

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580046851.9

[51] Int. Cl.

C07D 311/60 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

C07D 311/78 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 9 日

[11] 公开号 CN 101103011A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 493/04 (2006.01)

[22] 申请日 2005.11.17

[21] 申请号 200580046851.9

[30] 优先权

[32] 2004.11.18 [33] US [31] 60/628,987

[86] 国际申请 PCT/US2005/041648 2005.11.17

[87] 国际公布 WO2006/055694 英 2006.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.18

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 N·F·贾因 J·徐 Z·隋

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 邹雪梅

权利要求书 5 页 说明书 55 页

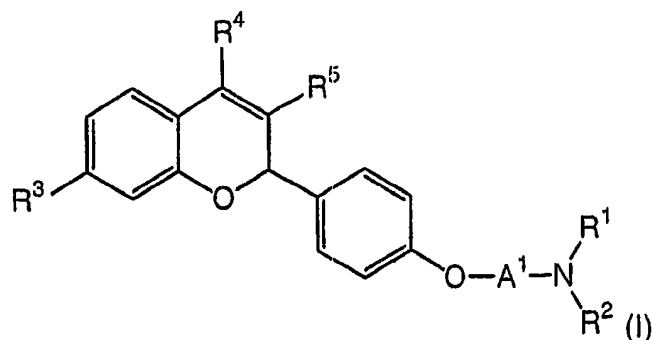
[54] 发明名称

作为选择性雌激素受体调节剂的新 2H-色烯
衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的 2H-色烯衍生物;含它们的药用组合物;它们在治疗由一种或多种雌激素受体介导的病症中的用途和它们的制备方法。

1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐



其中:

R^1 和 R^2 各自独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

或者, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 5 元-7 元环, 所述环选自杂芳基和杂环烷基; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、硝基或氰基;

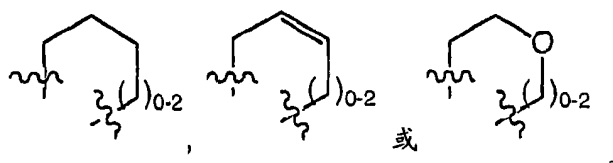
A^1 为 $-C_{1-4}$ 烷基-;

R^3 选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-Si(CH_3)_3$ 和 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$;

R^4 选自 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$ 、 C_{5-7} 环烷基和 C_{5-7} 环烯基;

R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$ 和 $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$;

或者, R^4 和 R^5 连接在一起形成选自以下的环结构



2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自氢和 C_{1-2} 烷基;

R^2 选自氢和 C_{1-2} 烷基;

或者, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 5 元-7 元杂芳基或 5 元-7 元饱和杂环烷基;

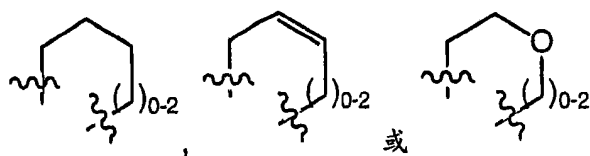
A^1 为 $-C_{1-4}$ 烷基-;

R^3 选自羟基、 C_{1-2} 烷氧基和 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$;

R^4 选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 C_{5-7} 环烷基和 C_{5-7} 环烯基;

R^5 选自氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH 和 $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$;

或者, R^4 和 R^5 一起形成选自以下的环结构



3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 为 C_{1-2} 烷基;

R^2 为 C_{1-2} 烷基;

或者, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 5 元-7 元饱和杂环烷基;

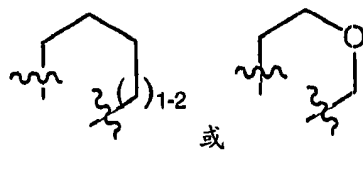
A^1 为 $-C_{1-3}$ 烷基-;

R^3 选自羟基和 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$;

R^4 选自 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基-OH 和 C_{5-6} 环烷基;

R^5 选自氢、 $-C_{1-2}$ 烷基-OH 和 $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$;

或者, R^4 和 R^5 一起形成选自以下的环结构



4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 为甲基;

R^2 为甲基;

或者, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成选自哌啶基或氮杂萆基的基团;

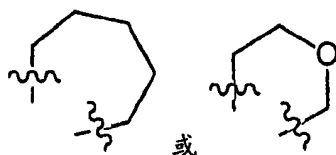
A^1 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R^3 选自羟基和 $-\text{O}-\text{Si}(\text{叔丁基})(\text{CH}_3)_2$;

R^4 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 和环戊基;

R^5 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

或者, R^4 和 R^5 一起形成选自以下的环结构



5. 权利要求 4 的化合物, 所述化合物选自:

1) 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-8-醇;

2) 4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇;

3) 4-甲基-(2*S*)-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2*H*-1-苯并吡喃-7-醇;

4) 4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇;

5) 3-羟基甲基-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇;

6) 4-(2-羟基-乙基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇

7) 6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇;

8) 2-[4-(2-氮杂环庚-1-基-乙氧基)-苯基]-4-(2-羟基-乙基)-2H-色烯-7-醇;

9) 6-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇;

10) 4-环戊基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇;

11) 4-甲基-(2*R*)-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2*H*-1-苯并吡喃-7-醇;

12) 1-(2-{4-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2*H*,4*H*-吡喃并[3,4-*c*]色烯-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶;

及其药学上可接受的盐。

6. 权利要求 4 的化合物, 所述化合物选自 4-甲基-(2*S*)-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-2*H*-1-苯并吡喃-7-醇; 及其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 4 的化合物, 所述化合物选自 6-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[*c*]色烯-3-醇; 及其药学上可接受的盐。

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

9. 一种在有需要的患者中治疗由至少一种雌激素受体介导的病症的方法, 所述方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述雌激素受体为 α 雌激素受体。

11. 权利要求 9 的方法, 其中所述雌激素受体为 β 雌激素受体。

12. 权利要求 9 的方法, 其中所述由雌激素受体介导的病症选自潮热、阴道干燥、骨质减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能缺失、退行性脑部疾病、心血管疾病、脑血管疾病、乳腺组织癌、乳腺组织增生、子宫内膜癌、子宫内膜增生、宫颈癌、宫颈增生、前列腺癌、前列腺增生、子宫内膜异位、子宫纤维瘤、骨关节炎和避孕。

13. 权利要求 9 的方法, 其中所述由至少一种雌激素受体介导的病症选自骨质疏松症、潮热、阴道干燥、乳腺癌和子宫内膜异位。

14. 一种在有需要的患者中治疗由至少一种雌激素受体介导的病症的方法，所述方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求 8 的组合物。

15. 一种避孕方法，所述方法包括用治疗有效量的权利要求 1 的化合物和孕激素或孕激素拮抗剂的联合疗法。

16. 权利要求 1 的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于在有需要的患者中治疗：(a)潮热，(b)阴道干燥，(c)骨质减少，(d)骨质疏松症，(e)高脂血症，(f)认知功能缺失，(g)退行性脑部疾病，(h)心血管疾病，(i)脑血管疾病，(j)乳腺组织癌，(k)乳腺组织增生，(l)子宫内膜癌，(m)子宫内膜增生，(n)宫颈癌，(o)宫颈增生，(p)前列腺癌，(q)前列腺增生，(r)子宫内膜异位，(s)子宫纤维瘤，(t)骨关节炎，和用于(u)避孕。

作为选择性雌激素受体调节剂的新 2H-色烯衍生物

发明领域

本发明涉及新的 2H-色烯衍生物；包含它们的药用组合物及其在治疗或预防雌激素受体介导的例如以下疾病和病症中的用途：潮热、阴道干燥、骨质减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能缺失、退行性脑部疾病、心血管疾病、脑血管疾病；激素敏感性癌症和增生(在包括女性乳腺、子宫内膜和宫颈；男性前列腺在内的组织中)、子宫内膜异位、子宫纤维瘤、骨关节炎；以及单独或与孕激素或孕激素拮抗剂联合用作避孕药。本发明化合物是选择性雌激素受体调节剂。

发明背景

雌激素是生殖过程和子宫、乳腺发育和其它与青春期有关的身体变化必需的一类女性激素。雌激素对妇女全身各种组织均有作用，这些组织是不仅涉及生殖过程例如子宫、乳腺和外生殖器的那些，而且还是涉及中枢神经系统、骨、肝脏、皮肤和尿道的那些。妇女身体中的卵巢产生大部分雌激素。

绝经期定义为因卵巢卵泡功能丧失和雌激素产生几乎终止所致月经永久性停止。中年变为绝经期的特征是雌激素减少，从而引起血管舒缩、泌尿生殖、心血管、骨骼和中枢神经系统的短期和长期症状，例如潮热、泌尿生殖器萎缩、心血管病危险增加、骨质疏松症；认知和心理损害，包括认知障碍和老年性痴呆(AD)危险增加。

占总数 75%的妇女有过出现某些血管舒缩的症状例如体汗和潮热的经历，这些症状与绝经期来临有关。这些并发症可在绝经期前几年开始出现，且在某些妇女中可持续 10 年以上，它们相对恒定，或不明诱发原因的突发。

涉及阴道的与绝经期来临有关的泌尿生殖器症状包括性交时干燥、灼烧、瘙痒、疼痛的感觉；浅表出血和溢液以及萎缩、狭窄。涉及尿道的症状包括排尿时灼烧感、尿频尿急、尿道感染复发和尿失禁。据报道，在占总数高达 50% 的接近绝经期妇女出现这些症状，且在绝经期后几年这些症状更频繁。如果不治疗它们，这些问题可成为永久性的问题。

心脏病发作和中风是老年妇女发病和死亡的主要原因。妇女发生这些疾病的发病率在绝经期后迅速增加。过早经历绝经期的妇女发生冠心病的危险比相似年龄的行经妇女大。血清雌激素的存在对血脂有积极作用。激素促进血管舒张，且促进新血管形成。因此，绝经后妇女中血清雌激素水平下降导致不利心血管作用。另外，理论认为，血液凝集能力的差异可解释在绝经期前后出现心脏病的差异。

在严格调控骨细胞间相互作用下，骨骼处于骨退化和再生的持续过程中。这些细胞直接受雌激素影响。雌激素缺乏导致骨结构缺失和骨强度下降。绝经后第一年期间，骨质快速流失导致绝经后骨质疏松症和骨折危险增加。

雌激素缺乏也是中枢神经系统变性变化的原因之一，并可导致老年性痴呆和认知下降。新近证据提示雌激素、绝经和认知之间存在相关性。更尤其是，据报道，对妇女进行雌激素替代疗法和使用雌激素可预防 AD 发展和改善认知功能。

激素替代疗法(HRT)-更尤其雌激素替代疗法(ERT)-通常描述为针对与绝经有关的医疗问题，还以预防性和治疗性方式帮助阻止骨质疏松和原发性心血管并发症(例如冠状动脉疾病)。同样，认为 HRT 是延长绝经后妇女平均生命期和提供更好生活质量的医疗方法。

ERT 有效缓解绝经后妇女更年期症状和泌尿生殖期症状，并证实在预防和治疗心脏病中有显著益处。临床报道表明，接受 ERT 群体与未接受 ERT 的类似群体相比，ERT 减少心脏病发病率和死亡率。

绝经期后迅速开始 ERT 还可帮助维持骨质几年。对照研究表明, ERT 治疗甚至对高达 75 岁年龄的更老妇女有积极作用。

但是, 存在与 ERT 有关的患者依从性下降的许多不期望的作用。静脉血栓栓塞、胆囊病、月经恢复、乳房痛和可能增加发生子宫和/或乳腺癌的危险是与 ERT 有关的危险。接受 ERT 治疗妇女中有高达 30% 未能完成治疗, 中断率为 38%-70%, 安全方面的考虑和副作用(肿胀和突破性出血)是中断的最重要原因。

已设计和开发出称为选择性雌激素受体调节剂或 SERM 的新的 一类药理学药物, 作为 HRT 的替代。雷洛昔芬是非甾体类苯并噻吩 SERM, 在美国和欧洲已上市, 用于预防和治疗骨质疏松症, 其商标为 Evista®。雷洛昔芬证实减少骨流失并防止骨折, 无刺激子宫内膜和乳房组织的副作用, 尽管雷洛昔芬在防止骨流失方面的疗效有些不及 ERT。雷洛昔芬很独特, 且明显与 ERT 不同, 在于它不刺激子宫内膜并具有预防乳腺癌的潜力。在用雷洛昔芬治疗的患者中, 雷洛昔芬还证实对心血管危险因素具有有益的雌激素激动剂作用, 更尤其通过快速和持续减少总和低密度脂蛋白胆固醇水平。此外, 雷洛昔芬还证实降低高半胱氨酸血浆浓度, 高半胱氨酸是动脉粥样硬化和血栓栓塞疾病的独立危险因素。

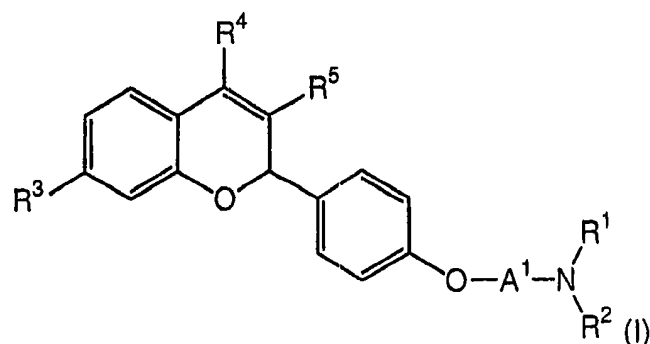
但是, 据报道, 雷洛昔芬使与绝经有关的症状例如潮热和阴道干燥恶化, 且不改善老年患者的认知功能。据报道, 使用雷洛昔芬的患者出现潮热的比例比安慰剂或 ERT 使用者高, 出现腿痉挛的患者比安慰剂使用者多, 尽管使用 ERT 的妇女阴道出血和乳房不适的发生率比雷洛昔芬或安慰剂使用者高。

至今为止, 雷洛昔芬和任何其它目前可用的 SERM 化合物均未证实具有提供目前使用的 ERT 的所有益处的能力, 例如控制绝经后综合征和预防 AD; 不产生例如增加子宫内膜和乳腺癌和出血危险的不良副作用。因此, 存在对以下化合物的需要: 它们是选择性雌激

素受体调节剂, 并提供所有 ERT 益处, 同时还针对与绝经相关性系统雌激素减少有关的血管舒缩、泌尿生殖器和认知病症或疾病。

发明概述

本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐



其中:

R^1 和 R^2 各自独立选自氢和 C_{1-4} 烷基;

或者, R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 5 元-7 元环, 所述环选自杂芳基和杂环烷基; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、硝基或氰基;

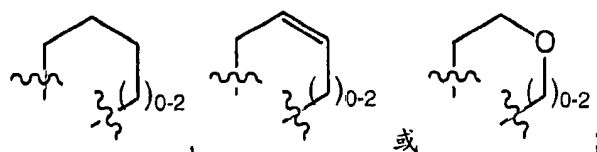
A^1 为 $-C_{1-4}$ 烷基-;

R^3 选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-O-Si(CH_3)_3$ 和 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$;

R^4 选自 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$ 、 C_{5-7} 环烷基和 C_{5-7} 环烯基;

R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$ 和 $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$;

或者, R^4 和 R^5 连接在一起形成选自以下的环结构



。 本发明的示例是含药学上可接受的载体和任何上述化合物的药用组合物。本发明的一个示例是药用组合物，该组合物由使任何上述化合物和药学上可接受的载体混合制备。本发明的示例是制备药用组合物的方法，该方法包括使任何上述化合物和药学上可接受的载体混合。

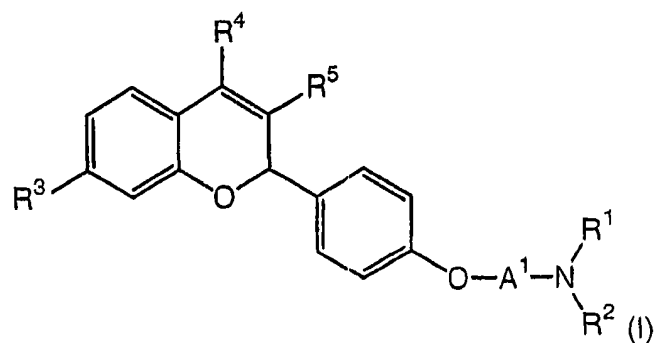
本发明的示例是在有需要的患者中治疗由一种或多种雌激素受体介导的病症的方法，该方法包括给予该患者治疗有效量的任何上述化合物或药用组合物。

本发明的示例是避孕方法，该方法包括给予有需要的患者联合疗法，该联合疗法使用治疗有效量的式(I)化合物和孕激素或孕激素拮抗剂。

本发明的另一个实例是本文中所述任何化合物在制备药物中的用途，该药物用于在有需要的患者中治疗：(a)潮热，(b)阴道干燥，(c)骨质减少，(d)骨质疏松症，(e)高脂血症，(f)认知功能缺失，(g)退行性脑部疾病，(h)心血管疾病，(i)脑血管疾病，(j)乳腺癌，(k)子宫内膜癌，(l)宫颈癌，(m)前列腺癌，(n)良性前列腺增生，(o)子宫内膜异位，(p)子宫纤维瘤，(q)骨关节炎和用于(r)避孕。

发明详述

本发明涉及式(I)化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A^1 定义同本文。本发明化合物是雌激素受体调节剂，可用于治疗和预防与雌激素缺失有关的病症，这些病症包括但不限于潮热、阴道干燥、骨质减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能缺失、退行性脑部疾病、心血管疾病和脑血管疾病；治疗激素敏感性癌症和增生（在包括妇女乳腺、子宫内膜和宫颈和男人前列腺的组织中）；治疗和预防子宫内膜异位、子宫纤维瘤和骨关节炎；以及单独或与孕激素或孕激素拮抗剂联合用作避孕药。

在本发明的一个实施方案中，雌激素受体是 α 雌激素受体。在本发明的另一个实施方案中，雌激素受体是 β 雌激素受体。

在本发明的一个实施方案中， R^1 选自氢和 C_{1-2} 烷基。在本发明的另一个实施方案中， R^1 为 C_{1-2} 烷基。优选， R^1 为甲基。

在本发明的一个实施方案中， R^2 选自氢和 C_{1-2} 烷基。在本发明的另一个实施方案中， R^2 为 C_{1-2} 烷基。优选， R^2 为甲基。

在本发明的一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 5 元-7 元杂芳基或 5 元-7 元饱和杂环烷基。在本发明的另一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成 5 元-7 元饱和杂环烷基。优选， R^1 和 R^2 与它们连接的氮原子一起形成选自哌啶基或氮杂苄基的基团。

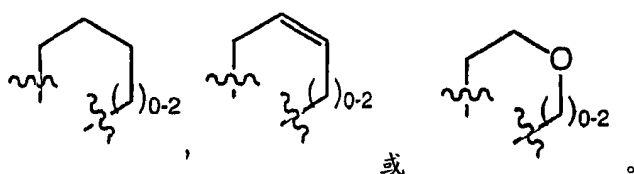
在本发明的一个实施方案中， R^3 选自羟基、 C_{1-2} 烷氧基和 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$ 。在本发明的另一个实施方案中， R^3 选自羟基和 C_{1-2} 烷氧基。在本发明的还另一个实施方案中， R^3 选自羟基和 $-O-Si(\text{叔丁基})(CH_3)_2$ 。优选， R^3 为羟基。

在本发明的一个实施方案中， A^1 为 $-C_{1-4}$ 烷基-。在本发明的另一个实施方案中， A^1 为 $-C_{1-3}$ 烷基-。优选， A^1 为 $-CH_2-CH_2-$ 。

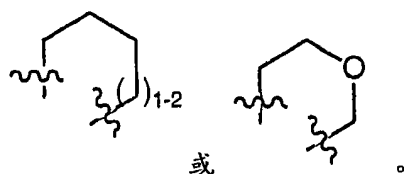
在本发明的一个实施方案中， R^4 选自 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 C_{5-7} 环烷基和 C_{5-7} 环烯基。在本发明的另一个实施方案中， R^4 选自 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基-OH 和 C_{5-6} 环烷基。优选， R^4 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 和环戊基。

在本发明的一个实施方案中, R^5 选自氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH 和 $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$ 。在本发明的另一个实施方案中, R^5 选自氢、 $-C_{1-2}$ 烷基-OH 和 $-CH_2-O-CH_2CH_2-Si(CH_3)_3$ 。优选, R^5 选自氢、 $-CH_2CH_2-OH$ 和 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-Si(CH_3)_3$ 。

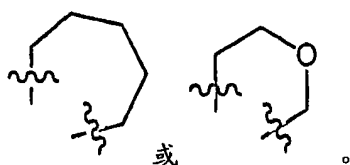
在本发明的一个实施方案中, R^4 和 R^5 一起形成选自以下的环结构



在本发明的另一个实施方案中, R^4 和 R^5 一起形成选自以下的环结构



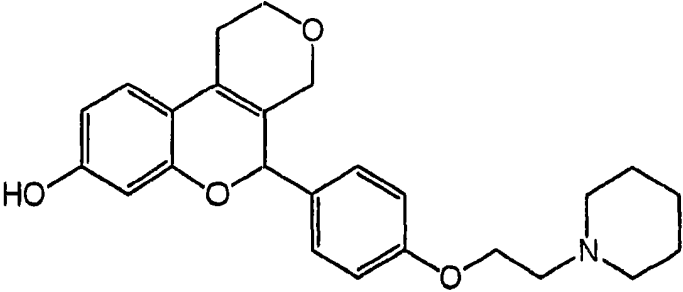
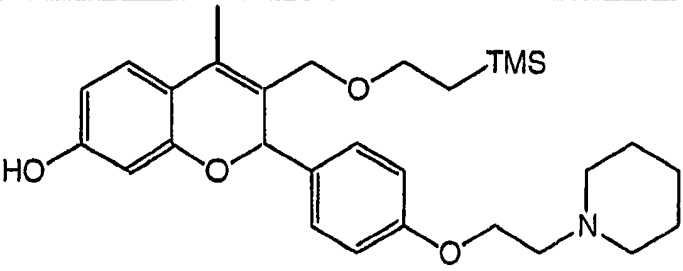
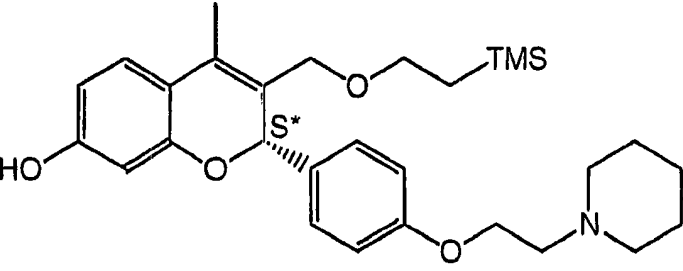
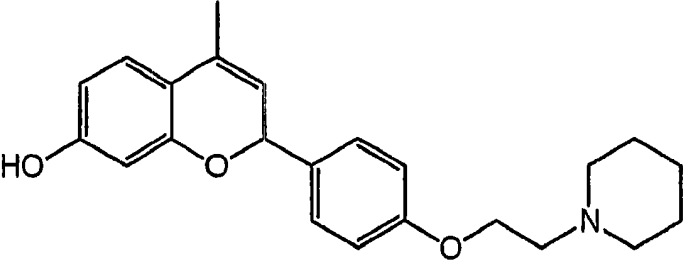
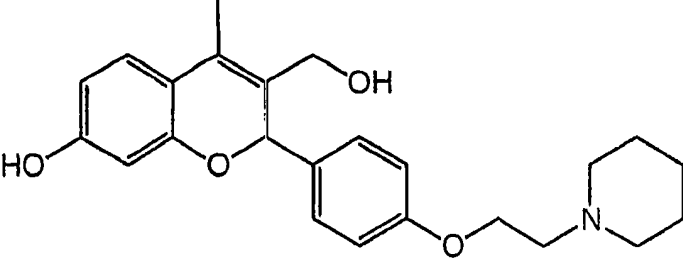
优选, R^4 和 R^5 一起形成选自以下的环结构

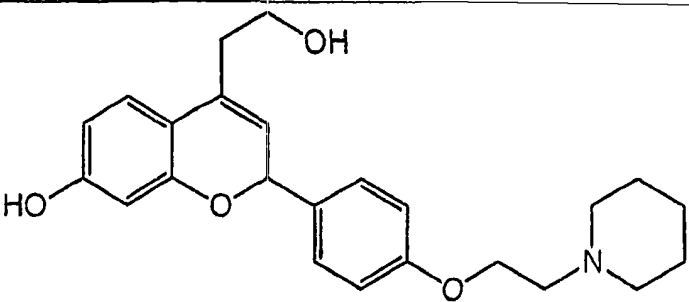
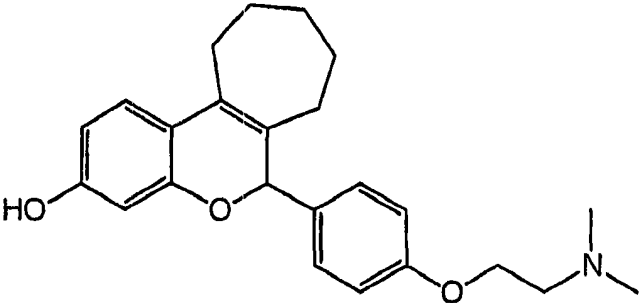
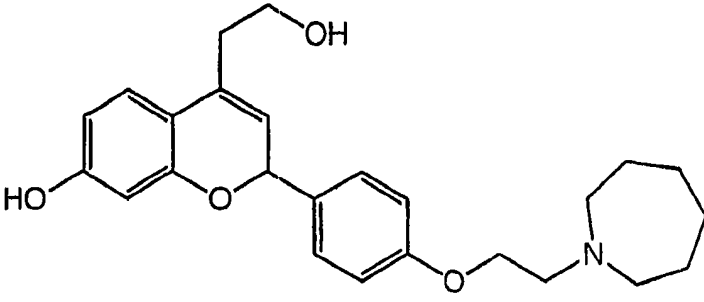
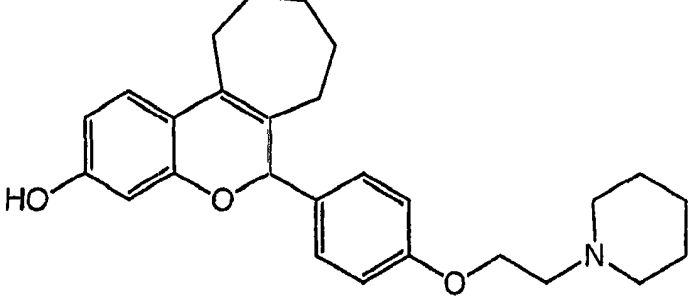
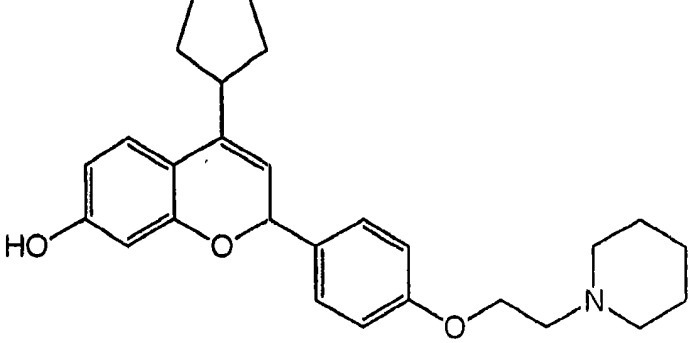


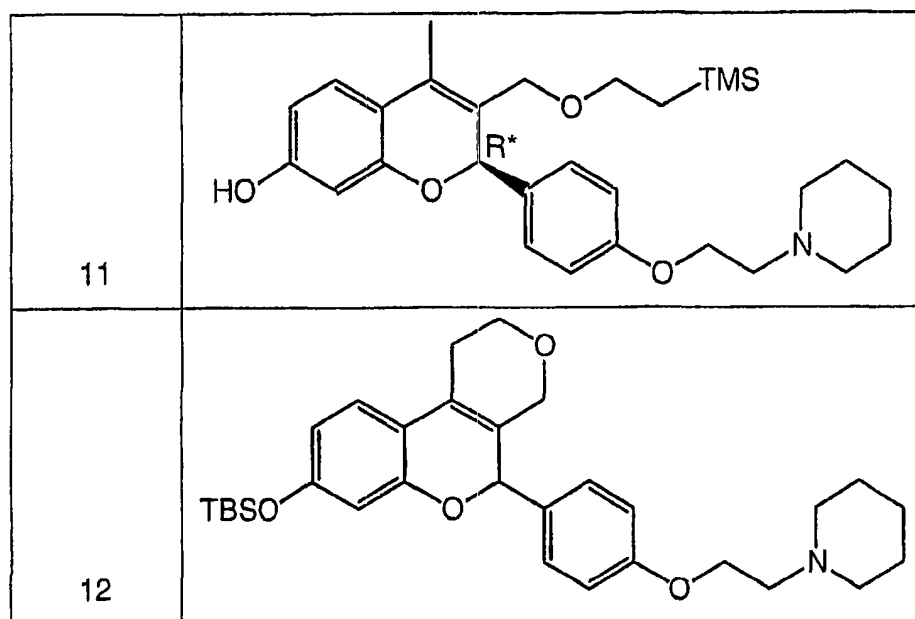
其它本发明实施方案包括那些实施方案: 其中本文中定义的一个或多个变量(即 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A^1)选择的取代基独立选择为任何单独的取代基或取代基的任何子集, 所述取代基选自本文定义的全部所列取代基。在本发明的另一个实施方案中, 化合物选自列于下表 1 中的那些。

本发明代表性化合物列于下表 1。除另有说明外, 制备的化合物为立体构型(当合适时)的混合物。当存在手性(stereogenic)中心时, S^* 和 R^* 标记用于表示中心的确切立体构型还未确定。

表 1

ID 号	结构
1	
2	
3	
4	
5	

6	 <chem>Oc1ccc2c(c1)oc(c2CO)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCCC4</chem>
7	 <chem>Oc1ccc2c(c1)oc(c2C3CCCCCCC3)C4=CC=C(C=C4)OCCN(C)C</chem>
8	 <chem>Oc1ccc2c(c1)oc(c2CO)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCCC4</chem>
9	 <chem>Oc1ccc2c(c1)oc(c2C3CCCCCCC3)C4=CC=C(C=C4)OCCN5CCCCC5</chem>
10	 <chem>Oc1ccc2c(c1)oc(c2C3CCCC3)C4=CC=C(C=C4)OCCN5CCCCC5</chem>



本文中使用的术语“退行性脑部疾病”应包括认知障碍、不管基本原因的痴呆、老年性痴呆等。

本文中使用的术语“心血管疾病”应包括高血脂水平、冠状动脉粥样硬化、冠心病等。

本文中使用的术语“脑血管疾病”应包括异常区域脑部血流、缺血性脑损伤等。

本文中使用的术语“孕激素拮抗剂”应包括米非司酮(RU-486)、J-867 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals)、J-956 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals)、ORG-31710 (Organon)、ORG-33628 (Organon)、ORG-31806 (Organon)、奥那司酮(ZK98299)和 PRA248 (Wyeth)。另外，本文中使用的术语“孕酮”和“黄体酮”可互换使用。

雌激素受体调节剂可用于治疗和/或预防由一种或多种雌激素受体介导的病症和疾病，包括但不限于潮热、阴道干燥、骨质减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能缺失、退行性脑部疾病、心血管疾病、脑血管疾病、激素敏感性癌症、增生(在包括妇女乳腺、子宫内膜和宫颈和男人前列腺的组织中)、子宫内膜异位、子宫纤维瘤和骨关节炎。雌激素受体调节剂还可单独或与孕激素或孕激素拮抗剂联合用作避孕药。

优选，由至少一种雌激素受体介导的病症和/或疾病选自骨质疏松症、潮热、阴道干燥、乳腺癌和子宫内膜异位。

本文中使用的“卤素”应表示氯、溴、氟和碘。

无论单独或作为取代基的一部分使用，本文中使用的术语“烷基”包括直链和支链。例如，烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。类似地，无论单独或作为取代基的一部分使用，术语“C₁₋₄烷基”包括含4个碳原子的直链和支链。例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

除另有说明外，无论单独或作为取代基的一部分使用，“烷氧基”表示上述直链或支链烷基的氧醚基团。例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。类似地，无论单独或作为取代基的一部分使用，术语“C₁₋₄烷氧基”表示上述直链或支链 C₁₋₄ 烷基的氧醚基团。例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

除另有说明外，本文中使用的术语“C₅₋₇环烷基”表示任何5元-7元饱和碳环结构。合适的实例包括环戊基、环己基和环庚基。类似地，除另有说明外，术语“C₅₋₇环烯基”表示任何5元-7元部分不饱和的碳环结构，其中环结构含有至少一个双键，优选一个双键。合适的实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。

除另有说明外，当本文中使用的术语“部分不饱和”指环结构时，表示含至少一个不饱和键的任何稳定环结构。合适的实例包括但不限于环己烯基等。

除另有说明外，本文中使用的“杂芳基”表示任何5元-7元单环芳环结构，含至少一个选自O、N和S的杂原子，任选含有1-3个独立选自O、N和S的另外杂原子；或9元或10元双环芳环结构，含至少一个选自O、N和S的杂原子，任选含有1-4个独立选自O、

N 和 S 的另外杂原子。杂芳基可连接在环上的任何杂原子或碳原子上，形成稳定结构。

合适的杂芳基实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、purazolyl、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、呋咱基、中氮茛基、吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、肉碱基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、蝶啶基等。优选的杂芳基包括吡咯基、吡啶基、吡唑基、吡嗪基等。

除另有说明外，本文中使用的术语“杂环烷基”表示任何 5 元-7 元饱和或部分不饱和的单环环结构，含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含有 1-3 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子；或 9 元-10 元饱和、部分不饱和或部分芳族双环环系统，含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含有 1-4 个独立选自 O、N 和 S 的另外杂原子。可在环上的任何杂原子或碳原子上连接杂环烷基，形成稳定结构。

合适的杂环烷基实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、二噁烷基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、二氢吲哚基、色烯基、3,4-亚甲二氧基苯基、2,3-二氢苯并呋喃基等。优选的杂环烷基包括哌啶基、吗啉基等。

本文中使用的符号"*"表示存在手性中心。

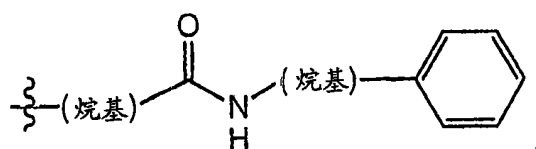
当特定基团被“取代”时(例如芳基、杂环烷基、杂芳基)，该基团可具有一个或多个取代基，优选 1-5 个取代基，更优选 1-3 个取代基，最优选 1-2 个取代基，所述取代基独立选自所列的取代基。

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

为提供更准确的描述，本文中给出的某些定量表达不适用术语“约”。可以理解，无论明确或不明确使用术语“约”，本文中给出的每个量均表示实际给出值，而且还表示基于本领域一般技能合理推断的这种给出值的近似值，包括因这种给出值的实验和/或测量条件所致近似值。

除另有说明外，本文中使用的术语“离去基团”表示在取代或置换反应期间，离去的带电荷或不带电荷的原子或基团。合适的实例包括但不限于 Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等。

按照本公开全文中使用的标准命名法，先描述指定侧链的末端部分，然后再描述朝向连接点的相邻官能团。因此，例如“苯基-烷基-氨基-羰基-烷基”取代基是指下式基团



在本说明书，尤其流程和实施例中使用的缩写如下：

DCM =	二氯甲烷
DEAD =	偶氮二甲酸二乙酯
Dibal-H 或 DIBAL-H =	氢化二异丁基铝
DMF =	N,N-二甲基甲酰胺
DTT =	二硫苏糖醇
ERT =	雌激素替代疗法
Grubb 催化剂 =	二(三环己基膦)亚苄基二氯化钨(IV)
HEPES =	4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HPLC =	高效液相色谱
HRT =	激素替代疗法
LDA =	二异丙基氨基化锂
LHMDS 或 LiHMDS =	六甲基二硅烷基氨基化锂
MOM =	甲氧基甲基

MOM-Br =	甲氧基甲基溴
MOM-Cl =	甲氧基甲基氯
Pd-C 或 Pd/C =	披钯碳催化剂
SEM =	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
SEM-Cl =	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
TBAF =	氟化四(正丁基)铵
TBS =	叔丁基-二甲基-甲硅烷基
TBSCl =	叔丁基二甲基氯硅烷
TEA 或 Et ₃ N =	三乙胺
TFA =	三氟乙酸
THF =	四氢呋喃
TMS =	三甲基甲硅烷基
TMSCl =	三甲基氯硅烷

本文中使用的术语“患者”是指作为治疗、观察或实验对象的动物，优选哺乳动物，最优选人。

本文中使用的术语“治疗有效量”表示研究人员、兽医、医师或其它临床人员正在寻找的在组织系统、动物或人中引起生物或医学反应的活性化合物或药物的量，所述反应包括缓解所治疗疾病或病症的症状。

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

当本发明化合物具有至少一个手性中心时，它们因而可存在对映体。当化合物具有两个或多个手性中心时，它们还可存在非对映体。应理解，所有此类异构体及其混合物均包括在本发明范围内。另外，化合物的某些结晶形式可存在多晶型，并同样也包括在本发明中。此外，某些化合物与水(即水合物)或普通有机溶剂还可形成溶剂合物，且此类溶剂合物也包括在本发明范围内。

本领域技术人员会认识到，其中本发明反应步骤可在多种溶剂或溶剂系统中进行，所述反应步骤也可在合适的溶剂或溶剂系统混合物中进行。

当制备本发明化合物过程中产生立体异构体的混合物时，可通过常规技术例如制备色谱法分离这些异构体。可制备这些化合物的外消旋形式，或可通过对映体选择性合成或通过拆分，制备单一对映体。例如，可通过标准技术，例如通过用旋光性酸例如(-)-二-对甲苯酰基-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯酰基-L-酒石酸形成盐，形成非对映体对，然后分级结晶和使游离碱再生，将这些化合物拆分为它们的组分对映体。也可通过形成非对映体酯或酰胺，然后层析分离，除去手性助剂，拆分这些化合物。或者，可用手性 HPLC 柱拆分这些化合物。

在制备本发明化合物的任何过程中，可能必需和/或需要保护有关分子上的敏感或活性基团。这可通过常规保护基团，例如在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中描述的那些实现。可用本领域已知方法，将保护基团在适宜的后续阶段除去。

在其范围内本发明包括本发明化合物的前药。一般而言，此类前药可为这些化合物的官能团衍生物，它们在体内容易转化为需要的化合物。因此，在本发明治疗方法中，术语“给予”应包括用具体公开化合物，或可能未具体公开但给予患者后在体内可转化为具体化合物的化合物治疗各种所述病症。选择和制备适当前药衍生物的常规方法在例如 "*Design of Prodrugs*", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中有描述。

用于药物时，本发明化合物的盐是指无毒性的“药学上可接受的盐”。但其它盐可用于制备本发明化合物或其药学上可接受的盐。化合物合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，该酸加成盐可通过

例如将化合物溶液与药学上可接受的酸例如以下酸溶液混合形成：盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。另外，当本发明化合物带有酸性部分时，其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐例如钠或钾盐；碱土金属盐例如钙或镁盐；和用合适的有机配体形成的盐例如季铵盐。因此，代表性的药学上可接受的盐包括以下盐：

乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺青霉素 G 盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、油酸盐、双羟基萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、triethiodide 和戊酸盐。

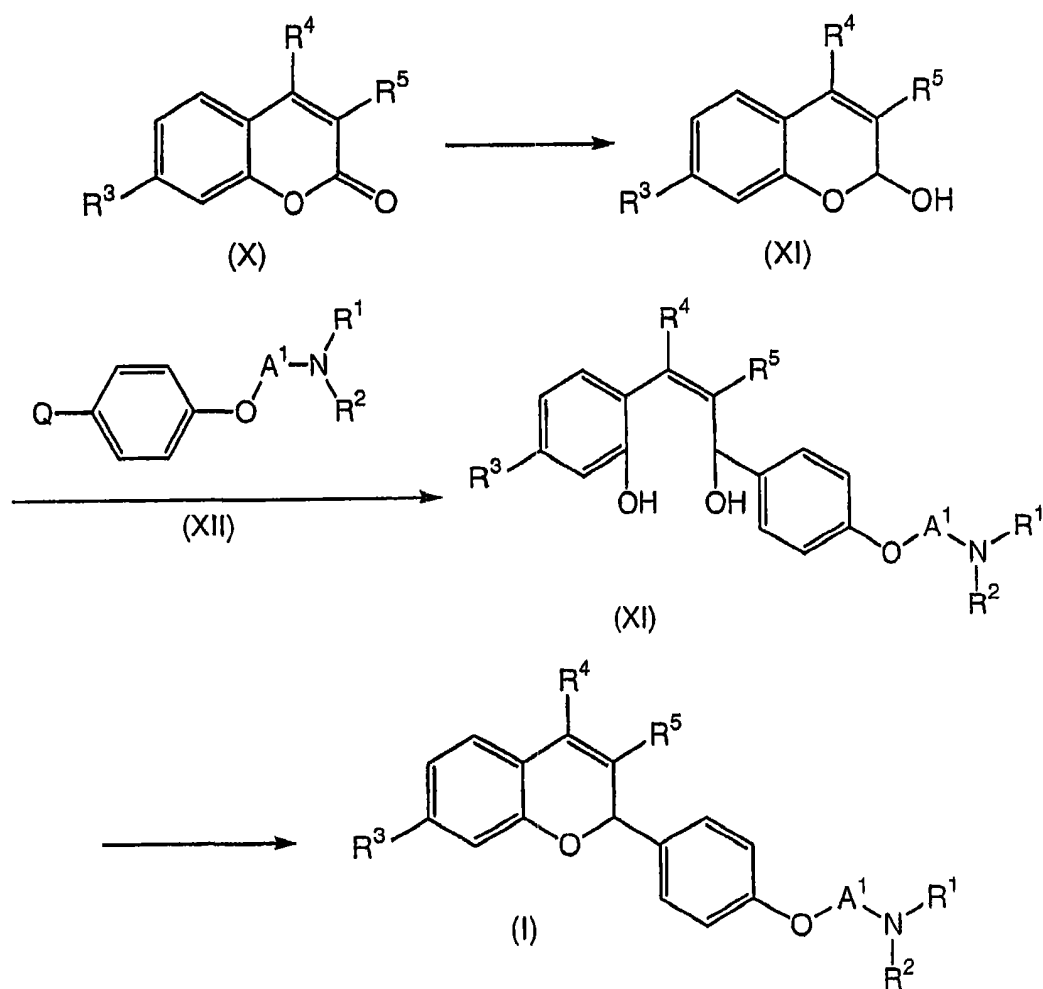
可用于制备药学上可接受的盐的代表性酸和碱包括以下：

酸，包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰基化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基(hydroxy)-乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸(glucuronic acid)、L-谷氨酸、 α -氧代-戊二酸、羟基乙酸、马尿酸(hipuric acid)、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖醛酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、

油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸(*palmitric acid*)、扑酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸和十一碳烯酸；和

碱，包括氨、L-精氨酸、苯乙苄胺、苯乍生、氢氧化钙、胆碱、地阿诺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、哈胺青霉素 G、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇和氢氧化锌。

可按照流程 1 中所示方法制备式(I)化合物。



流程 1

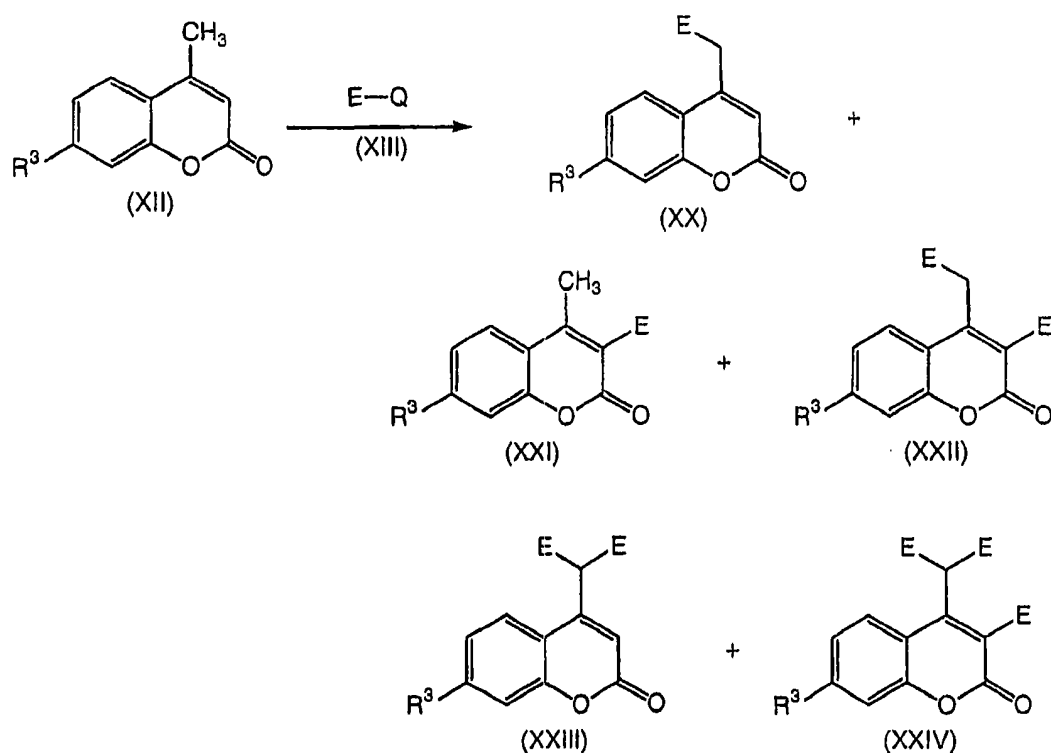
因此,按照已知方法,例如通过在有机溶剂例如二氯甲烷、THF、等中,与 Dibal-H 反应,将适当取代的式(X)化合物还原,得到相应的式(XI)化合物。

按照已知方法,使式(XI)化合物与适当取代的式(XII)化合物反应,得到相应的式(XIII)化合物,其中 Q 为 Mg 或 Li,式(XII)化合物为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。

在约 0℃-约室温下,在有机溶剂例如二氯甲烷、甲苯等中,使式(XIII)化合物与 $\text{BF}_3 \cdot \text{醚合物}$ 、HCl、 H_2SO_4 等反应,得到相应的式(I)化合物。

式(X)化合物为已知化合物,或可按已知方法制备的化合物。以下流程 2-7 举例说明制备式(X)代表化合物和其制备中所用中间体的方法。本领域技术人员会认识到,通过选择和用适当取代的原料代替和/或通过将反应敏感基团(例如烷氧基)保护和脱保护,可类似的制备以下流程中未具体描述的式(X)化合物和其制备中所用的中间体。

作为实例,可按照以下流程 2 中所示方法,制备合成式(X)化合物所用的中间体。

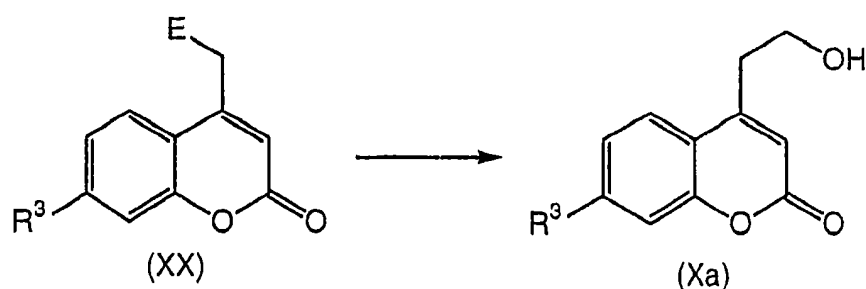


流程 2

因此按照已知方法,使适当取代的式(XII)化合物与碱例如 LDA、LiHMDS 等和式(XIII)化合物反应,得到相应的式(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)和(XXIV)化合物的混合物,其中 E-Q 为 SEM-Cl、MOM-Cl、烯丙基-Br、烯基-Br、苄基-Br 或甲基-I 等,式(XII)化合物和式(XIII)化合物均为已知化合物或通过已知方法制备的化合物。优选,按照已知方法例如通过柱层析,将式(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)和(XXIV)化合物分离。

本领域技术人员会认识到,式(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)和(XXIV)化合物在混合物中的比例,可受所控制的反应温度和所用式(XIII)化合物量或当量的影响。

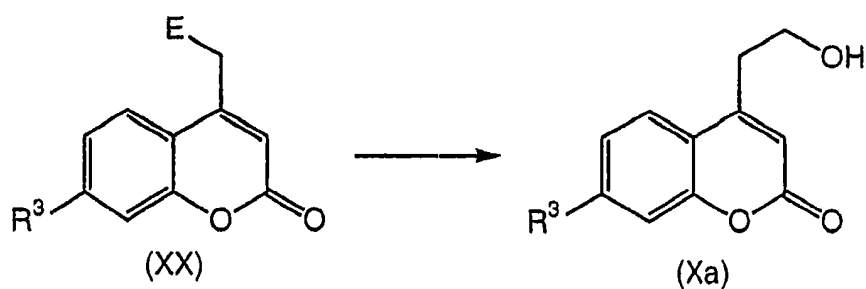
可按照以下流程 3 中所示方法,由相应的式(XX)化合物制备式(X)化合物,其中 R³ 为羟基, R⁵ 为氢,且 R⁴ 为 -CH₂-CH₂-OH。



流程 3

因此，在有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿等中，在约-78℃至约室温的低温下，使适当取代的其中 E 为 SEM 或 MOM 的式(XX)化合物与 BBr_3 反应，得到相应的式(Xa)化合物。

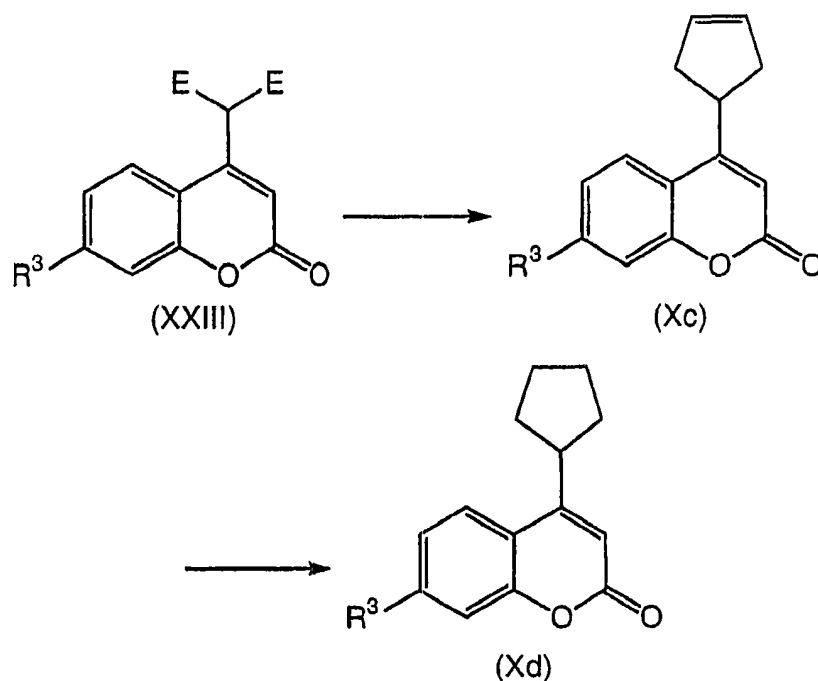
可按照流程 4 中所示方法，制备式(X)化合物，其中 R^3 为羟基， R^4 为甲基，且 R^5 为 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-O-TMS}$ 。



流程 4

因此，在有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿等中，在约-78℃至约室温的低温下，使适当取代的其中 E 为 SEM 或 MOM 的式(XXII)化合物与 BBr_3 反应，得到相应的式(Xb)化合物。

可按照流程 5 中所示方法，制备式(X)化合物，其中 R^4 为 C_{5-7} 烷基或 C_{5-7} 环烯基。



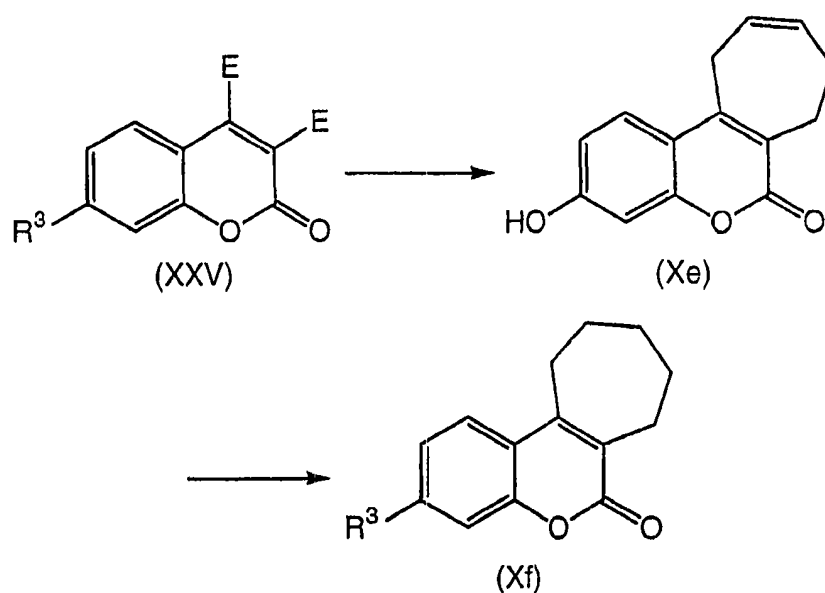
流程 5

因此,在约室温-约 60℃下,在有机溶剂例如 THF、二噁烷等中,使适当取代的其中 E 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的式(XXIII)化合物与 Grubb 催化剂反应,得到相应的式(Xc)化合物。

任选按照已知方法将式(Xc)化合物氢化,得到相应的式(Xd)化合物。

本领域技术人员会认识到,可按照流程 5 中所示方法,通过使其中 E 为 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的式(XXIII)化合物反应,类似的制备式(X)化合物,其中 R^4 为 C_{6-7} 环烷基或 C_{6-7} 环烯基。

式(X)化合物,其中 R^4 和 R^5 与它们连接的碳原子一起形成 7 元环结构



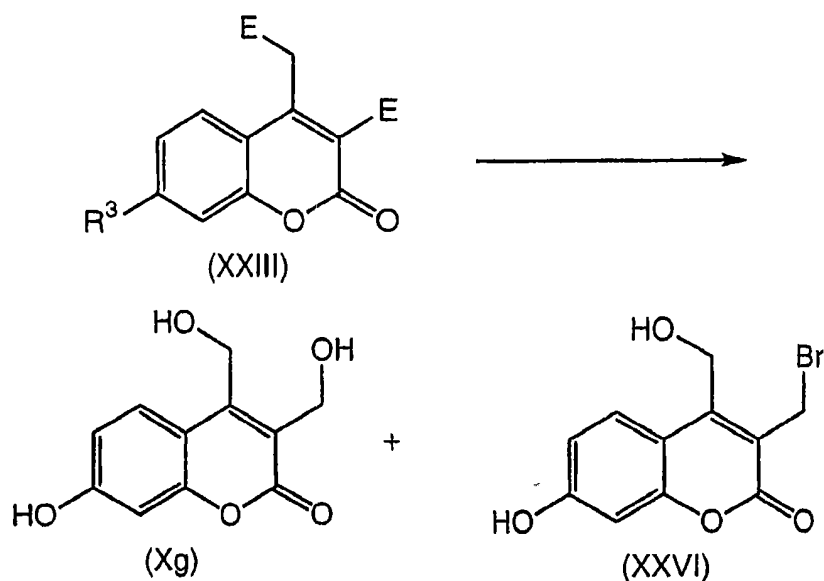
流程 6

因此,在有机溶剂例如 THF、二噁烷等中,在约室温-约 60℃下,使适当取代的其中 E 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的式(XXV)化合物与 Grubb 催化剂反应,得到相应的式(Xe)化合物,其中 E 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的式(XXV)化合物为已知化合物或通过已知方法(例如按照流程 2 中所述方法,使 7- R^3 取代的 2H-色烯与 E-Q 反应)制备的化合物。

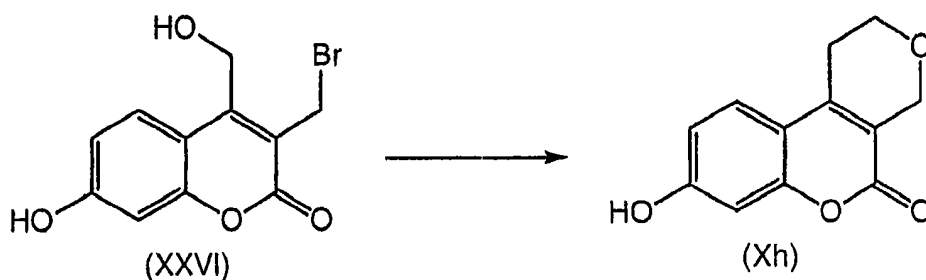
任选按照已知方法将式(Xe)化合物氢化,得到相应的式(Xf)化合物。

式(X)的选择化合物可按照流程 7 中所示方法制备:

步骤 1:



步骤 2:



流程 7

因此，在有机溶剂例如甲醇、乙醇等或有机溶剂和水的混合物例如甲醇/水等中，使适当取代的式(XXII)化合物与 BBr_3 反应，然后用碱例如 NaOH 、 KOH 、 LiOH 等处理，得到相应的式(Xg)和(XXVI)化合物的混合物。

按照已知方法，例如通过柱层析，将式(Xg)化合物和式(XXVI)化合物的混合物分离。

在溶剂例如甲醇、乙醇、THF、DMF、水等中，使式(XXVI)化合物与碱例如 NaOH 、 KOH 、 LiOH 、 NaH 、 LiHMDS 、 LDA 、 KHMDS 、 NaHMDS 等反应，得到相应的式(Xh)化合物。

本领域技术人员会认识到，在式(X)化合物中 R^4 和/或 R^5 为 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-OH 时，可按照已知方法，通过使式(X)化合物与 TMSCl 反应，将所述末端羟基转化为相应的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-OTMS。

类似地，本领域技术人员会认识到，可按照已知方法，通过分别与 TMSCl 或 TBSCl 反应，由相应的其中 R^3 为羟基的式(X)化合物制备其中 R^3 为 $-\text{O-TMS}$ 或 $-\text{OTBS}$ 的式(X)化合物。

本发明还包括药用组合物，所述组合物含有一种或多种式(I)化合物和药学上可接受的载体。可按照常规药物混合技术，将一种或多种化合物与药物载体充分混合，制备含本文中所述一种或多种本发明化合物作为活性成分的药用组合物。载体可采用各种形式，取决于期望给药的途径(例如口服、肠胃外)。因此，对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂，合适的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等；对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂和片剂，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。可用物质例如糖，将固体口服制剂包衣或包肠溶衣，以便调节吸收的主要部位。对于肠胃外给药，载体通常由无菌水组成，可加入其它成分以增加溶解性或防腐。也可用水性载体和适当的添加剂制备注射混悬液或溶液。

为制备本发明药用组合物，按照常规药物混合技术，将选择的一种或多种本发明化合物作为活性成分与药物载体充分混合，载体可采用各种形式，取决于需要给药例如口服或肠胃外例如肌肉内给药的制剂形式。在制备口服剂型的组合物时，可使用任何普通药物介质。因此，对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂，合适的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等；对于固体口服制剂例如散剂、胶囊剂、胶囊形片剂、软胶囊和片剂，合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为它们便于给药，所以片剂和胶囊剂代表最佳口服剂量单位形式，在该情况显然使用固体药物载体。必要时可按照标准技术，将片剂包糖衣或肠溶衣。对于肠胃外制剂，载体通常包含无菌水，例如为了助溶或防腐目的可包括其它成分。还可制备注射混悬液，在该情况可使用适当的液体载体、悬浮剂等。本文中

每剂量单位例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、一茶匙的量等的药用组合物将含有释放上述有效剂量所必需的活性成分的量。本文中每单位剂量单位例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、一茶匙的量等的药用组合物将含约 50-100 mg，可按约 0.5-5.0 mg/kg/日，优选约 1.0-3.0 mg/kg/日剂量给药。但可以改变剂量，这取决于患者的需要、所治疗病症的严重程度和所使用的化合物。可采用每日给药或间歇(post-periodic)给药。

优选这些组合物为单位剂型形式，例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液剂或混悬剂、定量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂；用于口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠给药，或通过吸入或吹入给药。或者，以适合每周一次或每月一次给药的形式，提供组合物；例如活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐可适合提供用于肌肉注射的长效制剂。为制备固体组合物例如片剂，将主要活性成分与药物载体例如常规压片成分例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶和其它药物稀释剂例如水混合，形成含本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物均匀时，表示活性成分均匀地分散在组合物中，以便可容易地将该组合物分为相同有效的剂型，例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后，将该固体预制剂组合物分为含 0.1-约 500 mg 本发明活性成分的上述类型的单位剂型。可将新组合物的片剂或丸剂包衣或混合，以提供具有延长作用时间优势的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分，后者为包裹前者的形式。两种组分可被肠溶层分开，肠溶层的作用是阻止在胃中崩解，并允许内部组分完整通过十二指肠或延迟释放。各种材料可用于此类肠溶层或包衣，此类材料包括许多聚合物酸和例如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的材料。

可将本发明新组合物加入其中以口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆、水或油混悬液；和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳液；以及酞剂和类似的药物溶媒。用于水混悬液的合适分散剂或悬浮剂包括合成和天然胶，例如黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖苷、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

也可用药用组合物进行本发明中所述治疗由一种或多种雌激素受体介导的病症的方法，该组合物含有本文中定义的任何化合物和药学上可接受的载体。药用组合物可含约 0.01 mg -1000 mg，优选约 1-500 mg，更优选 10 -100 mg 的化合物，且可形成适合所选择的给药模式的任何形式。载体包括必需和惰性药物赋形剂，包括但不限于粘合剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣剂。适合口服给药的组合物包括固体形式，例如丸剂、片剂、胶囊形片剂、胶囊剂(各自包括即释、定时释放和缓释制剂)、颗粒剂和散剂；和液体形式例如溶液、糖浆、酞剂、乳液和混悬液。可用于肠胃外给药的形式包括无菌溶液、乳液和混悬液。

最好，本发明化合物可以单次日剂量给药，或可将总日剂量分为每日 2、3 或 4 次的剂量给药。另外，可通过局部使用合适的鼻内容媒以鼻内形式，或通过本领域技术人员熟知的透皮贴剂，给予本发明化合物。以透皮递药系统的形式给药，在整个剂量方案中，给药剂量自然是连续的而非间断的。

例如，对于片剂或胶囊剂形式的口服给药，可将活性药物组分与口服无毒的药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等组合。此外期望或必要时，也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶；天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖；玉米甜味剂；天然和合成胶例如阿拉伯胶、黄芪胶；或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯

化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

用适当矫味的悬浮剂或分散剂例如合成和天然胶，例如黄芪胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等形成液体制剂。对于肠胃外给药，需要无菌混悬液和溶液。当需要静脉内给药时，使用通常含有合适防腐剂的等渗制剂。

也可以脂质体递药系统的形式例如小单层脂质体、大单层脂质体和多室脂质体给予本发明化合物。可由各种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

也可通过用与化合物分子结合的单克隆抗体作为单一载体，释放本发明化合物。还可使本发明化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羧丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羧乙基天冬酰胺苯酚或用棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外，本发明化合物可与一类可用于实现控制药物释放的可生物降解聚合物结合，这些可生物降解聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羧基丁酸(butyric acid)、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

当需要治疗由一种或多种雌激素受体介导的病症时，可用任何前述组合物，并按照本领域公认的剂量方案给予本发明化合物。

产品的日剂量可在 0.01 - 1,000 mg/成人/日的宽范围内变化。对于口服给药，优选以含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、500 和 1000 毫克活性成分的片剂形式提供组合物，剂量根据所治疗患者的症状进行调节。通常在每日约 0.01 mg/kg-约 300 mg/kg 体重的剂量水平上，提供药物的有效量。优选，该范围为每日约 0.5-约 5.0 mg/kg 体重，最优选，每日约 1.0 -约 3.0 mg/kg 体重。按每日 1 -4 次的方案给予化合物。

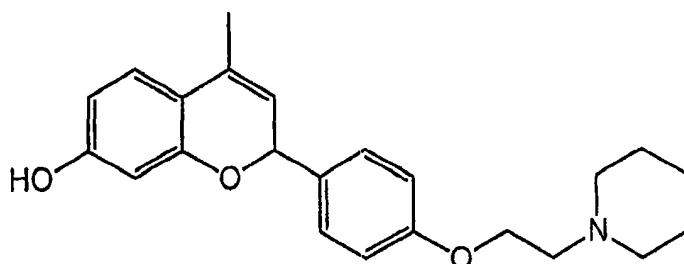
给药的最佳剂量可由本领域技术人员容易的确定，并根据使用的具体化合物、给药模式、制剂含量(strength)、给药模式和病情发展而变化。另外，与所治疗的具体患者有关的因素，包括患者年龄、体重、膳食和给药时间可导致调整剂量的需要。

提出以下实施例以帮助理解本发明，不且不应以任何方式视为限定在权利要求书中描述的本发明。

在以下实施例中，某些列出的合成产物如残渣一样已被分离。本领域普通技术人员会理解，术语“残渣”不限定其中分离产物的物理状态，可包括例如固体、油状物、泡沫状物、胶状物、浆状物等。

实施例 1

4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-酚 (化合物 ID #4)



步骤 A: 制备 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-2H-色烯-2-醇

在-78℃下，向 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-色烯-2-酮(1.53 g, 5 mmol)的甲苯(50 mL)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液(3.34 mL, 5 mmol)。在-78℃下搅拌 30 min 后，将反应混合物用甲醇(1 mL)淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀释，用饱和酒石酸钾钠水溶液(4×200 mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥，浓缩，得到粗产物，为无色油状物。粗产物无需进一步纯化，即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇

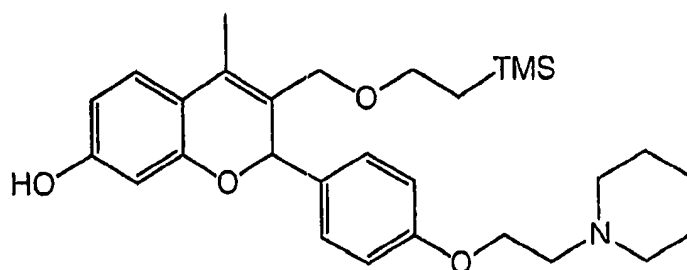
在-78℃下, 向 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(15 mmol) (5.0 g)的 THF (30 mL)溶液中滴加正丁基锂(6.0 mL, 2.5 M 的己烷溶液)。然后将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min。然后向反应混合物中缓慢加入在以上步骤 A 中制备的无色油状物的 THF (20 mL)溶液。加入后, 将反应混合物再搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。将该粗产物溶于甲苯(250 mL), 然后加入 36.5% HCl (1.7 mL)。将溶液搅拌 30 min, 用 5% NaHCO₃ 中和。将混合物用 THF-乙酸乙酯混合物萃取, 将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。在室温下, 将粗产物溶于乙腈(30 mL), 然后加入 70% HF 的吡啶(2 mL)溶液。将反应混合物搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释, 依次用 5% NaHCO₃、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经闪柱层析纯化, 用 2%甲醇/二氯甲烷洗脱。产物经 HPLC 进一步纯化, 得到标题化合物, 为红色固体。

LCMS: 4.831 min, 366 (M + 1);

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.3 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.4 (dd, ¹J = 8.4 Hz, ²J = 2 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.1 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.8 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.55 (bs, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

实施例 2

4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇(化合物 ID #2)



步骤 A: 制备 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-色烯-2-酮

在-10℃下,向 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-色烯-2-酮(306 mg, 1 mmol)的 THF (10 mL)溶液中加入 LiHMDS (1.5 mL, 1.0 M 的 THF 溶液)。将得到的微黄色溶液搅拌 30 min, 然后加入 SEMCl (0.21 mL, 1.2 mmol)。2 小时后, 将反应用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩。闪柱得到 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-色烯-2-酮无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.8 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.2 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.22 (m, 4H), 0.26 (s, 9H), 0.24 (s, 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 161.9, 160.4, 154.4, 151.4, 126.0, 119.9, 115.0, 113.4, 103.7, 93.1, 68.2, 66.9, 63.9, 18.5, 18.5, 18.2, 15.1;

MS: 459 ($M + 23$)

步骤 B: 制备 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-醇

在-15℃下,向 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-色烯-2-酮(605 mg, 1.39 mmol)的甲苯(15 mL)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯(1.0 mL)溶液。在-78℃下,将反应用酒石酸钾钠水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用酒石酸钾钠水溶液洗涤两次。将水层用乙酸乙酯萃取一

次。合并的有机层经硫酸钠干燥，然后浓缩，在硅胶柱上纯化，得到 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-醇的无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (m, 4H), 0.55 (s, 9H), 0.53 (s, 9H);

MS: 461 ($M + 23$)

步骤 C: 制备 2-[3-羟基-1-甲基-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-丙烯基]-5-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯酚

在 -78°C 下，向 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(894 mg, 2.7 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中滴加正丁基锂(1.1 mL, 2.5 M 的己烷溶液)。将溶液在 -78°C 下搅拌 30 min，然后缓慢加入 4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-醇(395 mg, 0.9 mmol) 的 THF (4 mL) 溶液。将反应混合物再搅拌 30 min，然后用氯化铵水溶液淬灭，并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，经硫酸钠干燥，然后浓缩，得到粗产物，无需进一步纯化，即可用于下一步骤。

LCMS: 5.810 min, 644 ($M + 1$)。

步骤 D: 制备 1-(2-{4-[4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶

将在以上步骤 C 中制备的粗产物溶于甲苯(50 mL)，冷却至 0°C 。然后向反应混合物中加入 36.5% HCl (0.3 mL)。将溶液搅拌 30 min，用 5% NaHCO_3 中和，用 THF-乙酸乙酯混合物萃取。将有机层合并，经硫酸钠干燥，浓缩，残渣经闪柱层析纯化，用 2: 98: 0.3 的 MeOH:

CH₂Cl₂: TEA 洗脱, 得到 1-(2-{4-[4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶, 为油状物。

步骤 E: 制备 4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇

在室温下, 向 1-(2-{4-[4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(453 mg, 0.72 mmol)的 THF (7 mL)溶液中加入 1.0 M TBAF 的 THF (1.8 mL)溶液。将反应混合物搅拌过夜, 再加入 1.0 M TBAF 的 THF (2 mL)溶液。然后将反应混合物回流 4 小时。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用氯化铵、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经闪柱层析纯化, 用 2%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇, 为油状物。

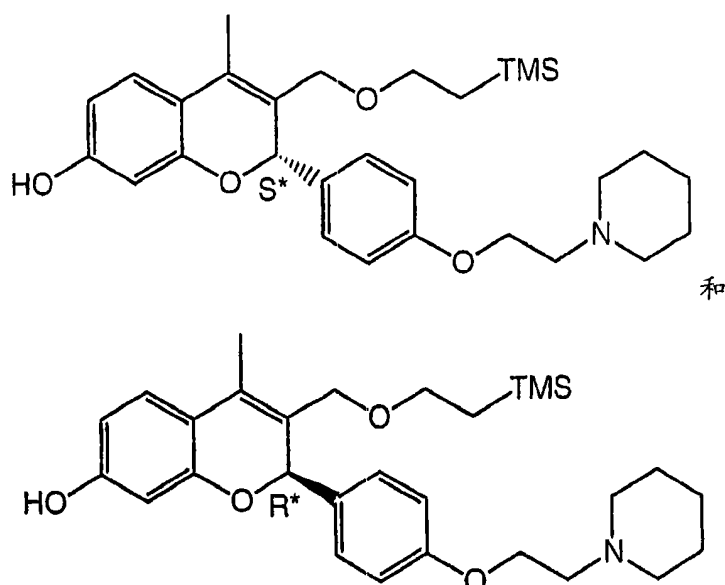
HPLC: 5.094 min

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.35 (dd, 1J = 8.4 Hz, 2J = 2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.2 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.0 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.7 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (bs, 4H), 2.1 (s, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 0 (s, 9H);

实施例 3

S*-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇和

R*-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇(化合物 ID #3 和化合物 ID #11)



将外消旋化合物 4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇(2.5g)装到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I. D. × 50 cm L)上, 用 20% MeOH/IPA 洗脱, 流速 90 mL/min。在真空下, 将两个峰分离, 得到以下产物:

峰 1: S*-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.35 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.2 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.7 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (bs, 4H), 2.1 (s, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 0 (s, 9H);

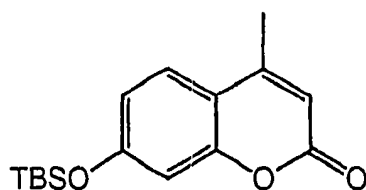
$(\alpha)_{\text{D}} = -12$ (C = 0.5, MeOH).

峰 2: R*-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-2H-色烯-7-醇

$(\alpha)_{\text{D}} = +12$ (C = 0.5, MeOH)。

实施例 4

7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-甲基-色烯-2-酮

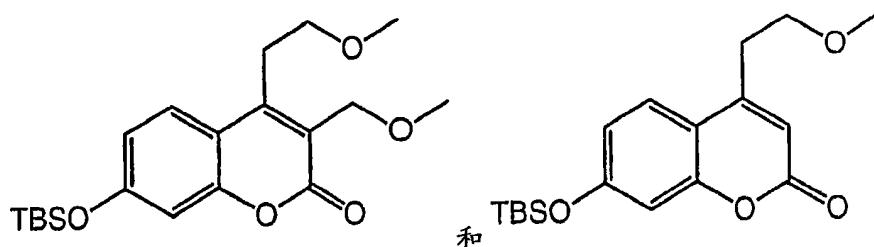


在室温下, 将 7-羟基-4-甲基香豆素(35.2 g, 0.20 mol)和叔丁基二甲基氯硅烷(30.0 g, 0.20 mol)溶于 CH_2Cl_2 (200 mL), 然后用 TEA (28 mL, 0.20 mol)处理。1 小时后, 将乙醚(600 mL)倾入溶液中, 将反应混合物转移到分液漏斗中。将反应混合物依次用 5%碳酸氢钠(2×250 ml)、水(250 ml)和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到标题化合物的粗产物, 无需进一步纯化, 即可用于下一步骤。

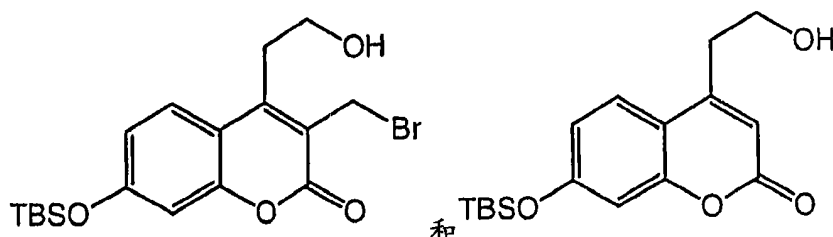
实施例 5

7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-3-甲氧基甲基-色烯-2-酮和

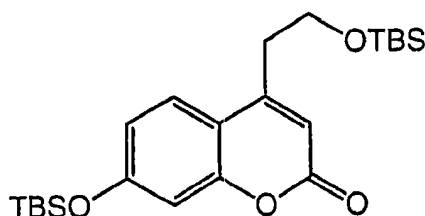
7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-色烯-2-酮



在 -20°C 下, 向 7-羟基-4-甲基香豆素(11.6 g, 40 mmol)的无水 THF (200 ml)溶液中滴加 1.0 M LiHMDS 的 THF (60 mL)溶液。30 分钟后, 将 MOMBr (5.44 mL)缓慢加入溶液中, 将反应混合物搅拌 1 小时。将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩, 经硅胶纯化, 用 30%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到无色油状物, 它为以下两个化合物的混合物: 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-3-甲氧基甲基-色烯-2-酮和 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-色烯-2-酮。

实施例 6**3-溴甲基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-羟基-乙基)-色烯-2-酮和 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-羟基-乙基)-色烯-2-酮**

将 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-3-甲氧基甲基-色烯-2-酮和 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-色烯-2-酮的混合物(7.48 g)溶于 DCM (100 mL)，冷却至-78℃。然后将三溴化硼(4.3 mL)缓慢加入反应混合物。然后将反应混合物缓慢升温至室温，搅拌 4 小时。将反应混合物依次用 5%碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥，浓缩，得到粗产物，经闪式硅胶柱层析纯化，用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 3-溴甲基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-羟基-乙基)-色烯-2-酮和 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-甲氧基-乙基)-色烯-2-酮，为油状物。

实施例 7**7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-色烯-2-酮**

将 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-羟基-乙基)-色烯-2-酮(1.20 g, 3.74 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(565 mg, 3.74 mmol)和咪唑(255

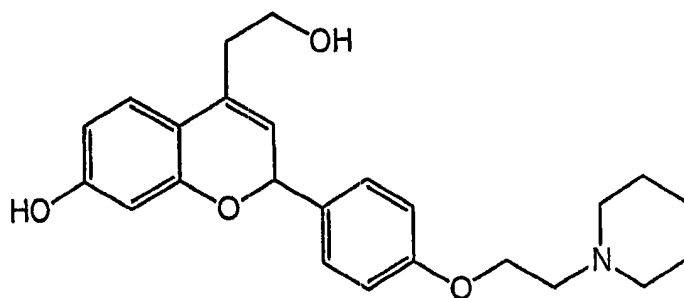
mg, 3.74 mmol)溶于 DMF (10 mL), 将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应混合物用乙醚稀释, 依次用 5%碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化, 得到 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-色烯-2-酮无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.2 (s, 1H), 3.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.25 (s, 6H), 0 (s, 6H);

LCMS: 12.863 min; m/z , 435 ($M + 1$), 891 ($2M + 23$)

实施例 8

4-(2-羟基-乙基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇 (化合物 ID #6)



步骤 A: 制备 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-2H-色烯-2-醇

在 -78°C 下, 向 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-色烯-2-酮 (1.45 g, 3.34 mmol) 的甲苯 (30 mL) 溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液 (2.7 mL, 4.05 mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和酒石酸钾钠水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发, 真空干燥, 其无需进一步纯化, 即可用于下一步骤。

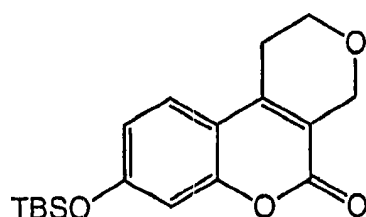
步骤 B: 制备 4-(2-羟基-乙基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇

将 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(3.3 g, 10 mmol)溶于 THF (20 ml), 冷却至 -78°C 。向溶液中滴加正丁基锂(4.0 mL, 2.5 M 的己烷溶液)。将溶液在 -78°C 下搅拌 30 min, 然后加入在以上步骤 A 中制备的粗产物的 THF (10 mL) 溶液。加入后, 将反应混合物再搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。将粗产物溶于甲苯(100 mL), 然后冷却至 0°C 。然后将 TFA (1 mL) 滴加到反应混合物中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 依次用 5% NaHCO_3 、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。将粗产物溶于乙腈(30 mL)。然后向反应混合物中加入吡啶(2 mL)吡啶和 70% HF-吡啶(1 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释, 依次用 5% NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化, 用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱, 得到 4-(2-羟基-乙基)-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇橙色固体。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.3 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.5 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.1 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.6 (m, 6H).

实施例 9

8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,4-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-酮

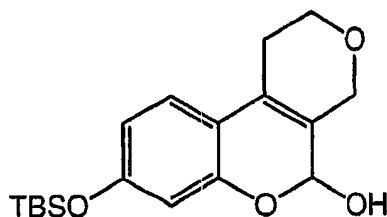


在 0℃下, 向 3-溴甲基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-(2-羟基-乙基)-色烯-2-酮(2.0 g, 4.84 mmol)的 THF 溶液中滴加 1 M LiHMDS 的 THF (5 mL)溶液。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。残渣经闪柱层析纯化, 得到 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,4-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-酮的黄色结晶。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.4 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.8 (m, 2H), 4.6 (t, $J = 1$ Hz, 2H), 4.0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.8 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.25 (s, 6H);
LCMS: 8.653 min, >97%; m/z , 333 ($M + 1$), 355 ($M + 23$), 687 ($2M + 23$);

实施例 10

8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-醇



在-78℃下, 向 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,4-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-酮(300 mg, 0.90 mmol)的甲苯(10 ml)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液(0.6 ml, 0.90 mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和酒石酸钾钠水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发, 然后真空干燥, 得到 8-(叔

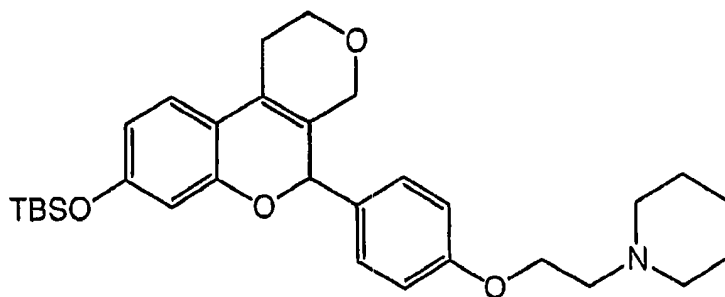
丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-醇, 为固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.5 (m, 2H), 5.7 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.4 (td, $^1J = 12$ Hz, $^2J = 1$ Hz, 1H), 4.2 (td, $^1J = 12$ Hz, $^2J = 1$ Hz, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.1 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 6H);

LCMS: 7.741 min, >97%; m/z , 317 ($M - \text{H}_2\text{O} + 1$)

实施例 11

1-(2-{4-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶
(化合物 ID #12)

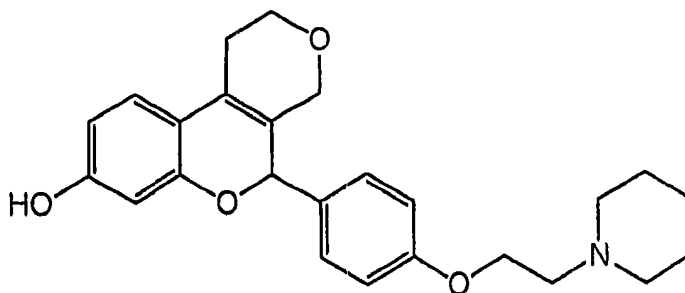


将 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(0.894 g, 2.7 mmol)溶于 THF (5 ml), 然后冷却至 -78°C 。向溶液中滴加正丁基锂(1.1 ml, 2.5 M 的己烷溶液)。将溶液在 -78°C 下搅拌 30 min, 然后加入粗 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-醇的 THF (5 ml) 溶液。加入后, 将反应混合物再搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。将粗产物溶于甲苯(100 ml), 然后冷却至 0°C 。然后将 TFA (0.28 ml) 滴加到反应混合物中。然后将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯稀释, 依次用 5% NaHCO_3 和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 1-(2-{4-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶, 为泡沫状物。

LCMS: 6.777 min; m/z, 522 (M + 1)

实施例 12

5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-8-醇(化合物 ID #1)



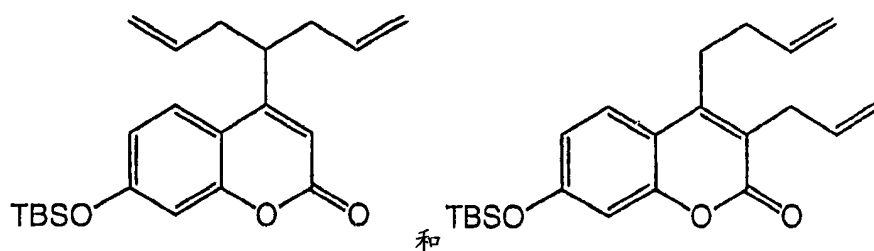
将粗 1-(2-{4-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶溶于乙腈(5 ml)。然后向溶液中加入吡啶(1 mL)和 70% HF-吡啶(0.5 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,依次用 5% NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化,用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱,得到 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1,5-二氢-2H,4H-吡喃并[3,4-c]色烯-8-醇,为固体。

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.3 (dd, ¹J = 8.4 Hz, ²J = 2 Hz, 1H), 6.2 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.05 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.9 (ABq, J = 12 Hz, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.6-2.3 (m, 6H), 1.6 (m, 4H), 1.4 (m, 2H);

LCMS: 4.623 min; m/z: 408. (M + 1), 430 (M + 23)

实施例 13

4-(1-烯丙基-丁-3-烯基)-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮和 3-烯丙基-4-丁-3-烯基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮



在-20℃下，向 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-甲基-色烯-2-酮(5.8 g, 20 mmol)的 THF (200 mL)溶液中缓慢加入 1.0 M LiHMDS 的 THF (44 mL)溶液。将溶液在-20℃下搅拌半小时。然后在-20℃下，通过双针头针(double-tipped needle)将反应混合物转移至烯丙基溴(3.8 mL, 44 mmol)的 THF (60 mL)溶液中。然后将反应混合物升温至室温，搅拌过夜。然后将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥，浓缩，得到残渣。残渣经闪式硅胶柱层析纯化，用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到两个化合物：4-(1-烯丙基-丁-3-烯基)-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮，为黄色油状物；和 3-烯丙基-4-丁-3-烯基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮，为油状物。

4-(1-烯丙基-丁-3-烯基)-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.9 (m, 2H), 5.1 (m, 4H), 3.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.25 (s, 6H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 158.6, 154.5, 151.0, 137.1, 135.1, 125.7, 121.3, 117.5, 116.2, 116.1, 114.1, 108.1, 33.4, 31.8, 28.4, 26.0, 18.6, -4.0;

LCMS: 5.753 min; m/z , 371 ($M + 1$), 393 ($M + 23$), 763 ($2M + 23$)

3-烯丙基-4-丁-3-烯基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮

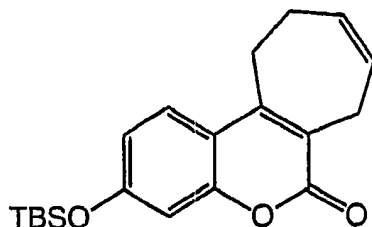
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.5 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.7 (m, 2H), 5.05 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.45 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 1.0 (s, 9H), 0.25 (s, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 161.9, 159.5, 158.6, 155.8, 135.1, 125.3, 118.1, 117.5, 13.7, 110.6, 108.5, 39.1, 38.1, 31.9, 25.9, 23.0, 18.6, 14.5, 0.35, -4.0;

LCMS: 5.582 min; m/z , 371 ($M + 1$), 393 ($M + 23$), 763 ($2M + 23$)

实施例 14

3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-10,11-二氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮



将 3-烯丙基-4-丁-3-烯基-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮 (690 mg, 1.86 mmol) 和 20 mg 亚苄基-二(三环己基膦)二氯化钨 (20 mg) 溶于 DCM (100 mL), 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将大多数溶剂蒸发, 残渣经硅胶柱层析纯化, 用 2% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-10,11-二氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮 的无色油状物。

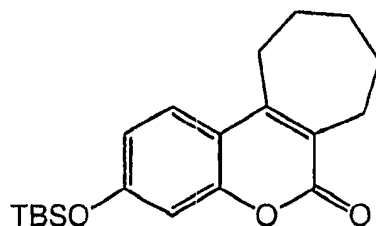
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.8-5.55 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.25 (s, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 162.0, 158.8, 154.6, 152.3, 129.8, 125.8, 125.0, 124.9, 117.5, 114.1, 108.2, 26.1, 26.0, 24.8, 18.6, -4.0;

LCMS: 5.645 min; m/z , 343 ($M + 1$), 365 ($M + 23$), 707 ($2M + 23$)

实施例 15

3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-8,9,10,11-四氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮



将 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-10,11-二氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮(600 mg)和 10% Pd-C (20 mg)加入甲醇(20 ml)。然后在 5 大气压氢气下，将反应混合物振摇过夜。然后将反应混合物过滤，浓缩，得到残渣。残渣经硅胶柱层析纯化，用 2%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-8,9,10,11-四氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮无色油状物。

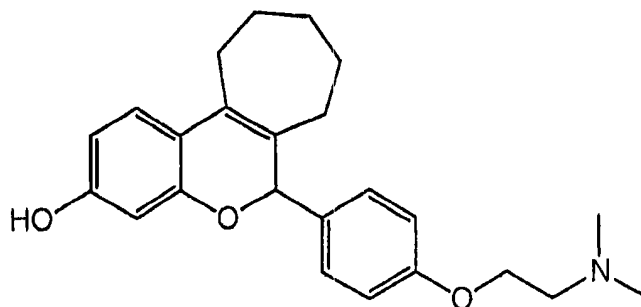
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.4 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.7 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 162.7, 158.6, 154.3, 154.1, 125.9, 125.3, 117.3, 114.0, 108.0, 32.4, 28.5, 27.0, 26.2, 26.0, 25.4, 18.6, -4.1;

LCMS: 5.853 min; m/z , 345 ($M + 1$), 367 ($M + 23$), 711 ($2M + 23$)

实施例 16

6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇(化合物 ID #7)



步骤 A: 制备 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-6-醇

在-78℃下,向 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-8,9,10,11-四氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮(321 mg, 0.93 mmol)的甲苯(9 ml)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液(0.62 ml, 0.93 mmol)。将反应物在-78℃下搅拌 30 min,然后用氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯稀释,用饱和酒石酸钾钠水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发,真空干燥,其无需进一步纯化,即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇

将[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-二甲基胺(0.924 g, 3.17mmol)溶于 THF (5 ml),冷却至-78℃。然后向溶液中滴加正丁基锂(1.12 ml, 2.5 M 的己烷溶液)。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min。然后向反应混合物中加入以上步骤 A 中制备的粗产物的 THF (4 ml)溶液。然后将反应混合物再搅拌 30 min,用氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩,得到残渣。

将残渣溶于甲苯(30 mL),将混合物冷却至 0℃。然后向反应混合物中滴加 TFA (0.287 mL)。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时,用乙酸乙酯稀释,依次用 5% NaHCO₃、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。将粗产物溶于乙腈(10 mL)。然后向反应混合物中加入吡啶(1 mL)和 70% HF-吡啶(0.5 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,依次用 5% NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化,用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱,得到 6-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇的微黄色固体。

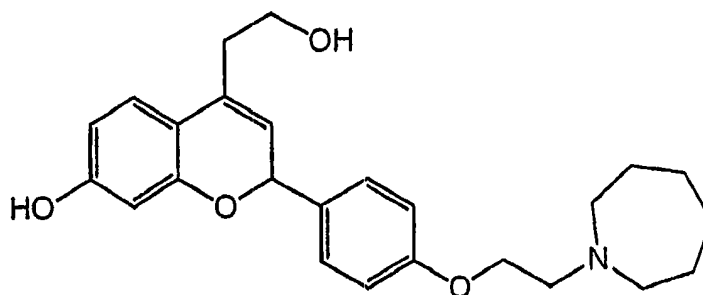
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.3 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.0 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.25-1.9 (m, 4H), 1.8-1.6 (m, 6H).

LCMS: 3.449 min; m/z : 380($M + 1$);

实施例 17

2-[4-(2-氮杂环庚-1-基-乙氧基)-苯基]-4-(2-羟基-乙基)-2H-色烯-7-醇

(化合物 ID #8)



步骤 A: 制备 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-2H-色烯-2-醇

在 -78°C 下, 向 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-色烯-2-酮(0.92 g, 2.12 mmol)的甲苯(20 ml)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液(1.7 ml, 2.55 mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和酒石酸钾钠水溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发, 真空干燥, 得到粗产物, 其无需进一步纯化, 即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 2-[4-(2-氮杂环庚-1-基-乙氧基)-苯基]-4-(2-羟基-乙基)-2H-色烯-7-醇

将 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-氮杂环庚烷(2.2 g, 6.37 mmol)溶于 THF (15 ml), 然后冷却至 -78℃。然后向溶液中滴加正丁基锂(2.5 ml, 2.5 M 的己烷溶液)。将溶液在 -78℃ 下搅拌 30 min。然后向反应混合物中加入在以上步骤 A 中制备的粗产物的 THF (5 ml) 溶液。将反应混合物再搅拌 30 min, 用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。

将粗产物溶于甲苯(60 ml), 然后冷却至 0℃。然后将 TFA (0.65 ml) 滴加到反应混合物中。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用 5% NaHCO₃、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。将粗产物溶于乙腈(20 ml)。然后向反应混合物中加入吡啶(2 ml)和 70% HF-吡啶(1 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释, 依次用 5% NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化, 用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱, 得到 2-[4-(2-氮杂环庚-1-基-乙氧基)-苯基]-4-(2-羟基-乙基)-2H-色烯-7-醇, 为无色油状物。

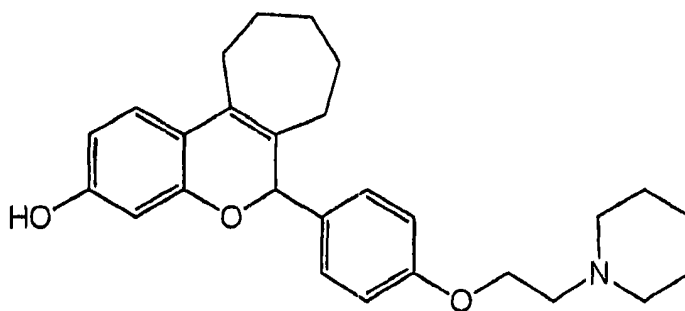
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.3 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (dd, ¹J = 8.4 Hz, ²J = 2 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.9 (bs, 1H), 4.1 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.8 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.8 (m, 4H), 2.7 (t, J = 6 Hz, 2H), 1.65 (m, 8H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm) 158.9, 155.1, 133.9, 130.9, 128.9, 124.6, 119.8, 114.9, 109.1, 104.5, 65.8, 61.3, 56.4, 56.0, 46.3, 35.0, 27.4, 26.7, 9.9.

LCMS: 4.553 min; m/z: 410 (M + 1);

实施例 18

6-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并 [c]色烯-3-醇(化合物 ID #9)



步骤 A: 制备 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-6-醇

在-78℃下,向 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-8,9,10,11-四氢-7H-环庚三烯并[c]色烯-6-酮(767 mg, 2.23 mmol)的甲苯(20 ml)的溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液(1.78 mL, 2.67 mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min,然后用氯化铵水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和酒石酸钾钠水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发,真空干燥,得到粗产物,其无需进一步纯化,即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 6-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇

将[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(2.2 g, 6.64mmol)溶于 THF (15 ml),冷却至-78℃。向溶液中滴加正丁基锂(2.7 ml, 2.5 M 的己烷溶液)。将溶液在-78℃下搅拌 30 min。然后向反应混合物中加入以上步骤 A 中制备的粗产物的 THF (5 ml)溶液。将反应混合物再搅拌 30 min,然后用氯化铵水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。

将粗产物溶于甲苯(60 ml),然后冷却至 0℃。然后将 TFA (0.70 ml)滴加到反应混合物中。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用 5% NaHCO₃、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。将粗产物溶于乙腈(20 mL)。然

后向反应混合物中加入吡啶(2 mL)和 70% HF-吡啶(1 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用 5% NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化,用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱,得到 6-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7,8,9,10,11-六氢-环庚三烯并[c]色烯-3-醇,为黄色泡沫状物。

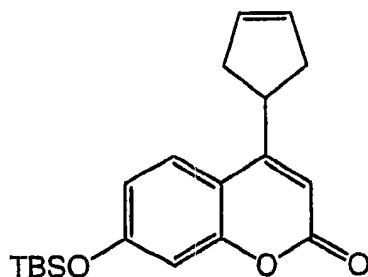
¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.3 (dd, 1J = 8.4 Hz, 2J = 2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.0 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.9-2.3 (m, 6H), 2.3-1.9 (m, 2H), 1.9-1.2 (m, 14H);

¹³CNMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm) 158.7, 157.0, 152.8, 131.7, 131.2, 130.7, 129.7, 123.1, 116.8, 114.3, 108.2, 104.4, 81.0, 70.5, 65.2, 57.8, 54.9, 45.8, 31.9, 31.6, 27.3, 26.3, 26.1, 25.4, 24.0, 10.7, 7.5;

LCMS: 5.820 min, >97%; m/z : 420 ($M + 1$), 442 ($M + 23$).

实施例 19

7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊-3-烯基-色烯-2-酮



将 4-(1-烯丙基-丁-3-烯基)-7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-色烯-2-酮(430 mg, 1.16 mmol)和亚苄基-二(三环己基膦)二氯化钨(20 mg)溶于 DCM (100 ml), 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将大多数溶剂蒸发,得到的残渣经硅胶柱层析纯化,用 2%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊-3-烯基-色烯-2-酮无色油状物。

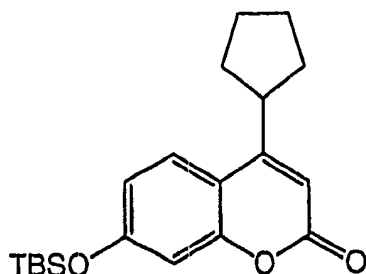
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.9 (dd, $^1J = 14.6$ Hz, $^2J = 9.2$ Hz, 2H), 2.55 (dd, $^1J = 14.4$ Hz, $^2J = 5.2$ Hz, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.25 (s, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 162.1, 160.3, 159.3, 155.8, 129.7, 125.7, 117.4, 113.5, 109.5, 108.5, 39.4, 38.6, 25.9, 18.6, -4.0;

LCMS: 5.542 min, > 97%; m/z , 343 ($M + 1$), 365 ($M + 23$), 707 ($2M + 23$)

实施例 20

7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊基-色烯-2-酮



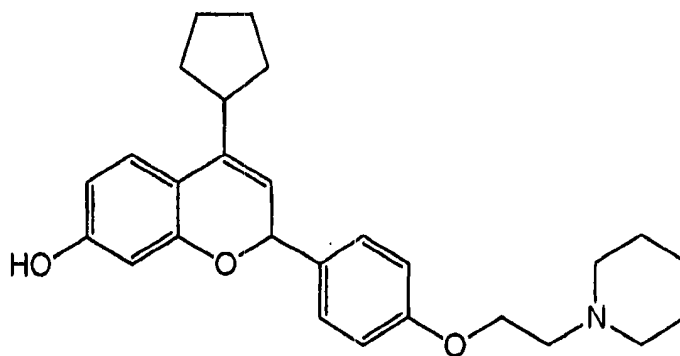
将 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊-3-烯基-色烯-2-酮(388 mg)和 10% Pd-C (20 mg)加入甲醇(10 ml)中。将反应混合物在 5 大气压氢气下振摇过夜。将反应混合物过滤，浓缩，得到残渣。残渣经硅胶柱层析纯化，用 2% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊基-色烯-2-酮无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 3.3 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.25 (s, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm) 162.3, 160.4, 159.2, 155.6, 128.7, 126.0, 117.3, 114.2, 108.6, 108.3, 41.0, 32.6, 26.0, 25.6, 18.6, -4.0;

实施例 21

4-环戊基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇 (化合物 ID #10)



步骤 A: 制备 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊基-2H-色烯-2-醇

在-78℃下，向 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-环戊基-色烯-2-酮 (345 mg, 1 mmol)的甲苯(10 ml)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯溶液(0.8 mL, 1.2 mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min，然后用氯化铵水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用饱和酒石酸钾钠水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥，浓缩，得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发，真空干燥，得到粗产物，其无需进一步纯化，即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 4-环戊基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇

将[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(994 mg, 3 mmol)溶于 THF (5 mL)，将反应混合物冷却至-78℃。向反应混合物中滴加正丁基锂(1.2 mL, 2.5 M 的己烷溶液)。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min。然后向反应混合物中加入以上步骤 A 中制备的粗产物的 THF (5 mL)溶液。将反应混合物再搅拌 30 min，然后用氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，经硫酸钠干燥，浓缩，得到粗产物。

将粗产物溶于甲苯(30ml)，将反应混合物冷却至 0℃。然后向反应混合物中滴加 TFA (0.3 mL)。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时，用乙酸乙酯稀释，依次用 5% NaHCO₃、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥，浓缩，得到粗产物。将粗产物溶于乙腈(10 mL)。然后向反应

混合物中加入吡啶(1 ml)和 70% HF-吡啶(0.5 ml)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用乙酸乙酯稀释,依次用 5% NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩,得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化,用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱,得到 4-环戊基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇紫色固体。

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.4 (dd, 1J = 8.4 Hz, 2J = 2 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.7 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.4 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.1 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.0 (pentet, J = 8.4 Hz, 1H), 2.8 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.7-2.4 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 1.8-1.4 (m, 12H);

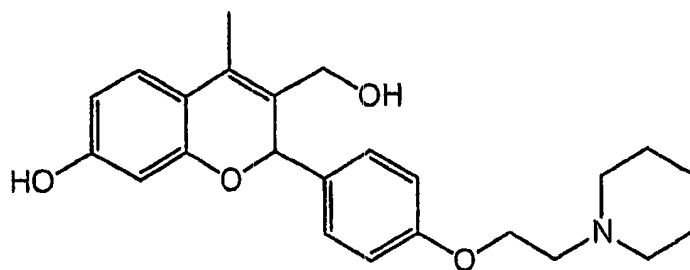
¹³CNMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm) 158.6, 157.9, 154.9, 137.5, 133.8, 128.6, 124.7, 115.6, 114.9, 114.5, 108.5, 104.0, 77.2, 76.9, 65.4, 57.8, 54.9, 45.8, 40.2, 31.9, 31.6, 25.5, 25., 24., 10.7, ;

LCMS: 5.924 min, >97%;

m/z : 420 ($M + 1$), 442 ($M + 23$).

实施例 22

3-羟基甲基-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇(化合物 ID #5)



步骤 A: 制备 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-醇

在 -78°C 下,向 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-色烯-2-酮(1.46 g, 3.36 mmol)的甲苯(20 ml)溶液中缓慢加入 1.5 M DIBAL-H 的甲苯(2.24 mL, 3.36 mmol)溶液。将反

应混合物在-78℃下搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭。然后将反应混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用饱和酒石酸钾钠水溶液(4×100 mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到残渣。将残渣与苯共沸蒸发, 真空干燥, 得到 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-醇, 其无需进一步纯化, 即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 3-羟基甲基-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇

将 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(3.34 g, 10.08 mmol)溶于 THF (30 mL), 将反应混合物冷却至-78℃。然后向反应混合物中滴加正丁基锂(4.0 mL, 2.5 M 的己烷溶液)。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 min。然后向反应混合物中加入以上步骤 A 制备的粗 7-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-甲基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2H-色烯-2-醇的 THF (20 mL)溶液。将反应混合物再搅拌 30 min, 然后用氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。将粗产物溶于 THF (100 mL)。然后向反应混合物中加入三苯膦(969 mg, 3.7 mmol)和 DEAD (0.58 mL, 3.7 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。将大多数溶剂蒸发, 将得到的残渣溶于乙酸乙酯, 依次用氯化铵水溶液、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。

将粗产物溶于 THF (30 mL)。然后在室温下, 向反应混合物中加入 1.0 M TBAF 的 THF (16.8 mL)溶液。将反应混合物搅拌 3 小时, 然后用 NH₄Cl 水溶液淬灭, 用 1: 1 的 THF: 乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。粗产物经闪柱层析纯化, 用 5: 95: 1 的甲醇: 二氯甲烷: TEA 洗脱, 得到 3-羟基甲基-4-甲基-2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2H-色烯-7-醇灰色固体。

LCMS: 4.227 min, 396 (M + 1);

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) 7.2 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.8 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.3 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 2$ Hz, 1H), 6.1 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.7 (bs, 4H), 2.1 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (m, 2H)

实施例 23

雌激素受体 α 闪板测定

该测定监测放射性标记的雌激素与雌激素受体的结合。该测定在 BioMek 2000 (Beckman) 上进行。用闪烁计数器(Packard TopCount)读板, 若计数减少, 表明化合物与受体结合。按照 Allan 等 *Anal. Biochem.* (1999), 275(2), 243-247 中所述方法, 进行测定。

第一天, 将含 5mM 二硫苏糖醇(DTT, Panvera)、0.5 μg 小鼠抗雌激素受体单克隆抗体(SRA-1010, Stressgen)和 50 ng 纯化人雌激素受体 α (Panvera)的 100 μl 雌激素筛选缓冲液(ESB, Panvera)加入到与山羊抗小鼠抗体交联的 96 孔 FlashPlate Plus 板(NEN Life Sciences)各孔中。密封板, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下温育过夜。

第二天, 在室温下, 各孔用 200 μl PBS (pH 7.2)洗涤三次。然后向各孔中加入 98 μl 放射性标记的雌激素(0.5 nM, 对于 120 Ci/mmol 批次, 相当于 6 nCi, Amersham), 用 ESB 和 5mM 二硫苏糖醇(DTT)稀释。然后向各孔中加入用 30% (v/v)二甲基亚砜/50 mM HEPES (pH 7.5)稀释的 2.5 μl 测试化合物。通过吸出、放回三次, 将孔中溶液混合, 密封板, 在室温下温育 1 小时。然后, 孔用 TopCount 闪烁计数器(Packard)计数 1 min。

实施例 24

雌激素受体 β 荧光偏振测定

该测定监测雌激素的荧光类似物(Fluormone ES2, Panvera)与雌激素受体的结合。用可设置偏振模式的荧光计读板。相对于溶媒对照的荧光减弱,表示化合物与受体结合。

在该方法中,避免将空气泡引入 96 孔板的各孔反应物中至关重要(反应物表面上的气泡使光流中断,影响偏振光读数)。但反应组分加入孔后,有效混合也很重要。

在冰上制备测定缓冲液(Panvera)、10 nM DTT 和 40 nM ES2 的 2 × 标准混合物。在冰上也制备测定缓冲液(Panvera)、20 nM hER-β (Panvera)和 40 nM ES2 的 2 × 反应混合物。

用 30% (v/v)二甲基亚砷/50 mM HEPES (pH 7.5)制备测试化合物的稀释液。在这一点,稀释液为 40 × 最终需要的浓度。

然后将 50 μL 标准混合物加入各孔中。将 48 μL 反应混合物加入所有孔中。将 2.5 μL 化合物稀释液加入合适的孔中。手工用移液管将反应混合物混合,将一卷铝箔粘性覆盖物置于板上,将板在室温下温育 1 小时。

然后用 LjL Analyst,在激发波长 265 nm,发射波长 538 下,读取板中各孔的读数。

按照以上实施例 23-24 中所述方法,测试了本发明代表化合物与雌激素-α 和雌激素-β 受体的结合,结果列于下表 2。

表 2

ID 号	ER-α结合(nM)	ER-β结合(nM)
1	2200	>10,000
3	180	>10,000
6	>10,000	>10,000
8	500	500
9	59	690
10	180	500

实施例 25

作为口服组合物的特定实施方案，将实施例 18 中制备的 100 mg 化合物用足量的乳糖细粉配制，得到总量 580-590 mg，填充 0 号硬凝胶胶囊。

虽然通过举例说明目的提供的实施例，前述说明书教授了本发明的原理，但应理解，本发明的实施包括所有通常的变化、调整和/或改进，这些变化、调整和/或改进在权利要求及其等同权利要求的范围内。