所述的通式 (Ic) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 其中 Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 A 如权利要求 1 所定义, 该方法包括使通式 (XA) 的化合物与有机或无机碱反应, 随后将酸加入到反应混合物中, 然后添加有机或无机碱, 和视需要, 将通式 (Ic) 的化合物转化成药学上可接受的盐, 其中在每一情况下, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 A 如上所定义;

或使通式 (XII A) 的化合物与酸反应, 随后在反应混合物中加入有机或无机碱, 和视需要, 将通式 (Ic) 的化合物转化成药学上可接受的盐, 其中在每一情况下, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 A 如上所定义。

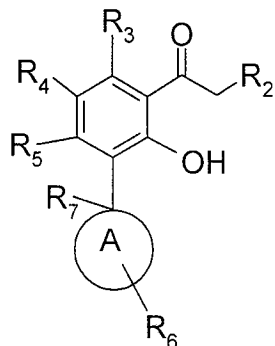


XA



XII A

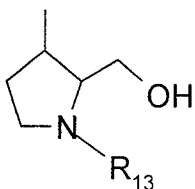
12. 如权利要求 11 所述的方法, 其中在有机或无机碱存在下, 在有机或无机溶剂中, 使通式 (XIA) 的化合物与羧酸酯、酰卤或活化酯反应, 获得通式 (XIA) 的化合物:



XIA

其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 和 A 如上所定义。

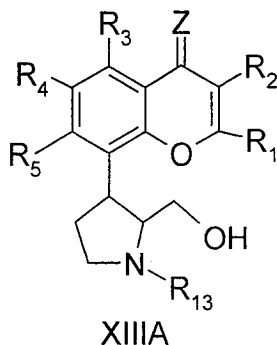
13. 如权利要求 11 或 12 所述的方法, 其中 A 选自:



其中 R_{13} 如上所定义。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其中 R_{13} 是甲基。

15. 一种制备通式 (XIII A) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



其中

R_1 是苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; C_1-C_4 -烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; ;

R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

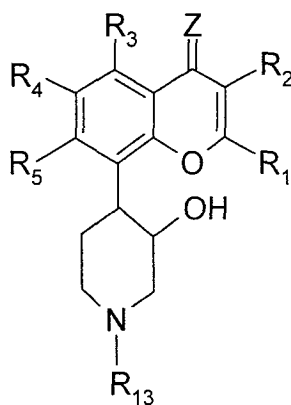
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基;

R_{11} 是氢; C_1-C_6 -烷基; C_1-C_4 -烷酰基; 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

Z 是氧原子;

R_{13} 选自: 氢; C_1-C_6 -烷基, 所述 C_1-C_6 -烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, 羟基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基, 苯基, 所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

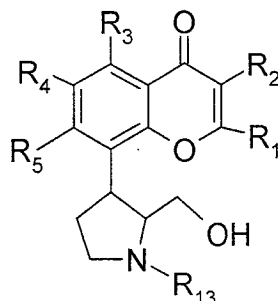
该方法包括



VII A

在有机或无机碱存在下,使通式 (VIIA) 的化合物与促使用离去基取代在哌啶环上的 -OH 基的合适试剂发生反应,接着在合适的有机溶剂存在下,添加合适的有机碱,以促使哌啶环的缩小,和视需要,将所得的通式 (XIIIA) 的化合物转化成药学上可接受的盐,其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{13}$ 和 Z 如上定义。

16. 一种制备通式 (XIII) 的化合物的方法,



XIII

其中,

R_1 是苯基,所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代:卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

R_3, R_4 和 R_5 各自独立地选自:氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; C_1-C_4 -烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ;

R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

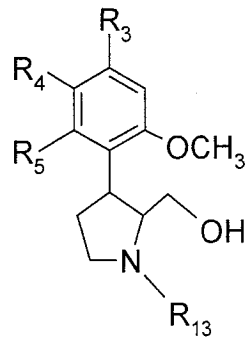
R_9 和 R_{10} 各自独立地选自:氢; C_1-C_6 -烷基;

R_{11} 是氢; C_1-C_6 -烷基; C_1-C_4 -烷酰基; 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

Z 是氧原子;

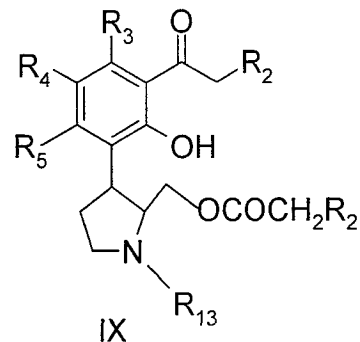
R_{13} 选自:氢; C_1-C_6 -烷基,所述 C_1-C_6 -烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代:卤素,羟基,羧基,苯基,所述苯基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代:卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基;

该方法包括在溶剂存在下,使通式 (VIII) 的外消旋化合物与手性助剂反应,形成通式 (VIII) 化合物的非对映异构体盐,使所要求的非对映异构体盐结晶析出,和随后用碱处理,获得通式 (VIII) 化合物的所需对映体,在路易斯酸催化剂存在下,用酰化剂或酸的活化形式处理通式 (VIII) 的化合物,获得通式 (IX) 的酰化化合物,



VIII

其中 R_3 , R_4 , R_5 和 R_{13} 如上定义,



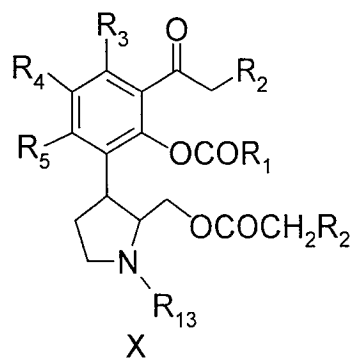
IX

其中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 R_{13} 如上定义, 用以下方法之一处理通式 (IX) 的所述化合物, 以形成通式 (X) 的化合物:

(a) 用 $R_1\text{COCl}$ 类型的酰氯, $(R_1\text{CO})_2\text{O}$ 类型的酸酐或 $R_1\text{COOCH}_3$ 类型的酯处理通式 (IX) 的化合物, 其中 R_1 如上所定义,

(b) 在酸清除剂存在下, 用 $R_1\text{COOH}$ 类型的酸, 其中 R_1 如上所定义, 和氯化磷处理通式 (IX) 的化合物, 在中性条件下就地获得酰氯, 或

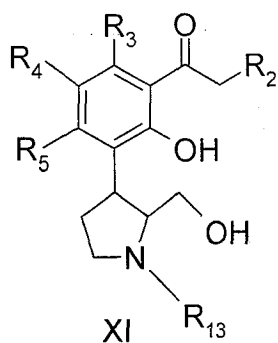
(c) 用 $R_1\text{COOH}$ 和多磷酸的结合处理通式 (IX) 的化合物, 其中 R_1 如上所定义,



X

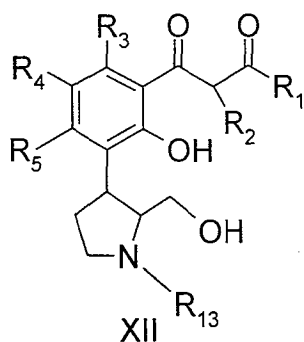
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 R_{13} 如上定义, 用碱处理通式 (X) 的化合物, 接着用强酸处理和随后用温和的碱处理形成通式 (XIII) 的主题化合物, 和任选地将该主题化合物转化成药学上可接受的盐;

或者, 在含水乙醇或甲醇中, 用碱处理, 使以上通式 (IX) 的化合物进行酯水解, 以形成通式 (XI) 的化合物:



其中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 R_{13} 如上定义,

在碱存在下,在溶剂中,用羧酸酯、酰氯或活化酯处理通式 (XI) 的化合物,以形成通式 (XII) 的化合物:



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 R_{13} 如上定义,

和用一种强酸处理通式 (XII) 的化合物,随后用温和碱处理形成通式 (XIII) 的主题化合物,和任选地将该主题化合物转化成药学上可接受的盐。

作为细胞周期蛋白依赖型激酶抑制剂的黄酮衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及细胞周期蛋白依赖型激酶 (CDKs) 的新型抑制剂,其制备方法,其作为药物中活性成分的用途,尤其涉及增生紊乱疾病的治疗,和涉及包含它们的药物制剂。

[0002] 发明背景

[0003] 通过统称为细胞周期的有序生化事件的复杂网络紧紧地控制对生长信号应答的真核细胞增生的能力。促有丝分裂信号使细胞进入细胞周期的一系列调节步骤中。DNA 的合成 (S 期),和两个子细胞的分离 (M 期) 是细胞周期发展的主要特征。G1 期隔开 M 和 S 期并为一旦接受促有丝分裂信号而复制 DNA 制备细胞。在 S 和 M 期之间的时间段被称为 G2 期,在此期间内,细胞修复在 DNA 复制期间出现的错误。

[0004] 细胞周期的调节剂已在增生疾病中获得普遍的重要性。细胞周期蛋白依赖型激酶 (CDKs) 是在细胞周期的特定期内被激活的一类酶。CDKs 由催化亚基 (实际的细胞周期蛋白依赖型激酶或 CDK) 和调节亚基 (细胞周期蛋白) 组成。至少存在 9 种 CDKs (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, 等) 和 15 种不同类的细胞周期蛋白 (细胞周期蛋白 A, B1, B2, D1, D2, D3, E 等)。认为通过这种 CDK 络合物:G1/S 转变 (CDK2/ 细胞周期蛋白 A, CDK4/ 细胞周期蛋白 D1-D3, CDK6/ 细胞周期蛋白 D3) (Senderwicz A. M. 和 Sausville E. A., J Natl. Cancer Inst. 2000, 376-387), S 期 (CDK2/ 细胞周期蛋白 A), G2 期 (CDK1/ 细胞周期蛋白 A), G2/M 转变期 (CDK1/ 细胞周期蛋白 B) 来调节细胞周期的每一步。

[0005] CDKs 能磷酸化在细胞周期事件内所涉及的许多蛋白质,其中包括肿瘤抑制剂蛋白质,如视网膜母细胞癌基因产品 Rb。Rb 在细胞周期的 G1/S 转变中被涉及,并且它通过 CDKs 的磷酸化导致其失活 (US-A-5 723 313),这反过来导致转录因子 E2F 的释放和对 S 期增生所需的 E2F 应答基因的激活。

[0006] 各种各样的疾病通过不受控制的细胞增生来表征,所述细胞增生来自于在细胞周期内在调节路径上的一些错误 [例如,细胞周期蛋白的过表达或基因编码的 CKIs (CDK 抑制蛋白质) 的缺失]。细胞周期蛋白 D1 的过表达导致 CDK4-D1 激酶活性的失调 (deregulation) 并进而有助于不受控制的细胞增生。在意识到 CDKs 在细胞周期调节中的作用和发现所有肿瘤形成的约 90% 与导致 Rb 路径失活的 CDK 的高度激活有关的情况下,CDKs 是开发抗肿瘤药物的吸引人的目标。

[0007] 作为有效的 CDK 抑制剂而开发的第一种有效分子是黄酮化合物,即, flavopiridol [顺式-{2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-(3-羟基-1-甲基-哌啶-4-基)-色原烯-4-酮盐酸盐}]。已知 flavopiridol 抑制不同的 CDKs 和它在体外对宽范围的人类癌细胞显示出抗增生活性。对黄酮一类化合物的进一步研究提供了抗增生治疗的潜在方法。结果是, flavopiridol 类似物已成为其它出版物的主题。US-A-5 733 920 公开了新型色酮类似物作为 CDK/ 细胞周期蛋白络合物的抑制剂。US-A-5 849 733 公开了 flavopiridol 的 2-硫代和 2-氧代类似物作为蛋白质激酶抑制剂用于治疗增生疾病。WO 01/83469 公开了 3-羟基色原烯-4-酮衍生物作为细胞周期蛋白依赖型激酶的抑制剂。US-A-5 116 954 和 US H1427 公开了具有抗癌和免疫调节剂活性的黄酮类化合物。US-A-5 284 856 公开了苯

并吡喃-4-酮衍生物用于控制肿瘤疾病的用途。US-A-4 900 727 公开了苯并吡喃-4-酮衍生物抗炎剂。R. G. Naik 等在 *Tetrahedron*, 1988, 44(7), 2081-2086 中公开了来自红果葱臭木 (*Dysoxylum binectariferum*) 的抗炎剂苯并吡喃-4-酮衍生物。

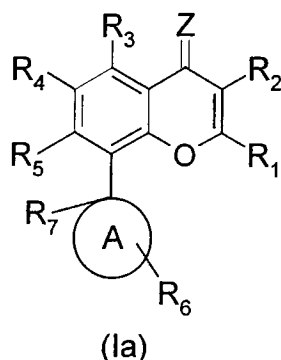
[0008] CDK/ 细胞周期蛋白激酶络合物, 尤其 CDK4/ 细胞周期蛋白 D 激酶络合物在诱导细胞增生中的重要作用及其在肿瘤内的失调, 使得它们成为开发高度特异性的抗增生剂的理想目标。

[0009] 然而, 仍明确需要可以以有效或更特异性的方式用作抗增生剂的 CDK 抑制剂。本发明者对 CDK 抑制剂的集中研究导致发现了具有在现有技术中没有的结构特征的作为有效的 CDK 抑制剂的新型黄酮类似物。此外, 在临床实验下 (*Curr. Pharm. Biotechnol.* 2000, July(1) :107-116), 与已知的 CDK 抑制剂相比, 本发明的化合物在较大选择性的情况下有效地抑制 CDK, 并且还显示出对各种不同的增生细胞系相当低的细胞毒性。因此, 本发明的化合物是治疗与各种细胞增生相关疾病的选择试剂。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明一般地涉及通式 (Ia) 的化合物、药物前体、互变异构形式、立体异构体、光学异构体、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或其多形体,

[0012]



[0013] 其中,

[0014] R_1 是芳基, 杂环, NR_9R_{10} , OR_{11} 或 SR_{11} ;

[0015] R_2 是氢, 烷基, 芳基, 杂环, OR_{11} , 卤素, 氰基, 硝基, NR_9R_{10} 或 SR_{11} ;

[0016] R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢, 烷基, 卤素, OR_{11} , 芳基烷氧基 (arylalkoxy), 烷基羰氧基 (alkylcarbonyloxy), 烷氧基羰氧基 (alkoxycarbonyloxy), 芳基羰氧基 (arylcarbonyloxy), 羧基, 氰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 芳基烷硫基 (arylalkylthio), $-SO_2-$ 烷基, SO_2- 芳基, $SO_2NR_9R_{10}$, 芳基和杂环 ;

[0017] R_6 是氢, 烷基, 酰基, 羧基, NR_9R_{10} , 烷氧基 (alkyloxy), 烷氧基羰基

(alkyloxycarbonyl), 芳氧基 (aryloxy), $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R_{12} \end{array}$, $\begin{array}{c} S \\ || \\ -C-R_{12} \end{array}$, SR_{12} , 或 $S(O)_nR_{12}$;

[0018] R_7 是氢, 烷基, 烷基羰基 (alkylcarbonyl) 或芳基羰基 (arylcarbonyl) ;

[0019] R_8 是氢, 烷基, 芳基, 碳酰胺 (carboxamide), 磺酰胺 (sulfonamide), NR_9R_{10} 或 OR_{11} ;

[0020] R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢, 烷基, 芳基, 酰基, 杂环, 烷氧基羰基, 烷基羰基, 芳基羰基, 杂环羰基, 碳酰胺和磺酰胺 ; 或

[0021] R_9 和 R_{10} , 与同它们键合的氮原子一起形成杂环, 所述杂环还可具有至少一个选自

下述的杂原子：氮、氧、硫和磷，和所述杂环是饱和、部分不饱和或芳族杂环；

[0022] R_{11} 是氢，烷基，酰基，芳基或烷氧基羰基；

[0023] R_{12} 是氢，卤素，烷基，芳基， NR_9R_{10} ， OR_9 或杂环；

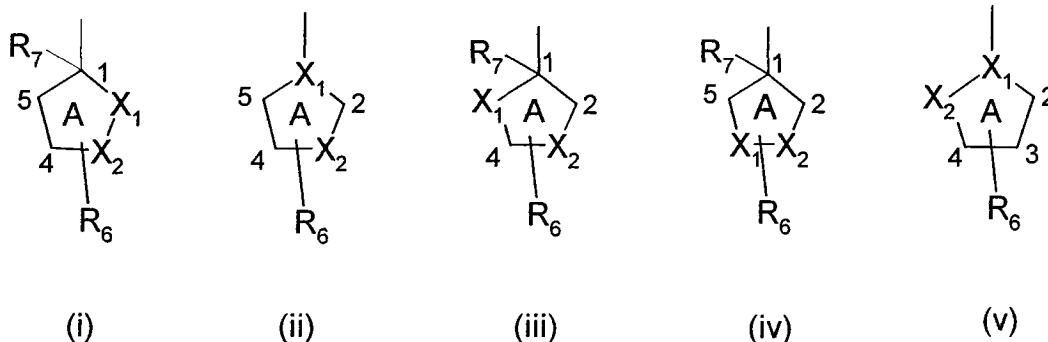
[0024] Z 是氧原子，硫原子或 NR_8 ；条件是当 Z 是氧原子时， R_1 不是 OR_{11} 或 SR_{11} ；

[0025] n 是整数 1 或 2；

[0026] A 是 5- 至 7- 元环；其中：

[0027] (I) 当 A 是 5- 元环时，它是饱和或不饱和环且可用通用结构式 (i)-(v) 中的任何一个来表示：

[0028]



[0029] 其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自：碳原子和选自氧原子、硫原子， $S(O)_p$ 、氮原子中的杂原子，条件是 X_1 和 X_2 中的至少一个是杂原子，和其中氮原子至少被 R_{13} 单取代，其中 R_{13} 选自：氢，烷基，低级链烯基，芳基，羟基，烷氧基，烷基羰基，氰基， $-SO_2R_{10}$ 和 $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$ ；

[0030] R_6 是氢或在至少一个碳原子环成员上的如上所定义的取代基；

[0031] R_{14} 是氢，烷基，羟基， NR_9R_{10} ，卤素， $-SH$ ， $-S-$ 烷基， $-S-$ 芳基，杂环或芳基；

[0032] R_7 ， R_9 和 R_{10} 如上所定义；

[0033] P 是整数 1 或 2；

[0034] m 是 0 至 6 中的一个整数；

[0035] 条件是：

[0036] (a) 在通用结构 (i) 至 (iv) 中，当 Z 是氧原子时， X_2 是 NR_{13} ，其中 R_{13} 是氢，烷基， C_1-C_4 烷酰基或芳基，和 X_1 是碳原子，则 R_6 不是氢或在环成员的 5 位上的选自羟基， C_1-C_4 - 烷氧基， C_1-C_4 - 烷氧基羰基，芳氧基和 NR_9R_{10} 中的取代基；

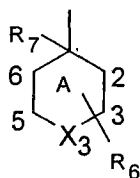
[0037] (b) 在通用结构 (iv) 中，当 Z 是氧原子时， X_1 是 NR_{13} ，其中 R_{13} 是氢，烷基， C_1-C_4 烷酰基或芳基和 X_2 是碳原子，则 R_6 不是氢或在环成员的 2 位上的选自羟基， C_1-C_4 - 烷氧基， C_1-C_4 - 烷氧基羰基，芳氧基和 NR_9R_{10} 中的取代基；

[0038] (c) 当 X_1 或 X_2 是杂原子时，或 X_1 和 X_2 二者都是杂原子，和 A 是不饱和基团时，在位置 1 和 2 或 1 和 5 处，环成员之间没有双键；或

[0039] (d) 在通用结构 (v) 中，当 $S(O)_p$ 在位置 5 处时，则 R_6 不是氢；

[0040] (II) 当 A 是 6 元环时，它是通用结构 (vi) 的饱和环；

[0041]



(vi)

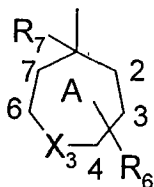
[0042] 其中 X_3 是氧原子, 硫原子, $S(O)_p$, 或氮原子, 其中氮原子至少被 R_{13} , 单取代, 其中 R_{13} 选自: 氢, 烷基, 低级链烯基, 芳基, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氰基, $-SO_2R_{10}$ 和 $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$; R_6 是氢或在 2, 3, 5 或 6 的任何位置处的至少一个环成员上的如上所定义的取代基;

[0043] 条件是当 Z 是氧原子和 X_3 是 NR_{13} 时, 其中 R_{13} 是氢, 烷基, C_1-C_4 烷酰基或芳基, 则 R_6 不是氢或在 6 元环 A 的位置 2 或 6 处的选自羟基, C_1-C_4 - 烷氧基, C_1-C_4 - 烷氧基羰基, 芳氧基和 NR_9R_{10} 中的取代基;

[0044] $R_7, R_9, R_{10}, R_{14}, p$ 和 m 如上所定义; 和

[0045] (III) 当 A 是 7 元环时, 它是通用结构 (vii) 的饱和环:

[0046]



(vii)

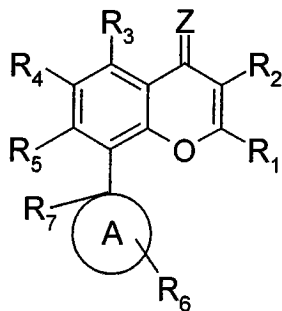
[0047] 其中 X_3 是氧原子, 硫原子, $S(O)_p$, 或氮原子, 其中氮原子至少被 R_{13} , 单取代, 其中 R_{13} 选自: 氢, 烷基, 低级链烯基, 芳基, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氰基, $-SO_2R_{10}$ 和 $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$;

[0048] R_6 是氢或在 A 的 2, 3, 4, 6 或 7 的任何位置处的至少一个环成员上的如上所定义的取代基; 条件是当 Z 是氧原子和 X_3 是 NR_{13} 时, 其中 R_{13} 是氢, 烷基, C_1-C_4 烷酰基或芳基, 则 R_6 不是氢或在 7 元环 A 的位置 7 处选自羟基, C_1-C_4 - 烷氧基, C_1-C_4 - 烷氧基羰基, 芳氧基和 NR_9R_{10} 中的取代基;

[0049] $R_7, R_9, R_{10}, R_{14}, p$ 和 m 如上所定义。

[0050] 本发明进一步涉及通式 (Ib) 化合物的亚组、药物前体、互变异构形式、立体异构体、光学异构体、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或其多形体,

[0051]



(Ib)

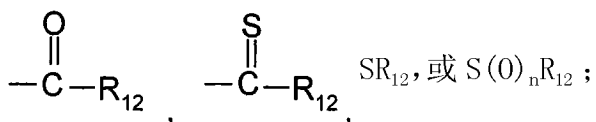
[0052] 其中,

[0053] R_1 是芳基, 杂环, NR_9R_{10} , OR_{11} 或 SR_{11} ;

[0054] R_2 是氢, 烷基, 芳基, 杂环, OR_{11} , 卤素, 氰基, 硝基, NR_9R_{10} 或 SR_{11} ;

[0055] R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢, 烷基, 卤素, OR_{11} , 芳基烷氧基, 烷基羰氧基, 烷氧基羰氧基, 芳基羰氧基, 羧基, 氰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 芳基烷硫基, $-SO_2-$ 烷基, SO_2- 芳基, $SO_2NR_9R_{10}$, 芳基和杂环;

[0056] R_6 是氢, 烷基, 酰基, 羟基, NR_9R_{10} , 烷氧基, 烷氧基羰基, 芳氧基,



[0057] R_7 是氢, 烷基, 烷基羰基或芳基羰基;

[0058] R_8 是氢, 烷基, 芳基, 碳酰胺, 磺酰胺, NR_9R_{10} 或 OR_{11} ;

[0059] R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢, 烷基, 芳基, 酰基, 杂环, 烷氧基羰基, 烷基羰基, 芳基羰基, 杂环羰基, 碳酰胺和磺酰胺; 或

[0060] R_9 和 R_{10} , 与同它们键合的氮原子一起形成 3-, 4-, 5- 或 6- 元杂环, 所述杂环还可具有至少一个选自下述的杂原子: 氮、氧和硫, 和所述杂环是饱和、部分不饱和或芳族杂环;

[0061] R_{11} 是氢, 烷基, 酰基, 芳基, 或烷氧基羰基;

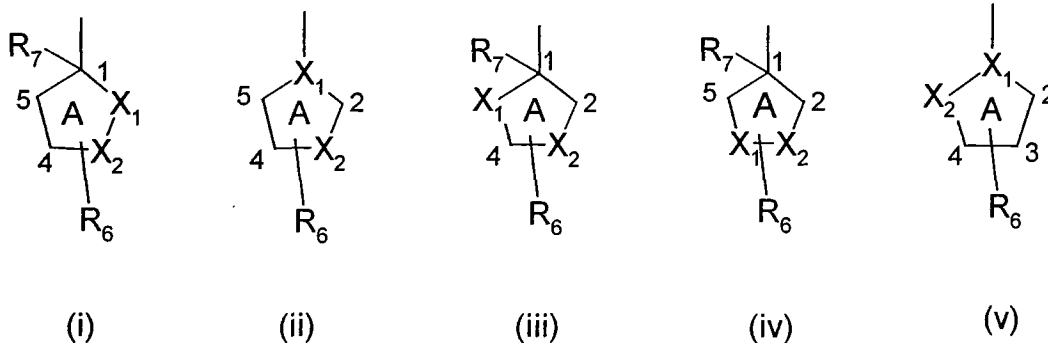
[0062] R_{12} 是氢, 卤素, 烷基, 芳基, NR_9R_{10} , OR_9 或杂环;

[0063] Z 是氧原子, 硫原子, 或 NR_8 ;

[0064] n 是整数 1 或 2;

[0065] A 是用通用结构 (i) 至 (v) 中任何一个所表示的饱和 5 元环:

[0066]



[0067] 其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自: 碳原子和杂原子, 其中杂原子选自: 氧原子、硫原子和氮原子, 条件是 X_1 和 X_2 中的至少一个是杂原子和其中氮原子至少被 R_{13} 单取代, 其中 R_{13} 选自: 氢, 烷基, 低级链烯基, 芳基, 羟基, 烷氧基, 烷基羰基, 氰基, $-SO_2R_{10}$ 和 $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$;

[0068] R_6 是氢或在至少一个碳原子环成员上的如上所定义的取代基;

[0069] R_7 , R_9 和 R_{10} 如上所定义;

[0070] R_{14} 是氢, 烷基, 羟基, NR_9R_{10} , 卤素, $-SH$, $-S-$ 烷基, $-S-$ 芳基, 杂环或芳基; 和 m 是 0 至 6 中的一个整数。

[0071] 在一个实施例中, 本化合物是哺乳动物的 CDK/ 细胞周期蛋白络合物的抑制剂, 以及昆虫 CDK、植物 CDK 和真菌 CDK 络合物的抑制剂。在另一实施例中, 本化合物是 CDK/ 细胞周期蛋白络合物, 如 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 和 CDK4/ 细胞周期蛋白 D1 络合物的激酶活性的抑制剂。

[0072] 更详细的描述如下所述,本发明进一步涉及制备通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的方法、该化合物作为药物内活性成分的用途,和包含它们的药物制剂。可使用该药物制剂抑制真核细胞,例如哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞和 / 或真菌细胞的过度增生,和 / 或防止这种细胞的特殊细胞形态的消失。因此,本化合物可用于治疗在哺乳动物中,特别是在人类中,以内生组织的非所需增生作为标志的增生疾病。

[0073] 本发明附图的简要说明

[0074] 图 1-6 表示制备本发明实施例化合物的优选方法的流程图。

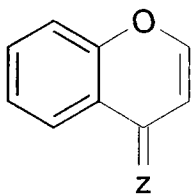
[0075] 发明的详细描述

[0076] 本发明的化合物是 CDKs,特别地 CDK/ 细胞周期蛋白络合物的抑制剂,和该化合物用于以过度的细胞生长为特征的疾病的抗增生治疗,如癌症、心血管异常、肾病、银屑病、老年性痴呆、免疫疾病,其中包括非所需的白细胞增生,再狭窄和其它增生性平滑肌疾病、病毒感染和真菌感染。

[0077] 以下列举的是描述本发明化合物所使用的各种术语的定义。将这些定义应用到这些术语上,当它们在整个说明书中或者单独或者作为较大基团的一部分使用时(除非它们被限制在特定的情况下)。它们不应当以字面意义来解释。它们不是通用的定义而是仅与本申请相关的定义。

[0078] 术语“黄酮”、“色酮”和“苯并吡喃酮”或其类似物是指可用下述基本结构表示的化合物:

[0079]



[0080] 其中 Z 可代表氧原子、硫原子或 NR_8 (其中 R_8 如上所定义)。

[0081] 此处所使用的术语“烷基”是指饱和脂肪族基团,其中包括直链烷基、支链烷基、环烷(脂环族)基、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。此外,除非另有说明,术语“烷基”包括未取代烷基以及被一个或多个不同的取代基所取代的烷基。在优选的实施例中,直链或支链烷基在其主链上具有 30 或更少的碳原子(例如,对于直链为 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$,对于支链为 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$),和更优选 20 或更少的碳原子。同样,优选的环烷基在其环结构上具有 3-10 个碳原子,和更优选在环结构上具有 5、6 或 7 个碳。含有 1-20 个碳原子的烷基实例是:甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,己基,庚基,辛基,壬基,癸基,十一烷基,十二烷基,十四烷基,十六烷基,十八烷基和二十烷基,所有这些烷基的正异构体、丙基,异丁基,1-甲基丁基,异戊基,新戊基,2,2-二甲基丁基,2-甲基戊基,3-甲基戊基,异己基,2,3,4-三甲基己基,异癸基,仲-丁基,或叔-丁基。

[0082] 含有 3、4、5、6 或 7 个环碳原子的环烷基残基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,这些基团也可被取代。此处所使用的术语烷基还包括环烷基取代的烷基和烷基取代的环烷基。环烷基取代的烷基的实例是:环丙基甲基-、环丁基甲基-、环戊基甲基-、环己基甲基-、环庚基甲基-、1-环丙基乙基-、1-环丁基乙基-、1-环戊基乙基-、1-环己基乙基-、1-环庚基乙基-、2-环丙基甲基-、2-环丁基乙基-、2-环戊基乙基-、2-环

己基乙基-, 2-环庚基乙基-, 3-环丙基丙基-, 3-环丁基丙基-, 3-环戊基丙基-, 3-环己基丙基-, 3-环庚基丙基-等, 在所述基团中, 环烷基和无环基团可被取代。

[0083] 当然, 环烷基必须含有至少 3 个碳原子。因此, 象 (C_1-C_8) -烷基的基团应理解为包括饱和的无环 (C_1-C_8) -烷基, (C_3-C_8) -环烷基, 烷基-环烷基或如 (C_3-C_7) -环烷基- (C_1-C_3) -烷基-的环烷基-烷基, 其中碳原子的总数可以是 4 至 8 之间。类似地, 如 (C_1-C_4) -烷基的基团应理解为包括饱和无环 (C_1-C_4) -烷基, (C_3-C_4) -环烷基, 环丙基-甲基-或甲基-环丙基-。

[0084] 除非另有说明, 术语“烷基”优选包括具有 1-6 个碳原子且可以是直链或支链的无环饱和烃基残基, 和含有 3-8 个环碳原子的环状烷基, 特别是含有 3-6 个环碳原子的环状烷基。通过 (C_1-C_4) -烷基残基如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基形成饱和的无环烷基残基的特定基团。

[0085] 除非另有说明, 且与键合到在通式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物中的定义表示的烷基上的任何特定取代基无关, 烷基一般地可以未取代或被一个或多个, 例如 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的取代基所取代。存在于取代烷基残基上的任何种类的取代基可以在任何所需的位置上存在, 条件是所述取代不会产生不稳定的分子。取代烷基是指用取代基, 例如卤素、羟基、羰基、烷氧基、酯、醚、氰基、氨基、酰胺基、亚氨基、硫氢基、烷硫基、硫代酯、磺酰基、硝基、叠氮基、酰氧基、杂环、芳烷基或芳基或杂芳基取代一个或多个, 例如 1, 2, 3, 4 或 5 个氢原子的烷基残基。烷基的碳主链可以被杂原子如氧、硫或氮隔开。取代无环烷基的实例是羟甲基、羟乙基、2-羟乙基、氨基乙基或吗啉基乙基。取代环烷基的实例是携带一个或多个, 例如 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同无环烷基, 例如无环 (C_1-C_4) -烷基如甲基作为取代基的环烷基。取代环烷基的实例是 4-甲基环己基、4-特-叔丁基环己基或 2, 3-二甲基环戊基。

[0086] 本领域的技术人员将理解在烃链上被取代的那部分视需要本身可以被适当地取代。例如, 取代烷基的取代基可包括氨基、亚氨基、酰胺基、磺酰基 (其中包括磺酸酯基和磺酰胺基), 以及醚、烷硫基、羰基 (其中包括酮、醛、羧酸酯基和酯), $-CF_3$, $-CN$ 和类似物的取代和未取代的形式。环烷基可进一步用烷基、链烯基, 烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基取代的烷基、 $-CF_3$, 氰基 (CN), 和类似基团取代。

[0087] 此处所使用的术语“烷氧基”或“烷硫基”是指氧残基连接到其上的如上所定义的烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、特-叔丁氧基和类似物。

[0088] 此处所使用的术语“芳烷基”是指用芳基或杂芳基 (如下所定义) 取代的如上所定义的烷基。例举的芳烷基包括苄基、 $-(CH_2)$ -吡啶基等。

[0089] 术语“链烯基”和“炔基”是指在长度和可能的取代上与以上所述的烷基类似, 但分别含有至少一个双键或三键, 例如 1, 2 或 3 个双键和 / 或三键的不饱和脂族基团, 条件是, 双键不以使得形成芳族体系的方式位于环状烷基内。链烯基的实例包括乙烯基、1-丙烯基, 2-丙烯基, 2-丁烯基, 2-甲基-1-丙烯基或 3-甲基-2-丁烯基。炔基的实例包括乙炔基, 2-丙炔基, 2-丁炔基或 3-丁炔基。当烷基被取代时, 它们也可以是不饱和烷基。

[0090] 此外, 除非另有说明, 术语“链烯基”和“炔基”包括不饱和链烯基和炔基以及被一个或多个, 例如 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的以上对于烷基提及的基团取代的链烯基和炔基, 例如氨基链烯基、氨基炔基、酰胺基链烯基、酰胺基炔基、亚氨基链烯基、亚氨基炔基、硫代链烯基、硫代炔基、羰基取代的链烯基或炔基、链烯基氧基或炔基氧基。

[0091] 除非另外规定碳数,此处所使用的术语“低级”是指它描述主链结构中有具有最多 10 个碳原子,优选最多 6 个碳原子的基团。例如,“低级链烯基”是指具有 2-10 或,更优选 2-6 个碳原子的如上所定义的链烯基。

[0092] 此处所使用的术语“芳基”是指具有最多 14 个环碳原子的单环或多环烃基,在所述单环或多环烃基内存在具有共轭 π 电子体系的至少一个碳环。(C₆-C₁₄)-芳基残基的实例是苯基、萘基、联苯、茱基 (fluorenyl) 或蒽基 (anthracenyl)。(C₆-C₁₀)-芳基残基的实例是苯基或萘基。除非另有说明,且与键合到在通式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物中的定义表示的芳基上的任何特定取代基无关,芳基残基,例如苯基、萘基或茱基一般地可以未取代或被一个或多个,例如 1, 2, 3, 4 或 5 个相同或不同的取代基所取代。除非另有说明,可存在于取代芳基上的取代基是 F, Cl, Br, I, 烷基, 链烯基, 炔基, CF₃, 羟基, 芳氧基, 氨基, 氰基, 硝基, 硫醇, 亚胺, 酰胺或羰基 (如羧基, 甲酸酯基, 碳酰胺, 酯, 酮或醛), 硫氢基, 甲硅烷基醚, 硫代羰基 (如硫代酯, 硫代乙酸酯或硫代甲酸酯), 磺酰基, 氨基酸酯, 或杂环基团, 所述杂环基团是饱和、部分不饱和或芳族杂环。芳基残基可借助任何所需的位置键合, 和在取代芳基残基中取代基可位于任何所需位置上。例如, 在单取代的苯基残基中, 取代基可以位于 2-位、3-位、4-位或 5-位, 其中优选 2-位。若苯基携带两个取代基, 则它们可以位于 2, 3-位、2, 4-位、2, 5-位、2, 6-位、3, 4-位或 3, 5-位。

[0093] 术语“杂环 (heterocycle 和 heterocyclo)”是指含有 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 或 14 个环原子的饱和、部分不饱和或芳族单环或多环杂环体系, 其中环原子中的 1, 2, 3 或 4 个是选自氮、氧、硫和磷中的相同或不同杂原子。杂环基可以在环上例如具有 1 或 2 个氧原子和 / 或 1 或 2 个硫原子、1-4 个氮原子和 / 或 1 或 2 个磷原子。在单环基团中, 杂环优选为 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环, 特别优选 5 元或 6 元环。这种杂环基团的实例是哌嗪基和哌啶基。在多环基团中, 杂环可包括其中两个或多个碳被两个相邻环共有的稠合环, 或者其中通过非相邻的原子连接环的桥环。在多环基团中, 杂环优选包括两个稠合的环 (双环), 其中一个环是 5 元或 6 元杂环和另一个是 5 元或 6 元杂环。例举的双环和三环杂环基团包括苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并噁嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基和苯并呋喃基。

[0094] 环杂原子可以以任何所需数量和相对于彼此在任何位置处存在, 条件是, 所得杂环体系是本领域已知的且稳定和适合作为在药物内的子基。优选具有 1 或 2 个相同或不同的选自氮、氧和硫中的杂原子的杂环基团。这种杂环基团的实例是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基噻唑基、异噻唑基三唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、氮杂基 (azepinyl)、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吗啉基、硫代吗啉基 (thiomorpholinyl)、四氢吡喃基、吡咯烷基、azetidinyI。

[0095] 杂环基团可借助任何环碳原子键合, 和在含氮杂环的情况下, 借助任何合适的环氮原子键合。因此, 例如, 吡咯基残基可以是 1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基, 吡咯烷基残基可以是 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基或 3-吡咯烷基, 和咪唑基可以是 1-咪唑基, 2-咪唑基, 4-咪唑基或 5-咪唑基。

[0096] 在基团 -NR₉R₁₀ 中, R₉ 和 R₁₀ 可与它们连接到其上的氮原子一起形成具有一个或多个杂原子的杂环。通过 R₉ 和 R₁₀, 连同它们连接到其上的氮原子一起形成的杂环的合适实例是哌啶、吡咯烷、吗啉、哌嗪或咪唑, 这些杂环可以未取代或者如下所述地被取代。

[0097] 杂环包括在环内不含任何双键的饱和杂环体系,以及在环内含有一个或多个,例如 1,2,3,4 或 5 个双键的单不饱和和多不饱和杂环体系,条件是所得体系稳定。不饱和环可以是非芳族或芳族环。芳族杂环基团也可以指常用术语“杂芳基”,这可应用到涉及杂环的以上的所有定义和解释。

[0098] 除非另有说明,且与键合到在通式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物中的定义表示的杂环基上的任何取代基无关,杂环基团可以未取代或在环碳原子上被一个或多个,例如 1,2,3,4 或 5 个相同或不同的取代基取代。在杂环基团内的每一合适的环氮原子可以各自独立地未被取代,即携带氢原子,或者可以被取代。环碳和环氮原子的取代基的实例是 (C_1-C_6) -烷基,特别地 (C_1-C_4) -烷基,烷氧基,卤素,羟基,羟基 $-(C_1-C_4)$ -烷基,如,羟甲基或 1-羟乙基或 2-羟乙基,链烯基,炔基, CF_3 , 芳氧基,氨基,氰基,硝基,硫醇、亚胺、酰胺或羰基(如羧基,甲酸酯基,碳酰胺,酯,酮或醛),甲硅烷基醚,硫代羰基(如硫代酯,硫代乙酸酯或硫代甲酸酯),磺酰基,氨基酸酯,或杂环基团,芳基或类似基团。取代基可存在于一个或多个位置处,条件是形成稳定的分子。

[0099] 此处所使用的术语“杂原子”是指除了碳或氢以外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧、硫和磷。

[0100] 卤素是氟、氯、溴或碘,优选氟、氯或溴。

[0101] 应当理解,“取代”或“用...取代”包括这种取代是根据被取代的原子和取代基所允许的价态的隐含条件,和表示不容易经历转换如重排、环化、消除等反应的稳定化合物。

[0102] 应当注意,价态未得到满足的任何杂原子被认为具有氢原子来满足价态。

[0103] “特异性抑制剂”或“特异抑制”隐含药物对特定 CDK-细胞周期蛋白络合物具有抑制效果的选择性。

[0104] 本发明的一些化合物可以以特定的几何或立体异构体形式存在。存在于通式 (Ia) 或 (Ib) 内的不对称中心全部彼此独立地具有 S 构型或 R 构型。本发明包括纯或基本上纯形式的所有可能的对映体和非对映异构体以及两种或多种立体异构体的混合物,例如以所有比例存在的对映体和 / 或非对映异构体的混合物。因此,可以以对映体存在的本发明化合物可以以对映体纯形式,以左旋和以右旋这两种对映体形式,以外消旋体形式和以所有比例的两种对映体的混合物形式存在。在顺式 / 反式异构体情况下,本发明包括顺式和反式以及以所有比例存在的这些形式的混合物。可视需要,通过常规方法分离混合物进行单个立体异构体的制备。例如,可通过物理方法,如分级结晶或通过手性柱色谱法分离,拆分外消旋形式。可通过使用酶或通过不对称合成,以光学纯形式合成单个光学异构体。可通过用手性助剂衍生化,借此分离所得非对映异构体混合物和解离辅助基团以提供所需纯度的对映体,从而制备本发明化合物的特定对映体。或者,在化合物含有碱性官能团如氨基或酸性官能团如羧基的情况下,通过使该化合物分别与合适光学活性的酸或碱反应,从而消除非对映异构体盐。通过分级结晶或本领域已知的色谱方法分离如此形成的非对映异构体盐,和随后从非对映异构体盐中分离纯对映体。可在合成过程中,在通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的阶段处或在中间体的阶段处将立体异构体混合物的分离。本发明还包括通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的所有互变形式。额外的不对称碳原子可存在于诸如烷基之类取代基内。所有这种异构体,以及其混合物拟包括在本发明内。

[0105] 在通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物含有一个或多个酸或碱性基团时,本发明还包括其相

应的药学或毒理学上可接受的盐,特别地其药学上可利用的盐。

[0106] 可存在含有一个或多个碱性基团,即可以被质子化的基团的通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,和可以根据本发明以它与无毒的无机或有机酸的加成盐形式使用它。合适的无机酸的实例包括,硼酸、高氯酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸和本领域技术人员已知的其它无机酸。合适的有机酸的实例包括乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸 (pamoic acid)、马来酸、羧基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、异乙二磺酸、草酸、羧乙基磺酸、氧代戊二酸、苯磺酸、甘油磷酸和本领域技术人员已知的其它有机酸。根据本发明可使用含有酸性基团的通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,例如作为碱金属盐如 Li, Na, 和 K 盐,作为碱土金属盐如 Ca, Mg 盐,作为铝盐,作为有机碱如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺 (diethanolamine)、胆碱 (choline)、氨基丁三醇 (tromethamine) 的盐,或作为与氨的盐。可由含有碱性或酸性部分的主题化合物通过常规化学方法合成本发明药学上可接受的盐。一般地,通过使游离碱或酸与化学计量用量或者过量的所需成盐无机或有机酸或碱在合适的溶剂或分散剂中接触,或通过与其它盐的阴离子交换或阳离子交换,从而制备盐。合适的溶剂例如是乙酸乙酯、醚、醇、丙酮、THF、二噁烷或这些溶剂的混合物。

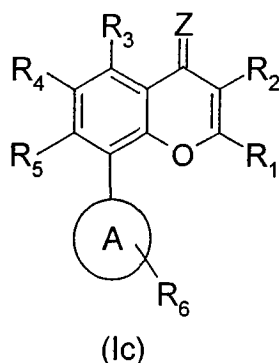
[0107] 此外,本发明包括通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的所有溶剂化物,例如水合物或与醇的加合物,以及通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的衍生物和药物前体,所述衍生物和药物前体含有生理上可耐受和可解离的基团,例如酯和酰胺。

[0108] 可通过通式 (Ia) 或 (Ib) 化合物在不同条件下的结晶,例如,使用用于结晶的不同的常用溶剂或其混合物;在不同温度下的结晶;在结晶过程中,从非常快速到非常缓慢冷却的各种冷却模式,来制备形成本发明部分的通式 (Ia) 或 (Ib) 的各种多形体。通过加热或熔融该化合物,接着逐渐或快速冷却,也可获得多形体。可通过 IR 光谱法、固体探针 NMR 光谱法、差示扫描量热法、粉末 X-射线衍射或这样的其它技术,来测定多形体的存在。

[0109] 优选的化合物是其中包含在该化合物内的一个或多个基团具有以下给出的含义,且优选取代基定义的所有组合是本发明的主题。关于通式 (Ia) 或 (Ib) 的所有优选化合物,本发明还包括所有立体异构体形式和以所有比例存在的它的混合物及其药学上可接受的盐。此外,其药物前体和其它衍生物形式,例如其酯和酰胺形式的通式 (Ia) 或 (Ib) 的所有优选化合物也是本发明的主题。

[0110] 在第一个优选实施方案中,本发明涉及通式 (Ic) 的化合物、其药物前体、互变异构形式、立体异构体、光学异构体、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或其多形体。

[0111]



[0112] 其中

[0113] R_1 是芳基, 所述芳基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; 具有 1, 2, 3 或 4 个相同或不同的选自氮、氧、硫和磷中的杂原子的饱和、部分不饱和或芳族杂环, 其中杂环未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; NR_9R_{10} ; OR_{11} ; 或 SR_{11} ;

[0114] R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; 芳基, 所述芳基未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; 具有 1, 2, 3 或 4 个相同或不同的选自氮、氧、硫和磷中的杂原子的饱和、部分不饱和或芳族杂环, 所述杂环未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ; 或 SR_{11} ;

[0115] R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; 芳基 C_1-C_4 -烷氧基; C_1-C_4 -烷基羰氧基; C_1-C_4 -烷氧基羰氧基; 芳基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 芳基 $-C_1-C_4$ -烷硫基; $SO_2-C_1-C_4$ -烷基; SO_2 -芳基; $SO_2NR_9R_{10}$; 芳基; 和具有 1, 2, 3 或 4 个相同或不同的选自氮、氧、硫和磷中的杂原子的饱和、部分不饱和或芳族杂环;

[0116] R_6 是 $-C_1-C_4$ -亚烷基 OR_{11} ;

[0117] R_8 是氢; C_1-C_4 -烷基; 芳基; 碳酰胺; 磺酰胺; NR_9R_{10} ; 或 OR_{11} ;

[0118] R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 芳基; C_1-C_4 -烷酰基; 杂环, 所述杂环含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的杂原子; C_1-C_4 -烷氧基羰基; C_1-C_4 -烷基羰基; 芳基羰基; 杂环羰基, 其中杂环含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的杂原子; 碳酰胺; 和磺酰胺; 其中芳基和杂环或杂环- 或者未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; 或

[0119] R_9 和 R_{10} , 连同它们键合到其上的氮原子一起形成杂环, 所述杂环可具有至少一个选自氮、氧和硫中的进一步的杂原子, 和所述杂环是饱和、部分不饱和或芳族杂环, 该杂环或者未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧

基, $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基;

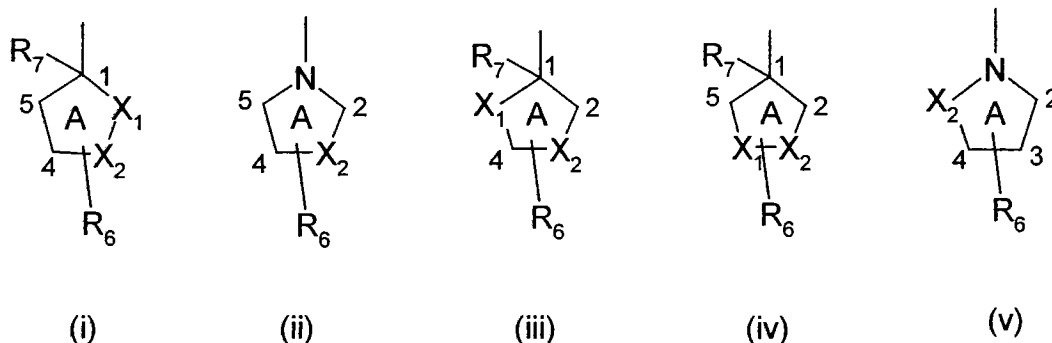
[0120] R_{11} 是氢; C_1-C_6- 烷基; C_1-C_4- 烷酰基; 芳基, 所述芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_2-C_6- 链烯基, C_3-C_6- 炔基, C_2-C_4- 烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4- 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基; 或 C_1-C_4- 烷氧基羰基;

[0121] Z 是氧原子; 硫原子; 或 NR_8 ;

[0122] A 是 5-, 6- 或 7- 元环; 其中:

[0123] (1) 5 元环是饱和或不饱和环且用通式 (i)-(v) 中的任何一个来表示:

[0124]



[0125] 其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自: 碳原子和选自氧原子, 硫原子, $S(O)_p$ 和氮原子, 中的杂原子, 条件是, 在结构 (i), (iii) 和 (iv) 中, X_1 和 X_2 中的至少一个是杂原子, 和其中氮原子至少被 R_{13} 单取代, 其中 R_{13} 选自: 氢; C_1-C_6- 烷基, 所述 C_1-C_6- 烷基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, 羟基, 羧基, C_1-C_4- 烷氧基, 氨基, 硝基, C_1-C_4- 烷硫基, 硫氢基和磺酰基; C_2-C_6- 链烯基, 所述 C_2-C_6- 链烯基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, 羟基, 羧基, C_1-C_4- 烷氧基, 氨基, 硝基, C_1-C_4- 烷硫基, 硫氢基和磺酰基; 芳基, 所述芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_2-C_6- 链烯基, C_3-C_6- 炔基, C_2-C_4- 烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4- 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基; 羟基; C_1-C_4- 烷氧基; C_1-C_4- 烷基羰基; 氰基; $-SO_2R_{10}$; 和 $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$;

[0126] R_6 是在至少一个碳原子环成员上的如上所定义的取代基;

[0127] R_7 是氢; C_1-C_4- 烷基; C_1-C_4- 烷基羰基; 或芳基羰基;

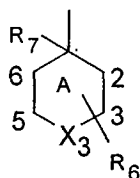
[0128] R_{14} 是氢; C_1-C_4- 烷基; 羟基; NR_9R_{10} ; 卤素; $-SH$; $-S-C_1-C_4-$ 烷基; $-S-$ 芳基; 芳基; 其中芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_2-C_6- 链烯基, C_3-C_6- 炔基, C_2-C_4- 烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4- 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基; 含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的杂原子的杂环, 该杂环未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基, C_2-C_6- 链烯基, C_3-C_6- 炔基, C_2-C_4- 烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4- 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基;

[0129] p 是整数 1 或 2; 和

[0130] m 是 0 至 6 中的一个整数;

[0131] (II) 6 元环是通用结构 (vi) 的饱和环;

[0132]



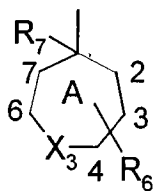
(vi)

[0133] 其中 X_3 是氧原子, 硫原子, $S(O)_p$, 或氮原子, 其中氮原子被 R_{13} , 至少单取代其中 R_{13} 如上所定义;

[0134] R_6 是在至少一个环成员上的 2, 3, 5 或 6 中的任何一个位置处的如上所定义的取代基; R_7 是氢; C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 -烷基羰基; 或芳基羰基; 和

[0135] (III) 7 元环是通用结构 (vii) 的饱和环;

[0136]



(vii)

[0137] 其中 X_3 是氧原子, 硫原子, $S(O)_p$, 或氮原子, 其中氮原子被 R_{13} , 至少单取代其中 R_{13} 如上所定义;

[0138] R_6 是在至少一个环成员上的 2, 3, 4, 6 或 7 中的任何一个位置处的如上所定义的取代基; R_7 是氢; C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 -烷基羰基; 或芳基羰基; 和

[0139] 在以上的通式 (Ic) 化合物的的第二个优选实施方案中, 基团 $R-R_5$, $R_7R_9-R_{11}$, R_{13} , R_{14} , Z 和 A , 各自独立地具有以下给出的优选含义。

[0140] R_1 是苯基, 所述苯基未被取代, 或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基, 或是

[0141] 杂环, 所述杂环是含有 5 或 6 个环原子的饱和、部分不饱和或芳族环, 其中所述环原子中的 1, 2 或 3 个是选自氮、氧、硫和磷中的相同或不同杂原子, 和其中杂环未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;

[0142] R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; 苯基, 所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} 或 SR_{11} ;

[0143] R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢, C_1-C_4 -烷基, 卤素, OR_{11} , C_1-C_4 -烷基羰氧基, NR_9R_{10} , $SO_2NR_9R_{10}$, 羧基, 氰基和硝基;

[0144] Z 是氧原子或硫原子;

[0145] A 是 5- 或 6- 元环; 其中:

[0146] - 在通用结构 (i)-(v) 任何一个表示的 5 元饱和或不饱和环中, X_1 和 X_2 各自独立地选自: 碳原子和选自氧、硫和氮中的杂原子, 条件是, 在结构 (i), (iii) 和 (iv) 中, X_1 和 X_2 中的至少一个是杂原子, 和其中氮原子被 R_{13} 至少单取代, 其中 R_{13} 选自氢; 未取代的 C_1-C_6 -烷

基 ;或被卤素,羟基或羧基取代的 C_1-C_6 -烷基 ; C_2-C_6 -链烯基 ;羟基 ; C_1-C_6 -烷氧基 ; C_1-C_4 -烷基羰基 ;甲苯磺酰基 ;氰基 ; SO_2R_{10} ; $-CO(CH_2)_mR_{14}$;和苯基,所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基取代 :卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基 ;和 R_7 是氢 ;

[0147] - 在通用结构 (vi) 的 6 元饱和环中, X_3 是氧原子、硫原子或氮原子,其中氮原子被 R_{13} 至少单取代,其中 R_{13} 选自氢 ;未取代的 C_1-C_6 -烷基 ;或被卤素,羟基或羧基取代的 C_1-C_6 -烷基 ; C_2-C_6 -链烯基 ;羟基 ; C_1-C_6 -烷氧基 ; C_1-C_4 -烷基羰基 ;甲苯磺酰基 ;氰基 ; SO_2R_{10} ; $-CO(CH_2)_mR_{14}$;和苯基,所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基取代 :卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基 ;和 R_7 是氢 ;

[0148] R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 ;氢, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷酰基, C_1-C_4 -烷氧基羰基, C_1-C_4 -烷基羰基,碳酰胺和磺酰胺,或

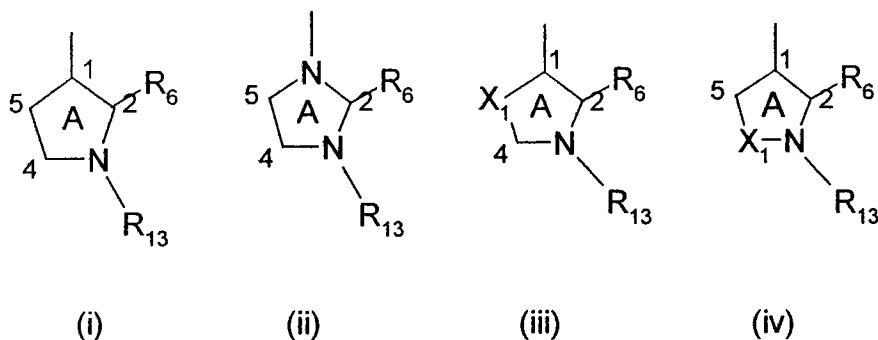
[0149] R_9 和 R_{10} , 连同它们键合到其上的氮原子一起形成 3-, 4-, 5- 或 6- 元杂环,所述杂环可具有选自氮、氧和硫中的至少一个进一步的杂原子,所述杂环是饱和、部分不饱和或芳族杂环,和或者未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代 :卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基 ;

[0150] R_{11} 是氢, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷酰基,或 C_1-C_4 -烷氧基羰基 ;和

[0151] R_{14} 是氢, C_1-C_4 -烷基,羟基, $-NR_9R_{10}$, 卤素, $-SH$, 或 $-S-C_1-C_4$ -烷基 .

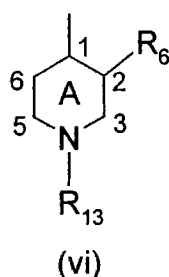
[0152] 在通式 (Ic) 化合物的第三个优选实施方案中, A 是由通用结构 (i)-(iv) 中的任何一个表示的 5 元饱和或不饱和环 ;

[0153]



[0154] 其中 X_1 或者是碳原子或者是选自氧、硫和氮中的杂原子,所不同的是在结构 (iv) 中, X_1 或者是碳原子或者是氮原子 ;和 R_6 和 R_{13} 如上所定义 ;或由通用结构 (vi) 表示的 6- 元饱和环 :

[0155]



[0156] 其中 R_6 和 R_{13} 如上所定义。

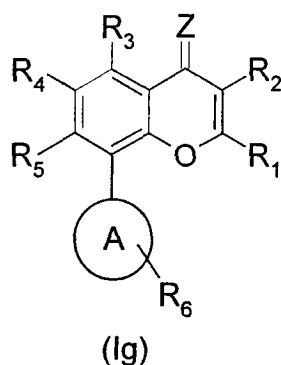
[0157] 在通式 (Ic) 化合物的第四个实施方案中, R_1 是苯基, 所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基, 或是杂环, 所述杂环是含有 6 个环原子的饱和、部分不饱和或芳族环, 其中所述环原子中的 1, 2 或 3 个是选自氮、氧和硫中的相同或不同杂原子, 和其中杂环未被取代或者被 1, 2, 或 3 个选自下述的相同或不同的取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;

[0158] R_2 和 R_4 是氢; 和

[0159] R_3 和 R_5 各自独立地选自: 羟基, C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -烷基羰氧基。

[0160] 在第一个可供替代的实施方案中, 本发明涉及通式 (Ig) 的化合物、其药物前体、互变异构形式、立体异构体、光学异构体、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或多形体。

[0161]



[0162] 其中

[0163] R_1 是芳基, 所述芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; 含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的相同或不同杂原子的饱和、部分不饱和或芳族杂环, 其中该杂环未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; NR_9R_{10} ; OR_{11} ; 或 SR_{11} ;

[0164] R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基; 芳基, 所述芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; 含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的相同或不同杂原子的饱和、部分不饱和或芳族杂环, 其中该杂环未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; OR_{11} ; 卤素; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ; 或 SR_{11} ;

[0165] R_3 , R_4 和 R_5 各自独立地选自: 氢; C_1-C_6 -烷基; 卤素; OR_{11} ; 芳基 C_1-C_4 -烷氧基; C_1-C_4 -烷基羰氧基; C_1-C_4 -烷氧基羰氧基; 芳基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 芳

基 $-C_1-C_4-$ 烷硫基 ; $SO_2-C_1-C_4-$ 烷基 ; SO_2- 芳基 ; $SO_2NR_9R_{10}$; 芳基 ; 和含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的相同或不同杂原子的饱和、部分不饱和或芳族杂环 ;

[0166] R_6 是氢 ; C_1-C_4- 烷基 ; C_1-C_4- 烷酰基 ; 羟基 ; C_1-C_4- 烷氧基 ; $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基 ; $-C_1-C_4-$ 亚烷基 OR_{11} ; $-C_1-C_4-$ 亚烷基卤素 ; $-C_1-C_4-$ 亚烷基 NR_9R_{10} ; $-C_1-C_4-$ 亚烷基 $C(O)OR_9$; 苯氧基 ; $-NR_9R_{10}$; SR_{12} ; $S(O)_nR_{12}$; $-C(O)R_{12}$ 或 $-C(S)R_{12}$;

[0167] R_8 是氢 ; C_1-C_4- 烷基 ; 芳基 ; C_1-C_4- 烷氧基羰基 ; 碳酰胺 ; 磺酰胺 ; NR_9R_{10} ; 或 OR_{11} ;

[0168] R_9 和 R_{10} 各自独立地选自 : 氢 ; C_1-C_6- 烷基 ; 芳基 ; C_1-C_4- 烷酰基 ; 杂环, 所述杂环含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的杂原子 ; C_1-C_4- 烷氧基羰基 ; C_1-C_4- 烷基羰基 ; 芳基羰基 ; 杂环羰基, 其中该杂环含有 1, 2, 3 或 4 个选自氮、氧、硫和磷中的杂原子 ; 碳酰胺, 和磺酰胺 ; 其中芳基和杂环或杂环 - 或者未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素 ; C_1-C_4- 烷基 ; C_1-C_4- 烷氧基 ; C_2-C_6- 链烯基 ; C_3-C_6- 炔基 ; C_2-C_4- 烷酰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 三氟甲基 ; 羟基 ; 氰基 ; 羧基 ; $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基 ; 或 R_9 和 R_{10} 连同它们键合到其上的氮原子一起形成杂环, 所述杂环可具有至少一个选自氮, 氧和硫中的进一步的杂原子, 和所述杂环是饱和、部分不饱和或者芳族杂环, 该杂环或者未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素 ; C_1-C_4- 烷基 ; C_1-C_4- 烷氧基 ; C_2-C_6- 链烯基 ; C_3-C_6- 炔基 ; C_2-C_4- 烷酰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 三氟甲基 ; 羟基 ; 氰基 ; 羧基 ; $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基 ;

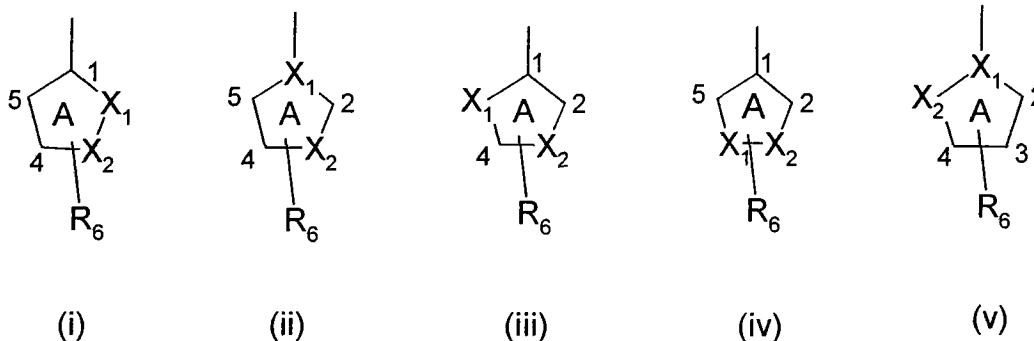
[0169] R_{11} 是氢 ; C_1-C_6- 烷基 ; C_1-C_4- 烷酰基 ; 芳基, 所述芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素 ; C_1-C_4- 烷基 ; C_1-C_4- 烷氧基 ; C_2-C_6- 链烯基 ; C_3-C_6- 炔基 ; C_2-C_4- 烷酰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 三氟甲基 ; 羟基 ; 氰基 ; 羧基 ; $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基 ; 或 C_1-C_4- 烷氧基羰基 ;

[0170] R_{12} 是氢 ; 卤素 ; C_1-C_6- 烷基 ; 芳基, 所述芳基未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素 ; C_1-C_4- 烷基 ; C_1-C_4- 烷氧基 ; C_2-C_6- 链烯基 ; C_3-C_6- 炔基 ; C_2-C_4- 烷酰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 三氟甲基 ; 羟基 ; 氰基 ; 羧基 ; $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基 ; NR_9R_{10} ; OR_9 ; 或杂环, 所述杂环未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代 : 卤素 ; C_1-C_4- 烷基 ; C_1-C_4- 烷氧基 ; C_2-C_6- 链烯基 ; C_3-C_6- 炔基 ; C_2-C_4- 烷酰基 ; 硝基 ; NR_9R_{10} ; SR_{11} ; 三氟甲基 ; 羟基 ; 氰基 ; 羧基 ; $-C_1-C_4-$ 烷氧基羰基和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基 ;

[0171] Z 是氧原子 ; 硫原子 ; 或 NR_8 ;

[0172] A 是由通用结构 (i) 至 (v) 中的任何一个所表示的 5 元饱和或不饱和环 ;

[0173]



[0174] 其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自 : 碳原子和选自氧原子, 硫原子, $S(O)_p$, 和氮原子中的杂原子, 条件是 X_1 和 X_2 中的至少一个是杂原子, 和其中氮原子被 R_{13} 至少单取代, 其中

R_{13} 选自:氢;未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代的 C_1-C_6 -烷基;卤素,羟基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基,氨基,硝基, C_1-C_4 -烷硫基,硫氢基和磺酰基;未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代的 C_2-C_6 -链烯基;卤素,羟基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基,氨基,硝基, C_1-C_4 -烷硫基,硫氢基和磺酰基;未被取代或被至少一个选自下述的取代基所取代的芳基:卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;羟基; C_1-C_4 -烷氧基; C_1-C_4 -烷基羰基;氰基; $-SO_2R_{10}$;和 $-CO-(CH_2)_m-R_{14}$;

[0175] R_6 是在至少一个碳原子环成员上的如上所定义的取代基;

[0176] R_{14} 是氢, C_1-C_4 -烷基,羟基, NR_9R_{10} , 卤素, $-SH$, 和 $-S-C_1-C_4$ -烷基;

[0177] p 是整数 1 或 2;

[0178] m 是 0 至 6 中的一个整数;和

[0179] n 是整数 1 或 2。

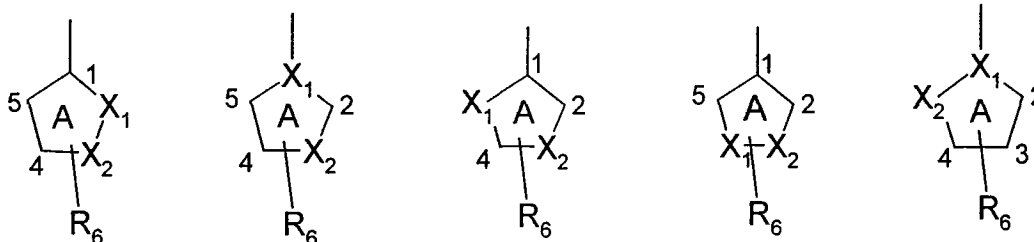
[0180] 在通式 (I_g) 化合物的第二个实施方案中, R_1 是苯基,所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 相同或不同的选自下述的取代基取代:卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基,或是杂环,所述杂环是含有 5 或 6 个环原子的饱和、部分不饱和或者芳族杂环,所述环原子中的 1, 2 或 3 个是选自氮,氧,硫和磷中的相同或不同杂原子,和其中该杂环未被取代或者被 1, 2, 或 3 相同或不同的选自下述的取代基取代:卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;

[0181] R_2 是氢; C_1-C_6 -烷基;未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代的苯基;卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基; OR_{11} ;卤素;氰基;硝基; NR_9R_{10} 或 SR_{11} ;

[0182] R_3, R_4 和 R_5 各自独立地选自:氢, C_1-C_4 -烷基, 卤素, OR_{11} , C_1-C_4 -烷基羰氧基, NR_9R_{10} , $SO_2NR_9R_{10}$, 羧基, 氰基和硝基;

[0183] A 是通用结构 (i) 至 (v) 中的任何一个所表示的 5 元饱和环;

[0184]



(i)

(ii)

(iii)

(iv)

(v)

[0185] 其中 X_1 和 X_2 各自独立地选自:碳原子和选自氧,硫,和氮中的杂原子,条件是 X_1 和 X_2 中的至少一个是杂原子,和其中氮原子至少被 R_{13} 单取代,其中 R_{13} 选自:氢;未取代的 C_1-C_6 -烷基;或被卤素,羟基,或羧基取代的 C_1-C_6 -烷基; C_2-C_6 -链烯基;羟基; C_1-C_6 -烷氧基; C_1-C_4 -烷基羰基;甲苯磺酰基;氰基; SO_2R_{10} ; $-CO(CH_2)_mR_{14}$;和未被取代或者被 1, 2, 或 3 相同或不同的选自下述的取代基取代的苯基:卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基,硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基,羟基,氰基,羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;

[0186] R_9 和 R_{10} 各自独立地选自:氢, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷酰基, C_1-C_4 -烷氧基羰基, C_1-C_4 -烷基羰基, 碳酰胺和磺酰胺;或

[0187] R_9 和 R_{10} , 连同它们键合到其上的氮原子一起形成 3-, 4-, 5- 或 6- 元杂环, 所述杂环可具有选自氮, 氧和硫中的进一步的杂原子, 所述杂环是饱和、部分不饱和或者芳族杂环且或者未被取代或者被至少一个选自下述的取代基所取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_2-C_6 -链烯基, C_3-C_6 -炔基, C_2-C_4 -烷酰基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;

[0188] R_{11} 是氢, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷酰基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基;

[0189] R_{12} 是氢, 卤素, C_1-C_4 -烷基, $-NR_9R_{10}$, 或 OR_9 ;

[0190] R_{14} 是氢, C_1-C_4 -烷基, 羟基, $-NR_9R_{10}$, 卤素, $-SH$, 或 $-S-C_1-C_4$ -烷基;和

[0191] Z 是氧原子或硫原子。

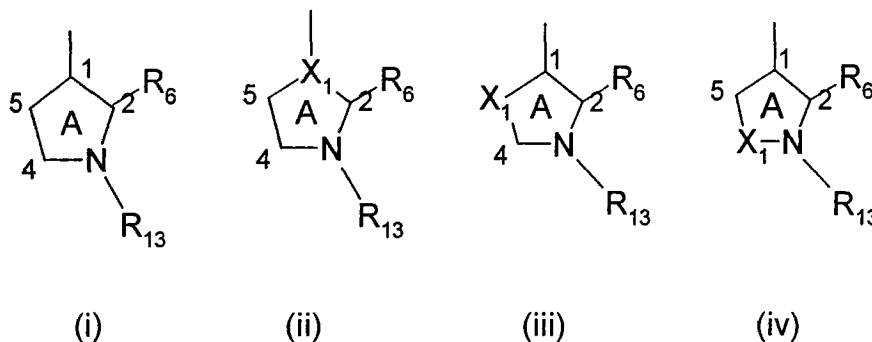
[0192] 在通式 (Ig) 化合物的第三个实施方案中, R_1 可以是苯基, 所述苯基未被取代或者被 1, 2, 或 3 相同或不同的选自下述的取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, $-C_1-C_4$ -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;或可以是杂环, 所述杂环是含有 6 个环原子的饱和、部分不饱和或者芳族杂环, 所述环原子中的 1, 2 或 3 个是选自氮, 氧和硫中的相同或不同杂原子, 和其中该杂环未被取代或者被 1, 2, 或 3 相同或不同的选自下述的取代基取代: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基;

[0193] R_2 和 R_4 可以是氢;和

[0194] R_3 和 R_5 可以各自独立地选自:羟基, C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -烷基羰氧基。

[0195] 在通式 (Ig) 化合物的第四个实施方案中, A 可以用通用结构 (i)-(iv) 中的任何一个来表示:

[0196]



[0197] 其中 X_1 或者是碳原子或选自氧, 硫, 和氮中的杂原子, 所不同的是在结构 (ii) 和 (iv) 中, X_1 或者是碳原子或氮原子, 和其中 R_{13} 选自:氢;未取代的 C_1-C_6 -烷基;或被卤素, 羟基, 或羧基取代的 C_1-C_6 -烷基; C_2-C_6 -链烯基;羟基; C_1-C_6 -烷氧基; C_1-C_4 -烷基羰基; 甲苯磺酰基; 氰基; SO_2R_{10} ; $-CO(CH_2)_mR_{14}$; 和未被取代或者被 1, 2, 或 3 个相同或不同的选自下述的取代基取代的苯基: 卤素, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 硝基, NR_9R_{10} , SR_{11} , 三氟甲基, 羟基, 氰基, 羧基, C_1-C_4 -烷氧基羰基和 $-C_1-C_4$ -亚烷基羟基。

[0198] 在第四个实施方案中, 本发明涉及通式 (Ic) 或 (Ig) 的化合物, 其中 R_1 是苯基或吡啶基, 其被 1, 2, 或 3 个相同或不同的选自下述的取代基取代: 卤素和硝基, R_2 和 R_4 是氢, R_3 和 R_5 是羟基, A 是通用结构 (i)-(v) 中的任何一个表示的 5 元环, 其中 X_1 , X_2 , R_6 和 R_{13} 如上

所定义。更特别地, X_1 是碳, X_2 是氮, R_6 是 $-C_1-C_4-$ 亚烷基羟基, R_{13} 是 C_1-C_4- 烷基和 Z 是氧原子。

[0199] 在通式 (Ia) 或 (Ib) 的可供替代的化合物中, 取代基 R_1-R_7 , A 和 Z 和芳基和杂环或杂环, 各自独立地具有下述含义。因此, 一个或多个取代基 R_1-R_7 和 A 和 Z 可具有以下给出的优选或特别优选的含义。

[0200] R_1 可以选自: 芳基和杂环, 各自可以未被取代、或被卤素, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基, 羟基, 羧基, $COO-$ 烷基, $CONH_2$, $CONHOH$, $CONH-$ 烷基, $CON(烷基)_2$, 硝基, 三氟甲基, 氨基, C_1-C_4- 烷基氨基, 二 $-C_1-C_4-$ 烷基氨基, 或苯基单取代或多取代。在一个实施方案中, 杂环可以是含有 1 或 2 个氮原子的不饱和的 5 或 6 元环, 所述杂环未被取代或者如上所示地被单取代或多取代。在另一实施方案中, R_1 可以选自: 未取代的苯基; 被卤素, C_1-C_4- 烷基, C_1-C_4- 烷氧基, 羟基, 羧基, $COO-$ 烷基, $CONH_2$, $CONH-$ 烷基, $CON(烷基)_2$, 硝基, 三氟甲基, 氨基, C_1-C_4- 烷基氨基, 二 $-C_1-C_4-$ 烷基氨基或苯基单取代或多取代的苯基; 和被对苯基给出的以上所示的取代基单取代或多取代的吡啶基。在又一实施方案中, R_1 可以选自: 苯基, 氯苯基, 二氯苯基, 氯氟苯基, 二氯氟苯基, 氯代羟基苯基, 氯代羧基苯基, 氯代硝基苯基, 氨基氯苯基, $N-$ 羟基羧基氯代苯基, 氰基氯代苯基, 溴苯基, 二溴苯基, 溴氟苯基, 溴代羟基苯基, 溴代羧基苯基, 溴代硝基苯基, 氨基溴苯基, $N-$ 羟基羧基溴代苯基, 溴代氰基苯基, 二氟苯基, 氟羟基苯基, 吡啶基, 氯吡啶基, 二氯吡啶基, 氯氟吡啶基, 氯代羟基吡啶基, 溴代吡啶基, 二溴代吡啶基, 溴氟吡啶基, 溴代羟基吡啶基, 氟吡啶基, 二氟代吡啶基, 氟代羟基吡啶基, 和三个 - 三氟甲基苯基。

[0201] R_2 可以选自: 氢, C_1-C_6- 烷基, C_1-C_6- 烷氧基, 羟基, 硝基, 氨基和 a 卤素。

[0202] R_3 , R_4 和 R_5 可以选自: 氢; 未被取代或者被卤素, 羟基, 或羧基取代的 C_1-C_4- 烷基; C_1-C_4- 烷氧基; 羟基; 羧基; 硝基; 氨基; 和 $-O-$ 酰基。在一个实施方案中, R_3 和

[0203] R_5 是羟基或 C_1-C_4 烷基羧氧基, 和 R_4 是氢。

[0204] R_6 可以选自: 氢; 羟基; 未取代的 C_1-C_6- 烷基; 被卤素, 羟基或羧基取代的 C_1-C_6- 烷基; C_1-C_6- 烷氧基; C_1-C_6- 烷氧基羧基; 芳氧基; 氨基; C_1-C_6- 烷基氨基; 二 C_1-C_6- 烷基氨基; 和 $-C_1-C_4-$ 亚烷基 $-O-C_1-C_4-$ 烷基。 R_6 可以是 $-C_1-C_4-$ 亚烷基 $-OH$, 和优选 $-CH_2OH$ 。

[0205] R_7 可以是氢原子。

[0206] Z 可以是氧原子。

[0207] 在通式 (Ia) 或 (Ic) 中, A 可以是含有至少一个选自氮, 氧和硫中的饱和或不饱和的 5 元环或饱和 6 元环, 该环未被取代, 或者至少被 R_6 单取代。不饱和的 5 元环在其环结构内可具有 1 或 2 个双键。在通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 中, A 尤其可以是含有 1 或 2 个氮原子的饱和 5 元环, 和在通式 (Ia) 或 (Ic) 中, A 可以是含有 1 个氮原子的饱和 6 元环, 其中在这两种情况下, 环未被取代或者至少被 R_6 单取代。

[0208] 当 A 是通用结构 (i)-(v) 的 5 元环, 且 X_1 和 X_2 各自独立地表示选自氮, 氧和硫中的杂原子时, 采用下述条件:

[0209] (a) 当价态和稳定性能允许时, A 可以不饱和,

[0210] (b) 在通用结构 (ii) 和 (v) 中, X_1 可以仅仅是氮杂原子, 和 X_2 可以是以上表示的任何一个杂原子,

[0211] (c) 当 A 具有通用结构 (i) 时, R_6 可以在位置 4 或 5 处连接到碳环成员上,

[0212] (d) 当 A 具有通用结构 (ii) 时, R_6 可以在位置 2, 4 或 5 处连接到碳环成员上,

[0213] (e) 当 A 具有通用结构 (iii) 时, R_6 可以在位置 2 或 4 处连接到碳环成员上,

[0214] (f) 当 A 具有通用结构 (iv) 时, R_6 可以在位置 2 或 5 处连接到碳环成员上,

[0215] (g) 当 A 具有通用结构 (v) 时, R_6 可以在位置 2, 3 或 4 处连接到碳环成员上。

[0216] 在另一实施方案中, 通式 (Ia), (Ib) 或 (Ig) 的化合物是其中 A 是饱和 5 元环, X_2 是 NR_{13} , 其中 R_{13} 是氢, C_1 - C_6 -烷基或酰基, X_1 是碳原子, R_6 选自: 氢, 未取代的 C_1 - C_6 -烷基, 被卤素, 羟基或羧基取代的 C_1 - C_6 -烷基, 和 R_7 是氢的化合物。

[0217] 在又一实施方案中, 通式 (Ia) 的化合物是其中 A 是 6 元环, X_3 是 NR_{13} , 其中 R_{13} 是氢, C_1 - C_6 -烷基或酰基, R_6 选自: 氢, 未取代的 C_1 - C_6 -烷基, 被卤素, 羟基或羧基取代的 C_1 - C_6 -烷基, 和 R_7 是氢的化合物。

[0218] 在进一步的实施方案中, 通式 (Ia) 的化合物是其中 A 是 7 元环, X_3 是 NR_{13} , 其中 R_{13} 是氢, C_1 - C_6 -烷基或酰基, R_6 选自: 氢, 未取代的 C_1 - C_6 -烷基, 被卤素, 羟基或羧基取代的 C_1 - C_6 -烷基, 和 R_7 是氢的化合物。

[0219] R_6 可以是 $-C_1$ - C_4 -亚烷基 -OH。

[0220] R_{13} 可以是 $-CH_3$ 。

[0221] 在又一进一步的实施方案中, 通式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物是其中 R_2 是氢, 卤素, 硝基, 氰基, NR_9R_{10} , 其中 R_9 和 R_{10} 如上所定义, 或 OR_{11} , 其中 R_{11} 是氢或烷基; R_3 和 R_5 各自独立地选自: 氢和 OR_{11} , 其中 R_{11} 是氢, 烷基, 酰基或芳基; R_4 是氢; Z 是氧原子, 硫原子, 或 NR_8 , 其中 R_8 是氢, 烷基, 芳基, 碳酰胺, NR_9R_{10} 或 OR_{11} , 其中 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自: 氢, 烷基, 酰基, 杂环, 烷氧基羰基, 碳酰胺和磺酰胺, 和 R_{11} 选自: 氢, 烷基和酰基的化合物。

[0222] 在再进一步的实施方案中, 通式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物是其中 R_1 是芳基, 或杂环; R_2 是氢; R_3 和 R_5 中的至少一个是 OR_{11} , 其中 R_{11} 是氢或烷基; R_4 是氢; R_6 是羟甲基, 烷氧基甲基或烷基羰氧基甲基; R_7 是氢; 和 Z 是氧原子. 的化合物。

[0223] 根据本发明的优选化合物的实例列举如下, 其中包括所列举化合物的药学上可接受的盐:

[0224] (+/-)-顺式 -2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0225] (+)-顺式 -2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0226] (+)-顺式 -2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0227] (-)-顺式 -2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0228] (-)-顺式 -2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0229] (+)-顺式 -2-(2-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0230] (+)-顺式 -2-(2-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

- [0231] (+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0232] (+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0233] (+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0234] (+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0235] (+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0236] (+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0237] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-碘-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0238] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-碘-苯基)-色原烯-4-酮;
- [0239] (+)-顺式-2-(2-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0240] (+)-顺式-2-(2-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0241] (+)-顺式-2-(3-氟-苯基)-5,7-二甲氧基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0242] (+)-顺式-2-(3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0243] (+)-顺式-2-(2,6-二氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0244] (+)-顺式-2-(2,6-二氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0245] (+/-)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;
- [0246] (+/-)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;
- [0247] (+)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;
- [0248] (+)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;
- [0249] (+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;
- [0250] (+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟

甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

[0251] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

[0252] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

[0253] (-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

[0254] (-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮;

[0255] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-苯基-色原烯-4-酮;

[0256] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-苯基-色原烯-4-酮;

[0257] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-噻吩-2-基-色原烯-4-酮;

[0258] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-噻吩-2-基-色原烯-4-酮;

[0259] (+)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-3-甲基-苄腈;

[0260] (+)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-3-甲基-苄腈;

[0261] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0262] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0263] (+)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0264] (+)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0265] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0266] (+)-顺式-2-(2-溴-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0267] (+/-)-顺式-2-[(3,5-双-三氟甲基)-苯基]-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0268] (+/-)-顺式-2-[(3,5-双-三氟甲基)-苯基]-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0269] (+)-顺式-2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

- [0270] (+)-顺式-2-(2-氯-5-甲基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0271] (+)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0272] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮;
- [0273] (+/-)-顺式-2-(2-氯-吡啶-3-基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0274] (+/-)-顺式-2-(2-氯-吡啶-3-基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0275] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮;
- [0276] (+)-顺式-2-(2-氯-吡啶-3-基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0277] (+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-4H-色原烯-4-酮;
- [0278] (+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-硝基-苯基)-色原烯-4-酮;
- [0279] (+/-)-顺式-2-(4-氨基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0280] (+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(2-甲氧基-苯基)-色原烯-4-酮;
- [0281] (+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-羟基-苯基)-色原烯-4-酮;
- [0282] (+)-顺式-3-氯-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;
- [0283] (+)-顺式-3-氯-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈;
- [0284] (+)-顺式-2-(4-溴-2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0285] (+)-顺式-2-(4-溴-2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0286] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-二甲基氨基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0287] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-甲基氨基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0288] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0289] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡

咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0290] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0291] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0292] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0293] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0294] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0295] (+/-)-顺式-8-(2-叠氮基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0296] (+/-)-顺式-8-(2-氨基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0297] (+/-)-顺式-8-(2-氨基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮;

[0298] (+/-)-顺式-3-{[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-基}-乙腈;

[0299] (+/-)-顺式-{3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-基}-乙腈;

[0300] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-咪唑-1-基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0301] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-咪唑-1-基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0302] (+/-)-顺式-2-[2-氯-苯基-8-(2-巯基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)]-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0303] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-巯基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0304] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯;

[0305] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0306] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-色原烯-4-酮;

[0307] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-丙基-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯;

[0308] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-丙基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

- [0309] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-丙基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0310] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-硝基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0311] (+/-)-顺式-2-(2-溴-4-硝基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0312] (+/-)-顺式-3-氯-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苯甲酸;
- [0313] (+/-)-顺式-3-溴-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苯甲酸;
- [0314] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0315] (+/-)-顺式-2-(4-氨基-2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0316] (+/-)-顺式-2-(2-溴-4-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0317] (+/-)-顺式-2-(4-氨基-2-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0318] (+/-)-顺式-4-氯-3-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苯甲酸;
- [0319] (+/-)-顺式-4-溴-3-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苯甲酸;
- [0320] (+/-)-顺式-4-溴-3-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-N-羟基-苯甲酰胺;
- [0321] (+/-)-顺式-4-氯-3-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-N-羟基-苯甲酰胺;
- [0322] (+/-)-顺式-3-氯-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-N-羟基-苯甲酰胺;
- [0323] (+/-)-顺式-3-溴-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-N-羟基-苯甲酰胺;
- [0324] (+/-)-顺式-2-(2,4-二氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0325] (+)-顺式-2-(2-氯-3-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0326] (+)-顺式-2-(2-氯-3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;
- [0327] (+)-顺式-2-(2-溴-3-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;
- [0328] (+)-顺式-2-(2-溴-3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯

烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0329] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0330] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0331] (+)-顺式-2-(2-氯-5-碘-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮

[0332] (+)-顺式-2-(2-氯-5-碘-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0333] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0334] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0335] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-1-氧基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0336] (+)-顺式-2-(2-溴-4-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0337] (+)-顺式-2-(2-溴-4-硝基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0338] (+)-顺式-2-(4-氨基-2-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0339] (+)-顺式-2-(4-氨基-2-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0340] (+)-顺式-2-(2-溴-4-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;

[0341] (+)-顺式-2-(2-溴-4-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

[0342] (+)-顺式-2-(2-溴-4-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮;

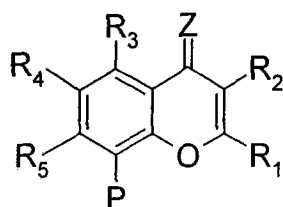
[0343] (+)-顺式-8-(2-乙酰氧基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5-羟基-2-(4-硝基-苯基)-4-氧-4H-色原烯-7-基乙酸酯;

[0344] (+)-顺式-2-(2,4-双氯-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮;或

[0345] (+)-顺式-2-(2,4-双氯-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。

[0346] 本发明还涉及通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法。已知这样的方法包括使通式 (II) 的苯并吡喃酮与通式 (III) 的化合物反应

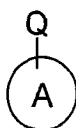
[0347]



II

[0348] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 具有如上所定义的含义, 和 P 是官能团,

[0349]



III

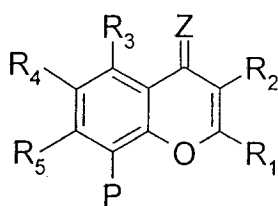
[0350] 其中 A 被 R_6 和 R_7 取代, 以及 A, R_6 和 R_7 具有如上所定义的含义, 所不同的是, A 不是以上的通用结构 (ii) 和 (v) 的 5 元环, 其中 X_1 是氮原子; Q 是键合到 A 环内的饱和或不饱和碳原子上的官能团, P 和 Q 能在它们连接到其上的各碳原子之间形成碳 - 碳偶联, 和

[0351] i) 在 Q 键合到不饱和碳原子上的情况下, 其中在金属催化剂、有机或无机碱和有机或无机溶剂存在下进行反应, 接着用还原剂处理, 还原在 5 元环 A 的位置 1 和 2 或 1 和 5 处的成员之间, 在 6 元环 A 的位置 1 和 6 或 1 和 2 处的成员之间, 和在 7 元环 A 的位置 1 和 2 或 1 和 7 处的成员之间的任何双键为单键, 和

[0352] ii) 在 Q 键合到饱和碳原子上的情况下, 其中在合适的配体或催化剂和离去基存在下进行反应, 和, 视需要, 将所得的通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物转化成药学上可接受的盐。

[0353] 在制备通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物或其药学上可接受的盐的另一方法中, 在金属催化剂、有机或无机碱和有机或无机溶剂存在下, 使通式 (II) 的苯并吡喃酮与通式 (IIIA) 的化合物反应:

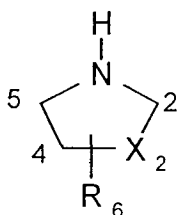
[0354]



II

[0355] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 具有如上所定义的含义和 P 是官能团,

[0356]

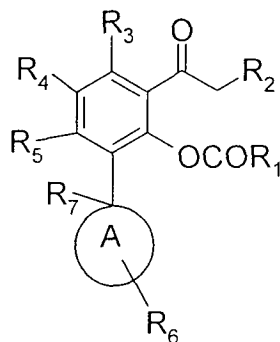


III A

[0357] 其中 X_2 和 R_6 具有如上所定义的含义, 在 P 连接到其上的通式 (II) 化合物的碳与通式 (IIIA) 化合物的氮之间形成氮 - 碳偶联。

[0358] 或者, 可通过使通式 (XA) 的化合物与有机或无机碱反应, 随后将能影响环化的酸加入到反应混合物中, 然后添加有机或无机碱, 和视需要, 将通式 (Ic) 的化合物转化成药学上可接受的盐, 从而制备通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物或其药学上可接受的盐。其中在每一情况下, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 和 A 如上所定义。

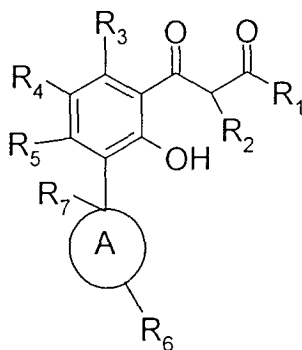
[0359]



XA

[0360] 或者使通式 (XIIA) 的化合物与能影响环化的酸反应, 然后将有机或无机碱加入到反应混合物中, 和视需要, 将所得的通式 (Ic) 的化合物转化成药学上可接受的盐, 从而制备通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物或其药学上可接受的盐。其中在每一情况下, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 A 如上所定义。

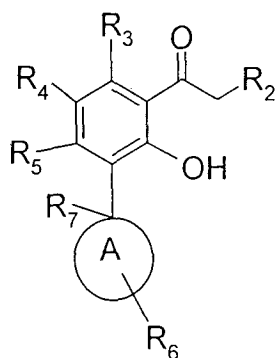
[0361]



XII A

[0362] 在碱 NaH 存在下, 在溶剂如 DMF, THF 或 1,4-二噁烷中, 通过用合适的羧酸酯 R_1COOMe, R_1COOEt 等或用酰氯如 R_1COX , 其中 X 是卤素或用活化酯如酸酐处理, 由通式 (XIA) 的化合物获得通式 (XIIA) 的化合物:

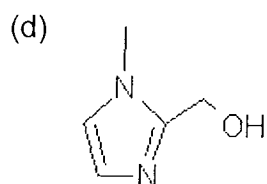
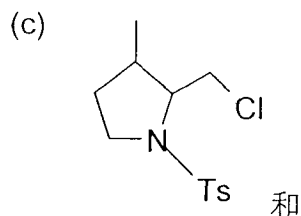
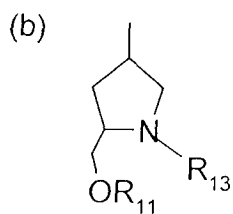
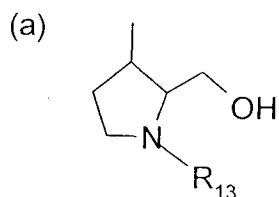
[0363]



XIA

[0364] 在该方法中, A 可以选自:

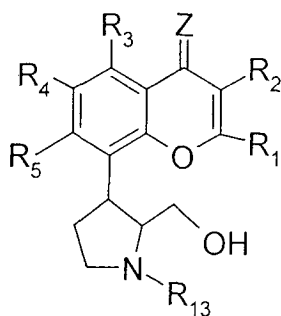
[0365]



[0366] R_{11} 可以是氢和 / 或 R_{13} 可以是甲基。

[0367] 制备通式 (XIIIA) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括在有机或无机碱存在下, 使通式 (VIIA) 的化合物与促使用良好离去基取代在哌啶环上 -OH 基的合适试剂反应, 接着在合适的有机溶剂存在下, 添加合适的有机碱, 以促使哌啶环的缩小, 和视需要, 将所得的通式 (XIIIA) 的化合物转化成药学上可接受的盐:

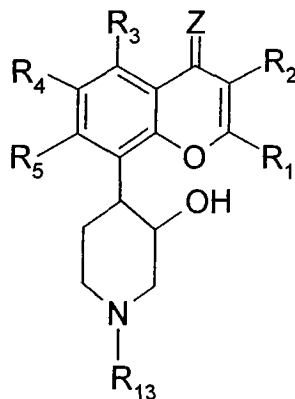
[0368]



XIII A

[0369] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{13}$ 和 Z 如上所定义,

[0370]

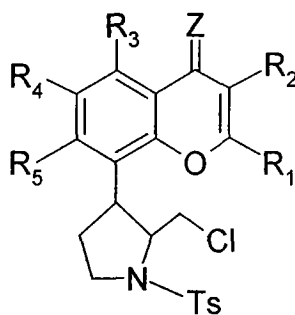


VII A

[0371] 其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{13}$ 和 Z 如上所定义。

[0372] 制备通式 (XXXIA) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括在烷基硼烷存在下, 使通式 (XXXA) 的苯并吡喃酮与 N -烯丙基 N -氯代甲苯磺酰胺反应, 和视需要, 将所得的通式 (XXXIA) 的化合物转化成药学上可接受的盐:

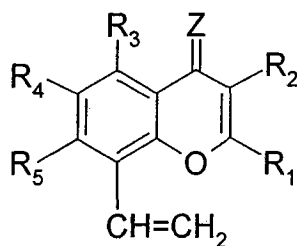
[0373]



XXXIA

[0374] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 如上所定义,

[0375]

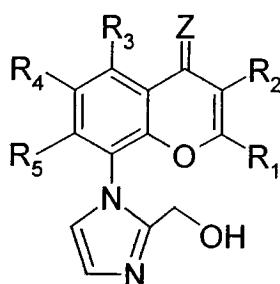


XXXA

[0376] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 如上所定义。

[0377] 制备通式 (XXXVII) 化合物的方法包括使通式 (XXXVI) 的化合物与能使咪唑环上的酯基 $-C(O)OEt$ 转化成 $-CH_2OH$ 基的合适还原剂反应, 和视需要, 将所得的通式 (XXXVII) 的化合物转化成药学上可接受的盐:

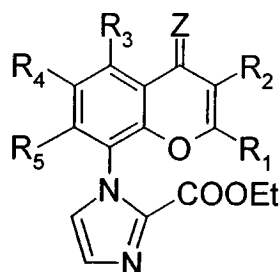
[0378]



XXXVII

[0379] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 如上所定义,

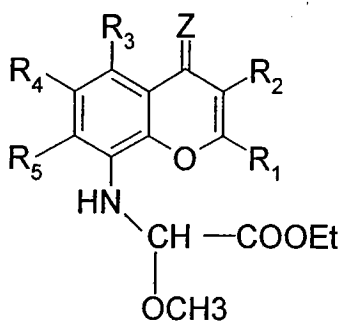
[0380]



XXXVI

[0381] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 如上所定义。在无机碱存在下, 在有机溶剂中, 通过使通式 (XXXV) 的化合物与异氰化物反应, 来制备以上通式 (XXXVI) 的化合物。

[0382]

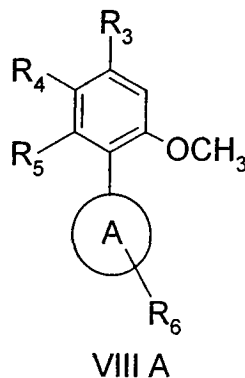


XXXV

[0383] 其中 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 Z 如上所定义。

[0384] 本发明还涉及通式 (VIII A) 的化合物或其药学上可接受的盐的拆分方法, 该方法包括在溶剂存在下, 使通式 (VIII A) 的外消旋化合物与手性助剂反应, 结晶析出所要求的非对映异构体盐, 和随后用碱处理, 获得通式 (VIII A) 化合物的对映体。

[0385]



[0386] 其中 R_3, R_4, R_5, R_6 和 A 如上所定义。

[0387] 可通过以下列出和图 1-6 所示的任何的通用流程制备通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物及其中间体。除非另有说明, 基团 $A, Z, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{11}$ 和 R_{13} 如以上对通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的定义。

[0388] 流程 1 (图-1)

[0389] 在流程 1 中, 通过本领域公知的金属催化的 C-C 键偶联反应, 形成本发明的化合物。在通式 (II) 的化合物中, P 是官能团, 例如, Li , 卤素如 Cl, Br 或 I , 三氟化合物或对-氟苯磺酸盐。在通式 (I) 和 (III) 的化合物中, A 可以是以上定义的任选取代的 5-, 6- 或 7- 元环。在通用结构 (i), (iii) 和 (iv) 的 5 元环、通用结构 (vi) 的 6 元环和通用结构 (vii) 的 7 元环中, Q 在环 A 的位置 C_1 处连接到不饱和键上, 和它是卤素或适于使用有机金属催化剂与通式 (II) 化合物偶联的官能度。若 Q 是三氟化物, 则 P 选自 Cl, Br 或 I 和反之亦然。可使用有机金属催化剂如钯的络合物, 例如 $Pd(OAc)_2, PdCl_2(PhCN)_2$ 和 $Pd(Ph_3P)_4$ 供偶联。在碱如碳酸钠、碳酸钾、哌啶和吡咯烷存在下, 使用溶剂如 DMF, 进行偶联。可使用标准技术如氢硼化或催化氢化反应, 使用催化剂如钯或铂, 在交叉偶之后还原在位置 C_1 处的双键。

[0390] 在 Q 连接到带有单键的碳 -1 的情况下, 可使用合适的锡烷 (其中 Q 可表示锡酸盐) 和配体 / 催化剂如 1,3-双(二苯基膦基)丙烷、二乙酸钯、氯化锂和二苯基甲基膦和离去基如芳基对氟苯磺酸酯, 进行有机 P 和 Q 的偶联 (Ref Badone, Cecchi et al, Journal of Organic Chemistry, 1992, Vol 57, 6321-6323)。

[0391] 在 A 是具有通用结构 (ii) 或 (v) 的 5 元环, 其中 X_1 是 N 的情况下, 可使用合适的催化剂, 如 $Pd(OAc)_2, PdCl_2(PhCN)_2, Pd(Ph_3P)_4$ 和 CuI , 使该 5 元杂环与通式 (II) 的化合物直接偶联。在碱如碳酸钠、碳酸钾、哌啶和吡咯烷存在下, 使用溶剂如 DMF 进行偶联。

[0392] 流程 2 (图-2)

[0393] 或者, 可根据图 2 中的流程所示的步骤进行通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 化合物的制备, 其中 Z 是 O , A 是相应于通用结构 (i), (iii) 或 (iv) 的 5 元环, 其中 X_1 是 C , X_2 是 NR_{13} , R_6 是羟基烷基和 R_7 是氢 (其中 R_6 和 R_7 均是以上所定义的在 A 上的取代基)。

[0394] 在通式 (VI)-(VIII) 的化合物中, 如流程 2 中所描述的基团 R_{13} 优选烷基。正如流

程 2 所列出的,在 US-A-4 900 727 中公开了由通式 (IV) 化合物作为起始一直到通式 (VII) 化合物的制备步骤,在此将其引入参考。在流程 2 中,在将通式 (VII) 的化合物转化成通式 (VIII) 的化合物中,在合适的有机或无机碱如三乙胺、吡啶、 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 存在下,通过使用合适的试剂如对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、三氟酸酐 (triflic anhydride) 或 PCl_5 处理,接着使用碱如乙酸钠,在溶剂如异丙醇中开环缩小,从而使哌啶环上的羟基可转化成良好的离去基如甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟化物或卤化物。如流程 2 所述,可在黄酮形成之前,进行在这一步骤内牵涉的开环缩小,或者可在形成具有所需取代的黄酮之后进行。可在溶剂如甲醇、异丙醇、二异丙基醚、乙酸乙酯或氯仿存在下,通过使通式 (VIII) 的化合物与手性助剂如 (+)-二丁基酒石酸、(+)-酮蒎酸、(+)-樟脑-10-磺酸或(+)-樟脑酸反应,使所要求的非对映异构体盐结晶析出,和随后用碱如 $NaHCO_3$, Na_2CO_3 或 K_2CO_3 处理,以获得通式 (VIII) 化合物的所需对映体,从而拆分通式 (VIII) 的化合物。然后可在路易斯酸催化剂如 $BF_3 \cdot Et_2O$, $ZnCl_2$, $AlCl_3$ 或 $TiCl_4$ 存在下,用酰化剂如羧酸、酰氯、酸酐或酸的任何活化形式处理通式 (VIII) 的化合物,获得通式 (IX) 的相应酰化化合物。随后,可通过用试剂如 R_1COCl 类型的酰氯, $(R_1CO)_2O$ 类型的酸酐, R_1COOCH_3 类型的酯或任何类似试剂处理通式 (IX) 的化合物,将它转化成通式 (X) 的化合物,其中 R_1 如上所定义。也可在酸清除剂如吡啶存在下,通过用 R_1COOH 类型的酸和氯化磷处理通式 (IX) 的化合物,在中性条件下就地获得酰氯,从而引起所述转化。也可通过结合 R_1COOH 和多磷酸,引起通式 (IX) 的化合物转化成通式 (X) 的化合物。可通过标准的酯水解,使用碱如 KOH 或 $NaOH$, 在含水乙醇或甲醇中,将通式 (IX) 的化合物转化成通式 (XI) 的化合物。在碱如 NaH 存在下,在溶剂如 DMF、THF 或 1,4-二噁烷中,通过用合适的羧酸酯如 R_1COOMe , R_1COOEt 等,或用酰氯如 R_1COX 其中 X 是卤素,或用活化酯如酸酐处理,可将所得的通式 (XI) 的醇转化成通式 (XII) 的 β -二酮。通过用强碱如 NaH 处理,接着使用强酸如浓盐酸处理和随后用温和碱如 Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 处理,可将通式 (XII) 的 β -二酮转化成所要求的通式 (XIII) 的黄酮。或者,通过用碱如 NaH 处理,接着使用强酸如浓盐酸环化和随后用温和碱如 Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 处理,可将通式 (X) 的中间体转化成通式 (XIII) 的黄酮。

[0395] 图 6 中示出了制备通式 (VIII) 化合物的可供替代的方法,该化合物是制备通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 化合物的关键中间体 (通式 (XXXXIII) 的化合物)。

[0396] 流程 3 (图-3)

[0397] 流程 3 列出了用通式 (XVIII) 表示的中间体化合物的制备,随后,遵循与流程 2 类似的将通式 (VIII) 的化合物转化成通式 (XIII) 的化合物的工艺步骤,将该化合物转化成通式 (XXII) 的化合物。此处所制备的通式 (XXII) 的化合物是以上通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物,其中 Z 是 O, A 是相应于通用结构 (i), (iii) 或 (iv) 的 5 元环,其中 X_1 是 C 和 X_2 是 NR_{13} 以及早上的取代基 R_6 和 R_7 分别是 $-CH_2-OR_{11}$ 和 H。

[0398] 如流程 3 所列出的,由通式 (XIV) 的醛为起始,三步制备通式 (XVIII) 的化合物。首先将通式 (XIV) 的化合物两步转化成通式 (XVII) 的化合物,其中包括使用 Knoevenagel 反应,使通式 (XIV) 的化合物与合适的酮缩合,接着在碱存在下,使所得通式 (XV) 的中间体与硝基甲烷发生 Michael 反应,获得通式 (XVII) 的化合物。在手性碱如脯氨酸存在下的 Michael 反应导致通式 (XVII) 的手性化合物。或者,可通过首先将醛 (XIV) 转化成通式 (XVI) 的硝基苯乙烯衍生物,接着使用以上所述的碱,将通式 (XVI) 的硝基苯乙烯衍生物与

合适的酮藉助 Michael 反应进行反应,从而可获得通式 (XVII) 的化合物。

[0399] 然后使所得的通式 (XVII) 的化合物经历一系列反应,其中包括通过已知方法,如用锡/HCl 或铁/HCl 处理,接着环化和随后还原,选择还原硝基,得到通式 (XVIII) 的化合物。或者,使用催化剂如阮内镍还原环化通式 (XVII) 的化合物直接得到通式 (XVIII) 的化合物。然后如流程 3 所述,将这种关键中间体转化成通式 (XXII) 的化合物。从通式 (XVIII) 的化合物到通式 (XXII) 的化合物的工艺步骤如流程 2 中将通式 (VIII) 的化合物转化成通式 (XIII) 的化合物所述的一样。

[0400] 流程 4(图-4)

[0401] 流程 4 中描述了获得通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 化合物 (denoted as 通式 XXXI) 的方法,其中 Z 是 O, A 是由通用结构 (i), (iii) 或 (iv) 表示的 5 元环,其中 $X_1 = C$ 和 $X_2 = NR_{13}$, 其中 R_{13} 表示对甲苯磺酰基 (Ts), R_6 是卤代烷基,其中卤原子优选 Cl, 和 R_7 是 H。

[0402] 如流程 4 所列出的,由通式 (XXIII) 的醛为起始制备通式 (XXXI) 的化合物。使用 Wittig 反应,使通式 (XXIII) 的化合物转化成通式 (XXIV) 的相应苯乙烯化合物,而该化合物又在烷基硼烷如三乙基硼烷 (Et_3B) 存在下,通过与 N-烯丙基 N-氯代甲苯磺酰胺的 [3+2] 环加成反应转化成通式 (XXV) 的化合物 (Oshima et al. Org. Lett., 2001, 3, 2709-2711)。然后,如列出 2 所述,通式 (XXV) 的化合物经 (XXVI), (XXVII) 和 (XXVIII) 的化合物转化成通式 (XXXI) 的化合物。通过遵循以上的环加成路线,使用可供替代的中间体通式 (XXIX) 也导致通式 (XXXI) 的化合物。

[0403] 流程 5(图-5)

[0404] 在流程 5 中描述了通式 (Ia) 或 (Ic) 的优选化合物的制备(以通式 (XXXVII) 的化合物形式表示),其中 A 是相应于通用结构 (ii) 的 5 元环,其中 $X_1 = N$, $X_2 = N$, A 是不饱和环和在 A 上的取代基 R_6 是 $-CH_2OH$ 。

[0405] 如流程所列出的,由通式 (XXXII) 的化合物为起始制备通式 (XXXVI) 的化合物。在硝化中通式 (XXXII) 的化合物提供通式 (XXXIII) 的化合物,一旦还原,该化合物得到通式 (XXXIV) 的相应氨基化合物 (Larget et al, Bioorganic Med. Chem. Lett., 2000, 10, 835)。可通过在甲醇中,用乙醇酸乙酯处理来进行通式 (XXXIV) 的氨基黄酮转化成通式 (XXXV) 的化合物。可通过使用文献 (Tet. Lett., 2000, 41, 5453) 中所述的使 α -苯胺基- α -烷氧基乙酸酯转换成咪唑的方法,使用甲苯磺酰基甲基异氰化物 (TosMIC),在碱如 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 存在下,在溶剂如乙醇或甲醇中,引起通式 (XXXV) 的中间体进一步转化成通式 (XXXVI) 的中间体。然后可使用试剂如氢化铝锂,通过还原,使通式 (XXXVI) 的化合物转化成所要求的通式 (XXXVII) 的最终化合物。

[0406] 流程 6(图-6)

[0407] 在以上的流程 2 中所述,可通过流程 6 中所示的可供替代的工艺步骤来制备相应于图 6 中通式 (XXXXIII) 化合物的通式 (VIII) 的关键中间体。可由通式 (XXXVIII) 的手性化合物为起始制备通式 (XXXXIII) 的化合物,而通式 (XXXVIII) 的手性化合物可根据 Syn. Commun., 1993, 23(20), 2839-2844 中所述的方法来制备。通式 (XXXVIII) 的化合物一旦与三甲氧基苯(通式 (XXXIX)) 在 Friedel-Crafts 条件下反应则得到通式 (XXXX) 的酮,一旦使用 Wittig 条件用 $Ph_3P = CHCH_2Cl$ 处理所得酮导致通式 (XXXXI) 的化合物。使用温和的含水碱开环,接着在碱如氢化钠存在下环化导致通式 (XXXXII) 的化合物。随后通过常规的还

原剂氢化 5 元环内的双键得到通式 (XXXXIII) 的相应化合物 (相应于流程 2 中通式 (VIII) 的化合物), 可通过按照与流程 2 中所述的通式 (VIII) 的化合物转化成通式 XIII 的化合物相同的工艺步骤, 将该化合物进一步转化成通式 (XIII) 的化合物 (相应于通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物)。

[0408] 也可通过现有技术中披露的方法或通过如 US-A 4 900 727 (在此将其引入参考) 中所述的方法的改进, 制备本发明的中间体。

[0409] 可使用通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物抑制各种细胞周期蛋白依赖型激酶的活性和是之之类各种疾病的有用的药物化合物。在本发明的上下文中, 之类包括之类以及预防各种疾病。

[0410] 在一个实施方案中, 本发明的化合物在调节细胞再生中使用。本发明的化合物能抑制细胞再生因此可用于治疗因过度或不正常的细胞生长导致的疾病。

[0411] 存在因过度或不正常的细胞再生导致的各种各样的病理疾病, 本发明的化合物可对此起作用, 以提供治疗效果。这种病理疾病的实例包括:

[0412] a. 各种癌症和白血球过多症, 其中包括 (但不限于) 下述:

[0413] i. 癌, 其中包括膀胱, 乳腺, 结肠, 肾脏, 肝脏, 肺, 卵巢, 胰脏, 胃, 宫颈, 甲状腺, 前列腺, 和皮肤的癌;

[0414] ii. 淋巴系统的造血肿瘤, 其中包括急性淋巴细胞白血病, B- 细胞淋巴瘤, 和伯基特淋巴瘤;

[0415] iii. 骨髓的造血肿瘤, 其中包括急性和慢性骨髓性白细胞和前髓细胞的白血球过多症;

[0416] iv. 间质起源的肿瘤, 其中包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤; 和

[0417] v. 其它肿瘤, 其中包括黑素瘤, 精原细胞瘤, 畸胎瘤, 骨肉瘤, 成神经细胞瘤和神经胶质瘤,

[0418] b. 化学治疗 - 和 / 或辐射 - 治疗诱导的上皮细胞毒性副反应如脱发;

[0419] c. 皮肤病 (干癣);

[0420] d. 骨疾病;

[0421] e. 炎症和关节炎;

[0422] f. 纤维增生疾病如包括连接组织的那些, 脂肪沉滞性动脉硬化症和其它平滑肌增生疾病以及慢性炎症;

[0423] g. 心血管异常 (再狭窄, 肿瘤血管形成, 脂肪沉滞性动脉硬化症);

[0424] h. 肾脏病 (血管球性肾炎);

[0425] i. 寄生虫病 (单细胞寄生虫如疟原虫 (Plasmodium), 锥虫属 (Trypanosoma), 弓形体属 (Toxoplasma) 等);

[0426] j. 神经病 (Alzheimer 病, 中风);

[0427] k. 病毒感染 (巨细胞病毒, 人类免疫缺陷病毒, 疱疹); 和

[0428] l. 真菌病感染。

[0429] 除了增生疾病以外, 本发明的化合物还可用于治疗分化疾病, 所述分化疾病例如来自于组织的特殊细胞形态的消失, 并任选地伴随着退化再进入有丝分裂。这种退化疾病包括神经系统的慢性神经退化疾病, 其中包括 Alzheimers 病, 这通过 CDK5 包含在 T 蛋白质

的磷酸化这一发现得到暗示 (J. BioChem. 1995, 117, 741-749), 帕金森氏症, 亨廷顿舞蹈病, 肌萎缩侧面硬化症和类似疾病, 以及骨髓小脑的退化, 其它分化疾病包括, 例如于连接组织有关的疾病, 如由于软骨细胞或骨细胞的特殊细胞形态的消失导致可能出现的那些, 以及牵涉内皮组织和平滑肌细胞的特殊细胞形态的消失的血管疾病, 特征在于在腺体细胞内的变性改变的胃溃疡和以无法区分为标志的肾脏疾病, 例如 Wilm 维尔姆斯瘤。

[0430] 除了治疗应用 (例如对人类和兽用) 以外, 显然, 本发明的化合物还可用作细胞培养添加剂用于在体外控制细胞的增生和 / 或分化状态, 和也可用于 *ex vivo* 组织生成, 例如提高用于植入的修复组织装置的生成, 如在 US-A-5 733 920 中所述 (在此通过参考将其引入)。

[0431] 本领域抑制的差示筛选分析可用于选择对非人类 CDK 酶特异的本发明的那些化合物。因此, 可从通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的主题化合物中选择特异地在真核病原上起作用的那些化合物, 如抗真菌剂或抗寄生虫剂。这种抑制剂用于其中真菌感染是突出问题的患者中, 如在具有白血球过多症和淋巴瘤、糖尿病 mellitus 的患者或其中接受免疫抑制治疗的人中。

[0432] 当为抗真菌病用途而选择时, 可提供抑制剂配方抑制人类病菌的细胞周期蛋白依赖型激酶络合物的那些抑制剂, 其 IC_{50} 比抑制人类细胞周期蛋白依赖型激酶络合物的 IC_{50} 低至少一个数量级, 但优选低至少两个或三个数量级。

[0433] 以类似的方式, 在差示分析中, 基于相对于哺乳动物酶的昆虫或植物 CDK 的特异性, 选择本发明的一些化合物。本发明的这种昆虫或植物 CDK 抑制剂可分别用于杀虫剂和农业应用。

[0434] 本发明因此还涉及通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其药学上可接受的盐和 / 或用作药物 (或药品) 的它的药物前体, 涉及通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其药学上可接受的盐和 / 或其药物前体用于生产抑制细胞增生或治疗或预防以上提及的疾病, 例如用于生产治疗和预防癌症、炎症和关节炎、干癣、骨疾病、真菌或病毒感染、心血管疾病、Alzheimers 病等的药物的用途, 和涉及治疗针对这种目的的方法, 其中包括所述治疗和预防方法。此外, 本发明涉及药物组合物, 其除了含有常规的药学上可接受的载体以外, 还含有有效量的至少一种通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其药物前体, 和涉及生产药物的方法, 该方法包括使用药学上合适且生理上可耐受的赋形剂, 和视需要, 进一步合适的活性化合物、添加剂或助剂, 将至少一种通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物变为合适的给药形式。药物制剂包括用量足以抑制真核细胞增生的通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物, 所述真核细胞可以是哺乳动物细胞、人类病菌, 如念珠菌属 (*Candida albicans*)、烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*)、无根根霉 (*Rhizopus arrhizus*)、微小毛霉菌 (*Mucor pusillus*)、昆虫细胞或植物细胞

[0435] 本发明还涉及制备用于治疗或预防与过度的细胞增生相关的疾病的药物的方法, 其特征在于, 至少一种通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物用作药学活性物质。

[0436] 可口服, 例如以丸剂、片剂、涂布片剂、胶囊或酏剂形式施用药物。然而, 也可通过直肠, 例如以栓剂形式, 或者肠胃外, 例如静脉内、肌肉或皮下, 以可注射的无菌溶液或悬浮液, 或局部, 例如以溶液或经皮贴剂形式, 或者以其它方式, 例如以气溶胶或鼻子喷雾剂形式给药。

[0437] 以本身已知的方式和本领域技术人员熟悉的方法制备本发明的药物制剂。除了使用通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其药物前体以外, 还可使用药学上可接受的惰性无机和 / 或有机载体和 / 或添加剂。为了生产丸剂、片剂、涂布片剂和硬质胶囊, 可使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、阿拉伯树胶、氧化镁或葡萄糖等。软质胶囊和栓剂用载体例如是, 脂肪、石蜡、天然或硬化油等。生产溶液, 例如注射液或乳液或糖浆的合适载体例如是水、生理氯化钠溶液或醇, 例如乙醇、丙醇或甘油、糖溶液, 如葡萄糖溶液或甘露醇溶液, 或已提及的各种溶剂的混合物。

[0438] 药物制剂通常含有约 1-99%, 优选约 5-70%, 最优选约 10- 约 30% 重量通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其药物前体。在药物制剂内通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其药物前体的活性成分含量为约 5-500mg。待施用的本发明化合物的剂量可覆盖宽的范围。选择每日待施用的剂量以适合所需的效果。每个患者每日优选施用约 20-1000mg。视需要, 也可施用较高或较低的每日剂量。在本发明的药物组合体内活性成分的实际剂量水平可以变化, 以便对特定患者、组成和施用模式, 获得实现所需治疗应答有效的活性成分含量, 且对患者没有毒性。

[0439] 所选的剂量水平取决于各种因素, 其中包括所使用的本发明特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用路线、给药时间、所使用的特定化合物的排泄速度、治疗的持续时间、与所使用的特定化合物结合使用的其它药物、化合物和 / 或材料, 被治疗的患者的年龄、性别、重量、身体状况、一般的健康状态和既往病史和医疗领域公知的类似因素。

[0440] 除了通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可接受的盐和 / 或其药物前体的活性成分与载体物质以外, 药物制剂还可含有添加剂如, 填料、抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、香料矫味剂、防腐剂、增溶剂或着色剂。它们也可含有两种或多种通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其药物前体。此外, 除了至少一种通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物和 / 或其生理上可耐受的盐和 / 或其药物前体以外, 药物制剂还可含有一种或多种其它的治疗或预防活性成分。

[0441] 本发明的化合物或者单独或者作为组合治疗的一部分可用作治疗增生疾病的药物。例如, 本发明的化合物可与已知的抗癌剂、细胞生长抑制剂和细胞毒性剂组合使用。若以固定剂量形式配制, 则这种组合产品使用在以上所述剂量范围内的本发明化合物和在其认可剂量范围内的其它药学活性成分。例如, 已发现再诱导编程性细胞死亡中, CDK 抑制剂 olomoucine 与抑制的细胞毒性剂协同作用 (J. Cell Sci., 1995, 108, 2897)。当组合配方不合适时, 通式 (Ia), (Ib), (Ic) 或 (Ig) 的化合物可相继与已知药物如抗癌剂或细胞毒性剂一起使用。

[0442] 应当理解, 没有显著影响本发明各实施方案效果的改性包括在此处所披露的本发明内。因此, 下述实施例拟阐述, 而不是限制本发明。

[0443] 备注:

[0444] 1) 元素分析: 括号内的树脂表示理论值。

[0445] 实施例 1:

[0446] 1- 甲基 -4-(2, 4, 6- 三甲氧基 - 苯基) -1, 2, 3, 6- 四氢 - 吡啶 (化合物 No. 1)

[0447] 将 1- 甲基 -4- 哌啶酮 (340g, 3×10^3 mmol) 缓慢加入到 1, 3, 5- 三甲氧基苯 (500g,

2. $976 \times 10^3 \text{ mmol}$) 在冰醋酸 (600mL) 内的溶液中, 同时维持反应混合物的温度低于 40°C 。在 20 分钟内添加浓 HCl (450mL)。温度升高到 $85\text{--}90^\circ\text{C}$ 并搅拌反应混合物 3.5h。使之冷却到 40° , 倾倒在碎冰 (4kg) 上并搅拌 20 分钟。过滤掉沉淀的未反应的 1,3,5-三甲氧基苯。使用 50% 的 NaOH 水溶液, 在低于 10°C 下, 碱化滤液到 pH 11-12, 过滤所得灰白色固体 (1), 用水洗涤并干燥。

[0448] 产率 : 580g (80%) .

[0449] mp : $117\text{--}119^\circ\text{C}$.

[0450] IR cm^{-1} : 1600, 2800.

[0451] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.15 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.1 (d, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.0 (s, 1H).

[0452] MS : m/e 263 (M^+).

[0453] 实施例 2 :

[0454] (+/-)-顺式 -1- 甲基 -4-(2,4,6-三甲氧基 - 苯基) - 哌啶 -3- 醇 (化合物 No. 2)

[0455] 在搅拌下, 在氮气氛围下, 在 0°C 下, 将三氟化硼的醚化物 (300mL) 缓慢加入到化合物 (1) (300g, $1.14 \times 10^3 \text{ mmol}$) 和 NaBH_4 (75gm, $1.97 \times 10^3 \text{ mmol}$) 在干燥 THF (2.25L) 内的溶液中。缓慢升高反应混合物的温度到 55°C 并搅拌 1.5h。将其冷却到 30°C 。缓慢添加冰水 (100mL), 接着用浓盐酸酸化 (375mL)。在 $50\text{--}55^\circ\text{C}$ 下搅拌反应混合物 1h。将其冷却到 30°C 并使用 50% NaOH 水溶液碱化到 pH 11-12。在 0.5h 内添加过氧化氢 (30%, 225mL)。在 $55\text{--}60^\circ\text{C}$ 下搅拌反应混合物 1.5h。将其冷却到 30°C 并添加足量水, 溶解沉淀的盐。分离有机层并用 EtOAc (2 \times 1L) 萃取水溶液。干燥以及萃取液 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。用 4N HCl (1.2L) 处理所得粗的粘稠核色油状物并用 EtOAc (2 \times 500mL) 萃取。冷却含水部分, 用 50% NaOH 水溶液碱化并使用 EtOAc (2 \times 1L) 萃取。干燥有机萃取液 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩, 得到产物 (2)。

[0456] 产率 : 210g (65.6%) .

[0457] mp : $89\text{--}91^\circ\text{C}$.

[0458] IR cm^{-1} : 3500.

[0459] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.15 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.7 (两个单峰, 9H), 2.4 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.0 (s, 1H).

[0460] MS : m/e 281 (M^+), 263 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$).

[0461] 实施例 3 :

[0462] (+/-)-顺式 -1- 甲基 -3-(2,4,6-三甲氧基 - 苯基) - 吡咯烷 -2- 基甲基乙酸酯 (化合物 No. 3)

[0463] 将蒸馏过的三乙胺 (344mL, $2.49 \times 10^3 \text{ mmol}$) 缓慢加入到化合物 (2) (350g, $1.25 \times 10^3 \text{ mmol}$) 在干燥 CH_2Cl_2 (2.5L) 内的溶液中。在 0°C 下, 在氮气的氛围中和在 20 分钟的时间段内, 在搅拌下向该反应混合物中添加甲磺酰氯 (122mL, 171.1g, $1.49 \times 10^3 \text{ mmol}$)。在 0°C 下进一步搅拌反应混合物 1h。将它倾倒在饱和 NaHCO_3 水溶液 (1.5L) 内。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩, 获得 0- 甲磺酰化衍生物。将其溶解在蒸馏过的异丙醇 (1.5L) 中, 添加无水乙酸钠 (408g, 4.97 mmol) 并回流反应混合物 1h。将其冷却到室温。过滤掉乙酸钠并用 CHCl_3 洗涤。浓缩滤液, 获得标题化合物 (3), 使用硅胶和 60% EtOAc/ 石油醚 $60\text{--}80^\circ\text{C}$ 作为洗脱剂柱对其纯化。

[0464] 产率:241g(60%)。

[0465] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.15, (s, 2H), 3.92(m, 1H), 3.8(两个单峰, 9H), 3.6(dd, 1H), 3.45(dd, 1H), 3.2(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.2(s, 3H), 2.0(m, 2H)。

[0466] MS:m/e 323(M^+)。

[0467] 实施例 4:

[0468] (+/-)-顺式-[1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基]-甲醇(化合物 No. 4)

[0469] 将 10% 的 NaOH 水溶液 (596mL, 149mmol) 加入到产物 (3) (241g, 746mmol) 在甲醇 (596mL) 内的溶液中, 在 50°C 下搅拌反应混合物 45 分钟。浓缩到约一半的提及, 然后倾倒在冰水 (2L) 内。然后使用乙酸乙酯 (2×1L) 萃取, 用盐水洗涤并干燥 (无水 Na_2SO_4), 获得浅黄色糖浆形式的标题化合物 (4)。

[0470] 产率:198g(94%)。

[0471] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.15(s, 2H), 3.92(m, 1H), 3.8(两个单峰, 9H), 3.6(dd, 1H), 3.45(dd, 1H), 3.2(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.0(m, 2H)。

[0472] MS:m/e 281(M^+), 249(M-31)。

[0473] 实施例 5:

[0474] (-)-顺式-[1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基]-甲醇(化合物 No. 5)

[0475] (+/-)-顺式-[1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基]-甲醇(化合物 No. 4) (27.3g, 97.1mmol) 溶解在甲醇中 (100mL) 并加热到 70°C。向该热溶液中添加 (+)DBTA (36.51g, 101.9mmol) 并持续加热 10 分钟。浓缩, 得到固体 (63.81g), 使用甲醇 (45mL) 和异丙醇 (319mL) 使该固体结晶, 过滤和用异丙醇洗涤, 随后干燥, 从而得到晶体酒石酸盐 (13.14g), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.34^\circ$ ($c = 1.14$, 甲醇)。然后使用甲醇 (10mL) 和异丙醇 (40mL), 重结晶该产物。如上所述地分离, 产率:9.04g, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49.67^\circ$ ($c = 1.248$, 甲醇) 如下所述地由该产物获得游离碱。

[0476] 将该盐 (9g) 悬浮在乙酸乙酯 (100mL) 中。向该悬浮液添加 5% 的 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 并搅拌混合物 30 分钟, 分离有机部分并使用乙酸乙酯 (2×50mL) 进一步萃取含水部分。合并有机部分并浓缩, 得到标题化合物 (5)。

[0477] 产率:3.6g(26.3%)。

[0478] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.6^\circ$ ($c = 1.1$, 甲醇)。

[0479] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.15(s, 2H), 3.92(m, 1H), 3.8(两个单峰, 9H), 3.6(dd, 1H), 3.45(dd, 1H), 3.2(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.0(m, 2H)。

[0480] MS:m/e 281(M^+), 249(M-31)。

[0481] 实施例 6:

[0482] (-)-顺式-3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯(化合物 No. 6)

[0483] 在 0°C 下, 在氮气氛围中, 在搅拌下逐滴添加 BF_3 -醚化物 (32.5mL, 250mmol) 到产物 (5) (14.4g, 51mmol) 在醋酸酐 (26mL, 250mmol) 内的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 2h。将其倾倒在碎冰 (1kg) 上并使用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。使用 EtOAc (3×200mL) 萃取

它。用盐水洗涤有机萃取液、干燥（无水 Na_2SO_4 ）并浓缩，得到标题化合物（6）。

[0484] 产率：11.5g (64%)。

[0485] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 14.2(s, 1H), 5.95(s, 1H), 4.1(d, 2H), 3.92-3.75(m, 7H), 3.25(m, 1H), 2.82(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.5(s, 3H), 2.1(m, 5H)。

[0486] $[\alpha]_D^{25} = -7.02^\circ$ ($c = 0.7$, 甲醇)。

[0487] 实施例 7：

[0488] (+/-)-顺式 -1-[2-羟基 -3-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基)-4,6-二甲氧基 - 苯基]-乙酮 (化合物 No. 7)

[0489] 在室温下,在搅拌下,向化合物 (6) (11g, 31mmol) 在甲醇 (25ml) 内的溶液中添加 10% 的 NaOH (25mL, 62mmol) 水溶液。经 45 分钟升高反应混合物的温度到 50°C。将其冷却到室温,使用浓盐酸酸化并浓缩,除去甲醇。使用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。过滤沉淀的标题化合物 (7),用水洗涤并干燥。

[0490] 产率：8.5g. (87%)。

[0491] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 5.9(s, 1H), 3.98(m, 1H), 3.9(两个单峰, 9H), 3.6(dd, 1H), 3.38(d, 1H), 3.15(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.6(s, 3H), 2.58(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.0(m, 2H)。

[0492] MS :m/e 309 (M^+), 278 ($\text{M}-31$)。

[0493] 实施例 8：

[0494] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 - 苯基)-8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基)-5,7-二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮。(化合物 No. 8)

[0495] 在 0°C 下,在氮气氛围中和在搅拌下,将氢化钠 (50%, 2.17g, 45.3mmol) 分批加入到化合物 (7) (2.8g, 9mmol) 在干燥 DMF (30mL) 内的溶液中。在 10 分钟之后,添加 2-氯苯甲酸甲酯 (5.09g, 29.9mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2h。在低于 20°C 下仔细添加甲醇,接着添加浓盐酸 (25mL) 并使强的 HCl 气体流流过 2h。将反应混合物倾倒在碎冰 (300g) 上并使用饱和 Na_2CO_3 水溶液使之变为碱性。使用 CHCl_3 (3×200mL)。萃取混合物。用水洗涤有机萃取液,干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩,获得标题化合物 (8),使用硅胶柱和 2% 甲醇 +1% 液体氨在 CHCl_3 内的混合物作为洗脱剂对其纯化。

[0496] 产率：2.5g (64.6%)。

[0497] mp :95-97°C。

[0498] IR cm^{-1} :3400, 1660。

[0499] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.7(dd, 1H), 7.55(m, 1H), 7.45(m, 2H), 6.45(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.17(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.05(s, 3H), 3.65(dd, 1H), 3.37(dd, 1H), 3.15(m, 1H), 2.77(d, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(s, 3H), 2.05(m, 2H)。

[0500] MS :m/e 430 (M^+), 398 ($\text{M}-31$)。

[0501] 分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, C, 59.67 (59.29) ;H, 5.37 (6.05) ;N, 3.24 (3.0) ;Cl, 7.56 (7.6)。

[0502] 实施例 9：

[0503] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 - 苯基)-5,7-二羟基 -8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基)-色原烯 4- 酮。(化合物 No. 9)

[0504] 在 180°C 下加热将化合物 (8) (0.25g, 0.5mmol) 和干吡啶盐酸盐 (2.5g, 21mmol) 的

混合物 1.5h。冷却反应混合物到室温,用水(50mL)处理并用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。使用 CHCl_3 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。用水洗涤有机萃取液。干燥(无水 Na_2SO_4) 并浓缩。使用高真空除去痕量吡啶。使用硅胶柱和 5% 甲醇 +1% 液体氨在 CHCl_3 内的混合物作为洗脱剂进行纯化,获得标题化合物 (9)。

[0505] 产率:0.133g(56%)。

[0506] mp:228-230°C。

[0507] ^1H NMR(CDCl_3): δ 12.6(s, 1H), 7.5(m, 4H), 6.45(s, 1H), 6.3(s, 1H), 4.15(m, 1H), 3.9(m, 2H), 3.29(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.48(m, 1H), 1.98(m, 1H)。

[0508] MS:m/e 402(M+1), 384(M-18), 370(M-31)。

[0509] IR cm^{-1} :3350, 3180, 1680。

[0510] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59.45(60.00); H, 5.17(5.28); N, 3.68(3.33); Cl, 8.84(8.44)。

[0511] 实施例 10:

[0512] (+)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 11)

[0513] 使用实施例 6 和 7 所述的方法,将化合物 (5) 转化成(-)-顺式-1-[2-羟甲基-3-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4,6-二甲氧基苯基]-1-乙酮(化合物 (10))。使用实施例 8 所述的方法,在 NaH(50%, 0.582g, 12.9mmol) 存在下,使化合物 (10) (0.75g, 2.4mmol) 与 2-氯苯甲酸甲酯(1.36g, 7.9mmol) 在干燥 DMF(15mL) 内反应,得到标题化合物 (11)。

[0514] 产率:0.67g(64%)。

[0515] mp:95-97°C。

[0516] IR cm^{-1} :3400, 1660。

[0517] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.7(dd, 1H), 7.55(m, 1H), 7.45(m, 2H), 6.45(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.17(m, 1H), 4.05(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.65(dd, 1H), 3.37(dd, 1H), 3.15(m, 1H), 2.77(d, 1H), 2.5(m, 1H), 2.3(s, 3H), 2.05(m, 2H)。

[0518] MS:m/e 430(M^+), 398(M-31)。

[0519] 分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClO}_5\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C, 59.67(59.29); H, 5.37(6.05); N, 3.24(3.0); Cl, 7.56(7.6)。

[0520] 实施例 11:

[0521] (+)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 12)

[0522] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(4.1g, 35.4mmol),使化合物 (11) (0.4g, 0.9mmol) 进行去甲基化反应,得到标题化合物 (12)。

[0523] 产率:0.2g, (56%)。

[0524] mp:228-230°C。

[0525] ^1H NMR(CDCl_3): δ 12.6(s, 1H), 7.5(m, 4H), 6.45(s, 1H), 6.3(s, 1H), 4.15(m, 1H), 3.9(m, 2H), 3.29(m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.48(m, 1H), 1.98(m, 1H)。MS:m/e 402(M+1), 384(M-18), 370(M-31)。

[0526] IR cm^{-1} : 3350, 3180, 1680.

[0527] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59.45 (60.00); H, 5.17 (5.28); N, 3.68 (3.33); Cl, 8.84 (8.44).

[0528] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.12^\circ$ ($c = 0.132$, 甲醇: CHCl_3 , 40 : 60).

[0529] 实施例 12:

[0530] (-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 14)

[0531] 使用实施例 6 和 7 中所述的方法, 由 (+)-顺式-[1-甲基-3-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基]-甲醇制备 (+)-顺式-1-[2-羟基-3-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4,6-二甲氧基苯基]-1-乙酮(化合物 13)。使用实施例 8 中所述的方法, 在 NaH(50%, 0.54g, 11.25mmol) 存在下, 使化合物 13(0.7g, 2.2mmol) 与 2-氯苯甲酸甲酯(1.15g, 6.75mmol) 在干燥 DMF(15mL) 内反应, 得到标题化合物(14)。

[0532] 产率: 0.25g (26%)。

[0533] mp: 95-97°C.

[0534] IR cm^{-1} : 3400, 1660.

[0535] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.7 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

[0536] MS: m/e 430 (M^+), 398 ($\text{M}-31$).

[0537] 实施例 13:

[0538] (-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 15)

[0539] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐(2g, 17.3mmol), 使化合物(14)(0.2g, 0.46mmol) 进行去甲基化反应, 得到标题化合物(15)。

[0540] 产率: 0.1g (56%)。

[0541] mp: 228-230°C.

[0542] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 12.6 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.98 (m, 1H). MS: m/e 402 ($\text{M}+1$), 384 ($\text{M}-18$), 370 ($\text{M}-31$).

[0543] IR cm^{-1} : 3350, 3180, 1680.

[0544] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59.45 (60); H, 5.17 (5.28); N, 3.68 (3.33); Cl, 8.84 (8.44).

[0545] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.28^\circ$ ($c = 0.114$, 甲醇: CHCl_3 , 40 : 60).

[0546] 实施例 14:

[0547] (+)-顺式-2-(2-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 16)

[0548] 如实施例 8 详述, 在 NaH(50%, 0.54g, 11.3mmol) 存在下, 使在干燥 DMF(10mL) 内的化合物(10)(0.7g, 2.26mmol) 与 2-溴苯甲酸甲酯(1.6g) 反应, 得到标题化合物(16)。

[0549] 产率: 0.4g.

[0550] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.7 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.9 (两个单峰, 6H), 3.65 (dd, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

[0551] MS :m/e 474 (M^+), 442 (M-31).

[0552] 实施例 15 :

[0553] (+)-顺式-2-(2-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 17)

[0554] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (3.6g, 31.6mmol), 使化合物 (16) (0.36g, 0.76mmol) 进行去甲基化反应, 得到标题化合物 (17)。

[0555] 产率 :0.182g (58%)。

[0556] mp :235-237°C .

[0557] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 12.75 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.6-3.12 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.8 (m, 1H).

[0558] IR cm^{-1} :3450, 1660.

[0559] MS :m/e 447 (M^+), 428 (M-32).

[0560] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$, C, 56.53 (56.52) ;H, 4.65 (4.52) ;N, 4.17 (3.14) ;Br, 17.75 (17.90).

[0561] 实施例 16 :

[0562] (+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 18)

[0563] 如实施例 8 所述, 在 NaH (50%, 0.63g, 13.18mmol) 存在下, 使在干燥 DMF (10mL) 内的化合物 (10) (0.83g, 2.6mmol) 与 4-溴苯甲酸甲酯 (1.87g, 11mmol) 反应, 得到标题化合物 (18)。

[0564] 产率 :0.97g (78%)。

[0565] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.9 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.05 (两个单峰, 6H), 3.75 (dd, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (m, 2H).

[0566] MS :m/e 474 (M^+), 442 (M-32).

[0567] 实施例 17 :

[0568] (+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 19)

[0569] 和

[0570] (+)-顺式-2-(4-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 20)

[0571] 如实施例 19 所述, 采用吡啶盐酸盐 (6.1g, 52.81mmol), 使化合物 (18) (0.61g, 1.29mmol) 进行去甲基化反应, 得到两种标题化合物 s (19) 和 (20), 使用柱色谱法对其分离。

[0572] 化合物 19 :

[0573] 产率 :0.2g (36%)。

- [0574] mp. :163-165°C .
- [0575] IR cm^{-1} :3420, 2970, 1680.
- [0576] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 13. 1 (s, 1H) , 8. 1 (d, 2H) , 7. 8 (d, 2H) , 7. 1 (s, 1H) , 6. 65 (s, 1H) , 3. 99 (m, 4H) , 3. 55 (m, 2H) , 3. 3 (m, 1H) , 2. 75 (m, 1H) , 2. 45 (s, 3H) , 2. 05 (m, 2H) . MS :m/e 461 (M^+) , 428 ($\text{M}-32$) .
- [0577] 分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 54. 95 (55. 24) ;H, 4. 66 (5. 05) ;N, 3. 39 (2. 93) ;Br, 16. 68 (16. 70) .
- [0578] 化合物 20 :
- [0579] 产率 :0. 21g (38%) .
- [0580] mp :193-195°C .
- [0581] IR cm^{-1} :3410, 1710.
- [0582] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12. 85 (s, 1H) , 8. 09 (d, 2H) , 7. 8 (d, 2H) , 6. 95 (s, 1H) , 6. 15 (s, 1H) , 4. 0 (m, 1H) , 3. 5-3. 25 (m, 2H) , 3. 2 (s, 1H) , 2. 95 (m, 2H) , 2. 5 (s, 3H) , 2. 25 (m, 1H) , 1. 97 (m, 1H) .
- [0583] MS :m/e 446 (M^+) , 428 ($\text{M}-18$) , 414 ($\text{M}-32$) .
- [0584] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 54. 00 (54. 23) ;H, 4. 59 (4. 76) ;N, 3. 10 (3. 01) ;Br, 17. 37 (17. 17) .
- [0585] 实施例 18 :
- [0586] (+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 21)
- [0587] 如实施例 8 所述, 在 NaH (0. 776g, 16. 16mmol) 存在下, 使在 DMF (15mL) 内的化合物 (10) (1g, 3. 24mmol) 与 3-氯苯甲酸甲酯 (2. 66g, 15. 6mmol) 反应, 得到标题化合物 (21) .
- [0588] 产率 :0. 35g (25%) .
- [0589] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8. 08 (d, 1H) , 7. 9 (d, 1H) , 7. 45 (m, 2H) , 6. 65 (s, 1H) , 6. 45 (s, 1H) , 4. 4 (m, 1H) , 4. 0 (two doublets, 6H) , 3. 75 (dd, 1H) , 3. 35 (m, 2H) , 2. 75 (m, 2H) , 2. 45 (s, 3H) , 2. 1 (m, 2H) .
- [0590] MS :m/e 430 ($\text{M}+1$) , 398 ($\text{M}-32$) .
- [0591] 实施例 19 :
- [0592] (+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-色原烯-4-酮 . (化合物 No. 22)
- [0593] 和
- [0594] (+)-顺式-2-(3-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮 . (化合物 No. 23)
- [0595] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (2. 5g, 21. 64mmol) , 使化合物 (21) (0. 25g, 0. 58mmol) 进行去甲基化反应, 得到标题化合物 s (22) 和 (23) .
- [0596] 化合物 (22) :
- [0597] 产率 :0. 035g (17%) .
- [0598] mp :146-147°C .
- [0599] IR cm^{-1} :3300, 1650.

[0600] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 13.1 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.4 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.6-3.3 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.9-2.6 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

[0601] MS :m/e 416 (M^+), 384 (M-32).

[0602] 分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C, 58.76 (58.47) ;H, 5.19 (5.70) ;N, 3.34 (3.1) ;Cl, 7.43 (7.84).

[0603] 化合物 (23) :

[0604] 产率 :0.085g (41%).

[0605] mp :215-217 $^{\circ}\text{C}$.

[0606] IR cm^{-1} :3400, 1660.

[0607] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6-3.1 (m, 2H), 3.0 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

[0608] MS :m/e 402 (M^+), 384 (M-18), 370 (M-32).

[0609] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C, 61.18 (61.39) ;H, 5.03 (5.15) ;N, 3.46 (3.4) ;Cl, 8.97 (8.62).

[0610] 实施例 20 :

[0611] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-碘-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 24)

[0612] 如实施例 8 所述,在 NaH(0.35g, 50%, 7.29mmol) 存在下,使在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (10) (0.45g, 1.46mmol) 与 2-碘苯甲酸甲酯 (2.5g, 9.54mmol) 反应,得到标题化合物 (24)。

[0613] 产率 :0.29g (40%).

[0614] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.98 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.0 (两个单峰, 6H), 3.7 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (m, 2H).

[0615] MS :m/e 522 (M+1), 490 (M-32).

[0616] 实施例 21 :

[0617] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-碘-苯基)-色原烯-4-酮 (化合物 No. 25)

[0618] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (3g, 25.97mmol), 使化合物 (24) (0.29g, 0.588mmol) 进行去甲基化反应,得到标题化合物 (25)。

[0619] 产率 :0.145g (58.7%).

[0620] mp :233-235 $^{\circ}\text{C}$.

[0621] IR cm^{-1} :3400, 1660.

[0622] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.8 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6-3.1 (m, 2H), 3.0 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

[0623] MS :m/e 494 (M^+), 368 (M-127).

[0624] 分析： $C_{21}H_{20}INO_5 \cdot H_2O$ C, 49.5(49.33); H, 4.05(4.33); N, = 2.84(2.73); I, 24.48(24.81).

[0625] $[\alpha]_D^{25} = +1.92^\circ$ ($c = 0.208, 1 : 1$ MeOH : $CHCl_3$).

[0626] 实施例 22 :

[0627] (+)-顺式-2-(2-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 26)

[0628] 如实施例 8 所述, 在 NaH(0.62g, 50%, 12.9mmol) 存在下, 用 2-氟苯甲酸甲酯(1.76g, 11.42mmol) 处理在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (10) (0.8g, 2.5mmol), 得到标题化合物 (26)。

[0629] 产率: 0.68g (65%)。

[0630] 1H NMR($CDCl_3$): δ 7.98(d, 1H), 7.5(m, 2H), 7.3(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.35(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.0(两个单峰, 6H), 3.7(dd, 1H), 3.55(d, 1H), 3.25(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.15(m, 2H)。

[0631] MS:m/e 414(M+1), 382(M-32)。

[0632] 实施例 23 :

[0633] (+)-顺式-2-(2-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 27)

[0634] 如实施例 9 所述, 采用吡啶盐酸盐(1g, 8.65mmol), 使化合物 (26) (0.07g, 0.169mmol) 进行去甲基化反应, 得到标题化合物 (27)。

[0635] 产率: 0.017g (26%)。

[0636] mp: 206-208°C。

[0637] IR cm^{-1} : 3400, 1660。

[0638] $^1HNMR(DMSO-d_6)$: δ 12.8(s, 1H), 8.08(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.4(m, 2H), 6.68(s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.2(m, 1H), 3.85(dd, 1H), 3.7(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.3(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.35(m, 2H)。

[0639] MS:m/e 386(M+1)。

[0640] 分析： $C_{21}H_{20}FNO_5 \cdot H_2O$ C, 63.09(62.53); H, 5.5(4.99); N, 3.4(3.4)

[0641] 实施例 24 :

[0642] (+)-顺式-2-(3-氟-苯基)-5,7-二甲氧基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 28)

[0643] 如实施例 8 所述, 在 NaH(0.64g, 50%, 13.33mmol) 存在下, 用 3-氟苯甲酸甲酯(1.82g, 11.82mmol) 处理在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (10) (0.83g, 2.69mmol), 得到标题化合物 (28)。

[0644] 产率: 0.73g (68%)。

[0645] $^1HNMR(CDCl_3)$: δ 8.05(t, 2H), 7.65(dd, 1H), 7.45(m, 1H), 7.12(s, 1H), 6.6(s, 1H), 4.35(m, 1H), 3.95(two doublets, 6H), 3.6-3.25(m, 4H), 3.05(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.97(m, 2H)。

[0646] MS:m/e 414(M+1), 382(M-32)。

[0647] 实施例 25 :

[0648] (+)-顺式-2-(3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 29)

[0649] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(5.1g,44.15mmol),使化合物(28)(0.51g,1.23mmol)去甲基化,得到标题化合物(29)。

[0650] 产率:0.25g(42%)。

[0651] mp:218-220°C。

[0652] IR cm^{-1} :3390,1660。

[0653] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 12.85(s,1H),8.0(m,2H),7.65(m,1H),7.45(m,1H),7.05(s,1H),6.18(s,1H),4.05(m,1H),3.7-3.2(m,2H),2.95(m,3H),2.5(s,3H),2.25(m,1H),1.98(m,1H)。

[0654] MS:m/e 386(M+1),368(M-18),354(M-32)。

[0655] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C,63.25(63.96);H,5.09(5.36);N,3.57(3.55)。

[0656] 实施例 26:

[0657] (+)-顺式-2-(2,6-二氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 30)

[0658] 如实施例 8 所述,在 NaH(1.02g,50%,21.25mmol)存在下,在 0-5°C 下,使在干燥 DMF(20mL)内的化合物(10)(1.5g,4.85mmol)与 2,6-二氟-1-苯甲酰氯(0.8mL,1.13g,6.4mmol)反应。

[0659] 用冰水稀释反应混合物并使用 EtOAc(3×100mL)萃取。用水洗涤有机部分,干燥(无水 Na_2SO_4)并浓缩。用浓 HCl(50mL)处理如此获得的半固体残渣,并在室温下搅拌 2h。如实施例 8 所述进行进一步的纯化,得到标题化合物(30)。

[0660] 产率:0.09g(5%)。

[0661] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.5(m,1H),7.1(t,2H),6.42(两个单峰,2H),4.11(m,1H),3.97(两个单峰,6H),3.66(dd,1H),3.52(d,1H),3.25(m,1H),2.95(m,1H),2.65(m,1H),2.45(s,3H),2.0(m,2H)。

[0662] MS:m/e 432(M+1),400(M-32)。

[0663] 实施例 27:

[0664] (+)-顺式-2-(2,6-二氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 31)

[0665] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(1g,8.66mmol),使化合物(30)(0.09g,0.208mmol)进行去甲基化反应,得到标题化合物(31)。

[0666] 产率:0.032g(38%)。

[0667] mp:242-244°C。

[0668] IR cm^{-1} :3300,1660。

[0669] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 12.65(s,1H),7.75(m,1H),7.4(t,2H),6.6(s,1H),6.15(s,1H),3.7(m,1H),3.6-3.1(m,2H),3.88(m,3H),2.45(s,3H),2.15(m,1H),1.85(m,1H)。

[0670] MS:m/e 404(M+1),386(M-18),372(M-32)。

[0671] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C,60.43(59.85);H,4.96(5.02);N,3.96(3.32)。

[0672] 实施例 28:

[0673] (+/-)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈。(化合物 No. 32)

[0674] 如实施例 8 所述,在 NaH(1.2g, 50%, 25mmol) 存在下,使在干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (7) (1.5g, 4.85mmol) 与 4-氰基苯甲酸甲酯 (2.57g, 15.96mmol) 反应,得到标题化合物 (32)。

[0675] 产率:0.65g(48%)。

[0676] mp:214-216°C。

[0677] IR cm^{-1} :3400, 2210, 1640。

[0678] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.15(d, 2H), 7.78(d, 2H), 6.75(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.45(m, 1H), 4.02(两个单峰, 6H), 3.7(dd, 1H), 3.3(m, 3H), 2.78(m, 1H), 2.6(d, 1H), 2.42(s, 3H), 2.08(m, 2H),

[0679] MS:m/e 421(M+1), 378(M-42)。

[0680] 分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C, 67.05(67.12); H, 5.78(5.63); N, 6.1(6.5)。

[0681] 实施例 29:

[0682] (+/-)-顺式-4-[5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈(化合物 No. 33)

[0683] 和

[0684] (+/-)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈(化合物 No. 34)

[0685] 如实施例 9 所述,使化合物 (32) (0.30g, 0.71mmol) 与吡啶盐酸盐 (3g) 反应,得到标题化合物 (33) 和 (34)。

[0686] 化合物 (33):

[0687] 产率:0.033g(10%)。

[0688] mp:分解 > 250°C。

[0689] IR cm^{-1} :3320, 2210, 1640。

[0690] ^1H NMR(CDCl_3): δ 12.98(s, 1H), 8.35(d, 2H), 8.08(d, 2H), 7.2(s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.38(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.5-3.2(m, 2H), 3.1(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.4(s, 3H), 2.0(m, 2H)。

[0691] MS:m/e:407(M+1)。

[0692] 分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C, 63.96(63.73); H, 5.46(5.81); N, 5.63(5.46)。化合物 (34):

[0693] 产率:0.1g(36%)。

[0694] mp:273-275°C。

[0695] IR cm^{-1} :3500, 2220, 1660。

[0696] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.8(s, 1H), 8.26(d, 2H), 8.08(d, 2H), 7.1(s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.7-3.4(m, 2H), 2.95(m, 3H), 2.55(s, 3H), 2.25(m, 1H), 2.0(m, 1H)。MS:m/e 393(M+1), 376(M-18)。

[0697] 分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ C, 66.59(66.57); H, 5.26(5.2); N, 6.63(7.05)。

[0698] 实施例 30:

[0699] (+)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧

基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈。(化合物 No. 35)

[0700] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%,0.762g,15.86mmol) 存在下,使在干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (10) (0.98g,3.17mmol) 与 4-氰基苯甲酸甲酯 (1.02g,6.34mmol) 反应,得到标题化合物 (35)。

[0701] 产率:0.56g(43%)。

[0702] IR cm^{-1} :3400,2210,1640.

[0703] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 8.28(d,2H),8.05(d,2H),6.98(s,1H),6.7(s,1H),4.3(m,1H),4.0(s,3H),3.95(s,3H),3.55-3.4(m,2H),3.25-3.15(m,2H),2.65(m,1H),2.4(s,3H),2.0(m,2H).

[0704] MS:m/e 421(M+1),378(M-42).

[0705] 实施例 31:

[0706] (+)-顺式-4-[5-羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-7-甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈(化合物 No. 36)

[0707] 和

[0708] (+)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈。(化合物 No. 37)

[0709] 如实施例 9 所述,使化合物 (35) (0.50g,1.19mmol) 与吡啶盐酸盐 (5g,43.29mmol) 反应,得到标题化合物 s(36) 和 (37)。

[0710] 化合物 (36):

[0711] 产率:0.1g (20%)。

[0712] mp:117-119°C.

[0713] IR cm^{-1} :3420,2250,1660.

[0714] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 12.98(s,1H),8.35(d,2H),8.08(d,2H),7.2(s,1H),6.65(s,1H),4.3(m,1H),3.95(s,3H),3.5-3.2(m,3H),3.08(m,1H),2.6(m,1H),2.35(s,3H),1.98(m,2H).

[0715] MS:m/e 407(M+1),375(M-32).

[0716] 分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C,64.44(64.39);H,5.11(5.6);N,6.31(6.53).

[0717] 化合物 (37):

[0718] 产率:0.19g(40%)。

[0719] mp:245-246°C.

[0720] IR cm^{-1} :3400,2240,1660.

[0721] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 12.8(s,1H),8.28(d,2H),8.05(d,2H),7.1(s,1H),6.15(s,1H),4.0(m,1H),3.6-3.4(m,2H),3.0(m,3H),2.5(s,3H),2.25(m,1H),1.98(m,1H).

[0722] MS:m/e 393(M+1),376(M-18).

[0723] 分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C,63.38(63.0);H,5.22(5.52);N,6.64(6.67).

[0724] 实施例 32:

[0725] (+/-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 38)

[0726] 如实施例 8 所述,在 NaH(1.2g,50%,25mmol) 存在下,使在干燥 DMF(15mL) 内的化

合物 (7) (1.5g, 4.84mmol) 与 4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (3.27g, 16.02mmol) 反应, 获得标题化合物 (38)。

[0727] 产率: 0.7g (31.8%)。

[0728] mp: 114-115°C

[0729] IR cm^{-1} : 3450, 1640.

[0730] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.17 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.0 (两个单峰, 6H), 3.7 (dd, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.28 (t, 1H), 2.75 (q, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (m, 2H).

[0731] MS: m/e 464 (M+1), 421 (M-42).

[0732] 分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 59.13 (59.8); H, 5.51 (5.44); N, 2.34 (2.9).

[0733] 实施例 33:

[0734] (+/-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 39)

[0735] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (4.5g, 38.96mmol), 使化合物 (38) (0.5g, 1.08mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (39)。

[0736] 产率: 0.28g, (59%)。

[0737] mp: 238°C.

[0738] IR cm^{-1} : 3350, 1660.

[0739] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.7 (s, 1H), 8.33 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 2H), 3.0 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

[0740] MS: m/e 434 (M-1), 404 (M-31).

[0741] 分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$ C, 60.34 (60.69); H, 4.48 (4.63); N, 2.89 (3.42).

[0742] 实施例 34:

[0743] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 40)

[0744] 如实施例 8 所述, 在 NaH (0.63g, 50%, 13.13mmol) 存在下, 使在干燥 DMF (15mL) 内的化合物 (10) (0.8g, 2.6mmol) 与 4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (1.74g, 8.53mmol) 反应, 获得标题化合物 (40)。

[0745] 产率: 1.0g (87%)。

[0746] mp: 114-115°C

[0747] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.15 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.0 (两个单峰, 6H), 3.8 (d, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (m, 2H).

[0748] MS: m/e 464 (M+1), 432 (M-31).

[0749] 实施例 35:

[0750] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 41)

[0751] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (7g, 60.60mmol), 使化合物 (40) (0.7g, 1.51mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (41)。

[0752] 产率: 0.28g (42%)。

[0753] mp :235-237°C

[0754] IR cm^{-1} :3400, 1660.

[0755] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.82(s, 1H), 8.35(d, 2H), 7.95(d, 2H), 7.08(s, 1H), 6.17(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.56(m, 2H), 2.98(m, 3H), 2.5(s, 3H), 2.25(m, 1H), 1.98(m, 1H).

[0756] MS :m/e 436 (M+1), 404 (M-32).

[0757] 分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C, 55.79 (56.04) ;H, 4.53 (5.1) ;N, 2.91 (2.97).

[0758] 实施例 36 :

[0759] (-)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 42)

[0760] 如实施例 8 所述,在 NaH(0.776g, 50%, 16.16mmol) 存在下,使在干燥 DMF(35mL) 内的化合物 (13) (1g, 3.24mmol) 与 4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (2.1g, 10.29mmol) 反应,获得标题化合物 (42)。

[0761] 产率 :0.6g (40%) .

[0762] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.15(d, 2H), 7.78(d, 2H), 6.72(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.42(m, 1H), 4.05(两个单峰, 6H), 3.75(dd, 1H), 3.35(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.1(m, 2H).

[0763] MS :m/e 464 (M+1), 432 (M-31).

[0764] 实施例 37 :

[0765] (-)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 43)

[0766] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (5g, 43.29mmol), 使化合物 (42) (0.5, 1.08mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (43)。

[0767] 产率 :0.195g (42%) .

[0768] mp :234-236°C

[0769] IR cm^{-1} :3380, 1660.

[0770] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.8(s, 1H), 8.32(d, 2H), 7.95(d, 2H), 7.1(s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.58(m, 2H), 3.0(m, 3H), 2.5(s, 3H), 2.22(s, 1H), 1.95(s, 1H).

[0771] MS :m/e 436 (M+1), 404 (M-32).

[0772] 分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C, 57.08 (57.15) ;H, 4.51 (5.05) ;N, 3.0 (3.02).

[0773] 实施例 38 :

[0774] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-苯基-色原烯-4-酮(化合物 No. 44)

[0775] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.77g, 16.04mmol) 存在下,使在干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (10) (1g, 3.23mmol) 与苯甲酸甲酯 (2.29g, 16.84mmol) 反应,获得标题化合物 (44)。

[0776] 产率 :0.49g (38.3%) .

[0777] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 8.00(m, 2H), 7.5(m, 3H), 6.68(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.4(m, 1H), 4.0(两个单峰, 6H), 3.72(dd, 1H), 3.45(d, 1H), 3.35(m, 1H), 2.82(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.1(m, 2H).

[0778] MS :m/e 395 (M^+).

[0779] 实施例 39 :

[0780] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-苯基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 45)

[0781] 如实施例 9 所述,用干燥吡啶盐酸盐 (5g, 43.29mmol) 处理化合物 (44) (0.5g, 1.27mmol), 获得标题化合物 (45)。

[0782] 产率:0.3g(64%)。

[0783] mp:212-215°C。

[0784] IR cm^{-1} :3420, 1660。

[0785] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 12.9(s, 1H), 8.1(d, 2H), 7.62(m, 3H), 6.95(s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.55(m, 2H), 3.0(m, 3H), 2.52(s, 3H), 2.25(m, 1H), 1.95(m, 1H)。

[0786] MS:m/e 368(M+1), 363(M-32)。

[0787] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ C, 66.95(67.0); H, 5.81(5.89); N, 3.67(3.72)。

[0788] 实施例 40 :

[0789] (+)-顺式-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-噻吩-2-基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 46)

[0790] 如实施例 8 所述,在 NaH(0.741g, 50%, 15.43mmol) 存在下,用在干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (10) (0.95g, 3.07mmol) 处理噻吩-2-羧酸乙酯 (2.25g, 14.42mmol), 获得标题化合物 (46)。

[0791] 产率:0.5g(40%)。

[0792] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.88(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.18(t, 1H), 6.55(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.38(m, 1H), 4.0(两个单峰, 6H), 3.75(dd, 1H), 3.45(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.2(m, 2H)。

[0793] MS:m/e 402(M+1), 369(M-31)。

[0794] 实施例 41 :

[0795] (+)-顺式-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-噻吩-2-基-色原烯-4-酮(化合物 No. 47)

[0796] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (2.9g, 25.11mmol), 使化合物 (46) (0.29g, 0.72mmol) 进行去甲基化反应, 获得标题化合物 (47)。。

[0797] 产率:0.149g(55%)。

[0798] mp:218-220°C。

[0799] IR cm^{-1} :3340, 1650。

[0800] ^1H NMR(DMSO d_6): δ 12.9(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.32(t, 1H), 6.85(s, 1H), 6.2(s, 1H), 3.95(m, 1H), 3.58(m, 2H), 2.52(m, 3H), 2.65(s, 3H), 2.25(m, 1H), 2.15(m, 1H)。

[0801] MS:m/e 374(M+1), 342(M-31)。

[0802] 分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ C, 57.11(56.96); H, 5.03(5.5); N, 3.44(3.49)。

[0803] 实施例 42 :

[0804] (+)-顺式-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-3-甲基-苄腈。(化合物 No. 48)

[0805] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%,0.776g,16.16mmol) 存在下,使干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (10) (1.0g,3.24mmol) 与 2-甲基-4-氰基苯甲酸乙酯 (1.34g,7.09mmol) 反应,得到标题化合物 (48)。

[0806] 产率:0.8g(57%)。

[0807] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.76(d,1H),7.65(bs,2H),6.48(s,1H),6.35(s,1H),4.2(m,1H),4.0(两个单峰,6H),3.74(d,1H),3.4(d,1H),3.35(m,1H),2.86(d,1H),2.75(m,1H),2.5(两个单峰,6H),2.08(m,2H)。

[0808] MS:m/e 435(M+1),403(M-32)。

[0809] 实施例 43:

[0810] (+)-顺式-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-3-甲基-苄腈。(化合物 No. 49)

[0811] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (6g,51.95mmol),使化合物 (48) (0.6g,1.38mmol) 去甲基化,得到标题化合物 (49)。

[0812] 产率:0.35g(62%)。

[0813] mp:145-147°C。

[0814] IR cm^{-1} :3400,2250,1670。

[0815] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 12.52(s,1H),7.55(m,3H),6.25(两个单峰,2H),4.05(m,1H),3.7(d,2H),3.34(m,1H),3.2(m,2H),3.05(m,1H),2.65(s,3H),2.55(m,1H),2.48(s,3H),2.32(m,1H),2.02(m,1H)。

[0816] MS:m/e 407(M+1),375(M-32)。

[0817] 分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C,62.35(62.43);H,5.06(5.0);N,6.1(6.63)。

[0818] 实施例 44:

[0819] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 50)

[0820] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%,1.16g,24.17mmol) 存在下,使在干燥 DMF(25mL) 内的化合物 (7) (1.5g,4.85mmol) 与 2-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (3.11g,12.69mmol) 反应,获得标题化合物 (50)。

[0821] 产率:1.8g(73.6%)。

[0822] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.55(d,1H),7.12(d,1H),6.9(dd,1H),6.4(两个单峰,2H),4.15(m,1H),4.0(两个单峰,6H),3.85(s,3H),3.65(dd,1H),3.4(d,1H),3.15(m,1H),2.75(d,1H),2.5(m,1H),2.34(s,3H),2.05(m,2H)。

[0823] MS:m/e 504(M⁺),472(M-31),394(M-111)。

[0824] 实施例 45:

[0825] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 51)

[0826] 和

[0827] (+/-)-顺式-2-(2-溴-5-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 52)

[0828] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (15g,129.87mmol),使化合物 (50) (0.97g,

1. 92mmol) 去甲基化, 分别获得标题化合物 (51) 和 (52)。

[0829] 化合物 (51) :

[0830] 产率 :0. 2g (21. 8%) .

[0831] mp :233-235°C

[0832] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12. 8 (s, 1H) , 7. 75 (d, 1H) , 7. 35 (d, 1H) , 7. 15 (dd, 1H) , 6. 5 (s, 1H) , 6. 15 (s, 1H) , 3. 85 (s, 4H) , 3. 65-3. 2 (m, 2H) , 2. 95 (m, 3H) , 2. 5 (s, 3H) , 2. 22 (m, 1H) , 1. 85 (m, 1H) .

[0833] MS :m/e 476 (M^+) , 458 (M-18) , 444 (M-32) .

[0834] 化合物 (52) :

[0835] 产率 :0. 14g (15. 7%) .

[0836] mp. :256-258°C

[0837] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12. 8 (s, 1H) , 7. 6 (d, 1H) , 7. 1 (d, 1H) , 6. 94 (dd, 1H) , 6. 4 (s, 1H) , 6. 15 (s, 1H) , 3. 8 (m, 1H) , 3. 65-3. 2 (m, 2H) , 3. 0-2. 8 (m, 3H) , 2. 5 (s, 3H) , 2. 2 (m, 1H) , 1. 85 (m, 1H) .

[0838] MS :m/e 463 (M+1) , 430 (M-32) .

[0839] 实施例 46 :

[0840] (+)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 53)

[0841] 如实施例 8 所述, 在 NaH(50% , 1. 92g, 40mmol) 存在下, 使在干燥 DMF (25mL) 内的化合物 (10) (1. 9g, 6. 12mmol) 与 2-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (4. 3g, 17. 55mmol) 反应, 获得标题化合物 (53)。

[0842] 产率 :2. 0g (66%) .

[0843] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7. 58 (d, 1H) , 7. 33 (d, 1H) , 6. 92 (dd, 1H) , 6. 38 (s, 1H) , 6. 48 (s, 1H) , 4. 15 (m, 1H) , 4. 0 (s, 3H) , 3. 98 (s, 3H) , 3. 85 (s, 3H) , 3. 62 (dd, 1H) , 3. 35 (bd, 1H) , 3. 1 (t, 1H) , 2. 70 (d, 1H) , 2. 5 (m, 1H) , 2. 28 (s, 3H) , 1. 9 (m, 2H) .

[0844] MS :m/e 504 (M^+) .

[0845] 实施例 47 :

[0846] (+)-顺式-2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮. (化合物 No. 54)

[0847] 和

[0848] (+)-顺式-2-(2-溴-5-羟基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮. (化合物 No. 55)

[0849] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (24g, 236mmol) , 使化合物 (53) (1. 7g, 3. 37mmol) 去甲基化, 分别获得标题化合物 (54) 和 (55)。

[0850] 化合物 (54) :

[0851] 产率 :0. 4g (25%) .

[0852] mp :233-235°C

[0853] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12. 8 (s, 1H) , 7. 8 (d, 1H) , 7. 35 (d, 1H) , 7. 1 (m, 1H) , 6. 4 (s, 1H) , 6. 2 (s, 1H) , 3. 8 (s, 3H) , 3. 8-3. 2 (m, 3H) , 2. 85 (m, 3H) , 2. 5 (s, 3H) , 2. 2 (m, 1H) , 1. 85 (m,

1H).

[0854] MS :m/e 476 (M+1)

[0855] 化合物 (55) :

[0856] 产率 :0.23g (15%).

[0857] mp. :256-258°C

[0858] $^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) : δ 12.8 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.8 (s, 1H), 3.6-3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.9 (m, 1H).

[0859] MS :m/e 460 (M-1).

[0860] 实施例 48 :

[0861] (+/-)-顺式-2-[(3,5-双-三氟甲基)-苯基]-8-(2-羟甲基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 56)

[0862] 如实施例 26 所述,在 NaH(50%, 0.72g, 15mmol) 存在下,使在干燥 DMF (20mL) 内的化合物 (7) (1.26g, 3.59mmol) 与 3,5-双-(三氟甲基)-1-苯甲酰氯 (1g, 3.62mmol) 缩合,获得标题化合物 (56)。

[0863] 产率 :0.85g.

[0864] $^1\text{HNMR}$ (CDCl₃) : δ 8.52 (s, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (两个单峰, 6H), 3.75 (dd, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.9-2.6 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.1 (m, 2H).

[0865] MS :m/e 532 (M+1).

[0866] 实施例 49 :

[0867] (+/-)-顺式-2-[(3,5-双-三氟甲基)-苯基]-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 57)

[0868] 如实施例 9 所述,使化合物 (56) (0.71g, 1.34mmol) 与吡啶盐酸盐 (7.1g, 61.47mmol) 反应,获得标题化合物 (57)。

[0869] 产率 :0.4g (59%).

[0870] mp :228-230°C .

[0871] IR cm^{-1} :3400, 1650.

[0872] $^1\text{HNMR}$ (DMSO d_6) : δ 12.8 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.1 (m, 2H).

[0873] MS :m/e 504 (M+1), 486 (M-18).

[0874] 分析 :C₂₃H₁₉F₆NO₅, C, 54.1 (54.8) ;H, 4.13 (3.8) ;N, 2.82 (2.78).

[0875] 实施例 50 :

[0876] (+)-顺式-2-(2-氯-5-甲基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 58)

[0877] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.776g, 16.2mmol) 存在下,使在干燥 DMF (30mL) 内的化合物 (10) (1g, 3.2mmol) 与 2-氯-5-甲基苯甲酸甲酯 (3.97g, 21.5mmol) 反应,得到标题化合物 (58)。

[0878] 产率 :0.537g (37.4%).

[0879] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.58 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (s,

1H), 4.2(m, 1H), 4.0(两个单峰, 6H), 3.65(dd, 1H), 3.4(d, 1H), 3.18(m, 1H), 2.75(d, 1H), 2.55(m, 1H), 2.4(两个单峰, 6H), 2.05(m, 2H).

[0880] MS :m/e 444.5(M⁺)

[0881] 实施例 51 :

[0882] (+)-顺式-2-(2-氯-5-甲基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 59)

[0883] 如实施例 9 所述,使化合物(58), (0.48g, 1.1mmol) 与吡啶盐酸盐(5g, 43.3mmol) 反应,获得标题化合物(59)。

[0884] 产率:0.31g(68%)。

[0885] mp :206-208°C .

[0886] ¹H NMR(CDCl₃) : δ 12.59(s, 1H), 7.35(t, 2H), 7.18(d, 1H), 6.35(s, 1H), 6.2(s, 1H), 4.05(d, 1H), 3.72(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.9(q, 1H), 2.6(s, 3H), 2.35(s, 4H), 1.9(m, 1H).

[0887] IR cm⁻¹ :3200, 1735

[0888] MS :m/e 415(M+1), 384(M-31)

[0889] 实施例 52 :

[0890] (+)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 61)

[0891] 在搅拌下,在氮气氛围中,在 0°C 下,将 2-溴-5-硝基苯甲酸(2.85g, 12.5mmol) 加入到化合物(6)(2.2g, 6.27mmol) 在干燥吡啶(25mL) 内的溶液中。逐滴添加 POCl₃(5.2mL, 8.73g, 57.32mmol) 并在 0-5°C 下搅拌反应混合物 1.5h。然后将其倾倒在碎冰上,用饱和 Na₂CO₃ 水溶液处理并用氯仿(3×200mL) 萃取。用盐水洗涤有机萃取液,干燥(无水 Na₂SO₄) 并浓缩。在高真空下除去痕量吡啶,获得(+)-顺式-2-溴-5-硝基-苯甲酸 2-(2-乙酰氧基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-6-乙酰基-3,5-二甲氧基-苯基酯(化合物 No. 60)(3.62g, 6.25mmol), 一种粘稠油状物,如实施例 26 所述,使用 NaH(50%, 1.5g), 在干燥 1,4-二噁烷中就地转化成标题化合物(61)。

[0892] 产率:0.13g(4%)。

[0893] ¹H NMR(CDCl₃) : δ 8.5(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 7.9(d, 1H), 6.45(两个单峰, 2H), 4.18(m, 1H), 4(两个单峰, 6H), 3.65(dd, 1H), 3.35(d, 1H), 3.15(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.02(m, 2H).

[0894] MS :m/e 519(M⁺).

[0895] 实施例 53 :

[0896] (+)-顺式-2-(2-溴-5-硝基-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基吡咯烷-3-基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 62)

[0897] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(1.2g, 10.39mmol), 使化合物(61)(0.12g, 0.23mmol) 去甲基化,获得标题化合物(62)。

[0898] 产率:0.07g(61%)

[0899] IR cm⁻¹ :3350, 1660.

[0900] ¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 12.4(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.2(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 6.48(s,

1H), 6.2 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.4-2.9 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.9 (m, 2H).

[0901] MS :m/e 491

[0902] 实施例 54 :

[0903] (+)-顺式-2-(2-氯-3-吡啶-3-基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 64)

[0904] 使用实施例 50 所述的条件, 在干燥吡啶 (25mL) 和 POCl_3 (4.4mL, 7.35g, 47.88mmol) 存在下, 使化合物 (6) (4.2g, 11.97mmol) 与 2-氯-3-吡啶羧酸 (3.78g, 24mmol) 反应。如实施例 26 所述, 使用 NaH (50%, 2.44g, 50.83mmol), 在 1,4-二噁烷 (50mL) 中, 将就地获得的顺式-2-氯-烟酸 2-(2-乙酰氧基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-6-乙酰基-3,5-二甲氧基-苯基酯 (63) 转化成标题化合物 (64)。

[0905] 产率: 0.63g (12%)。

[0906] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.52 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.05 (两个单峰, 6H), 3.65 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.8-2.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.08 (m, 2H)。

[0907] MS :m/e 431 (M+1), 399 (M-32)。

[0908] 实施例 55 :

[0909] (+)-顺式-2-(2-氯-吡啶-3-基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 65)

[0910] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (5.8g, 50.22mmol), 使化合物 (64) (0.58g, 1.35mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (65)。

[0911] 产率: 0.1g (18%)。

[0912] mp : 125-127°C。

[0913] IR cm^{-1} : 3380, 1660。

[0914] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO } d_6)$: δ 12.5 (s, 1H), 8.5 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.25 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.0 (m, 1H)。

[0915] MS :m/e 403 (M+1)。

[0916] 分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 57.29 (57.17); H, 5.1 (5.01); N, 6.36 (6.66); Cl, 8.94 (8.44)。

[0917] 实施例 56 :

[0918] (+/-)-顺式-2-(2-氯-吡啶-3-基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 66)

[0919] 使用实施例 50 所述的条件, 在干燥吡啶 (25mL) 和 POCl_3 (2.1mL, 23.43mmol) 存在下, 使 (+/-)-顺式-3-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯 (1.65g, 4.7mmol) 与 2-氯-3-吡啶羧酸 (2.44g, 15.49mmol) 反应, 得到顺式-2-氯-2-(2-乙酰氧基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-6-乙酰基-3,5-二甲氧基-苯基烟酸酯。如实施例 26 所述, 使用 NaH (1.29g, 26.86mmol), 在 1,4-二噁烷 (25mL) 中, 将其就地转化成标题化合物 (66)

- [0920] 产率 :0.38g (19%) .
- [0921] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.02 (两个单峰, 6H), 3.7 (dd, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.9-2.6 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (m, 2H).
- [0922] MS :m/e 431 (M+1), 399 (M-32).
- [0923] 实施例 57 :
- [0924] (+/-)-顺式 -2-(2-氯-吡啶-3-基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮. (化合物 No. 67)
- [0925] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (3g, 25.97mmol), 使化合物 (66) (0.3g, 0.69mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (67)。
- [0926] 产率 :0.072g (25%) .
- [0927] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.7 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.95-3.2 (m, 3H), 3.0-2.7 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).
- [0928] MS :m/e 403 (M+1), 385 (M-18), 371 (M-32).
- [0929] 分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 57.29 (57.17) ;H, 5.1 (5.01) ;N, 6.36 (6.66) ;Cl, 8.94 (8.44).
- [0930] 实施例 58 :
- [0931] (+)-顺式 -8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-2-(4-硝基-苯基)-色原烯-4-酮. (化合物 No. 69)
- [0932] 使用实施例 50 中所述的条件, 在干燥吡啶 (35mL) 和 POCl_3 (5.5mL, 23.43mmol) 存在下, 使化合物 (6) (5.19g, 14.79mmol) 与 4-硝基苯甲酸 (5.01g, 30mmol) 反应, 得到顺式 -4-硝基-苯甲酸-2-(2-乙酰氧基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-6-乙酰基-3,5-二甲氧基-苯基酯 (化合物 No. 68). 如实施例 26 所述, 使用 NaH (50%, 3.41g, 71.04mmol), 在 1,4-二噁烷 (90mL) 中, 将其转化成标题化合物 (69)。
- [0933] 产率 :1.9g (30%) .
- [0934] ^1H NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.3 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.98 (两个单峰, 6H), 3.68 (dd, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.85-2.5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (m, 2H).
- [0935] MS :m/e 441 (M+1), 423 (M-18), 411 (M-31).
- [0936] 实施例 59 :
- [0937] (+)-顺式 -5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-硝基-苯基)-色原烯-4-酮. (化合物 No. 70)
- [0938] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (19g, 164.5mmol), 使化合物 (69) (1.9g, 4.32mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (70)。
- [0939] 产率 :1.2g (75%) .
- [0940] mp :275-277°C .
- [0941] IR cm^{-1} :3500, 1660, 1540.
- [0942] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.7 (s, 1H), 8.35 (s, 4H), 7.1 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).

[0943] MS :m/e 413 (M+1), 381 (M-31), 365 (M-46).

[0944] 分析 : $C_{21}H_{20}N_2O_7$, C, 61.48 (61.16); H, 4.68 (4.89); N, 6.81 (6.79).

[0945] 实施例 60 :

[0946] (+)-顺式-2-(4-氨基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 71)

[0947] 使化合物 (70) (1g, 2.43mmol) 溶解在甲醇 (20mL) 中, 和在 35psi 下, 使用 Pd-C (10%, 0.05g) 作为催化剂, 进行氢化 2h。然后过滤掉 Pd-C。浓缩滤液, 使用硅胶柱和在 $CHCl_3$ 内的 5% 甲醇 + 1% 液体氨作为洗脱剂纯化所得固体产物, 获得标题化合物 (71)。

[0948] 产率 :0.72g (77%)。

[0949] mp :172-174°C。

[0950] IR cm^{-1} :3340, 1660.

[0951] 1H NMR (DMSO d_6) : δ 13.2 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 2H, exch), 6.1 (两个单峰, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.6-3.3 (m, 2H), 3.1-2.85 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

[0952] MS :m/e 383 (M+1), 365 (M-17), 351 (M-32).

[0953] 分析 : $C_{21}H_{22}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$, C, 63.88 (64.4); H, 5.92 (5.92); N, 7.12 (7.15).

[0954] 实施例 61 :

[0955] 2-溴-5-硝基苯甲酸 (化合物 No. 72)

[0956] 于基下班, 分批添加 2-溴苯甲酸 (10g, 49.75mmol) 到冰冷的硝化混合物 (98% H_2SO_4 , 25mL 和 69% HNO_3 , 12mL) 中, 同时维持混合物的温度低于 5°C。在低于 5°C 下搅拌反应混合物 1h。将它倾倒在冰水 (200mL) 上。过滤所得白色晶体产物 (72), 用水洗涤并干燥。

[0957] 产率 :7.5g (66%)。

[0958] 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 8.68 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H).

[0959] MS :m/e 246 (M^+).

[0960] 实施例 62 :

[0961] 5-氨基-2-溴-苯甲酸甲酯 (化合物 No. 73)

[0962] 在 40-50°C 下, 于基下部, 将冰醋酸 (75mL) 逐滴加入到化合物 (72) (15g, 57.62mmol) 和铁粉 (15g, 0.267mol) 在水 (120mL) 中的混合物内。再生下文剧烈搅拌反应混合物 1h。将它倾倒在冰水 (200mL) 内, 使用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化并用 EtOAc (3×250mL) 萃取。洗涤有机萃取液, 干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩, 得到标题化合物 (73)。

[0963] 产率 :12g (90%)。

[0964] NMR ($CDCl_3$) : δ 7.38 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.99 (s, 3H)

[0965] MS :m/e 231 (M^+), 199 (M-32), 150 (M-80).

[0966] 实施例 63 :

[0967] 2-溴-5-羟基-苯甲酸甲酯 (化合物 No. 74)

[0968] 在 0°C 下, 将化合物 (73) (12g, 52.1mmol) 加入到 10% 的硫酸水溶液 (110mL) 中。在 0-5°C 下, 在搅拌下, 逐滴添加 $NaNO_2$ (4.3g, 62.32mmol) 的水溶液 (40mL)。搅拌反应混合物 10 分钟, 然后将它加入到含有 Cu_2O (6.8g, 47.55mmol) 的冰冷的硫酸铜水溶液 (156g, 1L, 625mmol) 中。在 0°C 下, 搅拌所得混合物 10 分钟。用水稀释它并使用 EtOAc (3×500mL)

萃取。用水洗涤有机萃取液并干燥（无水 Na_2SO_4 ）、浓缩，和使用硅胶柱和 2% 在石油醚（60–80°C）内的 EtOAc 作为洗脱剂纯化，获得标题化合物（74）。

[0969] 产率：6.5g (53%)。

[0970] NMR(CDCl_3) : δ 7.5(d, 1H), 7.35(d, 1H), 6.85(m, 1H), 5.35(bs, -OH), 3.95(s, 3H)。

[0971] MS :m/e :231 (M^+), 198 ($\text{M}-32$)。

[0972] 实施例 64 :

[0973] 2-溴-5-甲氧基-苯甲酸甲酯（化合物 No. 75）

[0974] 在干燥氮气氛围下，将化合物（74）（6.5g, 28.1mmol）溶解在干燥 1,4-二噁烷（50mL）中，在室温下，向该溶液中分批添加（50%，3.37g, 70.20mmol）。在室温下搅拌反应混合物 10 分钟。添加硫酸二甲酯（4mL, 5.31g, 40.48mmol），并在 50°C 下搅拌反应混合物 1h。将它倾倒在冰水中，使用 6N HCl 酸化并使用 EtOAc（3×100mL）萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥（无水 Na_2SO_4 ）、浓缩并使用硅胶柱和 5% 在石油醚（60–80°C）内的 EtOAc 作为洗脱剂纯化，获得标题化合物（75）。

[0975] 产率：3.9g (57%)。

[0976] NMR(CDCl_3) : δ 7.55(d, 1H), 7.32(d, 1H), 6.9(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.8(s, 3H)。

[0977] MS :m/e 246 ($\text{M}+1$), 215 ($\text{M}-31$)。

[0978] 实施例 65 :

[0979] 2-氯-5-硝基-苯甲酸（化合物 No. 76）

[0980] 在室温下，在搅拌下，将 2-氯苯甲酸（2g, 12.7mmol）加入到由 1 : 1 HNO_3 (70%) 和 H_2SO_4 (98%) 制备的硝化混合物（20mL）中。搅拌 1h 并倾倒在冰水中。过滤所得标题化合物（76）并干燥。

[0981] 产率：2.0g (95%)。

[0982] NMR(CDCl_3) : δ 8.6(s, 1H), 8.2(d, 1H), 7.6(d, 1H)。

[0983] MS :m/e 200.9 ($\text{M}-1$)。

[0984] 实施例 66 :

[0985] 2-氯-5-硝基-苯甲酸甲酯（化合物 No. 77）

[0986] 将 2-氯-5-硝基苯甲酸（76）（11g, 54.5mmol）溶解在甲醇（100mL）内。缓慢添加浓 H_2SO_4 (2mL) 并加热回流混合物 4h。浓缩混合物并使所得残渣冷却到室温。将它倾倒在碎冰上。使用二乙醚（2×200mL）萃取有机产物。用水 NaHCO_3 、10% 含水洗涤萃取液，干燥（无水 Na_2SO_4 ）并浓缩，得到标题化合物（77）。

[0987] 产率：12g (100%)。

[0988] NMR(CDCl_3) : δ 8.6(s, 1H), 8.2(d, 1H), 7.6(d, 1H), 3.9(s, 3H)。

[0989] MS :m/e 214.9 ($\text{M}-1$)。

[0990] 实施例 67 :

[0991] 5-氨基-2-氯-苯甲酸甲酯（化合物 No. 78）

[0992] 将化合物（77）（12g, 55.6mmol）溶解在 CHCl_3 : MeOH (4 : 1) (50mL) 的混合物中并使用 Pd-C 作为催化剂（10%，0.2g）进行氢化，提供标题化合物（78）。

[0993] 产率：10.1g (95%)。

[0994] NMR(CDCl_3) : δ 7.1(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.8(dd, 1H), 3.8(s, 3H)。

[0995] MS :m/e 185.03 (M^+).

[0996] 实施例 68 :

[0997] 2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯 (化合物 No. 79)

[0998] 将 NaNO_2 (3.69g, 53.4mmol 在 50mL 水中) 溶液逐滴加入到 5-氨基-2-氯苯甲酸甲酯 (78) (9g, 48.5mmol) 在 HCl (10%, 90mL) 内的搅拌悬浮液中, 同时保持温度介于 $0-5^\circ\text{C}$ 。搅拌反应混合物 10 分钟, 并将氟硼酸溶液 (70%, 过量) 加入的该混合物中, 分离重氮鎓的氟硼酸盐沉淀, 过滤, 用水洗涤并干燥。然后, 在 140°C 下进行该盐的水解 15-20 分钟。使用硅胶柱和 10% 在石油醚 ($60-80^\circ\text{C}$) 内的 CHCl_3 作为洗脱剂, 纯化残渣, 提供标题化合物 (79)。

[0999] 产率 :2.8g (30%)。

[1000] [1005] NMR (CDCl_3) : δ 3.95 (s, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H). MS :m/e 189.99 ($M+1$).

[1001] [1006] 实施例 69 :

[1002] 2-氯-5-羟基-苯甲酸甲酯 (化合物 No. 80)

[1003] 如实施例 61 中所述, 使用在水 (50mL) 和 H_2SO_4 (10%, 100mL) 内的 NaNO_2 (4.5g, 48.5mmol), 使化合物 (78) (9g, 48.5mmol) 进行重氮化反应, 用脲中和过量硝酸。在 0°C 下, 将反应混合物倾倒在 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (144g, 577mmol) 和 Cu_2O (5.22g, 41.4mmol) 在水 (900mL) 中的悬浮液内。在 $0-5^\circ\text{C}$ 下, 搅拌反应混合物 15 分钟, 然后使用二乙醚 (200mL \times 3) 萃取。洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4)、浓缩并使用硅胶柱和 10% 在石油醚 ($60-80^\circ\text{C}$) 内的 EtOAc 作为洗脱剂, 获得标题化合物 (80)。

[1004] 产率 :4g (44%)。

[1005] [1010] NMR (CDCl_3) : δ 3.9 (s, 3H), 6.9 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (t, 1H).

[1006] [1011] MS :m/e 187.93 ($M+1$).

[1007] 实施例 70 :

[1008] 2-氯-5-甲氧基-苯甲酸甲酯 (化合物 No. 81)

[1009] 如实施例 64 所述, 使用 NaH (50%, 1g), 干燥 1,4-二噁烷 (20mL) 作为溶剂和硫酸二甲酯 (5.4g, 42.8mmol), 进行化合物 (80) (4g, 21.4mmol) 的甲基化反应。使用硅胶柱和 20% 在石油醚 ($60-80^\circ\text{C}$) 内的 EtOAc 作为洗脱剂纯化, 得到标题化合物 (81)。

[1010] 产率 :4.1g, (96%)。

[1011] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.7 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (t, 1H).

[1012] 实施例 71 :

[1013] 2-氯-5-二甲基氨基-苯甲酸甲酯 (化合物 No. 82)

[1014] 在甲基化条件下, 使用 HCHO (40%, 8mL) 和 HCOOH (100%, 8mL), 对来自实施例 65 的含水化合物 (76) (4g, 19.8mmol) 进行氢化 (40psi, Pd-C (10%, 50mg) 4h。过滤掉催化剂和浓缩滤液, 得到标题化合物 (82)。

[1015] 产率 :4g (95%)。

[1016] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.0 (s, 6H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.35 (d, 1H).

[1017] MS :m/e 213 (M^+).

[1018] 实施例 72 :

- [1019] 2-氯-4-硝基-苯甲酸甲酯(化合物 No. 83)
- [1020] 根据实施例 66 所述的方法,使用甲醇(500mL)和 H_2SO_4 (98%, 15mL),使 2-氯-4-硝基苯甲酸(50g, 248mmol)进行甲基化反应,得到标题化合物(83)。
- [1021] 实施例 73:
- [1022] 4-氨基-2-氯-苯甲酸甲酯(化合物 No. 84)
- [1023] 如实施例 67 所述,使化合物(83)(50g, 232mmol)进行还原,得到标题化合物(84)。
- [1024] 产率:40g(93%)。
- [1025] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.7(s, 3H), 6.5(dd, 1H), 6.7(s, 1H), 7.8(d, 1H)。
- [1026] MS:m/e 186.06 (M^+)。
- [1027] 实施例 74:
- [1028] 2-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯(化合物 No. 85)
- [1029] 如实施例 69 所述,使悬浮在 10% 含水 H_2SO_4 (80mL) 内的化合物(84)(7.9g, 42.5mmol)与 NaNO_2 (3.5g, 52.1mmol 在 35mL 水中)反应,正如以同样的方法中所述的,用 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (128g, 513mmol)和 Cu_2O (5.5g, 38.4mmol)在水(800mL)中的溶液处理它,获得标题化合物(85)。
- [1030] 产率:2.5g(31%)。
- [1031] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.9(s, 3H), 6.75(d, 1H), 6.95(s, 1H), 7.89(d, 1H)。
- [1032] 实施例 75:
- [1033] 2-氯-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(化合物 No. 86)
- [1034] 向化合物(85)(2.8g, 15mmol)在干燥二噁烷(50mL)内的溶液中添加 NaH (50%, 1.44g, 30mmol)和 DMS (3.78g, 30mmol)。在 60-65°C 下搅拌 1h。将它倾倒在冰水内并用 EtOAc (100mL \times 2)萃取。用盐水洗涤有机萃取液、干燥(无水 Na_2SO_4)并浓缩,得到标题化合物(86)。
- [1035] 产率:2.5g(83%)
- [1036] [1043] $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.85(d, 1H), 6.95(s, 1H), 6.75(d, 1H), 3.9(s, 3H), 3.85(s, 3H)。
- [1037] MS:m/e 202.95 ($\text{M}+1$)。
- [1038] 实施例 76:
- [1039] 2-氯-4-氰基-苯甲酸甲酯(化合物 No. 87)
- [1040] 将 4-氨基-2-氯-苯甲酸甲酯(25g, 72.7mmol)溶解在 10% 含水 H_2SO_4 (150mL)中并冷却该溶液到 0°C。逐滴添加 NaNO_2 (11.15g, 16.88mmol)在水(50mL)中的溶液,同时维持温度介于 0-5°C。搅拌该混合物 10 分钟,使用饱和 NaHCO_3 水溶液中和过量的硝酸。然后将所得混合物加入到预冷却(0-5°C)的 CuCN (13.87g, 155mmol)和 KCN (10.07g, 155mmol)在水(200mL)中的悬浮液内。搅拌 10 分钟,然后使之达到室温。搅拌 0.5h,和最后在蒸汽浴上加热 0.5h。然后将过量的饱和 FeCl_3 溶液加入到该反应混合物中。使用 EtOAc (200mL \times 3)萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥(无水 Na_2SO_4)、浓缩并使用硅胶柱和 CHCl_3 :石油醚(60-80°C)(1:1)作为洗脱剂,获得标题化合物(87)。
- [1041] 产率:12g(84%)。
- [1042] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.0(s, 3H), 7.6(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.9(d, 1H)。

- [1043] MS :m/e :196. 88 (M+1).
- [1044] 实施例 77 :
- [1045] 4- 溴 -2- 氯 - 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 88)
- [1046] 如实施例 74 所述,使用 HBr(48%,16mL, water 150mL) 和 NaNO₂(4. 1g,59. 4mmol 在 20mL 水中),使化合物 (84) (10g,54mmol) 进行重氮化反应。将所形成的重氮鎧盐倾倒在 CuBr(4. 25g,29. 6mmol) 在 HBr(48%,5mL,水 100mL) 内的热 (70-80°C) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物 15 分钟。使用二乙醚 (3×100mL) 萃取,如实施例 74 所述加工和纯化,获得标题化合物 (88)。
- [1047] 产率 :8. 0g(59%) .
- [1048] ¹H NMR(CDCl₃) : δ 3. 95(s,3H) , 7. 45(d,1H) , 7. 65(s,1H) , 7. 75(d,1H) .
- [1049] MS :m/e 249. 8 (M-1).
- [1050] 实施例 78 :
- [1051] 4- 溴 -2- 氯 - 苯甲酸甲酯 (化合物 No. 89)
- [1052] 使用实施例 76 中所述的方法和试剂用量,重氮化化合物 (78) (10g,54mmol),得到标题化合物 (89)。
- [1053] 产率 :8. 0g(59%) .
- [1054] ¹H NMR(CDCl₃) : δ 3. 95(s,3H) , 7. 35(m,1H) , 7. 7(d,1H) , 7. 95(d,1H) .
- [1055] MS :m/e 249. 88 (M-1).
- [1056] 实施例 79 :
- [1057] (+/-)- 顺式 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 -2-(2- 甲氧基 - 苯基) - 色原烯 -4- 酮 . (化合物 No. 90)
- [1058] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%,0. 272g) 存在下,在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (7) (0. 7g,2. 2mmol) 与 2- 甲氧基 - 苯甲酸甲酯 (1. 13g,6. 8mmol) 反应,获得标题化合物 (90)。
- [1059] 产率 :0. 4g(41%) .
- [1060] ¹H NMR(CDCl₃) : δ 2. 1(m,2H) , 2. 65(s,3H) , 2. 85(m,2H) , 3. 4(m,1H) , 3. 64(d,1H) , 3. 67(d,1H) , 3. 95(两个单峰,9H) , 4. 25(m,1H) , 5. 95(s,1H) , 6. 45(s,1H) , 7. 0(d,1H) , 7. 1(t,1H) , 7. 45(t,1H) , 8. 0(d,1H) .
- [1061] MS :m/e 426. 06 (M+1).
- [1062] 实施例 80 :
- [1063] (+/-)- 顺式 -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -2-(2- 羟基 - 苯基) - 色原烯 -4- 酮 . (化合物 No. 91)
- [1064] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (6g,52. 0mmol),使化合物 (90) (0. 4g 0. 9mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (91)。
- [1065] 产率 :0. 1g(22%) .
- [1066] mp :212-213°C .
- [1067] IR cm⁻¹ :3400,1650.
- [1068] MS :m/e 384. 15 (M-1).
- [1069] 分析 :C,59. 32(58. 87) ;H,5. 35(5. 88) ;N,3. 74(3. 26).
- [1070] 实施例 81 :

[1071] (+)-顺式-3-氯-4-[8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈。(化合物 No. 92)

[1072] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.272g) 存在下,使在干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (10) (0.7g, 2.2mmol) 与 2-氯-4-氰基苯甲酸甲酯 (0.885g, 4.5mmol) 反应,获得标题化合物 (92)。

[1073] 产率:0.31g(31%)。

[1074] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.1(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.85(m, 2H), 3.4(m, 1H), 3.64(d, 1H), 3.67(d, 1H), 3.95(两个单峰, 6H), 4.25(m, 1H), 6.45(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.4(d, 1H), 8.3(d, 1H)。

[1075] MS:m/e 455.12(M+1)。

[1076] 实施例 82:

[1077] (+)-顺式-3-氯-4-[5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-4-氧-4H-色原烯-2-基]-苄腈(化合物 No. 93)

[1078] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (3g, 26.0mmol), 使化合物 (92) (0.3g, 0.6mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (93)。

[1079] 产率:0.12g(46%)。

[1080] mp:237-239°C。

[1081] IR cm^{-1} :3450, 2210, 1650

[1082] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 13.0(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.25(m, 2H), 7.2(s, 1H), 6.2(s, 1H), 4.04(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.1(m, 2H)。

[1083] MS:m/e 426.86(M-1)

[1084] 分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$, C, 60.47(60.60); H, 5.07(4.62); N, 7.36(6.42); Cl, 8.88(8.13)

[1085] 实施例 83:

[1086] (+)-顺式-2-(4-溴-2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 94)

[1087] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.271g, 11.3mmol) 存在下,使在干燥 DMF(15mL) 内的化合物 (10) (0.7g, 2.2mmol) 与 4-溴-2-氯苯甲酸甲酯 (88) (1.13g, 4.5mmol) 反应,获得标题化合物 (94)。

[1088] 产率:0.3g(27%)。

[1089] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.95(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.55(d, 1H), 6.55(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.05(两个单峰, 6H), 3.7(m, 1H), 3.4(t, 1H), 3.25(m, 1H), 2.7(m, 2H), 2.4(s, 3H), 2.1(m, 2H)。

[1090] MS:m/e 509.95(M+1)。

[1091] 实施例 84:

[1092] (+)-顺式-2-(4-溴-2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 95)

[1093] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (3g, 26.0mmol), 使化合物 (94) (0.3g, 0.59mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (95)。

- [1094] 产率 :0.1g (35%) .
- [1095] mp :155-156°C .
- [1096] IR cm^{-1} :3400, 1660.
- [1097] ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 12.7 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H).
- [1098] MS :m/e 482.9 (M+1).
- [1099] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$:C, 50.81 (50.69) ;H, 4.27 (4.25) ;N, (2.98 (2.81) ; 卤素 s(Cl+Br), 23.97 (23.18).
- [1100] 实施例 85 :
- [1101] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 -4-二甲基氨基 -苯基)-8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基)-5,7-二甲氧基 -色原烯 4-酮 (化合物 No. 96)
- [1102] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.31g, 12.9mmol) 存在下,使在干燥 DMF (15mL) 内的化合物 (7) (0.8g, 2.58mmol) 与酯 (82) 反应,获得标题化合物 (96)。
- [1103] 产率 :0.150g (12%) .
- [1104] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.68 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.0 (s, 6H), 2.9 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.2 (m, 2H).
- [1105] MS :m/e 471.08 (M-1).
- [1106] 实施例 86 :
- [1107] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 -4-甲基氨基 -苯基)-5,7-二羟基 -8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基)-色原烯 4-酮 (化合物 No. 97)
- [1108] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (2.5g, 21.6mmol), 使化合物 (96) (0.25g, 0.53mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (97)。
- [1109] 产率 :0.04g, (17%) .
- [1110] MP :208-210°C .
- [1111] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.75 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).
- [1112] MS :m/e 431.42 (M+1).
- [1113] 分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ C, 54.83 (54.49) ;H, 5.58 (6.02) ;N, 5.33 (5.77).
- [1114] 实施例 87 :
- [1115] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 -4-甲氧基 -苯基)-8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基)-5,7-二甲氧基 -色原烯 4-酮 . (化合物 No. 98)
- [1116] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.388g, 16mmol) 存在下,使在干燥 DMF (25mL) 内的化合物 (7) (1.0g, 3.2mmol) 与 2-氯 -4-甲氧基苯甲酸甲酯 (86) (1.29g, 6.4mmol) 反应,获得标题化合物 (98)。
- [1117] 产率 :0.28g (19%) .
- [1118] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.7 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.05 (两个单峰, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.7 (dd, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8 (d, 1H), 2.7 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.1 (m, 2H).

- [1119] MS :m/e 460. 23 (M+1).
- [1120] 实施例 88 :
- [1121] (+/-)-顺式-2-(2-氯-4-羟基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 99)
- [1122] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (4.0g,34.6mmol),使化合物 (98) (0.25g,0.54mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (99)。
- [1123] 产率 :0.1g (44%)。
- [1124] mp :> 300°C
- [1125] IR cm^{-1} :3400,1660.
- [1126] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.7(s,1H),7.4(d,1H),6.9(s,1H),6.8(d,1H),6.35(s,1H),6.25(s,1H),4.1(m,1H),3.8(d,1H),3.6(m,1H),3.4(m,2H),3.2(m,1H),2.7(s,3H),2.2(m,2H).
- [1127] MS :m/e 416. 22 (M-1).
- [1128] 实施例 89 :
- [1129] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 100)
- [1130] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%,0.388g,16mmol) 存在下,使在干燥 DMF (25mL) 内的化合物 (7) (1.0g,3.2mmol) 与化合物 (79) (1.22g,6.4mmol) 反应,获得标题化合物 (100)。
- [1131] 产率 :0.9g (63%)。
- [1132] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.55(m,1H),7.46(m,1H),7.15(m,1H),6.6(s,1H),6.45(s,1H),4.25(m,1H),4.05(两个单峰 6H),3.7(d,1H),3.4(d,1H),3.3(m,1H),2.8(d,1H),2.6(m,1H),2.5(s,3H),2.1(m,2H).
- [1133] MS :m/e 448. 21 (M+1).
- [1134] 实施例 89 :
- [1135] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 100)
- [1136] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%,0.388g,16mmol) 存在下,使在干燥 DMF (25mL) 内的化合物 (7) (1.0g,3.2mmol) 与化合物 (79) (1.22g,6.4mmol) 反应,获得标题化合物 (100)。
- [1137] 产率 :0.9g (63%)。
- [1138] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.55(m,1H),7.46(m,1H),7.15(m,1H),6.6(s,1H),6.45(s,1H),4.25(m,1H),4.05(两个单峰 6H),3.7(d,1H),3.4(d,1H),3.3(m,1H),2.8(d,1H),2.6(m,1H),2.5(s,3H),2.1(m,2H).
- [1139] MS :m/e 448. 21 (M+1).
- [1140] 实施例 90 :
- [1141] (+/-)-顺式-2-(2-氯-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 101)
- [1142] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (8.0g,69.0mmol),使化合物 (100) (0.8g,1.78mmol) 去甲基化,获得标题化合物 (101)。
- [1143] 产率 :0.45g (60%)。

- [1144] mp :253-254°C
- [1145] IR cm^{-1} :3450, 1665.
- [1146] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.7 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H).
- [1147] MS :m/e 420. 31 (M+1).
- [1148] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5$ C, 60.2 (60.08) ;H, 4.53 (4.56) ;N, 3.86 (3.34) ;Cl, 8.17 (8.44).
- [1149] 实施例 91 :
- [1150] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 -5-甲氧基 -苯基) -8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基) -5,7-二甲氧基 -色原烯 -4-酮 (化合物 No. 102)
- [1151] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 0.776g, 16.0mmol) 存在下,使在干燥 DMF(25mL) 内的化合物 (7) (1.0g, 3.2mmol) 与化合物 (81) (1.3g, 6.4mmol) 反应,获得标题化合物 (102)。
- [1152] 产率 :0.8g (54%) .
- [1153] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 7.4 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.05 (两个单峰 6H), 3.85 (s, 3H), 3.6 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (s, 1H), 2.8 (d, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.1 (m, 2H).
- [1154] MS :m/e 460. 36 (M+1).
- [1155] 实施例 92 :
- [1156] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 -5-羟基 -苯基) -5,7-二羟基 -8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基) -色原烯 -4-酮 . (化合物 No. 103)
- [1157] 和
- [1158] (+/-)-顺式 -2-(2-氯 -5-甲氧基 -苯基) -5,7-二羟基 -8-(2-羟甲基 -1-甲基 -吡咯烷 -3-基) -色原烯 -4-酮 . (化合物 No. 104)
- [1159] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (8.0g, 69.0mmol), 使化合物 (102) (0.75g, 1.63mmol) 去甲基化,获得标题化合物 s(103) 和 (104)。
- [1160] 化合物 (103)
- [1161] 产率 :0.05g (7%)
- [1162] mp :220-221°C
- [1163] IR cm^{-1} :3450, 1655.
- [1164] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 12.6 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.1 (m, 1H).
- [1165] MS :m/e 430. 19 (M-1).
- [1166] 分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, C, 56.6 (56.47) ;H, 4.76 (5.60) ;N, 2.45 (2.99).
- [1167] 化合物 (104) :
- [1168] 产率 :0.3g (44%) .
- [1169] mp :266-267°C
- [1170] IR cm^{-1} :3500, 1660.
- [1171] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.7 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.45 (s,

1H), 6.25 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.5 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H).

[1172] MS :m/e 416 (M-1).

[1173] 分析 : $C_{21}H_{20}ClNO_6 \cdot 1/2H_2O$, C, 59.48 (59.09) ;H, 4.88 (4.95) ;N, 3.53 (3.28) ;Cl, 8.0 (8.3).

[1174] 实施例 93 :

[1175] (+/-)-顺式-1-[2-羟基-3-(3-羟基-1-甲基-哌啶-4-基)-4,6-二甲氧基-苯基]-乙酮 (化合物 No. 105)

[1176] 在室温下,在 $BF_3 \cdot Et_2O$ (37.9g, 267mmol) 存在下,使化合物 (2) (15g, 53.4mmol) 与醋酸酐 (27.2g, 269mmol) 反应过夜,将该反应混合物倾倒在碎冰上,使用饱和 Na_2CO_3 溶液使之变为碱性。使用 $CHCl_3$ (200mL \times 3) 萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。在 55-60 $^{\circ}C$ 下,用 5% 含水 NaOH (85mL) 处理所得固体 1h。用冰水 (100mL), 醋酸 (pH 5) 处理它,然后使用含水 Na_2CO_3 使之变为碱性,一直到产物的沉淀完全。过滤提供标题化合物 (105),用水洗涤并干燥。

[1177] 产率 :9g (54.5%) .

[1178] 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 5.98 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.90 (d, 6H), 3.25 (dd, 1H), 3.1 (t, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.1 (t, 1H), 1.95 (t, 1H), 1.58 (m, 2H).

[1179] MS :m/e 310 (M+1).

[1180] 实施例 94 :

[1181] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(3-羟基-1-甲基-哌啶-4-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮. (化合物 No. 106)

[1182] 如实施例 8 所述,在 NaH (50%, 6.99g, 161.6mmol) 存在下,使在干燥 DMF (50mL) 内的化合物 (105) (9g, 29mmol) 与 2-氯苯甲酸甲酯 (16.5g, 96.7mmol) 反应,获得标题化合物 (106)。

[1183] 产率 :7.5g (60%) .

[1184] 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.65 (d, 1H), 7.55-7.4 (m, 3H), 6.4 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.45 (t, 1H), 3.35-3.2 (m, 2H), 2.95 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.6 (d, 2H).

[1185] MS :m/e 429.05 (M-1).

[1186] 实施例 95 :

[1187] (+/-)-顺式-8-(2-叠氮基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮. (化合物 No. 107)

[1188] 在 0-5 $^{\circ}C$ 下,在搅拌下,将 Et_3N (0.705g, 7mmol) 加入到化合物 (106) (1.5g, 3.5mmol) 在干燥 CH_2Cl_2 (25mL) 内的溶液中,接着逐滴添加甲磺酰氯 (0.479g, 4.1mmol)。然后,在冰浴中搅拌反应混合物 30 分钟,倾倒在冰水内,用 $EtOAc$ (2 \times 100mL) 萃取,用盐水,然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩,获得糖浆。将它溶解在用 NaN_3 (0.57g, 8.7mmol) 处理过的 DMF (25mL) 内,并在 60-70 $^{\circ}C$ 下搅拌 2h。将反应混合物倾倒在碎冰上,使用 $CHCl_3$ (100mL \times 3) 萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩,获得标题化合物 (107),通过柱色谱法,使用硅胶和 $EtOAc$: 石油醚 (1 : 1) 作为洗脱剂对其碱性纯化。

[1189] 产率 :0.6g (37%) .

[1190] IR cm^{-1} : 2160, 1640.

[1191] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.6 (d, 1H), 7.36-7.5 (m, 3H), 6.46 (d, 2H), 4.05 (hump, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.45 (two doublets, 1H), 3.3-3.1 (hump, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H).

[1192] MS :m/e 455.09 (M-1).

[1193] 实施例 96

[1194] (+/-)-顺式-8-(2-氨基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 108)

[1195] 将化合物 (107) (0.6g, 1.6mmol) 和 Ph_3P (0.414g, 1.58mmol) 溶解在含水 (0.1mL) 的 THF (10mL) 内。搅拌所得溶液 12h。将其浓缩, 和使用硅胶和在 CHCl_3 内的 5% IPA+1% 液氨作为洗脱剂, 使所得残渣经历闪蒸柱色谱法, 获得标题化合物 (108)。

[1196] 产率: 0.45g (81%)

[1197] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.6-7.45 (m, 4H), 6.45 (s, 2H), 4.0 (d, 6H), 3.95 (m, 1H), 3.08 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.0 (m, 2H).

[1198] MS :m/e 429.03 (M-1).

[1199] 实施例 97:

[1200] (+/-)-顺式-8-(2-氨基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 109)

[1201] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (5.0g, 43.0mmol), 使化合物 (108) (0.45g, 1.0mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (109)。

[1202] 产率: 0.25g (62%)

[1203] mp: 218-219°C

[1204] IR cm^{-1} : 3450, 1660

[1205] ^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$): δ 12.7 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 6.2 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.9 (m, 2H).

[1206] MS :m/e 400.95 (M-1).

[1207] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$, C, 62.52 (62.92); H, 5.28 (5.28); N, 7.24 (6.99); Cl, 8.51 (8.84).

[1208] 实施例 98:

[1209] (+/-)-顺式-{3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-基}-乙腈。(化合物 No. 110)

[1210] 在 0-5°C 下, 在搅拌下, 将 Et_3N (0.352g, 3.5mmol) 加入到在干燥 CH_2Cl_2 (20mL) 内的化合物 (106) (1.0g, 2.3mmol) 的溶液中, 接着逐滴添加甲磺酰氯 (0.319g, 2.8mmol)。然后在 0-5°C 下, 搅拌反应混合物 30 分钟, 用 CHCl_3 (100mL) 稀释, 用水、饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。将残渣溶解在异丙醇 (20mL) 中并用 KCN (0.925g, 14.2mmol) 处理。然后, 在 802 下搅拌反应混合物 1h。添加含水 FeCl_3 , 以破坏过滤的 KCN。用含水 Na_2CO_3 碱化它, 用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取, 用水洗涤, 干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。使用硅胶柱和在 CHCl_3 内的 EtOAc +1% 液体氨作为洗脱剂纯化所得粗产物, 获得标题化合物 (110)。

[1211] 产率: 0.5g (49.5%)

[1212] ^1H NMR(CDC13) : δ 7.6(d, 1H), 7.55-7.35(m, 3H), 6.45(d, 2H), 4.05(d, 6H), 3.9(m, 1H), 3.1(t, 1H), 2.78(m, 1H), 2.4(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.18(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.8(m, 1H).

[1213] MS :m/e 437.9(M-1).

[1214] 实施例 99 :

[1215] (+/-)-顺式-{3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-基}-乙腈。(化合物 No. 111)

[1216] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(4.5g, 39.0mmol),使化合物(110)(0.45g, 1.0mmol)去甲基化,获得标题化合物(111)。

[1217] 产率:0.35g(85%)

[1218] mp:107-108°C

[1219] IR cm^{-1} :3400, 2300, 1650

[1220] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.7(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.6-7.4(m, 3H), 6.5(s, 1H), 6.3(s, 1H), 4.15(d, 1H), 3.55(t, 1H), 3.35(t, 1H), 2.8-2.4(m, 4H), 2.6(s, 3H), 2.0(m, 1H)

[1221] MS :m/e 411(M+1)

[1222] 分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$, C, 64.22(64.00); H, 4.74(5.13); N, 6.54(6.79); Cl, 8.93(8.59).

[1223] 实施例 100 :

[1224] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-咪唑-1-基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 112)

[1225] 如实施例 98 所述,用三乙胺(0.3g, 2.8mmol)处理在 CHCl_3 (20mL) 内的化合物(106), (0.7g, 1.6mmol), 随后用甲磺酰氯(0.28g 2.4mmol)处理。使所得磺酰酯与咪唑(0.44g, 6.5mmol)反应,得到标题化合物(112)。

[1226] 产率:0.35g(46%)

[1227] ^1H NMR(CDC13) : δ 7.54-7.3(m, 5H), 6.77(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.4(d, 2H), 4.0 两个单峰 6H, 3.9(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.1(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.1(m, 1H), 1.9(m, 2H).

[1228] MS :m/e 480.04(M+1).

[1229] 实施例 101 :

[1230] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-咪唑-1-基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 113)

[1231] 如实施例 9 所述,加热化合物(112)(0.3g, 0.625mmol)和吡啶盐酸盐(3.0g, 26.0mmol)的混合物,得到标题化合物(113)。

[1232] 产率:0.15g(53%)

[1233] mp:249-250°C

[1234] IR cm^{-1} :3500, 1670

[1235] ^1H NMR(DMSO d_6) : δ 12.7(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.6-7.4(m, 4H), 6.97(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.45-6.3(d, 2H), 4.25(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.95(m, 2H), 2.5(s, 3H), 2.28(m, 1H), 2.0(m, 1H).

[1236] MS :m/e 451.96

[1237] 分析 : $C_{24}H_{22}ClN_3O_4$, C, 63.97 (63.79) ;H, 5.10 (4.91) ;N, 8.96 (9.30) ;Cl, 7.99 (7.85).

[1238] 实施例 102 :

[1239] (+/-)-顺-2-[2-氯-苯基-8-(2-巯基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)]-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 114).

[1240] 如实施例 98 所述,用三乙胺 (0.3g, 2.8mmol) 处理在 $CHCl_3$ (20mL) 内的化合物 (106) (1.0g, 2.3mmol), 和随后用甲磺酰氯 (0.319g, 2.8mmol) 处理, 使所得磺酰基酯与硫脲 (0.7g, 9.2mmol) 反应, 得到标题化合物 (114)。

[1241] 产率 :0.6g, (58.5%)

[1242] 1H NMR($CDCl_3$) : δ 7.6-7.4(m, 4H), 6.4(d, 2H), 4.6-4.3(m, 4H), 4.0(两个单峰 6H), 3.3(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.8-2.6(m, 3H), 2.3(s, 3H), 2.0(m, 2H).

[1243] MS :m/e 444(M-1).

[1244] 实施例 103 :

[1245] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-巯基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 115).

[1246] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (6.0g, 52.0mmol), 使化合物 (114) (0.6g, 1.3mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (115)。

[1247] 产率 :0.15g (28%)

[1248] mp :205-206°C

[1249] IR cm^{-1} :3400, 1650.

[1250] [1259] 1H NMR($CDCl_3$) : δ 12.7(s, 1H), 7.6(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.35(m, 1H), 6.6(s, 1H), 6.5(s, 1H), 4.2(m, 2H), 3.7(t, 1H), 3.6(t, 1H), 3.4(d, 1H), 3.3(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.9(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.3(m, 2H).

[1251] MS :m/e 418.05(M+1)

[1252] 分析 : $C_{21}H_{20}ClN_2O_4S \cdot \frac{1}{2}H_2O$, C, 59.43 (59.08) ;H, 5.58 (4.95) ;N, 3.7 (3.28).

[1253] 实施例 104 :

[1254] 1-苯基-1-甲基-4-氧-吡啶鎓溴化物 (化合物 No. 116)

[1255] 向在干燥丙酮 (100 mL) 内的 1-甲基-4-吡啶酮 (15g) 中逐滴添加 1-溴甲基苯 (24.9g)。搅拌约 3h。分离标题化合物 (116), 将其过滤, 用干燥丙酮洗涤并干燥。

[1256] 产率 :35g (93%)

[1257] 实施例 105 :

[1258] 1-(4-甲氧基苯基)-4-吡啶酮 (化合物 No. 117)

[1259] 将无水 K_2CO_3 加入到 4-甲氧基苯胺 (1.0g, 8.1mmol) 在乙醇 (10 mL) 内的溶液中, 接着逐滴添加化合物 (116) (2.77g, 9.8mmol) 在水 (3.0mL) 内的溶液中。在 100°C 下加热反应混合物 1h。使之冷却到室温, 将其倾倒在冰水 (100mL) 中, 和用 EtOAc (50mL \times 3) 萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩, 得到标题化合物 (117)。

[1260] 产率 :1.58g (79%)

[1261] 1H NMR($CDCl_3$) : δ 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.8(s, 3H), 3.45(t, 4H), 2.6(t, 4H).

[1262] MS :m/e 205 (M⁺).

[1263] 实施例 106 :

[1264] 1-(4-甲氧基-苯基)-4-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-1,2,3,6-四氢-吡啶(化合物 No. 118)

[1265] 在室温下,将化合物(117)(19.0g,9.2mmol)加入到1,3,5-三甲氧基苯(21.8g,13.0mmol)在冰醋酸(50mL)内的溶液中。将HCl气体鼓泡通过反应混合物1h,缓慢升高温度到90°C。减压除去醋酸并将半固体残渣倾倒在碎冰(300g)上。使用50%NaOH水溶液使所得溶液变为碱性。过滤沉淀的固体,用水洗涤并干燥。缓慢添加该固体到沸腾的甲醇中,搅拌15分钟和过滤,除去痕量三甲氧基苯和浓缩滤液,得到标题化合物(118)。

[1266] 产率:30g(91%)

[1267] ¹H NMR:(DMSO-d₆): δ 6.97(d,2H),6.87(d,2H),6.15(s,2H),5.6(s,1H),3.85(s,3H),3.80(s,9H),3.4(t,2H),2.45(bs,2H).

[1268] MS :m/e 355 (M-1).

[1269] 实施例 107 :

[1270] 1-(4-甲氧基-苯基)-4-(2,4,6-三甲氧基-苯基)-哌啶-3-醇(化合物 No. 119)

[1271] 使用在THF(50mL)内的NaBH₄(2.7g,7.1mmol)和BF₃·Et₂O(12.6g,8.87mmol),使化合物(118)(15g,4.2mmol)进行硼氢化反应。通过添加水破坏过量的二硼烷。添加浓盐酸并在50-55°C下搅拌反应混合物1h。将其冷却到室温。使用50%的NaOH水溶液使所得混合物变为碱性(pH 12-14)。添加30% H₂O₂(9mL)和在50-55°C下搅拌反应混合物1h。如实施例2所述处理反应混合物,获得标题化合物(119)。

[1272] 产率:9.5g(60.2%)

[1273] ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.0(d,2H),6.9(d,2H),6.2(s,2H),4.5(m,1H),3.85(3s,9H),3.8(s,3H),3.65(d,1H),3.2(m,1H),2.7(m,1H),2.6(m,2H),1.6(m,2H).

[1274] MS :m/e 374 (M+1).

[1275] 实施例 108 :

[1276] (+/-)-顺式-4-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-哌啶-3-基乙酸酯(化合物 No. 120)

[1277] 根据实施例6中所述的方法,使用BF₃·Et₂O(0.82mL,0.95g,6.7mmol)和醋酸酐(0.68g,6.7mmol),使化合物(119)(0.5g,1.3mmol)碱性酰化反应,获得标题化合物(120)。

[1278] 产率:0.15g(25%)

[1279] ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.1(d,2H),6.9(d,2H),5.95(s,1H),5.8(m,1H),3.95(两个单峰,6H),3.8(m,2H),3.0-2.8(m,2H),2.7(s,3H),1.75(m,2H),1.9(s,3H).

[1280] MS :m/e 443 (M-1).

[1281] 实施例 109 :

[1282] (+/-)-顺式-1-[2-羟基-3-[3-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基]-4,6-二甲氧基-苯基]-乙酮。(化合物 No. 121)

[1283] 如实施例7所给出的,使用含水NaOH(2.5%,2.0mL),使化合物(120)(0.25g,0.5mmol)进行水解,获得标题化合物(121)。

[1284] 产率:0.2g(88%)

[1285] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.95 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.0 (1H), 4.5 (m, 1H), 3.95 (两个单峰, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.7 (m, 2H).

[1286] MS :m/e 401 (M-1).

[1287] 实施例 110 :

[1288] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 122)

[1289] 如实施例 8 所述,在 NaH(50%, 1.19g, 25mmol) 存在下,使在干燥 DMF (25mL) 内的化合物 (121) (2.0g, 5.0mmol) 与 2-氯苯甲酸甲酯 (2.55g, 15mmol) 反应,获得标题化合物 (122)。

[1290] 产率 :1.8g (69%) .

[1291] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.8 (m, 4H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.0 (s, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.75 (m, 2H).

[1292] MS :m/e 521 (M-1).

[1293] 实施例 111 :

[1294] (+/-)-顺式-Acetic acid 3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-2-基甲酯 (化合物 No. 123)

[1295] 使用甲磺酰氯 (0.448g, 0.3mL, 3.9mmol), Et_3N (0.66g, 0.95mL, 6.5mmol) 和无水乙酸钠 (1.06g, 13mmol), 如实施例 3 所述使化合物 (122) (1.7g, 3.2mmol) 进行环缩小反应,提供标题化合物 (123)。

[1296] 产率 :1.2g (66%) .

[1297] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.75 (s, 3H).

[1298] 实施例 112 :

[1299] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 124)

[1300] 在 50°C 下,使用 2% 甲醇 NaOH (10mL), 水解化合物 (123) (1.1g, 1.94mmol) 1h, 得到标题化合物 (124) 综合加工方法如实施例 4 中所述。

[1301] 产率 :0.7g (69%) .

[1302] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.6 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (s, 6H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.4 (t, 1H), 2.4-2.1 (m, 2H).

[1303] MS :m/e 522.53 (M+1).

[1304] 实施例 113 :

[1305] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-[2-羟甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-吡咯烷-3-基]-色原烯-4-酮 (化合物 No. 125)

[1306] 如实施例 9 所述,吡啶盐酸盐 (10.5g, 9.0mmol), 使化合物 (124) (0.7g, 1.3mmol)

去甲基化, 获得标题化合物 (125)。

[1307] 产率: 0.03g (5%)。

[1308] mp: 212-213°C

[1309] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.6 (m, 1H), 7.45-7.25 (m, 3H), 6.77 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.6-2.3 (m, 2H), 1.65 (d, 1H), 0.8 (m, 1H)。

[1310] MS: m/e 480.17 (M+1)。

[1311] 实施例 114:

[1312] (+/-)-顺式-4-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-哌啶-3-基乙酸酯 (化合物 No. 126)

[1313] 在室温下, 在搅拌下, 向在干燥 CHCl_3 (25mL) 内的化合物 (106) (3.35g, 7.79mmol) 的溶液中添加醋酸酐 (1.76g, 17.43mmol), 接着添加二甲基氨基吡啶 (0.033g 1% w/w) 搅拌混合物 0.5h。将其倾倒在冰水 (50mL) 内, 使用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化和使用 CHCl_3 (100mL \times 3) 萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。使用硅胶柱和在 CHCl_3 内的 0.1% MeOH+1% 液氨作为洗脱剂纯化所得油状物, 获得标题化合物 (126)。

[1314] 产率: 3.33g (89.7%)

[1315] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.68 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.0 (s, 6H), 3.5 (m, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.7 (s, 3H)。

[1316] MS: m/e 472 (M+1), 412 (M-60)。

[1317] 实施例 115:

[1318] (+/-)-顺式-4-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-氰基-哌啶-3-基乙酸酯 (化合物 No. 127)

[1319] 向在 0°C 下在干燥 CHCl_3 (40mL) 内的化合物 (126) (2.9g, 0.615mmol) 的溶液中添加溴化氰 (2.1g, 1.979mmol)。再生下文搅拌反应混合物 8h。将它倾倒在冰水 (100mL) 内并用 CHCl_3 (100mL \times 3) 萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。使用硅胶柱和在 CHCl_3 内的 2% IPA+1% 液氨作为洗脱剂纯化所得残渣, 获得标题化合物 (127)。

[1320] 产率: 2.218g (75%)

[1321] IR cm^{-1} : 3400, 2220, 1740, 1640

[1322] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.52 (m, 4H), 6.45 (two doublets, 2H), 5.68 (m, 1H), 4.02 (s, 7H), 3.6 (m, 3H), 3.1 (t, 1H), 2.9 (t, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.7 (s, 3H)。

[1323] MS: m/e 483.3 (M+1), 423 (M-60)。

[1324] 实施例 116:

[1325] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(3-羟基-哌啶-4-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 128)

[1326] 在 100°C 下搅拌化合物 (127) (2g, 0.414mmol) 与 H_3PO_4 (6N, 50mL) 1.5h。将该溶液冷却到室温并倾倒在冰 (~100g) 上。使用饱和 Na_2CO_3 水溶液使之变为碱性并用 EtOAc (3 \times 150mL) 萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥 (无水 Na_2SO_4) 并浓缩。使用硅胶柱和在 CHCl_3 内的 10% 甲醇+1% 氨作为洗脱剂纯化所得粗产物, 提供标题化合物 (128)。

[1327] 产率:0.87g(50.5%)

[1328] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO } d_6)$: δ 7.5(dd, 1H), 7.25(m, 3H), 6.28(两个单峰, 2H), 4.15(s, 1H), 3.8(两个单峰, 6H), 3.2(m, 3H), 2.9(m, 1H), 2.35(m, 2H), 2.05(m, 1H).

[1329] MS:m/e 416(M+1), 397(M-18), 380(M-36).

[1330] 实施例 117:

[1331] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(3-羟基-1-丙基-哌啶-4-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 129).

[1332] 在室温下,在干燥 DMF(20mL)内搅拌化合物(128)(0.871g, 0.209mmol),正丙基溴(0.335g, 0.272mmol)和无水 K_2CO_3 (1.15g, 0.833mmol)的混合物 2h。用水处理反应混合物并用 EtOAc(2×100mL)萃取。用水洗涤有机萃取液,干燥(无水 Na_2SO_4)并浓缩。使用在 CHCl_3 内的 1% 甲醇+1% 氨的混合物作为洗脱剂,在硅胶柱上纯化所得粗产物,得到标题化合物(129)。

[1333] 产率:0.53g(57.4%)

[1334] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.62(d, 1H), 7.45(m, 3H), 6.42(two doublets 2H), 4.65(m, 1H), 3.98(两个单峰, 6H), 3.35(m, 2H), 3.05(s, 1H), 2.5(s, 3H), 2.1(m, 3H), 1.62(d, 2H), 0.92(t, 3H).

[1335] [1345] MS:m/e 458.4(M+1), 440(M-18), 428(M-29).

[1336] 实施例 118:

[1337] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-丙基-吡咯烷-2-基甲基乙酸酯(化合物 No. 131)

[1338] [1348] 在搅拌下,在 0°C 下,将甲磺酰氯(0.178g.)加入到化合物(129)(0.55g.)和三乙胺(1mL)在 CHCl_3 (10mL)内的混合物中,搅拌反应混合物 1h。将其仔细地倾倒在冷的饱和 Na_2CO_3 水溶液内。分离有机层和使用 CHCl_3 (2×50mL)萃取含水层。用水相比合并的有机萃取液、干燥(无水 Na_2SO_4)并浓缩,获得化合物(+/-)-顺式-4-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-丙基-哌啶-3-基甲磺酸酯(130)。在 80-90°C 下,将其溶解在干燥 IPA 中并添加无水 NaOAc(0.49g),在 80-90°C 下搅拌它 2.5h。使混合物达到室温,并将其倾倒在冰水(100mL)内。使用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化它。使用 EtOAc(2×100mL)萃取。用水洗涤有机萃取液、干燥(无水 Na_2SO_4)并浓缩。使用硅胶柱和在 CHCl_3 内的 1% IPA+1% 氨作为洗脱剂,纯化油状残渣,获得标题化合物(131)。

[1339] 产率:0.2g(33.8%)

[1340] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.5(m, 4H), 6.45(s, 2H), 4.02(两个单峰, 8H), 3.1(m, 2H), 2.25(m, 4H), 1.65(m, 7H), 0.9(t, 3H).

[1341] MS:m/e 500.4(M+1), 440.0(M-60).

[1342] 实施例 119:

[1343] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-丙基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮。(化合物 No. 132)

[1344] 根据实施例 4 的方法,使用 1% 的甲醇 NaOH 溶液,使化合物(131)(0.2g, 0.04mmol)进行水解,得到标题化合物(132)。

[1345] 产率:0.17g(92.8%)

[1346] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.7 (dd, 1H), 7.48 (m, 3H), 6.48 (两个单峰, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (两个单峰, 6H), 3.66 (dd, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (bs, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 1.6 (m, 2H), 0.9 (t, 3H).

[1347] MS :m/e 458.4 (M+1), 426.4 (M-32).

[1348] 实施例 120 :

[1349] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-丙基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮。(化合物 No. 133)

[1350] 遵照实施例 9 的方法, 使用吡啶盐酸盐 (2.0g), 使化合物 (132) (0.155g, 0.033mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (133)。

[1351] 产率 :0.046g (31.6%)

[1352] [1362] mp :94-96°C

[1353] IR cm^{-1} :3000, 1650

[1354] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.61 (dd, 1H), 7.45 (m, 3H), 6.45 (s, 3H), 6.3 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.9 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

[1355] [1365] MS :m/e 430.5 (M+1), 412.4 (M-18).

[1356] 实施例 121 :

[1357] (+)-顺式-2-(2-氯-3-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮 (化合物 No. 134)

[1358] 如实施例 8 详述, 在 50% NaH (0.696g, 14.5mmol) 存在下, 使在干燥 DMF (10mL) 内的化合物 (6) (0.9g, 2.9mmol) 与 2-氯-3-氟苯甲酸甲酯 (0.656g, 3.48mmol) 反应, 获得标题化合物 (134)。

[1359] 产率 :29% .

[1360] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.58 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (bt, 1H), 2.75 (bd, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (m, 2H).

[1361] MS :m/e 448 (M+1), 416 (M-32).

[1362] 实施例 122 :

[1363] (+)-顺式-2-(2-氯-3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮 (化合物 No. 135)

[1364] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (3.1g, 26.84mmol), 使化合物 (134) (0.31g, 0.74mmol) 进行去甲基化反应, 获得标题化合物 (135)。

[1365] 产率 :41.8%

[1366] mp :221-223°C

[1367] IR cm^{-1} :3400, 1650, 1200

[1368] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 12.3 (s, 1H, 可交换), 7.18 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.7 (m, 1H).

[1369] MS :m/e 420 (M+1), 387 (M-32).

[1370] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_5$, C, 58.77 (58.87) ;H, 4.61 (4.67) ;N, 3.27 (3.27) , Cl,

7.86(7.8).

[1371] 实施例 123:

[1372] (+)-顺式-2-(2-溴-3-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 136)

[1373] 如实施例 8 的详述,在 50% NaH(0.854g, 17.79mmol) 存在下,使在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (6) (1.1g, 3.6mmol) 与 2-溴-3-氟苯甲酸甲酯 (2g, 8.58mmol) 反应,获得标题化合物 (136)。

[1374] 产率:28.5%.

[1375] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.75(m, 1H), 7.4(m, 2H), 6.46(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.7(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.02(m, 2H).

[1376] MS:m/e 491.8(M+1), 462(M-32).

[1377] 实施例 124:

[1378] (+)-顺式-2-(2-溴-3-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 137)

[1379] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (4.5g, 38.96mmol), 使化合物 (136) (0.45g, 0.914mmol) 进行去甲基化反应,获得标题化合物 (137)。

[1380] 产率:49.5%.

[1381] mp:237-239°C

[1382] IR cm^{-1} :3400, 1650

[1383] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{TFA})$: δ 12.5(s, 1H, 可交换), 7.6(m, 1H), 7.4(m, 2H), 6.85(s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.06(m, 5H), 3.5(m, 1H), 3.1(s, 3H), 2.5(m, 1H), 2.4(m, 1H). MS:m/e 465(M+1), 433(M-31).

[1384] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrFN}_5$, C, 53.47(53.29); H, 3.53(4.2); N, 2.51(2.95), Br, 16.45(16.88)

[1385] 实施例 125:

[1386] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 138)

[1387] 如实施例 8 中详述,在 50% NaH(3.88g, 80.8mmol) 存在下,使在干燥 DMF(60mL) 内的化合物 (6) (6g, 19.42mmol) 与 2-溴-5-氟苯甲酸甲酯 (6.7g, 28.75mmol) 反应,获得标题化合物 (138)。

[1388] 产率:47.1%.

[1389] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.68(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.1(m, 1H), 6.48(s, 1H), 6.4(s, 1H), 4.15(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.35(d, 1H), 3.1(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.3(s, 3H), 2.0(m, 2H).

[1390] MS:m/e 493(M+1), 461(M-32)

[1391] 实施例 126:

[1392] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 139)

[1393] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (39g,337.6mmol),使化合物 (138) (3.9g,7.92mmol) 进行去甲基化反应,获得标题化合物 (139)。

[1394] 产率:48.9%

[1395] mp:145-147°C

[1396] IR cm^{-1} :3450,1740,640

[1397] ^1H NMR(CDCl_3 +TFA): δ 12.4(s,1H,可交换),7.55(m,1H),7.28(m,1H),7.0(m,1H),6.31(s,1H),6.28(s,1H),3.98(m,1H),3.68(m,2H),3.5(m,2H),3.15(m,1H),2.8(s,3H),2.3(m,1H),2.08(m,1H).

[1398] MS:m/e 465(M+1).

[1399] 分析:甲磺酸盐 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrFSO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$,C,46.08(45.68);H,4.61(4.35);N,2.63(2.42),Br,14.73(13.81);S,4.99(5.54).

[1400] 实施例 127:

[1401] (+)-顺式-2-(2-氯-5-碘-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 140)

[1402] 如实施例 8 中详述,在 50% NaH(0.466g,9.7mmol) 存在下,使在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (6) (0.6g,1.94mmol) 与 2-氯-5-碘苯甲酸甲酯 (1.26g,4.24mmol) 反应,获得标题化合物 (140)。

[1403] 产率:27.8%.

[1404] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.08(d,1H),7.75(m,2H),6.58(s,1H),6.42(s,1H),4.2(m,1H),4.02(s,3H),3.98(s,3H),3.7(m,1H),3.38(m,1H),3.2(m,1H),2.7(m,1H),2.55(m,1H),2.32(s,3H),2.05(m,1H).

[1405] MS:m/e 556(M+1),524(M-32)

[1406] 实施例 128:

[1407] (+)-顺式-2-(2-氯-5-碘-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 141)

[1408] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐 (1g,8.65mmol),使化合物 (140) (0.1g,0.18mmol) 进行去甲基化反应,获得标题化合物 (141)。

[1409] 产率:52.6%

[1410] IR cm^{-1} :3450,1720,640

[1411] ^1H NMR(CDCl_3): δ 12.4(s,1H,可交换),7.9(s,1H),7.8(d,1H),7.1(d,1H),6.2(s,1H),6.1(s,1H),3.98(m,1H),3.8(m,2H),3.1(m,2H),2.7(m,1H),2.5(s,3H),2.2(m,1H),1.9(m,1H).

[1412] MS:m/e 528(M+1).

[1413] 实施例 129:

[1414] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氯-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 142)

[1415] 如实施例 8 中详述,在 50% NaH(0.768g,16mmol) 存在下,使在干燥 DMF(10mL) 内的化合物 (6) (1g,3.23mmol) 与 2-溴-5-氯苯甲酸甲酯 (1.59g,6.25mmol) 反应,获得标题化合物 (142)。

[1416] 产率:8%

[1417] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.7 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (m, 2H).

[1418] MS:m/e 510 (M+1), 478 (M-32).

[1419] 实施例 130:

[1420] (+)-顺式-2-(2-溴-5-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 143)

[1421] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(1.1g, 9.9mmol),使化合物(142)(0.11g, 0.216mmol)进行去甲基化反应,获得标题化合物(143)。

[1422] 产率:48%

[1423] mp:233-235°C

[1424] IR cm^{-1} :3400, 1640

[1425] [1436] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, \text{DMSO})$: δ 12.4 (s, 1H, 可交换), 7.48 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.7 (m, 1H).

[1426] MS:m/e 481 (M+1), 449 (M-31).

[1427] 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_5$, C, 51.27 (51.53); H, 4.26 (4.11); N, 3.07 (2.86).

[1428] 实施例 131:

[1429] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-氨基甲醛(carbaldehyde)(化合物 No. 144)

[1430] 在-50°C下,将在二氯甲烷(20ml)内的二甲亚砜(1.8ml, 25.3mmol)逐滴加入到草酰氯(840 μ l, 9.84mmol)在干燥二氯甲烷(120ml)内的搅拌溶液中。搅拌反应混合物约半小时。将在二氯甲烷(20ml)内化合物(8)(2.0g, 4.65mmol)逐滴加入到反应混合物中。进一步搅拌所得混合物 1.5h。然后在-50°C下,逐滴添加三乙胺。然后温热反应混合物到室温并用 NaHCO_3 溶液(10ml)碱化。用二氯甲烷萃取反应混合物,用水、盐水洗涤有机层并干燥(无水 Na_2SO_4),得到标题化合物(144)。

[1431] 产率:0.950g (47.7%)

[1432] [1443] $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.4-7.6 (m, 4H), 6.5 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.05 (m, 2H)

[1433] [1444] MS:m/e (M+1) 428, (M-30) 398.

[1434] 实施例 132:

[1435] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-1-氧基-吡咯烷-2-羧酸(化合物 No. 145)

[1436] 将在四氢呋喃(20ml)内的55%间氯过苯甲酸(2.193g, 0.7mmol)逐滴加入到化合物(144)(1g, 2.33mmol)在THF(50ml)内的预冷却(0°C)的溶液中。在2稀释内使反应混合物变为室温并浓缩,获得固体。将饱和 NaHCO_3 溶液加入到该固体中,搅拌5分钟,过滤,用水洗涤并真空干燥,提供标题化合物(145)。

[1437] 产率:0.7g (65.3%)

[1438] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO})$: δ 7.32(dd, 1H), 7.05-7.17(m, 3H), 6.15(s, 1H), 6.05(s, 1H), 4.2(m, 1H), 3.9(d, 1H), 3.65(s, 3H), 3.6(s, 3H), 3.3(m, 2H), 3.05(brs, 3H), 2.2(m, 2H).

[1439] 实施例 133 :

[1440] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二甲氧基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-羧酸(化合物 No. 146)

[1441] 将 10% Pd/C(30mg) 加入到化合物(145)(400mg, 0.869mmol) 在 50ml 甲醇内的溶液中。在 10psi 下氢化反应混合物 2h。然后过滤反应物质(硅藻土) 并使用 HP-20 柱和比例为 75 : 25 的水与甲醇作为洗脱剂纯化, 获得标题化合物(146)。

[1442] 产率 : 0.230g (59.6%)

[1443] mp : 165-167°C

[1444] [1455] $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 7.75(dd, 1H), 7.4-7.6(m, 3H), 6.25(s, 1H), 6.5(s, 1H), 4.12(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.9(s, 3H), 3.52(m, 2H), 3.15(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.1(m, 1H)

[1445] [1456] MS : m/e 444(M+1), 410(M-35)

[1446] 实施例 134 :

[1447] (+/-)-顺式-3-[2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-4-氧-4H-色原烯-8-基]-1-甲基-吡咯烷-2-羧酸(化合物 No. 147)

[1448] 在 180°C 下, 用吡啶盐酸盐(2.5g) 处理化合物(146)(0.25g, 0.563mmol)。在 180°C 下进一步加热反应混合物 2h。在完成反应之后添加水, 和在 HP-20 上使用水、接着比例为 70 : 30 的甲醇和水作为洗脱剂纯化反应混合物, 获得标题化合物(147)。

[1449] 产率 : 0.102g (43.6%)

[1450] mp : 295-297°C

[1451] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}+\text{TFA})$: δ 7.52(dd, 1H), 7.0-7.4(m, 3H), 6.05(s, 1H), 6.1(s, 1H), 4.1(m, 1H), 3.9(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.05(m, 2H) MS : m/e 416(M+1), 382(M-35).

[1452] 分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}$, 59.22(59.37) ; H, 4.20(4.50) ; N, 2.85(3.29) ; Cl, 8.14(8.34)

[1453] 实施例 135 :

[1454] (+/-)-顺式-2-(2-氯-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-1-氧基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 148)

[1455] 将在二氯甲烷内的化合物(147)(0.1g, 0.249mmol) 加入到间-氯过苯甲酸(0.078g, 0.250mmol) 中。添加甲醇(30ml) 使反应混合物溶解, 和搅拌 30 分钟。浓缩, 获得固体混合物, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化并进一步搅拌 5 分钟。然后过滤混合物, 用水洗涤并真空干燥, 获得标题化合物(148)。

[1456] 产率 : 0.035g (33.4%)

[1457] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{TFA}+\text{DMSO})$: δ 7.4-7.55(m, 4H), 6.4(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.2(m, 2H), 3.96(m, 2H, 1H), 3.65(s, 3H), 3.58(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.52(m, 1H).

[1458] MS : m/e (M+1) 416

[1459] 实施例 136 :

[1460] 2-溴-4-硝基-苯胺(化合物 No. 149)

[1461] 在 25-30°C 的温度下,在搅拌下,将 N- 溴琥珀酰亚胺 (26gm, 146mmol) 分批加入到 4- 硝基苯胺 (20gm, 145mmol) 在 75ml 干燥 DMF 内的搅拌溶液中。搅拌反应混合物 30 分钟。在剧烈搅拌下,将它缓慢倾倒在碎冰上、过滤并干燥,提供标题化合物 (149)。

[1462] 产率 :30gm (95%)

[1463] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.4(s, 1H), 8.1(d, 1H), 6.75(d, 1H), 4.85(bs, 2H)。

[1464] MS :m/e 218 (M+1)。

[1465] 实施例 137 :

[1466] 2- 溴 -4- 硝基 - 苯腈 (化合物 No. 150)

[1467] 化合物 (149) (20g, 92.2mmol) 溶解在 10% 含水 H_2SO_4 (100mL) 中并将该溶液 ;冷却到 0°C。逐滴添加 NaNO_2 (7.64g, 110mmol) 在水 (20mL) 中的溶液,同时维持温度介于 0-5°C。搅拌混合物 10 分钟,使用饱和 NaHCO_3 水溶液中和过量硝酸,然后将所得混合物添加到 CuCN (9.46g, 105mmol) 和 NaCN (5.20g, 106mmol) 在水 (200mL) 中的预冷却 (0-5°C) 的悬浮液内。搅拌 10 分钟,然后使之达到室温。合并 0.5h,和最后杂蒸汽浴上加热 0.5h。然后将过量饱和 FeCl_3 溶液加入到反应混合物中。使用 EtOAc (200mL×3) 萃取。用水洗涤氧基萃取液,干燥 (无水 Na_2SO_4)、浓缩并使用硅胶柱和 CHCl_3 : 石油醚 (60-80°C) 作为洗脱剂纯化,获得标题化合物 (150)。

[1468] 产率 :3.6gm (17%)

[1469] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.58(s, 1H), 8.3(d, 1H), 7.9(d, 1H)。

[1470] MS :m/e 228 (M+1)。

[1471] IR cm^{-1} :3100, 2233, 1600, 1350。

[1472] 实施例 138 :

[1473] 2- 溴 -4- 硝基 - 苯甲酸 (化合物 No. 151)

[1474] 在 80°C 下,使用在 2.7ml 水内的 H_2SO_4 (2.2ml),水解 2- 溴 -4- 硝基 - 苯腈 (0.5gm, 2.34mmol)。在反应完全之后,将溶液倾倒在碎冰上,用碳酸钠碱化并用乙酸乙酯萃取。分离含水层,用 1 : 1 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。然后浓缩合并的有机层,获得化合物 (151)。

[1475] 产率 :300mg (55.0%)

[1476] mp :164-166°C

[1477] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$: δ 8.4(s, 1H), 8.1(d, 1H), 7.85(d, 1H), 5.95(s, 1H)。

[1478] MS :m/e 248 (M+1)。

[1479] IR cm^{-1} :3100, 1700, 1534, 1350。

[1480] 实施例 139 :

[1481] (+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 硝基 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基吡咯烷 -3- 基) -5, 7- 二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮 (化合物 No. 153)

[1482] 如实施例 52 所述,使用 POCl_3 (7gm, 45.8mmol), 使在干燥吡啶 (25mL) 内的 2- 溴 -4- 硝基苯甲酸 (3.70gm, 15mmol) 与化合物 (6) (2.12g, 6mmol) 反应,获得 (+)- 顺式 -2- 溴 -4- 硝基 - 苯甲酸 2-(2- 乙酰氧基甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -6- 乙酰基 -3, 5- 二甲氧基 - 苯基酯 (化合物 no. 152) (3.4gm, 5.9mmol), 一种粘稠油状物,如实施例 26 所述,使用 NaH (50%, 2.8g, 50mmol), 在干燥二噁烷 (100mL) 中,将其就地转化成标题化合物 (153)。

- [1483] 产率:11%
- [1484] IR cm^{-1} :3400,1660,1525,1350
- [1485] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.6(s,1H),8.32(d,1H),7.95(d,1H),6.6(s,1H),6.44(s,1H),4.2(m,1H),4.02(s,3H),3.98(s,3H),3.65(dd,1H),3.2(m,1H),2.75(d,1H),2.6(d,1H),2.45(s,3H),2.1(m,2H).
- [1486] MS:m/e 521(M+1),489(M-32).
- [1487] 实施例 140:
- [1488] (+)-顺式-2-(2-溴-4-硝基-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 154)
- [1489] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(3g,26mmol),使化合物(153)(0.3g,0.6mmol)去甲基化,获得标题化合物(154)。
- [1490] 产率:54%
- [1491] mp:186 $^{\circ}\text{C}$
- [1492] IR cm^{-1} :3400,1650,1525,.1350
- [1493] ^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$): δ 12.2(s,1H,可交换),8.5(s,1H),8.25(d,1H),7.75(d,1H),6.35(s,1H),6.15(s,1H),3.95(m,1H),3.65(m,1H),3.25(m,2H),3.1(m,2H),2.6(s,3H),2.25(m,1H),2.02(m,1H).
- [1494] MS:m/e 493(M+1),
- [1495] 实施例 141:
- [1496] (+)-顺式-2-(4-氨基-2-溴-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 155)
- [1497] 如实施例 62 所述,在水(1.2mL)和冰醋酸(1.2mL)中,用铁粉(300mg)处理化合物(153)(300mg,0.6mmol),获得标题化合物(155)。
- [1498] 产率:88%
- [1499] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.45(d,1H),6.95(s,1H),6.7(d,1H),6.48(s,1H),6.24(s,1H),4.15(m,1H),4.05(s,3H),3.95(s,3H),3.6(dd,1H),3.5(m,1H),3.15(m,1H),2.64(m,1H),2.58(m,1H),2.35(s,3H),2.01(m,2H).
- [1500] [1513] MS:m/e 491(M+1),459(M-32).
- [1501] 实施例 142:
- [1502] (+)-顺式-2-(4-氨基-2-溴-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 156)
- [1503] 如实施例 9 所述,使用吡啶盐酸盐(1.5g,13mmol),使化合物(155)(150mg,0.3mmol)去甲基化,获得标题化合物(156)。
- [1504] 产率:70mg(50%)
- [1505] [1518] mp:208 $^{\circ}\text{C}$
- [1506] IR cm^{-1} :3400,1650,1575,.1380
- [1507] ^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$): δ 12.28(s,1H,可交换),6.85(d,1H),6.5(s,1H),6.2(d,1H),5.8(s,1H),5.65(s,1H),3.54(m,1H),3.2(d,2H),2.64(m,3H),2.15(s,3H),1.8(m,1H),1.4(m,1H).

[1508] [1521] MS :m/e 462 (M+1),

[1509] 实施例 143 :

[1510] 2- 溴 -4- 甲氧基 - 苯甲酸 (化合物 No. 157)

[1511] 在 80°C 下, 使 2- 溴 -4- 硝基苯甲酸 (3gm, 12.2mmol) 与甲醇钠 (6gm, 111mmol) 在干燥 DMSO (250ml) 内反应。在反应完成之后, 将混合物倾倒在碎冰上, 用 1 : 1HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。然后浓缩有机层, 获得标题化合物 (157)。

[1512] 产率 :81%

[1513] [1526] ¹HNMR (DMSO) : δ 13.2 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 3.85 (s, 3H).

[1514] [1527] MS :m/e 232 (M+1).

[1515] 实施例 144 :

[1516] (+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 甲氧基 - 苯基) -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -5,7- 二甲氧基 - 色原烯 -4- 酮 (化合物 No. 159)

[1517] 如实施例 52 所述, 使用 POCl₃ (7gm, 45.8mmol), 使化合物 (157) (2.8gm, 12.1mmol) 与化合物 (6) (2.2gm, 6.3mmol) 在干燥吡啶 (25mL) 内反应, 获得 (+)- 顺式 -2- 溴 -4- 甲氧基苯甲酸 2-(2- 乙酰氧基甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -6- 乙酰基 -3,5- 二甲氧基 - 苯基酯 (化合物 no. 158) (3.2gm, 5.7mmol) 一种粘稠油状物, 如实施例 26 所述, 使用 NaH (50%, 2.8gm, 50mmol), 在干燥 1,4- 二噁烷 (100mL) 内将其就地转化成标题化合物 (159)。

[1518] 产率 :19%

[1519] ¹HNMR (CDCl₃) : δ 7.6 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (m, 2H)

[1520] MS :m/e 504 (M+1), 473 (M-32).

[1521] [1534] 实施例 145 :

[1522] (+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 甲氧基 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -色原烯 -4- 酮 (化合物 No. 160)

[1523] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (1.6g, 13.9mmol), 使化合物 (159) (155mg, 0.3mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (160)。

[1524] 产率 :70mg (49%)

[1525] ¹HNMR (CDCl₃+DMSO) : δ 12.6 (s, 1H exchange), 7.4 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.98 (m, 1H).

[1526] 实施例 146 :

[1527] (+)- 顺式 -2-(2- 溴 -4- 羟基 - 苯基) -5,7- 二羟基 -8-(2- 羟甲基 -1- 甲基 - 吡咯烷 -3- 基) -色原烯 -4- 酮 (化合物 No. 161)

[1528] 如实施例 9 所述, 使用吡啶盐酸盐 (1.5gm, 13mmol), 使化合物 (160) (150mg, 0.25mmol) 去甲基化, 获得标题化合物 (161)。

[1529] 产率 :42%

[1530] ¹HNMR (CDCl₃+DMSO) : δ 12.85 (s, 1H exchange), 7.4 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.85 (d,

1H), 6.32 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H).

[1531] MS :m/e 462 (M+1).

[1532] 实施例 147 :

[1533] (+)-顺式-8-(2-乙酰氧基甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5-羟基-2-(4-硝基-苯基)-4-氧-4H-色原烯-7-基乙酸酯(化合物 No. 162)

[1534] 向化合物(70)(50mg, 0.12mmol)在二氯甲烷(10mL)内的溶液中添加醋酸酐(30mg, 0.3mmol)和二甲基氨基吡啶(3mg)。在室温下,搅拌混合物45分钟。然后在0.5gm氧化硅上吸附反应混合物、浓缩并使用硅胶色谱法,使用2%在氯仿内的MeOH+1%液氨作为洗脱剂纯化,获得标题化合物(162)。

[1535] 产率:20mg(33%)

[1536] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 12.5 (s, 1H 交换), 8.4 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (s, 3H),

[1537] 2.45 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

[1538] MS :m/e 494.93 (M-1), 454.5 (M-42)

[1539] 实施例 148 :

[1540] (+)-顺式-2-(2,4-二氯-5-氟-苯基)-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-5,7-二甲氧基-色原烯-4-酮(化合物 No. 163)

[1541] 在0°C下,使在干燥DMF(10mL)内的化合物(6)(0.8g, 2.58mmol)与NaH(0.62g, 12.5mmol)反应10分钟。然后如实施例8中详述,使之与2,4-二氯-5-氟-苯甲酰氯(0.887g, 3.9mmol)反应,获得标题化合物(163)。

[1542] 产率:0.54gm(40%)

[1543] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.75 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.0 (d, 6H), 3.7 (m, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), MS : m/e 481.91 (M+1)

[1544] 实施例 149 :

[1545] (+)-顺式-2-(2,4-二氯-5-氟-苯基)-5,7-二羟基-8-(2-羟甲基-1-甲基-吡咯烷-3-基)-色原烯-4-酮(化合物 No. 164)

[1546] 如实施例9所述,使用吡啶盐酸盐(5.5g, 47.6mmol),使化合物(163)(0.53g, 1.1mmol)进行去甲基化反应,获得标题化合物(164)。

[1547] 产率:0.29(55%)

[1548] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO})$: δ 7.4 (m, 2H), 6.3 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (q, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.25 (m, 1H).

[1549] MS :m/e 454 (M+1)

[1550] 可通过本领域公知的许多药理学测定法,如以下所述的,例如在 Losiewicz, M. D., et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 201, 589 中的方法,确定本发明化合物抑制细胞周期蛋白依赖型激酶活性的效果。激酶、细胞周期蛋白和在体外激酶测定中使用的基底可以是与哺乳动物细胞分离的蛋白质。可采用本发明化合物及其盐进行以下所述的例举的药物分析。

[1551] CDK4/ 细胞周期蛋白 D1 激酶分析和 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 激酶分析

[1552] 该分析测量在 96 孔过滤板分析法中,一旦通过 (γ ^{32}P)-磷酸盐从 γ ^{32}P -ATP 中转移,分别激活细胞周期蛋白 D1 或细胞周期蛋白 E 时,通过 CDK4 或 CDK2,眼癌蛋白质 (Rb) 的磷酸化作用。

[1553] 材料:

[1554] 通过在昆虫细胞内的杆状病毒群表达系统,使 CDK4 或 CDK2 分别与细胞周期蛋白 D1 或细胞周期蛋白 E 共表达。为此, 1×10^7 个 Sf9 细胞与含有人类 CDK-4 或 2 和细胞周期蛋白 D1 或 E 基因的杆状病毒群同时感染,和 72 小时之后,在 500 μ l 溶解缓冲液 (50mM HEPES (pH 7.5), 10mM MgCl_2 , 1mM DTT, 5 μ g/ml 抑肽酶, 5 μ g/ml 亮肽素, 0.1mM NaF, 0.2mM 苯基甲基磺酰氯 (PMSF), 和原钒酸钠) 中溶解细胞。在 GST- 琼脂糖凝胶柱上纯化离心的溶解产物。通过 SDS-PAGE, 接着蛋白质印迹, 使用对 CDK4 或 CDK2 特异的抗体 (Santacruz Biotec, USA), 检测蛋白质的纯度。

[1555] 在细菌 E. coli 中表达 GST- 眼癌 (Rb) (aa 776-928) 的融合蛋白质并通过 GSH- 琼脂糖凝胶亲和和色谱法纯化。键合到这些珠上的 GST-Rb 在分析中起到基底的作用。

[1556] 读出数值

[1557] 使用 Top Count 闪烁 96 孔计数器 (Packard, USA), 通过在 96 孔过滤板内闪烁检测 (^{32}P)-GST-Rb 来量化。

[1558] 方法:

[1559] 使用 Millipore Multiscreen 过滤板, 在 96 孔格式内进行 CDK 4 或 CDK2 酶分析。在单个过滤板 (Unifilter plates, Packard, USA) 内发生所有分析步骤。用激酶缓冲液 (100 μ l/ 孔) 预润湿滤孔, 然后通过施加真空除去溶液, 其中过滤板在真空歧管和真空上。在激酶缓冲液内键合到 GSH- 琼脂糖凝胶珠上的 50 μ l GST-Rb (0.5 μ g GST-Rb/50 μ l) 被加入到各孔内和施加真空除去缓冲液。向各孔中添加进一步的 25 μ l 在激酶缓冲液内稀释的含 ATP (冷 + 热) 和磷酸酶抑制剂的反应混合物, 接着添加测试化合物 (在激酶缓冲液内 4X 最终浓度) 或在额外的 25 μ l 体积内添加激酶缓冲液 (对照)。最后, 将 50 μ l (100ng) 在激酶缓冲液内的人类 CDK-4/D1 或 CDK-2/E 酶加入到各孔内, 以引发反应。在 30 $^{\circ}\text{C}$ 下保温反应 30 分钟。在反应完成之后, 施加真空并用洗涤缓冲液 (TNEN 缓冲液) 洗涤板 3 次。空气干燥过滤板并放置在 Multiscreen 适配器板内。向各孔内添加 30 μ l Packard Microscint-0 鸡尾酒并用 Top-Seal A 膜覆盖。在 Packard Top Count Scintillation Counter 内对板计数 10 分钟。在所有实验内 Flavopiridol 用作标准抑制剂。

[1560] 对于实施例中所说的代表性化合物, 计算其中抑制 CDK4- 细胞周期蛋白 D1 和 CDK2- 细胞周期蛋白 E 50% 的磷酸激酶活性 (IC_{50}) 时的化合物浓度。结果见表 1。

[1561] 表 1:

[1562]

编号	化合物编号	IC ₅₀ (μ M)		IC ₅₀ 之比
		CDK4-细胞周期蛋白 D1	CDK2-细胞周期蛋白 E	CDK2/E:CDK4/D1
1	31	0.28	8.75	31.2
2	54	0.08	6.00	75.0
3	Flavopiridol	0.04	0.18	4.5

[1563] 结果表明本发明的化合物对 CDK4/ 细胞周期蛋白 D1 和 CDK2/ 细胞周期蛋白 E 具有显著的抑制效果,且对 CDK4-D1 具有较大的选择性。

[1564] 体外细胞增殖和细胞毒性分析:

[1565] 使用从 NCCS 处获得的 10 种人体癌细胞系 (HL-60 早幼粒细胞白血病, PC-3 前列腺, H-460 肺, MDA-MB-231 乳腺, MCF-7 乳腺, HeLa 子宫颈, Colo-205 结肠, H9 淋巴瘤 (T 细胞), U-937 组织细胞淋巴瘤 (单核细胞) 和 CaCO-2 结肠) 的指数生长培养物。使用标准方法,即,分别使用 ³H- 胸苷吸收 (³H-Thymidine uptake assay) 和 MTS 分析,进行体外细胞增殖 (NCI, USA protocol) 和细胞毒性分析 (至于 ³H- 腺苷吸收,参考:细胞生物学,实验室手册,1998, Vol 1 Ed Julio E. Celis,和至于 MTS 分析,参考:普洛麦格方法 (Promega Protocol), USA, 2000)。在 ³H- 胸苷吸收分析中,使用 Packard Filtermate Universal harvester, 在 GF/B 单滤板 (Packard, USA) 上 72 小时之后收获细胞,和在 Packard TopCount96 孔液体闪烁计数器上对板计数。对于实施例中所选的代表性化合物,计算其中抑制 50% 的增殖活性 (IC₅₀) 时的化合物浓度。结果见下表 2。

[1566] 表 2

[1567]

编号	化合物编号	IC ₅₀ (μ M)					
		HeLa 子宫颈	MCF-7 乳腺	PC-3 前列腺	MDAMB-231 乳腺	H460 肺	U-937 组织细胞淋巴瘤 (单核细胞)
1	12	0.1-0.5	0.5-1	0.5-1	0.5-1	5.0-10	0.1-1
		++	NT	++	NT	NT	+
2	17	0.1-1	0.5-1	1.0-10	0.1	>10	0.1-1
		+	+	NT	NT	NT	+
3	Flavopiridol	0.1-0.5	0.5	0.05-0.1	0.1	0.05	0.1
		+++	+	++	++	+	++

[1568] NA: 没有活性 $\leq 10 \mu$ M

- [1569] NT :没有毒性 \leq 30%
- [1570] + :30-50%有毒
- [1571] ++ :50-70%有毒
- [1572] +++ :高于 70%有毒。

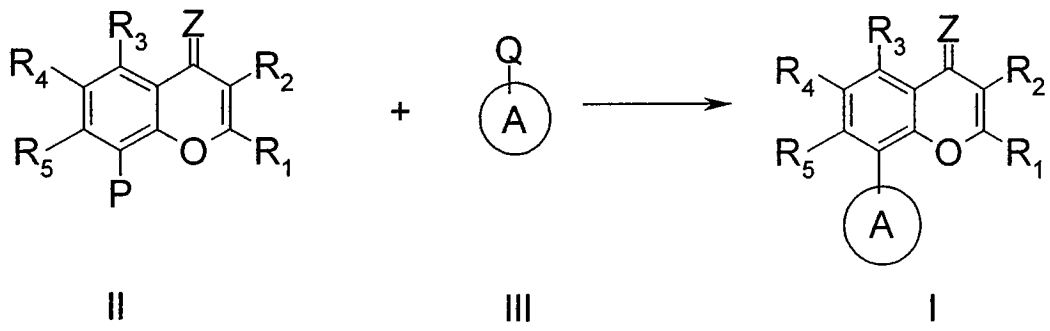


图 1

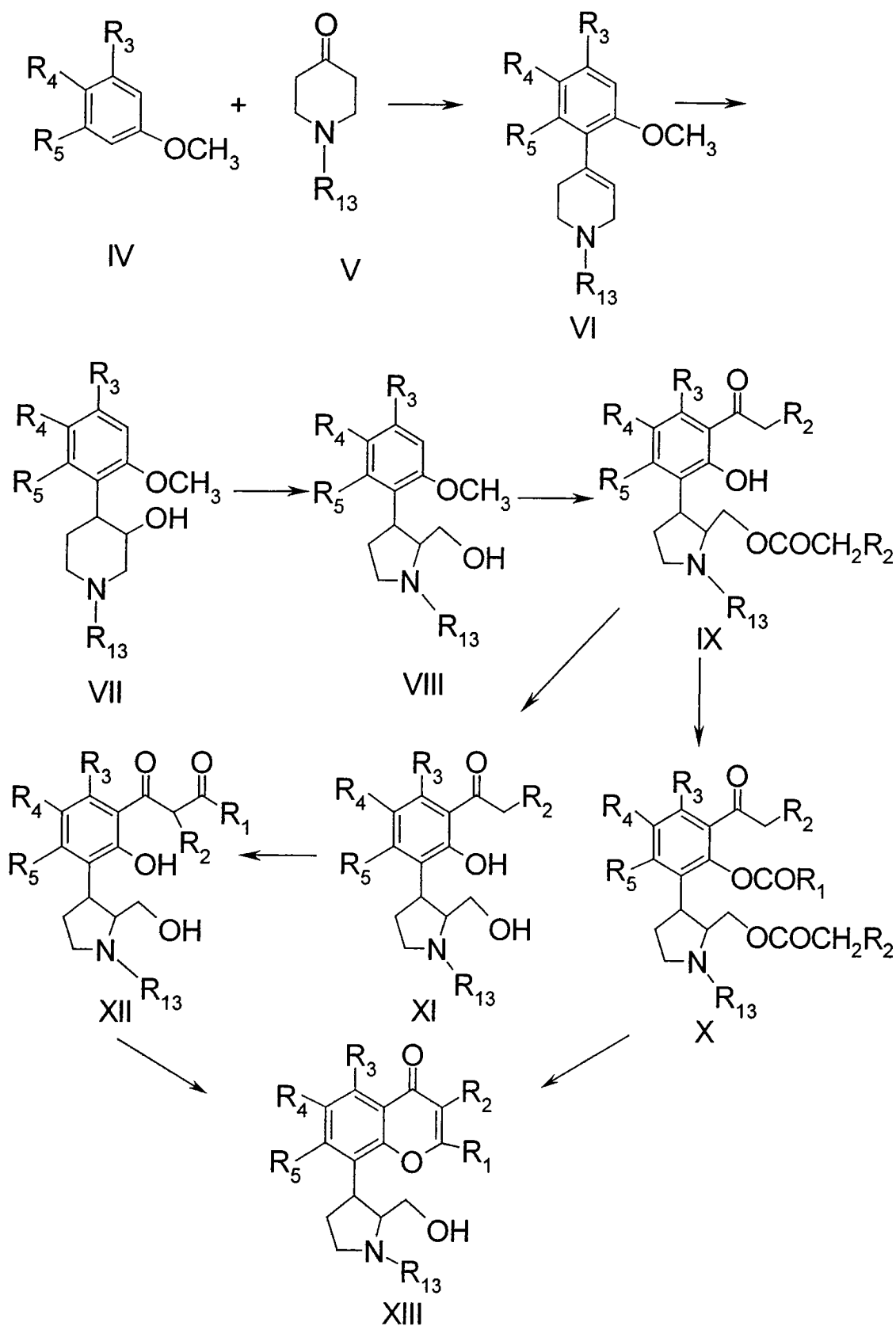


图 2

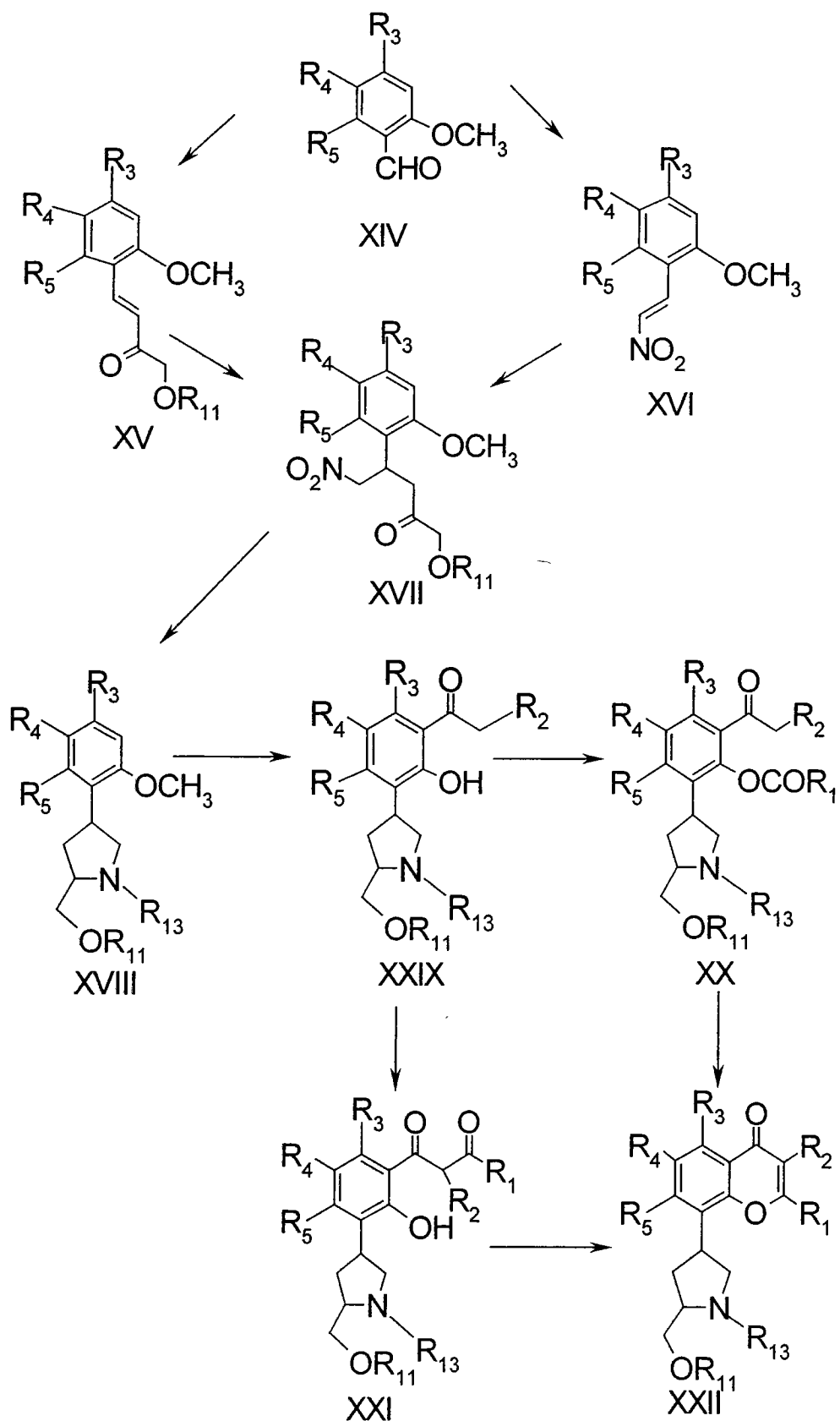


图 3

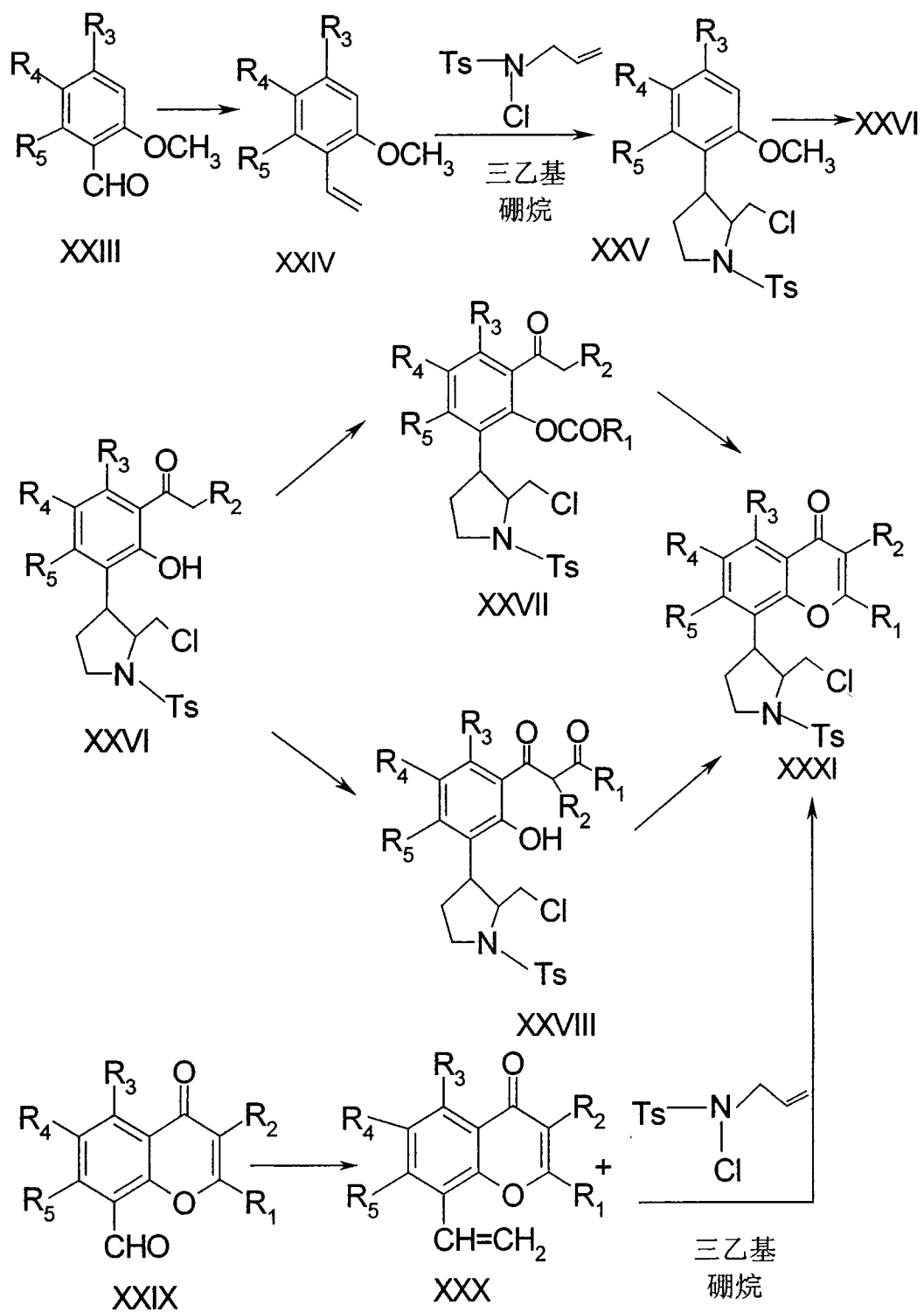


图 4

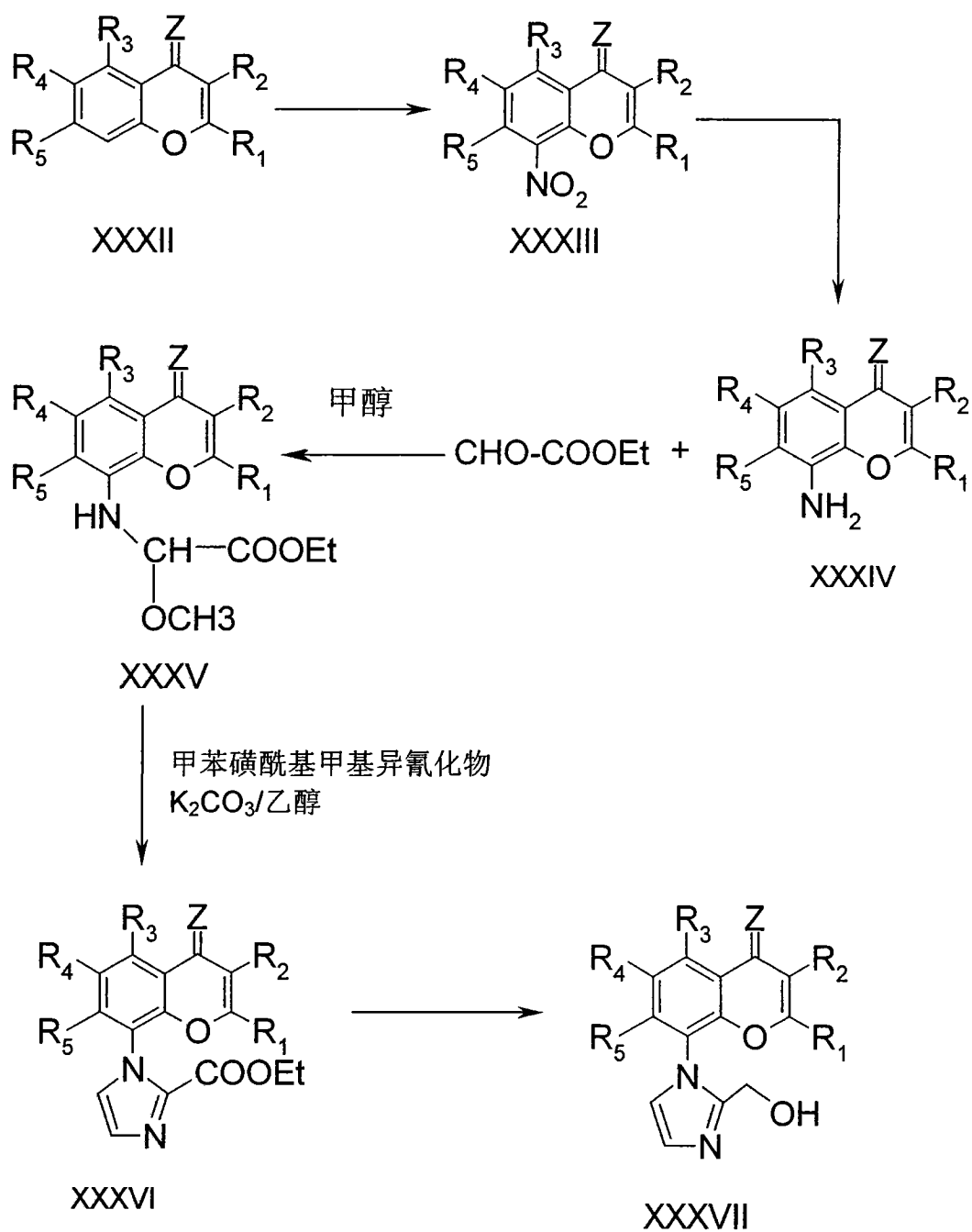


图 5

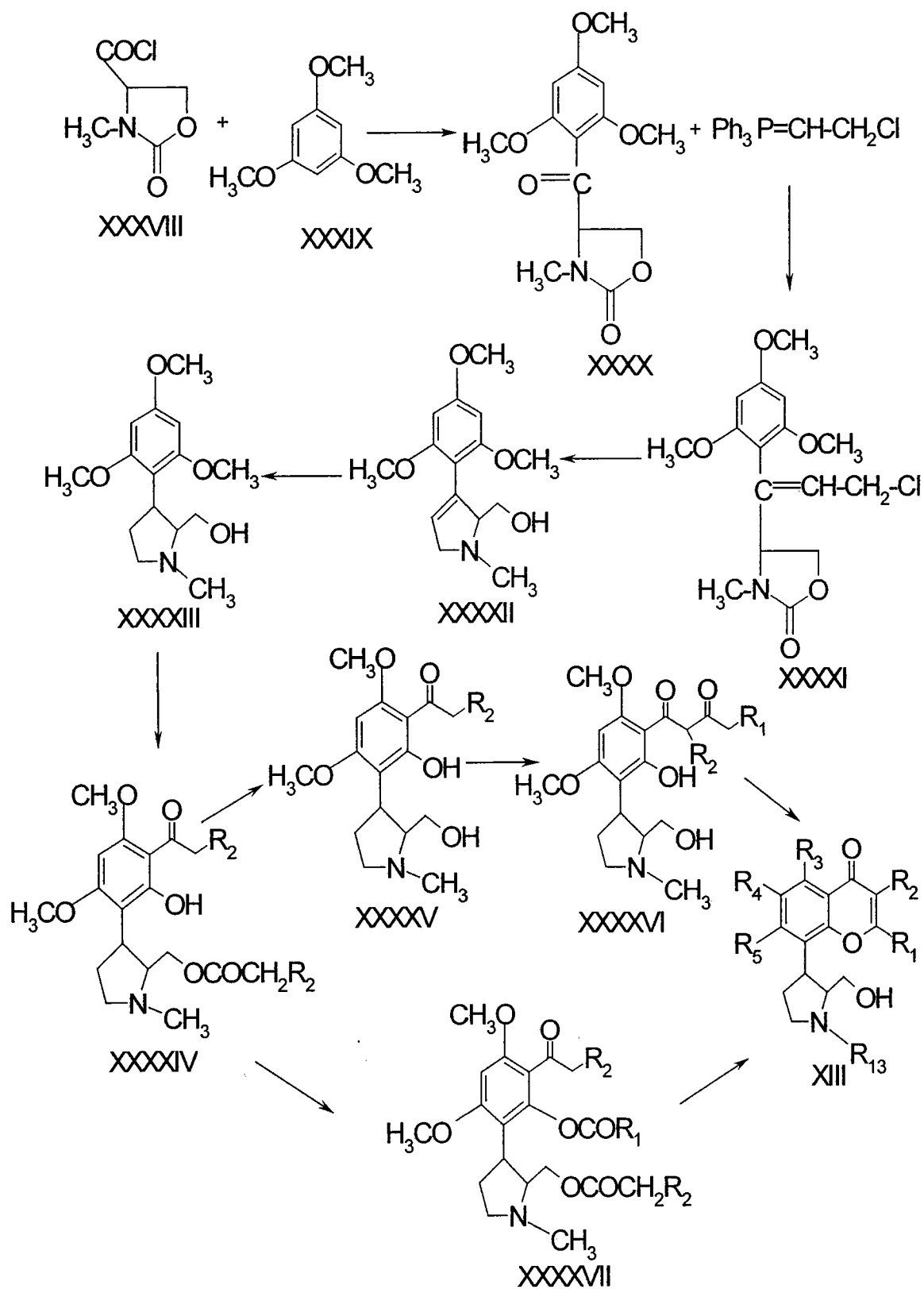


图 6