

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027954.6

[51] Int. Cl.

C07C 59/72 (2006.01)
C07C 235/34 (2006.01)
C07D 207/333 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 309/22 (2006.01)

[43] 公开日 2006年11月1日

[11] 公开号 CN 1856461A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 233/25 (2006.01)
C07C 43/295 (2006.01)
C07F 9/142 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.27

[21] 申请号 200480027954.6

[30] 优先权

[32] 2003.7.28 [33] US [31] 60/490,588

[86] 国际申请 PCT/US2004/024308 2004.7.27

[87] 国际公布 WO2005/012220 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.27

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 J·E·布里顿 方晶 D·海尔

A·B·米勒 F·纳瓦斯三世

T·L·小斯马利

W·J·祖尔彻尔

S·R·卡塔姆雷迪

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

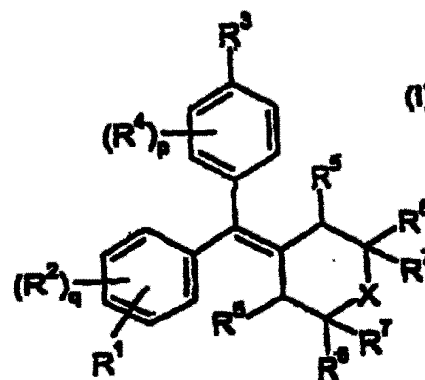
权利要求书 13 页 说明书 188 页

[54] 发明名称

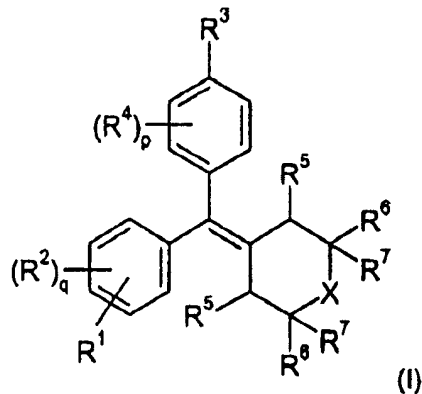
作为雌激素受体调节剂的亚环烷基化合物

[57] 摘要

本发明涉及具有多种治疗用途的新化合物，更具体地说，特别是用于选择性雌激素受体调节的新的取代亚环烷基化合物。式(I)化合物包括其盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物，其中 R¹ 为 OH；R² 和 R⁴ 各自独立选自 OH、烷基或卤素；p 和 q 各自独立选自 0、1 或 2；R³ 为 -(Y)_z-R⁶；z 为 0 或 1；Y 为 -C≡C- 或 -CR^e=CR^f-；X 为 -(CH₂)_n-，其中 n 为 0、1、2 或 3，-C(R⁹)₂-、-O- 或 -S-。



1. 一种式(I)的化合物:



5 包括其盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物，
其中

R^1 为 OH;

R^2 和 R^4 各自独立选自 OH、烷基或卤素;

p 和 q 各自独立选自 0、1 或 2;

10 R^3 为 $-(Y)_z-R^8$;

z 为 0 或 1;

Y 为 $-C\equiv C-$ 或 $-CR^e=CR^f-$;

X 为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 为 0、1、2 或 3; $-C(R^8)_2-$; $-O-$ 或 $-S-$;

每一个 R^5 为 H; 或者

15 当每一个 R^6 和每一个 R^7 为 H 和 X 为 $-(CH_2)_{m-2}-$ 时, 两个 R^5 连接在一起形成桥接亚烷基链 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为 2、3 或 4;

R^6 和 R^7 各自选自 H 或烷基; 或者

X 为 $-(CH_2)_m-$, 两个 R^6 为 H, 并且两个 R^7 连接在一起形成桥接亚烷基链 $-(CH_2)_m-$, 其中每一个 m 为相同的并且如上所定义; 或

20 X 为 $-(CH_2)_m-$, 两个 R^7 为 H, 并且两个 R^6 连接在一起形成桥接亚烷基链 $-(CH_2)_m-$, 其中每一个 m 为相同的并且如上所定义;

当 z 为 0 时, 那么 R^8 为烷基、卤素、烷氧基、芳基、杂芳基、杂

环基、氰基、 $-O(R^h)_tCN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 、 $-O(R^h)_tCO_2H$ 、 $-(R^h)_tOH$ 、 $-O(R^h)_tOH$ 、 $-O(R^h)_tO(R^h)_tOH$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^aSO_2R^d$ 、 $-COR^c$ 或 $-NR^aCOR^c$;

当 z 为 1 时, 那么 R^8 为 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 、 $-(R^h)_tOH$ 、 $-CONR^aR^b$
5 或 $-PO_3HR^a$; 或者

当 z 为 1 和 Y 为 $-C\equiv C-$ 时, 那么 R^8 也可以为 H ;

t 为 1 至 8;

R^a 为 H 、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

R^b 为 H 、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

10 R^c 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

R^d 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基; 或者

R^a 和 R^b 、 R^a 和 R^c , 或者 R^a 和 R^d 可以与它们连接的原子一起形成杂芳基或杂环基环; 和

R^e 和 R^f 各自独立选自 H 、烷基、卤素和卤代烷基;

15 R^g 为烷基;

每一个 R^h 独立为 $-CR^jR^k-$, 其中 R^j 和 R^k 各自独立选自 H 和烷基;

其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基在每次出现时可以任选被取代。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中烷基为 C_{1-8} 烷基, 烷氧基为 C_{1-8} 烷
20 氧基, 链烯基为 C_{2-8} 链烯基和链炔基为 C_{2-8} 链炔基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 在所述环的对位取代。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 p 和 q 每一个为 0。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 z 为 1, Y 为 $-CR^e=CR^f-$, 和 R^8 为 $-CO_2H$ 。

25 6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^e 和 R^f 为 H 或 C_{1-8} 烷基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 z 为 1, Y 为 $-CR^e=CR^f-$, 和 R^8 为 $-C(O)NR^aR^b$ 。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^a 和 R^b 每一个为 H 。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 z 为 1, Y 为 $-C\equiv C-$, 和 R^8 为 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 或 $-(CH_2)_tOH$ 。
10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 每一个为 H 或 C_{1-8} 烷基。
11. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 $-(CH_2)_n-$ 。
- 5 12. 权利要求 11 的化合物, 其中 n 为 1。
13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 为烷基。
14. 权利要求 11 的化合物, 其中 n 为 2 或 3。
15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 为氢。
16. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 $-O-$ 。
- 10 17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 为烷基。
18. 权利要求 1 的化合物, 其中 z 为 0 和 R^8 为 $-CO_2H$ 、 $-NR^aSO_2R^d$ 、芳基或杂芳基。
19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^8 为由一个或者更多个氰基、卤素、杂环基、 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tOH$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^c$ 、
15 $-NR^aSO_2R^d$ 和 $-CH=CH-CO_2H$ 任选取代的苯基。
20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R^a 为 H, R^b 为 H, R^c 为烷基, 和 R^d 为烷基。
21. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^8 为 $-CO_2H$ 。
22. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^8 为 $-NR^aSO_2R^d$, R^a 为 H, 和
20 R^d 为烷基或芳基。
23. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^8 为异噁唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基或呋喃基。
24. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为 $-CONR^aR^b$, 和 R^a 和 R^b 结合形成由 $-CO_2H$ 任选取代的 5 或者 6 元杂环基环。
- 25 25. 权利要求 1 的化合物, 它选自:
- 1) (2E)-3-{4-[亚环戊基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
 - 2) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
 - 3) (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;

- 4) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺;
- 5) (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺;
- 6) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 7) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺;
- 8) 4-[[4-(1H-吡咯-2-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 9) (2E)-3-{4-[(4,4-二甲基亚环己基)(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 10) 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸;
- 11) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 12) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 13) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 14) 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)-3-吡啶甲酸;
- 15) 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)-4-吡啶甲酸;
- 16) 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)脯氨酸;
- 17) (2E)-3-{4-[双环[3.3.1]壬-9-亚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 18) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸;
- 19) (2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}丙-2-烯酸;
- 20) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸;
- 21) N-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酰胺;

- 22) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基丙-2-烯酸;
- 23) 4-[[4-({2-[(2-羟基乙基)氧基]乙基}氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 24) (E)-2-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}乙烯基膦酸氢乙酯;
- 25) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-甲基苯基}-2-丙烯酸;
- 26) (2E)-3-{3-氟-4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 27) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-3-氟苯基}-2-丙烯酸;
- 28) (2E)-3-{4-[亚环己基(3-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 29) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸;
- 30) 4-[[4-(甲基磺酰基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 31) 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酰胺;
- 32) 4-[[4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 33) 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯甲酸;
- 34) 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯甲酸;
- 35) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 36) (2E)-3-{4-[亚环己基(2-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 37) (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2,3-二甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 38) (2E)-3-{4-[亚环己基(2,3-二氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 39) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 40) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 41) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 42) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;

- 43) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 44) (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 45) 4-[[4-(3-羟基-1-丙炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 46) 4-[(4-乙炔基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 47) 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙炔酸;
- 48) {4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酸;
- 49) 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸;
- 50) 4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸;
- 51) 4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸;
- 52) 4-[[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 53) 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯甲酰胺;
- 54) 4-[[4-(5-噁啶基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 55) 4-[[4'-(甲基磺酰基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 56) (2E)-3-{4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯基}-2-丙烯酸;
- 57) 4-[[4-(3-吡啶基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚三氟乙酸酯;
- 58) 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}丙酸;
- 59) 4-[(4,4-二甲基-亚环己基)-(4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸;
- 60) 4-[亚环庚基-(3-氟-4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸;
- 61) 3-{4-[亚环庚基-(4-羟基-苯基)-甲基]-3-氟-苯基}-丙烯酸;
- 62) N-{4-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-甲磺酰胺;

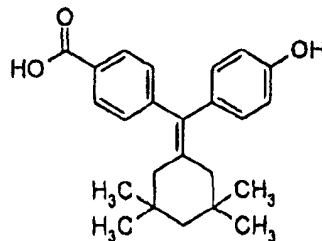
- 63) N-{4-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-苯磺酰胺;
- 64) (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸;
- 65) ({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸;
- 66) (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
- 67) (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸;
- 68) 4-{亚环庚基[4-(3-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
- 69) 4-{亚环庚基[4-(2-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
- 70) 4-{亚环辛基[4-(2-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
- 71) 4-{亚环辛基[4-(3-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
- 72) 4-{亚环辛基[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基]甲基}苯酚;
- 73) 4-{亚环庚基[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基]甲基}苯酚;
- 74) 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苄腈;
- 75) 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苄腈;
- 76) (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸;
- 77) (2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸;
- 78) ({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙腈;
- 79) 4-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)丁酸;
- 80) ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸;
- 81) 4-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸;
- 82) 4-(亚环庚基{4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基}甲基)苯酚;
- 83) 2-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸;
- 84) 2-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸;
- 85) ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙

- 腈;
- 86) 4-(亚环庚基{4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氧基]苯基}甲基)苯酚;
- 87) 4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 88) ({4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸;
- 89) 4-({4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸;
- 90) ({4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙腈;
- 91) 4-[[4-(3-羟基丙基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 92) N-{4'-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-联苯-4-基}-乙酰胺;
- 93) N-{4'-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-联苯-4-基}-甲磺酰胺;
- 94) 4-[[4-(3-呋喃基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 95) 4-[[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 96) 4-[[4'-(4-吗啉基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 97) 3-氟-4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯腈;
- 98) 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯腈;
- 99) 4'-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]-4-联苯腈
- 100) 4-{亚环庚基[4-(5-羟基-1-戊炔-1-基)苯基]甲基}苯酚;
- 101) 4-[[4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 102) 4-[[4-(4-羟基-1-丁炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 103) 5-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-4-戊炔酸;
- 104) 1-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酮;

- 105) 4-[[4'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 106) 4-[[3'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
- 107) 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-联苯甲酸;
和
- 108) 4-[[2'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;

包括其盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物。

26. 一种化合物



包括其盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物。

- 5 27. 权利要求 1-26 中任一项的化合物, 所述化合物基本上如同上述任何一个实施例所定义。

28. 一种药用组合物, 它包含权利要求 1-26 中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

29. 一种权利要求 1-26 中任一项的化合物, 它用作活性治疗物质。

- 10 30. 一种权利要求 1-26 中任一项的化合物, 它用于治疗或者预防受选择性雌激素受体调节影响的病症或疾病。

31. 权利要求 30 的化合物, 其中治疗或者预防涉及骨质疏松症、骨去矿质、减少的骨质、密度或者生长、骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退("ARFD")、肌肉减少症、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的
- 15

维持、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、炎性肠疾病、克隆氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症，饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症，肾上腺皮质机能亢进和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、高血压、乳腺癌，含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺，前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发、贫血、毛发过多、前列腺腺瘤和瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X综合征、血脂异常、尿失禁、动脉粥样硬化、性欲增强、性功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁、紧张过度、智能降低和自卑、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病，和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS 创伤、痴呆、神经变性、乳腺疼痛和痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH(良性前列腺肥大)、痛经、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE(系统性红斑狼疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤。

32. 权利要求 31 的化合物，其中治疗或者预防涉及绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、子宫内膜异位、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质或者骨质疏松症。

33. 权利要求 1-26 中任一项的化合物在制备用于治疗或者预防与

选择性雌激素受体调节有关的病症或疾病的药物中的用途。

34. 权利要求 1-26 中任一项的化合物在制备用于治疗或者预防以下病症或疾病的药物中的用途：骨质疏松症、骨去矿质、减少的骨质、密度或者生长、骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退("ARFD")、肌肉减少症、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的维持、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、炎性肠疾病、克隆氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症，饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症，肾上腺皮质机能亢进和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、高血压、乳腺癌，含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺，前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发、贫血、毛发过多、前列腺腺瘤和瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X 综合征、血脂异常、尿失禁、动脉粥样硬化、性欲增强、性功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁、紧张过度、智能降低和自卑、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病，和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS 创伤、痴呆、神经变性、乳腺疼痛和痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道

痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH(良性前列腺肥大)、痛经、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE(系统性红斑狼疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤。

35. 权利要求 34 的化合物的用途, 其中所述病症或疾病为绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、子宫内膜异位、女性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质或者骨质疏松症。

36. 一种治疗或者预防与选择性雌激素受体调节有关的病症或疾病的方法, 它包括给予权利要求 1-26 中任一项的化合物。

37. 一种治疗或者预防以下病症或疾病的方法: 骨质疏松症、骨去矿质、减少的骨质、密度或者生长、骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退("ARFD")、肌肉减少症、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的维持、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、炎性肠疾病、克隆氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症、饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症, 肾上腺皮质机能亢进和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、高血压、乳腺癌, 含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺, 前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发、贫血、毛发过多、前列腺腺瘤和瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X 综合征、血脂异常、尿失禁、动脉粥样硬化、性欲增强、功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁、紧张过度、智能降低和自卑、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病, 和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血

症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS 创伤、痴呆、
5 神经变性、乳腺疼痛和痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH(良性前列腺肥大)、痛经、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE(系统性红斑狼
10 疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤，该方法包括给予权利要求 1-26 中任一项的化合物。

38. 权利要求 37 的方法，其中所述病症或疾病为绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、子宫内膜异位、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质或者骨质疏松症。
15

作为雌激素受体调节剂的亚环烷基化合物

5 发明领域

本发明涉及具有多种治疗用途的新化合物，更具体地说，特别是用于选择性雌激素受体调节的新的取代的亚环烷基化合物。

发明背景

10 雌激素为与发育和维持生殖系统有关的细胞过程的熟知的内分泌调节剂。也显示雌激素对多种非生殖组织例如骨、肝、心血管系统和中枢神经系统具有重要的作用。雌激素如何发挥它们的作用的最广泛接受的假设是通过与细胞内甾体激素受体结合。受体和被结合的配体转移至细胞核后，复合物结合于DNA的识别位点，这可用于某些基因的调节。另外，现在越来越清楚的是雌激素可以借助膜-启动信号级联调节它们的作用，尽管这项工作大部分仍然处于实验中。Kousteni等, *Journal of Clinical Investigation*, (2003), 111, 1651-1664, 这样的讲授在此通过引用结合到本文中。

20 已证实某些物质具有以“组织-选择性”方式显示其生物活性的能力。换言之，组织选择性使得在特定的组织中作为雌激素激动剂发挥功能，而在其他的组织中作为雌激素拮抗剂起作用。术语“选择性雌激素受体调节剂(SERMs)”已给出这些分子。SERMs的实例包括他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、氟米芬和萘福西定。这种组织选择性活性的分子基础尚不完全清楚。不受任何具体理论的束缚，配体把雌激素受体放在不同的构象状态的能力和便于提供在募集辅激活蛋白和辅阻遏物蛋白以及其它与转录调节有关的重要蛋白方面的分化能力被认为起作用。参见, McDonnell, D.P., *The Molecular Pharmacology of SERMs*, *Trends Endocrinol. Metab.* 1999, 301-311, 这

25

样的描述在此通过引用结合到本文中。

5 以前，雌激素被认为通过单一雌激素受体，现在称作雌激素受体 α (ER α)显示它们的生物活性。然而，最近发现了雌激素受体的第二亚型，称作雌激素受体 β (ER β)。参见，Kuiper 等, WO 97/09348 和 Kuiper 等,在大鼠前列腺和卵巢中表达的新的雌激素受体的克隆
(*Cloning of a Novel Estrogen Receptor Expressed in Rat Prostate and Ovary*), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1996, 第 5925-5930 页，这样的亚型在此通过引用结合到本文中。ER β 在人体中表达。参见，
10 Mosselman 等, ER β :新的人雌激素受体的鉴定和特性记述(*ER β : Identification and Characterization of a Novel Human Estrogen Receptor*), FEBR S Lett., 1996, 第 49-53 页，这样的表达在此通过引用结合到本文中。雌激素受体第二亚型的发现明显增加了雌激素信号的生物复杂性并且可能是造成目前可得到的 SERMs 的某些组织-选择性作用的原因。

15 正如上面提及的那样，雌激素对多种非-生殖组织具有重要的作用。因此，相信雌激素调节对治疗或者预防与这样的组织包括骨、肝和中枢神经系统有关的疾病和病症是有用的。例如，骨质疏松症的特征在于每单位体积的骨质的净丢失。这样的骨丢失导致对身体提供足够的结构支撑的骨骼衰退，因而产生增加的骨折风险。骨质疏松症最常见的类型之一是绝经后骨质疏松症，它与停经后加速的
20 骨丢失和妇女体内内源性雌激素水平下降有关。对由于雌激素水平下降处于迅速骨丢失过程的绝经期和绝经后妇女，骨质密度大小和骨折风险之间存在相反的关系。参见 Slemenda 等，绝经期妇女的骨质预测(*Predictors of Bone Mass in Perimenopausal Women*)，采用光子
25 Abr 吸收测量的临床数据的前瞻性研究(*A Prospective Study of Clinical Data Using Photon Absorptiometry*)，Ann. Intern. Med., 1990, 第 96-101 页和 Marshall 等，预测骨质疏松骨折的发生率的骨矿质密度大小的多元分析(*Meta-Analysis of How Well Measures of Bone Mineral Density*

Predict Occurrence of Osteoporotic Fractures), Br Med. J., 1996, 第 1254-1259 页, 关于这样的关系每一篇参考文献在此通过引用结合到本文中。过了中年的妇女一生中具有约 75% 的骨折的风险。另外, 美国 50 岁以上的高加索妇女中有约 40% 髌部骨折的风险。骨质疏松骨折的经济负担很大, 因为需要住院治疗。另外, 尽管一般不认为骨质疏松症可威胁到生命, 但是髌部骨折 4 个月内死亡率目前约为 20-30%。对绝经后骨质疏松症目前的疗法包括激素替代疗法或者用其它的抗吸收药例如二磷酸盐或者降钙素治疗。类似地, SERMS 已显示在治疗绝经后骨质疏松症中有效。(参见 Lindsay, R.: 在骨质疏松症的病理和预防中的性甾体. 在: 骨质疏松症 1988. 病因学、诊断与治疗 (*Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis*. In: Osteoporosis 1988. Etiology, Diagnosis and Management). Riggs BL (编辑) 1, Raven Press, New York, USA (1988): 333-358; Barzel US: 在绝经后骨质疏松症的预防和治疗中的雌激素: 综述 (*Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a review*). Am J. Med (1988) 85: 847-850; 和 Ettinger, B., Black, D. M. 等, 用雷洛昔芬治疗的患有骨质疏松症的绝经后妇女的椎骨骨折风险的减小 (*Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Raloxifene*), JAMA, 1999, 282,637-645, 其内容各自通过引用结合到本文中)。

作为另一个实例, 雌激素对乳腺组织尤其是乳腺癌的作用已被很多文献资料充分地证明。例如, 先前鉴定的 SERM, 他莫昔芬, 减少复发性乳腺癌、对侧乳腺癌的风险和死亡率以及增加患有乳腺癌的患者在疾病的多个阶段的无病存活率。参见, Cosman, F., Lindsay, R. 选择性雌激素受体调节剂: 临床作用谱 (*Selective Estrogen Receptor Modulators: Clinical Spectrum*), Endocrine Rev., 1999, 第 418-434 页, 其内容在此通过引用结合到本文中。然而, 由于对生殖组织, 例如子宫组织潜在的相互作用性质, 他莫昔芬并不是理想的。对治疗这

样癌症的疗法存在改善的空间，即 SERM 对任何生殖组织不具有激动剂性质。

心血管疾病为绝经后妇女中主要的死亡原因。直到最近，多数数据提示绝经后妇女的雌激素替代疗法减少心血管疾病的风险，尽管一些研究已经报道对总死亡率没有有益的影响。参见，Barrett-Connor, E.等，SERMs 对减小冠心病风险的潜力(*The Potential of SERMs for Reducing the Risk of Coronary Heart Disease*), *Trends Endocrinol. Metab.*, 1999, 第 320-325 页，在此通过应用结合到本文中。相信雌激素对心血管系统发挥其有益作用的机制并不完全清楚。雌激素对血清胆固醇和脂蛋白的潜在作用、抗氧化性质、血管平滑肌增殖和动脉胆固醇聚集的抑制作用被确信起重要作用。同上也参见，Cosman, F., Lindsay, R. 选择性雌激素受体调节剂：临床作用谱(*Selective Estrogen Receptor Modulators: Clinical Spectrum*), *Endocrine Rev.*, 1999, 第 418-434 页，在此通过应用结合到本文中。然而，按照 HERS II 和 WHI 研究的最新报道，连续的联合激素疗法，即 CEE + MPA[共轭马雌激素+甲氧基黄体酮乙酸酯(*Conjugated Equine Estrogen + Medroxy Progesterone Acetate*)]对绝经妇女不具有心血管的有益作用。参见，Hulley S., Grady, D., Bush, T., 等，雌激素加孕激素对继发性预防绝经后妇女冠心病的随机实验(*Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*)。心脏和雌激素/孕激素替代研究(HERS)研究小组(*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group*). *J. Am. Med. Assoc.* (1998) 280: 605-613 和 Wassertheil-Smoller S., Hendrix, S.L., Limacher, M., 等, for the WHI Investigators. 雌激素加孕激素对绝经后妇女中风的影响：妇女健康初步：一项随机实验(*Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women : the Women's Health Initiative : a randomized trial*). *JAMA* (2003) 289, 2673-2684, 其内容各自通过引用结合到本文中)。这些发现对 SERMs 可进行多大程度的推断是一个需要确定的问题。

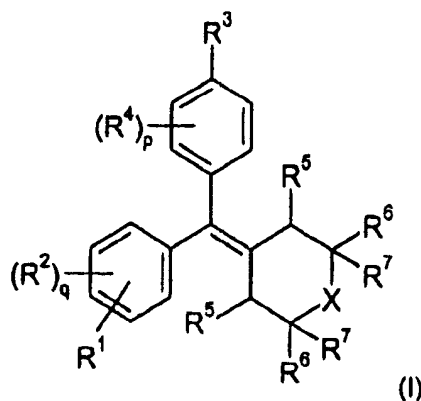
其它的治疗选择包括雌激素替代疗法和/或激素替代疗法，它们可以用于治疗血管舒缩症状、泌尿生殖器萎缩、抑郁症和糖尿病。超过75%的妇女在更年期经历血管舒缩症状。临床征兆例如血管舒缩症状和泌尿生殖器萎缩采用雌激素替代疗法治疗得到减轻。

- 5 Sagraves, R., *J. Clin. Pharmacol.* (1995), 35(9 Suppl): 2S-10S, 这样的讲授在此通过引用结合到本文中。初步数据提示雌二醇可以缓解绝经期间的抑郁症并且雌激素与选择性5-羟色胺重摄取抑制剂的联合可以缓解绝经后的抑郁症。Soares, C.N., Poitras, J.R.和 Prouty, J., *Drugs Aging*, (2003), 20(2), 85-100, 其内容在此通过引用结合到本文中。另
- 10 外，激素替代疗法在患有糖尿病的妇女身上可以改善血糖控制。Palin, S.L.等, *Diabetes Research and Clinical Practice*, (2001), 54, 67-77, Ferrara, A.等, *Diabetes Care*, (2001), 24(7), 1144-1150, 其内容各自在此通过引用结合到本文中。然而，需要改善的治疗学呈现最佳的副作用。

- 15 本发明人发现一类新的亚环烷基化合物，其结合于并且调节雌激素受体 α 和雌激素受体 β 。作为SERMS，这些化合物被认为用于治疗 and/或预防绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症状、泌尿生殖器或者外阴道萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨失矿质和治疗和/或预防骨质疏松症。

本发明概述

本发明包括新化合物。本发明包括以下式(I)的化合物，包括它们的盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物：



5 其中

R^1 为 OH;

R^2 和 R^4 各自独立选自 OH、烷基或卤素;

p 和 q 各自独立选自 0、1 或 2;

R^3 为 $-(Y)_z-R^8$;

10 z 为 0 或 1;

Y 为 $-C\equiv C-$ 或 $-CR^e=CR^f-$;

X 为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 为 0、1、2 或 3, $-C(R^g)_2-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$;

每一个 R^5 为 H; 或者

15 当每一个 R^6 和每一个 R^7 为 H 和 X 为 $-(CH_2)_{m-2}-$ 时, 两个 R^5 连接在一起形成桥接亚烷基链 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 为 2、3 或 4;

R^6 和 R^7 各自选自 H 或烷基; 或者

X 为 $-(CH_2)_m-$, 两个 R^6 为 H, 并且两个 R^7 连接在一起形成桥接亚烷基链 $-(CH_2)_m-$, 其中每一个 m 为相同的并且如上所定义; 或

20 X 为 $-(CH_2)_m-$, 两个 R^7 为 H, 并且两个 R^6 连接在一起形成桥接亚烷基链 $-(CH_2)_m-$, 其中每一个 m 为相同的并且如上所定义;

当 z 为 0 时, 那么 R^8 为烷基、卤素、烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、氰基、 $-O(R^h)_tCN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(R^h)_tCO_2H$ 、 $-O(R^h)_tCO_2H$ 、 $-(R^h)_tOH$ 、

$-\text{O}(\text{R}^h)_t\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{R}^h)_t\text{O}(\text{R}^h)_t\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{COR}^c$
或 $-\text{NR}^a\text{COR}^c$;

当 z 为 1 时, 那么 R^8 为 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{R}^h)_t\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{R}^h)_t\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$
或 $-\text{PO}_3\text{HR}^a$; 或者

5 当 z 为 1 和 Y 为 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 时, 那么 R^8 也可以为 H ;
 t 为 1 至 8;

R^a 为 H 、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

R^b 为 H 、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

R^c 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

10 R^d 为烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基; 或者

R^a 和 R^b 、 R^a 和 R^c , 或者 R^a 和 R^d 可以与它们连接的原子一起形
成杂芳基或杂环基环; 和

R^e 和 R^f 各自独立选自 H 、烷基、卤素和卤代烷基;

R^g 为烷基;

15 每一个 R^h 独立为 $-\text{CR}^j\text{R}^k-$, 其中 R^j 和 R^k 各自独立选自 H 和烷基;
其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基在每次出现时可以
任选被取代。

优选这样的权利要求 1 的化合物, 其中烷基为 C_{1-8} 烷基, 烷氧基
为 C_{1-8} 烷氧基, 链烯基为 C_{2-8} 链烯基, 和链炔基为 C_{2-8} 链炔基。

20 在一个实施方案中, R^1 在所描述环的对位取代。

在一个实施方案中, p 和 q 每一个为 0。

在一个实施方案中, z 为 1, Y 为 $-\text{CR}^e=\text{CR}^f-$, 和 R^8 为 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。优
选 R^e 和 R^f 为 H 或 C_{1-8} 烷基。

25 在一个实施方案中, z 为 1, Y 为 $-\text{CR}^e=\text{CR}^f-$, 和 R^8 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 。
优选地 R^a 和 R^b 每一个为 H 。

在一个实施方案中, z 为 1, Y 为 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, 和 R^8 为 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{R}^h)_t\text{CO}_2\text{H}$
或 $-(\text{CH}_2)_t\text{OH}$ 。

在一个实施方案中, R^6 和 R^7 每一个为 H 或 C_{1-8} 烷基。

在一个实施方案中，X为 $-(CH_2)_n-$ 。优选n为1。优选R⁶和R⁷为烷基。

在另一个实施方案中，优选地n为2或3且优选R⁶和R⁷为氢。

在一个实施方案中，X为-O-，优选R⁶和R⁷为烷基。

5 在一个实施方案中，z为0和R⁸为-CO₂H、-NR^aSO₂R^d、芳基或杂芳基。

10 在一个实施方案中，R⁸为芳基。优选芳基为由一个或者更多个氰基、卤素、杂环基、-CO₂H、-(R^h)_tOH、-SO₂R^d、-C(O)NR^aR^b、-NR^aCOR^c、-NR^aSO₂R^d和-CH=CH-CO₂H任选取代的苯基。优选R^a为H，R^b为H，R^c为烷基和R^d为烷基。在另一个实施方案中，R⁸为-CO₂H。在另一个实施方案中，R⁸为-NR^aSO₂R^d，R^a为H和R^d为烷基或芳基。在另一个实施方案中，R⁸为异噁唑基、噁唑基、嘧啶基、吡啶基或咪喃基。在一个实施方案中，R⁸为-CONR^aR^b，以及R^a和R^b联合形成由-CO₂H任选取代的5或者6元杂环基环。

15 本发明特别优选的化合物包括：

1. (2E)-3-{4-[亚环戊基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸；
2. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸；
3. (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸；
4. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺；
5. (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺；
6. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸；
7. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺；
8. 4-[[4-(1H-吡咯-2-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚；
9. (2E)-3-{4-[(4,4-二甲基亚环己基)(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸；
10. 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸；

11. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
12. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
13. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
14. 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)-3-吡啶甲酸;
15. 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)-4-吡啶甲酸;
16. 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)脯氨酸;
17. (2E)-3-{4-[双环[3.3.1]壬-9-亚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
18. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸;
19. (2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}丙-2-烯酸;
20. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸;
21. N-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酰胺;
22. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基丙-2-烯酸;
23. 4-[[4-({2-[(2-羟基乙基)氧基]乙基}氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
24. (E)-2-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}乙烯基磷酸氢乙酯;
25. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-甲基苯基}-2-丙烯酸;
26. (2E)-3-{3-氟-4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
27. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-3-氟苯基}-2-丙烯酸;
28. (2E)-3-{4-[亚环己基(3-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
29. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸;

30. 4-[[4-(甲基磺酰基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
31. 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酰胺;
32. 4-[[4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基}(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
33. 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯甲酸;
34. 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯甲酸;
35. (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
36. (2E)-3-{4-[亚环己基(2-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
37. (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2,3-二甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
38. (2E)-3-{4-[亚环己基(2,3-二氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
39. (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
40. (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
41. (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
42. (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
43. (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
44. (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
45. 4-[[4-(3-羟基-1-丙炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
46. 4-[(4-乙炔基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
47. 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙炔酸;
48. {4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酸;

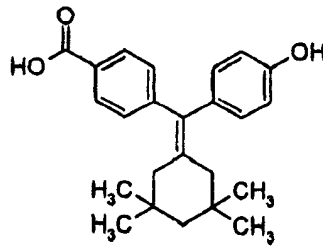
49. 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸;
50. 4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸;
51. 4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸;
52. 4-[[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
53. 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯甲酰胺;
54. 4-[[4-(5-咪唑基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
55. 4-[[4'-(甲基磺酰基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
56. (2E)-3-{4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯基}-2-丙烯酸;
57. 4-[[4-(3-吡啶基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚三氟乙酸酯;
58. 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}丙酸;
59. 4-[(4,4-二甲基-亚环己基)-(4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸;
60. 4-[亚环庚基-(3-氟-4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸;
61. 3-{4-[亚环庚基-(4-羟基-苯基)-甲基]-3-氟-苯基}-丙烯酸;
62. N-{4-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-甲磺酰胺;
63. N-{4-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-苯磺酰胺;
64. (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸;
65. ({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸;
66. (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸;
67. (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸;
68. 4-{亚环庚基[4-(3-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
69. 4-{亚环庚基[4-(2-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
70. 4-{亚环辛基[4-(2-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;
71. 4-{亚环辛基[4-(3-呋喃基)苯基]甲基}苯酚;

72. 4-{亚环辛基[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基]甲基}苯酚;
73. 4-{亚环庚基[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基]甲基}苯酚;
74. 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苄腈;
75. 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苄腈;
76. (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸;
77. (2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸;
78. ({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙腈;
79. 4-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)丁酸;
80. ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸;
81. 4-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸;
82. 4-(亚环庚基{4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基}甲基)苯酚;
83. 2-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸;
84. 2-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸;
85. ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙腈;
86. 4-(亚环庚基{4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氧基]苯基}甲基)苯酚;
87. 4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
88. ({4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸;
89. 4-({4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸;
90. ({4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙腈;
91. 4-[[4-(3-羟基丙基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
92. N-{4'-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-联苯-4-基}-乙酰胺;

93. N-{4'-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-联苯-4-基}-甲磺酰胺;
94. 4-[[4-(3-呋喃基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
95. 4-[[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
96. 4-[[4'-(4-吗啉基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
97. 3-氟-4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯腈;
98. 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯腈;
99. 4'-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]-4-联苯腈
100. 4-{亚环庚基[4-(5-羟基-1-戊炔-1-基)苯基]甲基}苯酚;
101. 4-[[4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
102. 4-[[4-(4-羟基-1-丁炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
103. 5-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-4-戊炔酸;
104. 1-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酮;
105. 4-[[4'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
106. 4-[[3'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;
107. 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-联苯甲酸; 和
108. 4-[[2'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚;

包括其盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物。

本发明包括:



包括它们的盐、溶剂合物及其药学上的功能衍生物。

5 本发明另一方面包括基本上如在下文任何一个实施例中定义的化合物。

本发明另一方面包括包含所述化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

本发明另一方面包括用作活性治疗物质的化合物。

10 本发明另一方面包括用于治疗或者预防受选择性雌激素受体调节影响的病症或疾病的化合物。优选治疗或者预防涉及骨质疏松症、骨去矿质、减少的骨质、密度或者生长、骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退(“ARFD”)、肌肉减少症

15 sarcopenia、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的维持、慢性肝病、AIDS、失重(weightlessness)、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、炎性肠疾病、克隆氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症，饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症，肾上腺皮质机能亢进(hypercortisolism)

20 和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、高血压、乳腺癌，含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺，前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发(androgenic alopecia)、贫血、毛发过多(hyperpilosity)、前列腺腺瘤和瘤形成、高

25 胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X综合征、血脂异常、尿失禁、

- 5 动脉粥样硬化、性欲增强、性功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁(irritability)、紧张过度(stress)、智能降低和自卑(low self-esteem)、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期(counteracting preeclampsia)、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病、和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS 创伤、痴呆、神经变性、乳腺疼痛和痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH(良性前列腺肥大)、痛经、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE(系统性红斑狼疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤。更优选地治疗或者预防涉及绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、子宫内膜异位、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质或者骨质疏松症。
- 10
- 15
- 20 本发明另一方面包括化合物在制备用于治疗或者预防与选择性雌激素受体调节有关的病症或疾病的药物中的用途。优选药物用于治疗或者预防骨质疏松症、骨去矿质、减少的骨质、密度或者生长、骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退
- 25 (“ARFD”)、肌肉减少症、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的维持、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、

5 炎性肠疾病、克朗氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症，饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症，肾上腺皮质机能亢进和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、高血压、乳腺癌，含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺，

10 前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发、贫血、毛发过多、前列腺腺瘤和瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X综合征、血脂异常、尿失禁、动脉粥样硬化、性欲增强、性功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁、紧张过度、智能降低和自卑、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病，和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS

15 创伤、痴呆、神经变性、乳腺疼痛和痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH(良性前列腺肥大)、痛经、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE(系统性红斑狼疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤。更优选病症或疾病为绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、子宫内膜异位、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质或者骨质疏松症。

25

本发明另一方面包括治疗或者预防与选择性雌激素受体调节有关的病症或疾病的方法，方法包括给予所述化合物。优选地治疗或者预防涉及骨质疏松症、骨去矿质、减少的骨质、密度或者生长、

骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退 (“ARFD”)、肌肉减少症、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的维持、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、炎性肠疾病、克隆氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症，饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症，肾上腺皮质机能亢进和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、高血压、乳腺癌，含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺，前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发、贫血、毛发过多、前列腺腺瘤和瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X综合征、血脂异常、尿失禁、动脉粥样硬化、性欲增强、性功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁、紧张过度、智能降低和自卑、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病，和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS 创伤、痴呆、神经变性、乳腺疼痛和痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH(良性前列腺肥大)、痛经、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE(系统性红斑狼疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤。更优

选病症或疾病为绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、子宫内膜异位、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质或者骨质疏松症。

5 优选实施方案的详细描述

本发明以本领域技术人员已知的和理解的术语描述。为易于引用，某些术语在下文被定义。然而，事实是虽然某些术语被定义但是不应被认为任何未定义的术语是不明确的。相反，在此使用的所有术语应认为是用本领域普通技术人员可了解本发明范围的术语描述本发明。

10

如在此使用的术语“烷基”指直链或支链的烃，优选具有 1-12 个碳原子。如在此使用的“烷基”的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、异戊基、正戊基等。

15

如在此使用的术语“亚烷基”指直链或支链的二价烃基团，优选具有 1-10 个碳原子。如在此使用的“亚烷基”的实例包括(但不限于)亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚正丁基等。

如在此使用的术语“卤素”指氟、氯、溴或者碘。

20

如在此使用的术语“卤代烷基”指其被至少一个卤素取代的如在此定义的烷基。用于本发明的直链或支链“卤代烷基”的实例包括(但不限于)用一个或者更多个卤素例如氟、氯、溴和碘独立取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。术语“卤代烷基”应被解释包括这样的取代基例如作为全氟烷基等。

如在此使用的术语“烷氧基”指基团-OR，其中 R 为如上定义的烷基。

25

如在此使用的术语“酰基”指基团-C(O)R，其中 R 为各自如在此定义的烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

如在此使用的术语“羟基”指基团-OH。

如在此使用的术语“羧基”指基团-C(O)OH。

如在此使用的术语“硝基”指基团-NO₂。

如在此使用的术语“氨基”指基团-NH₂，或者当指取代氨基时，这样的基团用烷基取代。

5 如在此使用的术语“环烷基”指的是非-芳环烃环，优选具有 3-10 个碳原子。“环烷基”基团的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

如在此使用的术语“芳基”指苯环或者稠合于一个或者更多个另外的苯环以形成例如蒽、菲，或者萘环系统的苯环系统。“芳基”基团的实例包括(但不限于)苯基、2-萘基、1-萘基、联苯基等。

10 如在此使用的术语“杂芳基”指单环 5-7 元芳族环或含两个这样的 5-7 元单环芳族环的稠双环芳环系统。这些杂芳基环含一个或者更多个氮、硫和/或氧原子，其中 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物允许杂原子取代。在此使用的“杂芳基”基团的实例包括(但不限于)咪喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、
15 苯并咪喃、苯并噻吩、吲哚、吲唑等。

如在此使用的，术语“杂环”或者“杂环基”指单-或者任选含一个或者更多个不饱和度的多-环环系统并且也含一个或者更多个杂原子。优选的杂原子包括 N、O 和/或 S，包括 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物。优选地所述环为 3-10 元的并且或者是饱和的或者具有一个或者更多个不饱和度。这样的环可以任选稠合于一个或者更多个另外的“杂环”环、杂芳基环、芳基环或者环烷基环。“杂环”基团的实例包括(但不限于)四氢咪喃、吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、
20 哌啶、吡咯烷、吗啉、四氢噻喃和四氢噻吩。

25 如在此贯穿本说明书使用的，术语“任选取代的”或者它们的变体指任选的取代度，包括多取代度，带有一个或者更多个取代基。该术语不应被解释为在此描述和叙述的不确切或者重复的取代方式。相反，本领域普通技术人员应意识到该术语被包括以提供显而

易见的各种修饰，这些修饰被包括在所附的权利要求书的范围内。

5 示例性的任选取代基包括酰基、烷基、链烯基、链炔基、烷基磺酰基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、硝基、环烷基(它可以进一步用酰基、烷氧基、烷基、链烯基、链炔基、烷基磺酰基、
10 5 氰基、卤素、卤代烷基、羟基或硝基取代)、杂环基(它可以进一步用酰基、烷氧基、烷基、链烯基、链炔基、烷基磺酰基、氰基、卤素、
10 5 卤代烷基、羟基或硝基取代)、芳基(它可以进一步用酰基、烷氧基、
10 5 烷基、链烯基、链炔基、烷基磺酰基、氰基、卤素、卤代烷基、羟
10 5 基或硝基取代)、杂芳基(它可以进一步用酰基、烷氧基、烷基、链烯
10 5 基、链炔基、烷基磺酰基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基或硝基取
10 5 代)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{R}^h)_x\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、
10 5 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{COR}^c$ 和 $-\text{CONR}^a\text{SO}_2\text{R}^d$ ，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自独立地如
10 5 在此定义。

15 式(I)的化合物可以以一种以上的形式结晶，一种称作同质多晶
15 的特征，并且这样的多晶型的形式(“多晶形”)处于式(I)的范围内。
15 同质多晶通常随温度、压力或者两者而变化。同质多晶现象也可能是
15 由于结晶过程的变化所致。通过本领域已知的各种物理特征例如 x-
15 射线衍射方法、溶解度和熔点辨别多晶形。

20 在此描述的某些化合物包含一个或者更多个手性中心，或者可
20 以能够作为多种立体异构体存在。本发明的范围包括立体异构体的
20 混合物以及纯化的对映体或者对映体/非对映体丰富的混合物。也包
20 括在本发明范围内的是式(I)表示的化合物各异构体，以及它们的任
20 何全部或者部分平衡的混合物。本发明也包括上式表示的作为其异
20 构体的混合物的化合物的各异构体，其中一个或者更多个手性中心
25 被翻转。

通常，本发明的盐为药学上可接受的盐。包括在术语“药学上可接受的盐”中的盐指本发明化合物的非毒性盐。本发明化合物的盐可以包括酸加成盐。代表性的盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸

盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、棒酸盐、枸橼酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、富马酸盐、葡庚糖糖盐(gluceptate)、
5 葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰胺苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、己基迷迭香酸盐(hexylresorcinate)、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、单钾马来酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、硝酸盐、
10 N-甲基葡糖胺、草酸盐、双羟萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖酸盐、钾、水杨酸盐、钠、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物(triethiodide)、三甲基铵和戊酸盐。非药学上可接受的其它的盐可用于制备本发明的化合物并且
15 这些应被认为形成了本发明的另一方面。

如在此使用的术语“溶剂合物”指由溶质(在本发明中，式I的化合物，或者其盐或者其生理学上的功能衍生物)和溶剂形成的可变化的化学计量的复合物。对本发明的目的，这样的溶剂不应干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的非-限制性实例包括(但不限于)水、
20 甲醇、乙醇和乙酸。所采用的溶剂优选为药学上可接受的溶剂。合适的药学上可接受的溶剂的非-限制性实例包括水、乙醇和乙酸。所采用的溶剂最优选为水。

如在此使用的，术语“生理学上的功能衍生物”指任何药学上可接受的本发明化合物的衍生物，在给予哺乳动物时能够提供(直接
25 或者间接)本发明的化合物或它们的活性代谢物。这样的衍生物，例如，酯和酰胺，应是本领域技术人员清楚的，而不需要另外的实验。可以参考伯格氏药物化学和药物发现(*Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery*), 第5版, 第1卷: 原理和实践(Principles and

Practice)中的内容, 通过引用其讲授的生理学上的功能衍生物的内容结合到本文中。

5 如在此使用的, 术语“有效量”指例如研究者或者临床医师所探寻的、药物或者药用制剂发挥组织、系统、动物或者人的生物或者医学应答的量。术语“治疗有效量”意指与未接受这样量的相应的患者比较, 可导致疾病、病症或者副作用的改善的治疗、愈合、预防或者缓解, 或者减少疾病或病症的恶化速率的任何量。术语也包括有效增强正常生理功能的范围的量。

10 对用于治疗, 治疗有效量的式(I)化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物可以作为原料给予。另外, 活性成分可以作为药用组合物存在。因此, 本发明另外提供药用组合物, 其包含有效量的式(I)化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物, 及一种或者更多种药学上可接受的载体、稀释剂或者赋形剂。上面描述了式(I)化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物。根据与
15 制剂的其它成分相适配和对药用组合物的接受者无害的原则, 载体、稀释剂或者赋形剂必须是可接受的。按照本发明另一方面也提供制备药用制剂的方法, 方法包括使式(I)化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物与一种或者更多种药学上可接受的载体、稀释剂或者赋形剂混合。

20 治疗有效量的本发明化合物应依多种因素而定。例如, 动物的年龄和体重、需要治疗的确诊病症及其严重性、制剂的性质、给药途径为应考虑的所有因素。治疗有效量归根结底应由主治医师或者兽医的判断确定。例如, 用于治疗患有骨质疏松症的人的式(I)化合物的有效量一般应在每天 0.1-100 mg/kg 接受者(哺乳动物)体重的范围内。
25 更常见地有效量应在每天 1-10 mg/kg 体重的范围内。因此, 对 70 kg 成年哺乳动物而言, 每天的实际量应通常为 70-700 mg。所述有效量可以以每天单次剂量给予或者以每天多个(例如 2、3、4、5 或者更多个)亚剂量给予, 以使每天总剂量相同。其盐、溶剂合物或

生理学上的功能衍生物的有效量可以按照式(I)化合物本身的有效量的比例来确定。类似的剂量对治疗与在此有关的由雌激素介导的其它疾病是合适的。

5 药用制剂可以以每单位剂量含预先确定量的活性成分的单位剂型存在。依需要治疗的疾病、给药途径、患者的年龄、体重和疾病而定，这样的单位作为非限制性实例可以包含 0.5 mg-1 g 的式(I)化合物。优选单位剂量制剂为那些含如上所述的每天剂量或者亚剂量，或者它们的合适的份数的活性成分的制剂。通过药学领域任何熟知的方法，可以制备这样的药用制剂。

10 药物制剂可以适于任何合适的途径给药，例如通过口服(包括颊或者舌下)、直肠、鼻、局部(包括颊、舌下或者经皮)、阴道或者非肠道(包括皮下、肌内、静脉或者皮内)途径。通过药学领域已知的任何方法，例如通过使活性成分与载体或者赋形剂混合在一起，可以制备这样的制剂。

15 适于口服给药的药物制剂可以作为分开的单位存在，例如胶囊或者片剂、粉末剂或者颗粒剂、溶液剂或者混悬剂(各自含水或者非水液体)、可食用泡沫或者 whips，或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。例如，对以片剂或者胶囊剂的形式口服给药，活性药物成分可与口服的、非毒性的药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等组合。一般通过使化合物粉碎成合适的细粉并与合适的药用载体，例如可食用烃类如淀粉或者甘露糖醇混合，可制备粉末剂。也可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

20 通过制备粉末、液体或者混悬液混合物并用明胶或者某些其它合适的包壳材料包囊，可制备胶囊剂。包囊前，可把助流剂和润滑剂例如胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或者固体聚乙二醇加入到混合物中。当摄入胶囊时，也可加入崩解剂或者增溶剂例如琼脂、碳酸钙或者碳酸钠以改善药物的利用度。另外，当要求或者需要时，也可把合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入

到混合物中。合适的粘合剂的实例包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或者 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树脂例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或者藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、石蜡等。用于这些剂型的润滑剂包括例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

例如，通过制备粉末混合物，制粒或者预压制，加入润滑剂和崩解剂并压制成片剂，可配制片剂。通过使适当粉碎的所述化合物与上述稀释剂或者基质混合，可以制备粉末混合物。任选成分包括粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或者聚乙烯吡咯烷酮、溶液延迟剂(retardants)例如石蜡、再吸收加速剂例如四价盐和/或吸收剂例如膨润土、白陶土或者磷酸二钙。粉末混合物可用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯粘胶或者纤维素或聚合物材料的溶液湿法制粒，并且通过筛子加压。作为制粒的另一方法，粉末混合物可以通过制片机运行，并且其结果是将不完全成形的块状物破碎成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或者矿物油，可使颗粒润滑以防止粘结在片剂成型冲模上。然后把润滑的混合物压制成片剂。本发明的化合物也可与自由流动的惰性载体混合，并且直接压制成片剂而不用通过制粒或者预压制(slugging)步骤。可以提供由壳体的密封包衣、糖或者聚合物材料包衣和蜡的抛光包衣组成的透明或者不透明的保护性包衣。可把颜料加入到这些包衣中以辨别不同的剂型。

口服流体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂可制备成剂量单位形式，这样使得所给的量包含预定量的所述化合物。例如，糖浆剂可通过将所述化合物溶解于适当矫味的水溶液中制备，而酏剂可通过使用非毒性的醇性介质制备。混悬剂可通过将所述化合物分散于非毒性介质中制备。还可加入助溶剂和乳化剂，如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、矫味添加剂(如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂)等。

适当时, 可将口服给药的剂量单位制剂微囊化。还可例如通过用聚合物、蜡状物等包衣或包封粒状物质, 制成延长或延缓释放的制剂。

5 式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物也可以脂质体传递系统例如单层小微泡、单层大微泡和多层微泡的形式给药。脂质体可自各种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或者卵磷脂形成。

式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物也可以通过采用单克隆抗体作为化合物分子被偶合的各自载体传递。所述化合物还可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这样的聚
10 合物可包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚或者用棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷多溶素。另外, 可将所述化合物与用于达到控制药物释放的一类可生物降解的聚合物偶合, 例如, 聚乙酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水
15 凝胶的交联或者两性嵌段共聚物。

适合透皮给药的药用制剂可以是分开的贴剂形式, 其保持与接受者的表皮紧密接触以延长作用时间。例如, 活性成分可通过电离子透入疗法从贴剂中传递, 见 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986) 中概述, 其传递系统内容通过引用结合到本文中。

20 适合局部给药的药用制剂可以制成软膏剂、霜剂、混悬剂、洗剂、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油类制剂。

对治疗眼睛或者其它外部组织例如口腔和皮肤, 制剂可以作为局部膏剂或者霜剂应用。当制备软膏剂时, 可将活性成分与石蜡或水可溶混的软膏基质一起使用。或者, 可将活性成分与水包油霜剂
25 基质或油包水基质制成霜剂。适合眼部局部给药的药用制剂包括眼用滴剂, 其中活性成分溶解或悬浮于适当的载体(尤其是水性溶剂)中。适合口腔局部给药的药用制剂包括锭剂、香锭剂和口腔洗剂。

适合鼻腔给药的其中载体为固体的药用制剂包括粗制的粉末

剂，其具有粒径范围在 20-500 微米的颗粒，其中采用鼻吸入的方式给药，例如从置于鼻腔附近的该粉末容器中，通过鼻腔通道快速吸入给药。其中载体为液体的以鼻腔喷雾或鼻腔滴剂给药的适合制剂包括活性组分的水溶液或油溶液剂。

5 适于吸入给药的药物制剂包括细分的粉尘或者雾状物，它们可以通过各种类型的计量的、剂量压制气溶胶、喷雾剂或者吹入器生成。

适于直肠给药的药物制剂可以作为栓剂或者灌肠剂存在。

10 适于阴道给药的药物制剂可以以阴道栓剂、棉塞剂、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或者喷雾剂呈现。

15 适合非肠道给药的药用制剂包括水性或非水性无菌注射溶液剂，其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与计划的接受者血液等渗的溶质；以及水性和非水性无菌注射混悬剂，其可包括悬浮剂和增稠剂。可将所述制剂置于单位剂量或多剂量的容器中，例如密封的安瓿和小瓶中，并可在冷冻干燥(冻干)条件下储存，在临用前
20 仅需立即加入无菌液体载体(例如注射用水)即可。可由无菌粉末剂、颗粒剂和片剂制备临时配制的注射溶液和混悬液。

除上述具体提及的组分外，所述制剂可包含具有讨论中的所述剂型的有关领域中常规的其它成分，例如那些适合口服给药的制剂
25 可包括矫味剂。

可以单独或者与其它的治疗在此描述的疾病的治疗药物联合使用本发明的化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物。例如，在骨质疏松症疗法中，设计了与其它的骨质疏松症治疗药物的组合。因此，本发明的骨质疏松症联合疗法包括给予至少一种式(I)
30 化合物或者其盐、溶剂合物或生理学上的功能衍生物和使用至少一种其它的骨质疏松症治疗方法。优选地，本发明的联合疗法包括给予至少一种式(I)化合物或者其盐、溶剂合物或生理学上的功能衍生物和至少一种其它的骨质疏松症治疗药物，例如一种骨构建剂。式(I)

的化合物与其它的药用活性成分可以一起或者分开给予，并且，当分开给予时，给药可以一起或者连续以任何顺序发生。为得到所需的联合治疗效果，应选择式(I)的化合物和其它药用活性成分及定时给予的有关辅剂的量。在式(I)的化合物及其盐、溶剂合物或生理学上的功能衍生物与其它的骨质疏松症治疗药物的联合给药可伴随给予：(1)包括每一化合物的单一药用组合物，或者(2)各自包含所述化合物之一的分开的药用组合物。或者，组合可以以连续的方式分开给药，其中一种治疗药物首先给予，随后给予其它药物，或者反之亦然。这样的顺序给药可以是时间间隔邻近或者相隔较长时间。

10 本发明的化合物及其盐、溶剂合物和生理学上的功能衍生物可以单独使用或者与用于治疗在此描述的疾病的其它的治疗药物联合使用。例如，关于本发明的化合物在预防减少的骨质、密度或者生长中的用途，联合用药可以含其它的同化或者骨质疏松症治疗药物。作为一个实例，本发明的骨质疏松症联合疗法因而包括给予至少一种本发明的化合物或其盐、溶剂合物或生理学上的功能衍生物，以及使用至少一种其它的骨质疏松症疗法。作为另一个实例，本发明的联合疗法包括给予至少一种本发明的化合物或其盐、溶剂合物或生理学上的功能衍生物，和至少一种其它的骨质疏松症治疗药物，例如抗骨吸收剂。本发明的化合物和其它的药学活性物质可以一起

15 给药或者分开给药，当分开给药时，给药可以同时或者以任何顺序连续给药。为得到所需的联合疗法效果，可选择化合物和药物及给药相关定时辅剂的量。本发明的化合物包括其盐、溶剂合物或生理学上的功能衍生物与其它的

20 治疗药物的联合给药可伴随给予：(1)包括两者化合物的单一药用组合物，或者(2)各自包含化合物之一的分开的药用组合物。或者，联合用药可以以连续的方式分开给药，其中一种治疗药物首先给予，随后给予第二种药物，或者反之亦然。这样的连续给药可以是时间间隔邻近或者相隔较长时间。

应当指出，一种潜在的另外的骨质疏松症治疗药物为骨构建(同

化)剂。骨构建剂可导致参数例如骨矿质密度增加,即骨矿质密度大于那些用抗吸收剂能够取得的结果。在某些情况下,这样的同化药物可增加导致骨头的更大结构完整性的小梁缔结性。

其他的潜在联合疗法包括本发明的化合物与以下的本发明其它化合物的联合:生长促进剂、生长激素抗吸收剂、生长激素释放因子及其类似物、生长激素及其类似物、生长调节素、 α -肾上腺素能激动剂、血清素 5-HT_D激动剂、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂、抑制生长抑素或者其释放的药物、5- α -还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、GnRH 抑制剂、甲状旁腺激素、双膦酸盐、雌激素、睾酮、SERMs、孕激素受体激动剂,和/或核激素受体的其它调节剂。

本发明的化合物可以用于治疗多种疾病和病症,并且因此,本发明的化合物可以与多种其他的合适的治疗药物联合用于治疗或者预防这些疾病或病症。非-限制性实例包括本发明与下面药物的联合:抗糖尿病药、抗骨质疏松症药、抗肥胖药、抗炎药、抗焦虑药、抗抑郁药、抗高血压药、抗血小板药、抗血栓药和溶栓药、强心甙、降胆固醇或降脂药、盐皮质激素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、激酶抑制剂、拟甲状腺素、同化药物、病毒治疗药、认知障碍治疗药、睡眠紊乱治疗药、性功能障碍治疗药、避孕药、细胞毒剂、放射疗法、抗增殖药和抗肿瘤药。另外,本发明的化合物可以与营养补剂例如氨基酸、甘油三酯、维生素、矿物质、肌酸、piloic 酸、肉碱或者辅酶 Q10 联合使用。

本发明另一方面为使用本发明的化合物治疗或者预防多种疾病,包括(但不限于)骨质疏松症、骨去矿质和/或预防减少的骨质、密度或者生长、骨关节炎、骨折修复和愈合加速、关节置换术的愈合加速、牙周病、牙齿修复或者生长加速、佩吉特氏病、骨软骨发育不良、肌肉耗损、肌肉力量和功能的维持与增强、虚弱或者与年龄有关的功能衰退(“ARFD”)、肌肉减少症、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、伤口愈合加速、感觉功能的维持、慢性肝病、

AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少、短肠综合征、应激性大肠综合征、炎性肠疾病、克隆氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症，饮食紊乱包括与恶病质或者老化有关的厌食症，肾上腺皮质机能亢进和库兴氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心力衰竭、5 高血压、乳腺癌，含雄激素受体的恶性肿瘤细胞包括乳腺、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰腺、子宫内膜、肺、结肠和前列腺，前列腺增生、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄性脱发、贫血、毛发过多、前列腺腺瘤和瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X综合征、血脂异常、尿失禁、动脉粥样硬化、性欲增强、10 性功能障碍、抑郁、抑郁症、神经过敏、暴躁、紧张过度、智能降低和自卑、认知功能的改善、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合征、对抗子痫前期、经前期综合征、避孕、子宫肌瘤病，和/或主动脉平滑肌细胞增殖、阴道干燥、瘙痒、交媾困难、排尿困难、尿频、尿路感染、高胆固醇血症、高脂血症、外周血管疾病、再狭窄、血管痉挛、免疫反应所致的血管壁损伤、阿尔兹海默氏病、骨疾病、衰老、炎症、类风湿性关节炎、呼吸道疾病、肺气肿、再灌注损伤、病毒性肝炎、肺结核、牛皮癣、肌萎缩性侧索硬化症、中风、CNS 15 创伤、痴呆、神经变性、乳腺疼痛、痛经、绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、用于增强性欲、用于治疗性欲减退疾病、性兴奋障碍、用于增加性欲高潮的频率和强度、阴道痉挛、骨质减少、子宫内膜异位、BPH (良性前列腺肥大)、自身免疫性疾病、桥本氏甲状腺炎、SLE (系统性红斑狼疮)、重症肌无力或心肌缺血性再灌注损伤。

尤其是本发明的化合物被确信单独或与其它的药物联合用于治疗绝经期或者绝经后疾病、血管舒缩症、泌尿生殖器或外阴萎缩、25 萎缩性阴道炎、女性性功能障碍、乳腺癌、抑郁症、糖尿病、骨去矿质和骨质疏松症的治疗和/或预防。

通过多种方法，包括熟知的标准合成方法，可以制备本发明的

化合物。下面列出了举例说明的合成通法，并且在操作实施例中制备本发明的具体化合物。

5 在以下描述的所有实施例中，当必需按照合成化学的基本原理时，可使用敏感的或者反应活性基团的保护基团。按照有机合成的标准方法(T.W. Green and P.G.M. Wuts (1991)，有机合成中的保护基团(*Protecting Groups in Organic Synthesis*), John Wiley & Sons，关于保护基团的内容通过引用结合到本文中)可使用保护基团。采用本领域技术人员易于明了的方法，在化合物合成便利的阶段除去这些基团。方法以及反应条件和它们的实施顺序的选择应与式(I)化合物的
10 制备相符。

本领域技术人员应意识到式(I)化合物是否存在立构中心。因此，本发明包括所有可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物而且也包括各对映体。当化合物要求为单一对映体时，这样可以通过立体特异性合成、通过拆分最后的产物或者任何便利的中间体，或者
15 通过本领域已知的手性层析方法得到。通过本领域已知的任何合适的方法，可以影响最后产物、中间体或者起始原料的拆分。参见，例如 E.L. Eliel, S.H. Wilen 和 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)，有机化合物的立体化学(*Stereochemistry of Organic Compounds*)，关于立体化学的内容通过引用结合到本文中。

20

实验部分

缩写：

如在此使用的，在这些方法、流程和实施例中采用的符号和惯例与当代科学文献中所使用的一致，例如美国化学会志(*Journal of the
25 American Chemical Society*)或者生物化学杂志(*Journal of Biological Chemistry*)。具体地说，以下缩写可被用于实施例和本申请书全文：

g (克);

mg (毫克);

L (升);

mL (毫升);

μ L (微升);	psi (磅/每平方英寸);
M (摩尔);	mM (毫摩尔);
Hz (赫兹);	MHz (兆赫兹);
mol (摩尔数);	mmol (毫摩尔数);
RT (室温);	h (小时);
d (天);;	EI (电子碰撞);
min (分钟);	TLC (薄层层析法);
mp (熔点);	RP (反相);
Tr (保留时间);	TFA (三氟乙酸);
TEA (三乙胺);	THF (四氢呋喃);
TFAA (三氟乙酸酐);	CD ₃ OD (氘化甲醇);
CDCl ₃ (氘化氯仿);	DMSO (二甲基亚砷);
SiO ₂ (二氧化硅);	atm (大气压);
EtOAc (EtOAc);	CHCl ₃ (氯仿);
HCl (盐酸);	Ac (乙酰基);
DMF (<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺);	Me (甲基);
Cs ₂ CO ₃ (碳酸铯);	EtOH (乙醇);
Et (乙基);	tBu (叔丁基);
MeOH (甲醇);	CH ₂ Cl ₂ (二氯甲烷);
MgSO ₄ (硫酸镁);	CH ₃ CN (乙腈);
K ₂ CO ₃ (碳酸钾);	TiCl ₄ (四氯化钛);
EtOAc (EtOAc);	CO ₂ (二氧化碳);
Pd(OAc) ₂ (乙酸钯);	Et ₂ O (乙醚);
P(邻-甲苯基) ₃ (三-邻-甲苯基膦);	Na ₂ SO ₄ (硫酸钠);
NaH (氢化钠);	DME (1,2-二甲氧基乙烷);
NaI (碘化钠);	NaOH (氢氧化钠);
NH ₄ Cl (氯化铵);	NaHCO ₃ (碳酸氢钠);
AlCl ₃ (氯化铝);	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(O)H (二乙基亚磷酸)

酯);
 NaN₃ (叠氮化钠); CBr₄ (四溴化碳);
 PPh (三苯膦); Cul (碘化铜(I));
 Pd(Ph₃P)₄ (四(三苯膦)钯(0));
 (*i*PrO)₃B (硼酸三异丙基酯); *n*BuLi (丁基锂);
 Na₂CO₃ (碳酸钠); DMAP (4-(二甲基氨基)吡啶);
 eq (当量);
 HRMS (高分辨质谱);
 LCMS (液相层析质谱法);
 LRMS (低分辨质谱);
 APCI (大气压化学电离);
 LiHMDS (双(三甲基甲硅烷基)氯化锂);
 Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (二氯双(三苯膦)钯(II));
 EDC (*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基-碳二亚胺);
 dpppe (1,5-双(二苯基膦烷基)戊烷);
 DMAc (*N,N*-二甲基乙酰胺);
 HPLC (高效液相层析法);
 tmeda (*N,N,N',N'*-四甲基乙二胺);
 Pd₂(dba)₃ (二钯三重(二亚苺基丙酮)).

除非另外指明, 自商业供应商得到试剂和溶剂且不须进一步纯化即可使用。除非另外指明, 所有反应在室温下进行并且所有温度以°C(摄氏度)表示。

5 薄层层析法(TLC)在硅胶 60 F₂₅₄ 预包被板上进行。通过暴露于 UV 光(254 nm)进行检测。采用硅胶 60 进行快速柱层析法。采用 C18 柱和含 0.05% TFA 作为改性剂的乙腈:水梯度, 进行反相制备型和分析型 HPLC。

化合物纯度和表征通过 ¹H-NMR、液相色谱-质谱(LCMS)、高分辨质谱(HRMS)、燃烧(元素)分析、HPLC 和熔点测定。一般发现通

式 I 的化合物具有 >90% 的纯度。

¹H NMR 谱在 Varian INOVA-300 和 Varian INOVA-400 仪器上记录。化学位移以每百万分之一表示(ppm, δ单位)。耦合常数以赫兹(Hz)单位表示。裂峰模式描述表观多样性, 并称之为 s(单峰)、d(双峰)、dd(双重双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)或者 br(宽峰)。

低分辨质谱在来自 Micromass 有限公司, Altricham, UK 的 Micromass ZQ、Micromass ZMD、Micromass QuattroMicro 和 Micromass GCT 仪器上, 采用大气压化学离子(APCI)或者 ESI 离子化(ESI)得到。用 Micromass LCT 和 Micromass GCT 仪器记录高分辨质谱数据(HRMS)。

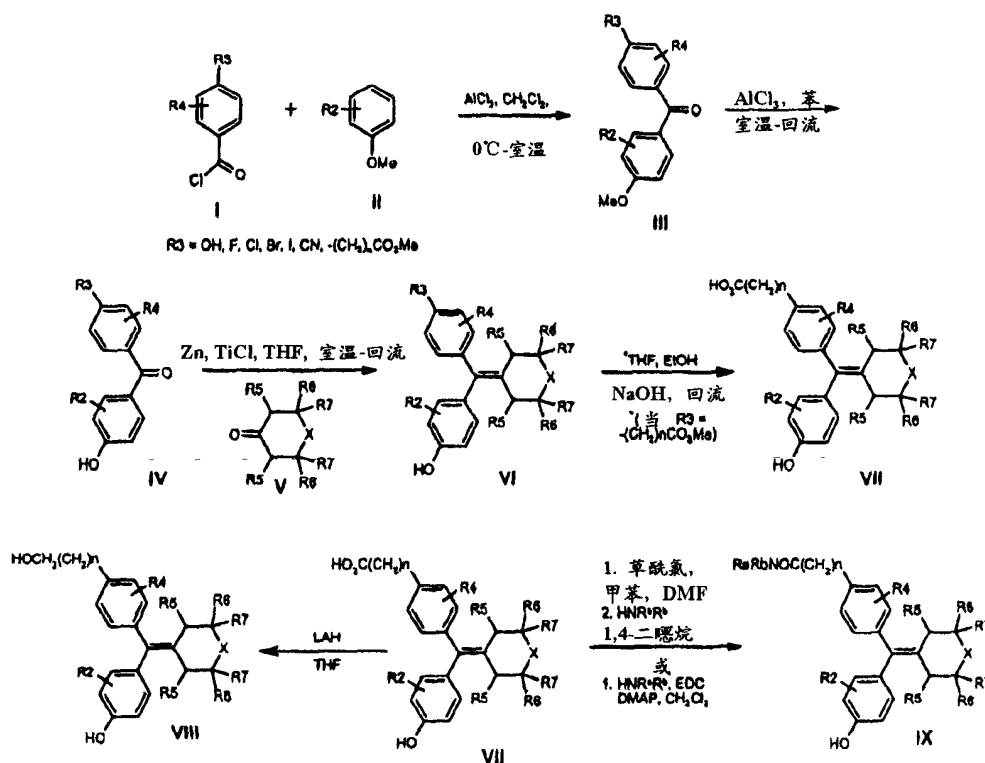
燃烧分析由 Atlantic Microlab 公司(Norcross, Georgia)进行。

熔点用开口毛细管法记录并且未校正。

粗体数字表示如在以下流程中描述的化合物。对以下流程, 依随后的化学和官能团相容性而定, 采用本领域技术人员已知的合成方法, 具体中间体的苯酚基可以需要保护。

流程 1

取代的亚环烷基二苯基乙烯的通法路线



- 如流程 1 中描述的, 以三步可制备取代的不对称亚烷基化合物
- 5 VI。酰氯 I 和苯甲醚 II 之间的 Friedel-Crafts 酰化反应, 得到二苯酮 III。对 Friedel-Crafts 反应条件, 参见 Friedel-Crafts 与相关反应 (*Friedel-Crafts and Related Reactions*), G.A. Olah 编辑, 第 3 卷, 部分 1, 第 1-382 页, J. Wiley and Sons, New York (1964); G.A. Olah, Friedel-Crafts 化学 (*Friedel-Crafts Chemistry*), Wiley Interscience, New York, (1973); 和 Larock, R.C., 综合有机转化 (*Comprehensive Organic Transformations*), VCH Publishers, New York, 1989, 关于其内容各自通过引用结合到本文中。在回流的苯中用氯化铝使 III 脱保护, 得到二苯酮 (IV)。二苯酮 IV 与酮 V 之间进行麦克默里偶合, 得到亚环烷基二苯基乙烯 VI。对麦克默里反应条件, 参见 Mukaiyama 等, *Chem. Lett.* (1973), 1041; Lenoir, *Synthesis*, (1977), 553; Lenoir 和 Burghard, *J. Chem. Res. (S)* (1980), 396; McMurry, *Chem. Rev.* (1989), 89, 1513-1524; McMurry, *Acc. Chem. Res.* (1983) 16, 405-511; 和 S. Gauthier 等, *J. Org.*
- 10
- 15

Chem., (1996), 61, 3890-3893, 关于其内容各自通过引用结合到本文中。酮 V 或者为市场上可以得到的或者可以通过本领域技术人员已知的合成方法制备。

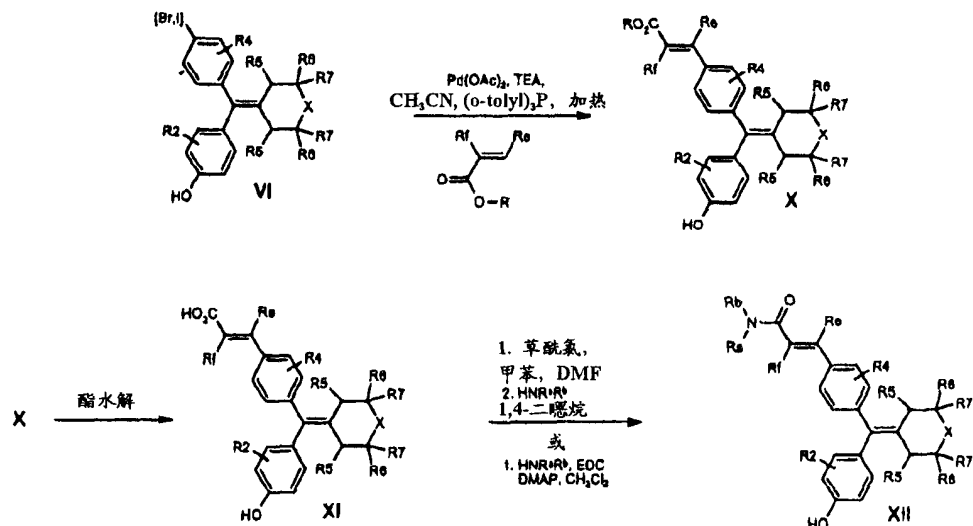
5 可以进行 VI 的 R³ 取代基的进一步精心制作。例如, 当 R³ 为酯时, 皂化可得到羧酸 VII, 用还原剂例如 LAH 处理得到相应的醇 VIII。酸 VII 也可被转变成甲酰胺 IX。在偶合试剂例如在二氯甲烷中的 EDC 和 DMAP 存在下, 用胺处理酸(VII), 得到酰胺 IX。或者, 采用草酰氯和在甲苯中的 DMF 可把酸 VII 转变成酰氯, 随后用胺处理粗品酰氯, 得到酰胺 IX。对羧酸转变为酰胺, 参见 Larock, R.C., 综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations), VCH 出版社, New York, 1989。

类似地, 采用相同的方法(参见实施例 68), 从与化合物 III 有关的二苯酮可实现化合物 VI-IX 的类似物的制备, 其中甲氧基处于羰基的间位。

15

流程 2

亚环烷基二苯基乙烯丙烯酸和丙烯酰胺的通法路线



20 如在流程 2 中所示, 以两步自化合物 VI 可制备丙烯酸 XI。VI 与丙烯酸酯进行赫克偶合(其中 R 为合适的烷基(例如甲基、乙基、叔丁

基),得到 X。对赫克反应的综述,参见 Heck, *Acc. Chem. Res.* (1979), 12, 146-151; Heck, *Pure Appl. Chem.* (1978), 50, 691-701; R.F. Heck, 有机合成中的钯试剂(*Palladium Reagents in Organic Syntheses*), Academic Press, New York (1985), 179-321, Bender, Stakem 和 Heck, *J. Org. Chem.* (1982), 47, 1278; Spencer, *J. Organomet. Chem.* (1983), 258, 101; 和 Brase, Stefan; De Meijere, Armin. 有机卤化物的钯催化偶合为链烯-赫克反应(Palladium-catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes-the Heck Reaction), 金属催化的交叉偶合反应(*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*)(1998), 99-166, 出版社: Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 其内容各自通过引用结合到本文中。X 的酯水解得到丙烯酸 XI。

按照在流程 1 和 2 中描述的方法,通过采用市售可得到的(4-溴苯基)(苯基)甲酮,可以制备 XI 的类似物,其中苯酚的羟基被氢取代(即 R¹ 为在此描述的 H)。

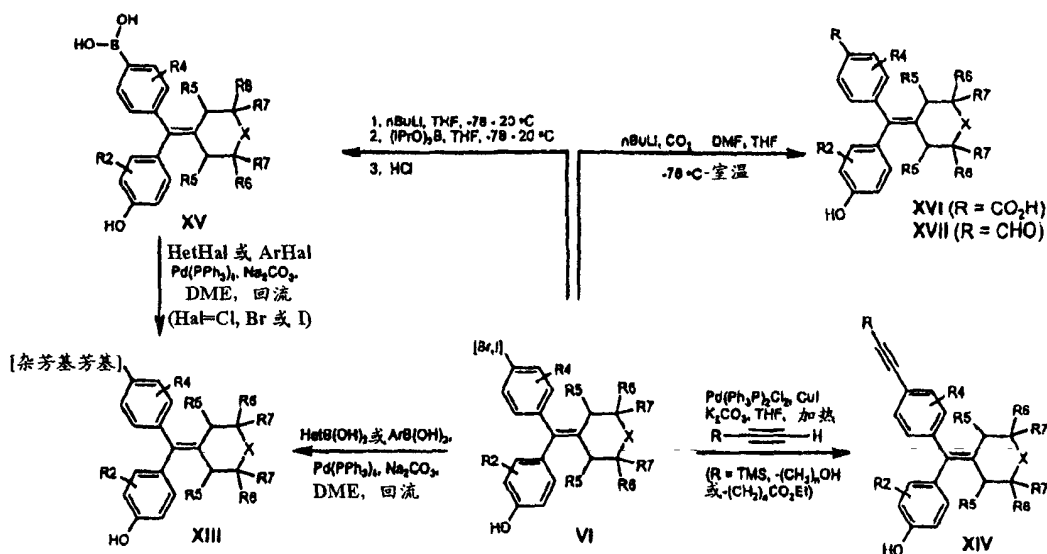
通过在流程 1 和 2 中描述的方法,使用(4-溴代苯基)(4-氟苯基)甲酮,可制备 XI 的类似物,其中酚羟基被氟替代(即 R¹ 为在此描述的 F), (4-溴代苯基)(4-氟苯基)甲酮可通过文献中描述的方法制备(例如 Z. Vejdeck 等, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, (1984), 49 (11), 2649-2660, 其内容在此通过引用结合到本文中)。

在以下实施例 28 和 29 中描述了由在流程 2 中所示的 XI 制备丙烯酸化合物的另外途径。

如在流程 2 中所示,丙烯酸 XI 可转变为酰胺。在偶合试剂例如在二氯甲烷中的 EDC 和 DMAP 存在下,用胺处理丙烯酸(XI),得到酰胺 XII。或者,采用草酰氯和 DMF,在甲苯中将丙烯酸 XI 转变为酰氯,随后用胺处理粗品酰氯,得到酰胺 XII。对羧酸转变为酰胺,参见 Larock, R.C., *综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations)*, VCH Publishers, New York, 1989。

流程 3

自芳基卤化物 VI 合成亚环烷基二苯基乙烯的通法路线



5 亚环烷基 VI 为可用于制备如在流程 3 中描述的多种化合物的多用途的中间体。

采用 Suzuki 反应条件, 使 VI 与芳基或杂芳基取代的硼酸偶合, 得到 XIII。对 Suzuki 偶合的反应条件, 参见 Miyaura, N., Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483; Suzuki, A., *J. Organometallic Chem.* (1999), 576, 147-168; 和 Suzuki, A. 在金属催化的交叉偶合反应中 (*in Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*), Diederich, F., 和 Stang, P.J., 编辑; Wiley-VCH: New York, (1998), pp. 49-97, 其内容各自通过引用结合到本文中。或者, 通过硼酸 XV 与芳基或杂芳基卤化物的 Suzuki-偶合可制备 XIII。采用丁基锂, 通过 VI 的金属-卤素交换, 随后用硼酸三异丙基酯处理生成的有机锂并然后水解, 可制备硼酸 XV。对于反应条件, 参见 X. Deng 等, *J. Org. Chem.*, (2002), 67 (15), 5279-5283 和 P.J. Hajduk 等, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1997), 119 (25), 5818-5827, 各自通过引用结合到本文中。

采用丁基锂进行 VI 的金属-卤素交换, 随后用二氧化碳或者 DMF 处理, 分别得到苯甲酸 XVI 和苯甲醛 XVII。对反应条件, 参见 T. Mizuno 等, *Tetrahedron*, (1999), 55 (31), 9455-9468; J.W. Lampe 等, *J.*

Med. Chem., (2002), 45 (12), 2624-2643; R.G. Leenders 等, *Bioorg. Med. Chem.* (1999), 7(8), 1597-1610; 和 A. Endo 等, *J. Amer. Chem. Soc.*, (2002), 124(23), 6552-6554, 各自通过引用结合到本文中。

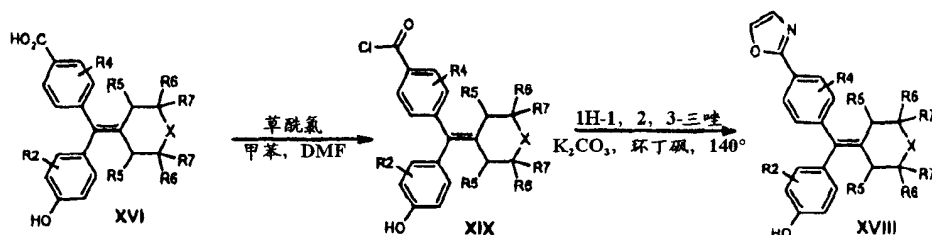
通过在流程 2 中举例说明和描述的方法, 自 **XVI** 可制备酰胺。

- 5 通过华兹沃思-伊蒙化学(Wadsworth-Emmons chemistry)(对华兹沃思-伊蒙化学(Wadsworth-Emmons chemistry), 参见 J. Boutagy 和 R. Thomas *Chem. Rev.* (1974), 74, 87-99; Wadsworth, *Org. React* (1977), 25, 73-253; Y. Momose 等, *J. Med. Chem.*, (2002), 45(7), 1518-1534; 和 S.D. Bull 等, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, (2001), 23, 3112-3121, 其内容各自通过引用结合到本文中, 苯甲醛 **XVII** 可被转化成丙烯酸酯 **X**。
- 10

- 使 **VI** 与合适的丙炔酸酯、丙炔酸酯醇或(三甲基甲硅烷基)乙炔进行 Sonagashira 偶合, 得到芳族炔 **XIV**。参见 Campbell, I.B. 用有机铜试剂 Sonagashira Cu-Pd 催化的链炔偶合反应(“*The Sonagashira Cu-Pd-catalyzed alkyne coupling reaction*” in *Organocopper Reagents*), Taylor, Richard J.K. 编辑, (1994), 217-35。出版社: IRL Press, Oxford, UK; G.C. Nwokogu 等, *J. Org. Chem.*, (1994), 59(9), 2506-2510; 和 A.P. Kozikowski *J. Med. Chem.* (2000), 43(6), 1215-1222 和 T. Eckert 及 J. Ipaktschi *Synth. Commun.* (1998), 28, 327-336, 其内容各自通过引用结合到本文中。进一步处理化合物 **XIV** 可制备另外的新的类似物。例如, 当 R=TMS 时, TMS 基团可被除去, 得到相应的末端乙炔(R=H)。
- 15
- 20 当 R=酯时, 水解或者还原分别得到相应的酸和醇(参见在流程 1 中描述的条件)。

流程 4

亚环烷基二苯基乙烯噁唑的通法合成

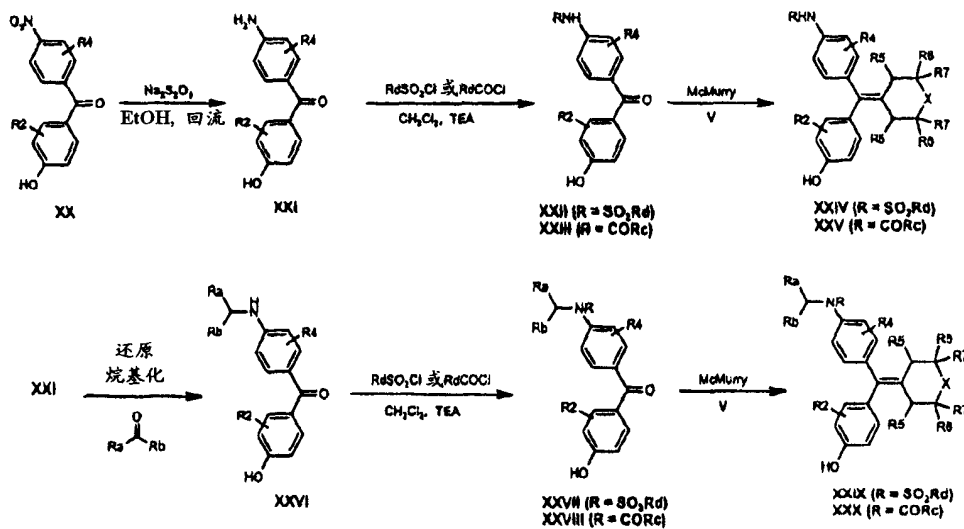


如在流程 4 中描述的，自苯甲酸 XVI 经两步制备 2-取代的噁唑 XVIII。用草酰氯处理 XVI，得到酰氯 XIX，然后在碱存在下，用 1H-1,2,3-三唑处理 XIX，得到噁唑 XVIII。对自芳酰氯或者苯甲酰胺导致形成噁唑的反应条件，参见 Murugesan, N.等, *J. Med. Chem.* (2000), 43, 3111-3117, 其内容各自通过引用结合到本文中。

10

流程 5

亚环烷基二苯基乙烯磺酰胺和酰胺的通法合成

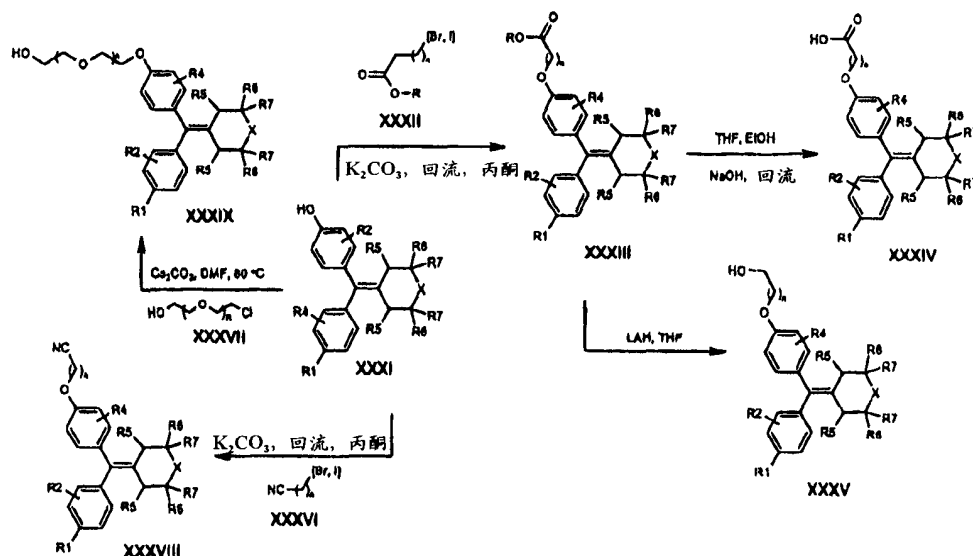


如在流程 5 中描述的，硝基苯胺 XX 可被转变成磺酰胺(XXIV)或者酰胺(XXV)。用还原剂例如连二亚硫酸钠处理 XX，得到苯胺 XXI。用磺酰氯或者酰氯使 XXI 酰化，分别得到磺酰胺 XXII 或者甲酰胺 XXIII。如在流程 1 中描述的，XXII 或者 XXIII 与酮 V 的麦克默里偶合，得到 XXIV 或者 XXV。通过本领域技术人员已知的方法，

使 **XXI** 还原烷基化, 得到苯胺 **XXVI**, 然后可如上描述的那样处理后
 后者, 得到磺酰胺 **XXVII** 或者酰胺 **XXVIII**。用酮 **V** 处理 **XXVII** 或
 者 **XXVIII**, 得到磺酰胺 **XXIX** 或者酰胺 **XXX**。

5 流程 6

氧烷基取代的亚环烷基二苯基乙烯的合成



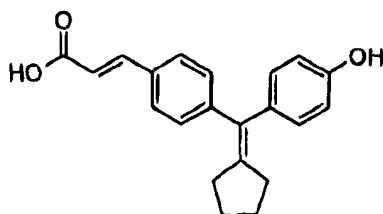
如在流程 6 中描述的, 通过苯酚 **XXXI** 的 O-烷基化, 以两或者
 三步可制备各种烷基衍生物。如以上描述的, 通过适当取代的二苯
 10 酮与酮 **V** 之间的麦克默里偶合, 可制备与 **XXXI** 类似的化合物。对
 麦克默里反应条件, 参见以上对流程 1 引用的参考文献。在合适的
 碱和卤代酯例如 **XXXII** (其中 R 为合适的烷基, 例如甲基、乙基、叔
 丁基)存在下, 可实现 **XXXI** 的 O-烷基化。使生成的酯 **XXXIII** 皂化,
 得到酸 **XXXIV**。通过用还原剂例如氢化铝锂(LAH)处理可使酯
 15 **XXXIII** 转变为醇 **XXXV**。类似地, 用卤代腈 **XXXVI** 或者卤代醇
XXXVII 可使苯酚 **XXXI** 烷基化, 分别得到化合物 **XXXVIII** 和
XXXIX。对有关的苯酚烷基化反应的实例, 参见 Rubin, V.等,
Bioorganic & Med. Chem. (2001), 9, 1579-1586, 其内容各自通过引用
 结合到本文中。

20

实施例

以下具体实施例作为示例被包括在内并且不构成对本发明范围的限制。

5 实施例 1(5)



步骤 1: (4-溴苯基)[4-(甲氧基)苯基]甲酮(1)

在氮气氛及搅拌下，向 4-溴苯甲酰氯(25.0 g, 0.114 mol)和苯甲醚
 10 (15.5 g, 0.143 mol, 1.25 当量)在 CH_2Cl_2 (500 mL)中的冷却(冰浴, 5°C)
 的混合物中，于 20 分钟内分批加入 AlCl_3 (19.0 g, 0.143 mol, 1.25 当
 量)。使生成的反应混合物在 5°C - 20°C 之间搅拌 3 小时。将反应混合
 物缓慢倾入到 20% HCl 水溶液(500 mL)中，搅拌 15 分钟并分离各层。
 用 CH_2Cl_2 (3 x 250 mL)进一步提取水层。用水(200 mL)、盐水(200 mL)
 15 洗涤合并的有机层，干燥(Na_2SO_4)，过滤并减压蒸发，得到 33.48 g
 (100%)为白色固体的化合物 1。

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, CDCl_3): δ 3.91 (s, 3 H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.65 (s, 4 H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).

步骤 2: (4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2)

20 于室温、氮气氛下，通过粉末加料漏斗向(4-溴苯基)[4-(甲氧基)
 苯基]甲酮(1)(27.0 g, 0.93 mol)的甲苯(400 mL)的搅拌溶液中缓慢加入
 AlCl_3 (32.0 g, 0.23 mol, 2.5 当量)。在氮气覆盖下，于回流下加热搅拌
 的反应混合物 5 小时。使反应混合物冷却至室温，然后倾入到 10% HCl
 水溶液(1 L)中。将反应混合物转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc

(4 x 250 mL)提取水相。用盐水(2 x 100 mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。减压浓缩滤液,得到 25.75 g (100%)为褐色固体的化合物 **2**, 其无须任何进一步纯化即可用于随后的反应中。

^1H

NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 10.48 (s, 1 H).

5

步骤 3: 4-[(4-溴苯基)(亚环戊基)甲基]苯酚(**3**)

于室温、氮气氛下,向锌粉(0.71 g, 10.9 mmol)在无水的 THF (15 mL) 中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (0.58 mL, 1.0 g, 5.3 mmol)。在氮气氛下,回流加热搅拌的反应混合物 2.5 小时。向回流
10 的反应混合物中加入(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(**2**)(0.408 g, 1.47 mmol)和环戊酮(0.38 mL, 0.36 g, 4.3 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液并继续加热另外 2 小时。使反应混合物冷却至室温并缓慢加入水(10 mL)。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物,用 EtOAc 洗涤硅藻土垫。把滤液转移至分液漏斗中并分离有机层。用盐水洗涤有机相,干燥
15 (MgSO_4)、过滤并真空浓缩滤液,得到粗品产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物,用己烷:EtOAc (100:0-60:40)洗脱,得到 0.391 g (81%)为淡黄色固体的化合物 **3**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.59

(m, 4 H), 2.27 (m, 4 H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrO}$ 的 HRMS (EI)的计算值: 328.0463 (M^+)。实测值:

20 328.0469。

步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环戊基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**4**)

使 4-[(4-溴苯基)(亚环戊基)甲基]苯酚(**3**)(0.351 g, 1.07 mmol)、丙
25 烯酸叔丁基酯(0.94 mL, 0.82 g, 6.4 mmol, 6 当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.051 g,

0.23 mmol, 0.21 当量)、Et₃N (0.89 mL, 0.65 g, 6.4 mmol, 6 当量)、P(邻-甲苯基)₃ (0.139 g, 0.46 mmol, 0.43 当量)和无水 CH₃CN (16 mL)在圆底烧瓶中合并并在氮气气氛下, 于 85°C 搅拌下加热反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助于 EtOAc 和水转移至分液漏斗中。5 分离各层, 用盐水洗涤有机相, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷:EtOAc (100:0-50:50)洗脱, 得到 0.30 g (74%)为淡黄色固体的化合物 **4**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.45 (s, 9 H), 1.60 (m, 4 H), 2.30 (m, 4 H), 6.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。

对 C₂₅H₂₈O₃ 的 HRMS (EI)的计算值: 376.2038 (M⁺)。实测值: 376.2046。

10

步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环戊基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(5)

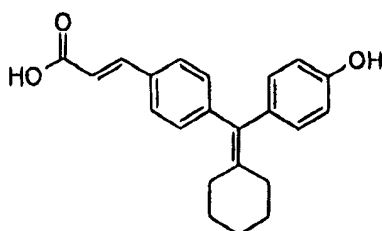
在氮气气氛及搅拌下, 向(2E)-3-{4-[亚环戊基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**4**)(0.28 g, 0.74 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的冰水冷却的溶液中缓慢加入三氟乙酸(5 mL)。1 小时后, 真空浓缩反应混合物, 得到固体。使固体溶于二氯甲烷中并真空浓缩溶液, 得到淡褐色固体。用乙醚研磨固体并过滤, 得到为灰白色固体的丙烯酸。使固体于 70°C 下真空干燥过夜, 然而, ¹H NMR 表明样品中残留溶剂。使固体溶于甲醇中并真空浓缩溶液, 得到油。使油溶于甲醇中并在高真空下于 60°C 真空浓缩溶液, 得到油。向油中15 加入二氯甲烷并借助刮刀诱导结晶。过滤悬浮液并在 70°C 下于真空烘箱中使固体干燥过夜, 得到 0.072 g (30%)为黄色固体的化合物 **5**。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.60 (m, 4 H), 2.30 (m, 4 H), 6.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H)。

所述化合物在 EI 分析前硅烷基化(silated)。对 C₂₇H₃₆Si₂O₃ 的 HRMS (EI)的计算值: 464.2203 (M⁺)。实测值: 464.2210。

实施例 2(8)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]苯酚(6)

- 5 向 3-颈圆底烧瓶中先后加入锌粉(1.96 g, 30 mmol)和无水 THF (40 mL)。在室温下,向搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (1.6 mL, 2.77 g, 14.6 mmol)。在氮气氛下,于回流下,伴随搅拌加热反应混合物 2 小时。向回流的反应混合物中加入(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮
- 10 (2)(1.1 g, 3.61 mmol)和环己酮(1.1 mL, 1.04 g, 10.6 mmol)在无水电四氢呋喃(40 mL)中的溶液。在氮气氛下,回流加热搅拌的反应混合物 2 小时。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入水(24 mL)和 10% K_2CO_3 水溶液(24 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。借助水和 EtOAc 将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用盐水洗涤有机相,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓
- 15 缩滤液,得到粗产物。使粗产物经硅胶快速层析法纯化,用己烷:EtOAc (100:0-60:40)洗脱,得到 1.17 g (95%)为灰白色固体的化合物 6。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.52 (m, 6 H), 2.12 (m, 4 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrO}$ 的 HRMS (EI)的计算值: 342.0619 (M^+)。实测值: 342.0627。

20

步骤 2: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(7)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]苯酚(6) (0.465 g, 1.35 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(0.58 mL, 0.508 g, 3.96 mmol, 2.9 当量)、

Pd(OAc)₂(0.03 g, 0.134 mmol, 0.1 当量)、三乙胺(0.54 mL, 0.39 g, 3.87 mmol, 2.9 当量)、P(邻-甲苯基)₃(0.08 g, 0.26 mmol, 0.19 当量)和 CH₃CN (6 mL)。在氮气氛下, 于 75℃, 搅拌下加热反应混合物过夜。薄层析法表明反应不完全。向反应混合物中加入 P(邻-甲苯基)₃(0.087 g, 5 0.29 mmol, 0.21 当量)、丙烯酸叔丁基酯(0.58 mL, 0.51 g, 3.96 mmol, 2.9 当量)、乙酸钨 II (0.033 g, 0.147 mmol)、三乙胺(0.54 mL, 0.39 g, 3.87 mmol)和 CH₃CN (2 mL)。在氮气氛下, 于 75℃, 搅拌下加热反应混合物 3 天。使反应混合物冷却至室温并借助于 EtOAc 和 H₂O 转移至分液漏斗中。分离各层, 用盐水洗涤有机相。经 MgSO₄ 干燥有机溶液, 10 过滤并浓缩滤液, 得到为油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷:EtOAc (100:0-50:50)洗脱, 得到 0.40 g (76%)为淡黄色固体的化合物 7。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆): δ 1.45 (s, 9 H), 1.52 (m, 6 H), 2.14 (m, 4 H), 6.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H)。

15 所述样品在 EI 分析前硅烷基化。对 C₂₉H₃₈O₃Si 的 HRMS (EI)的计算值: 462.2590 (M⁺)。实测值: 462.2592。

步骤 3: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(8)

20 使(2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(7)(0.24 g, 0.61 mmol)在 CH₂Cl₂ (6 mL)中的溶液在氮气氛下于冰水浴中冷却并搅拌。向所述冷却的溶液中缓慢加入三氟乙酸(6 mL)。在氮气氛下, 将反应混合物在冰水浴中搅拌 1 小时。浓缩反应混合物, 得到为固体的粗产物。使粗产物溶于 CH₂Cl₂ 中并浓缩溶液, 得到固体。借助 CH₂Cl₂ 和 H₂O 将粗产物转移至分液漏斗中。除去有机相并把含有悬浮固体的水相用 CH₂Cl₂ 提取两次。除去有机相并借 25 助 H₂O 过滤含水悬浮液。使过滤的白色固体溶于 CH₂Cl₂ 和 MeOH 中并过滤溶液。浓缩滤液并在真空烘箱中干燥生成的固体, 得到 135 mg

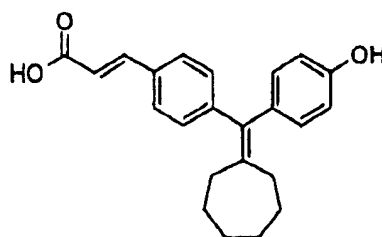
(67%)为灰白色固体的化合物 **8**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.52 (m, 6 H), 2.15 (m, 4 H), 6.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 12.31 (br s, 1 H).

所述样品在 EI 分析前硅烷基化。对 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$ 的 HRMS (EI) 的计算值: 478.2360 (M^+)。实测值: 478.2376。

5

实施例 3(11)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(**9**)

- 10 向配备有磁力搅拌棒、回流冷凝器、橡胶垫片和两个氮气入口的 3-颈圆底烧瓶中先后加入锌粉(13.0 g, 199 mmol)和无水 THF (200 mL)。向搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (11.0 mL, 19.0 g, 100.0 mmol)(警告: 剧烈发烟)。于回流下加热反应混合物 2 小时。向回流的反应混合物中通过注射器缓慢加入环庚酮(9.0 mL, 8.56 g, 76.3
- 15 mmol)和(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(**2**)(6.91 g, 24.9 mmol)在 THF (200 mL)中的溶液。在氮气氛下, 伴随搅拌下回流加热反应混合物 2 小时。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。使 3 颈圆底烧瓶配备加料漏斗并向反应混合物中缓慢加入水(150 mL), 随后加入 10% K_2CO_3 水溶液(150 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物。用 EtOAc 洗涤垫。
- 20 将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用盐水洗涤有机相, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为橙色油的粗产物。经硅胶快速层析法部分纯化粗产物, 用己烷:EtOAc (100:0-95:5)洗脱, 得到固体。用己烷研磨固体并过滤, 得到 6.3 g (71%)为灰白色固体的化合物(**9**)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.50 (m, 8 H), 2.20 (m, 4 H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H).

步骤 2: (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(10)

5 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(9) (4.0 g, 11.2 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(7.2 mL, 6.3 g, 49.2 mmol, 4.4 当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.52 g, 2.3 mmol, 0.21 当量)、 Et_3N (9.5 mL, 6.90 g, 68.2 mmol, 6.1 当量)、 $\text{P}(\text{邻-甲苯基})_3$ (1.3 g, 4.2 mmol, 0.38 当量)和 CH_3CN (100 mL)。在氮气氛下, 于 75°C , 搅拌下加热反应混合物过夜。使反应
10 混合物冷却至室温, 然后借助于 EtOAc 和 H_2O 转移至分液漏斗中。分离各层, 用盐水洗涤有机相, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到为橙红油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷: EtOAc (9:1-4:1)洗脱, 得到 4.46 g (98%)为黄色固体的化合物 10。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.45 (s, 9 H), 1.50 (m, 8 H), 2.21 (m, 4 H), 6.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 9.28 (s, 1 H).

15

步骤 3: (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(11)

在氮气氛、搅拌下, 向(2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(10)(4.42 g, 10.9 mmol)和 CH_2Cl_2 (20 mL)的冰水冷却的混合物中缓慢加入三氟乙酸(10 mL)。3 小时后过滤
20 反应混合物。用 CH_2Cl_2 洗涤过滤的固体并干燥, 得到 2.2 g 为白色固体的化合物 11。浓缩滤液并经硅胶快速层析法部分纯化不纯的产物, 用 CH_2Cl_2 : MeOH (100:0-9:1)洗脱, 得到黄色固体。用 EtOAc 研磨固体并过滤悬浮液。干燥过滤的固体, 得到为淡褐色固体的第二批化合物 11 (354 mg)。真空浓缩以上提及的 Et_2O 滤液并从己烷和 Et_2O
25 中结晶不纯的产物。干燥固体, 得到为淡褐色固体的第三批化合物 11

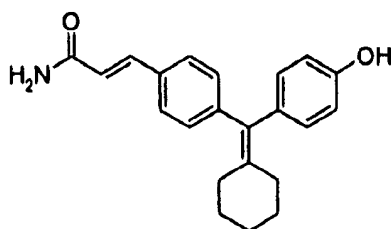
(185 mg)。11的总产量为 2.74 g (72%)。所有三个批次的分析数据都是可比较的。在此的分析数据代表第一个批次。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.50 (m, 8 H), 2.21 (m, 4 H), 6.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 9.28 (s, 1 H), 12.21 (br s, 1 H). LRMS (ESI): m/z 347 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 的分析计算值: C, 79.28; H, 6.94。实测值: C, 79.16; H, 6.97。

5

实施例 4(12)



步骤 1: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(12)

10 向 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.121 g, 0.63 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.087 g, 0.644 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.012 g, 0.098 mmol)、吡啶(5 mL)和氨(0.5 M 在 1,4-二噁烷中)(1.4 mL, 0.7 mmol)的搅拌的溶液中加入(2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(8)(174 mg, 0.52 mmol)在吡啶(5 mL)中的溶液。

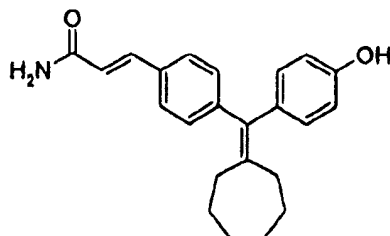
15 于室温、氮气氛围下, 搅拌反应混合物 4 天。浓缩反应混合物并在 H_2O 和 CH_2Cl_2 之间分配粗产物。分离有机相并先后用 1 N HCl (水溶液)和盐水洗涤。经 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用 CH_2Cl_2 :MeOH (100:0-90:10)洗脱, 得到所需产物。在 70°C 下真空干燥固体, 得到 29 mg (17%)为白色固体的化合物 12。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.54 (m, 6 H), 2.15 (m, 4 H), 6.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 9.33 (s, 1).

所述化合物在 EI 分析前硅烷基化。对 $C_{25}H_{31}NO_2Si$ 的 HRMS (EI) 的计算值: 405.2124 (M^+)。实测值: 405.2126。

实施例 5(13)



5

步骤 1: (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺(13)

于室温、氮气氛下, 向(2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(11)(0.23 g, 0.66 mmol)在甲苯(6 mL)中的搅拌的悬浮液中先后缓慢加入草酰氯(0.12 mL, 0.175 g, 1.38 mmol, 2.1 当量)和 DMF (2-3 滴)。搅拌反应混合物 0.25 小时。向反应混合物中加入二氯甲烷(6 mL)(以助于溶解固体)并在室温下搅拌反应混合物 2 小时。向反应混合物中加入草酰氯(0.12 mL, 0.175 g, 1.38 mmol, 2.1 当量)和 DMF (2 滴)并继续搅拌 3 小时。真空浓缩反应混合物。向粗品酰氯中加入甲苯并真空除去溶剂。向粗品酰氯中先后加入氨(0.5 M 在 1,4-二噁烷中)(6 mL, 3 mmol, 4.5 当量)和 CH_2Cl_2 (5 mL)。于室温、氮气氛下, 搅拌反应混合物过夜。借助 CH_2Cl_2 将反应混合物转移至分液漏斗中并用水洗涤溶液。分离各层并经 $MgSO_4$ 干燥有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到为金黄色油的粗品酰胺。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用 $CH_2Cl_2:MeOH$ (100:0-95:5)洗脱, 得到固体, 使其在 $70^\circ C$ 下真空干燥, 得到 0.058 g (25%)为褐色固体的化合物 13。

15

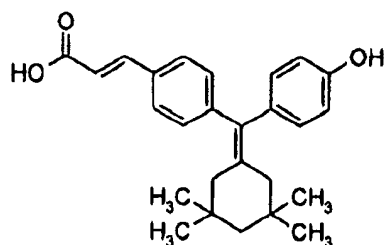
20

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.51 (m, 8 H), 2.22 (m, 4 H), 6.53 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.06 (br s, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 9.29 (s, 1 H).

对 $C_{23}H_{26}NO_2$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 348.1964 ($M+H$)⁺。实测值:

348.1951。

实施例 6(16)



5

步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)

于室温、氮气氛下，向锌粉(23.4 g, 0.36 mol)在 THF (300 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (20 mL, 0.18 mol)。在回流下加热反应混合物 1 小时。向反应混合物中加入(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2)(10.0 g, 0.036 mol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(16.7 g, 0.108 mol)在 THF (100 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物另外 2 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中倾入 10% K_2CO_3 水溶液(1 L)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc (4 x 250 mL)进一步提取水相。用盐水(2 x 100 mL)洗涤合并的有机相，干燥(Na_2SO_4)，过滤，然后减压浓缩滤液，得到为金黄色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc (100:0-1:1)作为洗脱剂，得到 10.45 g (73%)为白色固体的化合物 **14**。

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ

0.91 (s, 6 H), 0.95 (s, 6H), 1.31 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.99 (s, 2 H), 4.67 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 7.41(d, $J = 8.4$ Hz, 2 H).

20

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrO}$ 的 HRMS (EI)的计算值: 398.1245 (M^+)。实测值: 398.1248。

步骤 2: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(15)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(10.2 g, 0.0255 mol)、丙烯酸乙酯(28 mL, 0.255 mol)、二氯双重(三苯膦)钨(II)(0.895 g, 1.28 mmol, 5 mol%)、Et₃N (17.6 mL, 0.128 mol)和 DMF (50 mL)。在氮气氛下, 将搅拌的反应混合物加热至 110 °C 反应 18 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后用 Et₂O (200 mL) 稀释。过滤反应混合物并减压浓缩滤液, 得到粗产物。将在 DMF 中的粗品反应混合物用 EtOAc (400 mL) 稀释, 用水(2 x 100 mL)、盐水(1 x 100 mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 然后减压浓缩, 得到为油的粗产物。使粗产物经硅胶快速层析法纯化, 用己烷:EtOAc (19:1-1:1)作为洗脱剂, 得到 8.02 g (75%)为淡黄色固体的化合物 15。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H), 1.31 (s, 2 H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.99 (s, 2 H), 2.00 (s, 2 H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 5.35 (broad s, 1H), 6.41 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J* = 8.10 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.40 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H).

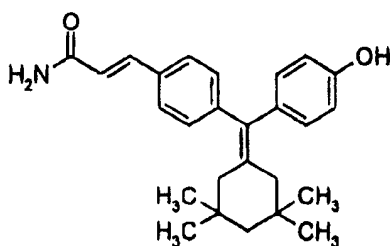
对 C₂₈H₃₄O₃ 的 HRMS (EI)的计算值: 418.57 (M⁺)。实测值: 419.17。注意: 处理前可从反应混合物中蒸馏过量的丙烯酸乙酯。

步骤 3: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(16)

在室温下, 向(2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(15)(7.75 g, 0.0185 mmol)在 THF (100 mL)和 EtOH (100 mL)的搅拌溶液中缓慢加入 1 N NaOH (93 mL)溶液。将反应混合物加热至 70 °C 并在这个温度下搅拌 4.5 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后倾入到 20% HCl 水溶液(350 mL)中。分离出为灰白色固体的产物。过滤悬浮液并干燥过滤的固体, 得到 6.01 g (83%)为灰白色固体的化合物 16。

mp 219 – 220 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.89 (s, 6 H), 0.90 (s, 6 H), 1.27 (s, 2 H), 1.91 (s, 2 H), 1.94 (s, 2 H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 12.35 (s, 1H). LRMS (ESI): m/z 389 ($M - H$) $^-$.

实施例 7(17)



5

步骤 1: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酰胺(17)

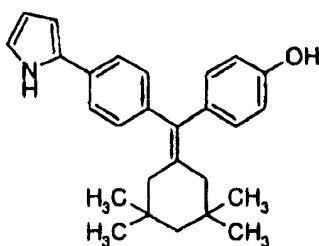
向(2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(16)(0.18 g, 0.46 mmol)在 CH_2Cl_2 (6 mL)中的在室温下的搅拌的悬浮液中先后加入草酰氯(0.15 mL, 0.218 g, 1.72 mmol, 3.7 当量)和几滴 DMF (注意: 加入 DMF 后剧烈发泡)。在氮气氛下搅拌反应混合物 1 小时并真空浓缩。向粗品酰氯中加入甲苯并真空除去溶剂。向粗品酰氯中加入氨(0.5 M 在 1,4-二噁烷中)(6 mL)并于室温、氮气氛下, 搅拌浑浊的反应混合物 3 小时。向反应混合物中加入氨(0.5 M 在 1,4-二噁烷中)(2 mL)并于室温、氮气氛下, 继续搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。向残余物中加入氨(0.5 M 在 1,4-二噁烷中)(8 mL)和 CH_2Cl_2 (8 mL)。将烧瓶装配橡胶垫片并在室温下搅拌反应混合物 2 天。将反应混合物转移至分液漏斗中并在 CH_2Cl_2 和 H_2O 之间分配。分离各层并用 CH_2Cl_2 提取水相。合并有机提取液, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到为无定形固体的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用 CH_2Cl_2 :MeOH (100:0-19:1)作为洗脱剂, 得到产物, 使其干燥, 得到 0.026 g (15%)为淡黄色固体的化合物 17。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.87 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.25 (s, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 6.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.06 (br s, 1), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.50 (br s, 1 H), 9.30 (s, 1).

对 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 390.2433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。实测值: 390.2427。

5 实施例 8(19)



步骤 1: 2-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-1H-吡咯-1-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(18)

10 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.127 g, 0.32 mmol)、1-*N*-BOC-吡咯-2-硼酸(0.21 g, 1.0 mmol)、四(三苯膦)钯(0)(0.033 g, 0.029 mmol)、2 M Na_2CO_3 (3 mL) 和乙二醇二甲醚(8 mL)。在氮气氛下, 回流加热搅拌的反应混合物过夜。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。将反应混合物转移至分

15 液漏斗中并在 H_2O 和 EtOAc 之间分配。分离有机相, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩滤液, 得到橙棕色的油。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷:EtOAc 梯度(100:0-80:20)洗脱, 得到 111 mg (72%) 为灰白色固体的化合物 18。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.88 (s, 12 H), 1.24 (m, 11 H), 1.92 (s, 2 H), 1.94 (s, 2 H), 6.19 (m, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 9.27 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 508 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

步骤 2: 4-[[4-(1H-吡咯-2-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚 (19)

于室温、氮气氛下，向 2-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-1H-吡咯-1-羧酸 1,1-二甲基乙基酯(18)(0.087 g, 0.18 mmol)在无水 THF (1.8 mL)的搅拌溶液中缓慢加入甲醇钠(0.5 M 在 MeOH 中)(1.4 mL, 0.7 mmol)。使反应混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物并经 C-18 柱上的反相制备型 HPLC 纯化粗产物，用 CH₃CN:H₂O 梯度(75:25-100:0)和 0.05% TFA 作为修饰剂洗脱，得到 34 mg (49%)为灰白色固体的化合物 19。

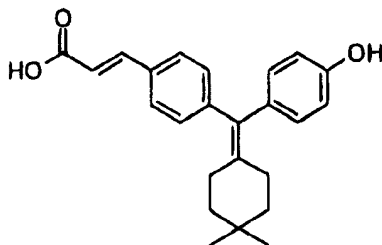
¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.25 (s, 2 H), 1.91 (s, 4 H), 6.06 (m, 1 H), 6.42 (m, 1 H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.78 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 9.25 (s, 1 H), 11.18 (s, 1 H).

LCMS (ESI): *m/z* 386 (M + H)⁺.

10

实施例 9(22)



步骤 1: 4,4-二甲基环己酮(20)

按照由 H-J Liu 等描述的方法(*Can. J. Chem.* (1988), 66, 2345)并伴随改进制备这个化合物。向三颈圆底烧瓶中加入披钼炭(迪高沙型 (Degussa Type), 10%wt.(干基准))(0.167 g)。把烧瓶抽真空，然后充氮气并把抽真空/充气循环重复另外两次。向烧瓶中加入 4,4-二甲基-2-环己烯-1-酮(2.1 mL, 2.0 g, 16 mmol)在 EtOAc (100 mL)中的溶液。把烧瓶抽真空，然后充氮气并把抽真空/充气循环重复另外一次。把烧瓶抽真空，然后用气球充氢气。在氢气氛下，于室温下搅拌反应混

20

合物过夜。把烧瓶抽真空并充氮气。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。浓缩滤液，得到 1.63 g (82%) 为无色液体的化合物 **20**，其固化为白色固体。¹H NMR 与在引用的参考文献中报道的一致。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (s, 6 H), 1.65 (t, J = 6.9 Hz, 4 H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 4 H).

步骤 2: (2E)-3-{4-[(4,4-二甲基亚环己基)(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**21**)

向配备有两个氮气入口、回流冷凝器、橡胶垫片和磁力搅拌棒的 3-颈圆底烧瓶中加入锌粉(0.53 g, 8.1 mmol)和 THF (15 mL)。于室温、氮气氛下，向搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (注意：在加入 TiCl₄ 后显著发烟)。于回流下加热反应混合物 2 小时。向回流的反应混合物中加入 4,4-二甲基环己酮(**20**)(0.447 g, 3.54 mmol)和(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(**2**)(0.314 g, 1.13 mmol)在 THF (15 mL) 中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温。向搅拌的反应混合物中先后加入水(8 mL)和 10% K₂CO₃ 水溶液(8 mL)。通过硅藻土垫过滤混合物。用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并用水洗涤。分离有机相，用盐水洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到淡褐色固体。经硅胶快速层析法部分纯化中间体芳基溴化物，用己烷:EtOAc (100:0-3:1)洗脱，得到 0.381 g 为油的不纯的 4-[(4-溴苯基)(4,4-二甲基亚环己基)甲基]苯酚。向所述不纯的中间体芳基溴化物(0.37 g)中加入丙烯酸叔丁基酯(0.60 mL, 0.525 g, 4.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.067 g, 0.30 mmol)、Et₃N (0.84 mL, 0.61 g, 6.03 mmol)、P(邻-甲苯基)₃ (0.134 g, 0.44 mmol)和 CH₃CN (15 mL)。在氮气氛下，于 85 °C 下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并转移至分液漏斗中。在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离各层，干燥(MgSO₄)有机相并过滤。向滤液中加入硅胶并真空除去溶剂。经硅胶快速层析法纯化粗产物，用己

烷:EtOAc (100:0-1:1)作为洗脱剂,得到 0.24 g (51%来自(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮)为油的化合物 **21**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.93 (s, 6 H), 1.31 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 2.16 (m, 4 H), 6.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 9.32 (s, 1H). LRMS (ESI) m/z 417 (M - H) $^-$.

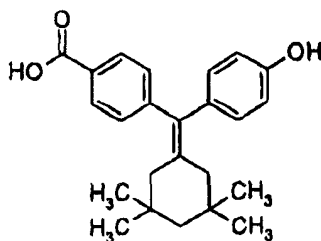
5 步骤 3: (2E)-3-{4-[(4,4-二甲基亚环己基)(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(22)

于室温、氮气氛下,向(2E)-3-{4-[(4,4-二甲基亚环己基)(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**21**)(0.24 g, 0.57 mmol)在 CH_2Cl_2 (5 mL)的搅拌溶液中加入三氟乙酸(4 mL)。搅拌反应混合物 1 小时并真空浓缩,得到油。使所述油溶于 CH_2Cl_2 中并真空除去溶剂,得到固体,使其在 90 $^\circ\text{C}$ 下真空干燥,得到 0.170 g (82%)为淡褐色固体的化合物 **22**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.93 (s, 6 H), 1.31 (m, 4 H), 2.16 (m, 4 H), 6.44 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H), 12.33 (br s, 1 H).

所述化合物在 EI 分析前硅烷基化。对 $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$ 的 HRMS (EI)的计算值: 506.2673 (M^+)。实测值: 506.2669。

实施例 10(26)



20 步骤 1: 4-{4-(甲氧基)苯基}羰基}苯甲酸甲酯(23)

向配备有磁力搅拌棒的 3-颈圆底烧瓶中加入苯甲醚(31 mL, 30.8 g,

0.285 mol)和对苯二甲酸单甲酯氯化物(19.6 g, 0.099 mol)。将烧瓶配备粉末加料漏斗和氮气入口。向所述粉末加料漏斗中加入 AlCl_3 (40.2 g, 0.301 mol)。用冰水浴冷却反应混合物并在氮气氛, 伴随搅拌下分批缓慢加入 AlCl_3 。移去冰水浴并使搅拌的反应混合物温热至室温反应 3.5 小时。用冰水浴冷却粘稠的反应混合物并非常缓慢地分批加入冰 (注意: 在加入冰后显著释放 HCl), 随后缓慢加入冰水。所述反应混合物在猝灭后固化。过滤固体, 用水洗涤并在室温下放置过夜。用水洗涤固体并用己烷(2x)研磨, 得到粉红色固体。使粗产物从 EtOAc 中重结晶, 得到白色固体。干燥固体, 得到 16.0 g (60%) 为白色固体的化合物 **23**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H)。

步骤 2: 4-[(4-羟基苯基)羰基]苯甲酸甲酯(**24**)

向 3-颈圆底烧瓶中先后加入 AlCl_3 (32 g, 0.24 mol) 和无水甲苯 (250 mL)。将烧瓶配备回流冷凝器和氮气入口并于室温、氮气氛下, 搅拌悬浮液。于室温、氮气氛下, 向所述搅拌的悬浮液中分批加入 4-[[4-(甲氧基)苯基]羰基]苯甲酸甲酯(**23**) (16.0 g, 0.059 mol)。在氮气氛下, 于 85°C , 搅拌下加热反应混合物。2 小时后, 移去油浴并使反应混合物冷却至室温。在冰水浴中冷却反应混合物并非常缓慢地分批加入冰 (注意: 在向反应混合物加入冰后显著释放 HCl), 随后缓慢加入冰水。在 EtOAc 和水之间分配反应混合物。用盐水洗涤有机相, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为红棕色固体的粗产物。用热的己烷研磨粗产物并过滤棕色固体, 得到 14.0 g (93%) 的化合物 **24**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.88 (s, 3 H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 10.51 (s, 1 H)。

步骤 3: 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸甲酯(25)

向配备有回流冷凝器、磁力搅拌棒和两个氮气入口的 1 L 3-颈圆底烧瓶中先后加入锌粉(14.3 g, 219 mmol)和无水 THF (200 mL)。于室温、氮气氛下, 搅拌悬浮液并通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (12 mL, 20.8 g, 109 mmol)。 (注意: 在加入 TiCl_4 期间反应混合物发烟并加温)。在氮气氛下, 回流加热搅拌的反应混合物。2 小时后, 移去油浴并使反应混合物在室温下放置 10 分钟。使烧瓶配备加料漏斗, 通过所述加料漏斗加入 3,3,5,5-四甲基环己酮(15 mL, 13.2 g, 85.7 mmol)和 4-[(4-羟基苯基)羰基]苯甲酸甲酯(24)(7.0 g, 27.2 mmol)在无

5 10 15

水 THF (150 mL) 中的溶液。把烧瓶置于油浴中并向反应混合物中加入 3,3,5,5-四甲基环己酮和 4-[(4-羟基苯基)羰基]苯甲酸甲酯的溶液。在回流下加热反应混合物 1.75 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下放置 90 分钟。在冰水浴中冷却反应混合物并通过加料漏斗缓慢加入水(75 mL), 随后加入 10% K_2CO_3 水溶液(75 mL)。通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。在 EtOAc 和水之间分配滤液。先后用水和盐水洗涤有机相, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为橙色液体的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷:EtOAc (100:0-95:5-90:10)洗脱, 得到 8.09 g (78%)为灰白色固体的化合物 **25**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.85 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.24 (s, 2 H), 1.84 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H). LRMS (ESI) m/z 377 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

20

步骤 4: 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸(26)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸甲酯(**25**)(8.06 g, 21 mmol)、EtOH (100 mL)和 THF (100 mL)。向所述溶液中加入 1 N NaOH 水溶液(200 mL)。在氮气氛下, 于 65°C 下搅拌反应混合物 3 小时。真空下部分浓缩反应混合物以除去 EtOH 和 THF。在冰水浴中冷却含水混合物并缓慢加入 1 N HCl 水溶液至

25

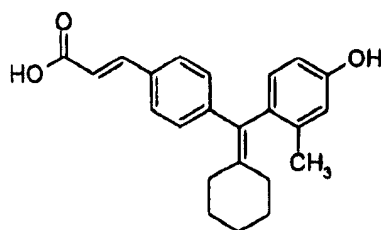
pH~1。先后用 CH_2Cl_2 (1x) 和 EtOAc (3x) 提取酸性含水悬浮液。如由 TLC 表明的含有大部分产物的那些 EtOAc 提取液用盐水独立洗涤，合并，经 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到 6.0 g 为淡褐色固体的粗产物。浓缩以上提及的 CH_2Cl_2 提取液，得到 1.9 g 为灰白色固体的粗产物。合并这两批粗产物经硅胶快速层析法纯化，用 CH_2Cl_2 :MeOH (95:5) 洗脱，得到 6.07 g (79%) 为白色固体的化合物 **26**。将一部分产物在 90°C 下真空干燥，得到以下 $^1\text{H NMR}$ 数据。

$^1\text{H NMR}$ (400

MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.86 (s, 6 H), 0.88 (s, 6 H), 1.24 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 9.30 (s, 2 H), 12.78 (br s, 1 H).

所述化合物在 EI 分析前硅烷基化(silylated)。对 $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$ 的 HRMS (EI) 的计算值: 508.2829 (M^+)。实测值: 508.2833。

实施例 11(31)



15 步骤 1: (4-溴苯基)[2-甲基-4-(甲氧基)苯基]甲酮(27)

向 4-溴苯甲酰氯(1.12 g, 5.12 mmol)和 3-甲基苯甲醚(1.95 mL, 15.47 mmol)在 0°C 下的混合物中加入 AlCl_3 (0.83 g, 6.20 mmol)。搅拌下，使混合物于 12 小时内温热至室温。缓慢加入水并用 CH_2Cl_2 提取混合物。经 MgSO_4 干燥有机物并浓缩。经硅胶上的层析法(EtOAc:己烷)纯化粗品物质，得到 1.14 g (73%) 的化合物 **27**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 2.41 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.74 (dd, $J = 2.5$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

步骤 2: (4-溴苯基)(4-羟基-2-甲基苯基)甲酮(28)

向(4-溴苯基)[2-甲基-4-(甲氧基)苯基]甲酮(27)(1.12 g, 3.67 mmol)在苯(25 mL)中的溶液中加入 AlCl_3 (1.98 g, 14.85 mmol)。在 90℃ 下加热混合物 3 小时。冷却后, 加入水(25 mL)并用 Et_2O 提取混合物。经 MgSO_4 干燥有机物并浓缩。经硅胶上的层析法(EtOAc :己烷)纯化粗品物质, 得到 1.32 g (86%)的化合物 **28**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.26 (s, 3H), 6.63 (dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.10 (s, 1H).

步骤 3: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-3-甲基苯酚(29)

向锌粉(1.15 g, 17.59 mmol)在 THF (10 mL)中的浆状物中滴加 TiCl_4 (0.90 mL, 8.21 mmol)。在回流下加热混合物 1 小时。滴加环己酮(0.64 mL, 6.17 mmol)和(4-溴苯基)(4-羟基-2-甲基苯基)甲酮(28)(0.60 g, 2.06 mmol)在 THF (10 mL)中的混合物并在回流下继续搅拌 20 分钟。冷却后, 把反应混合物倾入到 10% K_2CO_3 水溶液中。通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。经 MgSO_4 干燥滤液, 过滤并浓缩, 得到 0.60 g (81%)的化合物 **29**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 – 1.63 (m, 6H), 1.96 – 2.01 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.27 – 2.28 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.60 – 6.62 (m, 2H), 6.93 – 6.95 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(30)

向 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-3-甲基苯酚(29)(0.60 g, 1.68 mmol)在 DMF (6 mL)中的溶液中加入丙烯酸乙酯(0.54 mL, 4.98 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲基苯基})_3$ (0.056 g, 0.184 mmol)、 Et_3N (0.70 mL, 5.02 mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.023 g, 0.10 mmol)。用微波在 140℃ 下加热混合物 30 分钟。冷却后, 加入水(25 mL)并用 Et_2O (3 x 20 mL)提取混合物。合

并有机物，干燥(MgSO₄)并浓缩。经硅胶上的层析法(EtOAc:己烷)纯化粗品物质，得到 0.13 g (60%)的化合物 **30**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 – 1.61 (m, 6H), 1.98 – 2.01 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.62 – 6.63 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H).

5

步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 (**31**)

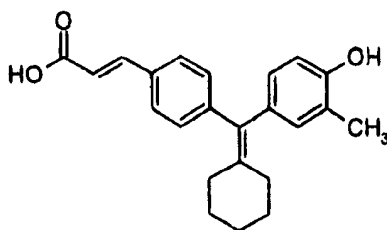
向(2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(**30**)(0.42 g, 1.11 mmol)在 EtOH/THF (1 mL, 4 mL)的混合物中的溶液中加入 5 M NaOH 的水溶液(1.4 mL, 7.00 mmol)。在 85°C 下搅拌混合物 4 小时。冷却后，用 5 M HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (1 x 20 mL)提取混合物。用水和盐水(各 1 x 10 mL)洗涤有机物并经 MgSO₄ 干燥。浓缩，得到 0.39 g (100%)的化合物 **31**。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.46 – 1.58 (m, 6H), 1.91 – 1.96 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 2H), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.83 – 6.85 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.16 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 349 (M + H)⁺.

15

实施例 12 (35)



步骤 1: (4-溴苯基)(4-羟基-3-甲基苯基)甲酮(**32**)

向 4-溴苯甲酰氯(1.04 g, 4.74 mmol)和邻-甲酚(0.58 g, 5.33 mmol)在 CH₂Cl₂ (20 mL)中的溶液中分批加入 AlCl₃ (0.76 g, 5.72 mmol)。使混合物于 12 小时内温热至室温。加入水并用 CH₂Cl₂ 提取混合物。经

20

MgSO₄干燥有机物并浓缩。经硅胶上的层析法(EtOAc:己烷)纯化粗品物质,得到 0.21 g (15%)的化合物 **32**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.15 (s, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 10.42 (s, 1H).

5 **步骤 2: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-2-甲基苯酚(33)**

以与先前对化合物 **29** 报道的类似方法,自 **32** 得到标题化合物(**33**) (0.21 g, 82%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.56 – 1.62 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.21 – 2.24 (m, 4H), 4.71 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

10 **步骤 3: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(34)**

以与先前对化合物 **30** 报道的类似方法,自 **33** 得到标题化合物(**34**) (0.13 g, 60%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.22 – 2.25 (m, 4H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H).

15

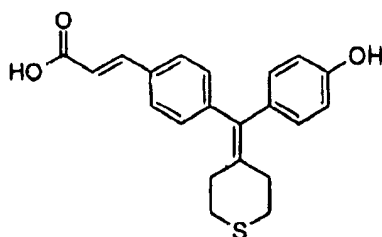
步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(35)

以与先前对化合物 **31** 报道的类似方法,自 **34** 得到标题化合物(**35**) (0.11 g, 96%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.52 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.12 – 2.15 (m, 4H), 6.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.71 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 9.20 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). LRMS (APCI): *m/z* 349 (M + H)⁺.

20

实施例 13 (38)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基]苯酚(36)

5 于室温下，在配备有冷凝器和氮气入口的 3-颈圆底烧瓶中，将 TiCl_4 (0.51 mL, 4.67 mmol) 缓慢加入到锌粉(0.63 g, 9.60 mmol) 在无

THF (13 mL) 中的悬浮液中。在回流下加热反应物 2.5 小时。从油浴

中取出反应物，然后加入(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2)(0.35 g, 1.26

10 mmol)和四氢噻喃-4-酮(0.44 g, 3.79 mmol)在无

THF (13 mL) 中的溶液并在回流下加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温并

通过注射器加入水(10 mL)，随后加入 10% K_2CO_3 水溶液(10 mL)。通

过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液

漏斗中并分离各层。用盐水洗涤有机层，干燥(MgSO_4)，过滤并浓缩

15 滤液，得到油。经硅胶上的快速柱层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc

梯度(100:0-75:25)洗脱，得到为白色粉末的化合物 **36** (0.323 g, 71%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.38 – 2.41 (m, 2H), 2.45 – 2.47 (m, 2H), 2.62 – 2.66 (m, 4H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 9.39 (s, 1H).

步骤 2: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(37)

20 将试剂 **36** (0.32 g, 0.886 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(0.78 mL, 5.31 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.042 g, 0.186 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲苯基})_3$ (0.12 g, 0.381 mmol) 和 Et_3N (0.74 mL, 5.31 mmol) 加入到装有 CH_3CN (13 mL) 的烧瓶中并在 85°C 下加热反应混合物 24 小时。使反应混合物冷却至室温并在水和 EtOAc 之间分配。分离有机层，用盐水洗涤，干燥(MgSO_4)，

过滤并浓缩滤液，得到粗产物。经硅胶上的快速柱层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc 梯度(100:0-50:50)洗脱，得到为黄色泡沫的化合物 **37**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.46 (s, 9H), 2.65 – 2.66 (m, 5H), 6.45 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.37 (s, 1H).

5

步骤 3: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(38)

向 **37** (0.16 g, 0.392 mmol) 在干燥 CH_2Cl_2 (2 mL) 中的冰冷却的溶液中缓慢加入 TFA (2 mL)。在 0°C 下搅拌 3 小时后，浓缩反应混合物，得到黄色固体。经硅胶上的快速柱层析法纯化粗产物，用 CH_2Cl_2 :MeOH 梯度(100:0-0:100)洗脱，得到为黄色泡沫的化合物 **38** (0.074 g, 54%)。

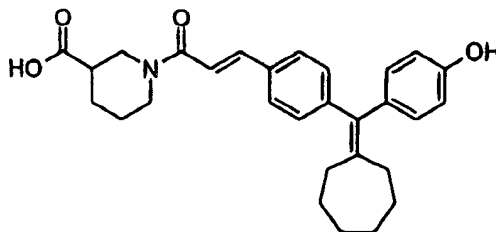
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.42 – 2.46 (m, 4H), 2.63 – 2.66 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.39 (s, 1H), 12.38 (s, 1H). LRMS (ESI) m/z 353 ($\text{M} + \text{H}^+$).

对 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 353.1211 ($\text{M} + \text{H}^+$)。实测值: 353.1206。

15

实施例 14 (40)



20

步骤 1: (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰氯 (39)

向(2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(**11**) (0.3 g, 0.861 mmol) 和干燥 CH_2Cl_2 (5 mL) 的混合物中缓慢加入草酰氯(0.15

mL, 1.72 mmol), 随后加入 DMF (2 滴)。在加入 DMF 后所述反应混合物立即变为澄明的溶液。在氮气下, 于室温下搅拌反应混合物 2 小时。浓缩反应混合物, 得到为油状残余物的 **39**, 其无须进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.53 (s, 8H), 2.21 – 2.25 (m, 4H), 6.48 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.35 (s, 1H).

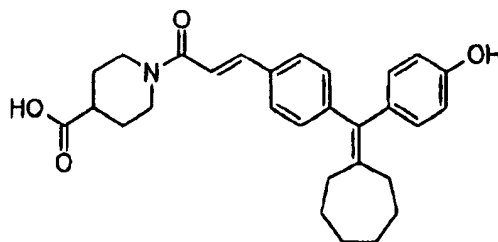
步骤 2: 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)-3-哌啶甲酸(**40**)

向 3-哌啶甲酸(0.058 g, 0.450 mmol)在水(0.5 mL)中的溶液中加入三乙胺(0.125 mL, 0.899 mmol), 随后缓慢加入 **39** (0.15 g, 0.409 mmol) 在 THF (3 mL)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌 24 小时。向所述反应混合物中加入 1 N HCl 至 pH~1。用 EtOAc 提取酸性反应混合物。用盐水洗涤有机提取液, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到油状残余物。经反相制备型 HPLC 纯化粗品物质, 用 C18 柱和含有 0.05% TFA 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 梯度液(10:90-100:0)作为修饰剂洗脱, 得到为白色粉末的化合物 **40** (87 mg, 47%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.40 – 1.47 (m, 1H), 1.57 (s, 8H), 1.66 – 1.73 (m, 2H), 1.96 – 1.98 (m, 1H), 2.24 – 2.30 (m, 4H), 2.39 – 2.44 (m, 1H), 3.14 – 3.21 (m, 2H), 3.92 – 3.95 (m, 1H), 4.18 – 4.22 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.79 (s, 1H).

对 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ 的 HRMS (ESI)计算值: 460.2488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。实测值: 460.2490。

实施例 15 (41)



5 步骤 1: 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)-4-哌啶甲酸(41)

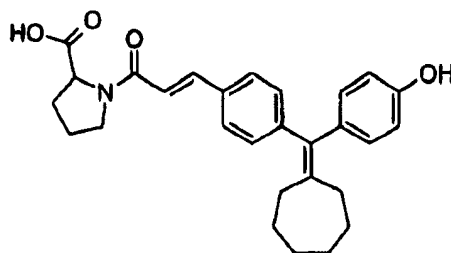
向六氢异烟酸(0.057 g, 0.44 mmol)在水(0.5 mL)中的溶液中先后加入 Et₃N (0.12 mL, 2.2 当量)和 **39** (0.147 g, 0.399 mmol)在干燥 THF (3 mL)中的溶液。在氮气下, 于室温下搅拌反应混合物 24 小时。加入哌啶-4-甲酸(1.1 当量, 0.44 mmol)并使反应混合物在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物在 45℃下加热 1.3 小时, 然后在 55℃下加热 24 小时。使反应混合物冷却至室温, 向所述反应混合物中加入 1 N HCl 至 pH~1。用 EtOAc 提取酸性反应混合物。用盐水洗涤有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩滤液。经制备型反相 HPLC 纯化粗产物, 用 C18 柱和含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O 梯度液(10:90-100:0)作为修饰剂洗脱, 得到为粉末的化合物 **41** (0.018 g, 10%)。

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 1.51 (s, 9H), 1.82 – 1.85 (m, 2H), 2.19 – 2.23 (m, 4H), 2.78 – 2.81 (m, 1H), 3.13 – 3.16 (m, 1H), 4.12 – 4.15 (m, 1H), 4.25 – 4.28 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 9.28 (s, 1H), 12.24 (d, 1H).

对 C₂₉H₃₄NO₄ 的 HRMS (ESI)的计算值: 460.2488 (M+H)⁺。实测值: 460.2497。

实施例 16 (42)



步骤 1: 1-((2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酰基)脯氨酸(42)

5

向 L-脯氨酸(0.051 g, 0.44 mmol)在水(0.5 mL)中的溶液中先后加入 Et₃N (0.12 mL, 2.2 当量)和 **39** (0.147 g, 0.399 mmol)在干燥 THF (3 mL)中的溶液。于室温、氮气下, 搅拌反应混合物 24 小时。加入 L-脯氨酸(0.44 mmol, 1.1 当量)并使反应混合物搅拌另外 24 小时。将反应混合物在 45°C 下加热 1.3 小时, 然后在 55°C 下加热 24 小时。使反应混合物冷却至室温。向所述反应混合物中加入 1 N HCl 至 pH~1。用 EtOAc 提取酸性反应混合物。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩滤液。经制备型反相 HPLC 纯化粗产物, 用 C18 柱和 CH₃CN:H₂O 梯度(10:90-100:0)和 0.05% TFA 作为修饰剂洗脱, 得到粉末物(0.052 g, 30%)。

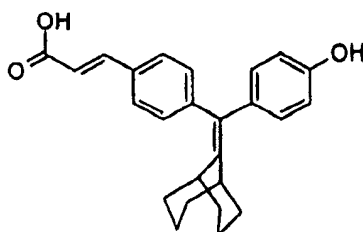
15

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.56 (s, 8H), 1.92 (s, 3H), 2.21 – 2.29 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (br, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

对 C₂₈H₃₂NO₄ 的 HRMS (ESI)的计算值: 446.2331 (M+H)⁺。实测值: 446.2321。

实施例 17 (45)



步骤 1: 4-[双环[3.3.1]壬-9-亚基(4-溴苯基)甲基]苯酚(43)

5 向配备有回流冷凝器和氮气入口的 3-颈圆底烧瓶中, 于室温下, 将 TiCl_4 (0.51 mL, 4.67 mmol) 缓慢加入到锌粉(0.63 g, 9.60 mmol)在干燥 THF (13 mL) 中的悬浮液中。在回流下加热反应混合物 2.5 小时。从油浴中取出反应混合物并加入(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2)(0.35 g, 1.26 mmol)和双环[3.3.1]壬-9-酮(0.52 g, 3.79 mmol)在干燥 THF (13 mL) 中的溶液。在回流下加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温。通过注射器向反应混合物中加入水(10 mL), 随后加入 10% K_2CO_3 (10 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物。用 EtOAc 洗涤硅藻土垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到油状残余物。将粗产物吸附到

10 硅胶上并经快速柱层析法纯化, 用 SiO_2 和己烷:EtOAc 梯度(100:0-75:25)洗脱, 得到为白色粉末的化合物 **43** (0.32 g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

1.50 – 1.54 (m, 2H), 1.71 – 1.73 (m, 8H), 1.93 – 1.99 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 9.32 (s, 1H).

步骤 2: (2E)-3-{4-[双环[3.3.1]壬-9-亚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(44)

20 将化合物 **43** (0.32 g, 0.834 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(0.734 mL, 5.01 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲苯基})_3$ (0.11 g, 0.359 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0394 g, 0.175 mmol) 和 Et_3N (0.7 mL, 5.01 mmol) 加入到含有 CH_3CN (13 mL) 的烧瓶

中并在氮气氛下，于 85℃ 下加热搅拌的反应混合物 24 小时。使反应混合物冷却至室温，然后在水和 EtOAc 之间分配。分离各层，用盐水洗涤有机相，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩滤液，得到油状残余物。使粗品油吸附到硅胶上并经硅胶上的快速柱层析法纯化，用己

5 烷:EtOA 梯度(100:0-50:50)洗脱，得到为黄色泡沫物的化合物 **44** (0.33 g, 92%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.45 – 1.53 (m, 10H), 1.72 – 1.73(m, 7H), 1.96 – 2.01(m, 2H), 2.53 – 2.64 (m, 4H), 6.42 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H)。

10 **步骤 3: (2*E*)-3-{4-[双环[3.3.1]壬-9-亚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(**45**)**

向 **44** (0.32 g, 0.755 mmol)在 CH₂Cl₂ (4 mL)中的冰冷却的溶液中缓慢加入 TFA (4 mL)。使搅拌的反应混合物于 3 小时内温热至室温。浓缩反应混合物，得到黄色固体。使固体溶于甲苯中并浓缩溶液，

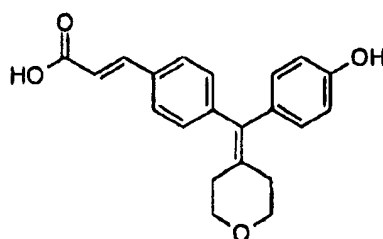
15 得到粉末。用 CH₂Cl₂ 研磨粉末并干燥，得到为褐色粉末的化合物 **45** (0.21 g, 74%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.50 – 1.53 (m, 2H), 1.72 (s, 8H), 1.93 – 2.01 (m, 2H), 2.53 – 2.60 (m, 2), 6.43 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H), 12.33 (s, 1H)。

所述化合物在 EI 分析前硅烷基化。对 C₃₁H₄₂O₃Si₂ 的 HRMS (EI)的计算值: 518.2673 (M⁺)。实测值: 518.2685。

20

实施例 18 (48)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(46)

使锌粉(0.759 g, 11.6 mmole)悬浮于 THF (13 mL)中。滴加 TiCl₄ (0.640 mL, 5.84 mmole)并把生成的混合物加热至回流 60 分钟。加入(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2)(0.404 g, 1.46 mmole)和四氢吡喃-4-酮 (0.405 mL, 4.38 mmole)在 THF (2 mL)中的溶液。将生成的混合物加热至回流 2 小时, 然后冷却至室温。加入 10% K₂CO₃ 水溶液(25 mL)并通过硅藻土垫过滤混合物。分离滤液并用 EtOAc (2 x 20 mL)提取水层。用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤有机物, 然后干燥(MgSO₄)并浓缩。经硅胶层析法(Isco Sg100c, RediSep 12 g 柱和由以下洗脱剂组成的梯度液: 10% EtOAc:己烷的梯度 5 分钟, 10%-30% EtOAc:己烷经 15 分钟, 然后 30% EtOAc:己烷 5 分钟)纯化残余物, 得到 0.31 g (62%) 为白色固体的化合物 **46**。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H).

步骤 2: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸叔丁基酯(47)

使 4-[(4-溴苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(**46**) (0.106 g, 0.307 mmole)溶于 DMF (1 mL)中。加入丙烯酸叔丁基酯(0.090 mL, 0.614 mmole)、P(邻-甲苯基)₃ (0.0099 g, 0.0325 mmole)和 Et₃N (0.130 mL, 0.933 mmole), 随后加入 Pd(OAc)₂ (0.0037 g, 0.0165 mmole)。将混合物在微波合成仪中加热至 160 °C 反应 30 分钟, 然后冷却至室温。加入水(20 mL)并用 Et₂O (3 x 10 mL)提取混合物。干燥(MgSO₄)有机物并浓缩。经硅胶层析法(Isco Sg100c, RediSep 12 g 柱, 15% EtOAc:己烷 5 分钟, 15%-40% EtOAc:己烷经 15 分钟, 40% EtOAc:己烷 5 分钟)纯化残余物, 得到 0.071 g (59%) 为白色固体的 **47**。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.40 (dd, $J = 11.1, 5.6$ Hz, 4H), 1.53 (s, 9H).

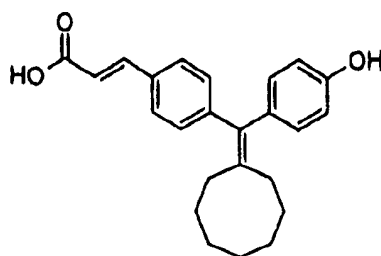
步骤 3: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸(48)

5 使(2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸叔丁基酯(47)(0.071 g, 0.182 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (1 mL)和 TFA (1 mL)中。在室温下搅拌溶液 4 小时, 然后浓缩。将残余物从 EtOAc 中重结晶, 得到 0.020 g (33%)为褐色固体的化合物 48。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.34 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 2.25 (m, 4H). LRMS (ESI): m/z 335 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

10

实施例 19 (51)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)亚环辛基]甲基苯酚(49)

15 按照对化合物 46 描述的方法, 锌粉(0.764 g, 11.7 mmole)、 TiCl_4 (0.640 mL, 5.84 mmole)、(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2)(0.404 g, 1.46 mmole)和环辛酮(0.580 mL, 4.40 mmole), 得到 332 mg (61%)为白色固体的化合物 49。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.52 (m, 8).

步骤 2: (2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}丙-2-烯酸叔丁基酯(50)

按照对化合物 **47** 描述的方法, 4-[(4-溴苯基)亚环辛基]甲基]苯酚 (**49**)(0.105 g, 0.283 mmole)、丙烯酸叔丁基酯(0.084 mL, 0.573 mmole)、
5 P(邻-甲苯基)₃ (0.0097 g, 0.0319 mmole)、Et₃N (0.125 mL, 0.897 mmole)、Pd(OAc)₂(0.0042 g, 0.0187 mmole)和 DMF (1.5 mL), 得到 0.059 g (49%)为白色固体的化合物 **50**。

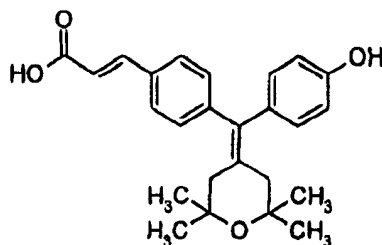
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.27 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 8H), 1.52 (s, 9H)。

10 **步骤 3: (2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}丙-2-烯酸(51)**

使(2E)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}丙-2-烯酸叔丁基酯(**50**)(0.0586 g, 0.140 mmole)溶于二氯甲烷(1 mL)和三氟乙酸(1 mL)中。在室温下搅拌溶液 4 小时, 然后浓缩。将残余物从 EtOAc 中重结晶, 得到为白色固体的化合物 **51** (0.013 g, 25%)。

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.32 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.18 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (m, 8H). LRMS (ESI): m/z 361 (M - H)⁻。

实施例 20 (55)



步骤 1: 2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(52)

使佛尔酮(9.967 g, 72.1 mmole)悬浮于 1 N 盐酸水溶液(100 mL)中。将混合物加热至 40°C 7 天, 然后冷却至室温。用乙醚(3 x 25 mL)提取混合物。干燥(MgSO₄)有机物并浓缩。经硅胶层析法(Isco Sg100c, 5
5 RediSep 120 g 柱, 5% EtOAc:己烷 5 分钟, 5%-15% EtOAc:己烷经 10 分钟, 15% EtOAc 5 分钟, 15%-25% EtOAc:己烷经 10 分钟, 25% EtOAc:己烷 5 分钟)纯化残余物, 得到为淡黄色液体的 **52** (2.80 g, 25%)。

¹HNMR (CDCl₃): δ 2.43 (s, 4H), 1.32 (s, 12H).**步骤 2: 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(53)**

按照对化合物 **46** 描述的方法, 锌粉(0.957 g, 14.6 mmole)、TiCl₄ (0.800 mL, 7.30 mmole)、(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(**2**)(0.512 g, 1.85 mmole)和 2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(**52**)(0.851 mL, 5.45
15 mmole), 得到 0.564 g (76%)为白色泡沫状固体的 **53**。

¹HNMR (CDCl₃): δ 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).**步骤 3: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸乙酯(54)**

按照对化合物 **47** 描述的方法, 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(**53**)(0.152 g, 0.379 mmole)、丙烯酸乙酯 (0.125 mL, 1.15 mmole)、P(邻-甲苯基)₃ (0.0126 g, 0.041 mmole)、Et₃N (0.160 mL, 1.15 mmole)、Pd(OAc)₂(0.0044 g, 0.020 mmole)和 DMF (1.5 mL), 得到 0.110 g (69%)为白色固体的化合物 **54**。

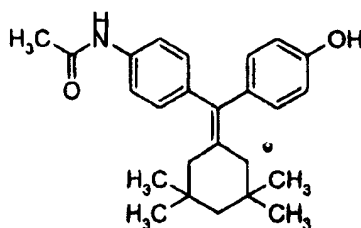
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).

步骤 4: (2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸(55)

5 使(2E)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}丙-2-烯酸乙酯(54)(0.1095 g, 0.260 mmole)溶于乙醇(5 mL)中。加入氢氧化钾(0.260 mL 的 3 M 水溶液, 0.780 mmole)并把混合物加热至 70°C 反应 2.5 小时。使溶液冷却至室温并浓缩。加入水(25 mL)并用乙醚(10 mL)提取混合物。分离有机物并用 1 N HCl 水溶液处理
10 水层至 pH=3。用二氯甲烷(3 x 10 mL)提取生成的混合物。干燥(Na₂SO₄)有机物并浓缩, 得到 0.097 g (95%)为淡黄色固体的化合物 55。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.33 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).
LRMS (ESI): *m/z* 391 (M - H)⁻.

实施例 21 (58)



15

步骤 1: N-(4-{4-(甲氧基)苯基}羰基)苯基)乙酰胺(56)

在圆底烧瓶中加入 4-乙酰氨基苯甲酰氯(0.95 g, 4.57 mmol)、苯甲醚(0.60 mL, 5.48 mmol)和 CH₂Cl₂ (15 mL)。在冰浴中冷却, 分批加入 AlCl₃ (0.93 g, 6.85 mmol)。在 0°C 下搅拌混合物 4 小时。将生成的
20

深棕色溶液倾入到含有冰的 1 N HCl (25 mL) 中并用 EtOAc (2 x 60 mL) 提取混合物。用水、盐水洗涤合并的 EtOAc 提取液, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到棕色固体。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷:EtOAc (1:1) 洗脱, 得到 0.55 g (45%) 为浅棕色固体的化合物 **56**。

mp 160 – 162 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (br s, 1H), 7.55 – 7.65 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 270 (M + H)⁺, 268 (M – H)⁻.

5

步骤 2: *N*-{4-[4-(甲氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基}苯基}乙酰胺(**57**)

于室温、氮气氛下, 向锌粉(0.39 g, 5.94 mmol)在 THF (15 mL) 中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (0.33 mL, 2.97 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入 *N*-(4-{[4-(甲氧基)苯基]羰基}苯基)乙酰胺(**56**)(0.20 g, 0.74 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(0.35 g, 2.23 mmol)在 THF (4 mL) 中的溶液。在氮气氛下, 伴随搅拌下回流加热反应混合物 1 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K₂CO₃ 水溶液(15 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL) 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc (25 mL) 进一步提取水层。用水、盐水洗涤合并的有机相, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩滤液, 得到为黄色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷-40% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到 0.27 g (93%) 为无色粘稠油的化合物 **57**。

15

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 392 (M + H)⁺, 390 (M – H)⁻.

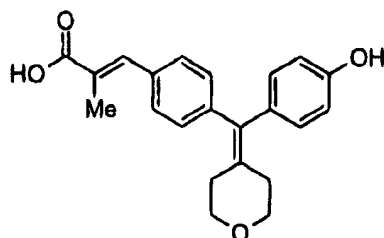
步骤 3: *N*-{4-[(4-(羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基)苯基]乙酰胺(58)}

使 *N*-{4-[[4-(甲氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酰胺(57)(0.27 g, 0.69 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (25 mL)中。用冰-丙酮浴把混合物冷却至-10℃。向这个溶液中加入在 CH₂Cl₂ 中的 1 M BBr₃ (2.1 mL, 2.07 mmol)。在-10℃-0℃下搅拌反应混合物 3 小时, 然后倾入到冰上, 用 EtOAc (2 x 60 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并用 1:1 己烷:CH₂Cl₂ 研磨, 得到为浅棕色固体的化合物 58 (0.10 g, 39%)。

mp 118 – 121 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 6.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 9.84 (s, 1H); LCMS (ES): *m/z* 378 (*M* + *H*)⁺, 376 (*M* - *H*)⁻.

对 C₂₅H₃₁NO₂·1/3 H₂O 的分析计算值: C,78.29; H,8.32; N,3.65。实测值: C,78.33; H,8.26; N,3.62。

实施例 22 (60)



15

步骤 1: (2*E*)-3-{4-[(4-(羟基苯基)(四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基丙-2-烯酸叔丁基酯(59)

按照对化合物 47 描述的方法, 自 4-[(4-溴苯基)(四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(46)(0.101 g, 0.293 mmole)、甲基丙烯酸叔丁基酯(0.095 mL, 0.585 mmole)、P(邻-甲苯基)₃ (0.0092 g, 0.0302 mmole)、Et₃N (0.125 mL, 0.897 mmole)、Pd(OAc)₂(0.0038 g, 0.0169 mmole)和 DMF (1.5 mL), 得到为白色固体的化合物 59 (0.070 g, 59%)。

¹H NMR

(CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.73 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

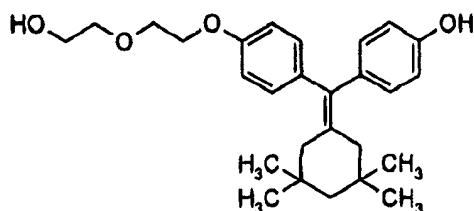
步骤 2: (2*E*)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基丙-2-烯酸(60)

5 使(2*E*)-3-{4-[(4-羟基苯基)(四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基丙-2-烯酸叔丁基酯(59)(0.0702 g, 0.173 mmole)溶于 CH₂Cl₂ (1 mL) 和 TFA (1 mL) 中。在室温下搅拌溶液 4 小时, 然后浓缩。用 CH₂Cl₂ 研磨残余物, 得到为褐色固体的化合物 60 (0.029 g, 47%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.49 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.01 (s, 3H). LRMS (ESI): *m/z* 349 (M - H)⁻.

10

实施例 23 (62)



步骤 1: [4-({2-[(2-羟基乙基)氧基]乙基}氧基)苯基](4-羟基苯基)甲酮(61)

15

向 4,4'-二羟基二苯酮(3.0 g, 13.9 mmol)在 DMF (30 mL) 中的溶液中加入 Cs₂CO₃ (13.55 g, 41.6 mmol)。在氮气下, 于 80°C 下加热混合物 1 小时。使搅拌的反应物冷却至室温并加入 NaI (2.08 g, 13.9 mmol), 随后滴加 2-(2-氯乙氧基)乙醇(1.63 mL, 15.3 mmol)在 DMF (7 mL) 中的溶液。在氮气下, 于 80°C 下加热反应混合物过夜。使混合物冷却至室温并用饱和 NH₄Cl 水溶液(100 mL)猝灭, 然后用 EtOAc (3 x 60 mL) 提取。合并有机层并用水、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 然

20

后浓缩为浅棕色的油，将其经硅胶柱层析法进一步纯化，用己烷-95% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到含有一些 DMF 的浅棕色的油。使残余物溶于 EtOAc (100 mL)中并用水(2 x 50 mL)、饱和 CuSO₄水溶液(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)进一步洗涤。干燥(Na₂SO₄) EtOAc 溶液并浓缩至 15 mL，加入 30 mL 己烷。沉淀白色固体并用 1:1 己烷:EtOAc 洗涤，得到化合物 **61** (1.90 g, 45%)。

mp 126 – 127 °C. ¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 3.60 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.70 (m, 2H), 3.85 – 3.90 (m, 2H), 4.20 – 4.25 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H). LRMS (APCI): *m/z*, 303 (M + H)⁺, 301 (M – H)⁻.

10 步骤 2: 4-[[4-((2-[(2-羟基乙基)氧基]乙基)氧基)苯基] (3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**62**)

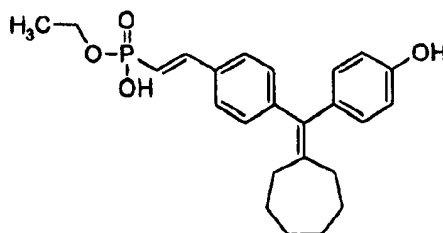
向 Zn (0.59 g, 9.00 mmol)在 THF (10 mL)中的搅拌的悬浮液中滴加 TiCl₄ (0.50 mL, 4.50 mmol)。在氮气下，使混合物回流 2.5 小时。冷却至室温后，加入 **61** (0.34 g, 1.12 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮 (0.53 g, 3.37 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液并使反应混合物回流另外 2.5 小时。冷却至室温，用 10% K₂CO₃ (20 mL)猝灭反应物。通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中，分离各层并用 EtOAc (50 mL)提取水相。用盐水洗涤合并的有机提取液，干燥(Na₂SO₄)并浓缩，得到淡黄色的油。经硅胶柱层析法进一步纯化残余物，用己烷-55% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到为白色固体的 **62** (0.36 g, 75%)。

mp 122 – 124 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.91 (s, 6H),

0.92 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 3.60 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.70 (m, 2H), 3.80 – 3.85 (m, 2H), 4.05 – 4.15 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). LRMS (APCI): *m/z* 425 (M + H)⁺, 423 (M – H)⁻.

对 C₂₇H₃₆O₄ 的分析计算值: C,76.38; H,8.55。实测值: C,76.17; H,8.65。

实施例 24 (64)



步骤 1: (*E*)-2-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}乙烯基膦酸二乙酯 (63)

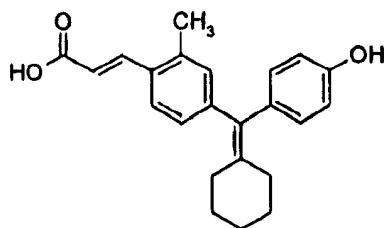
按照对化合物 **47** 描述的方法, 自 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚 (**9**) (0.146 g, 0.409 mmole)、乙烯基膦酸二乙酯 (0.190 mL, 1.24 mmole)、P(邻-甲苯基)₃ (0.0123 g, 0.0404 mmole)、Et₃N (0.170 mL, 1.22 mmole)、Pd(OAc)₂ (0.0046 g, 0.0205 mmole) 和 DMF (1.5 mL), 得到为白色固体的 **63** (0.0502 g, 28%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.28 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 22.7, 17.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (dd, *J* = 22.7, 17.6 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.50 (m, 8H), 1.21 (m, 6H).

步骤 2: (*E*)-2-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}乙烯基膦酸氢乙酯 (64)

向 (*E*)-2-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}乙烯基膦酸二乙酯 (**63**) (0.051 g, 0.115 mmol) 在 EtOH (4 mL) 中的溶液中加入 NaOH 水溶液 (1 mL 的 5 M 溶液, 5 mmol)。将溶液加热至回流 4 小时, 然后冷却至室温并浓缩。使残余物溶于水 (1 mL) 中并用 1 N HCl 水溶液调节至 pH~2。用 EtOAc (2 x 10 mL) 提取混合物。干燥 (Na₂SO₄) 有机物并浓缩, 得到为蜡状黄色固体的化合物 **64** (0.041 g, 86%)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.28 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 22.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (t, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.50 (m, 8H), 1.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LRMS (ESI): *m/z* 411 (M – H)⁻.

实施例 25 (69)**步骤 1: (4-溴-3-甲基苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮(65)**

- 5 在 0℃ 下, 将 AlCl_3 (3.63 g, 27.2 mmol) 分批加入到溶于苯甲醚(7 mL)中的 4-溴-3-甲基苯甲酰氯(5.30 g, 22.7 mmol)中。使反应混合物温热至室温, 搅拌 1 小时, 然后冷却至 0℃。小心滴加水(200 mL)并用乙醚(3 x 100 mL)提取混合物。用水(250 mL)、盐水(250 mL)洗涤合并的乙醚提取液, 经 MgSO_4 干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1
- 10 己烷:EtOAc)纯化, 得到 6.42 g (93%) 为白色固体的 **65**。

 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).**步骤 2: (4-溴-3-甲基苯基)(4-羟基苯基)甲酮(66)**

- 15 将 **65** (2.00 g, 6.55 mmol) 和 AlCl_3 (3.50 g, 26.2 mmol) 的混合物在苯(50 mL)中回流 3 小时, 然后冷却至室温。小心滴加水(100 mL)并用 Et_2O (3 x 100 mL) 提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 得到 1.78 g (93%) 的 **66**, 其无须进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H), 5.68 (br s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

20

步骤 3: 4-[(4-溴-3-甲基苯基)(亚环己基)甲基]苯酚(67)

在室温下, 将四氯化钛(2.70 mL, 24.5 mmol)滴加入到锌粉(3.24 g, 49.5 mmol)在无水的 THF (60 mL) 中的悬浮液中。回流 1 小时后, 滴加

溶于 THF (20 mL) 中的 **66** (1.78 g, 6.11 mmol) 和环己酮 (1.80 g, 18.3 mmol) 的混合物。继续回流 30 分钟。使反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。加入水 (250 mL) 并用 Et₂O (3 x 100 mL) 提取混合物。用水 (200 mL)、盐水 (200 mL) 洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO₄ 干燥。
5 干燥。浓缩, 随后经快速层析法 (20:1-5:1 己烷:EtOAc) 纯化, 得到 1.85 g (85%) 为橙色固体的 **67**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (m, 6H), 2.20 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 8.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

10 步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-甲基苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**68**)

将 **67** (380 mg, 1.06 mmol)、丙烯酸叔丁基酯 (0.369 mL, 2.55 mmol)、Pd(OAc)₂ (15.0 mg, 0.067 mmol)、P(邻-甲基苯基)₃ (40.0 mg, 0.131 mmol) 和 Et₃N (0.520 mL, 3.73 mmol) 的混合物在微波照射下于 140 °C 加热 30 分钟。加入水 (30 mL) 并用 Et₂O (3 x 20 mL) 提取混合物。用
15 水 (30 mL)、盐水 (30 mL) 洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO₄ 干燥。浓缩, 随后经快速层析法 (20:1-5:1 己烷:EtOAc) 纯化, 得到 220 mg (85%) 的 **68**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 2.22 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 6.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 – 6.97 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

20

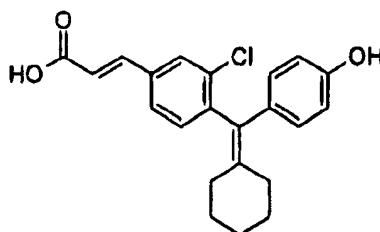
步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-甲基苯基}-2-丙烯酸 (**69**)

在 0 °C 下, 将三氟乙酸 (2.0 mL) 滴加入到溶于 CH₂Cl₂ (2 mL) 中的 **68** (210 mg, 0.519 mmol) 中。在室温下搅拌反应混合物 3 小时并减压
25 除去挥发物。使残余物在硅胶上层析化 (20:1 CH₂Cl₂:MeOH) 并重结晶 (EtOAc:己烷), 得到 138 mg (76%) 为淡黄色固体的 **69**。

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.51 (br s, 6H), 2.13 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.82 – 6.91 (m, 4H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 12.36 (br s, 1H). LRMS (ESI): *m/z* 349 (M + H)⁺.

实施例 26 (74)



5

步骤 1: (4-溴-2-氯苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮(70)

将草酰氯(4.10 mL, 47.3 mmol)滴加入到溶于 CH₂Cl₂ (100 mL) 中的 4-溴-2-氯苯甲酸(5.57 g, 23.7 mmol)中。在室温下搅拌过夜后, 加入另外的草酰氯(2.05 mL, 23.7 mmol)并使反应混合物回流 26 小时。除去挥发物, 使残余物溶于苯甲醚(10 mL)中并冷却至 0°C。分批加入 AlCl₃ (4.50 g, 33.7 mmol)并搅拌反应混合物 2 小时。小心滴加水(200 mL)并用 Et₂O (3 x 100 mL)提取混合物。用水(250 mL)、盐水(250 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO₄干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化, 得到 6.60 g (90%)为淡黄色固体的 **70**。

10

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

15

步骤 2: (4-溴-2-氯苯基)(4-羟基苯基)甲酮(71)

将 **70** (2.00 g, 6.14 mmol)和 AlCl₃ (3.50 g, 26.2 mmol)的混合物在苯(50 mL)中回流 3 小时, 然后冷却至室温。小心滴加水(100 mL)并用 Et₂O (3 x 100 mL)提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO₄干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化, 得到 1.42 g (74%)的 **71**。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.97 (br s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

步骤 3: 4-[(4-溴-2-氯苯基)(亚环己基)甲基]苯酚(**72**)

在室温下, 将 TiCl_4 (2.01 mL, 18.2 mmol) 滴加入到锌粉 (2.41 g, 36.9 mmol) 在无水的 THF (60 mL) 中的悬浮液中。回流 1 小时后, 滴加溶于 THF (20 mL) 中的 **71** (1.42 g, 4.56 mmol) 和环己酮 (1.34 g, 13.7 mmol) 的混合物。继续回流 30 分钟。使反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。加入水 (250 mL) 并用 Et_2O (3 x 100 mL) 提取混合物。用水 (200 mL)、盐水 (200 mL) 洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 随后经快速层析法 (20:1-5:1 己烷:EtOAc) 纯化, 得到 1.61 g (93%) 为浅绿色油的化合物 **72**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.93 (br s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.04 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

步骤 4: (2E)-3-{3-氯-4-[亚环己基(4-羟基苯基)-甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**73**)

将 **72** (459 mg, 1.22 mmol)、丙烯酸叔丁基酯 (0.369 mL, 2.55 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15.0 mg, 0.067 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲基})_3$ (40.0 mg, 0.131 mmol) 和 Et_3N (0.520 mL, 3.73 mmol) 的混合物在微波照射下于 140°C 加热 30 分钟。加入水 (30 mL) 并用 Et_2O (3 x 20 mL) 提取混合物。用水 (30 mL)、盐水 (30 mL) 洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 随后经快速层析法 (20:1-5:1 己烷:EtOAc) 纯化, 得到 310 mg (60%) 的 **73**。

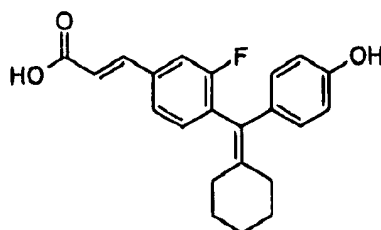
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.52 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H).

**步骤 5: (2E)-3-{3-氯-4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸
(74)**

在 0℃ 下，将三氟乙酸(2.0 mL)滴加入到溶于 CH₂Cl₂ (2 mL) 中的
73 (300 mg, 0.706 mmol) 中。在室温下搅拌反应混合物 3 小时并减压
5 除去挥发物。使残余物在硅胶上层析化(20:1 CH₂Cl₂:MeOH)，得到 225
mg (86%) 为黄色固体的 74。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.53 (br s, 6H), 1.88 (br s, 2H), 2.20
(m, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),
7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). LRMS
(ESI): *m/z* 370 (M + H)⁺.

实施例 27 (79)



10

步骤 1: (4-溴-2-氟苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮(75)

将草酰氯(4.00 mL, 45.8 mmol)滴加入到溶于 CHCl₃ (50 mL) 中的
4-溴-2-氟苯甲酸(5.1 g, 23.3 mmol) 中。回流 18 小时后，加入另外的
15 草酰氯(4.00 mL)并继续回流 4 小时。减压除去挥发物，得到 5.0 g 粗
品酰氯，其无须纯化即可使用。在 0℃ 下，向溶于苯甲醚(10 mL) 中
的粗品酰氯(5.0 g) 中分批加入 AlCl₃ (10.0 g, 75.0 mmol)。在室温下搅
拌反应混合物 3 天，然后冷却至 0℃。小心滴加水(200 mL)并用 Et₂O (3
x 100 mL) 提取混合物。用水(250 mL)、盐水(250 mL)洗涤合并的乙醚
20 提取液并经 MgSO₄ 干燥。浓缩，随后经快速层析法(20:1-5:1 己
烷:EtOAc)纯化并从己烷中重结晶，得到 4.1 g (57% 基于 4-溴-2-氟苯
甲酸) 为白色固体的 75。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.87 (s, 3H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 – 7.40 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

步骤 2: (4-溴-2-氟苯基)(4-羟基苯基)甲酮(76)

5 将 **75** (1.50 g, 5.08 mmol)和 AlCl_3 (3.50 g, 26.2 mmol)的混合物在苯(50 mL)中回流 3 小时, 然后冷却至室温。小心滴加水(100 mL)并用 Et_2O (3 x 100 mL)提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 得到 1.39 g (97%)的 **76**, 其无须进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.73 (br s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 – 7.41 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

10

步骤 3: 4-[(4-溴-2-氟苯基)(亚环己基)甲基]苯酚(77)

在室温下, 将 TiCl_4 (2.10 mL, 19.0 mmol)滴加入到锌粉(2.51 g, 38.4 mmol)在无水 THF (60 mL)中的悬浮液中。回流 1 小时后, 滴加溶于 THF (20 mL)中的 **76** (1.40 g, 4.74 mmol)和环己酮(1.40 g, 14.3 mmol)的
15 混合物。继续回流 30 分钟。使反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。加入水(250 mL)并用 Et_2O (3 x 100 mL)提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化, 得到 1.23 g (72%)为白色固体的 **77**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (br s, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 4.68 (br s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 –
20 7.00 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-3-氟苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(78)

25 将 **77** (312 mg, 0.864 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(0.369 mL, 2.55 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15.0 mg, 0.067 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲基})_3$ (40.0 mg, 0.131

mmol)和 Et_3N (0.520 mL, 3.73 mmol)的混合物在微波照射下于 140°C 加热 30 分钟。加入水(30 mL)并用 Et_2O (3 x 20 mL)提取混合物。用水(30 mL)、盐水(30 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩,随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化,得到 220 mg (62%) 的化合物 **78**。

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3): δ 1.52 (s, 9H), 1.58 (m, 6H), 2.07 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 – 7.18 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).

步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-3-氟苯基}-2-丙烯酸 (79)

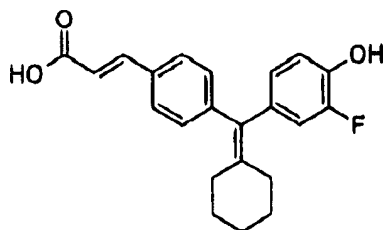
10 在 0°C 下, 将三氟乙酸(2.0 mL)滴加入到溶于 CH_2Cl_2 (2 mL)中的 **78** (210 mg, 0.514 mmol)中。在室温下搅拌反应混合物 3 小时并减压除去挥发物。使残余物重结晶(EtOAc:己烷), 得到 98.0 mg (54%)为黄色固体的 **79**。

^1H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.52 (br s, 6H), 1.98 (br s, 2H), 2.19 (br s, 2H), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 9.33 (s, 1H), 12.40 (br s, 1H). LRMS (ESI): m/z 353 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

15

实施例 28 (85)



步骤 1: 4-溴-N-甲基-N-(甲氧基)苯甲酰胺(80)

20 在室温下, 将吡啶(4.40 mL, 54.2 mmol)滴加入到溶于 CH_2Cl_2 (100

mL)中的 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐(3.44 g, 35.2 mmol)中。搅拌反应混合物 30 分钟并滴加溶于 CH_2Cl_2 (50 mL)中的 4-溴苯甲酰氯(5.95 g, 27.1 mmol)，搅拌混合物 24 小时并减压除去挥发物。加入水(200 mL)并用 EtOAc (3 x 200 mL)提取混合物。用 5% HCl 水溶液(200 mL)、5% NaHCO_3 水溶液(200 mL)、水(200 mL)和盐水(200 mL)连续洗涤合并的提取液。经 MgSO_4 干燥混合物并浓缩，得到 6.35 g (74%)为无色油的 **80**，其无须进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.35 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

10 步骤 2: (4-溴苯基)(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮(**81**)

在 -78°C 下，向 2-氟-4-溴苯甲醚(3.03 g, 14.8 mmol)在无水 THF (100 mL)的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6 M 在己烷中, 10.2 mL, 16.3 mol)。搅拌反应混合物 1 小时并滴加溶于 THF (20 mL)中的 **80** (4.02 g, 16.3 mmol)。使反应混合物于 1 小时内温热至 -20°C 。加入水(100 mL)并减压除去挥发物。用乙醚(3 x 100 mL)提取混合物，用水(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤合并的提取液。经 MgSO_4 干燥混合物并浓缩。使残余物在硅胶上层析化(20:1-5:1 己烷:EtOAc)，得到 2.35 g (51%)为白色结晶固体的 **81**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.97 (s, 3H), 7.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.62 (m, 6H).

20

步骤 3: (4-溴苯基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(**82**)

使 **81** (1.28 g, 4.34 mmol)和 AlCl_3 (3.50 g, 26.2 mmol)的混合物在苯(50 mL)中回流 3 小时并冷却至室温。小心滴加水(100 mL)并用乙醚(3 x 100 mL)提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩，得到 1.19 g (98%)的 **82**，其无须进一步纯化即可使用。

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (br s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.64 (m, 5H).

步骤 4: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-2-氟苯酚(**83**)

在室温下, 将四氯化钛 (1.70 mL, 15.5 mmol)滴加入到锌粉(2.12 g, 32.4 mmol)在无水的 THF (60 mL)中的悬浮液中。回流 1 小时后, 滴加溶于 THF (20 mL)中的 **82** (1.18 g, 4.00 mmol)和环己酮(1.18 g, 12.0 mmol)的混合物。继续回流 30 分钟。使反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。加入水(250 mL)并用乙醚(3 x 100 mL)提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化, 得到 1.15 g (80%)为浅黄色固体的化合物 **83**。

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (br s, 6H), 2.20 (m, 4H), 5.10 (br s, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.89 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(3-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**84**)

将 **83** (317 mg, 0.877 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(0.369 mL, 2.55 mmol)、乙酸钨(15.0 mg, 0.067 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲苯基})_3$ (40.0 mg, 0.131 mmol)和 Et_3N (0.520 mL, 3.73 mmol)的混合物在微波照射下于 140°C 加热 30 分钟。加入水(30 mL)并用乙醚(3 x 20 mL)提取混合物。用水(30 mL)、盐水(30 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO_4 干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化, 得到 190 mg (54%)的 **84**。

^1H .NMR (400 MHz, CDCl_3): δ

1.52 (s, 9H), 1.57 – 1.60 (m, 6H), 2.23 (m, 4H), 5.07 (d, 1H), 6.31 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H).

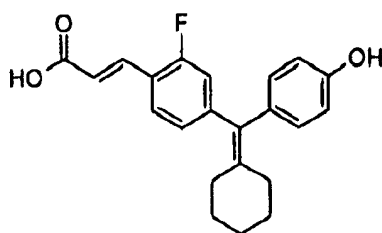
步骤 6: (2E)-3-{4-[亚环己基(3-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 (85)

在 0℃ 下, 将三氟乙酸(2.0 mL)滴加入到溶于 CH₂Cl₂ (2 mL) 中的 **84** (179 mg, 0.438 mmol) 中。在室温下搅拌反应混合物 3 小时并减压除去挥发物。使残余物重结晶(EtOAc:己烷), 得到 120 mg (78%) 为黄色固体的 **85**。

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.52 (br s, 6H), 2.13 (m, 4H), 6.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 12.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) 9.76 (s, 1H), 12.31 (br s, 1H). LRMS (ESI): *m/z* 353 (M + H)⁺.

实施例 29 (91)



10

步骤 1: 1-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯(86)

于 0℃ 下, 于 1 小时内, 向在矿物油中的 60% NaH (12.7 g, 31.8 mmol) 于无水 THF (300 mL) 中的悬浮液中滴加溶于 THF (100 mL) 中的 4-溴苯酚(50.0 g, 28.9 mmol)。在 0℃ 下搅拌反应混合物 30 分钟并于 20 分钟内滴加溶于 THF (30 mL) 中的氯甲基甲醚(24.8 mL, 32.6 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。加入水(250 mL)并用乙醚(3 x 250 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的乙醚提取液, 干燥(MgSO₄)并浓缩。真空蒸馏残余物, 得到 57.6 g (92%) 为无色油的 **86**。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.33 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

步骤 2: 环己基[4-(甲氧基甲氧基)苯基]甲酮(87)

在-78℃下, 将正丁基锂(1.6 M 在己烷中, 50.5 mL, 80.8 mmol)滴加入到溶于 DME (150 mL) 中的 **86** (17.5 g, 80.8 mmol) 中。在-40℃下搅拌反应混合物 1 小时, 然后在室温下通过套管加入到环己烷甲酸锂[通过向环己烷甲酸(10.4 g, 80.8 mmol)中加入正丁基锂(50.5 mL, 80.8 mmol)就地制备]在 DME (150 mL) 中的悬浮液中。搅拌混合物 1 小时, 倾入到冰水(300 mL)中并用乙醚(3 x 150 mL)提取。用盐水(300 mL)洗涤合并的乙醚提取液并经 MgSO₄ 干燥。浓缩, 随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)纯化, 得到 10.2 g (51%) 为无色油的 **87**。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.18 – 1.57 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

步骤 3: 2-(4-溴-2-氟苯基)-1,3-二氧戊环(88)

将 4-溴-2-氟苯甲醛(5.00 g, 24.6 mmol)、对-甲苯磺酸单水合物(190 mg, 1.00 mmol)和乙二醇(10 mL)的混合物在苯(50 mL)和 EtOH (10 mL) 中在迪安-斯达克榻分水器下回流 3 小时。冷却反应混合物并倾入到 5% NaHCO₃ 水溶液(100 mL)和冰(100 mL)的混合物中。用乙醚(3 x 150 mL)提取混合物, 用盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液并干燥 (MgSO₄)。减压浓缩, 得到 6.02 g (99%) 的 **88**, 其无须进一步纯化即可使用。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.01 – 4.14 (m, 4H), 6.02

(s, 1H), 7.24 – 7.31 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

步骤 4: 4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯甲醛(89)

在-78℃下, 将正丁基锂(1.6 M 在己烷中, 1.33 mL, 2.13 mmol)滴加入到溶于无水 THF (25 mL) 中的 **88** (503 mg, 2.04 mmol) 中。搅拌反应混合物 20 分钟并滴加溶于 THF (25 mL) 中的 **87** (460 mg, 1.85 mmol)。使混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。加入水(150 mL)并用

乙醚(3 x 100 mL)提取混合物。用水(200 mL)、盐水(200 mL)洗涤合并的乙醚提取液,干燥(MgSO₄)并减压浓缩。用 EtOH (10 mL)和 12 M HCl (2 mL)的混合物处理生成的粗品油并回流 2 小时。除去溶剂并快速层析化(20:1-5:1 己烷:EtOAc), 得到 200 mg (35%)为白色固体的 **89**。

5

¹H NMR (400 MHz,CDCl₃): δ 1.60 (br s, 6H), 2.23 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H),

6.89-6.95 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H).

步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}丙-2-烯酸叔丁基酯(90)

10

在室温下,将(叔丁氧基羰基亚甲基)三苯膦烷(610 mg, 1.62 mmol)在 CH₂Cl₂ (10 mL)中的溶液滴加入到溶于 CH₂Cl₂ (10 mL)中的 **89** (200 mg, 0.644 mmol)中。在室温下搅拌 2 小时后,加入水(50 mL)并用 CH₂Cl₂ (3 x 25 mL)提取混合物。用盐水(50 mL)洗涤合并的有机层并经过 MgSO₄ 干燥。浓缩,随后经快速层析法(20:1-5:1 己烷:EtOAc)和重结晶(己烷:EtOAc)纯化,得到 180 mg (68%)为白色结晶固体的 **90**。

15

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 9H), 1.59 (br s, 6H), 2.22 (br s, 4H), 5.24 (s, 1H), 6.40

(d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 - 6.89 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4

Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.3 Hz, 1H).

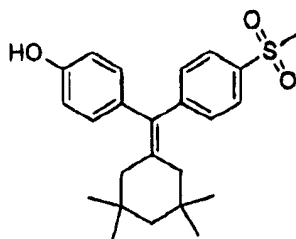
步骤 6: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸(91)

20

在 0℃下,将三氟乙酸(1.5 mL)滴加入到溶于 CH₂Cl₂ (3 mL)中的 **90** (180 mg, 0.551 mmol)中。在室温下搅拌反应混合物 2 小时并减压除去挥发物。加入水(30 mL)并用 EtOAc (3 x 20 mL)提取混合物。用水(30 mL)、盐水(30 mL)洗涤合并的有机层并经过 MgSO₄ 干燥。浓缩,随后经重结晶(EtOAc),得到 99 mg (64%)为淡黄色固体的 **91**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.52 (br s, 6H), 2.13 (br s, 4H), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 – 6.91 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H). LRMS (APCI): m/z 353 ($M + H$) $^+$.

实施例 30 (94)



5

步骤 1: [4-(甲氧基)苯基][4-(甲基磺酰基)苯基]甲酮(92)

使 4-(甲基磺酰基)苯甲酸(0.5 g, 2.42 mmol)悬浮于 CH_2Cl_2 (15 mL) 中。滴加草酰氯(0.44 mL, 4.85 mmol), 随后加入两滴 DMF。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。真空除去 CH_2Cl_2 和过量的草酰氯。使残余物溶于含有苯甲醚(0.54 mL, 4.84 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL) 中。用冰浴冷却, 分批加入氯化铝(0.49 g, 3.63 mmol)。在 0°C 下搅拌混合物 2 小时, 然后在回流下加热过夜。冷却至室温, 把混合物倾入到含有冰的 1 N HCl (15 mL) 中, 收集粉红色固体, 用水、己烷洗涤并干燥, 得到 0.50 g (71%) 为浅粉红色固体的标题化合物(92)。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.28 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 291 ($M + H$) $^+$.

步骤 2: (4-羟基苯基)[4-(甲基磺酰基)苯基]甲酮(93)

使[4-(甲氧基)苯基][4-(甲基磺酰基)苯基]甲酮(92)(0.20 g, 0.69 mmol)和氯化铝(0.38 g, 2.76 mmol)在苯(10 mL)中回流 2 小时, 然后用冰浴冷却至 0°C 。缓慢加入水(10 mL)并用 EtOAc (2x 75 mL)提取混合物。用水、盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩提取液, 得到为浅棕色固体的标题化合物(93)(0.19 g, 100%), 其无须进

20

一步纯化即可使用。

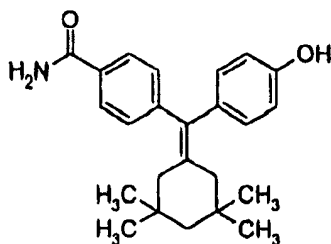
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.28 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 10.56 (s, 1H). LCMS (ES): m/z 277 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, m/z 275 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

步骤 3: 4-[[4-(甲基磺酰基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚
(**94**)

5 于室温、氮气氛下，向锌粉(0.36 g, 5.50 mmol)在 THF (15 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (0.30 mL, 2.75 mmol)。在回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-羟基苯基)[4-(甲基磺酰基)苯基]甲酮(**93**)(0.19 g, 0.69 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(0.33
10 g, 2.06 mmol)在 THF (4 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K_2CO_3 水溶液(15 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯(70 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用乙酸乙酯(25 mL)进一步提取水层。用水、盐水洗涤合并的有机相，
15 经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为黄色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-25% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到白色泡沫状残余物，将其用热的己烷(含有 1% MeOH)研磨，得到 0.21 g (76%)为白色固体的标题化合物(**94**)。

m.p. 149 – 150 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.34 (s, 1H). LCMS (ES): m/z 397 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 31 (95)



步骤 1: 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酰胺(95)

5 向 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸(0.100 g, 0.274 mmol)(26)在 THF 中的冷却(-15°C)的溶液中连续加入 Et₃N (0.042 mL, 0.302 mmol)和氯甲酸乙酯(0.029 mL, 0.302 mmol)。在室温下搅拌生成的溶液 0.5 小时。在-15°C, 向以上的混合物中缓慢加入 28% NH₄OH 水溶液并在室温下搅拌生成的混合物 15 小时。将反应混合物

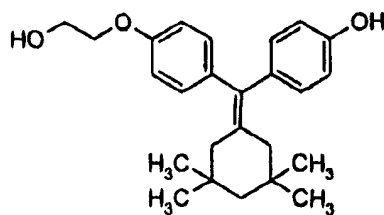
10 倾入到 NH₄Cl 饱和溶液(30 mL)中, 然后用 EtOAc (2 x 40 mL)提取。用盐水(1 x 25 mL)洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩, 得到粗产物。经 SiO₂ 柱层析法纯化产物, 使用 CHCl₃ 和 MeOH(100:00-9:1)作为洗脱剂, 得到 0.035 g (35%)为白色结晶固体的标题化合物 (95)。从这个反应物中也回收约 25 mg 的起始原料。

15

mp 209 °C

- 210 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.87 (s, 6H), 0.85 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 362.31 (M - H)⁻.

实施例 32 (97)



20

步骤 1: {4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基}(4-羟基苯基)甲酮(96)

向 4,4'-二羟基二苯酮(3.0 g, 13.9 mmol)在 DMF (30 mL)中的溶液中加入 Cs₂CO₃ (13.55 g, 41.6 mmol)。在氮气下, 于 80℃下加热混合物 1 小时。冷却至室温, 加入 NaI (2.08 g, 13.9 mmol), 随后伴随搅拌下滴加 2-氯乙醇(1.03 mL, 15.3 mmol)在 DMF (7 mL)中的溶液。在 5
氮气下, 于 80℃下加热反应混合物过夜。使混合物冷却至室温并用饱和 NH₄Cl 水溶液(100 mL)猝灭, 然后用 EtOAc (3 x 60 mL)提取。合并有机层并用水、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄干燥。浓缩, 得到红棕色的油, 将其经硅胶柱层析法进一步纯化, 用己烷-80% EtOAc:己烷的 10
梯度洗脱, 得到淡白色固体。用 10% EtOAc:己烷研磨, 得到 1.30 g (36%) 为白色固体的 **96**。

mp 146 – 147 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.85 – 3.95 (m, 2H), 4.10 – 4.20 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H). LRMS (ESI): m/z 259 (M + H)⁺, 257 (M – H)⁻.

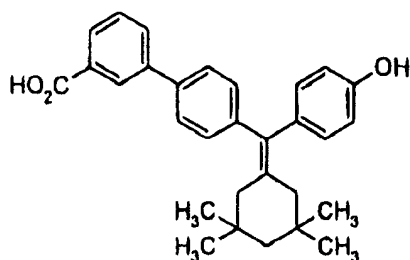
步骤 2: 4-[{4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基}(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(97)

向 Zn (0.50 g, 7.59 mmol)在 THF (10 mL)中的搅拌的悬浮液中滴加 TiCl₄ (0.42 mL, 3.79 mmol)。混合物在氮气下回流 2.5 小时。冷却至室温, 一次性加入 **96** (0.245 g, 0.95 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮 (0.45 g, 2.85 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液。使反应混合物回流另外 20
2.5 小时。冷却至室温, 用 10% K₂CO₃ (20 mL)猝灭反应物。通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中, 分离各层并用 EtOAc (50 mL)提取水相。合并有机提取液, 用盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。浓缩, 得到淡棕色的油, 将其经硅胶柱层析法进一步纯化, 用己烷-45% EtOAc:己烷的梯度洗 25
脱, 得到浅黄色固体。从 7:1 己烷:EtOAc 中结晶, 得到为无色针晶的 **97** (0.15 g, 42%)。

mp 154 – 155 °C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 3.80 – 3.90 (m, 2H), 4.00 – 4.10 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). LRMS (ESI): *m/z* 381 (M + H)⁺, 379 (M – H)⁻.

所述样品在 EI 分析前硅烷基化。对 C₃₁H₄₈O₃Si₂ 的 HRMS (EI) 的计算值: 524.3142 (M⁺)。实测值: 524.3128。

5 实施例 33 (98)



步骤 1: 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯甲酸 (98)

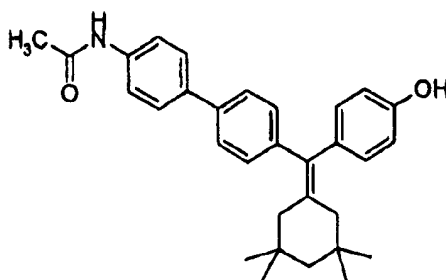
- 10 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.102 g, 0.255 mmol)、3-羧基苯基硼酸(0.085 g, 0.51 mmol, 2 当量)、四(三苯膦)钯(0)(0.020 g, 0.017 mmol, 0.07 当量)、Na₂CO₃ 水溶液(2 M, 8 mL)和乙二醇二甲醚(5 mL)。在氮气氛下, 回流加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并转移至分液漏斗中。
- 15 在 1 N HCl (水溶液)和 CH₂Cl₂ 之间分配反应混合物。分离各层, 用盐水洗涤有机相, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到油。经反相制备型 HPLC 纯化粗产物, 使用 C18 柱和含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O (50:50-100:0)梯度液作为修饰剂洗脱, 得到 0.052 g (46%) 为白色固体的化合物 98。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.89 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 13.04 (s, 1 H).

20

对 $C_{30}H_{33}O_3$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 441.2430 (M+H)⁺。实测值: 441.2419。

实施例 34 (99)



5

步骤 1: N-{4'-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-联苯-4-基}-乙酰胺(99)

向 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.1 g, 0.250 mmol)和(4-乙酰氨基苯基)硼酸(0.148 g, 0.826 mmol)在乙二醇二甲醚(8 mL)中的溶液中先后加入四(三苯膦)钯(0)(0.026 g, 0.023 mmol)和 2 M Na₂CO₃ (3 mL)。使反应混合物回流 4 小时, 冷却至室温, 然后先后用水和 EtOAc 稀释。分离各层并用 EtOAc 提取水层。先后用水和盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩为油。使粗品油溶于 DCM 中, 载荷到硅胶上并于 60 分钟内用 100%己烷-40%己烷:EtOAc 的梯度纯化。合并纯的部分并浓缩, 得到 0.05 g (41%)为灰白色粉末的标题化合物 99。

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (s, 12

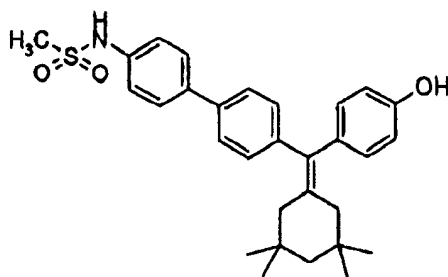
H), 1.25 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 2.03 (s, 3 H), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.94 (d, *J* = 8.4

Hz, 2 H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) 7.52 – 7.64 (m, 6 H), 9.27 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

对 $C_{31}H_{36}NO_2$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 454.2746 (M+H)⁺。实测值: 454.2757。

20

实施例 35 (100)



步骤 1: N-{4'-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-联苯-4-基}-甲磺酰胺(100)

5

使用在实施例 97 中描述的条件, 用 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.1 g, 0.250 mmol)、[(4-甲基磺酰基)氨基苯基]硼酸(0.178 g, 0.826 mmol)、乙二醇二甲醚(8 mL)、四(三苯膦)钯(0)(0.026 g, 0.023 mmol)和 2 M Na₂CO₃ (3 mL)制备标题化合物, 得到

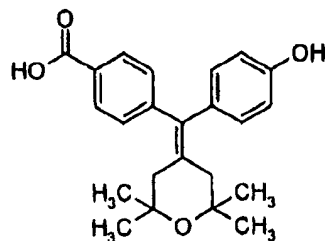
10 0.070 g (57%)为粉末的化合物 100。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (s, 12 H), 1.25 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 9.28 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H).

对 C₃₀H₃₄NO₃S 的 HRMS (ESI)的计算值: 488.2259 (M-H)⁻。实测值: 488.2265。

15

实施例 36 (102)



步骤 1: 4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯甲酸甲酯(101)

采用对 **14** 描述的麦克默里通法方案。因此, 使 4-[(4-羟基苯基)羧基]苯甲酸甲酯(**24**)(0.196 g, 0.765 mmol)和 2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(**52**)(0.370 g, 2.37 mmol)经历麦克默里偶合反应条件。标准处理后, 进行柱层析法纯化, 得到 0.272 g (93%)为白色泡沫的标题化合物 **101**。

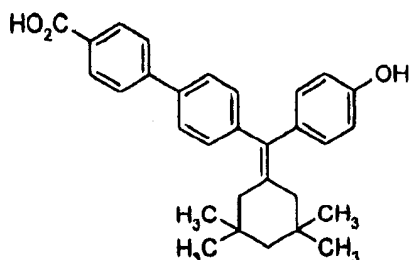
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 379 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

步骤 2: 4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯甲酸(102)

使用对 **191** 描述的水解方法。因此, 用 1 N NaOH (3 mL, 过量) 处理在 THF/EtOH (1:1, 6 mL) 中的 4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯甲酸甲酯(**101**)(0.212 g, 0.557 mmol)。标准处理后, 进行纯化, 得到 0.170 g (83%)为白色固体的化合物 **102**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.77 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 365 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 37 (103)



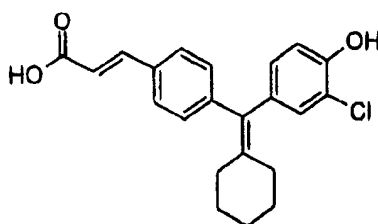
步骤 1: 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯甲酸 (103)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.105 g, 0.26 mmol)、4-二羟基硼烷-苯甲酸(0.093 g, 0.56 mmol, 2.2 当量)、四(三苯膦)钯(0)(0.023 g, 0.02 mmol, 0.08 当量)、Na₂CO₃ 水溶液(2 M, 3 mL)和乙二醇二甲醚(5 mL)。在氮气氛下, 伴随搅拌下回流加热反应混合物过夜。在氮气下, 使反应混合物于室温下放置 6 天。向反应混合物中加入 4-二羟基硼烷-苯甲酸(0.099 g, 0.60 mmol, 2.3 当量)、四(三苯膦)钯(0)(0.031 g, 0.027 mmol, 0.10 当量)、碳酸钠水溶液(2 M, 2 mL)和乙二醇二甲醚(2 mL)。在氮气下, 于回流下加热搅拌的反应混合物过夜。在氮气下, 使反应混合物于室温下放置一周。在 1 N HCl(水溶液)和 CH₂Cl₂ 之间分配反应混合物。分离有机相, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为油的粗产物。使粗产物经硅胶快速层析法部分纯化, 用 CH₂Cl₂:MeOH (100:0-96:4)梯度洗脱, 得到 0.052 g 为油的不纯的产物。使不纯的产物经反相制备型 HPLC 纯化, 使用 C18 柱和含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O (75:25-100:0)梯度液作为修饰剂洗脱, 得到 9.3 mg (8%)为灰白色固体的化合物 **103**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (br s, 12 H), 1.26 (br s, 2 H), 1.93 (br s, 4 H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 9.29 (s, 1 H), 12.94 (br s, 1 H).

20

实施例 38 (108)



步骤 1: (4-溴苯基)[3-氯-4-(甲氧基)苯基]甲酮(104)

以与先前对 **27** 报道的类似方法得到标题化合物 **104** (1.25 g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (s, 3H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.71 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H).

5

步骤 2: (4-溴苯基)(3-氯-4-羟基苯基)甲酮(105)

以与先前对 **28** 报道的类似方法得到标题化合物 **105** (1.06 g, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.1$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 11.31 (s, 1H).

10

步骤 3: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-2-氯苯酚(106)

按照对 **29** 描述的方法, 伴随改进, 制备标题化合物。冷却后, 用 10% K_2CO_3 水溶液猝灭反应混合物并通过硅藻土垫过滤。用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。经 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到粗产物。经硅胶上的层析法纯化粗产物, 用 EtOAc:己烷洗脱, 得到 0.48 g (79%) 的化合物 **106**。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (m, 6H), 2.17 – 2.23 (m, 4H), 5.45 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

20

步骤 4: (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(107)

以与先前对 **30** 报道的类似方法得到标题化合物 **107** (187 mg, 58%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.60 (br s, 6H), 2.22 (m, 4H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H).

相，过滤并浓缩滤液，得到粗产物。经硅胶上的层析法纯化粗产物，用 EtOAc:己烷洗脱，得到 0.32 g (86%)的化合物 **111**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.51 – 6.55 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

5 **步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(2-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(112)**

以与先前对 **30** 报道的类似方法得到标题化合物(0.22 g, 65%)。

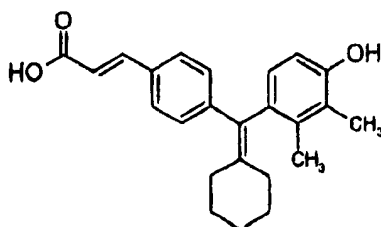
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.51 – 6.55 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H).

10 **步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(2-氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(113)**

以与先前对 **31** 报道的类似方法得到标题化合物(0.17 g, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.52 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.2$ Hz, 11.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.8 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 385 (M + Na) $^+$.

15 **实施例 40 (118)**



步骤 1: (4-溴苯基)[2,3-二甲基-4-(甲氧基)苯基]甲酮(114)

以与先前对 **27** 报道的类似方法得到标题化合物(1.46 g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

步骤 2: (4-溴苯基)(4-羟基-2,3-二甲基苯基)甲酮(115)

5 以与先前对 **28** 报道的类似方法得到标题化合物(1.16 g, 83%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.08 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.94 (s, 1H).

步骤 3: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-2,3-二甲基苯酚(116)

10 按照对 **29** 描述的方法, 伴随改进, 制备标题化合物。冷却后, 用 10% K_2CO_3 水溶液猝灭反应混合物并通过硅藻土垫过滤。用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。经 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到粗产物。经硅胶上的层析法纯化粗产物, 用 EtOAc: 己烷洗脱, 得到 0.53 g (87%) 的化合物 **116**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

15 步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2,3-二甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(117)

以与先前对 **30** 报道的类似方法得到标题化合物 **117** (0.15 g, 49%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.59 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H).

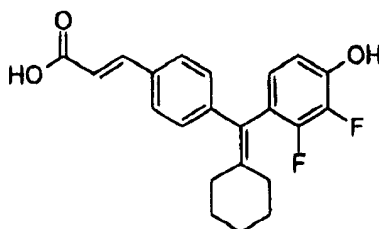
20

步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(4-羟基-2,3-二甲基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(118)

5 以与先前对 **31** 报道的类似方法得到标题化合物 **118** (0.14 g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.49 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.05 (s, 1H), 12.31 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 363 (M + H) $^+$.

实施例 41 (123)



10 **步骤 1: (4-溴苯基)[2,3-二氟-4-(甲氧基)苯基]甲酮(119)**

以与先前对 **27** 报道的类似方法得到标题化合物 **119** (0.94 g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (s, 3H), 6.84 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

15 **步骤 2: (4-溴苯基)(2,3-二氟-4-羟基苯基)甲酮(120)**

以与先前对 **28** 报道的类似方法得到标题化合物 **120** (0.76 g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 5.75 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.61 – 7.67 (m, 4H).

20 **步骤 3: 4-[(4-溴苯基)(亚环己基)甲基]-2,3-二氟苯酚(121)**

按照对 **29** 描述的方法, 伴随改进, 制备标题化合物。冷却后, 用 10% K_2CO_3 水溶液猝灭反应混合物并通过硅藻土垫过滤。用 EtOAc

洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。经 MgSO_4 干燥有机相，过滤并浓缩滤液，得到粗产物。经硅胶上的层析法纯化粗产物，用 EtOAc:己烷洗脱，得到 0.77 g (85%) 的化合物 **121**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (m, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

5

步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环己基(2,3-二氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(**122**)

以与先前对 **30** 报道的类似方法得到标题化合物 **122** (0.22 g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.59 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H).

10

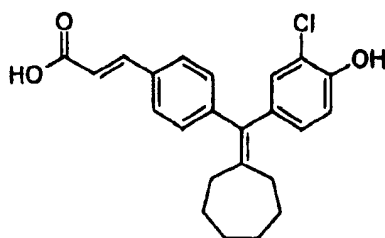
步骤 5: (2E)-3-{4-[亚环己基(2,3-二氟-4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(**123**)

以与先前对 **31** 报道的类似方法得到标题化合物 **123** (0.196 g, 98%)。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.53 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 10.31 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).
LCMS (ESI): m/z 393 ($M + \text{Na}$)⁺.

实施例 42 (126)



20

步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]-2-氯苯酚(124)

于室温、氮气氛下，向锌粉(1.35 g, 20.5 mmol)在 THF (40 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (1.13 mL, 10.3 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-溴苯基)(3-氯-4-羟基苯基)甲酮(**105**)(0.80 g, 2.57 mmol)和环庚酮(0.89 g, 7.70 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K_2CO_3 水溶液(40 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (50 mL)进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc (20:1)洗脱，得到 0.64 g (64%)为黄色粘稠油的化合物 **124**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-

d_6): δ 1.50 (br s, 8H), 2.10 – 2.25 (m, 4H), 6.85 – 6.92 (m, 2H), 7.02 (br s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.1 (s, 1H). LCMS (APCI): m/z 413 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

15

步骤 2: (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(125)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]-2-氯苯酚 (**124**)(0.32 g, 0.82 mmol)、丙烯酸乙酯(0.90 mL, 8.17 mmol)、二氯双(三苯膦)钨(II)(0.060 g, 0.08 mmol)、三乙胺(0.60 mL, 4.08 mmol)和 DMF (10 mL)。在氮气氛下，于 100 $^\circ\text{C}$ 下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助水和 EtOAc (100 mL)转移至分液漏斗中。分离各层并用水、盐水洗涤有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到红棕色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.23 g (69%)为无色粘稠油的化合物 **125**。

25

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.58 (br s, 8H), 2.30 (br s, 4H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H). LCMS (ESI): *m/z*, 433 (M + Na)⁺, 409 (M – H)⁻.

步骤 3: (2*E*)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 (126)

5 向(2*E*)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(125)(0.23 g, 0.56 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 2 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。
10 浓缩后,得到浅棕色泡沫。用己烷(含 1% MeOH)研磨,得到为白色固体的化合物 126 (0.175 g, 82%)。

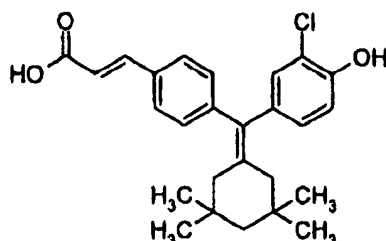
mp 155 – 156

°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.51 (br s, 8H), 2.10 – 2.30 (m, 4H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 12.33 (s, 1H). LCMS (ESI): *m/z* 383 (M + H)⁺, *m/z* 381 (M – H)⁻.

对 C₂₃H₂₃ClO₃·0.25 H₂O 的分析计算值: C,71.31; H,6.11。实测值: C,71.26; H,6.05。

15

实施例 43 (129)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-氯苯酚 (127)

于室温、氮气氛下，向锌粉(0.59 g, 8.99 mmol)在 THF (20 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (0.50 mL, 4.50 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-溴苯基)(3-氯-4-羟基苯基)甲酮(105)(0.35 g, 1.12 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(0.53 g, 3.37 mmol)在 THF (6 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K₂CO₃ 水溶液(20 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (50 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (25 mL)进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc (30:1)洗脱，得到 0.38 g (78%)为浅黄色粘稠油的 **127**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.88 – 6.98 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). LCMS (ESI): *m/z* 431 (M – H)⁻.

15

步骤 2: (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(128)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-氯苯酚(127)(0.38 g, 0.88 mmol)、丙烯酸乙酯(0.96 mL, 8.80 mmol)、二氯双(三苯膦)钨(II)(0.062 g, 0.09 mmol)、Et₃N (0.61 mL, 4.38 mmol)和 DMF (10 mL)。在氮气氛下，于 100 °C 下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助水和 EtOAc (100 mL)转移至分液漏斗中。分离各层并用水、盐水洗涤有机相，干燥(Na₂SO₄)，过滤并浓缩滤液，得到红棕色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.26 g (66%)为黄色粘稠油的化合物 **128**。

25

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 1.30 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H). LCMS (ESI): *m/z*, 453 (M + H)⁺, 451 (M – H)⁻.

5 步骤 3: (2*E*)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(129)

向(2*E*)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(128)(0.26 g, 0.57 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 2 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。
10 用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并加入己烷后,得到为浅黄色泡沫的标题化合物 129 (0.24 g, 99%)。

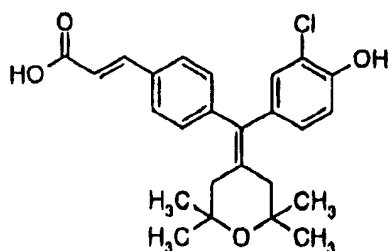
mp 111 – 114 °C. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.86 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

LCMS (ESI): *m/z* 423 (M – H)⁻.

对 C₂₆H₂₉ClO₃ 的分析计算值: C,73.48; H,6.88。实测值: C,73.18;
15 H,7.06。

实施例 44 (132)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]-2-氯苯酚(130)

于室温、氮气氛下，向锌粉(0.59 g, 8.99 mmol)在 THF (20 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (0.50 mL, 4.50 mmol)。
5 于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-溴苯基)(3-氯-4-羟基苯基)甲酮(105)(0.35 g, 1.12 mmol)和 2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(0.54 g, 3.37 mmol)在 THF (6 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K₂CO₃ 水溶液(20 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (25 mL)进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为黄色粘稠油的粗产物。
10 经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.47 g (96%)为黄色粘稠油的化合物 **130**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 6H),
1.22 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 7.02 (d, J =
8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H). LCMS (ESI), m/z 433
15 (M - H)⁻.

步骤 2: (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(131)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]-2-氯苯酚(130)(0.47 g, 1.08 mmol)、丙烯酸乙酯(1.20 mL,
20 10.8 mmol)、二氯双(三苯膦)钨(II)(0.076 g, 0.11 mmol)、Et₃N (0.75 mL, 5.39 mmol)和 DMF (12 mL)。在氮气氛下，于 100℃下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助水和 EtOAc (100 mL)转移至分液漏斗中。分离各层并用水、盐水洗涤有机相，经 Na₂SO₄
25 干燥，过滤并浓缩滤液，得到棕色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-20% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.32 g (65%)为黄色

粘稠油的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ

1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.90 – 7.00 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H). LCMS (ESI), m/z , 455 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 453 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

5 步骤 3: (2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(132)

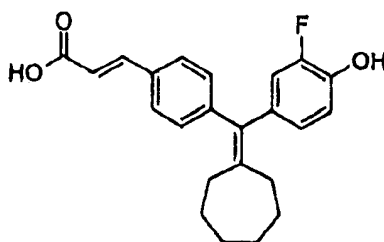
10 向(2E)-3-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(131)(0.32 g, 0.70 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 2 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩并加入己烷后,得到为白色粉末的标题化合物 132 (0.255 g, 85%)。

mp 118 – 121 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 2.11 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.85 – 7.00 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 10.15 (s, 1H), 12.36 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 425 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

15 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClO}_4 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C,69.74; H,6.41。实测值: C,69.82; H,6.56。

实施例 45 (135)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]-2-氟苯酚(133)

于室温、氮气氛下，向锌粉(0.54 g, 8.13 mmol)在 THF (20 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (0.45 mL, 4.07 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-溴苯基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(**82**)(0.30 g, 1.02 mmol)和环庚酮(0.35 g, 3.05 mmol)在 THF (6 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K_2CO_3 水溶液(20 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (25 mL)进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱上的快速层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc (100:0-20:1)洗脱，得到 0.30 g (79%)为黄色固体的化合物 **133**。

mp 102 – 104 °C. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (br s, 8 H), 2.20 – 2.35 (m, 4 H), 4.96 (br s, 1H), 6.75 – 6.86 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 373 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

15

步骤 2: (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(134)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]-2-氟苯酚 (**133**)(0.30 g, 0.80 mmol)、丙烯酸乙酯(0.88 mL, 8.00 mmol)、二氯双(三苯膦)钨(II)(0.056 g, 0.08 mmol)、三乙胺(0.56 mL, 4.00 mmol)和 DMF (10 mL)。在氮气氛下，于 100 °C 下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助水和 EtOAc (100 mL)转移至分液漏斗中。分离各层并用水、盐水洗涤有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到棕红色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.22 g (70%)为无色粘稠油的化合物 **134**。

25

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (br s, 8H), 2.25 – 2.35 (m, 4H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.75 – 6.88 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). LCMS (ES): *m/z*, 395 (M + H)⁺, 393 (M – H)⁻.

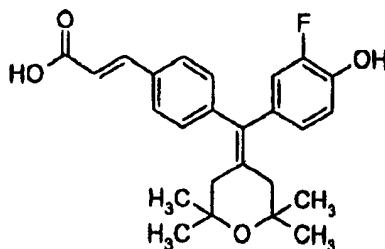
步骤 3: (2*E*)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 (135)

5 向(2*E*)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(亚环庚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(134)(0.22 g, 0.56 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 2 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。
10 浓缩后,得到浅棕色的泡沫。将其用己烷(含 1% MeOH)研磨,得到为淡黄色固体的化合物 135 (0.171 g, 84%)。

mp 164 – 165 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.51 (br s, 8H), 2.10 – 2.30 (m, 4H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.70 – 6.78 (m, 1H), 6.80 – 6.90 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.74 (s, 1H), 12.35 (s, 1H). LCMS (ES): *m/z* 367 (M + H)⁺, *m/z* 365 (M – H)⁻.

15 对 C₂₃H₂₃FO₃·0.1 H₂O 的分析计算值: C,75.02; H,6.35。实测值: C,74.93; H,6.44。

实施例 46 (138)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]-2-氟苯酚(136)

于室温、氮气氛下，向锌粉(0.54 g, 8.13 mmol)在 THF (20 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (0.45 mL, 4.07 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-溴苯基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(82)(0.30 g, 1.02 mmol)和 2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(0.49 g, 3.05 mmol)在 THF (6 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K₂CO₃ 水溶液(20 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (25 mL)进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为黄色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.40 g (94%)为黄色泡沫的化合物 **136**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 5.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.88 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 417 (M – H)

步骤 2: (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(137)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]-2-氟苯酚(136)(0.40 g, 0.95 mmol)、丙烯酸乙酯(1.05 mL, 9.54 mmol)、二氯双(三苯膦)钯(II)(0.067 g, 0.10 mmol)、Et₃N (0.70 mL, 4.77 mmol)和 DMF (12 mL)。在氮气氛下，于 100℃ 下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助水和 EtOAc (100 mL)转移至分液漏斗中。分离各层并用水、盐水洗涤有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到棕色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-20% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.31 g (74%)为浅黄

色泡沫的标题化合物 **137**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.44 (br s, 1H), 6.40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.80 – 6.90 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H). LCMS (ES): m/z , 439 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 437 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

5 步骤 3: (2*E*)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(**138**)

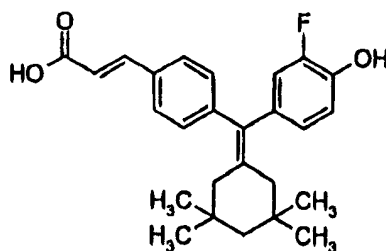
10 向(2*E*)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(**137**)(0.30 g, 0.68 mmol)在 EtOH (6 mL) 和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后, 用 2 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩并加入己烷后, 得到为灰白色固体的标题化合物 **138** (0.227 g, 81%)。

mp 125 – 128 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 2.10 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.75 – 6.80 (m, 1H), 6.82 – 6.95 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.80 (s, 1H), 12.36 (s, 1H). LCMS (ES): m/z 409 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

15 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FO}_4 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C,71.89; H,6.71。实测值: C,71.88; H,6.92。

实施例 47 (141)



步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-氟苯酚(139)

于室温、氮气氛下，向锌粉(0.54 g, 8.13 mmol)在 THF (20 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (0.45 mL, 4.07 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-溴苯基)(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(82)(0.30 g, 1.02 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(0.48 g, 3.05 mmol)在 THF (6 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K₂CO₃ 水溶液(20 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (25 mL)进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为黄色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物，用己烷: EtOAc (100:0-30:1)洗脱，得到 0.33 g (78%)为浅黄色粘稠油的化合物 **139**。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (s, 6H), 0.93 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.78 – 6.87 (m, 2H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H). LCMS (ES): m/z 415 (M - H)⁻.

15

步骤 2: (2E)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(140)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-氟苯酚(139)(0.33 g, 0.79 mmol)、丙烯酸乙酯(0.87 mL, 7.90 mmol)、二氯双(三苯膦)钨(II)(0.056 g, 0.08 mmol)、Et₃N (0.55 mL, 3.95 mmol)和 DMF (10 mL)。在氮气氛下，于 100℃下加热搅拌的反应混合物过夜。使反应混合物冷却至室温并借助水和 EtOAc (100 mL)转移至分液漏斗中。分离各层并用水、盐水洗涤有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到棕色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.235 g (68%)为浅黄色粘稠油的化合物 **140**。

25

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 0.92 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H). LCMS (ES): *m/z*, 437 (M + H)⁺, 435 (M – H)⁻.

步骤 3: (2*E*)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(141)

5 向(2*E*)-3-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙烯酸乙酯(140)(0.235 g, 0.54 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 2 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并
10 经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并加入己烷后,得到为淡黄色固体的化合物 141 (0.182 g, 83%)。

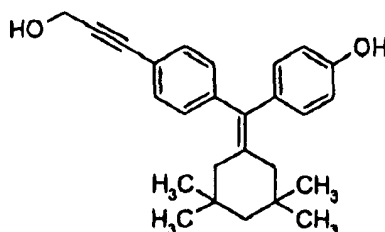
mp 193 – 195 °C. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 6.80 – 6.92 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 9.72 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). LCMS (ES): *m/z* 407 (M – H)⁻.

对 C₂₆H₂₉FO₃·1/6 H₂O 的分析计算值: C,75.89; H,7.19。实测值: C,75.91; H,7.17。

15

实施例 48(145)



步骤 1: (4-碘苯基)[4-(甲氧基)苯基]甲酮(142)

使 4-碘苯甲酸(3.0 g, 11.58 mmol)悬浮于 CH_2Cl_2 (50 mL) 中。滴加草酰氯(2.20 mL, 23.71 mmol), 随后加入三滴 DMF。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。真空除去 CH_2Cl_2 和过量的草酰氯。使残余物溶于含有苯甲醚(1.70 mL, 15.41 mmol)的 CH_2Cl_2 (35 mL) 中。用冰浴冷却, 分批加入 AlCl_3 (2.40 g, 17.78 mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 3 小时, 倾入到含有冰的 1 N HCl (50 mL) 中, 用 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) 提取混合物。用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤合并的 CH_2Cl_2 提取液, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到棕色固体。用热的己烷研磨粗产物, 得到 3.91 g (98%) 为浅米黄色固体的化合物 **142**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). LCMS (APCI): m/z , 339 ($M + H$) $^+$.

步骤 2: (4-羟基苯基)(4-碘苯基)甲酮(143)

将(4-碘苯基)[4-(甲氧基)苯基]甲酮(**142**)(1.50 g, 4.44 mmol)和 AlCl_3 (2.40 g, 17.74 mmol) 的混合物在苯(50 mL) 中回流 1.5 小时, 然后用冰浴冷却至 0°C 。缓慢加入水(50 mL)并用乙醚(2 x 100 mL)提取混合物。用水、盐水洗涤合并的乙醚提取液并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩并用热的己烷研磨, 得到 1.36 g (95%) 为浅棕色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (br s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z , 325 ($M + H$) $^+$, 323 ($M - H$) $^-$.

步骤 3: 4-[(4-碘苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(144)

于室温、氮气氛下, 向锌粉(2.20 g, 33.6 mmol)在 THF (75 mL) 中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (1.85 mL, 16.8 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入(4-羟基苯基)(4-碘苯基)甲酮(**143**)(1.36 g, 4.20 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(1.98 g, 12.6

mmol)在 THF (12 mL)中的溶液。在氮气氛下, 伴随搅拌下回流加热反应混合物 25 分钟。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K_2CO_3 水溶液(75 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (200 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (50 mL)进一步提取水层。用水、盐水洗涤合并的有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为黄色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到固体残余物, 将其用热的己烷研磨, 得到 1.03 g (55%)为白色固体的化合物 **144**。

mp

148 – 149 °C. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 – 6.95 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 9.29 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 445 (M – H) $^-$.

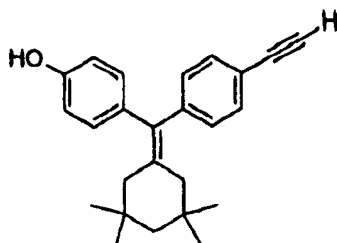
步骤 4: 4-[[4-(3-羟基-1-丙炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**145**)

向 4-[(4-碘苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**144**) (0.17 g, 0.38 mmol)在 DMF (3 mL)中的脱气的溶液中加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0.04 mmol)、CuI (8 mg, 0.04 mmol)、 N,N -二异丙基乙胺(0.30 mL, 1.71 mmol)和炔丙醇(45 μ L, 0.76 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 倾入到饱和 NH_4Cl 水溶液(15 mL)和水(5 mL)中, 用 EtOAc (3 x 50 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷-30% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到 0.106 g (74%)为淡黄色固体的化合物 **145**。

mp 141 – 142 °C. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 4.25 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 9.29 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 375 (M + H) $^+$, 373 (M – H) $^-$.

对 $C_{26}H_{30}O_2 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析计算值: C,82.98; H,8.09。实测值: C,82.88; H,8.19。

实施例 49 (147)



5

步骤 1: 4-((3,3,5,5-四甲基亚环己基){4-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯基}甲基)苯酚(146)

向 4-[(4-碘苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(144) (0.305 g, 0.68 mmol) 在 DMF (8 mL) 中的脱气的溶液中加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48 mg, 0.07 mmol)、CuI (13 mg, 0.07 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.55 mL, 3.10 mmol) 和三甲基甲硅烷基乙炔(0.12 mL, 0.82 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 倾入到饱和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)和水(10 mL)中, 用 EtOAc (2 x 50 mL) 提取。用水、盐水洗涤合并的有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为深棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到浅棕色固体, 将其用冷的己烷洗涤, 得到 0.18 g (64%) 为灰白色固体的标题化合物 146。

15

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.22 (s, 9H), 0.89 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 4.55 (br s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

LCMS (ESI): m/z 415 (M - H) $^-$.

20

步骤 2: 2-[(4-乙炔基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(147)

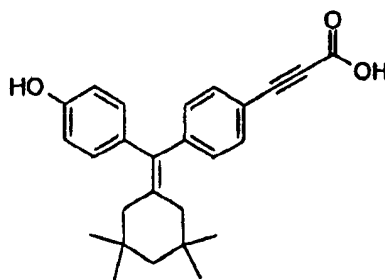
使 4-((3,3,5,5-四甲基亚环己基){4-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯基}甲基)苯酚(146)(0.175 g, 0.42 mmol) 溶于 MeOH (10 mL) 中。向这个溶

液中加入 K_2CO_3 (0.18 g, 1.26 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜，倾入到水(10 mL)中并用 EtOAc (2 x 50 mL)提取。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色固体的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.14 g (97%)为白色固体的标题化合物 **147**。

mp 138 – 139 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.91

(s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.28 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 343 (M – H) $^-$.

实施例 50 (149)



10

步骤 1: 3-{4-[4-[(4-[(乙氧基)羰基]氧基]苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙炔酸乙酯(148)

在室温下，将三重(二亚苄基丙酮)二钯(10 mg, 0.01 mmol)和 P(邻-甲苯基)₃ (14 mg, 0.04 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 mL)中搅拌 1 小时。向这个混合物中先后加入 1,2,2,6,6-五甲基哌啶(0.15 mL, 0.81 mmol)和 4-[4-乙炔基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**147**)(0.127 g, 0.37 mmol)及催化量的 DMAP 在 CH_2Cl_2 (2 mL)中的溶液。在慢回流下加热生成的混合物。滴加氯甲酸乙酯(0.12 mL, 1.18 mmol)。在 40 °C 下搅拌反应混合物过夜，倾入到水中，用 EtOAc (2 x 30 mL)提取。用盐水洗涤合并的有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-15% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 88 mg (49%)为黄色油的化合物 **148**。

20

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.30 – 1.40 (m, 6H), 1.93 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 4.20 – 4.35 (m, 4H), 7.05 – 7.20 (m, 6H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).
LCMS (ESI): *m/z* 489 (M + H)⁺.

步骤 2: 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-2-丙炔酸(149)

5 向 3-{4-[(4-{(乙氧基)羰基}氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基}苯基}-2-丙炔酸乙酯(148)(88 mg, 0.18 mmol)在 EtOH (4 mL)和 THF (4 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 水溶液(5 mL)。在 60 °C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物,用水、盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥,浓缩并用热的 1:1 己烷/乙醚(含 1% 甲醇)

10 研磨后,得到 35 mg (50%)为白色固体的化合物 149。

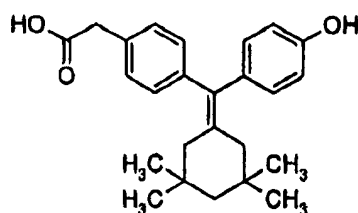
mp 172 – 174 °C (dec.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.24 (s, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 9.31 (s, 1H), 13.73 (s, 1H).

对 C₃₂H₄₄O₃Si₂ 的 HRMS (EI)的计算值: 532.2829 (M⁺)。实测值: 532.1591。

15

实施例 51 (154)



步骤 1: 4-[2-(甲氧基)-2-氧代乙基]苯甲酸(150)

20 向 4-(羧基甲基)苯甲酸(2.43 g, 13.5 mmol)在甲醇(30 mL)中的悬浮液中加入亚硫酸氯(50 μL, 0.67 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 5.5

小时，得到澄明的溶液。减压除去溶剂。用乙醚(100 mL)处理残余物，用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 x 50 mL)和水(30 mL)洗涤。在冰浴中用浓 HCl 酸化合并的 NaHCO₃ 和水提取液。收集白色沉淀并用水洗涤，干燥，得到 2.30 g (88%) 为白色固体的化合物 **150**。该物质无须进一步纯化即可使用。

mp 134 – 136 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 5H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H). LCMS (ESI), m/z, 193 (M – H)⁻.

步骤 2: (4-[[4-(甲氧基)苯基]羰基]苯基)乙酸甲酯(**151**)

使 4-[2-(甲氧基)-2-氧代乙基]苯甲酸(**150**)(1.0 g, 5.15 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (25 mL) 中。滴加草酰氯(0.92 mL, 10.3 mmol)，随后加入两滴 DMF。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。真空除去 CH₂Cl₂ 和过量的草酰氯。使残余物溶于含有苯甲醚(0.74 mL, 6.70 mmol)的 CH₂Cl₂ (15 mL) 中。用冰浴冷却，分批加入 AlCl₃ (1.04 g, 7.73 mmol)。在 0 °C 下搅拌混合物 4 小时，然后在室温下搅拌 20 分钟。倾入到含有冰的 1 N HCl (25 mL) 中，用 CH₂Cl₂ (2 x 60 mL) 提取混合物。用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤合并的 CH₂Cl₂ 提取液，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到黄色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc (5:1) 洗脱，得到 1.00 g (68%) 为无色油的化合物 **151**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z, 285 (M + H)⁺, 283 (M – H)⁻.

步骤 3: {4-[[4-(羟基)苯基]羰基]苯基}乙酸甲酯(**152**)

将(4-[[4-(甲氧基)苯基]羰基]苯基)乙酸甲酯(**151**)(1.00 g, 3.52 mmol)和 AlCl₃ (1.90 g, 14.07 mmol) 的混合物在苯(40 mL) 中回流 1 小时，然后用冰浴冷却至 0 °C。缓慢加入水(35 mL)并用乙醚(2 x 50 mL, 每一份含 15 mL 的 EtOAc) 提取混合物。用水、盐水洗涤合并的乙醚

提取液并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩，得到浅棕色的油，将其经硅胶柱层析法纯化，用己烷-45% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到 0.86 g (90%) 为无色油的化合物 **152**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.83 (br s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 271 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 269 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

5

步骤 4: {4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酸甲酯 (153)

于室温、氮气氛下，向锌粉(1.67 g, 25.45 mmol)在 THF (60 mL) 中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (1.40 mL, 12.72 mmol)。于回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入 {4-[(4-羟基苯基)羰基]苯基}乙酸甲酯(**152**)(0.86 g, 3.18 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(1.50 g, 9.55 mmol)在 THF (20 mL)中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入 10% K_2CO_3 水溶液(60 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (150 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗并分离各层。用 EtOAc (50 mL)进一步提取水层。用水、盐水洗涤合并的有机相，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-20% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到浅棕色的油，加入己烷后固化。用热的己烷研磨固体，得到 0.90 g (72%)为白色固体的 **153**。

15
20

mp 154 – 155 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.56 (br s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 393 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 391 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

步骤 5: {4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酸(154)

向 {4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酸甲酯

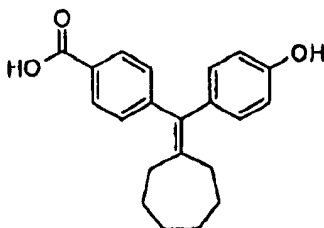
(153)(0.20 g, 0.51 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 的水溶液(7 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并用热的己烷(含有 1% 甲醇)研磨后,得到为白色固体的标题化合物 154 (0.185 g, 96%)。

mp 220 – 221 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H), 12.26 (s, 1H). LCMS (ESI): *m/z* 401 (M + Na)⁺, 377 (M - H)⁻.

对 C₂₅H₃₀O₃·1/6 H₂O 的分析计算值: C, 78.71; H, 8.01。实测值: C, 78.73; H, 7.98。

10

实施例 52 (155)



步骤 1: 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸(155)

15 向配备有回流冷凝器、磁力搅拌棒和两个氮气入口的 3-颈圆底烧瓶中加入锌粉(0.39 g, 5.97 mmol)和无水 THF (15 mL)。于室温、氮气气氛下,向搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (0.31 mL, 0.54 g, 2.83 mmol)(注意: 在加入 TiCl₄ 期间剧烈发烟。两个氮气入口用于调节在加入 TiCl₄ 期间可能的瞬时的压力增加)。在氮气气氛下,伴随搅拌下回流加热反应混合物 2.5 小时。向反应混合物中加入环庚酮(0.26 mL, 0.25 g, 2.23 mmol)和 4-[(4-羟基苯基)羰基]苯甲酸甲酯(24)(0.19 g, 0.74 mmol)在 THF (15 mL)中的溶液。在氮气气氛下,回流加热搅拌的反应混合物 2 小时。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。向搅拌的反

20

应混合物中先后加入 H₂O (5 mL)和 10% K₂CO₃ 水溶液(5 mL)。借助 H₂O 和 EtOAc 通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。干燥(MgSO₄)有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到为黄色液体的粗产物。经硅胶快速层析法部分纯化粗产物, 用

5 CH₂Cl₂:MeOH 梯度(100:0-95:5)洗脱, 得到 0.228 g 为无色油的不纯的甲酯。于室温、氮气氛下, 向 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸甲酯(0.23 g)在 THF (3 mL)和 EtOH (3 mL)中的溶液中加入 1 N NaOH(6 mL)。在氮气氛下, 于 85 °C 下加热搅拌的反应混合物 4 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下放置过夜。真空下部分浓缩反应

10 混合物以除去 THF 和 EtOH。向所述碱性水溶液中加入 1 N HCl 至 pH~1 (如由石蕊试纸判断的)。借助 H₂O 和 CH₂Cl₂ 将浑浊的酸性含水混合物转移至分液漏斗中并分离各层。干燥(MgSO₄)有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到为白色固体的粗产物。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化粗产物, 用含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O 梯度(50:50-100:0)作为修饰剂洗脱, 得到 0.070 g (29%经两步)为白色固体的标题化合物

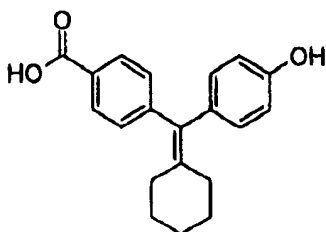
15 **155**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.51 (m, 8 H), 2.17 (m, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 12.81(s, 1 H).

对 C₂₁H₂₁O₃ 的 HRMS (ESI)的计算值: 321.1491 (M-H)⁻。实测值:

20 321.1513。

实施例 53 (157)



25

步骤 1: 4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸甲酯(156)

向 3-颈圆底烧瓶中加入锌粉(0.40 g, 6.12 mmol)和无水 THF (15 mL)。于室温、氮气氛下, 向搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (0.32 mL, 0.55 g, 2.9 mmol)。于回流下加热反应混合物 2 小时。向反
5 应混合物中加入环己酮(0.24 mL, 0.227 g, 2.3 mmol)和 4-[(4-羟基苯基)羧基]苯甲酸甲酯(**24**)(0.20 g, 0.78 mmol)在无水 THF (5 mL)中的溶液。于回流下加热反应混合物 2 小时。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中先后加入 H_2O (5 mL)和 10% K_2CO_3 (5 mL)。借助 H_2O 和 EtOAc 通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物。将
10 滤液转移至分液漏斗中并分离各层。干燥(MgSO_4)有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到为黄色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用 CH_2Cl_2 :MeOH 梯度(100:0-95:5)洗脱, 得到 0.176 g (70%)为白色固体的化合物 **156**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.53 (m, 6 H), 2.10 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 9.34 (s, 1 H).

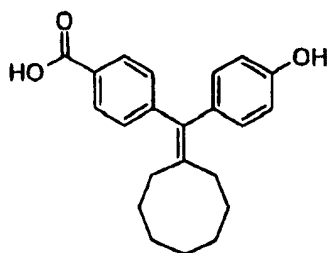
15

步骤 2: 4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸(157)

于室温下, 向 4-[亚环己基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸甲酯 (**156**)(0.175 g, 0.54 mmol)在 THF (3 mL)和 EtOH (3 mL)中的溶液中加入 1 N NaOH (6 mL)。在氮气氛下, 于 85-90 $^\circ\text{C}$ 加热反应混合物 2 小
20 时。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。真空下部分浓缩反应混合物以除去 THF 和 EtOH。用 H_2O 稀释所述碱性含水混合物并用 1 N HCl 使调节至 pH ~1 (如由石蕊试纸判断)。用 CH_2Cl_2 (2 X)提取酸性含水混合物。合并有机提取液, 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到 0.087 g (52%)为白色固体的化合物 **157**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.53 (m, 6 H), 2.11 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 9.35 (s, 1 H), 12.81 (br s, 1). LRMS (ESI): m/z 307 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 54 (159)



5

步骤 1: 4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸甲酯(158)

向 3-颈圆底烧瓶中先后加入锌粉(0.40 g, 6.12 mmol)和无水 THF (15 mL)。于室温、氮气氛下, 向搅拌的悬浮液中缓慢加入 TiCl_4 (0.32 mL, 0.55 g, 2.9 mmol)。于回流下加热反应混合物 2 小时。向反应混合物中加入 4-[(4-羟基苯基)羰基]苯甲酸甲酯(24)(0.193 g, 0.75 mmol)和环辛酮(0.31 g, 2.46 mmol)在无

10 水 THF (5 mL)中的溶液。在氮气氛下, 回流加热反应混合物 2 小时。移去油浴并使反应混合物冷却至室温。向反应混合物中先后加入 H_2O (5 mL)和 10% K_2CO_3 (5 mL)。借助 H_2O 和 EtOAc 通过硅藻土垫过滤反应混合物。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。干燥(MgSO_4)有机相, 过滤并浓缩滤液, 得到黄色的油。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用 CH_2Cl_2 :MeOH 梯度 (100:0-95:5)洗脱, 得到 0.159 g (60%)为油的化合物 158。

15

20

步骤 2: 4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸(159)

向 4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯甲酸甲酯(158)(0.159 g, 0.45

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.36 – 1.54 (m, 8 H), 1.59 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H).

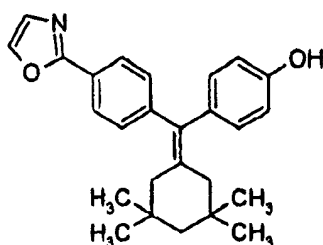
mmol)中先后加入 THF (3 mL)和 EtOH (3 mL)以及 1 N NaOH (6 mL)。在氮气氛下,于 85-90℃加热搅拌的反应混合物 2 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。真空下部分浓缩反应混合物以除去 THF 和 EtOH。向所述碱性含水混合物中加入水。用 1 N HCl 将碱性溶液的 pH 调节至~1 (根据石蕊试纸)。用 CH₂Cl₂ (2 X)提取酸性含水混合物。合并有机提取液,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩滤液,得到粗产物。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化粗产物,用含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O 梯度(50:50-100:0)作为修饰剂洗脱,得到 0.075 g (49%)为白色固体的化合物

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 1.38 – 1.56 (m, 8 H), 1.60 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H).

对 C₂₂H₂₄O₃ 的分析计算值: C,78.54; H,7.19。实测值: C,78.29; H,7.17。

实施例 55 (160)



15

步骤 1: 4-[[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚 (160)

于室温、氮气氛下,向 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸(26)(0.373 g, 1.02 mmol)在 CH₂Cl₂ (10 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器先后滴加草酰氯(0.15 mL, 0.218 g, 1.72 mmol)和 DMF (4 滴)。滴加 DMF 时发生气泡。几分钟后,加入 CH₂Cl₂ (10 mL)并于室温、氮气氛下,搅拌反应混合物 0.5 小时。真空浓缩反应混合物并向残余物中加入甲苯。真空除去甲苯,得到粗品酰氯。向所述

20

粗品酰氯中加入环丁砜(3 mL)、 K_2CO_3 (0.38 g, 2.75 mmol)和 1H-1,2,3-三唑(0.065 mL, 0.077 g, 1.12 mmol)。在氮气氛下, 于 140°C 加热搅拌的反应混合物过夜。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。将粗品反应混合物应用到 SiO_2 前置柱上并经硅胶快速层析法部分纯化标题化合物, 用己烷:EtOAc 梯度(100:0-50:50)洗脱, 得到 0.072 g 为粘稠黄色油的不纯的产物。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化不纯的产物, 用含有 0.05% TFA 的 $CH_3CN:H_2O$ 梯度(75:25-100:0)作为修饰剂洗脱, 得到 0.023 g (6%)为灰白色固体的化合物 **160**。

1H NMR (400 MHz,

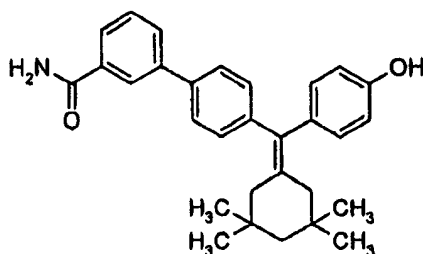
DMSO- d_6): δ 0.87 (s, 6 H), 0.89 (s, 6 H), 1.26 (s, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 1.93 (s, 2 H),

6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.34 (s, 1

H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H).

10 对 $C_{26}H_{30}NO_2$ 的 HRMS (ESI)的计算值: 388.2277 (M+H)⁺。实测值: 388.2288。

实施例 56(161)



15

步骤 1: 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯甲酰胺 (161)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**14**)(85%纯度-含有 15% 3,3,5,5-四甲基环己酮)(0.10 g, 0.21 mmol)、苯甲酰胺-3-硼酸(0.095 g, 0.58 mmol)、四(三苯膦)钯(0)(0.025 g, 0.022 mmol)、2 M Na_2CO_3 (3 mL)和乙二醇二甲醚(5 mL)。在氮气氛下, 回流加热搅拌的反应混合物 3 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。在 H_2O 和 CH_2Cl_2 之间分配反应混合物。分离有机

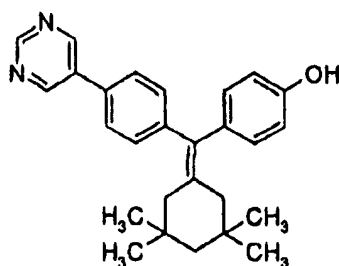
相,先后用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩滤液,得到为深棕色油的粗产物。经硅胶快速层析法部分纯化粗产物,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 梯度(100:0-98:2)洗脱,得到 0.074 g 不纯的产物。经反相制备型 HPLC 纯化不纯的产物,用含有 0.05% TFA 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 梯度(50:50-100:0)作为修饰剂洗脱,得到 0.024 g (26%)为白色固体的化合物 **161**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.39 (br s, 1 H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.80 (m, 2 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ 的 HRMS (ESI)的计算值: 440.2590 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。实测值: 440.2604。

10

实施例 57 (162)



步骤 1: 4-[[4-(5-嘧啶基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(162)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**14**)(85%纯度-含有 15% 3,3,5,5-四甲基环己酮)(0.116 g, 0.25 mmol)、嘧啶-5-硼酸(0.103 g, 0.83 mmol)、四(三苯膦)钯(0)(0.025 g, 0.022 mmol)、2 M Na_2CO_3 (3 mL)和乙二醇二甲醚(8 mL)。在氮气氛下,回流加热搅拌的反应混合物 3.5 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。将反应混合物转移至分液漏斗中并在 H_2O 和 EtOAc 之间分配。分离有机相并用 EtOAc 提取水相。合并有机提取液,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩滤液,得到棕色的油。经硅胶快速层析法部分纯化粗产物,用己烷:EtOAc 梯度(100:0-90:10)洗脱,得到不

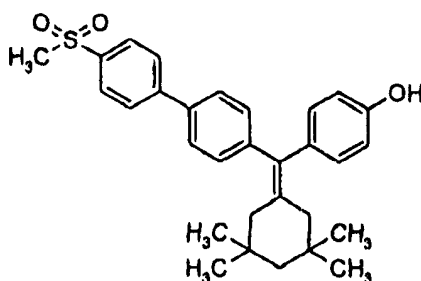
20

纯的产物。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化不纯的产物，用含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O 梯度(75:25-100:0)作为修饰剂洗脱，得到 0.045 g (45%)为白色固体的化合物 **162**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 9.11 (s, 2 H), 9.14 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H).

5 对 C₂₇H₃₁N₂O 的 HRMS (ESI)的计算值: 399.2436 (M+H)⁺。实测值: 399.2437。

实施例 58 (163)



10

步骤 1: 4-[[4'-(甲磺酰基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(163)

15 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(**14**)(85%纯度-含有 15% 3,3,5,5-四甲基环己酮)(0.117 g, 0.25 mmol)、4-(甲磺酰基)苯硼酸(0.165 g, 0.82 mmol)、四(三苯膦)钯(0)(0.026 g, 0.023 mmol)、2 M Na₂CO₃ (3 mL)和乙二醇二甲醚(8 mL)。在氮气氛下，回流加热搅拌的反应混合物 3.5 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。将反应混合物转移至分液漏斗中并在 H₂O 和 EtOAc 之间分配。分离有机相并用 EtOAc 提取水相。合并有机提

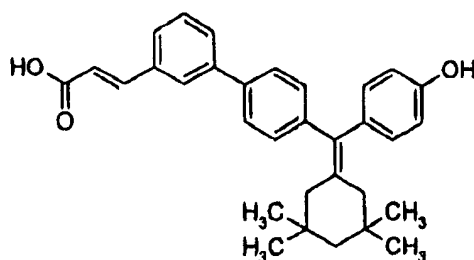
20 取液，经 MgSO₄ 干燥，过滤并真空浓缩滤液，得到棕色的油。经硅胶快速层析法纯化粗产物，用己烷:EtOAc 梯度(100:0-75:25)洗脱，得到 0.063 g (53%)为白色固体的化合物 **163**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-

d_6): δ 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 9.29 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{S}$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 473.2150 (M-H) $^-$ 。实测值: 473.2168。

5 实施例 59 (164)



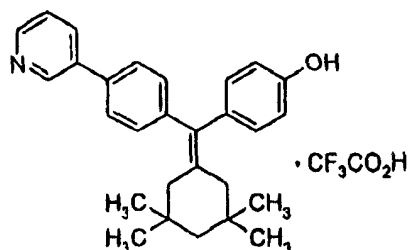
步骤 1: (2E)-3-{4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-3-联苯基}-2-丙烯酸(164)

10 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(85%纯度-含有 15% 3,3,5,5-四甲基环己酮)(0.117 g, 0.25 mmol)、3-(2-羧基乙烯基)苯硼酸(0.117 g, 0.61 mmol)、四(三苯膦)钯(0)(0.026 g, 0.022 mmol)、2 M Na_2CO_3 (3 mL)和乙二醇二甲醚(8 mL)。在氮气氛围下，回流加热搅拌的反应混合物 3 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。将反应混合物转移至分液漏斗中并在 H_2O 和 EtOAc 之间分配。分离有机相，干燥(MgSO_4)，过滤并真空浓缩滤液，得到油。经 C-18 柱上的反相制备型 HPLC 纯化粗产物，用含有 0.05% TFA 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 梯度(75:25-100:0)作为修饰剂洗脱，得到 0.046 g (39%)为灰白色固体的化合物 **164**。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.89 (s, 12 H), 1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.63 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.65 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 12.39 (br s, 1 H).

对 $C_{32}H_{34}O_3 \cdot 0.25 H_2O$ 的分析计算值: C,81.58; H,7.38。实测值:
C,81.62; H,7.33。

实施例 60 (165)



5

步骤 1: 4-[[4-(3-吡啶基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚三氟乙酸盐(165)

向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(85%纯度-含有 15% 3,3,5,5-四甲基环己酮)(0.10 g, 0.21 mmol)、吡啶-3-硼酸(0.077 g, 0.63 mmol)、四(三苯膦)钯(0)(0.028 g, 0.024 mmol)、2 M Na_2CO_3 (3 mL)和乙二醇二甲醚(8 mL)。在氮气氛下,回流加热搅拌的反应混合物 3 小时。移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。将反应混合物转移至分液漏斗中并在 H_2O 和 EtOAc 之间分配。分离有机相,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩滤液,得到橙棕色的油。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化粗产物,用 $CH_3CN:H_2O$ 梯度(50:50-100:0),用 0.05% TFA 作为修饰剂洗脱,得到 0.018 g (17%)为灰白色固体的化合物 165。

15

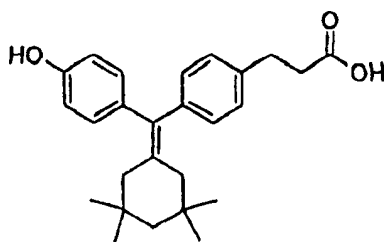
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.89 (s, 12 H),

1.26 (s, 2 H), 1.93 (s, 4 H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.24 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 8.95 (m, 1 H), 9.29 (br s, 1 H).

20

对 $C_{28}H_{32}NO$ 的 HRMS (ESI)的计算值: 398.2484 (M+H)⁺。实测值: 398.2484。

实施例 61 (170)



步骤 1: 4-[3-(甲氧基)-3-氧代丙基]苯甲酸(166)

5 向 3-(4-羧基苯基)丙酸(2.0 g, 10.1 mmol)在甲醇(20 mL)中的悬浮液中加入亚硫酸氯(38 μ L, 0.50 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 16 小时, 得到澄明的溶液。减压除去溶剂。用乙醚(100 mL)处理残余物, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 x 50 mL)和水(50 mL)洗涤。在冰浴中用浓 HCl 酸化合并的 NaHCO₃ 和水提取液。收集沉淀的白色固体, 用水洗

10 涤并干燥, 得到 1.76 g (84%)为灰白色固体的化合物 **166**。该物质无须进一步纯化即可使用。

mp 146 – 148 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H). LCMS (ES), m/z, 209 (M + H)⁺, 207 (M – H)⁻.

15 步骤 2: 3-(4-[4-(甲氧基)苯基]羰基)苯基)丙酸甲酯(167)

使 4-[3-(甲氧基)-3-氧代丙基]苯甲酸(**166**)(1.0 g, 4.80 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (25 mL)中。滴加草酰氯(0.86 mL, 9.61 mmol), 随后加入两滴 DMF。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。真空除去二氯甲烷和过量的草酰氯。使残余物溶于含有苯甲醚(1.05 mL, 9.60 mmol)的 CH₂Cl₂

20 (15 mL)中。在冰浴中冷却。分批加入 AlCl₃ (0.97 g, 7.20 mmol)。在 0 °C 下搅拌混合物 3.5 小时, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。倾入到含有冰的 1 N HCl (25 mL)中, 用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取混合物。用饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤合并的 CH₂Cl₂ 提取液, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到棕色的油。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用

25 己烷:EtOAc (8:1-5:1)洗脱, 得到 0.90 g (63%)为棉花状白色固体的标

题化合物 **167**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).
LCMS (ESI): m/z 299 (M + H) $^+$.

步骤 3: 3-{4-[(4-羟基苯基)羰基]苯基}丙酸甲酯(**168**)

5 将 3-(4-{[4-(甲氧基)苯基]羰基}苯基)丙酸甲酯(**167**)(0.45 g, 1.51 mmol)和 AlCl_3 (0.82 g, 6.03 mmol)在苯(20 mL)中回流 1 小时, 然后在冰浴中冷却至 0°C 。缓慢加入水(15 mL)并用乙醚(2 x 50 mL)提取混合物。用水、盐水洗涤合并的乙醚提取液并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩, 得到浅棕色的油, 将其经硅胶柱层析法纯化, 用己烷-45% EtOAc:己烷
10 的梯度洗脱, 得到 0.41 g (96%)为无色油的标题化合物 **168**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 285 (M + H) $^+$, m/z 283 (M - H) $^-$.

步骤 4: 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}丙酸甲酯(**169**)

15 于室温、氮气氛下, 向锌粉(0.76 g, 11.54 mmol)在 THF (30 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (0.64 mL, 5.77 mmol)。在回流下加热混合物 2 小时。向混合物中加入 3-{4-[(4-羟基苯基)羰基]苯基}丙酸甲酯(**168**)(0.41 g, 1.44 mmol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(0.68 g, 4.33 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液。在氮气氛下, 伴随搅拌下回流加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温。
20 向反应混合物中缓慢加入 10% K_2CO_3 水溶液(30 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc (100 mL)洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc (25 mL)进一步提取水层。用水、盐水洗涤合并的有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为黄色油

的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-20% EtOAc:己烷的梯度洗脱，得到浅棕色的油，加入己烷后固化。用热的己烷研磨固体，得到 0.40 g (68%) 为白色固体的化合物 **169**。

mp 129 – 130 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (s, 12H), 1.27 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 – 7.10 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 429 (M + Na)⁺, m/z 405 (M - H)⁻.

5

步骤 5: 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}丙酸甲酯 (**170**)

向 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}丙酸甲酯(**169**)(0.20 g, 0.49 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (6 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 水溶液(7 mL)。于 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后，用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩并用热的己烷(含 1% 甲醇)研磨后，得到为白色固体的标题化合物 **170** (0.177 g, 92%)。

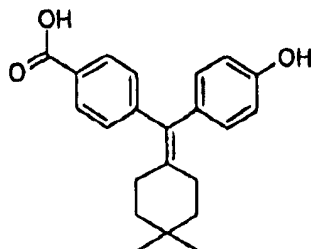
10

mp 243 – 244 °C. ¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 393 (M + H)⁺, m/z 391 (M - H)⁻.

15

实施例 62 (172)



20

步骤 1: 4-[(4,4-二甲基-亚环己基)-(4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (171)

向锌粉(0.26 g, 4.01 mmol)在干燥四氢呋喃(9 mL)中的浆状物中缓慢加入四氯化钛(0.21 mL, 1.95 mmol)。在回流下加热反应混合物 2 小时, 然后加入 4,4-二甲基-环己酮(0.2 g, 1.58 mmol)和 4-(4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸甲酯(**24**)(0.135 g, 0.53 mmol)在干燥四氢呋喃(9 mL)中的溶液。在回流下加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温, 先后加入水(5 mL)和 10% K_2CO_3 (5 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗品物质载荷到硅胶上并经快速层析法纯化, 用己烷:EtOAc 梯度(100:0-80:20)洗脱, 得到 0.162 g (88%)为油的标题化合物 **171**。

1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6): δ 0.93 (s, 6 H), 1.31 – 1.33 (m, 4 H), 2.12 – 2.19 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 9.36 (s, 1 H).

15

步骤 2: 4-[(4,4-二甲基-亚环己基)-(4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸(172)

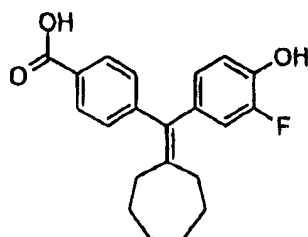
向含有 4-[(4,4-二甲基-亚环己基)-(4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸甲酯(**171**)(0.16 g, 0.457 mmol)的 THF (2 mL)和乙醇(2 mL)的溶液中加入 1 N NaOH (4 mL)。于 65°C 下加热反应混合物 4 小时。部分浓缩反应混合物以除去 EtOH 和 THF。向碱性含水混合物中加入 1 N HCl 至 pH~1(根据石蕊试纸)。用二氯甲烷提取酸性水溶液并用盐水洗涤有机提取液, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用二氯甲烷研磨粗品物质, 过滤并干燥, 得到 0.132 g (85%)为白色粉末的标题化合物 **172**。

1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.93 (s, 6 H), 1.32 (s, 4 H), 2.12 – 2.19 (m, 4 H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 2 H), 9.33 (s, 1 H), 12.74 (s, 1 H).

对 $C_{22}H_{23}O_3$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 335.1647 (M-H)⁻。实测值: 335.1640。

实施例 63 (174)



5

步骤 1: 4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-苯甲酸甲酯(173)

向 $AlCl_3$ (2.01 g, 15.1 mmol) 在二氯甲烷(10 mL) 中的冰冷却的浆状物中缓慢加入在二氯甲烷(5 mL) 中的 4-氟羰基-苯甲酸甲酯(2 g, 10.1 mmol)。在冰浴中搅拌反应混合物 20 分钟, 然后加入在二氯甲烷(5 mL) 中的 2-氟苯甲醚(1.4 mL, 12.1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 20 小时。将反应混合物倾入到冰冷的 1 N HCl (10 mL) 中并搅拌混合物 15 分钟。将反应混合物转移至分液漏斗中并分离各层。用二氯甲烷提取水层并合并有机提取液, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用热的己烷研磨粗品固体, 过滤并用己烷洗涤, 得到 0.5 g (17%) 为白色粉末的化合物 **173**。

15

1H NMR (400

MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.89 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.32 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.59 – 7.63 (m, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).

步骤 2: 4-[亚环庚基-(3-氟-4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸(174)

将 $AlCl_3$ (0.97 g, 7.28 mmol) 借助加料漏斗分批加入到 4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-苯甲酸甲酯(**173**) (0.50 g, 1.73 mmol) 在甲苯(8 mL) 中的溶液中。于回流下加热反应混合物 20 小时并使之冷却至室温。向反应混合物中缓慢加入水(10 mL)。将反应混合物转移至分液漏斗

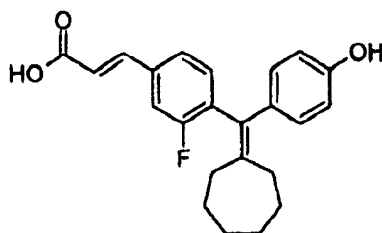
20

中并用 EtOAc 提取，用盐水洗涤有机提取液，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，得到固体。用二氯甲烷研磨生成的固体。过滤悬浮液并干燥过滤的固体，根据 $^1\text{H NMR}$ 和 LCMS (ESI)，得到 0.37 g 为 4-(3-氟-4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸与 4-(3-氟-4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸甲酯的混合物的粗产物。所述粗产物无须进一步纯化即可使用。于室温、氮气氛围下，向锌粉(0.67 g, 10.3 mmol)在干燥 THF (11 mL)中的浆状物中缓慢加入 TiCl_4 (0.55 mL, 4.99 mmol)。于回流下加热反应混合物 2.5 小时。向反应混合物中加入环庚酮(0.48 mL, 4.05 mmol)和 4-(3-氟-4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸与 4-(3-氟-4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸甲酯的上述混合物(0.37 g)在干燥四氢呋喃(11 mL)中的溶液。在氮气氛围下，回流加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温，先后加入水(15 mL)和 10% K_2CO_3 (15 mL)。通过硅藻土垫过滤反应物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并用盐水洗涤合并的有机提取液，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将粗品物质载荷到硅胶上并经快速层析法部分纯化，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 梯度(100:0-98:2)洗脱，根据 $^1\text{H NMR}$ ，得到不纯的标题化合物(0.15 g)以及不纯的 4-[亚环庚基-(3-氟-4-羟基-苯基)-甲基]-苯甲酸甲酯(0.22 g)。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化不纯的苯甲酸，用 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 梯度(50:50-100:0)和 0.05% TFA 作为修饰剂洗脱，得到 0.072 g (12%基于 4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-苯甲酸甲酯)为黄色无定形固体的化合物 **174**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.51 (m, 8 H), 2.16 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 6.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 6.75 – 6.88 (m, 2 H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 9.76 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FO}_3$ 的 HRMS (ESI)的计算值: 339.1396 (M-H)⁻。实测值: 339.1411。

实施例 64 (177)



步骤 1: 4-[(4-溴-2-氟-苯基)-亚环庚基-甲基]-苯酚(175)

5 于室温、氮气氛下，向 Zn 粉(3.4 g, 51.5 mmol)在干燥四氢呋喃(50 mL)中的浆状物中缓慢加入 TiCl_4 (2.7 mL, 25.1 mmol)。于回流下加热反应混合物 2.5 小时。向反应混合物中加入环庚酮(2.4 mL, 20.3 mmol)和(4-溴-2-氟-苯基)-(4-羟基-苯基)-甲酮(76)(2 g, 6.78 mmol)在干燥四氢呋喃(50 mL)中的溶液。于回流下加热反应混合物 2 小时。使反应混合物冷却至室温，然后先后加入水(40 mL)和 10% K_2CO_3 (40 mL)。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并用盐水洗涤合并的有机层，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将粗品物质载荷到硅胶上并经快速层析法纯化，用己烷:EtOAc 梯度(100:0-90:10)洗脱，得到 2.24 g (88%)

10 的化合物 175。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 1.43 – 1.50 (m, 8 H), 2.05 – 2.08 (m, 2 H), 2.23 – 2.24 (m, 2 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.14, (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.32 – 7.35 (m, 1 H), 7.44 – 7.47 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

步骤 2: 3-{4-[亚环庚基-(4-羟基-苯基)-甲基]-3-氟-苯基}-丙烯酸乙酯(176)

20 向 4-[(4-溴-2-氟-苯基)-亚环庚基-甲基]-苯酚(175)(1.0 g, 2.66 mmol)在 DMF (27 mL)中的溶液中加入丙烯酸乙酯(2.9 mL, 26.6 mmol)、二氯双重(三苯膦)钯(II)(0.187 g, 0.266 mmol)和 Et_3N (2.2 mL, 15.99 mmol)。在 100°C 下加热反应混合物 20 小时。使反应混合物冷却至室

温并用水(10 mL)和 EtOAc (20 mL)稀释。将含水混合物转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗品物质载荷到硅胶上并经快速层析法纯化, 用己烷:EtOAc 梯度(100:0-90:10)洗脱, 得到 0.85 g (81%) 为油的标题化合物 **176**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.48 – 1.51 (m, 8 H), 2.07 – 2.10 (m, 2 H), 2.25 (s, 2 H), 4.13 – 4.18 (m, 2 H), 6.61 – 6.66 (m, 3 H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.56 – 7.60 (m, 2 H), 9.32 (s, 1 H).

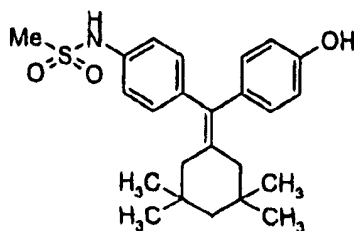
步骤 3: 3-{4-[亚环庚基-(4-羟基-苯基)-甲基]-3-氟-苯基}-丙烯酸(**177**)

向 3-{4-[亚环庚基-(4-羟基-苯基)-甲基]-3-氟-苯基}-丙烯酸乙酯 (**176**) (0.8 g, 2.15 mmol) 在 THF (10 mL) 和乙醇(10 mL) 中的溶液中加入 1 N 氢氧化钠(21 mL)。在 65°C 下加热反应混合物 2.5 小时。部分浓缩反应混合物以除去 EtOH 和 THF。向碱性含水混合物中加入 1 N HCl 至 pH~1(根据石蕊试纸)。用二氯甲烷提取酸性水溶液并用盐水洗涤有机提取液, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用二氯甲烷研磨粗品物质, 过滤并干燥, 得到 0.065 g (10%) 为白色粉末的化合物 **177**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.51 (b, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 6.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.43 – 7.49 (m, 1 H), 7.51 – 7.53 (m, 2 H), 9.32 (s, 1 H), 12.43 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FO}_3$ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 365.1553 (M-H)⁻。实测值: 365.1543。

20 实施例 65 (181)



步骤 1: (4-氨基-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮(178)

将连二亚硫酸钠(8.1 g, 46.6 mmol)加入到 4-甲氧基-4-硝基二苯酮(3 g, 11.66 mmol)在 95%乙醇(73 mL)中的浆状物中并在回流下加热 20 小时。使反应混合物冷却至室温并浓缩以除去乙醇。在 EtOAc 和水之间分配浓缩的物质并分离各层。用 EtOAc 提取水层并合并有机提取液, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到油, 其放置固化。经快速层析法纯化所述固体, 用 CH₂Cl₂:MeOH 梯度(100:0-99:1)洗脱, 得到 1.72 g (65%)为灰白色粉末的标题化合物 **178**。

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.81 (s, 3 H), 6.04 (s, 2 H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.02 (d *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H)。

10

步骤 2: N-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-苯基]-甲磺酰胺(179)

将甲磺酰氯(0.15 mL, 1.94 mmol)缓慢加入到(4-氨基-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮(**178**)(0.4 g, 1.76 mmol)和吡啶(0.16 mL, 1.94 mmol)在干燥二氯甲烷(5 mL)中的冰冷却的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 20 小时, 然后用 EtOAc 和水稀释。分离各层并用 EtOAc 提取水层。合并有机提取液, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 0.5 g (93%)为固体的化合物 **179**。

15

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 3.11 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.68 – 7.72 (m, 4 H), 10.31 (s, 1 H)。

20

步骤 3: N-{4-[(4-甲氧基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-甲磺酰胺(180)

25

将四氯化钛(0.66 mL, 6.06 mmol)缓慢加入到 Zn 粉(0.81 g, 12.4 mmol)在干燥 THF (14 mL)中的浆状物中。于回流下加热反应混合物 2.5 小时。向反应混合物中加入 3,3,5,5-四甲基-环己酮(0.86 mL, 4.91 mmol)和 N-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-苯基]-甲磺酰胺(**179**) (0.5 g, 1.64

mmol)在干燥 THF (14 mL)中的溶液并于回流下加热另外 2 小时。使反应混合物冷却至室温并先后用水(10 mL)和 10% K_2CO_3 (10 mL)稀释。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并用盐水洗涤合并的有机层，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将粗品物质载荷到硅胶上并经快速层析法纯化，用己烷:EtOAc 梯度(100:0-60:40)洗脱，得到 0.5 g (71%)为白色固体的标题化合物 **180**。

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (s, 6 H), 0.87 (s, 6 H), 1.24 (s, 2 H), 1.88 – 1.89 (m 4 H), 2.95 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.08 (m, 4 H), 9.66 (s, 1 H).

10 步骤 4: N-{4-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-甲磺酰胺(**181**)

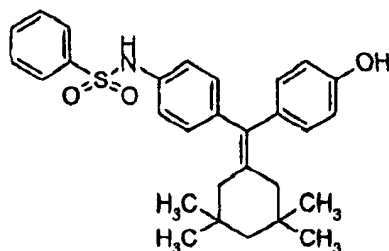
在 -5-0°C 下，向 N-{4-[(4-甲氧基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-甲磺酰胺(**180**)(0.25 g, 0.585 mmol)在干燥二氯甲烷(20 mL)中的溶液中缓慢加入 BBr_3 (1 N 在二氯甲烷中)(1.75 mL, 1.75 mmol)。在氮气下，于 -5-0°C 下搅拌反应混合物 3 小时。将反应混合物倾入到冰上并搅拌几分钟。将猝灭的反应混合物转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并合并有机提取液，用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩，得到灰白色固体。先后用己烷和二氯甲烷研磨固体。过滤产物，用甲醇洗涤并干燥，得到 0.174 g (72%)为白色粉末的化合物 **181**。

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 0.86 (s, 12 H), 1.23 (s, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.89 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.06 (s, 2 H), 7.07 (s, 2 H), 9.25 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H).

对 $C_{24}H_{30}NO_3S$ 的 HRMS (ESI)的计算值: 412.1964 (M-H)⁻。实测值: 412.1942。

实施例 66 (184)



步骤 1: N-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-苯基]-苯磺酰胺(182)

5 将苯磺酰氯(0.26 mL, 2.03 mmol)缓慢加入到(4-氨基-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮(178)(0.42 g, 1.85 mmol)和吡啶(0.16 mL, 2.03 mmol)在干燥二氯甲烷(5 mL)中的冰冷却的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 20 小时, 然后在 EtOAc 和水之间分配。分离各层并用 EtOAc 提取水层。合并有机提取液, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓

10 缩, 得到固体。将所述固体从热的二氯甲烷和甲醇中重结晶, 得到 0.451 g (66%) 的标题化合物 182。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.82 (s, 3 H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.57 – 7.65 (m, 7 H), 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 10.87 (s, 1 H).

步骤 2: N-{4-[(4-甲氧基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-苯磺酰胺(183)

15 将四氯化钛(0.50 mL, 4.53 mmol)缓慢加入到锌粉(0.61 g, 9.31 mmol)在干燥四氢呋喃(10 mL)中的浆状物中。于回流下加热反应混合物 2.5 小时。向反应混合物中加入 3,3,5,5-四甲基-环己酮(0.64 mL, 3.67 mmol)和 N-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-苯基]-苯磺酰胺(182) (0.45 g, 1.22 mmol)在无水四氢呋喃(10 mL)中的溶液并于回流下加热另外 2

20 小时。使反应混合物冷却至室温并先后用水(10 mL)和 10% K₂CO₃ (10 mL)稀释。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。将滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并用盐水洗涤合并的有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速层析法纯

化粗品物质,用己烷:EtOAc 梯度(100:0-55:45)洗脱,得到 0.48 g (80%) 为白色粉末的化合物 **183**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.81 (s, 6 H), 0.84 (s, 6 H), 1.21 (s, 2 H), 1.75 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.95 – 6.98 (m, 6 H), 7.47 – 7.50 (m, 2 H), 7.55 – 7.58 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 10.17 (s, 1 H).

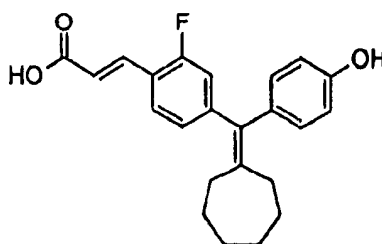
5 **步骤 3: N-{4-[(4-羟基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-苯磺酰胺(184)**

在-5-0°C下,向 N-{4-[(4-甲氧基-苯基)-(3,3,5,5-四甲基-亚环己基)-甲基]-苯基}-苯磺酰胺(**183**)(0.24 g, 0.490 mmol)在干燥二氯甲烷(17 mL)中的溶液中缓慢加入 BBr_3 (1 N 在二氯甲烷中)(1.47 mL, 1.47 mmol)。在氮气下,于-5-0°C下搅拌反应混合物 3 小时。将反应混合物倾入到冰上并搅拌几分钟。将猝灭的反应混合物转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc 提取水层并合并有机层,用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到油。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化粗品油,用含有 0.05% TFA 的 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 梯度(75:25-100:0)作为修饰剂洗脱,得到 0.087 g (37%)为灰白色粉末的标题化合物 **184**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.80 (s, 6 H), 0.84 (s, 6 H), 1.20 (s, 2 H), 1.73 (s, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.94 (s, 4 H), 7.48 – 7.50 (m, 2 H), 7.54 – 7.58 (m, 1 H), 7.68 – 7.70 (m, 2 H), 9.23 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H).

对 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}$ 的 HRMS (ESI)的计算值: 474.2103 (M-H)⁻。实测值: 474.2098。

20 **实施例 67 (188)**



步骤 1: (4-溴-3-氟苯基)[4-(甲氧基)苯基]甲酮(185)

向 4-溴-3-氟苯甲酰氯(3.00 g, 12.6 mmol)和苯甲醚(1.65 mL, 1.65 g, 15.2 mmol, 1.20 当量)在 DCM (30 mL)中的在-5℃下的搅拌的溶液中于 5 分钟内分批加入作为粉末的 AlCl₃ (2.54 g, 19.0 mmol, 1.50 当量)。在-5℃下搅拌反应物 2 小时。将反应物倾入到 1 N HCl (100 mL)和冰(200 g)的混合物中并搅拌 1 小时。用饱和 NaHCO₃ 水溶液(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤 DCM 层, 然后干燥(MgSO₄)并浓缩。用~100 mL 己烷研磨生成的白色固体, 过滤并空气干燥过夜, 得到 3.26 g (83%) 的化合物 **185**。

10

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.87 (s, 3 H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

步骤 2: (4-溴-3-氟苯基)(4-羟基苯基)甲酮(186)

于室温、氮气氛下, 向(4-溴-3-氟苯基)[4-(甲氧基)苯基]甲酮 (**185**)(3.20 g, 10.4 mmol)在苯(80 mL)中的搅拌溶液中通过粉末加料漏斗缓慢加入 AlCl₃ (5.91 g, 44.2 mmol, 4.3 当量)。在氮气氛下, 回流加热搅拌的反应混合物 3 小时。使反应混合物冷却至室温, 然后倾入到 1 N HCl (150 mL)和冰(300 g)的混合物中。将猝灭的反应混合物转移至分液漏斗中并加入 EtOAc (200 mL)。分离有机相并用 EtOAc 提取水相。用盐水(200 mL)洗涤有机相, 经 Mg₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩滤液, 得到 3.44 g 的棕色固体。从甲苯中结晶, 得到 2.68 g (8%) 为棕色结晶固体的标题化合物 **186**。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 10.54 (s, 1 H).

步骤 3: 4-[(4-溴-3-氟苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(187)

于室温、氮气氛下, 向锌粉(0.90 g, 13.8 mmol)在无水 THF (20 mL)

25

中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl_4 (0.75 mL, 1.3 g, 6.8 mmol)。 (注意: 在加入 TiCl_4 后显著发烟)。 在氮气下, 伴随搅拌下回流加热反应混合物 2.25 小时。 通过注射器向反应混合物中加入(4-溴-3-氟苯基)(4-羟基苯基)甲酮(**186**)(0.50 g, 1.7 mmol)和环庚酮(0.6 mL, 0.57 g, 5.09 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液。 于回流下加热反应混合物 2 小时。 移去油浴并使反应混合物冷却至室温。 向反应混合物中先后加入 H_2O (10 mL)和 10% K_2CO_3 (10 mL)。 借助 EtOAc 和 H_2O 通过硅藻土垫过滤猝灭的反应混合物。 用 EtOAc 洗涤垫并将滤液转移至分液漏斗中。 分离各层并使有机相在室温下放置过周末。 经 MgSO_4 干燥有机相, 过滤并真空浓缩滤液, 得到粗产物。 经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷:EtOAc 梯度(100:0-50:50)洗脱, 得到 0.48 g (75%) 为灰白色固体的化合物 **187**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.50 (m, 8 H), 2.20 (m, 4 H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.88 (dd, $J = 1.9$ Hz, 8.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.08 (dd, $J = 1.8$ Hz, 10.0 Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 9.33 (s, 1 H). LRMS (ESI): m/z 373 (M - H)
-

15 步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸 (**188**)

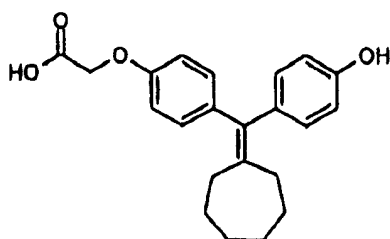
向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴-3-氟苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚 (**187**)(0.21 g, 0.56 mmol)、丙烯酸叔丁基酯(0.25 mL, 0.22 g, 1.7 mmol)、乙酸钨(II)(0.023 g, 0.10 mmol)、三乙胺(0.22 mL, 0.16 g, 1.6 mmol)、 $\text{P}(\text{邻-甲苯基})_3$ (0.071 g, 0.23 mmol)和无水 CH_3CN (10 mL)。 在氮气氛下, 于 75°C 下加热搅拌的反应混合物 15 小时。 移去油浴并使反应混合物在室温下冷却。 薄层层析法(己烷:EtOAc(9:1))表明仅存在起始原料。 真空浓缩反应混合物, 得到澄色的油。 向所述油中加入丙烯酸叔丁基酯(0.82 mL, 0.72 g, 5.6 mmol)、三乙胺(0.40 mL, 0.29 g, 2.87 mmol)、二氯双(三苯膦)钨(II)(0.091 g, 0.13 mmol)和无水 DMF (5 mL)。 在氮气氛下, 于 110°C 下加热搅拌的反应混合物过夜。 移去油

浴并使深棕色反应混合物在室温下冷却。在 EtOAc 和 H₂O 之间分配反应混合物。分离各层并经 MgSO₄ 干燥有机相，过滤并真空浓缩滤液，得到粗品丙烯酸酯。经硅胶快速层析法部分纯化丙烯酸酯中间体，用己烷:EtOAc 梯度(100:0-50:50)洗脱，得到 0.171 g 不纯的(2E)-
 5 3-{4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯。在室温下，向所述不纯的丙烯酸叔丁基酯(0.17 g)在 CH₂Cl₂ (4 mL) 的搅拌溶液中加入三氟乙酸(2 mL)。于室温、氮气氛下，搅拌反应混合物 2.75 小时。真空浓缩反应混合物，得到粗品丙烯酸。用 C-18 柱经反相制备型 HPLC 纯化粗产物，用含有 0.05% TFA 的 CH₃CN:H₂O
 10 梯度(75:25-100:0)作为修饰剂洗脱，得到 0.080 g (39%经两步)为淡黄色固体的化合物 **188**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.50 (m, 8 H), 2.21 (m, 4 H), 6.51 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (m, 2 H), 7.58 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 7.72 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 12.50 (br s, 1 H).

对 C₂₃H₂₂O₃F 的 HRMS (ESI)的计算值: 365.1553 (M-H)⁻。实测值:
 15 365.1570。

实施例 68 (191)



20 步骤 1: 4,4'-(亚环庚基甲烷二基)二酚(189)

于室温、氮气氛下，向锌粉(15.0 g, 0.23 mol)在 THF (300 mL)中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (12.5 mL, 0.115 mol)。于回流下加热反应混合物 1 小时。向反应混合物中加入双(4-羟基苯基)甲酮(4.9 g, 0.023 mol)和环庚酮(7.74 g, 0.07 mol)在 THF (100 mL)
 25 中的溶液。在氮气氛下，伴随搅拌下回流加热反应混合物另外 2 小

5 时。使反应混合物冷却至室温。将反应混合物倾入到 10% K_2CO_3 水溶液(1 L)中。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用 EtOAc 洗涤垫。把滤液转移至分液漏斗中并分离各层。用 EtOAc (4 x 250 mL)进一步提取水相。用盐水(2 x 100 mL)洗涤合并的有机相,干燥(Na_2SO_4),过滤,然后减压浓缩,得到为金黄色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物,用己烷:EtOAc (100:0-50:50)作为洗脱剂,得到 6.75 g (99%) 为白色固体的标题化合物 **189**。

1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 6.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.19 (br s, 4H), 1.48 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 294 (M + H) $^+$.

10 步骤 2: ({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸乙酯(**190**)

于室温、氮气气氛下,向 4,4'-(亚环庚基甲烷二基)二酚(**189**)(1.176 g, 4 mmol)、 K_2CO_3 (0.692 g, 5 mmol)和丙酮(100 mL)的搅拌的悬浮液中加入溴 EtOAc (0.664 mL, 6 mmol)。使反应混合物回流 3 小时,然后冷却至室温并过滤。减压浓缩滤液并经硅胶快速层析法纯化粗产物,用己烷和 EtOAc (19:1-4:1)洗脱,得到 0.440 g (29%)为白色固体的标题化合物 **190** 和 0.408 g (22%)为白色固体的二烷基化产物。也回收约 0.40 g 的起始原料 **189**。对({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸乙酯的数据为:

1H
NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 1.58 (br s, 8H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 403 (M + Na) $^+$.

20

步骤 3: ({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸(**191**)

使({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸乙酯(**190**) (0.20 g, 0.53 mmol)溶于 THF 和 EtOH (1:1, 6 mL)中。在室温下,向以上溶液中加入 1 N NaOH (2.5 mL)。在 70°C,搅拌下加热反应物 0.5 小时,然后在室温下冷却。用 20% HCl 水溶液酸化反应混合物,然

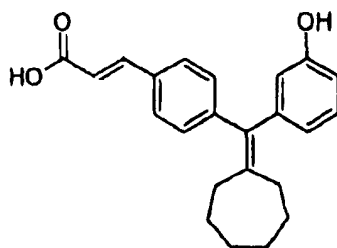
25

后用 EtOAc 提取。用盐水洗涤有机层，干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩，得到粗产物。经快速柱层析法纯化产物，用氯仿和甲醇(9:1-4:1)作为洗脱剂，得到 0.182 g 为灰白色固体的化合物 **191**。

mp 170 – 171 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), \bar{c} d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.22 (br s, 4H), 1.5 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 375.08 ($M + \text{Na}$)⁺.

5 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 的分析计算值: C, 74.98; H, 6.86。实测值: C, 73.05; H, 6.74。

实施例 69 (195)



10 步骤 1: {(4-溴苯基)[3-(甲氧基)苯基]亚甲基}环庚烷(**192**)

采用对 **14** 描述的麦克默里偶合通法。在(4-溴苯基)[3-(甲氧基)苯基]甲酮与环庚酮之间偶合，得到 2.1 g (82%) 为白色固体的化合物 **192**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.77 – 6.71 (m, 4H).

15

步骤 2: 3-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(**193**)

向 {(4-溴苯基)[3-(甲氧基)苯基]亚甲基}环庚烷(**192**) (0.557 g, 1.5 mmol) 在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中的冷却(5°C)的溶液中缓慢加入 BBr_3 (0.425 mL, 4.5 mmol)。在 5°C-20°C 之间搅拌反应混合物 4 小时，然后小心
20 倾入到水(100 mL)中。分离各层并用 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) 进一步提取水层，干燥(Na_2SO_4)合并的有机层。浓缩并经快速层析法纯化，得到 0.44

g (82%)为灰白色固体的化合物 **193**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 and 6.67 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (app t, $J = 1.8$ Hz), 4.71 (s, 1H), 2.32 (br, m, 4H), 1.59 (br s, 8H).

5 步骤 3: (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**194**)

{(4-溴苯基)[3-(甲氧基)苯基]亚甲基}环庚烷(**193**)(0.420 g, 1.47 mmol)与丙烯酸乙酯的赫克反应(如在实施例 6 步骤 2 中描述的那样), 随后进行标准处理纯化, 得到 0.26 g (47%)为灰白色泡沫的化合物 **194**。

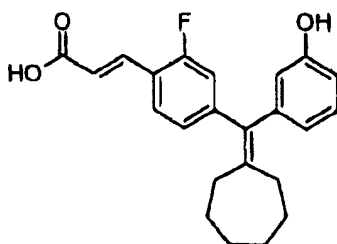
10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 6.76 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.7 and 6.68 (br dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.33 (br s, 4H), 1.60 (s, 8H), 1.55 (s, 9H). LCMS (ESI): m/z 405 (M – H) $^-$.

步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸(**195**)

15 向(2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**194**)(0.200 g, 0.49 mmol)在 CH_2Cl_2 (8 mL)中的冷却(5°C)的溶液中加入 TFA (2 mL)。在室温下搅拌生成的混合物 3 小时。减压浓缩反应混合物并经硅胶层析法纯化粗产物, 用正己烷:EtOAc (4:1-3:2)作为洗脱剂, 得到 0.155 g (90%)为灰白色泡沫的化合物 **195**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.10 (app t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.32 (br d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.33 (br s, 4H), 1.61 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 347 (M – H) $^-$.

实施例 70 (199)



步骤 1: (4-溴-3-氟苯基)(3-羟基苯基)甲酮(196)

- 5 使用对 **2** 描述的脱甲基化方法。于室温、氮气氛下，向(4-溴-3-氟苯基)[3-(甲氧基)苯基]甲酮(1.0 g, 2.5 mol)在甲苯(50 mL)的搅拌溶液中通过粉末加料漏斗缓慢加入 AlCl_3 (1.3 g, 9.7 mol)。于回流下加热搅拌的反应混合物 3 小时。使反应混合物冷却至室温，然后倾入到 10% HCl 水溶液(200 mL)中。经标准处理，得到 0.935 g (100%) 为褐色固体的标题化合物 **196**。
- 10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71

和 7.68 (dd, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1 H), 7.60 和 7.57 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 和 7.47 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m 3H), 7.15 和 7.13 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H).

步骤 2: 3-[(4-溴-3-氟苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(197)

- 15 采用对 **14** 描述的麦克默里通法方案。(4-溴-3-氟苯基)(3-羟基苯基)甲酮(**196**)(0.860 g, 2.3 mmol)与环庚酮(0.814 mL, 6.87 mmol)反应，得到 0.80 g (93%) 为白色固体的标题化合物 **197**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (app t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (app t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 和 6.92 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.86 和 6.84 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 6.73 (app br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 和 6.68 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (app t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.31 (br s, 4H), 1.59 (br s, 8H).

**步骤 3: (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸
1,1-二甲基乙基酯(198)**

采用对 **15** 描述的赫克通法方案。3-[(4-溴-3-氟苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(**197**)(0.800 g, 2.13 mmol)与丙烯酸乙酯之间的赫克偶合，
5 得到 0.460 g (51%)为灰白色泡沫的标题化合物 **198**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.41 (app t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (app t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 和 6.94 (app br, dd, $J_1 = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 和 6.88 (br dd, $J_1 = 11.4$ Hz, 1H), 6.73 (br d, $J = 7.50$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72 和 6.69 (app $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 和 6.68 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.63 (app t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.33 (br s, 4H), 1.61 和 1.59 (br s, 8H), 1.55 (br s, 9H). LCMS (ESI): m/z 421 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

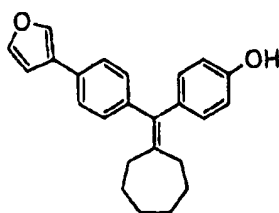
**步骤 4: (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸
(199)**

10 采用对 **195** 描述的水解通法。因此，用 TFA 处理在 CH_2Cl_2 中的 (2E)-3-{4-[亚环庚基(3-羟基苯基)甲基]-2-氟苯基}-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**198**)(0.380 g, 0.9 mmol)，得到 0.305 g (92%)为灰白色泡沫的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.59 (app t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (app t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (br d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 3H), 6.56 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.34 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 365 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

15 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FO}_3 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C,70.38; H,6.63; F,4.84。实测值: C,69.96; H,5.95; F,4.73。

实施例 71 (201)



20

步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(200)

采用对 **14** 描述的麦克默里通法偶合方案。(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(2.77 g, 10 mmol)与环庚酮(3.6 mL, 30 mmol)反应, 得到 2.795 g (78%)为灰白色固体的标题化合物 **200**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.59 (s, 8H).

5

步骤 2: 4-{亚环庚基[4-(3-呋喃基)苯基]甲基}苯酚(201)

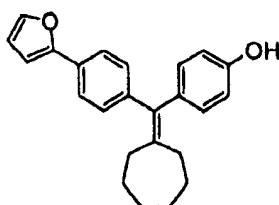
在氮气氛下, 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(**200**)(1.0 g, 2.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.323 g, 0.28 mmol)、3-呋喃基硼酸(0.627 g, 5.6 mmol)、2 M Na_2CO_3 水溶液(1.2 g, 4.7 ml, 11.2 mmol)和 DME (15 mL)的混合物。使反应混合物回流 5 小时。在室温下冷却反应混合物, 用 Et_2O (30 ml)稀释并过滤。用 EtOAc (100 mL)稀释滤液, 用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩, 得到粗产物。经硅胶层析法纯化产物, 用正己烷:EtOAc (19:1-4:1)作为洗脱剂, 得到 0.887 g (92%)为白色固体的标题化合物 **201**。

10

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.37 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 343 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 的分析计算值: C, 83.69; H, 7.02; 实测值: C, 82.69; H, 7.06。

实施例 72 (202)

20

步骤 1: 4-{亚环庚基[4-(2-呋喃基)苯基]甲基}苯酚(202)

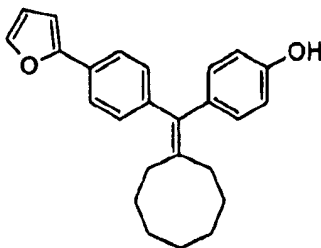
在氮气氛下, 向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯

5 酚(**9**)(0.100 g, 0.28 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.020 g, 0.028 mmol)、2-呋喃基硼酸(0.063 g, 0.56 mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(0.06 g, 0.56 mmol)和 THF/H₂O 混合物 (4:1, 5 mL)。使反应混合物回流 10 小时。使反应混合物冷却至室温, 用 Et₂O (10 ml)稀释并过滤。用 EtOAc (30 mL)稀释滤液, 用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩, 得到粗产物。经硅胶层析法纯化产物, 用己烷:EtOAc (19:1-4:1)作为洗脱剂, 得到 0.42 g (44%)为白色固体的化合物 **202**。

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*₆): δ 9.28 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 2.37 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H). LCMS (ESI): *m/z* 343 (M - H)⁻.

10 实施例 73 (203)



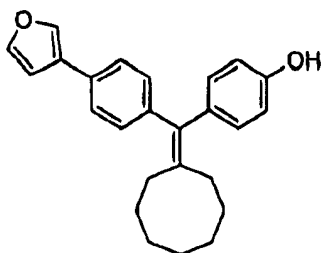
步骤 1: 4-{亚环辛基[4-(2-呋喃基)苯基]甲基}苯酚(**203**)

15 使用对 **202** 描述的方法。向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环辛基)甲基]苯酚(**49**)(0.150 g, 0.404 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.028 g, 0.40 mmol)、2-呋喃基硼酸(0.090 g, 0.80 mmol)、Na₂CO₃ (0.086 g, 0.808 mmol)和 THF/H₂O (4:1, 5 mL)。使反应混合物回流 10 小时。标准处理并经快速硅胶层析法纯化, 得到 110 mg (76%)为白色固体的标题化合物 **203**。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.27 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.55 和 6.54 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.47 (m, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 8H), 2.37 (br s, 4H), 1.62 (br s, 8H).

20 LCMS (ESI): *m/z* 357 (M - H)⁻.

实施例 74 (204)



步骤 1: 4-{亚环辛基[4-(3-呋喃基)苯基]甲基}苯酚(204)

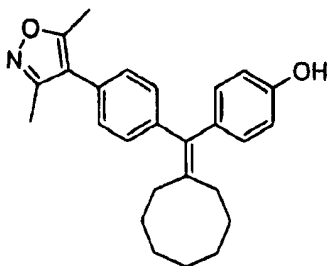
5 使用对 **202** 描述的方法。向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)亚环辛基]甲基]苯酚(**49**)(0.150 g, 0.404 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.028 g, 0.40 mmol)、3-呋喃基硼酸(0.090 g, 0.80 mmol)、 Na_2CO_3 (0.086 g, 0.808 mmol)和 THF/ H_2O (4:1, 5 mL)。使反应混合物回流 10 小时。标准处理并快速硅胶层析法纯化, 得到 0.110 g (76%)为白色固体的化合物

10 **204**。

¹H NMR

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.19 (br s, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 8H). LCMS (ESI): m/z 359 (M + H)⁺.

实施例 75 (205)



15

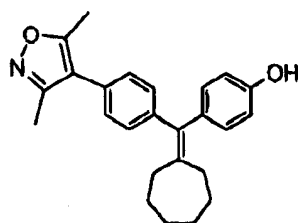
步骤 1: 4-{亚环辛基[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基]甲基}苯酚(205)

使用对 **202** 描述的方法。向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环辛基)甲基]苯酚(**49**)(0.150 g, 0.404 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.028 g, 0.40

mmol)、(3,5-二甲基-4-异噁唑基)硼酸(0.113 g, 0.80 mmol)、 Na_2CO_3 (0.086 g, 0.808 mmol)和 THF/ H_2O (4:1, 5 mL)。使反应混合物回流 10 小时。标准处理并经快速硅胶层析法纯化, 得到 0.120 g (77%)为灰白色固体的标题化合物 **205**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.37 (br s, 3H), 2.19 (s, 7H), 2.60 (br s, 2H), 1.50 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 386 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 76 (206)

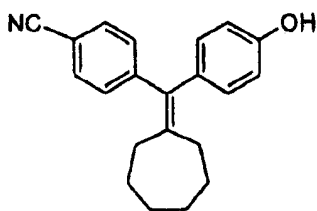


10 步骤 1: 4-{亚环庚基[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基]甲基}苯酚(206)

使用对 **202** 描述的方法。向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(**9**)(0.100 g, 0.28 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.020 g, 0.028 mmol)、(3,5-二甲基-4-异噁唑基)硼酸(0.079 g, 0.56 mmol)、 Na_2CO_3 (0.060 g, 0.56 mmol)和 THF/ H_2O (5 mL, 4:1)。使反应混合物回流 10 小时。标准处理并经快速硅胶层析法纯化, 得到 0.120 g (78%)为灰白色固体的标题化合物 **206**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.28 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.22 (br, m, s, 4H), 1.52 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 372 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 77 (208)



20

步骤 1: 4-{亚环庚基[4-(甲氧基)苯基]甲基}苄腈(207)

采用对 **14** 描述的麦克默里通法方案。在环庚酮(1.5 mL, 12.64 mmol)与 4-{[4-(甲氧基)苯基]羰基}苄腈(1.0 g, 4.2 mmol)之间进行偶合, 得到 0.750 g (56%) 为白色固体的标题化合物 **207**。

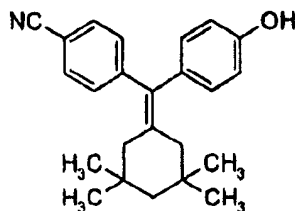
IR (film): 2920, 2225, 1603, 1508, 1242, 825, cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (br s, 2H), 2.29 (br s, 2H), 1.60 (s, 8H).

步骤 2: 4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苄腈(208)

向 4-{亚环庚基[4-(甲氧基)苯基]甲基}苄腈(**207**)(0.300 g, 0.94 mmol)在 CH_2Cl_2 (20 mL) 中的冷却(5°C)的溶液中加入 BBr_3 (0.358 mL, 3.79 mL)。在 5°C - 20°C 之间搅拌生成的反应混合物 3 小时。将反应混合物倾入到水(125 mL)中, 然后用 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) 提取。干燥合并的有机层并减压浓缩, 得到粗产物。经快速柱层析法纯化产物, 得到 0.245 g (86%) 为白色固体的化合物 **208**。

mp $110 - 111^\circ\text{C}$. IR (film): 3391, 2921, 2852, 2229, 1609, 1509, 1213, 829, 731 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.97 (br s, 1H), 2.35 (br s, 2H), 2.29 (br s, 2H), 1.60 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 302 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

对 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$ 的分析计算值: C, 83.13; H, 6.98; F, 4.62。实测值: C, 83.13; H, 6.96; F, 4.62。

实施例 78 (210)

20

步骤 1: 4-[[4-(甲氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苄腈(209)

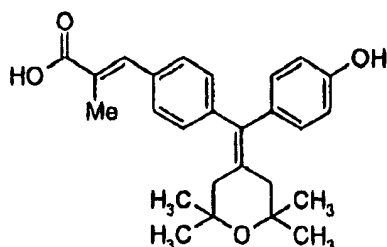
使用对 **14** 描述的麦克默里通法方案。在 4-[[4-(甲氧基)苯基]羰基]苄腈(1.00 g, 4.21 mmol)与 3,3,5,5-四甲基环己酮(1.95 g, 12.64 mmol)之间进行反应, 得到 0.760 g (50%)为白色固体的标题化合物 **209**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.32 (s, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.95 (s, 6H).

步骤 2: 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苄腈(210)

使用对 **208** 描述的脱甲基化方案。用 BBr_3 处理 4-[[4-(甲氧基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苄腈(**209**)(0.700 g, 1.95 mmol), 得到 0.350 g (52%)为白色固体的化合物 **210**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.33 (s, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.95 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 344 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 79 (213)

15

步骤 1: 4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(211)

使用对 **14** 描述的麦克默里通法方案, 用(4-溴苯基)(4-羟基苯基)甲酮(**2**)(2.10 g, 7.58 mmol)和 2,2,6,6-四甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(1.40 g, 8.96 mmol)。标准处理后进行纯化, 得到 2.64 g (87%)为灰白色固体的标题化合物 **211**。

20

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.37 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI): *m/z* 399 和 401 (M - H)⁻.

步骤 2: (2*E*)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(212)

5 采用对 **15** 描述的赫克通法反应方法。4-[(4-溴苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯酚(**211**)(0.440 g, 1.096 mmol)与 2-甲基-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯在 PdCl₂(PPh₃)₂ 的存在下进行反应, 得到为 *Z* 和 *E* 异构体混合物的标题化合物。所述纯的 *E*-异构体(**212**)经 HPLC 分离为白色固体。

¹H NMR

10 (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (br s, 1H), 2.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.27 (s, 12H). LCMS (ESI): *m/z* 461 (M - H)⁻.

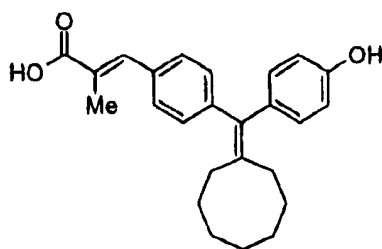
步骤 3: (2*E*)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸(213)

15 采用对 **195** 描述的通法水解方案。因此, 用 TFA 在 CH₂Cl₂ 中处理(2*E*)-3-{4-[(4-羟基苯基)(2,2,6,6-四甲基四氢-4*H*-吡喃-4-亚基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯(**212**)(0.190 g, 0.41 mmol), 得到 0.158 g (95%)为灰白色固体的标题化合物 **213**。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (s, 12H). LCMS (ESI): *m/z* 405 (M - H)⁻.

对 C₂₆H₃₀O₄ 的分析计算值: C, 76.82; H, 7.44。实测值: C, 74.81; H, 7.42。

实施例 80 (215)



5 步骤 1: (1,1-二甲基乙基-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸酯(214)

采用对 **15** 描述的赫克通法方案。在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的存在下，用 2-甲基-2-丙烯酸 1,1-二甲基乙基酯处理 4-[(4-溴苯基)(亚环辛基)甲基]苯酚(**49**)(0.371 g, 1 mmol)，得到 0.205 g (47%) 为 *E* 和 *Z* (~65:35) 异构体的混合物的 **214**。

10

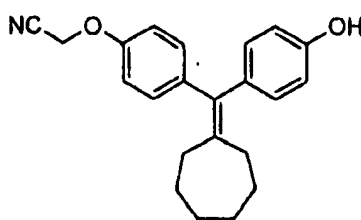
步骤 2: (2*E*)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸(215)

采用对 **195** 描述的水解通法。用 TFA 处理(1,1-二甲基乙基(2*E*/2*Z*)-3-{4-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]苯基}-2-甲基-2-丙烯酸酯(**214**)(0.200 g, 0.46 mmol)，得到 0.160 g (92%) 为 *E* 和 *Z* (~65:35) 异构体的混合物的标题化合物 **215**。所述纯的 *E*-异构体经 HPLC 分离，得到为白色固体的标题化合物 **214**。

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.67 (s, 1H), 7.38 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.22 (br, d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.00 (br d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.72 (br d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (br s, 2H), 1.58 (br s, 8H). LCMS (ESI): m/z 375 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

20 实施例 81 (216)



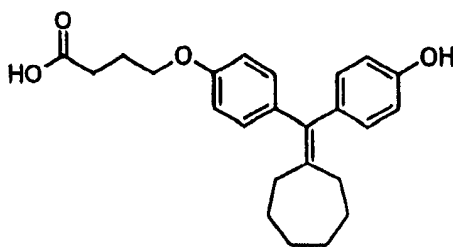
步骤 1: (4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基)氧基)乙腈(216)

采用对 **190** 描述的 O-烷基化方法。向 4,4'-(亚环庚基甲烷二基)二酚(**189**)(1.18 g, 4 mmol)、K₂CO₃(0.691 g, 5 mmol)和丙酮(50 mL)的搅拌的混合物中加入溴乙腈(0.418 mL, 6.0 mmol)。使反应混合物回流
5 3.5 小时。标准处理和经硅胶层析法纯化, 得到 0.175 g (13%) 为白色固体的化合物 **216** 和 0.700 g (47%) 为白色固体的双烷基化物质 2,2'-[(亚环庚基甲烷二基)双(苯-4,1-二基氧基)]二乙腈。

IR (film): 3413, 2921, 1605,

1504, 1210, 1170, 828, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 1.60 (s, 8H). LCMS (ESI): m/z 332 (M - H)⁻.

对 C₂₂H₂₃NO₂ 的分析计算值: C, 79.25; H, 6.95; N, 4.20。实测值: C, 79.14;
10 H, 6.90; N, 4.21。

实施例 82 (218)**步骤 1: 4-((4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基)氧基)丁酸乙酯(217)**

采用对 **190** 描述的 O-烷基化方法。向圆底烧瓶中加入 4,4'-(亚环庚基甲烷二基)二酚(**189**)(0.882 g, 3 Mmol)、K₂CO₃(0.518 g, 3.75 mmol)和丙酮(100 mL)。于室温下向以上混合物中加入 4-溴丁酸乙酯(0.644 mL, 4.5 mmol)并使混合物回流 24 小时。常规处理和经柱层析法纯化,
20 得到 0.400 g (33%) 为白色固体的标题化合物 **217** 和 0.560 g (36%) 的二烷基化产物。也回收 0.125 g 未反应的 SM。

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 14.1 Hz, 6.9 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (br s, 4H), 2.12 (四重峰, *J* = 13.2 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 1.59 (s, 8H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* 407 (M - H)⁻.

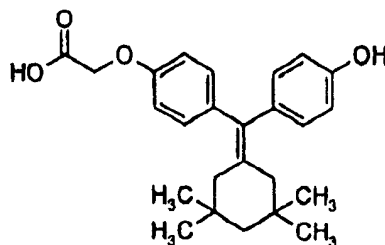
步骤 2: 4-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)丁酸(218)

5 采用对 **191** 描述的水解条件。因此, 使 4-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)丁酸乙酯(**217**)(0.155 g, 0.39 mmol)溶于 THF 和 EtOH (1:1, 10 mL)中, 然后在 70°C 下用 1 N NaOH (2 ml)处理 1 小时。酸化、处理并纯化后, 得到 0.110 g (74%)的标题化合物 **218**。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (br s, 4H), 2.05 (四重峰, *J*₁ = 13.5 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (s, 8H). LCMS (ESI): *m/z* 379 (M - H)⁻.

对 C₂₄H₂₈O₄ 的分析计算值: C, 75.76; H, 7.42。实测值: C, 75.81; H, 7.64。

10

实施例 83 (221)**步骤 1: 4,4'-[(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲烷二基]二酚(219)**

15 使用对 **14** 描述的麦克默里通法偶合方案, 双(4-羟基苯基)甲酮 (4.28 g, 0.02 mol)与 3,3,5,5-四甲基环己酮(9.26 g, 0.06 mol)在标准反应条件下偶合, 得到 5.65 g (84%)为灰白色固体的标题化合物 **221**。

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.99 (s, 4H), 0.94 (s, 12H).

步骤 2: ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸乙酯(220)

采用对 **190** 描述的 O-烷基化方法。在室温下，向 4,4'-[(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲烷二基]二酚(**219**)(1.01 g, 3 mmol)、K₂CO₃(0.518 g, 3.8 mmol)和丙酮(100 mL)的悬浮液中加入溴 EtOAc (0.50 mL, 4.5 mmol)。使反应混合物回流 3 小时并过滤。浓缩滤液并经快速柱层析法纯化，得到 0.35 g (28%)的标题化合物。另外，回收 0.84 g (55%)的二烷基化产物和 0.12 g 的起始原料(**219**)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.29 (q, J₁ = 14.1 Hz, J₂ = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.29 (t, J = 4.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 12H).
LCMS (ESI): m/z 421 (M - H)⁻.

10

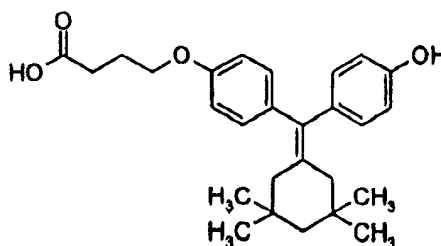
步骤 3: ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸(221)

采用对 **191** 描述的水解方法。在 70°C 下,({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙酸乙酯(**220**) (0.280 g, 0.66 mmol) 在 THF/EtOH (1:1, 10 mL)中的溶液用 1 N NaOH (5 ml, 过量)处理 1 小时。酸处理并纯化，得到 0.20 g (77%)的标题化合物 **221**。

15

mp 163 - 164 °C. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.30 (s, 2H), 0.94 (s, 12H). LCMS (ESI): m/z 393 (M - H)⁻.

实施例 84 (223)



20

步骤 1: 4-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸乙酯(222)

采用对 **190** 描述的 O-烷基化方法。在室温下，向 4,4'-[(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲烷二基]二酚(**219**)(1.01 g, 3 mmol)、K₂CO₃(0.518 g, 3.8 mmol)和丙酮(100 mL)的溶液中加入溴 EtOAc (0.644 mL, 4.5 mmol)。使反应混合物回流 18 小时并过滤。浓缩滤液并经快速硅胶柱层析法纯化，得到 1.08 g (40%)为灰白色泡沫的标题化合物 **222**。另外，回收 0.16 g 未反应的 SM (**219**)。LCMS (ESI): m/z 449 (M-H)⁻。

步骤 2: 4-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸(223)

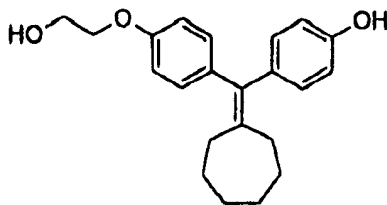
采用对 **191** 描述的水解方法。在 70℃下，4-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)丁酸乙酯(**222**) (0.760 g, 1.7 mmol)在 THF/EtO H (1:1, 40 mL)中的溶液用 1 N NaOH (20 ml, 过量)处理 1 小时。将反应混合物倾入到 20% HCl 水溶液(200 mL)中。过滤沉淀的产物并在减压下干燥，得到 0.68 g (95%)为灰白色固体的化合物 **223**。

mp 203 – 204 °C. ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (四重峰, J₁ = 13.5, J₂ = 6.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 1.31 (s, 2H), 0.94 (s, 12H). LCMS (ESI): m/z 421 (M - H)⁻。

对 C₂₇H₃₄O₄ 的分析计算值: C, 76.75; H, 8.11。实测值: C, 75.63; H, 8.03。

实施例 85 (224)



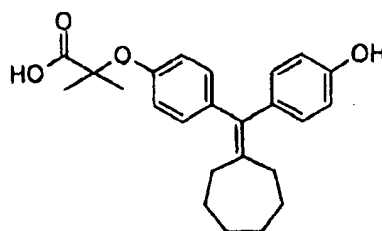
步骤 1: 4-(亚环庚基{4-[(2-羟基乙基)氧基]苯基}甲基)苯酚(224)

向({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)乙酸乙酯(**190**) (0.200 g, 0.53 mmol)在 THF (10 mL)中的冷却(5℃)的溶液中加入 1 M LiAlH₄ 溶液(1.3 mL, 2.5 mmol)。于室温下搅拌反应混合物 0.5 小时。
5 用 EtOAc (5 mL)猝灭反应混合物并搅拌另外 10 分钟, 之后, 倾入到 20% HCl 水溶液(50 ml)中。用 EtOAc (3 x 50 mL)提取反应混合物并用盐水(1 x 25 mL)洗涤合并的有机物, 干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷和 EtOAc (4:1-3:2)作为洗脱剂, 得到 155 mg (86%)为白色固体的化合物 **224**。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.60 (br s, 8H).

10 LCMS (ESI): m/z 337 (M - H)⁻.

实施例 86(226)



15 **步骤 1: 2-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (225)**

采用对 **190**描述的 O-烷基化方法。在室温下, 向 4,4'-(亚环庚基甲烷二基)二酚(**189**)(0.510 g, 1.74 mmol)、K₂CO₃ (0.300 g, 2.17 mmol)和丙酮(75 mL)的悬浮液中加入 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(0.382 mL, 2.6 mmol)。使反应混合物回流 48 小时并过滤。浓缩滤液并纯化, 得到 0.320 g (45%)为白色泡沫的标题化合物 **225**。另外, 回收 0.210 g 未反应的起始原料。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 (br d, $J = 3.3$ Hz, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.58 (br s, 8H), 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 407 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

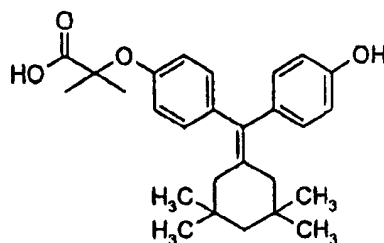
步骤 2: 2-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸(226)

5 采用对 **191** 描述的水解方法。使 2-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯(**225**)(0.150 g, 0.37 mmol)溶于 THF 和 EtOH (1:1, 6 mL)中, 然后在 70 $^\circ\text{C}$ 下用 1 N NaOH (3 ml, 过量)处理 1 小时。使反应混合物冷却并倾入到 20% HCl 水溶液(40 mL)中。标准处理并纯化, 得到 0.105 g (75%)为灰白色固体的标题化合物 **226**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.06 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.21 (br s, 4H), 1.52 (br s, 8H), 1.48 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 379 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

10 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$ 的分析计算值: C, 75.76; H, 7.42。实测值: C, 75.07; H, 7.52。

实施例 87 (228)



15 步骤 1: 2-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯(227)

采用对 **190** 描述的 O-烷基化方法。在室温下, 向 4,4'-[(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲烷二基]二酚(**219**)(0.500 g, 1.74 mmol)、 K_2CO_3 (0.257 g, 1.86 mmol)和丙酮(75 mL)的悬浮液中加入 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(0.33 mL, 2.3 mmol)。使反应混合物回流 48 小时并过滤。浓缩滤液并纯化, 得到 0.272 g (40%)为白色泡沫的化合物 **227**。另外, 回收

20

0.200 g 未反应的 SM。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.934 (s, 6H), 0.92 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 449 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

5 步骤 2: 2-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸(228)

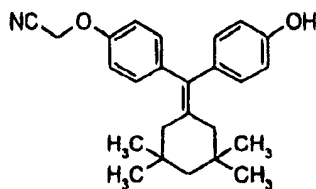
10 采用对 **191** 描述的水解条件。在 70°C 下, 2-({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (**227**) (0.15 g, 0.33 mmol) 在 THF/EtOH (1:1, 6 mL) 中的溶液用 1 N NaOH (3 ml, 过量) 处理 1 小时。使反应混合物冷却并倾入到 20% HCl 水溶液 (40 mL) 中。标准处理, 随后纯化, 得到 0.115 g (82%) 为灰白色固体的标题化合物 **228**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.0 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.25 9 br s, 2H), .88 (s, 12H). LCMS (ESI): m/z 421 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

对 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 73.77; H, 8.19。实测值: C, 74.78; H, 8.14。

15

实施例 88 (229)



20

步骤 1: ({4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}氧基)乙腈(229)

采用对 **190** 描述的 O-烷基化方法。于室温、氮气气氛下, 向 4,4'-

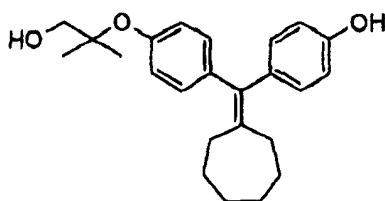
[(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲烷二基]二酚(**219**)(0.600 g, 1.78 mmol)、 K_2CO_3 (0.368 g, 2.67 mmol)和丙酮(60 mL)的搅拌的悬浮液中加入溴乙腈(0.200 mL, 2.85 mmol)。使反应混合物回流3小时,冷却至室温并过滤。标准处理,随后纯化,得到0.196 g (29%)为白色固体的标题化合物 **229** 与 0.38 g (52%)的双烷基化化合物 2,2'-[[[(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲烷二基]双(苯-4,1-二基氧基)二乙腈。另外,回收0.10 g 未反应的起始原料(**219**)。

1H NMR (300

MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.95 (s, 12H). LCMS (ESI): m/z 374 (M - H) $^-$.

对 $C_{25}H_{29}NO_2$ 的分析计算值: C,79.96; H,7.78; N,3.73。实测值: C,79.95; H,7.84; N,3.73。

实施例 89 (**230**)

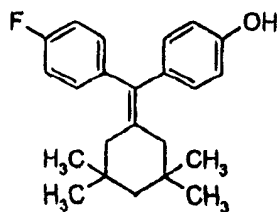


15 步骤 1: 4-(亚环庚基{4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氧基]苯基}甲基)苯酚 (**230**)

采用对 **224** 描述的还原方法。用在 THF (5 mL) 中的 $LiAlH_4$ (0.8 mL) 处理 2-({4-[亚环庚基(4-羟基苯基)甲基]苯基}氧基)-2-甲基丙烯酸乙酯 (**225**)(0.125 g, 0.31 mmol)。标准处理,随后纯化,得到 0.086 g (76%) 为白色泡沫的标题化合物 **230**。

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.27 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.21 (br s, 4H), 1.52 (br s, 8H), 1.17 (s, 6H). LCMS (ESI): m/z 367 (M - H) $^-$.

实施例 90 (231)



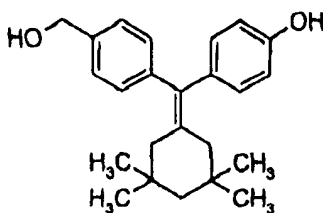
步骤 1: 4-[(4-氟苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(231)

5 采用对 **14** 描述的麦克默里偶合通法。于室温、氮气氛下，向锌粉(13.0 g, 0.2 mol)在 THF (400 mL) 中的搅拌的悬浮液中通过注射器缓慢加入 TiCl₄ (11 mL, 0.10 mol)。于回流下加热反应混合物 1 小时。向反应混合物中加入(4-氟苯基)(4-羟基苯基)甲酮(4.32 g, 0.02 mol)和 3,3,5,5-四甲基环己酮(9.26 g, 0.06 mol)在 THF (400 mL) 中的溶液。于回流下加热反应混合物另外 2 小时。标准处理，随后纯化，得到 5.450 g (80%) 为白色固体的化合物 **231**。

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.95 (s, 6H), 0.94 (s, 6H).

实施例 91 (232)



步骤 1: 4-[[4-(羟基甲基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(232)

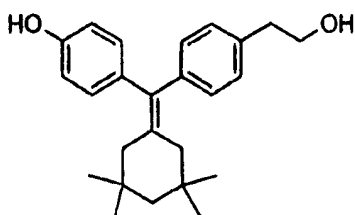
15 向 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸(**26**)(0.15 g, 0.41 mmol)在 THF (10 mL) 中的于 0°C 下的溶液中滴加 LAH (1 M 在 THF 中, 1.44 mL, 1.44 mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 1 小时，然后在 50°C 下加热 1 小时。在冰浴中冷却后，加入 EtOAc (5 mL) 并继续

搅拌 10 分钟。然后用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2, 用 EtOAc (2 x 50 mL) 提取。用水、盐水洗涤合并的有机提取液并干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到为无色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷-40% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到白色残余物, 将其用含 1% MeOH 的热己烷研磨, 得到 0.12 g (83%) 为白色固体的化合物 **231**。

mp

134 – 135 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 4.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.08 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 9.24 (s, 1H). LCMS (ES): m/z 349 (M – H) $^-$.

实施例 92 (232)



10

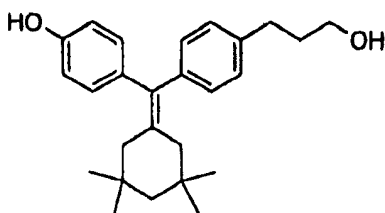
步骤 1: 4-[[4-(2-羟基乙基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚 (232)

于 0°C 下, 向 {4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基} 乙酸甲酯 (**153**) (0.22 g, 0.56 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液中滴加 LAH (1 M 在 THF 中, 1.40 mL, 1.40 mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 加入 EtOAc (5 mL) 并继续搅拌 10 分钟。然后用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2, 用 EtOAc (2 x 50 mL) 提取。用水、盐水洗涤合并的有机提取液, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩滤液, 得到为无色油的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷-40% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到白色残余物, 将其用含 1% MeOH 的热己烷研磨, 得到 0.185 g (91%) 为白色固体的标题化合物 **232**。

20

mp 159 – 160 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.87 (s, 12H), 1.23 (s, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.50 – 3.60 (m, 2H), 4.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H). LCMS (ES): *m/z* 365 (M + H)⁺, 363 (M – H)⁻.

实施例 93 (233)



5

步骤 1: 4-[[4-(3-羟基丙基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚 (233)

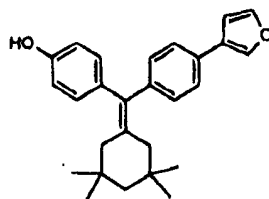
于 0°C 下, 向 3-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}丙酸甲酯(**169**)(0.176 g, 0.43 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液中滴加 LAH (1 M 在 THF 中, 1.10 mL, 1.10 mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 加入 EtOAc (5 mL)并继续搅拌 10 分钟。然后用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2, 用 EtOAc (2 x 50 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机提取液并干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩滤液, 得到为白色固体的粗产物。经硅胶快速层析法纯化粗产物, 用己烷-40% EtOAc:己烷的梯度洗脱, 得到白色残余物, 将其用含 1% MeOH 的热己烷研磨, 得到 0.15 g (92%)为白色固体的化合物 **233**。

15

mp

160 – 161 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.60 – 1.70 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.35 – 3.40 (m, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 9.23 (s, 1H). LCMS (ES): *m/z* 401 (M + Na)⁺, 377 (M – H)⁻.

实施例 94 (234)



步骤 1: 4-[[4-(3-呋喃基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(234)

5 采用对(163)描述的 Suzuki 方案。在氮气氛下，向圆底烧瓶中加入 4-[[4-(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.270 g, 0.676 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.048 g, 0.068 mmol)、3-呋喃基硼酸(0.152 g, 1.35 mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(1.4 mL, 0.144 g, 1.35 mmol)和 4:1 THF:H₂O 混合物(10 mL)。使反应混合物回流 6 小时。使反应混合物冷却至室

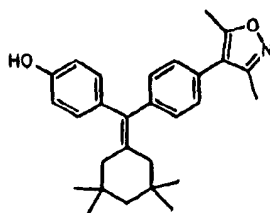
10 温，用 Et₂O (10 mL)稀释并过滤。用 EtOAc (60 mL)稀释滤液，用盐水洗涤，干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩，得到粗产物。经 SiO₂ 层析法纯化产物，用己烷:EtOAc (19:1-4:1)作为洗脱剂，得到 0.180 g (69%)为白色固体的标题化合物(234)。

mp 128 °C – 129 °C. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (br s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.29 (s, 2H), 0.94 (s, 12H). LCMS (ESI): m/z 385.31 (M - H)⁻.

15

实施例 95 (235)



步骤 1: 4-[[4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(235)

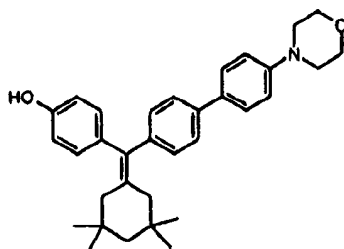
采用对(163)描述的 Suzuki 方案。在氮气氛下，向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.200 g, 0.5 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.035 g, 0.05 mmol)、(3,5-二甲基-4-异噁唑基)硼酸(0.141 g, 1.0 mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(1.0 mL, 0.106 g, 1.0 mmol)和 4:1 THF:H₂O 混合物(10 mL)。使反应混合物回流 3 小时。常规处理并纯化，得到 0.172 g (83%)为灰白色固体的标题化合物(235)。

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.91 (br s, 4H), 1.25 (s, 2H), 0.892 (s, 6H), 0.88 (s, 6H). LCMS (APCI): m/z 416.10 (M + H)⁺.

10

实施例 96(236)



步骤 1: 4-[[4'-(4-吗啉基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(236)

15

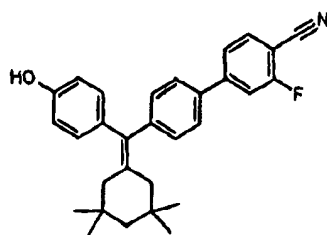
采用对(163)描述的 Suzuki 方案。在氮气氛下，向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.200 g, 0.5 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.035 g, 0.05 mmol)、[4-(4-吗啉基)苯基]硼酸(0.270 g, 1.0 mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(1.0 mL, 0.106 g, 1.0 mmol)和 4:1 THF:H₂O 混合物(5 mL)。使反应混合物回流 3 小时。常规处理并纯化，得到 0.142 g (59%)为灰白色固体的标题化合物(236)。

20

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.12 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.93 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.89 (s, 12H). LCMS (APCI): *m/z* 482.08 (M + H)⁺.

实施例 97 (237)



5

步骤 1: 3-氟-4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯腈(237)

采用对(163)描述的 Suzuki 方案。在氮气氛围下，向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.200 g, 0.5 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.035 g, 0.05 mmol)、(4-氟基-3-氟苯基)硼酸(0.165 g, 1.0 mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(1.0 mL, 0.106 g, 1.0 mmol)和 4:1 THF:H₂O (5 mL)。使反应混合物回流 12 小时。常规处理并纯化，得到 0.158 g (72%)为灰白色固体的标题化合物(237)。

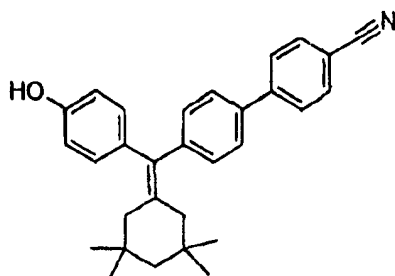
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆): δ 9.30 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.88 and 7.85 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 6H). LCMS (APCI): *m/z* 437.97 (M - H)⁻.

15

实施例 98 (238)

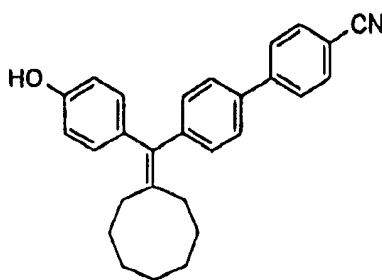


步骤 1: 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-4-联苯腈(238)

5 采用对(163)描述的 Suzuki 方案。在氮气氛下，向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14)(0.200 g, 0.5 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.035 g, 0.05 mmol)、(4-氰基苯基)硼酸(0.165 g, 1.0 mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(1.0 mL, 0.106 g, 1.0 mmol)和 4:1 THF:H₂O (5 mL)。使反应混合物回流 12 小时。常规处理并纯化，得
10 到 0.155 g (74%)为灰白色固体的标题化合物(238)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.25 (s, 2H), 0.88 (s, 12H). LCMS (APCI): m/z 419.97 (M - H)⁻.

实施例 99 (239)



15

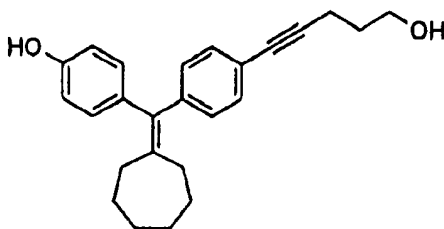
步骤 1: 4'-[亚环辛基(4-羟基苯基)甲基]-4-联苯腈(239)

采用对(163)描述的 Suzuki 方案。在氮气氛下，向圆底烧瓶中加入 4-[(4-溴苯基)亚环辛基]甲基]苯酚(49)(0.140 g, 0.37 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.027 g, 0.05 mmol)、(4-氰基苯基)硼酸(0.109 g, 1.0

mmol)、2 M Na₂CO₃ 水溶液(0.7 mL, 0.74 mL, 0.079 g, 1.0 mmol)和 4:1 THF:H₂O 混合物(5 mL)。使反应混合物回流 6 小时。常规处理并纯化后, 得到 0.110 g (76%)为灰白色固体的标题化合物(**239**)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 2.21 (br s, 4H), 1.61 (br s, 2H), 1.49 (br m, 8H). LCMS (ESI): m/z 392.21 (M - H)⁻.

实施例 100 (240)



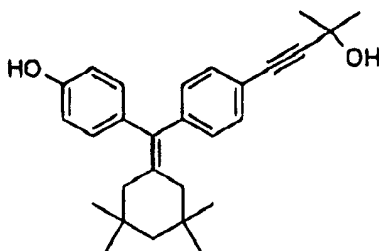
10 步骤 1: 4-{[亚环庚基[4-(5-羟基-1-戊炔-1-基)苯基]甲基]苯基}苯酚(**240**)

向 4-[4-(4-溴苯基)(亚环庚基)甲基]苯酚(**9**)(0.20 g, 0.56 mmol)在 DMF (5 mL)中的脱气的溶液中加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 0.06 mmol)、CuI (11 mg, 0.06 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.45 mL, 2.52 mmol)和 4-戊炔-1-醇(0.11 mL, 1.12 mmol)。在 80°C 下搅拌反应混合物过夜, 倾入到饱和 NH₄Cl 水溶液(15 mL)和水(5 mL)中, 用乙酸乙酯(3 x 50 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 15 过滤并浓缩滤液, 得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷-45% EtOAc 在己烷中的梯度洗脱, 得到浅棕色固体。用含 1% MeOH 的热己烷研磨固体, 得到 91 mg (45%)为米黄色固体的标题化合物(**240**)。20

mp 125 – 126 °C. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.49 (bs, 8H), 1.60 – 1.70 (m, 2H), 2.10 – 2.25 (m, 4H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.50 (m, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 361 (M + H)⁺, 359 (M – H)⁻.

实施例 101 (241)



5

步骤 1: 4-[[4-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(241)

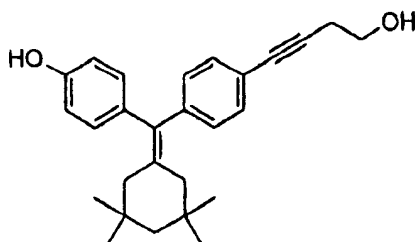
向 4-[[4-(4-碘苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(144) (0.25 g, 0.56 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的脱气的溶液中加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 0.06 mmol)、CuI (11 mg, 0.06 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.45 mL, 2.52 mmol) 和 2-甲基-3-丁炔-2-醇(0.11 mL, 1.12 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜，倾入到饱和 NH₄Cl 水溶液(15 mL)和水(5 mL)中，用乙酸乙酯(2 x 50 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机相，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-30% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱，得到浅棕色固体。用含 1% MeOH 的热己烷和 5% EtOAc 在己烷中的溶液研磨固体，得到 150 mg (67%) 为灰白色固体的标题化合物(241)。

15

mp

186 – 187 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.84 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.29 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 401 (M – H)⁻.

实施例 102 (242)



步骤 1: 4-[[4-(4-羟基-1-丁炔-1-基)苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(242)

5

向 4-[[4-(4-碘苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(144) (0.20 g, 0.45 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的脱气的溶液中加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 mg, 0.05 mmol)、CuI (9 mg, 0.05 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.36 mL, 2.02 mmol) 和 3-丁炔-1-醇(70 μL, 0.90 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 倾入到饱和 NH₄Cl 水溶液(15 mL) 和水(5 mL) 中, 用乙酸乙酯(2 x 50 mL) 提取。用水、盐水洗涤合并的有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物, 用己烷-40% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱, 得到浅棕色固体。用含 2% MeOH 和 2% CH₂Cl₂ 的热己烷研磨固体, 得到 133 mg (76%) 为

15

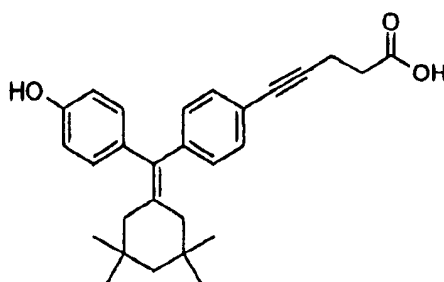
浅米黄色固体的标题化合物(242)。

mp 183 – 184

°C. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

LCMS (APCI): m/z 389 (M + H)⁺, 387 (M - H)⁻.

实施例 103 (244)



步骤 1: 5-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-4-戊炔酸甲酯(243)

5 使戊炔酸(0.50 g, 5.0 mmol)溶于 DMF (15 mL)中。向这个溶液中先后加入 K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol)和 CH_3I (0.95 mL, 15 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。加入水以溶解所有固体并用乙醚(2 x 75 mL)提取混合物。合并有机提取液,用饱和 $NaHCO_3$ 、水、盐水洗涤并

10 经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩滤液,得到为无色油的粗品 4-戊炔酸甲酯(0.29 g, 52%)。向 4-[(4-碘苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(144)(0.25 g, 0.56 mmol)在 DMF (5 mL)中的脱气的溶液中加入

15 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40 mg, 0.06 mmol)、 CuI (11 mg, 0.06 mmol)、 N,N -二异丙基乙胺(0.45 mL, 2.52 mmol)和 4-戊炔酸甲酯(0.15 g)。在室温下搅拌反应混合物过夜,倾入到饱和 NH_4Cl 水溶液(15 mL)和水(5 mL)中,用乙酸乙酯(2 x 50 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩滤液,得到为棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物,用己烷-20% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱,得到浅棕色固体。用含 1%的热己烷研磨固体,得到 184 mg (76%)为灰白色

20 固体的标题化合物(243)。

mp 159 – 160 °C. 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 2.55 – 2.65 (m, 2H), 2.65 – 2.75 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 431 ($M + H$) $^+$, 429 ($M - H$) $^-$.

步骤 2: 5-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-4-戊炔酸(244)

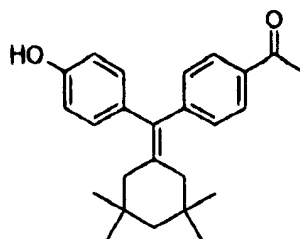
向 5-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}-4-戊炔酸甲酯(243)(0.16 g, 0.38 mmol)在 EtOH (5 ml)和 THF (5 ml)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 水溶液(6 mL)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时。冷却后,用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄ 干燥。浓缩,得到白色残余物,将其用含 1% MeOH 的热己烷研磨,得到为白色固体的标题化合物(244) (0.15 g, 95%),

mp 233 -

234 °C. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 0.91 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 1.29 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.50 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 417 (M + H)⁺, 415 (M - H)⁻.

10

实施例 104 (245)



步骤 1: 1-{4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯基}乙酮(245)

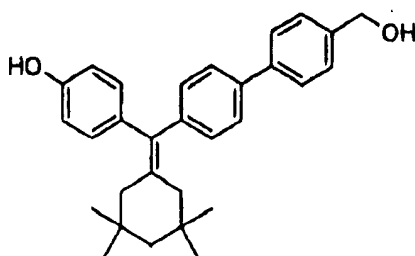
将 4-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯甲酸(26) (0.138 g, 0.38 mmol)在 THF (4 mL)中的搅拌的溶液在冰浴中冷却至 0 °C并用甲基锂(1.6 M 在乙醚中, 1.9 mL, 3.0 mmol)迅速处理。在 0°C 下 2 小时后,快速加入 Me₃SiCl (1.40 mL, 10.4 mmol)并同时继续搅拌。然后除去冰浴并使反应混合物恢复到室温,此时加入 1 N HCl (3 mL)并在室温下搅拌生成的两相混合物 0.5 小时,用乙醚提取。合并乙醚

20

层并用水、盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为无色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-35% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱，得到 70 mg (51%) 为白色固体的标题化合物 **(245)**。

mp 195 – 196 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.86 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.30 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 361 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 105 (246)

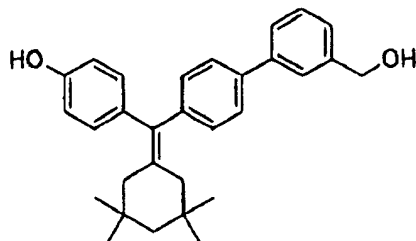


步骤 1: 4-[[4'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚**(246)**

将含有 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚**(14)** (0.20 g, 0.50 mmol)、4-(羟基甲基)苯基硼酸(0.16 g, 1.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol)、2 M Na_2CO_3 (4 mL) 和 DME (4 mL) 的密封管在 160 °C 下加热 25 分钟。冷却至室温，用 EtOAc 提取混合物。合并 EtOAc 提取液并用水、盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩滤液，得到为深棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-35% EtOAc 在己烷中的梯度洗脱，得到 0.16 g (75%) 为淡黄色固体的标题化合物**(246)**。

mp 222 – 223 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.89 (s, 12H), 1.25 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.17 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 9.26 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 425 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

实施例 106 (247)



步骤 1: 4-[[3'-(4-羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(247)

5

将含有 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14) (0.20 g, 0.50 mmol)、3-(羟基甲基)苯基硼酸(0.16 g, 1.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol)、2 M Na₂CO₃ (4 mL)和 DME (4 mL)的密封管在 160°C 下加热 25 分钟。冷却至室温，用 EtOAc 提取混合物。合并 EtOAc 提取液并用水、盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩滤液，得到

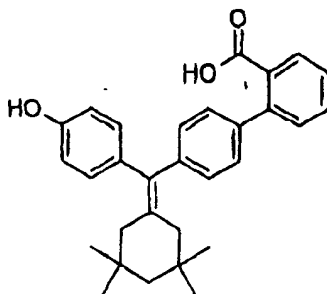
10 为深棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物，用己烷-30% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱，得到 0.14 g (66%)为淡黄色固体的标题化合物(247)。

mp 197 – 198 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆): δ 0.89 (s, 12H), 1.25 (s, 2H), 1.93 (s, 4H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.20 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.58 (m, 3H), 9.27 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 427 (M + H)⁺, 425 (M – H)⁻.

15

实施例 107 (249)



步骤 1: 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-联苯羧酸甲酯(248)

5 将含有 4-[(4-溴苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(14) (0.30 g, 0.75 mmol)、(2-甲氧基羰基苯基)硼酸(0.29 g, 1.50 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0.08 mmol)、2 M Na₂CO₃ (4 mL)和 DME (4 mL)的密封管在 160 °C下加热 25 分钟。冷却至室温,用 EtOAc 提取混合物。合并 EtOAc 提取液并用水、盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩滤液,得到为深棕色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化粗产物,用己烷-20% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱,得到 0.23 g (68%)为灰白色固体的标题化合物(248)。

10

mp 177 – 178 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 1.32 (s, 2H), 2.03 (s, 4H), 3.57 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 – 7.25 (m, 4H), 7.36 – 7.44 (m, 2H), 7.48 – 7.56 (m, 1H), 7.76 – 7.82 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 455 (M + H)⁺, 453 (M – H)⁻.

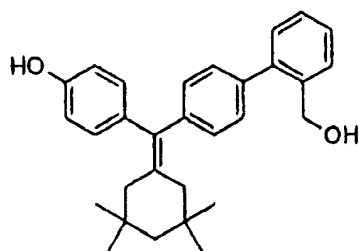
步骤 2: 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-联苯羧酸(249)

15 向 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-联苯羧酸甲酯(248)(0.108 g, 0.24 mmol)在 EtOH (6 mL)和 THF (4 mL)的混合物中的溶液中加入 1 N NaOH 水溶液(10 mL)。在 60 °C下搅拌混合物过夜。冷却后,用 1 N HCl 水溶液把混合物酸化至 pH=2。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取混合物。用盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄干燥。浓缩,得到白色残余物,将其用含 1% MeOH 的热己烷研磨,得到为白色固体的标题化合物(249) (92.8 mg, 89%)。

20

mp 230 – 231 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.91 (s, 4H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 – 7.44 (m, 2H), 7.50 – 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 12.72 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 441 (M + H)⁺, 439 (M – H)⁻.

实施例 108 (250)



步骤 1: 4-[[2'-(羟基甲基)-4-联苯基](3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]苯酚(250)

5

于 0°C 下, 向 4'-[(4-羟基苯基)(3,3,5,5-四甲基亚环己基)甲基]-2-联苯羧酸甲酯(248)(0.102 g, 0.23 mmol)在 THF (8 mL)中的溶液中滴加氢化铝锂(1 M 在 THF 中, 0.56 mL, 0.56 mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 1 小时。加入 EtOAc (5 mL)并继续搅拌 10 分钟。然后用 1 N HCl

10 水溶液把混合物酸化至 pH=2, 用 EtOAc (2 x 50 mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机提取液并经 Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩滤液, 得到为浅黄色油的粗产物, 经 SiO₂上的快速层析法纯化粗产物, 用己烷-40% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱, 得到 83 mg (87%)为白色固体的标题化合物(250)。

10

15

mp 171 – 172 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 1.25 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.10 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 – 7.23 (m, 3H), 7.24 – 7.36 (m, 4H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 425 (M – H)⁻.

生物数据

竞争性结合试验:

20

重组全长人 ER α 和 ER β 蛋白购自 PanVera (PanVera-Invitrogen Discovery Screening, Discovery Center, 501 Charmany Drive, Madison, Wisconsin 53719, USA)。把多溶素包衣的硅酸钇(Yttrium Silicate) SPA 珠(Amersham # RPNQ 0010)重悬浮于试验缓冲液[含 2 mM EDTA、50 mM NaCl、1 mM DTT、2 mM CHAPS、10% 甘油的 10 mM 磷酸钾

缓冲液(pH 7.0)]中以达到 1 g/60 ml 的浓度。然后把 30 μ l (0.5 mg)的 SPA 珠加入到 Packard OptiPlate (Packard 6005190, Packard Instruments, Meriden, CT)的每一孔中。ER α 或者 ER β 蛋白被稀释至合适的浓度(通过采用 0.5-10 μ g 总蛋白和 1 nM [3 H]雌二醇生成蛋白曲线实验测定每一蛋白制备液并选择不减少放射配体的蛋白浓度)并且作为 30 μ l 等分试样加入到每孔中。[2,4,6,7,16,17- 3 H(N)]-雌二醇作为 30 μ l 等分试样被加入以给出最终试验浓度 1 nM。为给出最终体积 100 μ l, 10 μ l 试验化合物溶液(一般以 10% DMSO 作为溶剂)、不含试验化合物的溶剂(测定总结合率, T), 或者含 100 μ M 的 17- β -雌二醇的溶剂(测定非特异性结合, NS)被最终加到板上。剧烈振摇板 2 小时, 然后采用用于计数 tritium yttrium silicate SPA 珠的方法, 在 Packard TopCount 上计数。通过标准方法进行数据分析。

采用等式%结合率 = $100 * ((\text{试验组}(\text{test}) - \text{非特异性结合的对照组}(\text{NS})) / (\text{T} - \text{非特异性结合的对照组}))$, 计算每一试验化合物的每一浓度的%结合率。

% 结合率对浓度作图并且采用非线性回归方法实现曲线拟合。每一化合物生成至少两条结合曲线。

本发明的化合物一般在 10 μ M-1 nM 的范围内呈现 pIC_{50} 值。

试验化合物以游离或者盐形式使用。

所有研究符合实验室动物护理原则(NIH 公开第 85-23 号, 1985 年修订)和 GlaxoSmithKline 动物使用政策。

尽管本发明的具体实施方案在此得到阐明和详细描述, 但是在此不限制本发明。上面详细的描述作为本发明的例证被提供, 而不应构成对本发明的任何限制。改进对本领域技术人员应是显而易见的, 并且所有不违背本发明的精神的改进打算包括在所附的权利要求的范围内。