



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108484559 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201810378034.2

C07D 407/04(2006.01)

(22)申请日 2015.02.05

A61K 31/353(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/36(2006.01)

61/937368 2014.02.07 US

A61P 35/00(2006.01)

61/987323 2014.05.01 US

(62)分案原申请数据

201580002687.5 2015.02.05

(71)申请人 凯捷治疗有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

(72)发明人 A.西顿 D.布朗 G.凯利

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 彭昶 周齐宏

(51)Int.Cl.

C07D 311/58(2006.01)

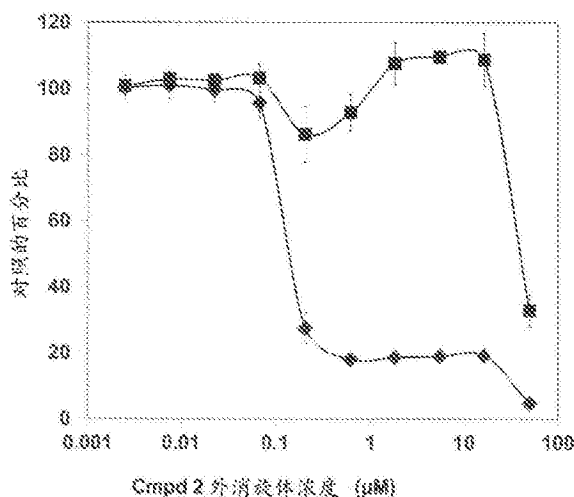
权利要求书6页 说明书55页 附图8页

(54)发明名称

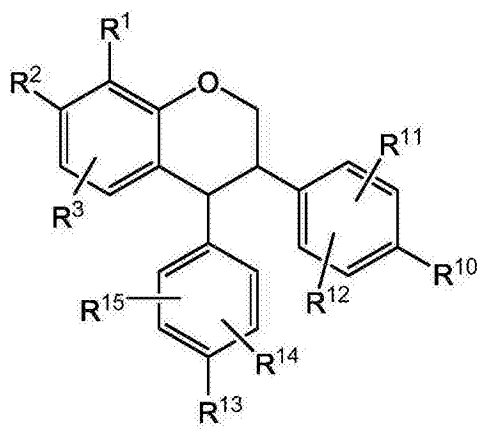
官能化的苯并吡喃化合物及其用途

(57)摘要

本发明主要涉及抗癌剂。特别地,本发明涉及选择的苯并吡喃化合物,其制备以及它们在用于治疗癌症和降低癌症复发发生率或风险的方法中的用途。



1. 具有通式 (I) 的化合物



或其药学上可接受的盐、水合物、衍生物或溶剂化物，

其中：

R^1 选自由下列组成的组：H和 C_1 - C_6 烷基，

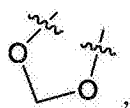
R^2 选自由下列组成的组：OH和 C_1 - C_6 烷氧基，

R^3 选自由下列组成的组：H、 C_1 - C_6 烷基和卤代，

R^{13} 选自由下列组成的组：OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $N(Me)_2$ 和 $N(Et)_2$ ，

R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组：H、OH、 C_1 - C_6 烷基和卤代，或

R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构：



R^{10} 是OH，和

R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组：OH、OMe、 C_1 - C_4 烷基和F。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中 R^1 选自由下列组成的组：H和 C_1 - C_3 烷基。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中 R^2 是OH。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中 R^3 选自由下列组成的组：H、 C_1 - C_3 烷基和卤代。

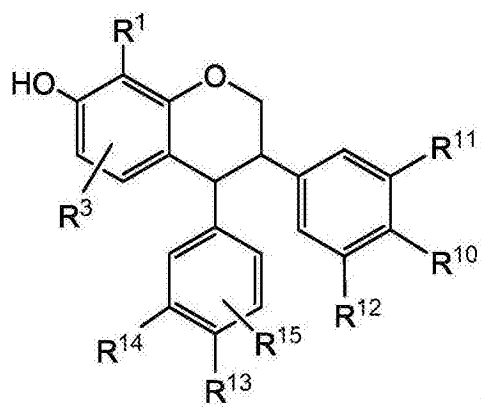
5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组：OH、OMe、叔丁基、甲基和F。

6. 如权利要求5所述的化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组：OMe、叔丁基和F。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物，其中 R^{13} 选自由下列组成的组：OH、OMe、 NH_2 、 $NHEt$ 和 $N(Et)_2$ 。

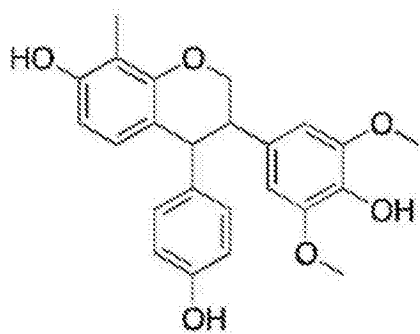
8. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物，其中 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组：H、F、Cl和甲基。

9. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物具有以下式 (Ia) 的结构：

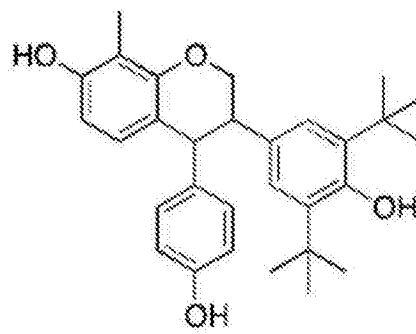


其中R¹、R³和R¹⁰至R¹⁵如权利要求1中所定义。

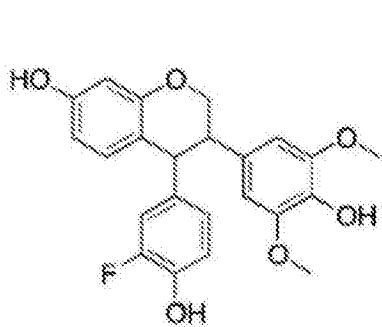
10. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:



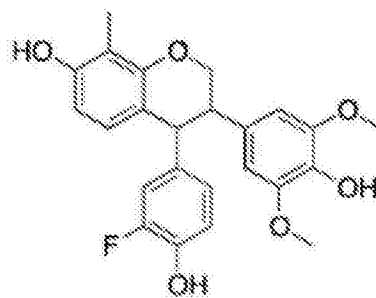
2



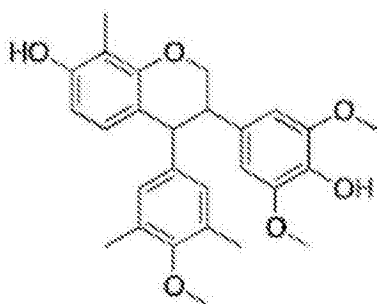
3



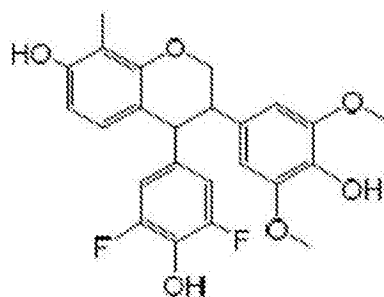
6



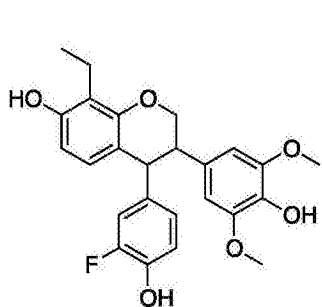
9



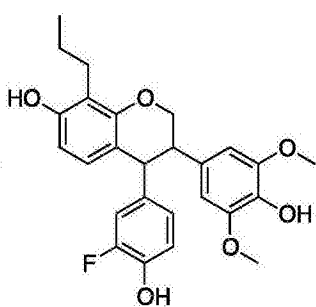
11



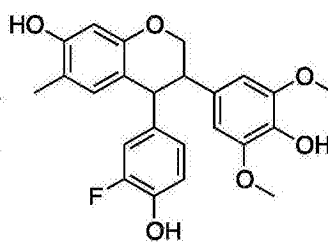
13



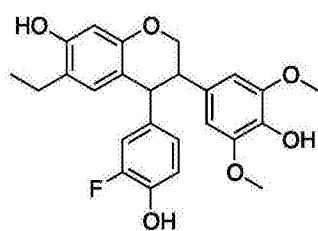
15



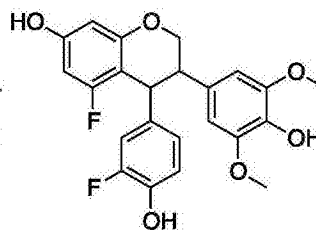
16



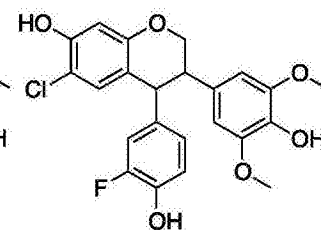
17



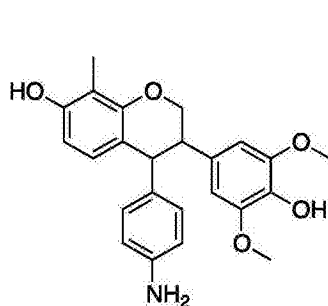
18



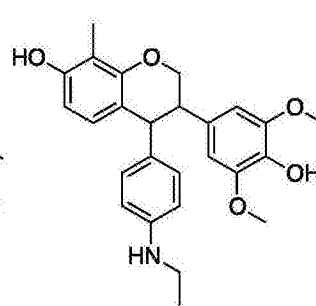
19



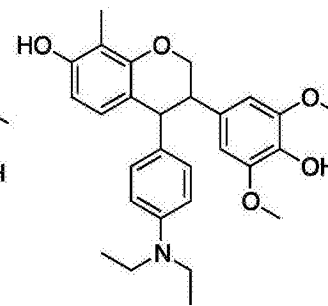
20



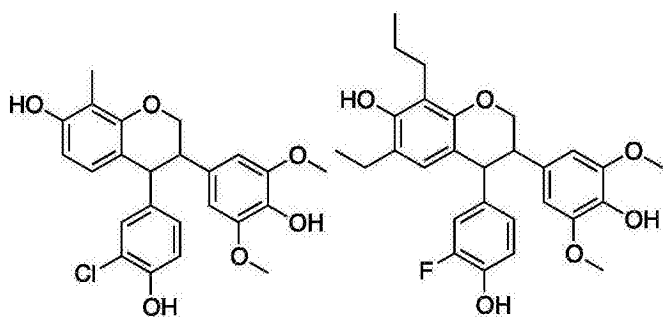
21



22

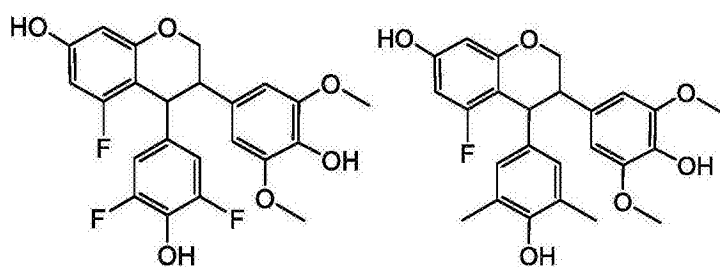


23



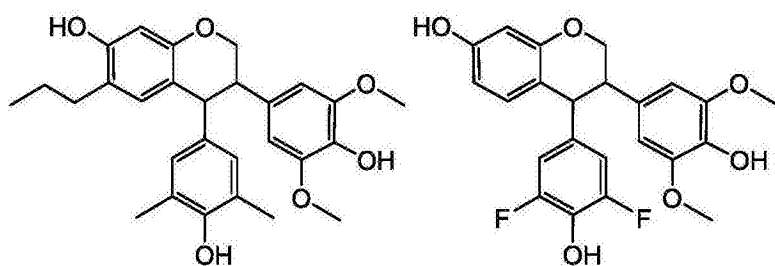
24

25



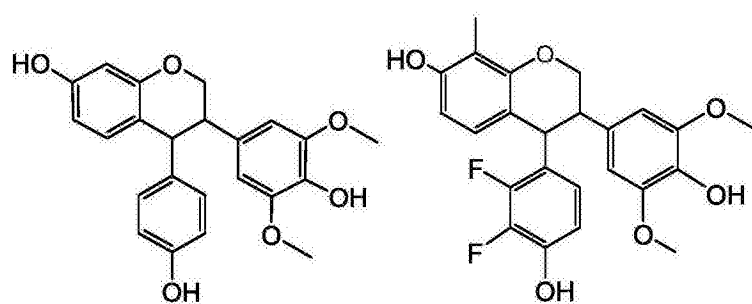
26

27



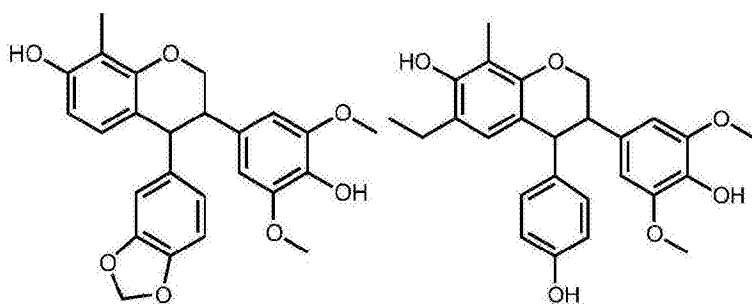
28

29



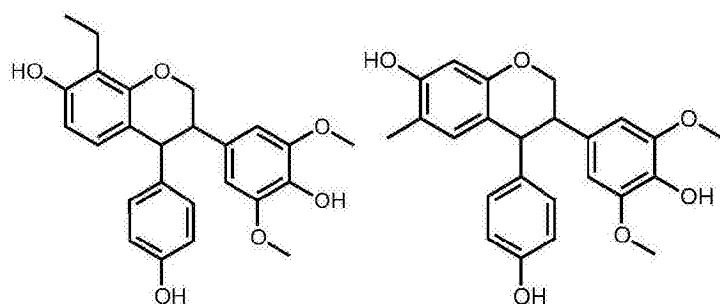
30

31



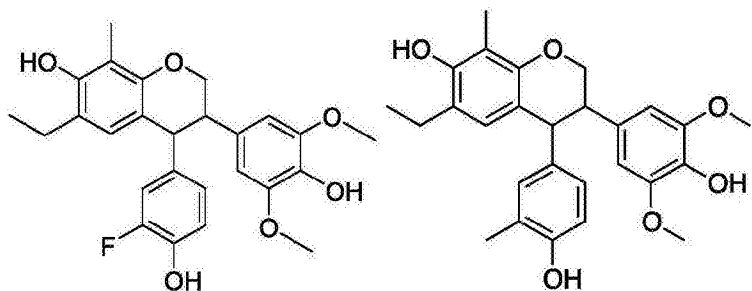
32

33



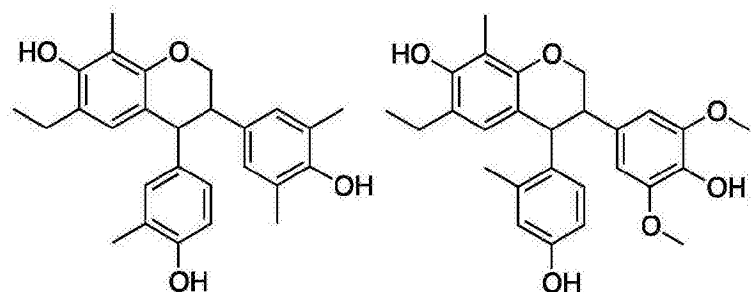
34

35



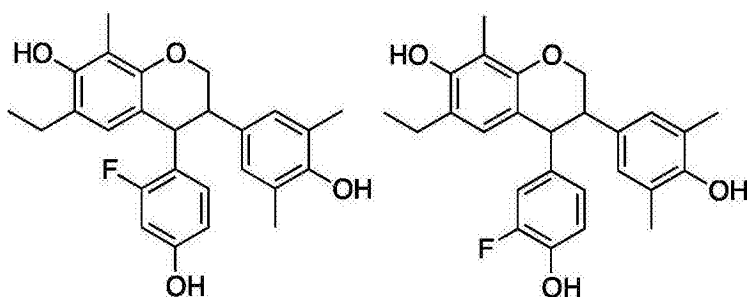
36

37



38

39



40

41

11. 一种药物组合物,其包含与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂一起的如权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物。

12. 如权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物,用于在有需要的受治疗者中治疗癌症的方法中,所述方法包括向所述受治疗者施用治疗上有效量的所述的式(I)的化合物。

13. 如权利要求12中所述的用于治疗方法的化合物,其中所述癌选自由下列组成的组:胰腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、前列腺癌、脑癌(包括儿童的和成人的)、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、子宫癌、神经母细胞瘤、间皮瘤、恶性腹水或腹膜癌。

14. 如权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物,用于治疗方法中,其中所述治疗用于在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用有效量的如所述的式(I)的化合物。

15. 如权利要求1至10中任一项所述的式(I)的化合物,用于在受治疗者中治疗癌干细胞导致的疾病的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用治疗上有效量的如所述的式(I)的化合物。

官能化的苯并吡喃化合物及其用途

本申请是申请日为2015年2月5日,申请号为201580002687.5 (PCT/AU2015/050040),发明名称为“官能化的苯并吡喃化合物及其用途”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0001] 本发明主要涉及抗癌剂。特别地,本发明涉及选择的苯并吡喃化合物,其制备以及它们在用于治疗癌症和降低癌症复发发生率或风险的方法中的用途。

发明背景

[0002] 在全世界癌症每年杀死成千上万的人。在各种各样癌症的治疗和预防上已经取得了重大突破。例如乳腺癌已经找到早期筛查方案以及各种外科手术技术。然而,这些经常被证明在身体和情感上都使人虚弱衰弱。此外,经受手术和随后化疗的患者往往会经历复发。近年来的研究已经表明癌细胞的异质致癌潜能,这产生了癌症干细胞(CSC)假说。简而言之,这一假说认为肿瘤中只有一小部分细胞具有干细胞样的功能,包括无限增殖潜能。

[0003] 在文献中其他证据支持肿瘤是具有分层细胞组织的复杂异构器官样系统,而不是简单地单一谱系肿瘤细胞的集合这样的概念。初始肿瘤细胞保留产生处于不同分化水平的不同后代的能力,从无限的多能干细胞至定向祖细胞,至完全分化的衰老的子代细胞,以这样的方式,肿瘤细胞群本身是异质的,加入由同样存在于肿瘤细胞中的免疫,基质和血管内皮细胞提供的结构。“癌器官”或肿瘤中的一些细胞有继续增殖的潜能。从而这些肿瘤细胞的系统发育表明存在保留了自我更新能力同时也常常拥有产生分化后代能力的细胞群。因此,肿瘤干细胞被定义为在肿瘤中具有自我更新能力,并导致包括肿瘤的癌细胞的异质性的细胞。事实上实验室的证据证实注射分离的卵巢、脑、结肠、乳腺、前列腺或胰腺癌细胞样细胞至功能低下小鼠中导致表型上与原发肿瘤相同并且包含干细胞样和非干细胞样细胞两者的肿瘤形成。

[0004] 因此,有两个不同的群体;相对分化好的具有有限的增殖能力的形成表型上表征疾病的肿瘤主体的子集,和第二个较少的较低分化的包含克隆形成性CSC的子集。重要的是,CSC表现出多药耐药性,通过允许它们幸免于毒性损伤(包括目前用于治疗癌症的多种药物)而有助于它们长寿以及转移潜能的额外特性。因此,需要开发特异性靶向干细胞群自我更新能力的新治疗方法,从而抑制来源于对常规疗法抗性的肿瘤复发根源。

[0005] 对于其他恶性肿瘤描述过的假定CSC标志物,包括急性髓系白血病(CD34-阳性/CD38-阴性)、乳腺癌(CD44-阳性/CD24-阴性/-低/Lin阴性)、前列腺癌(CD44-阳性/_2_1-高/CD133-阳性)和脑癌(CD133阳性/Nestin阳性),已反映了那些由正常组织对应物的原始状态表达的那些。最近的证据证实CD44+卵巢癌细胞还具有在免疫功能低下小鼠中形成肿瘤的能力。与其他CSC表型一样,卵巢癌细胞生长缓慢,形成了化疗耐性并且在免疫功能低下小鼠中形成与原始肿瘤表型相同的肿瘤,因为主要有形成肿瘤主体的CD44-ve细胞和小部分CD44+ve细胞。

[0006] 尽管使用最初导致治疗响应的化疗和放射方式,但许多晚期癌复发。例如,对胶质母细胞瘤的照射可以导致显著放射响应,然而这些肿瘤往往还会复发并导致患者死亡。通

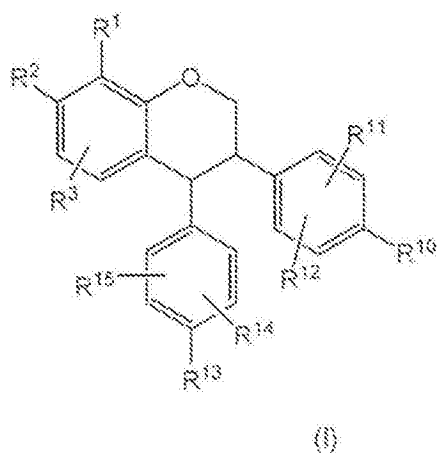
常,胶质母细胞瘤以结节型复发,表明能够承受传统细胞毒疗法,包括放射疗法的复发性肿瘤细胞的克隆或多克隆来源,导致疾病的复发。此外,复发的肿瘤还证明肿瘤细胞群体相对于CSC和非CSC的异质性以及在组织学和细胞遗传学上的差异。这表明,繁殖原始肿瘤的CSC可能承受治疗干涉以重新繁殖复发肿瘤,甚至在肿瘤主体已通过切除或放化疗去除,因此,有CSC是治疗后肿瘤复发根源的概念。治疗策略上导致开发攻击CSC的独特靶向剂的转变可能强化癌症治疗并且延长许多患者的存活。

[0007] 本发明人出乎意料地发现,选择苯并吡喃化合物能够对非-CSC以及CSC产生强大的生物学作用。

[0008] 这种化合物为治疗癌症并且降低癌症复发的发生率或风险提供了可选择的化疗策略。

发明内容

[0009] 在第一方面中本发明提供通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水化物、衍生物、溶剂化物或前药,



其中:

R¹选自由下列组成的组:H和C₁-C₆烷基,

R²选自由下列组成的组:OH和C₁-C₆烷氧基,

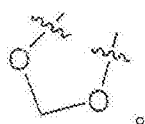
R³选自由下列组成的组:H、C₁-C₆烷基和卤代,

R¹⁰至R¹²独立地选自由下列组成的组:OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和卤代,

R¹³选自由下列组成的组:OH、C₁-C₆烷氧基、NH₂、NHMe、NHEt、N(Me)₂和N(Et)₂,

R¹⁴和R¹⁵独立地选自由下列组成的组:H、OH、C₁-C₆烷基和卤代,或

R¹³以及R¹⁴和R¹⁵中的一个形成下列结构:



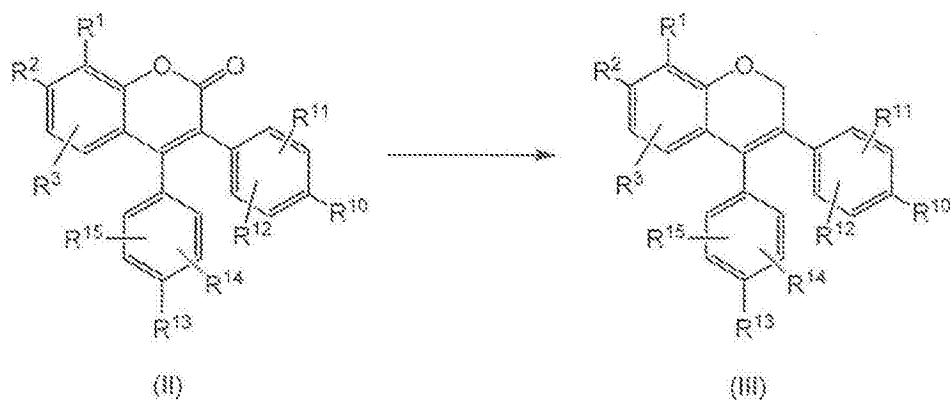
[0010] 在第二方面中本发明提供了包含根据第一方面的式(I)的化合物的药物组合物,与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂一起。

[0011] 在第三方面中本发明提供了在需要治疗的受治疗者中治疗癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗上有效量的根据第一方面的式(I)的化合物或第二方面的组合物。

[0012] 所述方法还可包括施用另一种化疗剂。

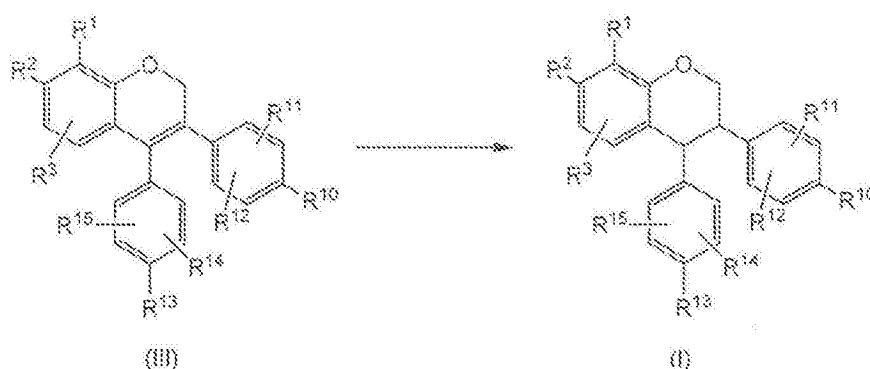
- [0013] 癌可以是已经复发的癌。
- [0014] 癌可以是耐受一种或多种化疗剂的。
- [0015] 癌可以是胰腺癌、结肠癌、黑色素瘤、前列腺癌、脑癌(包括儿童和成人)、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、子宫癌、神经母细胞瘤、间皮瘤、恶性腹水或腹膜癌。
- [0016] 在第四方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物在制造用于治疗癌的药物中的用途。
- [0017] 所述药物还可包括另一种化疗剂或与另一种化疗剂一起施用。
- [0018] 在第五方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物用于治疗癌。
- [0019] 在第六方面中本发明提供了在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险的方法,所述方法包括向受治疗者施用有效量的根据第一方面的式(I)的化合物或第二方面的组合物。
- [0020] 受治疗者可以是癌症缓解的受治疗者。受治疗者可以从卵巢癌、脑癌或其他肿瘤诸如上文提到的那些中的一个或多个缓解的。
- [0021] 在第七方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物在制造用于在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险的药物中的用途。
- [0022] 在第八方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险中的用途。
- [0023] 在第九方面中本发明提供诱导癌干细胞中细胞凋亡或抑制癌干细胞增殖的方法,所述方法包括使癌干细胞与有效量的根据第一方面的式(I)的化合物接触。
- [0024] 癌干细胞可以是卵巢癌干细胞或脑癌干细胞。
- [0025] 在第十方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物在制造用于诱导癌干细胞中细胞凋亡或抑制癌干细胞增殖的药物中的用途。
- [0026] 在第十一方面中本发明提供了在受治疗者中治疗癌干细胞导致的疾病的方法,所述方法包括向受治疗者施用有效量的根据第一方面的式(I)的化合物或第二方面的组合物。
- [0027] 所述疾病可以是癌。所述癌可以是转移性癌。癌干细胞可以是卵巢癌干细胞或脑癌干细胞。
- [0028] 在第十二方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物在制造用于治疗癌干细胞导致的疾病的药物中的用途。
- [0029] 在第十三方面中本发明提供了根据第一方面的式(I)的化合物治疗癌干细胞导致的疾病的用途。
- [0030] 在第十四方面中本发明提供了制备根据第一方面的式(I)的化合物的方法,包括下列步骤:

(a) 还原式(II)的化合物以产生式(III)的化合物:



其中在式 (II) 的化合物中 R^1 、 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如第一方面所定义, 而 R^2 是 OAc 或如第一方面所定义, 并且在式 (III) 的化合物中 R^1 至 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如第一方面所定义, 和

(b) 氢化式 (III) 的化合物以产生式 (I) 的化合物,

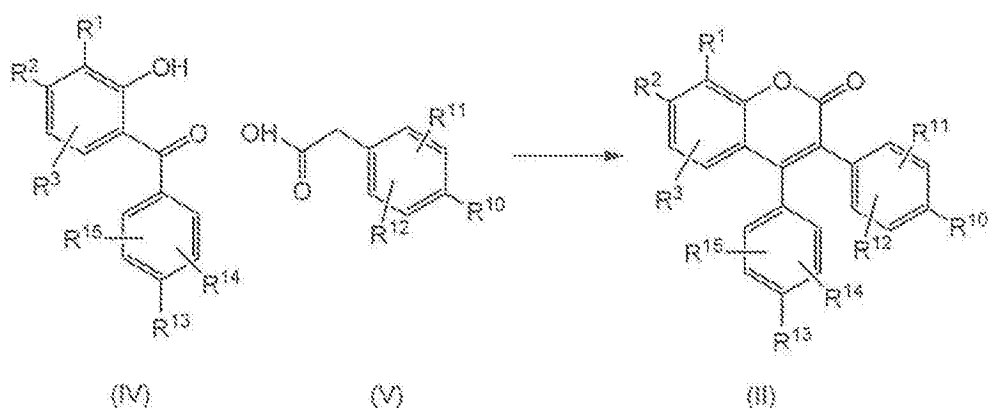


其中 R^1 至 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如第一方面所定义。

[0031] 步骤 (a) 可以通过将式 (II) 的化合物与硼烷试剂反应来进行, 例如硼烷二甲基硫醚络合物、癸硼烷 (decaborane)、9-BBN 或硼烷四氢呋喃络合物。

[0032] 步骤 (b) 可以通过将式 (III) 的化合物在氢气气氛下与异质金属催化剂与异种金属催化剂反应来进行。在一个实施方案中, 所述方法可以还包括:

(c) 将式 (IV) 的化合物与式 (V) 的化合物反应以产生式 (II) 的化合物

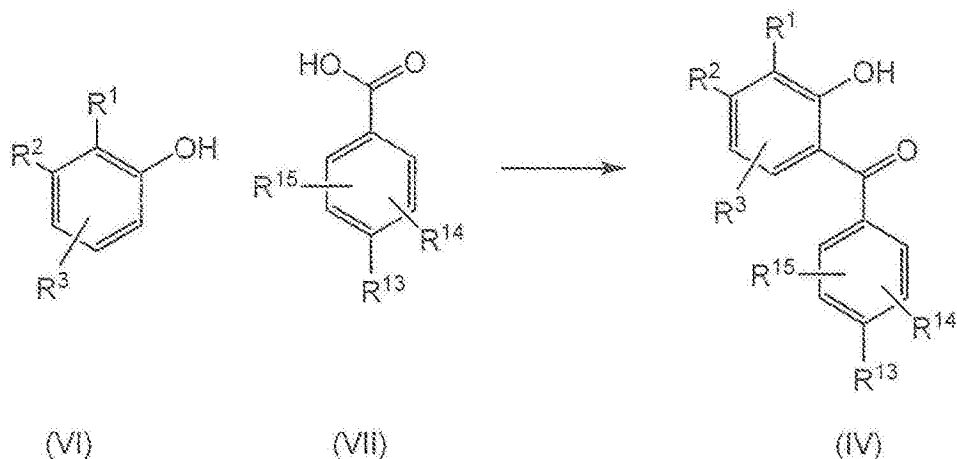


其中在式 (II) 的化合物中 R^1 、 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如第一方面所定义, 而 R^2 为 OAc 或如第一方面所定义, 并且在式 (IV) 的化合物中 R^1 至 R^3 和 R^{13} 至 R^{15} 如第一方面所定义, 并且在式 (V) 的化合物中 R^{10} 至 R^{12} 如第一方面所定义。

[0033] 步骤 (c) 可以在碱存在的情况下进行。

[0034] 在另一个实施方案中, 所述方法可以还包括:

(d) 用式 (VII) 的化合物还原式 (VI) 的化合物以产生式 (IV) 的化合物



其中 R^1 至 R^3 , 和 R^{13} 至 R^{15} 如第一方面所定义。

[0035] 步骤 (d) 可以通过在三氯氧磷和氯化锌的存在的情况下将化合物 (VI) 和 (VII) 化合来进行, 在可替换的实施方案中步骤 (d) 可以通过将化合物 (VII) 与氯化亚砷反应之后与氯化铝和化合物 (VI) 反应来进行。

定义

[0001] 下面是一些定义, 可以有助于理解本发明的说明。这些旨在作为一般性的定义, 而不应该将本发明的范围仅限制于那些术语, 提出这些定义而是为了更好地理解下面的说明。

[0002] 贯穿本说明书, 除非上下文另外要求, 词语“包括”、或变体例如“包括了”或“包括着”应当理解为意指包括一个所述的步骤或要素或整体、或多个步骤或要素或整体的组, 但不排除任何其他一个步骤或要素或整体、或多个要素或整体的组。

[0003] 在本说明书的背景下, 术语“一”和“一个”指的是一个或者一个以上 (即至少一个) 本文中的语法对象。通过举例, “一个元件”意指一个元件或多于一个元件。

[0004] 在本说明书的背景下, 术语“烷基”用来意指具有所列数目碳原子的直链或支链单价饱和烃基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、2-丁基、异丁基、叔丁基、戊基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基丙基、戊基、异戊基、己基、4-甲基戊基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、庚基、1-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,4-二甲基戊基、1,2,3-三甲基丁基、1,1,2-三甲基丁基、1,1,3-三甲基丁基、5-甲基庚基、1-甲基庚基、辛基、壬基和十二烷基。

[0005] 在本说明书的背景下, 术语“烷氧基”是指O-烷基基团, 其中烷基是如本文所定义的。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0006] 在本说明书的背景下, 术语“前药”意指能够通过代谢方式 (例如通过水解、氧化或还原) 体内转化成式 (I) 的化合物的化合物。例如, 含有羟基基团的式 (I) 的化合物的酯前药可体内水解为母分子。适合的酯例如乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、富马酸酯和马来酸酯。

[0007] 在本说明书的背景下,术语“有效量”包括无毒但足以提供所陈述作用的活性化合物的量。当就癌症复发而言使用时“有效量”是指降低个体经历癌症复发的发生率或风险所需要式(I)的化合物的量。本领域技术人员应当理解的是所需要的化合物的确切的量将基于多种因素而变化,并且因此不可能明确说明确切的“有效量”。然而,对于任何给定的情况,适当的“有效量”可以由本领域技术人员来确定。

[0008] 在本说明书的背景下,术语“治疗上有效量”包括无毒但足以提供所期望的治疗作用的活性化合物的量。本领域技术人员应当理解的是所需要的化合物的确切的量将基于多种因素而变化,并且因此不可能明确说明确切的“治疗上有效量”。然而,对于任何给定的情况,适当的“治疗上有效量”可以由本领域技术人员来确定。

[0009] 在本说明书的背景下,术语的“治疗(treating)”,“治疗(treatment)”,“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指以任何方法改善癌或其症状,预防癌的确立,或另外预防、阻碍、延缓或逆转癌或其他不期望的症状的发展的任何和所有用途。因此,都在其最广泛的范围内考虑术语“治疗(treating)”,“治疗(treatment)”,“预防(preventing)”和“预防(prevention)”。例如,治疗并非必须意味着受治疗者被治疗直到完全恢复。

[0010] 在本说明书的背景下,术语“受治疗者”包括人类和非人类的动物。因此,除了在人类癌症的治疗中有益之外,本发明的化合物也发现在非人类动物的癌症治疗中有益,例如哺乳动物诸如伴生动物和家畜。伴生动物和家畜的非限制性实例包括狗、猫、马、牛、羊和猪。优选地,受治疗者是人类。

[0011] 在本说明书的背景下术语“复发”当其涉及到癌时理解为在之前已成功治疗癌性细胞和/或癌性肿瘤之后癌性细胞和/或癌性肿瘤的重新出现。

[0012] 在本说明书的背景下术语“施用(administering)”和其变体包括“施用(administer)”和“施用(administration)”,包括以任何适当的方式接触、应用、递送或提供本发明化合物或组合物至有机体。

附图说明

[0013] 图1:化合物2对两种不同GBM患者来源外植体的差异活性:GBM14-CHA(菱形)和ODA14-RAV(方块)。

[0014] 图2:化合物2及其纯化的对映异构体对GBM 14 GBM患者来源外植体的差异活性。

[0015] 图3:使用融合(A,B)和细胞损伤(C,D)成像分析化合物2对OCSC-2细胞的效用。从融合度和荧光强度对时间的AUC图计算IC₅₀。在72小时培养后进行IC₅₀计算。

[0016] 图4:使用融合分析化合物2对OCSC-2细胞的效用。在72小时培养后进行IC₅₀计算。GAD 305是本文化合物9而GAD 310是本文化合物13。

[0017] 图5:对化合物2(A,C)的外消旋体及其优对映异构体(eutomer)抗A172(胶质瘤)(A和B)和OVCAR-3(卵巢癌)(C和D)细胞系的评估。

[0018] 图6:化合物延缓卵巢癌干细胞增殖的能力。

[0019] 图7:与对照72小时(A)相比化合物2以1μg/ml处理OCSC2细胞24(B)和48小时(C)的微观评价。

[0020] 图8:与对照(A)相比化合物2以1μg/ml处理GFP标记的OCSC-2干细胞和mCherry标记的OCC2共培养物48小时(B)的荧光显微镜。

[0021] 图9:化合物2破坏卵巢癌干细胞球体。用标准方法建立OCSC-2球体并暴露于逐渐增加浓度的化合物2达24小时。A、对照;B、0.1 μ g/ml-24小时;C、1 μ g/ml-24小时。显微镜评估球体结构。

[0022] 图10:以溶于30%Captisol®制剂中1mg/kg递送的化合物2、6、9和13(其标记为31)的PK概况。

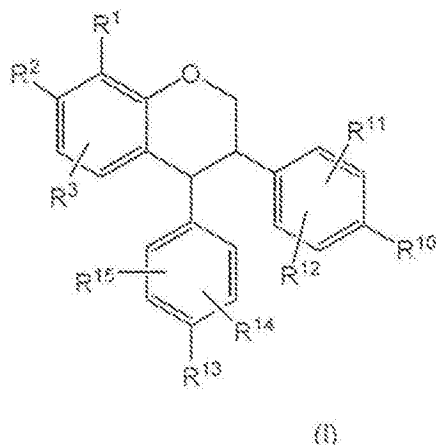
[0023] 图11:化合物9优对映异构体对GBM胁腹模型(U87MG)的体内效用。使用前面描述的U87胁腹模型,小鼠随机分为两组,在可可豆脂栓剂基质中配制并且每日剂量100mg/kg的治疗组(化合物9优对映异构体)和栓剂对照组(对照n=10而化合物9n=4)。每天观察小鼠,每三天称重并且处理12天后安乐死。在终止处理时,切除肿瘤并称重。化合物9以栓剂制剂以100mg/kg每日施用同时用仅栓剂制剂给药对照动物。治疗过程(12天)的肿瘤生长曲线(平均值 $\pm$ SEM)显着不同(所示P值)。肿瘤重量(平均的和四分位)亦显著降低(上文图所示P值)。

[0024] 图12:化合物2优对映异构体在卵巢癌动物模型中的体内效用。动物接种OCSC₁-F2m-Cherry细胞并且之后在接种4天后使用两个不同的方案给药的Captisol®配制的化合物2优对映异构体(100mg/kg,腹腔注射,每日一次,50mg/kg,腹腔注射)和与对照相比的效用。A、平均肿瘤荧光强度(每三天使用Vivo FX Imaging system,ROI将肿瘤可视化)●, Captisol®对照;■,化合物2优对映异构体(50mg/kg,每日腹腔注射);▲,化合物2(100mg/kg,每日腹腔注射);B、平均终端肿瘤负荷通过去除并称重来自对照和Captisol®配制的化合物2优对映异构体两者处理的动物的所有肿瘤来评估,*,p<0.02;** ,p<0.0001;对比各自的对照。

发明详述

[0025] 本发明涉及选择的通式(I)的苯并吡喃化合物,这些化合物的制备及其在治疗癌和降低癌复发发生率中的用途。本文公开的化合物表示就US2012/0251630和W02012/061409而言的选择发明。

[0026] 在一个方面中本发明提供通式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水化物、衍生物、溶剂化物或前药,



其中:

R¹选自由下列组成的组:H和C₁-C₆烷基,

R²选自由下列组成的组:OH和C₁-C₆烷氧基,

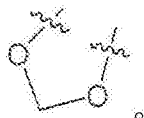
R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_6 烷基和卤代,

R^{10} 至 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和卤代,

R^{13} 选自由下列组成的组: OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $N(Me)_2$ 和 $N(Et)_2$,

R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、OH、 C_1 - C_6 烷基和卤代, 或

R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个一起形成下列结构:



[0027] 在一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组: H和 C_1 - C_3 烷基。

[0028] 在另一个实施方案中, R^2 是OH或OMe。在另外的实施方案中, R^2 是OH。

[0029] 在还有另一个实施方案中, R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_3 烷基和卤代。在另外的实施方案中, R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl。

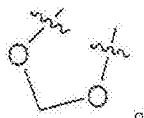
[0030] 在还有另外的实施方案中, R^{10} 选自由下列组成的组: OH、OMe和卤代。在另一个实施方案中, R^{10} 选自由下列组成的组: OH、OMe、F和Cl。在还有另一个实施方案中, R^{10} 选自由下列组成的组: OH、OMe和F。

[0031] 在另外的实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: OH、OMe、 C_1 - C_4 烷基和F。在还有另一个实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: OH、OMe、甲基、叔丁基和F。在还有另外的实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: OMe、甲基、叔丁基和F。在还有另一个实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: OH、OMe、叔丁基和F。在还有另外的实施方案中, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: OMe、叔丁基和F。

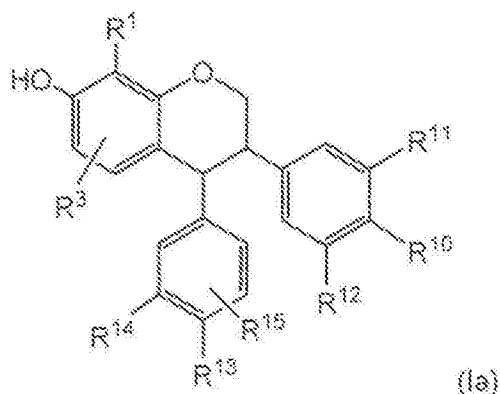
[0032] 在另一个实施方案中, R^{13} 选自由下列组成的组: OH、OMe、 NH_2 、 $NHEt$ 和 $N(Et)_2$ 。

[0033] 在另外的实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、F、Cl和甲基。

[0034] 在还有另外的实施方案中, R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:



[0035] 在一个实施方案中, 式(I)的化合物具有下列结构



[0036] 其中 R^1 、 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如上文所定义。

[0037] 在一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组: H和 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组: H和 C_1 - C_3 烷基。

[0038] 在另外的实施方案中, R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_6 烷基和卤代, 在另外的实施

方案中, R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl。在

[0039] 另一个实施方案中, R^{10} 选自由下列组成的组: OH、OMe和卤代。在还有另外的实施方案中, R^{10} 选自由下列组成的组: OH、OMe、F和Cl。在另一个实施方案中, R^{10} 选自由下列组成的组: OH、OMe和F。

[0040] 在还有另外的实施方案中, R^{11} 选自由下列组成的组: 叔丁基、OMe、甲基和卤代。在还有另一个实施方案中, R^{11} 选自由下列组成的组: 叔丁基、OMe、甲基、F和Cl。在还有另一个实施方案中, R^{11} 选自由下列组成的组: 叔丁基、OMe、甲基和F。

[0041] 在另外的实施方案中, R^{12} 选自由下列组成的组: OMe、叔丁基、甲基和卤代。在还有另一个实施方案中, R^{12} 选自由下列组成的组: OMe、叔丁基、甲基、F和Cl。在还有另外的实施方案中, R^{12} 选自由下列组成的组: OMe、甲基、叔丁基和F。

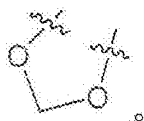
[0042] 在还有另外的实施方案中, R^{11} 选自由下列组成的组: 叔丁基、OMe和卤代。在还有另一个实施方案中, R^{11} 选自由下列组成的组: 叔丁基、OMe、F和Cl。在还有另一个实施方案中, R^{11} 选自由下列组成的组: 叔丁基、OMe和F。

[0043] 在另外的实施方案中, R^{12} 选自由下列组成的组: OMe、叔丁基和卤代。在还有另一个实施方案中, R^{12} 选自由下列组成的组: OMe、叔丁基、F和Cl。在还有另外的实施方案中, R^{12} 选自由下列组成的组: OMe、叔丁基和F。

[0044] 在还有另一个实施方案中, R^{13} 选自由下列组成的组: OH、OMe、 NH_2 、NHEt和NEt₂。

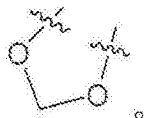
[0045] 在另一个实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、卤代和甲基。在另一个实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、F、Cl和甲基。

[0046] 在还有另外的实施方案中, R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:



[0047] 在一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组: H和 C_1 - C_3 烷基, R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl, R^{10} 选自由下列组成的组: OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: 叔丁基、甲基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组: OMe和OH, 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、F、Cl和甲基。

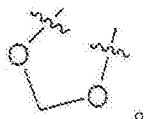
[0048] 在另一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组: H和 C_1 - C_3 烷基, R^3 选自由下列组成的组: H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl, R^{10} 选自由下列组成的组: OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: 叔丁基、甲基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组: OMe和OH, 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、F、Cl和甲基, 或 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个一起形成下列结构:



[0049] 在另外的实施方案中, R^1 和 R^3 独立地选自由下列组成的组: H、甲基或乙基, R^{10} 选自由下列组成的组: OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组: 叔丁基、甲基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组: OMe和OH, 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组: H、F和甲基。在这一实施方案中 R^{15} 可以在 R^{13} 的邻位或间位。

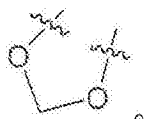
[0050] 在另一个实施方案中, R^1 和 R^3 独立地选自由下列组成的组: H、甲基或乙基, R^{10} 选自

由下列组成的组:OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:叔丁基、甲基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组:OMe和OH, 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、F和甲基, 或 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:



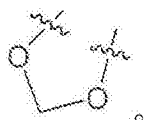
[0051] 在一个实施方案中, R^1 和 R^3 独立地选自由下列组成的组:H、甲基或乙基, R^{10} 选自由下列组成的组:OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:叔丁基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组:OMe和OH, 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、F和甲基。在这一实施方案中 R^{15} 可以在 R^{13} 的邻位。

[0052] 在另一个实施方案中, R^1 和 R^3 独立地选自由下列组成的组:H、甲基或乙基, R^{10} 选自由下列组成的组:OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:叔丁基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组:OMe和OH, 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、F和甲基, 或 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:

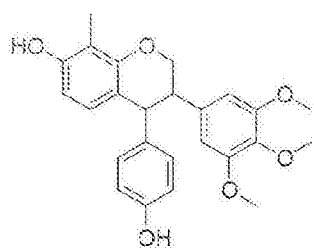


[0053] 在一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组:H和 C_1 - C_3 烷基, R^3 选自由下列组成的组:H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl, R^{10} 选自由下列组成的组:OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:叔丁基、甲基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组:OMe、OH、 NH_2 、NHEt和 NEt_2 , 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、F、Cl和甲基。

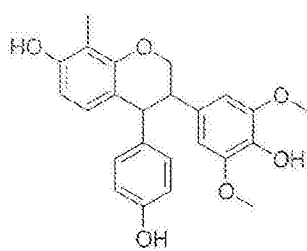
[0054] 在另一个实施方案中, R^1 选自由下列组成的组:H和 C_1 - C_3 烷基, R^3 选自由下列组成的组:H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl, R^{10} 选自由下列组成的组:OMe、OH和F, R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:叔丁基、甲基、OMe和F, R^{13} 选自由下列组成的组:OMe、OH、 NH_2 、NHEt和 NEt_2 , 并且 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、F、Cl和甲基, 或 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:



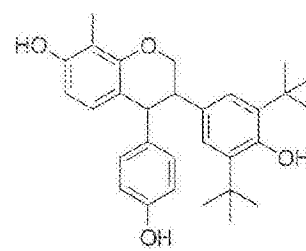
[0055] 根据式(I)的示例性化合物包括:



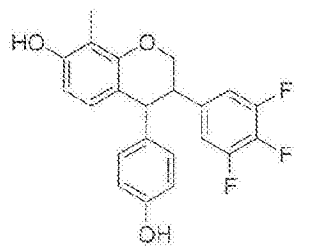
1



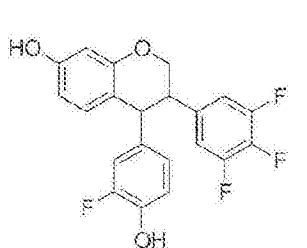
2



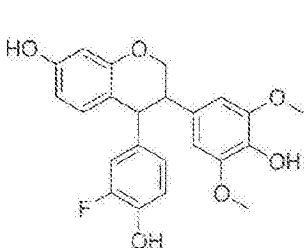
3



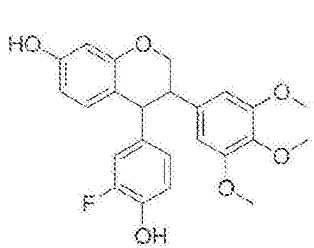
4



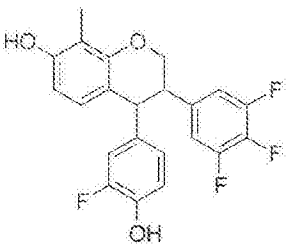
5



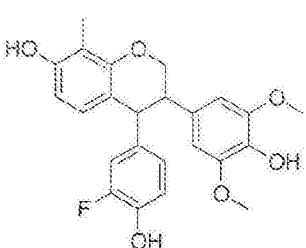
6



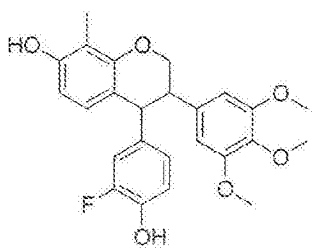
7



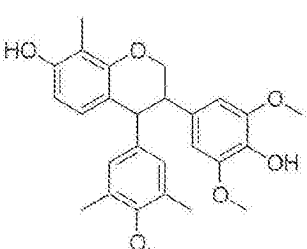
8



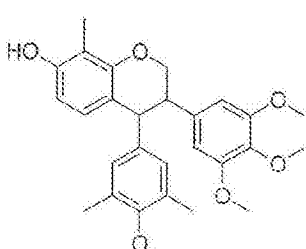
9



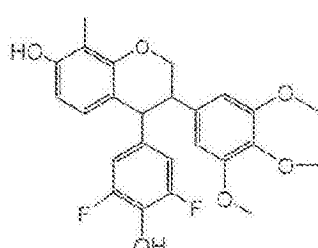
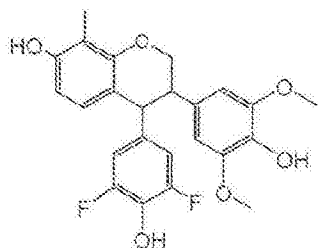
10



11

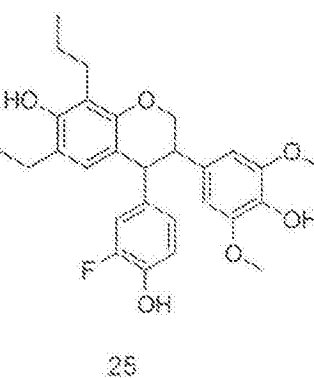
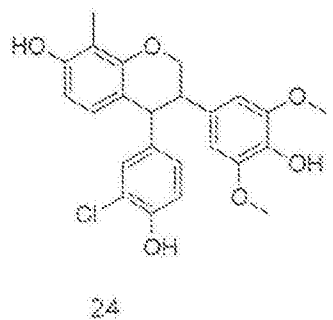
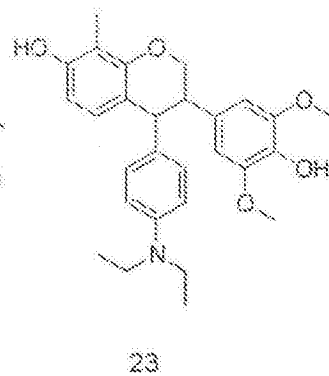
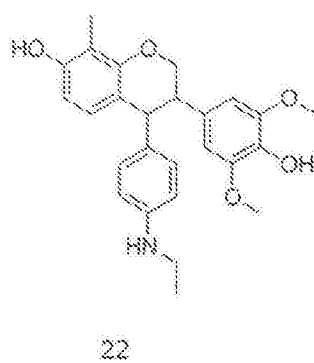
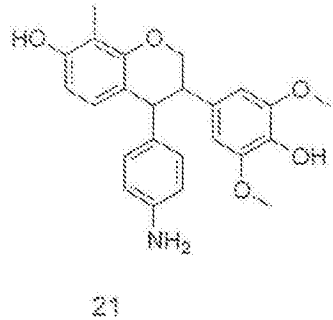
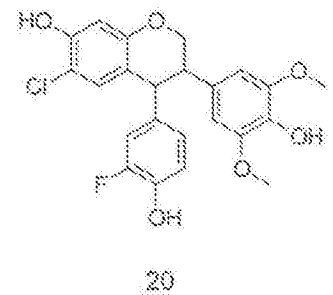
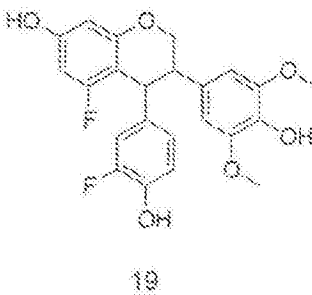
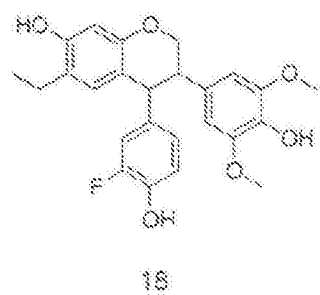
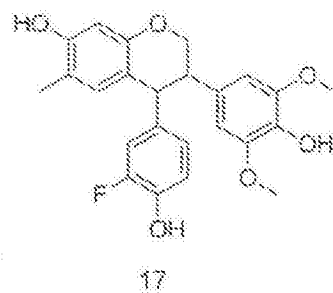
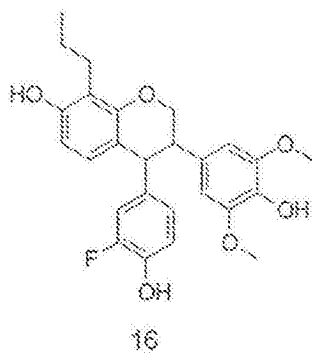
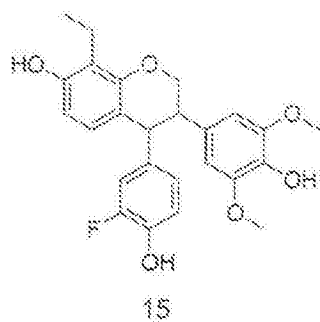


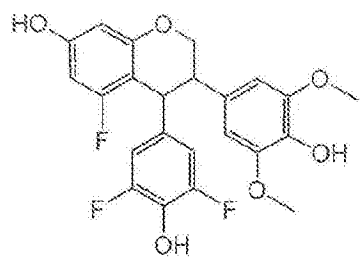
12



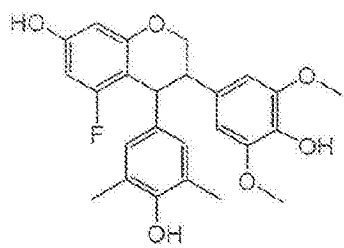
13

14

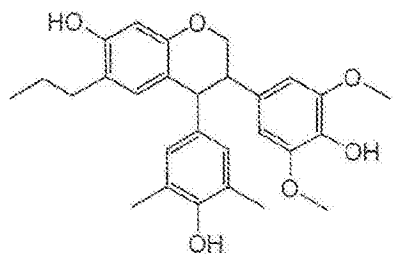




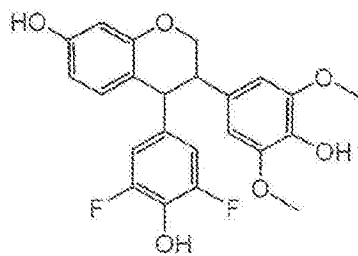
25



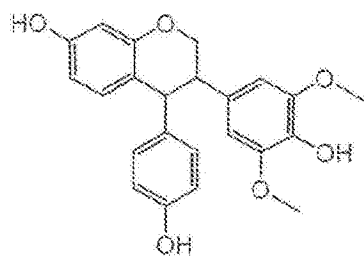
27



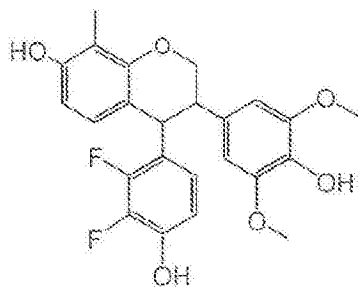
28



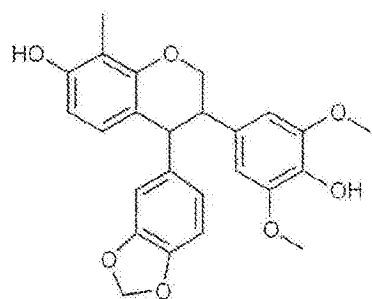
29



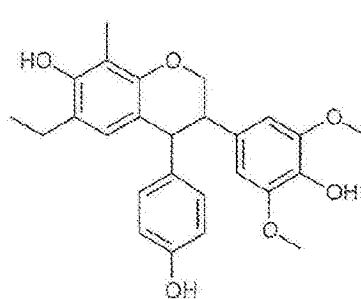
30



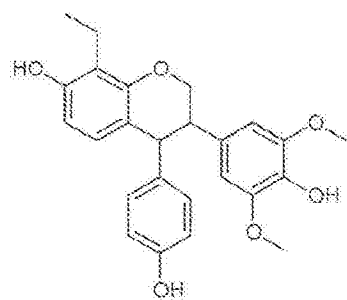
31



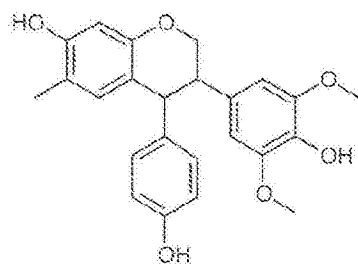
32



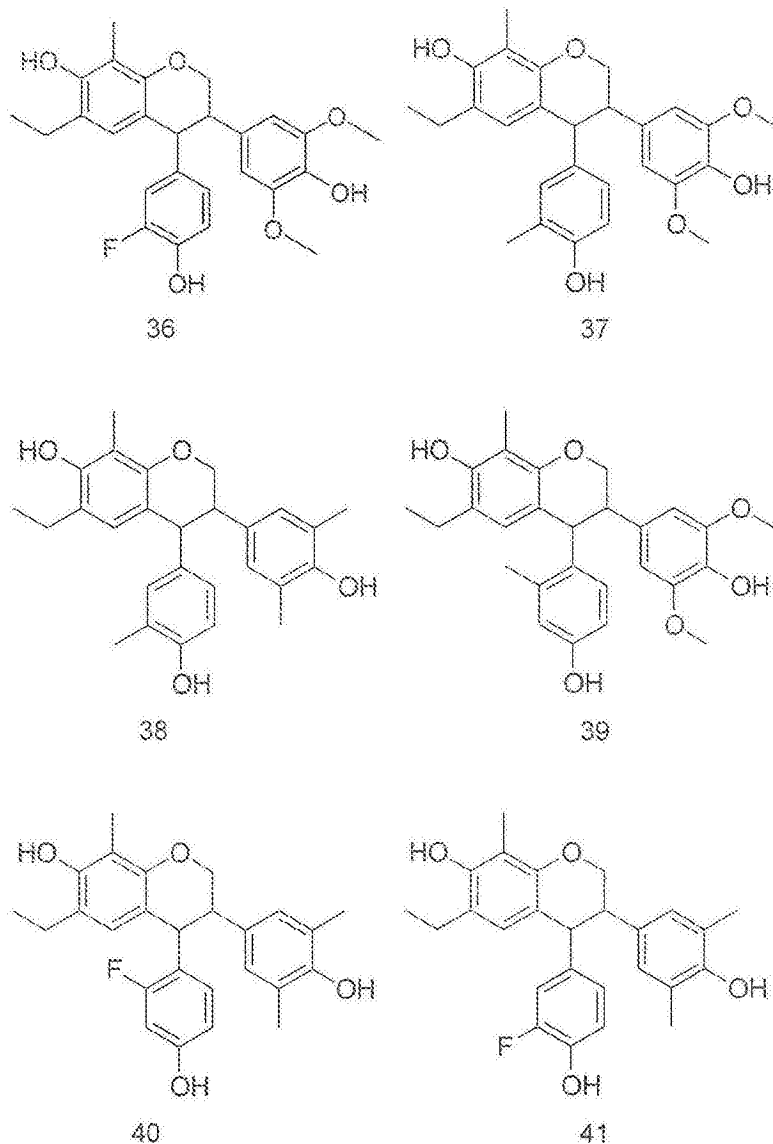
33



34



35



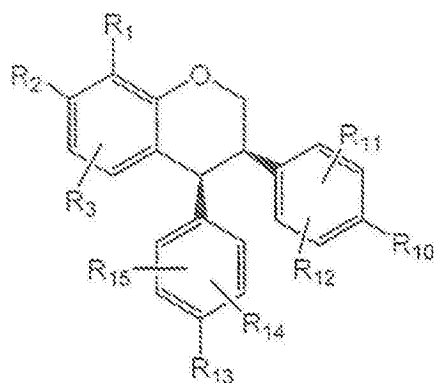
[0056] 在一个实施方案中,式(I)的化合物选自由下列组成的组:化合物1至14、16、18-22、24和32-41。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自由下列组成的组:化合物1至14、16、18-22、24和32-40。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自由下列组成的组:化合物1至14、16、18-22、24和32-35。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自由下列组成的组:化合物1至14、16、18-22、24和32-36。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自由下列组成的组:化合物2、6、9、13、16、18-22、24和32-41。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自由下列组成的组:化合物2、6、9、13、16、18-22、24和32-40。在另外的实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、6、9、13、16、18-22、24和32-35组成的组。在另外的实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、6、9、13、16、18-22、24和32-35组成的组。在另外的实施方案中,式(I)的化合物选自化合物33和36至41。在另外的实施方案中,式(I)的化合物选自化合物33、36、37和39。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、9和36组成的组。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、9、20、33和36组成的组。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、9、33和36组成的组。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、6、9、13和36至41组成的组。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、6、9、13和36至40组成的组。在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自化合物2、6、9、13、36、37和39组成

的组。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是化合物2。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是化合物9。在另一个实施方案中,式(I)的化合物是化合物36。在可替换的实施方案中,式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。

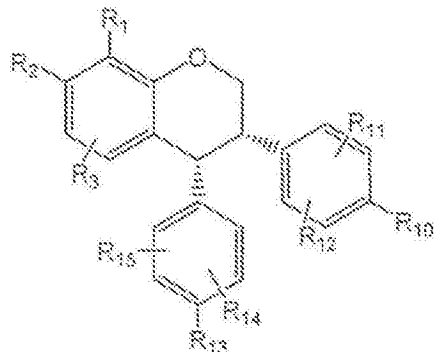
[0057] 式(I)的化合物至少包括两个手性中心。本发明包括所有的非对映异构体对映异构体和以及其任何比例的混合物。本发明还涉及孤立的对映异构体或成对对映异构体。分离对映异构体和非对映异构体的方法是本领域技术人员熟知的。在一些实施方案中,式(I)的化合物是外消旋混合物。在其他实施方案式(I)的化合物以光学纯的形式存在。

[0058] 被本领域的技术人员同样认可的是,在式(I)的化合物中连接到杂环的苯基取代基可以是相对彼此顺式或反式的。优选地,在式(I)的化合物中这些取代基将是相对彼此顺式的。可替换地,在式(I)的化合物中,这些取代基可以是对彼此反式的。

[0059] 在一些实施方案中包括化合物1至41的式(I)的化合物具有下列结构:



[0060] 在其他实施方案中包括化合物1至41的式(I)的化合物具有下列结构:



[0061] 认同式(I)的化合物包括水合物和溶剂化物。溶剂化物是溶剂的分子与式(I)的化合物相关联形成的络合物。在式(I)的化合物是固体的实例中,本领域技术人员将理解的是这些化合物可能以不同的结晶或多态的形式存在,其所有都预期在本发明的范围内。

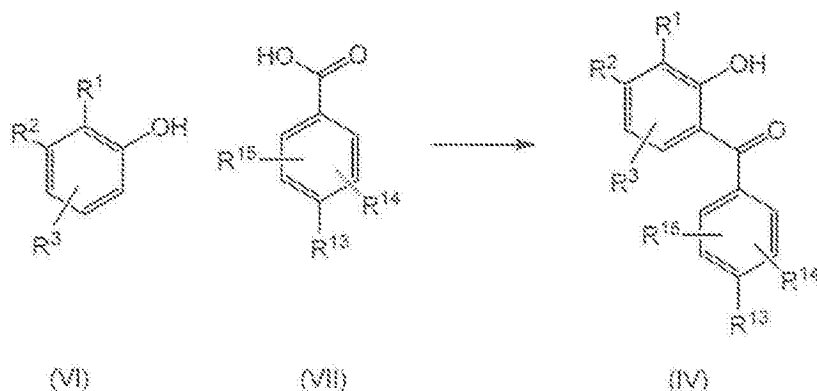
[0062] 式(I)的化合物可以是药学上可接受的盐的形式。这些盐是本领域技术人员熟知的。S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。药学上可接受的盐可以在式(I)的化合物的最后分离和纯化时原位制备,或通过将游离碱化合物与适合的有机酸反应来分别制备。本发明化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐可以从有机酸或从无机酸制备。这样的无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适合的有机酸可以选自脂肪族、环脂肪族、芳香族、杂环羧酸和磺酸类有机酸,其实例是甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸(glucuronic)、富马酸、马来酸、丙酮酸、烷基磺酸、芳基磺酸、

天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、阿波酮酸(ambonic)、双羟萘酸(pamoic)、泛酸、对氨基苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、algenic、 β -羟丁酸、粘酸(galactaric)和半乳糖醛酸。本发明化合物的适合的药学上可接受的碱加成盐包括从锂、钠、钾、镁、钙、铝和锌制得的金属盐和从有机碱诸如胆碱、二乙醇胺、吗啉制得的有机盐。金属盐。可替换地,有机盐从N,N-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、普鲁卡因、铵盐、季铵盐诸如四甲基铵盐、氨基酸加成盐诸如甘氨酸和精氨酸的盐。

[0063] 式(I)的化合物也扩展到包括具有生理上可裂解基团的所有衍生物,所述生理上可裂解基团可以体内裂解以提供式(I)的化合物。适合的离去基团包括酰基、磷酸盐、硫酸盐、磺酸盐酰基并且优选地为单-、二-和和高-酰氧基取代的化合物,其中侧羟基中的一个或多个被酰基优选地乙酰基保护。通常,酰氧基取代的化合物容易地可裂解为相应的羟基取代的化合物。

[0064] 代表性式(I)的化合物可以如下所述合成。

[0065] 在合成的第一步骤中,二苯甲酮中间体(IV)根据方案1从适合功能化的酚(VI)和适合功能化的苯甲酸(VII)制备。



方案1:二苯甲酮中间体的制备

[0066] 取代基R¹⁴和R¹⁵在化合物(VII)的苯环上的相对位置可以基于正在制备的式(I)的化合物的4-苯环上所需的取代模式选择。在适当或必要时,可以采用保护基团。标准保护基团是本领域技术人员已知的并且包括例如Theodora Greene和Peter Wuts的“Protective Groups in Organic Synthesis”(Third edition,1999,John Wiley and Sons)中描述的那些。

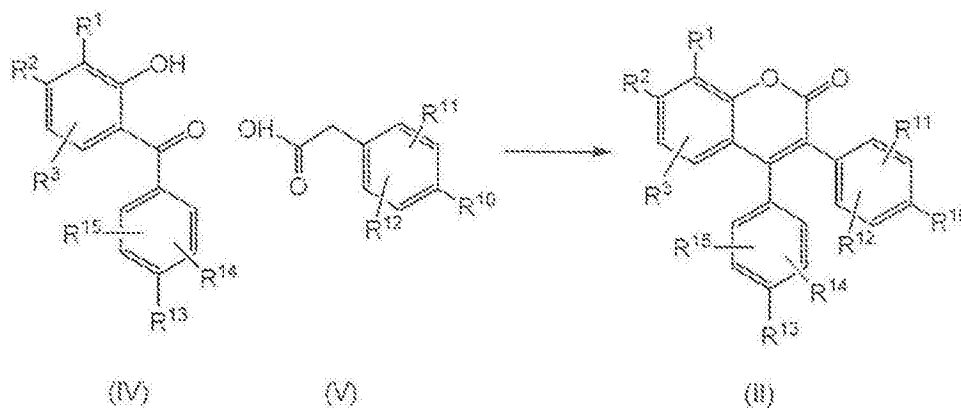
[0067] 通常,在方案1描述的反应中,酚醛化合物(VI)和苯甲酸化合物(VII)在酰化条件下反应。例如,在Indian Journal of Chemistry,1971,619-62中描述的一个方法中,酚醛化合物(VI)和苯甲酸化合物(VII)可以与三氯氧磷和氯化锌混合以及混合物加热足够使反应基本完成的一段时间。精确时间段取决于反应的规模,但是本领域技术人员将容易地能够确定适合的时间和温度条件。在典型的反应中,所述试剂在约70℃的温度加热约1至3小时。当反应判断充分完成时,将反应混合物冷却,例如通过倒入冰中,这之后二苯甲酮中间体(IV)可以使用本领域技术人员所熟知的标准技术分离和纯化。

[0068] 在可替代的方法中,苯甲酸化合物(VII)可以在回流氯化亚砷中搅拌约2至6小时,之后加入溶于适合的有机溶剂(例如二氯甲烷)的催化的N,N-二苯甲基甲酰胺约20分钟至1小时。去除残留氯化亚砷之后,混合物通常是冷却(例如在冰浴中)之后加入氯化铝和酚醛

化合物(VI)并且搅拌混合物适当的时间段,通常约18至36小时,同时慢慢回暖至室内温度,然后回流加热约2至8小时。反应可以在惰性气氛下进行。

[0069] 二苯甲酮中间体(IV)可以使用本领域技术人员所熟知的标准技术纯化。例如,二苯甲酮中间体(IV)可以通过过滤、清洗(例如用水),然后从适合的溶剂系统重结晶来收集。重结晶溶剂的实例包括甲醇、乙醇、水及其混合物。可替换地,二苯甲酮中间体(IV)可以经柱层析纯化。

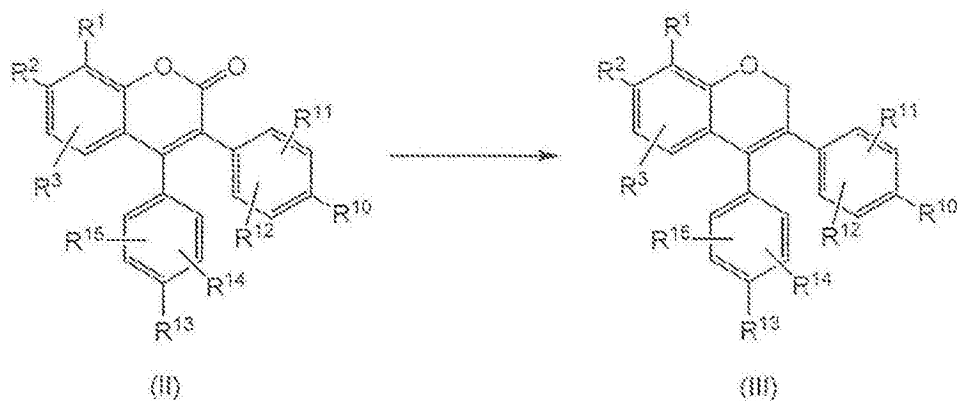
[0070] 合成的下一步涉及二苯甲酮中间体(IV)与适合的功能化苯基羧酸(V)反应以提供功能化苯并吡喃酮(II)(参见方案2)。化合物(V)的苯环上取代基 R^{11} 和 R^{12} 的相对位置可基于正在制备的式(I)的化合物的3-苯环上所需的取代模式来选择。在适当或必要时,可以采用保护基团。



方案2:功能化苯并吡喃酮的制备

[0071] 通常,在方案2描述的缩合反应中,二苯甲酮中间体(IV)在碱和乙酸酐存在的情况下与适当功能化的苯乙酸(V)反应。通常下,所述碱是非亲核碱,诸如N,N-二异丙基乙胺(DIEA),N-甲基吗啉或三乙胺。在这一反应期间苯环上的任何羟基取代基可以转换为相应的乙酸酯。反应通常在一定温度加热一段时间来进行直到判断反应基本完成(例如通过TLC或GC分析)。本领域技术人员应当知道适合的时间段将取决于反应的规模和具体试剂。通常下,试剂可以在约40–60℃(例如约50℃)的温度加温约20到30分钟以确保所有的试剂溶于溶液中,然后在较高温度诸如约130–150℃(例如约135℃)加热约6至48小时(例如约18小时)。功能化苯并吡喃酮(II)可以用常规方法分离,诸如溶剂萃取(例如使用有机溶剂诸如乙酸乙酯、氯仿或类似物)并用碱性水溶液(例如碳酸钠或碳酸氢钠溶液)清洗,之后是使用本领域技术人员所熟知技术的标准纯化,诸如柱层析、从适合的溶剂(如乙醇或乙醇/水的混合物)重结晶或用适合的溶剂(例如甲醇、乙醇或其混合物)研制。

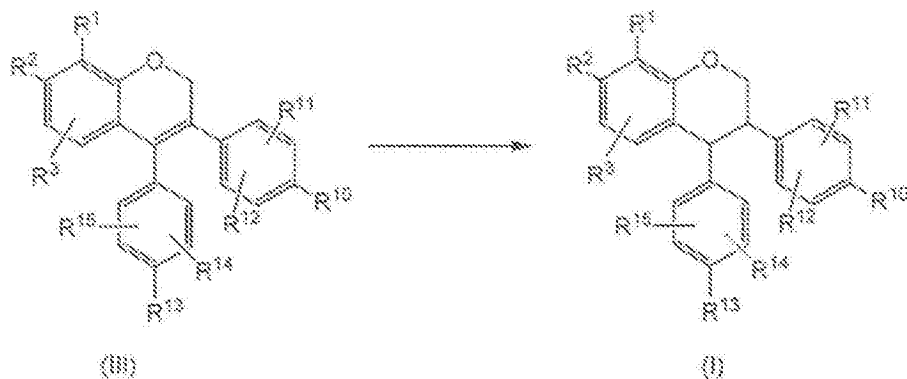
[0072] 合成的下一步骤包括还原功能化苯并吡喃酮(II)的内酯以提供功能化色烯化合物(III)(参见方案3)。



方案3. 功能化色烯的制备

[0073] 通常下,还原反应通过用能够还原吡喃酮环的酮部分的适当的还原剂处理苯并吡喃酮(II)来进行。优选地,还原剂选择性地还原吡喃酮环的酮部分但不还原3,4双键。还原也可去保护苯环上存在的任何酰化的羟基基团。适合的还原剂是本领域技术人员已知的并且包括硼烷试剂,诸如例如硼烷二甲基硫醚络合物、癸硼烷、9-BBN或硼烷四氢呋喃络合物。在一些实施方案中还原剂是硼烷二甲基硫醚。还原可以使用手性助剂来促进。例如,硼烷二甲基硫醚易于使用手性噁唑硼烷催化剂的不对称酮还原(Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 1986)。反应可以在有机溶剂中进行,诸如四氢呋喃、甲苯或氯仿。反应可以在惰性气氛下在低于室温的温度,通常在约-10℃至约10℃、或在约-5℃至约0℃或在约0℃,进行约15分钟至约4小时,通常约30分钟至约2小时。当还原反应被断定为完成(或基本上完成)时,产品可以通过使用本领域技术人员已知的标准方法通过酸性处理来分离,之后使用常规技术诸如柱层析纯化。

[0074] 获得了全面去保护的色烯化合物(III),合成的最后一个步骤包括将色烯化合物(III)的烯烃催化顺式还原以得到式(I)的化合物(参见方案4)。



方案4. 催化还原以提供式(I)的化合物

[0075] 双键还原可以通过使用本领域技术人员所熟知的试剂和条件的加氢来进行。适合的试剂包括异质金属催化剂,诸如钯和铂催化剂在氢气气氛下。目前优选的催化剂包括但不限于,Pd/C、Pd(OH)2/C、Pt/C、雷尼镍、Rh催化剂,包括手性Rh催化剂,诸如Rh DIPAMP和Wilkinsons催化剂。适合的溶剂的实例包括甲醇和乙醇。反应可以在室温进行或反应混合物可以被加热(例如约50到60℃)。可替换地,加氢反应可以在压力下进行。本领域技术人员很容易能够使用标准技术(诸如TLC, GC-MS)确定反应何时完成时(或基本上完成)。产品可以使用标准技术(例如色谱纯化)来纯化。

[0076] 纯化后,式(I)的化合物可以是基本上纯的。例如,式(I)的化合物可以是至少是约80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%或99.9%纯的形式分离的。

[0077] 式(I)的化合物可以作为外消旋混合物获得。对映异构体可以使用本领域技术人员所熟知的技术分离,包括手性拆分、超临界流体色谱和不对称合成。各个对映异构体可以以基本上纯的形式或对映异构体过量(ee)分离的。例如,在优选的实施方案中对映异构体可以是以约70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%的对映异构体过量分离的。

[0078] 本发明人已经发现式(I)的化合物能够对被不同地称为“癌干细胞”或“癌祖细胞”的分化的癌细胞以及未分化的癌细胞发挥令人惊讶地强大的生物学作用,所述生物学作用可包括细胞增殖抑制、细胞死亡诱导,细胞分化的诱导和异常行为的逆转。

[0079] 式(I)的化合物因此可用于癌的治疗,具体地,式(I)的化合物可以用于癌的治疗,其中期望的是靶向未分化和分化的癌细胞两者以及其中对两种癌细胞类型的作用可能不同或者甚至相反的。例如,式(I)的化合物可以诱导分化的癌细胞中的细胞死亡并且诱导未分化的癌细胞的细胞分化。在其他的实施方案中式(I)的化合物可抑制癌干细胞和分化的癌干细胞诸如体癌细胞的增殖。

[0080] 式(I)的化合物可以与其他化疗剂共轭使用,或可替换地在其他化疗剂不存在的情况下使用。

[0081] 式(I)的化合物可以用于对一种或多种化疗剂耐性的癌的治疗。

[0082] 凭借其对未分化癌细胞的生物学作用,式(I)的化合物可特别用于在受治疗者中治疗已经复发的癌和在被认为有癌复发风险的受治疗者例如处于癌缓解的受治疗者中降低癌复发的发生率或风险。受治疗者可以是如本文所定义的实体瘤缓解。式(I)的化合物也可用于诱导癌干细胞的凋亡或抑制癌干细胞的增殖。式(I)的化合物也可用于治疗由癌干细胞导致的疾病,诸如癌。所述癌可以是转移性癌。

[0083] 此外,式(I)的化合物可能具有优越的药物学特性,诸如改善对经由葡萄糖醛酸基转移酶和其他水增溶的转移酶诸如sulfase的共轭的耐性,所述酶可以在增殖细胞诸如癌细胞中过表达。这可通过减少的共轭和消除有利地赋予优越的药物学特性,诸如增强的药代动力学概况。

[0084] 在本发明的所有方面中所述癌可以是实体瘤,诸如例如,乳腺癌,肺癌(NSCLC和SCLC)、前列腺癌、卵巢癌、子宫癌、腹膜癌、脑癌(包括例如胶质瘤诸如胶质母细胞瘤、弥漫性内在脑桥胶质瘤(DIPG)和髓母细胞瘤)、皮肤癌、结肠癌、膀胱癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、头颈癌、黑色素瘤、恶性腹水、胸膜间皮瘤或神经母细胞瘤。脑癌可以是成人或儿童的。胶质瘤可以是替莫唑胺(TMZ)耐性的或对TMZ敏感的。

[0085] 在具体实施方案中所述癌是卵巢癌、神经母细胞瘤、前列腺癌或脑癌(包括例如胶质瘤诸如胶质母细胞瘤、DIPG和髓母细胞瘤)。在其他实施方案中所述癌是卵巢癌、前列腺癌或脑癌(包括例如胶质瘤诸如胶质母细胞瘤、DIPG和髓母细胞瘤)。在另外的实施方案中所述癌是卵巢癌、胶质瘤、结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤或恶性腹水。在其他实施方案中所述癌可以是胰腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、前列腺癌、脑癌(包括儿童的和成人)、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、子宫癌、神经母细胞瘤、间皮瘤、恶性腹水或腹膜癌。

[0086] 式(I)的化合物可以用于诱导卵巢癌干细胞中细胞凋亡或抑制卵巢癌干细胞增

殖。相应地,在一个实施方案中,本发明提供诱导卵巢癌干细胞中细胞凋亡或抑制卵巢癌干细胞增殖的方法,所述方法包括将卵巢癌干细胞与有效量的式(I)的化合物接触。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-41,或可替换地式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-40,或可替换地可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9、13和36,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13。式(I)的化合物可以是化合物2。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。所述化合物可以是(+)对映异构体形式。所述卵巢癌干细胞可以耐受顺铂和/或紫杉醇。式(I)的化合物可以是腹腔内施用。

[0087] 式(I)的化合物可以用于在治疗者中治疗卵巢癌。相应地,在一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗卵巢癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。所述癌可以是已经复发的癌。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-41。或可替换地式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-40,或可替换地可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9、13和36。或可替换地可以选自化合物2、6、9和13。式(I)的化合物可以是化合物2。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。卵巢癌可以耐受顺铂和/或紫杉醇。式(I)的化合物可以是腹腔内施用。

[0088] 式(I)的化合物可以用于在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险。相应地,在一个实施方案中,本发明提供在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险的方法,所述方法包括向受治疗者施用有效量的式(I)的化合物。所述被认为具有癌复发风险的受治疗者可以是卵巢癌缓解的受治疗者或从脑癌诸如胶质瘤缓解的受治疗者。所述方法可以包括降低受治疗者中卵巢癌复发或脑癌复发的发生率或风险。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13。式(I)的化合物可以是化合物2或化合物9。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0089] 式(I)的化合物可以用于在治疗者中治疗卵巢癌干细胞导致的疾病。相应地,在一个实施方案中,本发明提供在治疗者中治疗卵巢癌干细胞导致的疾病的方法、所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。所述疾病可以是癌。所述癌可以是卵巢癌或者一些其他癌,例如转移的癌。所述癌可以耐受顺铂和/或紫杉醇。式(I)的化合物可以是腹腔内施用。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13。式(I)的化合物可以是化合物2。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0090] 式(I)的化合物可以用于诱导脑癌干细胞中细胞凋亡或抑制脑癌干细胞增殖,脑癌干细胞诸如胶质瘤干细胞。相应地,在一个实施方案中,本发明提供抑制脑癌干细胞诸如胶质瘤干细胞增殖的方法,所述方法包括将脑癌干细胞与有效量的式(I)的化合物接触。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。

[0091] 式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-41,或可替换地式(I)的化合物可以选

自化合物1至14和32-40,或可替换地可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9和36,或可替换地可以选自化合物2、6和9,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13,或可替换地可以选自化合物2和9。式(I)的化合物可以是化合物9。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0092] 式(I)的化合物可以用于在受治疗者中治疗由脑癌干细胞诸如胶质瘤干细胞导致的疾病。相应地,在一个实施方案中,本发明提供在受治疗者中治疗由脑癌干细胞诸如胶质瘤干细胞导致的疾病的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。所述疾病可以是癌。所述癌可以是脑癌或者一些其他癌,例如转移的癌。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-41,或可替换地式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-40,或可替换地可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9和36,或可替换地可以选自化合物2、6和9,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13,或可替换地可以选自化合物2和9。式(I)的化合物可以是化合物9。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0093] 在另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。所述癌可以是结肠直肠癌,脑癌(诸如例如胶质瘤、DIPG或髓母细胞瘤)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤或恶性腹水。脑癌可以是成人或儿童的。所述癌可以是卵巢癌、前列腺癌、脑癌或神经母细胞瘤。所述癌可以是卵巢癌、前列腺癌或脑癌。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14、16、8-22、24或32-41,或可替换地可以选自化合物1至14、16、18-22、24或32-40,或可替换地可以选自化合物1至14、16、18-22、24或32-36,或可替换地可以选自化合物1至14、16、18-22、24或32-35,或可替换地可以选自化合物2、6、9、13和36,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0094] 在另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗脑癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。脑癌可以是胶质瘤,例如胶质母细胞瘤、DIPG或髓母细胞瘤。脑癌可以是成人或儿童的。所述癌可以是复发的癌。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-41,或可替换地式(I)的化合物可以选自化合物1至14和32-40,或可替换地可以选自化合物1至14,或可替换地可以选自化合物2、6、9和36,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13,或可替换地可以选自化合物2、6和9,或可替换地可以选自化合物2、6、9和13,或可替换地可以选自化合物2和9。式(I)的化合物可以是化合物9。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。胶质瘤可以是TMZ-耐性的或对TMZ敏感的。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0095] 在还有另外的实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗前列腺癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至41,或可替换地可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至40。式(I)的化合物可以选自化合物33至41或选自化合物33至40。式(I)的化合物可以是化合物33或36。式(I)的化合物

可以是化合物36。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。所述化合物可以是(+)对映异构体形式。式(I)的化合物可以是直肠施用的。在还有另外的实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗神经母细胞瘤的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至41,或可替换地可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至40。式(I)的化合物可以是化合物9或化合物36。所述神经母细胞瘤可以是儿童的神神经母细胞瘤。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0096] 在还有另外的实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗黑色素瘤的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至41,或可替换地可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至40。式(I)的化合物可以是化合物9。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0097] 在还有另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗恶性腹水的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的式(I)的化合物。式(I)的化合物可以是化合物1至41中的一个或多个的任何组合。式(I)的化合物可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至41,或可替换地可以选自化合物2、6、9、19-22、24和32至40。式(I)的化合物可以是化合物2或化合物9。式(I)的化合物可以是化合物2。式(I)的化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0098] 在另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗卵巢癌腹膜癌、恶性腹水、子宫癌、胰腺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、肺癌或前列腺癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的化合物2。所述化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。所述化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0099] 在另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗脑癌、神经母细胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌或前列腺癌的方法中,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的化合物9。脑癌可以是胶质瘤,例如DIPG。所述化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。所述化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0100] 在另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中治疗前列腺癌、脑癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌或结直肠癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的化合物36。脑癌可以是胶质瘤,例如DIPG。所述化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。所述化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明提供在需要治疗的受治疗者中肝癌的方法,所述方法包括向受治疗者施用治疗有效量的化合物20或化合物33。所述化合物可以在不存在其他化疗剂的情况下使用。化合物可以是(+)对映异构体形式。

[0102] 本领域技术人员应认识到本发明的化合物和药物组合物可以经由递送有效量的化合物至有待治疗的组织或部位的任何途径施用。总的来说,所述化合物和组合物可以通过胃肠外(例如静脉、脊柱内、皮下或肌内)、口服或外用途途径施用。施用可以是系统,区域或局部的。在一个实施方案中,施用可以是经直肠的。

[0103] 有待在任何给定的情况下使用的具体施用途径将取决于许多因素,包括有待治疗的癌的性质、所述癌的严重度和程度,有待递送的具体化合物的所需剂量以及所述化合物的潜在副作用。

[0104] 总的来说,适合的组合物可以根据本领域一般技术人员已知的方法制备并且可包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。载体、稀释剂和赋形剂必须是就与组合物的其他成分相容而言“可接受的”并且对其接收方无害。

[0105] 药学上可接受的载体或稀释剂的实例是去矿质水或蒸馏水;盐水溶液;植物基油诸如花生油、红花油、橄榄油、棉籽油、玉米油、芝麻油或椰子油;硅油包括聚硅氧烷诸如甲基聚硅氧烷、苯基聚硅氧烷和甲基苯基聚硅氧烷;挥发性硅酮;矿物油诸如液体石蜡、软石蜡或角鲨烷;纤维素衍生物,诸如甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羟丙基甲基纤维素钠;Cremaphor;环糊精;低碳烷醇例如乙醇或异丙醇;低碳芳烷醇;低碳聚亚烷基二醇或低碳亚烷基二醇例如聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇或甘油;脂肪酸酯诸如棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯或油酸乙酯;聚乙烯吡咯烷酮;琼脂;角叉菜聚糖;黄蓍胶或阿拉伯胶和石油凝胶。通常,载体或多种载体将是组合物重量的1%至99.9%。

[0106] 本发明的药物组合物可以是适合通过注射施用的形式,适合口服施用的形式(诸如如胶囊、片剂、锭剂、酏剂),适合局部施用的软膏、乳霜或洗剂的形式,适合作为滴眼剂递送的形式,适合通过吸入诸如通过经鼻吸入或口腔吸入施用的气雾剂形式,适合于胃肠外施用即皮下、肌肉或静脉注射的形式。

[0107] 对于作为可注射的溶液或悬浮液施用,无毒胃肠外可接受的稀释剂或载体可包括环糊精(例如Captisol®) Cremaphor、林格氏液、生理盐水、磷酸盐缓冲液、乙醇和1,2丙二醇。为了帮助注射和递送,化合物也可以加入具有连接至PEG部分的特异性靶向标签PEG和非PEG化的脂质体或胶束,诸如RGD肽或谷胱甘肽,以帮助穿越血脑屏障。

[0108] 用于口服使用的适合的载体、稀释剂、赋形剂和佐剂的一些实例包括环糊精、Cremaphor、花生油、液体石蜡、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、藻酸钠、阿拉伯胶、黄蓍胶、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、明胶和卵磷脂。另外,这些口服制剂可以含有适合的增香剂和着色剂。当以胶囊形式使用时,胶囊可以用化合物包被,诸如延迟崩解的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0109] 佐剂通常包括软化剂、乳化剂、增稠剂、防腐剂、杀菌剂和缓冲剂。

[0110] 口服施用的固体剂型可以含有人类或者兽类药学上可接受的粘合剂、增甜剂、崩解剂、稀释剂、调味剂、包被剂、防腐剂、润滑剂和/或者延时剂。适合的粘合剂包括阿拉伯胶、明胶、玉米淀粉、西黄蓍胶、藻酸钠、羧甲基纤维素或者聚乙二醇。适合的增甜剂包括蔗糖、乳糖、葡萄糖、天冬甜二肽或者糖精。适合的崩解剂包括玉米淀粉、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄单胞菌胶、膨润土、藻酸或者琼脂。适合的稀释剂包括乳糖、山梨糖醇、甘露醇、右旋糖、高岭土、纤维素、碳酸钙、硅酸钙或者磷酸二钙。适合的调味剂包括薄荷油、冬青油、樱桃、橙或者红莓调味剂。适合的包被剂包括丙烯酸和/或甲基丙烯酸和/或它们的酯的聚合物或者共聚物、蜡、脂肪醇、玉米蛋白、虫胶或者谷胶。适合的防腐剂包括苯甲酸钠、维生素E、 α -生育酚、抗坏血酸、甲基金尼泊金、丙基金尼泊金或者亚硫酸氢钠。适合的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、油酸钠、氯化钠或者滑石。适合的延时剂包括单硬脂酸甘油酯或者二硬脂

酸甘油酯。

[0111] 除了上述各种物质外,用于口服施用的液体形式可包括液体载体。适合的液体载体包括水,油诸如橄榄油、花生油、芝麻油、葵花子油、红花油、椰子油,液体石蜡,乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、乙醇、丙醇、异丙醇、甘油、脂肪醇、甘油三酯或者其混合物。

[0112] 用于口服的悬浮液还可以包括分散剂和/或悬浮剂。适合的悬乳剂包括羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠或者十六醇。适合的分散剂包括卵磷脂、聚氧乙烯的脂肪酸酯诸如硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨醇单或双-油酸酯、-硬脂酸酯或者-月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐单-或双-油酸酯、-硬脂酸酯或者-月桂酸酯及其类似物。

[0113] 用于口服施用的乳液还可包括一种或者多种乳化剂。适合的乳化剂包括上文示例的分散剂或者天然胶诸如瓜尔豆胶、阿拉伯胶或者西黄蓍胶。

[0114] 制备胃肠外施用的组合物的方法对本领域技术人员是明显的并且更具体地秒速在例如Remington's Pharmaceutical Science,15th ed..Mack Publishing Company, Easton,Pa.中,其通过引用并入本文。

[0115] 外用制剂可包含活性成分和一种或多种可接受的载体以及任选地任何其他治疗成分。适合外用施用的制剂包括适合渗透穿过皮肤到达需要治疗部位的液体或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、乳霜、软膏或糊剂以及适合施用于眼睛、耳朵或鼻子的滴剂。

[0116] 根据本发明的滴剂可包括无菌水或油溶液或悬浮液。这些可通过将活性成份溶解在杀细菌和/或杀真菌剂和/或任何其他适合的防腐剂的溶液中来制备并且任选地包括表面活性剂。所获得的溶液之后可通过过滤澄清,转移到适合的容器并且灭菌。灭菌可以通过高压灭菌法或维持在90℃至100℃半小时或通过过滤实现,之后通过无菌技术转移至容器中。适合包括在滴剂中的杀细菌和杀真菌剂的实例为硝酸或醋酸苯汞(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸氯己定(0.01%)。制备油性溶液的适合的溶剂包括甘油、稀释的醇和丙二醇。

[0117] 根据本发明的洗剂包括适合皮肤或眼睛使用的那些。眼用洗剂可包括无菌水溶液,其可任选地包含杀细菌剂,并且可通过与上文对于滴剂制备相似的方法制备。应用于皮肤的洗剂或者搽剂也可以包括加速干燥和冷却皮肤的剂,诸如酒精或丙酮,和/或增湿剂诸如甘油或油诸如橄榄油。

[0118] 根据本发明的乳霜、软膏或贴剂是外部应用的活性成份的半固体制剂。它们可以通过将精细分开或粉末形式的活性成份,单独或在含水或非水液体中的溶液或者悬浮液中,与油性或非油性的基质混合制得。基质可包括碳氢化合物如硬的、软的或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂;粘液;天然产地油类如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油;羊毛脂或其衍生物或脂肪酸诸如硬脂酸或油酸连同醇类诸如丙二醇或聚乙二醇。

[0119] 组合物可掺入任何适合的表面活性剂诸如阴离子、阳离子或非离子表面活性剂,诸如脱水山梨糖醇酯或其聚氧乙烯衍生物。还可包括悬浮剂诸如天然胶、纤维素衍生物或无机类材料诸如火成石英硅石和其他成分诸如羊毛脂。

[0120] 在一些实施方案中组合物是适合直肠施用式(I)的化合物的栓剂的形式。这些组合物的制备通过将式(I)的化合物与适合的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下是固体但在直肠温度是液体并因此将在直肠融化以释放式(I)的化合物。这些材料包

括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、不同分子量聚乙二醇混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0121] 组合物也可以脂质体的形式施用或递送至靶细胞。脂质体通常衍生自磷脂或来自其他脂类物质并且由分散在水介质中的单层或多层状水合液晶体形成。用于施用或递送组合物至靶细胞的脂质体的具体实例是分别为摩尔比55:20:10:15或48:20:2:30的合成胆固醇(Sigma)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC);Avanti Polar Lipids)、PEG脂3-N-[(甲氧基聚(乙二醇)2000)氨基甲酰基]-1,2-二豆蔻酰氧基-丙胺(PEG-cDMA)和阳离子酯1,2-二-o-十八酰氧基-3-(N,N-二甲基)氨基丙烷(DODMA)或1,2-二亚油酰氧基-3-(N,N-二甲基)氨基丙烷(DLinDMA)、PEG-cDMA、DODMA和DLinDMA。脂质体可以从1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000](DSPE PEG2000)和衍生自大豆并在50-100%之间氢化的磷脂酰胆碱构建,例如Soy PC-75或Soy PC-100。可以使用不同MW的PEG并且与各种特定的靶向剂诸如谷胱甘肽、RGD肽或其他公认的脂质体靶向剂共价结合。可以使用能形成脂质体的任何无毒、生理学可接受且可代谢的脂。脂质体形式的组合物可以包含稳定剂、防腐剂、赋形剂以及类似物。优选的脂类是天然及合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。用于形成脂质体的方法是本领域内已知的,且与此有关具体参考:Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N Y. (1976), p.33et seq,其内容通过引用并入本文。

[0122] 组合物也可以或微粒或纳米粒子的形式施用。从聚乳酸(PLA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLGA)和 ϵ -己内酯形成的可生物降解微粒已被广泛用作药物载体以增加血浆半衰期并由此延长效用(R.Kumar, M..2000. J.Pharm.Pharmaceut.Sci.3(2) 234-258)。微粒已被配制用于一系列候选药物的递送,包括疫苗、抗生素和DNA。此外,这些制剂已经开发用于各种递送途径,包括静脉注射、静脉注射和吸入。

[0123] 组合物可掺入由乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)和有机溶剂或有机溶剂混合物组成的控释基质。聚合物添加剂可以作为释放调节剂添加至媒介物中以进一步增加粘度并减慢释放速度。SAIB是熟知的食品添加剂。其是非常疏水完全酯化的蔗糖衍生物,以六个异丁酯比两个乙酸酯基团的额定比率。作为混合酯,SAIB不结晶但作为透明粘稠液体存在。将SAIB与药学上可接受的有机溶剂注入乙醇或苄醇混合降低混合物的粘度至足以允许注射。活性药物成分可以加至SAIB递送媒介物以形成SAIB溶液或悬浮液制剂。在皮下注射制剂时,溶剂不同于基质,允许SAIB药物或SAIB-药物-聚合物混合物设立原位形成贮库。

[0124] 为了本发明的目的,化合物和组合物治疗性或预防性地施用于受治疗者。在治疗性应用中,组合物施用于已经遭受癌的患者,以足以治愈或至少部分停滞所述癌及其并发症的量。组合物应当提供足以有效治疗受治疗者的数量的化合物或剂。

[0125] 对于任何特定受治疗者来说治疗有效量将取决于多种因素,包括:所治疗的癌及其严重度;所施用的化合物的活性;化合物所存在的组合物;受治疗者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;施用时间;施用途径;所述化合物的隔离(sequestration)比率;治疗的持续时间;与所述化合物组合使用或同时使用的药物,连同在医学上熟知的其他相关因素。

[0126] 本领域技术人员能够通过常规试验确定治疗或预防具体癌所需要的化合物的有效无毒的量。

[0127] 通常,有效剂量预期在约0.0001mg至约1000mg每kg体重每24小时;通常,约0.001mg至约750mg每kg体重每24小时;约0.01mg至约500mg每kg体重每24小时;约0.1mg至

约500mg每kg体重每24小时;约0.1mg至约250mg每kg体重每24小时;约1.0mg至约250mg每kg体重每24小时的范围内。更通常地,有效剂量预期在约1.0mg至约200mg每kg体重每24小时;约1.0mg至约100mg每kg体重每24小时;约1.0mg至约50mg每kg体重每24小时;约1.0mg至约25mg每kg体重每24小时;约5.0mg至约50mg每kg体重每24小时;约5.0mg至约20mg每kg体重每24小时;约5.0mg至约15mg每kg体重每24小时的范围内。

[0128] 可替换地,有效剂量可以是高达约500mg/m²。通常,有效剂量预期在约25至约500mg/m²,优选地约25至约350mg/m²,更优选地约25至约300mg/m²,还要更优选地约25至约250mg/m²,甚至更优选地约50至约250mg/m²以及甚至还要更优选地约75至约150mg/m²的范围内。

[0129] 典型地,在治疗性应用中,治疗将持续疾病状态的持续时间

[0130] 而且,对本领域技术人员来说明显的是个体剂量的最优数量和间隔将由:所治疗的癌的性质和程度;施用的形式、途径和部位以及所治疗的特定个体的性质。此外,这样的最佳条件可以通过常规的技术来确定。

[0131] 式(I)的化合物可以是单独用于癌症的治疗,或可替换地,作为组合治疗的一部分与放疗和/或手术和/或其它治疗剂例如化疗剂和免疫刺激剂组合。式(I)的化合物可能使未分化癌细胞对其他化疗剂和/或放疗敏感。

[0132] 术语“组合治疗”和“辅助治疗”预期包涵在将提供有益作用方案中以顺序的方式施用多种治疗剂,并且预期包涵以单一制剂或分离制剂施用这些剂。

[0133] 组合治疗可以包括在每个实例中视情况而定将活性剂一起、顺序或分隔施用。包括本发明化合物的活性剂的组合可以是协同的。

[0134] 式(I)的化合物与其它治疗剂的共同施用可以受与其他治疗剂在同一单位剂型的式(I)的化合物的影响。或者式(I)的化合物和其他治疗剂可以存在于顺序、在同一时间或相近时间施用的单独并离散的单元剂型。顺序施用可以是按所需要的任何顺序并且可以要求第一或初始剂的正在发挥的生理作用在第二或后者剂施用时存在,尤其是当需要累积或协同效应时。分别施用时,优选的是将式(I)的化合物和其他剂以同样的施用途径施用,虽然并非必须如此。

[0135] 根据本发明的各种实施方案,式(I)的化合物中的一个或多个可以包括在与手术和/或放疗和/或一种或多种化疗剂的组合治疗中。

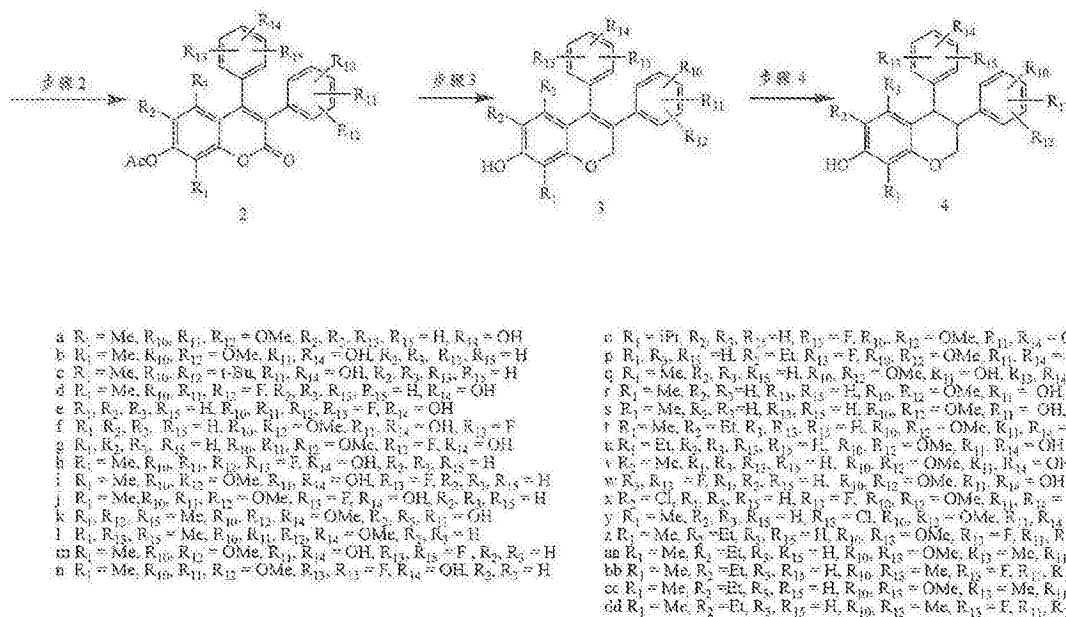
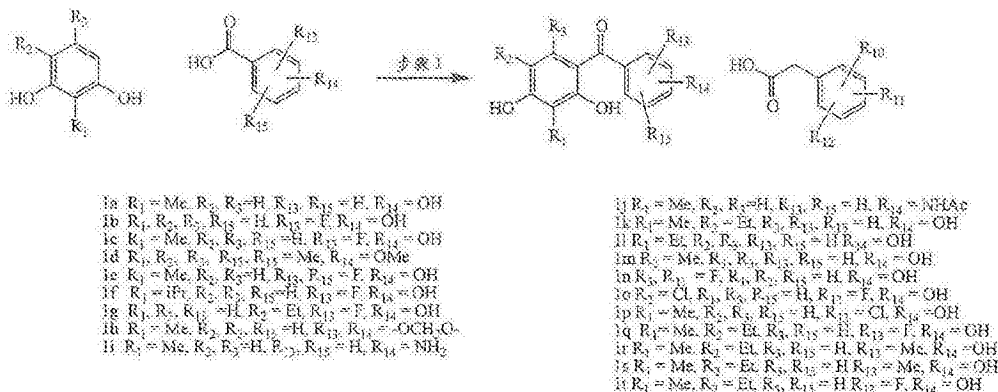
[0136] 目前有处于使用、临床评价和临床前开发中的大量化疗剂,其可选择与式(I)的化合物组合治疗癌。这种剂分为几大类,即抗生素类剂、烷化剂、抗代谢剂、激素剂、免疫剂、干扰素类剂和杂类剂。可替换地,可以使用其他化疗诸如金属基蛋白酶(MMP)抑制剂。可以用于组合治疗的适合的剂包括在例如the Merck Index, An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 12th Ed., 1996中所列的那些,其整个内容通过引用并入本文。

[0137] 当用于实体肿瘤的治疗时,式(I)的化合物可以与一或多种下列化疗剂一起施用:阿霉素、紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、美法仑、顺铂、 α -干扰素、COMP(环磷酰胺、长春新碱、氨甲喋呤和强的松)、依托泊苷、mBACOD(甲氨蝶呤、博来霉素、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱和地塞米松)、PROMACE/MOPP(强的松,甲氨蝶呤(w/四氢叶酸解救(leucovorin rescue))、多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、依托泊苷/氮芥、长春新碱、强的松和甲基苄肼)、长春新碱、长春碱、血管抑制素(angioinhibin)、TNP 470、戊聚糖硫酸、血小板因子4、血管抑素, LM 609、

[0138] 本发明通过参照下论文非限制性实施例来进一步描述。

实施例1-式(I)的化合物的合成

[0139] 代表性的式(I)的化合物制备如下。



步骤1. (2,4-二羟基-3-甲基苯基) (4-羟基苯基) 甲酮 (1-1a)

[0141] 将2-甲基间苯二酚(50g, 1eq.)、4-羟基苯甲酸(55.5g, 1eq.)、氯化锌(120g, 2.2eq) 和POC13(550ml) 在N₂下加至烧瓶并设置搅拌。将混合物加热到70℃2小时, 冷却至室温并倾倒在冰/水(4L) 保持在低于30℃的温度。固体过滤, 用水清洗(3×500mL)。之后将潮湿的固体从IMS(250mL) 重结晶并且干燥以获得作为橙色固体的产品85g(87%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.91(s, 1H), 10.59(s, 1H), 10.30(s, 1H), 7.28(d, J=8.9Hz, 2H), 7.18(d, J=7.8Hz, 1H), 6.46(d, J=8.9Hz, 2H), 6.24(d, J=7.8Hz, 1H), 2.02(s, 3H)。

[0142] 通过这一方法制备其他同系物:

[0143] (2,4-二羟基苯基) (3-氟代-4-羟基苯基) 甲酮, (1-1b) (47%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (bs, 1H), 7.51-7.32 (m, 3H), 7.09 (t, J=8.5Hz, 1H), 6.45-6.33 (m, 2H)。

[0144] (2,4-二羟基-3-甲基苯基) (3-氟代-4-羟基苯基) 甲酮 (1-1c) (41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.43 (dd, J=1.96, 11.74Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.06 (t, J=8.41Hz, 1H), 6.45 (d, J=9.00Hz, 1H), 1.99 (s, 3H)。

[0145] (2,4-二羟基-3-甲基苯基) (4-甲氧基-3,5-二甲基苯基) 甲酮 (1-1d) (63%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.38-7.15 (m, 3H), 6.52-6.43 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。

[0146] (3,5-二氟代-4-羟基苯基) (2,4-二羟基-3-甲基苯基) 甲酮 (1-1e) (43%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (s, 1H), 10.84 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.98-6.85 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

[0147] (2,4-二羟基-3-异丙基苯基) (3-氟代-4-羟基苯基) 甲酮 (1-1f) (18%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (bs, 1H), 7.62 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.2 (t, J=9.1Hz, 3H)。

[0148] (2,4-二羟基-5-乙基苯基) (3-氟代-4-羟基苯基) 甲酮 (1-1g) (77%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.2, 8.2Hz), 7.08 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.51 (q, J=9.1Hz, 2H), 1.22 (t, J=9.2Hz, 3H)。

[0149] (2,4-二羟基-3-甲基苯基) (3-4-亚甲二氧基苯基) 甲酮 (1-1h) (22%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 2.02 (s, 3H)。

[0150] (2,4-二羟基-3-甲基苯基) (4-硝基苯基) 甲酮 (1-1i) (38%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (br s, 1H), 8.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.12Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[0151] (2,4-二羟基-3-甲基苯基) (4-乙酰胺苯基) 甲酮 (1-1j) (38%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (br s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 7.88 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

[0152] (2,4-二羟基-5-乙基-3-甲基苯基) (4-羟基苯基) 甲酮 (1-1k) (42%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (s, 1H), 11.20 (br, 1H), 10.90 (br, 1H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.45 (q, J=7.9Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.34 (t, J=8.0 Hz, 3H)。

[0153] (2,4-二羟基-3-乙基苯基) (4-羟基苯基) 甲酮 (1-1l)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.8Hz, 3H)。

[0154] (2,4-二羟基-5-甲基苯基) (4-羟基苯基) 甲酮 (1-1m)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (s, 1H), 10.90-95 (br, 2H), 7.40 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[0155] (2,4-二羟基-5-氟苯基) (3-氟代-4-羟基苯基) 甲酮 (1-1n)。¹H NMR (300MHz, DMSO-

d₆) δ 7.99 (m, 1H), 7.55–7.35 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.55 (s, 1H)。

[0156] (5-氯代-2,4-二羟基苯基)(3-氟代-4-羟基苯基)甲酮(1-1o) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.55–45 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.5 (s, 1H)。

[0157] (2,4-二羟基-3-甲基苯基)(3-氯代-4-羟基苯基)甲酮(1-1p) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 11.11 (br, 1H), 10.65 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[0158] (2,4-二羟基-5-乙基-3-甲基苯基)(3-氟代-4-羟基苯基)甲酮(1-1q) (42%) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (s, 1H), 11.20 (br, 1H), 10.90 (br, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 7.11 (brs, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.45 (q, J=7.9Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.34 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[0159] (2,4-二羟基-5-乙基-3-甲基苯基)(3-甲基-4-羟基苯基)甲酮(1-1r) (41%) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.90 (br, 1H), 6.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.60 (dd, J=7.1, 2.1Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.15 (q, J=7.9Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.14 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[0160] (2,4-二羟基-5-乙基-3-甲基苯基)(2-甲基-4-羟基苯基)甲酮(1-1s) (32%) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.60 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 6.68 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.35 (dd, J=6.9, 2.1Hz, 1H), 3.25 (q, J=7.8Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.24 (t, J=8.0Hz, 3H)。

[0161] (2,4-二羟基-5-乙基-3-甲基苯基)(2-氟代-4-羟基苯基)甲酮(1-1t) (38%) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.9 (s, 1H), 9.16 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 6.78 (dd, J=6.9, 6.2Hz, 1H), 6.62 (brd, J=7.1Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (brd, J=6.9Hz, 1H), 3.28 (q, J=7.8Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.14 (t, J=8.0Hz, 3H)。步骤2.3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2a)

[0162] 将(2,4-二羟基-3-甲基苯基)(4-羟基苯基)甲酮(36.8g, 1eq.)和3,5-二甲氧基-4-羟基苯基乙酸(32g, 1eq.)加至乙酸酐(110mL),之后伴随搅拌经5分钟加入二异丙基乙胺(64.4g, 4.5eq.)。将反应物加热至130–140℃ 18小时,之后冷却至室温并倾倒在在水上(750mL)。用DCM (2x 750mL)提取水分,用水(500mL)、卤水(300mL)清洗, MgSO₄干燥,之后脱除以获得黑褐色粘性固体。粗制材料用EtOAc (200mL)处理,搅拌,加热至回流并冷却。过滤掉固体,用冰冷EtOAc (50mL)清洗以获得淡黄色固体(66g)。固体用2x EtOAc (100mL)处理,在室温下搅拌30分钟,过滤,获得白色固体(62g, 76%)。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.07 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0163] 通过这一方法制备其他同系物:

[0164] 4-(7-乙酰氧基-8-甲基-2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-4-基)苯基乙酸酯(1-2b) (61%)。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.17–7.06 (m, 5H), 6.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

[0165] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2c) (21%)。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.00 (m, 7H), 6.94–6.86 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.09 (s, 9H)。

[0166] 4-(7-乙酰氧基-8-甲基-2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-色烯-4-基)苯基乙酸

酯(1-2d) (20%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.18-7.08 (m, 5H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0167] 4-(7-乙酰氧基-2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-色烯-4-基)-2-氟苯基乙酸酯(1-2e) (76%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.57-7.25 (m, 4H), 7.21-7.10 (m, 4H), 2.31 (s, 6H)。

[0168] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-氟苯基)-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2f) (68%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.31-7.20 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0169] 4-(7-乙酰氧基-2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-4-基)-2-氟苯基乙酸酯(1-2g) (50%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.32-7.22 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 1H), 7.08-6.90 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.38 (s, 6H)。

[0170] 4-(4-乙酰氧基-3-氟苯基)-8-甲基-2-氧代-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2h) (49%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.37-7.05 (m, 4H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.81-6.70 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.36 (bs, 9H)。

[0171] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-氟苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2i) (46%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.18-6.87 (m, 5H), 6.39 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0172] 4-(4-乙酰氧基-3-氟苯基)-8-甲基-2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2j) (49%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.16-6.89 (m, 5H), 6.34 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[0173] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2k) (30%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)。

[0174] 4-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-8-甲基-2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2l) (34%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)。

[0175] 4-(4-乙酰氧基-3,5-二氟苯基)-3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2m) (30%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.03-6.90 (m, 3H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0176] 4-(4-乙酰氧基-3,5-二氟苯基)-8-甲基-2-氧代-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2n) (22%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.03-6.77 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0177] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(3-氟代-4-乙酰氧基苯基)-8-丙基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2o) (34%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.18 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.15-6.99 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.75 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.06 (t, J=

7.6Hz, 3H)。

[0178] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(3-氟代-4-乙酰氧基苯基)-6-乙基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2p) (34%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.18 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.56 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.04 (t, J=7.7Hz, 3H)。

[0179] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(3,4-亚甲二氧基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2q) (75%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.58 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。

[0180] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-硝基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2r) (25%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

[0181] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙基氨基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2s) (45%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.51 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

[0182] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2t) (25%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.18 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0183] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-8-乙基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2u) (45%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.21 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.81 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0184] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-6-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2v) (55%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.21 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

[0185] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-氟苯基)-5-氟代-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2w) (15%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.07-7.02 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[0186] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-6-氯代-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2x) (45%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J=1.4, 1.2Hz, 1H), 7.02 (dd, J=1.2, 8.1Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.3, 8.6Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[0187] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-氯苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯(1-2y) (55%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.31 (s, 1H), 7.10 (m, 2H),

7.05-7.01 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[0188] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-氟苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-2z) (35%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.07-7.02 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0189] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-甲基苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-2aa) (38%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.65 (dd, J=7.1, 2.1Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0190] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-甲基苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-2bb) (38%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.65 (dd, J=7.1, 2.1Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.31 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0191] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-2-甲基苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-2cc) (36%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.68 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.30 (dd, J=6.9, 2.1Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.33 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0192] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基-2-氟苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-2dd) (38%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.88 (dd, J=6.9, 6.5Hz, 1H), 6.66 (brd, J=7.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45 (brd, J=6.5Hz, 1H), 2.31 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H)。

步骤3、3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-羟基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇 (1-3a)

[0193] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙酰氧基苯基)-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (24g, 1eq) 和 THF (1500mL) 在 N₂ 下加至烧瓶并冷却至 5℃。经 10 分钟加入溶于 THF (400mL, 18eq) 的硼烷二甲硫醚络合物 2M。将溶液在这个温度搅拌 2 小时之后加热到 40℃。将混合物倾倒至在 <15℃ 的 2M HCl (2000mL)，之后用 EtOAc (2x 1000mL) 提取。混合有机物用水 (2x1000mL)、盐水清洗，干燥 (MgSO₄) 之后脱除获得为粘稠黄色固体的粗制品 (1-3a)。将材料通过用庚烷至庚烷/EtOAc 3:2 洗脱的柱层析纯化。纯化产品脱除下来，获得为橙色固体的标题化合物 (9.5g, 53%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.39 (bs, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.54 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.61 (s, 6H), 2.12 (s, 3H)。

[0194] 通过这一方法制备其他同系物：

[0195] 4-(4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇 (1-3b) (47%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.38 (bs, 2H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H),

6.53 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.43–6.35 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.22 (s, 3H)。

[0196] 3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-4-(4-羟基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3c) (36%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.36–8.29 (m, 2H), 7.50–7.42 (m, 1H), 6.94–6.77 (m, 5H), 6.52 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。

[0197] 4-(4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3d) (41%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.52 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 6.98 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.90–6.80 (m, 4H), 6.54 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[0198] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3e) (34%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.80 (bs, 1H), 8.66 (bs, 1H), 7.05–6.77 (m, 5H), 6.74–6.66 (m, 1H), 6.45–6.34 (m, 2H), 5.03 (s, 2H)。

[0199] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3f) (44%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.72 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.06–6.96 (m, 1H), 6.91–6.80 (m, 2H), 6.81–6.75 (m, 1H), 6.45–6.37 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.63 (s, 6H)。

[0200] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3g) (48%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.74 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.04–6.80 (m, 3H), 6.84–6.82 (m, 1H), 6.48–6.37 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 6H)。

[0201] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3h) (48%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.80 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H), 7.04–6.75 (m, 5H), 6.54 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

[0202] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3i) (53%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.66 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.06–6.76 (m, 3H), 6.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.45–6.35 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.17 (s, 3H)。

[0203] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3j) (49%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.68 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 7.04–6.77 (m, 3H), 6.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.48–6.36 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。

[0204] 3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3k) (22%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.37 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.49–6.34 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。

[0205] 4-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3l) (15%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.41 (bs, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.49–6.36 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (s, 3H)。

[0206] 4-(3,5-二氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3m) (47%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 6.86–6.74 (m, 2H), 6.47–6.36 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。

[0207] 4-(3,5-二氟代-4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3n) (55%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 6.86–6.75 (m, 2H), 6.49–6.37 (m, 4H), 5.12 (s,

2H), 3.66 (s, 9H), 2.14 (s, 3H)。

[0208] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-8-丙基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3o) (36%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95-78 (m, 2H), 6.48 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.65 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.06 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0209] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-6-乙基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3p) (54%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0210] 3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(3,4-亚甲二氧基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3q) (54%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.23 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.01Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.40 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.57 (s, 6H), 1.78 (s, 3H)。

[0211] 3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-硝基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3r) (24%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.23 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.01 (s, 3H)。

[0212] 3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-乙基氨基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3s) (21%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.23 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.45 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0213] 4-(4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3t) (31%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.67 (s, H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0214] 4-(4-羟基苯基)-8-乙基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3u) (61%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.47 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0215] 4-(4-羟基苯基)-6-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3v) (68%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33 (d, J=3Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.07 (s, 3H)。

[0216] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-5-氟代-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3w) (21%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.88-76 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.56 (s, 6H)。

[0217] 6-氯代-4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-三甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇(1-3x) (21%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ7.32 (m, 1H), 7.16-09 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.65 (s, 6H)。

[0218] 4-(3-氯代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇(1-3y) (41%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ7.11 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1Hz, 1H),

6.88 (dd, $J=1.2, 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.05 (s, 3H)。

[0219] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7醇 (1-3z) (41%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.98 (brs, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.07 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0220] 4-(3-甲基-4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7醇 (1-3aa) (38%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.22 (br, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.62 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=7.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.51 (s, 6H), 2.32 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0221] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-2H-色烯-7-醇 (1-3bb) (38%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=7.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.31 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0222] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲基苯基)-4-(4-乙酰氧基-3-甲基苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-3cc) (36%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 6.68 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 6.30 (dd, $J=6.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.33 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0223] 3-(4-乙酰氧基-3,5-二甲基苯基)-4-(4-乙酰氧基-2-氟苯基)-6-乙基-8-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基乙酸酯 (1-3dd) (38%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.08 (br 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (br 1H), 6.81 (dd $J=6.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 6.62 (brd, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (brd, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 2.31 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。步骤4、3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-羟基苯基)-8-甲基色烯-7-醇 (化合物2) (1-4a)

[0224] 将3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-羟基苯基)-8-甲基-2H-色烯-7-醇 (4.8g, 1eq)、IMS (500mL) 和Pd/C 10%型338糊剂 (3.0g) 加至氢化器并且用 H_2 2.5bar充满。将反应物于40℃放置过夜并显示完全转化。过滤掉催化剂并且将脱除的滤液干燥。将三批次共混并干燥以获得12.6g (88%) 的类白色固体化合物2。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 6.65-6.51 (m, 5H), 6.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

[0225] 通过这一方法制备的其他式(I)的化合物:

[0226] 4-(4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)色烯-7-醇 (化合物1) (1-4b) (99%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 6.63-6.49 (m, 5H), 6.36 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

[0227] 3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-4-(4-羟基苯基)-8-甲基色烯-7-醇 (化合物3) (1-4c) (33%)。 ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.10 (bs 1H), 8.05 (bs, 1H) 7.28-7.20 (m, 1H),

6.63-6.52 (m, 3H), 6.43-6.36 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H)。

[0228] 4-(4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)色烯-7-醇(化合物4)(1-4d)(95%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.67-6.52 (m, 7H), 6.42 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

[0229] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(3,4,5-三氟苯基)色烯-7-醇(化合物5)(1-4e)(50%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.84-6.65 (m, 4H), 6.49-6.30 (m, 4H), 4.48-4.18 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H)。

[0230] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)色烯-7-醇(化合物6)(1-4f)(39%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.80-6.74 (m, 2H), 6.44-6.32 (m, 4H), 6.08 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.52-3.38 (m, 1H)。

[0231] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)色烯-7-醇(化合物7)(1-4g)(22%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.80-6.72 (m, 2H), 6.48-6.33 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.52-3.45 (m, 1H)。

[0232] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)色烯-7-醇(化合物8)(1-4h)(50%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.81-6.65 (m, 3H), 6.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.49-6.40 (m, 2H), 6.39-6.30 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。

[0233] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物9)(1-4i)(60%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.78-6.70 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.46-6.32 (m, 3H), 6.07 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

[0234] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)色烯-7-醇(化合物10)(1-4j)(44%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.80-6.71 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.46-6.32 (m, 4H), 6.10 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

[0235] 3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物11)(1-4k)(83%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ6.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)。

[0236] 4-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)色烯-7-醇(化合物12)(1-4l)(99%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 6H)。

[0237] 4-(2,3-二氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物13)(1-4m)(60%)。¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ6.73-6.68 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.42 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。

[0238] 4-(2,3-二氟代-4-羟基苯基)-8-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)色烯-7-醇(化合

物14) (1-4n) (66%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.74-6.68 (m, 1H), 6.60 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 6.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。

[0239] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-丙基色烯-7-醇(化合物16) (1-4o) (80%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.76 (m, 1H), 6.65 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.45-33 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0240] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-乙基色烯-7-醇(化合物18) (1-4p) (80%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.76 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56-38 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.55 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0241] 4-(3,4-亚甲二氧基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物32) (1-4q) (80%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[0242] 4-(4-氨基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物21) (1-4r) (70%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.67 (m, 1H), 6.45-33 (m, 5H), 6.09 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)。

[0243] 4-(4-乙基氨基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物22) (1-4s) (78%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.65 (m, 1H), 6.51-39 (m, 5H), 6.01 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0244] 4-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-乙基-8-甲基色烯-7-醇(化合物33) (1-4t) (80%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.75 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0245] 4-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基色烯-7-醇(化合物34) (1-4u) (86%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.72 (m, 1H), 6.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50-33 (m, 4H), 6.01 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0246] 4-(4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-甲基色烯-7-醇(化合物35) (1-4v) (96%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.67 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.45-32 (m, 4H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)。

[0247] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-5-氟色烯-7-醇(化合物19) (1-4w) (66%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.67 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.45 (m, 1H)。

[0248] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-氯代色烯-7-醇(化合物20) (1-4x) (56%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 2H),

3.67 (s, 6H), 3.45 (m, 1H)。

[0249] 4-(3-氯代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基色烯-7-醇(化合物24) (1-4y) (66%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ8.1 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.65-5.0 (m, 4H), 6.42 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.46 (m, 1H)。

[0250] 4-(3-氟代-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-乙基-8-甲基色烯-7-醇(化合物36) (1-4z) (80%)。¹H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ6.75 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (in, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0251] 4-(3-甲基-4-羟基苯基)-3-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-乙基-8-甲基色烯-7-醇(化合物37) (1-4aa) (88%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ8.22 (br, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.62 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.55 (dd, J=7.1, 2.3Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.07 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0252] 4-(3-甲基-4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-2H-色烯-7-醇(化合物38) (1-4bb) (80%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.65 (dd, J=7.1, 2.1Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0253] 4-(2-甲基-4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-2H-色烯-7-醇(化合物39) (1-4cc) (76%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ6.68 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, J=7Hz, 1H), 6.30 (dd, J=6.9, 2.1Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.41 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0254] 4-(2-氟代-4-羟基苯基)-6-乙基-8-甲基-3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)-2H-色烯-7-醇(化合物40) (1-4dd) (70%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ9.1 (br 1H), 8.75 (s, 1H), 7.22 (br 1H), 6.85 (dd J=6.6, 6.1Hz, 1H), 6.58 (brd, J=7.3Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.25 (brd, J=6.1Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0255] 化合物2的对映异构体通过正相Chiralcel OD-H, 30x 250mm, 5微米柱手性拆分制备。对这一柱上具有最低停留时间的化合物的分析显示下列旋光特性:

比旋光度[α] _D ²⁵ ₅₈₉	+282.250°
溶剂: 甲醇	
浓度: 1.0%	

[0256] 这一柱上具有最长停留时间的对映异构体具有下列旋光特性:

比旋光度 $[\alpha]^{25}_{589}$ 溶剂：甲醇 浓度：1.0%	-277.00°
--	----------

[0257] 化合物6的对映异构体通过正相Chiralcel OD-H, 30x 250mm, 5微米柱手性拆分制备。对这一柱上具有最低停留时间的化合物(对映异构体1)的分析显示下列旋光特性：

比旋光度 $[\alpha]^{25}_{589}$ 溶剂：甲醇 浓度：0.1%	+238.835°
--	-----------

[0258] 这一柱上具有最长停留时间的对映异构体(对映异构体2)具有下列旋光特性：

比旋光度 $[\alpha]^{25}_{589}$ 溶剂：甲醇 浓度：0.1%	-259.410°
--	-----------

[0259] 化合物9的对映异构体通过正相Chiralcel OD-H, 30x250mm, 5微米柱手性拆分制备。对这一柱上具有最低停留时间的化合物(对映异构体1)的分析显示下列旋光特性：

比旋光度 $[\alpha]^{25}_{589}$ 溶剂：甲醇 浓度：0.1%	+252.727°
--	-----------

[0260] 这一柱上具有最长停留时间的对映异构体(对映异构体2)具有下列旋光特性：

比旋光度 $[\alpha]^{25}_{589}$ 溶剂：甲醇 浓度：0.1%	-281.900°
--	-----------

实施例2-体外测试

[0261] 在按照详细的方法学, 在从肿瘤活检建立的两个多形性胶质母细胞瘤患者来源的外植体中, 通过XenTech评估化合物2的抗癌活性(外消旋体形式和纯化的优对映异构体和劣对映异构体(distomer))。从外植并且游离的ODA14-RAV和GBM14-CHA异体移植获得原代细胞培养物。细胞在37℃水浴中迅速解冻。将一小瓶细胞(~1000万细胞)稀释至10mL的完全生长培养基中(添加8%胎牛血清, 100μg/ml青霉素G钠、100μg/ml硫酸链霉素的F12/DMEM)。在150xg离心5分钟后细胞团重悬浮在完全生长培养基中并且以至少140,000个细胞/cm²的密度铺板在75cm²细胞培养瓶中。细胞在37℃在湿润气氛以及5%CO₂中保持至少一周。然后收获细胞并以2.5x 10³个细胞/孔的密度接种于96孔板中用于细胞毒性试验。测试

化合物加入之前,细胞于37℃孵育48小时。测试化合物以期望的最终浓度加入并另外孵育72小时。

[0262] 根据制造商的指示在添加测试化合物之前(T0)和72小时后通过使用CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega) 测量细胞内ATP细胞内容评估细胞活力。

[0263] 在异种移植研究中进行评估时,ODA14被指定为III级(由组织病理学确定)对TMZ敏感,p53突变,pTEN野生并且已经扩增EGFR的表达。GBM14被指定为耐受TMZ,p53野生、pTEN突变、EGFR野生。GBM级别未知。暴露于化合物2达72小时后,观察到0.14μM的抗G3M14的IC₅₀和48μM的抗ODA14的IC₅₀。结果在图1中显示。暴露于化合物2的优对映异构体72小时后,观察到0.051μM的IC₅₀,而相反地化合物2的劣对映异构体有3.43μM对GBM14-CHA细胞系的IC₅₀(见图2)。这些数据表明,化合物2的优对映异构体(+对映异构体)与化合物2的外消旋体相比为大约2-3倍更高抗GBM14-CHA活性,而与化合物2的劣对映异构体(-对映异构体)相比>60倍的更高活性。

[0264] 也使用本文描述的方法评估化合物6和9的对映异构体抗GBM14-CHA胶质母细胞瘤细胞系。结果列在表1。

表1:化合物6和9的的外消旋体和手性形式抗胶质母细胞瘤细胞系GBM14-CHA的IC₅₀数据

化合物	手性形式	IC ₅₀ (μM)
6	外消旋体	0.19
	Ent 1	0.069
	Ent 2	28.3
9	外消旋体	0.19
	Ent 1	0.017
	Ent 2	11.29

[0265] 如对化合物2所观察的,化合物6和9的优对映异构体明显比相应的劣对映异构体活性更高。化合物2的抗增殖活性也在所匹配的TMZ敏感(D54-S和U87-S)或抗性(D54-R和U87-R)细胞系中评估(HongKong University, Dr Gilberto Leung)。数据证实了TMZ对U87和D54两者的TMZ耐受亚克隆具有与它们各自的TMZ敏感亚克隆相比减少的效用。与TMZ相反,化合物2和其优对映异构体表现出对D54和U87GBM细胞系的等效的抗增殖活性,无论其TMZ耐受状态如何。两种方法(SRB和MTT)用来评估可行性并且都显示化合物2同样有效地抑制GBM细胞活力,无论TMZ耐受状态如何。与MTT相比,SRB往往过高估计细胞毒性。然而用化合物2处理时,无论方法、细胞系和TMZ状态如何,IC₅₀值低于0.36μM。因此化合物2的IC₅₀值明显低于TMZ,甚至抗TMZ敏感的亚克隆。化合物2优对映异构体同样等效抗TMZ耐受和敏感亚克隆,但活性对映异构体比外消旋体的抗癌效用更强效。IC₅₀值低于0.065μM,无论细胞系和TMZ状态如何(见表2)

表2:用TMZ、化合物2或化合物2优对映异构体处理之后U87和D54TMZ耐受和敏感亚克隆

的细胞活力*

化合物	TMZ (SRB)	化合物2 (SRB)	化合物2 (MTT)	化合物2 (+对映异构体) (MTT)
U87- 敏感	609.12	0.105	0.329	0.037
U87- 耐受	1828.51	0.128	0.358	0.041
D54- 敏感	630.99	0.090	0.271	0.065
D54- 耐受	2755.75	0.092	0.215	0.065

*通过SRB或MTT (如所指示) 测量的处理后72小时的细胞活力 (IC₅₀) IC₅₀为 μM .

[0266] 也评估了化合物9的优对映异构体(+对映异构体)的抗增殖活性并发现对U87和D54两者的TMZ耐受和敏感亚克隆是等效的,并且类似于化合物2的优对映异构体,IC₅₀值低于0.065 μM ,无论细胞和TMZ状态如何。

[0267] 同样测试化合物9和36的优对映异构体对儿童神经母细胞瘤细胞系的效用。化合物9优对映异构体的IC₅₀值范围从0.020 μM 至0.088 μM ,而化合物36优对映异构体的IC₅₀值范围从0.243 μM 至0.698 μM (见表3)。评估两个更多的儿童神经肿瘤对化合物9优对映异构体的敏感度。体外研究也表明,对DIPG细胞系的低微摩尔至亚微摩尔效用和对髓母细胞瘤细胞系的纳米摩尔效用(D283L=0.097 μM ;547L=0.063 μM 和D425L=0.101 μM)。与之前采用GBM细胞系和PDX培养物的研究一起,这些结果表明化合物9具有相当可观的抗一系列神经癌的效力,包括大部分儿童癌。

表3:化合物9和36优对映异构体抗神经母细胞瘤的细胞毒性*

细胞系	P53状态	nMYC状态	Cpd 9 (+对映异构体) IC ₅₀ (μM)	Cpd 36 (+对映异构体) IC ₅₀ (μM)
CHLA-20	野生型	未扩增	0.061	0.243
CHP-134	野生型	扩增	0.020	0.698
CHLA-90	突变	未扩增	0.088	0.336
SK-N-Be(2)	突变	扩增	0.064	0.308

*72小时之后评估的细胞活力

[0268] 从患者来源的外植体建立化合物1至14抑制卵巢癌干细胞增殖的能力。Dr Gil Mor (Yale University) 的实验室已经确定了两种类型的上皮卵巢癌细胞:I型是化学耐受,CD44+ve上皮卵巢癌(EOC)细胞,而II型是化学敏感CD44-ve EOC细胞。如前文所述制备卵巢癌干细胞(Aivero等人,2009)。使用Incucyte Kinetic成像系统评估细胞增殖。同时使用CeilTox™(Promega,Cat#:G8731)使用CellPlayer细胞毒性测定评估化合物的细胞毒作用。将单层细胞胰蛋白酶消化(trypsinised)并铺板于96孔板。24小时后,一旦细胞已经附接,将处理剂分配在含10%FBS的RPMI。所用的药物浓度为:0.001、0.01、0.1、1和10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。加入测试化合物后将适当稀释的CeilTox™试剂(1:1000)加至每孔。培养板立即被放置在Incucyte系统并每2小时使用Incucyte仪器上的“Fluorescence and Phase contrast”选

项成像。使用集成的融合度算法将生长曲线计算为细胞融合度的测量值,作为细胞数量的替代来确定增殖率。从CstiTox Count/mm²随时间的曲线图计算的曲线下面积之后被用来计算IC₅₀。在重复实验中发现对于OCSC-1和OCSC-2来说化合物2在0.01-0.1μg/ml之间的浓度对于延缓卵巢癌干细胞增殖最有效。化合物6、9和13也在0.1和1μg/ml之间的浓度对抑制OCSC-2细胞的增殖有效(表4)。化合物2也以对数倍数的更高浓度(0.1-1μg/ml)引起相似的抗F2细胞作用。评估时,所有其他的类似物表现出1-10μg/ml的抗增殖活性(见表4)。

表4:一系列化合物抗卵巢癌干细胞的抗癌效果

化合物	IC ₅₀ 范围 (μM)		
	OCSC1	OCSC2	F2
1	1-10	1-10	NT
2	0.1-0.01	0.1-0.01	0.1-1
3	>10	1-10	NT
4	1-10	1-10	NT
5	NT	1-10	NT
6	NT	0.1-1	NT
7	NT	>10	NT
8	NT	1-10	NT
9	NT	0.1-1	NT
10	NT	1-10	NT
11	NT	1-10	NT
12	NT	>10	NT
13	NT	0.1-1	NT
14	NT	>10	NT

NT=未测试

[0269] 使用采用更大数目浓度的Incucyte融合度研究的验证性研究表明化合物2有0.052μg/ml的抗OCSC2的IC₅₀。使用Cytotox绿,利用死细胞的破坏的膜完整性的染料试剂,以及能跨膜并结合DNA从而释放出可以量化的荧光信号的试剂,进一步证实了这一观察结果。使用Cytotox绿的化合物2的IC₅₀为0.051μg/ml。这些数据表明化合物2是经两种不同的方法评估的高活性抗癌化合物。也从化合物9和13生成0.12g/ml的IC₅₀值(见图3和4)。

[0270] 研究了选择的化合物抑制代表性黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌,乳腺癌(雌激素受体阴性(雌激素受体阴性(ER-ye、TNBC-ER-ve,孕酮受体阴性和EGFR扩增阴性)、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌和脑癌的癌细胞的增殖能力。将如从所使用的每种细胞系的细胞增长测定计算的预定数量的细胞接种到它们各自的培养基(使用ATCC培养参数<http://www.atcc.org>)并在37℃和5%CO₂在96孔培养板中培养24小时。一旦附接,每个细胞系之后被暴露在不同浓度的各个类似物(30、3、0.3和0.03μM),另外培养72小时并暴露于细胞效价发光试剂(100μ/孔)另外30分钟)。使用Envision多标记读数器捕获发光并且每个类似物浓

度数据与对照相比对。制备对照与浓度的百分比的半对数曲线图,并采用线性回归分析确定 IC_{50} 。数据示于表5和6。在表6中,化合物Comp1、Comp2和Comp3是具有下列结构的对比化合物:

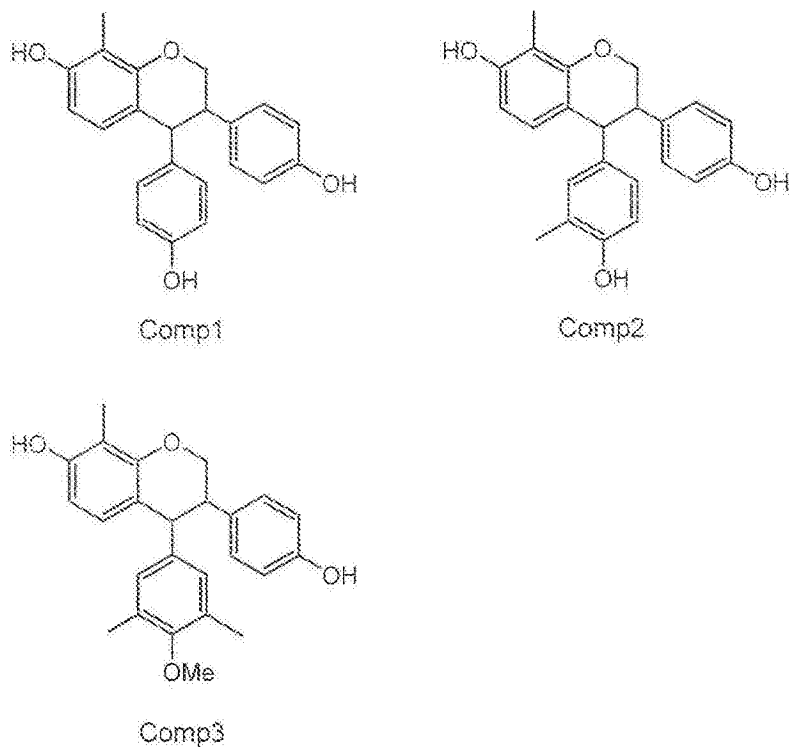


表5:一系列化合物延缓一定范围体细胞癌细胞增殖能力的评估

化合物	IC_{50} (μM)							
	结直肠癌	黑色素瘤	前列腺癌		乳腺癌		肺癌 (NSCLC)	肝癌
	HT-29	SK-Mel-28	PC3	DU145	MCF-7	MDA-MB-231	A549	HepG2
1	11	>30	>30	>30	>30	13.7	>30	>30
2	8.2	1.4	1.49	0.08	13.5	0.8	0.04	1.9
3	7.5	>30	>30	15.1	25.7	7.5	11.8	>30
4	4.1	>30	>30	4.5	>30	9.9	6.9	>30
5	6.6	>30	>30	>30	>30	21.8	8.4	>30
6	8.4	>30	0.5	0.8	>30	1.7	0.7	2
7	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30

8	4.3	>30	27	9.4	>30	>30	25.3	>30
9	5.5	2.7	0.12	0.13	>30	0.13	0.13	3.7
10	8.4	>30	6.2	25.2	>30	26.9	8.3	26.6
11	5	>30	1.4	3.1	>30	3.4	9.6	5.6
12	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
13	11.1	>30	0.8	1.5	>30	3	2.3	9.5
14	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
16	2.65	16.14	2.22	2.78	5.6	9.80	5.45	5.29
18	12.70	6.43	2.12	1.53	6.2	7.28	5.54	1.14
19	2.34	2.30	0.34	0.21	0.3	8.62	4.84	0.32
20	3.25	0.95	0.85	0.25	1.0	8.5	4.21	0.19
21	3.02	0.7	0.42	0.54	0.6	5.67	2.66	0.35
23	2.42	1.22	0.62	0.45	1.8	12.6	6.87	0.67
24	>30	>30	0.2	0.3	>30	4.4	2.06	>30
32	3.55	2.06	1.42	0.95	2.2	25.23	11.77	1.21
33	2.38	0.43	0.34	0.39	0.5	5.25	3.71	0.1
34	2.07	1.38	1.07	0.63	1.5	3.77	1.7	0.47
35	5.79	2.37	1.03	0.77	4.2	9.89	4.25	1.06
36	NT	0.15	0.18	NT	NT	0.2	0.24	NT
37	NT	0.21	0.53	0.44	NT	0.92	0.4	NT
38	NT	>30	1.40	5.51	NT	23.12	2.60	NT
39	NT	0.52	0.73	0.49	NT	1.43	0.8	NT
40	NT	>30	1.31	3.02	NT	14.11	1.91	NT

NT=未测试的

表6:一系列化合物延缓一定范围体细胞癌细胞增殖能力的评估

化合物	IC ₅₀ (μM)					
	胰腺癌	脑癌		卵巢癌		
	MiaPaCa-2	U87-MG	A172	OVCAR-3	A2780	SK-OV-3
2	0.05	0.05	0.127	0.083	0.08	0.106
6	NT	0.478	0.193	0.063	NT	0.193
9	0.05	0.05	0.16	0.058	0.09	0.142
13	NT	0.513	0.358	0.171	NT	0.621
36	0.17	0.22	NT	NT	0.14	NT
37	0.62	0.38	NT	NT	0.22	NT
39	0.56	0.49	NT	NT	0.61	NT
Comp1	0.89	0.25	NT	NT	0.21	NT
Comp2	0.59	0.23	NT	NT	0.37	NT
Comp3	>3	>3	NT	NT	>3	NT

NT=未测试的

[0271] 数据表明化合物2对有代表性NSCLC (A549)、TNBC (MDA-MB-231) 和前列腺癌 (DU-145) 表现出强效的抗增殖活性 (IC₅₀ = <1 μM)。化合物2对肝癌细胞 (HepG2) 为中度活性 (IC₅₀ = 1.9 μM)。

[0272] 化合物6和9对NSCLC (A549) 和两种前列腺癌细胞系 (PC3和DU-145) 也表现出强有力的活性 (IC₅₀ = <1 μM)，不象化合物2仅抗DU-145。化合物6和9对MDA-MB-231 (IC₅₀ < 2 μM) 和HepG2 (IC₅₀ < 4 μM) 也为中度活性。

[0273] 用同样的方法评估化合物2的外消旋体及其对映异构体对A172胶质母细胞瘤和OVCAR-3卵巢癌细胞系。正如在GBM外植体研究中所观察到的，与外消旋体相比，化合物2的的优对映异构体对两种细胞系均为至少2倍更高活性 (见图5)。劣对映异构体与外消旋体相比为>5倍更低活性 (未显示)。

[0274] 假设肿瘤治疗中残余肿瘤祖细胞是肿瘤复发的原因，那么延长生存期的重要治疗策略是消除驱动复发的这些肿瘤祖细胞。在体外进行了研究以确定一旦移走药物压力化合物2是否能够抑制OCSC增殖。用0.1、1和10 μg/ml的化合物2处理OCSC-2达24小时，用培养基清洗并允许在标准培养条件下恢复另外50小时。培养板立即被放置在Incucyte系统中并每2小时成像。生长曲线使用集成的融合度算法计算为细胞融合度测量值，作为细胞数量的替代来确定增殖率。

[0275] 对比用媒介物处理的OCSC-2细胞，用化合物2预处理24小时的这些细胞在另外48小时无药物培养未能进入对数生长 (见图6)。形态上这些细胞呈圆形并有凋亡小体，显示细胞未能从24小时暴露存活 (见图7)。

实施例3-细胞研究

[0276] 用表达荧光蛋白的慢病毒感染细胞建立GFP标记的OCSC2和mCherry标记的OCC2细胞 (Craveiro等人, 2013)。1 μg/ml的化合物2处理GFP+OCSC2和mCherry+OCC2共培养物了48小时并允许恢复另外72小时。荧光显微镜确定荧光。化合物2显著降低GFP标记的OCSC2干细

胞的数量并引起mCherry标记的OCC2细胞聚拢并剥离培养基表面(见图8)。这些数据表明化合物2破坏卵巢癌干细胞和卵巢癌体细胞两者的增殖。

[0277] 从为具有自我更新潜能的细胞选择的特定条件下生长的培养物获得卵巢癌干细胞球体(Alvero等人,2009)。简而言之,在玻璃管构成的持续旋转以防止粘附的悬浮系统中孵育CD44+细胞。这些细胞在48小时形成集群并在4天内形成紧实的球体。球体之后暴露于0.1和1 μ g/ml的化合物2并且在24小时后显微镜检查。经过24小时暴露于0.1 μ g/ml化合物2后,卵巢癌球体的基础结构已经开始瓦解。在1 μ g/ml的化合物2,球体结构几乎完全瓦解。这些数据表明化合物2能够穿透球体并瓦解基础结构(见图9)并且暗示化合物应该能够进入肿瘤微环境。

参考文献

[0278] Craveiro, V., Yang-Hartwich, Y., Holmberg, J. C., Sumi, N. J., Pizzonia, J., Grfffin, B., Gill, S. K., Sliasi, D-A., Azodi, M., Rutherford, T., Alvero, A. B., Mor, G. (2013). "在紫杉醇治疗后卵巢癌干细胞中的表型修饰" *Cancer Medicine*, 2 (6), 751-762.

[0279] Alvero A. B., Chen R, Fu H. H., Montagna M., Schwartz P. E., Rutherford T., Silasi D. A., Steffensen K. D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. (2009) "人类卵巢癌干细胞分子表型揭开修复和耐药机制" *Cell Cycle*. 2009 Jan 1; 8 (1): 158-66.

实施例4-药代动力学测试

[0280] 对化合物2、6、9、13的药代动力学行为进行了研究。结果表明化合物可被递送并获得具有建议的药物疗效窗口的血浆浓度。

[0281] 研究包括阶段1,确保所有化合物溶于30% Captisol® 并形成适于静脉递送均匀的混合物的处方前研究。开发并且部分验证了大量的LC-MS方法以确保可以从血浆基质量化每种分析物并且在任何分析物之间都没有干扰。阶段2包括活体研究,其中使Sprague-Dawley大鼠在用每一个终浓度为1mg/Kg的四种化合物盒式剂量尾静脉注射前驯化饲养三天。研究中使用共三只大鼠,在5分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时和8小时内用抗凝管对血液采样。第三阶段的研究是分析物的生物学分析。血液样品在4℃于1200rpm离心10分钟。在RBC和血浆分离后,血浆储存在-80℃直到被处理并注入LC-MS。将来自各个大鼠的样品处理为具有来自三只大鼠的数据平均值产生的PK概况的各个样品。结果示于图10。

实施例5-体内效用

[0282] 使用前面描述的U87肋腹模型,每日100mg/kg化合物9优对映异构体栓剂递送引起强烈的抗肿瘤作用。结果示于图11。多重比较的具有Sidak校正的双向ANOVA表明治疗起始后7天肿瘤尺寸明显较小并且这一持续到12天(评估最终时间点)。肿瘤生长速率也被化合物9优对映异构体明显降低。终点时与Captisol®对照相比肿瘤重量被化合物9优对映异构体明显降低(未配对t检验, $P=0.0036$)。治疗和对照组中最后小鼠重量没有显著差异,但是治疗组的7只初始小鼠中3只死亡(所有死亡动物在体重范围的低限内)。这些小鼠也表现出肿瘤生长的显著降低,虽然为了一致性这些动物的数据已从所有呈现的数据和统计分析删除。对以前的给药方案而言,没有注意到明显的毒性临床症状(即竖毛、发病、腹泻)。进行组织病理学分析以确定死亡原因。血计数正常。

实施例6-体内效用

[0283] 用于评估化合物2体内效用的卵巢癌动物模型由腹腔注射 7×10^6 mCherry-CD44+

卵巢癌干细胞至裸鼠中构成。在这个模型中,肿瘤形成复制人类卵巢癌形态,引起包括CD44⁺和CD44-OCC两者的播散性肿瘤,确认注射的肿瘤干细胞可以形成异质性肿瘤。在啮齿类动物模型,肿瘤进行由播散性癌病表征,其中在卵巢、肠系膜、腹膜、肝、胰腺和脾发现肿瘤。该模型还模拟卵巢癌的临床概况并且由对紫杉醇或顺铂的初始部分响应表征,其随后是复发和对原始治疗的耐受。肿瘤进行使用Bruker fluorescence/X-Ray成像系统的Vivo FX系统(Bruker Corp.,Billerica,MA)的存活成像来监测(Craveiro等人,2013)。

[0284] 与用20% Captisol®处理的对照相比,按照每日腹腔注射计划给药的配制于环糊精中的化合物2优对映异构体引起了肿瘤增殖(图12A)和末端肿瘤负荷(图12B)显著的剂量依赖性减少。我们观察到浓度依赖性响应,其中50mg/kg和100mg/kg的化合物2给药的动物与对照相比肿瘤负荷分别具有65%和>80%减少。

参考文献

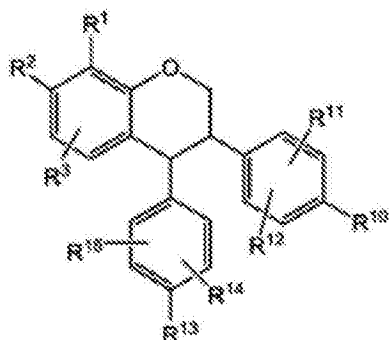
[0285] Craveiro,V.,Yang-Hartwich,Y.,Holmberg,J.C,Sumi,N.J.,Pizzonia,J.,Griffin,B,Gill.,S.K.,Sliasi,D-A.,Azodi,M.,Rutherford,T.,Alvero,A,B.,Mor,G.(2013).“在紫杉醇治疗后卵巢癌干细胞中的表型修饰”Cancer Medicine.2 (6),751-762.

[0286] 本文引用的任何参考文献不应被解释为承认这些参考文献是本申请现有技术中可获得的。此外,本说明书中的对任何现有出版物(或者从它衍生出的信息)或者任何已知事物的引用不是并且不应该被认为是承认或允许或任何形式的暗示现有出版物(或者从它衍生出的信息)或已知事物构成本说明书所涉及的领域中的公知常识的一部分。

[0287] 本领域技术人员应当认识到本文描述的本发明易于变为本文具体描述的那些变化和修改。可以理解的是本发明包括所有这些变化和修改。本发明还包括本说明书中单独或集体所指的或指定的所有的步骤、特点、组合物和化合物以及所述步骤、特点、组合物和化合物中两种或更多种的任何和所有组合。

[0288] 总结以上所述,本发明包括以下技术方案:

1、具有通式(I)的化合物



(I)

或其药学上可接受的盐、水化物、衍生物、溶剂化物或前药,

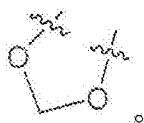
其中:

R¹选自由下列组成的组:H和C₁-C₆烷基,

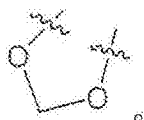
R²选自由下列组成的组:OH和C₁-C₆烷氧基,

R³选自由下列组成的组:H、C₁-C₆烷基和卤代,

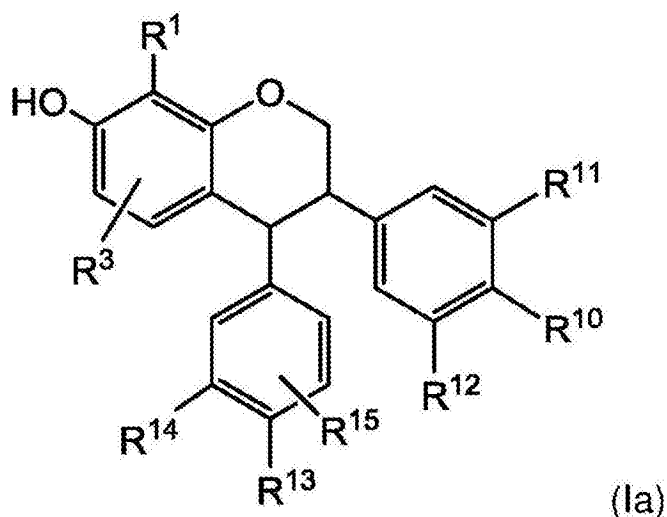
R^{10} 至 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:OH、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和卤代,
 R^{13} 选自由下列组成的组:OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $N(Me)_2$ 和 $N(Et)_2$,
 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、OH、 C_1 - C_6 烷基和卤代,或
 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:



- 2、如技术方案1所述的化合物,其中 R^1 选自由下列组成的组:H和 C_1 - C_3 烷基。
- 3、如技术方案1或技术方案2所述的化合物,其中 R^2 是OH或OMe。
- 4、如技术方案3所述的化合物,其中 R^2 是OH。
- 5、如技术方案1至4中任一项所述的化合物,其中 R^3 选自由下列组成的组:H、 C_1 - C_3 烷基和卤代。
- 6、如技术方案5所述的化合物,其中 R^3 选自由下列组成的组:H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl。
- 7、如技术方案1至6中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 选自由下列组成的组:OH、OMe和卤代。
- 8、如技术方案7所述的化合物,其中 R^{10} 选自由下列组成的组:OH、OMe、F和Cl。
- 9、如技术方案8所述的化合物,其中 R^{10} 选自由下列组成的组:OH、OMe和F。
- 10、如技术方案9所述的化合物,其中 R^{10} 是OH。
- 11、如技术方案1至10中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:OH、OMe、 C_1 - C_4 烷基和F。
- 12、如技术方案11所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:OH、OMe、叔丁基、甲基和F。
- 13、如技术方案12所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:OMe、叔丁基、甲基和F。
- 14、如技术方案12所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组:OMe、叔丁基和F。
- 15、如技术方案1至14中任一项所述的化合物,其中 R^{13} 选自由下列组成的组:OH、OMe、 NH_2 、 $NHEt$ 和 $N(Et)_2$ 。
- 16、如技术方案15所述的化合物,其中 R^{13} 是OH。
- 17、如技术方案1至16中任一项所述的化合物,其中 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组:H、F、Cl和甲基。
- 18、如技术方案1至14中任一项所述的化合物,其中 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构:



- 19、具有下式的式(I)的化合物:



其中 R^1 、 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如技术方案1至18中任一项所定义。

20、如技术方案19所述的化合物，其中 R^1 选自由下列组成的组：H和 C_1 - C_3 烷基。

21、如技术方案19或技术方案20所述的化合物，其中 R^3 选自由下列组成的组：H、 C_1 - C_3 烷基、F和Cl。

22、如技术方案19至21中任一项所述的化合物，其中 R^{10} 选自由下列组成的组：OH、OMe和F。

23、如技术方案19至22中任一项所述的化合物，其中 R^{11} 选自由下列组成的组：叔丁基、OMe、甲基和F。

24、如技术方案19至23中任一项所述的化合物，其中 R^{12} 选自由下列组成的组：OMe、叔丁基、甲基和F。

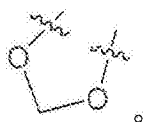
25、如技术方案19至22中任一项所述的化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由下列组成的组：OMe、叔丁基和F。

26、如技术方案19至25中任一项所述的化合物，其中 R^{13} 选自由下列组成的组：OH、OMe、 NH_2 、NHEt和NEt₂。

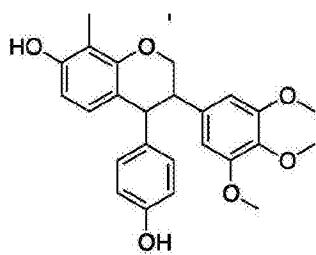
27、如技术方案26所述的化合物，其中 R^{13} 是OH。

28、如技术方案19至27中任一项所述的化合物，其中 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由下列组成的组：H、F、Cl和甲基。

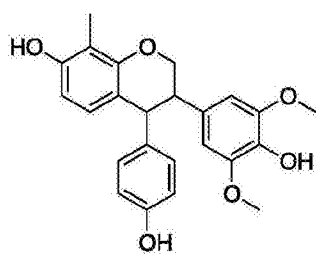
29、如技术方案19至25中任一项所述的化合物，其中 R^{13} 以及 R^{14} 和 R^{15} 中的一个形成下列结构：



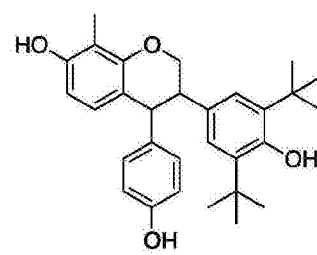
30、选自下列化合物的式(I)的化合物：



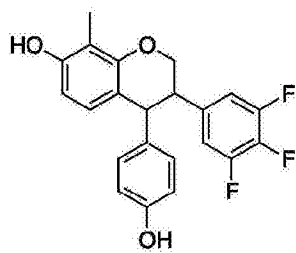
1



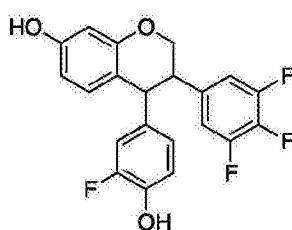
2



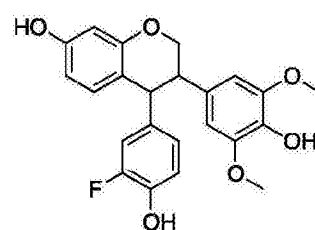
3



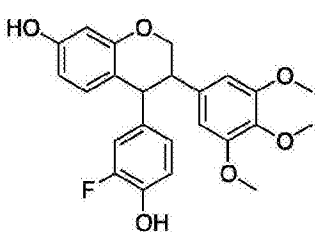
4



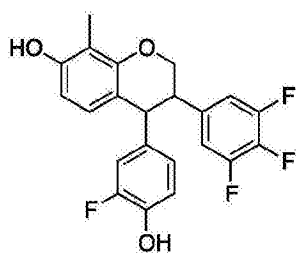
5



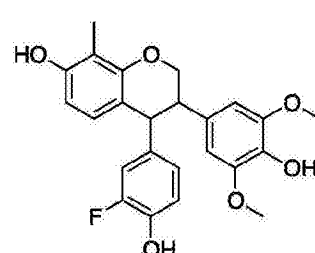
6



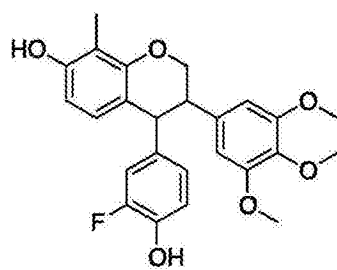
7



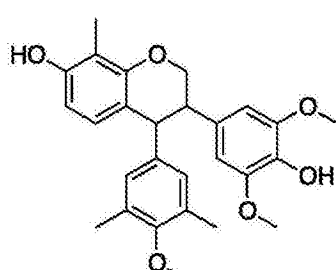
8



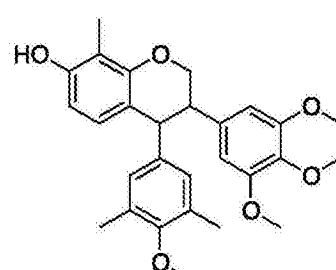
9



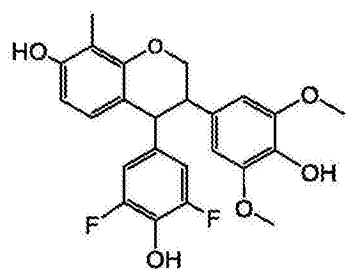
10



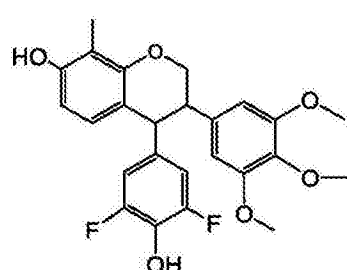
11



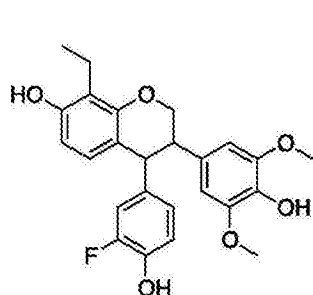
12



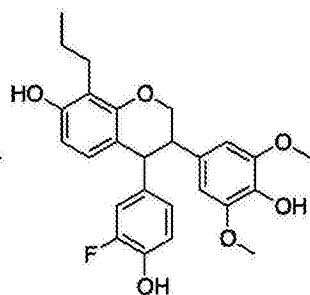
13



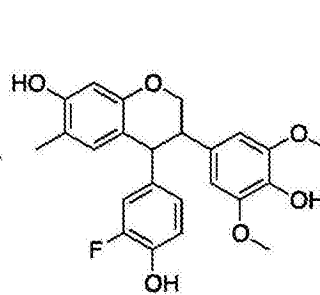
14



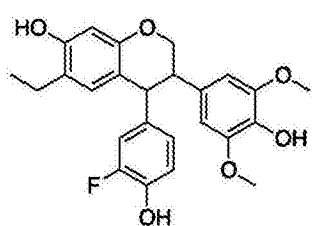
15



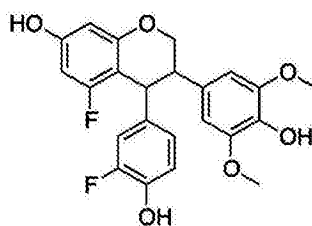
16



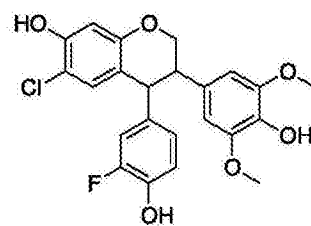
17



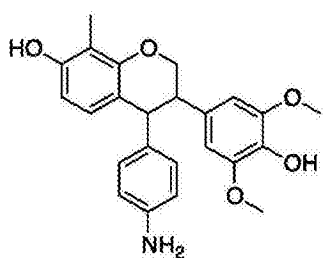
18



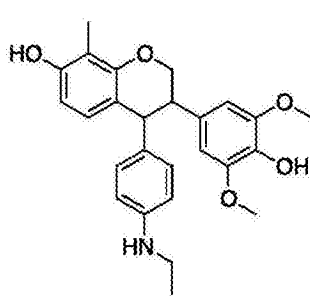
19



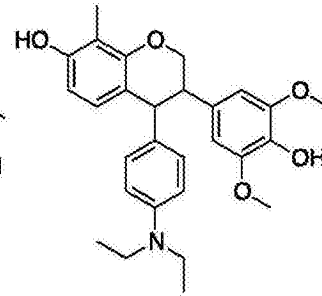
20



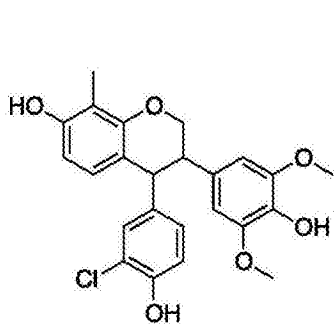
21



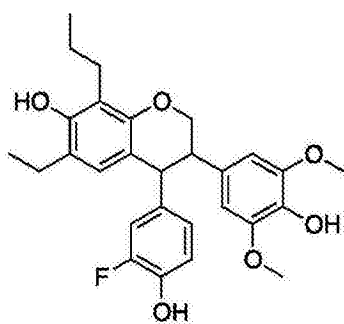
22



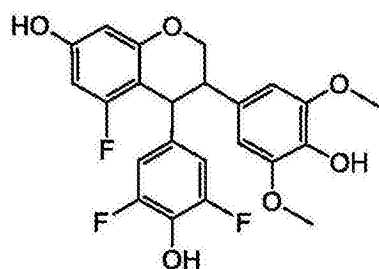
23



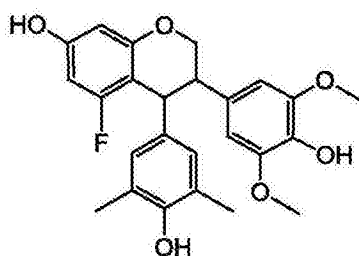
24



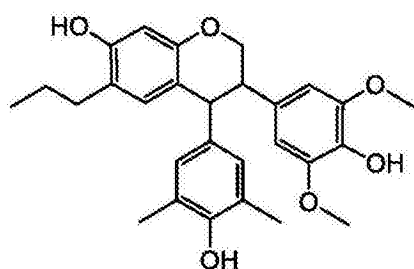
25



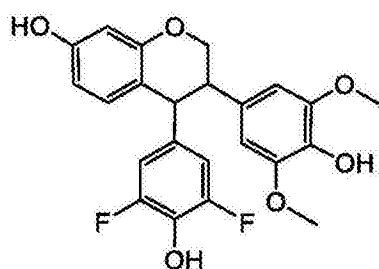
26



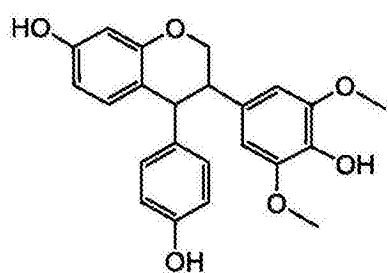
27



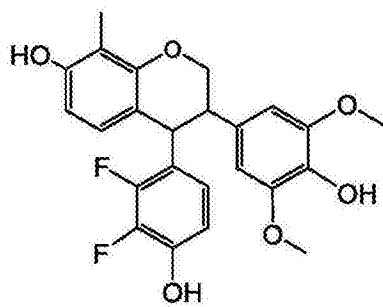
28



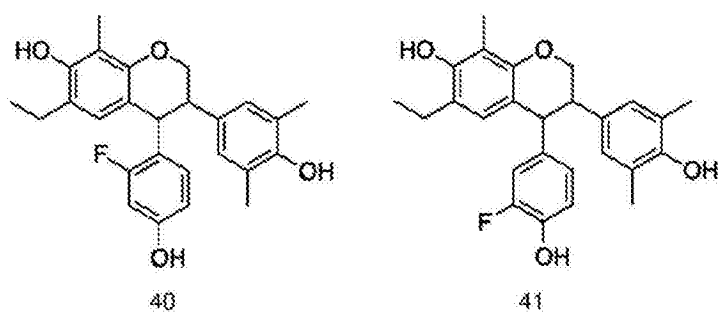
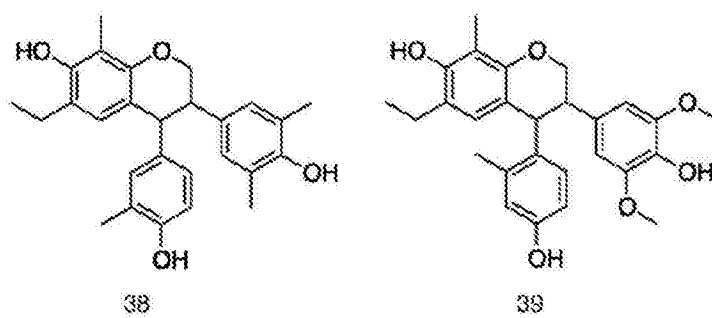
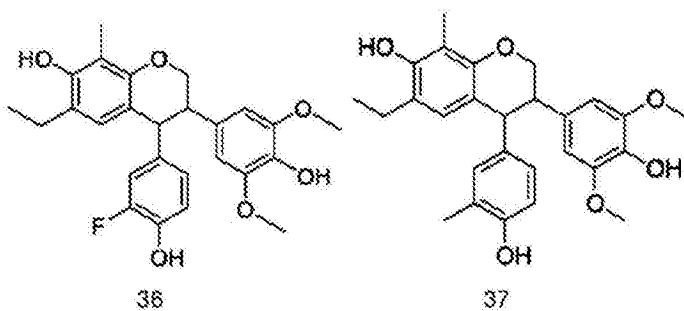
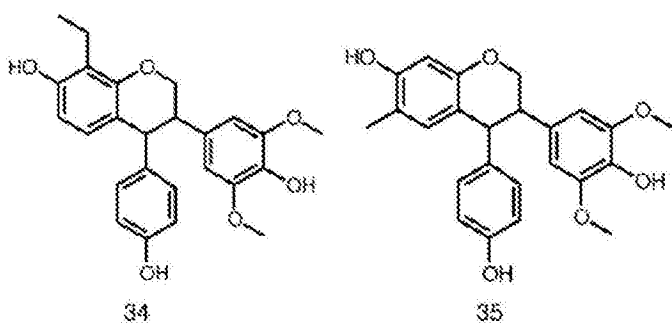
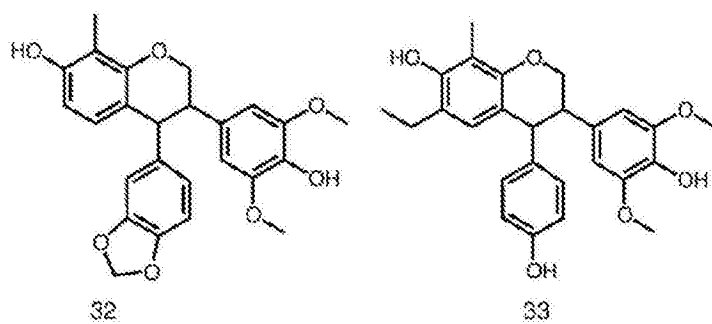
29



30



31



31、一种药物组合物,其包含与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂一起的如技术方案1至30中任一项所述的式(I)的化合物。

32、一种在有需要的受治疗者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用治疗上有效量的如技术方案1至30中任一项所述的式(I)的化合物或如技术方案31所述的组合物。

33、如技术方案32所述的方法,其中所述癌是已经复发的癌。

34、如技术方案32或技术方案33所述的方法,其中所述癌对一种或多种化疗剂耐受。

35、如技术方案32至34中任一项所述的方法、其中所述癌选自由下列组成的组:胰腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、前列腺癌、脑癌(包括儿童的和成人的)、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、子宫癌、神经母细胞瘤、间皮瘤、恶性腹水或腹膜癌。

36、如技术方案35所述的方法,其中所述癌是卵巢癌。

37、如技术方案35所述的方法,其中所述癌是脑癌。

38、如技术方案37所述的方法,其中脑癌是胶质瘤。

39、如技术方案35所述的方法,其中所述癌是前列腺癌。

40、如技术方案35所述的方法,其中所述癌是神经母细胞瘤。

41、如技术方案35所述的方法,其中所述癌是肝癌。

42、如技术方案36至38中任一项所述的方法,其中所述化合物选自化合物2、6、9和13组成的组。

43、如技术方案39所述的方法,其中所述化合物是化合物33或化合物36。

44、如技术方案40所述的方法,其中所述化合物是化合物9或化合物36。

45、如技术方案41所述的方法,其中所述化合物是化合物20或化合物33。

46、一种在被认为具有癌复发风险的受治疗者中降低癌复发发生率或风险的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用有效量的如技术方案1至30中任一项所述的式(I)的化合物或如技术方案31所述的组合物。

47、如技术方案46所述的方法,其中被认为具有癌复发风险的所述受治疗者是癌症缓解的受治疗者。

48、如技术方案47所述的方法,其中所述受治疗者是从卵巢癌或脑癌缓解的。

49一种诱导癌干细胞中细胞凋亡或抑制癌干细胞增殖的方法,所述方法包括将所述癌干细胞与有效量的如技术方案1至30中任一项所述的式(I)的化合物接触。

50、如技术方案49所述的方法,其中所述癌干细胞是卵巢癌干细胞或脑癌干细胞。

51一种在受治疗者中治疗癌干细胞导致的疾病的方法,所述方法包括向所述受治疗者施用治疗上有效量的如技术方案1至30中任一项所述的式(I)的化合物或如技术方案31所述的组合物。

52、如技术方案51所述的方法,其中所述疾病是癌。

53、如技术方案52所述的方法,其中所述癌是转移性癌。

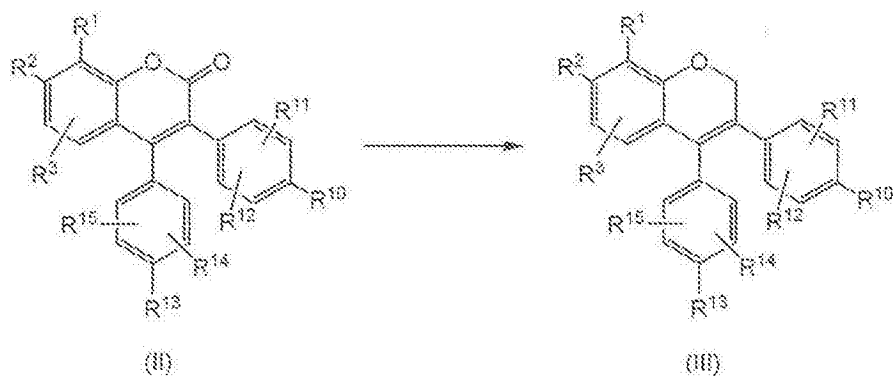
54、如技术方案51至53中任一项所述的方法,其中所述干细胞是卵巢癌干细胞或脑癌干细胞。

55、如技术方案46至54中任一项所述的方法,其中所述化合物选自化合物2、6、9和13组成的组。

56、如技术方案55所述的方法,其中所述化合物是化合物2或化合物9。

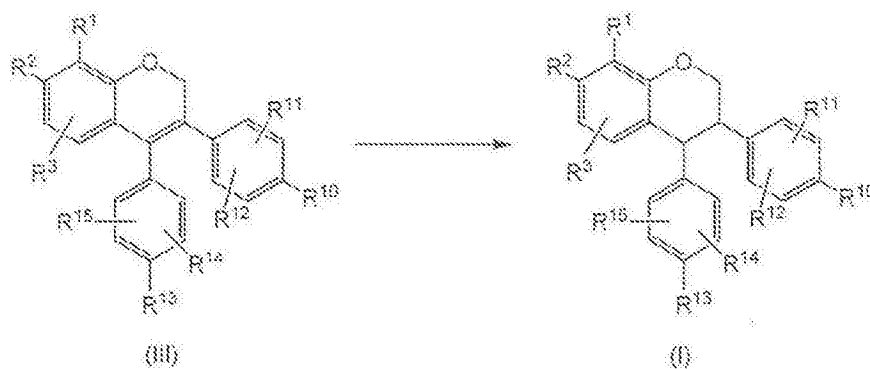
57、一种制备如技术方案1所定义的式(I)的化合物的方法包括下列步骤:

(a) 还原式 (II) 的化合物以产生式 (III) 的化合物:



其中在式 (II) 的化合物中 R^1 、 R^3 、和 R^{10} 至 R^{15} 如技术方案1所定义, 而 R^2 是 OAc 或如技术方案1所定义, 并且在式 (III) 的化合物中 R^1 至 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如技术方案1所定义, 和

(b) 氢化式 (III) 的化合物以产生式 (I) 的化合物,



其中 R^1 至 R^3 和 R^{10} 至 R^{15} 如技术方案1所定义。

58、如技术方案57所述的方法, 其中步骤 (a) 通过将式 (II) 的化合物与硼烷试剂反应来进行。

59、如技术方案57或技术方案58所述的方法, 其中步骤 (b) 通过将式 (III) 的化合物在氢气气氛下与异质金属催化剂反应来进行。

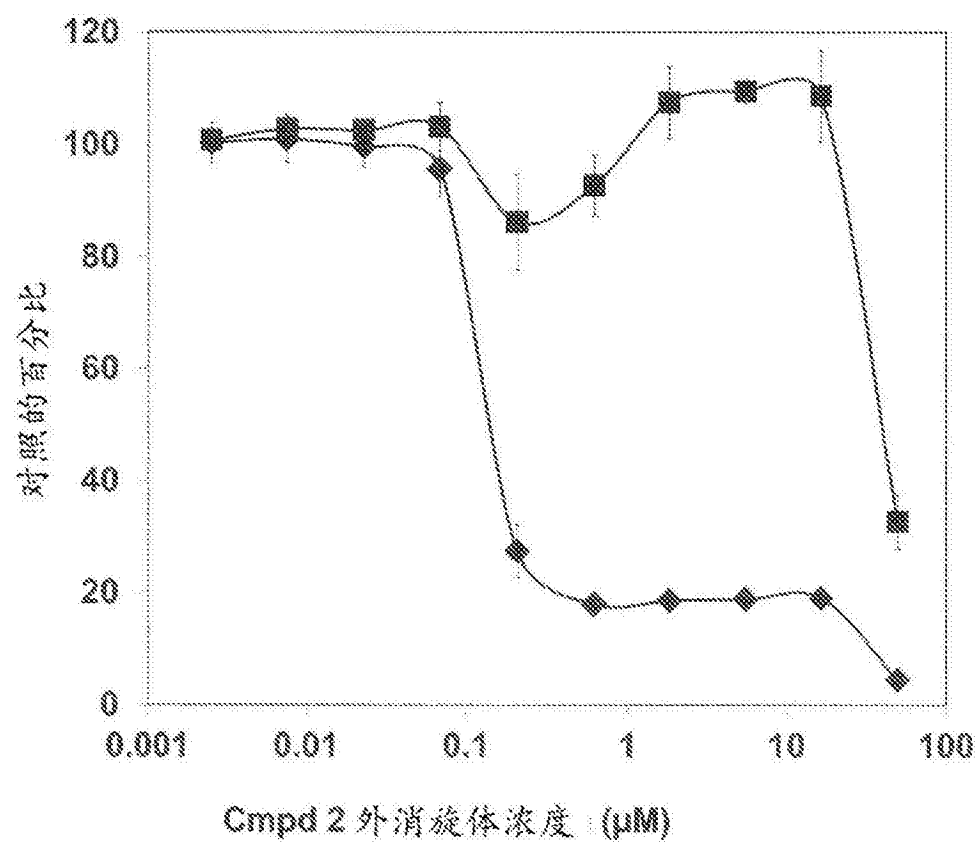
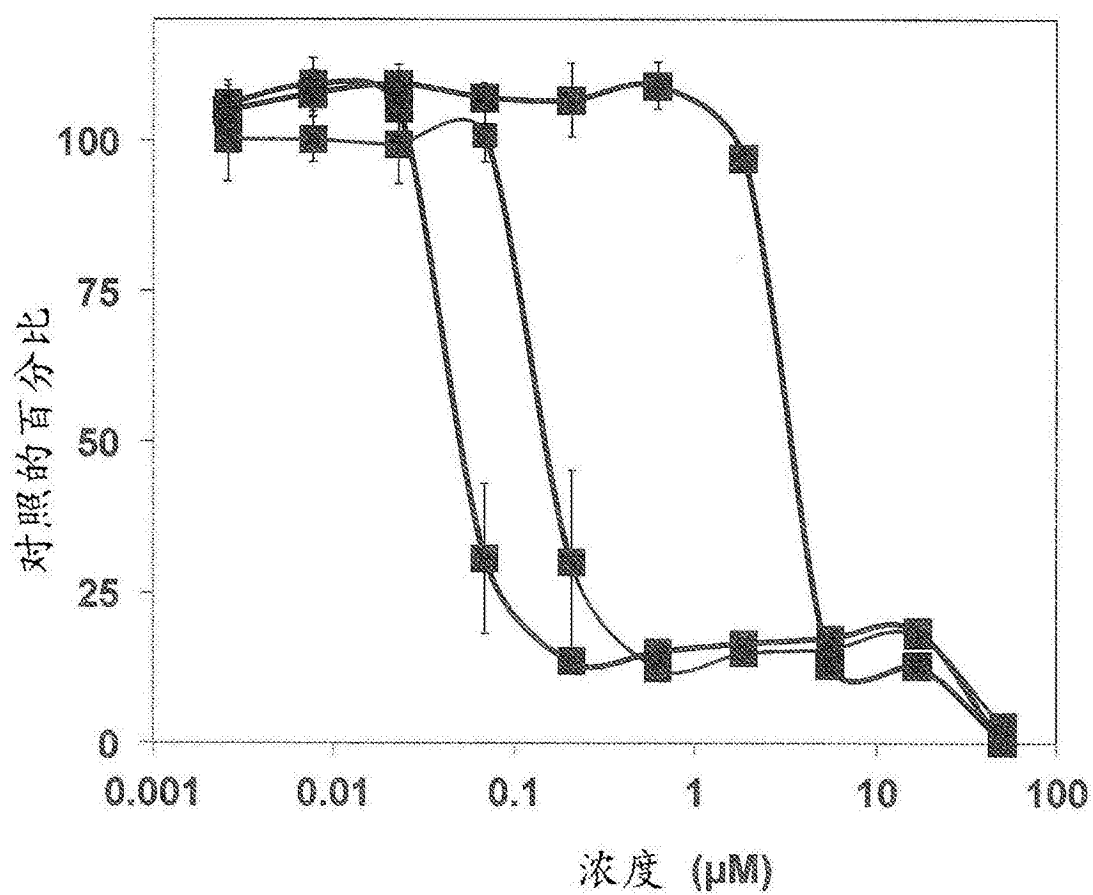


图1



- Cmpd 2 外消旋体 ($IC_{50} = 0.151 \mu M$)
▲ Cmpd 2 优对映异构体 ($IC_{50} = 0.051 \mu M$)
◆ Cmpd 2 劣对映异构体 ($IC_{50} = 3.43 \mu M$)

图2

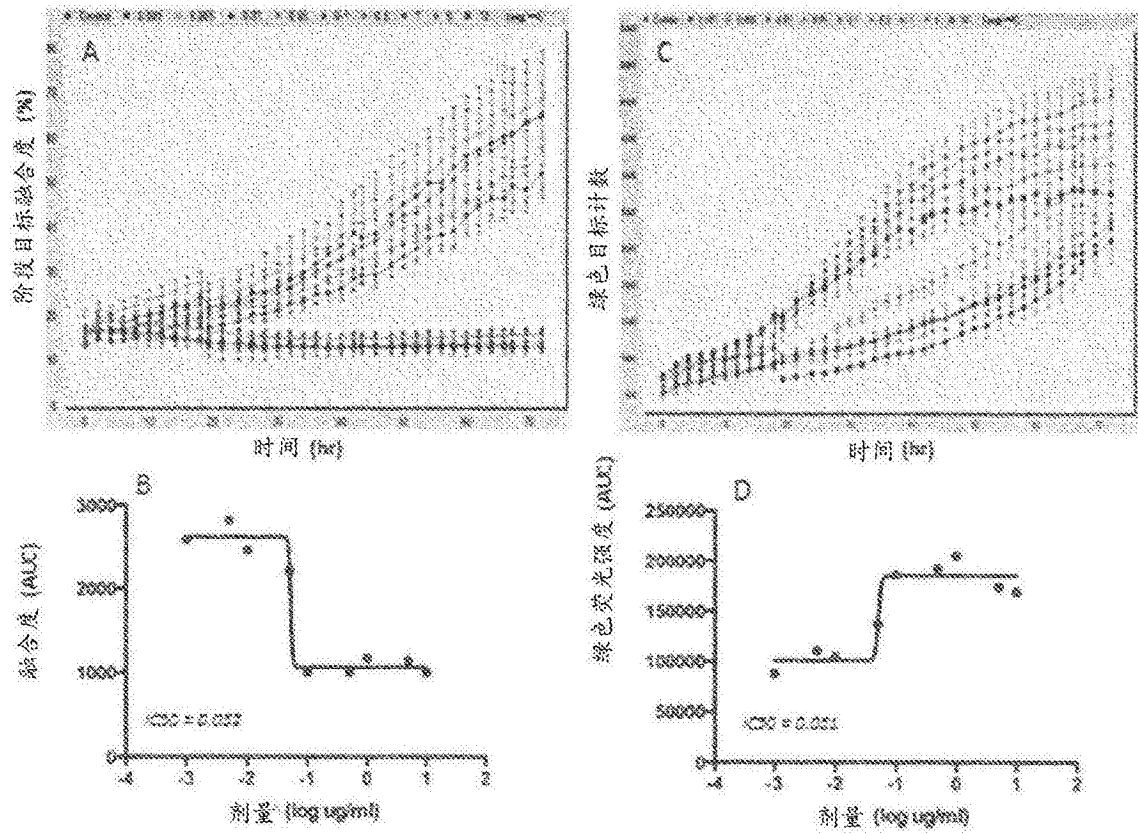


图3

OCSC2

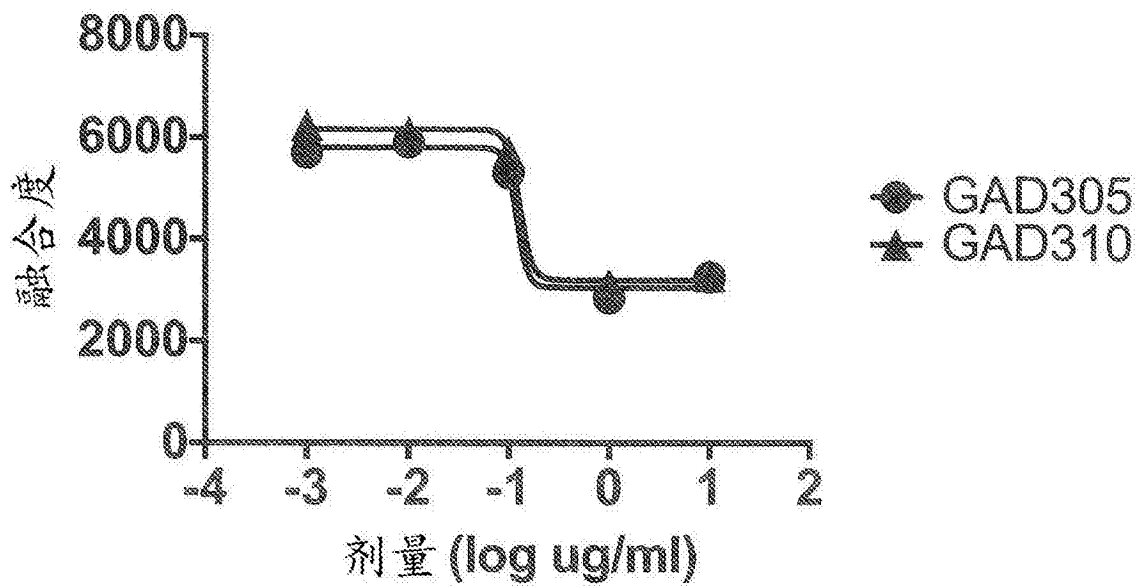


图4

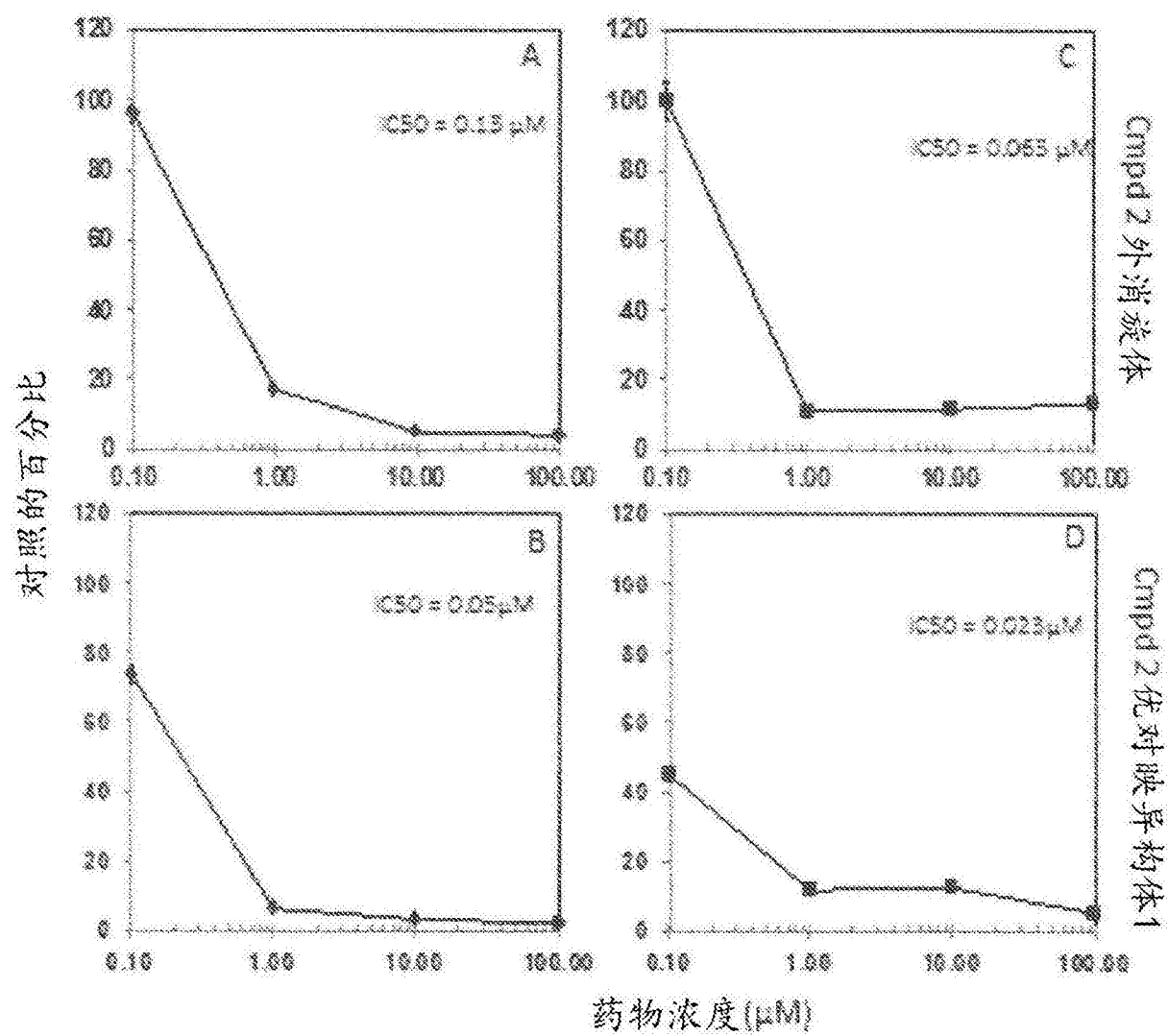


图5

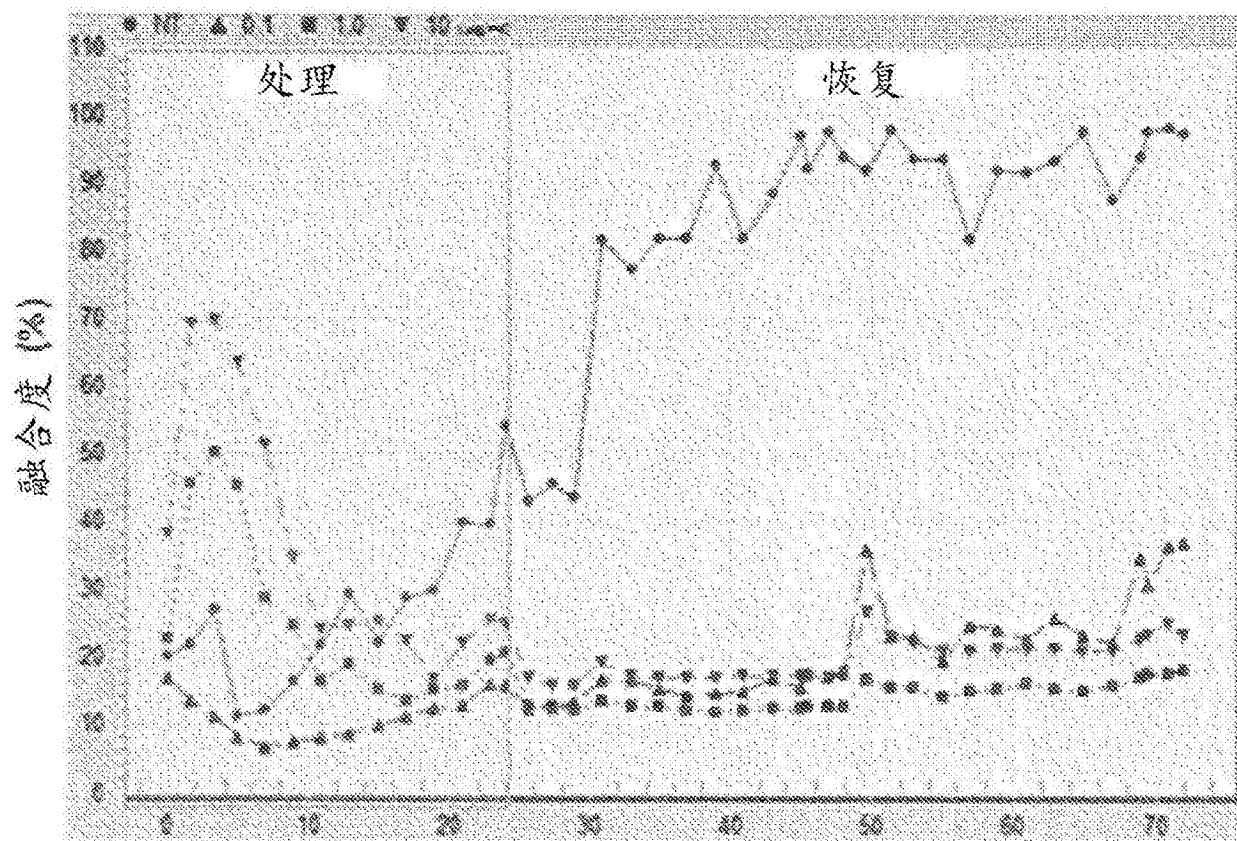


图6

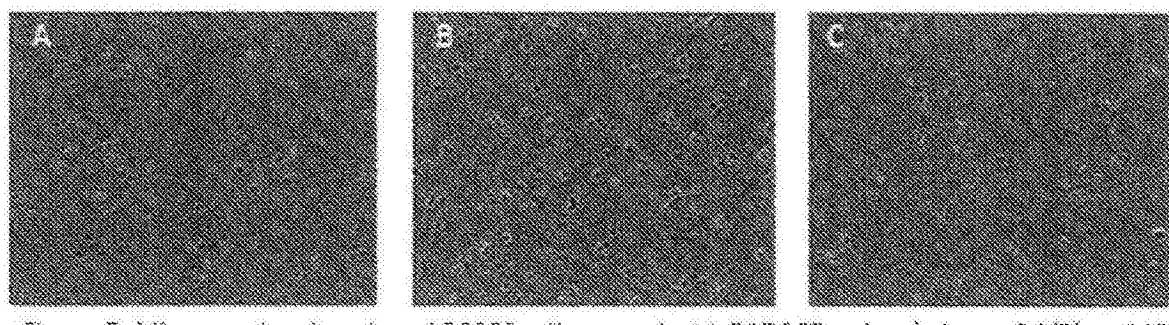


图7

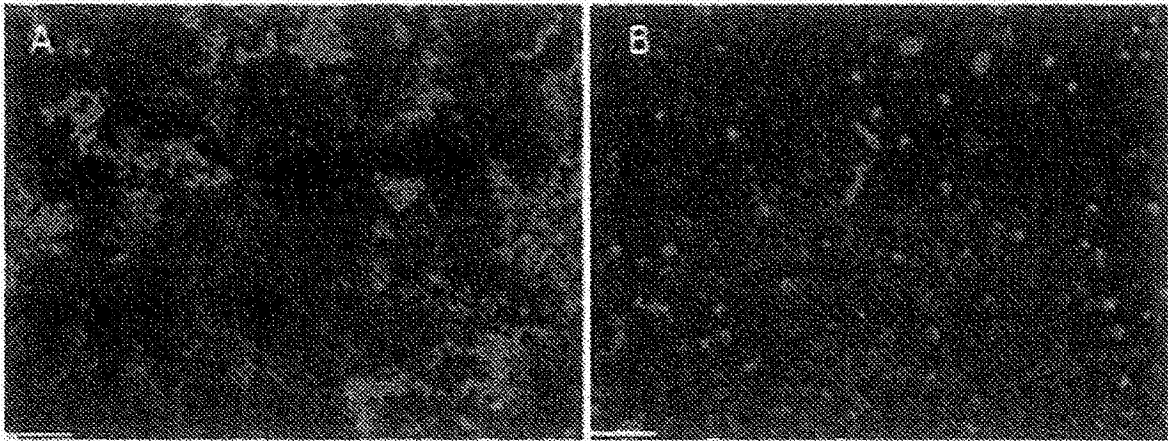


图8

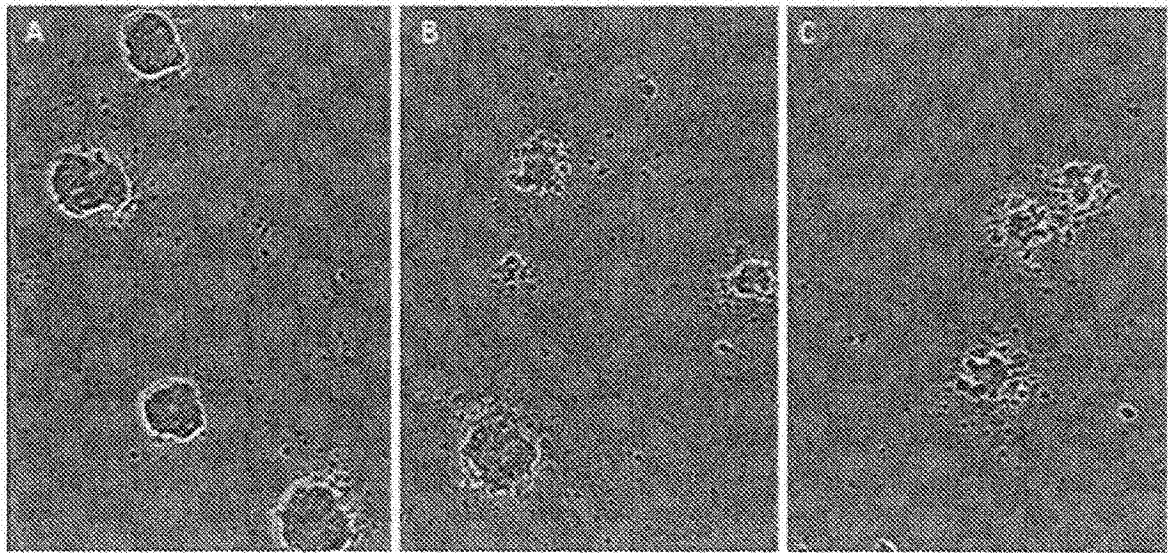


图9

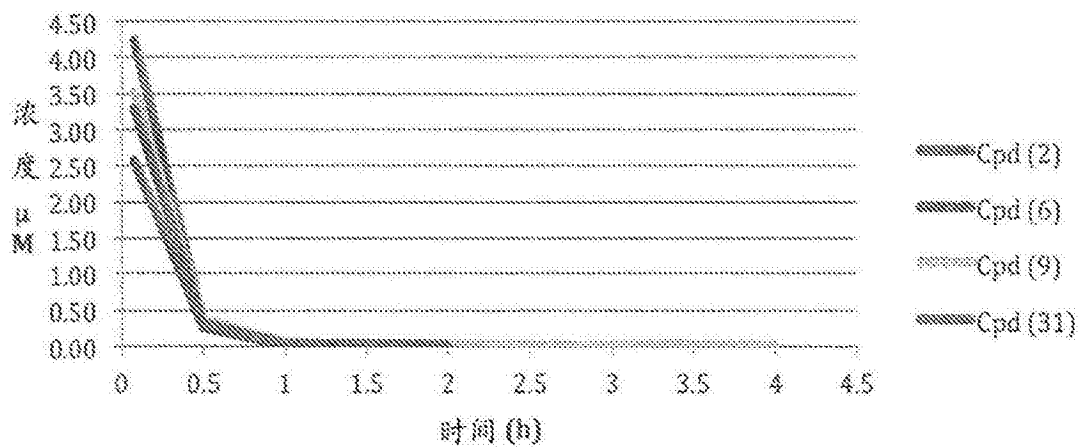


图10

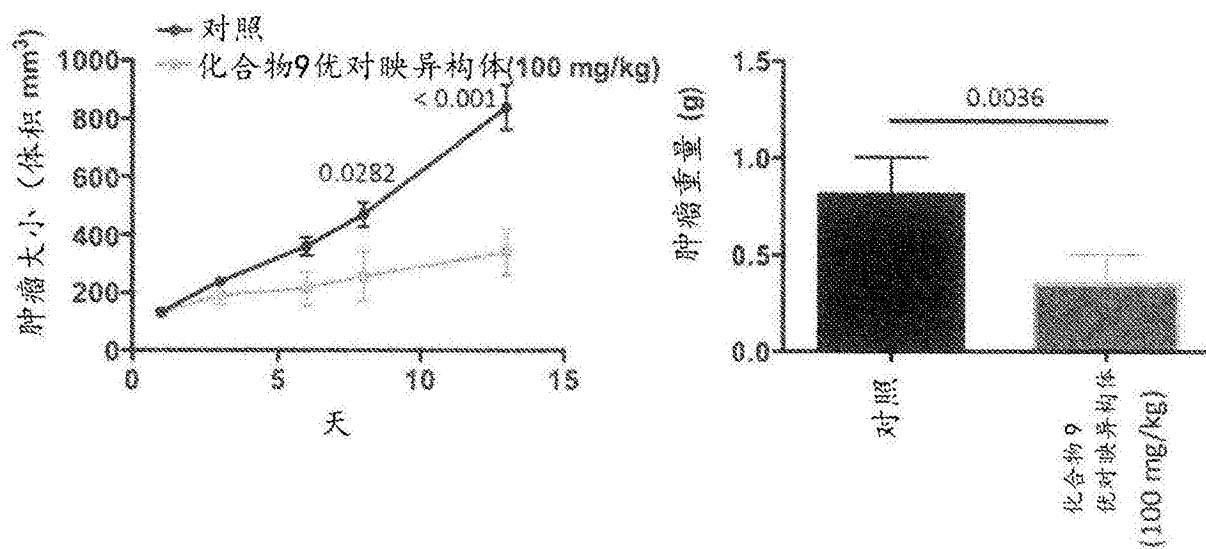


图11

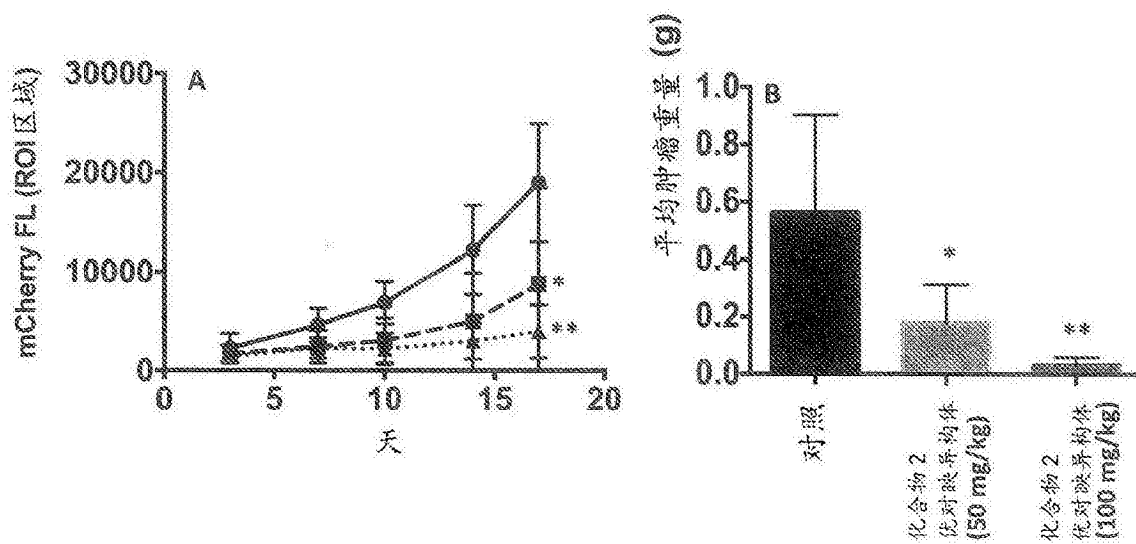


图12