



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101087783 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200580044662.8

A61K 31/4535(2006.01)

(22) 申请日 2005.10.21

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/622,581 2004.10.27 US

WO 0066591 A1, 2000.11.09, 说明书第 1 页第 1 段、权利要求 1.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007.06.25

US 5688810 A, 1997.11.18, 权利要求 1.

DD 201306 A1, 1983.07.13, 说明书第 4 页表 1 中最后一个化合物.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2005/037827 2005.10.21

Jurgen Liebscher et al. Formylation products of thioamides. III. Reactions of 3-amino and 3-hydroxythioacrylamides

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/049891 EN 2006.05.11

with alkylating reagents—synthesis of N,N-disubstituted 2-aminothiophenes. Journal f. prakt. chemie. 325 1. 1983, 325(1), 168–172.

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

审查员 徐文亮

(72) 发明人 W·蒋 J·J·菲奥尔德利索 Z·隋

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 刘冬 韦欣华

(51) Int. Cl.

C07D 409/14(2006.01)

C07D 409/04(2006.01)

C07D 333/36(2006.01)

C07D 491/10(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 20 页

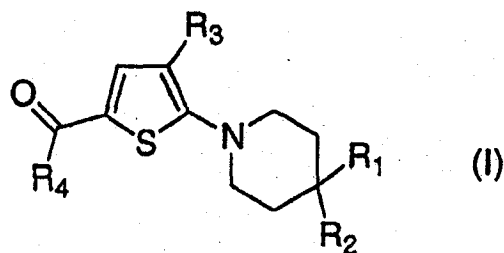
(54) 发明名称

作为黄体酮受体调节剂的三取代噻吩类化合物

(57) 摘要

本发明涉及新三取代噻吩类衍生物、包含它们的药用组合物及其在治疗或预防由黄体酮受体激动剂和拮抗剂介导的病症和疾病中的用途。这些化合物的临床用途涉及激素避孕, 治疗和/或预防继发性痛经、闭经、功能失调性子宫出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位; 多囊性卵巢综合征; 子宫内膜、卵巢、乳腺、结肠或前列腺的癌和腺癌。本发明的另外用途包括刺激食物摄取。

1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐



其中：

通过  $-O(CH_2)_2O-$  连接基团,  $R_1$  和  $R_2$  与它们连接的碳原子一起连接形成环, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与它们连接的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  ;

$R_3$  为吡啶基 ;

$R_4$  选自  $CH_3CH_2-$ 、 $CH_3CH(CH_3)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、苯基和萘基, 其中所述苯基或萘基任选被最多达 3 个  $R_5$  取代 ;

其中  $R_5$  选自卤素、 $CF_3$ 、 $MeO$ 、 $NO_2$  和  $CN$ 。

2. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自 :

1) [5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-甲酮 ;

2) (3-溴-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮 ;

3) 1-[5-(4-氟-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮 ; 和

4) 1-[5-(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮。

3. 一种药用组合物, 所述组合物包含药学上可接受的载体和权利要求 1 的化合物。

4. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗由黄体酮受体介导的病症的药物中的用途。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述由黄体酮受体介导的病症选自涉及治疗和 / 或预防的以下病症 : 继发性闭经、功能失调性出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位 ; 多囊性卵巢综合征 ; 子宫内膜、卵巢、乳房、结肠或前列腺的癌。

6. 权利要求 4 的用途, 其中所述由黄体酮受体介导的病症是腺癌。

7. 权利要求 4 的用途, 其中所述药物是用于避孕的。

8. 权利要求 3 的组合物在制备用于治疗由黄体酮受体介导的药物中的用途。

9. 权利要求 1 的化合物和雌激素或雌激素激动剂在制备用于避孕的药物中的用途。

## 作为黄体酮受体调节剂的三取代噻吩类化合物

### [0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及新三取代噻吩类衍生物、包含它们的药用组合物及其在治疗或预防由黄体酮受体激动剂和拮抗剂介导的病症和疾病中的用途。这些化合物的临床用途涉及激素避孕, 治疗和 / 或预防继发性痛经、闭经、功能失调性子宫出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位 ; 多囊性卵巢综合征 ; 子宫内膜、卵巢、乳房、结肠、前列腺的癌和腺癌。本发明的另外用途包括刺激食物摄取。

### [0003] 发明背景

[0004] 细胞内受体是一类涉及基因蛋白调节的结构相关蛋白。类固醇受体是包括黄体酮受体 (PR)、雄激素受体 (AR)、雌激素受体 (ER)、糖皮质激素受体 (GR) 和盐皮质激素受体 (MR) 的这些受体的亚型。通过此类因子调节基因需要细胞内受体和相应的配体, 该配体具有以影响基因转录的方式与受体选择性结合的能力。

[0005] 已知黄体酮受体调节剂 (结合孕激素 (progestagens)) 在哺乳动物发育和内环境稳定中起重要作用。已知哺乳动物腺体发育、排卵和维持怀孕需要黄体酮。目前, 已临床批准甾体孕酮激动剂和拮抗剂用于避孕、激素替代疗法 (HRT) 和治疗性流产。另外, 有确凿的临床前和临床证据表明, 孕酮拮抗剂具有治疗子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤 (纤维瘤)、功能失调性子宫出血和乳癌的价值。

[0006] 已证实, 目前的甾体类结合孕激素相当安全, 耐受性良好。但有时, 有副作用 (例如乳房触痛、头痛、抑郁和体重增加) 的报道, 这些甾体类结合孕激素单独或与雌激素类化合物联合可造成这些副作用。

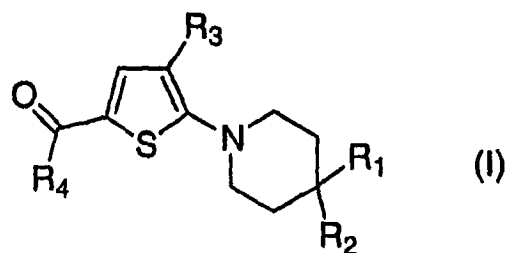
[0007] 一种受体的甾体类配体通常出现与其它甾体类受体交叉反应性。作为实例, 许多结合孕激素也与糖皮质激素受体结合。非甾体类结合孕激素与类固醇无分子结构相似性, 因此, 人们还可预计到它们存在物理化学性质、药代动力学 (PK) 参数、组织分布 (例如 CNS 对周围) 的差异, 更重要的是, 非甾体类结合孕激素可能对其它类固醇受体没有 / 较少交叉反应性。因此, 在可预见的未来, 非甾体类结合孕激素很可能在生殖药理学上作为主要的角色出现。

[0008] 已知黄体酮受体存在两种同种型, 即全长黄体酮受体同种型 (PR-B) 及其较短反向部分 (PR-A)。近来, 对剔除黄体酮受体的小鼠 (PRKO, 缺乏 A- 和 B- 型两种受体)、特异性剔除 PR-A 同种型 (PRAKO) 和剔除 PR-B 同种型 (PRBKO) 的小鼠进行了广泛的研究。在根据生育力、排卵子宫接受能力、子宫增生、乳腺增生、雌性小鼠的性感受性、雄性小鼠性活动和雄性小鼠杀婴倾向的生理学研究中, 发现 PRKO、PRAKO 和 PRBKO 的不同显型。这些发现给合成化学技术人员提供洞察力, 即不仅要构建选择性黄体酮受体调节剂 (SPRM), 而且还要构建 PR-A 或 PR-B 选择性黄体酮受体调节剂。

### [0009] 发明概述

[0010] 本发明提供式 (I) 的新型三取代噻吩类化合物或其药学上可接受的盐:

[0011]



[0012] 其中：

[0013]  $R_1$  和  $R_2$  独立选自氢、烷基、烷氧基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基；其中所述环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、 $-S$ (烷基)、 $-SO_2R^C$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}$ 、 $-(Q)_{0-1}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$  和  $CF_3$ ；

[0014] 其中  $R^C$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；

[0015] 其中  $Q$  选自  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $N$ (烷基) 和  $-CH=CH-$ ；

[0016] 其中  $R^D$  和  $R^E$  各自独立选自氢和烷基；或者  $R^D$  和  $R^E$  与它们连接的氮原子结合在一起形成 4-8 元环，该环选自杂芳基或杂环烷基；其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、 $CF_3$  或氰基；

[0017] 其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $CF_3$ 、硝基或氰基；

[0018] 或者， $R_1$  和  $R_2$  与它们连接的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ ，或形成环烷基或杂环烷基；

[0019]  $R_3$  为任选被最多达 3 个  $R^5$  取代的芳基或杂芳基；

[0020] 其中：

[0021]  $R_5$  独立选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $CF_3$ 、 $SO_2$ (烷基)、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3-OR^G$ 、 $-SO_2N(R^G)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ；

[0022] 其中各  $R^G$  独立选自氢、烷基、芳基、芳烷基；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-OC(O)-$ 烷基或  $-C(O)O-$ 烷基；

[0023] 或者两个  $R^G$  基团与它们连接的氮原子结合在一起形成杂环烷基；其中所述杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

[0024]  $R_4$  为烷基、芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基任选被最多达 3 个  $R_5$  取代。

[0025] 本发明的示例是含药学上可接受的载体和任何上述化合物的药用组合物。本发明的一个示例是通过将任何上述化合物和药学上可接受的载体混合制备的药用组合物。本发明的示例是制备药用组合物的方法，该方法包括将任何上述化合物与药学上可接受的载体混合。

[0026] 本发明的示例是在有需要的患者中治疗由一种或多种黄体酮受体介导的病症的方法,该方法包括给予该患者治疗有效量的任何上述化合物或药用组合物。

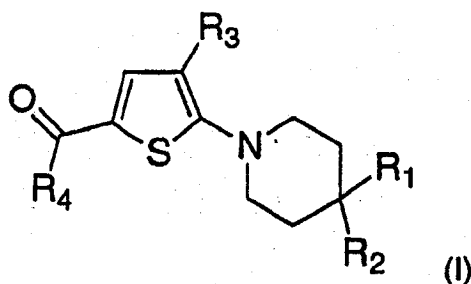
[0027] 本发明的示例是避孕方法,该方法包括给予有需要的患者联合疗法,该联合疗法用治疗有效量的式 (I) 化合物和雌激素化合物。

[0028] 本发明的另一个实例是本文中所述任何化合物在制备药物中的用途,该药物用于在有需要的患者中治疗:(a) 功能失调性出血,(b) 子宫内膜异位,(c) 子宫平滑肌瘤,(d) 继发性闭经,(e) 多囊性卵巢综合征,(f) 子宫内膜、卵巢、乳房、结肠、前列腺的癌和腺癌,(g) 刺激食物摄取。

[0029] 发明详述

[0030] 本发明涉及式 (I) 化合物:

[0031]



[0032] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  同本文定义,此类化合物可用于治疗黄体酮受体介导的病症。更尤其是,本发明化合物可用于治疗和预防黄体酮 -A 和黄体酮 -B 受体介导的病症。更优选,本发明化合物是组织选择性黄体酮受体调节剂。

[0033] 本发明黄体酮受体拮抗剂单独或与雌激素化合物联合使用,可用于避孕和治疗和/或预防良性和恶性肿瘤疾病的方法。本发明化合物和药用组合物的具体用途包括治疗和/或预防子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位、良性前列腺肥大;子宫内膜、卵巢、乳房、结肠、前列腺、垂体的癌和腺癌;脑膜瘤和其它激素依赖性肿瘤。本发明黄体酮受体拮抗剂的其它用途包括使牲畜同步动情。

[0034] 单独或联合使用的本发明黄体酮受体激动剂可用于避孕和治疗和/或预防以下疾病的方法中:功能失调性出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征;子宫内膜、卵巢、乳房、结肠、前列腺的癌和腺癌。本发明其它用途包括刺激食物摄取。

[0035] 在本发明的实施方案中, $R_1$  和  $R_2$  与它们连接的碳原子结合在一起形成 C(O),或形成环烷基或杂环烷基。

[0036] 在另一个实施方案中, $R_3$  选自芳基、噻吩基和吡啶基。

[0037] 在另一个实施方案中, $R_4$  为取代的芳基。

[0038] 在本发明的还另一个实施方案中, $R_4$  为  $C_{1-8}$  烷基。

[0039] 本发明的实施方案是式 (I) 的化合物,其中  $R_3$  为 4-吡啶基, $R_4$  为芳基、杂芳基、取代芳基、取代杂芳基或  $C_{1-4}$  烷基。

[0040] 在用于药物时,本发明化合物的盐是指无毒性的“药学上可接受的盐”。但其它盐可用于制备本发明化合物或其药学上可接受的盐。化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,可通过例如将化合物溶液与药学上可接受的酸例如盐酸、硫酸、富马酸、马来

酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸溶液混合,形成此类盐。另外,当本发明化合物具有酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐例如钠或钾盐;碱土金属盐例如钙或镁盐;和由合适的有机配体形成的盐例如季铵盐。因此,代表性药学上可接受的盐包括以下盐:

[0041] 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺青霉素 G (hydrabamine) 盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘盐、异硫代硫酸盐 (isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物 (triethiodide) 和戊酸盐。

[0042] 本发明在其范围内包括本发明化合物的前药。一般而言,此类前药应为这些化合物的官能衍生物,它们在体内易于转化为需要的化合物。因此,在本发明治疗方法中,术语“给予”应包括用具体公开的化合物,或用不可能具体公开但给予患者后在体内转化为特定化合物的化合物,治疗各种所述病症。选择和制备合适前药衍生物的常规方法在例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard, Elsevier 编著,1985 中有描述。

[0043] 本文中使用的术语“孕激素拮抗剂”应包括米非司酮、J-867 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals)、J-956 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals)、ORG-31710 (Organon)、ORG-33628 (Organon)、ORG-31806 (Organon)、奥那司酮和 PRA248 (Wyeth)。

[0044] 除另外说明外,本文中使用的“卤素”应表示氯、溴、氟和碘。

[0045] 除另外说明外,在本文中无论单独或作为取代基一部分使用的术语“烷基”包括 1-8 个碳原子的直链和支链组合物。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。除另外说明外,当“低级”与烷基一起使用时,表示 1-4 个碳原子的碳链组合物。类似的,无论单独或作为大取代基一部分使用的基团“-(烷基)<sub>0-4</sub>-”应表示不存在烷基,或存在含 1-4 个碳原子的烷基。合适的实例包括但不限于 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 等。

[0046] 除另外说明外,本文中使用的“烷氧基”应表示上述直链或支链烷基的氧醚基团。例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。

[0047] 除另外说明外,本文中使用的“芳基”应指未被取代的碳环芳基,例如苯基、萘基等。

[0048] 除另外说明外,本文中使用的“芳烷基”应表示被芳基例如苯基、萘基等取代的任何低级烷基。合适的实例包括苄基、苯乙基、苯丙基、萘甲基等。

[0049] 除另外说明外,本文中使用的术语“环烷基”应表示任何稳定的 3 元-8 元单环饱和和环系统,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0050] 除另外说明外,本文中使用的术语“环烷基-烷基”应表示被环烷基取代的任何低级烷基。合适的实例包括但不限于环己基-甲基、环戊基-甲基、环己基-乙基等。

[0051] 除另外说明外,本文中使用的术语“酰氧基”应表示式 -O-C(O)-R 基团,其中 R 为

烷基、芳基或芳烷基,其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被取代。本文中使用的术语“羧酸酯基”应表示式  $-C(O)O-R$  基团,其中 R 为烷基、芳基或芳烷基,其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被取代。

[0052] 除另外说明外,本文中使用的“杂芳基”应表示任何 5 或 6 元单环芳环结构,该环结构含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子;或 9 或 10 元双环芳环结构,该环结构含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子。可在环中任何杂原子或碳原子上连接杂芳基,以形成稳定结构。

[0053] 除另外说明外,本文中使用的术语“杂芳基-烷基”应表示任何被杂芳基取代的低级烷基。合适的实例包括但不限于吡啶基-甲基、异喹啉基-甲基、噻唑基-乙基、呋喃基-乙基等。

[0054] 本文中使用的术语“杂环烷基”应表示任何 5 元-7 元单环饱和或部分不饱和环结构,该环结构含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子;或 9-10 元饱和、部分不饱和或部分芳族双环环系统,该环系统含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子,任选含 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子。可在环中的任何杂原子或碳原子上连接杂环烷基,以形成稳定结构。

[0055] 合适的杂芳基的实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡啶烷基、哌啶基、二噁烷基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氢吡啶基、色烯基、3,4-亚甲二氧基苯基、2,3-二氢苯并呋喃基等。

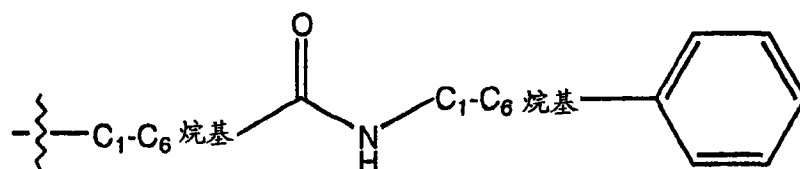
[0056] 除另外说明外,本文中使用的术语“杂环烷基-烷基”应表示任何被杂环烷基取代的低级烷基。合适的实例包括但不限于哌啶基-甲基、哌嗪基-甲基、哌嗪基-乙基、吗啉基-甲基等。

[0057] 当特定基团被“取代”时(例如环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基),该基团可具有一个或多个取代基,优选 1-5 个取代基,更优选 1-3 个取代基,最优选 1-2 个取代基,这些取代基独立选自所列举的取代基。另外,当芳烷基、杂芳基-烷基、杂环烷基-烷基或环烷基-烷基被取代时,一个或多个取代基可在该基团的任何部分上(即一个或多个取代基可在芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基或该基团的烷基部分上)。

[0058] 关于取代基,术语“独立”表示当可能存在一个以上此类取代基时,此类取代基彼此可相同或不同。

[0059] 在本公开中采用标准命名法,先描述指定侧链的末端部分,然后描述朝向连接位点的相邻官能团。因此,例如“苯基  $C_1-C_6$  烷基氨基羰基  $C_1-C_6$  烷基”取代基是指下式基团

[0060]



[0061] 用于本说明书,尤其流程和实施例中的缩写如下:

[0062] Ac = 乙酰基 ( $-C(O)-CH_3$ )

[0063] DCM = 二氯甲烷

[0064]	DIPEA 或 DIEA	= 二异丙基乙胺
[0065]	DMAP	= N, N- 二甲氨基吡啶
[0066]	DMF	= 二甲基甲酰胺
[0067]	ERT	= 雌激素替代疗法
[0068]	Et	= 乙基 (即 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
[0069]	EtOAc	= 乙酸乙酯
[0070]	FBS	= 胎牛血清
[0071]	HPLC	= 高效液相色谱
[0072]	HRT	= 激素替代疗法
[0073]	LHMDS 或 LiHMDS 或	= 六甲基二硅烷基氨基化锂
[0074]	$(\text{TMS})_2\text{NLi}$ 或 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$	
[0075]	MeOH	= 甲醇
[0076]	Ph	= 苯基
[0077]	PPTS	= 对甲苯磺酸吡啶鎓
[0078]	TBAF	= 四正丁基氟化铵
[0079]	TBDMS	= 叔丁基二甲基硅烷
[0080]	TBS	= 叔丁基 - 二甲基 - 甲硅烷基
[0081]	TBSCl	= 叔丁基二甲基氯硅烷
[0082]	TEA 或 $\text{Et}_3\text{N}$	= 三乙胺
[0083]	TFA	= 三氟乙酸
[0084]	THF	= 四氢呋喃
[0085]	TMS	= 三甲基甲硅烷基
[0086]	TsOH	= 对甲苯磺酸

[0087] 本文中使用的术语“患者”是指作为治疗、观察或实验目标的动物，优选哺乳动物，最优选人。

[0088] 本文中使用的术语“治疗有效量”表示研究人员、兽医、医师或其它临床人员正在寻找的在组织系统、动物或人中引起生物或医学反应的活性化合物或药物的量，所述反应包括缓解所治疗疾病或病症的症状。其中本发明涉及包括给予一种或多种式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂的联合疗法，“治疗有效量”应表示一起给予药物的组合的量，以便联合作用引起需要的生物或医学反应。例如，包括给予式 I 化合物和孕激素的联合疗法的治疗有效量为当一起或续贯给药时，产生疗效的联合作用的式 I 化合物的量和孕激素的量。另外，本领域技术人员会认识到，在治疗有效量的联合疗法情况中，如以上实例，式 I 化合物的量和 / 或孕激素或孕激素拮抗剂的量各自可以为或不治疗有效量。

[0089] 本文中使用的术语“联合疗法”应表示通过给予一种或多种式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂，治疗有需要的患者，其中通过任何适当方式，同时、续贯、分别或用单一药物制剂，给予一种或多种式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂。当按分开的剂型给予一种或多种式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂时，每种化合物每日给予的剂量次数可以相同或不同。可通过相同或不同的给药途径，给予一种或多种式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂。合适的给药方法的实例 包括但不限于口服、静脉内 (iv)、肌肉内 (im)、皮下 (sc)、透

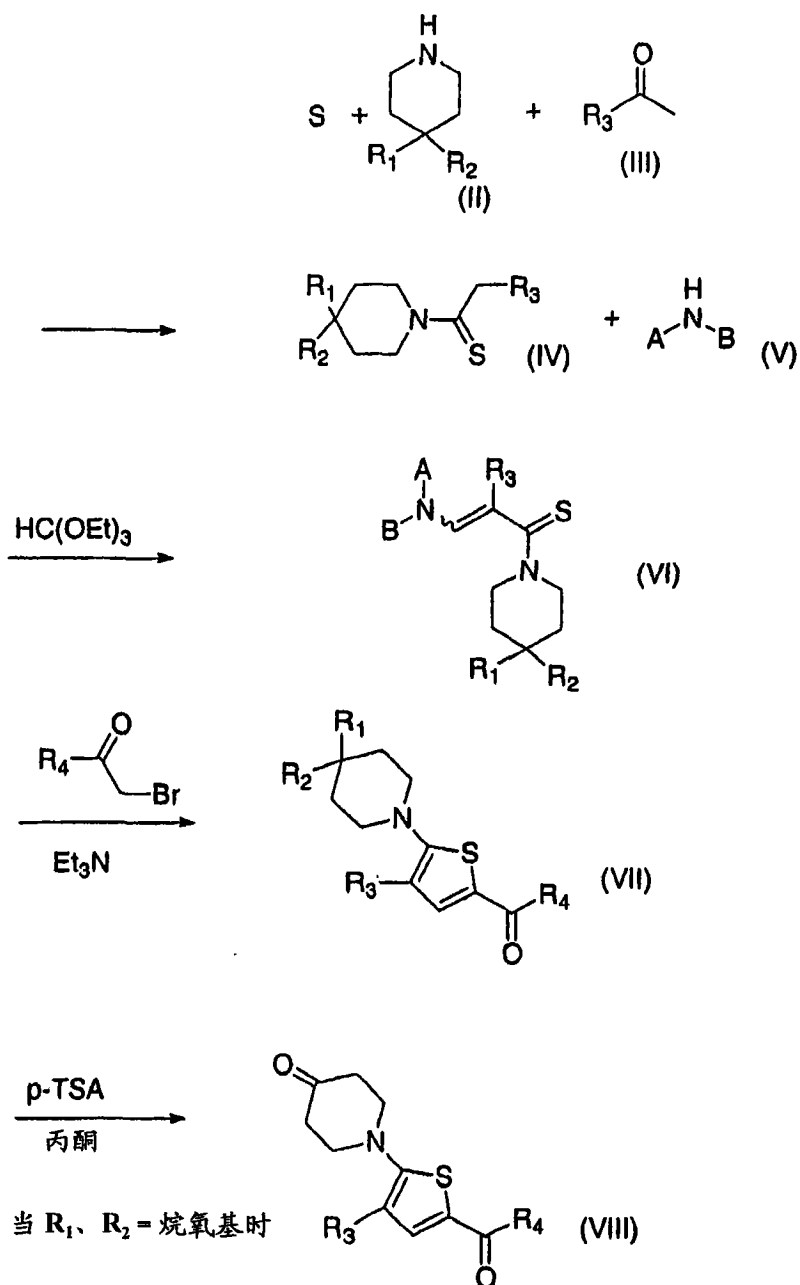
皮和直肠。也可以将化合物直接给予神经系统,包括但不限于通过脑内、心室内、脑室内、鞘内、脑池内、脊柱内和 / 或脊柱周围给药途径,由颅内或脊柱内针和 / 或带或不带泵装置的导管释药。可按照同时或交替给药方案,在治疗过程中,按相同或不同的次数,以分开或单一形式,同时给予一种或多种式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂。

[0090] 本文中使用的术语“组合物”将包括含指定量的指定成分的产品,和由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0091] 可以按照流程 1 所示方法制备式 (I) 化合物,其中  $R_3$  为 4-吡啶基,  $R_4$  为芳基,  $R_1$  和  $R_2$  为 O。

[0092] 更详细地讲,在 0-25°C 的范围内,在有机溶剂如四氢呋喃、1,4-二氧杂环戊烷、乙醚等中,在有机酸如乙酸、p-TSA、草酸等存在下,使式 (II) 的适当取代化合物,其中 X 和 Y 为 O 或 S,为已知化合物或由已知方法制备的化合物;与已知化合物的式 (III) 化合物反应,产生相应的式 (IV) 化合物。通过各种偶联反应包括 Willgerodt-Kindler 反应,可实现化合物 II 和化合物 III 与硫的缩合,从而产生化合物 IV。

[0093]



[0094] 在  $0-250^{\circ}\text{C}$  的范围内, 在  $HC(OEt)_3$  或  $HC(OMe)_3$  存在下, 使式 (IV) 化合物与式 (V) 的适当取代化合物反应, 产生相应的式 (VI) 化合物, 所述式 (V) 化合物为已知的环状或正链仲胺。

[0095] 相应地, 在  $25-150^{\circ}\text{C}$  高温下, 在有机溶剂如甲醇、甲苯、苯、四氢呋喃、二氯甲烷中, 在有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等; 或无机碱如  $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$  等存在下, 使式 (VI) 化合物与适当取代的溴代酮反应, 产生相应的式 (VII) 化合物。

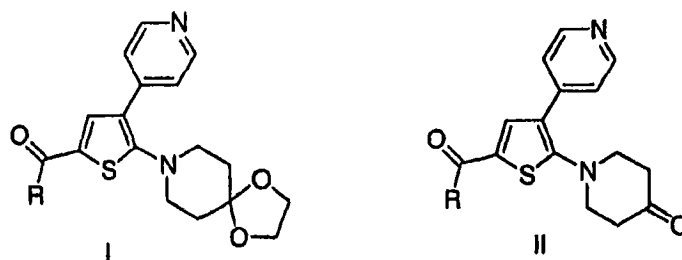
[0096] 在如丙酮、四氢呋喃、1,4-二噁烷等有机溶剂中, 在有机质子酸如乙酸、樟脑磺酸、 $p-TSA$ 、草酸等存在下, 将式 (VII) 化合物脱保护, 产生式 (VIII) 化合物。

[0097] 本领域的技术人员将认识到: 可能必需和 / 或期望在上述方法的任何步骤中保护一个或多个  $R^1$ 、 $R^2$  和 / 或  $R^3$ 、 $R^4$  基团。这可用已知的保护基团, 已知的保护和脱保护试剂以及条件下完成, 例如《Protective Groups in Organic Chemistry》, J. F. W. McOmie 主编, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts,《Protective Groups in

OrganicSynthesis》, John Wiley & Sons, 1991 中所描述的那些。

[0098] 表 1

[0099]



[0100]

实施例 编号	结构 (I 或 II)	R	MF
1	I	3,4-二 - Cl- 苯基	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
2	I	4-F- 苯基	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3	I	4-Cl- 苯基	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
4	I	4-NO <sub>2</sub> - 苯基	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S
5	I	Et	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
6	I	苯基	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
7	I	3-MeO- 苯 基	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
8	I	3,5-二 - CF <sub>3</sub> - 苯基	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
9	I	2-MeO- 苯 基	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
10	I	3-Br- 苯基	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
11	II	苯基	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
12	II	3-MeO- 苯 基	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
13	II	4-F- 苯基	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
14	II	3,5-二 -CF <sub>3</sub> - 苯基	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
15	II	2-MeO- 苯 基	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
16	II	4-Cl- 苯基	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
17	II	4-NO <sub>2</sub> - 苯基	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
18	II	Et	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
19	II	3-NO <sub>2</sub> - 苯基	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
20	II	3-Br- 苯基	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S

[0101] 在分子中具体位置上的任何取代基或变量的定义将独立于其在该分子中其它位置的定义。应理解,本领域普通技术人员可选择本发明化合物上的取代基和取代方式,以提供化学上稳定,且可通过本领域已知技术和本文中提出的那些方法容易地合成的化合物。

[0102] 本发明化合物可以盐形式使用,此类盐由药学或生理上可接受的酸或碱衍生而成。这些盐包括但不限于以下盐:与无机酸例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸形成的盐;和为该情况,即可为与有机酸例如乙酸、草酸、琥珀酸和马来酸形成的盐。其它盐包括碱金属或碱土金属的盐,例如为酯、氨基甲酸酯和其它常规“前药”形式的钠、钾、钙或镁盐,当按这种形式给药后,它们在体内转化为活性部分。

[0103] 本发明包括药用组合物,该组合物含一种或多种本发明化合物,优选与一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂组合。本发明还包括避孕方法和治疗或预防与黄体酮受体有关的疾病的方法,该方法包括给予有需要的哺乳动物药学有效量的一种或多种上述

化合物,其中  $R_4$  为烷基、芳基、杂芳基或烷基芳基。

[0104] 本发明黄体酮受体拮抗剂单独或与雌激素或部分雌激素拮抗剂联合使用,可用于避孕和治疗和 / 或预防良性和恶性肿瘤疾病的方法。本发明化合物和药用组合物的具体用途包括治疗和 / 或预防子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位、良性前列腺肥大;子宫内膜、卵巢、乳房、结肠、前列腺、垂体的癌和腺癌;脑膜瘤和其它激素依赖性肿瘤。本发明黄体酮受体拮抗剂的其它用途包括使牲畜同步动情。

[0105] 当用于避孕时,本发明黄体酮受体拮抗剂可单独使用,按 0.1-500mg/日连续给药;或按不同的方案使用,该方案给予孕酮 21 日后,需要用黄体酮受体拮抗剂治疗 2-4 日。按该方案,先给予 0.1-500mg 日剂量的孕酮(例如左炔诺孕酮、曲美孕酮、孕二烯酮(gestodene)、醋酸炔诺酮、诺孕酯或醋酸环丙孕酮),然后给予 0.1-500mg 日剂量的本发明黄体酮受体拮抗剂。

[0106] 单独或联合使用的本发明黄体酮受体激动剂也可用于避孕和治疗和 / 或预防以下疾病的方法中:功能失调性出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征;子宫内膜、卵巢、乳房、结肠、前列腺的癌和腺癌。本发明其它用途包括刺激食物摄取。

[0107] 当用于避孕时,优选联合或续贯使用本发明黄体酮受体激动剂和雌激素激动剂(例如炔雌醇)。优选的黄体酮受体激动剂的剂量为 0.01mg 和 500mg/日。

[0108] 本发明还包括药用组合物,该组合物含有一种或多种本文中所述化合物,优选与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂组合。当此类化合物用于以上用途时,它们可与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂例如溶剂、稀释剂等组合,并可按以下形式口服给药:例如片剂、胶囊剂、可分散散剂、颗粒剂或含例如约 0.05-5% 悬浮剂的混悬剂;含例如约 10-50% 糖的糖浆以及含例如 20-50% 乙醇的酞剂等,或为含约 0.05-5% 悬浮剂的无菌注射用等渗介质溶液或混悬液形式。此类药物制剂可含有例如与载体组合的约 25% - 约 90% 活性成分,更通常约 5% -60% 重量。

[0109] 所用活性成分的有效剂量可根据具体使用的化合物、给药模式和所治疗病症的严重性而变化。但一般而言,当按约 0.01- 约 500mg/kg 动物体重的日剂量,优选按双剂量每日 2-4 次,或按缓释形式给予本发明化合物时,可得到满意的结果。对于大多数大型哺乳动物,总日剂量为约 1-100mg,优选约 2-80mg。适合内部使用的剂型含约 0.5-500mg 活性化合物,该活性化合物与药学上可接受的固体或液体载体充分混合。可调整该剂量方案,以便提供最佳治疗反应。例如,可每日给予几个分剂量,或可视治疗情况的轻重程度,按比例减少剂量。

[0110] 可通过口服和静脉内、肌内或皮下途径给予这些活性化合物。固体载体包括淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和高岭土,而液体载体包括无菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油例如玉米、花生和芝麻油,因它们适合活性成分的性质和需要给药的具体形式。可最好包括制备药用组合物的常用助剂,例如矫味剂、着色剂、防腐剂 and 抗氧化剂例如维生素 E、抗坏血酸、BHT 和 BHA。

[0111] 按照便于制备和给药的角度考虑,优选的药用组合物是固体组合物,尤其是片剂和硬填充或液体填充的胶囊。优选口服给予化合物。

[0112] 也可通过肠胃外或腹膜内给予这些活性化合物。可用与表面活性剂例如羟丙基纤维素适当混合的水,制备这些活性化合物的游离碱或药理学上可接受的盐溶液或混悬液。

也可在甘油、液体、聚乙二醇及其油混合物中制备分散体。在普通储存和使用条件下,这些制剂含有防止微生物生长的防腐剂。

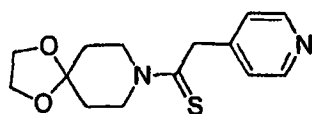
[0113] 适合注射用的药物形式包括无菌水性溶液或分散体,和用于临用前制备分散体的无菌注射液的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须无菌且必须具有易于注射器推出能力的流动性。在制备和储存条件下,它必须稳定,且必须在抗微生物例如细菌和真菌污染作用下保存。载体可以是溶剂或含例如水、醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物和植物油的分散介质。

[0114] 以下非限定性实施例举例说明本发明化合物的制备和用途。

[0115] 实施例 1

[0116] A、1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-2-吡啶-4-基-乙硫酮

[0117]

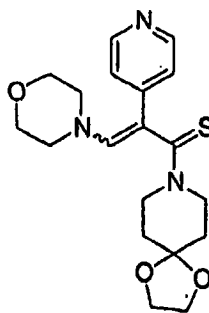


[0118] 将 1-吡啶-4-基-乙酮(12.1g,0.1mol)、硫(3.36g,0.105mol)和 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷与对甲苯磺酸(0.50g,2.8mmol)混合,加热到 120℃,保持 3 小时。将浆状物倾入甲醇(50 毫升)中。浅黄色的固体沉淀析出。将固体沉淀过滤,另用 20 毫升甲醇洗涤。干燥固体,得到产物(24g,86.3%)。

[0119]  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$  8.41(m,2H),7.42(m,2H),4.35(m,4H),3.91(m,4H),3.78(m,2H),1.80(m,2H),1.48(m,2H). MS(m/z):279(MH<sup>+</sup>).

[0120] B、1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-吗啉-4-基-2-吡啶-4-基-丙烯硫酮

[0121]

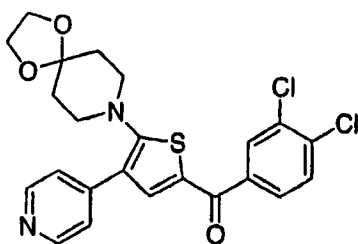


[0122] 将 1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-2-吡啶-4-基-乙硫酮(20g,72mmol)、原甲酸三乙酯(21.3g,144mmol)、吗啉(48g,55mmol)在 125℃ 搅拌 4 小时。在室内真空、100℃ 下,将溶剂和过量试剂蒸馏除去。黄色沉淀析出。在 0℃ 下 30 分钟后,收集沉淀,用水(10 毫升)洗涤,抽气干燥过夜,得到产物(20g,54%)。

[0123]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  8.32(m,2H),7.02(m,2H),6.40(s,1H),4.61(m,1H),4.30(m,1H),3.98(m,4H),3.70(m,6H),3.5(s,4H),3.20(m,2H),2.10(m,1H),1.80(m,2H). MS(m/z):376(MH<sup>+</sup>).

[0124] C、(3,4-二氯-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮

[0125]



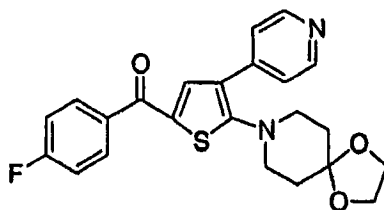
[0126] 在 65 °C 下, 在甲醇 (1 毫升) 中, 将 1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-3-吡啶-4-基-2-吡啶-4-基-丙烯硫酮 (75mg, 0.020mmol)、2-溴-1-(3,4-二氯-苯基)-乙酮 (67mg, 0.020mmol) 与三乙胺 (21mg, 0.02 毫升) 一起搅拌 4 小时。该溶液用乙酸乙酯 (20 毫升) 稀释, 用盐水洗涤三次。残余物用制备型硅胶板 (5% 甲醇 / 二氯甲烷) 纯化, 得到黄色固体产物 (33mg, 35%)。

[0127]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.6 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 5H), 3.72 (m, 3.56 (m, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 1.82 (m, 4H). MS (m/z) : 475 (MH<sup>+</sup>).

### [0128] 实施例 2

[0129] 5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-(4-氟-苯基)-甲酮

[0130]



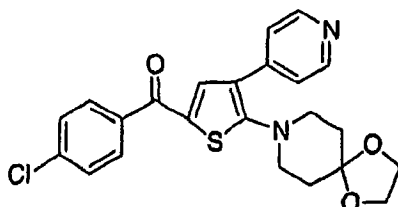
[0131] 以 1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-3-吡啶-4-基-2-吡啶-4-基-丙烯硫酮和 2-溴-1-(4-氟-苯基)-乙酮为原料, 按照实施例 1C 中所述方法, 制备标题产物, 产率为 33%。

[0132]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.61 (dd, J = 1.5 和 4.6Hz, 2H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.23 (t, J = 5.7Hz, 4H), 1.83 (t, J = 5.7Hz, 4H); MS (m/z) : 425 (MH<sup>+</sup>).

### [0133] 实施例 3

[0134] (4-氯-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮

[0135]



[0136] 以 1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-3-吡啶-4-基-2-吡啶-4-基-丙烯硫酮 (374.5mg, 1mmol) 和 2-溴-1-(4-氯-苯基)-乙酮 (233mg, 1mmol) 为原料, 按照实施例 1C 中所述方法, 制备标题产物, 产率为 29%。

[0137]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.62-8.58 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 5H), 3.98 (s,

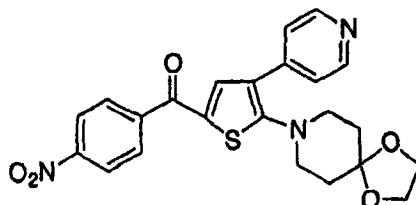
1H), 3.24(t, J = 5.7Hz, 4H), 1.83(t, J = 5.8Hz, 4H); MS(m/z): 441(MH<sup>+</sup>);

[0138] HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 的 MH<sup>+</sup> 理论值 441.1039; 实测值 441.1025。

[0139] 实施例 4

[0140] 5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-(4-硝基-苯基)-甲酮

[0141]



[0142] 以 1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-吗啉-4-基-2-吡啶-4-基-丙烯硫酮 (374.5mg, 1mmol) 和 2-溴-1-(4-硝基-苯基)-乙酮 (244mg, 1mmol) 为原料, 按照实施例 1C 中所述方法, 制备标题产物, 产率为 18%。

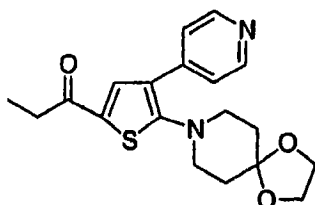
[0143] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61(dd, J = 1.6 和 4.5Hz, 2H), 8.36-8.33(m, 2H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.47-7.46(m, 3H), 3.99(s, 4H), 3.27(t, J = 5.7Hz, 4H), 1.83(t, J = 5.7Hz, 4H); MZ(m/e): 452(MH<sup>+</sup>).

[0144] HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 的 MH<sup>+</sup> 理论值 452.1280; 实测值 452.1286。

[0145] 实施例 5

[0146] 1-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-1-酮

[0147]



[0148] 以 1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-吗啉-4-基-2-吡啶-4-基-丙烯硫酮 (374.5mg, 1mmol)、1-溴-丁-2-酮 (90%, 0.11 毫升, 1mmol) 为原料, 按照实施例 1C 中所述方法, 制备标题产物, 产率为 22%, 为白色固体。

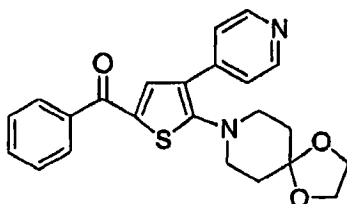
[0149] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62(dd, J = 1.5 和 4.6Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.55(dd, J = 1.5 和 4.6Hz, 2H), 3.97(s, 4H), 3.17(t, J = 5.7Hz, 4H), 2.85(q, J = 7.4Hz, 2H), 1.82(t, J = 5.7Hz, 4H), 1.23(t, J = 7.4Hz, 3H). MS(m/z): 359(MH<sup>+</sup>);

[0150] HRMS: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 的 MH<sup>+</sup> 理论值 359.1429; 实测值 359.1420。

[0151] 实施例 6

[0152] 5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-苯基-甲酮

[0153]



[0154] 以 2-溴-1-苯基-乙酮为原料,按照实施例 1C 中所述方法,制备标题产物,产率为 28%,为黄色固体。

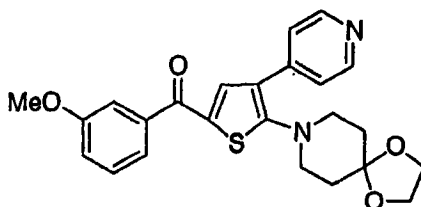
[0155]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.5 (m, 6H), 4.01 (s, 4H), 3.23 (m, 4H), 1.88 (m, 4H); MS (m/z): 407 ( $\text{MH}^+$ );

[0156] HRMS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 407.1429; 实测值 407.1436。

[0157] 实施例 7

[0158] [5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-甲酮

[0159]



[0160] 用 2-溴-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮为原料,按照实施例 1C 中所述方法,制备标题产物,产率为 24%,为黄色固体。

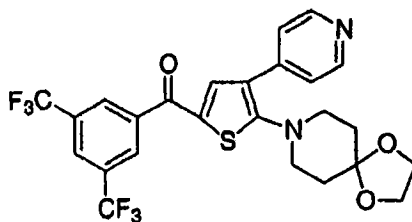
[0161]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (m, 2H), 7.59-7.10 (m, 7H), 3.95 (s, 4H), 3.25 (m, 4H), 1.82 (m, 4H); MS (m/z): 437 ( $\text{MH}^+$ );

[0162] HRMS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 437.1535; 实测值 437.1534。

[0163] 实施例 8

[0164] (3,5-二-三氟甲基-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮

[0165]



[0166] 以 1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-溴-乙酮为原料,按照实施例 1C 中所述方法,制备标题产物,产率为 18%。

[0167]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60-7.39 (m, 7H), 3.95 (s, 4H), 3.28 (m, 4H), 1.82 (m, 4H); MS (m/z): 543 ( $\text{MH}^+$ );

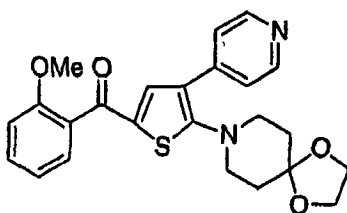
[0168] HRMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  的  $\text{H}^+$  理论值 543.1177; 实测值 543.1157。

[0169] 实施例 9

[0170] [5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮

吩-2-基]- (2-甲氧基-苯基)-甲酮

[0171]



[0172] 以 1-(2-甲氧基-苯基)-2-溴-乙酮为原料,按照实施例 1C 中所述方法,制备标题产物,产率为 23%。

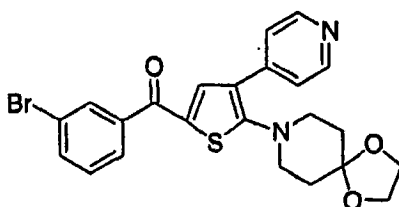
[0173]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (m, 2H), 7.45–7.30 (m, 7H), 6.95 (m, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.21 (m, 4H), 1.81 (m, 4H); MS ( $m/z$ ): 437 ( $\text{MH}^+$ );

[0174] HRMS:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  的  $\text{H}^+$  理论值 437.1535; 实测值 437.1541。

[0175] 实施例 10

[0176] (3-溴-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮

[0177]



[0178] 以 1-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-2-溴-乙酮为原料,按照实施例 1C 中所述方法,制备标题产物,产率为 25%。

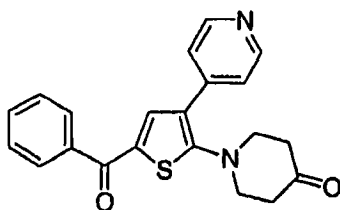
[0179]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (m, 2H), 7.91–7.31 (m, 7H), 3.94 (s, 4H), 3.23 (m, 4H), 1.81 (m, 4H); MS ( $m/z$ ): 485, 487 ( $\text{MH}^+$ );

[0180] HRMS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 485.0534; 实测值 485.0514。

[0181] 实施例 11

[0182] 1-(5-苯甲酰基-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-哌啶-4-酮

[0183]



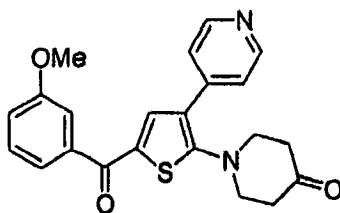
[0184] 将 [5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-苯基-甲酮 (39.5mg, 0.097mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (37mg, 0.194mmol, 2 当量)、丙酮 (2 毫升) 和水 (1 毫升) 的溶液加热回流过夜。用水稀释该溶液,用 4N 氢氧化钠或 1M 碳酸钠溶液调至碱性 pH 14。用乙酸乙酯萃取该溶液两次。有机萃取液经硫酸镁干燥,过滤,并用柱层析纯化,得到黄色固体产物 (22mg, 63%)。

[0185]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (m, 2H), 7.81–7.45 (m, 8H), 3.46 (m, 4H), 2.52 (m, 4H). MS ( $m/z$ ): 363 ( $\text{MH}^+$ ), 385 ( $\text{MNa}^+$ ).

[0186] 实施例 12

[0187] 1-[5-(3-甲氧基-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0188]



[0189] 以 [5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 73%。

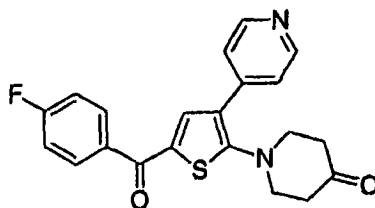
[0190]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.65(m, 2H), 7.51-7.12(m, 9H), 3.42(m, 4H), 2.62(m, 4H); MS(m/z): 393( $\text{MH}^+$ ), 391( $\text{MH}^-$ );

[0191] HRMS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 393.1273; 实测值 393.1280。

[0192] 实施例 13

[0193] 1-[5-(4-氟-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0194]



[0195] 以 [5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-(4-氟-苯基)-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 69%。

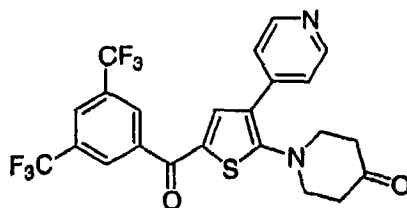
[0196]  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.62-7.11(m, 9H), 3.42(m, 4H), 2.61(m, 4H); MS(m/z): 413( $\text{MNa}^+$ ), 379( $\text{MH}^-$ );

[0197] HRMS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 381.1073; 实测值 381.1080。

[0198] 实施例 14

[0199] 1-[5-(3,5-二-三氟甲基-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0200]



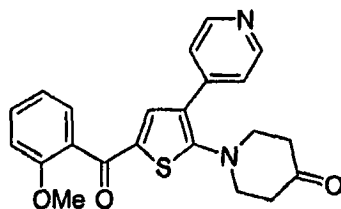
[0201] 以 (3,5-二-三氟甲基-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 33%,为黄色固体。

[0202]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.65-7.42(m, 8H), 3.51(m, 4H), 2.61(m, 4H); MS(m/z): 499( $\text{MH}^+$ ), 497( $\text{MH}^-$ ).

## [0203] 实施例 15

[0204] 1-[5-(2-甲氧基-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0205]



[0206] 以 (2-甲氧基-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 48%,为黄色固体。

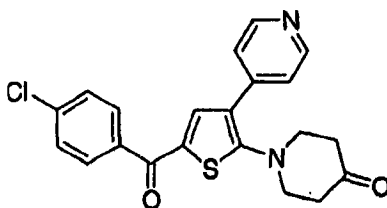
[0207]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.62-6.97 (m, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 2.58 (m, 4H); MS (m/z): 393 ( $\text{MH}^+$ ), 391 ( $\text{MH}^-$ );

[0208] HRMS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 393.1273; 实测值 393.1289。

## [0209] 实施例 16

[0210] 1-[5-(4-氯-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0211]



[0212] 以 (4-氯-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 74%。

[0213]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.65-7.40 (m, 9H), 3.41 (m, 4H), 2.59 (m, 4H). Ms (m/z): 397 ( $\text{MH}^+$ ), 395 ( $\text{MH}^-$ );

[0214] HRMS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 397.0777; 实测值 397.0767。

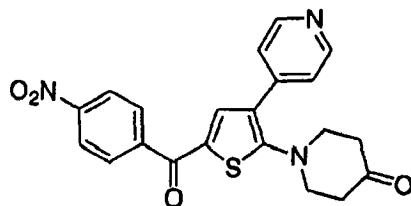
[0215]  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  的元素分析理论值: C, 63.55%; H, 4.32%; N, 7.06%;

[0216] 实测值 C, 63.29%; H, 4.20%; N, 7.06%。

## [0217] 实施例 17

[0218] 1-[5-(4-硝基-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0219]



[0220] 以 (4-硝基-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 47%,为黄色固体。

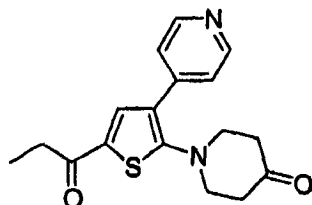
[0221]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.65-6.97 (m, 9H), 3.24 (m, 4H), 2.60 (m, 4H). Ms (m/z) : 408 ( $\text{MH}^+$ ), 407 ( $\text{MH}^-$ );

[0222] HRMS : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 408.1018 ;实测值 408.1024。

[0223] 实施例 18

[0224] 1-[5-(丙酰基-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-哌啶-4-酮

[0225]



[0226] 以 1-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-丙-1-酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为 60%,为白色固体。

[0227]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.68 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.24 (m, 3H). Ms (m/z) : 315 ( $\text{MH}^+$ ), 313 ( $\text{MH}^-$ );

[0228] HRMS : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 315.1167 ;实测值 315.1171。

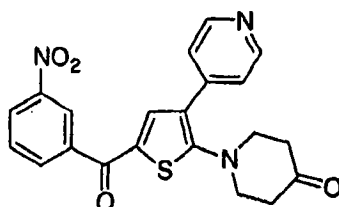
[0229]  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  的元素分析理论值 :C, 64.94% ;H, 5.77% ;N, 8.91% ;

[0230] 实测值 C, 64.16% ;H, 5.77% ;N, 8.52%。

[0231] 实施例 19

[0232] 1-[5-(3-溴-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0233]



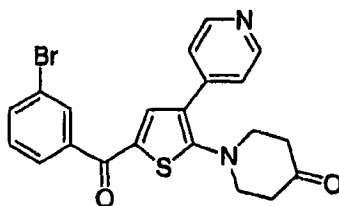
[0234] 以 (3-溴-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为%。

[0235] HRMS : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 408.1018 ;实测值 408.1028。

[0236] 实施例 20

[0237] 1-[5-(3-溴-苯甲酰基)-3-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-哌啶-4-酮

[0238]



[0239] 以 (3-溴-苯基)-[5-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基]-甲酮为原料,按照实施例 11 中所述方法,制备标题产物,产率为

71%。

[0240]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (m, 2H), 7.92–7.35 (m, 7H), 3.43 (m, 4H), 2.61 (m, 2H). Ms (m/z): 441 ( $\text{MH}^+$ ), 439 ( $\text{MH}^-$ );

[0241] HRMS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  的  $\text{MH}^+$  理论值 441.0272; 实测值 441.0263。

[0242]  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  的元素分析理论值: C, 57.15%; H, 3.88%; N, 6.35%;

[0243] 实测值 C, 57.48%; H, 3.93%; N, 5.97%。

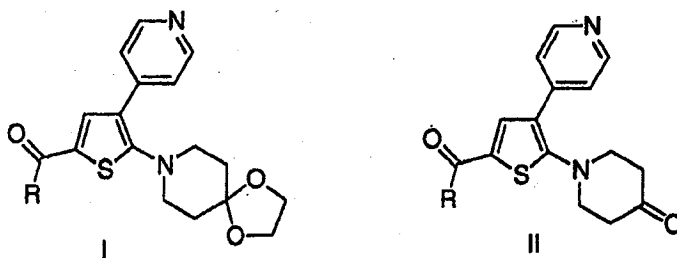
[0244] 实施例 21

[0245] 体外试验

[0246] 使 T47D 人乳癌细胞在含 10% (v/v) 热灭活的胎牛血清 (FBS; Hyclone)、1% (v/v) 青霉素-链霉素 (Invitrogen)、1% (w/v) 谷氨酰胺 (Invitrogen) 和 10mg/mL 胰岛素 (Sigma) 的无酚红 RPMI 培养基 (Invitrogen) 中生长。温育条件为 37°C, 5% (v/v) 二氧化碳潮湿环境。为了测定, 按 10,000 细胞/孔, 将细胞接种在 96 孔组织培养板的测定培养基 [无酚红的 RPMI 培养基 (Invitrogen), 其中含 5% (v/v) 经碳处理的 FBS (Hyclone) 和 1% (v/v) 青霉素-链霉素 (Invitrogen)] 中。两天后, 轻轻倒出培养基, 以在新鲜测定培养基中为 0.1% (v/v) 二甲亚砜的终浓度, 加入化合物。24 小时后, 用 SEAP 试剂盒 (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA) 进行碱性磷酸酯酶测定。简而言之, 轻轻倒去培养基, 将细胞在室温下用 5% (v/v) 福尔马林 (Sigma) 固定 30 分钟。在室温下, 将细胞用 Hank 氏缓冲盐水溶液 (Invitrogen) 洗涤。加入等体积 (0.05ml) 的 1× 稀释缓冲液、测定缓冲液和 1:20 底物/增强子混合物。在黑暗处, 在室温下温育 1 小时后, 将溶胞产物转移至白色 96 孔板 (Dynex) 中, 用 LuminoSkan Ascent (Thermo Electron, Woburn, MA) 读取发光值。

[0247] 表 2

[0248]



[0249]

实施例编号	结构 (I 或 II)	R	抑制%
1	I	3,4-二-Cl-苯基	6
2	I	4-F-苯基	15
3	I	4-Cl-苯基	27
4	I	4-NO <sub>2</sub> -苯基	0
5	I	Et	0
6	I	苯基	34
7	I	3-MeO-苯基	42
8	I	3,5-二-CF <sub>3</sub> -苯基	0

9	I	2-MeO- 苯基	30
10	I	3-Br- 苯基	42
11	II	苯基	35
12	II	3-MeO- 苯基	24
13	II	4-F- 苯基	46
14	II	3,5- 二 -CF <sub>3</sub> - 苯基	57
15	II	2-MeO- 苯基	39
16	II	4-Cl- 苯基	30
17	II	4-NO <sub>2</sub> - 苯基	30
18	II	Et	26
19	II	3-NO <sub>2</sub> - 苯基	29
20	II	3-Br- 苯基	23

[0250] 虽然前述说明书教授了本发明原理,并且提供了举例说明目的的实施例,但应理解,本发明的实施包括所有通常的变化、改变和 / 或修改,它们在权利要求及其等同权利要求的范围内。