

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00815625.5

C07C 43/23 (2006.01)
C07C 217/18 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年7月12日

[11] 授权公告号 CN 1263720C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[22] 申请日 2000.11.1 [21] 申请号 00815625.5

[30] 优先权

[32] 1999.11.16 [33] US [31] 60/165,828

[86] 国际申请 PCT/FI2000/000946 2000.11.1

[87] 国际公布 WO2001/036360 英 2001.5.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.13

[71] 专利权人 霍尔莫斯医疗有限公司

地址 芬兰图尔库

[72] 发明人 M·-L·瑟德瓦尔

A·卡拉普达斯 L·坎加斯

R·拉明陶斯塔 P·海尔科宁

K·韦内宁

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 玥 刘 冬

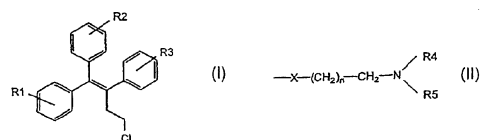
权利要求书 4 页 说明书 68 页

[54] 发明名称

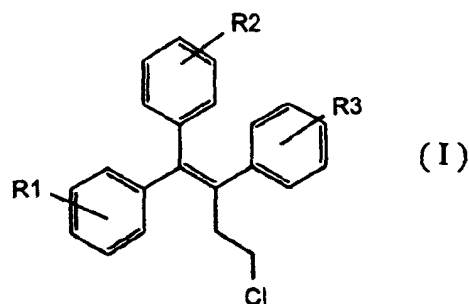
三苯基烯烃衍生物和它们作为选择性雌激素受体调制剂的用途

[57] 摘要

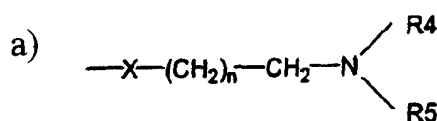
本发明提供通式(I)的新的选择性雌激素受体调制剂化合物,其中R1和R2,相同或不同,是a) H、卤素、OCH₃、OH;或b)(II),其中X是O、NH或S;n是1-4的整数;及R4和R5,相同或不同,是1-4个碳的烷基、H、-CH₂C≡CH或-CH₂CH₂OH;或R4和R5形成含有氮的5-或6-元环或杂芳族环;或c)-Y-(CH₂)_nCH₂-O-R6,其中Y是O、NH或S和n是1-4的整数;和R6是H、-CH₂CH₂OH或-CH₂CH₂Cl;或d)2,3-二羟基丙氧基、2-甲基氨磺酰乙氧基、2-氯代乙氧基、1-乙基-2-羟基乙氧基、2,2-二乙基-2-羟基乙氧基或羧基甲氧基;和R3是H、卤素、OH或-OCH₃;和它们非毒性的药学上可接受的盐和酯及其混合物,所述化合物显示出重要的药理学特性。



I. 一种下式的化合物:



5 其中 R1 是 H、卤素、OCH₃、OH; 和 R2 是



其中 i) X 是 NH 或 S; 和 n 是 1-4 的整数; 及

10 R4 和 R5, 相同或不同, 是 1-4 个碳的烷基、H、-CH₂C≡CH 或 -CH₂CH₂OH; 或

R4 和 R5 形成咪唑环或哌啶环; 或

ii) X 是 O; 和 n 是 1-4 的整数; 及

R4 和 R5 之一是 -CH₂C≡CH 或 -CH₂CH₂OH, 另一个是 H 或 1-4 个碳的烷基; 或

15 R4 和 R5 形成咪唑环或哌啶环; 或 R2 是

b) -Y-(CH₂)_n-CH₂-O-R6

其中 i) Y 是 O 和 n 是 1-4 的整数; 和

R6 是 -CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂Cl; 或

ii) Y 是 NH 或 S 和 n 是 1-4 的整数; 和

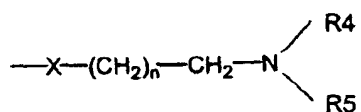
20 R6 是 H、-CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂Cl; 或 R2 是

c) 2,3-二羟基丙氧基、2-甲基氨磺酰乙氧基、2-氯代乙氧基、1-乙基-2-羟基乙氧基或 2,2-二乙基-2-羟基乙氧基; 和

R3 是 H、卤素、OH 或 -OCH₃; 或

它们非毒性的药学上可接受的盐或其混合物。

2. 一种权利要求1的三苯基乙烯，其中R2是



其中X、n、R4、R5如权利要求1所定义。

5 3. 一种权利要求2的三苯基乙烯，其中X是O。

4. 一种权利要求3的三苯基乙烯，其中n是1，R4和R5之一是-CH₂C≡CH或-CH₂CH₂OH，另一个是H或1-4个碳的烷基；或R4和R5形成吡啶或咪唑环。

5. 一种权利要求2的三苯基乙烯，其中X是S。

10 6. 一种权利要求2的三苯基乙烯，其中X是NH。

7. 一种权利要求4的化合物，它选自

1-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙基}-1H-咪唑，

{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙基}甲基丙-2-炔基胺，

2-({2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙基}甲基氨基)乙醇，

3-{4-氯代-1-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚，

1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-氯代苯基)-1-苯基-丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-吡啶，

1-(2-{4-[4-氯代-2-(3-甲氧基苯基)-1-苯基-丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-吡啶，和

1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-吡啶。

8. 一种权利要求5的化合物，它是

1-[4-(2-二甲基氨基乙基硫基)苯基]-1,2-二苯基-4-氯代-丁-1-烯。

9. 一种权利要求6的化合物，它是

N-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯基]-N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺。

10. 一种权利要求 1 的三苯基乙烯，其中 R2 是
-Y-(CH₂)_nCH₂-O-R6
- 5 其中 Y、n 和 R6 如权利要求 1 所定义。
11. 一种权利要求 10 的三苯基乙烯，其中 Y 是 O。
12. 一种权利要求 10 的三苯基乙烯，其中 Y 是 S。
13. 一种权利要求 10 的三苯基乙烯，其中 Y 是 NH。
14. 一种权利要求 11 的化合物，它选自
2-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙氧基}乙醇，
1-(4-{2-[(2-氯代乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯，和
1-(4-{2-[(2-氯代乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯。
- 10 15. 一种权利要求 12 的化合物，它是
2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯基硫基]乙醇。
16. 一种权利要求 13 的化合物，它是
2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯基氨基]乙醇。
17. 一种权利要求 1 的化合物，它选自
- 15 2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丁-1-醇，
3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]丙-1,2-二醇，
3-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基}丙-1,2-二醇，
4-氯代-1-[4-(2-甲基硫基-乙氧基)苯基]-1,2-二苯基-丁-1-烯，和
4-氯代-1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-1,2-双(4-氯代苯基)-丁-1-烯。
- 20 18. 一种产生组织特异性雌激素和/或抗雌激素效应的药用组合物，该组合物含有有效量的权利要求 1 的选择性雌激素受体调制剂化合物或其非毒性的药学上可接受的盐，及其药学上配伍可接受的载体。

19. 权利要求 1 的选择性雌激素受体调制剂化合物或其非毒性的药学上可接受的盐在制备用于在受治疗者中产生组织特异性雌激素和/或抗雌激素效应的药用组合物的用途。

20. 化合物 3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基甲基]戊-3-醇。

三苯基烯烃衍生物和它们作为选择性雌激素受体调制剂的用途

5

发明领域

本发明涉及三苯基烯烃衍生物和它们作为选择性雌激素受体调制剂(SERMs)的用途。

10

发明背景

在此所用的说明本发明背景的出版物及其它材料，特别是提供更多关于其实施的其它细节的文件结合在本文中作为参考。

15

已知雌激素为女性性激素。然而，最近有许多关于雌激素在器官中的组织特异性的报道，所述性质传统上不被认为是雌激素-敏感的或雌激素-反应的。在绝经期雌激素的分泌显著地下降。其后，年长的妇女通常出现更年期症状包括热潮红、出汗、失眠、抑郁、头疼、阴道干燥、心血管症状、尿失禁、肿胀感、乳房触痛和疲劳。长期雌激素缺乏可以导致心血管疾病和骨质疏松症，骨质疏松症增加了骨折和住院的风险，它们给社会造成非常昂贵的开支。雌激素越来越多地用于

20

治疗更年期症状，但是另一方面雌激素的使用增加了子宫和乳腺癌的危险(Lobo, 1995)。雌激素也显示出有益于预防早老性痴呆(Henderson, 1997)和有益于减少 LDL-胆固醇值并因此可以预防心血管疾病(Grodstein & Stampfer, 1998)。需要既具有雌激素的益处而又没有致癌危险的新疗法。一直在开发选择性的雌激素受体调制剂(SERMs)以便满足这些需要(Macgregor & Jordan, 1998)。然而，目前使用的

25

SERMs 所具有的性质远不是最佳的。例如雷洛昔芬的使用由于其强的抗雌激素特性而受到限制，所述特性可以引起并且使更年期症状加重，尽管其对骨骼的效应是有益的(Khovidhunkit & Shoback, 1999)。最

需要开发组织-特异性雌激素，其可以用于妇女治疗更年期症状、骨质疏松症、老年性痴呆和/或心血管疾病，而没有致癌危险。最好，新的 SERMs 可以用于男性以预防骨质疏松症、心血管疾病和老年性痴呆而且没有雌激素的副作用(男子女性型乳房、性欲减退等)。

5

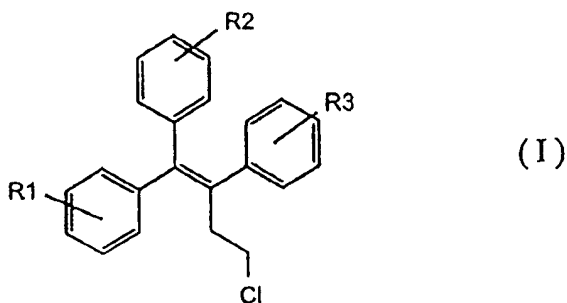
本发明的目的和概述

本发明的一个目的是提供新的选择性雌激素受体调制剂。

10 本发明的另一个目的是提供一种药用组合物，该组合物包含有效量的产生组织特异性雌激素和/或抗雌激素效应的所述新的选择性雌激素受体调制剂化合物或其非毒性的药学上可接受的盐及其药学上配伍可接受的载体。

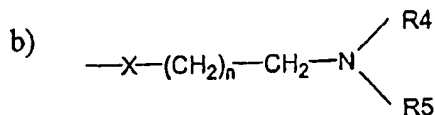
15 本发明的另外一个目的是提供一种在需要所述效应的受治疗者体内产生组织特异性雌激素和/或抗雌激素效应的方法，该方法包括给予所述受治疗者足以产生所述效应量的、所述新的选择性雌激素受体调制剂化合物或其非毒性的药学上可接受的盐。

因此，一个方面，本发明涉及以下通式的新的选择性雌激素受体调制剂化合物：



其中 R1 和 R2，相同或不同，是

a) H、卤素、OCH₃、OH；或



20 其中 X 是 O、NH 或 S；和 n 是 1-4 的整数；和

R4 和 R5，相同或不同，是 1-4 个碳的烷基、H、-CH₂C≡CH 或-

CH₂CH₂OH; 或

R4 和 R5 形成含有氮的 5-或 6-元环或杂芳族环; 或

c) -Y-(CH₂)_nCH₂-O-R6

其中 Y 是 O、NH 或 S 和 n 是 1-4 的整数; 和

5 R6 是 H、-CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂Cl; 或

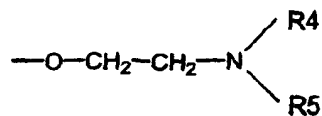
d) 2,3-二羟基丙氧基、2-甲基氨磺酰乙氧基、2-氯代乙氧基、1-乙基-2-羟基乙氧基、2,2-二乙基-2-羟基乙氧基或羧基甲氧基; 和

R3 是 H、卤素、OH 或 -OCH₃; 和

它们的非毒性的药学上可接受的盐和酯及其混合物,

10 条件是

a) 当 R2 在苯基的 4-位中是



时

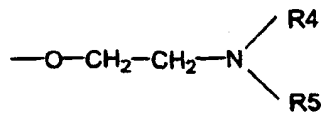
其中 R4 和 R5

i) 相同, 是甲基或乙基; 或

15 ii) 形成含有氮的 5-元环;

则 R1 和 R3 不能同时是 H; 和

b) 当 R2 在苯基的 4-位中是



时

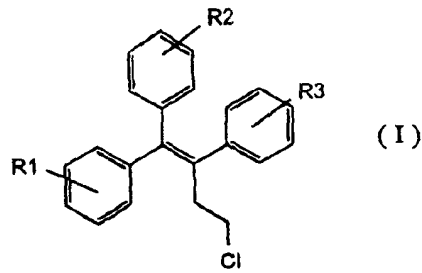
其中 R4 和 R5, 相同或不同, 是甲基或 H; 或

20 当 R2 在苯基的 4-位中是 -O-CH₂CH₂-OH 或 -O-CH₂COOH 时,

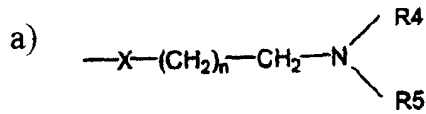
则 R1 和 R3, 在苯基的 4-位中不能同时是 H 或 OH; 和

如果 R1 在苯基的 4-位中是 OH, 则 R3 不能是 H。

本发明优选涉及以下通式的化合物:



其中 R1 是 H、卤素、OCH₃、OH；和
R2 是



5 其中 i) X 是 NH 或 S；和 n 是 1-4 的整数；及

R4 和 R5，相同或不同，是 1-4 个碳的烷基、H、-CH₂C≡CH
或 -CH₂CH₂OH；或

R4 和 R5 形成咪唑环或哌啶环；或

ii) X 是 O；和 n 是 1-4 的整数；及

10 R4 和 R5 之一是 -CH₂C≡CH 或 -CH₂CH₂OH，另一个是 H 或 1-4
个碳的烷基；或

R4 和 R5 形成咪唑环或哌啶环；或 R2 是

b) -Y-(CH₂)_nCH₂-O-R6

其中 i) Y 是 O 和 n 是 1-4 的整数；和

15 R6 是 -CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂Cl；或

ii) Y 是 NH 或 S 和 n 是 1-4 的整数；和

R6 是 H、-CH₂CH₂OH 或 -CH₂CH₂Cl；或 R2 是

c) 2,3-二羟基丙氧基、2-甲基氨磺酰乙氧基、2-氯代乙氧基、1-乙基-2-
羟基乙氧基或 2,2-二乙基-2-羟基乙氧基；和

20 R3 是 H、卤素、OH 或 -OCH₃；或

它们非毒性的药学上可接受的盐或其混合物。

另一方面，本发明涉及药用组合物，该组合物含有有效量的产生
组织特异性的雌激素和/或抗雌激素效应的所述新的选择性雌激素受

体调制剂化合物或其非毒性的药学上可接受的盐，及其药学上配伍可接受的载体。

5 又一方面，本发明涉及在需要所述效应的受治疗者体内产生组织特异性雌激素和/或抗雌激素效应的方法，该方法包括给予所述受治疗者足以产生所述效应量的所述新的选择性雌激素受体调制剂化合物或其非毒性的药学上可接受的盐。

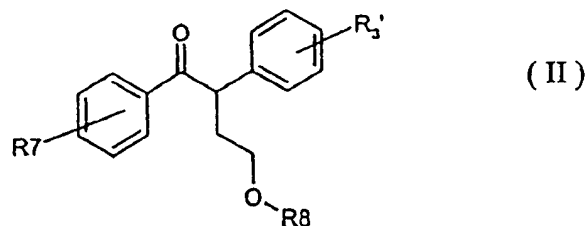
本发明详细说明

10 本发明涉及新的选择性雌激素受体调制剂(SERMs)及其药用制剂在治疗男性和女性由于雌激素缺乏引起的退化性疾病和症状的用途。SERMs 在骨骼和心血管系统中一般起雌激素效应，而在乳腺组织中起抗雌激素效应。SERMs 在其它组织中也可以具有激动和拮抗效应。根据它们的化学结构和激素特性，一些化合物可能特别适合年长妇女用于预防骨质疏松症，而另一些化合物(不是女性化雌激素)也可以用于

15 男性预防骨质疏松症、心血管疾病和老年性痴呆。一些化合物特别适合用于治疗绝经期妇女的更年期症状。所述新化合物的一般特性是它们在乳腺中是抗雌激素的并且抑制乳腺癌细胞的增殖。它们在子宫中也是弱的雌激素并且不诱发子宫癌症，即众所周知的 SERM 他莫昔芬的付作用。

20 因此，本发明新的 SERMs 在体外和体内具有组织特异性雌激素和/或抗雌激素效应并且用于预防和治疗男性和女性骨质疏松症、心血管疾病和老年性痴呆以及治疗妇女更年期症状和乳腺癌。

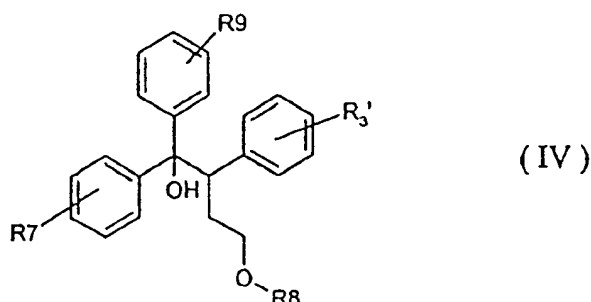
式(I)的化合物可以通过以下方法制备，该方法包括使下式的化合物



其中 R7 如以上对 R1 或 R2 所定义或是保护的该基团, R₃' 是如前所定义的 R3 或是保护的 OH, R8 是苄基或四氢吡喃基, 与下式的有机金属化合物反应

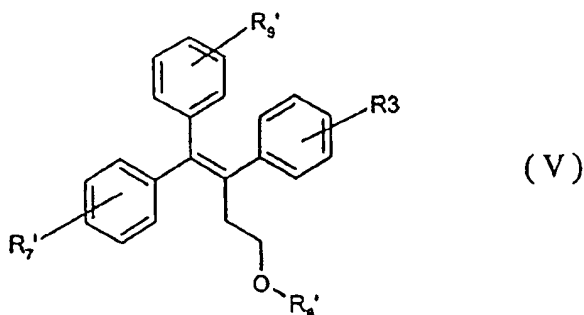


其中 R9 是 H, R1 或 R2 如前所定义或是保护的该基团, M 是 -Mg- 卤素或 Li, 得到下式的化合物



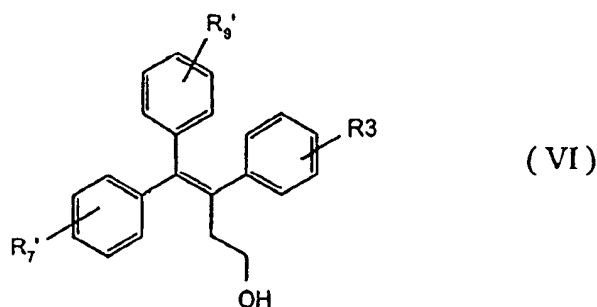
其中 R₃'、R7、R8 和 R9 如以上所定义。当 R7 或 R9 是 -X-(CH₂)_nCH₂-OR6 时, 其中 X 和 n 如在(I)中所定义, R8 是四氢吡喃基。

化合物(IV)通过合适的酸性催化剂、优选用乙酰/乙酰氯脱水, 得到下式的三苯基乙烯衍生物

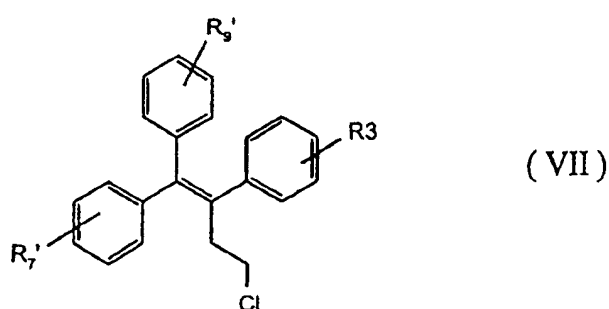


10 其中 R₈' 是 H 或苄基, R₇' 和 R₉' 是 R1 和 R2 或苄基保护的 OH 或苄基保护的 -XCH₂CH₂OR6。以这种方法除去在 R3、R7、R8 和 R9 中可能存在的保护的的四氢吡喃基团, 得到基团 R3、R₇'、R₈' 和 R₉'。

通过用 Zn 和乙酰氯的甲苯溶液处理, 可以完成除去可能的苄型的 R₈', 得到下式的三苯基丁烯醇

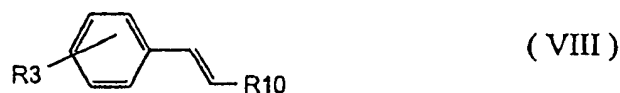


在有机溶剂中通过用亚硫酸氯或用三苯基膦-四氯化碳处理,可以将羟基化合物(VI)转变为相应的氯化物,得到下式的化合物

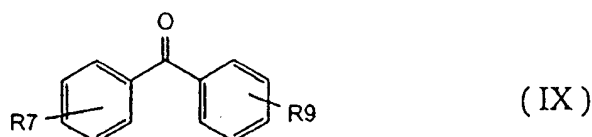


- 5 通过用 Zn 和乙酰氯在有机溶剂中或通过催化氢化处理,从其中 R_7' 和/或 R_9' 是苄基保护的 $-XCH_2CH_2OR_6$ 的式(VII)的化合物制备所要求的化合物(I)。

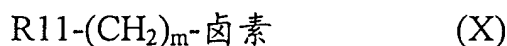
另一个制备式(IV)化合物的方法是下式的“苯乙烯”衍生物



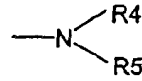
- 其中 R_{10} 是 $-CHO$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 或相应的酯和 R_3 如前所定义,
10 与下式的二苯酮衍生物的氢铝化(hydroalumination)反应



还有另一种制备本发明化合物的方法,该方法包括将其中 R_7' 和/或 R_9' 是 OH 的式(V)的化合物用下式的烷基卤衍生物 O-烷基化

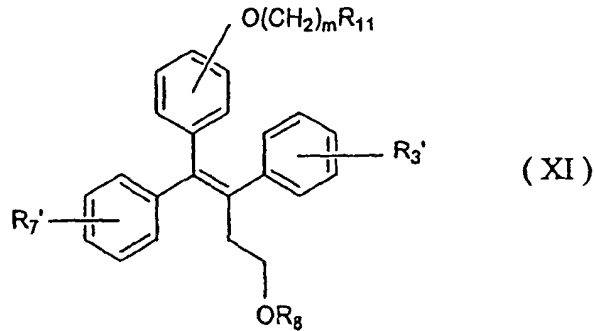


其中 m 是 1-5 的整数和 R_{11} 是卤素、

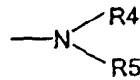


或 $-OR_6'$

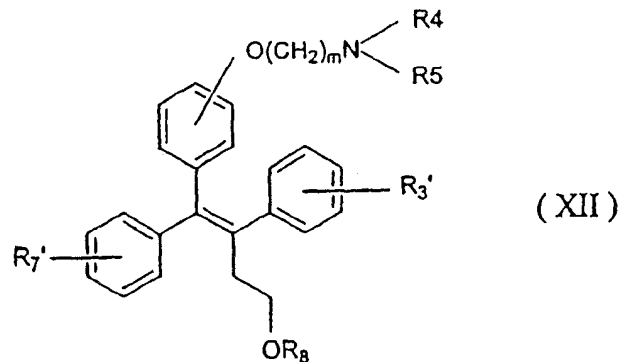
其中 R_6' 是 R_6 或保护的 R_6 或 $-COOR$ ，得到下式的化合物



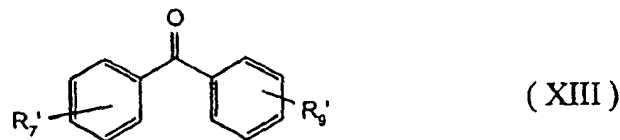
5 使其中 R_{11} 是卤素的式(XI)的化合物与式



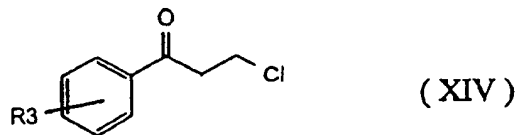
的胺反应，得到下式的化合物



还有另外一种制备式(VII)化合物的方法，该方法包括下式的二苯酮的衍生物



10 其中 R_7' 和 R_9' 如前所定义，与下式的 3-氯代苯基乙基酮衍生物的 McMurry 反应



其中 R3 如前所定义。

所要求的式(I)化合物，其中 R1 或 R2 是 2,2-二乙基-2-羟基乙氧基，可以通过其中 m 是 1 和 R11 是 -COOR 的式(XI)的化合物与溴化乙基镁反应制备。

- 5 所要求的式(I)化合物，其中 R1 或 R2 是 1-乙基-2-羟基乙氧基，可以通过将其中 R7' 或 R9' 是 OH 的式(V)的化合物用 α -溴代丁酸乙酯 O-烷基化并通过氢化锂铝还原所形成的酯制备。

实验部分

10 方法

在体外 MCF-7 细胞生长实验中，化合物的雌激素和抗雌激素特性的评估

- 15 将对雌激素敏感的人乳腺癌细胞 MCF-7 (McGrath 克隆)保持在补充有 10 % 胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺、10 μ g/ml 胰岛素和 10 μ g/ml 庆大霉素的 RPMI-1640 培养基中。在 37°C，在 95 % 空气、5 % CO₂ 气氛中，使所述细胞在 75 cm² 塑料组织培养瓶(Nunc, Roskilde, Denmark)中的 25 ml 培养基中生长成单层细胞培养物并且一周传代培养两次。

- 20 对于涉及激素或抗激素处理的实验而言，将指数生长期的细胞在缺乏雌二醇下预培养一天。将细胞以 3.5 x 10³ 细胞/孔的密度接种在 96-孔微量滴定板(Nunclon, Roskilde, Denmark)中并在 37°C 下，在 95 % 空气、5 % CO₂ 气氛中，在含有 5 % 剥离的胎牛血清(用葡聚糖包被的活性碳剥离两次以除去类固醇)并且没有酚红的 RPMI-1640 培养基(如上所述的 L-谷氨酰胺和庆大霉素)中温育 24 小时。温育期后移去培养基。通过加入含有 5 % 剥离血清的新鲜培养基立即开始暴露于研究药
- 25 物。一半细胞与雌二醇一起生长，另一半没有雌二醇。加入研究化合物(以 0.01 M 的浓度溶于乙醇中并用所述生长培养基适当稀释)。所述

化合物的最终浓度是 1、10 和 100 nM, 以及 1 和 10 μ M。将所述细胞温育 4 天。

4 天后, 如 Kangas 等(1984)所述, 根据 ATP 的量和萤光素酶反应用发光计测量活细胞的数量。该方法可以根据所述化合物在没有雌二醇存在下刺激依赖雌激素细胞生长的能力评估动情性(estrogenicity)。通过比较研究化合物作为雌二醇刺激生长(100 %刺激)百分比的最大生长刺激(以任何浓度)来评估动情性。在本研究中, 评估了在 1 μ mol/l 浓度下以理论完全(100 %)拮抗作用(其意味对雌二醇刺激的完全抑制作用)的百分比表示的拮抗作用。在高浓度下, 分子也可以显示毒性。以死亡细胞百分率(即 100 %指所有的细胞已经在暴露期间死亡)评估毒性。该结果列在表 2 中。

体内动情性和抗动情性的评价

评价动情和抗动情作用的传统方法是未成熟小鼠或大鼠的子宫(Terenius, 1971)。使 18 天龄的动物接受所述试验化合物 3 天。第 4 天, 用 CO₂ 使该动物窒息并计录其体重和子宫的重量。雌激素可以增加子宫的体积和重量(亲子宫效应)而抗雌激素则抑制该作用。因此, 单独和与雌二醇一起给予所述化合物以便评价激动和拮抗效应。在表 3 中列出的结果为雌激素刺激作用(100 %)百分比和抑制雌激素作用(完全抑制是 100 %)百分比。在两个剂量水平给出数值, 低剂量即 3-5 mg/kg 和高剂量即 10-50 mg/kg。也可以在大鼠卵巢切除术处理 4 周后依据子宫的大小评估雌激素的活性。如表 4 中所示对选择的分子进行该测定。

对胆固醇和骨效应的评价

每天给雌性大鼠口服化合物 4 或 5 周。在结束时采取血样。经离心分离血清并冷冻直至分析胆固醇的总量。从椎骨和胫骨取骨样。如 Peng 等(1994)所述方法研究骨的物理强度。骨的评估包括如下内容:

胫骨骨髓的灰分重量

5 仔细制备一段胫骨的骨髓并烧焦。将样品烧焦以除去水分和有机物质。灰分重量与骨中矿物含量有关。另外，取骨样品以便进行组织形态测量学研究。在一些情况下，通过注射四环素(50 mg/kg 腹膜内，尸体解剖前 10 天)和钙黄绿素(20 mg/kg 腹膜内，尸体解剖前 3 天)研究骨的形成。该方法以四环素永久结合进生长的骨骼中为根据并通过荧光将其检出(Peng 等, 1994)。

骨骼的机械试验

10 通过材料试验机进行骨骼的机械试验，该装置由 Oulu 大学(医学院的技术设备室)建造。该试验机以杠杆臂原理为依据。将钢制杠杆的一端固定。将加压杠和驱动马达以 $12.5\text{ cm}/50\text{ cm} = 1/4$ 的力矩比连接到杠杆臂上。使用线性致动器(SEY 10 Magnetic Elektromotoren AG, Switzerland)作为驱动马达以便得到恒定垂直的运动(0.62 cm/s)。将可拆卸的压力头安装在压力杠上为不同的试验将压力输送到样品上，并且以最高可达 1200N 最大负荷载量的 0.155 mm/s 恒定速度运动。通过轴向滚珠轴承控制压力杠以保持运动垂直。用温度补偿的压力传感器测量压力，所述传感器连接到压力平台的固定部分上。测量电子仪包括传感器校对和调节。

20

股骨颈的强度

25 用悬臂弯曲试验测定股骨颈的最大负荷。用于骨的支撑物是厚的有机玻璃板，在该板上钻出几个不同大小的孔。在每一个孔的一侧为股骨的第三转子刻一个槽。正好在股骨体的中和下之间三分之一处将其切开。将该骨骼垂直并紧紧地插入支撑物合适的孔中。使每块骨骼的小转子接触到板的表面。所述操作可以不用任何附加嵌入物而将骨骼快速并稳定地固定。用铝制成直径为 2.5 mm 的凹面压力头。进行股骨头颈复合体试验直到通过平行股骨体的压力负荷到头部使其断裂。

体内抗肿瘤活性的评价

使用 DMBA(二甲基苯并[a]蒽)模型评价抗肿瘤活性。一次单一口服剂量的 DMBA(12 mg)可以起到乳腺致癌作用。当可触摸到的肿瘤出现时, 给予新的化合物 5 周。每周一次仔细检查肿瘤的大小和新的肿瘤的数目直到试验结束。该模型由 Kangas 等(1986)详细叙述。每周测量一次肿瘤的生长情况。根据肿瘤扩散、稳定和消退的生长特性将所有肿瘤分类。另外计数消散的肿瘤。如果在 5 周服药期间肿瘤的总体积生长大于 8 倍则认为是肿瘤扩散, 如果肿瘤的总体积缩小到四分之一或比开始时的体积小则认为是消退。如果肿瘤的总体积变化很小或维持不变, 则认为肿瘤为稳定。

结果

经以上所述方法一共评估了 46 种化合物, 其包括表 1 中编号并列出的实施例化合物。

表 1 实施例化合物的参考编号(No.)和名称

No.	化合物
1.	(E)-(2-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
2.	(Z)-(2-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
3.	(E)-(2-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
4.	(E)-(2-{4-[4-氯代-1,2-双(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
5.	(Z)-(2-{4-[4-氯代-1,2-双(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
6.	(E)-4-氯代-1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-1,2-双(4-氯代苯基)-丁-1-烯

7. (Z)-4-氯代-1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-1,2-双(4-氯代苯基)-丁-1-烯
8. (E)-2-{4-[4-氯代-2-苯基-1-(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙醇
9. (E)-2-{4-[4-氯代-1,2-双(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙醇
10. (E)-3-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基}-丙-1,2-二醇
11. (Z)-4-氯代-1-[4-(2-甲基硫基(sulfanyl)-乙氧基)苯基]-1,2-二苯基-丁-1-烯
12. (E)-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙酸
13. (Z)-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙酸
14. (E)-1-(4-{2-[(2-氯代乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯
15. (E)-1-(4-{2-[(2-氯代乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯
16. 2-(4-{4-氯代-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}苯氧基)-1-乙醇
17. (E)-2-{4-[4-氯代-2-苯基-1-(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙醇
18. (Z)-2-[3-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙醇
19. (Z)-2-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙氧基}乙醇
20. (Z)-3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]丙-1,2-二醇
21. (Z)-1-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙基}-1H-咪唑
22. (Z)-2-({2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙基}甲基氨基)乙醇
23. (Z)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
24. (E)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
25. (Z)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺

26. (Z)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
27. (E)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺
28. (Z)-1-(2-{4-[4-氯代-2-(3-甲氧基苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)哌啶
29. (E)-1-(2-{4-[4-氯代-2-(3-甲氧基苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)哌啶
30. (Z)-1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-甲氧基苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)哌啶
31. (E)-1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-甲氧基苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)哌啶
32. (Z)-1-[4-(2-二甲基氨基乙基硫基)苯基]-1,2-二苯基-4-氯代-丁-1-烯
33. (Z)-{2-[3-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙基}二甲胺
34. (E)-3-{4-氯代-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚
35. (Z)-3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丙-1-醇
36. (Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)-苯基硫基]乙醇
37. (Z)-2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯基]-苯氧基}乙醇
38. (Z)-1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}-乙基)哌啶
39. (E)-3-{4-氯代-1-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚
40. (Z)-3-{4-氯代-1-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚
41. (Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯基氨基]乙醇
42. (Z)-4-{1-(2-氯代乙基)-2-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基乙烯基}

苯酚

43. (E)-4-{1-(2-氯代乙基)-2-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基乙烯基}

苯酚

44. (Z)-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙基}-甲基丙-2-炔基胺

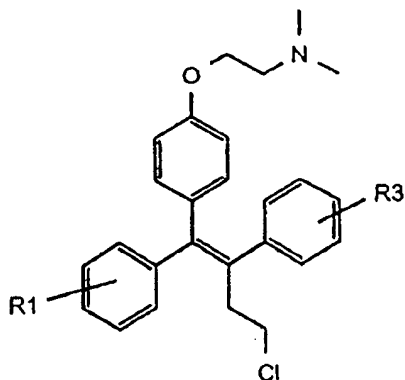
45. (Z)-3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基甲基]戊-3-醇

46. (Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丁-1-醇

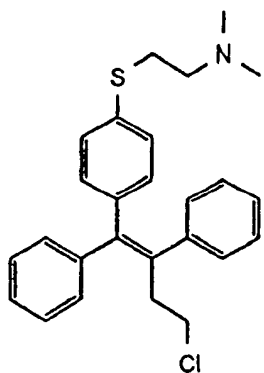
47. N-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺

所述实施例化合物的结构归纳如下:

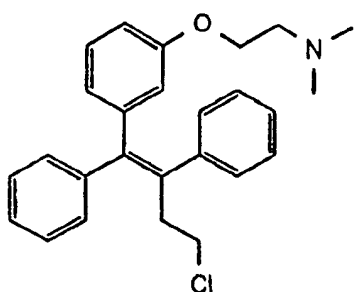
具有二甲基氨基乙氧基尾部的化合物



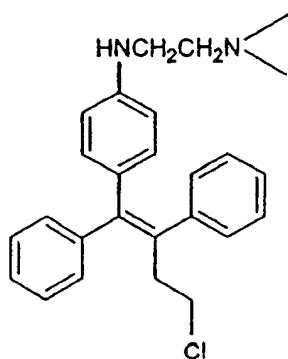
R1	R3	No.
4-F	H	1 和 2
4-Cl	H	3
4-Cl	4-Cl	4 和 5
H	4-Cl	23 和 24
H	4-F	25
4-OCH ₃	4-Cl	26 和 27



No. 32

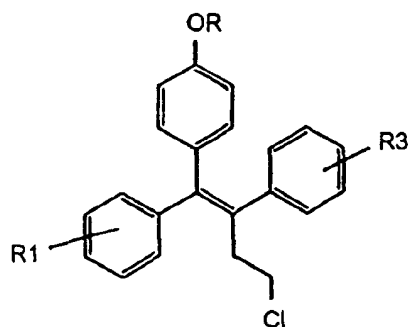


No. 33



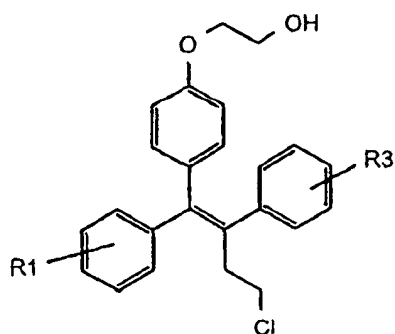
No. 47

具有二甲基氨基乙氧基尾部的化合物

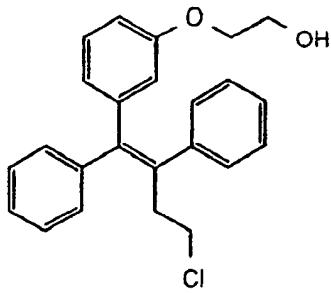


R1	R3	R	No.
H	H	CH ₂ CH ₂ 咪唑基	21
H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	22
H	3-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ 哌啶基	28 和 29
H	4-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ 哌啶基	30 和 31
H	2-Cl	CH ₂ CH ₂ 哌啶基	38
3-OH	H	CH ₂ CH ₂ 咪唑基	39 和 40
H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C≡CH	44

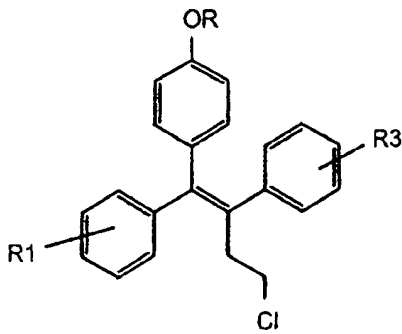
醇



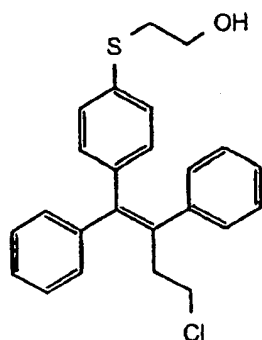
R1	R3	No.
4-F	H	8
4-Cl	4-Cl	9
4-OCH ₂ CH ₂ OH	H	16
4-Cl	H	17
3-OH	H	34
4-OCH ₃	4-Cl	37
H	4-OH	42 和 43



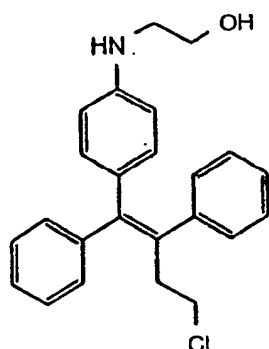
No. 18



R1	R3	R	No.
4-Cl	4-Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	6 和 7
4-Cl	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	10
H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	11
4-Cl	H	CH ₂ COOH	12 和 13
4-Cl	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Cl	14
4-F	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Cl	15
H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	19
H	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	20
H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	35
H	H	CHC(OH)(CH ₂ CH ₃) ₂	45
H	H	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	46



No. 36



No. 41

在表 2 中列出了一些化合物在体内的雌激素和抗雌激素以及细胞毒效应。可以看出化合物的激素活性谱变化，因此使所述化合物能够用于不同的临床症状。

- 5 具有弱的激素活性的化合物，其在最高试验浓度(10 μ M)可以有效地杀伤 MCF-7 细胞(人乳腺癌细胞)，优选用于治疗乳腺癌。这样的化合物是 No.1、3、16、19、26、27、39 和 40 化合物(表 2)。这些化合物和一些其它化合物是与众所周知的治疗乳腺癌药物他莫昔芬和托瑞米芬相比低效的雌激素和抗雌激素(表 3)。特别令人感兴趣的是 No.19
- 10 化合物，因为它是在体内、在 DMBA-诱导的大鼠乳房肿瘤模型中，甚至以非常低的剂量比临床使用的他莫昔芬和托瑞米芬更有效的抗癌药物(表 6)。

- 具有弱的雌激素和非抗雌激素作用的化合物特别适合用于预防和
- 15 治疗骨质疏松症和更年期症状。这样的化合物是(包括其它化合物) No.3、10、11、18、19、20、25、32、36 和 44 化合物(表 2、3 和 4)。

能降低胆固醇的化合物也可用作心血管药物。对于妇女而言，这些化合物可以具有一定的动情性，但不是雌激素或是非常弱的雌激素并可以降低胆固醇的化合物也可以用于男性以预防和治疗心血管疾病。这样的化合物包括(包括其它化合物) No.3、19、20(也用于男性)和 No.33 化合物(用于妇女)(表 4)。希望同样的化合物在治疗或预防早老性痴呆症中也有效。对于后一种情况，所述化合物的细胞毒作用应该是弱的，例如 No.33 化合物(表 2)。应该注意到以在 DMBA-诱导的乳房肿瘤模型中为活性剂量的 No.19 化合物在前列腺重量方面没有显示出任何雌激素的作用(表 6 和表 7)。因此该化合物特别有利于男性并且除以上所述症状外对前列腺癌的治疗也是有利的。

化合物的激素分布在体外和体内有时候可能不同，例如 No.1 化合物在体外没有雌激素作用(表 2)，但是在体内是弱的雌激素(表 3)。因此以上样品在不同情况下是无效的样品是可以理解的，并且不应理解为是对它们可能用于不同临床适应症的限制。

15

表2 在MCF-7细胞中研究化合物的雌激素、抗雌激素和细胞毒效应。本文给出了评估的细节。在不存在雌二醇的情况下，以雌二醇-刺激(100%)百分比计算最大雌激素激动作用。以理论完全拮抗作用作为100%，评估在1 μ mol/l浓度下的抗雌激素性质。5 与对照组相比死亡细胞的百分率评估在10 μ mol/l浓度下的毒性(即100意味着所有细胞死亡)。已知的抗雌激素作为参照物。

化合物 No.	不存在雌二醇(E2)		存在雌二醇(E2)	
	最大激动 作用(E2的 %)	最大细胞杀伤 (死亡细胞的百 分率%)	在1 μ M下的拮 抗作用(完全拮 抗作用的%)	最大细胞杀 伤(死亡细胞 的百分率%)
1	1	100	8	100
2	100	32	29	100
3	1	100	1	94
4	10	90	10	100
5	11	100	31	100
6	0	47	16	40
8	31	2	92	52
9	14	45	9	62
10	34	7	0	35
11	14	26	0	55
14	12	10	27	57
15	74	82	5	9
16	22	90	23	96
17	0	44	17	38
18	30	10	1	40
19	14	14	21	50
20	8	5	25	60
21	5	80	0	91
22	1	15	12	41

23	14	89	5	93
24	46	89	4	98
25	17	42	6	27
26	0	97	11	98
27	0	99	5	100
28	3	86	18	92
30	5	91	4	92
32	11	86	0	90
33	20	0	58	80
34	0	0	0	0
35	45	50	14	50
36	8	17	13	37
37	4	39	0	41
38	0	99	68	100
39	0	68	17	78
40	0	63	3	46
41	54	0	10	47
42	9	23	13	54
43	78	80	6	22
44	24	78	8	95
45	15	6	3	19
46	18	15	23	51
他莫昔芬	31	100	43	100
托瑞米芬	37	100	44	100
FC-1271a	23	50	21	80
ICI 164, 384 9		100	100	100

表3 在未成熟雌性大鼠体内3天亲子宫试验中研究化合物的亲子宫(如雌激素)和雌激素拮抗效应。以最大雌激素诱导作用的百分数评估雌激素的效应。抗雌激素效应以理论上完全抑制雌激素作用(100%)的百分数表示。

化合物 No.	亲子宫效应(雌二醇的%)		雌激素拮抗作用(抑制雌二醇%)	
	没有给予雌二醇		给予雌二醇	
剂量:	3-5 mg/kg	10-50 mg/kg	3-5 mg/kg	10-50 mg/kg
1	42	74	26	31
3	44	54	65	38
19	13	37	10	44
20	33	62	5	20
20	48	72	26	39
21	26	39	10	20
35	43	66	35	32
36	14	29	0	5
38	73	72	0	12
39	9	19	50	70
40	13	9	45	54
44	55	75	n.d	42
45	43	62	30	30
46	77	100	0	0
他莫昔芬	44	51	51	58
托瑞米芬	26	44	45	58
雷洛昔芬	11	13	90	92

表 3 (续)

用新化合物治疗(口服指定的日剂量以 mg/kg 为单位)卵巢切除术后大鼠 4 周后子宫的大小。以假手术、雌二醇治疗和雷洛昔芬治疗的卵巢切除术后的大鼠作为对照组

组	子宫大小(g)
假手术对照组	0.497 ± 0.103
卵巢切除术组	0.099 ± 0.016
No.3 3.0 mg/kg	0.140 ± 0.006
No.19 1.0 mg/kg	0.192 ± 0.029
No.19 5.0 mg/kg	0.221 ± 0.023
No.20 1.0 mg/kg	0.133 ± 0.032
雷洛昔芬 3.0 mg.kg	0.141 ± 0.021
FC-1271a 5 mg/kg	0.411 ± 0.042

5 表 4 给药 4 周后, No.3、19 和 20 化合物对卵巢切除术(OVX)大鼠体内大鼠血清胆固醇水平的影响。一组给予雌二醇作为对照组。结果显示卵巢切除导致胆固醇水平增加。雌二醇、No.3、19 和 20 化合物甚至在非常低的剂量下也可以防止胆固醇水平增加并可降低该水平到假手术的胆固醇水平之下。每组动物为 8 只。

组	血清中胆固醇水平(mmol/l)
假手术大鼠	3.8 ± 0.4
OVX 大鼠	4.6 ± 0.7
OVX 大鼠+雌二醇 3 µg/kg	4.0 ± 0.4
OVX 大鼠+No.3 化合物 3 mg/kg	3.1 ± 0.4
OVX 大鼠+No.19 化合物 0.3 mg/kg	3.6 ± 0.4
OVX 大鼠+No.19 化合物 10 mg/kg	3.9 ± 0.6
OVX 大鼠+No.20 化合物 1 mg/kg	3.3 ± 0.6
OVX 大鼠+No.20 化合物 5 mg/kg	2.3 ± 0.4

表 5 给药 4 周后, No.3、19 和 20 化合物对卵巢切除术大鼠体内骨骼的影响。大鼠实施卵巢切除术(对照假手术)。在卵巢切除术后一周, 开始以指定剂量(mg/kg)口服给予化合物 4 周。制备胫骨髁和股骨颈以便用于骨质量的评估。

5

组和剂量(mg/kg)		胫骨骨髁的灰分重 量(mg)	股骨颈的最大负荷 (N)
假手术对照组	(n = 10)	34.0 ± 2.9	86.7 ± 10.4*
OVX	(n = 10)	32.2 ± 2.8	68.4 ± 8.5
No.3 3.0 mg/kg	(n = 22)	36.0 ± 3.4*	92.5 ± 11.1*
No.19 1.0 mg/kg	(n = 10)	34.8 ± 1.3*	81.6 ± 7.9*
No.19 5.0 mg/kg	(n = 10)	34.9 ± 1.9*	85.7 ± 17.0*
No.20 3.0 mg/kg	(n = 20)	35.0 ± 3.2	81.7 ± 15.2*
雷洛昔芬 3.0 mg/kg	(n = 10)	34.9 ± 3.5	84.2 ± 18.4*

* 表示与卵巢切除术后动物在统计学上有显著性差异(p < 0.05)

表 6 No.19 化合物对 DMBA-诱导的大鼠乳腺癌的抗肿瘤效应。以指定剂量每天口服给予 No.19 化合物 5 周。如在本文中所述将肿瘤分类为生长、稳定、退化和消失。记录每一组的肿瘤数量并计算作为全部肿瘤数量的百分数。每组有 7 只动物。与对照组相比, No.19 化合物不影响动物的体重。

10

组	生长	稳定	退化	消失
对照组	82 %	18 %	0 %	0 %
No.19 3 mg/kg	20 %	20 %	40 %	20 %
No.19 15 mg/kg	14 %	14 %	57 %	14 %
他莫昔芬 3 mg/kg	36 %	56 %	8 %	0 %
托瑞米芬 3 mg/kg	31 %	51 %	11 %	10 %

表 7 在每日用两个不同的剂量处理 4 周后, No.19 化合物对完整的和阉割的雄性大鼠体内前列腺重量的影响。阉割显著降低前列腺的重量并且已知雌激素同样可以做到这一点。No.19 化合物在 0.5 mg/kg 剂量下没有雌激素效应并且在 5.0 mg/kg 剂量下有弱的雌激素效应。注意, 该化合物在 0.5 mg/kg 剂量下具有在 DMBA-诱导的大鼠乳腺癌模型中显著的抗肿瘤作用(表 6)。

组	前列腺重量(mg)平均值和 sd
对照组	2.6 ± 0.77
阉割大鼠	0.59 ± 0.07
No.19 0.5 mg/kg	2.66 ± 0.21
No.19 5.0 mg/kg	1.58 ± 0.50
No.19 0.5 mg/kg 给予阉割大鼠	0.59 ± 0.07
No.19 5.0 mg/kg 给予阉割大鼠	0.62 ± 0.07

对于本发明的目的而言, 所述新的 SERMs 或它们的药学上可接受的盐可以通过各种途径给药。合适的给药形式包括如口服制剂、胃肠外注射液(包括静脉内、肌内、皮内和皮下注射液); 和经皮或直肠制剂。合适的口服制剂包括如常规的或缓释的片剂和明胶胶囊。

新的 SERMs 所需的剂量根据所治疗的具体病症、症状的严重性、治疗的持续时间、给药途径和所使用的特定化合物而变化。一般用于成人的日剂量是 5-200 mg, 优选 20-100 mg。SERMs 可以片剂或其它制剂如明胶胶囊单独或与任何临床上可接受的用于制药工业的非活性成分混合给药。

实施例

实施例 1

a) 4-羟基二苯酮衍生物的 O-烷基化

在相转移催化(PTC)条件下

5 [4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-(4-氟代苯基)甲酮

将 4-羟基二苯酮(28.1 g, 0.13 mol)溶于甲苯(140 ml)中。加入溴化四丁基铵(TBABr) (2.1 g)。在 50-55°C 下加入 48 % 氢氧化钠水溶液(140 ml)。将该混合物加热至 80°C 并分小批量加入 2-氯代乙基二甲基胺盐酸盐(总量 20.0 g, 0.14 mol), 将该反应混合物在 97-100°C 下搅拌 3 小时。

10 将不同层分离并用水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发至干。得到 33.0 g, 88 %。该产物没有进一步纯化而用于下一步骤中。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.36 (s, 6H), 2.77 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.27-7.83 (m, 4H)。

15 用同样的方法制备以下化合物:

(4-氟代苯基)-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]甲酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.36 (s, 6H), 2.77 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.45 (2H), 7.71 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)。

20 [4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-(4-氟代苯基)甲酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.87 (dist.t, 2H), 4.24 (dist.t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.76-7.83 (m, 4H)。

[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-(4-氯代苯基)甲酮

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.86 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.45 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 2H)。

通过酸催化

(4-氟代苯基)-[4-(四氢吡喃基氧基)苯基]甲酮

将 4-氟代-4'-羟基二苯酮(50 g, 0.215 mol)溶于二氯甲烷(400 ml)

中。将3,4-二氢-2H-吡喃(21.7 g, 0.257 mol)和催化量的对-甲苯磺酸加入到上述溶液中。将该溶液在室温下搅拌6小时,然后放置过夜。将1N氢氧化钠水溶液(100 ml)加入到该反应混合物中并搅拌15分钟。分离有机层并用1N氢氧化钠水溶液洗涤两次并用水洗涤一次。干燥二氯甲烷溶液并蒸发至干。得到68.6 g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.52-2.20 (m, 6H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.8-3.94 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.78 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

10 双[4-(四氢吡喃基氧基)苯基]甲酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.55-2.20 (m, 12H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 5.5-5.6 (m, 2H), 7.11 (d, 4H), 7.78 (d, 4H)。

NaH 作为碱

15 (4-氯代苯基)-[4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-甲酮

将溶于油中的氢化钠(3.4 g, 0.072 mol)用庚烷洗涤并与二甲基甲酰胺(DMF)(120 ml)混合。将4-氯代-4'-羟基二苯酮(12 g, 0.052 mol)的DMF溶液滴加入到该溶液中并将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后用1小时将甲苯-4-磺酸 2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲酯(17.7 g, 0.0618 mol, 由S-1,2-O-异丙基甘油和对-甲苯磺酰氯制备)的DMF溶液滴加入到该溶液中。将该混合物加热至60℃并在该温度下搅拌2天。将1N氢氧化钠水溶液(200 ml)加入到反应混合物中并将该溶液用甲苯(60 ml)萃取三次。合并甲苯层并用水(60 ml)洗涤二次,干燥并蒸发至干。将残余物从甲醇中结晶。得到13.7 g, 76.7%。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.90-4.24 (m, 4H), 4.2 (五重峰, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)。

b) 二苯酮衍生物与肉桂醛或肉桂酸甲酯的氢铝化反应

1-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-1-(4-氟代苯基)-2-苯基丁-1,4-二
醇

在氮气氛围下,将氢化锂铝(2.6 g, 0.068 mol)加入到干燥的四氢呋喃
5 (120 ml)中。在24-28℃下加入肉桂醛(13.8 g, 0.1 mol)的干燥的四氢呋
喃(30 ml)溶液。将该反应混合物在室温下搅拌1小时。在50-55℃下加
入[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-(4-氟代苯基)-甲酮(29.6 g, 0.103 mol)
的干燥的四氢呋喃(60 ml)溶液。将该反应混合物在60℃下搅拌3小
10 时。将大部四氢呋喃蒸发。加入甲苯(300 ml)、48%氢氧化钠水溶液(118
ml)和水(30 ml)。将该混合物回流10分钟并在温热下分离含水层。重
复NaOH处理。将甲苯层用热水洗涤两次。将产物从甲苯中结晶,为
立体异构体的混合物(26.4 g, 62%)。

¹H NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 1.95-2.12 (m, 2H), 2.30 和 2.37 (2s, 共 6H),
2.68 和 2.77 (2t, 共 2H), 3.31-3.48 (m, 2H)在其下面有另一个非对映异
15 构体的 CHCH₂ 的信号, 3.80 (dd, CHCH₂ 另一个非对映异构体), 3.95 和
4.08 (2t, 共 2H), 6.62 和 6.91 (2d, 共 2H), 7.03 和 6.72 (2t, 共 2H),
7.05-7.20 (m, 7H), 7.51 (m, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

20 1-(4-氟代苯基)-1-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1,4-二
醇, 立体异构体的混合物

¹H NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 1.85-2.10 (m, 2H), 2.27 和 2.33 (2s, 共 6H),
2.66 和 2.75 (2t, 共 2H), 3.25-3.50 (m, 2H), 3.62 和 3.84 (t 和 dd, 共 1H),
3.93 和 4.04 (2t, 共 2H), 6.6-7.6 (13H)。

25

1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-1-(4-氟代苯基)-2-苯基丁-1,4-二醇, 立体异
构体的混合物

¹H NMR (CDCl₃): 1.92-2.15 (m, 2H), 3.30-3.48 和 3.48-3.66 (2m, 共 2H),

3.74 和 3.83 (2 个 dist.t, 共 2H), 4.02 和 4.15 (2 个 dist.t, 共 2H), 在两个最后的信号基团 CHCH_2 下面, 4.58 和 4.63 (2s, 共 2H), 6.6-7.6 (18H)。

5 1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-1,2-双(4-氯代苯基)丁-1,4-二醇, 立体异构体的混合物

用 4-氯代肉桂酸甲酯代替肉桂醛

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.80-2.15 (m, 2H), 3.2-3.4 和 3.4-3.6 (2m, 共 2H), 3.75 和 3.82 (2t, 共 2H), 3.95 (dist.t, 1H), 4.00 和 4.14 (2t, 共 2H), 4.59 和 4.63 (2s, 共 2H), 6.80-7.55 (17H)。

10

1,2-双(4-氯代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丁-1,4-二醇, 立体异构体的混合物。

用 4-氯肉桂酸甲酯代替肉桂醛

15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 1.85-2.20 (m, 2H), 2.35 和 2.37 (2s, 共 6H), 2.77 和 2.82 (2t, 共 2H), 3.20-3.45 (m, 共 2H), 3.81 和 3.85 (2 个 dist.t, 共 1H), 4.10 和 4.21 (2t, 共 2H), 6.9-7.8 (m, 12H)。

1,1-双[4-(四氢吡喃基氧基)苯基]-2-苯基丁-1,4-二醇

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.5-2.1 (m, 14H), 3.3-4.1 (m, 7H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.1-7.2 (m, 9H), 7.47 (d, 2H)。

1-(4-氯代苯基)-2-苯基-1-[4-(四氢吡喃基氧基)苯基]-丁-1,4-二醇

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.5-2.1 (m, 8H), 3.2-4.0 (m, 5H), 5.27 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.9-7.32 (m, 9H), 7.5 (d, 2H)。

25

1-(4-氯代苯基)-[4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-2-苯基丁-1,4-二醇

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37 和 1.40 及 1.42 和 1.46 (4s, 共 6H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.2-4.5 (m, 8H), 6.6-7.55 (m, 13H)。

1,2-二苯基-1-[3-(四氢吡喃基氧基)苯基]-丁-1,4-二醇

从苯基-[3-(四氢吡喃基氧基)苯基]-甲酮和肉桂醛开始制备。该化合物没有进一步纯化而用于下一反应步骤中。

5 c) 1,1,2-三芳基丁烷-1,4-二醇衍生物的脱水

4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-4-(4-氟代苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇

将 1-[4-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苯基]-1-(4-氟代苯基)-2-苯基-丁-1,4-二醇(8.46 g, 0.02 mol)在 80 ml 乙醚中回流 3 小时。将该混合物冷却至 60°C 并加入乙酰氯(7.85 g, 0.1 mol)。将混合物在 80-90°C 下搅拌 4 小时。蒸发溶剂。加入含有 5% 的氢氧化钠的 80% 甲醇水溶液并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将甲醇蒸发。加入水并将产物萃取到乙酸乙酯中。用水洗涤有机层, 干燥并蒸发。残余物(9.5 g)是产物的 E-和 Z-异构体的混合物。将该异构体经快速层析(洗脱液: 甲苯:三乙胺 9:1)分离。

15 E-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.10-7.18 (m, 5H), 7.27 (dd, 2H)。

Z-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.34 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.69 (t, 2H), 6.84 (dd, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.09-7.17 (m, 5H), 7.20 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

4-(4-氟代苯基)-4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-3-苯基丁-3-烯-1-醇

25 E-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.10-7.34 (m, 9H)。

4-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-(4-氟代苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇

E-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.74 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.74 (dist.t, 2H), 4.01 (dist.t, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.00-7.40 (m,

14H)从其中可以识别出信号 7.03 (t, 2H)。

Z-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.79 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.84 (dist.t, 2H), 4.17 (dist.t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.69 (t, 2H), 6.83 (dd, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.00-7.45 (m, 14H)从其中可以识别出信号 7.20 (d, 2H)。

5

4-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-3,4-双(4-氯代苯基)-丁-3-烯-1-醇

E-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.70 (t, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.75 (dist.t, 2H), 4.03 (dist.t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 7.00-7.40 (m, 13H)。

10

3,4-双(4-氯代苯基)-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]丁-3-烯-1-醇

在 1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-1,2-双(4-氯代苯基)丁-1,4-二醇的脱水反应中作为副产物制备。

E-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.72 (t, 2H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 4H), 6.59 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.00-7.40 (m, 8H)。

15

Z-异构体, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 2.75 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.19 (d, 2H)。

20

3,4-双(4-氯代苯基)-4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丁-3-烯-1-醇

E-异构体, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.29 (s, 6H), 2.66 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.32 (d, 2H)。

Z-异构体, HCl-盐, $^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): 2.77 (t, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.53 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.31 (d, 2H)。

25

4,4-双(4-羟基苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇

在脱水反应中将保护的四氢吡喃基(THP)除去。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.76 (t, 2H), 3.54 (m, 2H), 6.46 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.0-7.2 (m, 7H).

4-(4-氯代苯基)-4-(4-羟基苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇

5 在脱水反应中将保护的 THP-基团除去。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.65 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 6.29 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 7.00-7.15 (m, 5H), 7.24 (d, 2H), 7.33 (d, 2H).

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.79 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.1-7.2 (m, 7H).

10

4-(4-氯代苯基)-4-[4-(2,3-二羟基丙基氧基)苯基]-3-苯基丁-3-烯-1-醇

在该反应中将 2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环的环裂开。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.73 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.87-4.05 (m, 3H), 6.56 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.1-7.35 (m, 9H).

15

3-(4-羟基-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯酚

在脱水反应中除去保护的 THP-基团。

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.73 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 6.4-7.4 (m, 12H).

20

d) 将 3,3,4-三芳基丁-3-烯-1-醇的羟基转变为氯

通过亚硫酸氯

(E)-(2-{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲基胺(No. 1)

25

将(E)-4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-4-(4-氯代苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇(0.8 g, 2 mmol)溶于甲苯(30 ml)中并加入亚硫酸氯(0.7 g, 6 mmol)。将该混合物回流 1 小时。将甲苯部分蒸发。将该产物的结晶化的盐酸盐滤出并用甲苯洗涤沉淀物。得到 0.79 g, 86 %。

$^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, MeOH-d_4): 2.90 (t, 2H), 2.92 (s, 6H), 3.40 (t, 2H), 3.49 (dist.t, 2H), 4.21 (dist.t, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.11 (t, 2H), 7.12-

7.22 (m, 5H), 7.32 (dd, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

5 (Z)-(2-{4-[4-氯代-1-(4-氟代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲基胺(No. 2)

$^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, MeOH- d_4): 2.93 (t, 2H), 2.99 (s, 6H), 3.42 (t, 2H), 3.61 (dist.t, 2H), 4.39 (dist.t, 2H), 6.73 (t, 2H), 6.88 (dd, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.12-7.22 (m, 5H), 7.29 (d, 2H)。

10 (E)-(2-{4-[4-氯代-1-(4-氟代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲基胺(No. 3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.30 (s, 6H), 2.66 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 9H)。

15 (2-{4-[4-氯代-1,2-双(4-氟代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基)二甲基胺(No. 4 和 5)

E-异构体(No. 4) HCl-盐, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.90 (s, 6H), 2.94 (t, 2H), 3.40 (t, 4H), 4.38 (t, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.35 (d, 2H)。

20 Z-异构体(No. 5) HCl-盐, $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): 2.95 (t, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.41 (t, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.56-4.65 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.22 (d, 2H)。

25 (E)-1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-1-(4-氟代苯基)-2-苯基-丁-1-烯
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.74 (dist.t, 2H), 4.01 (dist.t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.10-7.40 (m, 12H)。

(E)-1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-1,2-双(4-氯代苯基)-丁-1-烯
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.90 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.76 (dist.t, 2H), 4.04 (dist.t, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 7H).

5

4-氯代-1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-1,2-双(4-氯代苯基)-丁-1-烯(No. 6 和 7)

由 3,4-双(4-氯代苯基)-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]丁-3-烯-1-醇制备。

10 E-异构体(No. 6) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.90 (t, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.33 (d, 2H).

Z-异构体(No. 7) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.94 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.20 (d, 2H).

15

经三苯基膦-四氯化碳

1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯基-4-氯代-1-(4-氯代-苯基)-2-苯基-丁-1-烯

20 将三苯基膦(0.19 g, 0.73 mmol)溶于乙腈(4 ml)中。将四氯化碳(0.237 g, 1.3 mmol)和三乙胺(0.043 g, 0.43 mmol)加入到该溶液中并将混合物在室温下搅拌半小时。将 4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯基-4-(4-氯代苯基)-3-苯基-丁-3-烯-1-醇(0.2 g, 0.43 mmol, 由 4-(4-氯代苯基)-4-[4-(2,3-二羟基丙基氧基)苯基]-3-苯基丁-3-烯-1-醇制备, 通过
25 保护二醇基团作为丙酮化合物)溶于乙腈中, 加入到反应混合物中并再继续搅拌 2 小时。然后蒸发溶剂并将残余物溶于 20 ml 甲醇-水溶液(8:2)中。该溶液在沸点用石油醚(20 ml)萃取两次。合并石油醚层并用热的甲醇-水溶液再洗涤一次。得到 0.07g。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37 和 1.41 (2s, 共 6H), 2.91 (t, 2H), 3.40 (t,

2H), 3.70-4.14 (m, 4H), 4.39 (五重峰, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.76 (d, 2H),
7.05-7.4 (m, 9H)。

e) 除去保护基团

5 (E)-2-{4-[4-氯代-2-苯基-1-(4-氯代苯基)丁-1-烯基]-苯氧基}乙醇(No. 8)

将(E)-1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基
丁-1-烯(400 mg, 0.8 mmol)溶于甲苯中。在氮气氛下加入锌(106 mg, 1.6
mmol)和乙酰氯(126 mg, 1.6 mmol)。将该混合物在室温下搅拌6小时。
10 将混合物过滤并蒸发溶剂。将残余物溶于含有5%氢氧化钠的80%甲
醇水溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时并蒸发甲醇。加入一些水
并将产物萃取到乙酸乙酯中。将该混合物干燥并蒸发溶剂。将产物经
快速层析(洗脱剂: 甲苯:甲醇 9:1)纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.87-3.95 (m, 4H), 6.57 (d,
2H), 6.78 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.10-7.31 (m, 7H)。

15

用相同的方法制备以下包括在本发明内的化合物:

(E)-2-{4-[(Z)-4-氯代-1,2-双(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙醇(No. 9)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.90 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 6.61 (d,
2H), 6.77 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.1-7.26 (m, 4H), 7.35 (d, 2H)。

20

(E)-3-{4-[(Z)-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯基]苯氧基}-丙-1,2-
二醇(No. 10)

将1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)苯基-4-氯代-1-(4-氯
代苯基)-2-苯基-丁-1-烯(0.5 g, 1.0 mmol)溶于乙醇中并将2N氯化氢水
25 溶液(5 ml)加入到该溶液中。将混合物加热至40°C并继续搅拌1小时。
然后将乙醇蒸发并将产物萃取进甲苯中, 将其用水洗涤, 干燥并蒸发
至干。得到0.45 g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.91 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.60-4.15 (m, 5H), 6.56 (d,
2H), 6.77 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 9H)。

实施例 2

a) 4-(1,2-二芳基-4-羟基丁-1-烯基)苯酚衍生物的 O-烷基化

4,4-双[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-3-苯基丁-3-烯-1-醇

5 根据实施例 1a 中所述的方法, 通过 PTC 反应由 4,4-双(4-羟基苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇(实施例 1c)和苄基 2-溴代乙基醚制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.78 (t, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.74, 3.84, 4.02 和 4.17 (4 个 dist.t, 共 8H), 4.59 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.09-7.40 (m, 17H)。

10 用相同的方法制备以下化合物:

(E)-4-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-(4-氯代苯基)-3-苯基-丁-3-烯-1-醇

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.74 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 14H)。

15 (Z)-4-[3-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.75 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.47-7.40 (m, 19H)。

(Z)-4-[4-(2-甲基硫基乙氧基)苯基]-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇

20 通过用实施例 1a 中所述的方法, 由 4-(4-羟基苯基)-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇(按美国专利第 4,996,225 号中所述制备)和 2-氯代乙基甲基硫醚制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.16 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.59 (q, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.05-7.40 (m, 10H)。

25

(Z)-4-[4-(3-苄氧基丙氧基)苯基]-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇

通过相同的方法, 用苄基 3-溴代丙基醚作为试剂制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.00 (五重峰, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.59 (2x t, 4H), 3.95 (t, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.11-7.40 (m, 15H)。

(E)-4-(4-氯代苯基)-3-苯基-4-(4-{2-[2-(四氢吡喃基氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)丁-3-烯-1-醇

将 NaH(0.09 g, 2.69 mmol)与二甲基甲酰胺(DMF)(30 ml)混合。将 (E)-4-(4-氯代苯基)-4-(4-羟基苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇溶于该溶液中并将该混合物加热至 60℃, 搅拌半小时。将溶于 DMF(5 ml)中的 2-[(2-(四氢吡喃基氧基)乙氧基)乙基氯(0.83 g, 4.03 mmol)加入到该溶液中并继续加热 3 小时。将饱和氯化铵水溶液(30 ml)和甲苯(30 ml)加入到冷却的反应混合物中并继续搅拌 10 分钟。分离各层并用甲苯(30 ml)萃取含水层。合并甲苯层并用 2N 氢氧化钠水溶液洗涤并用水洗涤三次。干燥有机层并蒸发至干。得到 1.4 g, 99 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.90 (m, 6H), 2.70 (t, 2H), 3.4-3.94 (m, 10H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.05-7.35 (m, 9H)。

用同样方法制备以下化合物:

(Z)-3,4-二苯基-4-(4-{2-[(2-(四氢吡喃基氧基)乙氧基)乙氧基]苯基}丁-3-烯-1-醇

用与以上化合物相同的方法, 由 4-(4-羟基苯基)-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇(按美国专利第 4,996,225 号中所述制备)和 2-[(2-(四氢吡喃基氧基)乙氧基)乙基氯开始制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.91 (m, 6H), 2.74 (t, 2H), 3.4-4.0 (m, 12H), 4.61 (m, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.05-7.35 (m, 10H)。

4-(4-氯代苯基)-3-苯基-4-(4-{2-[2-(四氢吡喃基氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)丁-3-烯-1-醇

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.38-1.90 (m, 6H), 2.75 (t, 2H), 3.32-4.03 (m, 10H), 4.00 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 7.00-7.20 (m, 5H), 7.27 (dd, 2H)。

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.90 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 3.43-4.03 (m, 10H), 4.15 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.69 (t, 2H), 6.83 (dd, 2H), 6.90 (d 2H),

7.05-7.20 (m, 5H), 7.19 (d, 2H)。

(Z)-4-[4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基]-3,4-二苯基丁-3-烯-1-醇

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37 和 1.41 (2s, 共 6H), 2.75 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.70-4.10 (m, 4H), 4.39 (五重峰, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

{4-[1-(4-氯代苯基)-4-羟基-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙酸乙酯

10 根据实施例 1a 中所述的方法, 用 NaH 作为碱, 由 4-(4-氯代苯基)-4-(4-羟基苯基)-3-苯基丁-3-烯-1-醇(实施例 1c)和溴代乙酸乙酯制备。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.25 (t, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H)。

15 Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.31 (t, 3H), 2.78 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 7H)。

b) 将羟基转变为氯

20 1,1-双[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-2-苯基-丁-1-烯

根据实施例 1d 中所述的方法, 用亚硫酸氯作为试剂将羟基转变为氯。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.94 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.73 和 3.83 (2 个 dist.t, 共 4H), 4.00 和 4.16 (2 个 dist.t, 共 4H), 4.58 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 17H)。

用同样的方法制备以下化合物:

(E)-1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.91 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.98-4.03

(m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 14H)。

(Z)-4-氯代-1-[4-(2-甲基硫基乙氧基)苯基]-1,2-二苯基-丁-1-烯(No. 11)

¹H NMR (CDCl₃): 2.16 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.05-7.45 (m, 10H)。

(Z)-1-[3-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯

¹H NMR (CDCl₃): 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.47-7.40 (m, 19H)。

10

(Z)-1-[4-(3-苄氧基丙氧基)苯基]-4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯

¹H NMR (CDCl₃): 2.0 (五重峰, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.11-7.40 (m, 15H)。

15

{4-[4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙酸乙酯和相应的酸(No. 12 和 13)

E-异构体, 乙酯 ¹H NMR (CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 2.91 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H)。

20

将该酯在含有 5 %氢氧化钠的 80 %甲醇水溶液中水解为相应的酸。

E-异构体, 酸(No. 12) ¹H NMR (CDCl₃): 2.91 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 9H)。

25

Z-异构体, 乙酯 ¹H NMR (CDCl₃): 1.31 (t, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 7H)。

E-异构体, 酸(No. 13) ¹H NMR (CDCl₃): 2.95 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.10-7.30 (m, 7H)。

(Z)-1,2-二苯基-4-氯代-4-(4-{2-[2-(四氢吡喃基氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)-丁-1-烯

根据在实施例 1d 中所述的方法, 用 Ph_3P 和 CCl_4 作为试剂将羟基转变为氯。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.30-1.90 (m, 6H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.4-4.0 (m, 10H), 4.62-4.65 (m, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.05-7.35 (m, 10H)。

用同样的方法制备以下化合物:

10 (Z)-4-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基甲基]-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37 和 1.41 (2s, 共 6H), 2.91 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.7-4.1 (m, 4H), 4.39 (五重峰, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.10-7.41 (m, 10H)

15 (E)-1-(4-{2-[(2-氯代乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯(No. 14)

在该反应中四氢吡喃基氧基也被转变为氯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.94 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.65 (dist.t, 2H), 3.8-3.85 (m, 4H), 4.0-4.06 (m, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 9H)。

20 (E)-1-(4-{2-[(2-氯代乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-1-(4-氯代苯基)-2-苯基-丁-1-烯(No. 15)

在该反应中四氢吡喃基氧基也被转变为氯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.91 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.62 (dist.t, 2H), 3.74-3.85 (m, 4H), 4.01 (dist.t, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.27 (dd, 2H)。

25

c) 除去保护基团

2-(4-{4-氯代-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯氧基)-1-乙醇(No. 16)

根据在实施例 1e 中所述的方法, 用 Zn 和 AcCl 作为试剂除去苄

基。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.95 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.80-4.20 (m, 8H), 6.56 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.10-7.26 (m, 7H)。

5 用同样的方法制备以下包括在本发明中的化合物:

(E)-2-{4-[4-氯代-2-苯基-1-(4-氯代苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙醇(No. 17)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 6.57 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 9H)。

(Z)-2-[3-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙醇(No. 18)

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.93 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 6.40-7.40 (m, 14H)。

(Z)-2-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙氧基}乙醇(No.19)

用实施例 1e 中所述的方法将四氢吡喃基醚用 H^+/EtOH 开裂。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.61, 3.68, 3.77 (3 个 dist.t, 6H), 4.00 (dist.t, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H)。

用同样的方法制备以下包括在本发明内的化合物:

(Z)-3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]丙-1,2-二醇(No. 20)

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.58-4.10 (m, 5H), 6.53 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.10-7.41 (m, 10H)。

实施例 3

a) (Z)-4-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇

25 将(Z)-4-[4-(2-溴代乙氧基)苯基]-3,4-二苯基丁-3-烯-1-醇(如美国专利第 4,996,225 号中所述制备)(4.97 g, 0.0117 mol)溶于甲基乙基酮(50 ml)和碳酸钾(4.8 g, 0.035 mol)中并将咪唑钠盐(2.11 g, 0.0234 mol)加入到该溶液中。将混合物搅拌并回流 5 小时。然后将该溶液过滤并将滤液蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯中, 用 2N 氢氧化钠水溶液和水洗涤, 干燥并蒸发至干。将残余物从甲苯和乙腈的混合物中重结晶。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.75 (t, 2H), 3.59 (dist.t, 2H), 4.07 (dist.t, 2H), 4.23 (dist.t, 2H), 6.51 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.05-7.40 (m, 10H), 7.51 (s, 1H).

5 (Z)-4-[4-(2-甲基氨基乙氧基)苯基]-3,4-二苯基丁-3-烯-1-醇

将(Z)-4-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-3,4-二苯基丁-3-烯-1-醇(如美国专利第 4,996,225 号中所述制备(Z)-4-[4-(2-溴代乙氧基)苯基]-3,4-二苯基丁-3-烯-1-醇的方法制备)(2.0 g, 0.0052 mol)和甲基胺的 40%水溶液(5 ml, 0.065 mol)与二甲基甲酰胺(8 ml)混合。在 60°C 下将该混合物在密封管中加热 8 小时。向该混合物中加入 60 ml 水并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用 2N 氯化氢水溶液洗涤。用 2N 氢氧化钠溶液使水层碱化并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯层, 经硫酸镁干燥并蒸发至干。得到 1.5 g。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.39 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

b) (Z)-4-(4-{2-[(2-苄氧基乙基)甲基氨基]乙氧基}苯基)-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇

20 用与实施例 1a 中相同的 PTC 方法, 用苄基 2-溴代乙醚作为试剂制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.35 (s, 3H), 2.70, 2.75, 2.79 (3t, 6H), 3.56 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.25-7.35 (m, 10H)。

25 c) (Z)-1-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙基}-1H-咪唑(No. 21)

根据实施例 1d, 用三苯基磷和四氯化碳作为试剂制备。通过蒸发乙腈并将残余物溶于酸性的甲醇-水(8:2)溶液中并用甲苯萃取三苯基磷(三次, 在室温下)将产物纯化。将甲醇-水溶液碱化并用甲苯萃取该

产物。将甲苯层用水洗涤两次并蒸发至干。将产物从乙酸乙酯中结晶，
为 HCl-盐。收率 46 %。

¹H NMR (HCl-盐, MeOH-d₄): 2.89 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.60
(t, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (s,
5 1H), 8.98 (s, 1H)。

(Z)-(2-苄氧基乙基)-{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]-乙基}
甲基胺

根据实施例 1d, 用亚硫酸氯作为试剂制备。

10 ¹H NMR (CDCl₃): 2.35 (s, 3H), 2.70, 2.79 (2t, 4H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (t,
2H), 3.56 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.77 (d, 2H),
7.10-7.40 (m, 15H)。

d) (Z)-2-({2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯氧基]乙基}-甲基氨基)
15 乙醇(No. 22)

根据如 1e 中相同的方法, 用 Zn 和乙酰氯作为试剂制备。

¹H NMR (CDCl₃): 2.32 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.42
(t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.05-7.40 (m,
20 10H)。

实施例 4

a) 2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮

将苯甲醚(13.9 g, 0.13 mol)加入到搅拌的 4-氯代苯基乙酸(20.0 g,
0.12 mol)的三氟乙酸酐(16.5 ml, 0.12 mol)溶液中。将该混合物在室温下
25 搅拌 24 小时。加入冰水并在烧结玻璃过滤器上收集结晶的产物, 用水洗
涤。将该产物从乙醇中重结晶。得到 20.4 g, 67 %。

¹H NMR (CDCl₃): 3.86 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.20 (d, 2H),
7.28 (d, 2H), 7.98 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

2-(4-氟代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.87 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.99 (d, 2H).

5

1-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-乙酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.84 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.99 (d, 2H).

10 b) 2-(4-氟代苯基)-1-(4-羟基苯基)乙酮

将氯化铝(29.8 g, 0.223 mol)以小批量加入到搅拌的 2-(4-氟代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(19.4 g, 0.074 mol)的甲苯(300 ml)溶液中。将该混合物加热至 60°C 并继续搅拌 2 小时。将稀盐酸加入到冷却的混合物中。加入乙酸乙酯以便使产物溶解。分离各层并用乙酸乙酯萃取含水层。干燥合并的有机层并蒸发溶剂。将产物从甲苯中重结晶。得到 17 g, 93 %。

15

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 4.19 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

20 用相同的方法制备以下化合物:

2-(4-氟代苯基)-1-(4-羟基苯基)乙酮

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 4.20 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.00 (t, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.91 (d, 2H).

25 1-(4-羟基苯基)-2-苯基乙酮

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 4.20 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.90 (d, 2H).

c) 4-羟基脱氧苯偶姻衍生物的 O-烷基化

在 PTC 条件下

2-(4-氯代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]乙酮

5 在 60°C 下, 将 10% 氢氧化钠水溶液加入到含有 2-(4-氯代苯基)-1-(4-羟基苯基)乙酮(6.0 g, 0.024 mol)、TBABr(0.9 g)的甲苯(60 ml)混合物中。将该混合物搅拌 30 分钟。加入 N,N-二甲基氨基乙基氯盐酸盐(3.6 g, 0.025 mol)并在 70-75°C 下继续搅拌 3 小时。分层并用甲苯萃取含水层。将合并的甲苯层蒸发得到产物(1.85 g, 24%)。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.34 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.97 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-2-(4-氯代苯基)乙酮

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.34 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.98 (d, 2H)。

使用溶于 2-丁酮中的 K_2CO_3

1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-2-苯基乙酮

20 将 1-(4-羟基苯基)-2-苯基乙酮(17 g, 0.08 mol)溶于 2-丁酮(200 ml)中并将碳酸钾(33.1 g, 0.24 mol)和 2-苄氧基乙基溴(25.8 g, 0.12 mol)加入到该溶液中。将混合物搅拌并回流 3 小时。然后将该溶液过滤并蒸发滤液至干。将残余物溶于甲苯中, 用 2N 氢氧化钠水溶液和水洗涤, 干燥并蒸发至干。将产物从乙醇中结晶。得到 23.2 g, 84%。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.80-3.86 (m, 2H), 4.20-4.22 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-2-(4-氯代苯基)乙酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.84 (dist.t, 2H), 4.20 (dist.t, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.63 (s,

2H), 6.95 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.96 (d, 2H)。

2-(3-甲氧基苯基)-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]乙酮

5 用 1-(4-羟基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮和 1-(2-氯代乙基)哌啶盐酸盐作为原料。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37-1.52 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 4H), 2.50 (br t, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.73-6.90 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.96 (d, 2H)。

10

2-(2-甲氧基苯基)-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]乙酮

用 1-(4-羟基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酮和 1-(2-氯代乙基)哌啶盐酸盐作为原料。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.53 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 4H), 2.51 (br t, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.84-7.00 (m, 共 4H), 在其下 6.92 (d, 2H), 7.14-7.30 (m, 2H), 8.00 (d, 2H)。

d) 脱氧苯偶姻衍生物的 C-烷基化

4-苄氧基-2-(4-氯代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丁-1-酮

20 将含有 2-(4-氯代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]乙酮(6.3 g, 0.020 mol)和 TBABr(0.5 g)的甲苯(70 ml)中的混合物加热至 70°C 并加入 48% 氢氧化钠水溶液(70 ml)。将该混合物搅拌 30 分钟并在 85-90°C 下滴加入(2-溴代乙氧基甲基)苯(5.5 g, 0.025 mol)。于 95-100°C, 将该反应混合物搅拌 3 小时。分层并用甲苯萃取含水层。用水洗涤合并的有机层并蒸发溶剂。残余产物(9.0 g)没有进一步纯化而用于下一反应步骤中。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.93-2.15 和 2.38-2.58 (2m, 共 2H), 2.32 (s, 6H), 2.72 (t, 2H), 3.25-3.55 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.82 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.15-7.40 (m, 9H), 7.92 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

4-苄氧基-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-2-(4-氟代苯基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.95-2.15 和 2.40-2.60 (2m, 共 2H), 2.31 (s, 6H), 2.71 (t, 2H), 3.25-3.55 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.94 (t, 2H), 7.10-7.40 (m, 7H), 7.93 (d, 2H)。

4-苄氧基-2-(4-氟代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.95-2.15 和 2.35-2.55 (2m, 共 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.82 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 9H), 7.93 (d, 2H)。

1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.4-1.9 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.4-2.65 (m, 1H), 3.2-4.05 (m, 6H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.45-4.5 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 10H), 7.96 (d, 2H)。

1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-2-(4-氟代苯基)-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.30-1.90 (m, 6H), 1.95-2.15 和 2.38-2.58 (2m, 共 2H), 3.20-4.05 (m, 6H), 4.16 (dist.t, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.13-7.40 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)。

1,2-双苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.4-1.9 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.4-2.65 (m, 1H), 3.2-3.9 (m, 4H), 4.45-4.5 (m, 1H), 4.85 (t, 1H), 7.1-7.5 (m, 8H), 8.00 (d, 2H)。

2-(3-甲氧基苯基)-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.40-1.90 (m, 13H), 1.95-2.2 (m, 1H), 2.48 (br t, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.20-3.90 (m, 4H)在其下面 3.76 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.49 (m,

1H), 4.77 (m, 1H), 6.73 (dd, 2H), 6.80-6.95 (m, 4H), 7.21 (t, 1H), 7.96 (d, 2H)。

5 2-(2-甲氧基苯基)-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.30-1.90 (m, 13H), 1.95-2.15 (m, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 3.20-4.00 (m, 4H)在其下面 3.88 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.73-6.90 (m, 4H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.97 (d, 2H)。

10

e) 脱氧苯偶姻衍生物的格利雅反应

4-苄氧基-2-(4-氟代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)-苯基]-1-苯基丁-1-醇

15 将 4-苄氧基-2-(4-氟代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]丁-1-酮(9.4 g, 0.021 mol)加入到由溴苯(13.1 g, 0.083 mol)和 Mg 屑(2.0 g, 0.083 mol)在干燥四氢呋喃中制备的格利雅试剂中。将该混合物回流 3 小时。将饱和氯化铵溶液加入到冷却的反应混合物中, 分离 THF 层并用甲苯萃取含水层。用水洗涤合并的有机层并蒸发溶剂。残余产物(10.7 g)没有进一步纯化而用于下一步骤中。

20

用同样的方法制备以下化合物:

4-苄氧基-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-2-(4-氟代苯基)-1-苯基丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

25 4-苄氧基-2-(4-氟代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

1-(3-苄氧基苯基)-1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

1-[4-(苄氧基乙氧基)苯基]-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

5 2-(3-甲氧基苯基)-1-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

2-(2-甲氧基苯基)-1-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

10 没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

1-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-1,2-二苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

1-[4-(2-苄氧基乙基硫基)苯基]-1,2-二苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

15 没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

1-[4-(2-二甲基氨基乙基硫基)苯基]-1,2-二苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

20 f) 三芳基丁二醇衍生物的脱水

(2-{4-[4-(苄氧基-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基)苯氧基}乙基)二甲胺

25 将 4-苄氧基-2-(4-氯代苯基)-1-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-1-苯基丁-1-醇(10.7 g)溶于甲醇(70 ml)中并加入浓盐酸使该溶液成酸性。将该混合物在室温下搅拌 4.5 小时,然后在 50°C 下搅拌 1 小时。蒸发溶剂并将产物经快速层析(洗脱剂 甲苯:三乙胺 24:1)纯化。得到 5.6 g,是 E-和 Z-异构体的混合物(1:2)。

$^1\text{H NMR}$ (E-和 Z-异构体的混合物, CDCl_3): 2.28 和 2.34 (2s, 6H), 2.64 和 2.73 (2t, 2H), 2.78 和 2.83 (2t, 2H), 3.40 和 3.42 (2t, 2H), 3.93 和 4.07 (2t,

2H), 4.36 和 4.38 (2s, 2H), 6.55-7.40 (m, 18H)从其中可以辨认 6.58 和 6.75 (2d, 4H)。

用同样的方法制备以下化合物:

5 (2-{4-[4-苄氧基-2-(4-氟代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)二甲胺
 $^1\text{H NMR}$ (E-和 Z-异构体的混合物, CDCl_3): 2.28 和 2.34 (2s, 6H), 2.65 和 2.74 (2t, 2H), 2.78 和 2.83 (2t, 2H), 3.41 和 3.43 (2t, 2H), 3.93 和 4.07 (2t, 2H), 4.37 和 4.39 (2s, 2H), 6.50-7.40 (m, 18H)从其中可以辨认 6.58 和 6.75 (2d, 4H)。

10 (2-{4-[4-苄氧基-2-(4-氟代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基)二甲胺
 $^1\text{H NMR}$ (Z-和 E-异构体的混合物, CDCl_3): 2.30 和 2.35 (2s, 6H), 2.67 和 2.76 (2t, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.69 和 3.81 (2s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.56 和 6.86 (2d, 2H), 6.58 和 6.85 (2d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.76 (d, 2H),
15 7.0-7.4 (m, 11H)。

4-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-3-(4-氟代苯基)-4-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯-1-醇

20 根据实施例 1c 的方法制备。通过快速层析, 洗脱剂甲苯:甲醇 99:1 将 Z-和 E-异构体分离。

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.76 (t, 2H), 3.57 (br t, 2H), 3.75 (dist.t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (dist.t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.76 (t, 2H), 3.58 (br t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (dist.t, 2H), 4.17 (dist.t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

用同样的方法制备以下化合物:

3-(3-甲氧基苯基)-4-苯基-4-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]丁-3-烯-1-醇

- Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.33-1.50 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 4H), 2.45 (br.t, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.63-6.77 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).
- 5 E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.55 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.51 (br.t, 4H), 2.77 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.6-7.25 (m, 13H).
- 3-(2-甲氧基苯基)-4-苯基-4-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]丁-3-烯-1-醇
- 10 Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.33-1.48 (m, 2H), 1.48-1.65 (m, 4H), 2.43 (br.t, 4H), 2.20-2.50 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.43-3.60 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.93 (t, 2H), 6.52 (d, 2H), 6.70-6.90 (m, 2H)在其下 6.82 (d, 2H), 7.05-7.43 (m, 7H).
- E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.38-1.52 (m, 2H), 1.52-1.70 (m, 4H), 2.51 (br.t, 4H), 2.38-2.58 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.6-7.35 (m, 13H).
- 15 (E)-4-(3-苄氧基苯基)-4-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-3-苯基-丁-3-烯-1-醇
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.73 (t, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.76 (m, 2H), 4.0-4.03 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.8-6.95 (m, 2H), 7.05-7.35 (m, 17H).
- 20 (Z)-4-[4-(2-苄氧基乙基硫基)苯基]-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.75 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.56 (t, 4H), 4.47 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.1-7.4 (m, 15H).
- 25 (Z)-4-[4-(2-二甲基氨基乙基硫基)苯基]-3,4-二苯基-丁-3-烯-1-醇
- MS: EI, m/e 403 (M^+ , 1 %), 332 (1 %), 72 (12 %), 58 (100 %).

g) 除去保护的苄基

3-(4-氯代苯基)-4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-4-苯基丁-3-烯-1-醇

将(2-{4-[4-苄氧基-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)二甲胺(1.1 g, 2.1 mmol)溶于甲苯中并加入 Zn 粉(0.4 g, 6.1 mmol)和乙酰氯(0.6 g, 7.6 mmol), 将该混合物在 40°C 下搅拌 3 小时。加入附加量的 Zn (0.5 g)和乙酰氯(0.6 g)并再继续搅拌 5 小时。加入乙酸乙酯并将沉淀物滤出。蒸发溶剂并将残余物溶于甲醇中。通过用 48% 氢氧化钠水溶液使混合物碱化并将该混合物在室温下搅拌 2 小时以便将产物的乙酸酯水解。蒸发甲醇, 将残余物溶于甲苯中并用水洗涤。蒸发甲苯并经快速层析将产物的异构体分离。得到 Z-异构体 0.25g, 得到 E-异构体 0.15g。

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.28 (s, 6H), 2.65 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.34 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.80-7.30 (m, 13H)。

用同样的方法制备以下化合物:

4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-3-(4-氯代苯基)-4-苯基丁-3-烯-1-醇

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.86 (t, 2H), 7.00-7.40 (m, 7H)。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (E-异构体, CDCl_3): 2.35 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.75-7.40 (m, 13H)。

3-(4-氯代苯基)-4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-4-(4-甲氧基-苯基)丁-3-烯-1-醇

Z-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.28 (s, 6H), 2.65 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.87 (d, 2H),

7.05 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H)。

E-异构体 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.33 (s, 6H), 2.74 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.17 (d, 2H)。

5

h) 将羟基转变为氯

(Z)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)二甲胺(No. 23)

10 将(Z)-3-(4-氯代苯基)-4-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-4-苯基丁-3-烯-1-醇(0.22 g, 0.5 mmol)溶于甲苯中。加入亚硫酸氯(0.2 g, 1.7 mmol)并将该混合物回流 45 分钟。将甲苯部分蒸发并将沉淀的产物盐酸盐滤出。得到 0.2 g。

15 $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, CDCl_3): 2.88 和 2.90 (s, 共 6H), 2.91 (t, 2H), 3.40 (m, 4H), 4.40 (m, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.20-7.50 (m, 5H)。

用同样的方法制备以下化合物:

(E)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺(No. 24)

20 $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, CDCl_3): 2.35-3.02 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.35-3.55 (m, 4H), 4.46-4.60 (m, 2H), 6.75-7.30 (m, 13H)。

(Z)-(2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}乙基)-二甲胺(No. 25)

25 $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, CDCl_3): 2.88 (s, 6H), 2.94 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 4.39 (m, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.91 (t, 2H), 7.10 (dd, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯基]苯氧基}乙基二甲胺(No. 26 和 27)

5 Z-异构体(No. 26): $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, $\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 2.89 (s, 6H), 2.94 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.19 (d, 2H).

E-异构体(No. 27): $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, $\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$): 2.91 (t, 2H), 2.98 (s, 6H), 3.41 (t, H), 3.54 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.17-7.18 (d, 2H), 7.23 (d, 2H).

10 1-(2-{4-[4-氯代-2-(3-甲氧基苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}-乙基)哌啶(No. 28 和 29)

15 Z-异构体(No. 28): $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, MeOH-d_4): 1.45-2.10 (m, 6H), 2.92 (t, 2H), 3.06 (dt, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.47-3.66 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.27 (dist.t, 2H), 6.70-6.85 (m, 5H), 6.92 (d, 2H), 7.15 (dt, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H).

E-异构体(No. 29): $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, MeOH-d_4): 1.45-2.15 (m, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.12 (dt, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.58-3.75 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 4.44 (dist.t, 2H), 6.65-6.83 (m, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.01-7.18 (m, 6H), 7.31 (d, 2H).

20

1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-甲氧基苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}-乙基)哌啶(No. 30 和 31)

25 Z-异构体(No. 30): $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, MeOH-d_4): 1.50-2.05 (m, 6H), 2.88 (t, 2H), 3.05 (dt, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.45-3.65 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.25 (dist.t, 2H), 6.65-6.79 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 4H), 7.20 (dt, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H).

E-异构体(No. 31): $^1\text{H NMR}$ (HCl 盐, MeOH-d_4): 1.55-2.20 (m, 6H), 2.92 (t, 2H), 3.13 (dt, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.58-3.75 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.45 (dist.t, 2H), 6.73 (dt, 1H), 6.89-7.30 (m, 7H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (dt, 1H),

7.32 (d, 2H)。

(Z)-1-[4-(2-苄氧基乙基硫基)苯基]-1,2-二苯基-4-氯代-丁-1-烯

¹H NMR (CDCl₃): 2.92 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.56 (t, 2H),

5 4.47 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 15H)。

(Z)-1-[4-(2-二甲基氨基乙基硫基)苯基]-1,2-二苯基-4-氯代-丁-1-烯(No. 32)

¹H NMR (CDCl₃): 2.28 (s, 6H), 2.46 (dist.t, 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.41 (dist.t, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.00-7.40 (m, 10H)。

10

1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯

Z-异构体 ¹H NMR (CDCl₃): 2.93 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (dist.t, 2H), 4.04 (dist.t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

15

E-异构体 ¹H NMR (CDCl₃): 2.93 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (dist.t, 2H), 4.18 (dist.t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.92 (2H), 7.06 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

20 (E)-1-(3-苄氧基苯基)-1-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-2-苯基-丁-1-烯

通过实施例 1d 中所述的方法, 用 Ph₃P 和 CCl₄ 作为试剂制备该化合物。

¹H NMR (CDCl₃): 2.93 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.98-4.05

25 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.85-7.50

(m, 19H)。

(Z)-{2-[3-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙基}二甲胺(No. 33)

将 1-[3-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-1,2-二苯基-4-(四氢吡喃基氧

基)丁-1-醇(0.93 g, 1.9 mmol)溶于甲苯(10 ml)中。将三乙胺(1.9 mmol)加入到该溶液中并将混合物冷却至-10°C。在-10到±0°C下,将亚硫酸氯(5.8 mmol)加入到该混合物中。在0-5°C下将该混合物搅拌1小时,加热至80°C并在该温度下搅拌3小时。蒸发溶剂,将残余物溶于甲苯中,用2N NaOH和水洗涤。将产物的Z-异构体从乙酸乙酯中结晶,为HCl盐。得到0.15 g。

¹H NMR (HCl 盐, CDCl₃): 2.79 (s, 6H), 2.94 (t, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.10-7.45 (m, 10H)。

10

i) 除去保护基团

(E)-3-{4-氯代-1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚(No. 34)

将(E)-4-(3-苄氧基苯基)-4-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-4-氯代-3-苯基-丁-1-烯(1.95 g, 3.39 mmol)在含有三乙胺(3.4 mmol)和作为催化剂的10%钨钼碳(0.195 g)的乙醇-乙酸乙酯(5 ml:20 ml)的溶液中氢化。将该催化剂滤除并蒸发溶剂。将产物经快速层析纯化并从甲苯-甲醇(9:1)中结晶。得到0.23 g。

¹H NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 2.95 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.8-4.0 (m, 4H), 6.56 (d, 2H), 6.75-6.82 (m, 4H), 7.10-7.25 (m, 7H)。

20

用同样的方法制备以下包括在本发明中的化合物:

(Z)-3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丙-1-醇(No. 35)

¹H NMR (CDCl₃): 1.96 (五重峰, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.11-7.40 (m, 10H)。

25

(Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯基硫基]乙醇(No. 36)

根据实施例2 g的方法制备。

¹H NMR (CDCl₃): 2.93 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

用同样的方法制备以下包括在本发明中的化合物:

(Z)-2-{4-[4-氯代-2-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-1-烯基]-苯氧基}乙醇(No. 37)

¹H NMR (CDCl₃): 2.94 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85-4.00 (m, 4H), 6.59 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.19 (d, 2H).

实施例 5

a) 1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-2-(2-氯代苯基)乙酮

10 根据在实施例 4a 中所述的方法, 用 2-氯代乙氧基苯和 2-氯代苯基乙酸作为原料制备 1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-2-(2-氯代苯基)乙酮。

¹H NMR (CDCl₃): 3.85 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.39-7.50 (m, 1H), 8.04 (d, 2H).

15 用同样的方法制备以下化合物:

1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-2-苯基乙酮

¹H NMR (CDCl₃): 3.83 (t, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 8.00 (d, 2H).

b) 2-(2-氯代苯基)-1-[4-(2-哌啶基乙氧基)苯基]乙酮

20 将 1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-2-(2-氯代苯基)乙酮(4g, 13 mmol)和哌啶(5.8 g, 68 mmol)的 80%丙酮水溶液(50 ml)中的混合物回流 12 小时。分三次、每次间隔 4 小时将附加的每份 0.3 g 的哌啶加入到该混合物中。蒸发溶剂。加入乙醚并将沉淀的哌啶盐酸盐滤出。蒸发乙醚并将残余物经快速层析(洗脱剂 甲苯:三乙胺 9:1)纯化。得到 4.1 g, 89%

25 %。
¹H NMR (CDCl₃): 1.38-1.56 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 4H), 2.45-2.62 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.19-7.25 和 3.37-7.44 (2m, 共 4H), 8.01 (d, 2H)。

1-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-2-苯基乙酮

用氢氧化钠作为碱, 根据实施例 1a 中所述的方法从 1-[4-(2-氯代乙氧基)苯基]-2-苯基乙酮和咪唑的 DMF 溶液制备。

¹H NMR (CDCl₃): 4.22 (s, 2H), 4.20-4.37 (m, 4H), 6.88 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.97 (d, 2H)。

c) 2-(2-氯代苯基)-1-[4-(2-哌啶基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

根据在实施例 4d 中所述的方法, 用 2-(2-氯代苯基)-1-[4-(2-哌啶基乙氧基)苯基]-乙酮(1.5 g, 4.2 mmol)和 2-四氢吡喃基氧基-1-碘代乙烷(1.3 g, 5.1 mmol)作为原料, 通过 PTC 反应制备 2-(2-氯代苯基)-1-[4-(2-哌啶基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮。所述产物(1.6 g)没有进一步纯化而用于随后的反应步骤中。

¹H NMR (CDCl₃): 从复杂的光谱中可以辨认 2.40-2.60 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.50-4.62 (m, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.10-7.25 和 3.37-7.44 (2m, 共 4H), 7.98 (d, 2H)。

用同样的方法制备以下化合物:

1-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-2-苯基-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-酮

¹H NMR (CDCl₃): 1.4-1.9 (m, 6H), 1.95-2.2 (m, 1H), 2.4-2.60 (m, 1H), 3.2-3.9 (m, 4H), 4.2-4.37 (m, 4H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.79 (dt, 1H), 6.80 (dd, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.15-7.3 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (d, 2H)。

d) 2-(2-氯代苯基)-1-苯基-1-[4-(2-哌啶基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇

根据在实施例 4e 中所述的方法制备。所述产物没有进一步纯化而用于随后的反应步骤中。

用同样的方法制备以下化合物:

1-[4-(2-咪唑-1-基乙氧基)苯基]-2-苯基-4-(四氢-吡喃基氧基)-1-[3-(四氢-吡喃基氧基)苯基]-丁-1-醇

该化合物没有进一步纯化而用于下一个反应步骤中。

5

e) 3-(2-氯代苯基)-4-苯基-4-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]丁-3-烯-1-醇

根据在实施例 1c 中所述的方法, 将 2-(2-氯代苯基-1-苯基-1-[4-(2-哌啶基乙氧基)苯基]-4-(四氢吡喃基氧基)丁-1-醇脱水。将该产物的 Z-异构体经快速层析(洗脱剂 甲苯-三乙胺 13:1)纯化。

10 Z-异构体: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.35-1.48 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 4H), 2.38-2.48 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.58-2.87 (m, 2H), 3.47-3.67 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.07-7.41 (m, 9H)。

用同样的方法制备以下化合物:

15 3-{4-羟基-1-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚

E-异构体: $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 2.83 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 4.11 (dist.t, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.48 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.66-6.9 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.08-7.32 (m, 5H), 7.36 (s, 1H)。

20 Z-异构体: $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 2.73 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 4.23-4.4 (m, 4H), 6.35-7.23 (m, 15H), 7.55 (s, 1H)。

f) (Z)-1-(2-{4-[4-氯代-2-(2-氯代苯基)-1-苯基丁-1-烯基]苯氧基}-乙基)哌啶(No. 38)

根据实施例 1d 中所述的方法制备。

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.33-1.49 (m, 2H), 1.49-1.68 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.80-3.50 (m, 2H), 3.25-3.56 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.54 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.06-7.43 (m, 9H)。

用同样的方法制备以下包括在本发明内的化合物。

用同样的方法制备以下包括在本发明内的化合物。

3-{4-氯代-1-[4-(2-咪唑-1-基乙氧基)苯基]-2-苯基-丁-1-烯基}-苯酚(No. 39 和 40)

E-异构体(No. 39): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.94 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.07 (dist.t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.50 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.70-6.81 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.10-7.24 (m, 7H), 7.51 (s, 1H)。

Z-异构体(No. 40): $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$, HCl-盐): 2.90 (dist.t, 2H), 3.40 (dist.t, 2H), 4.33 (dist.t, 2H), 4.65 (dist. t, 2H), 6.35-7.25 (m, 13H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)。

10

实施例 6

a) (4-氨基-苯基)苯基-甲酮

将 4-硝基二苯酮(5.0 g, 0.022 mol)溶于乙醇-二氯甲烷(40 ml:30 ml)中并在室温下用 10%钨钼碳(0.5 g)作为催化剂氢化。将该催化剂滤出并将滤液蒸发至干。该产物没有进一步纯化而用于下一步反应步骤中。得到 5.2 g。

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6.67 (d, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.7-7.6 (m, 4H)。

b) McMurry 反应

4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯胺

将锌(10.0 g, 0.154 mol)和四氢呋喃(THF) (120 ml)加入到反应容器中并冷却至 -10°C 。在大约 -10°C 下向该混合物中滴加入四氯化钛(14.4 g, 0.076 mol)。加入完成后, 将该混合物回流 2 小时。然后将其冷却至 40°C , 将(4-氨基-苯基)苯基-甲酮(5.1 g, 0.0258 mol)和 3-氯代苯基乙基酮(4.36 g, 0.0258 mol)溶于 THF(50 ml)中并加入到以上混合物中。再继续回流 3.5 小时。将冷的反应混合物倒入碳酸钾水溶液(14 g K_2CO_3 +140 ml 水)中并放置过夜。将混合物过滤并将沉淀物用 THF 洗涤三次。蒸发滤液至干。将残余物溶于乙酸乙酯中并用水洗涤。得到 9.6 g, Z-异

25

构体是唯一的异构体。

Z-异构体: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.90 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 6.32 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 10H)。

5 用同样的方法制备以下包括在本发明中的化合物。

N-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)-苯基]-N',N'-二甲基乙-1,2-二胺
(No. 47)

从[4-(2-二甲基氨基乙基氨基)苯基]苯基甲酮(按美国专利
5,693,674 中所述制备)和 3-氯代苯基乙基酮开始制备。

10 Z-异构体: $^1\text{H NMR}$ (为 HCl-盐, MeOH-d_4): 2.95 (s, 6H), 2.99 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 6.90-7.10 (m, 4H), 7.15-7.40 (m, 10H)。

c) (Z)-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯基氨基]乙酸乙酯

15 将(Z)-4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯胺(2.0 g, 5.99 mmol)、乙醇(30 ml)、溴代乙酸乙酯(2.5 g, 15 mmol)和乙酸钠(2.4 g, 17.9 mmol)加入到反应容器中并回流 3 小时。然后蒸发溶剂并将残余物溶于水和乙酸乙酯中。干燥乙酸乙酯层并蒸发至干。得到为 2.9 g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.26 (t, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 6.25 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

20

d) (Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯基氨基]乙醇(No. 41)

25 将(Z)-[4-(4-氯代-1,2-二苯基-丁-1-烯基)苯基氨基]乙酸乙酯(2.9 g, 6.9 mmol)溶于四氢呋喃中并在 15 分钟内以小批量加入氢化锂铝(0.34 g, 8.97 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。然后蒸发溶剂至干并将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水洗涤。蒸发乙酸乙酯层至干并将产物经快速层析纯化, 用甲苯: 甲醇: 三乙胺溶液(10:0.3:0.3)为洗脱剂。得到 0.47 g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.89 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 6.29 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

实施例 7

a) 4-{2-[4-(2-苄氧基乙氧基)苯基]-1-(2-氯代乙基)-2-苯基乙烯基}苯酚

根据实施例 6b 的方法, 用[(4-苄氧基乙氧基)苯基]苯基甲酮和 3-氯代-1-(4-羟基苯基)丙-1-酮作为原料制备。该产物是 Z-和 E-异构体的混合物。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 2.88 和 2.93 (2t, 2H), 3.42 和 3.43 (2t, 2H), 3.74 和 3.84 (2 个 dist.t, 2H), 4.01 和 4.16 (2 个 dist.t, 2H), 4.58 和 4.65 (2s, 2H), 6.55-7.40 (m, 18H)。

b) 4-{1-(2-氯代乙基)-2-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2-苯基乙烯基}苯酚(No. 42 和 43)

根据实施例 1e 的方法制备。将异构体经快速层析(洗脱剂 二氯甲烷-甲醇-三乙胺 98:2:1)纯化。

Z-异构体(No. 42): $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 2.87 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

E-异构体(No. 43): $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 2.92 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.03-4.14 (m, 2H), 6.63 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.85-7.17 (m, 5H)。

实施例 8

{2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙基}甲基丙-2-炔基胺(No. 44)

根据实施例 1a 从 Z-4-氯代-1,2-二苯基-1-{4-[2-(N-甲基氨基)乙氧基]苯基}-1-丁烯(按美国专利第 5,491,173 号中所述制备)和炔丙基溴开始制备。

$^1\text{H NMR (柠檬酸盐, MeOH-d}_4\text{)}$: 2.74 (s, 3H), 2.82 和 2.86 (2s, 4H), 2.93 (t, 2H), 3.06 (t, 1H), 3.29 (dist.t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.85 (d, 2H), 4.16 (dist.t, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.15-7.47 (m, 10H)。

实施例 9

a) (Z)-[4-(4-羟基-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙酸乙酯

根据在实施例 1a 中所述的方法, 用 NaH 作为碱, 由 (Z)-(4-羟基-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯酚(按美国专利 4,996,225 号中所述制备)和溴代乙酸乙酯制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.25 (t, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.10-7.45 (m, 10H).

(Z)-2-[4-(4-羟基-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丁酸乙酯

根据同样的方法用 2-溴代丁酸乙酯作为烷基化试剂制备。

$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): 0.98 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.50 (dd, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 10H).

b) (Z)-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙酸乙酯

根据实施例 1d 中所述的方法, 用 Ph_3P 和 CCl_4 作为试剂制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.25 (t, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.55 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10-7.45 (m, 10H).

用同样的方法制备以下化合物:

20 (Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丁酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): 1.01 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.40 (dd, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 10H).

25 c) (Z)-3-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基甲基]戊-3-醇(No. 45)

由 Mg 屑(0.29 g, 12 mmol)和溴乙烷(1.25 g, 12 mmol)的四氢呋喃(4 ml)溶液制备格氏试剂。在室温下加入 (Z)-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]乙酸乙酯(1.0 g, 23 mmol, 来自实施例 9b)的四氢呋喃(11 ml)溶液并将该反应混合物回流 2 小时。加入饱和氯化铵并蒸发四氢呋

喃。将该产物萃取到乙酸乙酯中。干燥有机层并蒸发至干。得到 1.0 g。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.87 (t, 6H), 1.58 (q, 4H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (t, 2H),
3.68 (s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.10-7.45 (m, 10H)。

5 实施例 10

(Z)-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丁-1-醇(No. 46)

用氯化锂铝(0.041 g, 1.1 mmol)的四氢呋喃溶液将 Z-2-[4-(4-氯代-1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]丁酸乙酯还原。加入冰水并蒸发四氢呋喃。将产物萃取到乙酸乙酯中, 干燥并蒸发溶剂。得到 0.55 g。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.89 (t, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.58-3.76 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.10-7.40 (m, 10H)。

实施例 11

15 E-3-(4-氯代-1-{4-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基丁-1-烯基)苯酚

a) 1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基乙酮

根据实施例 4c, 从 1-(4-羟基苯基)-2-苯基乙酮(根据实施例 4a-b 制备)(10.0 g, 47.1 mmol)和 2-(2-苄氧基乙氧基)乙基氯(11.0 g, 51.8
20 mmol)开始制备。将产物用温热的庚烷研磨三次以除去副产物。得到 9.6 g, 52 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.60-3.79 (m, 4H), 3.85 (dist.t, 2H), 4.16 (dist.t, 2H),
4.20 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.20-7.41 (m, 10H), 7.96 (d, 2H)。

25 b) 1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基-4-(四氢吡喃-2-基氧基)丁-1-酮

通过使用实施例 4d 中所述的方法, 从 1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基乙酮(8.4 g, 21.5 mmol)和 2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基碘(6.6 g, 25.8 mmol)开始制备。该产物(11.7 g)没有进一步纯化而用于

下一个反应步骤中。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.95 (m, 6H), 2.00-2.20 和 2.40-2.60 (2m, 共 2H), 3.60-3.80 (m, 8H), 3.83 (dist.t, 2H), 4.13 (dist.t, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.14-7.39 (m, 10 H), 7.96 (d, 2H).

5

c) 1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基-4-(四氢吡喃-2-基氧基)-1-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)苯基]丁-1-醇

用实施例 4e 中所述的方法, 从 1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基-4-(四氢吡喃-2-基氧基)丁-1-酮(10 g, 19.2 mmol)和 3-(四氢吡喃-2-基氧基)苯基溴(9.8 g, 38 mmol)开始制备。该产物经快速层析纯化, 用甲苯-甲醇(50:1)作为洗脱剂。得到 5.7 g, 43 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-2.20 (m, 10H), 3.5-4.1 (m, 14H), 4.30-4.50 (2m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90-7.40 (m, 16 H).

15 d) Z,E-3-(1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-4-羟基-2-苯基丁-1-烯基)苯酚

除了用甲苯代替乙醚(30 ml)并加入三乙胺(0.91 g, 0.9 mmol)外, 通过实施例 1c 中所述的方法, 由 1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基-4-(四氢吡喃-2-基氧基)-1-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)苯基]丁-1-醇(5.7 g, 8.2 mmol)制备。该产物(3.8 g)没有进一步纯化而用于下一反应步骤中。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.78 (t, 2H), 3.55-4.20 (m, 10H), 4.55 和 4.58 (2s, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.73-6.93 (m, 3H), 7.1-7.4 (m, 13 H).

25 e) Z,E-3-(1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-2-苯基丁-1-烯基)苯酚

除了将三乙胺(1.64 g, 16.2 mmol)加入到反应混合物中外, 用实施例 4h 中所述的方法, 由 Z,E-3-(1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-4-羟基-2-苯基丁-1-烯基)苯酚(3.8 g, 7.4 mmol)制备。该产物经快速

层析纯化。得到 2.5 g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.92 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.58-4.17 (m, 8H), 4.53 和 4.57 (2s, 2H), 6.53 (d, 2H), 6.71-6.9 (m, 6H), 7.1-7.4 (m, 10 H)。

- 5 f) E-3-(4-氯代-1-{4-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]苯基}-2-苯基丁-1-烯基)苯酚

10 将 Z,E-3-(1-{4-[2-(2-苄氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-4-氯代-2-苯基丁-1-烯基)苯酚(2.0 g, 3.78 mmol)溶于乙酸乙酯(30 ml)中。在氮气氛下加入 Zn (0.062 g, 0.95 mmol)和乙酰氯(0.74 g, 9.5 mmol)。将该混合物在 50 °C 下搅拌 3 小时。将该混合物过滤并蒸发溶剂。将残余物溶于含有 3 % 氢氧化钠的 80 % 甲醇水溶液中。将该混合物在室温下搅拌 2 小时并将甲醇蒸发。加入水(5 ml)并将产物萃取到乙酸乙酯(10 ml)中。将混合物干燥并蒸发溶剂。将产物先经快速层析(洗脱剂甲苯:甲醇 9:1)纯化, 然后从甲苯中结晶并从甲苯-丙酮中重结晶。得到 0.15 g。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.94 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.78 (dist.t, 2H), 4.01 (dist.t, 2H), 6.56 (d, 2H), 6.78(d, 2H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 6 H)。

参考文献

- 20 Grodstein F, Stampfer MJ: 雌激素对于妇女不同危险的冠状动脉疾病。Maturitas 30: 19-26, 1998。
Henderson VW: 雌激素、认知和妇女早老性痴呆的危险。Am J Med 103 (3A): 11S-18S, 1997。
Kangas L, Grönroos M, Nieminen A-L; 细胞 ATP 的生物发光: 一种用于
25 评价体外毒害细胞剂的新方法。Medical Biol 65: 338-343, 1984。
Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, Grönroos M, Kallio S, Karjalainen A, Perilä M, Södervall M, Toivola R: 一种新的三苯基乙烯化合物, Fc-1157a. II. Antitumor effect. Cancer Chemother Pharmacol 17: 109-113, 1986。

- Khovidhunkit W, Shoback DM: 雷洛昔芬盐酸盐用于妇女的临床效果。 *Ann Intern Med* 130(5): 431-439, 1999。
- Lobo RA: 雌激素替代疗法的益处和危险。 *Am J Obstet Gynecol* 173:982-990, 1995。
- 5 Macgregor JJ, Jordan VC: 抗雌激素作用机制的基本指南。 *Pharmacol Rev* 50:151-196, 1998。
- Peng Z, Tuukkanen J, Zhang H, Jämsä T, Väänänen K: 在不同实验性骨质疏松症大鼠模型中骨的机械强度。 *Bone* 15: 523-532, 1994。
- 10 Terenius L: 抗雌激素与在小鼠子宫和阴道内的 17β -雌二醇相互作用的 结构-活性关系。 *Acta Endocrinol* 66: 431-447, 1971。