

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813863.5

[51] Int. Cl.

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 311/32 (2006.01)

C07D 319/16 (2006.01)

C07D 327/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 411/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1281597C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 217/14 (2006.01)

C07C 217/54 (2006.01)

C07C 217/90 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 31/39 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[22] 申请日 2002.7.10 [21] 申请号 02813863.5

[30] 优先权

[32] 2001.7.10 [33] FI [31] 20011507

[86] 国际申请 PCT/FI2002/000621 2002.7.10

[87] 国际公布 WO2003/006452 英 2003.1.23

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.9

[71] 专利权人 奥赖恩公司

地址 芬兰埃斯波

[72] 发明人 T·科斯凯莱宁 L·奥措玛

A·卡亚莱宁 P·科托沃里

J·腾胡宁 S·拉斯库 P·诺勒

E·蒂艾宁 O·托梅坎加斯

审查员 娄 宁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 6 页 说明书 92 页 附图 1 页

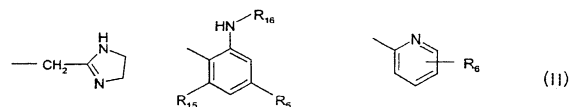
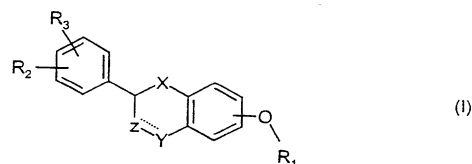
[54] 发明名称

可用作 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制的有效抑制剂并可
用于治疗心律失常的新化合物

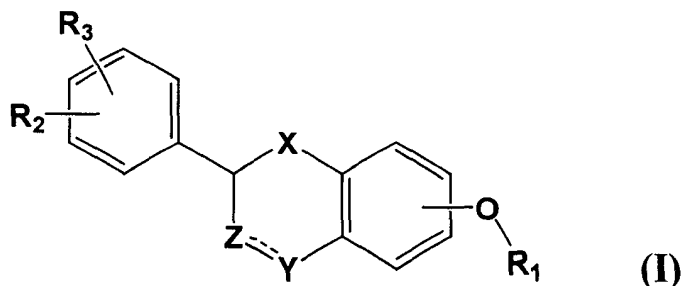
[57] 摘要

本发明公开了式(I)的治疗活性化合物及其可
药用盐和酯: 见右式(I), 其中 X 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$; Z 是 $-\text{CHR}_9-$ 或价键; Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}_{10})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O}_2)-$,
条件是, 如果 Z 是价键, 则 Y 不是 $\text{C}(\text{O})$; 虚线代
表任选的双键, 在该情况下, Z 是 $-\text{CR}_9-$ 且 Y 是
 $-\text{CH}-$ 、 $\text{C}(\text{OR}_{10})-$ 或 $-\text{C}(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})-$; R_1 是
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_7$ 或以下基团中的一种: 见右式
(II), n 是 1-4; R_2 和 R_3 彼此独立地是 H、低级
烷基、低级烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHR}_8$ 或 $-\text{COOH}$; R_4 和 R_7 彼此独立地是
H、低级烷基或低级羟基烷基; R_5 是 H、低级烷氧
基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_6 是 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{19}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或见右式(III); R_8 和 R_{16} 彼此独立地

是 H 或酰基; R_9 是 H 或低级烷基; R_{10} 是 H、烷基
磺酰基或酰基; R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地是 H、低级烷
基或酰基; R_{13} 和 R_{18} 彼此独立地是 H 或 $-\text{OR}_{20}$; R_{14}
和 R_{19} 彼此独立地是 H、酰基、烷基磺酰基、 $\text{C}(\text{S})$
 NHR_{17} 或 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{17}$; R_{15} 是 H 或 NH_2 ; R_{17} 是 H 或
低级烷基; R_{20} 是 H 或酰基。 该化合物是 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制的有效抑制剂。



1、式(I)化合物及其可药用盐和酯在生产用于治疗心律失常的药物中的用途:



其中

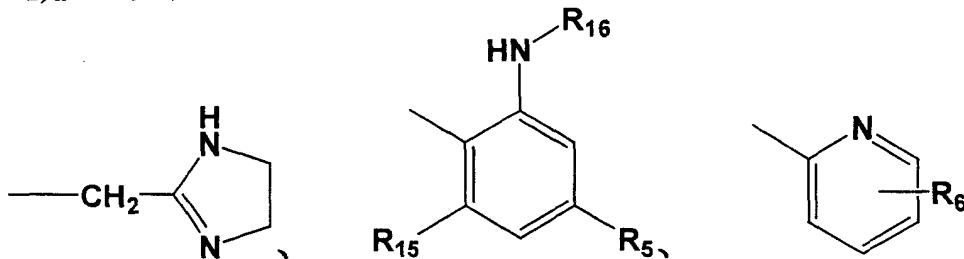
X 是-O-、-CH₂-或-C(O)-;

Z 是-CHR₉-或价键;

Y 是-CH₂-、-C(O)-、CH(OR₁₀)-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O₂)-, 条件是, 如果 Z 是价键, 则 Y 不是 C(O);

虚线代表任选的双键, 在该情况下, Z 是-CR₉-且 Y 是-CH-、C(OR₁₀)-或-C(NR₁₁R₁₂)-;

R₁ 是-(CH₂)_nNR₄R₇或以下基团中的一种:



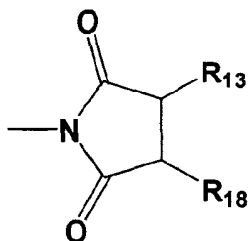
n 是 1-4,

R₂ 和 R₃ 彼此独立地是 H、C₁-C₇ 烷基、C₁-C₇ 烷氧基、-NO₂、卤素、-CF₃、-OH、-NHR₈ 或-COOH,

R₄ 和 R₇ 彼此独立地是 H、C₁-C₇ 烷基或 C₁-C₇ 羟基烷基,

R₅ 是 H、C₁-C₇ 烷氧基、-CF₃、-NH₂ 或-CN,

R₆ 是-NO₂、-NR₁₄R₁₉、-CF₃ 或



R_8 和 R_{16} 彼此独立地是 H、烷基羰基或链烯基羰基，

R_9 是 H 或 C_1-C_7 烷基，

R_{10} 是 H、烷基磺酰基、烷基羰基或链烯基羰基；

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地是 H、 C_1-C_7 烷基、烷基羰基或链烯基羰基，

R_{13} 和 R_{18} 彼此独立地是 H 或 $-OR_{20}$ ，

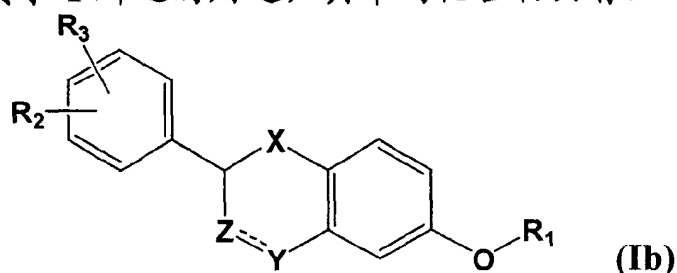
R_{14} 和 R_{19} 彼此独立地是 H、烷基羰基、链烯基羰基、烷基磺酰基、 $C(S)NHR_{17}$ 或 $C(O)NHR_{17}$ ，

R_{15} 是 H 或 NH_2 ，

R_{17} 是 H 或 C_1-C_7 烷基，

R_{20} 是 H、烷基羰基或链烯基羰基。

2、根据权利要求 1 所述的用途，其中的化合物具有如下结构：

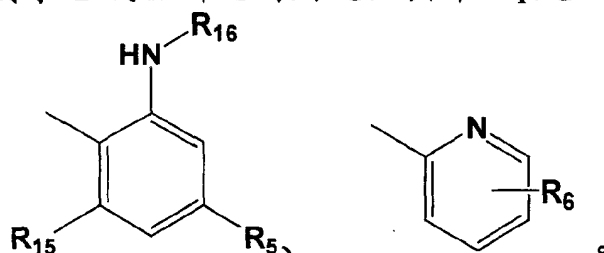


其中 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z 和 R_1 如权利要求 1 所定义。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中 X 是 O 且 Z 和 Y 是 $-CH_2-$ 。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中 X 是 O， Z 是 $-CH_2$ 且 Y 是 $CHOH$ 。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中 R_1 是如下基团中的一种：



6、根据权利要求 5 所述的用途，其中 R_6 是 NO_2 或 $-NR_{14}R_{19}$ 。

7、根据权利要求6所述的用途，其中 R_{14} 和 R_{19} 彼此独立地是 H、烷基羰基、链烯基羰基或烷基磺酰基。

8、根据权利要求5所述的用途，其中 R_{15} 和 R_{16} 是 H。

9、根据权利要求5所述的用途，其中 R_5 是 H 或 C_1 - C_7 烷氧基。

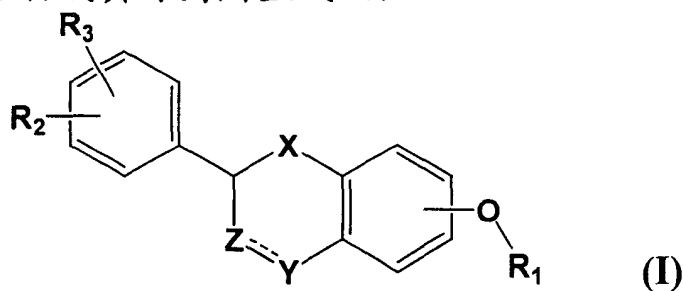
10、根据权利要求1或2所述的用途，其中 R_2 和 R_3 彼此独立地是 H 或卤素。

11、根据权利要求10所述的用途，其中卤素是氟。

12、根据权利要求1或2所述的用途，其中 $n = 2$ 。

13、根据权利要求1或2所述的用途，其中 R_4 和 R_7 是甲基。

14、式(I)化合物或其可药用盐或酯：



其中

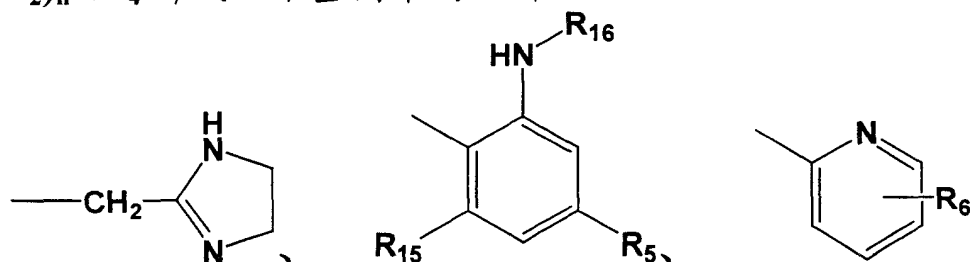
X 是 -O-、-CH₂- 或 -C(O)-;

Z 是 -CHR₉- 或价键;

Y 是 -CH₂-、-C(O)-、CH(OR₁₀)-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、-O-、-S-、-S(O)- 或 -S(O₂)-, 条件是, 如果 Z 是价键, 则 Y 不是 C(O);

虚线代表任选的双键, 在该情况下, Z 是 -CR₉- 且 Y 是 -CH-、C(OR₁₀)- 或 -C(NR₁₁R₁₂)-;

R_1 是 -(CH₂)_nNR₄R₇ 或以下基团中的一种:



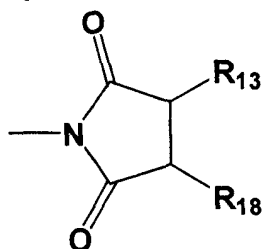
n 是 1-4,

R_2 和 R_3 彼此独立地是 H、 C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHR}_8$ 或 $-\text{COOH}$,

R_4 和 R_7 彼此独立地是 H、 C_1 - C_7 烷基或 C_1 - C_7 羟基烷基,

R_5 是 H、 C_1 - C_7 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CN}$,

R_6 是 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{19}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或



R_8 和 R_{16} 彼此独立地是 H、烷基羰基或链烯基羰基,

R_9 是 H 或 C_1 - C_7 烷基,

R_{10} 是 H、烷基磺酰基、烷基羰基或链烯基羰基;

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地是 H、 C_1 - C_7 烷基、烷基羰基或链烯基羰基,

R_{13} 和 R_{18} 彼此独立地是 H 或 $-\text{OR}_{20}$,

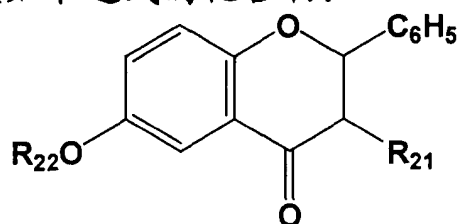
R_{14} 和 R_{19} 彼此独立地是 H、烷基羰基、链烯基羰基、烷基磺酰基、 $\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{17}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{17}$,

R_{15} 是 H 或 NH_2 ,

R_{17} 是 H 或 C_1 - C_7 烷基,

R_{20} 是 H、烷基羰基或链烯基羰基,

其中, 所述化合物不是如下通式的化合物:



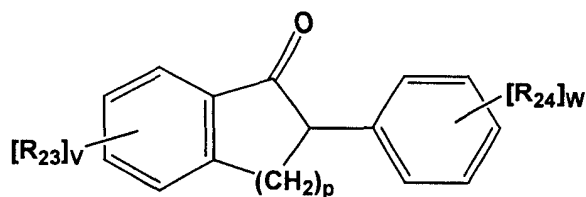
其中 R_{21} 是含有最多 6 个碳原子的烷基,

R_{22} 是基团 $\text{B}-(\text{CH}_2)_m-$,

B 是含有 2 - 6 个碳原子的二烷基氨基, 并且

m 是 2 或 3; 并且

其中, 所述的化合物不是下式所示的化合物:



其中 R_{23} 是 —O—A—N $\begin{matrix} R_{25} \\ R_{26} \end{matrix}$

其中 A 是含有 2-4 个碳原子的亚烷基, R_{25} 和 R_{26} 分别是含有 1-7 个碳原子的低级烷基;

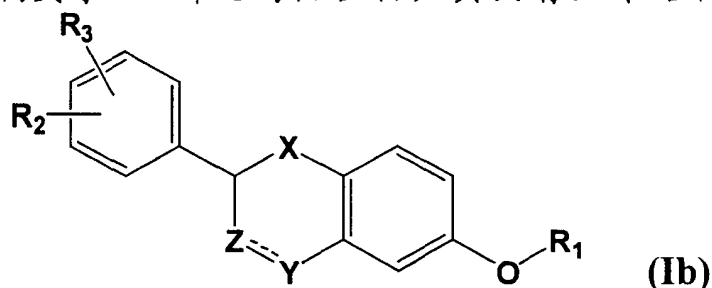
v 是 1;

R_{24} 是含有 1-7 个碳原子的低级烷基, 含有 1-7 个碳原子的低级烷氧基、羟基、卤素或三氟甲基;

w 是 2; 并且

p 是 1 或 2。

15、根据权利要求 14 所述的化合物, 其具有如下结构:

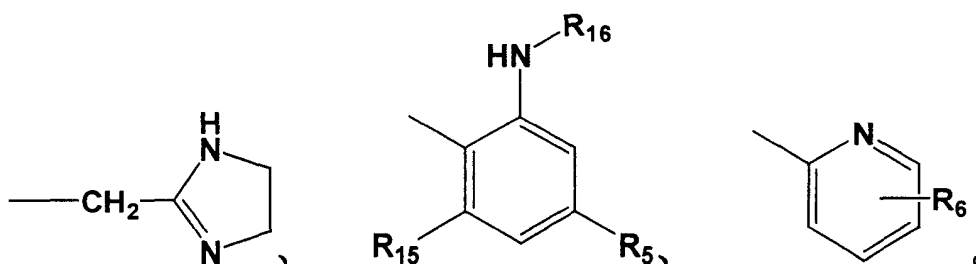


其中 R_2 、 R_3 、X、Y、Z 和 R_1 如权利要求 14 所定义。

16、根据权利要求 14 或 15 所述的化合物, 其中 X 是 O 且 Z 和 Y 是 $\text{—CH}_2\text{—}$ 。

17、根据权利要求 14 或 15 所述的化合物, 其中 X 是 O, Z 是 $\text{—CH}_2\text{—}$ 且 Y 是 CHOH 。

18、根据权利要求 14 或 15 所述的化合物, 其中 R_1 是如下基团中的一种:



19、根据权利要求 18 所述的化合物, 其中 R_6 是 NO_2 或 $\text{—NR}_{14}\text{R}_{19}$ 。

20、根据权利要求 19 所述的化合物，其中 R_{14} 和 R_{19} 彼此独立地是 H、烷基羰基、链烯基羰基或烷基磺酰基。

21、根据权利要求 18 所述的化合物，其中 R_{15} 和 R_{16} 是 H。

22、根据权利要求 18 所述的化合物，其中 R_5 是 H 或 C_1-C_7 烷氧基。

23、根据权利要求 14 或 15 所述的化合物，其中 R_2 和 R_3 彼此独立地是 H 或卤素。

24、根据权利要求 23 所述的化合物，其中卤素是氟。

25、根据权利要求 14 或 15 所述的化合物，其中 $n = 2$ 。

26、根据权利要求 14 或 15 所述的化合物，其中 R_4 和 R_7 是甲基。

27、包含权利要求 14 所述的化合物和可药用载体的药物组合物。

可用作 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制的有效抑制剂
并可用于治疗心律失常的新化合物

技术领域

本发明涉及新的治疗活性化合物及其可药用盐和酯。本发明还涉及含有这些化合物作为活性成分的药物组合物。本发明的化合物是 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制的有效抑制剂。

发明背景

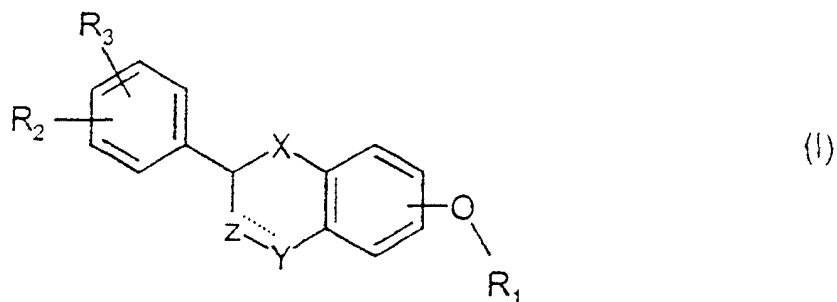
$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制是调节细胞内的钠和钙离子浓度的离子转运机制之一。可以认为，能够选择性地抑制 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制并由此防止细胞内的 Ca^{2+} 过载的化合物可用于预防局部缺血和再灌注后的心肌细胞损伤机制等。这些化合物可用于治疗局部缺血性心脏病、局部缺血性脑病、局部缺血性肾病以及在溶栓治疗、血管成形术、冠状动脉搭桥手术或器官移植和心律失常中保护细胞。

能够抑制 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体系的化合物先前已记载于例如公开的专利申请 WO 97/09306、EP 0978506、EP 1031556、JP 11049752 和 JP 11302235。

发明概述

现已发现，式(I)化合物是 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换机制的特别有效的抑制剂，并且尤其可用于治疗心律失常。

本发明的化合物具有式(I)所示的结构及其可药用盐和酯：



其中

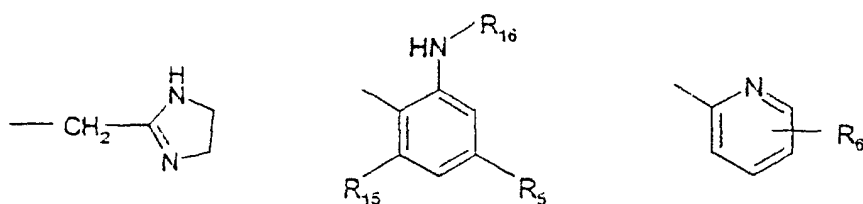
X 是 -O-、-CH₂- 或 -C(O)-;

Z 是 -CHR₉- 或价键;

Y 是 -CH₂-、-C(O)-、CH(OR₁₀)-、-CH(NR₁₁R₁₂)-、-O-、-S-、-S(O)- 或 -S(O₂)-, 条件是, 如果 Z 是价键, 则 Y 不是 C(O);

虚线代表任选的双键, 在该情况下, Z 是 -CR₉- 且 Y 是 -CH-、C(OR₁₀)- 或 -C(NR₁₁R₁₂)-;

R₁ 是 -(CH₂)_nNR₄R₇ 或以下基团中的一种:



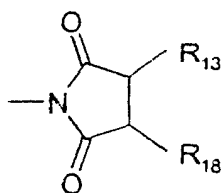
n 是 1-4,

R₂ 和 R₃ 彼此独立地是 H、低级烷基、低级烷氧基、-NO₂、卤素、-CF₃、-OH、-NHR₈ 或 -COOH,

R₄ 和 R₇ 彼此独立地是 H、低级烷基或低级羟基烷基,

R₅ 是 H、低级烷氧基、-CF₃、-NH₂ 或 -CN,

R₆ 是 -NO₂、-NR₁₄R₁₉、-CF₃ 或



R₈ 和 R₁₆ 彼此独立地是 H 或酰基,

R₉ 是 H 或低级烷基,

R₁₀ 是 H、烷基磺酰基或酰基;

R₁₁ 和 R₁₂ 彼此独立地是 H、低级烷基或酰基,

R₁₃ 和 R₁₈ 彼此独立地是 H 或 -OR₂₀,

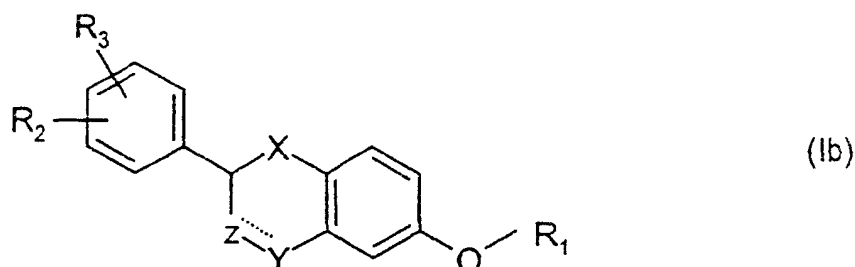
R₁₄ 和 R₁₉ 彼此独立地是 H、酰基、烷基磺酰基、C(S)NHR₁₇ 或 C(O)NHR₁₇,

R₁₅ 是 H 或 NH₂,

R_{17} 是 H 或低级烷基,

R_{20} 是 H 或酰基。

一类优选的化合物及其可药用盐和酯是下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 和 Z 如上所定义。另一类优选的化合物及其可药用盐和酯是其中的 X 是 O 且 Z 和 Y 是 $-CH_2-$ 的式(I)化合物。另一类优选的化合物及其可药用盐和酯是其中的 X 是 O, Z 是 $-CH_2-$ 且 Y 是 $CHOH$ 的式(I)化合物。

一小类优选的化合物及其可药用盐和酯是其中的 R_1 是以下基团之一的式(I)化合物



另一小类优选的化合物及其可药用盐和酯是其中的 R_6 是 $-NO_2$ 或 $-NR_{14}R_{19}$ 的化合物。在该小类中, R_{14} 和 R_{19} 彼此独立地是 H、酰基或烷基磺酰基, R_{15} 和 R_{16} 优选是 H 且 R_5 是 H 或低级烷氧基。

一小类优选的化合物是其中的 R_2 和 R_3 彼此独立地是 H 或卤素的化合物。氟是优选的卤素。

一类优选的化合物是其中的 $n = 2$ 的化合物。 R_4 和 R_7 优选是甲基。

本发明还提供了包含式(I)化合物和可药用载体的药物组合物。

本发明还提供了抑制细胞内的 Na^+/Ca^{2+} 交换机制的方法, 该方法包括, 向有此需要的个体施用治疗有效量的式(I)化合物。

本发明还提供了防止细胞内的 Ca^{2+} 离子过载的方法, 该方法包括, 向有此需要的个体施用治疗有效量的式(I)化合物。

本发明还提供了治疗心律失常的方法，该方法包括，向有此需要的个体施用治疗有效量的式(I)化合物。

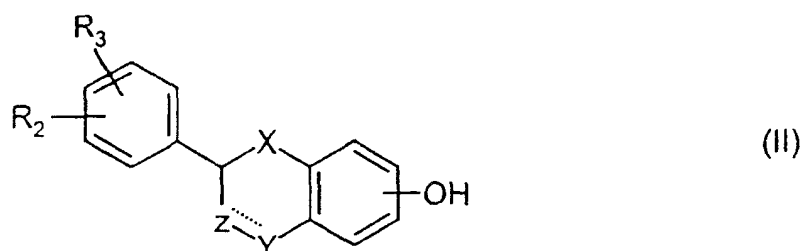
附图简述

图 1 显示了实施例 27 的化合物对毒毛花甙 G 诱导的豚鼠离体乳头肌后收缩的抗心律失常作用。

图 2 显示了实施例 67 的化合物对毒毛花甙 G 诱导的豚鼠离体乳头肌后收缩的抗心律失常作用。

发明详述

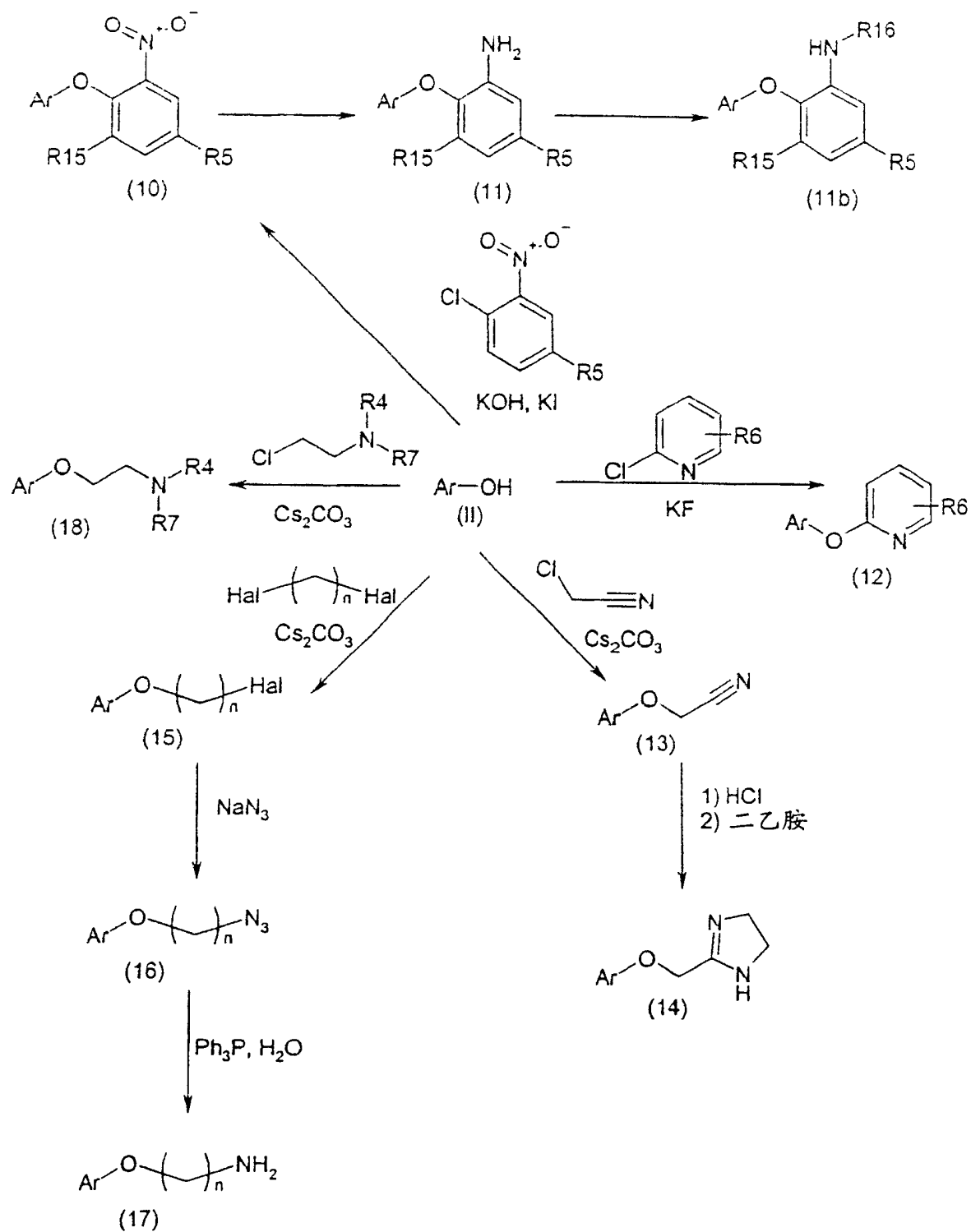
本发明的化合物可以用相应的苯酚衍生物(II)制备，其中 R_2 、 R_3 、X、Z 和 Y 与以上所定义的相同。



合成方法如方案 1 中所示，其中将式(II)简写为 Ar-OH (II)， R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{15} 和 R_{16} 与以上所定义的相同，并且 Hal 是指卤素。

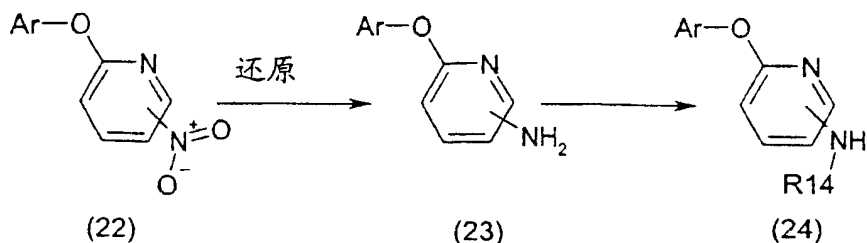
可将式(II)化合物与 1-氯-2-硝基苯衍生物反应生成硝基苯氧基化合物(10)，随后将其氢化得到苯胺衍生物(11)。通过与 2-氯-5-硝基吡啶反应得到 5-硝基吡啶-2-基氧基衍生物(12)。

2-氧基甲基咪唑啉衍生物(14)可以用苯酚衍生物(II)经氰基甲基醚(13)合成，利用已知方法(例如 J. Med. Chem. 1994, 37 (12), 1874)将其转化成咪唑啉(14)。烷氧基叠氮化物衍生物(16)可以经相应的卤代烷氧基衍生物(15)通过与叠氮化钠反应来得到。通过与三苯基胺反应将叠氮化物(16)转化成胺(17)。2-(二甲基氨基)乙氧基衍生物(18)可通过将式(II)的苯酚直接与 2-(二甲基氨基)氯乙烷反应来得到。



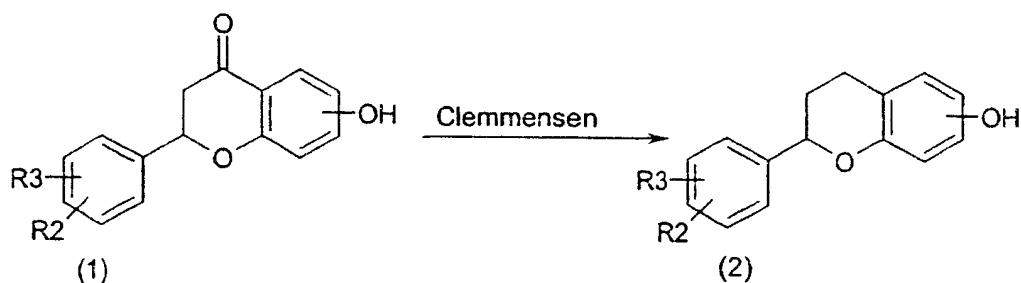
方案 1

将硝基吡啶(22)还原、随后进行酰化、甲磺酰化等生成式(24)的化合物,如方案2所示。



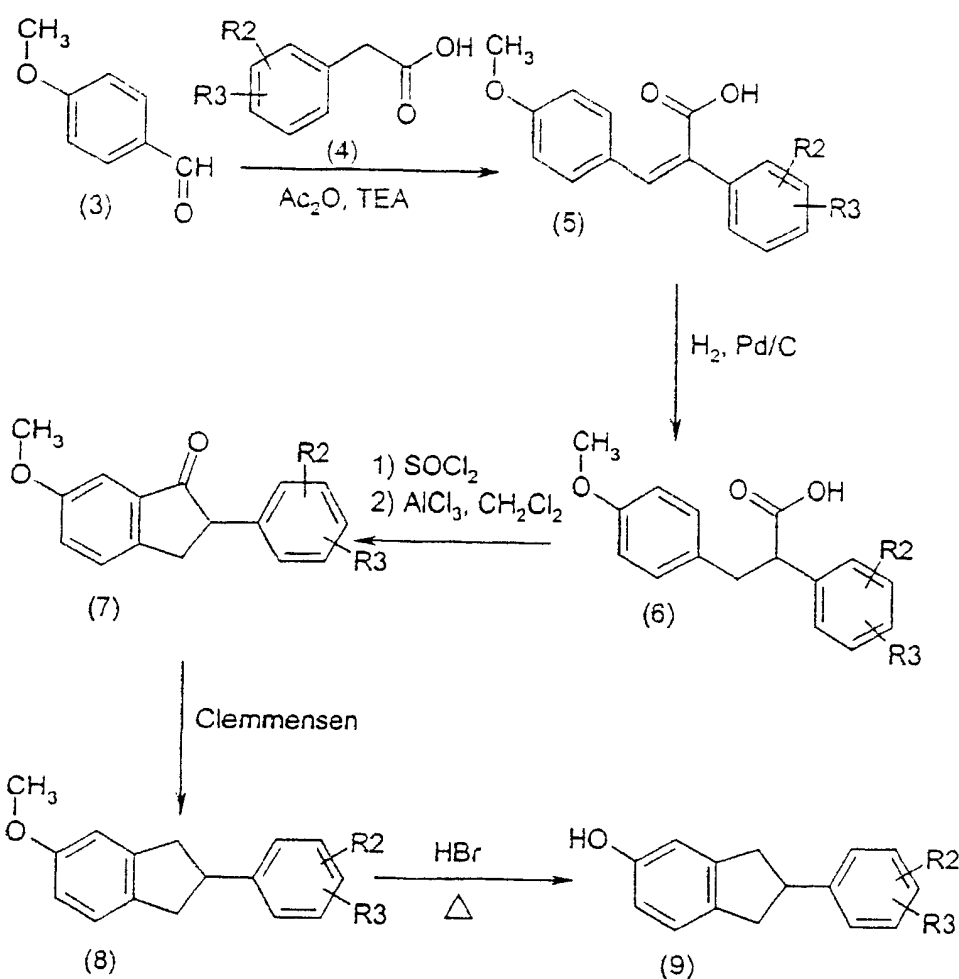
方案2

如以下方案3所示,其中 R_2 和 R_3 与以上所定义的相同,6-和7-羟基黄烷衍生物(2)可以从相应的黄烷酮(1)通过 Clemmensen 还原得到。6-和7-羟基黄烷酮(1)可以购买到,或者可以通过文献例如 J. Org. Chem., 1960, 25, 1247-9 和 J. Org. Chem., 1958, 23, 1159-61 所述的方法或者按照以下方案5所述的方法合成。



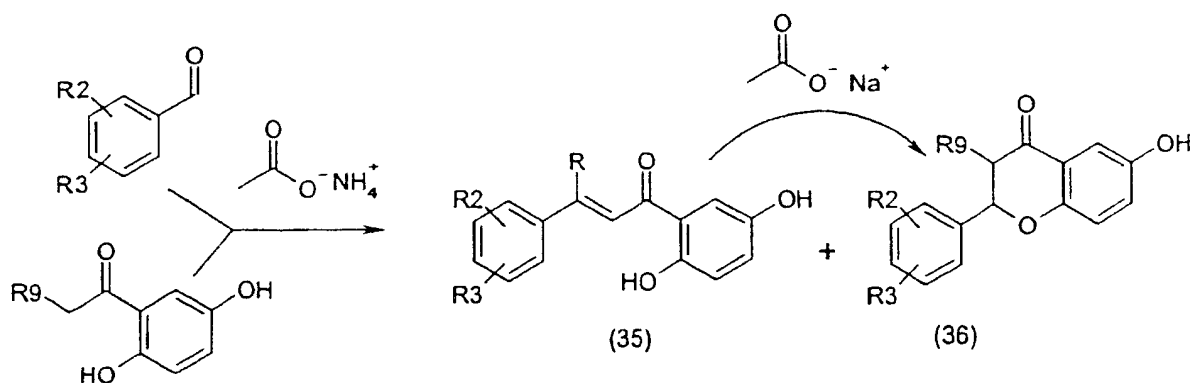
方案3

以下方案4描述了2-苯基二氢化茚-5-醇(9)的合成,其中 R_2 和 R_3 与以上所定义的相同。对甲氧基苯甲醛(3)与取代的苯基乙酸(4)的缩合生成了相应丙烯酸(5)的顺式-和反式-异构体。在进行氢化和分子内的 Friedel-Crafts 反应之后,通过 Clemmensen 还原将1-二氢化茚酮(7)的羰基官能团还原。最后将甲氧基二氢化茚(8)在浓氢溴酸中回流得到2-苯基二氢化茚-5-醇(9)。



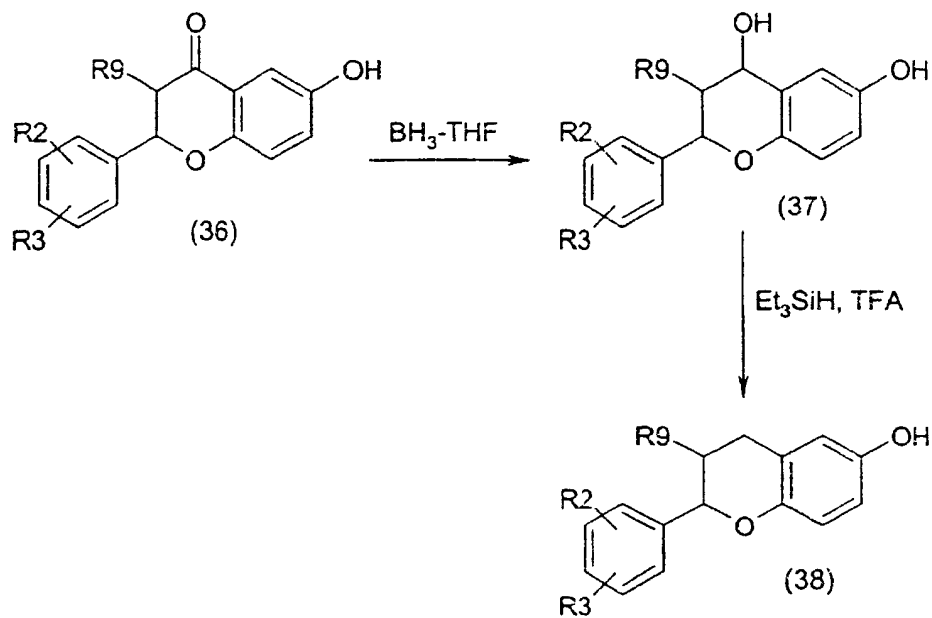
方案 4

6-羟基黄烷酮衍生物可以按照方案 5 所示的方式合成。将 2',5'-二羟基苯乙酮或相应的苯基·乙基酮与适当的苯甲醛缩合，生成所需的 6-羟基黄烷酮(36)和相应的查耳酮(35)的混合物。可将查耳酮环化成黄烷酮。



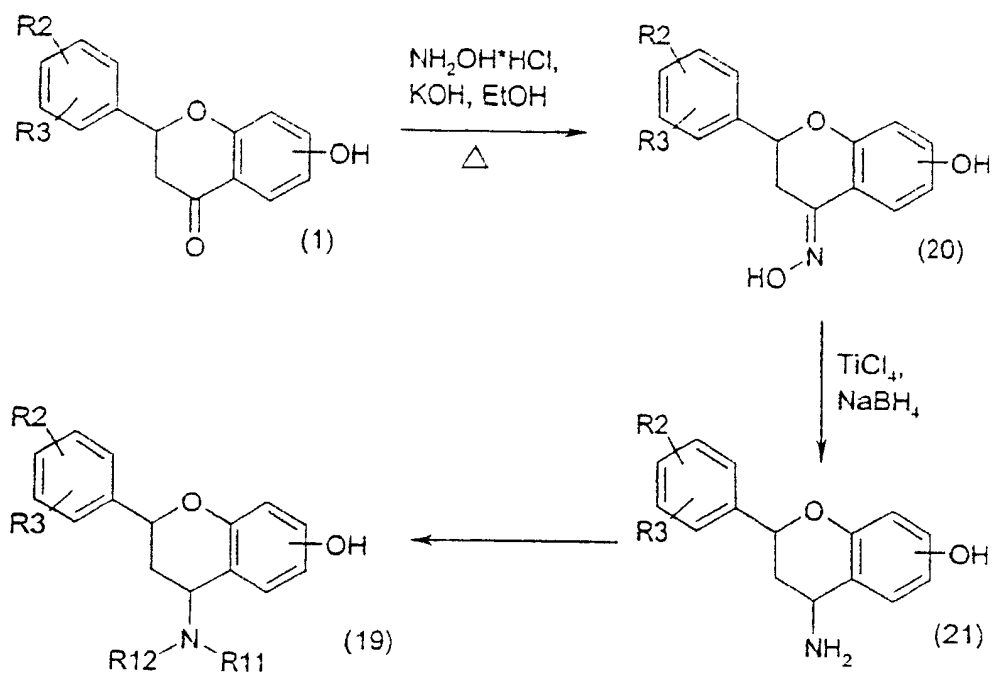
方案 5

2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇衍生物(37)可以用相应的 6-羟基黄烷酮(36)通过还原得到,如方案 6 所示。将这些二醇衍生物进一步还原成 6-羟基黄烷(38)。



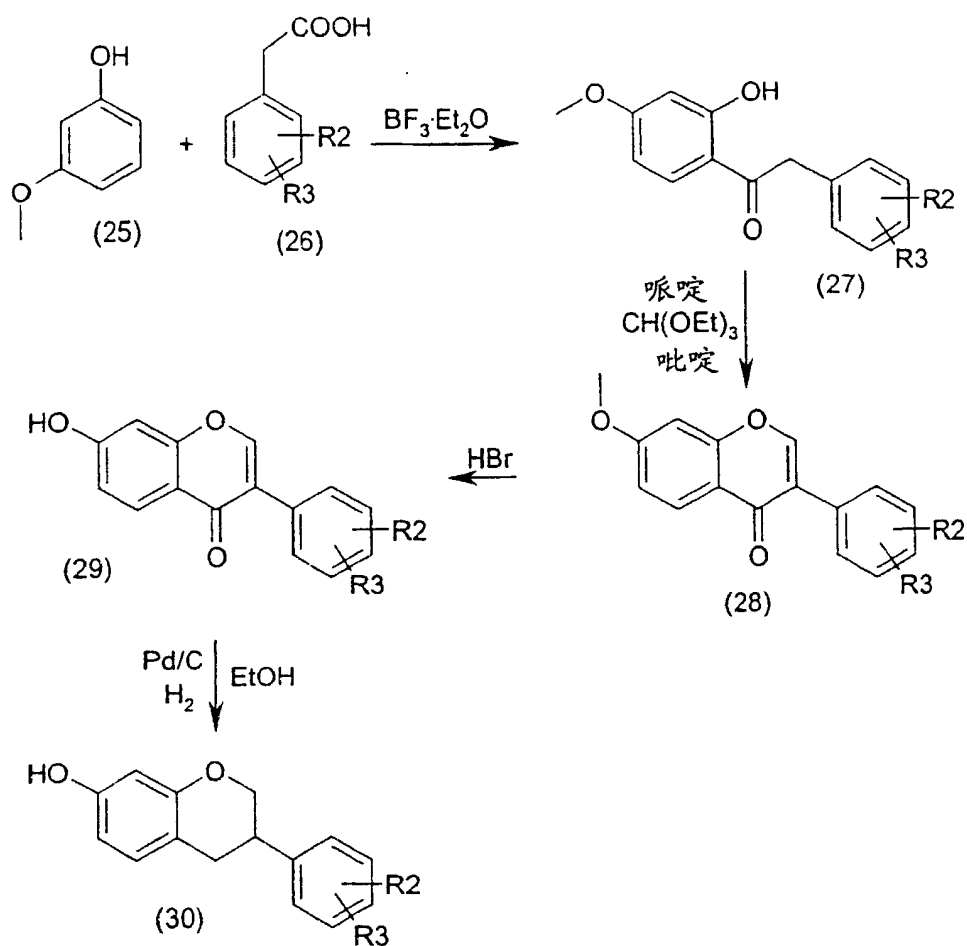
方案 6

如以下方案 7 所示, 4-氨基-2-苯基苯并二氢吡喃醇衍生物(19)可以用相应的黄烷酮(1)经羟基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮肟(20)来合成。将肟衍生物还原得到 4-氨基-2-苯基苯并二氢吡喃醇(21), 将其通过常规方法烷基化或酰化。4-羟基-2-苯基苯并二氢吡喃醇衍生物可通过类似的方法处理。



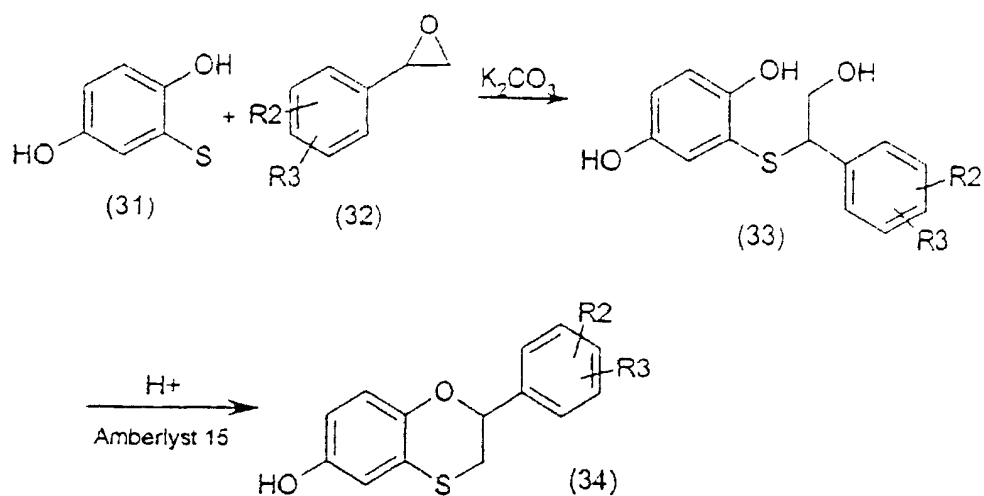
方案 7

以下方案 8 描述了 7-羟基异黄酮(29)和 7-羟基异黄烷(30)的合成, 其中 R_2 和 R_3 与以上所定义的相同。将 3-甲氧基苯酚用取代的苯乙酸酰化得到相应的 2-羟基脱氧安息香(27), 将其用原甲酸三乙酯环化得到异黄酮(28)。用氢溴酸脱保护并且进行催化氢化得到 7-羟基异黄烷(30)。



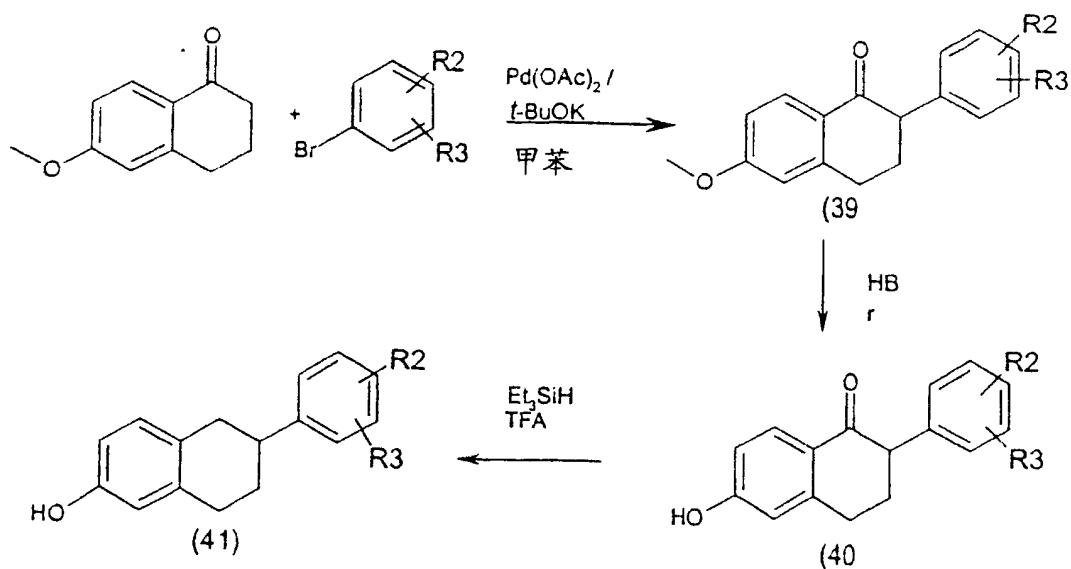
方案 8

以下方案 9 描述了 2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-醇(34)的合成。将 2-巯基苯-1,4-二醇与苯乙烯环氧化物在碱存在下反应得到硫化物(33)。利用酸性离子交换剂进行闭环得到 2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-醇(34)。



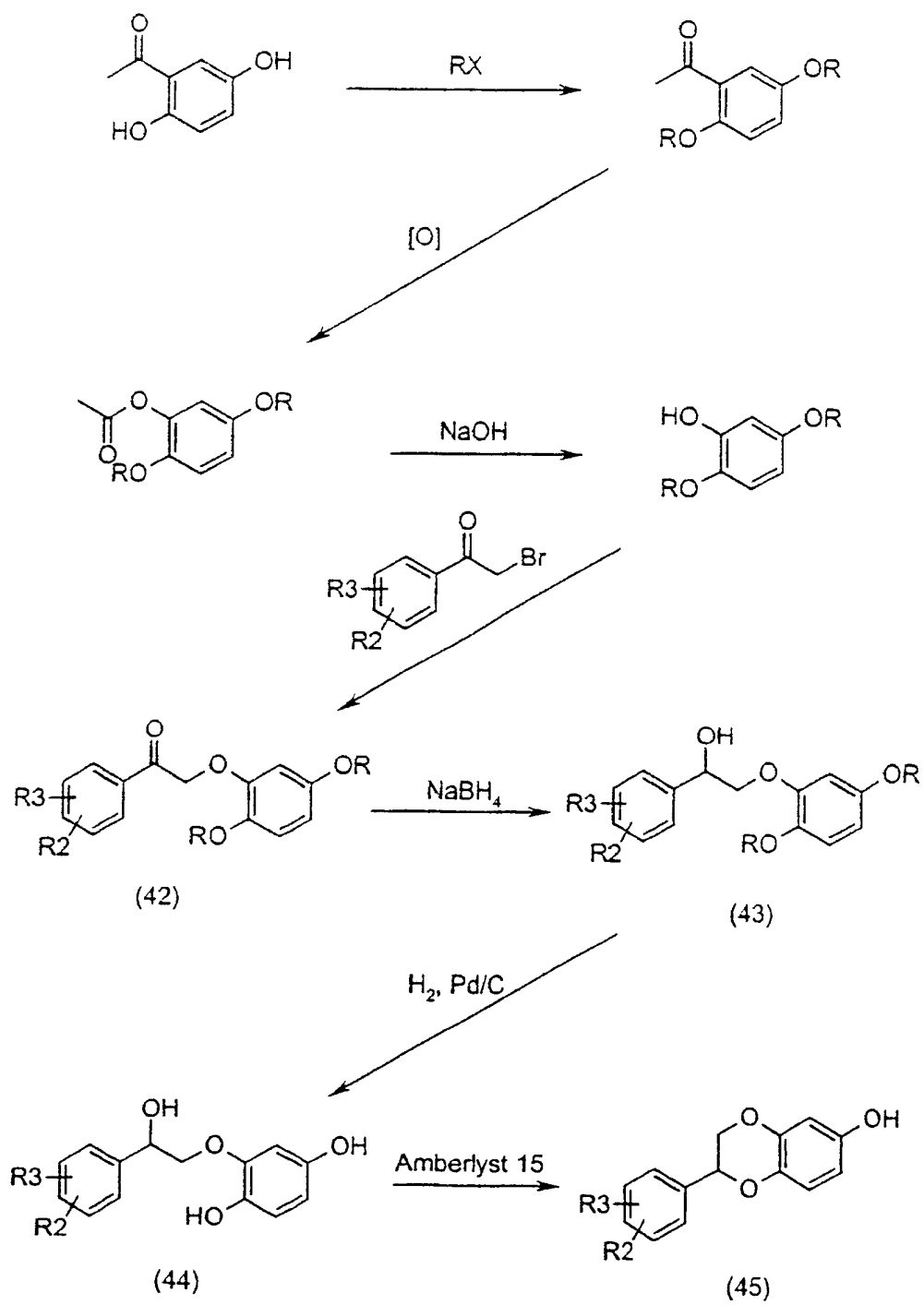
方案 9

以下方案 10 描述了 6-苯基-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇(41)和 6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(40)的合成。6-甲氧基-1-四氢萘酮的 Pd-催化的 α -芳基化得到 6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(39)，将其脱甲基化后生成酚类化合物(40)。



方案 10

以下方案(11)描述了 2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-醇(45)的合成, 其中 R_2 和 R_3 与以上所定义的相同。将 2,5-二羟基苯乙酮的羟基进行保护, 然后将该酮用过酸进行重排, 水解后得到苯酚类化合物。将该苯酚类化合物与卤代酮缩合, 然后还原并除去保护基, 然后将羟基苯酚(44)环化成 2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]-二噁英-6-醇(45)。



方案 11

适当时，化合物的盐和酯可以通过已知方法制备。生理学上可接受的盐可用作活性药物。所述的例子是与无机酸诸如盐酸、氢溴酸或硝酸所形成的盐以及与有机酸诸如甲磺酸、柠檬酸或酒石酸所形成的盐。生理学上可接受的酯也可用作活性药物。所述的例子是与脂肪族或芳香族的酸诸如乙酸或与脂肪族或芳香族醇所形成的酯。

本文中所用的术语“烷基”本身或作为另一个基团的一部分都包括最多 18 个碳原子、优选 1 至 7 个碳原子、最优选 1 至 4 个碳原子的直链、支链以及环化基团。本文中所用的术语“低级烷基”本身或作为另一个基团的一部分都包括含有 1 至 7 个、优选 1 至 4 个、最优选 1 或 2 个碳原子的直链、支链以及环化基团。烷基和低级烷基残基的具体例子分别是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、环戊基、己基、环己基、辛基、癸基和月桂基，包括其各种支链异构体。

本文中所用的术语“烷氧基”本身或作为另一个基团的一部分都包括连接到氧原子上的以上所定义的烷基。

本文中所用的术语“酰基”本身或作为另一个基团的一部分都是指烷基羰基或链烯基羰基，烷基和链烯基如上所定义。

可以根据患者的年龄、体重、病症、给药途径以及所用的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换抑制剂，将本发明的化合物以治疗有效量(通常是约 0.05 至 200mg、优选 0.1 至 100mg、更优选 0.5 至 50mg/天)施用给患者。可以根据本领域已知的原则将本发明的化合物配制成剂量形式。可将该化合物以化合物本身的形式给药，或与适宜的药物赋形剂相混合以片剂、粒剂、胶囊剂、栓剂、乳液、混悬液或溶液的形式向患者给药。对于本领域的普通技术人员来说，为组合物选择适宜的成分是常规的。显然，还可以使用适宜的载体、溶剂、胶凝剂、分散剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、润湿剂以及本领域常用的其它成分。含有活性化合物的组合物可以通过肠道或胃肠外给药，口服给药途径是优选的方式。组合物中活性化合物的含量为约 0.5 至 100%、优选约 0.5 至约 20%，按照组合物的总重量计。

实验

在毒毛花甙 G 诱导的豚鼠离体乳头肌后收缩中测试了本发明的化合物的效果。

方法

将豚鼠乳头肌固定在水平的肌肉容器内。将与力传感器相连的钩子连接到肌肉的另一端。将肌肉标本通过用铂电极进行点刺激以 1Hz 的频率电起搏。用改良的 Tyrode 溶液对肌肉标本进行超灌注。Tyrode 溶液的组成如下(mM): NaCl 135, $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 1, KCl 5, $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 2, NaHCO_3 15, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 1 以及葡萄糖 10。向 Tyrode 溶液中通入卡波金(95% O_2 , 5% CO_2)气体以将 pH 设定在 7.4。实验在 37°C 下进行。用动作电位和力量测定系统(Action Potential and Force Measurement System) (ACFO v1.0, Fision Ltd, Finland)测定并分析收缩张力。

抑制毒毛花甙 G 诱导的心律失常

毒毛花甙 G 通过阻断钠-钾 ATP 酶来增加细胞内的钠, 该细胞内的钠通过 NCX 交换成钙。增加的细胞内钙导致肌质网(SR)的过载和 SR 自发的钙释放, 引起延迟的后极化(DAD)。在力信号上与 DAD 等同的是后收缩(AC), 后者可以看作是在起搏器控制的收缩后的自发收缩。

本发明的化合物可以延迟后收缩的出现并降低后收缩的幅度。如图 1 所示, 实施例 27 的标题化合物在 30 μM 的浓度下, 延迟了后收缩的出现[38 $\pm$ 7.5 分钟, 载体: 25 $\pm$ 8.9 分钟(平均值 $\pm$ SD), $p=0.013$, $n=5$]并降低了后收缩的最大幅度#1 (74 $\pm$ 16mg, 载体: 143 $\pm$ 54mg, $p=0.008$, 单因素 ANOVA, 然后是 LSD; $n=5$)。如图 2 所示, 实施例 67 的标题化合物在 10 μM 的浓度下降低了后收缩的最大幅度#1 (88 $\pm$ 20mg, 载体: 143 $\pm$ 54mg, $p=0.027$, $n=5$)。

实施例:

实施例 1:

5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶

a) 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇

将锌(5.4g, 83.2mmol)、氯化汞(II)(340mg)、浓氯化氢(0.2ml)和水在室温下混合 15 分钟并将混合物倾析。以在乙酸(25ml)、浓氯化氢(5.2ml)和水(2ml)的混合物中的悬浮液形式加入 6-羟基黄烷酮(1.0g)。将反应混合物回流 1½小时。冷却至室温后, 将反应混合物过滤并将滤液用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 然后用水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇通过柱色谱纯化, 用庚烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ: 8.78 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 6.63 (d, 1H, J 8.6 Hz) 6.51 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.48 (d, 1H, J 2.9 Hz), 4.98 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 2.89 (ddd, 1H, J -16.7, 11.3, 6.1 Hz), 2.63 (ddd, 1H, J -16.7, 5.5, 3.3 Hz), 2.10 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

b) 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶

将氟化钾(225mg)加入到 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇(300mg)的干燥 DMF (3ml)溶液中。将形成的混合物在 120℃下搅拌 30 分钟后, 加入 2-氯-5-硝基吡啶(195mg)。将反应混合物在 120℃下继续搅拌 6½小时。冷却至室温后, 加入 1M HCl 溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤, 然后用饱和 NaCl 溶液洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶用丙酮: 2-丙醇(1:5)重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.00 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.2, 2.9 Hz), 7.47-7.32 (m, 5H), 7.20 (d, 1H, J 9.2 Hz), 7.00-6.89 (m, 3H), 5.15 (dd, 1H, J 10.1, 2.2 Hz), 2.99 (ddd, 1H, J -16.8, 11.3, 6.2 Hz), 2.75 (ddd, 1H, J -16.8, 5.4, 3.3 Hz) 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)。

实施例 2:**二甲基[2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙基]胺**

将碳酸铯(230mg)和过量 2-(二甲基氨基)氯乙烷的乙酸乙酯溶液加入到 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇(150mg)的乙腈(5ml)溶液中。将反应混合物回流 30 分钟。蒸除溶剂后,将残余物加入到水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将二甲基[2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙基]胺用庚烷结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.43-7.30 (m, 5H) 6.75-6.67 (m, 3H), 5.03 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 3.95 (t, 2H, J 5.9 Hz), 2.94 (ddd, 1H, J -16.7, 10.9, 5.8 Hz), 2.69 (ddd, 1H, J -16.7, 5.2, 3.3 Hz), 2.58 (t, 2H, J 5.9 Hz) 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)。

实施例 3:**5-甲氧基-2-(2-苯基-苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺盐酸盐****a) 6-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃**

将 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇(500mg)和 1-氯-4-甲氧基-2-硝基苯(390mg)溶于 DMSO (10ml)。加入氢氧化钾(230mg)和碘化钾(520mg)并将形成的混合物在 90℃下搅拌 1 小时。冷却后,将其倒入 1M HCl 溶液(20ml)中并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水洗涤至中性,然后用饱和 NaCl 溶液洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸除溶剂后,通过用甲醇研制得到 6-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.58 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.45-7.33 (m, 6H), 7.28 (dd, 1H, J 9.2 Hz, 3.1 Hz) 7.10 (d, 1H, J 9.2 Hz), 6.86-6.78 (m, 3H), 5.10 (dd, 1H, J 10.0, 1.9 Hz), 3.83 (s, 3H) 2.92 (ddd, 1H, J -16.9, 11.2, 5.9 Hz), 2.75 (ddd, 1H, J -16.9, 7.9, 4.2 Hz) 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

b) 5-甲氧基-2-(2-苯基-苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺盐酸盐

将 6-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃(360mg)溶于乙酸

乙酯并加入 10%钯碳(90mg)。将反应混合物在常压及室温下氢化 2 小时。然后将其通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。分离出盐酸盐形式的 5-甲氧基-2-(2-苯基-苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.44-7.33 (m, 5H) 6.83-6.72 (m, 4H), 6.68 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.48 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz) 5.07 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 3.70 (s, 3H) 2.93 (ddd, 1H, J -17.0, 11.1, 6.1 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J -17.0, 8.3, 4.5 Hz) 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 4:

2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙基胺甲磺酸盐

a) 6-(2-叠氮基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃

将 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇(340mg)、1-溴-2-氯乙烷(1.25ml)和碳酸铯(977mg)溶于乙腈(4ml)。将反应混合物回流 4 小时。冷却至室温后, 将其倒入 1M HCl 溶液中并用二氯甲烷萃取。将合并的二氯甲烷萃取液用水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将混合物通过硅胶柱, 用乙酸乙酯-己烷(1:7)作为洗脱剂, 得到 190mg 卤代乙烷衍生物。将其溶于 DMF (5ml)并加入叠氮化钠(214mg)。将反应混合物回流 2 小时。将混合物过滤。将乙酸乙酯加入到滤液中, 然后将其用 1M HCl 溶液洗涤一次, 然后用水洗涤数次并用 Na₂SO₄ 干燥。减压蒸除溶剂得到 6-(2-叠氮基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.44-7.32 (m, 5H) 6.78-6.71 (m, 3H), 5.04 (dd, 1H, J 10.1, 2.3 Hz), 4.10 (t, 2H, J 4.8 Hz), 3.60 (t, 2H, J 4.8 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.1, 6.0 Hz), 2.70 (ddd, 1H, J -16.8, 5.3, 3.3Hz), 2.14 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

b) 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙基胺甲磺酸盐

将三苯基膦(165mg)和 40μl 水加入到 6-(2-叠氮基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃(155mg)的四氢呋喃溶液中。将形成的混合物在室温下搅拌 2 小时。分离出 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-乙基胺, 为其甲磺酸盐。¹H

NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.91 (bs, 3H), 7.44-7.32 (m, 5H), 6.81-6.75 (m, 3H), 5.05 (dd, 1H, J 9.9, 2.3 Hz), 4.08 (t, 2H, J 5.1 Hz), 3.19 (m, 2H), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.0, 5.9 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J -16.8, 5.2, 3.4 Hz), 2.30 (s, 3H) 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 5:

2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基甲基)-4,5-二氢-1H-咪唑盐酸盐

a) (2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙腈

将碳酸铯(310mg)和氯乙腈(62 μ l)加入到 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇(200mg)的乙腈(3ml)溶液中。将形成的混合物回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温并加入 1M HCl 溶液, 然后将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和饱和 NaCl 溶液洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。减压蒸除溶剂得到(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙腈。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.44-7.30 (m, 5H), 6.86-6.81 (m, 3H), 5.08 (dd, 1H, J 9.8, 2.2 Hz), 5.07 (s, 2H), 2.97 (ddd, 1H, J -16.9, 10.9, 6.0 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J -16.9, 5.0, 3.4 Hz), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

b) 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基甲基)-4,5-二氢-1H-咪唑盐酸盐

将干燥 HCl 通过(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙腈(270mg)在二乙醚和 90 μ l 无水乙醇中的溶液, 同时用冰浴冷却。在形成中间体亚胺酸酯后, 将反应混合物蒸发至干。将沉淀物溶于无水乙醇并将 252 μ l 乙二胺加入到冷却的溶液中。将反应混合物升温至室温, 蒸发至干, 溶于二氯甲烷并用水洗涤。将合并的有机层干燥并用木炭处理。分离得到 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基甲基)-4,5-二氢-1H-咪唑, 为其 HCl 盐。 1H -NMR (d_4 -MeOH): 7.5-7.2 (m, 5H), 6.85-6.75 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, J 8.8 Hz), 4.97 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H)。(M) $^+$ = 308 (100%)

实施例 6:**6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮**

6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 200mg 6-羟基黄烷酮进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.03 (bs, 1H), 8.64 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.59-7.41 (m, 7H), 7.31 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.23 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.75 (dd, 1H, J 12.3, 2.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, J -16.3, 12.3 Hz), 2.87 (dd, 1H, J -16.3, 2.9 Hz)。

实施例 7:**7-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮**

7-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 150mg 7-羟基黄烷酮进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.67 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.89 (d, 1H, 8.6 Hz), 7.60-7.35 (m, 6H), 7.04 (d, 1H, 2.1 Hz), 6.97 (dd, 1H, 8.6, 2.1 Hz), 5.75 (dd, 1H, J 13.0, 2.7 Hz), 3.32 (dd, 1H, 16.9, 13.0Hz), 2.85 (d, -16.9, 2.7 Hz)。

实施例 8:**6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-醇****a) 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇**

向 6-羟基黄烷酮(1.0g)的干燥 THF (11.5ml)悬浮液中在氮气下滴加硼烷-THF 络合物溶液(12.5ml, 1.0M 的 THF 溶液)。将反应混合物回流 1 小时。冷却至室温后, 将其倒入冰-2M HCl 溶液中。滤出 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.83 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.8Hz), 5.41 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.11 (dd, 1H, J 11.7, 1.2 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.90 (m, 1H)。

b) 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-醇

6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 1.5g 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。将产物通过硅胶柱,用甲苯-乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂,然后用 2-丙醇结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.7 Hz), 7.50-7.36 (m, 5H), 7.25 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.22 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.00 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.65 (d, 1H, J 6.3 Hz), 5.30 (dd, 1H, J 11.9, 1.3Hz), 4.99 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

实施例 9:**2-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶****a) 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮**

将 2',5'-二羟基苯乙酮(1.50g)溶于温热的冰乙酸(26ml)。加入 3-氟苯甲醛(1.35g)和乙酸铵(0.98g)。将反应混合物回流 2 小时。将其冷却至室温并倒入冰中。将形成的沉淀物过滤,得到 2.2g 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮和 1-(2,5-二羟基苯基)-3-(3-氟苯基)丙烯酮的混合物。将得到的混合物溶于乙醇(90ml)并加入乙酸钠(1.75g)。将反应混合物回流 5 小时。然后将其冷却至室温并用水稀释,然后过滤。将 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.45 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.59 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.21 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 2.82 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz)。

b) 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 220mg 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.45

(m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.62 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.44 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.15 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)。

c) 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

将三乙基甲硅烷(960 μ l)缓慢加入到 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(195mg)的二氯甲烷(4ml)溶液中。然后将三氟乙酸(1.9ml)滴加到反应混合物中并将其在室温下搅拌 5 小时。将反应混合物倒入冰-水中并用二氯甲烷萃取。将残余物与甲苯一起减压蒸发得到 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.78 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (d, 1H, J 8.5 Hz) 6.52 (dd, 1H, J 8.5, 2.7 Hz), 6.49 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.03 (dd, 1H, J 9.9, 2.1 Hz), 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 1H) 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)。

d) 2-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 210mg 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.46 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, J 9.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.6 Hz) 6.92 (dd, 1H, J 8.6, 2.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.09 (dd, 1H, J 10.3, 2.4 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J -16.9, 11.4, 6.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J 16.9, 5.1, 3.2 Hz), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)。

实施例 10:

5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)吡啶

a) 2-苯基苯并二氢吡喃-7-醇

2-苯基-苯并二氢吡喃-7-醇按照实施例 1(a)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯

并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 1.0g 7-羟基黄烷酮作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.41-7.28 (m, 5H), 6.86 (d, 1H, J 8.2 Hz) 6.32 (dd, 1H, J 8.2, 2.4 Hz), 6.29 (d, 1H, J 2.4 Hz), 5.00 (dd, 1H, J 9.9, 2.4 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

b) 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)吡啶

5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 115mg 2-苯基-苯并二氢吡喃-7-醇作为原料进行制备。将产物用涂有硅胶的制备型 TLC-板纯化,用甲苯-乙酸乙酯(15:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ : 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J 8.9 Hz) 6.72 (dd, 1H, J 8.9, 2.3 Hz), 6.72 (d, 1H, J 2.3 Hz), 5.16 (dd, 1H, J 10.1, 2.1 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J -16.7, 11.3, 5.9Hz), 2.77 (ddd, 1H, J -16.7, 8.1, 4.5 Hz), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)。

实施例 11:

2-[2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(2,4-二氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(2,4-二氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 1.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 1.4g 2,4-二氯苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 9.49 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.71 (d, 1H, J 2.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, J 8.5, 2.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 13.5, 2.7 Hz), 3.18 (dd, 1H, J -16.9, 13.5 Hz), 2.78 (dd, 1H, J -16.9, 2.7 Hz)。

b) 2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.2g 2-(2,4-二氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.89 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J 2.1 Hz), 7.64 (d, 1H, J 8.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J 2.1, 8.5 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 2.7, 8.7 Hz), 5.50 (d, 1H, J 6.8 Hz), 5.37 (d, 1H, J 10.4 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。

c) 2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 625mg 2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J 2.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J 8.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J 8.4, 2.2 Hz), 6.67-6.51 (m, 3H), 5.21 (dd, 1H, J 10.3, 2.1 Hz), 2.91 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

d) 2-[2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 530mg 2-(2,4-二氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用涂有硅胶的制备型 TLC-板纯化,用庚烷-乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.06 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.0, 2.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J 8.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J 2.0 Hz), 7.33 (dd, 1H, J 8.4, 2.0 Hz) 7.02 (d, 1H, J 9.0 Hz) 6.99-6.92 (m, 3H), 5.39 (dd, 1H, J 10.4, 2.2 Hz), 3.06 (ddd, 1H, J -16.9, 11.9, 6.0 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J -16.9, 5.3, 2.7 Hz) 2.34 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

实施例 12:**2-[2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶****a) 2-(3-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮**

2-(3-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 2.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 1.85g 3-氯苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.58 (dd, 1H, J 13.1, 2.9 Hz), 3.18 (dd, 1H, J -16.9, 13.1 Hz), 2.81 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz)。

b) 2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 730mg 2-(3-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J 1.7 Hz), 7.46-7.38 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.62 (d, 1H, J 8.6Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.6, 2.5 Hz), 5.44 (d, 1H, J 6.6 Hz), 5.15 (dd, 1H, J 11.8, 1.4Hz), 4.87 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

c) 2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 635mg 2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J 0.7 Hz), 7.42-7.37 (m, 3H), 6.71-6.49 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)。

d) 2-[2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(3-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 590mg 2-(3-

氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用 3:1 2-丙醇和乙酸乙酯的混合物重结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.0, 2.9 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J 9.0 Hz) 7.00 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.94 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.18 (dd, 1H, J 10.2, 2.2 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J -17.0, 11.5, 5.9 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J -17.0, 8.1, 4.5 Hz) 2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 1H)。

实施例 13:

2-[2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(3,5-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(3,5-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 1.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 1.12g 3,5-二氟苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.00 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.60 (dd, 1H, J 13.1, 2.8 Hz), 3.15 (dd, 1H, J -16.8, 13.1 Hz), 2.85 (dd, 1H, J -16.8, 2.8 Hz)。

b) 2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 800mg 2-(3,5-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.88 (d, 1H, J 2.4 Hz), 6.64 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 2.4, 8.7 Hz), 5.47 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.17 (d, 1H, J 10.5 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

c) 2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 500mg 2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃

-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.50 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 5.05 (dd, 1H, J 9.8, 2.2 Hz), 2.88 (ddd, 1H, J -16.7, 10.8, 5.9 Hz), 2.62 (ddd, 1H, J -16.7, 8.9, 5.0 Hz), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)。

d) 2-[2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 340mg 2-(3,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用涂有硅胶的制备型 TLC-板纯化, 用甲苯-乙酸乙酯作为洗脱剂, 然后用 2-丙醇结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.23-7.19 (m, 4H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.18 (dd, 1H, J 10.0, 2.1 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J -16.9, 10.9, 5.7 Hz), 2.76 (ddd, 1H, J -16.9, 8.4, 4.7 Hz), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

实施例 14:

2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(2,5-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(2,5-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.57ml 2,5-二氟苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.46 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.76 (dd, 1H, J 13.6, 2.7 Hz), 3.26 (dd, 1H, J -16.8, 13.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J -16.8, 2.7 Hz)。

b) 2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基

苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.0g 2-(2,5-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.50 (d, 1H, J 6.8 Hz), 5.35 (d, 1H, J 11.2 Hz), 4.89 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)。

c) 2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 420mg 2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 6.71-6.51 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 2.93 (m, 1H,), 2.68 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

d) 2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 100mg 2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (dd, 1H, J 2.8, 0.4 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.05-6.91 (m, 6H), 5.35 (dd, 1H, J 10.3, 1.5Hz), 3.04 (ddd, 1H, J -16.9, 11.7, 6.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J -16.9, 5.2, 3.0 Hz) 2.29 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。

实施例 15:

2-[2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(3-溴苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(3-溴苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.3ml 3-溴苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (300 MHz,

d_6 -DMSO) δ : 9.41 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 1H) 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.57 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.12 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 2.81 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz)。

b) 2-(3-溴-苯基)-苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3-溴苯基)-苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.0g 2-(3-溴苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.83 (s, 1H), 7.63 (m, 1H) 7.53 (m, 1H) 7.46 (m, 1H) 7.37 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.62 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 5.42 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.14 (d, 1H, J 10.5 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.84 (m, 1H)。

c) 2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 700mg 2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.81 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H) 6.67-6.48 (m, 3H), 5.01 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

d) 2-[2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 339mg 2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物通过硅胶过滤, 用甲苯-乙酸乙酯作为洗脱剂, 然后用 2-丙醇结晶。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.04 (d, 1H, J 2.9Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.2, 2.9Hz), 7.66 (bs, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 1H) 7.20 (d, 1H, J 9.2Hz) 7.01-6.93 (m, 3H), 5.17 (dd, 1H, J 10.1, 2.2Hz), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H) 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H)。

实施例 16:**2-[2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶****a) 2-(4-乙基苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮**

2-(4-乙基苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 1.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 0.8ml 4-乙基苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.43 (d, 2H, J 8.1Hz), 7.25 (d, 2H, J 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J 8.9, 3.1 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.51 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.15 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 2.75 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz), 2.62 (q, 2H, J 7.5 Hz), 1.18 (t, 3H, J 7.5 Hz).

b) 2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 474mg 2-(4-乙基苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.81 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J 8.0 Hz) 7.22 (d, 2H, J 8.0 Hz), 6.88 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.57 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 5.39 (d, 1H, J 7.1 Hz), 5.06 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.86 (m, 1H), 2.61 (q, 2H, J 7.6 Hz), 2.29 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J 7.6 Hz).

c) 2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 425mg 2-(4-乙基-苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。将产物纯化, 用庚烷-乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.26 (d, 2H, J 8.2 Hz) 7.13 (d, 2H, J 8.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 6.51 (d, 1H, J 2.8Hz), 4.83 (dd, 1H, J 10.1, 2.3 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.59 (q, 2H, J 7.6Hz), 2.03 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J 7.6 Hz).

d) 2-[2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b) 中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 205mg 2-(4-乙基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇和丙酮的混合物重结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.36 (d, 2H, J 8.1 Hz) 7.24 (d, 2H, J 8.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (d, 1H, J 2.7 Hz) 6.96 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.7 Hz), 5.11 (dd, 1H, J 10.1, 2.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (q, 2H, J 7.5 Hz) 2.16 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J 7.5 Hz)。

实施例 17:

2-(3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-5-硝基吡啶

a) 6-羟基-3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述, 用 2.0g 2,5-二羟基苯基乙基酮和 1.63ml 苯甲醛作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化, 用庚烷-乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.37 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.9, 3.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.17 (d, 1H, J 12.3), 3.18 (dq, 1H, J 12.3, 6.9 Hz), 0.84 (d, 3H, J 6.9 Hz)。

b) 3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇

3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 474mg 6-羟基-3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.79 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.88 (bs, 1H), 6.53 (m, 2H), 5.37 (d, 1H, J 8.0 Hz), 4.70 (d, 1H, J 10.6 Hz), 1.94 (m, 1H), 0.73 (d, 3H, J 6.7 Hz)。

c) 3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇

3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟-苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 605mg 3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.77 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.59-6.48 (m, 3H), 4.56 (d, 1H, J 9.2 Hz), 2.73 (dd, 1H, J -16.5, 5.0 Hz), 2.54 (dd, 1H, J -16.5, 5.8 Hz), 2.11 (m, 1H), 0.72 (d, 3H, J 6.6 Hz)。

d) 2-(3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-5-硝基吡啶

2-(3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 600mg 3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-2-丙醇(20:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.59 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.19 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (d, 1H, J 2.6 Hz) 6.95 (dd, 1H, J 8.7, 2.6Hz), 6.86 (d, 1H, J 8.7 Hz), 4.73 (d, 1H, J 9.3 Hz), 2.85 (dd, 1H, J -16.7, 5.0 Hz), 2.64 (dd, 1H, J -16.5, 10.9 Hz), 2.18 (m, 1H), 0.77 (d, 3H, J 6.7 Hz)。

实施例 18:

3-甲基-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮

3-甲基-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 200mg 6-羟基-3-甲基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂,然后用 2-丙醇和丙酮的混合物结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.64 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.50-7.32 (m, 4H) 7.30 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.18 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.38 (d, 1H, J 12.5Hz), 3.36 (dd, 1H, J 12.5, 6.9 Hz), 0.86 (d, 3H, J 6.9 Hz)。

实施例 19:**2-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶****a) 2-(2-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮**

2-(2-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 2.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 1.4ml 2-氟苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.45 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.9, 3.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 13.5, 2.8 Hz), 3.26 (dd, 1H, J -16.9, 13.5 Hz), 2.76 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz)。

b) 2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.19g 2-(2-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.60 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.46 (d, 1H, J 6.9 Hz), 5.35 (d, 1H, J 10.6 Hz), 4.89 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

c) 2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 800mg 2-(2-氟-苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.63 (m, 1H) 6.53-6.50 (m, 2H), 5.21 (dd, 1H, J, 10.2, 2.3Hz), 2.98 (ddd, 1H, J -16.9, 11.2, 6.0 Hz), 2.66 (ddd, 1H, J -16.9, 5.0, 2.9 Hz) 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

d) 2-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 390mg 2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.02 (d, 1H, J 2.8 Hz) 6.98 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.37 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J -17.0, 11.5, 6.0 Hz), 2.82 (ddd, 1H, J -17.0, 5.1, 2.8 Hz) 2.18 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。

实施例 20:

2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-5-硝基吡啶

a) 1-[2,5-二(苄氧基)苯基]乙酮

将 1-(2,5-二羟基苯基)乙酮(3.16g)、苄基氯(7.04g)、碳酸钾(12.4g)和 18-冠-6 (30mg)的混合物在 2-丁酮(50ml)中加热回流 5 小时。冷却后滤出沉淀物。将滤液在减压下蒸发至干并向其中加入乙醚(50ml)。将溶液用稀氢氧化钠溶液洗涤两次,用稀盐酸洗涤两次,用硫酸钠干燥,然后减压蒸发至基本上干燥。将残余物用冷的正庚烷(30ml)研制,通过抽滤滤出沉淀物,干燥后得到 2.85g 1-[2,5-二(苄氧基)苯基]乙酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 2.50 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.20-7.50 (m, 13H)。

b) 乙酸 2,5-二(苄氧基)苯酯

将 1-[2,5-二(苄氧基)苯基]乙酮(2.25g)和过乙酸 40% (1.63ml)的乙酸 (5.4ml)溶液在 60℃下搅拌 1 小时。冷却至室温后,通过过滤收集沉淀产物,用冷乙醚洗涤并减压干燥。将乙酸 2,5-二(苄氧基)苯酯用 2-丙醇重结晶。收率为 1.87g。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2.23 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.84-7.44 (m, 13H)。

c) 2,5-二(苄氧基)苯酚

将乙酸 2,5-二(苄氧基)苯酯(1.85g)和 5M 氢氧化钠溶液(10.6ml)的乙醇(11ml)溶液加热回流 6.5 小时。减压蒸除乙醇后,将澄清溶液用稀盐酸酸化。通过过滤收集沉淀产物,用冷水洗涤并减压干燥。收率 0.56g。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 4.97 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.34 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 10H), 9.1 (br s, 1H)。

d) 2-[2,5-二(苄氧基)苯氧基]-1-苯基乙酮

将 2,5-二(苄氧基)苯酚(0.28g)、2-溴苯乙酮(0.22g)、碳酸氢钾(0.25g)和 18-冠-6 (3mg)的混合物在乙腈(4.2ml)中在 22℃下搅拌一周。将混合物过滤并减压蒸发至干。将残余物用乙醚(8.2ml)和水(1.4ml)的混合物在冰浴温度下研制。通过过滤收集产物,用冷乙醚洗涤并减压干燥。收率 0.14g。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 4.98 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28-8.03 (m, 15H)。

e) 2-[2,5-二(苄氧基)苯氧基]-1-苯基乙醇

向 2-[2,5-二(苄氧基)苯氧基]-1-苯基乙酮(0.14g)的甲醇(0.5ml)和四氢呋喃(1.9ml)溶液于 0℃下加入硼氢化钠(6.5mg)。将反应液在 0℃下搅拌 15 分钟,然后在 22℃下搅拌 2 小时。加入水(5ml)后,将甲醇和四氢呋喃蒸出。将残余物在 22℃下搅拌 0.5 小时,将产物过滤,用冷水洗涤并减压干燥。收率 0.09g。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 4.05 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.45 (m, 15H)。

f) 2-(2-羟基-2-苯基乙氧基)苯-1,4-二醇

将 2-[2,5-二(苄氧基)苯氧基]-1-苯基乙醇(3.9g)的乙醇(175ml)溶液在

10%钨碳(100mg)的存在下在 30psi 下氢化。滤出催化剂并减压蒸除溶剂。将残余物用甲苯-乙酸乙酯 8:1 (15ml)的混合物重结晶。2-(2-羟基-2-苯基乙氧基)-苯-1,4-二醇的收率为 1.2g。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 3.79 (dd, J = 9.6, 8.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J = 3.6, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.3, 1H), 6.57 (d, J = 8.5, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)。

g) 2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-醇

将 2-(2-羟基-2-苯基乙氧基)苯-1,4-二醇(1.2g)的甲苯(75ml)溶液与 Amberlyst 15 催化剂(0.5g)一起加热回流 7 小时。过滤后, 减压蒸除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱(甲苯/乙酸乙酯/乙酸=8:1:1)纯化。2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-醇的收率为 0.5g。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 4.02 (dd, J = 8.5, 11.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 2.3, 11.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 5H), 8.99 (s, 1H)。

h) 2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-5-硝基吡啶

将 2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-醇(80mg)、2-氯-5-硝基吡啶(56mg)和碳酸钾(52mg)的二甲基甲酰胺(1.0ml)溶液在 120℃下搅拌 2 小时。将混合物冷却后, 加入水(10ml), 然后将沉淀产物过滤, 用水和 2-丙醇洗涤, 然后减压干燥。收率 60mg, mp 163-170℃。¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 4.16 (dd, J = 8.5, 11.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39-7.52 (m, 5H), 8.60 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H)。

实施例 21:

2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-3-硝基吡啶

2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-3-硝基吡啶按照与以上2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-5-硝基吡啶相同的方式、用2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-醇(80mg)和2-氯-3-硝基吡啶(56mg)进行制备。收率 30mg, mp < 60°C。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 4.16 (dd, J = 8.6, 11.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34-7.52 (m, 6H), 8.43 (dd, J = 1.9, 4.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H)。

实施例 22:

2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-5-三氟甲基-吡啶

2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-5-三氟甲基吡啶按照与以上2-(2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-5-硝基吡啶相同的方式、用2,3-二氢-2-苯基-苯并[1,4]二噁英-6-醇(80mg)和2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(64mg)进行制备。收率 50mg, mp 104-110°C。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 4.15 (dd, J = 8.3, 11.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 2.3, 11.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.52 (m, 5H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H)。

实施例 23:

5-硝基-2-(6-苯基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基氧基)-吡啶

a) 6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮

将乙酸钪(II) (0.57g)、rac-2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联萘(1.91g)和叔丁醇钾(4.15g)的混合物在干燥甲苯中在氩气氛下搅拌 10 分钟。加入溶于干燥甲苯中的溴苯(5.34g)和6-甲氧基-1-四氢萘酮(3.0g)并将混合物在100°C下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温并倒入饱和氯化铵水溶液中, 然后用乙醚萃取。将有机萃取液用盐水洗涤, 干燥并蒸发。将粗产物通过快速硅胶

色谱纯化，用甲苯和甲苯-乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.87 (d, 1H, J 7.8 Hz), 7.16-7.33 (m, 5H), 6.91-6.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.23-2.38 (m, 2H)。

b) 6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮

将 6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(1.0g)与 47% HBr (20ml)一起回流，直至原料消失。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯干燥并蒸发。将产物用甲苯重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.35 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J 8.6 Hz), 7.15-7.33 (m, 5H), 6.75 (dd, 1H, J 8.6, 2.4 Hz), 6.68 (d, 1H, J 2.3 Hz), 3.79-3.85 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H)。

c) 6-苯基-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇

向 6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(50mg)的三氟乙酸溶液中加入三乙基甲硅烷(98mg)。将混合物在 60℃下加热 3 小时。蒸除溶剂，向残余物中加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥并蒸发。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.02 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, J 7.9), 6.50-6.53 (m, 2H), 2.68-2.92 (m, 5H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H)。

d) 5-硝基-2-(6-苯基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基氧基)-吡啶

将 6-苯基-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇(30mg)、2-氯-5-硝基吡啶(21mg)和氟化钾(23mg)的干燥二甲基甲酰胺溶液在 120℃下加热，直至原料消失。加入水和 1 N HCl 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯用盐水和水洗涤，干燥并蒸发。将产物用甲苯重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.4 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.0, 2.5), 7.18-7.35 (m, 7H), 6.95-6.99 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 5H), 1.87-2.04 (m, 2H)。

实施例 24:

6-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮

6-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮按照实施例 23(d)中关于 5-硝基-2-(6-苯基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基氧基)-吡啶的描述、用 50mg 6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮、33mg 2-氯-5-硝基吡啶和 37mg 氟化钾进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.68 (dd, 1H, J 9.0, 2.9), 8.01 (d, 1H, J 8.5), 7.37 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.21-7.38 (m, 7H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H)。

实施例 25:

3-N-乙酰基氨基-4-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯甲醚

将实施例 3 的 3-氨基-4-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯甲醚(0.174g)在氮气下溶于 2ml 干燥吡啶。加入乙酸酐(0.15ml)和 10mol-% 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(DMAP)并将反应溶液在室温下搅拌 2.5 小时, 然后通过加入 1ml H₂O 终止反应。将甲苯加入到反应混合物中并蒸发至干。反复蒸发甲苯。将产物通过柱色谱(CH₂Cl₂: EtOAc/98:2)纯化。¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 9.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47-7.25 (m, 5H), 6.85-6.66 (m, 4H), 6.63 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 3.0 Hz), 5.07 (dd, 1H, J = 9.9 Hz, J = 1.9 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.0-2.85 (m, 1H), 2.75-2.62 (s, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 1H)。

实施例 26:

5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶

将实施例 1 的 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶(2.26g)溶于 350ml 冰乙酸。由于反应放热而分几次加入锌粉末(8.48g)。将混合物在室温下搅拌 2 小时并过滤。将锌用冰乙酸洗涤。将酸蒸发并加入甲苯, 然后再次蒸发。将产物混合物溶于 CH₂Cl₂ 并用 1M NaOH 洗涤。将水相进一

步用 CH_2Cl_2 洗涤。合并有机级分并用 Na_2SO_4 干燥。将产物通过柱色谱纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 7.52 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, $J = 3.0$ Hz), 6.82-6.72 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 5.08 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz; $J = 2.1$ Hz), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H)。

实施例 27:

5-N-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶

将实施例 26 的 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶(0.955g)在氮气下溶于 8ml 干燥吡啶。加入 DMAP (0.038g)。由于剧烈的放热反应而在室温下将 AcCl (0.26ml)滴加到反应溶液中。将反应液在室温下搅拌 90 分钟,然后通过缓慢加入 1ml H_2O 终止反应。加入 50ml 甲苯并蒸发至干。将甲苯的蒸发重复两次。将褐色的产物混合物用柱色谱($\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2/60:40$)纯化得到结晶状的浅黄色产物。将产物通过用 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (71:29)重结晶而进一步纯化。滤出沉淀物并用 $2 \times 10\text{ml}$ 冰冷的 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1)洗涤。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 10.04 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz; $J = 2.8\text{Hz}$), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 6.84 (s, 1H), 5.11 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz; $J = 2.2$ Hz), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.71 (ddd, 1H, $J = 16.8$ Hz; $J = 5.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H)。

实施例 28:

5-N,N-二乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶

将实施例 26 的 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶(0.40g)在氮气下溶于 1.5ml 干燥吡啶。加入 DMAP (10mol-%)和 Ac_2O (1.0ml)并将溶液在室温下搅拌 2.5 小时。加入甲苯并蒸发至干。将甲苯的蒸发重复两次。将产物通过柱色谱($\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2/60:40$)纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.05 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$; $J = 2.6$ Hz),

7.48-7.31 (m, 5H), 7.07 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 6.99-6.85 (m, 3H), 5.13 (dd, 1H, $J=10.1$ Hz; $J = 1.9$ Hz), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H)。

实施例 29:

2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

a) 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯

将 6-羟基黄烷(0.150g)在氮气下溶于干燥 DMSO(5ml)。加入 KI (0.166g) 和 KOH (0.074g) 并将溶液在室温搅拌 15 分钟。加入 2-氯-1-硝基苯(0.104g) 并将溶液在+90℃下搅拌 2.5 小时。将冷却后的溶液加入 CH_2Cl_2 并用 H_2O 和 2M NaOH 洗涤。分离各相并将水相用 CH_2Cl_2 洗涤。合并所有的有机相并用 1M HCl 洗涤, 然后用 H_2O (直至 pH~7)和盐水洗涤。将溶液用 Na_2SO_4 干燥并在 CH_2Cl_2 :正庚烷(60:40)中通过小型硅胶柱过滤将其纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; d_6 -DMSO): δ 8.01 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz; $J = 1.7$ Hz), 7.69 (m, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz; $J = 1.2$ Hz), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.12 (dd, 1H, $J=10.1$ Hz; $J = 2.3$ Hz), 2.95 (ddd, 1H, $J = 16.9$ Hz; $J = 11.2$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 16.9$ Hz; $J = 3.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H)。

b) 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

将 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯(0.160g)大部分溶于 30ml 冰乙酸。分几次加入锌粉末(1.190g)并将混合物在室温下搅拌 90 分钟。将锌过滤并用冰乙酸洗涤, 然后蒸发。将蒸发的残余物加入到甲苯中并再次蒸发。将残余物溶于 CH_2Cl_2 并用 1M NaOH 洗涤。将 NaOH 溶液进一步用 CH_2Cl_2 洗涤。合并有机级分并用 Na_2SO_4 干燥。粗产物的纯化通过小型硅胶柱用 CH_2Cl_2 洗脱而完成。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 7.45-7.28 (m, 5H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 8.0$ Hz; $J = 1.7$ Hz), 6.73-6.67 (m, 3H), 6.54-6.48 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H, J

= 10.1 Hz; J = 2.3 Hz), 4.85 (s, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H)。

实施例 30:

5-三氟甲基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

a) 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-4-三氟甲基苯

2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-4-三氟甲基苯按照实施例 29(a)中关于 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯的描述进行制备, 所不同的是在氮气下使用 6-羟基黄烷(0.339g)的 7ml 干燥 DMSO 溶液。按照类似的方式同样加入 KI (0.374g)和 KOH (0.168g)和 4-氯-3-硝基-1-三氟甲基苯(0.24ml)。将产物通过柱色谱(CH_2Cl_2 :正庚烷/60:40)纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; d_6 -DMSO): δ 8.44 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 9.0 Hz; J = 2.2 Hz), 7.51-7.29 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.09-6.91 (m, 3H), 5.15 (dd, 1H, J=10.1 Hz; J = 2.3 Hz), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H)。

b) 5-三氟甲基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-4-三氟甲基苯(0.311g)在 25ml 冰乙酸中用锌(1.48g)按照实施例 29 中关于 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺的描述进行还原。将产物通过柱色谱(CH_2Cl_2 :正庚烷/70:30 作为洗脱剂)纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; d_6 -DMSO): δ 7.48-7.28 (m, 5H), 7.06 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz), 6.85-6.56 (m, 3H), 6.72 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.40 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H, J = 10.0 Hz; J = 2.3 Hz), 3.04-2.87 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 1H)。

实施例 31:

5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

a) 2,4-二硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯

2,4-二硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯按照实施例 29(a)中关于 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯的描述进行制备,所不同的是在氮气下使用 6-羟基黄烷(0.226g)的 5ml 干燥 DMSO 溶液。按照类似的方式同样加入 KI (0.249g)和 KOH (0.112g)以及 2,4-二硝基氯苯(0.210mg)。将产物通过柱色谱(CH_2Cl_2 :正庚烷/75:25 作为洗脱剂)纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 8.88 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 8.45 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.14 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.16 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H)。

b) 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

将 2,4-二硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯(0.04g)溶于 12ml 冰乙酸并加入锌(0.131g)。将反应液在室温下搅拌 30 分钟。按照实施例 29 中关于 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺的描述完成后处理。将产物通过柱色谱(CH_2Cl_2 : Et_3N /96:4 作为洗脱剂)纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; d_6 -DMSO): δ 7.48-7.28 (m, 5H), 6.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.02 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.81 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz), 5.03 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.3$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 1H)。

实施例 32:

5-氟基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

a) 4-氟基-2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯

将 4-氟基-2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯按照实施例 29(a)中关于 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯的描述进行制备,所不同的是在氮气下使用 6-羟基黄烷(0.453g)的 10ml 干燥 DMSO 溶液。

按照类似的方式同样加入 KI (0.498g)和 KOH (0.224g)以及 4-氯-3-硝基苻腈(0.365mg)。将产物通过柱色谱(CH_2Cl_2 :正庚烷/90:10 作为洗脱剂)纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz ; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.64 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.07-6.93 (m, 3H), 5.15 (dd, 1H, $J=10.1\text{Hz}$, $J = 2.1$ Hz), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 1H)。

b) 5-氰基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

将 4-氰基-2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯(0.155g; 0.4mmol)按照实施例 29 中关于 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺的描述还原成相应的苯胺, 所不同的是, 使用 40ml 冰乙酸和 0.93g 锌粉末。将产物通过柱色谱(100% CH_2Cl_2 作为洗脱剂)纯化。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz ; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7.57-7.28 (m, 5H), 7.06 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.95-6.78 (m, 4H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.46 (s, 2H), 5.11 (dd, 1H, $J=10.0$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 1H)。

实施例 33:

N-乙酰基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

将 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺(0.093g)在氮气下溶于 1ml 干燥吡啶。加入 DMAP (10mol-%)和乙酸酐(0.1ml)并将溶液在室温下搅拌 4 小时, 然后通过加入 0.5ml H_2O 终止反应。将溶液蒸发至干, 然后加入甲苯并再次蒸发。反复进行甲苯的蒸发。将产物通过柱色谱(CH_2Cl_2 :i-PrOH/98:2 作为洗脱剂)纯化并用 0.5ml 热无水乙醇重结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9.43 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.89-6.74 (m, 4H), 5.10 (dd, 1H, $J = 9.9$, $J = 2.0$), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)。

实施例 34:

3-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶

将 6-羟基黄烷(0.150g)在氮气下溶于 3ml 干燥 DMF。加入 KF (0.117g) 并将溶液在+120℃下搅拌 30 分钟。将溶液稍稍冷却, 加入 2-氯-3-硝基吡啶(0.212g)并在+120℃下搅拌 7 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物加入到 EtOAc 和 1M HCl 中并加入水, 然后分离各相。将有机相用水洗涤, 将 pH 用 1M NaOH 调节至 7。将有机相用水、盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。将产物通过柱色谱(CH₂Cl₂:正庚烷/80:20)纯化。¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8.55 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.7 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 1.7 Hz), 7.51-7.29 (m, 6H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.88 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.14 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J=2.1 Hz), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H)。

实施例 35:

3-氨基-5-(三氟甲基)-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

a) 2,6-二硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-4-三氟甲基苯

将 2,6-二硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-4-三氟甲基苯按照实施例 29(a)中关于 2-硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯的描述进行制备, 所不同的是, 在氮气下使用 6-羟基黄烷(0.453g)的 10ml 干燥 DMSO 溶液。按照类似的方式同样加入 KI (0.498g)和 KOH (0.224g)以及 4-氯-3,5-二硝基三氟甲基苯(0.541mg)。¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8.87 (s, 2H), 7.46-7.29 (m, 5H), 6.89-6.75 (m, 4H), 5.09 (dd, 1H, J = 10.3 Hz, J = 2.1 Hz), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H)。

b) 3-氨基-5-(三氟甲基)-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺

2,6-二硝基-1-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-4-三氟甲基苯(0.198g; 0.43mmol)按照实施例 29 中关于 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺的

描述还原成相应的二氨基化合物,所不同的是,使用 25ml 冰乙酸和 1.525g 金属锌粉末。将产物通过柱色谱(100%CH₂Cl₂ 作为洗脱剂)纯化。¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7.45-7.28 (m, 5H), 6.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.65 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 3.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 5.04 (dd, 1H, J = 10.0 Hz, J = 2.1 Hz), 4.98 (s, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H)。

实施例 36:

5-琥珀酰亚氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶

将实施例 26 的 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶(0.16g)在氮气下溶于 7.5ml 冰乙酸。加入琥珀酸酐(0.0563g)并将溶液回流 60 分钟,然后将溶液冷却并蒸发至干。加入甲苯(25ml)并再次蒸发至干。将产物通过柱色谱(CH₂Cl₂: i-PrOH/95:5 作为洗脱剂)纯化。¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8.03 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.6 Hz), 7.48-7.31 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 2.6Hz), 6.92 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 10.2 Hz, J = 2.2 Hz), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.84-6.68 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H)。

实施例 37:

5-(O,O'-二乙酰基-L-酒石酰亚氨基)-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶

5-(O,O'-二乙酰基-L-酒石酰亚氨基)-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶按照实施例 36 中关于 5-琥珀酰亚氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶的描述进行制备,所不同的是,将 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶(0.318g)和(+)-二乙酰基-L-酒石酸酐(0.227g)在 15ml 冰乙酸中回流 60 分钟。¹H-NMR (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8.10 (d, 1H, J = 2.6Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.6 Hz), 7.49-7.30 (m, 5H), 7.13 (d, 1H,

$J = 8.8\text{Hz}$), 6.97 (d, 1H, $J = 2.5\text{ Hz}$), 6.93 (dd, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$, $J = 2.7\text{ Hz}$), 6.88 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.08 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, $J = 10.1\text{ Hz}$, $J = 1.9\text{ Hz}$), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.08-1.93 (m, 1H)。

实施例 38:

5-硝基-2-(2-苯基二氢化茚-5-基氧基)吡啶

a) 3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙烯酸

将三乙基胺加入到对甲氧基苯甲醛(10g)和苯乙酸(10g)的乙酸酐(25ml)溶液中。将反应混合物在 90°C 下搅拌 8 小时。将反应混合物冷却并加入碳酸钾(81g)的水(600ml)溶液。加入后, 将反应混合物在 60°C 下加热 1 小时。将反应混合物冷却至 10°C 以下, 然后用浓盐酸中和。滤出沉淀物并用水洗涤。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.6 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8-6.7 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)。(M) $^{+} = 254$ (100%)。

b) 3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酸

将 13g 3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙烯酸溶于 600ml 乙酸乙酯并在惰性气氛下加入 2.6g 10%钯碳。将原料在室温下氢化得到定量收率的 3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酸。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.3 (bs, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.8-6.7 (m, 2H), 3.79 (dd, 1H, J 6.9, 8.7 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H, J 8.7, 13.7 Hz), 2.87 (dd, 1H, J 6.9, 13.7 Hz)。

c) 6-甲氧基-2-苯基二氢化茚-1-酮

向 3-(4-甲氧基苯基)-2-苯基丙酸(4.6g)的干燥二氯甲烷(26ml)溶液中加入两滴干燥 DMF。加入亚硫酸氯(3ml)并将反应混合物在 40°C 下搅拌 4 小时。真空蒸除溶剂。将沉淀物溶于二氯甲烷。将溶液冷却至 $0\text{-}3^{\circ}\text{C}$ 。在 4 小时内将该溶液和氯化铝(2.5g)缓慢混合, 温度保持在 4°C 以下。混合后,

将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。通过倒入稀释的冰冷盐酸中来终止反应。分层，将水溶液用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水洗涤，干燥并蒸发。将粗产物研制得到 2.9g 6-甲氧基-2-苯基二氢化茛-1-酮。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.56 (d, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 3H), 4.02 (dd, 1H, J 3.9, 8.0 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H, J 8.0, 17.2 Hz), 3.11 (dd, 1H, J 3.9, 17.2 Hz)。

d) 5-甲氧基-2-苯基二氢化茛

5-甲氧基-2-苯基二氢化茛按照实施例 1(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 600mg 6-甲氧基-2-苯基二氢化茛-1-酮进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.32-7.27 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.83 (d, 1H, J 2.4 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 2.4, 8.2 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.64 (k, 1H, J 8.5 Hz), 3.23 (dt, 2H, J 8.5, 15.9 Hz), 2.92 (m, 2H)。

e) 2-苯基二氢化茛-5-醇

将 5-甲氧基-2-苯基二氢化茛(200mg)和浓 HBr (4ml)的混合物回流 5.5 小时。将反应混合物冷却至室温并加入 20ml 冰水，然后将其用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸除溶剂得到 2-苯基二氢化茛-5-醇。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.05 (bs, 1H), 7.3-7.28 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 1H), 7.0 (d, 1H, J 8.1 Hz), 6.64 (d, 1H, J 1.9Hz), 6.55 (dd, 1H, J 1.9, 8.1 Hz), 3.60 (k, 1H, J 8.6 Hz), 3.18 (m, 2H), 2.86 (dt, 2H, J 8.6, 16 Hz)。

f) 5-硝基-2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)吡啶

5-硝基-2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)吡啶按照实施例 1(b)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 107mg 2-苯基二氢化茛-5-醇进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 2.9, 9.1Hz), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, 1H, J 2.2

Hz), 7.00 (dd, 1H, J 2.2, 8.0 Hz), 3.72 (k, 1H, J 8.9 Hz), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.01 (dd, 2H, J 8.9, 15.3 Hz).

实施例 39:

5-甲氧基-2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)苯胺

a) 5-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基二氢化茛

5-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基二氢化茛按照实施例 3(a)中关于 6-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃的描述、用 575mg 2-苯基二氢化茛-5-醇进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.60 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.86 (d, 1H, J 2.3 Hz), 6.78 (dd, 1H, J 2.3, 8.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.67 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.25 (dd, 2H, J 8.3, 15.7 Hz), 2.95 (m, 2H). (M)⁺ = 361 (60%), 209 (100%).

b) 5-甲氧基-2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)苯胺

5-甲氧基-2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)苯胺按照实施例 3(b)中关于 5-甲氧基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺的描述、用 200mg 5-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基二氢化茛进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, J 8.4 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H, J 2.3, 8.4 Hz), 6.69 (d, 1H, J 2.3 Hz), 6.48 (bd, 1H, J 6.4 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.66 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.24 (dd, 2H, J 8.3, 15.6 Hz), 2.93 (m, 2H). (M)⁺ = 331 (100%).

实施例 40:

2-[2-(3-氟苯基)-二氢化茛-5-基氧基]-5-甲氧基苯胺

a) 2-(3-氟苯基)二氢化茛-5-醇

2-(3-氟苯基)二氢化茛-5-醇按照实施例 25(a-e)中关于 2-苯基二氢化茛-5-醇的描述、用 5g 3-氟苯乙酸进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 9.09 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.64 (d,

1H, J 1.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 2.3, 8.1 Hz), 3.63 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 2H)。

b) 5-甲氧基-2-[2-(3-氟苯基)二氢化茛-5-基氧基]苯胺

5-甲氧基-2-[2-(3-氟苯基)二氢化茛-5-基氧基]苯胺按照实施例 3(a-b)中关于 5-甲氧基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺的描述、用 500mg 2-(3-氟苯基)二氢化茛-5-醇进行制备。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.09 (d, 1H, J 8.2 Hz), 7.02 (d, 1H, J 7.7 Hz), 6.96-6.88 (m, 4H), 6.83 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 2.9, 9.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.65 (k, 1H, J 8.8 Hz), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.94 (dd, 2H, J 8.8, 15.1 Hz)。

实施例 41:

2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)苯胺

a) 5-(2-硝基苯氧基)-2-苯基二氢化茛

5-(2-硝基苯氧基)-2-苯基二氢化茛按照实施例 3(a)中关于 6-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃的描述、用 200mg 2-苯基二氢化茛-5-醇和 150mg 1-氯-2-硝基苯进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.04 (dd, 1H, J 1.6, 8.3 Hz), 7.68 (ddd, 1H, J 1.6, 7.4, 8.3 Hz), 7.36-7.27 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H, J 1.1, 8.4 Hz), 6.98 (bd, 1H, J 2.3 Hz), 6.89 (dd, 1H, J 2.3, 8.1 Hz), 3.69 (k, 1H, J 8.5 Hz), 3.28 (dd, 2H J 8.5, 15.8 Hz), 3.05-2.95 (m, 2H)。

b) 2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)苯胺

2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)苯胺按照实施例 29(b)中关于 2-(2-苯基-苯并二氢吡喃-6-基氧基)-苯胺的描述、用 170mg 5-(2-硝基苯氧基)-2-苯基二氢化茛进行制备。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.32-7.27 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 4H), 6.56-6.53 (m, 1H),

4.85 (bs, 2H), 3.65 (k, 1H, J 8.3 Hz), 3.23 (dd, 2H, J 8.3, 15.5 Hz), 2.97-2.88 (m, 2H)。

实施例 42:

2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)-5-三氟甲基苯-1,3-二胺

a) 5-(2,6-二硝基-4-三氟甲基苯氧基)-2-苯基二氢化茛

将叔丁醇钾(117mg)加入到 2-苯基二氢化茛-5-醇(200mg)的干燥 DMF (3ml)溶液中。将形成的混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入 4-氯-3,5-二硝基三氟甲基苯(275mg)。将反应混合物在 150℃下继续搅拌 3 小时。冷却至室温后, 向混合物中加入水和乙酸乙酯。向水层中加入 1M 盐酸并将溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥然后蒸发。将 5-(2,6-二硝基-4-三氟甲基苯氧基)-2-苯基二氢化茛用乙醇重结晶。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.89 (s, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.83 (dd, 1H, J 2.5, 8.2 Hz), 3.67 (k, 1H, J 8.6 Hz), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H)。

b) 2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)-5-三氟甲基苯-1,3-二胺

2-(2-苯基二氢化茛-5-基氧基)-5-三氟甲基苯-1,3-二胺按照实施例 35(b) 中关于 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-5-三氟甲基苯-1,3-二胺的描述、用 230mg 5-(2,6-二硝基-4-三氟甲基-苯氧基)-2-苯基二氢化茛进行制备。¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J 8.1 Hz), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.98 (s, 4H), 3.64 (k, 1H, J 8.5 Hz), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H)。

实施例 43:

6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基胺

a) 6-羟基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮肟

将氢氧化钠(122mg)加入到 6-羟基黄烷酮(2g)和羟基胺盐酸盐(900mg)

的乙醇(5ml)和水(2ml)的冷却溶液中。将形成的混合物回流 6 小时, 每隔 45 分钟之后加入羟基胺盐酸盐(450mg)和氢氧化钠(61mg)。冷却至室温后, 将水(23ml)和浓盐酸(5.6ml)加入到混合物中。滤出沉淀物, 用水洗涤并真空干燥。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.3 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.80 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.72 (dd, 1H, J 2.9, 8.8 Hz), 5.07 (dd, 1H, J 3.2, 11.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, J 3.2, 17.1 Hz), 2.64 (dd, 1H, J 11.9, 17.1 Hz)。

b) 4-氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇

将 6-羟基-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮肟(2.07g)的 1,2-二甲氧基乙烷(20ml)溶液加入到氯化钛(IV) (1.9ml)和硼氢化钠(1.29g)的 1,2-二甲氧基乙烷(20ml)的冷却溶液中。将形成的混合物在室温下继续搅拌 4 小时。用冰终止反应, 然后将 pH 调节至 2-3。将形成的混合物用甲苯萃取。将水层用氢氧化钠溶液碱化。滤出黑色沉淀物并用甲醇洗涤。将甲醇洗涤液蒸发至干, 溶于水然后中和, 最终滤出沉淀物。分离得到 4-氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇的非对映体混合物, 为其盐酸盐。(M)⁺ = 241 (4.4%), 224 (10%), 137 (100%)。

c) 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基胺

6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基胺按照实施例 1(b)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 100mg 4-氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇的盐酸盐进行制备。分离得到 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基胺的非对映体混合物, 为其盐酸盐。(M)⁺ = 363 (22%), 259 (100%), 242 (70%), 224 (64%), 223 (62%)。

实施例 44:

N-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基]-乙酰胺

将乙酸酐(60μl)加入到 6-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃

-4-基胺盐酸盐(100mg)和吡啶(41 μ l)的干燥 DMF 的冷却溶液中。将形成的混合物在 0℃下继续搅拌 20 小时。用冰水终止反应，然后中和。将形成的混合物用二氯甲烷萃取，用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。将 N-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基]-乙酰胺的非对映体混合物用二氯甲烷重结晶。(M)⁺ = 405 (24%), 301 (14%), 259 (100%), 242 (55%), 224 (96%)。

实施例 45:

二甲基-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基]-胺

a) 4-N,N-二甲基氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇

将氰基硼氢化钠(274mg)加入到 4-氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇的游离碱(263mg)和 37%甲醛(1.4ml)的乙腈(15ml)溶液中。30 分钟后，将 pH 用乙酸调节至 6-7。将形成的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干，将沉淀物溶于 10%氢氧化钾溶液并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层干燥，然后蒸发得到 4-N,N-二甲基氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇，为非对映体的混合物。¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.79 (bs, 1H, 主要的和次要的), 7.5-7.3 (m, 5H, 主要的和次要的), 6.96 (d, 1H, J 2.8 Hz, 主要的), 6.75 (d, 1H, J 2.9 Hz, 次要的), 6.69 (d, 1H, 8.7 Hz, 次要的), 6.63-6.60 (m, 1H, 主要的和次要的), 6.53 (dd, 1H, J 2.8, 8.7 Hz, 主要的), 5.17 (dd, 1H, J 2.7, 9.7 Hz, 次要的), 5.04 (d, 1H, J 10.7 Hz, 主要的), 4.17 (dd, 1H, J 5.7, 11.4 Hz, 主要的), 3.35 (m, 1H, 次要的), 2.24 (s, 3H, 次要的), 2.21 (s, 3H, 主要的), 2.2-1.7 (m, 2H, 主要的和次要的)。

b) 二甲基-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基]-胺

N,N-二甲基-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基]-胺按照实施例 1(b)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 220mg 4-N,N-二甲基氨基-2-苯基苯并二氢吡喃-6-醇进行制备。分离得到 N,N-二甲基-[6-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基]-胺，为非对映体的混合物。(M)⁺ = 391 (8%), 347 (8%), 346 (8%), 287 (68%), 147 (100%)。

实施例 46:**N-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]甲磺酰胺**

将吡啶(77 μ l)和甲磺酰氯(32 μ l)加入到 6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基胺(121mg)的干燥 THF (2ml)的冷却溶液中。将形成的混合物在 0°C 下继续搅拌 2 小时, 然后加入 1M 盐酸。将溶液用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥然后蒸发。将 N-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]甲磺酰胺用二乙醚重结晶。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ : 9.64 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 2.8, 8.8 Hz), 7.47-7.31 (m, 5H), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.89-6.82 (m, 3H), 5.12 (dd, 1H J 2.2, 10.1 Hz), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H)。

实施例 47:**1-甲基-3-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]硫脲**

将 6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基胺(150mg)和异硫氰酸甲酯(94 μ l)的乙醇溶液回流 10 小时。冷却后蒸除溶剂。将 1-甲基-3-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]硫脲的粗产物用柱色谱(5% 甲醇的二氯甲烷溶液)纯化。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 9.45 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, J 2.7, 8.8 Hz), 7.70 (bs, 1H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 4H), 5.12 (dd, 1H J 2.3, 10.1 Hz), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.90 (d, 3H, J 4.3 Hz), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H)。

实施例 48:**3-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-2-基]苯酚****a) 6-羟基-2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮**

6-羟基-2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。将产物用乙醇重结晶。

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9.50 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.03 (dd, 1H J 3.0, 8.9 Hz), 6.64 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H J 2.9, 12.7 Hz), 3.09 (dd, 1H, J 12.7, 16.9 Hz), 2.75 (dd, 1H, J 2.9, 16.9 Hz)。

b) 2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9.43 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.53 (dd, 1H, J 2.7, 8.7), 5.01 (d, 1H, J 11.3 Hz), 4.86 (dd, 1H, J 6.2, 10.8 Hz), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H)。

c) 2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 2-(3-羟基苯基)-苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.52-6.47 (m, 2H), 4.89 (dd, 1H, J 2.1, 9.9 Hz), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H)。

d) 3-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-2-基]苯酚

3-[6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-2-基]苯酚按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(3-羟基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9.44 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 2.8, 9.1 Hz), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 3H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.06 (dd, 1H, J

2.1, 9.9 Hz), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H)。

实施例 49:

6-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺

6-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 830mg 2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶(实施例 14(d))作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.84-6.68 (m, 4H), 5.29 (d, 1H, J 8.6), 4.99 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。

实施例 50:

N-{6-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺

N-{6-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 370mg 6-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺(实施例 49)作为原料进行制备。将产物用涂有硅胶的制备型 TLC-板纯化, 用乙酸乙酯-庚烷(4:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 4H), 5.32 (dd, 1H, J 10.1, 1.6 Hz), 2.99 (ddd, 1H, J -16.9, 11.4, 5.9 Hz), 2.78 (ddd, 1H, J -16.9, 8.4, 5.1 Hz), 2.26 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 51:

6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺

6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26 中

关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 240mg 2-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶(实施例 19(d))作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 3.0 Hz), 6.81-6.73 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.31 (dd, 1H, J 10.3, 2.2 Hz), 5.00 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

实施例 52:

N-{6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺

N-{6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 220mg 6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 51)作为原料进行制备。将产物用甲醇和二乙醚的混合物重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.06 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.89-6.85 (m, 3H), 5.34 (dd, 1H, J 10.2, 2.2 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H)。

实施例 53:

N-{6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺

N-{6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺按照实施例 46 中关于 N-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]甲磺酰胺的描述、用 400mg 6-[2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 51)作为原料进行制备。将产物用甲醇和二乙醚的混合物结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.67 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H, J 8.8 Hz), 6.92-6.84 (m, 3H), 5.35 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)。

实施例 54:**6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺**

6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2.34g 2-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶(实施例 9(d))作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.44 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 3.0 Hz), 6.83-6.73 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.13 (dd, 1H, J 10.0, 3.0 Hz), 5.00 (s, 2H), 2.93 (ddd, 1H, J -16.8, 10.5, 5.3 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J -16.8, 8.0, 4.4 Hz), 2.18 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)。

实施例 55:**N-{6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺**

N-{6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 300mg 6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺(实施例 54)作为原料进行制备。将产物用甲醇和二乙醚的混合物重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.09 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.89-6.83 (m, 3H), 5.16 (dd, 1H, J 10.1, 2.1 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J -16.5, 11.0, 6.5 Hz), 2.71 (ddd, 1H, J -16.5, 8.7, 4.4 Hz), 2.19 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (m, 1H)。

实施例 56:**6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮**

6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 100mg 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮(实施例 6)作为原料进行制备。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.62 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.06 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.50 (dd, 1H, J 13.0, 2.9 Hz), 3.08 (dd, 1H, J -17.0, 13.0 Hz), 2.82 (dd, 1H, J -17.0, 2.9 Hz).

实施例 57:

乙酸 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-基酯

将乙酸酐(0.26ml)滴加到 100mg 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-醇(实施例 8(b))的干燥吡啶溶液中。将反应混合物回流 $1\frac{1}{2}$ 小时。然后将其倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。将有机相用 1M HCl 溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤。然后用 MgSO_4 干燥并蒸发至干。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9.05 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.52-7.35 (m, 5H), 7.23 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, J 8.5 Hz), 6.18 (dd, 1H, J 10.1, 6.4 Hz), 5.44 (dd, 1H, J 11.4, 1.4 Hz), 2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)。

实施例 58:

6-(2-氨基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮甲磺酸盐

a) 6-(2-叠氨基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮

6-(2-叠氨基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 4(a)中关于 6-(2-叠氨基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃的描述、用 1.0g 6-羟基-黄烷酮作为原料进行制备。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.53-7.51 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.22 (dd, 1H, J 9.0, 3.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J 9.0 Hz), 5.51 (dd, 1H, J 13.1, 3.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J 4.9 Hz), 3.60 (t, 2H, J 4.9 Hz), 3.11 (dd, 1H, J -16.9, 13.1 Hz), 2.85 (dd, 1H, J -16.9, 3.0 Hz)。

b) 6-(2-氨基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮甲磺酸盐

6-(2-氨基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮甲磺酸盐按照实施例 4(b)

中关于 2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)乙基胺甲磺酸盐的描述、用 6-(2-叠氮基乙氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.91 (bs, 3H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.28 (dd, 1H, 8.8, 3.1 Hz), 7.12 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.63 (dd, 1H, J 13.0, 3.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J 5.1 Hz), 3.25 (dd, 1H, J -16.9, 13.0 Hz), 3.23 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H, J -16.9, 3.0 Hz), 2.29 (s, 3H)。

实施例 59:

2-(3-溴苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(3-溴苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 215mg 2-(3-溴苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 15(b))作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇和丙酮的混合物重结晶。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.69 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.22 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.65 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J 10.8 Hz), 4.97 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

实施例 60:

2-(2-氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(2-氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 315mg 2-(2-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 19(b))作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇和丙酮的混合物重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.23 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.7, 3.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.69 (d, 1H, J 6.3 Hz), 5.55 (d, 1H, J 11.9 Hz), 5.00 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)。

实施例 61:**2-(2,5-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇**

2-(2,5-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 200mg 2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 14(b))作为原料进行制备。将产物用涂有硅胶的制备型 TLC-板纯化,用甲苯-乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.50 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 5H), 5.50 (d, 1H, J 11.1 Hz), 5.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

实施例 62:**2-(3-氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇**

2-(3-氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 890mg 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 9(b))作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用乙酸乙酯-庚烷(20%→33%)进行梯度洗脱,然后用 2-丙醇和丙酮的混合物结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.48 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.67 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.34 (d, 1H, J 10.4 Hz), 4.98 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

实施例 63:**2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-乙氧基苯胺盐酸盐****a) 1-氯-4-乙氧基-2-硝基苯**

将 4-氯-3-硝基苯(5.0g)溶于丙酮并加入碘乙烷(2.5ml)和碳酸钾(4.4g)。将反应混合物在 40℃下搅拌 4½小时。冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液蒸发至干。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.64 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J 9.0, 3.1 Hz), 4.12 (q, 2H, J 7.0 Hz), 1.34 (t, 3H, 7.0Hz)。

b) 2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙氧基-2-硝基苯氧基)苯并二氢吡喃

将 320mg 2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇(实施例 14(c))溶于干燥 DMF 并加入叔丁醇钾(150mg)。将形成的混合物搅拌 30 分钟,然后加入 1-氯-4-乙氧基-2-硝基苯(250mg)。将反应混合物回流 8 小时。冷却至室温后,将 1M HCl-溶液加入到反应混合物中并将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用水和饱和 NaCl 溶液洗涤。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, 1H, J 2.9Hz), 7.25 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 4H), 6.89-6.75 (m, 3H), 5.31 (d, 1H, J 9.1 Hz), 4.06 (q, 2H, J 7.0 Hz), 2.97 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.44 (t, 3H, 7.0 Hz)。

c) 2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-乙氧基苯胺盐酸盐

2-[2-(2,5-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-乙氧基苯胺盐酸盐按照实施例 3(b)中关于 5-甲氧基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺盐酸盐的描述、用 120mg 2-(2,5-二氟苯基)-6-(4-乙氧基-2-硝基苯氧基)苯并二氢吡喃作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.26-7.22 (m, 2H), 7.01-6.74 (m, 7H), 5.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 3.90 (q, 2H, J 6.9Hz), 2.90 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.34 (t, 3H, 6.9 Hz)。

实施例 64:**5-硝基-2-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶****a) 6-羟基-2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮**

6-羟基-2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 2.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.1ml 4-三氟甲基苯甲醛作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂。通过柱色谱进行进一步的纯化,用甲苯-乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂。最后将产物用乙醇结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.47 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 4H), 7.13 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.06 (dd,

1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.70 (dd, 1H, J 12.9, 2.9 Hz), 3.16 (dd, 1H, J -16.9, 12.9 Hz), 2.86 (dd, 1H, J -16.9, 2.9 Hz)。

b) 2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 860mg 2-(4-三氟甲基苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.86 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.68 (d, 2H, J 8.3 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 5.45 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.26 (d, 1H, J 11.2Hz), 4.90 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

c) 2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 730mg 2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.65 (d, 2H, J 8.3 Hz), 6.67 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J 2.9 Hz) 6.51 (dd, 1H, 8.6, 2.9 Hz), 5.12 (d, 1H, J 8.3 Hz), 2.90 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

d) 2-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

将 2-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 605mg 2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用 1.5%乙酸乙酯的甲苯溶液作为洗脱剂,然后用 2-丙醇和丙酮的混合物结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.79 (d, 2H, J 8.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J 8.2 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.1 Hz) 7.01 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz) 6.98 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.95 (d, 1H, 8.7 Hz), 5.29 (dd, 1H, J 10.1, 2.0 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J -16.9, 10.1, 5.8 Hz), 2.4 (ddd, 1H, J -16.9, 8.4, 4.5 Hz), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

实施例 65:

6-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺

6-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 275mg 2-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基-吡啶(实施例 64(d))作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.78 (d, 2H, J 8.4 Hz), 7.68 (d, 2H, J 8.4 Hz), 7.52 (dd, 1H, J 2.9, 0.5 Hz), 7.06 (dd, 1H, 8.6, 2.9 Hz), 6.84 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H, J 8.6, 0.5 Hz), 5.23 (dd, 1H, J 10.0, 2.0 Hz), 5.01 (s, 2H), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.1, 5.9 Hz), 2.69 (ddd, 1H, J -16.8, 8.5, 4.8 Hz), 2.21 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 66:

N-{6-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺

N-{6-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 140mg 6-[2-(4-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 65)作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.11 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.02 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 7.78 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.69 (d, 2H, J 8.3 Hz), 7.17 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 3H), 5.66 (d, 1H, J 8.2 Hz), 2.98(m, 1H,), 2.72 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 67:

N-{6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺

N-{6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺按照实施例 46 中关于 N-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]甲磺酰胺的描述、用 300mg 6-[2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 54)作为原料进行制备。将产物通过硅胶而纯化, 用乙酸乙酯-庚烷(5:1)

作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.67 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J 2.8, 0.6 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, J 8.8, 0.6Hz), 6.90-6.88 (m, 3H), 5.16 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 2.99 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

实施例 68:

2-(4-氯苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

a) 6-羟基-2-(4-氯苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(4-氯苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.8g 4-氯苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙醇研制。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.46 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J 8.5 Hz) 7.45 (d, 2H, J 8.5 Hz), 7.11 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz), 6.96 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.58 (dd, 1H, J 13.1, 2.9 Hz), 3.15 (dd, 1H, J -16.8, 13.1 Hz), 2.79 (dd, 1H, J -16.8, 2.9 Hz)。

b) 2-(4-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(4-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基-苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 375mg 2-(4-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.84 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 6.88 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.60 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 5.43 (bs, 1H), 5.14 (dd, 1H, J 11.9, 1.6 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

c) 2-(4-氯苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(4-氯苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 330mg

2-(4-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。将产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(2:1)作为洗脱剂。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.54-7.47 (m, 4H), 7.25 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.22 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.8, 2.8Hz), 6.89 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.65 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J 10.6 Hz), 4.98 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

实施例 69:

2-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(2,4-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(2,4-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 1.6ml 2,4-二氟苯甲醛作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.46 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.74 (dd, 1H, J 13.5, 2.8 Hz), 3.28 (dd, 1H, J -16.9, 13.5 Hz), 2.74 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz)。

b) 2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

将 2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.47g 2-(2,4-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.86 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.9Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 5.46 (s, 1H), 5.32 (dd, 1H, J 11.9, 1.4 Hz), 4.88 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

c) 2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 800mg 2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃

-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.83 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H, J 10.3, 2.3 Hz), 2.92 (ddd, 1H, J -17.0, 11.5, 5.8 Hz), 2.66 (ddd, 1H, J -17.0, 5.0, 2.7Hz), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

d) 2-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 720mg 2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 3.0 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.0, 3.0 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, 9.0Hz), 7.17 (m, 1H) 7.02 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, J 8.9, 2.9 Hz), 6.91 (d, 1H, 8.9 Hz), 5.34 (dd, 1H, J 9.9, 2.0 Hz), 3.03 (m, 1H), 2.78 (m, 1H) 2.17 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)。

实施例 70:

6-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺

6-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 845mg 2-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶(实施例 69(d))作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J 3.3 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J 8.3, 3.3 Hz), 6.84-6.73 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, J 8.3 Hz), 5.27 (dd, 1H, J 10.3, 2.3 Hz), 5.01 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)。

实施例 71:

N-{6-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺

N-{6-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺按照实施例 46 中关于 N-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]甲磺酰

胺的描述、用 100mg 6-[2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 70)作为原料进行制备。将产物用甲醇和二乙醚的混合物结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.67 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.92-6.86 (m, 3H), 5.31 (dd, 1H, J 10.3, 2.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

实施例 72:

2-(2,4-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(2,4-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 520mg 2-(2,4-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 69(b))作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇和二乙醚的混合物重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.23 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H, J 8.9, 2.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.70 (bs, 1H), 5.52 (dd, 1H, J 11.9, 1.5 Hz), 5.00 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)。

实施例 73

2-[2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(2-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(2-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.8g 2-氯苯甲醛作为原料进行制备。将产物通过硅胶, 用庚烷-乙酸乙酯作为洗脱剂, 然后用乙醇研制。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.49 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J 7.7, 2.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, J 7.6, 1.8 Hz), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.78 (dd, 1H, J 13.6, 2.6 Hz), 3.19 (dd, 1H, J -16.9, 13.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J -16.9, 2.6 Hz)。

b) 2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.12g 2-(2-氯苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.63 (dd, 1H, J 7.7, 1.8 Hz), 7.49 (dd, 1H, J 7.8, 1.4 Hz), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.9, 2.9 Hz), 5.39 (dd, 1H, J 11.7, 1.5 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.82 (m, 1H)。

c) 2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟-苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 500mg 2-(2-氯苯基)-苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.58-7.36 (m, 4H), 6.66 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 2H), 5.23 (dd, 1H, J 10.1, 2.1 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

d) 2-[2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 485mg 2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9, 0.5 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.62 (dd, 1H, J 7.5, 1.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, J 7.6, 1.7 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J 9.1, 0.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.99 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.94 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.40 (dd, 1H, J 10.4, 2.1 Hz), 3.04 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)。

实施例 74:**2-(2-氯苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇**

2-(2-氯苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例

1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 520mg 2-(2-氯苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 68(b))作为原料进行制备。将产物用 2-丙醇重结晶。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.68 (dd, 1H, J 7.6, 1.8 Hz), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.23 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.92 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.59 (d, 1H, J 10.6 Hz), 5.02 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)。

实施例 75:

5-硝基-2-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

a) 6-羟基-2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 2.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 1.6ml 4-氟苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙酸重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.59 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.9, 3.1 Hz), 6.96 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.56 (dd, 1H, J 13.2, 2.8 Hz), 3.18 (dd, 1H, J -16.9, 13.2 Hz), 2.77 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz)。

b) 2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基-苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.5g 2-(4-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.84 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.7Hz), 5.42 (bs, 1H), 5.12 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

c) 2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯

并二氢吡喃-6-醇的描述、用 480mg 2-(4-氟苯基)-苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.61 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz) 6.57 (d, 1H, 8.6 Hz), 4.97 (dd, 1H, J 10.2, 2.4 Hz), 2.95 (ddd, 1H, J -16.8, 11.4, 6.2 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J -16.8, 5.3, 3.1 Hz), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

d) 2-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 160mg 2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。将产物用涂有硅胶的制备型 TLC-板纯化, 用庚烷-乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (dd, 1H, J 2.9, 0.4 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H, J 9.1, 0.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.96 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.91 (d, 1H, 8.7 Hz), 5.15 (dd, 1H, J 10.3, 2.2 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.76 (m, 1H) 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。

实施例 76:

6-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺

将 6-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 3.04g 2-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶(实施例 75(d))作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52-7.47 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 3.0 Hz), 6.84-6.68 (m, 4H), 5.09 (dd, 1H, J 10.2, 2.1 Hz), 5.00 (bs, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

实施例 77:

N-{6-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺

N-{6-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}甲磺酰胺按照实

实施例 46 中关于 N-[6-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶-3-基]甲磺酰胺的描述、用 442mg 6-[2-(4-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 76)作为原料进行制备。将产物通过硅胶,用乙酸乙酯-庚烷(10:3)作为洗脱剂,然后用二乙醚结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.72 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)。

实施例 78:

2-[2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮

2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.6ml 2,3-二氟苯甲醛作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.51 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.82 (dd, 1H, J 13.4, 2.8 Hz), 3.26 (dd, 1H, J -16.9, 13.4 Hz), 2.79 (dd, 1H, J -16.9, 2.8 Hz)。

b) 2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 2.91g 2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.88 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.55 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.49(bs, 1H), 5.40 (dd, 1H, J 11.8, 1.4 Hz), 4.90 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

c) 2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯

基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 1.5g 2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H, 9.0, 2.8 Hz), 6.54-6.51 (m, 2H), 5.25 (dd, 1H, J 10.2, 2.2 Hz), 2.93 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。

d) 2-[2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 1.88g 2-(2,3-二氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 3.0 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 3.0 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, 9.1Hz), 7.03 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.98 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.92 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.42 (dd, 1H, J 10.4, 2.3 Hz), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H) 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。

实施例 79:

2-(2,6-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

a) 6-羟基-2-(2,6-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(2,6-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 2.6ml 2,6-二氟苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙醇研制。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.55 (m, 1H) 7.22-7.18 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.03 (dd, 1H, J 8.9, 3.0 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.84 (dd, 1H, J 14.0, 3.0 Hz), 3.38 (dd, 1H, J -17.0, 14.0 Hz), 2.80 (dd, 1H, J -17.0, 3.0 Hz)。

b) 2-(2,6-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2,6-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 4.45g 2-(2,6-二氟苯基)-6-羟基苯并二氢

吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.55-6.54 (m, 2H), 5.46 (dd, 1H, J 12.2, 1.8 Hz), 4.87 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.23 (m, 1H)。

c) 2-(2,6-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(2,6-二氟苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 1.9g 2-(2,6-二氟苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 6.83 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.69-5.64 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (m, 1H)。

实施例 80:

6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇

a) 6-羟基-2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 2-(3-氟苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮的描述、用 3.0g 2',5'-二羟基苯乙酮和 3.0ml 2-三氟甲基苯甲醛作为原料进行制备。将产物用乙醇研制。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.48 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.70 (dd, 1H, J 13.8, 2.4 Hz), 3.38 (dd, 1H, J -16.9, 13.8 Hz), 2.66 (dd, 1H, J -16.9, 3.0 Hz)。

b) 2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 1.43g 2-(2-三氟甲基苯基)-6-羟基苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.89 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J 2.7 Hz),

6.61 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.7, 2.7Hz), 5.51 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.34 (d, 1H, J 11.6 Hz), 4.88 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)。

c) 6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇

6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)-2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 350mg 2-(2-三氟甲基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.62 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J 2.7 Hz), 7.24 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.7 (bs, 1H), 5.38 (d, 1H, J 11.6 Hz), 5.01 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

实施例 81:

2-[3-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-7-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 2-(3-氟苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酮

将(3-氟苯基)乙酸(3.7g)和 3-甲氧基苯酚(3.0g)在氮气下溶于 BF₃·Et₂O (60ml, 20 当量)。将混合物在 60-70℃下搅拌直至原料消失(9 小时), 然后将其倒入大量冰水中。用乙酸乙酯萃取, 然后将合并的有机层用水洗涤, 干燥并蒸发。将粗产物通过柱色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 12.41 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 3H), 6.56 (dd, 1H, J 9.0, 2.5 Hz), 6.49 (d, 1H, J 2.5 Hz), 4.41 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

b) 3-(3-氟苯基)-7-甲氧基苯并吡喃-4-酮

将 2-(3-氟苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酮(1.76g)溶于吡啶(88ml)。加入哌啶(8.8ml)和原甲酸三乙酯(88ml)并将混合物在 120℃下搅拌 3.5 小时。将混合物倒入水中, 然后用浓 HCl 酸化, 滤出粗产物。通过柱色谱纯化, 用庚烷-乙酸乙酯(7:3)作为洗脱剂, 得到 3-(3-氟苯基)-7-甲氧基苯并吡

喃-4-酮。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J 8.9 Hz), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.12 (dd, 1H, J 8.9, 2.4 Hz), 3.92 (s, 3H)。

c) 3-(3-氟苯基)-7-羟基苯并吡喃-4-酮

将 3-(3-氟苯基)-7-甲氧基苯并吡喃-4-酮(320mg)与 47% HBr (18ml)一起回流, 直至原料消失。将混合物倒入水中并滤出沉淀物, 然后干燥得到 3-(3-氟苯基)-7-羟基苯并吡喃-4-酮。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J 8.7 Hz), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H, J 8.7, 2.2 Hz), 6.90 (d, 1H, J 2.2 Hz)。

d) 3-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-7-醇

将 3-(3-氟苯基)-7-羟基苯并吡喃-4-酮(160mg)溶于乙醇(40ml)并加入 10%钯碳(400mg)。将反应混合物在常压、室温下氢化 6 小时。然后将其通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤。减压蒸除溶剂得到 3-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-7-醇。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.19 (br s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, J 8.2, 2.4 Hz), 6.20 (d, 1H, J 2.4 Hz), 4.22 (dd, 1H, J 10.3, 3.6 Hz), 4.02 (t, 1H, 10.3 Hz), 3.20 (m, 1H), 2.90 (m, 2H)。

e) 2-[3-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-7-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[3-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-7-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 125mg 3-(3-氟苯基)-苯并二氢吡喃-7-醇进行制备。将产物用乙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.33 (m, 1H), 7.16 (d, 1H J 8.9 Hz), 6.95-7.06 (m, 4H), 6.69-6.71 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, J 10.6, 4.3 Hz), 4.06 (t, 1H, 10.6 Hz), 3.30 (m, 1H), 3.06 (m, 2H)。

实施例 82:**5-硝基-2-(3-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)吡啶****a) 7-羟基-3-苯基苯并吡喃-4-酮**

7-羟基-3-苯基苯并吡喃-4-酮可以购买到,或者可以通过关于3-(3-氟苯基)-7-羟基苯并吡喃-4-酮(实施例81(a-c))所述的方法来合成。¹H NMR 光谱如文献(Synth. Commun., 2000, 30 (3), 469-484)中所报道的。

b) 3-苯基苯并二氢吡喃-7-醇

3-苯基苯并二氢吡喃-7-醇按照实施例81(d)中关于3-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-7-醇的描述、用0.5g 7-羟基-3-苯基苯并吡喃-4-酮进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.18 (br s, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H), 7.25-7.27 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J 8.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, J 8.2, 2.4 Hz), 6.20 (d, 1H, J 2.4 Hz), 4.21 (dd, 1H, J 10.3, 3.6 Hz), 4.00 (t, 1H, 10.3 Hz), 3.13 (m, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H)。

c) 5-硝基-2-(3-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)吡啶

5-硝基-2-(3-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)吡啶按照实施例1(b)中关于5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用200mg 3-苯基苯并二氢吡喃-7-醇进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.05 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 4.31 (dd, 1H, J 10.4, 3.5 Hz), 4.12 (t, 1H, 10.4 Hz), 3.24 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 2H)。

实施例 83:**5-甲氧基-2-(3-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)苯胺盐酸盐****a) 7-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-3-苯基苯并二氢吡喃**

7-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-3-苯基苯并二氢吡喃按照实施例3(a)中关于6-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-2-苯基苯并二氢吡喃的描述、用0.5g 3-苯基

苯并二氢吡喃-7-醇进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.60 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.35 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H, J 9.1, 3.1 Hz), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J 8.3 Hz), 6.48 (dd, 1H, J 8.3, 2.5 Hz), 6.38 (d, 1H, J 2.5 Hz), 4.26 (dd, 1H, J 10.4, 3.5 Hz), 4.08 (t, 1H, J 10.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H)。

b) 5-甲氧基-2-(3-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)苯胺盐酸盐

5-甲氧基-2-(3-苯基苯并二氢吡喃-7-基氧基)苯胺盐酸盐按照实施例3(b)中关于5-甲氧基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)苯胺盐酸盐的描述、用 310mg 7-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基)-3-苯基苯并二氢吡喃进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.32-7.35 (m, 4H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, J 8.4 Hz), 6.76 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.46 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.43 (dd, 1H, J 8.4, 2.5 Hz), 6.28 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.24 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 4.24 (dd, 1H, J 10.4, 3.4 Hz), 4.05 (t, 1H, J 10.4 Hz), 3.18 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H)。

实施例 84:

5-硝基-2-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶

a) 2-(2-羟基-1-苯基乙硫基)苯-1,4-二醇

向搅拌中的 2-巯基苯-1,4-二醇(0.5g)和碳酸钾(0.49g)的水(5ml)溶液中加入 2-苯基环氧乙烷(0.40ml)。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时,然后用 2M HCl 处理并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并蒸发。将粗产物通过柱色谱纯化,用庚烷-乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.94 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H), 6.62-6.65 (m, 2H), 6.47 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 4.97 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.72 (m, 2H)。

b) 2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-醇

将 2-(2-羟基-1-苯基乙硫基)苯-1,4-二醇(0.83g)的干燥甲苯(60ml)溶液

与 Amberlyst 15 (0.5g)一起在 60℃下搅拌，直至原料消失。将混合物过滤并蒸除溶剂，然后将粗产物通过柱色谱纯化，用庚烷-乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 1H), 6.81 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J 3.0 Hz), 6.51 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 5.10 (dd, 1H, J 9.6, 1.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, J 13.0, 9.6 Hz), 3.06 (dd, 1H, J 13.0, 1.9 Hz)。

c) 5-硝基-2-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶

5-硝基-2-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 269mg 2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-醇进行制备。将产物用乙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.47 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.43 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.99 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.95 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J 8.9, 2.8 Hz), 5.21 (dd, 1H, J 9.7, 1.9 Hz), 3.31 (dd, 1H, 13.2, 9.7 Hz), 3.11 (dd, 1H, 13.2, 1.9 Hz)。

实施例 85:

5-硝基-2-(4-氧代-2-苯基-3,4-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶

向 5-硝基-2-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶 (214mg)的甲醇(80ml)溶液于 60℃下分成小份加入 NaIO₄ (总共 2.5 当量)，直至原料消失。将混合物倒入水中，滤出沉淀物并用水洗涤。将粗产物通过柱色谱纯化，用庚烷-乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9.02 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.51 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.45-7.56 (m, 6H), 7.32 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J 9.1 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 12.0, 1.5 Hz), 3.34 (dd, 1H, 14.4, 1.5 Hz), 3.13 (dd, 1H, 14.4, 12.0 Hz)。

实施例 86:

2-(4,4-二氧化-2-苯基-3,4-二氢-2-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)-5-硝基吡啶

在冰/水浴中,向搅拌中的 5-硝基-2-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶(150mg)的 AcOH (3.7ml)和水(1.2ml)溶液中加入 KMnO₄ (125mg)。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时,然后加入水(5ml)和 30% H₂O₂,直至过量的 KMnO₄ 分解完全。将混合物用另外 20ml 水洗涤。滤出白色沉淀物,用水洗涤然后干燥得到 2-(4,4-二氧化-2-苯基-3,4-二氢-2-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)-5-硝基吡啶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.03 (d, 1H, J 2.8 Hz), 8.52 (dd, 1H, J 9.0, 2.8 Hz), 7.68 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.33 (dd, 1H, J 9.1, 2.8 Hz), 7.17 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J 9.0 Hz), 5.87 (dd, 1H, J 12.2, 1.6 Hz), 3.76 (dd, 1H, 14.1, 12.2 Hz), 3.55 (dd, 1H, 14.1, 1.6 Hz)。

实施例 87:

5-硝基-2-[2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

a) 6-羟基-2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。将产物用乙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.48 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.83 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.13 (d, 1H J 2.9 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.01 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.77 (dd, 1H, J 13.0, 3.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, J 16.8, 13.0 Hz), 2.89 (dd, 1H, J 16.8, 3.0 Hz)。

b) 2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.86 (s, 1H), 8.26 (d,

2H, J 6.9 Hz), 7.74 (d, 2H, J 6.9 Hz), 6.89 (d, 1H J 2.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.56 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 5.46 (d, 1H, J 6.9 Hz), 5.32 (d, 1H, J 10.5 Hz), 4.86-4.94 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H)。

c) 2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.84 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.71 (d, 2H, J 6.9 Hz), 6.69 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.53 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 6.50 (d, 1H, J 2.8 Hz), 5.19 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H)。

d) 5-硝基-2-[2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

5-硝基-2-[2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 8.29 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J 6.9 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.98-7.02 (m, 3H), 5.35 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H)。

实施例 88:

6-[2-(4-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺

6-[2-(4-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 100mg 5-硝基-2-[2-(4-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶(实施例 87(d))和 665mg Zn 进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.50 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.07 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.71 (s, 3H), 6.68 (d,

1H, J 8.6 Hz), 6.56 (d, 2H, J 8.4 Hz), 5.07 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.84 (dd, 1H, J 9.7, 2.3 Hz), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H)。

实施例 89:

5-硝基-2-[2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

a) 6-羟基-2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.49 (s, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J 3.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.8, 3.1 Hz), 6.91 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.69 (dd, 1H, J 13.0, 2.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J 16.8, 13.0 Hz), 2.98 (dd, 1H, J 16.8, 2.6 Hz)。

b) 2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.87 (s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J 2.4 Hz), 6.56-6.57 (m, 2H), 5.51-5.55 (m, 2H), 4.85-4.92 (m, 1H), 2.42-2.47 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H)。

c) 2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟-苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.85 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J 8.0 Hz), 7.79-7.80 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.50-6.53 (m, 2H), 5.36 (dd, 1H, J 10.2, 2.0 Hz), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H)。

d) 5-硝基-2-[2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

5-硝基-2-[2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶按照实施例 1(b) 中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 8.03 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.98 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.52 (dd, 1H, J 10.3, 2.0 Hz), 2.99-3.31 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H)。

实施例 90:**6-[2-(2-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺**

6-[2-(2-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 100mg 5-硝基-2-[2-(2-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶(实施例 89(d))和 700mg Zn 进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 2.9 Hz), 6.98-7.00 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.73-6.75 (m, 2H), 6.66-6.71 (m, 2H), 6.56-6.61 (m, 1H), 5.11 (dd, 1H, J 10.4, 2.0 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H)。

实施例 91:**N-{6-[2-(2-乙酰基氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺**

N-{6-[2-(2-乙酰基氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 6-[2-(2-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺(实施例 90)作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.02 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.00 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.49 (d, 1H,

J 8.8 Hz), 7.25-7.38 (m, 3H), 6.92 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.22 (d, 1H, J 8.7 Hz), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.86-1.94 (m, 1H)。

实施例 92:

5-硝基-2-[2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

a) 6-羟基-2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。将产物用乙醇重结晶。

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.40 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H, J 8.2, 2.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.74 (t, 1H, J 15.9, 7.9 Hz), 7.13 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.07 (dd, 1H, J 8.8, 2.9 Hz), 7.00 (d, 1H, 8.8 Hz), 5.75 (dd, 1H, J 13.1, 2.9 Hz), 3.21 (dd, 1H, J 16.8, 13.1 Hz), 2.88 (dd, 1H, J 16.8, 2.9 Hz)。

b) 2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.89 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H, J 8.2, 2.3 Hz), 7.93 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.71 (t, 1H, J 15.9, 7.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.66 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.57 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 5.47 (br s, 1H), 5.33 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.88-4.92 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H)。

c) 2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟-苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H, J 8.1, 2.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.70 (t, 1H, J 15.9, 7.9

Hz), 6.70 (d, 1H, J 8.4 Hz), 6.51-6.55 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H, J 10.0, 2.0), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H)。

d) 5-硝基-2-[2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶

5-硝基-2-[2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶按照实施例 1(b) 中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.0, 2.9 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J 7.9 Hz), 7.74 (t, 1H, J 15.8, 7.9 Hz), 7.21 (d, 1H, J 9.0 Hz), 6.96-7.03 (m, 3H), 5.35 (d, 1H, J 8.7 Hz), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H)。

实施例 93:

6-[2-(3-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺

6-[2-(3-氨基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 150mg 5-硝基-2-[2-(3-硝基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶(实施例 92(d))和 997mg Zn 进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 7.01 (t, 1H, J 15.4, 7.7 Hz), 6.70-6.78 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J 8.6 Hz), 6.63 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J 7.7 Hz), 6.50 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.06 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.90 (dd, 1H, J 10.0, 2.2 Hz), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H)。

实施例 94:

2-(4-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

a) 6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。将产物用乙醇重结

晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.40 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.02 (dd, 1H, J 8.9, 3.0 Hz), 6.97 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.93 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.47 (dd, 1H, J 13.1, 2.8 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H, J 16.8, 13.1 Hz), 2.72 (dd, 1H, J 16.8, 2.8 Hz)。

b) 2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.78 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.94 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.88 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.56 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.52 (dd, 1H, J 8.7, 2.5 Hz), 5.37 (br s, 1H), 5.04 (d, 1H, J 10.9 Hz), 4.83-4.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H)。

c) 2-(4-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(4-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.40 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.00 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.97 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.84 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.63 (d, 1H, J 6.4 Hz), 5.23 (d, 1H, J 10.8 Hz), 4.95-5.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H)。

实施例 95:

6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇

6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 105mg 2-(4-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇(实施

例 94(c))和 348mg Zn 进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.38 (d, 2H, J 8.8 Hz), 7.06 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.96 (d, 2H, J 8.8 Hz), 6.77 (dd, 1H, J 8.7, 2.9 Hz), 6.72 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.70 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.52 (d, 1H, J 6.6 Hz), 5.15 (d, 1H, J 10.7 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.87-4.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H)。

实施例 96:

N-{6-[4-羟基-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺

N-{6-[4-羟基-2-(4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}-乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(4-甲氧基-苯基)苯并二氢吡喃-4-醇(实施例 95)作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.05 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 7.39 (d, 2H, J 8.7 Hz), 7.14 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.97 (d, 2H, J 8.7 Hz), 6.94 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.88 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 6.77 (d, 1H, J 8.8 Hz), 5.57 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.19 (d, 1H, J 10.6 Hz), 4.90-4.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H)。

实施例 97:

2-(2-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

a) 6-羟基-2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

6-羟基-2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。将产物用乙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.40 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, J 7.6, 1.6 Hz), 7.37 (dt, 1H, J 8.6, 7.0, 1.6 Hz), 7.12 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.07 (d, 1H, J 8.6 Hz), 7.03 (d, 1H, J 8.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J 7.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.70 (dd, 1H, J 13.3, 2.7 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H, J 16.8, 13.3 Hz), 2.71 (dd, 1H, J 16.8, 2.7 Hz)。

b) 2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.79 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, J 7.6, 1.6 Hz), 7.31 (dt, 1H, J 8.5, 7.3, 1.6 Hz), 7.04 (d, 1H, J 8.5 Hz), 6.99 (d, 1H, J 7.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.7 Hz), 5.38 (s, 1H), 5.34 (d, 1H, J 11.4 Hz), 4.80-4.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H)。

c) 2-(2-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(2-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.49 (dd, 1H, J 7.6, 1.7 Hz), 7.34 (dt, 1H, J 8.3, 7.5, 1.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.07 (d, 1H, J 8.3 Hz), 7.03 (d, 1H, J 7.5 Hz), 7.01 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.7 Hz), 5.62 (d, 1H, J 6.3 Hz), 5.52 (d, 1H, J 10.4 Hz), 4.93-4.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H)。

实施例 98:**6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇**

6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(2-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 79mg 2-(2-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇(实施例 97(c))和 262mg Zn 进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J 2.9 Hz), 7.47 (dd, 1H, J 7.5, 1.6 Hz), 7.33 (dt, 1H, J 8.5, 7.4, 1.6 Hz), 7.06 (d, 1H, J 2.8 Hz), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, J 7.4 Hz), 6.79 (dd, 1H, J 8.6, 2.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.71 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.52 (d, 1H, J

6.5 Hz), 5.44 (d, 1H, J 10.5 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.86-4.92 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H)。

实施例 99:

2-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

a) 6-羟基-2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮

将 6-羟基-2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮按照实施例 9(a)中关于 6-羟基-2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-4-酮的描述进行制备。将产物用乙醇重结晶。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.42 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, J 15.8, 8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J 8.3 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.8, 3.0 Hz), 6.96 (d, 1H, 8.8 Hz), 6.93 (dd, 1H, J 8.0, 2.5 Hz), 5.52 (dd, 1H, J 12.9, 2.9 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H, J 16.9, 12.9 Hz), 2.77 (dd, 1H, J 16.9, 2.9 Hz)。

b) 2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇

2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇按照实施例 8(a)中关于 2-苯基苯并二氢吡喃-4,6-二醇的描述、用 6-羟基-2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.82 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, J 15.7, 7.9 Hz), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.54 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 5.40 (d, 1H, J 7.0 Hz), 5.08 (d, 1H, J 11.5 Hz), 4.83-4.89 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H)。

c) 2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇

2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇按照实施例 9(c)中关于 2-(3-氟苯基)苯并二氢吡喃-6-醇的描述、用 2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇作为原料进行制备。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.75 (s, 1H), 7.28 (t, 1H, J 15.7, 7.9 Hz), 6.96-6.99 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, J 7.9, 2.5 Hz), 6.63 (d, 1H, J 8.3 Hz), 6.52 (d, 1H, J 2.9 Hz), 6.48 (s, 1H), 4.95 (dd, 1H, J 9.8, 2.2

Hz), 3.75 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H)。

d) 2-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶

2-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-醇作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.60 (dd, 1H, J 9.1, 2.9 Hz), 7.32 (t, 1H, J 15.7, 7.9 Hz), 7.20 (d, 1H, J 9.1 Hz), 7.03 (d, 1H, J 8.4 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.96 (dd, 1H, J 8.7, 2.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.90 (dd, 1H, J 8.4, 2.6 Hz), 5.12 (dd, 1H, J 10.0, 2.3 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H)。

实施例 100:

6-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺

6-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 300mg 2-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]-5-硝基吡啶(实施例 99(d))和 1.0g Zn 进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.51 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J 15.8, 7.9 Hz), 7.04 (dd, 1H, J 8.7, 3.0 Hz), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J 2.6 Hz), 6.90 (dd, 1H, J 8.9, 2.6 Hz), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 6.69 (d, 1H, J 8.9 Hz), 5.06 (dd, 1H, J 9.9, 2.2 Hz), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H)。

实施例 101:

N-{6-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺

N-{6-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基}乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶

的描述、用 6-[2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-6-基氧基]吡啶-3-基胺(实施例 100)作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10.04 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J 2.7 Hz), 8.01 (dd, 1H, J 8.9, 2.7 Hz), 7.32 (t, 1H, J 15.7, 7.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J 8.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J 2.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.90 (dd, 1H, J 8.2, 2.5 Hz), 6.84-6.86 (m, 3H), 5.09 (dd, 1H, J 9.9, 2.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H)。

实施例 102:

2-(3-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇

2-(3-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 1(b)中关于 5-硝基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4,6-二醇(实施例 99(b))作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.04 (d, 1H, J 2.9 Hz), 8.61 (dd, 1H, 9.1, 2.9 Hz), 7.34 (t, 1H, J 15.7, 7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, J 2.4 Hz), 7.22 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.00-7.06 (m, 3H), 6.92 (dd, 1H, J 8.8, 2.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J 8.8Hz), 5.64 (d, 1H, J 6.4Hz), 5.27 (d, 1H, J 10.7 Hz), 4.95-5.00 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H)。

实施例 103:

6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇

6-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-(3-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-醇按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 138mg 2-(3-甲氧基苯基)-6-(5-硝基吡啶-2-基氧基)苯并二氢吡喃-4-醇(实施例 102)和 457mg Zn 进行制备。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7.52 (d, 1H, J 3.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J 15.7, 7.8 Hz), 7.06 (dd, 1H, 8.7, 3.0 Hz), 7.01-7.04 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H, J 8.6, 2.4 Hz), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J 8.7 Hz), 6.71 (d, 1H, J 8.6 Hz), 5.54 (d, 1H, J 6.5 Hz), 5.19 (d, 1H, J

10.6 Hz), 5.01 (s, 2H), 4.88-4.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H)。

实施例 104:

6-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶-3-基胺盐酸盐

6-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶-3-基胺按照实施例 26 中关于 5-氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)吡啶的描述、用 5-硝基-2-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶(实施例 84)作为原料进行制备。分离得到 6-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶-3-基胺的二盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (d, 1H, J 2.1 Hz), 7.87 (dd, 1H, J 8.9, 2.1 Hz), 7.41-7.44 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J 8.9 Hz), 6.97 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.93 (d, 1H, J 2.7 Hz), 6.80 (dd, 1H, J 8.8, 2.7 Hz), 5.20 (dd, 1H, J 9.6, 1.9 Hz), 3.30 (dd, 1H, 13.2, 9.6 Hz), 3.12 (dd, 1H, 13.2, 1.9Hz)。

实施例 105:

N-[6-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶-3-基]乙酰胺

N-[6-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶-3-基]乙酰胺按照实施例 27 中关于 5-N'-乙酰基氨基-2-(2-苯基苯并二氢吡喃-6-基氧基)-吡啶的描述、用 6-(2-苯基-2,3-二氢苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氧基)吡啶-3-基胺作为原料进行制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07-8.11 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.94 (d, 1H, J 8.8 Hz), 6.90 (d, 1H, J 2.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J 9.1 Hz), 6.78 (dd, 1H, J 8.8, 2.8 Hz), 5.17 (dd, 1H, J 9.6, 1.9 Hz), 3.28 (dd, 1H, 13.2, 9.6 Hz), 3.08 (dd, 1H, 13.2, 1.9 Hz), 2.19 (s, 3H)。

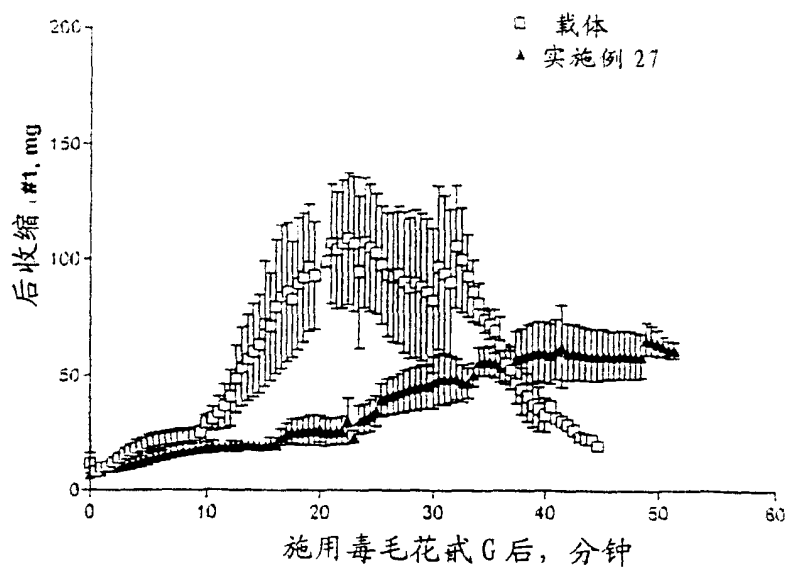


图 1

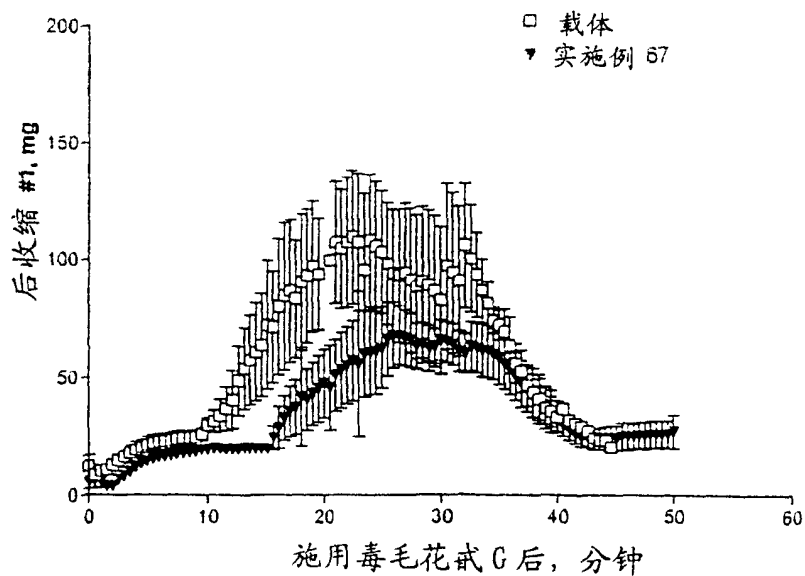


图 2