

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D207/08

A61K 31/40



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97110290.2

[43]公开日 1998 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 1174190A

[22]申请日 97.2.15

[30]优先权

[32]96.2.15 [33]JP[31]28041/96

[71]申请人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 藤本光一 田中直树 浅井史敏
小川武利 古贺贞一郎 谷本达夫
辻田代史雄 小池博之

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

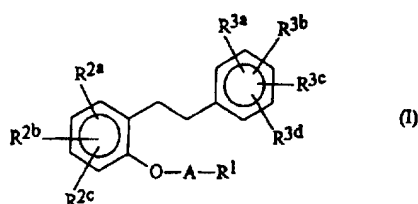
权利要求书 11 页 说明书 128 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含脂环基的二芳基烷衍生物，它们的制备，以及它们的治疗和预防应用

[57]摘要

式(I)化合物

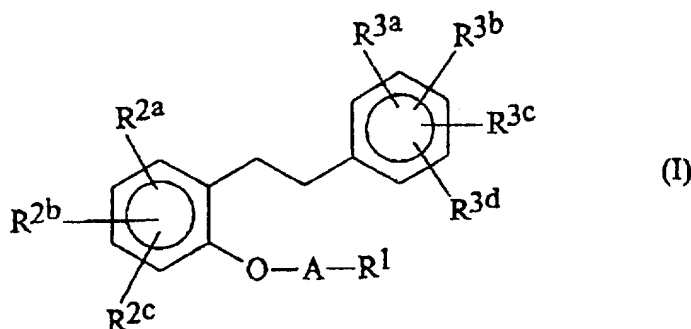
[其中： R^1 代表通过环碳原子连到 A 所代表的键或基团上的饱和杂环基； R^{2a} ， R^{2b} ， R^{2c} ， R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 和 R^{3d} 代表氢原子或其它各基团或原子；及 A 代表单键或有 1—6 个碳原子的亚烷基]是 5-羟色胺 2 受体拮抗剂，并且有抑制角鲨烯合酶活性的能力。它们不仅可以防止和抑制动脉硬化的形成和发展，而且能够抑制动脉硬化损害时血栓的形成，还可以改善血液动力。



(I)

权利要求书

1. 式 (I) 化合物及其可药用盐和酯:



其中:

R^1 代表通过环碳原子连到A表示的键或基团上的饱和杂环基, 所说饱和杂环基有3-6个环原子, 其中1或2个是氮和/或氧和/或硫杂原子, 并且至少有一个碳原子被至少一个下面定义的取代基 α 所取代, 或者, 在氮原子上未被取代或被至少一个下面定义的取代基 β 所取代;

R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 彼此相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 碘原子, 氰基或硝基, 但至少 R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 其中之一是非氢原子的基团或原子;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 和 R^{3d} 彼此相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子的卤烷基, 有2-6个碳原子的烯基, 有2-6个碳原子的炔基, 羟基, 有1-6个碳原子的烷氧基, 有1-6个碳原子的卤烷氧基, 有2-6个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-6个碳原子的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 烷基氨基甲酰基氧基, 其中烷基部分有1-6个碳原子, 二烷基氨基甲酰基氧基, 其中每个烷基部分有1-6个碳原子, 卤原子, 氰基, 硝基, 或下面定义的芳基;

A代表一个单键, 或有1-6个碳原子的亚烷基;

所说取代基 α 选自羟基, 其中烷氧基部分有1-20个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-20个碳原子的烷酰氧基, 有2-7个碳原子并被羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 有1-6个碳原子的烷基氨基甲酰基氧基, 每个烷基部分有1-10个碳原子的二烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β 选自有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子并被至少一下面定义的芳基所取代的烷基, 下面定义的芳基, 有2-10个碳原子的烷氧羰基;

所说芳基是有6-10个环碳原子且不被取代或被至少一个下面定义的取代基 γ 所取代的碳环芳香族基团;

所说取代基 γ 选自下列基团: 有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子的烷氧基, 及卤原子。

2. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^1 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^1 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基或哌嗪基,

所说取代基 α^1 选自羟基, 烷氧基部分有1-6或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-20个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 及每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^1 选自有1-4个碳原子的烷基, 及未被取代或被至少一个下列取代基取代的苯基: 甲基, 甲氧基, 氟原子和氯原子。

3. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^2 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^2 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基,

所说取代基 α^2 选自羟基, 烷氧基部分有1-4或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 有2-5个碳原子的烷酰氧基, 有10-18个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 及每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^2 选自有1-4个碳原子的烷基。

4. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^3 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基,

所说取代基 α^3 选自羟基, 甲氧基羰氧基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 癸氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 戊酰氧基, 新戊酰氧基, 癸酰氧基, 十一烷酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 戊二酰氧基, 氨基甲酰基氧基, N-甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基氨基甲酰基氧基和N,N-二甲基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^3 选自甲基和乙基。

5. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^4 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基或吗啉基,

所说取代基 α^4 选自羟基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 癸酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 氨基甲酰基氧基和N,N-二甲基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^3 选自甲基和乙基。

6. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基。

7. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基。

8. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基。

9. 权利要求1的化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基或硝基, 及 R^{2c} 代表氢原子。

10. 权利要求1的化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 及 R^{2c} 代表氢原子。

11. 权利要求1的化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 氟原子或氯原子, 及 R^{2c} 代表氢原子。

12. 权利要求1的化合物, 其中 R^{2a} 代表氟原子, 及 R^{2b} 和 R^{2c} 均代表氢原子。

13. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-4个碳原子的烷基, 有1或2个碳原子的卤代烷基, 有3或4个碳原子的烯基, 有3或4个碳原子的炔基, 羟基, 有1-4个碳原子的烷氧基, 有

1或2个碳原子的卤代烷氧基, 烷氧基部分有1-4个碳原子的烷氧基羰基, 有2-5个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基, 卤原子, 氟基, 硝基, 未被取代或被至少一个定义如下的取代基 γ^1 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^1 选自甲基, 乙基, 甲氧基和乙氧基, 及卤原子。

14. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基或乙基, 有1或2个碳原子的氟或氯取代的烷基, 烯丙基, 炔丙基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氯甲氧基, 2-氟乙氧基, 2-氯乙氧基, 甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 有2或3个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氟基, 硝基, 未被取代或被至少一个定义如下的取代基 γ^2 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^2 选自甲基和甲氧基及氟原子和氯原子。

15. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 2-氟乙氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氟基, 氨基甲酰基或苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子。

16. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子或氟基, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子。

17. 权利要求1的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲氧基或氟原子, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子。

18. 权利要求1的化合物, 其中A代表单键或有1-4个碳原子的亚烷基。

19. 权利要求1的化合物, 其中A代表单键, 亚甲基, 亚乙基或三亚甲基。

20. 权利要求1的化合物, 其中A代表单键, 亚甲基或亚乙基。

21. 权利要求1的化合物, 其中A代表亚乙基。

22. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 是权利要求2-8任一个中定义的 R^1 , R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 是权利要求9-12任一个中定义的 R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 和 R^{3d} 是权利要求13-17任一个中定义的 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 和 R^{3d} , 及A是权利要求18-21任一个中定义的A。

23. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^1 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^1 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基或哌嗪基,

所说取代基 α^1 选自羟基, 烷氧基部分有1-6或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-20个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 及每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^1 选自有1-4个碳原子的烷基, 及未被取代或被至少一个下列取代基取代的苯基: 甲基, 甲氧基, 氟原子和氯原子;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基或硝基, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-4个碳原子的烷基, 有1或2个碳原子的卤取代烷基, 有3或4个碳原子的烯基, 有3或4个碳原子的炔基, 羟基, 有1-4个碳原子的烷氧基, 有1或2个碳原子的卤取代烷氧基, 烷氧基部分有1-4个碳原子的烷氧基羰基, 有2-5个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基, 卤原子, 氰基, 硝基, 未被取代或被至少一个定义如下的取代基 γ^1 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^1 选自甲基, 乙基, 甲氧基和乙氧基, 及卤原子; 及

A代表单键或有1-4个碳原子的亚烷基。

24. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^2 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^2 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基,

所说取代基 α^2 选自羟基, 烷氧基部分有1-4或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 有2-5个碳原子的烷酰氧基, 有10-18个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 及每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^2 选自有1-4个碳原子的烷基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原

子, 氟原子, 溴原子, 氰基或硝基, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-4个碳原子的烷基, 有1或2个碳原子的卤代烷基, 有3或4个碳原子的烯基, 有3或4个碳原子的炔基, 羟基, 有1-4个碳原子的烷氧基, 有1或2个碳原子的卤代烷氧基, 烷氧基部分有1-4个碳原子的烷氧基羰基, 有2-5个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基, 卤原子, 氰基, 硝基, 未被取代或被至少一个定义如下的取代基 γ^1 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^1 选自甲基, 乙基, 甲氧基和乙氧基, 及卤原子; 及A代表单键或有1-4个碳原子的亚烷基。

25. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^3 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基,

所说取代基 α^3 选自羟基, 甲氧基羰氧基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 癸氧基羰氧基, 十六氧基羰氧基, 十八氧基羰氧基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 戊酰氧基, 新戊酰氧基, 癸酰氧基, 十一烷酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 戊二酰氧基, 氨基甲酰基氧基, N-甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基氨基甲酰基氧基和N,N-二甲基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^3 选自甲基和乙基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基或乙基, 有1或2个碳原子的氟或氯取代的烷基, 烯丙基, 炔丙基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氯甲氧基, 2-氟乙氧基, 2-氯乙氧基, 甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 有2或3个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基, 硝基, 未被取代或被至少一个定义如下的取代基 γ^2 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^2 选自甲基和甲氧基及氟原子和氯原子; 及A代表单键, 亚甲基, 亚乙基或三亚甲基。

26. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^4 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基或吗啉基, 所说取代基 α^4 选自羟基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 癸酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 氨基甲酰基氧基和 N, N-二甲基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^3 选自甲基和乙基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 氟原子或氯原子, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 2-氟乙氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基, 氨基甲酰基或苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子; 及

A代表单键, 亚甲基, 亚乙基或三亚甲基。

27. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基

基, 或1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 氟原子或氯原子, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氯原子, 氟原子, 溴原子或氰基, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子; 及

A代表单键, 亚甲基或亚乙基。

28. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基;

R^{2a} 代表氟原子, 及 R^{2b} 和 R^{2c} 均代表氢原子;

R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲氧基或氟原子, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子; 及

A代表亚乙基。

29. 权利要求1的化合物, 其中:

R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-

-吡咯烷基, 或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基;

R^{2a} 代表氟原子, 及 R^{2b} 和 R^{2c} 均代表氢原子;

R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲氧基或氟原子, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子; 及

A代表亚乙基。

30. 权利要求1的化合物及其可药用盐, 它们是:

2-{2-[4-氟-2-(2-苯基乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基-吡咯烷;

2-{2-[4-氟-2-(2-苯基乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基吡咯烷;

2-{2-[4-氟-2-(2-苯基乙基)苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基-吡咯烷;

2-{2-[4-氟-2-(2-苯基乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基-4-琥珀酰氧基-吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]-1-甲基-4-琥珀酰氧基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-1-甲基-4-棕榈酰氧基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-1-甲基-4-琥珀酰氧基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]

-4-羟基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]

-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷;

2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基]苯氧基}乙基]

-1-甲基-4-琥珀酰氧基吡咯烷;

2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷;

2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷;

2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷; 及

2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-1-甲基-4-琥珀酰氧基吡咯烷。

31. 一种预防和治疗心血管病的组合物, 包括权利要求1-30 任一个中的式 (I) 化合物或其可药用盐。

32. 权利要求1-30任一个中的式 (I) 化合物或其可药用盐用于制备预防和治疗哺乳动物心血管病的药物的用途。

说明书

含脂环基的二芳基烷衍生物, 它们的制备, 以及它们的治疗和预防应用

本发明涉及一系列新的含脂环基的二芳基烷衍生物。这些化合物是5-羟色胺2受体拮抗剂, 并具有抑制角鲨烯合酶活性的能力。本发明还提供了使用这些化合物的方法和组合物, 以及它们的制备方法。

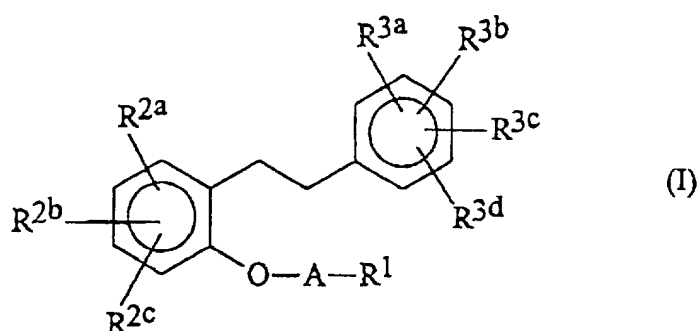
5-羟色胺(一类自体有效物质)是已知的神经传输物, 并通过各种类型的受体在体内起着各种生理作用。已知5-羟色胺有多个受体亚型。在这些亚型中, 有一种是5-羟色胺2受体, 它分布于整个血管内皮细胞和血小板中, 而且与血管收缩和血小板凝聚密切相关[S.J. Peroutka et al., Fed. Proc. 42, 213 (1983)]。5-羟色胺拮抗剂作用于5-羟色胺2受体, 因此可用于防止血管收缩和抑制血小板凝结。Ketanserin是已知的具有5-羟色胺2受体拮抗作用的拮抗剂[J.I.S. Robertson, Curr. **Opinion** Cardiol., 3, 702 (1988)], 但是, 由于这种药物最初被开发成一种肾上腺素 α 1拮抗剂而使它的应用受到其潜在的降低血压作用的限制。由于二芳基烷衍生物具有5-羟色胺2受体拮抗作用, 近来已被用作血小板凝结抑制剂[J. Med. Chem., 35, 189 (1992); 同上., 33, 1818 (1990); EP 600 717]。然而, 还没有人说明这两种化合物具有抑制角鲨烯合酶能力。

高血脂是形成局部缺血性心脏病如动脉硬化的三种主要危险因素之一。人们已经认识到通过极大地降低血液胆固醇含量的增加可以防止这类心脏病。由于角鲨烯合酶作用于胆固醇合成系统中HMG-CoA还原酶作用部位以下的几个部位, 所以该酶不影响异戊二烯衍生的化合物的合成路线。因此, 可以通过阻断角鲨烯合酶来抑制胆固醇的生物合成, 而对泛醌, 多萜醇和其它重要的代谢化合物的生物合成没有任何抑制作用[Nature, 343, 425 (1990)]。这就表示, 角鲨烯合酶抑制剂用作治疗和预防高血脂的药物是非常有意义的。目前使用的角鲨烯合酶抑制剂是类异戊二烯(氧膦基甲基)磷酸酯, 以二氧杂双环辛烷环为基本结构的zaragozic酸等等(美国专利4,871,721; 美国专利5,102,907)。

具有5-羟色胺2受体拮抗作用和角鲨烯合酶抑制作用的化合物由于有抗高血脂效果（来源于角鲨烯合酶抑制作用）不仅可以防止和抑制动脉硬化的形成和发展，而且由于有5-羟色胺2受体拮抗作用使其还能够抑制动脉硬化损害时血栓的形成，并且可通过抑制血管收缩来改善血液动力。因此，这类化合物对于预防和治疗这些疾病将是具有价值的。

现在，我们已经发现一系列新的脂环衍生物，其中优选脂环胺，及其可药用盐，以及将它们用于预防和治疗心血管疾病（包括血栓形成病，动脉硬化病或高血脂病，特别是血栓形成病），它们具有强有力的5-羟色胺2受体拮抗作用和角鲨烯合酶抑制作用，而且还可以延长体内5-羟色胺2受体拮抗作用。

本发明化合物是式（I）化合物及其可药用盐和酯：



其中：

R^1 代表通过环碳原子连到A表示的键或基团上的饱和杂环基，所说饱和杂环基有3-6个环原子，其中1或2个是氮，氧和硫杂原子，并且有至少有一个碳原子被至少一个下面定义的取代基 α 所取代，或者，在氮原子上未被取代或被

至少一个下面定义的取代基 β 所取代;

R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 彼此相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 碘原子, 氰基或硝基, 但至少 R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} 其中之一是非氢原子的基团或原子;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 和 R^{3d} 彼此相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子的卤烷基, 有2-6个碳原子的烯基, 有2-6个碳原子的炔基, 羟基, 有1-6个碳原子的烷氧基, 有1-6个碳原子的卤烷氧基, 有2-6个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-6个碳原子的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 烷基氨基甲酰基氧基, 其中烷基部分有1-6个碳原子, 二烷基氨基甲酰基氧基, 其中每个烷基部分有1-6个碳原子, 卤原子, 氰基, 硝基, 或下面定义的芳基;

A代表一个单键, 或有1-6个碳原子的亚烷基;

所说取代基 α 选自羟基, 其中烷氧基部分有1-20个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-20个碳原子的烷酰氧基, 有2-7个碳原子并被羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 有1-6个碳原子的烷基氨基甲酰基氧基, 每个烷基部分有1-10个碳原子的二烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β 选自有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子并被至少一个下面定义的芳基取代的烷基, 下面定义的芳基, 有2-10个碳原子的烷氧羰基;

所说芳基是有6-10个环碳原子且不被取代或被至少一个下面定义的取代基 γ 所取代的碳环芳香族基团;

所说取代基 γ 选自下列基团: 有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子的烷氧基, 及卤原子。

本发明还提供了预防和治疗心血管疾病的含有5-羟色胺2受体拮抗剂的组合物, 其中所说5-羟色胺2受体拮抗剂还具有角鲨烯合酶抑制活性并且作为活性化合物选自上面定义的式 (I) 化合物或其可药用盐。

本发明进一步提供了预防和治疗哺乳动物心血管病的方法, 包括给所说哺乳动物 (可以是人) 施用有效量的具有5-羟色胺2受体拮抗性和角鲨烯合酶抑制活性的活性化合物, 所说活性化合物是上面定义的式 (I) 化合物及其可药用盐。

本发明还提供了制备式 (I) 化合物及其可药用盐的方法。下面将进一步

详细阐述。

在本发明化合物中， R^1 代表通过环碳原子连到A表示的键或基团上的饱和杂环基。该饱和杂环基有3-6个环原子，其中1或2个是选自氮，氧或硫的杂原子。 R^1 代表的基团优选在环中含有一个氮杂原子，而且不再含有或再含有另一个氮，氧或硫杂原子，其余的环原子是碳原子。该基团至少有一个碳原子被至少一个上面定义和下面举例的取代基 α 取代。作为优选，当该基团中含有氮原子，该氮原子不被取代或可以被至少一个上面定义和下面举例的取代基 β 取代。这类基团的杂环部分的实例包括吡丙啶基，氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，咪唑烷基，吡唑烷基，三嗪基和四唑烷基，其中氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基和硫代吗啉基是优选的，更优选的是2-吡咯烷基，3-吡咯烷基，2-哌啶基，3-哌啶基，4-哌啶基，1-哌嗪基，2-吗啉基和3-吗啉基。更进一步优选的是2-吡咯烷基，3-吡咯烷基，2-哌啶基，3-哌啶基和4-哌啶基，特别优选的是2-吡咯烷基和3-哌啶基。最优选的是2-吡咯烷基。

这些基团可以是取代的。除了如可能受到可取代位置数量的影响和受立体空间限制的可能性外，对取代基的数量没有特殊限制。总之，我们优选2或3个取代基，2个取代基是更优选的。

当 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 代表烷基时，它们可以是有1-6个碳原子的直链或支链烷基，优选有1-4个碳原子，例如包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基，2-甲基丁基，1-乙基丙基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，2-乙基丁基，己基和异己基。其中，我们优选有1-4个碳原子的烷基，优选甲基和乙基，最优选甲基。

当 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 代表卤烷基时，它们可以是有1-6个碳原子的直链或支链基团，优选有1-4个碳原子，例如包括氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，溴甲基，碘甲基，2-氟乙基，2-氯乙基，2-溴乙基，2-碘乙基，3-氟丙基，4-氟丁基，5-氟戊基和6-氟己基。其中，我们优选氟甲基，二

氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 2-氯乙基和2-氯乙基, 更优选氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2-氯乙基和2-氯乙基, 最优选三氟甲基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表烯基时, 它们可以是有2-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有3或4个碳原子, 例如包括乙烯基, 烯丙基, 甲代烯丙基, 1-丙烯基, 异丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-戊烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基, 4-戊烯基, 1-己烯基, 2-己烯基, 3-己烯基, 4-己烯基和5-己烯基, 其中优选乙烯基, 烯丙基, 甲代烯丙基, 2-丁烯基, 2-戊烯基和2-己烯基, 更优选烯丙基和甲代烯丙基, 最优选烯丙基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表炔基时, 它们可以是有2-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有3或4个碳原子, 例如包括乙炔基, 炔丙基(2-丙炔基), 1-丙炔基, 1-丁炔基, 2-丁炔基, 3-丁炔基, 1-戊炔基, 2-戊炔基, 3-戊炔基, 4-戊炔基和2-己炔基, 其中优选乙炔基, 炔丙基, 2-丁炔基, 2-戊炔基和2-己炔基, 更优选炔丙基和2-丁炔基, 最优选炔丙基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表烷氧基时, 它们可以是有1-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有1-4个碳原子, 例如包括甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 异戊氧基, 新戊氧基, 2-甲基丁氧基, 1-乙基丙氧基, 4-甲基戊氧基, 3-甲基戊氧基, 2-甲基戊氧基, 1-甲基戊氧基, 3,3-二甲基丁氧基, 2,2-二甲基丁氧基, 1,1-二甲基丁氧基, 1,2-二甲基丁氧基, 1,3-二甲基丁氧基, 2,3-二甲基丁氧基, 2-乙基丁氧基, 己氧基和异己氧基。其中, 我们优选有1-4个碳原子的烷氧基, 优选甲氧基和乙氧基, 最优选甲氧基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表卤烷氧基时, 它们可以是有1-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有1-4个碳原子, 例如包括氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 氯甲氧基, 溴甲氧基, 碘甲氧基, 2-氟乙氧基, 2-氯乙氧基, 2-溴乙氧基, 2-碘乙氧基, 3-氟丙氧基, 4-氟丁氧基, 5-氟戊氧基和6-氟己氧基。其中, 我们优选氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 氯甲氧基, 2-氟乙氧基和2-氯乙氧基, 更优选氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 2-氟乙氧基和2-氯乙氧基, 最优选三氟甲氧基和二氟甲氧基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表有2-7个碳原子的烷氧基羰基时, 烷氧基部分可以是有1-6个碳原子直链或支链基团, 优选有1-4个碳原子, 例如包括

甲氧基羰氧基, 乙氧基羰氧基, 丙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 丁氧基羰氧基, 异丁氧基羰氧基, 仲丁氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 戊氧基羰氧基, 异戊氧基羰氧基, 新戊氧基羰氧基, 2-甲基丁氧基羰氧基, 1-乙基丙氧基羰氧基, 4-甲基戊氧基羰氧基, 3-甲基戊氧基羰氧基, 2-甲基戊氧基羰氧基, 1-甲基戊氧基羰氧基, 3,3-二甲基丁氧基羰氧基, 2,2-二甲基丁氧基羰氧基, 1,1-二甲基丁氧基羰氧基, 1,2-二甲基丁氧基羰氧基, 1,3-二甲基丁氧基羰氧基, 2,3-二甲基丁氧基羰氧基, 2-乙基丁氧基羰氧基, 己氧基羰氧基和异己氧基羰氧基。其中, 我们优选有1-4个碳原子的烷氧基羰氧基, 优选甲氧基羰氧基和乙氧基羰氧基, 最优选甲氧基羰氧基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表烷酰氧基时, 烷酰基部分可以是有1-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有2-5个碳原子, 例如包括甲酰氧基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 异丁酰氧基, 戊酰氧基, 新戊酰氧基和己酰氧基, 其中优选乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 异丁酰氧基, 戊酰氧基和新戊酰氧基。更优选乙酰氧基和丙酰氧基, 最优选乙酰氧基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表烷基氨基甲酰基氧基时, 烷基部分可以是有1-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有1-4个碳原子, 例如包括甲基氨基甲酰基氧基, 乙基氨基甲酰基氧基, 丙基氨基甲酰基氧基, 异丙基氨基甲酰基氧基, 丁基氨基甲酰基氧基, 异丁基氨基甲酰基氧基, 仲丁基氨基甲酰基氧基, 叔丁基氨基甲酰基氧基, 戊基氨基甲酰基氧基, 异戊基氨基甲酰基氧基, 新戊基氨基甲酰基氧基, 2-甲基丁基氨基甲酰基氧基, 1-乙基丙基氨基甲酰基氧基, 4-甲基戊基氨基甲酰基氧基, 3-甲基戊基氨基甲酰基氧基, 2-甲基戊基氨基甲酰基氧基, 1-甲基戊基氨基甲酰基氧基, 3,3-二甲基丁基氨基甲酰基氧基, 2,2-二甲基丁基氨基甲酰基氧基, 1,1-二甲基丁基氨基甲酰基氧基, 1,2-二甲基丁基氨基甲酰基氧基, 1,3-二甲基丁基氨基甲酰基氧基, 2,3-二甲基丁基氨基甲酰基氧基, 2-乙基丁基氨基甲酰基氧基, 己基氨基甲酰基氧基和异己基氨基甲酰基氧基。其中, 我们优选在烷基部分有1-4个碳原子的烷基氨基甲酰基氧基, 优选甲基氨基甲酰基氧基和乙基氨基甲酰基氧基, 最优选甲基氨基甲酰基氧基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表二烷基氨基甲酰基氧基时, 每个烷基部分(可以彼此相同或不同)可以是有1-6个碳原子的直链或支链基团, 优选有1-4

个碳原子,例如包括N,N-二甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基-N-甲基氨基甲酰基氧基, N-异丙基-N-甲基氨基甲酰基氧基, N,N-二乙基氨基甲酰基氧基, N,N-二丙基氨基甲酰基氧基, N,N-二异丙基氨基甲酰基氧基, N,N-二丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二异丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二仲丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二叔丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二戊基氨基甲酰基氧基, N,N-二异戊基氨基甲酰基氧基, N,N-二新戊基氨基甲酰基氧基, N,N-二己基氨基甲酰基氧基和N,N-二异己基氨基甲酰基氧基。其中, 我们优选在每个烷基部分有1-4个碳原子的二烷基氨基甲酰基氧基, 优选N,N-二甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基-N-甲基氨基甲酰基氧基和N,N-二乙基氨基甲酰基氧基, 最优选N,N-二甲基氨基甲酰基氧基。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表卤原子时, 它可以是氟原子, 氯原子, 溴原子或碘原子, 优选氟原子或氯原子。

当 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 代表芳基时, 这是一个有6-10个环碳原子的碳环芳香族基团, 它可以是未取代的或被至少一个如上定义及如下所列举的取代基Y所取代的基团。当该基团是被取代的时, 除了如可能受到可取代位置数量的影响和受立体空间限制的可能性外, 对取代基的数量没有特殊限制。这些基团的实例包括: 苯基, 2-甲基苯基, 3-甲基苯基, 4-甲基苯基, 2-甲氧基苯基, 3-甲氧基苯基, 4-甲氧基苯基, 2-乙氧基苯基, 3-乙氧基苯基, 4-乙氧基苯基, 2-丙氧基苯基, 3-丙氧基苯基, 4-丙氧基苯基, 2-氟苯基, 3-氟苯基, 4-氟苯基, 2-氯苯基, 3-氯苯基, 4-氯苯基, 2-溴苯基, 3-溴苯基, 4-溴苯基, 2,4-二甲基苯基, 2,4-二氯苯基, 2,4-二氟苯基, 1-萘基, 2-萘基, 2-甲基-1-萘基, 3-甲基-1-萘基, 4-甲基-1-萘基, 5-甲基-1-萘基, 6-甲基-1-萘基, 7-甲基-1-萘基, 8-甲基-1-萘基, 2-甲氧基-1-萘基, 3-甲氧基-1-萘基, 4-甲氧基-1-萘基, 2-乙氧基-1-萘基, 3-乙氧基-1-萘基, 4-乙氧基-1-萘基, 2-丙氧基-1-萘基, 3-丙氧基-1-萘基, 4-丙氧基-1-萘基, 2-氟-1-萘基, 3-氟-1-萘基, 4-氟-1-萘基, 2-氯-1-萘基, 3-氯-1-萘基, 4-氯-1-萘基, 2-溴-1-萘基, 3-溴-1-萘基, 4-溴-1-萘基, 2-甲基-2-萘基, 3-甲基-2-萘基, 4-甲基-2-萘基, 5-甲基-2-萘基, 6-甲基-2-萘基, 7-甲基-2-萘基, 8-甲基-2-萘基, 2-甲氧基-2-萘基,

3-甲氧基-2-萘基, 4-甲氧基-2-萘基, 2-乙氧基-2-萘基, 3-乙氧基-2-萘基, 4-乙氧基, 2-丙氧基-2-萘基, 3-丙氧基-2-萘基, 4-丙氧基-2-萘基, 2-氟-2-萘基, 3-氟-2-萘基, 4-氟-2-萘基, 2-氯-2-萘基, 3-氯-2-萘基, 4-氯-2-萘基, 2-溴-2-萘基, 3-溴-2-萘基和4-溴-2-萘基。其中, 我们优选苯基, 甲基苯基, 甲氧基苯基, 氟苯基, 氯苯基和萘基; 最优选苯基。

当A代表亚烷基时, 它可以是有1-6个, 优选1-4个碳原子的直链或支链基团。这类基团的实例包括亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 三亚甲基, 四亚甲基, 五亚甲基和六亚甲基。其中, 我们优选亚甲基, 亚乙基和三亚甲基, 更优选亚甲基和亚乙基, 最优选亚乙基。

当取代基 β 代表烷基时, 它可以是有1-6个, 优选1-4个碳原子的直链或支链基团, 其实例包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 2-甲基丁基, 1-乙基丙基, 4-甲基戊基, 3-甲基戊基, 2-甲基戊基, 1-甲基戊基, 3,3-二甲基丁基, 2,2-二甲基丁基, 1,1-二甲基丁基, 1,2-二甲基丁基, 1,3-二甲基丁基, 2,3-二甲基丁基, 2-乙基丁基, 己基和异己基。其中, 优选有1-4个碳原子的烷基, 优选甲基和乙基, 最优选甲基。

当取代基 α 代表烷氧基羰氧基时, 其烷氧基部分可以是有1-20个碳原子(即整个烷氧基羰氧基有2-21个碳原子)的直链或支链基团, 其实例包括甲氧基羰氧基, 乙氧基羰氧基, 丙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 丁氧基羰氧基, 异丁氧基羰氧基, 仲丁氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 戊氧基羰氧基, 己氧基羰氧基, 庚氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 壬氧基羰氧基, 癸氧基羰氧基, 十一烷氧基羰氧基, 十二烷氧基羰氧基, 十三烷氧基羰氧基, 十四烷氧基羰氧基, 十五烷氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十七烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 十九烷氧基羰氧基和二十烷氧基羰氧基。其中, 我们优选烷氧基部分有1-6或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 更优选有1-4或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基。特别优选的基团包括乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基和十八烷氧基羰氧基, 更优选乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基和十六烷氧基羰氧基, 最优选辛氧基羰氧基。

当取代基 α 代表烷酰氧基时，它可以是有1-20个碳原子的直链或支链基团，其实例包括甲酰氧基，乙酰氧基，丙酰氧基，丁酰氧基，异丁酰氧基，戊酰氧基，新戊酰氧基，己酰氧基，庚酰氧基，辛酰氧基，壬酰氧基，癸酰氧基，月桂酰氧基，肉豆蔻酰氧基，棕榈酰氧基，硬脂酰氧基和二十烷酰氧基。其中，我们优选有2-5或10-18个碳原子的基团，更优选有10-16个碳原子的基团。特别优选的基团包括癸酰氧基，月桂酰氧基，肉豆蔻酰氧基和棕榈酰氧基，最优选癸酰氧基和月桂酰氧基。

当取代基 α 代表被一个羧基取代的烷酰氧基时，它是一个二羧酸基团。它可以是在烷酰基部分有2-7个碳原子的直链或支链基团（即整个羧基取代的烷酰氧基有3-8个碳原子）。这种羧基取代的烷酰氧基的实例包括丙二酰氧基，琥珀酰氧基，戊二酰氧基，己二酰氧基，庚二酰氧基和辛二酰氧基。其中，我们优选有3-6个碳原子的基团，最优选琥珀酰氧基和戊二酰氧基。如果需要，羧基取代基可以是酯化的，如下面所述。

当取代基 α 代表烷基氨基甲酰基氧基时，其烷基部分可以是有1-6，优选1-4个碳原子的直链或支链基团，其实例包括甲基氨基甲酰基氧基，乙基氨基甲酰基氧基，丙基氨基甲酰基氧基，异丙基氨基甲酰基氧基，丁基氨基甲酰基氧基，异丁基氨基甲酰基氧基，仲丁基氨基甲酰基氧基，叔丁基氨基甲酰基氧基，戊基氨基甲酰基氧基，异戊基氨基甲酰基氧基，新戊基氨基甲酰基氧基，2-甲基丁基氨基甲酰基氧基，1-乙基丙基氨基甲酰基氧基，4-甲基戊基氨基甲酰基氧基，3-甲基戊基氨基甲酰基氧基，2-甲基戊基氨基甲酰基氧基，1-甲基戊基氨基甲酰基氧基，3,3-二甲基丁基氨基甲酰基氧基，2,2-二甲基丁基氨基甲酰基氧基，1,1-二甲基丁基氨基甲酰基氧基，1,2-二甲基丁基氨基甲酰基氧基，1,3-二甲基丁基氨基甲酰基氧基，2,3-二甲基丁基氨基甲酰基氧基，2-乙基丁基氨基甲酰基氧基，己基氨基甲酰基氧基和异己基氨基甲酰基氧基。其中，我们优选烷基部分有1-4个碳原子的烷基氨基甲酰基氧基，优选甲基氨基甲酰基氧基和乙基氨基甲酰基氧基，最优选甲基氨基甲酰基氧基。

当取代基 α 代表二烷基氨基甲酰基氧基时，其每个烷基部分（可以彼此相同和不同）可以是有1-6，优选1-4个碳原子的直链或支链基团，其实例包括N,N-二甲基氨基甲酰基氧基，N-乙基-N-甲基氨基甲酰基氧基，N-异丙基-N-甲基氨基甲酰基氧基，N,N-二乙基氨基甲酰基氧基，N,N-二丙基氨基甲酰基氧基。

基甲酰基氧基, N,N-二异丙基氨基甲酰基氧基, N,N-二丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二异丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二仲丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二叔丁基氨基甲酰基氧基, N,N-二戊基氨基甲酰基氧基, N,N-二异戊基氨基甲酰基氧基, N,N-二新戊基氨基甲酰基氧基, N,N-二己基氨基甲酰基氧基和 N,N-二异己基氨基甲酰基氧基。其中, 我们优选在每个烷基部分有1-4个碳原子的二烷基氨基甲酰基氧基, 优选N,N-二甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基-N-甲基氨基甲酰基氧基和N,N-二乙基氨基甲酰基氧基, 最优选N,N-二甲基氨基甲酰基氧基。

当取代基 β 代表被至少一个芳基取代的烷基时, 烷基部分有1-6个碳原子, 并且可以是上面与取代基 β 有关的定义和举例中的任何基团。芳基部分, 本身可以是取代的或未取代的, 可以是上面与 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 有关的定义和举例中的任何基团。优选的芳基是苯基, 可以是取代的或未取代的, 除了如可能受到可取代位置数量的影响和受立体空间限制的可能性外, 对烷基中取代基芳基的数量没有特殊限制。总之, 我们优选1-3个芳基, 更优选1个芳基。这种芳基取代的烷基的具体实例包括苄基, 邻-, 间-和对-甲基苄基, 邻-, 间-和对-甲氧基苄基, 邻-, 间-和对-氟苄基, 邻-, 间-和对-氯苄基, 邻-, 间-和对-溴苄基, 苯乙基, 3-苯基丙基, 4-苯基丁基, 5-苯基戊基, 6-苯基己基, 二苯甲基, 邻-, 间-和对-甲基二苯甲基, 邻-, 间-和对-甲氧基二苯甲基, 邻-, 间-和对-氟二苯甲基, 邻-, 间-和对-氯二苯甲基, 邻-, 邻'-, 间-, 间'-和对-, 对'-二氟二苯甲基, 邻-, 邻'-, 间-, 间'-和对-, 对'-二氯二苯甲基和三苯甲基。其中, 我们优选苄基, 邻-, 间-和对-甲基苄基, 邻-, 间-和对-甲氧基苄基, 邻-, 间-和对-氟苄基, 邻-, 间-和对-氯苄基, 邻-, 间-和对-溴苄基, 苯乙基和二苯甲基, 最优选苄基。

当取代基 β 代表芳基时, 它可以是上面与 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 有关的定义和举例中的任何芳基, 最优选苯基。

当取代基 β 代表有2-10个碳原子的烷氧羰基时, 其烷氧基部分可以是有1-9个, 优选1-4, 7或8个碳原子的直链或支链基团, 这种烷氧羰基的具体实例包括甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基, 异丙氧羰基, 丁氧羰基, 异丁氧羰基, 仲丁氧羰基, 叔丁氧羰基, 戊氧羰基, 异戊氧羰基, 新戊氧羰基, 2-甲基丁

氧羰基, 1-乙基丙氧羰基, 4-甲基戊氧羰基, 3-甲基戊氧羰基, 2-甲基戊氧羰基, 1-甲基戊氧羰基, 3,3-二甲基丁氧羰基, 2,2-二甲基丁氧羰基, 1,1-二甲基丁氧羰基, 1,2-二甲基丁氧羰基, 1,3-二甲基丁氧羰基, 2,3-二甲基丁氧羰基, 2-乙基丁氧羰基, 己氧羰基, 异己氧羰基, 庚氧羰基, 辛氧羰基和壬氧羰基。其中, 我们优选有2-5, 8或9个碳原子的烷氧羰基, 优选甲氧羰基, 乙氧羰基和辛氧羰基, 最优选甲氧羰基。

取代基 γ 代表有1-6个碳原子的烷基, 有1-6个碳原子的烷氧基, 或卤原子; 它们可以是上面与 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 有关的定义和举例中的基团。

取代基 α 即 R^1 代表的杂环基的碳原子上的取代基, 优选羟基, 烷氧基部分有1-6或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 有1-20个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-7个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 或单-或二-烷基氨基甲酰基氧基, 其中每个烷基有1或2个碳原子, 更优选羟基, 烷氧基部分有1-4或8-18个碳原子的烷氧基羰氧基, 有2-5或10-18个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 或单-或二-烷基氨基甲酰基氧基, 其中每个烷基有1或2个碳原子。更优选的取代基 α 包括羟基, 甲氧基羰氧基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 癸氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 戊酰氧基, 新戊酰氧基, 癸酰氧基, 十一烷酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 戊二酰氧基, 氨基甲酰基氧基, N-甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基氨基甲酰基氧基, N,N-二甲基氨基甲酰基氧基和N,N-二乙基氨基甲酰基氧基。进一步优选的基团是羟基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 乙酰氧基, 癸酰氧基, 月桂酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 氨基甲酰基氧基和N,N-二甲基氨基甲酰基氧基, 最优选的是羟基, 辛氧基羰氧基, 癸酰氧基, 月桂酰氧基和棕榈酰氧基。

取代基 β , 即 R^1 代表的杂环基的氮原子上的取代基, 优选有1-4个碳原子的烷基, 或未被取代的苯基, 或被至少一个甲基, 甲氧基, 氟原子或氯原子取代的苯基。更优选的取代基 β 包括甲基, 乙基和苯基, 最优选的是甲基。

本发明优选化合物是其中 R_1 代表环上有氮原子的杂环基的式(I)化合物。

可以用 R^1 代表的5-或6-员饱和杂环基的具体实例包括下列基团。其中“?”表示所指的取代基可以在任何其它空位。这些基团包括羟基吡咯烷基, 甲氧基羰氧基吡咯烷基, 乙氧基羰氧基吡咯烷基, 丙氧基羰氧基吡咯烷基, 异丙氧基羰氧基吡咯烷基, 丁氧基羰氧基吡咯烷基, 叔丁氧基羰氧基吡咯烷基, 戊氧基羰氧基吡咯烷基, 己氧基羰氧基吡咯烷基, 辛氧基羰氧基吡咯烷基, 壬氧基羰氧基吡咯烷基, 癸氧基羰氧基吡咯烷基, 十一烷氧基羰氧基吡咯烷基, 十二烷氧基羰氧基吡咯烷基, 十三烷氧基羰氧基吡咯烷基, 十五烷氧基羰氧基吡咯烷基, 十六烷氧基羰氧基吡咯烷基, 十七烷氧基羰氧基吡咯烷基, 十八烷氧基羰氧基吡咯烷基, 甲酰氧基吡咯烷基, 乙酰氧基吡咯烷基, 丙酰氧基吡咯烷基, 丁酰氧基吡咯烷基, 戊酰氧基吡咯烷基, 新戊酰氧基吡咯烷基, 己酰氧基吡咯烷基, 3,3-二甲基丁酰氧基吡咯烷基, 庚酰氧基吡咯烷基, 辛酰氧基吡咯烷基, 壬酰氧基吡咯烷基, 癸酰氧基吡咯烷基, 十一烷酰氧基吡咯烷基, 月桂酰氧基吡咯烷基, 肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 棕榈酰氧基吡咯烷基, 硬脂酰氧基吡咯烷基, 二十烷酰氧基吡咯烷基, 二十二酰氧基吡咯烷基, 琥珀酰氧基吡咯烷基, 戊二酰氧基吡咯烷基, 己二酰氧基吡咯烷基, 庚二酰氧基吡咯烷基, 氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N-甲基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N-乙基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N,N-二甲基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N,N-二乙基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N-甲基-N-乙基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-羟基吡咯烷基, 1-甲基-?-甲氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-乙氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-丙氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-异丙氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-叔丁氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-戊氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-己氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-庚氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-辛氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-壬氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-癸氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十一烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十二烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十三烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十五烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十六烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十七烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-十八烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-甲酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-乙酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-丙酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-?-丁酰

氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 戊酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 新戊酰氧基
 吡咯烷基, 1-甲基-? - 己酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - (3,3 - 二甲基
 丁酰氧基) 吡咯烷基, 1-甲基-? - 庚酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 辛酰
 氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 壬酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 癸酰氧基吡
 咯烷基, 1-甲基-? - 十一烷酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 月桂酰氧基吡
 咯烷基, 1-甲基-? - 肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 棕榈酰氧基吡
 咯烷基, 1-甲基-? - 硬脂酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 二十烷酰氧基吡
 咯烷基, 1-甲基-? - 二十二烷酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 琥珀酰氧基
 吡咯烷基, 1-甲基-? - 戊二酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 己二酰氧基吡
 咯烷基, 1-甲基-? - 庚二酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - 氨基甲酰基氧基
 吡咯烷基, 1-甲基-? - (N-甲基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-甲基-?
 - (N-乙基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-甲基-? - (N,N - 二甲基氨基
 甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-甲基-? - (N, N, - 二乙基氨基甲酰氧基) 吡咯烷
 基, 1-甲基-? - (N-甲基-N-乙基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-乙基
 -? - 羟基吡咯烷基, 1-乙基-? - 甲氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -
 乙氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 丙氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?
 - 异丙氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 丁氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基
 -? - 叔丁氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 戊氧基羰氧基吡咯烷基, 1-
 乙基-? - 己氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 庚氧基羰氧基吡咯烷基, 1
 - 乙基-? - 辛氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 壬氧基羰氧基吡咯烷基,
 1-乙基-? - 癸氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 十六烷氧基羰氧基吡咯
 烷基, 1-乙基-? - 十八烷氧基羰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 乙酰氧基吡
 咯烷基, 1-乙基-? - 丙酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 丁酰氧基吡咯烷基,
 1-乙基-? - 戊酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 新戊酰氧基吡咯烷基, 1-
 乙基-? - 辛酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 壬酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?
 - 癸酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 十一烷酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -
 月桂酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -
 棕榈酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 硬脂酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 琥
 珀酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 戊二酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 己二
 酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - 庚二酰氧基吡咯烷基, 1-乙基

-? - 氨基甲酰基氧基吡咯烷基, 1-乙基-? - (N-甲基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-乙基-? - (N,N-二甲基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 羟基哌啶基, 甲氧基羰氧基哌啶基, 乙氧基羰氧基哌啶基, 异丙氧基羰氧基哌啶基, 叔丁氧基羰氧基哌啶基, 辛氧基羰氧基哌啶基, 壬氧基羰氧基哌啶基, 癸氧基羰氧基哌啶基, 十六烷氧基羰氧基哌啶基, 十八烷氧基羰氧基哌啶基, 乙酰氧基哌啶基, 丙酰氧基哌啶基, 丁酰氧基哌啶基, 戊酰氧基哌啶基, 新戊酰氧基哌啶基, 癸酰氧基哌啶基, 月桂酰氧基哌啶基, 肉豆蔻酰氧基哌啶基, 棕榈酰氧基哌啶基, 硬脂酰氧基哌啶基, 琥珀酰氧基哌啶基, 戊二酰氧基哌啶基, 氨基甲酰基氧基哌啶基, N-甲基氨基甲酰基氧基哌啶基, N-乙基氨基甲酰基氧基哌啶基, N,N-二甲基氨基甲酰基氧基哌啶基, 1-甲基-? - 羟基哌啶基, 1-甲基-? - 甲氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 乙氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 异丙氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 叔丁氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 辛氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 壬氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 癸氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 十六烷氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 十八烷氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 乙酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 丙酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 丁酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 戊酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 新戊酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 癸酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 月桂酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 肉豆蔻酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 棕榈酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 硬脂酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 琥珀酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 戊二酰氧基哌啶基, 1-甲基-? - 氨基甲酰基氧基哌啶基, 1-甲基-? - (N-甲基氨基甲酰基氧基) 哌啶基, 1-甲基-? - (N-乙基氨基甲酰基氧基) 哌啶基, 1-甲基-? - (N,N-二甲基氨基甲酰基氧基) 哌啶基, 1-乙基-? - 羟基哌啶基, 1-乙基-? - 乙氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 异丙氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 叔丁氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 辛氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 壬氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 癸氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 十六烷氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 十八烷氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 乙酰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 丙酰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 丁酰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 戊酰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 新戊酰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 癸酰氧基哌啶基, 1-乙基-? - 月桂酰氧基哌啶基,

1-乙基-? -肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -棕榈酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -硬脂酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -丙烯酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -琥珀酰氧基吡咯烷基和1-乙基-? -戊二酰氧基吡咯烷基。

其中, 优选的基团是羟基吡咯烷基, 甲氧基羧氧基吡咯烷基, 乙氧基羧氧基吡咯烷基, 异丙氧基羧氧基吡咯烷基, 叔丁氧基羧氧基吡咯烷基, 辛氧基羧氧基吡咯烷基, 壬氧基羧氧基吡咯烷基, 癸氧基羧氧基吡咯烷基, 十六烷氧基羧氧基吡咯烷基, 十八烷氧基羧氧基吡咯烷基, 乙酰氧基吡咯烷基, 丙酰氧基吡咯烷基, 戊酰氧基吡咯烷基, 新戊酰氧基吡咯烷基, 癸酰氧基吡咯烷基, 十一烷酰氧基吡咯烷基, 月桂酰氧基吡咯烷基, 肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 棕榈酰氧基吡咯烷基, 硬脂酰氧基吡咯烷基, 琥珀酰氧基吡咯烷基, 戊二酰氧基吡咯烷基, 氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N-甲基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, N,N-二甲基氨基甲酰基氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -羟基吡咯烷基, 1-甲基-? -甲氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -乙氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -异丙氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -叔丁氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -辛氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -壬氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -癸氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -十六烷氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -十八烷氧基羧氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -乙酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -丙酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -戊酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -新戊酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -癸酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -十一烷酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -月桂酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -棕榈酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -硬脂酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -琥珀酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -戊二酰氧基吡咯烷基, 1-甲基-? -氨基甲酰基氧基吡咯烷基, 1-甲基-? - (N-甲基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-甲基-? - (N,N-二甲基氨基甲酰基氧基) 吡咯烷基, 1-乙基-? -羟基吡咯烷基, 1-乙基-? -甲氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -乙氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -异丙氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -叔丁氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -辛氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -壬氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -癸氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -十六烷氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -十八烷氧基羧氧基吡咯烷基, 1-乙基-? -乙酰氧基吡咯

烷基, 1-乙基-?-丙酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?-戊酰氧基吡咯烷基,
 1-乙基-?-新戊酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?-月桂酰氧基吡咯烷基, 1-
 -乙基-?-肉豆蔻酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?-棕榈酰氧基吡咯烷基, 1-
 -乙基-?-硬脂酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?-琥珀酰氧基吡咯烷基, 1-
 乙基-?-戊二酰氧基吡咯烷基, 1-乙基-?-氨基甲酰基氧基吡咯烷基,
 羟基哌啶基, 甲氧基羰氧基哌啶基, 乙氧基羰氧基哌啶基, 异丙氧基羰氧基哌
 啶基, 叔丁氧基羰氧基哌啶基, 辛氧基羰氧基哌啶基, 癸氧基羰氧基哌啶基,
 十六烷氧基羰氧基哌啶基, 十八烷氧基羰氧基哌啶基, 乙酰氧基哌啶基, 丙酰
 氧基哌啶基, 戊酰氧基哌啶基, 新戊酰氧基哌啶基, 癸酰氧基哌啶基, 十一烷
 酰氧基哌啶基, 月桂酰氧基哌啶基, 肉豆蔻酰氧基哌啶基, 棕榈酰氧基哌啶基,
 硬脂酰氧基哌啶基, 琥珀酰氧基哌啶基, 戊二酰氧基哌啶基, 氨基甲酰基氧基
 哌啶基, N-甲基氨基甲酰基氧基哌啶基, N,N-二甲基氨基甲酰基氧基哌啶基,
 1-甲基-?-羟基哌啶基, 1-甲基-?-甲氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?
 -乙氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?-异丙氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?
 -叔丁氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?-辛氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?
 -癸氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?-十六烷氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?
 -十八烷氧基羰氧基哌啶基, 1-甲基-?-乙酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-
 丙酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-戊酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-新戊酰氧基
 哌啶基, 1-甲基-?-癸酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-十一烷酰氧基哌啶基,
 1-甲基-?-月桂酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-肉豆蔻酰氧基哌啶基, 1-
 甲基-?-棕榈酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-硬脂酰氧基哌啶基, 1-甲基-?
 -琥珀酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-戊二酰氧基哌啶基, 1-甲基-?-氨基
 甲酰基氧基哌啶基, 1-甲基-?- (N,N-二甲基氨基甲酰基氧基) 哌啶基,
 1-乙基-?-羟基哌啶基, 1-乙基-?-甲氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?
 -乙氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?-异丙氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?
 -叔丁氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?-辛氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?
 -癸氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?-十六烷氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?
 -十八烷氧基羰氧基哌啶基, 1-乙基-?-乙酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-
 丙酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-戊酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-新戊酰氧基
 哌啶基, 1-乙基-?-癸酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-月桂酰氧基哌啶基,

1-乙基-?-肉豆蔻酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-棕榈酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-硬脂酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-琥珀酰氧基哌啶基, 1-乙基-?-戊二酰氧基哌啶基, 和1-乙基-?-氨基甲酰基氧基哌啶基。

更优选的基团是4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-癸氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-丙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-戊酰氧基-2-吡咯烷基, 4-新戊酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-戊二酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 4-(N-甲基氨基甲酰基氧基)-2-吡咯烷基, 4-(N,N-二甲基氨基甲酰基氧基)-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-丙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-戊酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-新戊酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-戊二酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-(N-甲基氨基甲酰基氧基)-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-(N,N-二甲基氨基甲酰基氧基)-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基



基, 1-乙基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-乙基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-羟基-2-哌啶基, 和1-甲基-4-羟基-2-哌啶基。

更进一步优选的基团是4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-新戊酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 4-(N,N-二甲基氨基甲酰基氧基)-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-新戊酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 和1-甲基-4-(N,N-二甲基氨基甲酰基氧基)-2-吡咯烷基。

再更优选的基团是4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-

羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 和1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基。

再更进一步优选的基团是4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 和1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基。

最优选的基团是4-羟基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 和1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基。

当 R^1 代表吡咯烷基时, 优选是取代的2-吡咯烷基, 更优选4-羟基-1-甲基-2-吡咯烷基或4-羟基-2-吡咯烷基, 或其中羟基是酯化羟基的基团。

如果本发明化合物分子中含有碱性基团, 则它可以形成酸加成盐。这种酸加成盐的实例包括: 与无机酸, 特别是氢卤酸 (如氢氟酸, 氢溴酸, 氢碘酸

或氢氯酸), 硝基, 过氯酸, 碳酸, 硫酸或磷酸形成的盐; 与低级烷基磺酸如甲磺酸, 三氟甲磺酸或乙磺酸形成的盐; 与芳基磺酸如苯磺酸或对甲苯磺酸形成的盐; 与有机羧酸如乙酸, 甲酸, 酒石酸, 草酸, 马来酸, 苹果酸, 琥珀酸, 苯甲酸, 扁桃酸, 抗坏血酸, 乳酸, 葡糖酸和柠檬酸形成的盐; 及与氨基酸如谷氨酸或天冬氨酸形成的盐。

另外, 如果本发明化合物含有游离羧基, 则它可以形成酯。如果该酯是用于治疗并且是药物上可接受的, 则对酯的性质没有特殊限制, 即该酯不会有比游离酸更低的活性 (或更不可接受的低活性), 也不会有比游离酸更高的毒性 (或更不可接受的高毒性)。这些酯基的例子包括:

有1-20个碳原子的烷基, 更优选有1-6个碳原子, 如上面例举的那些, 而高级烷基也是本领域已知的, 如庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十二烷基, 十三烷基, 十五烷基, 十八烷基, 十九烷基和二十烷基, 但更优选有1-4个碳原子的烷基, 最优选甲基和乙基;

有3-7个碳原子的环烷基, 例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环庚基;

芳烷基, 其中烷基部分有1-3个碳原子, 芳基部分是有6-14个碳原子的碳环芳香基, 它可以是被取代的或未被取代的芳基, 尽管未取代的是优选的, 但如果是取代的, 则至少有一个上面定义和例举的取代基; 这类芳烷基的实例包括苄基, 苯乙基, 1-苯乙基, 3-苯基丙基, 2-苯基丙基, 1-萘基甲基, 2-萘基甲基, 2-(1-萘基)乙基, 2-(2-萘基)乙基, 二苯甲基, 三苯甲基, 双(邻-硝基苯基)甲基, 9-蒎基甲基, 2,4,6-三甲基苄基, 4-溴苄基, 2-硝基苄基, 4-硝基苄基, 3-硝基苄基, 4-甲氧基苄基和胡椒基;

有2-6个碳原子的烯基, 如乙烯基, 烯丙基, 2-甲基烯丙基, 1-丙烯基, 异丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-戊烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基, 4-戊烯基, 1-己烯基, 2-己烯基, 3-己烯基, 4-己烯基和5-己烯基, 其中, 乙烯基, 烯丙基, 2-甲基烯丙基, 1-丙烯基, 异丙烯基和丁烯基是优选的, 烯丙基和2-甲基烯丙基是最优选的;

有1-6, 优选1-4个碳原子的卤烷基, 其中烷基部分是上面与烷基有关的定义和例举的烷基, 卤原子是氯, 氟, 溴或碘, 例如, 2,2,2-三氟乙基, 2-卤乙基 (如2-氟乙基, 2-氯乙基, 2-溴乙基或2-碘乙基), 2,2-二溴乙

基和2,2,2-三溴乙基;

取代的甲硅烷基烷基, 其中烷基部分同上面定义和举例, 甲硅烷基部分有至多3个取代基, 选自有1-6个碳原子的烷基和未被取代或被至少一个上面定义和例举的取代基取代的苯基, 例如, 2-三甲基甲硅烷基乙基;

苯基, 该苯基可以是未被取代或被取代的, 优选被至少一个有1-4个碳原子的烷基或酰氧基取代, 例如, 苯基, 甲苯基和苯甲酰氧基苯基;

苯甲酰甲基, 它可以是未被取代的, 或被至少一个上面定义和例举的取代基取代, 例如, 苯甲酰甲基本身或对溴苯甲酰甲基;

环或无环萜烯基, 例如, 香叶基, 橙花基, 里哪基, 叶绿基, 孟基 (特别是间-和对-孟基), 苾基, 萜烷基, 蒎烷基, 冰片基, 降萜烷基(norcaryl), 降蒎烷基, 降冰片基, 蒎烯基(menthenyl), 莰烯基和降冰片烯基;

烷氧基甲基, 其中烷氧基部分有1-6, 优选1-4个碳原子, 并且其本身可以被单个未被取代的烷氧基取代, 例如, 甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 丙氧基甲基, 异丙氧基甲基, 丁氧基甲基和甲氧基乙氧基甲基;

脂族酰氧基烷基, 其中酰基部分优选烷酰基, 更优选有2-6个碳原子的烷酰基, 烷基部分有1-6, 优选1-4个碳原子, 例如, 乙酰氧基甲基, 丙酰氧基甲基, 丁酰氧基甲基, 异丁酰氧基甲基, 新戊酰氧基甲基, 1-新戊酰氧基乙基, 1-乙酰氧基乙基, 1-异丁酰氧基乙基, 1-新戊酰氧基丙基, 2-甲基-1-新戊酰氧基丙基, 2-新戊酰氧基丙基, 1-异丁酰氧基乙基, 1-异丁酰氧基丙基, 1-乙酰氧基丙基, 1-乙酰氧基-2-甲基丙基, 1-丙酰氧基乙基, 1-丙酰氧基丙基, 2-乙酰氧基丙基和1-丁酰氧基乙基;

环烷基取代的脂族酰氧基烷基, 其中酰基部分优选烷酰基, 更优选有2-6个碳原子的烷酰基, 环烷基部分有3-7个碳原子, 烷基部分有1-6, 优选1-4个碳原子, 例如, (环己基乙酰氧基) 甲基, 1-(环己基乙酰氧基) 乙基, 1-(环己基乙酰氧基) 丙基, 2-甲基-1-(环己基乙酰氧基) 丙基, (环戊基乙酰氧基) 甲基, 1-(环戊基乙酰氧基) 乙基, 1-(环戊基乙酰氧基) 丙基和2-甲基-1-(环戊基乙酰氧基) 丙基;

烷氧基羧氧基烷基, 特别是1-(烷氧基羧氧基) 乙基, 其中烷氧基部分有1-10, 优选1-6, 更优选1-4个碳原子, 烷基部分有1-6, 优选1-4个碳原子, 例如, 1-甲氧基羧氧基乙基, 1-乙氧基羧氧基乙基, 1-丙氧基羧氧基

基乙基, 1-异丙氧基羰氧基乙基, 1-丁氧基羰氧基乙基, 1-异丁氧基羰氧基乙基, 1-仲丁氧基羰氧基乙基, 1-叔丁氧基羰氧基乙基, 1-(1-乙基丙氧基羰氧基)乙基和1-(1,1-二丙基丁氧基羰氧基)乙基, 以及其它烷氧基羰氧基烷基, 其中烷氧基和烷基部分都有1-6, 优选1-4个碳原子, 例如, 2-甲基-1-(异丙氧基羰氧基)丙基, 2-(异丙氧基羰氧基)丙基, 异丙氧基羰氧基甲基, 叔丁氧基羰氧基甲基, 甲氧基羰氧基甲基和乙氧基羰氧基甲基;

环烷基羰氧基烷基和环烷氧基羰氧基烷基, 其中环烷基部分有3-10, 优选3-7个碳原子, 并且是单-或多环的, 可被至少一个(优选仅一个)有1-4个碳原子的烷基(例如, 选择上面列举的那些烷基)任意取代的基团, 烷基部分有1-6, 更优选1-4个碳原子(例如, 选择上面列举的那些烷基), 最优选甲基, 乙基或丙基, 例如, 1-甲基环己基羰氧基甲基, 1-甲基环己氧基羰氧基甲基, 环戊氧基羰氧基甲基, 环戊基羰氧基甲基, 1-环己氧基羰氧基乙基, 1-环己基羰氧基乙基, 1-环戊氧基羰氧基乙基, 1-环戊基羰氧基乙基, 1-环庚氧基羰氧基乙基, 1-环庚基羰氧基乙基, 1-甲基环戊基羰氧基甲基, 1-甲基环戊氧基羰氧基甲基, 2-甲基-1-(1-甲基环己基羰氧基)丙基, 1-(1-甲基环己基羰氧基)丙基, 2-(1-甲基环己基羰氧基)丙基, 1-(环己基羰氧基)丙基, 2-(环己基羰氧基)丙基, 2-甲基-1-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基, 1-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基, 2-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基, 1-(环戊基羰氧基)丙基, 2-(环戊基羰氧基)丙基, 1-(1-甲基环戊基羰氧基)乙基, 1-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基, 金刚烷氧基羰氧基甲基, 金刚烷基羰氧基甲基, 1-金刚烷氧基羰氧基乙基和1-金刚烷基羰氧基乙基;

环烷基烷氧基羰氧基烷基, 其中烷氧基部分有单个环烷基取代基, 该环烷基取代基有3-10, 优选3-7个碳原子, 并且是单-或多环的, 例如, 环丙基甲氧基羰氧基甲基, 环丁基甲氧基羰氧基甲基, 环戊基甲氧基羰氧基甲基, 环己基甲氧基羰氧基甲基, 1-(环丙基甲氧基羰氧基)乙基, 1-(环丁基甲氧基羰氧基)乙基, 1-(环戊基甲氧基羰氧基)乙基和1-(环己基甲氧基羰氧基)乙基;

萜烯基羰氧基烷基和萜烯氧基羰氧基烷基, 其中萜烯基为上面列举的, 并优选环萜烯基, 例如, 1-(¹萜氧基羰氧基)乙基, 1-(¹萜基羰氧基)乙基, ¹萜氧基羰氧基甲基, ¹萜基羰氧基甲基, 1-(3-蒎烷氧基羰氧基)乙基, 1-

(3-蒎烷基羧氧基) 乙基, 3-蒎烷氧基羧氧基甲基和3-蒎烷基羧氧基甲基;

5-烷基或5-苯基[可以被至少一个上面定义和例举的取代基取代] (2-氧-1,3-二氧杂环戊烯(dioxolen)-4-基) 烷基, 其中每个烷基(彼此可以相同或不同) 有1-6, 优选1-4个碳原子, 例如, (5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基, (5-苯基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基, (5-异丙基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基, (5-叔丁基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基和1-(5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 乙基;

其它基团, 特别是容易从体内除去的基团, 如2-苯并[d]呋喃酮基, 2,3-二氢化茚基和2-氧-4,5,6,7-四氢-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基。

本发明化合物可以多种立体异构体形式存在, 这取决于不对称碳原子的存在与否。本发明既包括单个异构体[优选(2R, 4R)异构体], 又包括它们的混合物, 包括外消旋混合物。

本发明化合物可以在大气下溶于水以吸收水或形成水合物。本发明包括如水合物, 尤其是式(I)化合物的某些盐的水合物。

本发明优选化合物是式(I)化合物及其盐和酯, 其中:

(1) R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^1 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^1 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基或哌嗪基,

所说取代基 α^1 选自羟基, 烷氧基部分有1-6或8-18个碳原子的烷氧基羧氧基, 有1-20个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 及每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^1 选自有1-4个碳原子的烷基, 及未被取代或至少被一个下列取代基取代的苯基: 甲基, 甲氧基, 氟原子和氯原子。

(2) R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^2 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^2 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基,

所说取代基 α^2 选自羟基, 烷氧基部分有1-4或8-18个碳原子的烷氧基羧氧基, 有2-5个碳原子的烷酰氧基, 有10-18个碳原子的烷酰氧基, 烷酰基部分有3-6个碳原子的羧基取代的烷酰氧基, 氨基甲酰基氧基, 及每个烷基部

分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^2 选自有1-4个碳原子的烷基。

(3) R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^3 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基,

所说取代基 α^3 选自羟基, 甲氧基羰氧基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 癸氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 戊酰氧基, 新戊酰氧基, 癸酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 戊二酰氧基, 氨基甲酰基氧基, N-甲基氨基甲酰基氧基, N-乙基氨基甲酰基氧基和N,N-二甲基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^3 选自甲基和乙基。

(4) R^1 代表在碳原子上被至少一个取代基 α^4 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基或吗啉基,

所说取代基 α^4 选自羟基, 乙氧基羰氧基, 异丙氧基羰氧基, 叔丁氧基羰氧基, 辛氧基羰氧基, 十六烷氧基羰氧基, 十八烷氧基羰氧基, 癸酰氧基, 月桂酰氧基, 肉豆蔻酰氧基, 棕榈酰氧基, 硬脂酰氧基, 琥珀酰氧基, 氨基甲酰基氧基和N,N-二甲基氨基甲酰基氧基;

所说取代基 β^3 如上定义。

(5) R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羰氧基-2-

吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基。

(6) R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基。

(7) R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基。

(8) R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基或硝基, 及 R^{2c} 代表氢原子。

(9) R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子或溴原子, 及 R^{2c} 代表氢原子。

(10) R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 氟原子或氯原子, 及 R^{2c} 代表氢原子。

(11) R^{2a} 代表氟原子, R^{2b} 和 R^{2c} 均代表氢原子。



(12) R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-4个碳原子的烷基, 有1或2个碳原子的卤代烷基, 有3或4个碳原子的烯基, 有3或4个碳原子的炔基, 羟基, 有1-4个碳原子的烷氧基, 有1或2个碳原子的卤代烷氧基, 烷氧基部分有1-4个碳原子的烷氧基羰基, 有2-5个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基, 卤原子, 氟基, 硝基, 未被取代或被至少一个取代基 γ^1 (定义如下) 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^1 选自甲基, 乙基, 甲氧基和乙氧基, 及卤原子。

(13) R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基或乙基, 有1或2个碳原子的氟或氯取代的烷基, 烯丙基, 炔丙基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氯甲氧基, 2-氟乙氧基, 2-氯乙氧基, 甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 有2或3个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氟基, 硝基, 未被取代或被至少一个取代基 γ^2 (定义如下) 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子;

所说取代基 γ^2 选自甲基和甲氧基及氟原子和氯原子。

(14) R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 2-氟乙氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氟基, 氨基甲酰基或苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子。

(15) R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子或氟基, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子。

(16) R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲氧基或氟原子, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子。

(17) A代表单键或有1-4个碳原子的亚烷基。

(18) A代表单键, 亚甲基, 亚乙基或三亚甲基。

(19) A代表单键, 亚甲基或亚乙基。

(20) A代表亚乙基。

上述化合物中, 我们特别优选其中 R^1 是上面(1)-(7)任一个中定义的 R^1 , 上面(8)-(11)任一个中定义的 R^{2a} , R^{2b} 和 R^{2c} , 上面(12)-(16)任一个中定义

的 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 和 R^{3d} , 及上面(17) - (20)任一个中定义的A。

更优选的化合物如下:

(21)式 (I) 化合物及其盐和酯, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个上面定义的取代基 α^1 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个上面定义的取代基 β^1 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基或哌嗪基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基或硝基, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-4个碳原子的烷基, 有1或2个碳原子的卤代烷基, 有3或4个碳原子的烯基, 有3或4个碳原子的炔基, 羟基, 有1-4个碳原子的烷氧基, 有1或2个碳原子的卤代烷氧基, 烷氧基部分有1-4个碳原子的烷氧基羰基, 有2-5个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基, 卤原子, 氰基, 硝基, 未被取代或被至少一个取代基 γ^1 (定义如上) 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子; 及

A代表单键或有1-4个碳原子的亚烷基。

(22)式 (I) 化合物及其盐和酯, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个上面定义的取代基 α^2 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个上面定义的取代基 β^2 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基或硝基, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 有1-4个碳原子的烷基, 有1或2个碳原子的卤代烷基, 有3或4个碳原子的烯基, 有3或4个碳原子的炔基, 羟基, 有1-4个碳原子的烷氧基, 有1或2个碳原子的卤代烷氧基, 烷氧基部分有1-4个碳原子的烷氧基羰基, 有2-5个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 每个烷基部分有1或2个碳原子的单-或二-烷基氨基甲酰基, 卤原子, 氰基, 硝基, 未被取代或被至少一个取代基 γ^1 (定义如上) 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子; 及

A代表单键或有1-4个碳原子的亚烷基。

(23) 式 (I) 化合物及其盐和酯, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个上面定义的取代基 α^3 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个上面定义的取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基或硫代吗啉基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 甲氧基, 氟原子, 氯原子或溴原子, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 有1或2个碳原子的氟或氯取代的烷基, 烯丙基, 炔丙基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氯甲氧基, 2-氟乙氧基, 2-氯乙氧基, 甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 有2或3个碳原子烷酰氧基, 氨基甲酰基, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基, 硝基, 未被取代或被至少一个取代基 γ^2 (定义如上) 取代的苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子; 及

A 代表单键, 亚甲基, 亚乙基或三亚甲基。

(24) 式 (I) 化合物及其盐和酯, 其中:

R^1 代表在碳原子上被至少一个上面定义的取代基 α^4 取代的以及未被取代的或在氮原子上被至少一个上面定义的取代基 β^3 取代的吡咯烷基, 哌啶基或吗啉基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 氟原子或氯原子, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} , R^{3b} 和 R^{3c} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 乙基, 氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 2-氟乙氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 氰基, 氨基甲酰基或苯基, 及 R^{3d} 代表氢原子; 及

A 代表单键, 亚甲基, 亚乙基或三亚甲基。

(25) 式 (I) 化合物及其盐和酯, 其中:

R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羰基-2-吡咯烷基, 4-异丙氧基羰基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羰基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羰基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羰基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羰基-2-吡咯烷基, 4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-

棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基, 4-氨基甲酰基氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-异丙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 或1-甲基-4-琥珀酰氧基-2-吡咯烷基;

R^{2a} 和 R^{2b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 氟原子或氯原子, 及 R^{2c} 代表氢原子;

R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲基, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氟原子, 氯原子, 溴原子或氰基, 及 R^{3c} 和 R^{3d} 代表氢原子; 及

A代表单键, 亚甲基或亚乙基。

(26)式 (I) 化合物及其盐和酯, 其中:

R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基, 4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基, 4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-乙氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-叔丁氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-辛氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十六烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-十八烷氧基羰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基, 1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基;

R^{2a} 代表氟原子, 及 R^{2b} 和 R^{2c} 均代表氢原子;

R^{3a} 和 R^{3b} , 彼此可以相同或不同, 分别代表氢原子, 甲氧基或氟原子, 及

R^{3a} 和 R^{3b} 均代表氢原子；及
A代表亚乙基。

(27)式 (I) 化合物及其盐和酯，其中：

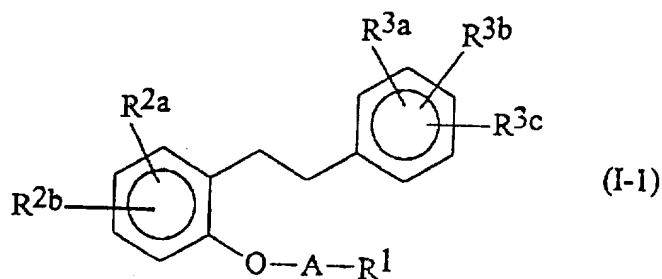
R^1 代表4-羟基-2-吡咯烷基，4-癸酰氧基-2-吡咯烷基，4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基，4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基，4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基，4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基，1-甲基-4-羟基-2-吡咯烷基，1-甲基-4-癸酰氧基-2-吡咯烷基，1-甲基-4-月桂酰氧基-2-吡咯烷基，1-甲基-4-肉豆蔻酰氧基-2-吡咯烷基，1-甲基-4-棕榈酰氧基-2-吡咯烷基或1-甲基-4-硬脂酰氧基-2-吡咯烷基；

R^{2a} 代表氟原子，及 R^{2b} 和 R^{2c} 均代表氢原子；

R^{3a} 和 R^{3b} ，彼此可以相同或不同，分别代表氢原子，甲氧基或氟原子，及
 R^{3c} 和 R^{3d} 均代表氢原子；及

A代表亚乙基。

本发明一些化合物的具体实例是式 (I-1) 化合物：



上式中, 各取代基的定义列于下面表1。表中用到下列缩写:

Ac: 乙酰基
Adp: 己二酰
Boc: 叔丁氧羰基
Bu: 丁基
tBu: 叔丁基
Bur: 丁酰基
iBur: 异丁酰基
Bz: 苄基
Dc: 癸基
Dec: 癸酰基
Dod: 十二烷基
Et: 乙基
Glu: 戊二酰基
Hep: 庚酰基
Hex: 己酰基
Hpd: 十七烷基
Hxd: 十六烷基
Lau: 月桂酰基
Mal: 丙二酰基
Me: 甲基
Mor: 吗啉基
Myr: 肉豆蔻酰基
Non: 壬酰基
Oo: 辛基
Ood: 十八烷基
Oct: 辛酰基
Pal: 棕榈酰基
Pnd: 十五烷基
Ph: 苯基

Pip: 哌啶基
Pir: 哌嗪基
Piv: 新戊酰基
Pr: 丙基
iPr: 异丙基
Prp: 丙酰基
Pyr: 吡咯烷基
Ste: 硬脂酰基
Sud: 琥珀酰基
Ttd: 十四烷基
Trd: 十三烷基
Tmor: 硫代吗啉基
Und: 十一烷基
Val: 戊酰基

表 1

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
1	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
2	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
3	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
4	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
5	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
6	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
7	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
8	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
9	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
10	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
11	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
12	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
13	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
14	(1-Me-4-OMep-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
15	(1-Me-4-OMet-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
16	(1-Me-4-OMec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
17	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
18	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
19	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
20	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
21	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
22	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
23	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
24	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
25	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
26	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
27	(1-Me-4-OCOOtBu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
28	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
29	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
30	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
31	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
32	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
33	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
34	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
35	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
36	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
37	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
38	(1-Me-4-OCONMeEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
39	(1-Me-4-OCOMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
40	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
41	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
42	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
43	(4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
44	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
45	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
46	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ² a & R ² b	R ³ a, R ³ b, & R ³ c
47	(4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
48	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
49	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
50	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
51	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
52	(4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
53	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
54	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
55	(4-CONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
56	(4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
57	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
58	(1-Et-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
59	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
60	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
61	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
62	(1- <i>i</i> Pr-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
63	(1- <i>i</i> Pr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
64	(1- <i>i</i> Pr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
65	(1- <i>i</i> Pr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
66	(1-Boc-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
67	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
68	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
69	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
70	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
71	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
72	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
73	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
74	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
75	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
76	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
77	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
78	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
79	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
80	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
81	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
82	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
83	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
84	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
85	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
86	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
87	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
88	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
89	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
90	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
91	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
92	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
93	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
94	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
95	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
96	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
97	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
98	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
99	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
100	(4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
101	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
102	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
103	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
104	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
105	(4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
106	(4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
107	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
108	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
109	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
110	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
111	(1- <i>i</i> Pr-4-OP <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
112	(1- <i>i</i> Pr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
113	(1- <i>i</i> Pr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
114	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
115	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
116	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
117	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
118	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
119	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
120	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
121	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
122	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
123	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
124	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
125	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
126	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
127	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
128	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
129	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
130	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
131	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
132	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
133	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
134	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
135	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
136	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
137	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
138	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
139	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
140	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
141	(4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
142	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
143	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
144	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
145	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
146	(1-Et-4-OPip-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
147	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
148	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
149	(1- <i>i</i> Pr-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
150	(1- <i>i</i> Pr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
151	(1- <i>i</i> Pr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
152	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
153	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
154	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
155	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
156	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
157	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
158	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
159	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
160	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
161	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
162	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
163	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
164	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
165	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
166	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
167	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
168	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
169	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
170	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
171	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
172	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
173	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
174	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
175	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
176	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
177	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
178	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
179	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
180	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
181	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
182	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
183	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
184	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
185	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
186	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
187	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
188	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
189	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
190	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
191	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
192	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
193	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
194	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
195	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
196	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
197	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
198	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
199	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
200	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
201	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
202	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
203	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
204	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
205	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
206	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
207	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
208	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
209	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
210	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
211	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
212	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
213	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
214	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
215	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
216	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Me
217	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Me
218	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Me
219	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Me
220	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Me
221	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Me
222	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Cl
223	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Cl
224	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Cl
225	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Cl
226	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Cl
227	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Cl
228	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Br
229	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Br
230	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
231	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br
232	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Br
233	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Br
234	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	H
235	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	H
236	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-OMe
237	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-OMe
238	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	2-Cl, 4-F
239	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-Me, 4-F
240	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	H
241	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	H
242	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	3-OMe
243	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	3-OMe
244	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	4-F
245	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	4-F
246	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	H
247	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Cl	H
248	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	H
249	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H
250	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	3-OMe
251	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	3-OMe
252	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	4-F
253	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	4-F

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
254	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Br	H
255	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	H
256	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Br	H
257	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	H
258	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe
259	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe
260	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	4-F
261	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3,4-diF
262	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe, 4-F
263	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe
264	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	H
265	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-OMe	H
266	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	H
267	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
268	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	H
269	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe, 4-F
270	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	3-OMe
271	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	3-OMe
272	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe
273	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	4-F
274	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	4-F
275	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3,4-diF
276	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe, 4-F

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
277	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
278	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
279	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	H
280	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
281	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
282	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe
283	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	4-Br
284	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	H
285	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
286	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H
287	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	4-F
288	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	3-OMe
289	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe
290	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	4-Cl
291	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3,4-diF
292	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	3-OMe, 4-F
293	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe, 4-F
294	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
295	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	H
296	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
297	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-CN	H
298	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-CN	H
299	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-CN	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
300	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-CN	3-OMe
301	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-CN	4-F
302	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3-OMe
303	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	H
304	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-NO ₂	H
305	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	H
306	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	H
307	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	4-F
308	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3-OMe
309	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3,4-diF
310	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	3-OMe, 4-F
311	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-NO ₂	H
312	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	4-F
313	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
314	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
315	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
316	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
317	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
318	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
319	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
320	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
321	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
322	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
323	(1-Me-4-OCOMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
324	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
325	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
326	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
327	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
328	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
329	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
330	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
331	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
332	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
333	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
334	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
335	(1-Me-4-OHep-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
336	(1-Me-4-OOct-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
337	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
338	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
339	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
340	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
341	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
342	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
343	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
344	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
345	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ² a & R ² b	R ³ a, R ³ b, & R ³ c
346	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
347	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
348	(1-Me-4-OCONMePr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
349	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
350	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
351	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
352	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
353	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
354	(4-OCOOPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
355	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
356	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
357	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
358	(4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
359	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
360	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
361	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
362	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
363	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
364	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
365	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
366	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
367	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
368	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
369	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
370	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
371	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
372	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
373	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
374	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
375	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
376	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
377	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
378	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
379	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
380	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
381	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
382	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
383	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
384	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
385	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
386	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
387	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
388	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
389	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
390	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
391	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
392	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
393	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
394	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
395	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
396	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
397	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
398	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
399	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
400	(1-Me-4-OCOOBu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
401	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
402	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
403	(1-Me-4-OCOOUnd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
404	(1-Me-4-OCOOPnd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
405	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
406	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
407	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
408	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
409	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
410	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
411	(1-Me-4-OCONMeEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
412	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
413	(4-OiBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
414	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H



表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ² a & R ² b	R ³ a, R ³ b, & R ³ c
415	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
416	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
417	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
418	(4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
419	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
420	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
421	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
422	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
423	(4-OCOOTrd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
424	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
425	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
426	(4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
427	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
428	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
429	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
430	(1-Pr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
431	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
432	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,5-diF	H
433	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,6-diF	H
434	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
435	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
436	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5,6-diF	H
437	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
438	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
439	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
440	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
441	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
442	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
443	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
444	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,5-diF	H
445	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,6-diF	H
446	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
447	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
448	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	3,4-diF
449	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 6-OMe	H
450	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Me	H
451	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl, 4-F	3-OMe, 4-F
452	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	4-F
453	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-OMe, 4-F	3-OMe, 4-F
454	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 6-Cl	3-OMe
455	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	H
456	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3-OMe
457	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	H
458	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3-OMe
459	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	4-F
460	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3,4-diF

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
461	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	H
462	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Me, 4-F	4-F
463	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	H
464	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triCl
465	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF
466	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,5-triF
467	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	2,3,4-triF
468	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diCl, 5-F
469	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-di-F	2-Cl, 4,5-diF
470	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br, 4,5-diOMe
471	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	5-Br, 3,4-diOMe
472	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diOMe, 3-Me
473	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diOMe, 5-OH
474	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2, 6-diOMe, 4-OH
475	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4,6-diOMe, 2-OH
476	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diCl, 4-OH
477	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diCl, 2-OH
478	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diBr, 4-OH
479	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triF
480	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	2,4,6-triMe
481	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,3,4-triOMe
482	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triOMe
483	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF

表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
484	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triOMe
485	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	3,4,5-triF
486	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF
487	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triF
488	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triCl
489	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-OCF ₃
490	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
491	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OCHF ₂
492	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	4-CF ₃
493	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CN
494	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OH
495	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
496	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	3-OCCL ₃
497	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-CCl ₃
498	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Ph
499	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-NO ₂
500	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	4-OAc
501	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCONH ₂
502	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
503	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-CCl ₃
504	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
505	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
506	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	4-CH ₂ CH=CH ₂



表 1 (续)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
507	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-OCHF ₂
508	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Ph
509	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
510	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CCl ₃
511	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
512	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHCl ₂
513	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CH ₂ C≡CH
514	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	4-OCONMe ₂

上列化合物中, 优选化合物

1, 2, 7, 8, 12, 17, 19, 22, 26, 28, 34, 37, 44, 46, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 203, 204, 224, 225, 226, 227, 230, 234, 236, 240, 246, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286 和 359, 而化合物1, 7, 17, 19, 22, 28, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 224, 226, 230, 234, 236, 240, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286 和 359是更优选的。

进一步优选的化合物是化合物NO.

1, 7, 17, 19, 22, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 226, 236和266.

最优选的是下列化合物及其可药用盐:

1.2 - {2 - [4 - 氟 - 2 - (2 - 苯基乙基) 苯氧基] 乙基} - 4 - 羟基 - 1 - 甲基 - 吡咯烷;

7.2 - {2 - [4 - 氟 - 2 - (2 - 苯基乙基) 苯氧基] 乙基} - 4 - 羟基吡咯烷;

17.2 - {2 - [4 - 氟 - 2 - (2 - 苯基乙基) 苯氧基] 乙基} - 4 - 月桂酰氧基 - 1 - 甲基 - 吡咯烷;

22.2 - {2 - [4 - 氟 - 2 - (2 - 苯基乙基) 苯氧基] 乙基} - 1 - 甲基 - 4 - 琥珀酰氧基 - 吡咯烷;

67.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基 - 1 - 甲基吡咯烷;

77.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 月桂酰氧基 - 1 - 甲基吡咯烷;

81.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 1 - 甲基 - 4 - 琥珀酰氧基吡咯烷;

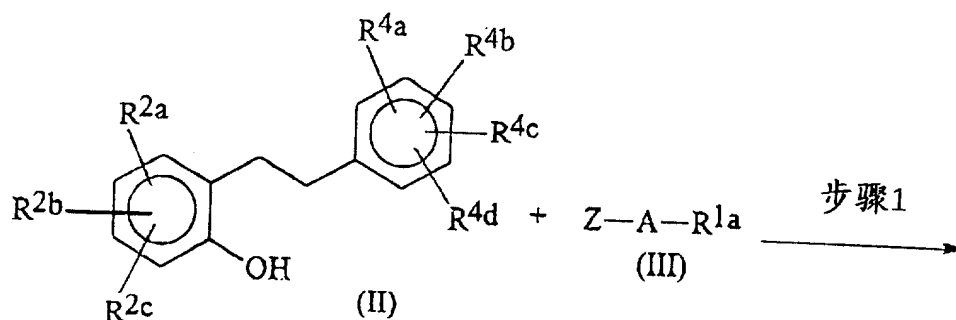
114.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基 - 1 - 甲基吡咯烷;

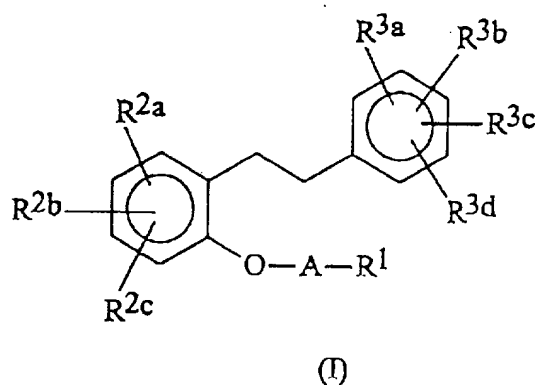
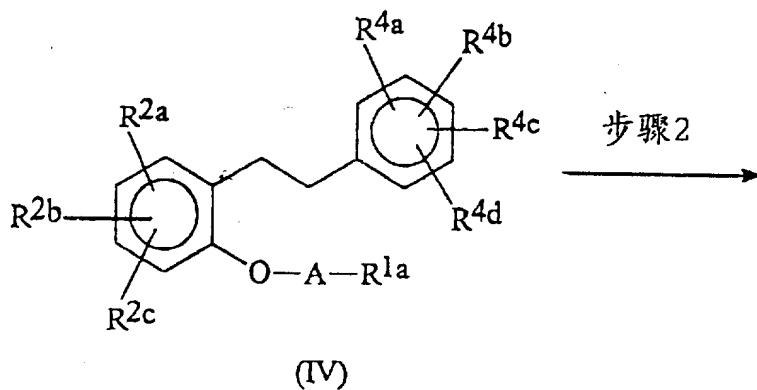
118.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基 - 吡咯烷;

125.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 1 - 甲基 - 4 - 棕榈酰氧基吡咯烷;

- 126.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 1 - 甲基 - 4 - 琥珀酰氧基吡咯烷;
- 152.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟 - 3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基 - 1 - 甲基吡咯烷;
- 154.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟 - 3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基吡咯烷;
- 159.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟 - 3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 4 - 月桂酰氧基 - 1 - 甲基吡咯烷;
- 162.2 - [2 - {4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟 - 3 - 甲氧基苯基) 乙基] 苯氧基} 乙基] - 1 - 甲基 - 4 - 琥珀酰氧基吡咯烷;
- 196.2 - [2 - {2 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) 乙基] - 4 - 氟苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基 - 1 - 甲基吡咯烷;
- 198.2 - [2 - {2 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) 乙基] - 4 - 氟苯氧基} 乙基] - 4 - 羟基吡咯烷;
- 202.2 - [2 - {2 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) 乙基] - 4 - 氟苯氧基} 乙基] - 4 - 月桂酰氧基 - 1 - 甲基吡咯烷; 及
- 204.2 - [2 - {2 - [2 - (3,4 - 二氟苯基) 乙基] - 4 - 氟苯氧基} 乙基] - 1 - 甲基 - 4 - 琥珀酰氧基吡咯烷。

本发明化合物可用这类化合物制备中已知的各种方法来制备, 例如, 可用 EP 600 717 中描述的方法或下列反应流程所示的方法制备。





上式中,

R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} 和A定义如上; 除了所有活性氮原子 (例如, 在杂环中的或包括取代基 α 中的氨基, 烷基氨基, 氨基甲酰基氧基或烷基氨基甲酰基氧基中的), 或被保护的羟基, 并且排除取代基 α 是羧基取代的烷酰氧基的情况以外, R^{1a} 代表任何 R^1 代表的基团

除了所有羟基是被保护的外, R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} 和 R^{4d} 的定义同 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 和 R^{3d} ; 及

Z代表羟基, 卤原子 (优选氯, 溴或碘原子), 有1-6个碳原子的烷磺酰氧基, 或芳基部分是有6-10个环碳原子芳香碳环的芳基磺酰氧基, 该碳环可以是未被取代的或至少被一个上面定义和例举的取代基 γ 取代的。

R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} 中羟基保护基的实例包括环醚基 (例如, 四氢呋喃基和四氢吡喃基), 甲氧基甲基, 甲氧基甲氧基甲基, 及芳基甲基和芳基甲氧羰基, 其中芳基部分有 6-10 个碳原子且未被取代或至少被一个上面定义和例举的取代基 γ 所取代。其中, 我们优选四氢吡喃基, 甲氧基甲基, 苄基, 对甲氧基苄基, 对溴苄基, 苄氧基羰基, 对甲氧基苄氧羰基和对溴苄氧基羰基。

氮原子, 氨基, 单烷基氨基, 和 R^{1a} 代表的其它杂环的保护基的实例包括烷氧基部分有 1-6 个碳原子的烷氧基羰基, 有 1-5 个碳原子的烷酰基, 芳基部分有 6-10 个环碳原子且未被取代或被至少一个上面定义和例举的取代基 γ 取代的芳基甲氧基羰基。其中, 我们优选叔丁氧羰基, 乙酰基, 苄基, 对甲氧基苄基, 对溴苄基, 苄氧羰基, 对甲氧基苄氧羰基和对溴苄氧羰基。

在本反应流程的步骤 1 中, 式 (IV) 化合物是通过式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应来制备的。

如果 Z 代表卤原子, 烷磺酰氧基或芳基磺酰氧基, 则反应可以在溶剂或碱存在下进行。

对所用碱的性质没有特殊限制, 这类反应中常用的任何碱在这里都可以使用。这类碱的例子包括: 碱金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾; 碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠和碳酸氢钾; 碱金属氟化物如氟化钠和氟化钾; 碱金属氢化物如氢化钠, 氢化钾和氢化锂; 碱金属烷氧化物如甲醇钠, 乙醇钠, 叔丁醇钾和甲醇锂; 及有机胺如吡啶, 甲基吡啶, 三乙胺, N -甲基吗啉和 4-二甲氨基吡啶。其中, 我们特别优选碱金属碳酸盐, 碱金属氟化物, 碱金属氢化物或碱金属烷氧化物。

该反应通常并优选在溶剂中进行。如果所用溶剂对反应或所涉及的试剂没有反作用, 并可溶解于试剂—至少在某种程度上, 则对它的性质没有特殊限制。适当溶剂的实例包括: 烃如己烷, 苯和甲苯; 卤代烃如二氯甲烷, 氯仿和 1, 2-二氯乙烷; 醚如乙醚, 四氢呋喃和二噁烷; 酮如丙酮和甲乙酮; 腈如乙腈; 酰胺如 N, N -二甲基乙酰胺, 二甲基甲酰胺, N -甲基吡咯烷酮和六甲基磷三酰胺; 亚砷如二甲亚砷; 或这些溶剂任两个或多个的混合物。其中我们优选醚类, 酮类, 酰胺类或亚砷。

反应可以在很宽的温度范围内进行, 本发明未限定精确的反应温度。优选的反应温度将取决于诸多因素, 如溶剂对性质, 起始原料和所用的碱。但是

们发现，一般来说，温度在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 利于反应的进行，优选 $10-80^{\circ}\text{C}$ 。反应所需的时间变化范围也很宽，它取决于多种因素，但主要是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但是，如果反应在上面的优选条件下进行，则反应时间通常为30分钟到48小时，更优选1-24小时。

如果Z代表羟基，则反应可以在溶剂，三苯膦和二($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)偶氮二羧酸酯，如偶氮二羧酸二甲酯或偶氮二羧酸二乙酯存在下进行。

反应通常并优选在溶剂中进行。如果所用溶剂对反应或所涉及的试剂没有反作用并可溶解于试剂—至少在某种程度上，则对它的性质没有特殊限制。适当溶剂的实例包括上述那些，其中我们优选芳香烃，卤代烃或醚。反应可以在很宽的温度范围内进行，本发明没有限定精确的反应温度。优选的反应温度取决于诸多因素，如所用溶剂，起始原料或试剂的性质。但是我们发现，一般来说，温度在 $-20-100^{\circ}\text{C}$ 利于反应的进行，更优选 $10-80^{\circ}\text{C}$ 。反应所需的时间也可以在很宽的范围变化，它取决于多种因素，但主要是反应温度及所用试剂和溶剂的性质。但是，如果反应在上面概括的优选条件下进行，则通常为30分钟到48小时，更优选1-24小时。

反应完成之后，可用常规方法从反应混合物中收集所要的式(IV)化合物。例如，如果存在不溶物质，则在适当时候过滤除去，然后减压蒸发除去溶剂，加水至剩余物，混合物用不混溶于水的有机溶剂如乙酸乙酯萃取，萃取液允许在例如无水硫酸镁中干燥，然后除去溶剂。如果必要，所需化合物可用常规方法，例如，重结晶或柱色谱进一步纯化。

步骤2包括下列任选反应，它们可以任何适当顺序进行：

反应(a)：除去可能存在于 R^{1a} ， R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} ， R^{4d} 中的羟基保护基的反应；

反应(b)：烷基化，酰基化或氨基甲酰基化在反应(a)中形成的羟基的反应；

反应(c)：除去氮原子，氨基及其它可能存在于 R^{1a} 中基团的保护基的反应；

反应(d)：将羟基转化为氨基的反应；

反应(e)：将可能存在于 R^{1a} 的烷氧羰基转化为甲基，或可能存在于 R^{1a} 的烷酰基转化为烷基的反应；

反应(f)：烷基化可能存在于 R^{1a} 的 $=\text{NH}$ 基团的反应；

反应(g)：将氰基转化为氨基甲酰基的反应。

反应(a)：

该反应除去可能存在于 R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} 中的羟基保护基。反应的性质根据保护基的类型而变化, 该反应可用有机合成领域众所周知的方法进行。

当羟基保护基是芳甲基或芳甲氧基时, 反应可以在溶剂中和氢化催化剂存在下通过被保护的化合物与氢反应 (通常在1-10个大气压下优选1-3个大气压下) 进行。对所用催化剂的性质没有特殊限制, 通常用于这类反应的任何催化剂都可以在这里使用。这类催化剂的例子包括: 钯/炭, Raney镍, 氧化铂, 铂黑, 铑/氧化铝, 及钯/硫酸钡。

该反应通常并优选在溶剂中进行。如果所用溶剂对反应或所涉及的试剂没有反作用并可溶解于试剂—至少在某种程度上, 则对它的性质没有特殊限制。适当溶剂的实例包括: 醇如甲醇, 乙醇和异丙醇; 醚如乙醚, 四氢呋喃和二恶烷; 芳香烃如甲苯, 苯和二甲苯; 脂肪烃如己烷和环己烷; 酯如乙酸乙酯和乙酸丁酯; 脂肪酸如乙酸; 或这些有机溶剂中任何一个或多个与水的混合物。

反应可以在很宽的温度范围内进行, 本发明没有限定精确的反应温度。优选的反应温度取决于诸多因素, 如所用溶剂, 起始原料或试剂的性质。但是我们发现, 一般来说, 温度在0-100°C利于反应的进行, 更优选20-80°C。反应所需的时间也可以在很宽的范围变化, 它取决于多种因素, 但主要是反应温度及所用试剂和溶剂的性质。但是, 如果反应在上面概括的优选条件下进行, 则通常为30分钟到48小时, 更优选1-24小时。

当羟基保护基是甲氧基甲基, 甲氧基甲氧基甲基或环醚基时, 反应可以通过被保护的化合物与酸反应进行。对所用酸的性质没有特殊限制, 通常用于这类反应的任何酸都可以在这里使用。这类酸的例子包括: 无机酸如氯化氢, 硝酸, 盐酸和硫酸; 有机酸如乙酸, 三氟乙酸, 甲磺酸和对甲苯磺酸; Lewis酸如三氟化硼; 或强酸性阳离子交换树脂, 如Dow X 50W (商标)。其中, 我们优选无机酸或有机酸; 更优选盐酸, 硫酸或三氟乙酸。

该反应通常并优选在溶剂中进行。如果所用溶剂对反应或所涉及的试剂没有反作用并可溶解于试剂—至少在某种程度上, 则对它的性质没有特殊限制。适当溶剂的实例包括: 烃如己烷和苯; 卤代烃如二氯甲烷和氯仿; 酯如乙酸乙酯; 酮如丙酮和甲乙酮; 醇如甲醇和乙醇; 醚如乙醚, 四氢呋喃和二恶烷; 或这些有机溶剂中任何一个或多个与水的混合物。其中, 我们优选酯, 醚或卤

代烃。

反应可以在很宽的温度范围内进行，本发明没有限定精确的反应温度。优选的反应温度取决于诸多因素，如所用溶剂，起始原料或试剂的性质。但是我们发现，一般来说，温度在 $-10-100^{\circ}\text{C}$ 利于反应的进行，更优选 $-5-50^{\circ}\text{C}$ 。反应所需的时间也可以在很宽的范围变化，它取决于多种因素，但主要是反应温度及所用试剂和溶剂的性质。但是，如果反应在上面概括的优选条件下进行，则通常为5分钟到48小时，更优选30分钟至10小时。

如果 R^{1a} ， R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} 或 R^{4d} 中有两或多个羟基保护基，则可以通过适当选取保护基及适当选取反应条件有选择地除去它们。

反应完成之后，可用常规方法从反应混合物中收集所要的化合物。例如，一种适合的技术为：如果需要，中和反应混合物；或如果存在不溶物质，过滤除去不溶物；添加不混溶于水的有机溶剂如乙酸乙酯；用水洗涤；并除去溶剂。如果必要，这样得到的所需化合物可用常规方法，例如，重结晶，重沉淀或柱色谱进一步纯化。

反应(b):

该反应烷基化，酰基化或氨基甲酰基化羟基。反应可以采用有机合成领域普遍知道的方法进行。因此，一般说来，是将羟基与烷基化剂，酰基化剂或氨基甲酰基化剂反应。

该反应通常并优选在溶剂中进行。如果所用溶剂对反应或所涉及的试剂没有反作用并可溶解于试剂—至少在某种程度上，则对它的性质没有特殊限制。适当溶剂的实例包括：芳香烃和苯和甲苯；卤代烃如二氯甲烷和氯仿；酯如乙酸乙酯；醚如四氢呋喃和二噁烷；酮如丙酮和甲乙酮；酰胺如N，N-二甲基乙酰胺。

反应可以在有碱或无碱情况下进行。对所用碱的性质没有特殊限制，通常用于这类反应的任何碱都可以在这里使用。这类碱的例子包括：有机叔胺如三乙胺，吡啶，二乙基异丙基胺和4-(N,N-二甲氨基)吡啶。

可用的烷基化剂，酰基化剂或氨基甲酰基化剂的实例包括：

有1-6个碳原子的烷基卤化物，如甲基碘，乙基碘，丙基碘，丁基碘，戊基碘和己基碘；

(C_1-C_6 烷酰氧基) - (C_1-C_6 烷基) 卤化物，如甲酰氧基氯代甲烷，乙酰氧

基氯代甲烷, 乙酰氧基甲基碘, 丙酰氧基甲基碘, 丁酰氧基甲基碘, 戊酰氧基甲基碘, 新戊酰氧基氯代甲烷, 新戊酰氧基溴代甲烷和新戊酰氧基甲基碘; 烷基部分有1-14个碳原子的烷基卤代碳酸酯, 如氯碳酸甲酯, 溴碳酸甲酯, 氯碳酸乙酯, 氯碳酸丙酯, 氯碳酸异丙酯, 氯碳酸丁酯, 氯碳酸叔丁酯, 氯碳酸戊酯, 氯碳酸己酯, 氯碳酸庚酯, 氯碳酸辛酯, 氯碳酸壬酯, 氯碳酸癸酯, 氯碳酸十一烷基酯, 氯碳酸十二烷基酯, 氯碳酸十三烷基酯和氯碳酸十四烷基酯; 芳基部分 (可以未被取代或被至少一个上面定义和例举的取代基Y所取代) 有6-10个碳原子的芳基和芳烷基卤代碳酸酯, 如氯碳酸苯酯, 氯碳酸甲基苯酯, 氯碳酸氟苯酯, 氯碳酸氯苯酯, 氯碳酸甲氧基苯酯和氯碳酸萘酯;

有2-20个碳原子的烷酰基和烯酰基卤化物如乙酰氯, 丙酰氯, 丁酰氯, 丁酰溴, 异丁酰氯, 戊酰氯, 新戊酰氯, 己酰氯, 3,3-二甲基丁酰氯, 庚酰氯, 辛酰氯, 壬酰氯, 癸酰氯, 月桂酰氯, 肉豆蔻酰氯, 棕榈酰氯, 硬脂酰氯, 二十烷酸酰氯, 丙烯酰氯, 异丁烯酰氯, 巴豆酰氯和亚麻酰氯;

有2-20个碳原子的链烷酸酐和链烯酸酐, 如甲酸和乙酸和混合酸酐, 乙酸酐, 丙酸酐, 丁酸酐, 戊酸酐, 新戊酸酐, 己酸酐, 庚酸酐, 辛酸酐, 癸酸酐, 月桂酸酐, 肉豆蔻酸酐, 棕榈酸酐, 丙烯酸酐, 异丁烯酸酐, 巴豆酸酐和亚油酸酐;

芳基部分 (可以未被取代或被至少一个上面定义和例举的取代基Y所取代) 有6-10个碳原子的芳基羧酸卤化物, 如苯甲酰氯, 苯甲酰溴, 苯甲酰碘, 甲基苯甲酰氯, 甲氧基苯甲酰氯, 氟苯甲酰氯, 氯苯甲酰氯和萘甲酰氯;

芳基部分 (可以未被取代或被至少一个上面定义和例举的取代基Y所取代) 有6-10个碳原子的芳基羧酸酐, 如苯甲酸酐, 甲基苯甲酸酐, 甲氧基苯甲酸酐, 氟苯甲酸酐, 氯苯甲酸酐和萘甲酸酐;

环酸酐, 如琥珀酸酐, 戊二酸酐, 己二酸酐, 庚二酸酐, 辛二酸酐; 异氰酸和烷基部分有1-6个碳原子的烷基异氰酸酯, 如异氰酸甲酯, 异氰酸乙酯, 异氰酸丙酯, 异氰酸丁酯, 异氰酸戊酯和异氰酸己酯;

芳基和芳基部分 (可以未被取代或被至少一个上面定义和例举的取代基Y所取代) 有6-10个碳原子芳烷基异氰酸酯, 如异氰酸苯酯, 异氰酸甲基苯酯, 异氰酸甲氧基苯酯, 异氰酸氟苯酯, 异氰酸氯苯酯和异氰酸萘酯; 及

二 (C_1-C_6 烷基) 氨基甲酰基卤化物, 如N,N-二甲基氨基甲酰氯, N-乙基-N-甲基氨基甲酰氯, N,N-二乙基氨基甲酰氯, N,N-二丙基氨基甲酰氯, N-

异丙基-N-甲基氨基甲酰氯, N,N-二丁基氨基甲酰氯, N,N-二戊基氨基甲酰氯和N,N-二己基氨基甲酰氯。

酰化羟基的反应通过使相应的羟基化合物和羧酸反应来完成。对所用羧酸的性质无特别限制,选择将依赖于被引入的酰基。这些羧酸的实例包括:有2-20个碳原子的脂肪族羧酸,可以是烷基或链烯基羧酸,如乙酸,丙酸,丁酸,戊酸,己酸,3,3-二甲基丁酸,庚酸,辛酸,壬酸,癸酸,月桂酸,肉豆蔻酸,棕榈酸,硬脂酸,二十烷酸,丙烯酸,甲基丙烯酸,巴豆酸和亚油酸;二元酸的单烷基酯,如丙二酸叔丁基酯,琥珀酸叔丁基酯,戊二酸叔丁基酯,己二酸叔丁基酯,庚二酸叔丁基酯,辛二酸叔丁基酯,以及芳基部分有6-10个碳原子的芳香羧酸(可以是未取代的或是被上述定义并例举的至少一个取代基Y取代的),例如苯甲酸,甲基苯甲酸,甲氧基苯甲酸,氯代苯甲酸,氯代苯甲酸和萘甲酸。该反应可以按照和当步骤1中的Z表示羟基时相同的方法完成。当酰化反应用二元酸的单烷基酯进行时,所得到的叔丁基酯化合物能以和步骤2中反应(a)相同的方法用酸处理,并转变成被羧基取代的所需的C₂-C₇烷酰氧基化合物。

反应在很宽的温度范围内进行,对于本发明精确的反应温度不是重要的,优选的反应温度依赖于许多因素如溶剂性质,原料和所用试剂。但一般而言,我们发现在-10°C-50°C,优选0°C-30°C温度下完成反应是方便的。反应所需的时间也有很大变化,依赖于许多因素,主要是反应温度和所用试剂和溶剂的性质。但假如反应在上述优条件下完成,15分钟至20小时,更优选30分钟至10小时的时间通常是足够的。

完成反应后,用常规方法从反应温度中收集反应产物,例如,如果有不溶性物质,如果需通过过滤从反应混合物中进行分离;或者当反应溶液是酸性的或碱性的,如果需要将反应混合物进行中和;其后进行和步骤1使用的相同的操作。

反应(C)

在此反应中,在以R^{1a}表示的基团中的氮原子的保护基被除掉,虽然反应的性质依赖于保护基的类型有所变化,但可按照有机合成领域公知的方法完成反应。

当氮原子的保护基是芳基甲基或芳甲氧基羰基时,反应可按照和步骤2中

的反应(a)相同的方法进行, 其中羟基的保护基是芳基甲基。

当氮原子的保护基是叔丁氧羰基时, 反应按照和步骤2中反应(a)所述相同的方法进行, 其中羟基保护基是甲氧甲基。

当氮原子的保护基是烷氧羰基时, 能通过和碱反应被除去。对所用碱的性质无特别限制, 在该类反应中通用的碱可以同样用于此处。这些碱的实例包括: 碱金属氢氧化物如氢氧化锂, 氢氧化钠, 氢氧化钾和碱金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾。反应通常并优选在溶剂中进行, 对于所用溶剂无特别限制, 其条件是它对反应或对所用试剂无不良影响, 并且能够至少在一定程度上溶解试剂。合适的溶剂的实例包括: 醇类如甲醇和乙醇; 醚类如四氢呋喃和二恶烷, 水以及水和上述一种或几种有机溶剂的混合物。然后将产品水解。

反应可以在很宽的温度范围进行, 对于本发明无需精确的反应温度。优选的反应温度依赖于许多因素如溶剂性质, 原料和所用试剂。但是一般来说, 我们发现于0°C-100°C, 优选于室温至60°C进行反应是方便的。反应所需时间变化也很大, 并且依赖于许多因素, 主要是反应温度和试剂性质及所用溶剂。但假如反应在上述优选条件下进行, 30分钟至24小时, 优选1-16小时的反应时间通常是足够的。

反应完成后, 可用常规方法从反应混合物中收集反应产品, 如步骤1所述。

反应(d)

在此反应中羟基被转化为氨基。反应通过下述连续步骤进行。先转化羟基为磺酰氧基, 再将磺酰氧基转化为叠氮基; 或者先将羟基转化为卤素(优选氯, 溴或碘原子), 再将卤原子转化为叠氮基, 再还原叠氮基。

转化羟基为磺酰氧基的反应在有或无碱存在下, 通过用磺酰化试剂处理来完成, 例如用有1-4个碳原子的烷基磺酰卤如甲磺酰氯, 甲磺酰溴, 乙磺酰氯和丁磺酰氯; 或芳基部分有6-10个碳原子的芳基磺酰卤(芳基部分可以是未取代的或至少被一个上述定义并例举的取代基Y取代), 如苯磺酰氯, 苯磺酰溴, 对-甲苯磺酰氯, 和萘磺酰氯。其中我们优选甲磺酰氯, 苯磺酰氯或对-甲苯磺酰氯。这些反应可以按照和步骤2中反应(b)相同的方法进行。

将羟基转化为卤素的反应可在有或无碱存在下通过用卤化剂处理来完成。对所用卤化剂性质同样无特别限制。在此类反应中常用的任何卤化剂同样可用于此处。这些卤化剂的实例包括亚硫酸卤如亚硫酸氯或亚硫酸溴; 磷酸卤如磷

酰氯，磷酰溴；卤化磷如三氯化磷，三溴化磷，三碘化磷，五氯化磷或五溴化磷，芳基部分有6-10个碳原子的芳基二卤化磷（芳基部分可以是未被取代的或被至少一个上述定义并例举的取代基Y取代），如三苯基二氯化磷，三苯基二溴化磷或三苯基二碘化磷；如上述定义并例举的三芳基磷的混合物[例如三苯基磷]以及四卤化碳[如四氯化碳，四溴化碳或四碘化碳]；以及如上述定义并例举的三芳基磷的混合物[例如三苯基磷]和N-卤代琥珀酰亚胺[例如N-氯代琥珀酰亚胺，N-溴代琥珀酰亚胺]。其中我们优选亚硫酸酯，卤化磷和芳基二卤化磷；最优选亚硫酸酯，三氯化磷，三溴化磷，三苯基二氯化磷，三苯基二溴化磷和三苯基二碘化磷。反应按照和步骤2中反应(b)相同的方法完成。

转化磺酰氧基或卤原子成为叠氮基的反应可通过使相应化合物和碱金属叠氮化物(优选叠氮化钠或叠氮化钾)进行反应来完成。反应通常且优选在溶剂中进行。对所用溶剂无特殊的限制，其条件是对反应和所用试剂无不良影响，并且至少在一定程度上能溶解试剂。合适的溶剂的实例包括：醚类如四氢呋喃和二恶烷；酰胺类如二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺。反应能在很宽的温度范围内发生，精确的反应温度对于本发明不是重要的，优选的反应温度依赖于如溶剂性质，所用原料及试剂等因素。但是一般而言，我们发现于0°C-150°C，优选从室温至100°C温度下完成反应是方便的。反应所需时间范围也很宽，依赖于许多因素，主要是反应温度和所用试剂及溶剂的性质。但假如反应在上述优选条件下进行，30分钟至20小时，更优选1小时至10小时的时间将是足够的。

将叠氮基还原的反应按照和步骤2反应(a)中除去羟基保护基的反应相同的方法进行，其中的保护基是芳基甲基或其他，或者按照步骤2反应(e)的方法进行。

反应完成后，每种反应产品均可用常规方法从反应混合物中收集，如步骤1所述。

反应(e):

在此反应中，以R^{6a}表示的烷氧羰基被转变成甲基或者以R^{6a}表示的烷酰基被转变成烷基，反应通过在惰性溶剂中(优选醚类如乙醚，四氢呋喃或二恶烷)用还原剂处理来完成(优选用碱金属铝氢化物如氢化铝锂)。反应能在很宽的温度范围内发生，精确的反应温度对本发明并不重要，优选的反应温度依赖于溶剂性质，所用原料及试剂等因素，但是一般而言，我们发现于0°C-100°C，

更优选于室温至80°C下进行反应是方便的。反应所需时间范围也很宽，依赖于许多因素，主要有反应温度和所用试剂及溶剂的性质。但是假如反应在上述优选条件下进行，30分钟至24小时，更优选1-16小时通常是足够的。

反应完成后，每种反应产物能通过常规方法从反应混合物中收集，如步骤1所述。

反应(f)

在此反应中，包括在用 R^{1a} 表示的基团中的=NH基团被烷基化。反应按照和步骤2反应(b)中的相同方法在碱存在下用烷基化试剂处理来完成，对所用烷基化剂的性质无特殊限制，任何在此类反应中通常使用的烷基化剂同样可用于此处。这些烷基化剂的实例包括：有1-6个碳原子的烷基卤化物如甲基碘，乙基碘，丙基碘，丁基碘，戊基碘和己基碘。对所用碱的性质也无特殊限制，任何在此类反应中通常使用的碱均可以用于此处，这些碱的实例包括：碱金属碳酸盐如碳酸钾和碳酸钠，以及碱金属氢化物如氢氧化钠。

反应(g)

在此反应中氰基被转变成氨基甲酰基，反应通过使相应的化合物和碱进行反应完成。对所用碱的性质无特殊限制，任何此类反应中通常使用的碱均可用于此处。这些碱的实例包括：碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾，碱金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾。反应通常且优选在溶剂中进行，对所用溶剂性质无特殊限制，其条件是对反应或所用试剂无不良影响，并且至少在一定程度上能溶解试剂。合适的溶剂的实例包括：含水的醇类如含水甲醇或含水乙醇，含水的醚类如含水乙醚，含水四氢呋喃或含水二恶烷以及水，其中我们优选含水醇类。

反应能在很宽温度范围内发生，精确的反应温度对本发明是不重要的。优选的反应温度依赖于溶剂性质及所用原料和试剂等因素，但是一般而言，我们发现于10°C-200°C，优选于50-150°C下进行反应是方便的。反应所需时间范围也很宽，依赖于许多因素，主要是反应温度和所用试剂及溶剂的性质。但是假如反应在上述优选条件下进行，30分钟至48小时，更优选1-20小时的时间是足够的。

反应完成后，所需化合物可通过常规方法从反应混合物中收集。例如，一种合适的回收技术包括：如果需要中和反应混合物；或者当有不溶物时用过滤

方法除去不溶物；加入和水不相混溶的有机溶剂如乙酸乙酯；用水洗涤然后除去溶剂。如果必要，所需产物可以通过常规方法例如重结晶，再沉淀或色谱法进一步提纯。

式(I)化合物通过常规方法如用酸处理可以被转变成其盐，优选药学上可接受的盐，例如使式(I)化合物在溶剂中和相应的酸反应。对所用溶剂无特殊限制，只要它对反应或所用试剂无不良影响并且能在一定程度上溶解试剂。合适的溶剂的实例包括：醚类如乙醚，四氢呋喃和二恶烷；醇类如甲醇和乙醇；或卤代烃类如二氯甲烷和氯仿。反应能在很宽的温度范围内发生，精确的反应温度对本发明并不重要，优选的反应温度依赖于溶剂性质，所用起始原料及试剂的性质等因素。但是一般而言，我们发现在大约室温下完成反应是方便的。反应所需时间范围也很宽，依赖于许多因素，主要是反应温度和所用试剂及溶剂的性质，但是假如反应在上述优选条件下进行，5分钟至1小时是足够的。

得到盐酸盐的另一方法是，使式(I)化合物或其盐吸附在酸性树脂柱上(如CM-Sephadex C-25 [商标])，然后用稀盐酸洗脱该柱。

本发明化合物的酯类可通过本领域公知的方法制备，无需特殊技术。

原料之一的式(II)化合物能被公知方法制造(EP 1759; EP 398 326; 和 EP 600717)。

生理学活性

式(I)化合物具有5-羟色胺₂受体拮抗活性和鲨烯合酶抑制活性。效果持续而且具有体内延持的5-羟色胺₂受体拮抗活性。它们还具有最低的肾上腺素 α_1 拮抗活性并且毒性很低。因此式(I)化合物用作治疗或预防(尤其是治疗)血栓形成或动脉硬化症，因为这种化合物能有效地拮抗分布于血管内皮细胞或血小板中的5-羟色胺₂受体，并且能抑制血小板凝聚。它们还用于由上述疾病产生的各种疾病(例如冠状动脉疾病或脑血管疾病)的治疗和预防(尤其是治疗)。另外，它们也用于预防和治疗高血脂，和动脉硬化症，因为这种化合物能有效地降低胆固醇水平。特别是它们对于治疗和预防(尤其是治疗)动脉硬化症极为有用，因为这种化合物对于拮抗5-羟色胺₂受体和降低胆固醇水平两者都是有效的。

本发明化合物的生理学活性用下述试验详细说明。

试验1

血管收缩试验:

平滑肌收缩效果用Van Neuten 等人的方法测定 [J. Pharmacol. Exp. Ther. (药理学试验与治疗杂志), 218, 217-230, (1981)]。雄性SD鼠(每只约重500g)经放血致死, 切开每只鼠的尾动脉血管, 剥离粘结组织以制备尺寸为 $2 \times 20\text{mm}$ 的螺旋形的条, 将该螺旋形条悬浮于保持于 37°C 的器官容器中, 其中含用混合气($95\% \text{O}_2/5\% \text{CO}_2$)饱和的并于试验前平衡1小时的泰洛溶液(Tyrode's), 开始时用0.5g的张力加到螺旋形条上, 通过传导器以非等渗的方式记录张力的变化。将 $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 的5-羟色胺加到容器中作为血管收缩的诱发剂, 样品收缩反应稳定之后, 将试验化合物加入到容器中, 并逐渐增加容器中的试验化合物的数量, 同时记录螺旋形条的张力。加入 10^{-4}M 罂粟碱, 假设加每一试验化合物前的张力是100%, 加入罂粟碱后5分钟时的张力是0%, 从最小平方回归线计算降低张力至50%时所需的每种试验化合物的浓度(IC_{50} 值)。

结果列于表2。

表 2

实施例1的化合物号	IC_{50}nM
1	1.9
2	2.0
4	2.3
6	2.2
7	2.6

实验2

受体结合试验

使用Leysen等人的方法 [Mol. Pharmacol. (分子药理学), 21, 301-314 (1982)], 此试验中使用雄性Wistar 鼠(体重280-320g)。切开每只鼠的头, 脑

皮层和纹状体被切下，用干冰冷冻并贮存于-80°C直到使用。使用脑皮层检查对5-羟色胺受体的结合。为了制备膜悬浮液，将冷冻的脑组织于Polytron PT-20中用50mM Tris-HCl缓冲液(pH 7.7)匀浆，将匀浆液于49,000xg离心10分钟，将得到的片状物悬浮于Tris缓冲液中，离心，再悬浮于Tris缓冲液中。测定由此制备的膜悬浮液中的蛋白质含量，用Tris缓冲液调节到0.57mg/蛋白/ml。将膜悬浮液贮存于-80°C。

通过往含50 μ l ^3H -配体和10 μ l每种试验化合物(溶于二甲亚砜中)的试管中加 440 μ l膜悬浮液起动受体结合反应。于30°C 保温 1 小时后，通过用Whatman GF/B玻璃滤器于减压下过滤来终止反应。滤器用冰冷却的Tris缓冲液(4ml $\times$ 2次)洗涤，然后用 ACS-II 处理，其放射性用液体闪烁计数器测定。非特异性结合于20 μ M阿托品存在下测定。结合受体的百分抑制于每种化合物存在下由结合百分数确定。用最小平回归线计算抑制结合达到50% 时所需的每种试验化合物的浓度(IC₅₀)，结果列于表3。

表 3

实施例的化合物号	IC ₅₀ nM
1	1.0
2	0.8
4	0.65
6	3.4
7	0.75

实施例3

鲨烯合酶抑制活性

鲨烯合酶抑制活性用U. S. P. 5,102,907]. 及分析生物化学 (Anal.Biochem.) 203, 310(1992)所述方法测定。

对鲨烯合酶的反应在厌氧条件下试验，使用尺寸为16 $\times$ 110mm的试管，其中含下述组分的反应溶液：

每100 μ l的反应溶液(一次试验)含50mM $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ (pH7.5: 磷酸二氢钾-磷酸氢二钾缓冲液), 10mM NaF(氟化钠), 10mM MgCl_2 (氯化镁), 2mM DTT (二硫苏糖醇), 50mM 抗坏血酸, 20单位/ml抗坏血酸氧化酶, 1mM NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯), 10 μ M $[4\text{-}^{14}\text{C}]\text{-FPP}$ (法呢基焦磷酸; 58 $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$), 60 $\mu\text{g/ml}$ 鼠肝脏微粒体悬浮液和抑制剂溶液(5 μ l, 每种试验化合物溶于甲醇或水中)。

反应由加入鼠肝脏微粒体悬浮液启动, 反应溶液于37°C保温器中培养20分钟, 然后加入100 μ l 1:1体积比的40% KOH(氢氧化钾水溶液)和95% EtOH(含水乙醇)的混合物停止反应。如此处理的反应溶液进一步于65°C加热30分钟, 然后冷却。鲨烯用2ml己烷萃取。所得到的1ml己烷层和10ml闪烁剂混合, 用液体闪烁计数器测定放射性。

每种试验化合物对酶的抑制活性通过将含带酶样品的试验化合物的样品和底物在反应溶液中一起保温测定。

表4是每种试验化合物的50%抑制浓度(IC_{50})

表 4

实施例的化合物号	$\text{IC}_{50} \mu\text{M}$
4	1.6
5	0.74
6	1.1
12	1.5

从以上数据可以清楚地看出, 本发明的化合物具有优异的5-羟色胺2受体拮抗活性, 和抑制鲨烯合酶的活性。

式(I)化合物和其药学上可接受的盐和酯, 当用于治疗或预防上述疾病的药物时, 可以单独给药, 或者以和药学上可接受的添加剂相混合的形式给药, 添加剂是例如任何合适的给药方式的赋形或稀释剂, 给药方式例如口服给药 (

如片剂, 胶囊, 颗粒剂, 粉剂或糖浆), 或非肠道给药(如注射)。

这些药剂形式可以用公知方法制备, 使用添加剂如赋形剂(例如糖的衍生物如乳糖, 蔗糖, 葡萄糖, 甘露糖, 山梨糖; 淀粉衍生物如玉米淀粉, 土豆淀粉, α -淀粉, 糊精及羧甲基淀粉; 纤维素衍生物如结晶纤维素, 取代不好的羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 羧甲基纤维素, 羧甲基纤维素钙和内部交联的羧甲基纤维素钠; 阿拉伯胶; 葡聚糖; 支链淀粉; 硅酸盐衍生物如轻硅酸酐, 合成硅酸铝和硅铝酸镁; 磷酸盐衍生物如磷酸钙, 碳酸盐衍生物如碳酸钙; 硫酸盐衍生物如硫酸钙), 粘合剂(例如上述赋形剂; 明胶; 聚乙烯吡咯烷酮聚乙二醇); 崩解剂(例如上述赋形剂; 化学改性淀粉或纤维素衍生物如交联的羧甲基纤维素钠, 羧甲基淀粉钠和交联的聚乙烯吡咯烷酮), 制备助剂(例如滑石; 硬脂酸; 硬脂酸金属盐如硬脂酸钙和硬脂酸镁; 胶体硅, 蜡如蜂胶和鲸蜡, 硼酸; 甘油, 羧酸如富马酸和己二酸; 羧酸钠如苯甲酸钠; 硫酸盐如硫酸钠, 亮氨酸; 月桂硫酸盐如月桂硫酸钠和月桂硫酸镁; 硅酸如硅酸酐和硅酸水合物; 用于上述赋形剂中的淀粉衍生物), 稳定剂(例如对羟基苯甲酸酯如羟苯甲酸甲酯, 羟苯甲酸丙酯; 醇类如氯代丁醇, 苄醇和苯乙醇; 氯苄基烷铵 (benzalkonium Chloride); 酚类如苯酚, 甲苯酚; 乙基汞硫代水杨酸钠; 乙酸酐; 山梨酸) 香味剂(例如通常使用加甜剂, 酸化剂, 香料), 用于注射的稀释剂和溶剂(例如水, 乙醇, 甘油)。对成年人推荐的日剂量虽然依赖于病症, 年龄等, 但口服给药为1mg(优选10mg)至2000mg(优选400mg), 静脉给药为0.1mg(优选1mg)至500mg(优选300mg)。根据病症, 上述剂量每天可以分为1-6次给药。

本发明化合物的制备可通过下述非限制性实施例进一步详细说明, 这些实施例中所用的某些原料的制备用其后的制备例说明。

在下述实施例及制备例中:

multiplet = 多重峰;

doublet of doublets = 双重双峰;

singlet = 单峰;

doublet = 双重峰;

triplet = 三重峰;

quarlet = 四重峰。

实施例1

(2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

1(a) (2R,4R)-1-乙氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷

将399mg 4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯酚(如制备例4所述制备)溶于8ml N,N-二甲基乙酰胺中,然后于冰冷却下将363mg叔丁醇钾和718mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷加入到所得溶液中,于40℃下搅拌所得混合物5小时,其后加入50ml乙酸乙酯,反应混合物依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯层,于减压下蒸发浓缩,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用3:7体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到535mg(产率76%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1-1.35 (3H, multiplet);
1.75-2.3 (3H, multiplet);
2.3-2.6 (1H, multiplet);
2.75-3.0 (4H, multiplet);
3.4-3.8 (1H, multiplet);
3.45 (1H, doublet of doublets, J=4.3 & 11.9Hz);
3.79 (3H, singlet);
3.9-4.3 (5H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.8-6.9 (6H, multiplet);
7.15-7.25 (1H, multiplet).

1(b) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将201mg (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷(如上述步骤(a)所述制备)溶于4ml 四氢呋喃中,然后于

冰冷却及搅拌下将所得溶液滴加到53mg氯化铝锂于4ml四氢呋喃中的悬浮液中,将混合物回流加热30分钟,其后用冰冷却混合物,加入硫酸钠十水合物以分解过量的氯化物,过滤除去任何不溶性物质,,滤液于减压下蒸发浓缩,浓缩液用硅胶柱色谱法提纯,用4:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到 139mg (产率80%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 1.75-2.2 (3H, multiplet);
- 2.2-2.4 (1H, multiplet);
- 2.40 (1H, doublet of doublets, J=4.5 & 10.8Hz);
- 2.51 (3H, singlet);
- 2.75-3.05 (5H, multiplet);
- 3.62 (1H, doublet of doublets, J=6.0 & 10.8Hz);
- 3.79 (3H, singlet);
- 3.9-4.1 (2H, multiplet);
- 4.4-4.55 (1H, multiplet);
- 6.7-6.9 (6H, multiplet);
- 7.15-7.25 (1H, multiplet).

1(c) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将246mg (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷(如上述步骤(b)所述制备)溶于5ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入0.25ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,于室温放置混合物10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到210mg (产率78%)的标题化合物,为无色结晶物,熔点128-129°C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 2.0-2.2 (1H, multiplet);
- 2.3-2.65 (2H, multiplet);

2.33 (1H, doublet of doublets, J=5.9 & 13.8Hz);
2.75-3.0 (4H, multiplet);
2.75-3.05 (5H, multiplet);
2.89 (3H, singlet);
2.99 (1H, doublet, J=12,3H);
3.78 (3H, singlet);
3.8-4.2 (4H, multiplet);
4.55-4.7 (1H, multiplet);
6.65-6.8 (4H, multiplet);
6.8-6.9 (2H, multiplet).
7.21 (1H, triplet, J=7.8Hz).

实施例2

(2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

2(a) (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]吡咯烷

将248mg 4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯酚(如制备例6所述制备)溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中,然后于冰冷却下将125mg叔丁醇钾和405mg (2S,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧-2-(2-氯乙基)吡咯烷加入到所得溶液中,于室温下搅拌所得混合物3小时,其后加入150ml乙酸乙酯,反应混合物依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯层,于减压下蒸发浓缩,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用4:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到433mg(产率73%)的标题化合物,无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.02 (3H, singlet);
0.03 (3H, singlet);
0.84 (9H, singlet);
1.46 (9H, singlet);

1.7-1.9 (2H, multiplet);
2.0-2.15 (1H, multiplet);
2.25-2.5 (1H, multiplet);
2.75-2.95 (4H, multiplet);
3.3-3.7 (2H, multiplet);
3.9-4.2 (3H, multiplet);
4.25-4.4 (1H, multiplet);
6.7-7.0 (5H, multiplet);
7.05-7.2 (2H, multiplet);

2(b) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将398mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-苯氧基}乙基]吡咯烷(如上述步骤(a)所述制备)溶于10ml四氢呋喃中,然后于冰冷却及搅拌下将所得溶液滴加到81mg 氢化锂铝于10ml四氢呋喃中的悬浮液中,将混合物回流加热1小时,其后用冰冷却混合物,加入硫酸钠十水合物以分解过量的氢化物,过滤除去任何不溶性物质,滤液于减压下蒸发浓缩,浓缩液用硅胶柱色谱法提纯,用7:3 体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到151mg(产率59%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.6-1.8 (1H, multiplet);
1.8-2.0 (2H, multiplet);
2.1-2.3 (2H, multiplet);
2.34 (3H, singlet);
2.6-2.75 (1H, multiplet);
2.8-2.95 (4H, multiplet);
3.49 (1H, doublet of doublets, J=6.3 & 10.2Hz);
3.85-4.05 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);

6.7-6.9 (3H, multiplet);

6.9-7.0 (2H, multiplet).

7.05-7.2 (2H, multiplet).

2(c) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将138mg (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷(如上述步骤(b)所述制备)溶于4ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入0.15ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,减压蒸发上述溶液,将所得油状物溶于5ml乙酸乙酯中,于室温静置所得溶液10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到66mg(产率43%)的标题化合物,无色晶体,熔点70-73°C。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.0-2.2 (1H, multiplet);

2.25-2.65 (3H, multiplet);

2.78 (4H, singlet);

2.84 (3H, singlet);

2.99 (1H, doublet, J=12.4Hz);

3.7-3.9 (1H, multiplet);

3.9-4.2 (3H, multiplet);

4.55-4.7 (1H, multiplet);

6.7-7.05 (5H, multiplet);

7.05-7.2 (2H, multiplet);

实施例3

(2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷盐酸盐

3(a) (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷

将687mg 4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯酚(如制备例6所述制备)溶于12ml N,

N-二甲基乙酰胺中,然后于冰冷却下将212mg叔丁醇钾加入到所得溶液中,搅拌所得混合物10分钟,其后加入687mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧吡咯烷,于室温搅拌反应混合物14小时,其后往反应混合物中加入135mg叔丁醇钾,于40℃搅拌混合物4小时,再加入300ml乙酸乙酯,反应混合物依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,分离乙酸乙酯层,用无水硫酸镁干燥,于减压下蒸发浓缩,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用2:3 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到571mg (产率74%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.45 (9H, singlet);
1.7-2.05 (2H, multiplet);
2.1-2.25 (1H, multiplet);
2.3-2.55 (1H, multiplet);
2.85 (4H, singlet);
3.4-3.7 (1H, multiplet);
3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.4 & 11.9 Hz);
3.9-4.05 (2H, multiplet);
4.1-4.25 (1H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.7-6.9 (3H, multiplet);
6.9-7.0 (2H, multiplet);
7.05-7.2 (2H, multiplet).

3(b) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷盐酸盐

将570mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基--2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷(如上述步骤(a)所述制备)溶于5ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入5ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,室温搅拌反应混合物30分钟,过滤收集沉出的结晶,用乙酸乙酯洗涤,真空干燥,得到381mg (产率78%)的标题化合物,为无色晶体,熔点186-187℃。

核磁共振谱(270MHz, 六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.65-1.85(1H, multiplet);
2.0-2.4 (3H, multiplet);
2.82 (4H, singlet);
3.01 (1H, doublet, $J=12.2\text{Hz}$);
3.3-3.45(1H, multiplet);
3.8-4.0 (1H, multiplet);
4.06 (2H, triplet, $J=6.1\text{Hz}$);
4.35-4.45 (1H, multiplet);
5.41 (1H, doublet, $J=3.0\text{Hz}$);
6.9-7.15(5H, multiplet);
7.2-7.3 (2H, multiplet).

实施例4

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

4(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷

将622mg 4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯酚(如制备例5所述制备)溶于7ml N,N-二甲基乙酰胺中,按照和实施例1步骤(a)所述方法将所得溶液和343mg叔丁醇钾及678mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷反应并萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用2:3 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到552mg(产率52%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.1-1.35 (3H, multiplet);
1.7-1.95(1H, multiplet);
1.96 (1H, doublet, $J=9.4$ & 7.2 Hz);
2.05-2.25(1H, multiplet);

2.25-2.65 (1H, multiplet);
2.75-2.95 (4H, multiplet);
3.45 (1H, doublet of doublets, J=4.3 & 12.0Hz);
3.45-3.8 (1H, multiplet);
3.83 (3H, singlet);
3.85-4.05 (1H, multiplet);
4.05-4.3 (3H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.6-6.9 (5H, multiplet);
6.96 (1H, doublet of doublets, J=8.0 & 11.3Hz).

4(b) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将551mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷(如上述步骤(a)所述制备), 20ml 四氢呋喃和140mg 氧化铝锂一起反应, 随后按照和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理, 得到的浓缩液用硅胶柱色谱法提纯, 用3:2体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂, 得到405mg (产率84%) 的标题化合物, 为无色油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.65-2.1 (3H, multiplet);
2.1-2.3 (1H, multiplet);
2.25 (1H, doublet of doublets, J=5.2 & 10.3Hz);
2.39 (3H, singlet);
2.6-2.8 (1H, multiplet);
2.8-3.0 (4H, multiplet);
3.50 (1H, doublet of doublets, J=6.2 & 10.3Hz);
3.84 (3H, singlet);
3.85-4.05 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);

6.65-7.05 (6H, multiplet).

4(c) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将399mg (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷(如上述步骤(b)所述制备)溶于5ml乙酸乙酯中,加入 0.38ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,沉出结晶,减压蒸发除去溶剂,将所得固体溶于少量(大约0.5ml)二氯甲烷中,往所得溶液中加入5ml乙酸乙酯,于室温静置所得溶液10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到359mg(产率82%)的标题化合物,为无色晶体,熔点128-130°C。

核磁共振谱(400MHz, 六氘代二甲亚砜+D₂O) δ ppm:

1.8-2.0 (1H, multiplet);
2.0-2.2 (1H, multiplet);
2.20 (1H, doublet of doublets, J=6.0 & 13.7Hz);
2.4-2.55 (1H, multiplet);
2.7-3.0 (4H, multiplet);
2.89 (3H, singlet);
2.97 (1H, doublet, J=12.5Hz);
3.6-3.9 (2H, multiplet);
3.80 (3H, singlet);
3.95-4.15 (2H, multiplet);
4.3-4.45 (1H, multiplet);
6.7-6.8 (1H, multiplet);
6.9-7.15 (5H, multiplet).

实施例5

(2R,4R)-2-[2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基]-4-羟基吡咯烷盐酸盐

5(a) (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧-2-[2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基]吡咯烷

将1090mg 4-氟-2-(2-苯乙基)苯酚(如制备例3所述制备), 1870mg (2S, 4R) - 2-(2-溴乙基)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基吡咯烷和566mg 叔丁醇钾与10ml N,N-二甲基乙酰胺一起反应, 按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取所得混合物, 所得油状物用硅胶柱色谱法提纯, 用5:1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到2090mg (产率84%) 的标题化合物, 为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.02 (3H, singlet);
0.03 (3H, singlet);
0.84 (9H, singlet);
1.45 (9H, singlet);
1.7-1.95 (2H, multiplet);
2.0-2.15 (1H, multiplet);
2.25-2.5 (1H, multiplet);
2.8-2.95 (4H, multiplet);
3.3-3.65 (1H, multiplet);
3.35 (1H, doublet of doublets, J=4.5 & 11.0Hz);
3.85-4.2 (3H, multiplet);
4.25-4.4 (1H, multiplet);
6.7-6.9 (1H, multiplet);
7.15-7.35 (5H, multiplet).

5(b) (2R, 4R) - 2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基吡咯烷盐酸盐

将600mg (2R, 4R) - 1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于5ml 二噁烷中, 往所得溶液中加入5ml 4N 氯化氢的二噁烷溶液, 于室温静置所得混合物1小时, 然后减压蒸发除去溶剂, 将所得固体溶于少量二氯甲烷和甲醇的混合物中, 往其中加入10ml 乙酸乙酯, 将溶液于室温静置约10分钟, 过滤收集沉出的结晶, 真空干燥, 得到270mg (产率67%) 的标题化合物, 为无色晶体, 熔点151-152°C。

核磁共振谱(270MHz, CD₃OD₃) δ ppm:

1.8-2.0 (1H, multiplet);
2.1-2.4 (3H, multiplet);
2.8 -3.0 (4H, multiplet);
3.22 (1H, doublet, J=12.4Hz);
3.46 (1H, doublet of doublets, J=4.1 & 12.4 Hz);
4.0-4.2 (3H, multiplet);
4.5 -4.6 (1H, multiplet);
6.8 -7.0 (3H, multiplet);
7.1-7.3 (5H, multiplet).

实施例6

(2R,4R)-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

6(a) (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基吡咯烷

将1490mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷(如实施例5(a)所述制备)溶于15ml 四氢呋喃中,往所得溶液中加入0.79ml四丁基氟化铵,于室温搅拌所得混合物0.5小时,然后减压蒸发浓缩反应溶液,所得浓缩的油状物用硅胶柱色谱法提纯,用1:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到1115mg(产率95%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.45 (9H, singlet);
1.7-2.05 (2H, multiplet);
2.05-2.25 (1H, multiplet);
2.3-2.55 (1H, multiplet);
2.88 (4H, singlet);
3.4-3.75 (1H, multiplet);
3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.4 & 11.9Hz);

3.9 -4.05 (2H, multiplet);
4.05-4.25 (1H, multiplet);
4.3-4.45 (1H, multiplet);
6.7-6.9 (3H, multiplet);
7.1 -7.35 (5H, multiplet).

6(b) (2R,4R)-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将1115mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基吡咯烷[如上述步骤(a)制备], 20ml四氢呋喃和200mg氯化铝锂一起反应, 随后按照和实施例1步骤(b)相同的方法处理, 所得的浓缩物用硅胶色谱法提纯, 用5:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂, 得到540mg (产率61%) 的标题化合物, 为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.65-2.3 (4H, multiplet);
2.30 (1H, doublet of doublets, J=4.8 & 10.5Hz);
2.44 (3H, singlet);
2.7 -2.95 (1H, multiplet);
2.88 (4H, singlet);
3.55 (1H, doublet of doublets, J=6.1 & 10.5Hz);
3.85-4.1 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.7 -6.9 (3H, multiplet);
7.1 -7.25 (5H, multiplet).

6(c) (2R,4R)-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将540mg (2R,4R)-2-{2-[4-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(b)制备]溶于5ml乙酸乙酯中, 往所得溶液中加入0.60ml 4N

氯化氢乙酸乙酯溶液,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到515mg(产率86%)的标题化合物,为无色结晶,熔点121-122°C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.0 -2.15(1H, multiplet);
2.25-2.6 (2H, multiplet);
2.33 (1H, doublet of doublets, J=5.8 & 13.9Hz);
2.85 (4H, singlet);
2.87 (3H, singlet);
3.00 (1H, doublet, J=12.5Hz);
3.7 -4.2 (4H, multiplet);
4.5 -4.65(1H, multiplet);
6.7 -6.9 (3H, multiplet);
7.1 -7.35 (5H, multiplet).

实施例7

(2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

7(a) (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]吡咯烷

将400mg 2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯酚(如制备例7所述制备), 690mg (2S,4R)-2-(2-溴乙基)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基吡咯烷和208mg叔丁醇钾于5ml N,N-二甲基乙酰胺中一起反应,按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到580mg(产率63%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

0.02 (3H, singlet);
0.04 (3H, singlet);
0.84 (9H, singlet);

1.45 (9H, singlet);
1.7 -1.95 (2H, multiplet);
1.95-2.15 (1H, multiplet);
2.2-2.55 (1H, multiplet);
2.7 -3.0 (4H, multiplet);
3.25-3.65 (2H, multiplet);
3.85-4.05 (2H, multiplet);
4.05-4.25 (1H, multiplet);
4.25-4.4 (1H, multiplet);
6.7 -7.1 (6H, multiplet).

7(b) (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷

将580mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于5ml四氢呋喃中,往所得溶液中加入0.31ml四丁基氟化铵,将所得混合物于室温搅拌1小时,然后减压蒸发浓缩反应混合物,浓缩的油状物用硅胶柱色谱法提纯,用1:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到280mg(产率61%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.46 (9H, singlet);
1.7 -2.0 (2H, multiplet);
2.05-2.3 (1H, multiplet);
2.3-2.55 (1H, multiplet);
2.84 (4H, singlet);
3.4 -3.7 (1H, multiplet);
3.43 (1H, doublet of doublets. J=4.2 & 11.9Hz)
3.85-4.05 (2H, multiplet);
4.05-4.25 (1H, multiplet);

4.35-4.5 (1H, multiplet);

6.7 -7.1 (6H, multiplet).

7(c) (2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将280mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷[如上述步骤(b)制备], 5ml四氢呋喃和50mg氯化铝锂一起反应, 随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理, 所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯, 用10:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂, 得到140mg (产率63%)的标题化合物, 为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.75-2.5 (4H, multiplet);

2.41 (1H, doublet of doublets, J=4.2 & 10.8Hz);

2.51 (3H, singlet);

2.8 -3.05 (1H, multiplet);

2.84 (4H, singlet);

3.64 (1H, doublet of doublets, J=6.0 & 10.8Hz);

3.85-4.1 (2H, multiplet);

4.4 -4.55 (1H, multiplet);

6.8 -6.9 (4H, multiplet);

6.9 -7.1 (2H, multiplet).

7(d) (2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将140mg (2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(c)制备]溶于5ml乙酸乙酯中, 往所得溶液中加入0.15ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液, 过滤收集沉出的结晶, 真空干燥, 得到113mg (产率73%)的标题化合物, 无色晶体, 熔点93-94°C。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.05-2.25 (1H, multiplet);
2.25-2.7 (3H, multiplet);
2.83 (4H, singlet);
2.9 -3.15 (1H, multiplet);
2.91 (3H, singlet);
3.75-4.3 (4H, multiplet);
4.55-4.75 (1H, multiplet);
6.7 -7.15 (6H, multiplet).

实施例8

(2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷
盐酸盐

将83mg (2R,4R)-1-叔丁氧羰基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羟基吡咯烷[如上述实施例7步骤(b)制备]溶于2ml二恶烷中,往所得溶液中加入2ml 4N氯化氢的二恶烷溶液,所得混合物于室温放置1小时,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到55mg (产率77%)的标题化合物,无色晶体,熔点170-171°C。

核磁共振谱 (270MHz, CD₃OD₃) δ ppm:

1.75-1.95 (1H, multiplet);
2.15-2.35 (2H, multiplet);
2.35-2.55 (1H, multiplet);
2.85 (4H, singlet);
3.24 (1H, doublet, J=12.6Hz);
3.49 (1H, doublet of doublets, J=4.4 & 12.6Hz);
3.95-4.2 (3H, multiplet);
4.5-4.6 (1H, multiplet);
6.7 -7.15 (6H, multiplet).

实施例9

(2R,4R)-2-{2-[4-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷

9(a) (2R,4R)-2-{2-[4-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷

将500mg 4-氯-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10mlN,N-二甲基乙酰胺中,和 270mg 叔丁醇钾及520mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷反应,按照和实施例1步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用1:2 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到260mg(产率29%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.1 -1.35(3H, multiplet);
1.75-2.0 (2H, multiplet);
2.05-2.55 (2H, multiplet);
2.85 (4H, singlet);
3.4 -3.75(1H, multiplet);
3.41 (1H, doublet of doublets, J=4.2 & 11.9Hz);
3.9 -4.3 (5H, multiplet);
4.3-4.4 (1H, multiplet);
6.73 (1H, doublet, J=8.6Hz);
7.05-7.35 (7H, multiplet).

9(b) (2R,4R)-2-{2-[4-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将260mg (2R,4R)-2-{2-[4-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷[上述步骤(a)制备],10ml四氢呋喃和70mg氯化铝锂一起反应,按照和实施例1步骤(b)所述方法处理,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1 体积比的二氯甲烷和甲醇混合物作洗脱剂,得到103mg(产率46%)的标题化合物,为无色固体,熔点65-68°C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.7 -2.05(3H, multiplet);

2.15-2.4 (1H, multiplet);
2.31 (1H, doublet of doublets, J=4.9 & 10.5Hz);
2.44 (3H, singlet);
2.75-2.95 (1H, multiplet);
2.86 (4H, singlet);
3.55 (1H, doublet of doublets, J=6.1 & 10.5Hz);
3.85-4.1 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.74 (1H, doublet, J=8.4Hz);
7.05-7.35 (7H, multiplet).

实施例10

(2R,4R)-2-{2-[4-溴-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷
10(a) (2R,4R)-2-{2-[4-溴-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷

将500mg 4-溴-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中,和220mg叔丁醇钾及440mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷反应,按照和实施例1步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用1:2 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到280mg(产率34%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 -1.35 (3H, multiplet);
1.75-2.6 (4H, multiplet);
2.85 (4H, singlet);
3.4 -3.75 (1H, multiplet);
3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.2 & 11.9Hz);
3.9 -4.3 (5H, multiplet);
4.3-4.45 (1H, multiplet);
6.69 (1H, doublet, J=8.5Hz);

7.15-7.35 (7H, multiplet).

10 (b) (2R,4R)-2-{2-[4-溴-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将280mg (2R,4R)-2-{2-[4-溴-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-乙氧羰基-4-羟基吡咯烷[上述步骤(a)制备], 10ml四氢呋喃和70mg氯化铝锂一起反应, 按照和实施例1步骤(b)所述方法处理, 所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯, 用5:1 体积比的二氯甲烷和甲醇混合物作洗脱剂, 得到113mg (产率46%) 的标题化合物, 为无色固体, 熔点63-66°C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.7 -2.05 (3H, multiplet);
2.1 -2.35 (1H, multiplet);
2.29 (1H, doublet of doublets, J=4.9 & 10.4Hz);
2.42 (3H, singlet);
2.7 -2.95 (1H, multiplet);
2.86 (4H, singlet);
3.52 (1H, doublet of doublets, J=6.1 & 10.4Hz);
3.9-4.05 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.70 (1H, doublet, J=8.4Hz);
7.15-7.35 (7H, multiplet).

实施例11

(2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基} 吡咯烷盐酸盐

11 (a) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

将1000mg 5-甲基-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10ml N, N- 二甲基乙酰胺中, 和580mg叔丁醇钾及1620mg (2S,4R)-4-苄氧基-2-(2-氯乙基)-1- 乙氧羰基吡咯烷一起反应, 按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取, 所得油状物用硅胶柱色谱法提

纯,用3:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到1680mg(产率73%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.1 -1.35(3H, multiplet);
1.75-2.1 (2H, multiplet);
2.15-2.6 (3H, multiplet);
2.32 (3H, singlet);
2.86 (4H, singlet);
3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.7 & 11.9Hz)
3.55-4.3 (7H, multiplet);
4.44 (2H, singlet);
6.6-6.75 (2H, multiplet);
6.99 (1H, doublet, J=7.4Hz);
7.1-7.4 (10H, multiplet).

11(b) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

1680mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于 15ml 乙醇中,往所得溶液中加入 200mg10%w/w钨/炭催化剂,所得悬浮液于氢气氛常压及60℃下搅拌1.5小时,过滤除去催化剂,然后减压蒸发浓缩反应溶液,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用1:2体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到1150mg(产率85%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.1 -1.35(3H, multiplet);
1.7 -2.25(3H, multiplet);
2.25-2.65 (1H, multiplet);
2.32 (3H, singlet);

2.86 (4H, singlet);
3.4 -3.8 (1H, multiplet);
3.44 (1H, doublet of doublets, J=4.4 & 11.9Hz);
3.95-4.3 (3H, multiplet);
4.01 (2H, triplet, J=5.9Hz);
4.3-4.45 (1H, multiplet);
6.6-6.75 (2H, multiplet);
6.99 (1H, doublet, J=7.5Hz);
7.1 -7.35 (5H, multiplet).

11 (c) (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

将1150mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(b)制备], 18ml 四氢呋喃和330mg 氢化铝锂一起反应, 随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理, 所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯, 用10:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂, 得到776mg (产率80%) 的标题化合物, 为无色油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.6 -1.8 (1H, multiplet);
1.85-2.0 (2H, multiplet);
2.15-2.35 (1H, multiplet);
2.20 (1H, doublet of doublets, J=5.4 & 10.0Hz);
2.33 (3H, singlet);
2.38 (3H, singlet);
2.6 -2.8 (1H, multiplet);
2.87 (4H, singlet);
3.47 (1H, doublet of doublets, J=6.4 & 10.0Hz);
3.9 -4.1 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);

6.6-7.75(2H, multiplet);
7.00 (1H, doublet, J=7.4Hz);
7.1 -7.35 (5H, multiplet).

11(d) (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷盐酸盐

将776mg (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(c)制备]溶于10ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入 0.57ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,减压蒸发除去溶剂,所得固体溶于少量(约0.5ml)二氯甲烷中,加入5ml乙醚后将所得溶液于室温静置10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到788mg(产率92%)的标题化合物,为无色晶体,熔点97-100°C。核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.0 -2.2 (1H, multiplet);
2.25-2.65(3H, multiplet);
2.33 (3H, singlet);
2.84 (4H, singlet);
2.85 (3H, singlet);
2.98 (1H, doublet, J=12.6Hz);
3.75-4.1 (3H, multiplet);
4.1 -4.25(1H, multiplet);
4.55-4.65(1H, multiplet);
6.66(1H, singlet);
6.73 (1H, doublet, J=7.4Hz);
7.01 (1H, doublet J=74.Hz);
7.1 -7.35 (5H, multiplet).

实施例12

(2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷盐酸盐

12(a) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

1200mg 4-甲基-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中,和 700mg 叔丁醇钾及1600mg (2S,4R)-4-苄氧基-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基吡咯烷一起反应,按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用3:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到1820mg(产率73%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 1.1 -1.35 (3H, multiplet);
- 1.7 -2.1 (2H, multiplet);
- 2.2 -2.6 (2H, multiplet);
- 2.26 (3H, singlet);
- 2.87 (4H, singlet);
- 3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.7 & 11.9Hz);
- 3.55-4.3 (7H, multiplet);
- 4.44 (2H, singlet);
- 6.72 (1H, doublet, J=7.8Hz);
- 6.9 -7.0 (2H, multiplet);
- 7.1 - 7.4 (10H, multiplet).

12(b) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

将1820mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于20ml乙醇中,往所得溶液中加入200mg 10%w/w 钨/炭催化剂,所得混合物于氢气氛常压及60℃下搅拌2小时,过滤除去催化剂,然后减压蒸发浓缩反应混合物,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用1:2体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到1410mg(产率95%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.1 -1.35 (3H, multiplet);
1.75-2.3 (3H, multiplet);
2.25 (3H, singlet);
2.3 -2.6 (1H, multiplet);
2.86 (4H, singlet);
3.4-3.8 (1H, multiplet);
3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.4 & 11.9Hz);
3.98 (2H, triplet, J=5.9Hz);
4.05-4.3 (1H, multiplet);
4.12 (2H, quartet, J=7.1Hz);
4.3-4.45 (1H, multiplet);
6.72 (1H, doublet, J=7.9Hz);
6.9 -7.0 (2H, multiplet);
7.15- 7.35(5H, multiplet).

12(σ) (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

将1410mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(b)制备], 20ml四氢呋喃和 400mg 氯化铝锂一起反应,随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到884mg(产率 73%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.55-1.8 (1H, multiplet);
1.8 -2.0 (2H, multiplet);
2.15-2.3 (1H, multiplet);
2.20 (1H, doublet of doublets, J=5.5 & 10.1Hz);
2.26 (3H, singlet);
2.38 (3H, singlet);

2.6-2.8 (1H, multiplet);
2.87 (4H, singlet);
3.47 (1H, doublet of doublets, J=6.3 & 10.1Hz);
3.9 -4.1 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);
6.74 (1H, doublet, J=8.9Hz);
6.9 -7.0 (2H, multiplet);
7.15- 7.35(5H, multiplet).

12(d) (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷盐酸盐

884mg (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(c)制备]溶于10ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入0.65ml4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,减压蒸发从所得溶液中除去溶剂,所得固体溶于少量二氯甲烷中,加入10ml乙醚后将所得溶液于室温静置10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到905mg(产率92%)的标题化合物,为无色晶体,熔点136-138℃。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.0 -2.2 (1H, multiplet);
2.25-2.65 (3H, multiplet);
2.27 (3H, singlet);
2.83 (3H, singlet);
2.86 (4H, singlet);
2.94 (1H, doublet, J=12.7Hz);
3.7 -3.9 (1H, multiplet);
3.9 -4.1 (2H, multiplet);
4.1 -4.25(1H, multiplet);
4.55-4.65(1H, multiplet);
6.73 (1H, doublet, J=7.9Hz);
6.95-7.05(2H, multiplet);



7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

实施例13

(2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷盐
酸盐

13(a) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]
乙基}吡咯烷

将1200mg 6-甲基-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10ml N, N- 二甲基乙酰胺中, 和
700mg 叔丁醇钾及1600mg (2S,4R)-4-苄氧基-2-(2-氯乙基)-1- 乙氧羰基吡咯烷
一起反应,按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提
纯,用3:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到2260mg(产率90%)的标
题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 1.23 (3H, triplet, J=7.0Hz)
- 1.75-2.1 (2H, multiplet);
- 2.2 -2.6 (2H, multiplet);
- 2.28 (3H, singlet);
- 2.90 (4H, singlet);
- 3.42 (1H, doublet of doublets, J=4.5 & 11.9Hz);
- 3.55-3.9(3H, multiplet);
- 4.05-4.3 (2H, multiplet);
- 4.12 (2H, quartet, J=7.0Hz);
- 4.35-4.6 (2H, multiplet);
- 6.9 -7.1 (3H, multiplet);
- 7.1 - 7.4 (10H, multiplet).

13(b) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基] 乙
基}吡咯烷

将2260mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯

氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于20ml乙醇中,往所得溶液中加入300mg 10%w/w钨/炭催化剂,所得混合物于氢气氛常压及60℃下搅拌1.5小时,过滤除去催化剂,然后减压蒸发浓缩反应混合物,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用1:2体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到1840mg(产率定量)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.15-1.2 (1H, multiplet);
1.75-2.05 (2H, multiplet);
2.05-2.25 (1H, multiplet);
2.28 (3H, singlet);
2.35-2.6 (1H, multiplet);
2.90 (4H, singlet);
3.4 -3.9 (3H, multiplet);
3.42 (1H, doublet of doublets, $J=4.2$ & 11.9Hz);
4.0 -4.25 (3H, multiplet);
4.3 -4.45 (1H, multiplet);
6.9 -7.1 (3H, multiplet);
7.05- 7.35 (5H, multiplet).

13(σ) (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷

1840mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(b)制备],20ml四氢呋喃和530mg氯化铝锂一起反应,随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到1050mg(产率67%)的标题化合物,为无色油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.55-1.75 (1H, multiplet);
1.8 -2.0 (2H, multiplet);
2.18 (1H, doublet of doublets, J=5.6 & 10.0Hz);
2.2 -2.35 (1H, multiplet);
2.30 (3H, singlet);
2.37 (3H, singlet);
2.6 -2.75 (1H, multiplet);
2.91 (4H, singlet);
3.43 (1H, doublet of doublets, J=6.3 & 10.0Hz);
3.78 (2H, triplet J=6.6Hz);
4.3 -4.55 (1H, multiplet);
6.95 (1H, doublet of doublets, J=6.0& 8.6Hz);
7.0 -7.1 (2H, multiplet);
7.15-7.35(5H, multiplet).

13(d) (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷盐酸盐

将1050mg (2R,4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(c)制备]溶于10ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入 0.77ml4N氯化氢的乙酸乙酯溶液,减压蒸发除去溶剂,20ml乙酸乙酯加入到所得固体中,将混合物于室温静置10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到1024mg(产率88%)的标题化合物,为无色晶体,熔点114-115°C。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.0 -2.1 (1H, multiplet);
2.25-2.45 (1H, multiplet);
2.27 (3H, multiplet);
2.35 (1H, doublet of doublets, J=5.7 & 13.7Hz);
2.45-2.65 (1H, multiplet);
2.7-3.1 (5H, multiplet);

2.90 (3H, singlet);
3.7 -4.0 (3H, multiplet);
4.0 -4.2 (1H, multiplet);
4.5 -4.65(1H, multiplet);
6.9 -7.1 (3H, multiplet);
7.15- 7.35(5H, multiplet).

实施例14

(2R,4R)-4-羟基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1- 甲基吡咯烷
盐酸盐

14(a) (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]
乙基}吡咯烷

将1130mg 4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中, 和
610mg 叔丁醇钾及1000mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4- 羟基吡咯烷一
起反应,按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,
用1:2体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到448mg(产率24%)的标题化
合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 -1.35 (3H, multiplet);
1.7 -2.1 (2H, multiplet);
2.1 -2.25 (1H, multiplet);
2.25-2.6 (1H, multiplet);
2.88 (4H, singlet);
3.44 (1H, doublet of doublets, J=4.4 & 11.9Hz);
3.45-3.75 (1H, multiplet);
3.73 (3H, singlet);
3.97 (2H, triplet J=6.1Hz);
3.05-4.3 (3H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet);

6.65-6.85(3H, multiplet);
7.1 - 7.35(5H, multiplet).

14(b) (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷

将448mg (2R,4R)-1-乙氧羰基-4-羟基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯烷[如上述步骤(a)制备],10ml四氢呋喃和120mg 氯化铝锂一起反应,随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到144mg(产率37%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.6 -1.8 (1H, multiplet);
1.85-2.0 (2H, multiplet);
2.1 -2.3 (1H, multiplet);
2.22 (1H, doublet of doublets, J=5.1 & 10.2Hz);
2.39 (3H, singlet);
2.6 -2.8 (1H, multiplet);
2.88 (4H, singlet);
3.48 (1H, doublet of doublets, J=6.3&10.2Hz);
3.74 (3H, singlet);
3.85-4.05(2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet)
6.65-6.85 (3H, multiplet);
7.1-7.35 (5H, multiplet).

14(c) (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将144mg (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基} -1-甲基吡咯烷[如上述步骤(b)制备]溶于5ml乙酸乙酯中,往所得溶液中加入 0.

10ml 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 减压蒸发除去溶剂, 所得油状物溶于1ml 二氯甲烷中, 再加入乙醚直到变混, 将混浊的混合物于室温静置约10分钟, 过滤收集沉出的结晶, 真空干燥, 得到137mg (产率86%) 的标题化合物, 为无色晶体, 熔点 63-65°C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.05-2.2 (1H, multiplet);
2.30 (1H, doublet of doublets, $J=5.8$ & 13.9 Hz);
2.35-2.65 (2H, multiplet);
2.8 -3.0 (1H, multiplet);
2.85 (3H, singlet);
2.87 (4H, singlet);
3.74 (3H, singlet);
3.7 -4.2 (4H, multiplet);
4.55-4.65 (1H, multiplet);
6.65-6.85 (2H, multiplet);
6.72 (1H, singlet);
7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

实施例15

(2R, 4R)-4-羟基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷盐酸盐

15(a) (2R, 4R)-4-二甲基氨基甲酰氧基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯烷

将670mg 5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯酚(制备例1所述制备)溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中, 和360mg 叔丁醇钾及1000mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-4-二甲基氨基甲酰氧基-1-辛氧羰基吡咯烷一起反应, 按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取, 所得油状物用硅胶柱色谱法提纯, 用1:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到1500mg (产率99%) 的标题化合物, 为油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.8 -0.95 (3H, multiplet);
 1.15-1.45 (10H, multiplet);
 1.5 -1.75 (2H, multiplet);
 1.75-2.15(2H, multiplet);
 2.25-2.8 (2H, multiplet);
 2.7 -3.0 (4H, multiplet);
 2.83 (6H, singlet);
 3.5-3.9 (1H, multiplet);
 3.53 (1H, doublet of doublets, J=4.3 & 12.6Hz);
 3.78 (3H, singlet);
 3.9 -4.3 (5H, multiplet);
 5.1 -5.25(1H, multiplet);
 6.35-6.5 (2H, multiplet);
 6.98 (1H, doublet, J=8.1Hz);
 7.1 - 7.3(5H, multiplet).

15(b) (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷

将1500mg (2R,4R)-4-二甲基氨基甲酸酯-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}辛氧羰基吡咯烷[如上述步骤(a)制备], 25ml四氢呋喃和310mg 氢化铝锂一起反应,随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1 体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到385mg(产率41%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.6 -1.8 (1H, multiplet);
 1.8 -2.0 (2H, multiplet);
 2.15-2.3 (1H, multiplet);
 2.20 (1H, doublet of doublets, J=5.5 & 10.1Hz);
 2.38 (3H, singlet);

2.6 -2.75 (1H, multiplet);
2.84 (4H, singlet);
3.46 (1H, doublet of doublets, J=6.4&10.1Hz);
3.79 (3H, singlet);
3.9 -4.1 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet)
6.35-6.5 (2H, multiplet);
7.00 (1H, doublet, J=8.0Hz);
7.05-7.35 (5H, multiplet).

15 (d) (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将385mg (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(b)制备]溶于5ml二恶中,往所得溶液中加入0.27ml 4N氯化氢的二恶烷溶液,减压蒸发除去溶剂,所得油状物溶于10ml乙酸乙酯中,室温下静置约10分钟,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到 385mg (产率91%)的标题化合物,为无色晶体,熔点108-110℃。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.0 -2.2 (1H, multiplet);
2.3 -2.65 (2H, multiplet);
2.31 (1H, doublet of doublets, J=5.9 & 13.8Hz);
2.83 (4H, singlet);
2.84 (3H, singlet);
2.96 (1H, doublet, J=12.3Hz);
3.75-3.9 (1H, multiplet);
3.79 (3H, singlet);
3.9 -4.2 (3H, multiplet);
4.55-4.65 (1H, multiplet);
6.4 -6.5 (2H, multiplet);

7.01 (1H, doublet, J=7.9Hz);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

实施例16

(2R,4R)-4-羟基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷
盐酸盐

16(a) (2R,4R)-4-二甲基氨基甲酰氧基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯烷

将670mg 6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯酚溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中, 和360mg 叔丁醇钾及1000mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-4-二甲基氨基甲酰氧基-1-辛氧羰基吡咯烷一起反应, 按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取, 所得油状物用硅胶柱色谱法提纯, 用1:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到1500mg (产率99%) 的标题化合物, 为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.8 -0.95 (3H, multiplet);

1.15-1.45 (10H, multiplet);

1.5 -1.7 (2H, multiplet);

1.75-2.05 (1H, multiplet);

2.05-2.2 (2H, multiplet);

2.25-2.6 (2H, multiplet);

2.75-3.0 (4H, multiplet);

2.90 (6H, singlet);

3.5-3.9 (1H, multiplet);

3.55 (1H, doublet of doublets, J=4.3 & 12.6Hz);

3.83 (3H, singlet);

3.9 -4.3 (5H, multiplet);

5.1 -5.25 (1H, multiplet);

6.7 -6.8 (2H, multiplet);

6.96 (1H, doublet, J=7.9Hz);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

16(b) (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷

将1500mg (2R,4R)-4-二甲基氨基甲酰氧基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯烷[如上述步骤(a)制备], 25ml四氢呋喃和300mg 氯化铝锂一起反应, 随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理, 所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯, 用5:1体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂, 得到552mg (产率59%) 的标题化合物, 为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.55-1.75 (1H, multiplet);
1.8 -2.0 (2H, multiplet);
2.15-2.4 (1H, multiplet);
2.18 (1H, doublet of doublets, $J=5.4$ & 10.1Hz);
2.37 (3H, singlet);
2.6 -2.75 (1H, multiplet);
2.8 -3.0 (4H, multiplet);
3.45 (1H, doublet of doublets, $J=6.4$ & 10.1Hz);
3.84 (3H, singlet);
3.85-4.05(2H, multiplet);
4.3 -4.45(1H, multiplet)
6.7 -6.85 (2H, multiplet);
6.97 (1H, triplet, $J=7.8\text{Hz}$);
7.1-7.35 (5H, multiplet).

16(c) (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将552mg (2R,4R)-4-羟基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基} -1-甲基吡咯烷[如上述步骤(b)制备]溶于 10ml 乙酸乙酯中, 往所得溶液中加入 0.

39ml 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 减压蒸发除去溶剂, 所得油状物溶于 10ml 乙酸乙酯中, 室温下静置约 10 分钟, 过滤收集沉出的结晶, 真空干燥, 得到 424mg (产率 70%) 的标题化合物, 为无色晶体, 熔点 70-72°C。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.05-2.2 (1H, multiplet);
2.2 -2.6 (2H, multiplet);
2.24 (1H, doublet of doublets, $J=5.7$ & 13.9Hz);
2.8 -3.1 (1H, multiplet);
2.89 (4H, singlet);
2.93 (3H, singlet);
3.75-3.9 (1H, multiplet);
3.84 (3H, singlet);
3.9 -4.2 (3H, multiplet);
4.55-4.65 (1H, multiplet);
6.75-6.85 (2H, multiplet);
7.01 (1H, triplet, $J=7.9\text{Hz}$);
7.1-7.35 (5H, multiplet).

实施例 17

(2R, 4R)-2-{2-[5-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

17(a) (2R, 4R)-2-{2-[5-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-二甲基氨基甲酰氧基-1-辛氧羰基吡咯烷

将 680mg 5-氯-2-(2-苯乙基)苯酚 (制备例 9 所述制备) 溶于 10ml N,N-二甲基乙酰胺中, 和 360mg 叔丁醇钾及 1000mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-4-二甲基氨基甲酰氧基-1-辛氧羰基吡咯烷一起反应, 按照和实施例 2 步骤 (a) 所述方法萃取, 所得油状物用硅胶柱色谱法提纯, 用 1:1 体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到 1.38g (产率 91%) 的标题化合物, 为油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.8 -1.0 (3H, multiplet);
1.15-1.45 (10H, multiplet);
1.45-1.7 (2H, multiplet);
1.75-2.15 (2H, multiplet);
2.25-2.7 (2H, multiplet);
2.7 -3.0 (4H, multiplet);
2.85 (3H, singlet);
2.87 (3H, singlet);
3.53 (1H, doublet of doublets, J=4.1 & 12.6Hz);
3.6 -3.9 (1H, multiplet);
3.9 -4.3 (5H, multiplet);
5.1 -5.3 (1H, multiplet);
6.7 -6.9 (2H, multiplet);
6.96 (1H, doublet, J=7.9Hz);
7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

17(b) (2R,4R)-2-{2-[5-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将1380mg (2R,4R)-2-{2-[5-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-二甲基氨基甲酰氧基-1-辛氧羰基吡咯烷[如上述步骤(a)制备], 20ml四氢呋喃和450mg氯化铝锂一起反应,随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理,所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1 体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂,得到256mg(产率30%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.6 -1.8 (1H, multiplet);
1.8 -2.05 (2H, multiplet);
2.1 -2.3 (1H, multiplet);
2.22 (1H, doublet of doublets, J=5.4 & 10.1Hz);
2.39 (3H, singlet);

2.6 -2.75 (1H, multiplet);
2.8 -2.95(4H, multiplet);
3.48 (1H, doublet of doublets, J=6.3&10.1Hz);
3.9 -4.1 (2H, multiplet);
4.35-4.5 (1H, multiplet)
6.75-6.9 (2H, multiplet);
6.99 (1H, doublet, J=7.8Hz);
7.1-7.35 (5H, multiplet).

17(d) (2R,4R)-2-{2-[5-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将256mg (2R,4R)-2-{2-[5-氯-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(b)制备]溶于5ml 乙酸乙酯中,往所得溶液中加入0.18ml 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液,减压蒸发除去溶剂,所得油状物溶于10ml 乙酸乙酯中,室温下静置,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到183mg(产率65%)的标题化合物,为无色晶体,熔点99-102°C。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.05-2.25 (1H, multiplet);
2.31 (1H, doublet of doublets, J=5.9 & 13.8Hz);
2.35-2.65 (2H, multiplet);
2.8 -3.0 (5H, multiplet);
3.86 (3H, singlet);
3.7 -3.9 (1H, multiplet)
3.9 -4.25 (3H, multiplet);
4.55-4.7 (1H, multiplet);
6.82 (1H, doublet, J=1.9 Hz);
6.85-7.0 (1H, multiplet);
7.02 (1H, doublet, J=8.0Hz);
7.1-7.35 (5H, multiplet).

实施例18

(2R,4R)-2-{2-[6-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

18(a) (2R,4R)-4-二甲基氨基甲酰氧基-2-{2-[6-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯烷

将520mg 6-氟-2-(2-苯乙基)苯酚(制备例10所述制备)溶于10ml N,N-二甲基乙酰胺中,和300mg叔丁醇钾及820mg (2S,4R)-2-(2-氯乙基)-4-二甲基氨基甲酰氧基-1-辛氧羰基吡咯烷一起反应,按照和实施例2步骤(a)所述方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用2:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到984mg(产率81%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.8 -0.95 (3H, multiplet);
1.15-1.45 (10H, multiplet);
1.55-1.7 (2H, multiplet);
1.7 -2.0 (1H, multiplet);
2.0 -2.15 (1H, multiplet);
2.25-2.6 (2H, multiplet);
2.75-3.0 (4H, multiplet);
2.89 (6H, singlet);
3.54 (1H, doublet of doublets, J=4.3 & 12.5Hz);
3.6 -3.9 (1H, multiplet);
3.95-4.25 (5H, multiplet);
5.1 -5.3 (1H, multiplet);
6.8 -7.0 (3H, multiplet);
7.1 - 7.3 (5H, multiplet).

18(b) (2R,4R)-2-{2-[6-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷

将984mg (2R,4R)-4-二甲基氨基甲酰氧基-2-{2-[6-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]

基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯烷[如上述步骤(a)制备], 20ml四氢呋喃和200mg氯化铝锂一起反应, 随后用和实施例1步骤(b)所述相同的方法处理, 所得浓缩物用硅胶柱色谱法提纯, 用 5: 1 体积比的二氯甲烷和甲醇的混合物作洗脱剂, 得到 319mg (产率53%) 的标题化合物, 为油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.55-1.75 (1H, multiplet);
1.8 -2.0 (2H, multiplet);
2.15-2.35 (1H, multiplet);
2.19 (1H, doublet of doublets, $J=5.4$ & 10.1Hz);
2.37 (3H, singlet);
2.6 -2.75 (1H, multiplet);
2.8 -3.0 (4H, multiplet);
3.45 (1H, doublet of doublets, $J=6.3$ & 10.1Hz);
3.95-4.15 (2H, multiplet);
4.35-4.45 (1H, multiplet)
6.85-7.0 (3H, multiplet);
7.15-7.35 (5H, multiplet).

18(c) (2R, 4R)-2-{2-[6-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将319mg (2R, 4R)-2-{2-[6-氟-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(b)制备]溶于 10ml 乙酸乙酯中, 往所得溶液中加入 0.23ml 4N 盐酸的乙酸乙酯溶液, 减压蒸发除去溶剂, 所得油状物溶于乙酸乙酯中, 室温下静置, 过滤收集沉出的结晶, 真空干燥, 得到 320mg (产率91%) 的标题化合物, 为无色晶体, 熔点 $136-138^\circ\text{C}$ 。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.0 -2.2 (1H, multiplet);
2.2 -2.6 (10H, multiplet);

2.8 -3.1 (2H, multiplet);
2.92 (3H, singlet);
3.8 -4.25 (4H, multiplet);
4.55-4.7 (1H, multiplet);
6.85-7.05 (3H, multiplet);
7.1 -7.4 (5H, multiplet);

实施例19

(2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

19(a) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷

将513mg (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷(实施例4步骤(b)所述制备)溶于10ml吡啶中,于室温搅拌下将652mg月桂酸酐和48mg 4-二甲基氨基吡啶加入到所得溶液中,室温搅拌所得混合物30分钟,再于40℃搅拌1小时,然后加入100ml乙酸乙酯,反应混合物依次用1N盐酸洗涤两次,用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯层,减压蒸发浓缩,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1体积比的二氯甲烷和甲醇混合物作洗脱剂,得到684mg(产率91%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.8 (3H, triplet, J=6.6Hz);
1.15-1.4 (16H, multiplet);
1.45-1.85 (3H, multiplet);
1.85-2.1 (1H, multiplet);
2.15-2.3 (1H, multiplet);
2.22 (2H, triplet, J=7.6Hz);
2.38 (3H, singlet);
2.55-2.7 (1H, multiplet);
2.7 -3.0 (4H, multiplet);

3.60 (1H, doublet of doublets, J=6.6 & 10.7Hz);
3.83 (3H, singlet);
3.85-4.05 (2H, multiplet);
5.05-5.2 (1H, multiplet);
6.6 - 7.05 (6H, multiplet).

19(b) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将684mg (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于10ml二恶烷中,往所得溶液中加入0.45ml 4N氯化氢的二恶烷溶液,减压蒸发浓缩溶液,往残留物中加入己烷,过滤收集沉出的结晶,真空干燥,得到485mg (产率67%)的标题化合物,无色晶体,熔点49-53°C.

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.8 (3H, triplet, J=6.6Hz);
1.1 -1.4 (16H, multiplet);
1.4 -1.7 (2H, multiplet);
2.21 (2H, triplet, J=7.6Hz);
2.3 -2.5 (2H, multiplet);
2.5 -2.7 (2H, multiplet);
2.75-3.0 (5H, multiplet);
2.86 (3H, singlet);
3.45-3.7 (1H, multiplet);
3.83 (3H, singlet);
3.9 -4.05 (1H, multiplet);
4.1 -4.25 (1H, multiplet);
4.25-4.45 (1H, multiplet);
5.3 -5.4 (1H, multiplet);
6.55-7.05 (6H, multiplet).

实施例20

(2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

20(a) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷

将1.13g (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-羟基-1-甲基吡咯烷(实施例1步骤(b)所述制备),1.50g月桂酸酐和0.11g4-二甲氨基吡啶于20ml吡啶中一起反应,按照和实施例2步骤(a)所述相同的方法萃取,所得油状物用硅胶柱色谱法提纯,用5:1 体积比的二氯甲烷和甲醇混合物作洗脱剂,得到1.34g(产率80%)的标题化合物,无色油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

0.88 (3H, triplet, J=6.6Hz);
1.15-1.4 (16H, multiplet);
1.45-1.8 (3H, multiplet);
1.85-2.1 (2H, multiplet);
2.15-2.3 (2H, multiplet);
2.21 (2H, triplet, J=7.6Hz);
2.39 (3H, singlet);
2.6 -2.75(1H, multiplet);
2.75-3.0 (4H, multiplet);
3.62 (1H, doublet of doublets, J=6.6 & 10.8Hz);
3.78 (3H, singlet);
3.85-4.1 (2H, multiplet);
5.05-5.2 (1H, multiplet);
6.7 - 6.9 (6H, multiplet);
7.15 -7.25 (1H, multiplet).

20(b) (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷盐酸盐

将1.34g (2R,4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]乙基}-4-

月桂酰氧基-1-甲基吡咯烷[如上述步骤(a)制备]溶于15ml二噁烷中,往所得溶液中加入0.90ml 4N氯化氢的二噁烷溶液,减压蒸发浓缩溶液,所得残留物用己烷萃取三次提纯,真空干燥所得油状物,得到1.39g(产率97%)的标题化合物,为无色油状物。

红外吸收光谱(膜) $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$

1739, 1601, 1584, 1499, 1468, 1456, 1258, 1216, 1156

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.88 (3H, triplet, $J=6.6\text{Hz}$);
1.1 -1.4 (16H, multiplet);
1.4 -1.8 (2H, multiplet);
2.15 (2H, triplet, $J=7.5\text{Hz}$);
2.25-2.5 (2H, multiplet);
2.5 -2.7 (2H, multiplet);
2.75-3.0 (5H, multiplet);
2.86 (3H, singlet);
3.6 -3.85 (1H, multiplet);
3.78 (3H, singlet);
3.85-4.05 (1H, multiplet);
4.1 -4.3 (1H, multiplet);
4.35 (1H, doublet of doublets, $J=5.7$ & 13.6Hz);
5.3 -5.4 (1H, multiplet);
6.65-7.0 (1H, multiplet);
7.21- 7.0 (6H, multiplet);
7.21 (1H, triplet, $J=7.8\text{Hz}$).

制备例1

5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯酚

将3.0g 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛溶于30ml乙腈中, 9.2g苄基三苯基氯化磷加入到所得溶液中,所得混合物于80℃搅拌30分钟,然后加入3.53ml 1,8-二氮杂双

环[5.4.0]-7-十一烯(DBU),将反应混合物回流加热1小时,然后减压蒸发除去溶剂,往残留物中加入乙酸乙酯和水,分离乙酸乙酯层并减压蒸发浓缩,残留物用硅胶柱色谱法提纯,使用2:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到4.37g固体。将该固体溶于50ml乙醇中,往所得溶液中加入0.5g5%W/W铂黑,于氢气气氛中大气压及60℃下搅拌反应混合物2小时,过滤除去催化剂,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用3:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到1.60g(产率36%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 2.75-2.95 (4 H, multiplet);
- 3.74 (3H, singlet);
- 4.87 (1H, singlet);
- 6.33 (1H, doublet, J=2.5Hz);
- 6.42 (1H, doublet of doublets, J=2.5 & 8.3 Hz);
- 6.97 (1H, doublet, J=8.3Hz);
- 7.15-7.35(5H, multiplet).

制备例2

4-溴-2-(2-苯乙基)苯酚

将6.0g 2-羟基-5-溴苯甲醛溶于70ml乙腈中,13.9g苄基三苯基氯化磷加入到所得溶液中,所得混合物于80℃搅拌15分钟,然后加入5.3mlDBU,将反应混合物回流加热1小时,然后减压蒸发溶剂,往残留物中加入乙酸乙酯和水,分离乙酸乙酯层并减压蒸发浓缩,残留物用硅胶柱色谱法提纯,使用2:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到7.44g固体。将该固体溶于150ml乙醇中,往所得溶液中加入0.8g三(三苯基膦)铑(I)氯化物,于氢气气氛中大气压及50℃下搅拌反应混合物24小时,将饱和亚硫酸氢钠溶液加入到反应混合物中,搅拌混合物约10分钟,用硅藻土滤垫(Celite, 商标)过滤除去所得不溶物,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用3:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到7.13g(产率86%)的标题化合物,为无色固体。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.75-3.0 (4H, multiplet);
5.13 (1H, singlet);
6.61 (1H, doublet, J=8.5Hz);
7.1 -7.35 (7H, multiplet).

制备例3

4-氟-2-(2-苯乙基)苯酚

0.91g苯甲醛, 4.00g 5-氟-2-甲氧基苄基三苯基氯化磷(如制备例8制备)和1.28ml DBU于40ml乙腈中一起反应, 以和制备例2相同的方法处理, 用硅胶柱色谱法提纯, 用10:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到2.04g 油状物。将2.03g该油状物溶于12ml 1:2体积比的苯和乙醇的混合物中, 往所得溶液中加入0.30g三(三苯基磷)铑(I)氯化物, 于氢气气氛中大气压及60 °C下搅拌反应混合物8小时, 用硅藻土滤垫(Celite, 商标)过滤反应溶液, 减压蒸发浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法提纯, 用10:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 提纯后的物质溶于10ml乙酸乙酯中, 于冰冷却下往所得溶液中加入10ml 4N氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温静置所得混合物2小时, 减压蒸发浓缩, 用硅胶柱色谱法提纯, 用5:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到1.45g(产率79%)的标题化合物, 为固体。

核磁共振谱(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.8-3.0 (4H, multiplet);
4.43 (1H, singlet);
6.6-6.9 (3H, multiplet);
7.15-7.35 (5H, multiplet).

制备例4

4-氟-2-[2-(3-甲氧基苯)乙基]苯酚

将312mg 2-羟基-5-氟苯甲醛, 1110mg 3-甲氧基苄基三苯基氯化磷和0.37ml DBU于20ml乙腈中一起反应, 以和制备例2相同的方法处理, 用硅胶柱色谱法提纯, 用2:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到526mg固体。将该固体溶

于12ml 1:2体积比的苯和乙醇的混合物中,往所得溶液中加入52mg三(三苯基膦)铑(I)氯化物,于氢气气氛中大气压及室温下搅拌反应混合物7小时,往反应混合物中加入饱和亚硫酸氢钠溶液,搅拌混合物约10分钟,用硅藻土滤垫(Celite, 商标)过滤除去所得不溶物,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用2:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到404mg(产率75%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.88 (4H, singlet);
3.78 (3H, singlet);
4.52 (1H, singlet);
6.65-6.85 (6H, multiplet);
7.21 (1H, triplet, $J=7.5\text{Hz}$).

制备例5

4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯酚

5(a) 甲氧甲基{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯基}醚

将547mg 4-氟-3-甲氧基苯甲醛,1990mg 5-氟-2-甲氧甲氧基苄基三苯基氯化磷(如制备例8制备)和0.58ml DBU于30ml 乙腈中一起反应,以和制备例2相同的方法处理,用硅胶柱色谱法提纯,用4:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到948mg油状物。将936mg该油状物溶于9ml 1:2体积比的苯和乙醇的混合物中,往所得溶液中加入155mg三(三苯基膦)铑(I)氯化物,于氢气气氛中大气压及60℃下搅拌反应混合物14小时,往反应混合物中加入饱和亚硫酸氢钠溶液,搅拌混合物约10分钟,用硅藻土滤垫(Celite, 商标)过滤除去所得不溶物,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用4:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到785mg(产率73%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.75-3.0 (4H, multiplet);
3.47 (3H, singlet);

3.84 (3H, singlet);
5.12 (2H, singlet);
6.65-6.75 (2H, multiplet);
6.75-6.9 (2H, multiplet);
6.9-7.1 (2H, multiplet).

5(b) 4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯酚

将770mg甲氧甲基{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯基}醚[上述步骤(a)所述制备]溶于4ml乙酸乙酯中,于冰冷却下往所得溶液中加入4ml4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液,室温静置所得混合物2小时,减压蒸发浓缩反应混合物,用硅胶柱色谱法提纯,用3:2体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到 631mg(产率96%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.87 (4H, singlet);
3.83 (3H, singlet);
4.60 (1H, singlet);
6.6 -6.85 (5H, multiplet);
6.98 (1H, doublet of doublet, J= 8.5 & 11.3Hz).

制备例6

4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯酚

6(a) 甲氧甲基{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯基}醚

将950mg4-氟苯甲醛,3860mg5-氟-2-甲氧甲氧基苄基三苯基氯化磷(如制备例8制备)和1.26mlDBU于60ml乙腈中一起反应,以和制备例2相同的方法处理,用硅胶柱色谱法提纯,用9:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到2030mg油状物。将1980mg该油状物溶于12ml 1:2体积比的苯和乙醇的混合物中,往所得溶液中加入155mg三(三苯基磷)铑(I)氯化物,于氢气气氛中大气压及60 °C下搅拌反应混合物20小时,用硅藻土过滤反应溶液,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用9:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到1816mg(

产率87%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.75-3.0 (4H, multiplet);

3.47 (3H, singlet);

5.11 (2H, singlet);

6.75-6.9 (2H, multiplet);

6.9 -7.2 (5H, multiplet).

6(b) 4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯酚

1785mg甲氧甲基{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯基}醚[上述步骤(a)所述制备]溶于8ml乙酸乙酯中,于冰冷却下往所得溶液中加入8ml 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液,室温静置所得混合物2小时,减压蒸发浓缩反应混合物,用硅胶柱色谱法提纯,用4:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到 1483mg (产率99%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.75-3.0 (4H, multiplet);

4.57 (1H, singlet);

6.6 -6.85 (3H, multiplet);

6.9 -7.05 (2H, multiplet);

7.05-7.2 (2H, multiplet).

制备例7

2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯酚

将610mg 3,4-二氟苯甲醛,2000mg 5-氟-2-甲氧甲氧基苄基三苯基氯化磷 0.64ml DBU于20ml乙腈中一起反应,以和制备例2相同的方法处理,用硅胶柱色谱法提纯,用15:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到1230mg油状物。将该油状物溶于10ml乙醇中,往所得溶液中加入300mg三(三苯基膦)铑(I) 氯化物,于氢气气氛中大气压及60℃下搅拌反应混合物14小时,用硅藻土(Celite, 商标)过滤反应溶液,减压蒸发浓缩滤液,吸附于硅胶柱上一段时间,用4:1体积比的己

烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂慢慢洗脱,得到含标题化合物的洗脱液,减压蒸发浓缩上述洗脱液,真空干燥,得到1010mg(产率93%)的标题化合物,为固体。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

2.86 (4H, singlet);
4.60 (1H, singlet);
6.6-7.15(6H, multiplet).

制备例8

5-氟-2-甲氧甲氧苄基三苯基氯化磷

8(a) 5-氟-2-羟基苄醇

1.98g氯化铝锂加入到50ml四氢呋喃中,于室温下将 5.44g 5-氟水杨酸于50ml四氢呋喃中的溶液滴加到所得溶液中,回流下加热所得混合物1小时,冷却,加入十水硫酸钠以便分解任何过量的氯化物,过滤除去不溶物,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用2:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到4.72g(产率95%)标题化合物,为固体。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

1.69 (1H, triplet, J=3.2Hz);
4.82 (2H, doublet, J=3.2Hz);
6.7 -7.0 (3H, multiplet);
7.17 (1H, multiplet).

8(b) 5-氟-2-甲氧甲氧基苄醇

将4.71g 5-氟-2-羟基苄醇(上述步骤(a)所述制备)溶于100ml N,N-二甲基乙酰胺中,于冰冷却下往所得溶液中加入3.72g叔丁醇钾,于相同温度下搅拌所得混合物10分钟,于相同温度下加入2.74ml 甲氧基甲基氯,静置混合物直到温度恢复到室温,然后搅拌1小时,往反应溶液中加入60ml水和300ml乙酸乙酯,分离乙酸乙酯层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压蒸发浓缩,浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用3:2体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到 4.

25g (产率69%) 的标题化合物, 为油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.30 (1H, triplet, $J=6.2\text{Hz}$);

3.49 (3H, singlet);

4.67 (2H, doublet, $J=6.2\text{Hz}$);

5.19 (2H, singlet);

6.85-7.0 (1H, multiplet);

7.0 -7.15 (2H, multiplet).

8(c) 5-氟-2-甲氧甲氧基苄基氯

将4.15g 5-氟-2-甲氧甲氧基苄醇(上述步骤(b)制备)溶于70ml四氢呋喃中, 依次往所得溶液中加入6.86g四氯化碳和11.69g三苯基膦, 于室温搅拌所得混合物1小时, 加热回流5小时, 过滤除去不溶物, 减压蒸发浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法提纯, 用9:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到3.27g (产率 71%) 的标题化合物, 为油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

3.50 (3H, singlet);

4.62 (2H, singlet);

5.21 (2H, singlet);

6.9 -7.05 (1H, multiplet);

7.05-7.2 (2H, multiplet).

8(d) 5-氟-2-甲氧甲氧基苄基三苯基氯化磷

3.25g 5-氟-2-甲氧甲氧基苄基氯[如上述步骤(c)制备]溶于50ml甲苯中, 往所得溶液中加入6.25g三苯基膦, 将所得混合物加热回流6小时, 冷却反应溶液, 过滤收集所得晶体, 真空干燥, 得到5.16g (产率70%) 标题化合物。另外将滤液减压蒸发浓缩, 过滤收集沉出的结晶, 得到另外的0.75g (总产率80%) 的标题化合物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

3.18 (3H, singlet);
4.51 (2H, singlet);
5.60 (2H, doublet, $J=14.6\text{Hz}$);
6.85-6.95 (2H, multiplet);
7.05-7.15 (1H, multiplet);
7.55 -7.85 (15H, multiplet).

制备例9

5-氯-2-(2-苯乙基)苯酚

1.10g苯甲醛, 6.02g 4-氯-2-甲氧苄基三苯基氯化磷和1.85ml DBU于20ml 乙腈中一起反应, 以和制备例2相同的方法处理, 用硅胶柱色谱法提纯, 用10:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到2.85g 油状物。将该油状物溶于50ml乙醇中, 往所得溶液中加入0.4g三(三苯基磷)铑(I)氯化物, 于氢气氛中大气压及50℃下搅拌反应混合物14小时, 用硅藻土(Celite, 商标)过滤反应溶液, 减压蒸发浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法提纯, 用5:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到中间体化合物。将该中间体化合物溶于10ml乙酸乙酯中, 于冷却下往所得溶液中加入10ml 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 室温静置反应混合物1小时, 减压蒸发除去溶剂, 残留物用硅胶柱色谱法提纯, 用5:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到2.40g(定量产率)的标题化合物, 为无色油状物。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.75-3.0 (4H, multiplet);
6.7 -6.9 (2H, multiplet);
6.96 (1H, doublet, $J=8.1\text{Hz}$);
7.1-7.35 (5H, multiplet).

制备例10

6-氯-(2-苯乙基)苯酚

3.00g 3-氯-2-羟基苯甲醛, 9.99g 苄基三苯基氯化磷和 3.83ml DBU 于 30ml 乙腈中一起反应, 以和制备例 2 相同的方法处理, 用硅胶柱色谱法提纯, 用 5:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到 4.58g 无色固体。将该固体溶于 50ml 乙醇中, 往所得溶液中加入 0.5g 三(三苯基膦)铑(I)氯化物, 于氢气气氛中大气压及 50°C 下搅拌反应混合物 48 小时, 用硅藻土 (Celite, 商标) 过滤反应溶液, 减压蒸发浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法提纯, 用 5:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到 3.15g (产率 68%) 的标题化合物, 为无色固体。

核磁共振谱 (270MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.8 -3.05 (4H, multiplet);

6.65-7.0 (3H, multiplet);

7.1-7.35 (5H, multiplet).

制备例 11

4-氯-2-甲氧甲氧基苄基三苯基氯化磷

11(a) 4-氯-2-羟基苄醇

1.65g 氯化铝锂悬浮于 100ml 四氢呋喃中, 于搅拌及冰冷却下将 50ml 四氢呋喃中的 5.00g 4-氯水杨酸滴加到所得悬浮液中, 回流下加热所得混合物 1 小时, 反应混合物用冰冷却, 加入十水硫酸钠以分解过量的氯化物, 过滤除去不溶物, 减压蒸发浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法提纯残留物, 用 1:1 体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到 4.00g (产率 87%) 标题化合物, 为无色固体。

核磁共振谱 (270MHz, 六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.43 (2H, singlet);

6.75-6.9 (2H, multiplet);

7.28 (1H, doublet, $J=8.0\text{Hz}$).

11(b) 4-氯-2-甲氧甲氧基苄醇

4.00g 4-氯-2-羟基苄醇 (上述步骤 (a) 所述制备) 溶于 80ml N,N -二甲基乙酰胺中, 于冰冷却下往所得溶液中加入 2.83g 叔丁醇钾, 搅拌混合物 10 分钟, 于冰冷

却下加入2.09ml甲氧基甲基氯,反应混合物于室温搅拌1小时,往反应溶液中加入60ml水和300ml乙酸乙酯,分离乙酸乙酯层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压蒸发浓缩,浓缩物用硅胶柱色谱法提纯,用2:1体积比的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂,得到4.69g(产率92%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

3.48 (3H, singlet);

4.65 (2H, singlet);

5.20 (2H, singlet);

6.98 (1H, doublet of doublets, $J=1.9$ & 8.2Hz);

7.12 (1H, doublet, $J=1.9\text{Hz}$);

7.24 (1H, doublet, $J=8.2\text{Hz}$).

11(c) 4-氯-2-甲氧甲氧基苄基氯

4.69g 4-氯-2-甲氧甲氧基苄醇(上述步骤(b)制备)溶于80ml四氢呋喃中,依次往所得溶液中加入7.11g四氯化碳和12.14g三苯基膦,于室温搅拌所得混合物1小时,加热回流2.5小时,过滤除去不溶物,减压蒸发浓缩滤液,用硅胶柱色谱法提纯,用10:1体积比的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂,得到3.38g(产率66%)的标题化合物,为油状物。

核磁共振谱(270MHz, CDCl_3) δ ppm:

3.50 (3H, singlet);

4.61 (2H, singlet);

5.24 (2H, singlet);

6.98 (1H, doublet of doublets, $J=2.0$ & 8.2Hz);

7.14 (1H, doublet, $J=2.0\text{Hz}$);

7.26 (1H, doublet, $J=8.2\text{Hz}$).

11(d) 5-氯-2-甲氧甲氧基苄基三苯基氯化磷

3.38g 4-氯-2-甲氧甲氧基苄基氯[如上述步骤(c)制备]溶于50ml甲苯中,

往所得溶液中加入6.02g三苯基膦,将所得混合物加热回流15.5小时,用冰冷却反应混合物,过滤收集沉出的晶体,真空干燥,得到6.02g(产率82%)标题化合物。

核磁共振谱(270MHz,CDCl₃) δ ppm:

- 3.19 (3H, singlet);
- 4.52 (2H, singlet);
- 5.58 (2H, doublet, J=14.3Hz);
- 6.8-6.9 (1H, multiplet);
- 6.9-6.95(1H, multiplet);
- 7.39 (1H, doublet of doublets, J=3.0 & 8.2Hz);
- 7.6-7.9 (15H, multiplet).

制剂1

胶囊

所用的组份如下:

实施例4的化合物	20.0mg
乳糖	158.7
玉米淀粉	70.0
硬脂酸镁	1.3

250mg

混合上述物质的粉末,通过60目筛筛分(Tyler标准筛),将筛过的粉末装入250mg的No.3明胶胶囊,得到胶囊制剂。

制剂2

片剂

所用的组份如下:

实施例4的化合物	20.0mg
乳糖	154.0
玉米淀粉	25.0
硬脂酸镁	1.0

200mg

混合上述物质的粉末,用压片机挤压上述混合好的粉末,得到200mg的片剂,假如需要的话可以制成糖衣片剂。