

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D493/04

A61K 31/35

A61P 19/10



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02828144.6

[43] 公开日 2005 年 5 月 25 日

[11] 公开号 CN 1620457A

[22] 申请日 2002.12.2 [21] 申请号 02828144.6

[30] 优先权

[32] 2001.12.19 [33] US [31] 60/341,957

[86] 国际申请 PCT/US2002/038486 2002.12.2

[87] 国际公布 WO2003/053977 英 2003.7.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.16

[71] 申请人 奥索 - 麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·M·卡诺加 N·F·贾因

R·吴 Z·隋 J·徐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 27 页 说明书 249 页

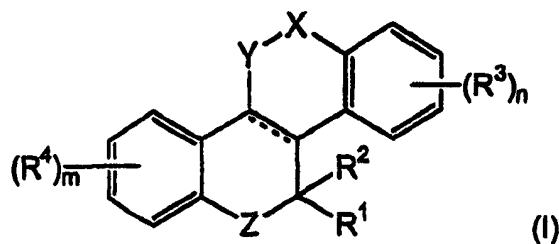
[54] 发明名称 作为雌激素受体调节剂的四环杂环化合物

[57] 摘要

本发明涉及新型含杂原子四环衍生物、含有它们的药用组合物、它们在治疗和/或预防由一种或多种雌激素受体介导的疾病中的用途及其制备方法。本发明化合物可用于治疗和/或预防与雌激素缺乏相关的疾病例如热潮红、阴道干燥、骨量减少和骨质疏松症；乳腺、子宫内膜、子宫颈和前列腺的激素敏感性癌症和增生；子宫内膜异位、子宫肌瘤和骨关节炎；以及可以单独或与孕激素或孕激素拮抗剂联用作为避孕药。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



5 其中

— 代表单键或双键,

X选自O和S,且Y选自 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})_{1-2}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 和 $\text{C}(\text{O})$ ;或者Y选自O和S,且X选自 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 和 $\text{C}(\text{O})$ ;

10 条件是如果X为S,则Y选自 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})_{1-2}$ 和 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ;进一步的条件是如果Y为S,则X选自 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ;

其中每个 $\text{R}^{\text{A}}$ 和 $\text{R}^{\text{B}}$ 独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基;条件是 $\text{R}^{\text{A}}$ 和 $\text{R}^{\text{B}}$ 不同时为羟基;

Z选自O和S;

15  $\text{R}^1$ 选自氢、烷基、烯基、环烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基;其中所述烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{烷基})$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}-(\text{烷基})-$   
 20  $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{杂环烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{杂环烷基})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^{\text{D}}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-\text{O}-(\text{烷基})-\text{OSi}(\text{烷基})_3$ 、 $-\text{O}-(\text{烷基})-\text{OR}^{\text{D}}$ 或 $-\text{O}-(\text{烷基})$ -甲酰基;

其中  $R^C$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $SO_2-NR^D R^E$ 、 $NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ；

10 其中 Q 选自 O、S、NH、N(烷基)和-CH=CH-；

其中  $R^D$  和  $R^E$  各自独立地选自氢和烷基；或者  $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 3-10 元选自杂芳基或杂环烷基的环；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、氧代、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

15 其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

20  $R^2$  选自羟基、烷基、烯基、环烷基、芳基、-C(O)-芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基；其中所述烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、-OR<sup>C</sup>、-C(O)-R<sup>C</sup>、-C(O)O-(烷基)- $NR^D R^E$ 、-C(O)- $NR^D$ -(烷基)- $NR^D R^E$ 、-C(O)-(杂环烷基)- $NR^D R^E$ 、-C(O)-(杂环烷基)- $R^F$ 、- $SO_2-NR^D R^E$ 、- $NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^D R^E$ 、 $(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、

-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-O-(烷基)-OSi(烷基)<sub>3</sub>、-O-(烷基)-OR<sup>D</sup>或-O-(烷基)-甲酰基;

或者, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O);

条件是如果R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O)且

- 5 X选自O和S, 则Y选自CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-2</sub>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O)和CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>;

条件是如果R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O)且Y选自O和S, 则X选自CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

n为选自0-4的整数;

- 10 每个R<sup>3</sup>独立地选自卤素、羟基、R<sup>C</sup>、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、-C(O)R<sup>G</sup>、-C(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)R<sup>G</sup>、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>G</sup>)C(O)R<sup>G</sup>、-OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>和-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>;

- 15 其中每个R<sup>G</sup>独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮; 其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、-OC(O)-烷基或-C(O)O-烷基;

- 20 或者两个R<sup>G</sup>基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基; 其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基;

m为选自0-4的整数;

- 25 每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、羟基、R<sup>C</sup>、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、-C(O)R<sup>G</sup>、-C(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)R<sup>G</sup>、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>G</sup>)C(O)R<sup>G</sup>、-OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-SO<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>和-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>;

条件是如果  为双键, X为CH<sub>2</sub>, Y为O, Z为O且R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O), 则n或m中至少一个为选

自 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---X---Y---Z}$  为单键, X 为 O, Y 为 CH(烷基), Z 为 O,  $R^1$  为氢且  $R^2$  为烷基, 则 n 或 m 中至少一个为选自 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---X---Y---Z}$  为单键, X 为 O, Y 为 CH(烷基), Z 为 O,  $R^1$  为氢,  $R^2$  为烷基, n 为 1 且 m 为 1, 则  $R^3$  和  $R^4$  不为甲氧基或乙氧基;

进一步的条件是如果  $\text{---X---Y---Z}$  为双键, X 为 O, Y 为  $\text{CH}_2$ , Z 为 O,  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $\text{C(O)}$ , n 为 0 且 m 为 2, 则每个  $R^4$  不为羟基或烷氧基。

2. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$\text{---X---Y---Z}$  代表单键或双键,

X 选自 O 和 S;

Y 选自  $\text{CR}^A\text{R}^B$ 、 $\text{CR}^A\text{R}^B(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{CR}^A\text{R}^B\text{C(O)}$ 、 $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_2$ 、 $\text{C(O)}$  和  $\text{CH}_2\text{CR}^A\text{R}^B\text{CH}_2$ ;

条件是如果 X 为 S, 则 Y 选自  $\text{CR}^A\text{R}^B$ 、 $\text{CR}^A\text{R}^B(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_2$  和  $\text{CH}_2\text{CR}^A\text{R}^B\text{CH}_2$ ;

其中每个  $R^A$  和  $R^B$  独立地选自氢、羟基、低级烷基或低级烷氧基; 条件是  $R^A$  和  $R^B$  都不为羟基;

Z 选自 O 和 S;

$R^1$  选自氢、低级烷基、低级烯基、芳基、 $-\text{C(O)}-$ 芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S(低级烷基)}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{低级烷基})$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{R}^C$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^D\text{R}^E$ 、 $-\text{NR}^D\text{R}^E$ 、 $\text{NR}^D-\text{SO}_2-\text{R}^F$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C(O)NR}^D\text{R}^E$ 、 $-\text{C(O)O}-(\text{低级烷基})-\text{NR}^D\text{R}^E$ 、 $-\text{C(O)-NH}-(\text{低级烷基})-\text{NR}^D\text{R}^E$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基})-\text{NR}^D\text{R}^E$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基})-\text{R}^F$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^D-\text{C(O)-R}^F$ 、

-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、  
 -(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-  
 OR<sup>F</sup>、-O-(低级烷基)-OSi(低级烷基)<sub>3</sub>、-O-(低级烷基)-OR<sup>D</sup>或-O-(低级  
 烷基)-甲酰基;

- 5 其中 R<sup>C</sup>选自低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷  
 基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳  
 基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被  
 1-2个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧  
 基、-SH、-S(烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、  
 10 NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷  
 基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷  
 基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>或-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-  
 OR<sup>F</sup>;

其中 Q 选自 O、S、NH、N(低级烷基)和-CH=CH-;

- 15 其中 R<sup>D</sup>和 R<sup>E</sup>各自独立地选自氢和低级烷基; 或者 R<sup>D</sup>和 R<sup>E</sup>与连  
 接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-6 元选自杂芳基或杂环烷基的  
 环; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基  
 取代: 卤素、羟基、氧代、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低  
 级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基;

- 20 其中 R<sup>F</sup>选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低  
 级烷基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基); 其中所述芳基、杂芳基、  
 杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被 1-2  
 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、  
 羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基;

- 25 R<sup>2</sup>选自羟基、低级烷基、低级烯基、芳基、-C(O)-芳基、芳烷基、  
 杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述低级烷基、芳基、芳烷基、杂  
 芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取  
 代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、

NO<sub>2</sub>、CN、-C(O)-(低级烷基)、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-OR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、  
 -(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)O-(低级烷基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)NH-(低级烷  
 基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)-(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含  
 氮杂环烷基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)-(通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷  
 基)-R<sup>F</sup>、(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷  
 基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-  
 NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-O-(低级烷基)-OSi(低级  
 烷基)<sub>3</sub>、-O-(低级烷基)-OR<sup>D</sup>或-O-(低级烷基)-甲酰基;

或者, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O);

10 条件是如果R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O)且  
 X选自O和S,则Y选自CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O)、  
 CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>和CH<sub>2</sub>CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>CH<sub>2</sub>;

n为选自0-2的整数;

每个R<sup>3</sup>独立地选自卤素、羟基、R<sup>C</sup>、氨基、(低级烷基)-氨基、二  
 15 (低级烷基)氨基、硝基、氰基、-OC(O)R<sup>G</sup>、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、  
 -OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>和-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>;

其中每个R<sup>G</sup>独立地选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基和1,7,7-三  
 甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮;其中所述烷基、芳基或芳烷基任选  
 被1-2个独立选自以下的取代基取代:低级烷基、卤代低级烷基、低  
 20 级烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、-OC(O)-(低级烷基)或-C(O)O-(低  
 级烷基);

或者两个R<sup>G</sup>基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环  
 烷基;其中所述杂环烷基任选被1-2个独立选自以下的取代基取代:  
 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、  
 25 二(低级烷基)氨基、硝基或氰基;

m为选自0-2的整数;

每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、羟基、R<sup>C</sup>、氨基、(低级烷基)-氨基、二  
 (低级烷基)氨基、硝基、氰基、-OC(O)R<sup>G</sup>、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、

$-\text{OSi}(\text{R}^{\text{G}})_3$ 、 $-\text{OR}^{\text{G}}$ 、 $-\text{O}-(\text{烷基})_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}}$ 和 $-\text{O}-(\text{烷基})_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{G}}$ ;

条件是如果  $\text{---}$  为单键, X 为 O, Y 为 CH(烷基), Z 为 O,  $\text{R}^1$  为氢且  $\text{R}^2$  为低级烷基, 则 n 或 m 中至少一个为选自 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---}$  为单键, X 为 O, Y 为 CH(烷基), Z 为 O,  $\text{R}^1$  为氢,  $\text{R}^2$  为烷基, n 为 1 且 m 为 1, 则  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  不为甲氧基或乙氧基;

进一步的条件是如果  $\text{---}$  为双键, X 为 O, Y 为  $\text{CH}_2$ , Z 为 O,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $\text{C}(\text{O})$ , n 为 0 且 m 为 2, 则每个  $\text{R}^4$  不为羟基或烷氧基。

10 3. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$\text{---}$  代表单键或双键,

X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  和  $\text{C}(\text{O})$ ;

Y 选自 O 和 S;

条件是如果 Y 为 S, 则 X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ;

15 其中每个  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  独立地选自氢、羟基、低级烷基或低级烷氧基;  
条件是  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  都不为羟基;

Z 选自 O 和 S;

$\text{R}^1$  选自氢、低级烷基、低级烯基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{低级烷基})$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -(低级烷基)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{低级烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{低级烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)- $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ -(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)- $\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^{\text{D}}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-$

OR<sup>F</sup>、-O-(低级烷基)-OSi(低级烷基)<sub>3</sub>、-O-(低级烷基)-OR<sup>D</sup>或-O-(低级烷基)-甲酰基;

其中 R<sup>C</sup>选自低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>或-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>;

其中 Q 选自 O、S、NH、N(低级烷基)和-CH=CH-;

其中 R<sup>D</sup>和 R<sup>E</sup>各自独立地选自氢和低级烷基; 或者 R<sup>D</sup>和 R<sup>E</sup>与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-6 元选自杂芳基或杂环烷基的环; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、氧代、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基;

其中 R<sup>F</sup>选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基); 其中所述芳基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基;

R<sup>2</sup>选自羟基、低级烷基、低级烯基、芳基、-C(O)-芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、-C(O)-(低级烷基)、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-OR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)O-(低级烷基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)-NH-(低级烷

基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)- (其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-C(O)- (其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-O-(低级烷基)-OSi(低级烷基)<sub>3</sub>、-O-(低级烷基)-OR<sup>D</sup>或-O-(低级烷基)-甲酰基;

或者, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O);

条件是如果R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O)且Y选自O和S, 则X选自CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

10 n为选自0-2的整数;

每个R<sup>3</sup>独立地选自卤素、羟基、R<sup>C</sup>、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基、氰基、-OC(O)R<sup>G</sup>、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、-OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>和-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>;

其中每个R<sup>G</sup>独立地选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基和1,7,7-三  
15 甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮; 其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被1-2个独立选自以下的取代基取代: 低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、-OC(O)-(低级烷基)或-C(O)O-(低级烷基);

或者两个R<sup>G</sup>基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环  
20 烷基; 其中所述杂环烷基任选被1-2个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基;

m为选自0-2的整数;

每个R<sup>4</sup>独立地选自卤素、羟基、R<sup>C</sup>、氨基、(低级烷基)-氨基、二  
25 (低级烷基)氨基、硝基、氰基、-OC(O)R<sup>G</sup>、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>、-OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>和-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>;

条件是如果  为双键, X为CH<sub>2</sub>, Y为O, Z为O, 且R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与连接它们的碳原子结合在一起形成C(O), 则n或m中至少一个为选

自 1-4 的整数。

4. 一种权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

代表双键,

X 为 O;

5 Y 选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低级烷基氧基})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低级烷基})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$  和  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ;

Z 为 O;

$\text{R}^1$  选自氢和低级烷基;

10  $\text{R}^2$  选自羟基、低级烯基、羧基-低级烷基、羧基-低级烷基、芳基、4-(1-其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基-烷基氧基)-苯基、4-(二(低级烷基)氨基-烷基氧基)-苯基、4-(二(低级烷基)氨基)-苯基、4-芳烷基氧基-苯基、低级烷基氧基-羰基-低级烷基、4-(低级烷基氧基-低级烷基氧基)-苯基、二(低级烷基)氨基-(低级烷基氧基)-羰基-(低级烷基)、(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)-(低级烷基氧基)-羰基-(低级烷基)、(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)-(低级烷基)-氨基-羰基-(低级烷基)、(含氮杂芳基)-(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -(低级烷基)、(卤基-取代芳基)-(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)-羧基-(低级烷基)、4-((含氮杂环烷基)-(低级烷基氧基))-苯基-羰基、2-羟基-2-(4-含氮杂环烷基-低级烷基氧基)-苯基-乙基、4-(三(低级烷基)甲硅氧基-(低级烷基氧基)-苯基、4-(羟基-低级烷基氧基)-苯基、4-(甲酰基-低级烷基氧基)-苯基、4-(羧基-低级烷基氧基)-苯基、4-(低级烷基氧基-羰基-低级烷基氧基)-苯基、4-(哌啶基-2,6-二酮-低级烷基氧基)-苯基、4-(吡咯烷基-2,5-二酮-(低级烷基)-苯基、 $\text{R}^1$ -4-(吡咯烷基-2,5-二酮-(低级烷基氧基)-苯基和  $\text{S}^1$ -4-(吡咯烷基-2,5-二酮-(低级烷基氧基)-苯基;

或者  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $\text{C}(\text{O})$ ;

n 为 0-1 的整数;

$R^3$  选自卤素、羟基、低级烷氧基、三(低级烷基)-甲硅氧基、-OC(O)-(低级烷基)、-OC(O)-C(苯基)-OC(O)-(低级烷基)、-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮)和-OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基;

5 m 为 0-1 的整数;

$R^4$  选自卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、三(低级烷基)-甲硅氧基、-OC(O)-(低级烷基)、-OC(O)-C(苯基)-OC(O)-(低级烷基)、-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮)和-OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基。

10 5. 一种权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

Y 选自-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OCH<sub>3</sub>)-、-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-、-CH((CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))-、-CH<sub>2</sub>C(O)-和-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>-;

$R^1$  选自氢和甲基;

$R^2$  选自羟基、烯丙基、羧甲基、羧基-乙基、3-羟基-正丙基、苯基、3-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-苄氧基-苯基、4-(1-哌啶基-正丙氧基)-苯基、4-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基-乙氧基)-苯基、4-(甲氧基-乙氧基)-苯基、甲氧基-羰基-甲基、异丙氧基-羰基-甲基、二甲氨基-乙氧基-羰基-甲基、哌啶基-乙氧基-羰基-甲基、吡咯烷基-乙氧基-羰基-甲基、吗啉基-乙氧基-羰基-甲基、二甲氨基-正丙氧基-羰基-甲基、吗啉基-乙基-氨基-羰基-甲基、吗啉基-正丙基-氨基-羰基-甲基、吡咯烷基-乙基-氨基-羰基-甲基、4-(2-吡啶基)-哌嗪基-羰基-甲基、4-(4-氟苯基)-哌嗪基

- 羧基-甲基、4-(哌啶基-乙氧基)-苯基-羧基、2-羟基-2-(4-(哌啶基-乙氧基)-苯基)-乙基、4-(2-羟基-乙氧基)-苯基、R-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基、S-4-(羟基-乙氧基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基、R-4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基、S-4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基、4-(甲酰基-甲氧基)-苯基、
- 5 4-(羧基-甲氧基)-苯基、4-羧基-乙氧基)-苯基、4-(甲氧基-羧基-甲氧基)-苯基、4-(甲氧基-羧基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-2,6-二酮-乙氧基)-苯基、R-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-乙氧基)-苯基、S-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-乙氧基)-苯基、R-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-正丙氧基)-苯基和 S-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-正丙氧基)-苯基;
- 10 或者  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成 C(O);
- $R^3$  选自氟、羟基、甲氧基、叔丁基-二甲基-甲硅氧基、-OC(O)-甲基、-OC(O)-叔丁基、-OC(O)-CH(苯基)-OC(O)CH<sub>3</sub>、-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.1]庚烷-3-酮)和-OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基;
- $R^4$  选自氟、羟基、甲基、甲氧基、叔丁基-二甲基-甲硅氧基、-OC(O)-
- 15 甲基、-OC(O)-叔丁基、-OC(O)-CH(苯基)-OC(O)CH<sub>3</sub>、-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.1]庚烷-3-酮)和-OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基。
6. 一种权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
- Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OCH<sub>3</sub>)-和-CH(OH)-;
- $R^2$  选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-
- 20 苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、
- 25 S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基和 4-(甲氧基-羧基-甲氧基);
- 或者  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成 C(O);
- $R^3$  选自羟基、甲氧基和-OC(O)-叔丁基;

$R^4$  选自氟、羟基、甲氧基和-OC(O)-叔丁基。

7. 一种权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Y 选自-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH(OH)-;

$R^2$  选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-  
 5 苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-  
 吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(氮杂环  
 庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基  
 -乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯  
 基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、  
 10 S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-(3-羟基-正丙  
 氧基)-苯基和 4-(甲氧基-羰基-甲氧基)。

8. 一种权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$R^1$  选自氢和甲基;

$R^2$  选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-  
 15 苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-  
 吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(氮杂环  
 庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基  
 -乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-  
 苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-  
 20 苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基和 4-(甲氧基-羰基  
 -甲氧基);

$R^3$  选自羟基和-OC(O)-叔丁基。

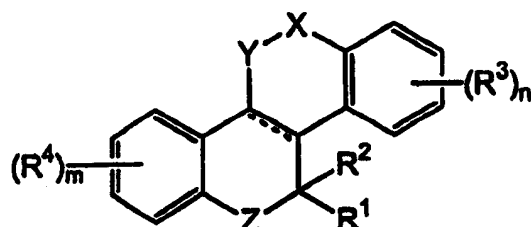
9. 一种权利要求 5 的化合物，其中所述式(I)化合物选自:

- 1) 2,2-二甲基丙酸 2-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-  
 25 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并  
 吡喃-2-基酯;
- 2) 2,2-二甲基丙酸 2-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-  
 5R-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯

- 并吡喃-2-基酯;
- 3) 2,2-二甲基丙酸 2-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5S-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯;
- 5 4) 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚;
- 5) 8-氟-5-[4-(2-哌啶-1-基-正丙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-酚;
- 6) 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5-羟基-5H-6,13-二氧杂-10 苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-基酯;
- 7) 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚;
- 8) 5R-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚;
- 15 9) 5S-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚;
- 10) 2,2-二甲基丙酸 8-羟基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯;
- 11) 2,2-二甲基丙酸 8-羟基-11-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-20 -苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯;
- 12) 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 13) 5S\*(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 25 14) 5R\*(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 15) 5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;

- 16) 5R<sup>\*</sup>-(+)-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 17) 5S<sup>\*</sup>-(-)-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 5 18) 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 19) 5R<sup>\*</sup>-(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 20) 5S<sup>\*</sup>-(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 10 21) 2-甲氧基-5S<sup>\*</sup>-(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚;
- 22) 8-甲氧基-5<sup>\*</sup>-(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚;
- 15 及其药学上可接受的盐。

10. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

----- 代表单键或双键,

- 20 X 选自 O 和 S, 且 Y 选自 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O) 和 C(O); 或者 Y 选自 O 和 S, 且 X 选自 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> 和 C(O);

条件是如果 X 为 S, 则 Y 选自 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> 和 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>; 进一步的条件是如果 Y 为 S, 则 X 选自 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>;

其中每个 R<sup>A</sup> 和 R<sup>B</sup> 独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是

$R^A$  和  $R^B$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

$R^1$  选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基;  
其中所述环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-烷基任选被一个或  
5 多个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、-SH、  
-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-SO_2-NR^{DE}$ 、 $-NR^{DE}$ 、  
 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^{DE}$ 、 $(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^{DE}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^{DE}$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-$   
10  $OR^F$ ;

其中  $R^C$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、环  
烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环  
烷基-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  
15 基、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、  
 $SO_2-NR^{DE}$ 、 $NR^{DE}$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^{DE}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^{DE}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^{DE}$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ;

20 其中 Q 选自 O、S、NH、N(烷基)和  $-CH=CH-$ ;

其中  $R^D$  和  $R^E$  各自独立地选自氢和烷基; 或者  $R^D$  和  $R^E$  与连接它  
们的氮原子结合在一起形成一个 4-8 元选自杂芳基或杂环烷基的环;  
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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基  
25 氨基、硝基或氰基;

其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、  
杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、  
芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

$R^2$  选自羟基、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基；其中所述环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $-NR^D R^E$ 、 $-NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ；

或者， $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ ；

条件是如果  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  且  $X$  选自 O 和 S，则  $Y$  选自  $CR^A R^B$  和  $CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ ；

条件是如果  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  且  $Y$  选自 O 和 S，则  $X$  选自  $CR^A R^B$ ；

$n$  为选自 0-4 的整数；

每个  $R^3$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $SO_2$ 、 $-C(O)R^G$ 、 $C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(R^G)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ；

其中每个  $R^G$  独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-OC(O)-烷基$  或  $-C(O)O-烷基$ ；

或者两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基；其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

m 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^4$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $SO_2$ 、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ;

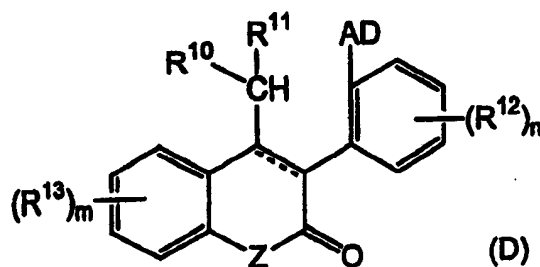
条件是如果  $\text{---}$  为双键, X 为  $CH_2$ , Y 为 O, Z 为 O 且  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ , 则 n 或 m 中至少一个为选自 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---}$  为单键, X 为 O, Y 为  $CH(烷基)$ , Z 为 O,  $R^1$  为氢且  $R^2$  为烷基, 则 n 或 m 中至少一个为选自 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---}$  为单键, X 为 O, Y 为  $CH(烷基)$ , Z 为 O,  $R^1$  为氢、 $R^2$  为烷基、n 为 1 且 m 为 1, 则  $R^3$  和  $R^4$  不为甲氧基或乙氧基;

进一步的条件是如果  $\text{---}$  为双键, X 为 O, Y 为  $CH_2$ , Z 为 O,  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ , n 为 0 且 m 为 2, 则每个  $R^4$  不为羟基或烷氧基。

11. 一种式(D)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

20  $\text{---}$  代表单键或双键,

A 选自 O 和 S;

D 选自氢、甲基、乙酰基、苄基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM、TBS、TMS 新戊酰基和  $-C(O)R$ ; 其中 R 选自烷基、芳基和取代芳基; 其中所述芳基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基: 卤

素、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二(烷基)氨基、硝基或氰基;

- 每个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、-CH(OH)-芳基、-CHO、-C(O)-(烷基)、-C(O)O-芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-芳基、SEM、MOM、BOM、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-苄基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> 和新戊酰基; 其中所述烷基无论是单独使用还是作为大取代基基团的组成部分使用都任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、卤素或苯基; 其中所述芳基无论是单独使用还是作为较大取代基基团的组成部分使用都任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、烷氧基或烷氧基-羰基;

条件是  $R^{10}$  和  $R^{11}$  不同时为氢或者不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

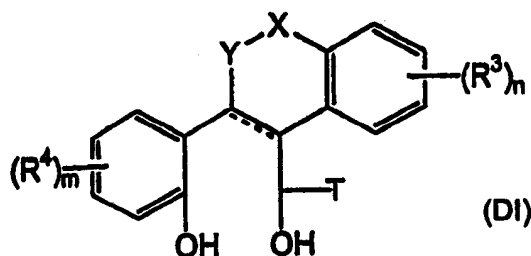
n 为选自 0-4 的整数;

- 每个  $R^{12}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

m 为选自 0-4 的整数;

- 每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基。

12. 一种式(DI)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

----- 代表单键或双键,

X选自O和S,且Y选自 $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CR^A R^B)_{1,2}$ 、 $CR^A R^B C(O)$ 、 $CR^A R^B C(O)CR^A R^B$ 和 $C(O)$ ;或者Y选自O和S,且X选自 $CR^A R^B$ 和 $C(O)$ ;

条件是如果X为S,则Y选自 $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CR^A R^B)_{1,2}$ 和  
5  $CH_2C(O)CH_2$ ;进一步的条件是如果Y为S,则X选自 $CR^A R^B$ ;

其中每个 $R^A$ 和 $R^B$ 独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基;条件是 $R^A$ 和 $R^B$ 不同时为羟基;

T选自-(芳基)-O-(烷基)- $NR^D R^E$ 和-(芳基)-O-(烷基)-OH;

n为选自0-4的整数;

10 每个 $R^3$ 独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(R^G)_2$ 、 $-O$ -(烷基) $_{1,4}$ - $C(O)R^G$ 和 $-O$ -(烷基) $_{1,4}$ - $C(O)OR^G$ ;

其中 $R^C$ 选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳  
15 基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基;其中所述环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、 $-SH$ 、 $-S$ (烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0,4}-C(O)-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0,4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0,4}-(Q)_{0,1}-(烷基)_{0,4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0,4}-(Q)_{0,1}-(烷基)_{0,4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0,4}-(Q)_{0,1}-(烷基)_{0,4}-C(O)-NR^D R^E$ 或 $-(烷基)_{0,4}-C(O)-(烷基)_{0,4}-C(O)-OR^F$ ;  
20

其中Q选自O、S、NH、N(烷基)和 $-CH=CH-$ ;

其中 $R^D$ 和 $R^E$ 各自独立地选自氢和烷基;或者 $R^D$ 和 $R^E$ 与连接它  
25 们的氮原子结合在一起形成一个3-10元选自杂芳基或杂环烷基的环;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、氧代、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基;

其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

其中每个  $R^G$  独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-OC(O)$ -烷基或 $-C(O)O$ -烷基；

10 或者两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基；其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

$m$  为选自 0-4 的整数；

15 每个  $R^4$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ 。

13. 一种药用组合物，所述组合物包含药学上可接受的载体和一种权利要求 1 的化合物。

14. 一种药用组合物，所述组合物通过将一种权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体混合在一起而制备。

15. 一种制备药用组合物的方法，所述方法包括将一种权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体混合在一起。

25 16. 一种治疗有需要的患者的由雌激素受体介导的疾病的方法，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。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述由雌激素受体介导的疾病选自热潮红、阴道干燥、骨量减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能丧

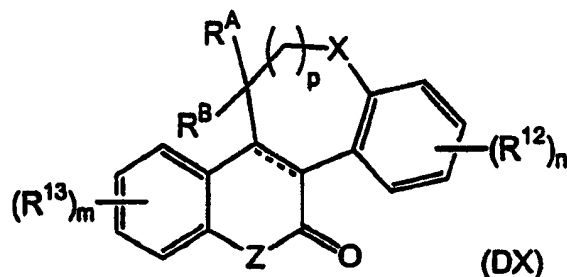
失、变性性脑病、心血管疾病、脑血管疾病、乳腺组织癌、乳腺组织增生、子宫内膜癌、子宫内膜增生、子宫颈癌、子宫颈增生、前列腺癌、前列腺增生、子宫内膜异位、子宫肌瘤、骨关节炎和避孕。

18. 权利要求 16 的方法，其中所述由雌激素受体介导的疾病选自  
5 骨质疏松症、热潮红、阴道干燥、乳腺癌和子宫内膜异位。

19. 一种治疗有需要的患者的由雌激素受体介导的疾病的方法，所述方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求 13 的化合物。

20. 一种避孕方法，所述方法包括用治疗有效量的一种式(I)化合物和一种孕激素或一种孕激素拮抗剂进行联合治疗。

10 21. 一种制备式(DX)化合物或其药学上可接受的盐的方法，



其中

----- 代表单键或双键，

X 选自 O 和 S；

15 p 为 0-2 的整数；

$R^A$  和  $R^B$  各自独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基；条件是  $R^A$  和  $R^B$  不同时为羟基；

Z 选自 O 和 S；

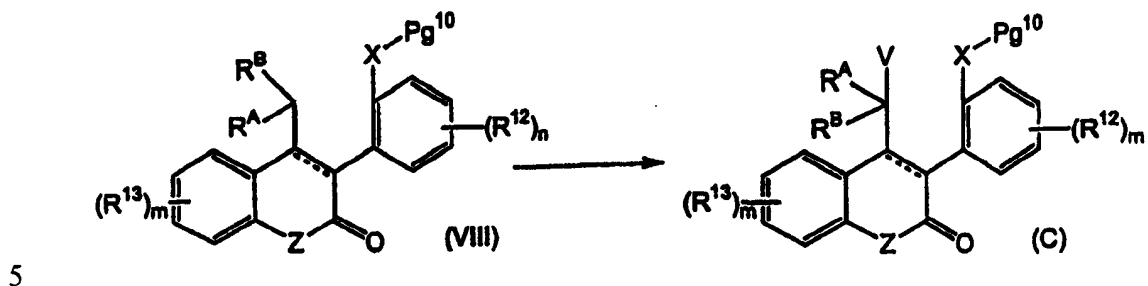
n 为 0-4 的整数；

20 每个  $R^{12}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基；

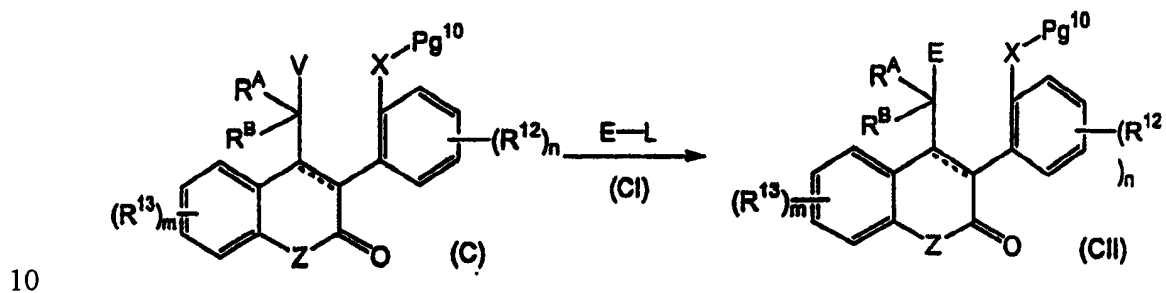
m 为选自 0-4 的整数；

每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

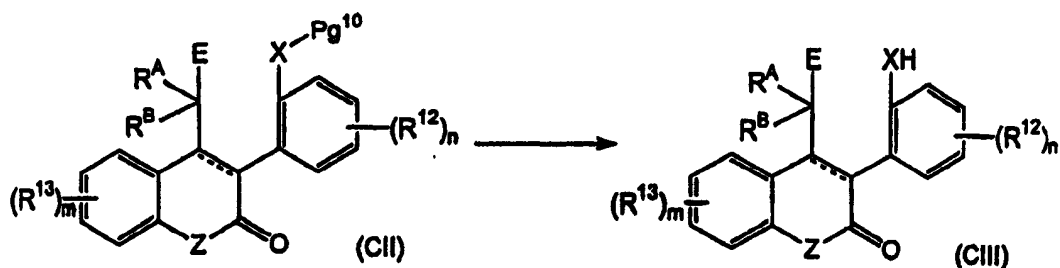
所述方法包括



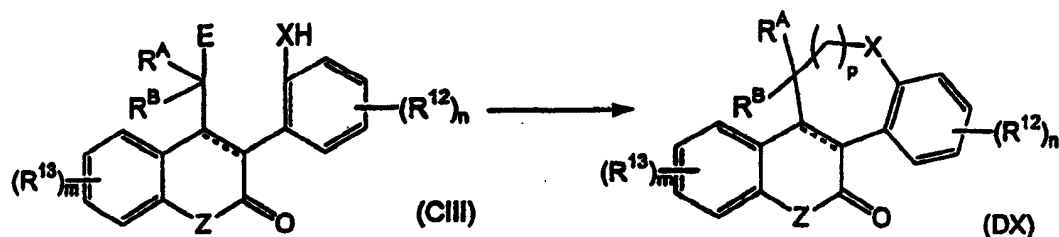
使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式 (VIII) 化合物与选自 NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDA 和二(低级烷基)氨基锂的有机碱反应, 得到相应的式 (C) 化合物, 其中  $Pg^{10}$  为保护基, 而 V 为相应的碱式阳离子;



使式 (C) 化合物与适当取代的式 (CI) 化合物反应, 得到相应的式 (CII) 化合物, 其中 E 为亲电子基团, 而 L 为离去基团;

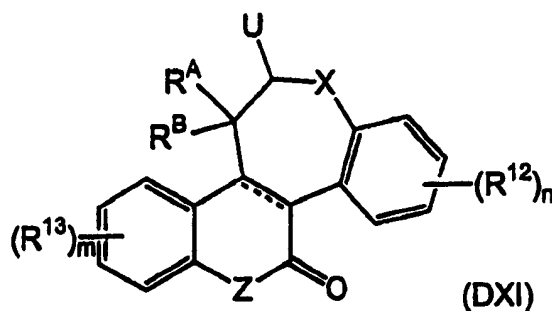


使式 (CII) 化合物脱保护, 得到相应的式 (CIII) 化合物;



使式(CIII)化合物环化, 得到相应的式(DX)化合物。

22. 一种制备式(DXI)化合物或其药学上可接受的盐的方法,



5 其中

代表单键或双键,

X选自O和S;

U选自氢和烷基;

$R^A$  和  $R^B$  各自独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是  $R^A$   
10 和  $R^B$  不同时为羟基;

Z选自O和S;

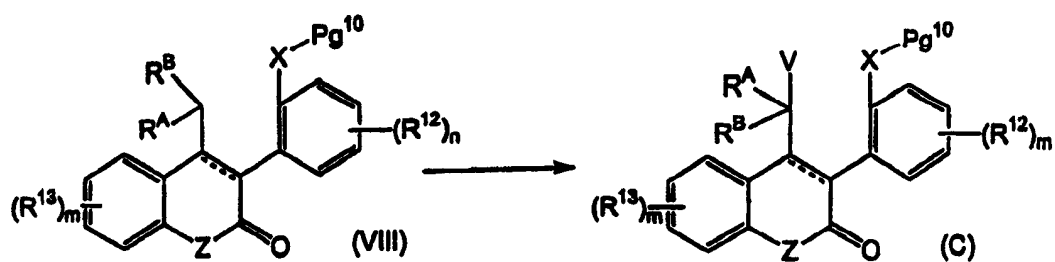
n为0-4的整数;

每个  $R^{12}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、  
基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM氧基、MOM氧  
15 基和新戊酰氧基;

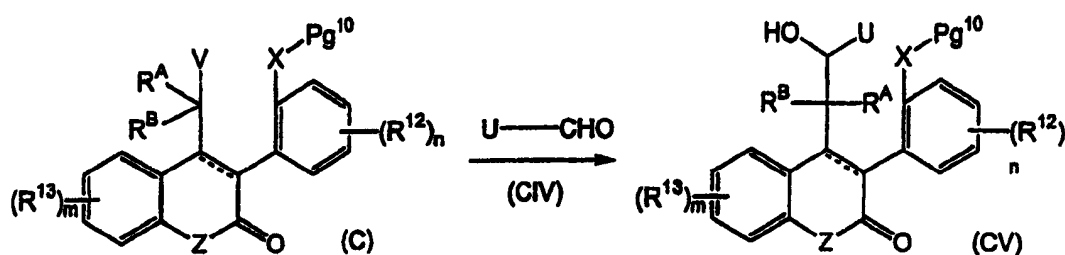
m为选自0-4的整数;

每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、  
基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM氧基、MOM氧  
基和新戊酰氧基;

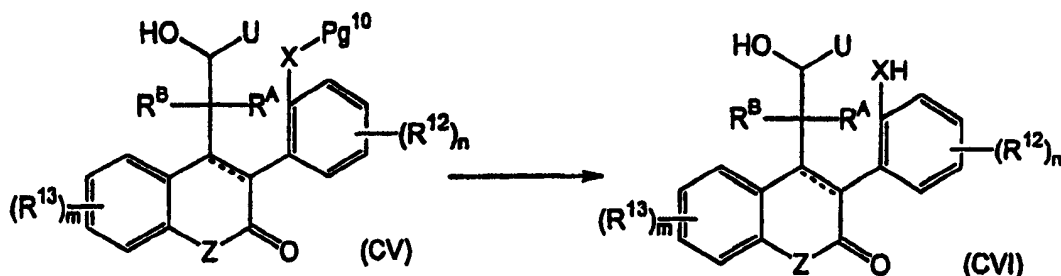
20 所述方法包括



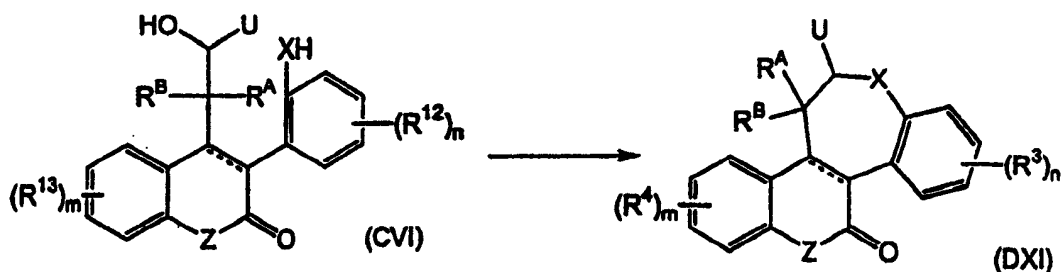
使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(VIII)化合物与选自 NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDA 和二(低级烷基)氨基锂的有机碱反应, 得到相应的式(C)化合物, 其中  $\text{Pg}^{10}$  为保护基, 而 V 为相应的碱式阳离子;



使式(C)化合物与适当取代的醛即式(CIV)化合物反应, 得到相应的式(CV)化合物;

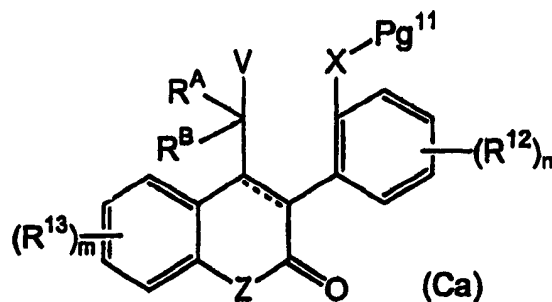


10 使式(CV)化合物脱保护, 得到相应的式(CVI)化合物;



使式(CVI)化合物环化, 得到相应的式(DXI)化合物。

23. 一种制备式(Ca)化合物或其药学上可接受的盐的方法，



其中

----- 代表单键或双键，

5 X 选自 O 和 S；

Pg<sup>11</sup> 为选自以下的保护基：烷基、烯丙基、苄基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM 和新戊酰基；

V 选自 Li、Na 和 K；

10 R<sup>A</sup> 和 R<sup>B</sup> 各自独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基；条件是 R<sup>A</sup> 和 R<sup>B</sup> 不同时为羟基；

Z 选自 O 和 S；

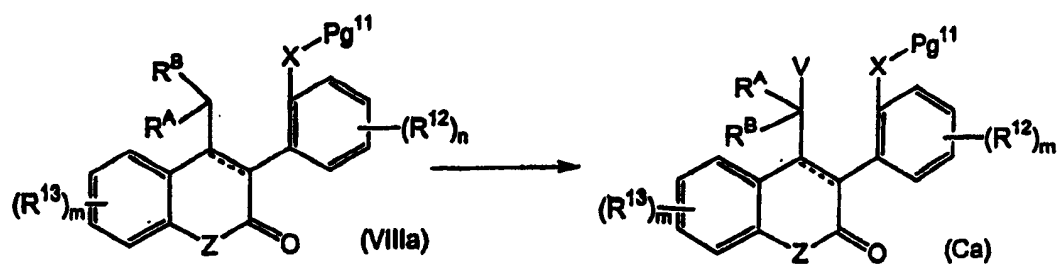
n 为 0-4 的整数；

15 每个 R<sup>12</sup> 独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基；

m 为选自 0-4 的整数；

每个 R<sup>13</sup> 独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基；

20 所述方法包括



使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(VIIIa)化合物与选自 NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDA 和二(低级烷基)氨基锂的有机碱反应，得到相应的式(Ca)化合物。

- 5      24. 一种按照权利要求 21 的方法制备的化合物。
25. 一种按照权利要求 22 的方法制备的化合物。

## 作为雌激素受体调节剂的四环杂环化合物

5

### 相关申请的交叉引用

本申请要求于2001年12月19日申请的美国临时申请60/341,957的权益，所述临时申请通过引用全部结合到本文中。

### 发明领域

10

本发明涉及新型含杂原子四环衍生物、含有它们的药用组合物、它们在治疗由一种或多种雌激素受体介导的疾病中的用途及其制备方法。因此，本发明化合物可用于治疗和/或预防与雌激素缺乏相关的疾病(包括但不限于热潮红、阴道干燥、骨量减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能丧失、变性性脑病、心血管疾病和脑血管疾病)；

15

可用于治疗激素敏感性癌症和增生(在包括女性的乳腺、子宫内膜和子宫颈以及男性的前列腺在内的组织中)；可用于治疗和预防子宫内膜异位、子宫肌瘤和骨关节炎；以及可以单独使用或与孕激素或孕激素拮抗剂联用作为避孕药。

20

### 发明背景

25

雌激素是一类对于生殖过程和子宫、乳腺发育和其它与青春期的身体变化必不可少的雌性激素。雌激素对女性机体的各种组织都有作用，这些组织不仅包括参与生殖过程的组织例如子宫、乳腺和外生殖器，而且包括涉及中枢神经系统、骨骼、肝脏、皮肤和尿道的组织。卵巢产生女人机体内的绝大多数雌激素。

绝经被定义为由于卵泡功能丧失和雌激素产生几乎完全终止所致月经的永久性停止。绝经更年期的特征在于雌激素减少，雌激素减少可诱发血管舒缩系统、泌尿生殖系统、心血管系统、骨骼系统和中枢神经系统的以下疾病的短期和长期症状：例如热潮红、泌尿生殖器萎

缩、心血管疾病危险性增加、骨质疏松症、认知减退和心理缺陷，包括认知障碍和老年性痴呆(Alzheimer's disease) (AD)危险性增加。

5 全世界妇女中 75%都经历过发生与绝经开始相关的某些血管舒缩症状，例如身体出汗和热潮红。这些病可以在绝经前若干年就开始发生，而在某些妇女中可以持续 10 年以上，该病或者相对稳定或者在不明原因的情况下突然发作。

10 与涉及阴道的绝经开始相关的泌尿生殖器症状包括性交中的干燥感、烧灼感、瘙痒感、疼痛感、表面出血和溢液，同时伴有萎缩和狭窄。涉及尿道的症状包括排尿期间烧灼感、尿频、复发性尿道感染和尿失禁。据报道，这些症状在接近绝经时间的所有妇女中发生率高达 50%，在绝经后几年内发生频率更高。如果不加以治疗，则所述问题可能会变成永久性的。

15 心脏病发作和中风是老年妇女中的发病率和死亡率的主要病因。这些疾病的女性发病率在绝经后快速增加。经历过早绝经的妇女要比同龄未绝经妇女的冠心病危险性大。血清雌激素的存在对血清脂质有正面影响。所述激素促进血管的舒张，增加新血管的形成。因此，绝经后妇女体内血清雌激素水平的降低对心血管产生负面影响。另外，理论上讲，血凝固能力的差异可以引起绝经前后心脏病发生的可观察到的差异。

20 骨骼处于骨细胞中精细调节的相互作用中骨变性和骨再生的连续过程。这些细胞直接受到雌激素的影响。雌激素缺乏导致骨结构损失，骨强度降低。在绝经后的一年中，快速骨质量丢失导致发生绝经后骨质疏松症，从而增加了骨折危险性。

25 雌激素缺乏也是中枢神经系统变性性变化的病因之一，因而可以引起老年性痴呆(AD)和认知减退。最新的证据表明，雌激素、绝经和认知之间有联系。更具体地讲，据报道，雌激素替代疗法和在妇女中应用雌激素可以防止发生 AD 并改善认知功能。

激素替代疗法(HRT)—更准确地讲是雌激素替代疗法(ERT)—通

常指定用来解决与绝经相关的医学问题，同时也有助于以预防性和治疗性方式阻止骨质疏松症和原发性心血管并发症(例如冠状动脉疾病)的发生。因此，HRT 被认为是一种用于延长绝经后妇女的平均寿命和提供更高生活质量的药物治疗法。

5           ERT 有效地缓解了更年期症状和泌尿生殖器症状，已经表明在预防和治疗绝经后妇女心脏病方面有一定的益处。临床报告已经表明，在接受 ERT 的人群中，相对于没有接受 ERT 的相似人群而言，ERT 降低心脏病发作的发病率和死亡率。绝经后立即开始的 ERT 也可能有助于使骨质量维持数年。受控调查研究已经表明，用 ERT 进  
10           进行治疗甚至对高达 75 岁的老年妇女也有正面影响。

          然而，也有与降低病人顺应性的 ERT 相关的许多不想要的作用。静脉血栓栓塞、胆囊疾病、月经恢复、乳房痛和可能增加发生子宫癌和/或乳腺癌的危险性是 ERT 相关的风险。进行 ERT 的妇女中有高达 30%没有完成所述疗法，并且 ERT 的中止率介于 38%和 70%之间，  
15           其中中止最重要的原因是对安全性担忧和副作用(发肿和穿透性出血)。

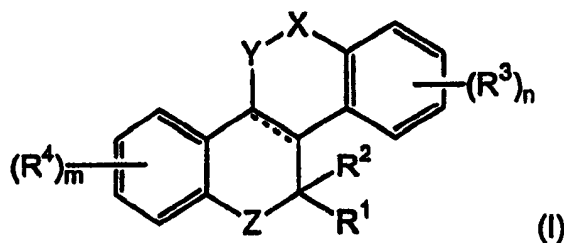
          已经设计出一类称为选择性雌激素受体调节剂或 SERM 的新药，并开发作为 HRT 的替代疗法。雷洛昔芬即非类固醇苯并噻吩类(benzothiophene) SERM 正在美国和欧洲市场上销售，用于预防和治疗  
20           骨质疏松症，其商标为 Evista®。已经表明，雷洛昔芬减少骨丢失，并且防止骨折，不负面刺激子宫内膜和乳腺组织，只是雷洛昔芬比 ERT 在抵抗骨丢失方面稍微逊色。雷洛昔芬是独特的，并且与 ERT 有显著性差异，因为它不刺激子宫内膜，因而具有预防乳腺癌的潜力。也证明，雷洛昔芬对心血管危险性因素有有益的雌激素激动剂作用，更  
25           准确地讲，通过快速和持续减少用雷洛昔芬治疗的病人体内的总脂蛋白胆固醇水平和低密度脂蛋白胆固醇水平而具有有益的雌激素激动剂作用。另外，已经表明，雷洛昔芬降低高半胱氨酸即动脉粥样硬化和血栓栓塞性疾病的独立危险因子的血浆浓度。

然而, 据报道, 雷洛昔芬加速与绝经相关的症状例如热潮红和阴道干燥, 并且不改善老年患者的认知功能。据报道, 摄取雷洛昔芬的患者与安慰剂或 ERT 使用者相比, 热潮红发生率较高, 比安慰剂使用者的腿部痛性痉挛更高, 虽然接受 ERT 的妇女比雷洛昔芬或安慰剂使用者的阴道出血和乳房不适的发生率更高。

再者, 已经表明, 雷洛昔芬和任何其它当前可利用的 SERM 化合物都不能提供当前可利用的 ERT 的所有益处, 例如控制经绝后综合征和预防 AD, 而不引起子宫内膜癌和乳腺癌和出血危险性增加等不利副作用。因此, 需要这样的化合物: 它们是选择性雌激素受体调节剂, 并且提供 ERT 的所有益处, 同时也解决与绝经相关系统性雌激素减少相关的血管舒缩、泌尿生殖器和认知障碍或病症。

### 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

----- 代表单键或双键,

X 选自 O 和 S, 且 Y 选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CR^A R^B)_{1-2}$  (优选  $CR^A R^B(CR^A R^B)_{1-2}$  选自  $-CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ 、 $-CH_2CR^A R^BCH_2-$ 、 $-CR^A R^B-CH(OH)-CR^A R^B-$  或  $-CR^A R^B-CH_2-CR^A R^B-$ )、 $CR^A R^B C(O)$ 、 $CR^A R^B C(O)CR^A R^B$  (优选  $CH_2C(O)CH_2$ ) 和  $C(O)$ ; 或者 Y 选自 O 和 S, 且 X 选自  $CR^A R^B$  和  $C(O)$ ;

条件是如果 X 为 S, 则 Y 选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CR^A R^B)_{1-2}$  和

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ; 进一步的条件是如果 Y 为 S, 则 X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ;

其中每个  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

- 5  $\text{R}^1$  选自氢、烷基、烯基、环烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基; 其中所述烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{烷基})$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{C}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}-(\text{烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{杂环烷基})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{杂环烷基})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-\text{NR}^{\text{D}}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-(\text{Q})_{0.1}-(\text{烷基})_{0.4}-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-(\text{Q})_{0.1}-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-(\text{Q})_{0.4}-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-\text{O}-(\text{烷基})-\text{OS}(\text{烷基})_3$ 、 $-\text{O}-(\text{烷基})-\text{OR}^{\text{D}}$  或  $-\text{O}-(\text{烷基})$ -甲酰基;

- 15 其中  $\text{R}^{\text{C}}$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{烷基})$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-\text{NR}^{\text{D}}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-(\text{Q})_{0.1}-(\text{烷基})_{0.4}-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-(\text{Q})_{0.1}-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0.4}-(\text{Q})_{0.1}-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$  或  $-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})_{0.4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ ;

其中 Q 选自 O、S、NH、N(烷基)和  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

- 25 其中每个  $\text{R}^{\text{D}}$  和  $\text{R}^{\text{E}}$  独立地选自氢和烷基; 或者  $\text{R}^{\text{D}}$  和  $\text{R}^{\text{E}}$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 3-10 元环、优选 4-8 元环, 所述环选自杂芳基或杂环烷基; 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、氧代、烷基、烷氧基、羧

基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基;

其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基;

$R^2$  选自羟基、烷基、烯基、环烷基、芳基、 $-C(O)$ -芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基; 其中所述烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、 $-SH$ 、 $-S(烷基)$ 、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-C(O)-R^C$ 、 $-C(O)O-(烷基)-NR^D R^E$ 、 $-C(O)-NR^D-(烷基)-NR^D R^E$ 、 $-C(O)-(杂环烷基)-NR^D R^E$ 、 $-C(O)-(杂环烷基)-R^F$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $-NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^D R^E$ 、 $(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-(C(O)-OR^F$ 、 $-O-(烷基)-OSi(烷基)_3$ 、 $-O-(烷基)-OR^D$  或  $-O-(烷基)-甲酰基$ ;

或者,  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ ;

条件是如果  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  且  $X$  选自  $O$  和  $S$ , 则  $Y$  选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B (CR^A R^B)_{1-2}$ 、 $CR^A R^B C(O)$  和  $CH_2 C(O) CH_2$ ;

进一步的条件是如果  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  且  $Y$  选自  $O$  和  $S$ , 则  $X$  选自  $CR^A R^B$ ;

$n$  为选自  $0-4$  的整数;

每个  $R^3$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2 N(R^G)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ;

其中每个  $R^G$  独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲

基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、-OC(O)-烷基或-C(O)O-烷基；

5 或者两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基；其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

$m$  为选自 0-4 的整数；

10 每个  $R^4$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、-C(O) $R^G$ 、-C(O)OR $G$ 、-OC(O) $R^G$ 、-OC(O)OR $G$ 、-OC(O)N( $R^G$ )<sub>2</sub>、-N( $R^G$ )C(O) $R^G$ 、-OSi( $R^G$ )<sub>3</sub>、-OR $G$ 、-SO<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O) $R^G$  和 -O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR $G$ ；

15 条件是如果  为双键，X 为 CH<sub>2</sub>，Y 为 O，Z 为 O，且 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与连接它们的碳原子结合在一起形成 C(O)，则  $n$  或  $m$  中至少一个为选自 1-4 的整数；优选  $n$  为 1-4 的整数，且  $m$  为 1-4 的整数；

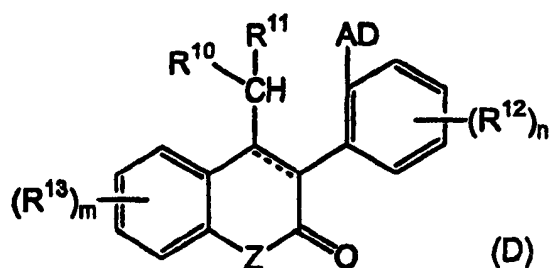
进一步的条件是如果  为单键，X 为 O，Y 为 CH(烷基)，Z 为 O，R<sup>1</sup> 为氢且 R<sup>2</sup> 为烷基，则  $n$  或  $m$  中至少一个为选自 1-4 的整数；优选  $n$  为 1-4 的整数，且  $m$  为 1-4 的整数；

20 进一步的条件是如果  为单键，X 为 O，Y 为 CH(烷基)，Z 为 O，R<sup>1</sup> 为氢，R<sup>2</sup> 为烷基， $n$  为 1 且  $m$  为 1，则 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 不为甲氧基或乙氧基，优选 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 不为烷氧基；

进一步的条件是如果  为双键，X 为 O，Y 为 CH<sub>2</sub>，Z 为 O，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与连接它们的碳原子结合在一起形成 C(O)， $n$  为 0 且  $m$  为 2，则每个 R<sup>4</sup> 不为羟基或烷氧基。

25

本发明还涉及式(D)化合物或其药学上可接受的盐，



其中

代表单键或双键,

A 选自 O 和 S;

5 D 选自氢、甲基、乙酰基、苄基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM、TBS、TMS、新戊酰基和-C(O)R; 其中 R 选自烷基、芳基和取代芳基; 其中所述芳基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二(烷基)氨基、硝基或氰基;

10 每个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、羟基取代的烷基、烷氧基、-CH(OH)-芳基、-CHO、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-芳基、SEM、MOM、BOM、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-苄基和新戊酰基; 其中所述烷基无论是单独使用还是作为较大取代基基团的组成部分使用任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代:

15 羟基、卤素或苯基; 其中所述芳基无论是单独使用还是作为较大取代基基团的组成部分使用任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 羟基、烷氧基或烷氧基-羰基;

条件是  $R^{10}$  和  $R^{11}$  不同时为氢或者不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

20 n 为选自 0-4 的整数;

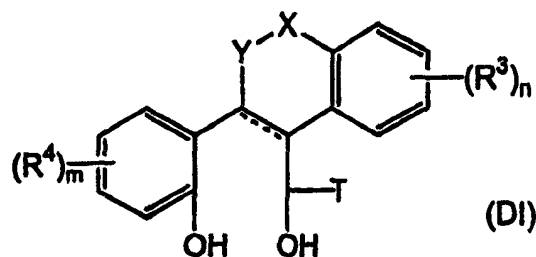
每个  $R^{12}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

m 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基。

5

本发明还涉及式(DI)化合物或其药学上可接受的盐,



其中

代表单键或双键,

10

X 选自 O 和 S, 且 Y 选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B (CR^A R^B)_{1-2}$  (优选  $CR^A R^B (CR^A R^B)_{1-2}$  选自  $-CR^A R^B (CH_2)_{1-2}$ 、 $-CH_2 CR^A R^B CH_2-$ 、 $-CR^A R^B -CH(OH)-CR^A R^B-$  或  $-CR^A R^B -CH_2 -CR^A R^B-$ )、 $CR^A R^B C(O)$ 、 $CR^A R^B C(O) CR^A R^B$  (优选  $CH_2 C(O) CH_2$  和  $C(O)$ ); 或者 Y 选自 O 和 S, 且 X 选自  $CR^A R^B$  和  $C(O)$ ;

15

条件是如果 X 为 S, 则 Y 选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B (CR^A R^B)_{1-2}$  和  $CH_2 C(O) CH_2$ ; 进一步的条件是如果 Y 为 S, 则 X 选自  $CR^A R^B$ ;

其中每个  $R^A$  和  $R^B$  独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是  $R^A$  和  $R^B$  不同时为羟基;

T 选自  $-(芳基)-O-(烷基)-NR^D R^E$  和  $-(芳基)-O-(烷基)-OH$ ;

20

n 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^3$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2 N(R^G)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ;

其中  $R^C$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $SO_2-NR^D R^E$ 、 $NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ；

10 其中 Q 选自 O、S、NH、N(烷基)和-CH=CH-；

其中  $R^D$  和  $R^E$  各自独立地选自氢和烷基；或者  $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 3-10 元、优选 4-8 元选自杂芳基或杂环烷基的环；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、氧代、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

15 其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

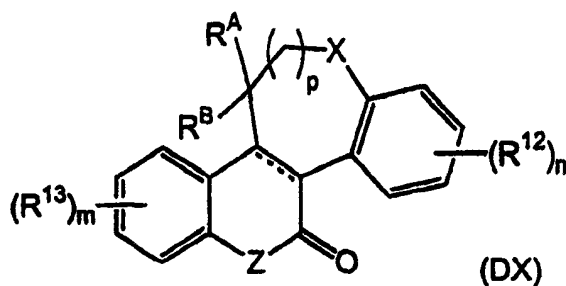
20 其中每个  $R^G$  独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、-OC(O)-烷基或-C(O)O-烷基；

25 或者两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基；其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

m 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^4$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ 。

本发明涉及一种制备式(DX)化合物或其药学上可接受的盐的方法,



其中

— 代表单键或双键,

X 选自 O 和 S;

p 为 0-2 的整数;

$R^A$  和  $R^B$  各自独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是  $R^A$  和  $R^B$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

n 为 0-4 的整数;

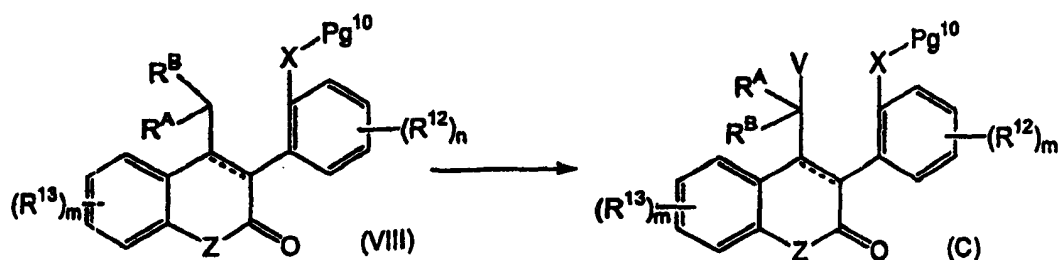
每个  $R^{12}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

m 为选自 0-4 的整数;

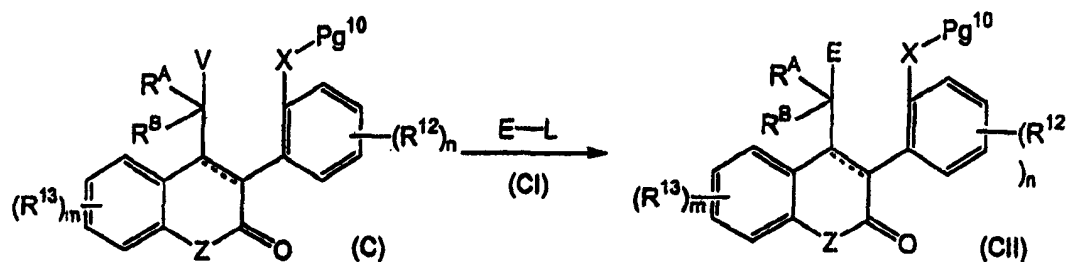
每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基

基和新戊酰氧基;

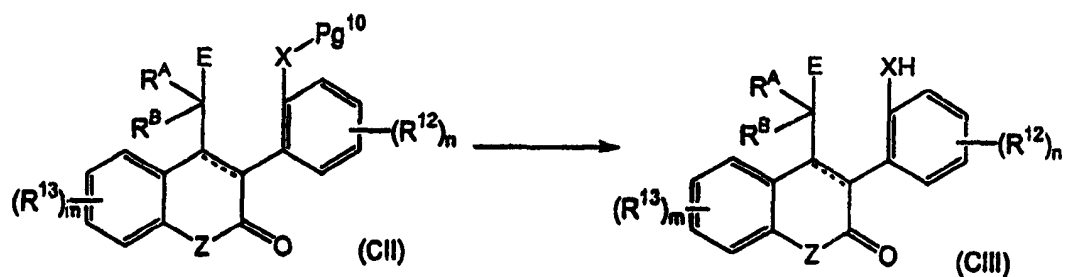
所述方法包括



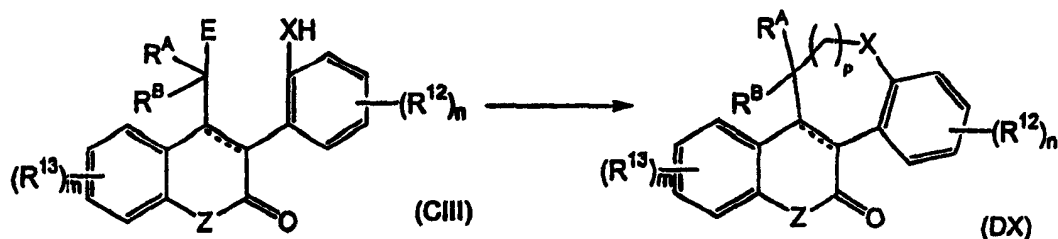
- 5 使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式 (VIII) 化合物 (其中  $\text{Pg}^{10}$  为保护基) 与选自 NaHMDS、LiHMDS、KHMDS、LDA 和二(低级烷基)氨基锂的有机碱反应, 得到相应的式 (C) 化合物, 其中 V 为相应的碱式阳离子;



- 10 使式 (C) 化合物与适当取代的式 (CI) 化合物反应, 得到相应的式 (CII) 化合物, 其中 E 为亲电子基团, 而 L 为离去基团;

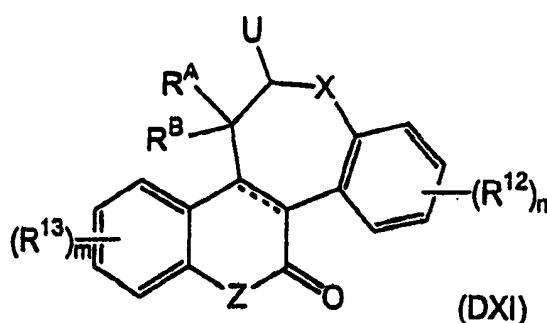


使式 (CII) 化合物脱保护, 得到相应的式 (CIII) 化合物;



使式(CIII)化合物环化, 得到相应的式(DX)化合物。

5 本发明还涉及一种制备式(DXI)化合物或其药学上可接受的盐的方法,



其中

代表单键或双键,

X 选自 O 和 S;

10 U 选自氢和烷基;

$R^A$  和  $R^B$  各自独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是  $R^A$  和  $R^B$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

n 为 0-4 的整数;

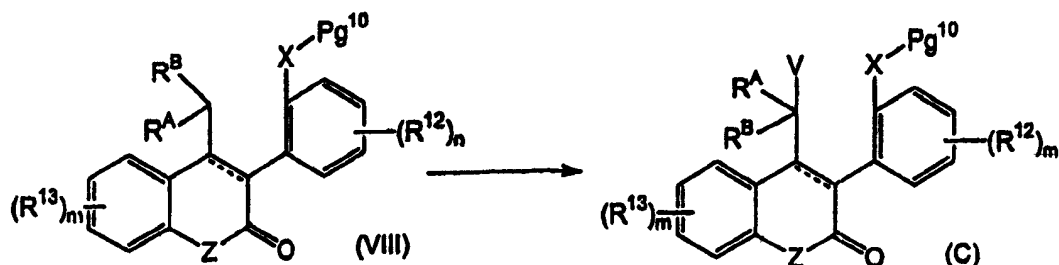
15 每个  $R^{12}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

m 为选自 0-4 的整数;

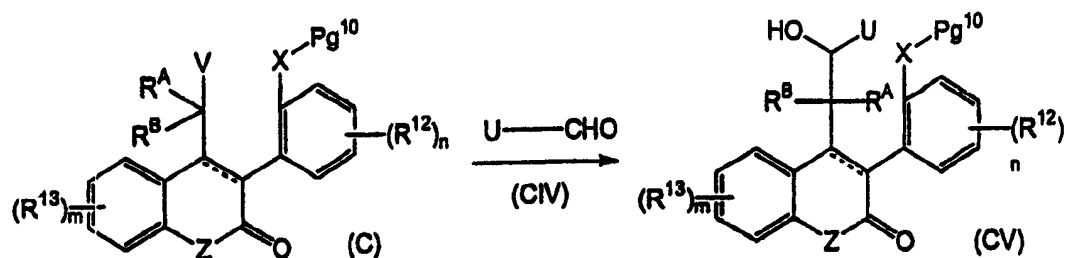
20 每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧

基和新戊酰氧基;

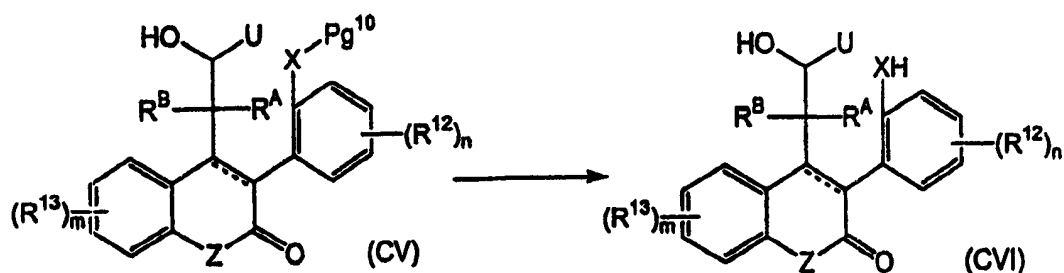
所述方法包括



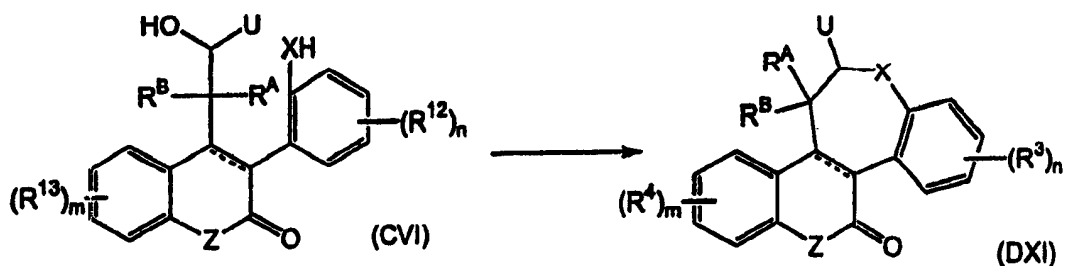
使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(VIII)化合物(其中  $\text{Pg}^{10}$  为保护基)与选自 NaHMDS、LiHMDS、KHMDs、LDA 和二(低级烷基)氨基锂的有机碱反应,得到相应的式(C)化合物,其中 V 为相应的碱式阳离子;



使式(C)化合物与适当取代的醛即式(CIV)化合物反应,得到相应的式(CV)化合物;

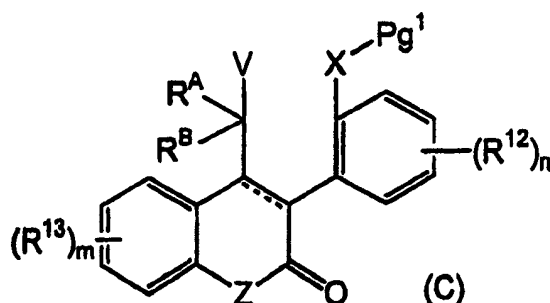


使式(CV)化合物脱保护,得到相应的式(CVI)化合物;



使式(CIVI)化合物环化, 得到相应的式(DXI)化合物。

5 本发明还涉及一种制备式(C)化合物或其药学上可接受的盐的方法,



其中

----- 代表单键或双键,

X 选自 O 和 S;

10 Pg<sup>1</sup> 为保护基, 选自烷基、烯丙基、苄基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM 和新戊酰基;

V 为碱式阳离子, 选自 Li、Na 和 K;

R<sup>A</sup> 和 R<sup>B</sup> 各自独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是 R<sup>A</sup> 和 R<sup>B</sup> 不同时为羟基;

15 Z 选自 O 和 S;

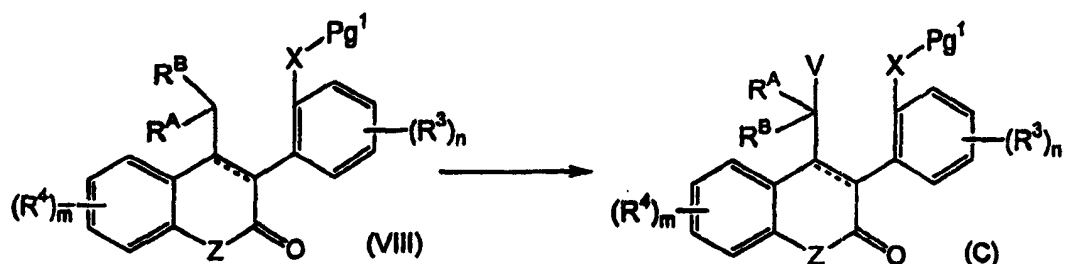
n 为 0-4 的整数;

每个 R<sup>12</sup> 独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

m 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^{13}$  独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

5 所述方法包括



使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式 (VIII) 化合物(其中  $Pg^1$  如上定义)与选自 LiHMDS、LDA、NaHMDS、KHMDs 和二(低级烷基)氨基锂的有机碱反应, 得到相应的式(C)化合物。

10 本发明还涉及按照本文公开的任一方法制备的产品。

说明本发明的是一种包含药学上可接受的载体和任一上述化合物的药用组合物。本发明的一个实例是通过将任一上述化合物和药学上可接受的载体混合而制备的药用组合物。说明本发明的是一种制备药用组合物的方法, 所述方法包括将任一上述化合物和药学上可接受的载体混合在一起。

说明本发明的是治疗有需要的患者的由一种或多种雌激素受体介导的疾病的方法, 所述方法包括给予所述患者治疗有效量的任一上述化合物或药用组合物。

20 说明本发明的是是一种避孕方法, 所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的一种式(I)化合物以及孕激素或孕激素拮抗剂的联合疗法。

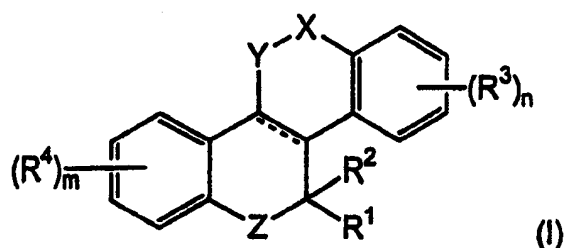
本发明的另一实例是本文描述的任一化合物在制备用于治疗有需要的患者以下疾病以及避孕的药物中的用途: (a) 热潮红、(b) 阴道干

燥、(c)骨量减少、(d)骨质疏松症、(e)高脂血症、(f)认知功能丧失、(g)变性性脑病、(h)心血管疾病、(i)脑血管疾病、(j)乳腺癌、(k)子宫内膜癌、(l)子宫颈癌、(m)前列腺癌、(n)良性前列腺增生、(o)子宫内膜异位、(p)子宫肌瘤和(q)骨关节炎。

5

### 发明详述

本发明涉及式(I)化合物，



其中 、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、n、R<sup>3</sup>、m 和 R<sup>4</sup> 如本文中定义，所述化合物可用于治疗和/或预防由雌激素受体介导的疾病。更具体地讲，本发明化合物可用于治疗和/或预防由雌激素-α受体和/或雌激素-β受体介导的疾病。更优选本发明化合物是组织选择性雌激素受体调节剂。

本发明化合物还可用于治疗 and/或预防与雌激素缺乏相关的疾病、激素敏感性癌症和增生、子宫内膜异位、子宫肌瘤、骨关节炎，以及单独或与孕激素或孕激素拮抗剂联用作为避孕药。

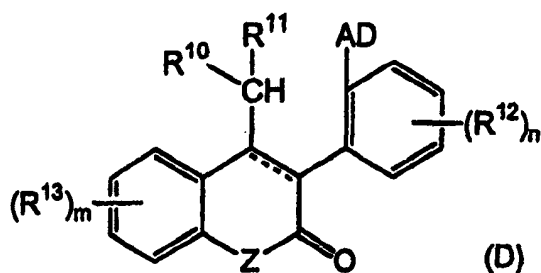
更具体地讲，本发明化合物可用于治疗和/或预防选自以下的病症或疾病：热潮红、阴道干燥、骨量减少、骨质疏松症、高脂血症、认知功能丧失、变性性脑病、心血管疾病、脑血管疾病、乳腺组织癌或乳腺组织增生、子宫内膜癌或子宫内膜增生、子宫颈癌或子宫颈增生、前列腺癌或前列腺增生、子宫内膜异位、子宫肌瘤和骨关节炎；以及作为避孕药。优选所述疾病选自骨质疏松症、热潮红、阴道干燥、乳腺癌和子宫内膜异位。

在所述式(I)化合物中，基团 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 的相对取向并不是固定的，

而是所述基团的两种可能取向包括在式(I)化合物的定义范围内。

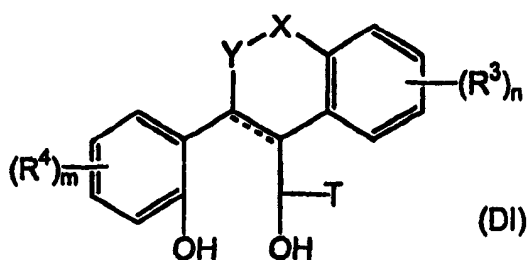
其中所述式(I)化合物中的 Y 为  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})$ ，所述基团加入到核心结构中，致使所述基团的羰基部分与 X 原子结合。

5 本发明还涉及式(D)化合物，



其中  $\text{---}$ 、A、D、Z、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、n、 $\text{R}^{12}$ 、m 和  $\text{R}^{13}$  如本文中定义，所述化合物可用作制备式(I)化合物的中间体。

10 本发明还涉及式(DI)化合物或其药学上可接受的盐，



其中  $\text{---}$ 、X、Y、T、n、 $\text{R}^3$ 、m 和  $\text{R}^4$  如本文中定义，所述化合物可用作制备式(I)化合物的中间体。

15 在本发明的一个实施方案中是式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中  $\text{---}$  代表单键或双键，

X 选自 O 和 S，且 Y 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{1-2}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})$  和  $\text{C}(\text{O})$ ；或者 Y 选自 O 和 S，且 X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  和  $\text{C}(\text{O})$ ；

条件是如果 X 为 S，则 Y 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  和  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CH}_2)_{1-2}$ ；进一步的条件是如果 Y 为 S，则 X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ；

20 其中每个  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基；条件是

$R^A$  和  $R^B$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

$R^1$  选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基; 其中所述环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-SO_2-NR^{DE}$ 、 $-NR^{DE}$ 、 $NR^D-SO_2R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^{DE}$ 、 $(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^{DE}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^{DE}$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ;

其中  $R^C$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-SO_2-NR^{DE}$ 、 $NR^{DE}$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^{DE}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^{DE}$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^{DE}$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ;

其中 Q 选自 O、S、NH、N(烷基)和  $-CH=CH-$ ;

其中  $R^D$  和  $R^E$  各自独立地选自氢和烷基; 或者  $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 4-8 元选自杂芳基或杂环烷基的环; 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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基;

其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

5  $R^2$  选自羟基、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-烷基；其中所述环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-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、烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $-NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^D R^E$ 、 $(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ ；

或者， $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ ；

条件是如果  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  且  $X$  选自  $O$  和  $S$ ，则  $Y$  选自  $CR^A R^B$  和  $CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ ；

15 进一步的条件是如果  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$  且  $Y$  选自  $O$  和  $S$ ，则  $X$  选自  $CR^A R^B$ ；

$n$  为选自  $0-4$  的整数；

20 每个  $R^3$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $SO_2$ 、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(R^G)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ；

其中每个  $R^G$  独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-OC(O)-烷基$  或  $-C(O)O-烷基$ ；

25 或者两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基；其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

m 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^4$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $SO_2$ 、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ;

条件是如果  $\text{---}=\text{---}$  为双键, X 为  $CH_2$ , Y 为 O, Z 为 O, 且  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ , 则 n 或 m 中至少一个为选自 1-4 的整数; 优选 n 为 1-4 的整数, 且 m 为 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---}=\text{---}$  为单键, X 为 O, Y 为  $CH(烷基)$ , Z 为 O,  $R^1$  为氢, 且  $R^2$  为烷基, 则 n 或 m 中至少一个为选自 1-4 的整数; 优选 n 为 1-4 的整数, 且 m 为 1-4 的整数;

进一步的条件是如果  $\text{---}=\text{---}$  为单键, X 为 O, Y 为  $CH(烷基)$ , Z 为 O,  $R^1$  为氢,  $R^2$  为烷基, n 为 1, 且 m 为 1, 则  $R^3$  和  $R^4$  不为甲氧基或乙氧基, 优选  $R^3$  和  $R^4$  不为烷氧基;

进一步的条件是如果  $\text{---}=\text{---}$  为双键, X 为 O, Y 为  $CH_2$ , Z 为 O,  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ , n 为 0, 且 m 为 2, 则每个  $R^4$  不为羟基或烷氧基。

在本发明的一个实施方案中,  $\text{---}=\text{---}$  代表双键。

在本发明的一个实施方案中, 如果 X 为 S, 则 Y 选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ 、 $CR^A R^B C(O)CR^A R^B$  (优选  $CH=2C(O)CH_2$ ) 和  $CH_2CH_2CH_2$ ; 优选 Y 为  $CR^A R^B$  或  $CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ 。在本发明的另一个实施方案中, 如果 Y 为 S, 则 X 为  $CR^A R^B$ 。在本发明的又一个实施方案中, Y 选自  $-CR^A R^B-CH_2-$ 、 $-CH_2CR^A R^BCH_2-$ 、 $-CR^A R^B-CH(OH)-CR^A R^B-$  和  $-CR^A R^B-CH_2-CR^A R^B-$ 。

在本发明的一个实施方案中,  $\text{---}=\text{---}$  代表双键; X 为 O; Z 为 O; 且 Y 选自  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(低级烷氧基)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(低级烷基)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)CH_2-$  和  $-$

CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-; 优选 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OCH<sub>3</sub>)-、-CH(OH)-、-CH((CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))-、-CH<sub>2</sub>C(O)-、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>-和 CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-; 更优选 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OCH<sub>3</sub>)-和 -CH(OH)-; 再更优选 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和 -CH(OH)。

在本发明的另一个实施方案中， 代表双键; X 为 O; Z 为 O; 且 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(低级烷氧基)-、-CH(OH)-、-CH(低级烷基)-和 -CH<sub>2</sub>C(O)-; 优选 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OCH<sub>3</sub>)-、-CH(OH)-、-CH((CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))-和 -CH<sub>2</sub>C(O)-; 更优选 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH(OCH<sub>3</sub>)-和 -CH(OH)-; 再更优选 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-和 -CH(OH)-。

在本发明的一个实施方案中是式(I)化合物，其中 X 为 O，Y 为 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>，且 Z 为 O。在本发明的另一个实施方案中是式(I)化合物，其中 X 为 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>，Y 为 O，且 Z 为 O。在本发明的又一个实施方案中是式(I)化合物，其中 X 为 O，Y 为 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O)，且 Z 为 O，在本发明的又一个实施方案中是式(I)化合物，其中 X 为 O，Z 为 O，且 Y 为 -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>-。在本发明的又一个实施方案中是式(I)化合物，其中 X 为 O，Z 为 O，且 Y 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

在本发明的一个实施方案中，X 选自 O 和 S，优选 X 为 O。在本发明的另一个实施方案中，Y 选自 O 和 S，优选 Y 为 O。优选 Z 为 O。

在本发明的一个实施方案中，X 为 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>。在本发明的另一个实施方案中，Y 选自 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>CH<sub>2</sub>和 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O)。

在本发明的一个实施方案中，R<sup>A</sup>和 R<sup>B</sup>各自独立地选自氢、羟基、烷基和烷氧基; 条件是 R<sup>A</sup>和 R<sup>B</sup>不同时为羟基。在本发明的一个优选实施方案中，R<sup>A</sup>和 R<sup>B</sup>各自独立地选自氢、羟基、异丙基和甲氧基; 条件是 R<sup>A</sup>和 R<sup>B</sup>都不为羟基。在本发明的又一个实施方案中，R<sup>A</sup>和 R<sup>B</sup>各自独立地选自氢、羟基和甲氧基。

在本发明的一个实施方案中，R<sup>I</sup>选自氢、低级烷基、低级烯基、

芳基、-C(O)-芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、-C(O)-(低级烷基)、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>DRE</sup>、-NR<sup>DRE</sup>、NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>DRE</sup>、-C(O)O-(低级烷基)-NR<sup>DRE</sup>、-C(O)-NH-(低级烷基)-NR<sup>DRE</sup>、-C(O)-(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-NR<sup>DRE</sup>、-C(O)-(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>DRE</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>DRE</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-O-(低级烷基)-OSi(低级烷基)<sub>3</sub>、-O-(低级烷基)-OR<sup>D</sup>或-O-(低级烷基)-甲酰基。

在本发明的另一个实施方案中, R<sup>1</sup> 选自氢和低级烷基, 优选 R<sup>1</sup> 选自氢和甲基。在本发明的另一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为氢。

在本发明的一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为氢, 且 R<sup>2</sup> 为 R 立体构型。在本发明的另一个实施方案中, R<sup>1</sup> 为氢, 且 R<sup>2</sup> 为 S 立体构型。

在本发明的一个实施方案中, R<sup>1</sup> 选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>DRE</sup>、-NR<sup>DRE</sup>、NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>DRE</sup>、(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>DRE</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>DRE</sup>或-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>。

优选 R<sup>1</sup> 选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>或 NR<sup>DRE</sup>,

更优选  $R^1$  选自氢和低级烷基。再更优选  $R^1$  选自氢和甲基。

在本发明的一个实施方案中,  $R^C$  选自低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $NR^D-SO_2-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-4}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 。

优选  $R^C$  选自低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$  或  $NR^D R^E$ 。

更优选  $R^C$  选自低级烷基和芳烷基。再更优选  $R^C$  选自甲基、异丙基和苄基。

在本发明的一个实施方案中,  $Q$  选自 O、S 和  $-CH=CH-$ 。优选  $Q$  选自 O 和  $-CH=CH-$ , 更优选  $Q$  为 O。

在本发明的一个实施方案中,  $R^D$  和  $R^E$  各自独立地选自氢和低级烷基。在本发明的另一个实施方案中,  $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 4-8 元选自杂芳基或杂环烷基的环; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基。在本发明的另一个实施方案中,  $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-6 元选自杂芳基或杂环烷基的环; 其中所述杂芳基或杂环烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低

级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基。

在本发明的另一个实施方案中， $R^D$  和  $R^E$  各自独立地选自氢、甲基、乙基和异丙基。

在本发明的另一个实施方案中， $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-6 元选自杂芳基或杂环烷基的环；其中所述杂芳基或杂环烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、氧代、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基。优选  $R^D$  和  $R^E$  与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-6 元环，所述环选自氮杂环庚烷基、吗啉基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基-2,6-二酮和吡咯烷基-2,5-二酮。

在本发明的一个实施方案中， $R^F$  选自氢、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基和杂环烷基-(低级烷基)；其中所述芳基、杂芳基、杂芳基-(低级烷基)、杂环烷基或杂环烷基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基。优选  $R^F$  选自氢、低级烷基、芳基和杂芳基；其中所述芳基任选被卤素取代。更优选  $R^F$  选自氢、甲基、4-氟苯基和 2-吡啶基。

在本发明的一个实施方案中， $R^2$  选自羟基、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基)；其中所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、 $SO_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $CO_2H$ 、 $R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-SO_2-NR^D R^E$ 、 $-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-C(O)NR^D R^E$ 、 $(烷基)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-NR^D R^E$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 、 $-(烷基)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(烷基)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$  或  $-(烷基)_{0-4}-C(O)-(烷基)_{0-4}-C(O)-OR^F$ 。

优选  $R^2$  选自羟基、低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-

(低级烷基); 其中所述芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-OR<sup>C</sup>或-OR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>。

- 5 更优选 R<sup>2</sup> 选自羟基、芳基、4-(1-杂环烷基-烷氧基)-苯基、4-(二(烷基)氨基-烷氧基)-苯基、4-(二(烷基)氨基)-苯基和 4-芳烷氧基-苯基。再更优选 R<sup>2</sup> 选自羟基、苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、  
10 4-(二甲氨基)-苯基、4-苄氧基-苯基和 4-(1-哌啶基-正丙氧基)-苯基。再更优选 R<sup>2</sup> 选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基和 4-(1-哌啶基-正丙氧基)-苯基。再更优选 R<sup>2</sup> 选自苯基、  
15 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基和 4-(二甲氨基)-苯基。再更优选 R<sup>2</sup> 选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基和 4-(二甲氨基)-苯基。  
20

在本发明的另一个实施方案中, R<sup>2</sup> 选自-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup> 和-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sup>F</sup>。在本发明的又一个实施方案中, R<sup>2</sup> 选自-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>; 其中 R<sup>D</sup> 和 R<sup>E</sup> 与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-7 元选自杂芳基和杂环烷基的  
25 环。

在本发明的又一个实施方案中, R<sup>2</sup> 选自羟基、低级烷基、低级烯基、芳基、-C(O)-芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基-(低级烷基); 其中所述低级烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基-(低级烷基)基团任

选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、-SH、-S(低级烷基)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、-C(O)-(低级烷基)、CO<sub>2</sub>H、R<sup>C</sup>、-OR<sup>C</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>DRE</sup>、-NR<sup>DRE</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>DRE</sup>、-C(O)O-(低级烷基)-NR<sup>DRE</sup>、-C(O)-NH-(低级烷基)-NR<sup>DRE</sup>、-C(O)-(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-NR<sup>DRE</sup>、-C(O)-(通过氮原子结合在一起的含氮杂环烷基)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-NR<sup>DRE</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>DRE</sup>、-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-(烷基)<sub>0-4</sub>-C(O)-OR<sup>F</sup>、-O-(低级烷基)-OSi(低级烷基)<sub>3</sub>、-O-(低级烷基)-R<sup>D</sup>或-O-(低级烷基)-甲酰基。

优选 R<sup>2</sup> 选自羟基、低级烯基、羧基-低级烷基、羟基-低级烷基、芳基、4-(1-含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起)-烷氧基)-苯基、4-(二(低级烷基)氨基-烷氧基)-苯基、4-(二(低级烷基)氨基)-苯基、4-芳烷氧基-苯基、低级烷氧基-羰基-低级烷基、4-(低级烷氧基-低级烷氧基)-苯基、二(低级烷基)氨基-(低级烷氧基)-羰基-(低级烷基)、(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-(低级烷氧基)-羰基-(低级烷基)、(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-(低级烷基)-氨基-羰基-(低级烷基)、(含氮杂芳基)-(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-C(O)-(低级烷基)、(卤基-取代芳基)-(含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起))-羧基-(低级烷基)、4-((含氮杂环烷基)-(低级烷氧基))-苯基-羰基、2-羟基-2-(4-含氮杂环烷基-低级烷氧基)-苯基-乙基、4-(三(低级烷基)甲硅氧基-(低级烷氧基)-苯基、4-(羟基-低级烷氧基)-苯基、4-(甲酰基-低级烷氧基)-苯基、4-(羧基-低级烷氧基)-苯基、4-(低级烷氧基-羰基-低级烷氧基)-苯基、4-(哌啶基-2,6-二酮-低级烷氧基)-苯基、4-(吡咯烷基-2,5-二酮-(低级烷基)-苯基、R-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-(低级烷氧基)-苯基和 S-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-(低级烷氧基)-苯基。

更优选  $R^2$  选自羟基、烯丙基、羧甲基、羟基-乙基、3-羟基-正丙基、苯基、3-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-苄氧基-苯基、4-(1-哌啶基-正丙氧基)-苯基、4-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基-乙氧基)-苯基、4-(甲氧基-乙氧基)-苯基、甲氧基-羰基-甲基、异丙氧基-羰基-甲基、二甲氨基-乙氧基-羰基-甲基、哌啶基-乙氧基-羰基-甲基、吡咯烷基-乙氧基-羰基-甲基、吗啉基-乙氧基-羰基-甲基、二甲氨基-正丙氧基-羰基-甲基和吗啉基-乙基-氨基-羰基-甲基、吗啉基-正丙基-氨基-羰基-甲基、吡咯烷基-乙基-氨基-羰基-甲基、4-(2-吡啶基)-哌嗪基-羰基-甲基、4-(4-氟苯基)-哌嗪基-羰基-甲基、4-(哌啶基-乙氧基)-苯基-羰基、2-羟基-2-(4-(哌啶基-乙氧基)-苯基)-乙基、4-(2-羟基-乙氧基)-苯基、R-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基、S-4-(羟基-乙氧基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基、R-4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基、S-4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基、4-(甲酰基-甲氧基)-苯基、4-(羧基-甲氧基)-苯基、4-羧基-乙氧基)-苯基、4-(甲氧基-羰基-甲氧基)-苯基、4-(甲氧基-羰基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-2,6-二酮-乙氧基)-苯基、R-4-(吡咯烷-2,5-二酮-乙氧基)-苯基、S-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-乙氧基)-苯基、R-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-正丙氧基)-苯基和S-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-正丙氧基)-苯基。

25 再更优选  $R^2$  选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-

(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基和4-(甲氧基-羰基-甲氧基)。

- 5 再更优选  $R^2$  选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基和4-(甲氧基-羰基-甲氧基)。
- 10

- 再更优选  $R^2$  选自苯基、4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基、R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基、4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基、4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基、4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基、R-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、S-4-(二异丙基氨基-乙氧基)-苯基、4-(二甲氨基)-苯基、4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基和4-(甲氧基-羰基-甲氧基)。
- 15
- 20

在本发明的又一个实施方案中， $R^2$  选自被-O-(烷基)- $NR^D R^E$  取代的芳基。

在本发明的一个实施方案中是式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成 C(O)。

- 25 在本发明的另一个实施方案中， $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成 C(O)且 Y 选自  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ 、 $CR^A R^B C(O)$ 、 $CH_2 C(O)CH_2$  和  $CH_2 CR^A R^B CH_2$ ，优选  $CR^A R^B$ 、 $CR^A R^B(CH_2)_{1-2}$ 、 $CR^A R^B C(O)$  和  $CH_2 C(O)CH_2$ 。更优选  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形

成  $C(O)$ ，且  $Y$  选自  $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_2C(O)$  和  $CH_2C(O)CH_2$ 。

在本发明的一个实施方案中， $n$  为选自 0-2 的整数。优选  $n$  为选自 0-1 的整数。在本发明的另一个实施方案中， $n$  为 1。

5 在本发明的一个实施方案中，一个  $R^3$  取代基结合在核心环结构的 2 位。

在本发明的一个实施方案中， $R^3$  选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基、氰基、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ 。

10 优选  $R^3$  选自羟基、 $R^C$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O-(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ 。

更优选  $R^3$  选自卤素、羟基、低级烷氧基、三(低级烷基)-甲硅氧基、 $-OC(O)-(低级烷基)$ 、 $-OC(O)-C(苯基)-OC(O)-(低级烷基)$ 、 $-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮)$  和  $-OC(O)-C(CH_3)(CF_3)-苯基$ 。再更优选  $R^3$  选自氟、羟基、甲氧基、叔丁基-二甲基-甲硅氧基、 $-OC(O)-甲基$ 、 $-OC(O)-叔丁基$ 、 $-OC(O)-C(苯基)-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮)$  和  $-OC(O)-C(CH_3)(CF_3)-苯基$ 。再更优选  $R^3$  选自羟基、甲氧基和  $-OC(O)-叔丁基$ 。再更优选  $R^3$  选自羟基和  $-OC(O)-叔丁基$ 。

25 在本发明的一个实施方案中， $R^G$  选自氢、低级烷基(优选甲基)、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代：低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-OC(O)-(低级烷基)$  和  $-C(O)O-(低级烷基)$ 。

在本发明的另一个实施方案中，两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个 5-6 元杂环烷基；其中所述杂环烷基任选被 1-2 个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧

基、羧基、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基或氰基。

5 优选  $R^G$  选自低级烷基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述芳烷基任选被低级烷基、卤代烷基或-OC(O)-(低级烷基)取代。更优选  $R^G$  选自甲基、叔丁基、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基、-CH(OC(O)CH<sub>3</sub>)-苯基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮。

在本发明的一个实施方案中， $m$  为选自 0-2 的整数。优选  $m$  为选自 0-1 的整数。在本发明的另一个实施方案中， $m$  为 1。

在本发明的一个实施方案中，一个  $R^4$  取代基结合在核心环结构的 8 位或 9 位。

10 在本发明的一个实施方案中， $R^4$  选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、(低级烷基)-氨基、二(低级烷基)氨基、硝基、氰基、-OC(O) $R^G$ 、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N( $R^G$ )<sub>2</sub>、-OSi( $R^G$ )<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O) $R^G$  和 -O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>。

15 优选  $R^4$  选自羟基、 $R^C$ 、-OC(O) $R^G$ 、-OC(O)OR<sup>G</sup>、-OC(O)N( $R^G$ )<sub>2</sub>、-OSi( $R^G$ )<sub>3</sub>、-OR<sup>G</sup>、-O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O) $R^G$  和 -O-(烷基)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>。

20 更优选  $R^4$  选自羟基、低级烷基、低级烷氧基、三(低级烷基)-甲硅氧基、-OC(O)-(低级烷基)、-OC(O)-C(苯基)-OC(O)-(低级烷基)、-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮)和 -OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基。再更优选  $R^4$  选自羟基、甲基、甲氧基、叔丁基、二甲基-甲硅氧基、-OC(O)-甲基、-OC(O)-叔丁基、-OC(O)-C(苯基)-OC(O)CH<sub>3</sub>、-OC(O)-(1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮)和 -OC(O)-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)-苯基。再更优选  $R^4$  选自氟、羟基、甲氧基和 -OC(O)-叔丁基。再更优选  $R^4$  选自羟基和 -OC(O)-叔丁基。

在本发明的一个实施方案中， 代表单键或双键，

25 X 选自 O 和 S，且 Y 选自 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-2</sub>，(优选 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)<sub>1-2</sub> 选自 -CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>、-CH<sub>2</sub>CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>CH<sub>2</sub>-、-CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-CH(OH)-CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>- 或 -CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-CH<sub>2</sub>-CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>-)、CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O) 和 CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>C(O)CR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(优选 CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>)；或者 Y 选自 O 和 S，且 X 选

自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  和  $\text{C}(\text{O})$ ;

条件是如果 X 为 S, 则 Y 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})_{1-2}$  和  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ; 进一步的条件是如果 Y 为 S, 则 X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ;

其中每个  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  独立地选自氢、羟基、烷基或烷氧基; 条件是  
5  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $\text{C}(\text{O})$ ;

条件是如果 X 选自 O 和 S, 则 Y 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})_{1-2}$ 、 $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})$  和  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ;

10 进一步的条件是如果 Y 选自 O 和 S, 则 X 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ;

n 为选自 0-4 的整数;

每个  $\text{R}^3$  独立地选自卤素、羟基、 $\text{R}^{\text{C}}$ 、氨基、烷基氨基、二烷基  
氨基、硝基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{G}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{G}}$ 、  
15  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{G}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{G}})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{G}})_3$ 、 $-\text{OR}^{\text{G}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{G}})_2$ 、 $-\text{O}-(\text{烷基})_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}}$  和  $-\text{O}-(\text{烷基})_{1-4}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{G}}$ ;

其中  $\text{R}^{\text{C}}$  选自烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳  
基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基; 其中所述环烷基、环  
烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环  
烷基-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  
20 基、烷基、烷氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{烷基})$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $\text{NR}^{\text{D}}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^{\text{D}}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ 、 $-(\text{烷基})_{0-4}-(\text{Q})_{0-1}-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}$  或  $-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})_{0-4}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{F}}$ ;

25 其中 Q 选自 O、S、NH、N(烷基)和  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

其中每个  $\text{R}^{\text{D}}$  和  $\text{R}^{\text{E}}$  独立地选自氢和烷基; 或者  $\text{R}^{\text{D}}$  和  $\text{R}^{\text{E}}$  与连接它  
们的氮原子结合在一起形成一个 3-10 元、优选 4-8 元选自杂芳基或杂  
环烷基的环; 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、氧代、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

其中  $R^F$  选自氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基和杂环烷基-烷基；其中所述环烷基、芳基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基或杂环烷基-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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

其中每个  $R^G$  独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和 1,7,7-三甲基-2-氧杂二环[2.2.1]庚烷-3-酮；其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、 $-OC(O)$ -烷基或 $-C(O)O$ -烷基；

或者两个  $R^G$  基团与连接它们的氮原子结合在一起形成一个杂环烷基；其中所述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、烷基、烷氧基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基或氰基；

$m$  为选自 0-4 的整数；

每个  $R^4$  独立地选自卤素、羟基、 $R^C$ 、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氰基、 $-C(O)R^G$ 、 $-C(O)OR^G$ 、 $-OC(O)R^G$ 、 $-OC(O)OR^G$ 、 $-OC(O)N(R^G)_2$ 、 $-N(R^G)C(O)R^G$ 、 $-OSi(R^G)_3$ 、 $-OR^G$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 、 $-O(烷基)_{1-4}-C(O)R^G$  和  $-O(烷基)_{1-4}-C(O)OR^G$ ；

条件是如果  $\text{---}=\text{---}$  为双键， $X$  为  $CH_2$ ， $Y$  为  $O$ ， $Z$  为  $O$ ，且  $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ ，则  $n$  或  $m$  中至少一个为选自 1-4 的整数；优选  $n$  为 1-4 的整数，且  $m$  为 1-4 的整数；

进一步的条件是如果  $\text{---}=\text{---}$  为双键， $X$  为  $O$ ， $Y$  为  $CH_2$ ， $Z$  为  $O$ ， $R^1$  和  $R^2$  与连接它们的碳原子结合在一起形成  $C(O)$ ， $n$  为 0 且  $m$  为 2，则每个  $R^4$  不为羟基或烷氧基。

在本发明的一个实施方案中是式(D)化合物，其中  $\text{---}=\text{---}$  代表单键或双键，

A 选自 O 和 S;

D 选自氢、甲基、乙酰基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM、TBS、新戊酰基和-C(O)R; 其中 R 选自烷基、芳基和取代芳基; 其中所述芳基上的取代基为一个或多个独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、  
5 烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二(烷基)氨基、硝基或氰基;

每个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、羟基取代的烷基、烷氧基、-CH(OH)-芳基、-CHO、-C(O)-芳基、-C(O)O-烷基、-C(O)O-芳基和新戊酰基; 条件是  $R^{10}$  和  $R^{11}$  不同时为羟基;

Z 选自 O 和 S;

10 n 为选自 0-4 的整数;

每个  $R^{12}$  独立地选自羟基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

m 为选自 0-4 的整数;

15 每个  $R^{13}$  独立地选自羟基、烷氧基、三烷基甲硅烷基、酰氧基、苯甲酰氧基、芳氧基、芳烷氧基、SEM 氧基、MOM 氧基和新戊酰氧基;

在本发明的一个实施方案中是式(D)化合物, 其中 A 为 O, 且 Z 为 O。

20 在本发明的一个实施方案中,  $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立地选自氢、卤素、羟基取代的烷基、卤素取代的烷基、-CHO、-CH(OH)-苯基、芳基(其中所述芳基任选被以下基团取代: 羟基、烷氧基或烷氧基羰基)、-C(O)-烷基、-C(O)-(卤素取代的烷基)、-C(O)-苯基、-C(O)O-烷基、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、-C(O)O-苯基、-(烷基)-O-(烷基)和-(烷基)-O-(烷基)-Si(烷基)<sub>3</sub>。在本发明的一个优选实施方案中,  $R^{10}$  选自氢和溴, 优选氢; 且  $R^{11}$  选自氢、溴、碘-甲基、氯甲基、-CHO、-CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(OH)-苯基、4-羟基-苯基、4-甲氧基-苯基、  
25 4-(甲氧基-羰基)-苯基、-C(O)-CH<sub>2</sub>-Cl、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、

-C(O)O-苯基、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

在本发明的另一个实施方案中，R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>各自独立地选自氢、卤素、羟基取代的烷基、-CHO、-CH(OH)-苯基、-C(O)-苯基、-C(O)O-烷基和-C(O)O-苯基。在本发明的一个优选实施方案中，R<sup>10</sup>为氢，而  
5 R<sup>11</sup>选自氢、溴、-CHO、-CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(OH)-苯基、-C(O)OCH<sub>3</sub>和-C(O)O-苯基。

在本发明的一个实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地选自卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、芳烷氧基、SEM氧基MOM氧基、新戊酰氧基和-OSi(低级烷基)<sub>3</sub>。在本发明的另一个实施方案中，R<sup>12</sup>  
10 和R<sup>13</sup>各自独立地选自卤素、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、苯甲酰氧基、SEM氧基MOM氧基、新戊酰氧基和叔丁基-二甲基-甲硅氧基。在本发明的又一个实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地选自羟基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、苯甲酰氧基、SEM氧基MOM氧基和新戊酰氧基。在又一个实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独  
15 立地选自羟基、甲氧基、苄氧基、苯甲酰氧基、MOM氧基、SEM氧基和新戊酰氧基。

在本发明的一个实施方案中，D选自氢、甲基、甲基-羰基、苯甲酰基、SEM、MOM和新戊酰基。在本发明的另一个实施方案中，D选自氢、甲基、苯甲酰基、SEM、MOM和新戊酰基。

20 在本发明的一个实施方案中是式(DI)化合物，其中Y选自-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

在本发明的另一个实施方案中是式(DI)化合物，其中T选自-(芳基)-O-(烷基)-NR<sup>DR<sup>E</sup></sup>和-(芳基)-O-(烷基)-OH。优选T选自4-(哌啶基-乙氧基)-苯基和4-(3-羟基-丙-1-基-氧基)-苯基。在本发明的又一个实  
25 施方案中，T选自-(苯基)-O-(低级烷基)-NR<sup>DR<sup>E</sup></sup>。

在本发明的一个实施方案中是一种制备式(DX)化合物的方法，所述方法在下文方案16中有更详细的描述。

在本发明的另一个实施方案中是一种制备式(DXI)化合物的方

法,所述方法在下文方案 17 中有更详细的描述。

在本发明的另一个实施方案中是一种制备式(C)化合物的方法,所述方法在下文方案 16 和方案 17 中有更详细的描述。

5 在本发明的又一个实施方案中是一种制备式(I)化合物的方法,所述方法包括使式(DX)化合物或式(DXI)化合物按照下文方案 3、方案 10、方案 12 或方案 15 中概述的方法进行反应。

在本发明的一个实施方案中是一种按照本文所描述的任一方法制备的化合物。

10 对于在医学中的应用,本发明化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。然而,其它的盐可用于制备依照本发明的化合物或制备其药学上可接受的盐。所述化合物的合适药学上可接受的盐包括酸加成盐,所述酸加成盐可以例如通过将本发明化合物的溶液与例如以下的药学上可接受的酸溶液混合而制得: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。此外,当本  
15 发明化合物带有一个酸性部分的情况下,其合适的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;和与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下列盐:

乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢  
20 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、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰氨  
苯肿酸盐、hexylresorcinate、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸  
盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳二糖酸盐、月桂酸盐、苹果  
25 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-甲基葡糖胺、铵盐、油  
酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、次乙酸盐、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。

5 本发明包括在其范围内的本发明化合物前体药物。一般而言，这样的前体药物将是在体内可容易地转化成所需化合物的本发明化合物的官能衍生物。因此，在本发明的治疗方法中，术语“给予”应包括用具体公开的化合物或者用并未具体公开但在给予患者后在体内转化成特定化合物的化合物治疗各种所述疾病。用于选择和制备合适前体药物衍生物的常规方法描述于例如"Design of Prodrugs", H. Bundgaard 编著, Elsevier, 1985。

10 当依照本发明的化合物具有至少一个手性中心时，它们因此可以作为对映体存在。当所述化合物具有两个或更多个手性中心时，它们还可以作为非对映体存在。不用说所有这类异构体及其混合物包括在本发明的范围内。此外，某些结晶形式的化合物可以作为多晶型物存在，并因此确定为包括在本发明之内。另外，某些所述化合物可以与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂合物，并且这样的溶剂合物也  
15 确定为包括在本发明的范围内。

本文所用的术语“变性性脑病”应该包括不明病因的认知障碍、痴呆和老年性痴呆。

20 本文所用的术语“心血管疾病”应该包括血脂水平升高、冠状动脉粥样硬化和冠心病。

本文所用的术语“脑血管疾病”应该包括局部脑血流异常和局部缺血性脑损伤。

25 本文所用的术语“孕激素拮抗剂”应该包括米非司酮(RU-486)、J-867 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals)、J-956 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals)、ORG-31710 (Organon)、ORG-32638 (Organon)、ORG-31806 (Organon)、奥那司酮(ZK98299)和 PRA248 (Wyeth)。

除非另有说明，本文所用的“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

除非另有说明，本文所用的术语无论是单独使用还是作为取代基

的组成部分使用的“烷基”包括含有 1-8 个碳原子的直链和支链组成。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。除非另有说明，“低级”当与烷基联用时是指 1-4 个碳原子的碳链组成。同样，无论是单独使用还是作为大取代基的组

5 成部分使用的基团 “-(烷基)<sub>0-4</sub>-”是指不存在烷基或存在包含 1-4 个碳原子的烷基。合适的实例包括但不限于 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-等。

除非另有说明，本文所用的“烯基”是指含有 1-8 个碳原子并且含有至少一个双键的碳链。合适的实例包括但不限于烯丙基、巴豆基、

10 2-丁烯基、2-戊烯基等。除非另有说明，“低级”当与烯基联用时是指包含 1-4 个碳原子的烯基碳链，例如烯丙基等。

除非另有说明，本文所用的“烷氧基”是指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。除非另有说明，“低级”当与烷氧基联用时是指包

15 含 1-4 个碳原子的烷氧基(如上所述的氧醚基团)。合适的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基等。

除非另有说明，本文所用的“芳基”是指未取代的碳环芳基，例如苯基、萘基等。

除非另有说明，本文所用的“芳烷基”是指被芳基取代的任何低

20 基烷基，例如苯基、萘基等。合适的实例包括苄基、苯乙基和苯丙基、萘甲基等。

除非另有说明，本文所用的术语“环烷基”是指任何稳定的 3-8 元单环饱和环系，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

除非另有说明，本文所用的术语“环烷基-烷基”是指被环烷基取代的任何低级烷基。合适的实例包括但不限于环己基-甲基、环戊基-甲基、环己基-乙基等。

25

除非另有说明，本文所用的术语“酰氧基”是指式-O-C(O)-R 基

团, 其中 R 为烷基、芳基或芳烷基, 其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被取代。本文所用的术语“羧酸酯基”是指式-C(O)O-R 基团, 其中 R 为烷基、芳基或芳烷基, 其中所述烷基、芳基或芳烷基任选被取代。

5           除非另有说明, 本文所用的“杂芳基”是指任何 3-10 元单环或双环芳环结构, 所述环结构含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有 1-4 个额外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子。优选所述杂芳基是 5 元或 6 元单环芳环结构, 所述环结构含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有 1-3 个额外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子;  
10           或者是 9 元或 10 元双环芳环结构, 所述环结构含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有 1-4 个额外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子。所述杂芳基可以连接在所述环的任何杂原子或碳原子上, 致使结果是稳定的结构。

15           合适杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、𫫇唑基、咪唑基、purazolyl、异𫫇唑基、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、引哚基、异二氢引哚基、引唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、噌啉基、二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、喋啶基等。  
20

          除非另有说明, 本文所用的术语“杂芳基-烷基”是指被杂芳基取代的任何低级烷基。合适的实例包括但不限于吡啶基-甲基、异喹啉基-甲基、噻唑基-乙基、呋喃基-乙基等。

25           本文所用的术语“杂环烷基”是指任何 3-10 元单环或双环饱和、部分不饱和或部分芳环结构, 所述环结构含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有 1-4 个额外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子。优选所述杂环烷基是 5-7 元单环饱和或部分不饱和环结构, 所述环结构含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 任选含有 1-3 个额外的独

立选自 O、N 和 S 的杂原子；或者是 9-10 元饱和、部分不饱和或部分芳族二环体系，所述环系含有至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，任选含有 1-4 个额外的独立选自 O、N 和 S 的杂原子。所述杂环烷基可以连接在所述环的任何杂原子或碳原子上，致使结果是稳定的结构。

合适杂芳基的实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、二噁烷基、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、苯并吡喃基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2,3-二氢苯并呋喃基等。

优选的杂环烷基包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环庚烷基和 2-氧杂二环[2.2.1]庚烷。

除非另有说明，本文所用的术语“杂环烷基-烷基”是指被杂环烷基取代的任何低级烷基。合适的实例包括但不限于哌啶基-甲基、哌嗪基-甲基、哌嗪基-乙基、吗啉基-甲基等。

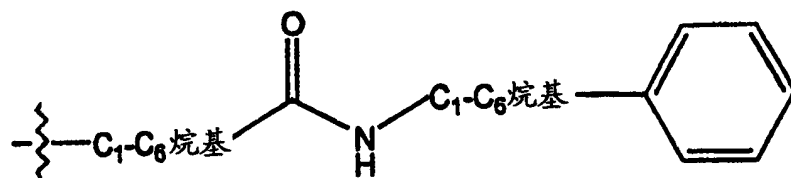
本文所用的术语“含氮杂环烷基(其中所述含氮杂环烷基通过氮原子结合在一起)”是指含有至少一个氮原子并且通过所述氮原子结合的任何上述杂环烷基。合适的实例包括但不限于 1-哌啶基、4-哌嗪基、1-吡咯烷基、4-吗啉基、1-氮杂环庚烷基等。

本文所用的“\*”表示存在的立体中心。

当特定基团是“取代”基团(例如环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基)时，该基团可以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述取代基一览表。另外，当芳烷基、杂芳基-烷基、杂环烷基-烷基或环烷基-烷基是“取代”基团时，所述取代基可以位于所述基团的任何部分(即所述取代基可以位于所述芳基、杂芳基、杂环烷基、环烷基或者所述基团的烷基部分)。

对于取代基，术语“独立地”是指超过一种这样的取代基是可行的，这样的取代基可以相互相同或不同。

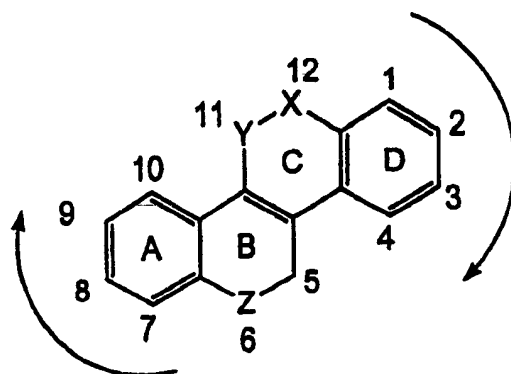
按照本公开文本中所用的标准命名法，首先描述指定侧链的末端部分，然后描述朝向连接点的相邻官能团。因此，例如“苯基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基”取代基是指以下结构式：



5

除非另有说明，当命名取代基例如 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 基团时，可以使用核心结构的下述命名法。大写字母 A、B、C 和 D 用以表示四环核心结构的特定环。

10



本文所用的术语“离去基团”是指在切割底物的反应期间留下底物的任何基团。合适的实例包括但不限于 Cl、Br、I、甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸酯根和羟基。

15

本文所用的术语“亲电子基团”是指接受一对电子的原子或分子。合适实例包括但不限于 Br、Cl、I、CH<sub>3</sub>、SEM、MOM、BOM、-C(O)CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、-C(O)-CH<sub>2</sub>-Cl、-C(O)-CH<sub>2</sub>-Br、-C(O)-CH<sub>2</sub>-(低级烷基)、-C(O)-CH<sub>2</sub>-(苄基)、-C(O)-CH<sub>2</sub>-(芳基)、-CH<sub>2</sub>-C(O)O-(低级烷基)等。

20

在本说明书中，尤其是在方案和实施例中所用的缩写如下：

---

|                                    |   |                                        |
|------------------------------------|---|----------------------------------------|
| Ac                                 | = | 乙酰基(-C(O)-CH <sub>3</sub> )            |
| AD                                 | = | 老年性痴呆                                  |
| AIBN                               | = | 2,2'-偶氮二异丁腈                            |
| BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O | = | 三氟化硼—乙醚溶液                              |
| BOM                                | = | 苄氧基甲基                                  |
| BOMCl                              | = | 苄氧基甲基氯                                 |
| BOMoxy                             | = | 苄氧基甲基-氧基                               |
| Bz                                 | = | 苯甲酰基                                   |
| CSA                                | = | 樟脑磺酸                                   |
| DCC                                | = | 1,3-二环己基碳二亚胺                           |
| DCE                                | = | 1,1-二氯乙烷                               |
| DCM                                | = | 二氯甲烷                                   |
| DEAD                               | = | 偶氮二羧酸二乙酯                               |
| DIAD                               | = | 偶氮二羧酸二异丙酯                              |
| Dibal-H 或 DIBAL                    | = | 二异丁基氢化铝                                |
| DIC                                | = | 二异丙基碳二亚胺                               |
| DIPEA 或 DIEA                       | = | 二异丙基乙胺                                 |
| DMAP                               | = | N,N-二甲氨基吡啶                             |
| DMF                                | = | 二甲基甲酰胺                                 |
| DTT                                | = | 二硫苏糖醇                                  |
| ERT                                | = | 雌激素替代疗法                                |
| Et                                 | = | 乙基(即-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| EtOAc                              | = | 乙酸乙酯                                   |
| EtOH                               | = | 乙醇                                     |
| FBS                                | = | 胎牛血清                                   |
| HEPES                              | = | 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸                      |
| HPLC                               | = | 高效液相色谱                                 |
| HRT                                | = | 激素替代疗法                                 |

|                                                                    |   |                         |
|--------------------------------------------------------------------|---|-------------------------|
| IPA 或 iPrOH                                                        | = | 异丙醇                     |
| iPr <sub>2</sub> NH                                                | = | 二异丙胺                    |
| LAH                                                                | = | 氢化锂铝                    |
| LDA                                                                | = | 二异丙氨基锂                  |
| LHMDS 或 LiHMDS 或<br>(TMS) <sub>2</sub> NLi 或 LiN(TMS) <sub>2</sub> | = | 六甲基二硅氮烷氨基锂              |
| KHMDS                                                              | = | 六甲基二硅氮烷氨基钾              |
| Me                                                                 | = | 甲基(-CH <sub>3</sub> )   |
| MeOH                                                               | = | 甲醇                      |
| MOM                                                                | = | 甲氧基甲基                   |
| MOMCl                                                              | = | 甲氧基甲基氯                  |
| MOMoxy                                                             | = | 甲氧基甲基-氧基                |
| NaHMDS                                                             | = | 六甲基二硅氮烷氨基钠              |
| NBS                                                                | = | N-溴代琥珀酰亚胺               |
| n-BuLi                                                             | = | 正丁基锂                    |
| nBu <sub>3</sub> SnH                                               | = | 氢化正三丁基锡                 |
| NCS                                                                | = | N-氯琥珀酰亚胺                |
| OAc                                                                | = | 乙酰氧基                    |
| OTBS                                                               | = | 叔丁基-二甲基-甲硅氧基            |
| PBS                                                                | = | 磷酸缓冲溶液                  |
| PCC                                                                | = | 氯铬酸吡啶鎓                  |
| PDC                                                                | = | 重铬酸吡啶鎓                  |
| Ph                                                                 | = | 苯基                      |
| PIV 或 Piv                                                          | = | 新戊酰基                    |
| PMB                                                                | = | 对甲氧基-苄基                 |
| P(Ph) <sub>3</sub>                                                 | = | 三苯基膦                    |
| PPTS                                                               | = | 对甲苯磺酸吡啶鎓                |
| Rochelle 溶液                                                        | = | 酒石酸钾钠•4H <sub>2</sub> O |

|                         |   |                     |
|-------------------------|---|---------------------|
| SEM                     | = | 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基    |
| SEMCl                   | = | 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯   |
| SEMoxy                  | = | 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基-氧基 |
| SERM                    | = | 选择性雌激素受体调节剂         |
| TBAF                    | = | 四(正丁基)氟化铵           |
| TBDMS                   | = | 叔丁基二甲基硅烷            |
| TBS                     | = | 叔丁基二甲基甲硅烷基          |
| TBSCl                   | = | 叔丁基二甲基氯硅烷           |
| TEA 或 Et <sub>3</sub> N | = | 三乙胺                 |
| TFA                     | = | 三氟乙酸                |
| THF                     | = | 四氢呋喃                |
| TIPSCl                  | = | 三异丙基氯硅烷             |
| TIPSOTf                 | = | 三异丙基甲硅烷基三氟甲烷磺酸      |
| TMS                     | = | 三甲基甲硅烷基             |
| TMSCHN <sub>2</sub>     | = | 三甲基甲硅烷基重氮甲烷         |
| TPAP                    | = | 高钨酸四正丙基铵            |
| TsOH                    | = | 对甲苯磺酸               |

本文所用的术语“患者”是指为治疗、观察或实验对象的动物，优选是哺乳动物，最优选是人。

5 本文所用的术语“治疗有效量”是指由研究人员、兽医、医学博士或其它临床医师所确定的每种活性化合物或药物在组织系统、动物或人中引发生物反应或药物反应(包括缓解治疗疾病或紊乱的症状)的量。其中本发明涉及包括给予一种或多种式 I 化合物以及孕激素或孕激素拮抗剂的联合疗法，因此“治疗有效量”应指各药物组合在一起致使联合效应引发所需生物反应或药物反应的量。例如，包括给予一

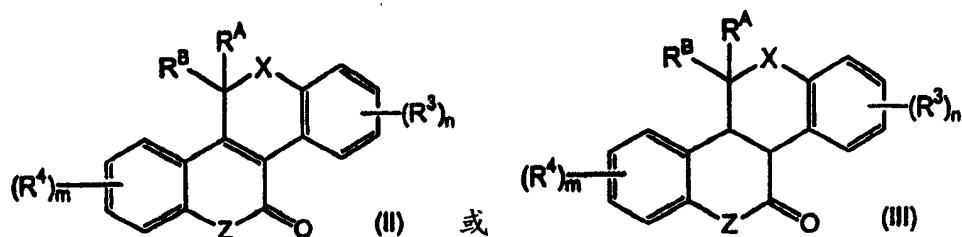
10 种式 I 化合物和孕激素的联合疗法的治疗有效量将是所述式 I 化合物

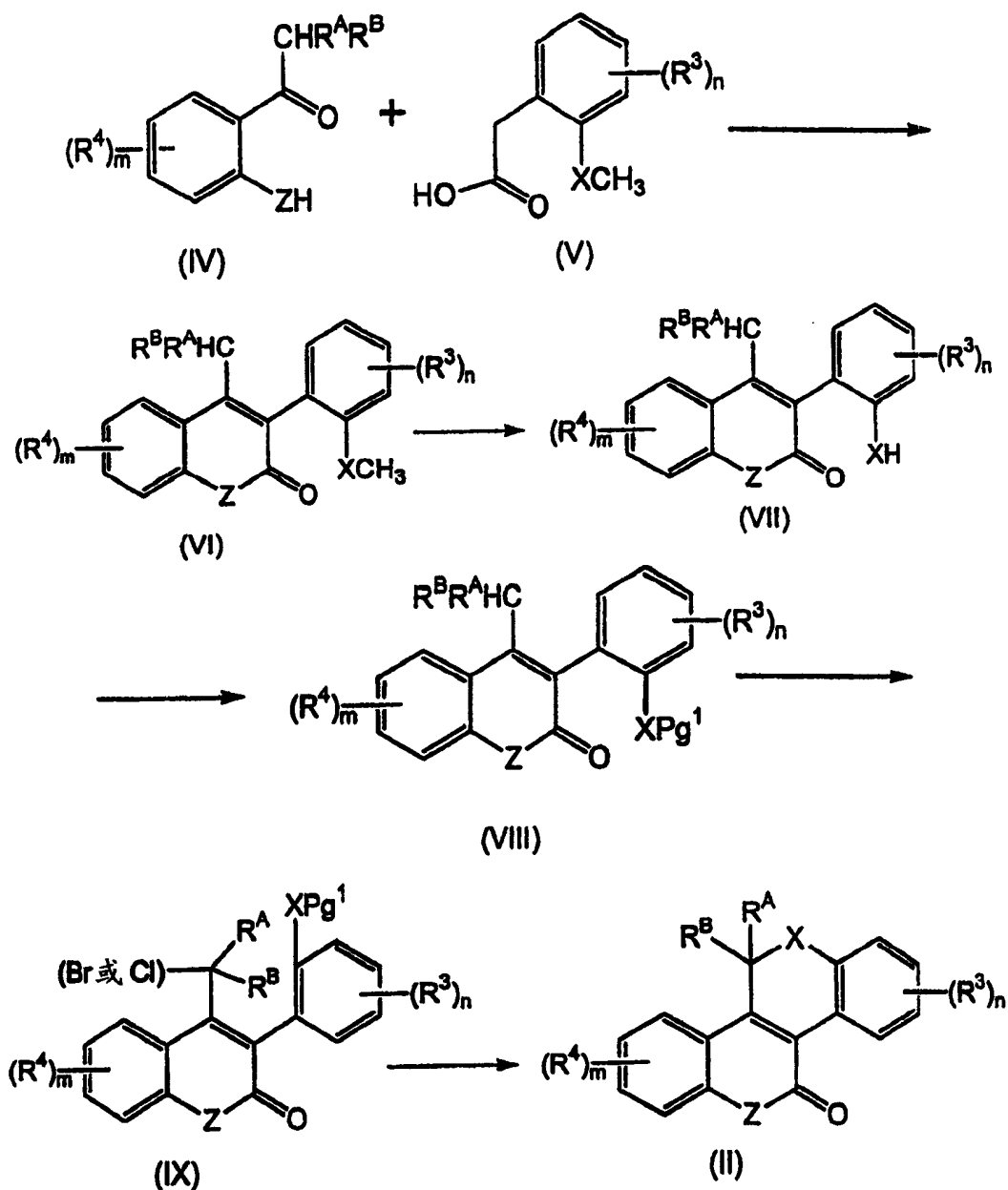
的量和所述孕激素的量, 该量当一起或序贯给予时具有治疗上有效的联合效应。此外, 本领域技术人员将会认识到, 就具有治疗有效量的联合疗法而论, 如在上述实例中所述的, 式 I 化合物用量和/或孕激素或孕激素拮抗剂用量可以分别是或不是治疗有效量。

- 5           本文所用的术语“联合疗法”是指通过给予一种或多种式 I 化合物以及孕激素或孕激素拮抗剂而治疗有需要的患者, 其中所述式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂通过任何合适的方式同时、序贯、独立给予或者在一种药物制剂中给予。在所述式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂以不同的剂型给予的情况下, 每种化合物每天的给药次数可
- 10           以相同或不同。所述式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂可以通过相同或不同的给药途径给药。合适给药方法的实例包括但不限于口服、静脉内(iv)、肌肉(im)、皮下(sc)、透皮或直肠。可以将化合物直接给予到神经系统, 包括但不限于脑内、室内、脑室内、鞘内、脑池内、脊柱内和/或脊柱周围给药途径, 通过带有或不带有泵装置的颅内或
- 15           脊柱内针头和/或导管进行给药。可以按照同时或交替方案, 同时或在不同时间, 在疗程期间, 在不同或同一剂型, 给予所述式 I 化合物和孕激素或孕激素拮抗剂。

本文所用的术语“组合物”是指包括含规定剂量的规定成分的制品以及规定剂量的规定成分的直接或间接地组合产生的任何制品。

- 20           可以按照方案 1 和方案 2 中概述的方法, 通过一种关键性中间体式(II)化合物或式(III)化合物的合成, 制备其中 X 为 O 或 S、Y 为 CH<sub>2</sub> 且 Z 为 O 或 S 的式(I)化合物。





方案 1

5 更具体地讲，在有机碱例如 TEA、DIPEA、吡啶等存在下，在有机溶剂例如乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐等中，在升高的温度下即在约 80℃ 至约 120℃ 的范围内，使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即其中 Z 为 O 或 S 的适当取代的式(IV)化合物与已知化合物或通过已知方法制备的化合物即其中 X 为 O 或 S 的适当取代的式(V)化合物反应，得到相应的式(II)化合物。

使式(VI)化合物与脱甲基试剂例如 TMS 碘化物、 $\text{BBr}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$  与乙硫醇等在氯化溶剂例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等中反应，得到相应的式(VII)化合物。

5 或者，任选在有机溶剂例如二甲苯、乙酸等中，在升高的温度下即在约  $170^\circ\text{C}$  至约  $220^\circ\text{C}$  的范围内，使式(VI)化合物与脱甲基试剂例如吡啶盐酸盐、吡啶氢溴酸盐、吡啶氢碘酸盐等反应，得到相应的式(VII)化合物。

10 在碱例如吡啶、TEA、DIPEA、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  等存在下，在有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、二氯乙烷等中，使式(VII)化合物与适当选择的保护试剂例如乙酰氯、乙酸酐、苯甲酰氯、BOMCl、MOMCl、SEMCl 等反应，得到相应的式(VIII)化合物，其中  $\text{Pg}^1$  代表保护基。例如，其中使式(VII)化合物与乙酰氯或乙酸酐反应， $\text{Pg}^1$  为乙酰基；其中使式(VII)化合物与苯甲酰氯反应， $\text{Pg}^1$  为苯甲酰基；其中使式(VII)化合物与 BOMCl、MOMCl 或 SEMCl 反应， $\text{Pg}^1$  分别为  
15 BOM、MOM 或 SEM。

当  $\text{Pg}^1$  为乙酰基等时，在自由基引发剂例如过氧化苯甲酰、AIBN 等存在下和/或在光源例如钨灯、120 瓦灯泡、明亮的太阳光等存在下，在升高的温度下即约  $50^\circ\text{C}$  至约  $120^\circ\text{C}$  的范围内，使式(VII)化合物与自由基溴化剂例如 NBS、 $\text{CBrCl}_3$ 、 $\text{NaBrO}_3$  以及  $\text{NaHSO}_3$  等反应，或者  
20 与自由基氯化剂例如 NCS、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ 、氯气、盐酸叔丁酯等反应，优选与自由基溴化剂例如 NBS 反应，得到相应的式(VIII)化合物。

其中使式(VII)化合物与自由基溴化试剂例如 NBS 反应，在卤化有机溶剂例如四氯化碳、氯仿、二氯甲烷等中进行该反应。其中所述自由基溴化剂为  $\text{NaBrO}_3$ ，在有机溶剂例如乙酸乙酯、环己烷等中进行该反应。其中使式(VII)化合物与自由基氯化试剂反应，在有机溶剂例如乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷等中进行该反应。  
25

当  $\text{Pg}^1$  为苯甲酰基、新戊酰基、BOM、MOM、SEM 等时，在碱例如 LiHMDS、LDA、KHMDS、NaHMDS 等存在下，在降低的温度

下即在约 30℃至约-78℃的范围内,使式(VII)化合物与溴或溴源或氯源例如 NBS、NCS 等反应,得到相应的式(IX)化合物。

5 使式(IX)化合物脱保护,得到相应的式(II)化合物。当  $Pg^I$  为乙酰基或苯甲酰基时,在溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇或其混合物例如甲醇:丙酮、乙醇:丙酮、甲醇:乙腈等中,用碱例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等,使式(IX)化合物脱保护,得到相应的式(II)化合物。

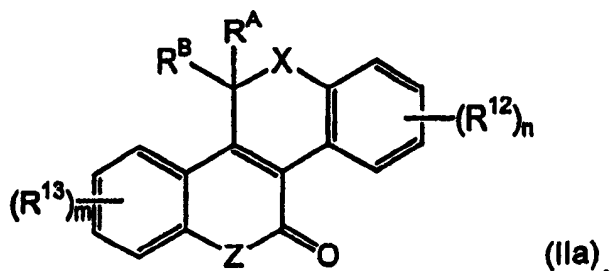
10 在溶剂例如 THF、乙腈、二氯甲烷、氯仿、异丙醇、甲醇等中,在约 0℃至约 50℃的温度范围内,当  $Pg^I$  为甲基、苄基、BOM、MOM 或 SEM 时,用酸例如 TFA、HF、HCl、 $H_2SO_4$  等或路易斯酸例如四氯化锡、四氯化钛、三氯化硼、三溴化硼等使式(IX)化合物脱保护,或者当  $Pg^I$  为 SEM 时,用脱保护剂例如  $LiBF_4$ 、TBAF 等使式(IX)化合物脱保护,然后在溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、THF 或其混合物例如甲醇:丙酮、乙醇:丙酮、甲醇:乙腈等中,用碱例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钾、氢氧化钠等或碱金属醇盐例如乙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钠、乙醇钾、甲醇钾、叔丁醇钾处理所述式(IX)化合物,15 得到相应的式(II)化合物。

或者,在碱例如 LHMDs、LDA、KHMDs、NaHMDs 等存在下,在降低的温度下即在约 30℃至约-78℃的范围内,使式(VI)化合物与溴或溴源或氯源例如 NBS、NCS 等反应,得到相应的式(IX)化合物。

20 本领域技术人员将会认识到,在上述工艺的任何步骤中,可能必需和/或最好保护一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团。这可以利用已知保护基和已知保护试剂和脱保护试剂和条件得以实现,例如在以下文献中描述的保护基以及保护试剂和脱保护试剂和条件: Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著,Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John 25 Wiley & Sons, 1991。

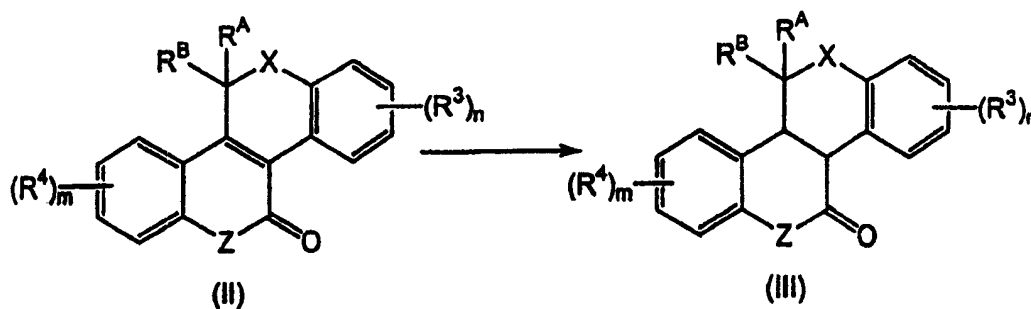
本领域技术人员还将认识到,可以将以上方案 1 中描述的工艺应用于式(IV)化合物和式(V)化合物,其中分别是所述  $R^3$  基团被  $R^{12}$  基团

取代, 而所述  $R^4$  基团被  $R^{13}$  基团取代, 其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  如本文中定义, 得到相应的式(IIa)化合物



然后任选使式(IIa)化合物按照已知方法(包括例如本文公开的那些方法)进行反应, 以用适当选择的所需  $R^3$  和  $R^4$  基团取代  $R^{12}$  和  $R^{13}$  基团。

如方案 2 所示, 可以使式(II)化合物选择性卤化, 得到相应的式(III)化合物。



方案 2

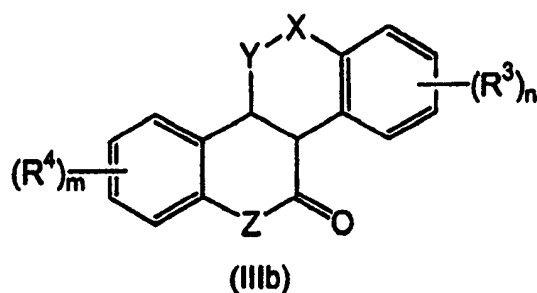
因此, 在约 20 psi 至约 100 psi 的压力范围内, 在金属催化剂例如 Pd/C、Pt/C、阮内镍、 $Pd(OH)_2$  等存在下, 使式(II)化合物与氢气反应, 得到相应的式(III)化合物, 主要作为顺式异构体。

或者, 在溶剂例如 THF、乙醚等中, 在约  $-20^\circ C$  至约  $60^\circ C$  的温度范围内, 使式(III)化合物与氢化物例如 LAH、氢化铜、 $SmI_2$ 、Stryker 氏试剂( $[(Ph_3P)CuH]_6$ )等反应, 得到相应的式(III)化合物, 主要作为反式异构体。

或者, 在酸例如 TFA、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、四氯化锡等存在下, 在有机

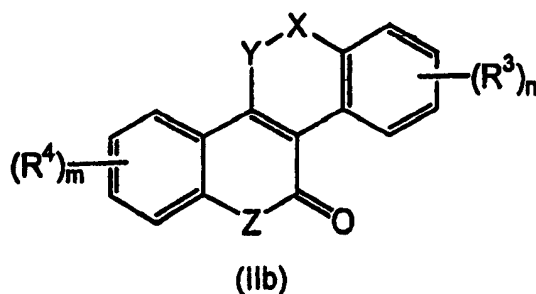
溶剂例如二氯甲烷、甲苯等中，使式(II)化合物与三乙基硅烷反应，得到相应的式(III)化合物，主要作为顺式和反式异构体的混合物。

本领域技术人员还将认识到，同样，可以用以上方案2中概述的方法制备式(IIIb)化合物，



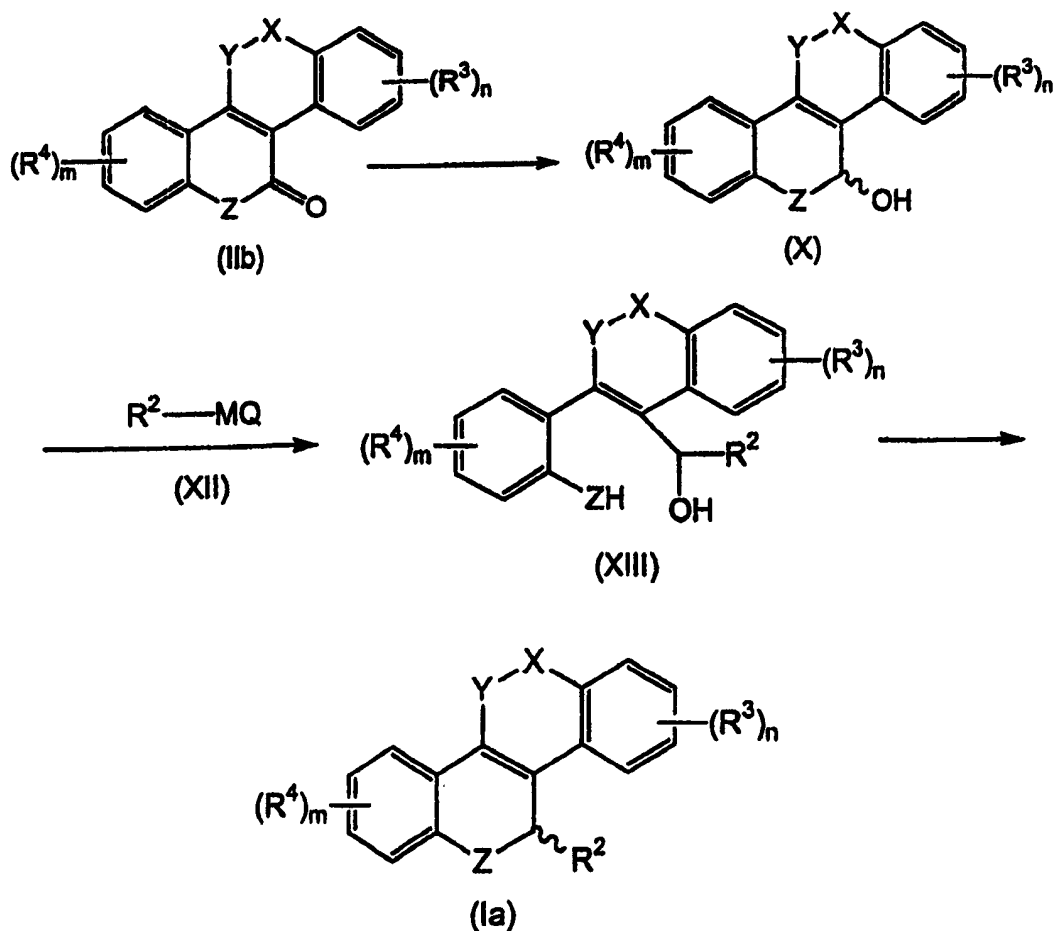
5

通过用已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(IIb)化合物取代式(II)化合物。



按照方案3中概述的方法，可以从中间体式(II)化合物制备其中X为O或S、Y为 $CR^A R^B$ 且Z为O或S的式(I)化合物。

10



方案 3

5           因此，在有机溶剂例如甲苯、苯、THF、二氯甲烷等中，在降低的温度下即在约 0℃至约-80℃的范围内，使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即式(IIb)化合物与二异丁基-氢化铝、L-selectride 等反应，得到相应的式(X)化合物。

10           使式(X)化合物与适当取代的式(XII)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应，得到相应的式(XIII)化合物，其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂或卤化镁例如 MgCl、MgBr 或 MgI。

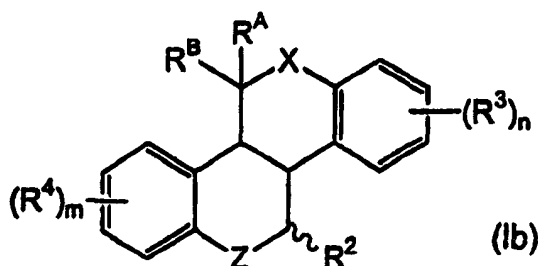
15           式(XIII)化合物用质子酸例如 HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O、AlCl<sub>3</sub>、SnCl<sub>4</sub> 等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中进行处理，得到相应的式(Ia)化合物。

或者, 式(XIII)化合物用试剂例如三苯基膦、三丁基膦等在溶剂例如甲苯、THF 等中进行处理, 或者用偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中进行处理, 得到相应的式(Ia)化合物。

本领域技术人员将会认识到, 在上述工艺的任何步骤中, 可能必需和/或最好保护一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团。这可以利用已知保护基和已知保护试剂和脱保护试剂和条件得以实现, 例如在以下文献中描述的保护基以及保护试剂和脱保护试剂和条件: Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

本领域技术人员还将认识到, 在方案 3 概述的方法中, 如果 Y 为  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ , 使式(IIb)化合物与保护基试剂反应, 以保护任何取代基基团(例如  $R^3$  或  $R^4$  基团), 则也可以使  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$  上的 C(O) 与保护基试剂反应, 生成  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OPg})\text{CH}_2-$ , 其中 Pg 为保护基。脱保护后, 也使  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OPg})\text{CH}_2-$  脱保护, 得到  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 。

或者, 用式(III)化合物取代以上方案 3 的式(IIb)化合物, 得到式(Ib)化合物,

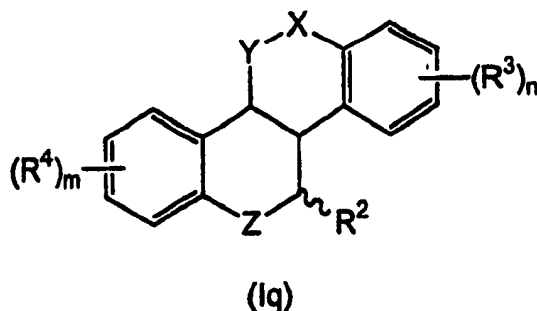


其中  $R^2$  如上定义。

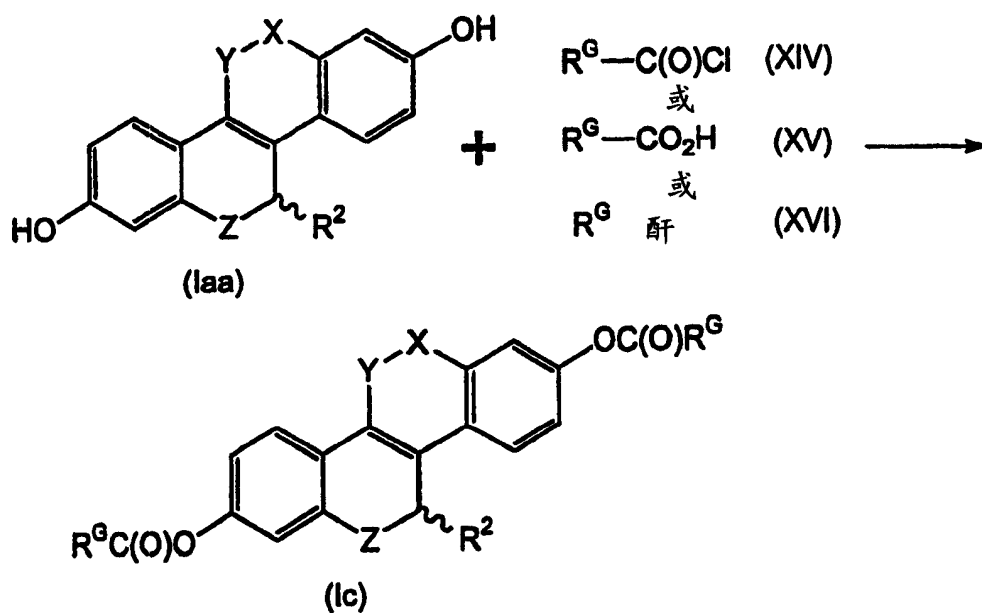
本领域技术人员将会认识到, 或者, 可以通过用方案 2 中描述的试剂和条件选择性氢化适当取代的式(Ia)化合物, 制备式(Ib)化合物, 其中 Y 为  $\text{CR}^A\text{R}^B$ 。

本领域技术人员还将认识到, 同样, 可以用式(IIIb)化合物取代

以上方案 3 中的式(IIb)化合物, 得到相应的式(Iq)化合物



5 可以通过使其中  $R^3$  和/或  $R^4$  基团为羟基的适当取代的式(I)化合物与适当取代的酰基氯、适当取代羧酸或适当取代的酸酐反应, 制备其中一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  为酰氧基的式(I)化合物。例如, 可以按照方案 4 中概述的方法, 制备其中分别在 2 位和 8 位上  $R^3$  和  $R^4$  为酰氧基的式(I)化合物。



10

方案 4

因此, 在有机胺例如 TEA、DIPEA、吡啶等存在下, 在卤化有机溶剂例如 DCM、二氯甲烷、氯仿等中, 或者在烃溶剂例如苯、甲

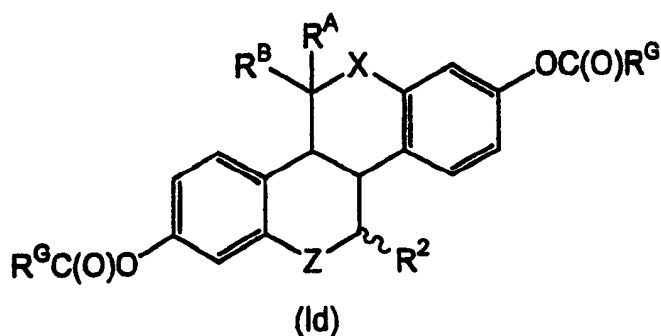
苯等中,使方案3中制备的适当取代的式(Iaa)化合物(其中  $n$  为 1、 $R^3$  为羟基、 $m$  为 1 且  $R^4$  为羟基)与已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代酰基氯即式(XIV)化合物或适当取代酸酐即式(XVI)化合物反应,得到相应的式(Ic)化合物,其中  $R^G$  如上定义。

5           或者,在偶联剂例如 DCC、DIC 等存在下,在有机溶剂例如 DMF、THF、二氯甲烷等中,使式(Iaa)化合物与已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代羧酸即式(XV)化合物反应,得到相应的式(Ic)化合物,其中  $R^G$  如上定义。

10           本领域技术人员将会认识到,使用羟基封端的任何  $R^3$  和/或  $R^4$  基团可以同样按照以上方案4中概述的方法进行转化。本领域技术人员还将认识到,其中一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团为被甲硅烷基保护基例如 TBS 保护的羟基,在有机溶剂例如 THF、乙醚等中,使相应的式(Ia)化合物与四烷基氟化铵例如 TBAF 等反应,然后与式(XIV)的适当取代酰基氯反应,得到相应的式(Ic)化合物。

15           本领域技术人员还将认识到,使式(Iaa)化合物与 $\leq$ 约 1 当量的适当取代的式(XIV)化合物、适当取代的式(XV)化合物或适当取代的式(XVI)化合物反应,将得到其中仅  $R^3$ 、仅  $R^4$  以及  $R^3$  和  $R^4$  两者转化为基团-OC(O) $R^G$  的化合物的混合物。该化合物的混合物最好通过已知方法进行分离,以回收所需的化合物。此外,使式(Iaa)化合物与 $\geq$ 约  
20           2 当量的适当取代的式(XIV)化合物、适当取代的式(XV)化合物或适当取代的式(XVI)化合物反应,将得到式(Ic)化合物,其中  $R^3$  和  $R^4$  均被转化为基团-OC(O) $R^G$ 。

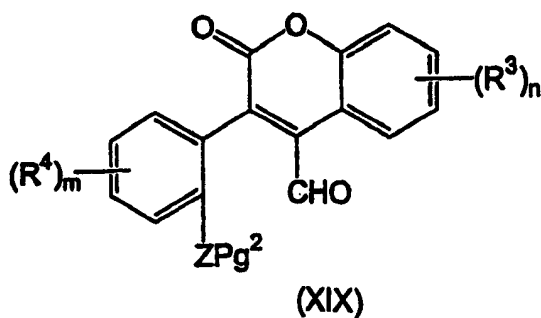
25           或者,可以用式(Iba)化合物、式(Ib)化合物(其中  $n$  为 1、 $R^3$  为羟基、 $m$  为 1 且  $R^4$  为羟基)取代式(Iaa)化合物,然后按照方案4所述进行反应,得到相应的式(Id)化合物,



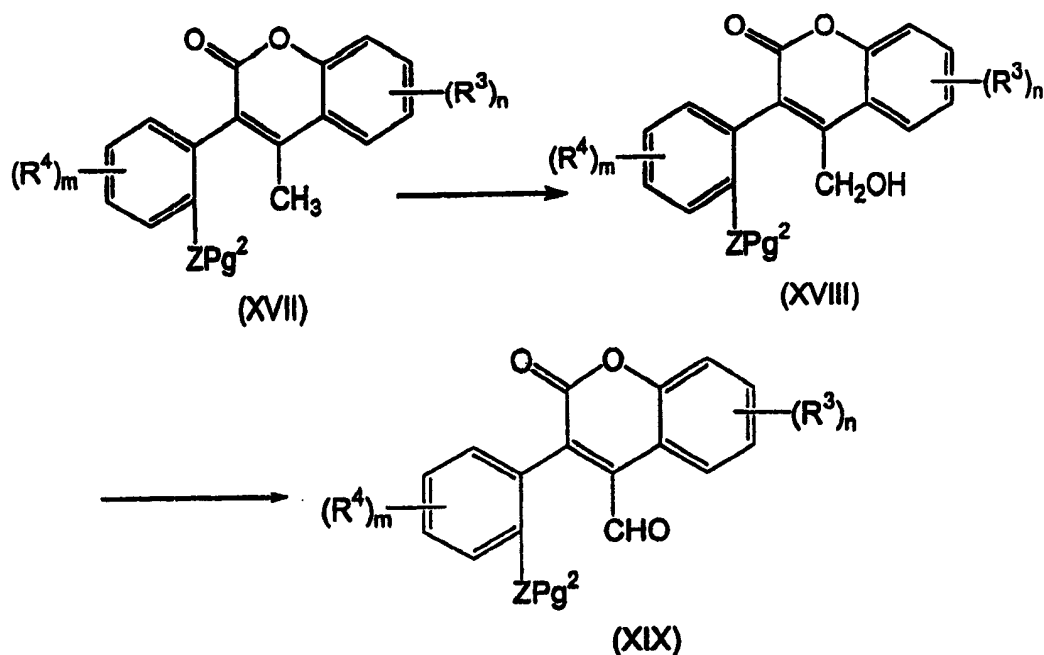
本领域技术人员还将认识到，上述反应可以专门用来制备式(I)化合物和式(II)化合物，其中分别对于 A 环和 D 环， $R^3$  和  $R^4$  基团的位置可以变化，并且其中  $R^3$  和  $R^4$  基团的数目可以变化。

5 此外，本领域技术人员将会认识到，如果在  $R^3$  和  $R^4$  位置上需要不同的酰氧基，则通过按以上方案 4 中描述的方法转化羟基，必要时用合适的保护和脱保护的反应基团，可以将所述酰氧基顺序偶联到核心结构上。

10 可以从中间体式(XIX)化合物制备其中 X 为 O、Y 为  $CH_2$  或  $C(O)$  且 Z 为 O 或 S 的式(I)化合物。



可以按照方案 5 中概述的方法，制备式(XIX)化合物。



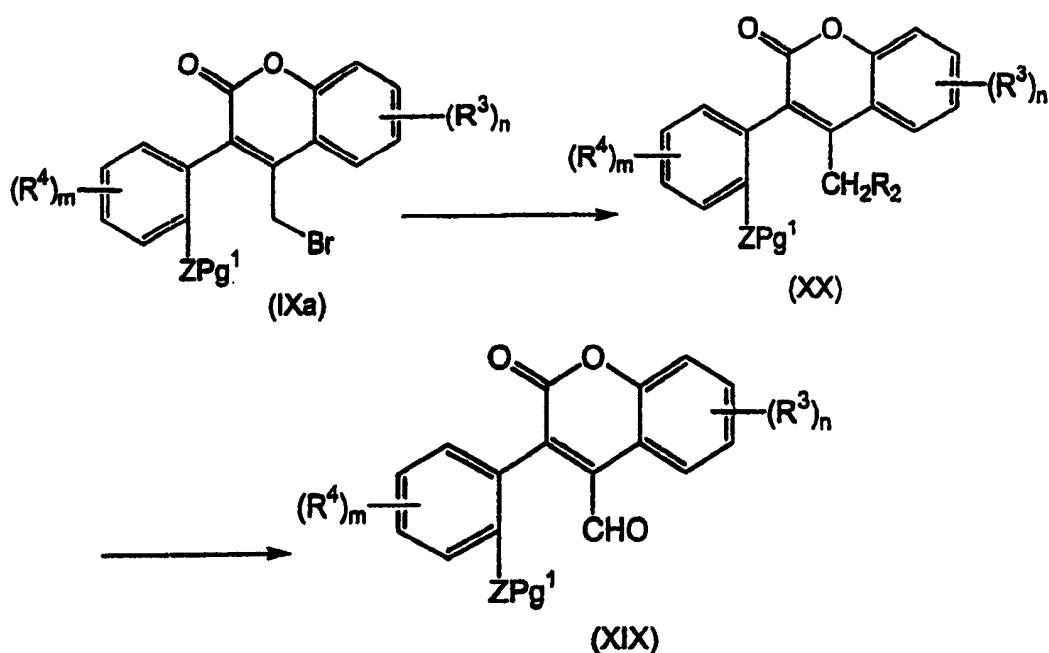
方案 5

因此, 使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即其中  $\text{Pg}^2$  为合适保护基例如苄氧基、甲氧基、SEM、MOM、乙酰氧基等、适当取代的式(XVII)化合物与氧化剂例如  $\text{SeO}_2$ 、PCC、PDC 等在有机溶剂例如甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷等中反应, 得到相应的式(XVIII)化合物。

式(XVIII)化合物进一步被氧化剂例如  $\text{SeO}_2$ 、PCC、PDC 等在有机溶剂例如甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷等中氧化, 得到相应的式(XIX)化合物。

本领域技术人员将会认识到, 当使式(XVII)化合物与 2 当量或更高当量的氧化剂反应时, 式(XVII)化合物可以直接转化为式(XIX)化合物(即中间体醇式(XVIII)化合物不需要进行分离)。

或者, 可以按照方案 6 中概述的方法, 制备式(XIX)化合物。

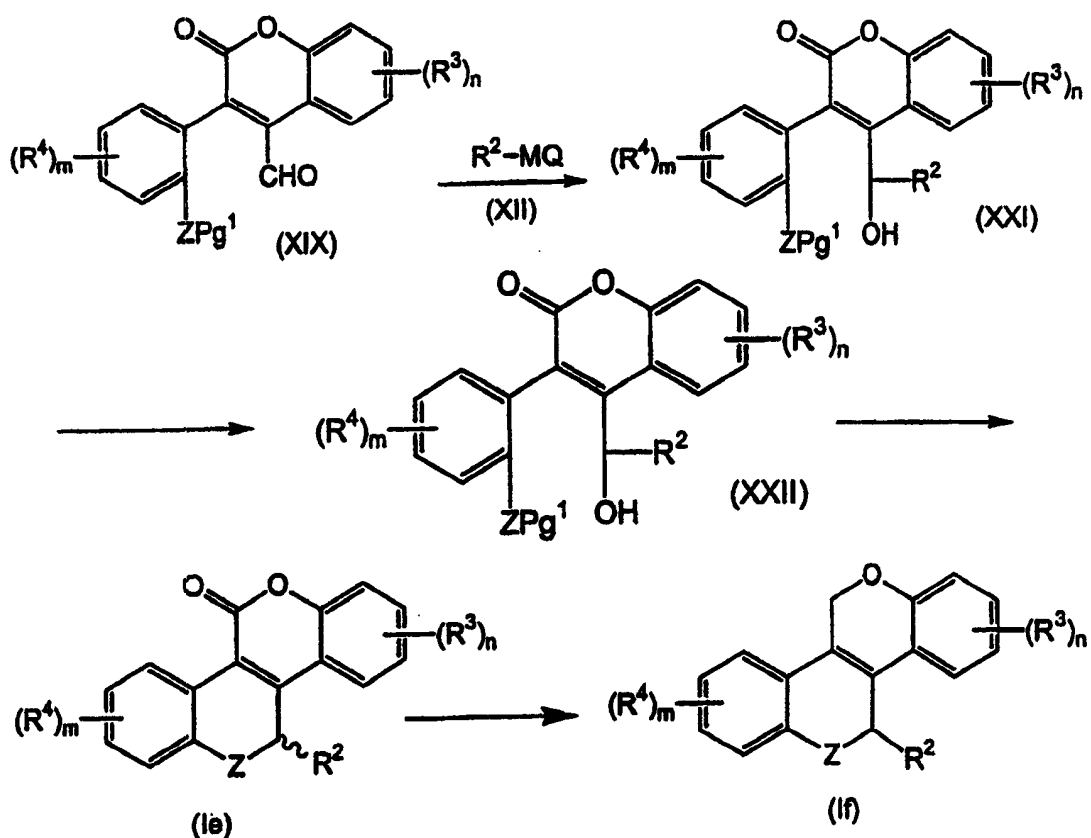


方案 6

因此，在自由基引发剂例如过氧化苯甲酰、AIBN 等存在下和/或在光源例如钨灯、120 瓦灯泡、明亮的太阳光等存在下，任选在升高的温度下即约 50℃至约 120℃的范围内，使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即其中  $R^A$  和  $R^B$  各自为氢、其中 Z 为 O 并且其中  $Pg^1$  为合适保护基例如苄氧基、甲氧基、SEM、MOM、乙酰氧基等适当取代的式(IXa)化合物、式(IX)化合物与自由基溴化剂例如 NBS、 $CBrCl_3$ 、 $NaBrO_3$  以及  $NaHSO_3$  等或自由基氯化剂例如 NCS、 $SO_2Cl_2$ 、氯气、次氯酸叔丁酯等、优选自由基溴化剂例如 NBS 反应，得到相应的式(XX)化合物。

在碱例如碳酸钠、碳酸氢钠等存在下，用水水解式(XX)化合物，得到相应的式(XIX)化合物。

可以按照方案 7 中概述的方法，从中间体式(XIX)化合物制备其中 X 为 O，Y 为  $CH_2$  或  $C(O)$  且 Z 为 O 或 S 的式(I)化合物。



方案 7

因此，使式(XIX)化合物与适当取代的式(XII)化合物在有机溶剂  
 例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应，得到相应的式(XXI)化  
 合物，其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤  
 化锂或卤化镁例如 MgCl、MgBr 或 MgI。

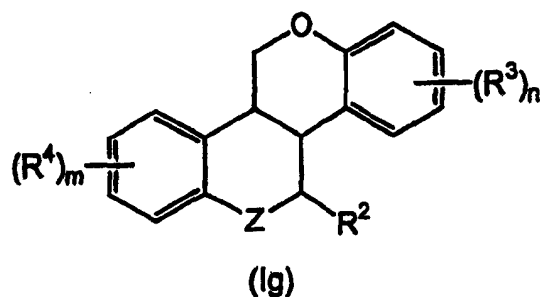
使式(XXI)化合物与质子酸例如 HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、对甲苯磺酸、樟脑  
 磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O、AlCl<sub>3</sub>、SnCl<sub>4</sub> 等在溶  
 剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等反应，得到相应的式(Ie)化合物。

式(Ie)化合物可以任选被还原剂例如 LAH/AlCl<sub>3</sub> 等在有机溶剂例  
 如 THF、乙醚、二噁烷等选择性还原，得到相应的式(If)化合物。

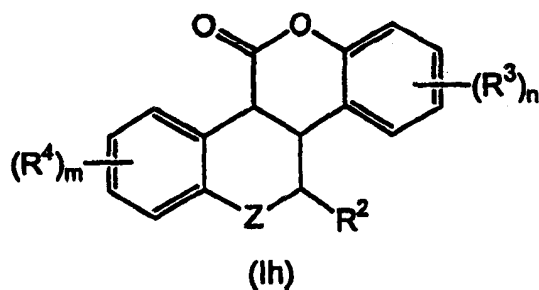
本领域技术人员将会认识到，在上述工艺的任何步骤中，可能必  
 需和/或最好保护一个或多个 R<sup>3</sup> 和/或 R<sup>4</sup> 基团。这可以利用已知保护  
 基和已知保护试剂和脱保护试剂和条件得以实现，例如在以下文献中

描述的保护基以及保护试剂和脱保护试剂和条件: Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

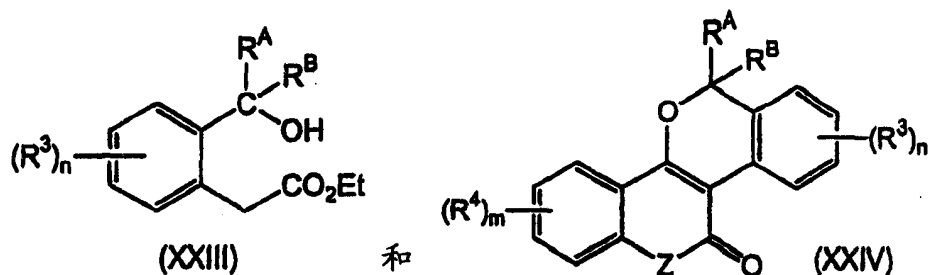
- 5 本领域技术人员还将认识到, 如上所述, 必要时, 式(Ie)化合物和/或式(If)化合物可以进一步任选在 B 环和 C 环的桥键上被保护的反应基团选择性氢化, 得到相应的式(Ig)化合物。



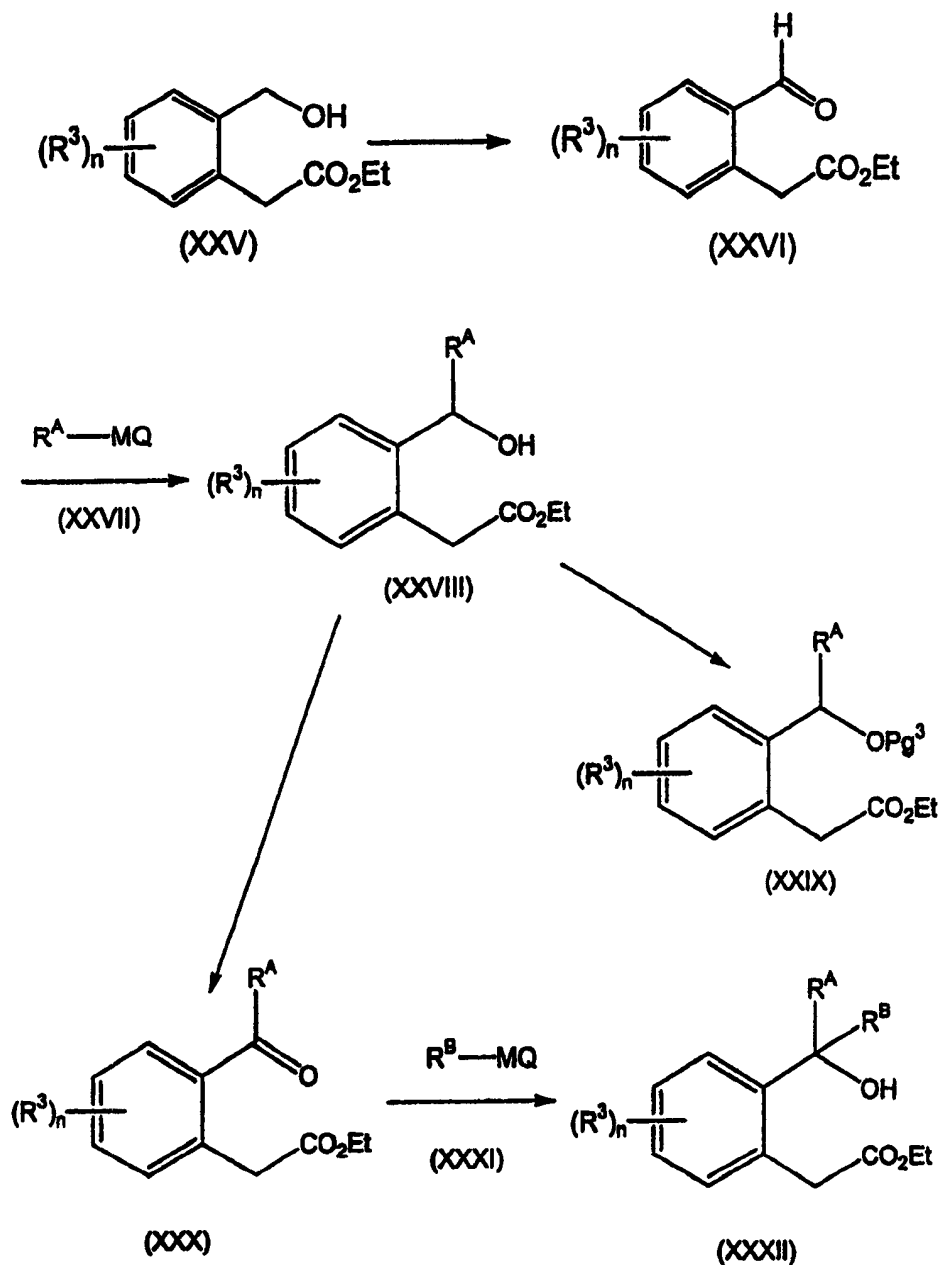
- 10 或者, 式(XIX)化合物可以被其中所述 B 环和 C 环的桥键为全饱和的相应化合物取代, 然后按方案 7 中概述的方法进行反应, 得到相应的式(Ig)化合物或式(Ih)化合物。



可以通过合成中间体式(XXIII)化合物和式(XXIV)化合物, 制备其中 X 为  $CR^A R^B$ 、Y 为 O 且 Z 为 O 或 S 的式(I)化合物,



进而可以按照方案 8 和方案 9 中概述的方法制备所述化合物。因此, 可以按照方案 8 中概述的方法, 制备其中一个或两个  $R^A$  和  $R^B$  不为氢的式(XXIII)化合物。



方案 8

因此, 使适当取代的式(XXV)化合物与氧化剂例如  $MnO_2$ 、PDC、TPAP 等在有机溶剂例如 DCM、乙腈、DCE 等中反应, 得到相应的

式(XXVI)化合物。

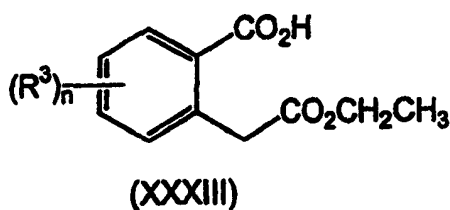
使式(XXVI)化合物与式(XXVII)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应，得到相应的式(XXVIII)化合物，其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂或卤化镁例如 MgCl、MgBr 或 MgI。

通过已知化学，与合适的保护基进行反应，保护式(XXVIII)化合物，得到相应的式(XXIX)化合物，其中  $Pg^3$  为合适保护基例如苄氧基、甲氧基、MOM、SEM 等。

或者，使式(XXVIII)化合物与氧化剂例如  $MnO_2$ 、PDC、TPAP 等在有机溶剂例如 DCE、DCM、乙腈等中反应，得到相应的式(XXX)化合物。

使式(XXX)化合物与适当取代的式(XXXI)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应，得到相应的式(XXXII)化合物，其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂或卤化镁例如 MgCl、MgBr 或 MgI。

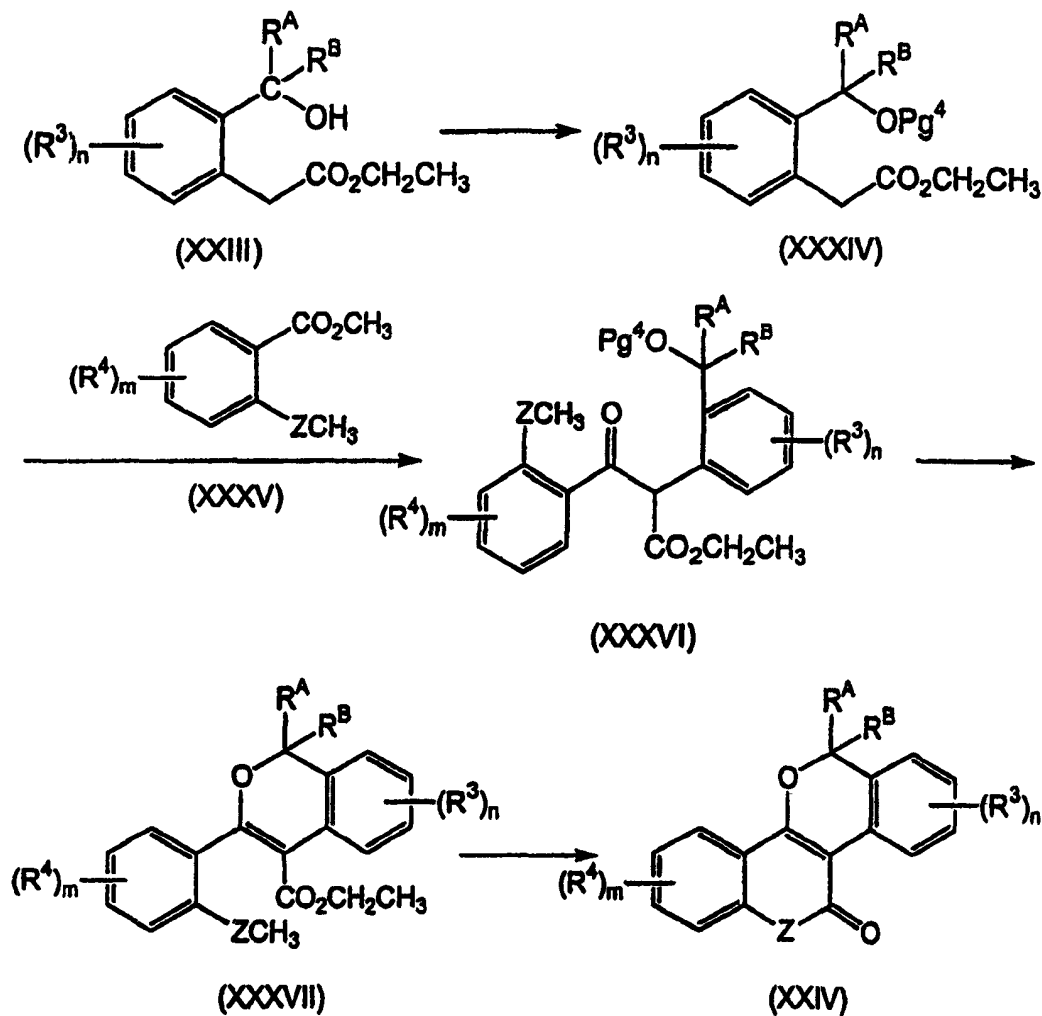
在一个两步过程中，通过还原适当取代的式(XXXIII)化合物，可以制备其中  $R^A$  和  $R^B$  各自为氢的式(XXIII)化合物(即式(XXV)化合物)。



因此，使式(XXXIII)化合物与草酰氯在有机溶剂例如 THF、DCM 等中反应，然后与还原剂例如硼氢化钠等在醇例如甲醇、乙醇等中反应。或者，使式(XXXIII)化合物与酸酐例如乙酸酐等在有机溶剂例如 THF、DCM 等中反应，然后与还原剂例如硼氢化钠等在醇例如甲醇、乙醇等中反应，得到相应的式(XXIII)化合物。

或者, 在有机溶剂例如 THF 等中, 在降低的温度下即在约-78℃至约室温的范围内, 通过使式(XXXIII)化合物与硼烷 THF 络合物反应, 式(XXXIII)化合物被转化为相应的式(XXV)化合物。

可以按照方案 9 概述的方法, 制备式(XXIV)化合物。



5

方案 9

因此, 已知化合物或通过已知方法制备的化合物例如以上方案 8 中制备的化合物即适当取代的式(XXIII)化合物通过已知方法被合适保护基保护, 得到相应的式(XXXIV)化合物, 其中  $Pg^4$  为合适保护基例如苄氧基、甲氧基、SEM、MOM 等。

在碱例如 LDA、LHMDS、氢化钠等存在下, 在有机溶剂例如乙

10

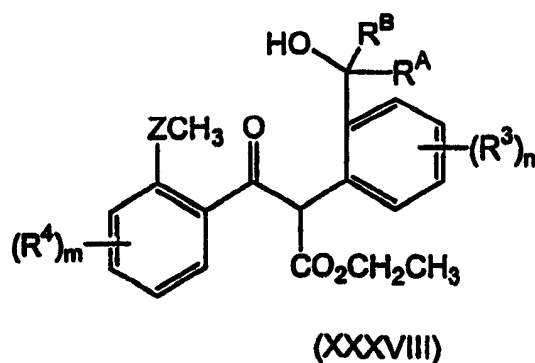
醚、THF 等中，在降低的温度下即在约-78℃至约 30℃的范围内，使式(XXXIV)化合物与已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(XXXV)化合物反应，得到相应的式(XXXVI)化合物。

5 式(XXXVI)化合物通过已知方法脱保护，得到相应的式(XXXVII)化合物。

任选在有机溶剂例如二甲苯、乙酸等中，在升高的温度下在约 170℃至约 220℃的范围内，使式(XXXVII)化合物与脱甲基试剂例如吡啶盐酸盐、吡啶氢溴酸盐、吡啶氢碘酸盐等反应，得到相应的式(XXIV)化合物。

10 本领域技术人员将会认识到，为了制备其中  $R^A$  或  $R^B$  之一为氢的式(I)化合物，可以用式(XXIX)化合物取代方案 9 概述的方法中的式(XXXIV)化合物。

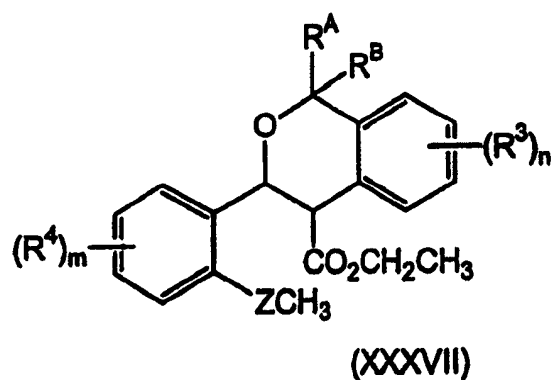
本领域技术人员还将认识到，在方案 9 概述的方法中，在使式(XXXVI)化合物脱保护得到式(XXXVII)化合物的情况下，可能式(XXXVI)化合物不是全部转化成式(XXXVII)化合物，而是生成中间体式(XXXVIII)化合物。



20 然后可以按照已知方法，使式(XXXVIII)化合物转化为式(XXXVII)化合物。例如，其中  $R^A$  和/或  $R^B$  为氢，使式(XXXVIII)化合物在 Mitsunobu 条件下反应，得到相应的式(XXXVII)化合物。

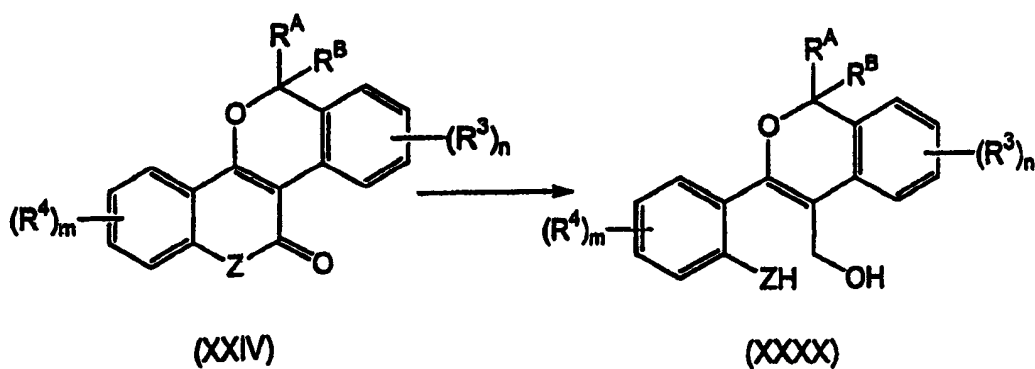
或者，如果  $R^A$  和  $R^B$  均不为氢，按照本文中描述的方法，使式(XXXVIII)化合物与酸例如 HCl、TsOH、PPTS 等在有机溶剂或混合物例如 THF、THF/H<sub>2</sub>O、二氯甲烷、甲苯/H<sub>2</sub>O 等中反应，得到相应

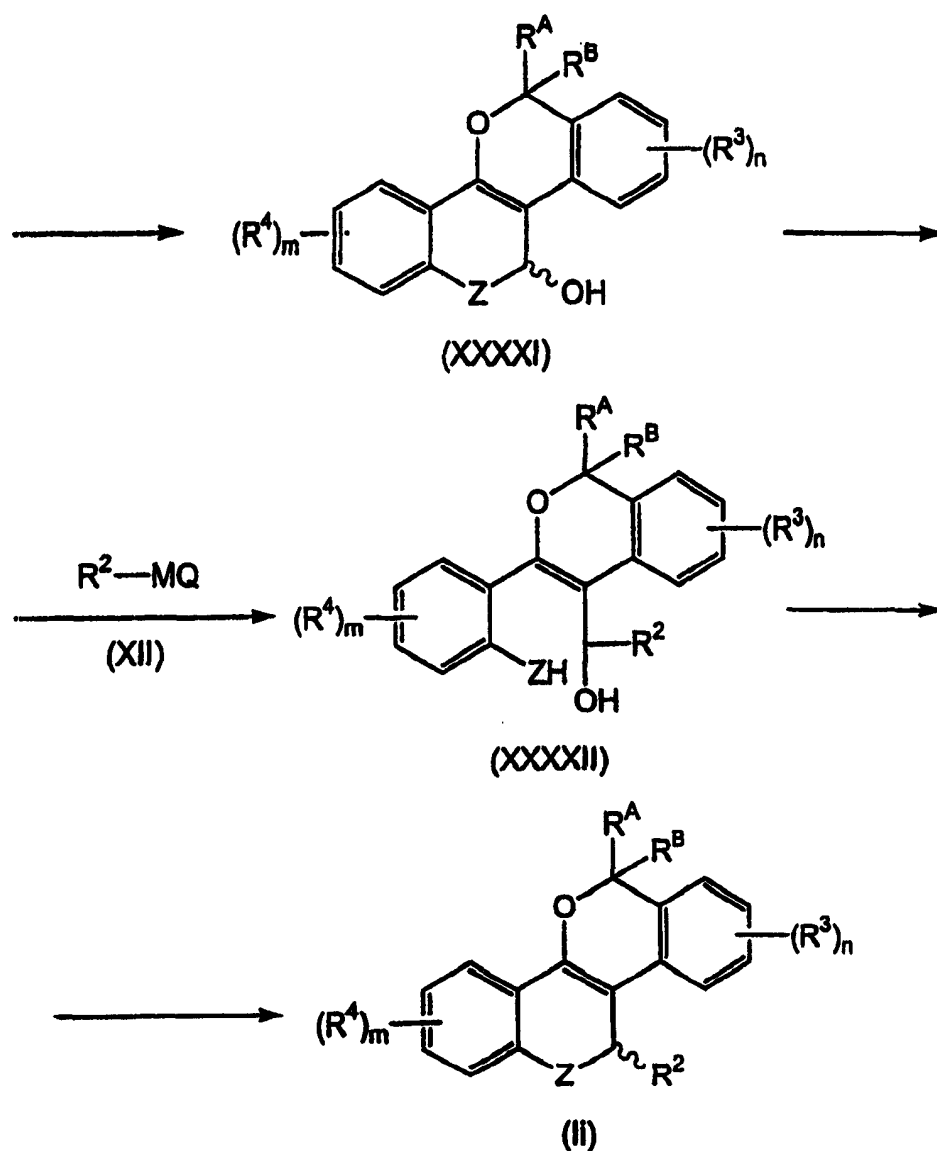
的式(XXXVII)化合物,



该化合物可以进一步转化, 得到所需的式(I)化合物。

然后按照方案 10 中概述的方法, 使式(XXIV)化合物任选在核心  
5 结构的 5 位上被进一步取代, 得到所需的式(I)化合物。





方案 10

更准确地讲，在有机溶剂例如甲苯、苯、THF 等中，在降低的  
 5 温度下即在约-50℃至约-80℃的范围内，使适当取代的式(XXIV)化合物与还原剂例如二异丁基氢化铝、LAH 等反应，得到相应的式(XXXX)化合物。

使式(XXXX)化合物在例如 Swern 氧化、Dess-Martin periodinane、  
 10 TPAP 等氧化条件下在有机溶剂例如二氯甲烷、乙腈、DCE 等中被氧化，得到相应的式(XXXXI)化合物。

使式(XXXXI)化合物与适当取代的式(XII)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应，得到相应的式(XXXXII)化合物，其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂或卤化镁例如 MgCl、MgBr 或 MgI。

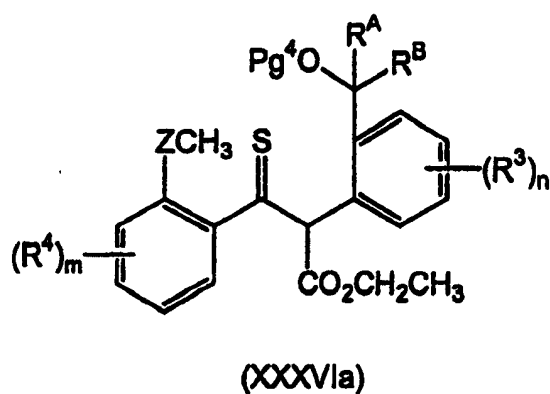
- 5            式(XXXXII)化合物用试剂例如三苯基膦、三丁基膦等和偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中进行处理，得到相应的式(Ii)化合物。

本领域技术人员将会认识到，在上述工艺的任何步骤中，可能必需和/或最好保护一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团。这可以利用已知保护基和已知保护试剂和脱保护试剂和条件得以实现，例如在以下文献中描述的  
10            保护基以及保护试剂和脱保护试剂和条件：Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

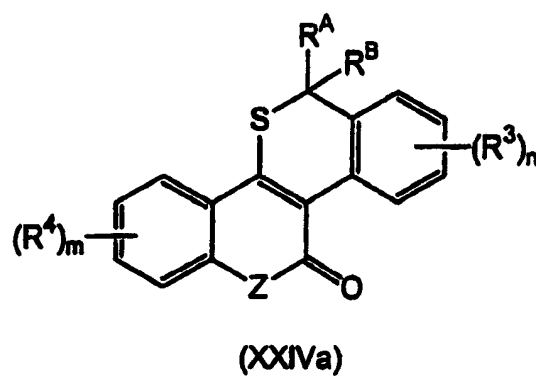
- 15            其中所述式(Ii)化合物的一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团为羟基，按照前述方法，例如如方案 4 所述，通过使式(Ii)化合物与适当取代酰基氯、适当取代羧酸或适当取代酸酐反应，可以将所述羟基任选转化为所需的基团。

本领域技术人员还将认识到，按照前面概述的方法，式(XXIV)  
20            化合物、式(Ii)化合物或其中任何  $R^3$  和/或  $R^4$  羟基进一步被官能化的式(Ii)化合物可以被选择性氢化，得到相应的其中所述 B 环和 C 环的桥键是全饱和的化合物。

可以通过改进方案 9 和方案 10 中概述的方法，制备其中 X 为  $CR^A R^B$  且 Y 为 S 的式(I)化合物。更具体地讲，使方案 9 中制备的式  
25            (XXXVI)化合物与硫化试剂例如  $CF_3SO_3Si(CH_3)_3/(CH_3)_3Si-S-Si(CH_3)_3$  等在有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿、二氯甲烷等中反应，得到相应的式(XXXVIa)化合物。



然后用式(XXXVIa)化合物取代式(XXXVI)化合物，并且如方案 9 中所述进一步反应，得到相应的式(XXIVa)化合物，

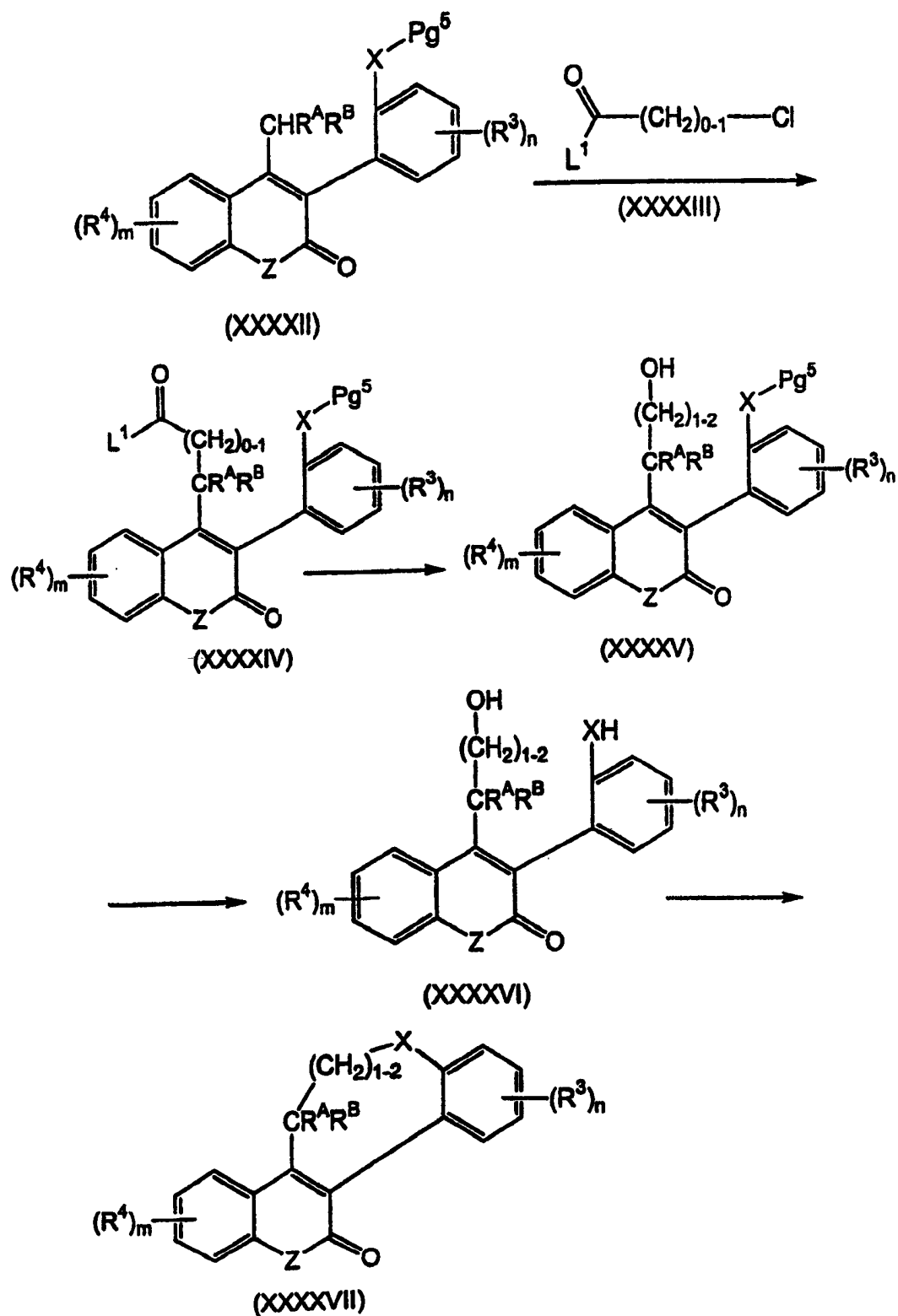


5

在方案 10 描述的方法中，进而取代式(XXIV)化合物，得到相应的其中 Y 为 S 的式(I)化合物。

可以按照方案 11 中概述的方法，制备式(I)化合物，其中 X 为 O 或 S，Z 为 O 或 S，且 Y 为  $-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{CH}_2-$  或  $-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，其中  $\text{R}^{\text{A}}$  和  $\text{R}^{\text{B}}$  不同时为羟基。

10



方案 11

更具体地讲，在碱例如  $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ 、LDA、NaHMDS、KHMDS

等存在下，在甲酰化试剂例如甲酸苯酯、2,4,6-三氯甲酸苯酯、 $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_3$  等存在下，在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷等中，使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(XXXXII)化合物( $\text{Pg}^5$  为合适保护基例如烷基(如甲基)、苄基、SEM、MOM、BOM、新戊酰基等)与适当取代的式(XXXXIII)化合物(其中  $\text{L}^1$  为 H 或烷氧基、例如甲氧基、乙氧基等)反应，得到相应的式(XXXXIV)化合物。

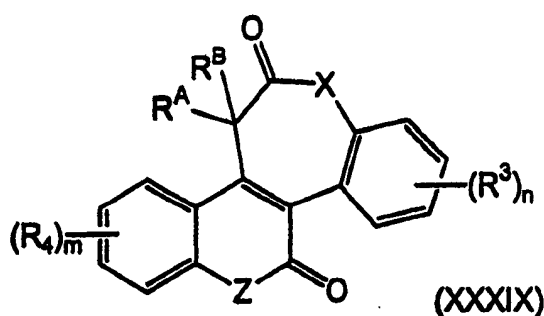
使式(XXXXIV)化合物与还原剂例如  $\text{NaBH}_4$ 、硼烷、LAH 等在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷等中反应，得到相应的式(XXXXV)化合物。

通过已知方法使式(XXXXV)化合物脱保护，得到相应的式(XXXXVI)化合物。

式(XXXXVI)化合物用质子酸例如  $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$  等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中进行处理，得到相应的式(XXXVII)化合物。

或者，式(XXXXVI)化合物用试剂例如三苯基膦、三丁基膦等或偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中进行处理，得到相应的式(XXXXVII)化合物。

通过使适当取代的式(XXXXIV)化合物(其中  $\text{L}^1$  为苯氧基并且其中  $\text{Pg}^5$  为 SEM 或 MOM)与酸例如盐酸、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、TFA 等在有机溶剂例如异丙醇、THF 或其混合物例如异丙醇: THF 等中反应，得到相应的式(XXXIX)化合物，可以制备其中 X 选自 O、Y 为  $\text{CR}^A\text{R}^B\text{C}(\text{O})$  且 Z 为 O 或 S 的式(I)化合物。



然后按照本文中描述的方法,使式(XXXIX)化合物进一步反应,得到所需的式(I)化合物。

本领域技术人员将会认识到,按照前述方法,可以使式(XXXXVII)化合物与相应式(I)化合物或式(II)化合物进一步反应。例如,通过用式(XXXXVII)化合物取代方案 2 或方案 3 中的式(II)化合物,或者用式(XXXXVII)化合物取代方案 10 中的式(XXIV)化合物。

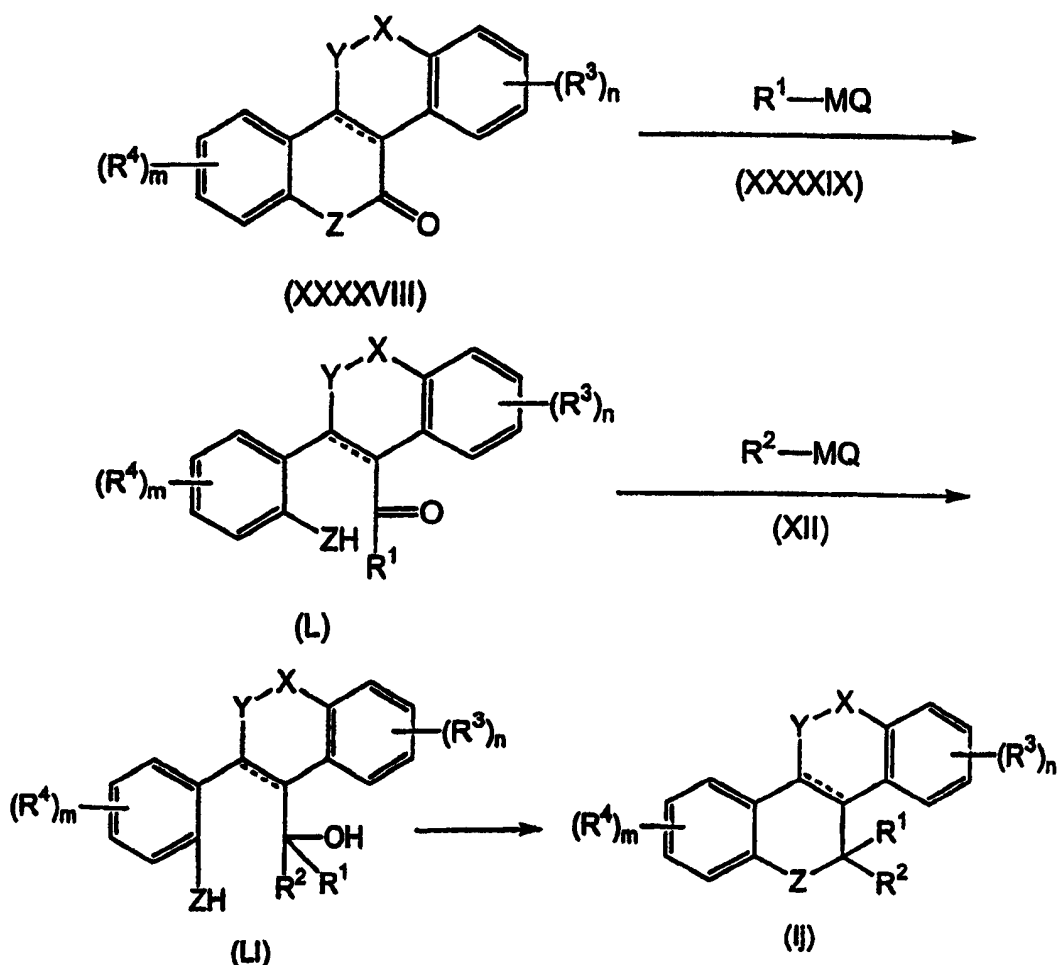
本领域技术人员将会认识到,在上述工艺的任何步骤中,可能必需和/或最好保护一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团。这可以利用已知保护基和已知保护试剂和脱保护试剂和条件得以实现,例如在以下文献中描述的保护基以及保护试剂和脱保护试剂和条件: Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

本领域技术人员还将认识到,按照前述方法,其中一个或多个  $R^3$  和/或  $R^4$  基团为羟基,可以使羟基任选转化为所需的基团。

本领域技术人员还将认识到,如上所述,例如通过选择性氢化,例如用氢气,必要时用保护的反应官能团,可以使其中所述 B 环和 C 环的桥键是不饱和的(即双键)的式(I)化合物转化为相应的其中所述 B 环和 C 环的桥键是饱和的(即单键)的式(I)化合物。或者,所述 B 环和 C 环的桥键可以在式(I)化合物合成中的任何中间体中选择性氢化,条件是所述反应官能团是被适当保护的。

可以按照方案 12 中概述的方法,制备其中  $R^1$  和  $R^2$  不同时为氢

的式(I)化合物。



方案 12

5 因此,例如,按照本文中描述的方法,使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(XXXVIII)化合物与适当取代的式(XXXIX)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应,得到相应的式(L)化合物,其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂或卤化镁例如 MgCl、MgBr 或

10 MgI。

使式(L)化合物与适当取代的式(XII)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应,得到相应的式(LI)化合物,其中 MQ 为通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂或

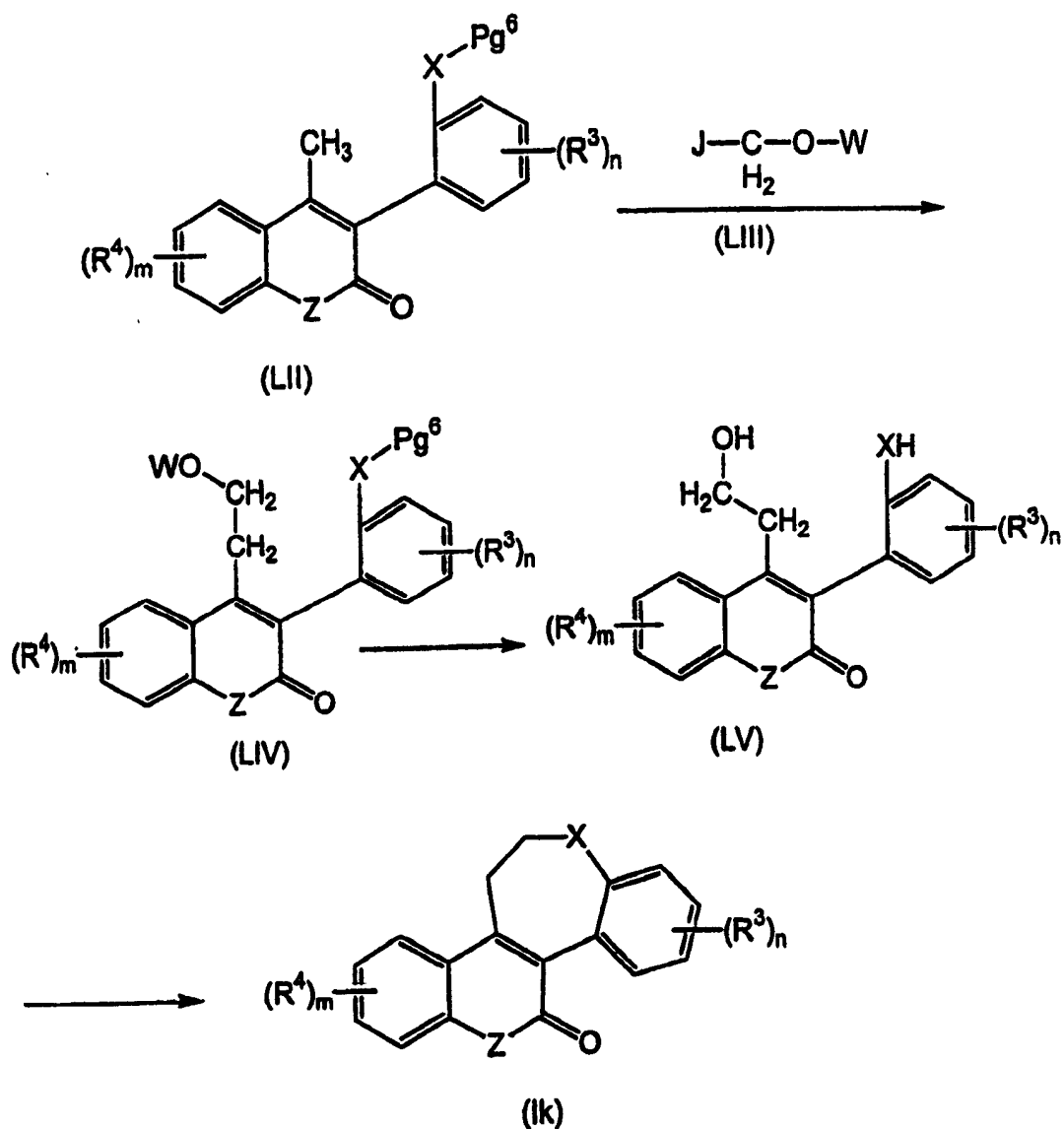
卤化镁例如  $\text{MgCl}$ 、 $\text{MgBr}$  或  $\text{MgI}$ 。

式(LI)化合物用质子酸例如  $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$  等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中进行处理，得到相应的式(Ij)化合物。

5       或者，式(LI)化合物用试剂例如三苯基膦、三丁基膦等或偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中进行处理，得到相应的式(Ij)化合物。

10       可以从适当取代的式(VIII)化合物制备式(D)化合物，其中  $\text{R}^3$  对应于  $\text{R}^{12}$ ， $\text{R}^4$  对应于  $\text{R}^{13}$ ，而  $\text{R}^A$  和  $\text{R}^B$  各自为氢。更具体地讲，使式(VIII)化合物与强碱例如 LDA、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  等反应，然后与适当选择的亲电子基团例如烷基醛、芳基醛、烷基酰基氯、氯甲酸甲酯、氯甲酸苯酯、 $\alpha$ -氯乙酰氯等反应，得到相应的式(D)化合物。

可以按照方案 13 中概述的方法，制备其中 X 为 O 或 S、Z 为 O 或 S 且 Y 为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  的式(I)化合物。



方案 13

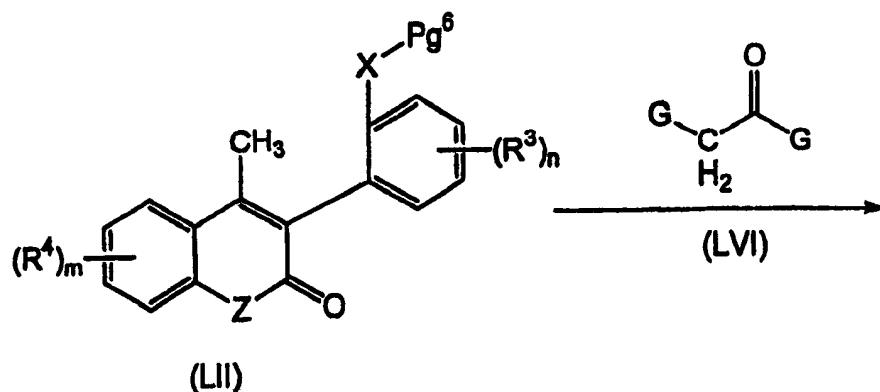
更具体地讲，在碱例如  $(TMS)_2NLi$ 、LDA、NaHMDS、KHMDS  
 5 等存在下，使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的  
 式(LII)化合物(其中  $Pg^6$  为合适保护基例如苄基、烷基(例如甲基)、  
 SEM、MOM、BOM、取代苄基、PMB 等)与适当取代的式(LIII)化合  
 物反应，得到相应的式(LIV)化合物，其中 J 为 Cl、Br、iodide 或另  
 一合适离去基团，而 W 为基团例如烷基(例如甲基、乙基等)、苄基、  
 10  $-CH_2CH_2TMS$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2O$ -苄基等。

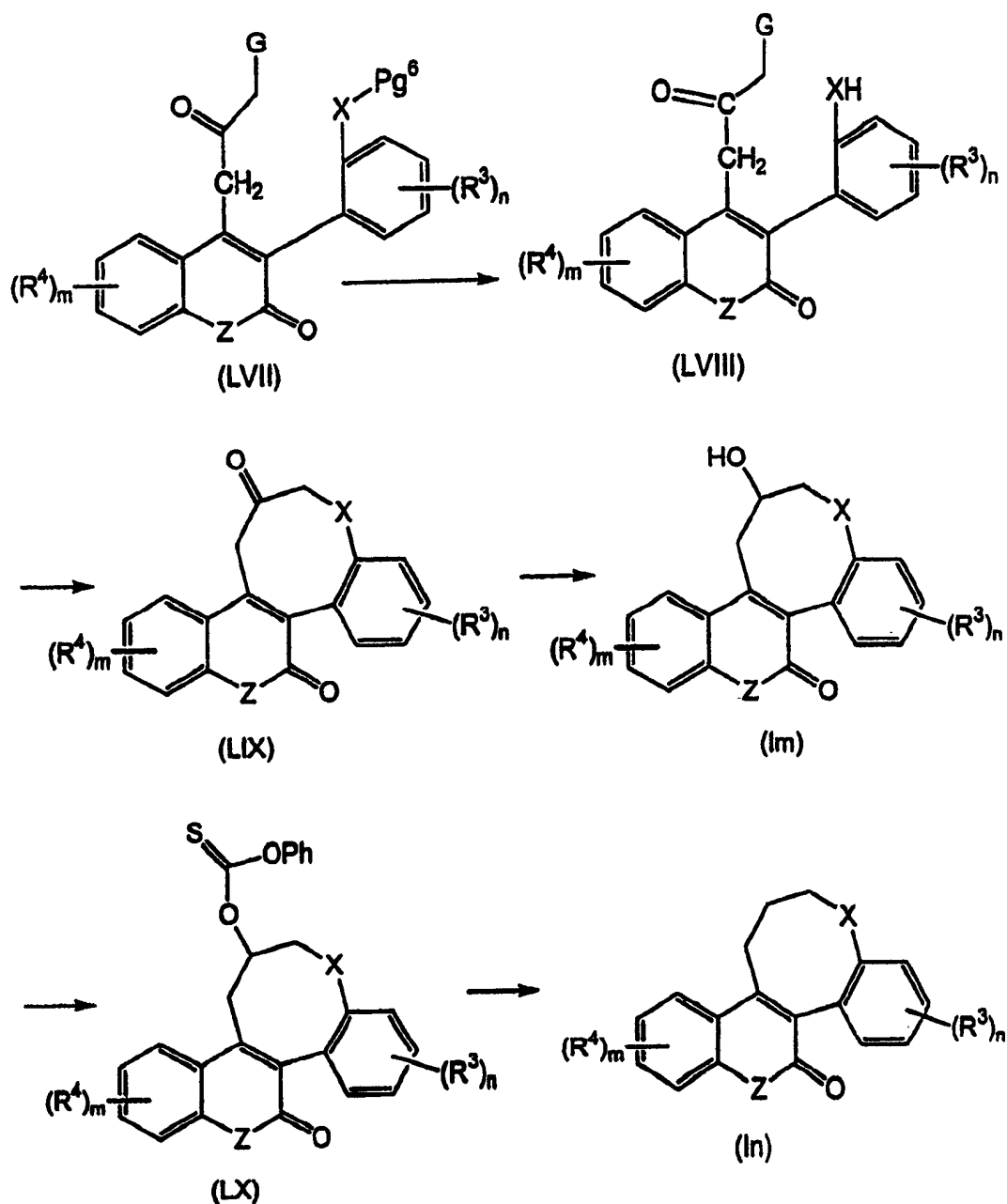
通过已知方法, 例如通过用质子酸例如  $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{TFA}$  或路易斯酸例如  $\text{BCl}_3$ 、 $\text{BBr}_3$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{SnCl}_4$  等或这类路易斯酸的衍生物例如儿茶酚硼烷溴化物、二甲基硼烷溴化物等处理式(LIV)化合物, 使式(LIV)化合物脱保护, 得到相应的式(LV)化合物。

- 5 式(LV)化合物用质子酸例如  $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  等或路易斯酸例如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{PCl}_3$ 、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{PCl}_5$  等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中进行处理, 得到相应的式(Ik)化合物。

- 或者, 式(LV)化合物用试剂例如三苯基膦、三丁基膦等或偶氮二甲酰胺例如  $\text{DEAD}$ 、 $\text{DIAD}$  等在溶剂例如甲苯、 $\text{THF}$  等中进行处理, 得到相应的式(Ik)化合物。
- 10

可以按照方案 14 中概述的方法, 制备其中  $\text{X}$  为  $\text{O}$  或  $\text{S}$ 、 $\text{Z}$  为  $\text{O}$  或  $\text{S}$  且  $\text{Y}$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  的式(I)化合物。





方案 14

5 更具体地讲, 使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(LII)化合物(其中  $Pg^6$  为合适保护基例如苄基、烷基(例如甲基)、SEM、MOM、BOM、取代苄基、PMB 等)与已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(LVI)化合物(其中所述两个  $G$  基团为离去基团例如  $Cl$ 、 $Br$ 、碘、羟基等, 并且其中所述两个  $G$  基

团相同或不同)在碱例如 $(\text{TMS})_2\text{NLi}$ 、LDA、NaHMDS、KHMDS 等存在下反应,得到相应的式(LVII)化合物。

5 本领域技术人员将会认识到,当两个 G 基团不同时,对它们进行选择,致使与 C(O)结合的 G 基团比与  $\text{CH}_2$  基团结合的 G 基团更具反应性。

通过已知方法,例如通过用质子酸例如 HCl、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、TFA 等或路易斯酸例如  $\text{BCl}_3$ 、 $\text{BBr}_3$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{SnCl}_4$  等或路易斯酸衍生物例如儿茶酚硼烷溴化物、二甲基硼烷溴化物等处理式(LVII)化合物,使式(LVII)化合物脱保护,得到相应的式(LVIII)化合物。

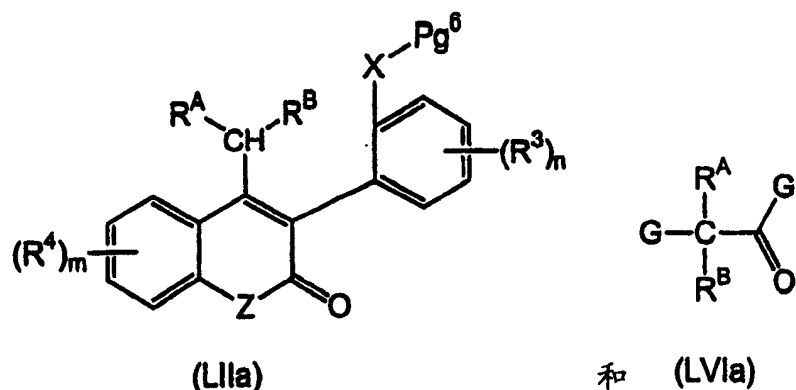
10 用碱例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、氢氧化钾、氢氧化钠等或者用碱金属醇盐例如乙醇钠、甲醇钠、叔丁醇钠、乙醇钾、甲醇钾、叔丁醇钾等在溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、THF 等或者在它们的溶剂混合物例如甲醇:丙酮、乙醇:丙酮、甲醇:乙腈等中处理式(LVIII)化合物,得到相应的式(LIX)化合物。

15 使式(LIX)化合物与碱例如  $\text{NaBH}_4$ 、硼烷、LAH 等在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷等中反应,得到相应的式(Im)化合物。

采用 Barton 方案或改进的 Barton 方案(参见例如 K.C. Nicolaou, R.A. Daines, J. Uenishi, W.S. Li, D.P. Papahatjis 和 T.K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 第 4672-4683 页;所述方法包括使式(Im)化合物上的醇转化为硫代碳酸酯,如在式(LX)化合物中,然后在自由基引发剂如过氧化苯甲酰、AIBN 等存在下用三丁基氢化锡进行处理),使式(Im)化合物脱氧,得到相应的式(In)化合物。

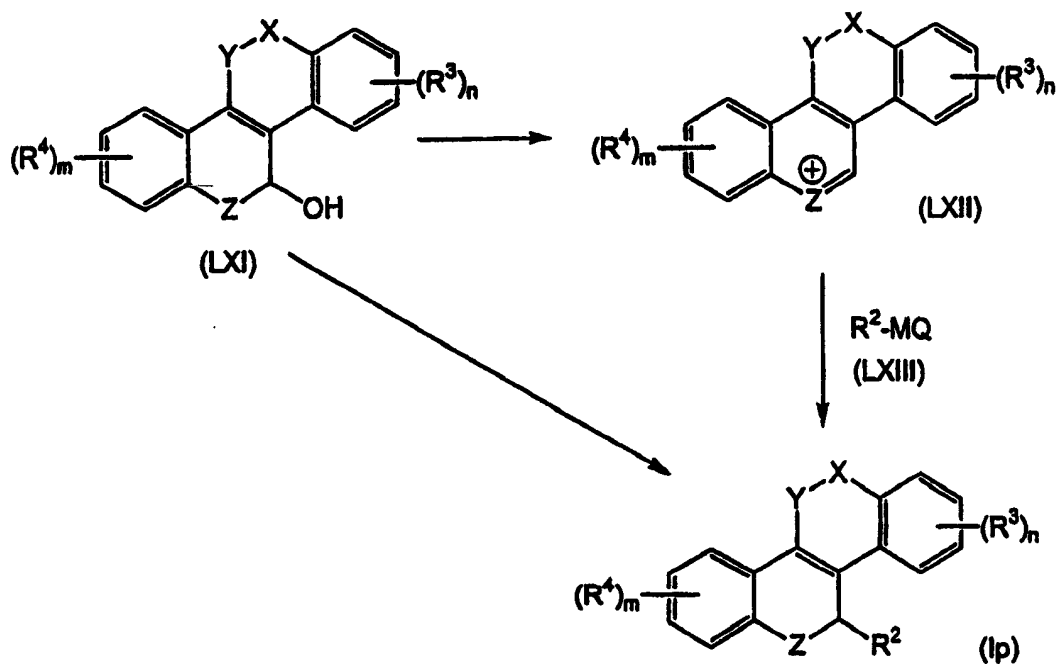
20

本领域技术人员将会认识到,按照以上方案 13 中概述的方法,用适当取代的化合物(LIIa)和(LVIa)



分别取代相应的式(LII)化合物和式(LIII)化合物, 可以同样制备其中 X 为 O 或 S、Z 为 O 或 S 且 Y 为  $-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}-$  或  $-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}-\text{CH}_2-\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}-$  的式(I)化合物。

5 按照方案 15 中概述的方法, 可以从适当取代的式(xA)化合物制备其中 X 为 O 或 S、Y 为  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  且 Z 为 O 或 S 的式(I)化合物。



### 方案 15

10

因此,使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(LXI)化合物与路易斯酸如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、高氯酸等在有

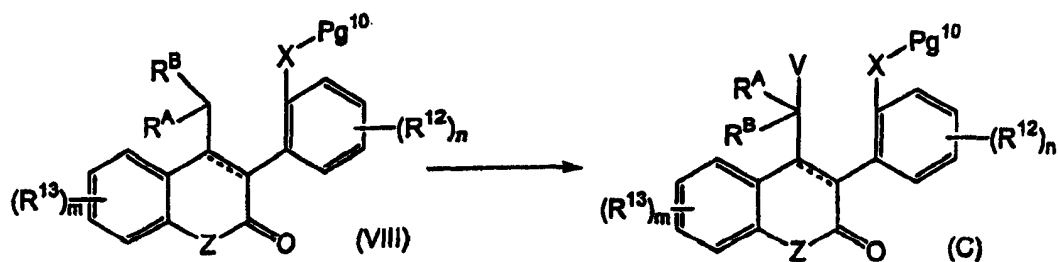
机溶剂例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$  等中反应, 得到相应的反应中间体式(LXII)化合物。

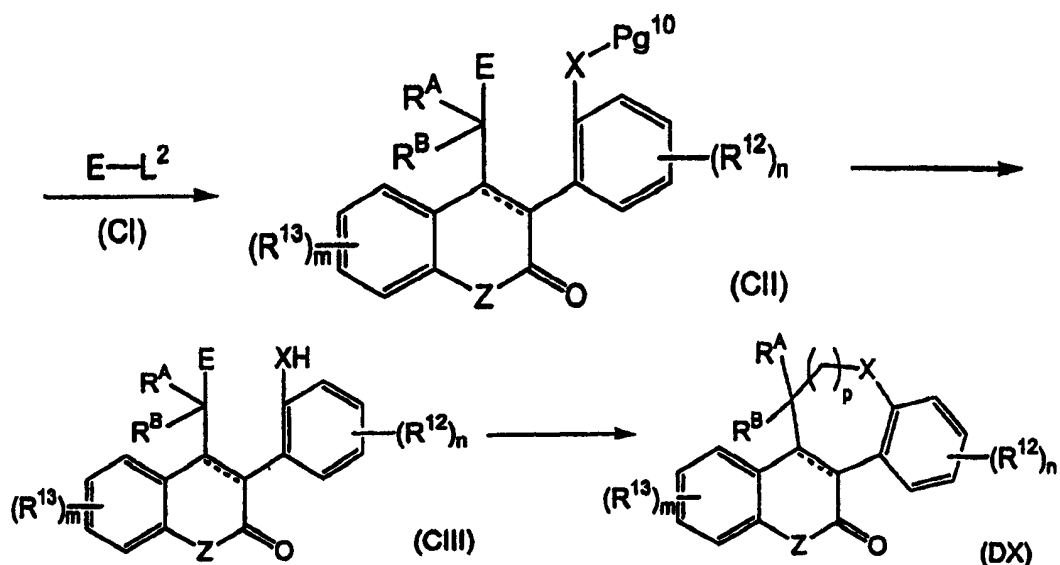
使式(LXII)化合物与适当取代的式(LXIII)化合物在有机溶剂例如 THF、乙醚、二噁烷、己烷等中反应, 得到相应的式(Ip)化合物, 其中 MQ 为卤化镁例如  $\text{MgCl}$ 、 $\text{MgBr}$  或  $\text{MgI}$  (所述卤化镁可以通过已知方法从相应的已知烷基卤或芳基卤制备的卤化锂制备)。

或者, 使式(LXI)化合物与烯醇醚或烯丙基试剂例如 1,1-双-三甲基甲硅氧基-乙烯、1,1-双-三甲基甲硅氧基-丙烯、(1-甲氧基-乙烯基氧基)-三甲基-硅烷、烯丙基-三甲基-硅烷、烯丙基-三甲基-氯化锡、丁-2-烯基-三甲基-硅烷、丁-2-烯基-三甲基-氯化锡和三甲基-乙烯基氧基-硅烷等反应, 得到相应的式(Ip)化合物。

本领域技术人员还将认识到, 按照本文描述的方法, 通过选择适当取代的试剂以及用适当取代的试剂取代本文介绍的那些试剂, 可以同样制备其中 Y 选自  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}(\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}})_{1-2}$  和  $\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{CR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  的式(I)化合物。

本发明还涉及一种制备式(DX)化合物的方法, 所述方法如方案 16 中更详细描述。





方案 16

因此, 优选在低于或等于约室温的温度下, 更优选在约 30℃ 至约-100℃ 的温度范围内, 再更优选在降低的温度即在约-10℃ 至约-30℃ 的范围内, 在非质子有机溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚等中, 使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(VIII)化合物 (其中  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $n$ 、 $R^3$ 、 $m$ 、 $R^4$  和  $Z$  如上定义, 其中  $X$  为 O 或 S, 并且其中  $Pg^{10}$  为合适保护基例如烷基(如甲基)、苄基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM、新戊酰基等(参见例如 Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991))与碱例如 LiHMDS、LDA、KHMDS、NaHMDS 等反应, 得到相应的式(C)化合物, 其中  $V$  为相应的碱式阳离子 Li、K 或 Na (即当所述碱为 LiHMD 或 LDA 时,  $V$  为 Li; 当所述碱为 KHMDS 时,  $V$  为 K; 当所述碱为 NaHMDS 时,  $V$  为 Na)。

使式(C)化合物与适当取代的式(CI)化合物反应, 得到相应的式(CII)化合物, 其中  $E$  为亲电子基团(即能够形成碳阳离子或部分碳阳离子的原子或分子)例如 Br、Cl、I、 $CH_3$ 、SEM、MOM、BOM、Br-

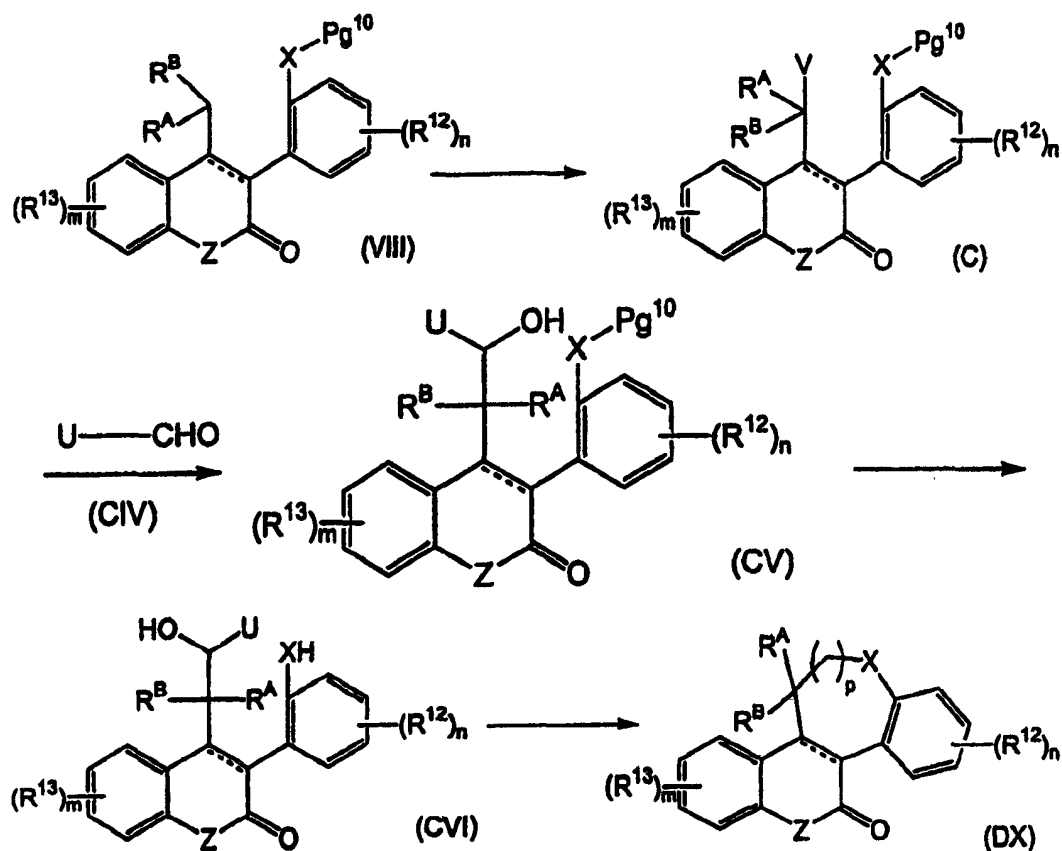
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_3$  等, 并且其中  $\text{L}^2$  为合适离去基团例如 Cl、Br、I、甲苯磺酸根、甲磺酸根等。式(CI)化合物也可以是 Br 源或 Cl 源例如 NBS、NCS 等。

5 通过已知方法使式(CII)化合物脱保护(参见例如 Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991), 得到相应的式(CIII)化合物。

按照已知方法使式(CIII)化合物环化, 得到相应的式(DX)化合物, 其中 p 为 0-2 的整数。当亲电子基团 E 为 Br、Cl、I 等时, 式(CIV)化合物用碱例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、NaOH、KOH、TEA 等、优选 pH 在约 pH10 至约 pH11 的范围内进行处理, 得到相应的式 DX 化合物, 其中 p 为 0。当亲电子基团 E 为 SEM、MOM、BOM、Br- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_3$  等时, 使式(CIV)化合物与质子酸例如 HCl、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如 10  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$  等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中反应; 或者与试剂例如三苯基膦、三丁基膦等或偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中反应, 得到相应的式(DX)化合物, 其中 p 为 1-2。

本领域技术人员将会认识到, 或者, 可以使式(C)化合物与适当取代的式(CIa)化合物反应, 其中当所述亲电子基团 E 为 -C(O) $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ 、-C(O)- $\text{CH}_2\text{-Cl}$ 、-C(O)- $\text{CH}_2\text{-Br}$ 、-C(O)- $\text{CH}_2\text{-(低级烷基)}$ 、- $\text{CH}_2\text{-C(O)O-(低级烷基)}$ , 得到相应的式(CII)化合物, 然后再与质子酸例如 HCl、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如 20  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$  等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中反应; 或者与试剂例如三苯基膦、三丁基膦等或偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中反应, 得到相应的式(DXa)化合物, 其中 -( $\text{CH}_2$ )<sub>p</sub>-被 -C(O)- $\text{CH}_2$  取代, 其中所述  $\text{CH}_2$  部分与所述 X 结合。

本发明还涉及一种制备式(DXI)化合物的方法, 所述方法如方案 17 中更详细描述。



方案 17

因此, 优选在低于或等于约室温的温度下, 更优选在约 30℃ 至约-100℃ 的温度范围内, 再更优选在降低的温度即在约-10℃ 至约-30℃ 的范围内, 在非质子有机溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚等中, 使已知化合物或通过已知方法制备的化合物即适当取代的式(VIII)化合物 (其中  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $n$ 、 $R^3$ 、 $m$ 、 $R^4$  和  $Z$  如上定义, 其中  $X$  为  $O$  或  $S$ , 并且其中  $Pg^{10}$  为合适保护基例如烷基(如甲基)、苄基、苯甲酰基、SEM、MOM、BOM、新戊酰基等(参见例如 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)与碱例如 LiHMDS、LDA、KHMDS、NaHMDS 等反应, 得到相应的式(C)化合物, 其中  $V$  为相应的碱式阳离子  $Li$ 、 $K$  或  $Na$  (即当所述碱为 LiHMD

或 LDA 时, V 为 Li; 当所述碱为 KHMDS 时, V 为 K; 当所述碱为 NaHMDS 时, V 为 Na)。

使式(C)化合物与适当取代的醛即式(CIV)化合物反应, 其中 U 为氢或低级烷基, 得到相应的式(CV)化合物。

- 5       通过已知方法使式(CV)化合物脱保护(参见例如 Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991), 得到相应的式(CVI)化合物。

- 10       按照已知方法使式(CVI)化合物环化, 得到相应的式(DX)化合物, 其中 p 为 1。更具体地讲, 使式(CIV)化合物与质子酸例如 HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、TFA 等或路易斯酸例如 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O、AlCl<sub>3</sub>、SnCl<sub>4</sub> 等在溶剂例如甲苯、二氯甲烷、乙腈等中反应; 或者与试剂例如三苯基膦、三丁基膦等或偶氮二甲酰胺例如 DEAD、DIAD 等在溶剂例如甲苯、THF 等中反应, 得到相应的式(DX)化合物, 其中 p 为 1。

- 15       当依照本发明化合物的制备方法产生立体异构体的混合物时, 这些异构体可以通过常规技术例如制备色谱法分离。所述化合物可以制备成外消旋形式, 或者单一对映体可以或者通过对映有择合成或者通过拆分进行制备。所述化合物可以例如通过标准技术(例如通过与旋光酸例如(-)-二-对甲苯酰-d-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯酰-l-酒石酸形成盐, 然后通过分步结晶以及游离碱的再生, 形成非对映体对, 析解为其各种组分的对映体。所述化合物还可以通过非对映体酯或酰胺的形成, 然后通过色谱分离和除去手性助剂而进行析解。或者, 可以采用手性 HPLC 柱, 析解所述化合物。

- 25       在制备本发明化合物的任何工艺中, 可能必需和/或最好保护所涉及任何分子上的敏感或反应基团。这可以通过常规保护基得以实现, 例如在以下文献中描述的保护基: Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene

和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。可以用本领域已知的方法, 在方便的后续阶段除去所述保护基。

5 本发明化合物治疗由雌激素受体介导的疾病的效用可以根据本文中实施例 172、173、174 和 175 来确定。

因此, 本发明提供一种治疗有需要的患者的由雌激素受体介导的疾病的方法, 所述方法包括给予有效量的本文中定义的任何化合物, 以治疗所述疾病。所述化合物可以通过任何常规给药途径给予患者, 所述常规给药途径包括但不限于静脉内、口服、皮下、肌内、皮内和  
10 胃肠外给药途径。所述化合物有效治疗由雌激素受体介导的疾病的量介于 0.01 mg/kg 患者体重和 20 mg/kg 患者体重之间。

本发明也提供包含一种或多种本发明化合物以及药学上可接受的载体的药用组合物。为了口服给药、胃肠外给药、鼻腔给药、舌下给药或直肠给药或者吸入法或吹入法给药, 这些组合物最好为单位剂型  
15 例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂。或者, 所述组合物可以以适合于每周一次或每月一次给药的形式提供; 例如, 可以采用例如所述活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐, 以提供用于肌内注射的贮库型制剂。为了制备固体组合物例如片剂, 将  
20 所述主要活性成分与例如以下的药用载体和其它药用稀释剂例如水混合以形成固体预制组合物: 玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶等常规片剂成分, 所述固体预制组合物含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均质混合物。当将这些预制组合物称为均质时, 意指所述活性成分在整个所述组合物中  
25 均匀分散, 使得可以容易地将所述组合物再分为同等有效的剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制组合物再分在上述含有 5 mg 至约 1000 mg 本发明活性成分的单位剂型中。可以将所述新型组合物的片剂或丸剂包衣或者作其它处理, 以提供有延长作用优势的剂型。

例如,所述片剂或丸剂可以包含一种内给药成分和一种外给药成分,后者为前者的包膜形式。这两种组分可以由一层肠溶衣分隔开,所述肠溶衣在胃中抵抗分解的作用,使所述内成分完整通过十二指肠或被延迟释放。各种各样的材料可以用作这样的肠溶衣层或包衣,这样的材料包括各种各样的聚合酸,例如树胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素等材料。

可供口服给药或注射给药用、其中可以掺入本发明的新型组合物的液体形式包括水性溶液剂、适当矫味的糖浆剂、水性或油性混悬剂、和用食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂、以及酞剂和相似的药用溶媒。可供水性混悬剂用的合适分散剂或悬浮剂包括合成和天然的树胶例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

也可以使用包含本文中定义的任何化合物和药学上可接受的载体的药用组合物,实施治疗本发明描述的由雌激素受体介导的疾病的方法。所述药用组合物可以含有约 5 mg 和 1000 mg、优选约 10-500 mg 的所述化合物,并且可以配制成适合所选给药模式的任何形式。载体包括必需的惰性药用赋形剂,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。适合于口服给药的组合物包括固体剂型和液体剂型,所述固体剂型例如丸剂、片剂、caplets、胶囊剂(各包括速释制剂、定时释放制剂和缓释制剂)、颗粒剂和散剂;而所述液体剂型例如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。胃肠外给药用剂型包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

有利的是,本发明的化合物可以按单次日剂量给予,或者总日剂量可以以每天 2 次、3 次或 4 次的分次剂量给予。此外,可以通过局部应用合适的鼻内载体的鼻内形式或者通过本领域技术人员熟知的透皮贴剂形式,给予本发明的化合物。为了以透皮递药系统的形式给药,整个给药方案中,给药当然将是连续的而不是间歇性的。

例如,对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药,可以将所述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

混合。此外，必要或必需时，也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到所述混合物中。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 $\beta$ -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或油酸钠、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。

所述液体剂型可以包括适当矫味的悬浮剂或分散剂，例如天然和合成的树胶，例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基-纤维素等。对于胃肠外给药，最好是无菌的混悬剂和溶液剂。当需要静脉内给药时，使用一般含有合适防腐剂的等渗制剂。

本发明的化合物也可以以脂质体递药系统的形式给予，所述脂质体递药系统例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。脂质体可以由各种各样的磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱等制备。

还可以利用单克隆抗体作为偶合所述化合物分子的单一载体传递本发明的化合物。本发明的化合物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这类聚合物可以包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺酚(ployhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟基乙基天冬酰胺酚(ployhydroxyethylaspartamidephenol)或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，本发明的化合物可以与一类可用于达到控制释放药物的生物可降解聚合物偶合，所述聚合物例如聚乳酸、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

每当需要对由雌激素受体介导的疾病进行治疗时，都可以用任一上述组合物并且按照本领域已建立的给药方案给予本发明的化合物。

制品的日剂量可以在约 1 mg/成人/天至约 1000 mg/成人/天的宽范围内变动。对于口服给药，所述组合物最好以含有以下剂量的活性成分的片剂形式提供：1.0 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、25.0 mg、

50.0 mg、100 mg、250 mg 和 500 mg，以对症调节待治疗患者的剂量。通常所提供的所述药物的有效剂量的剂量水平为约 0.01 mg/kg 体重/天至约 20 mg/kg 体重/天。所述范围最好为约 0.1 mg/kg 体重/天至约 10 mg/kg 体重/天，最优选为约 0.5 mg/kg 体重/天至约 10 mg/kg 体重/天。

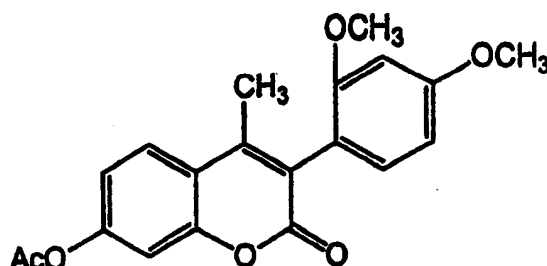
5 可以按 1-4 次/天的方案给予所述化合物。

最佳给药剂量可容易地由本领域技术人员确定，并将随所用的具体化合物、制剂规格、给药模式和病症的发展而变化。另外，与待治疗具体患者有关的因素包括患者年龄、体重、饮食状况和给药时间都将导致需要调节给药剂量。

10 以下实施例有助于理解本发明，但是不应该认为是以任何方式限制本发明，本发明仅受所附权利要求书的限制。

### 实施例 1

#### 乙酸 3-(2,4-二甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯



15 将 2,4-二羟基苯乙酮(2.233 g, 14.67mmol, 1 当量)、2,4-二甲氧基苯乙酸(2.88 g, 14.67 mmol, 1 当量)、乙酸酐(7.5 ml, 78 mmol, 5 当量)和三乙胺(1.49 ml, 2.05 mmol, 1 当量)的混合物进行搅拌并在氮气下加热至回流达 48 小时。冷却至室温后，将深色糖浆状反应混合物倾入

20 到冰水(~450 ml)中。通过向该混合物中缓慢加入固体 NaHCO<sub>3</sub>，中和粘稠半固体产物悬浮液。然后让混合物固化过夜。深色固体通过过滤分离，用水洗涤，吸干并从乙酸中重结晶，得到为乳白色结晶固体的标题化合物。从母液中分离出第二种产物(0.95g, 18.3%)。

mp: 146-148°C

MS (CI)  $m/z$  355 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 - 7.06 (3H, m), 6.58 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.56 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.24 (3H, s)

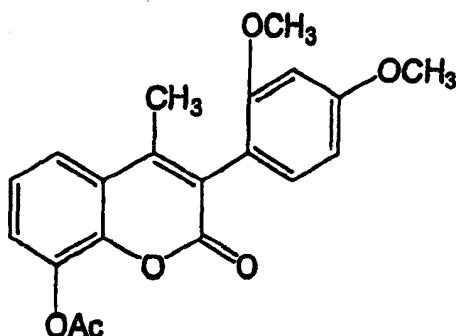
IR (KBr): 1762, 1731, 1610, 1574, 1506, 1462, 1312, 1264, 1212 cm<sup>-1</sup>

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> 的分析计算值: C, 67.79; H, 5.12。实测值: C, 67.75; H, 4.99。

5

### 实施例 2

#### 乙酸 3-(2,4-二甲氧基苯基)-8-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯



按照实施例 1 中描述的方法, 用 2,3-二羟基苯乙酮取代 2,4-二羟基苯乙酮试剂, 制备标题化合物。

mp 140-141°C

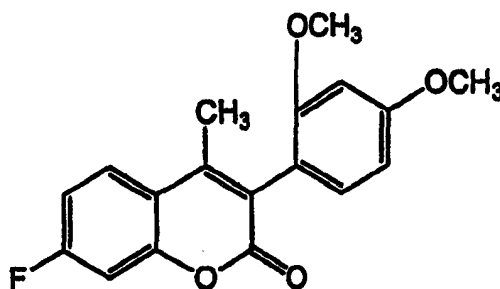
MS (CI)  $m/z$  355, (M+H)<sup>+</sup>, 377 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (1H, d, d, J = 4.2, 5.32 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.29 Hz), 7.27 (1H, d, J = 4.37 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.13 Hz), 6.57 - 6.55 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.24 (3H, s)

10

### 实施例 3

#### 3-(2,4-二甲氧基苯基)-7-氟-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯



按照实施例 1 中描述的方法, 用 4-氟-2-羟基苯乙醇取代 2,4-二羟基苯乙醇试剂, 制备标题化合物。

mp 156-157°C

MS (CI)  $m/z$  315 (M+H)<sup>+</sup>, 337 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (1H, d, d, J = 5.98, 8.77 Hz), 7.11 – 7.01 (3H, m), 6.58 (1H, d, d, J = 2.30, 8.10 Hz), 6.57 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.24 (3H, s)

5

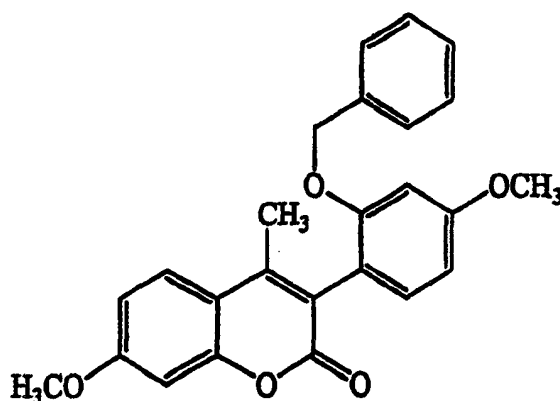
IR (KBr): 1712, 1617, 1527, 1505, 1215, 1118 cm<sup>-1</sup>

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> 的分析计算值: C, 68.78; H, 4.84。实测值: C, 68.67; H, 4.70。

#### 实施例 4

10

#### 3-(2-苄氧基-3-甲氧基苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



按照实施例 1 中描述的方法, 用 2-苄氧基-4-甲氧基苯乙酸取代 2,3-二甲氧基苯乙酸试剂, 制备为黄褐色泡沫状固体的标题化合物。

MS (CI)  $m/z$  403 (M+H)<sup>+</sup>, 425 (M+Na)<sup>+</sup>, 827 (2M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.53 (1H, d,  $J$  = 9.4 Hz), 7.30 – 7.23 (5H, m), 7.11 (1H, d,  $J$  = 8.96 Hz), 6.88 – 6.85 (2H, m), 5.06 (2H, d,  $J$  = 2.00 Hz), 3.88 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.22 (3H, s)

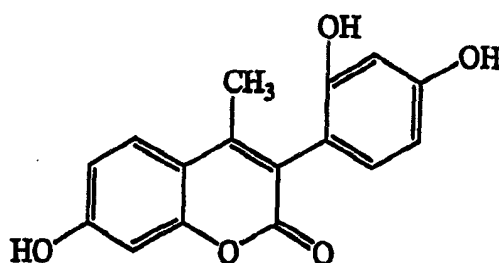
IR (KBr): 1712, 1619, 1603, 1579, 1564, 1509 cm<sup>-1</sup>

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>/0.1 H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 74.28; H, 5.54。实测值: C, 74.10; H, 5.38。

5

### 实施例 5

#### 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



10 将实施例 1 中制备的乙酸 3-(2,4-二甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯(0.177 g, 0.5 mmol, 1 当量)和无水吡啶盐酸盐(0.9g, 8.8 mmol, 16 当量)的混合物进行搅拌, 然后在松松塞好塞子的圆底烧瓶中, 在封闭氮气氛下, 在油浴中于 210℃加热至融化达 1 小时。冷却至室温后, 反应混合物用水研磨, 水溶液用乙酸乙酯萃取若干次, 直到后者为无色为止。合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 过滤并蒸发, 得到粉红色结晶固体的标题化合物。

mp 282-283°C

MS (CI)  $m/z$  285 (M+H)<sup>+</sup>, 306 (M+ Na)<sup>+</sup>; loop negative 283 (M-H)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.47 (1H, brs), 9.34 (2H, s), 7.62 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.81 (2H, d,d,  $J$  = 2.5, 8.3 Hz), 6.72 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 6.35 (1H, d,  $J$  = 2.1 Hz), 6.27 (1H, d,d,  $J$  = 2.1, 8.2 Hz) 2.13 (3H, s)

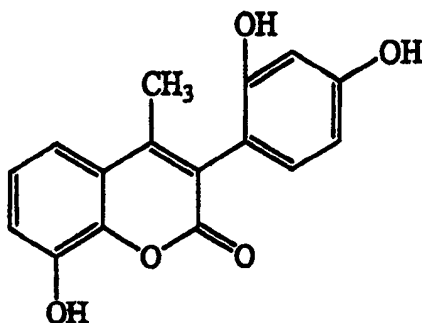
15 IR (KBr): 3454, 3264, 1673, 1616, 1562, 1509, 1461, 1379, 1350, 1282, 1157, 1106 cm<sup>-1</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>/0.25 H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 66.55; H, 4.36。实测值: C,

66.63; H, 4.53.

### 实施例 6

#### 3-(2,3-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



5

按照实施例 5 中描述的方法, 用实施例 2 中制备的乙酸 3-(2,4-二甲氧基苯基)-8-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯取代乙酸 3-(2,4-二甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯, 制备标题化合物。

mp 273-274°C

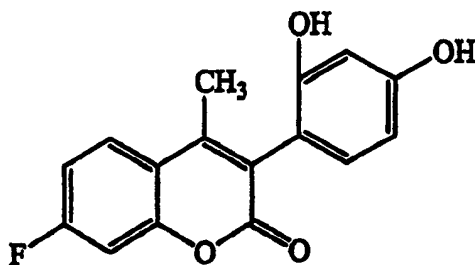
MS (CI)  $m/z$  285 (M+H)<sup>+</sup>, 307 (M+Na)<sup>+</sup>, loop negative 283 (M-H)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.10 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.24 (1H, s), 7.23 – 7.07 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.23 Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.27 Hz), 6.29 (1H, d, d, J = 2.30, 8.24 Hz), 2.17 (3H, s)

10

### 实施例 7

#### 3-(2,4-二羟基苯基)-7-氟-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



15

按照实施例 5 中概述的方法, 用实施例 3 中制备的 3-(2,4-二甲氧基苯基)-7-氟-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯取代乙酸 3-(2,4-二甲

氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯，制备标题化合物。

mp 266-268°C

MS (CI)  $m/z$  287 (M+H)<sup>+</sup>, 309 (M+Na)<sup>+</sup>; loop negative 285 (M-H)

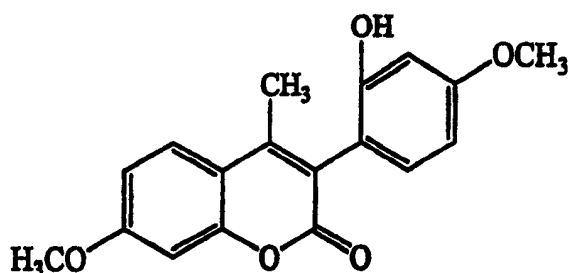
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 丙酮 d<sub>6</sub>): δ 8.36 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.91 – 7.85 (1H, m), 7.37 – 7.10 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.24 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.32 Hz), 6.46 (1H, d, d, J = 2.37, 8.24 Hz), 2.31 (3H, s)

IR (KBr): 3329, 3164, 1685, 1611, 1570, 1272, 1116 cm<sup>-1</sup>

5 C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>4</sub>/0.1 H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 66.71; H, 3.92。实测值: C, 66.63; H, 4.06。

### 实施例 8

#### 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



10

15

将实施例 4 中制备的 3-(2-甲氧基-3-甲氧基苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮(0.98 g, 2.44 mmol)的冰乙酸(8 ml)溶液用浓盐酸(3.5 ml)处理，然后将混合物进行搅拌并加热至 60°C 达约 20 小时。用质谱和薄层色谱监测反应，显示仍存在原料，因此再次加入乙酸(4 ml)和盐酸(3 ml)，然后进行搅拌并继续再加热 20 小时。然后将反应混合物在真空中蒸发至干，残余物用水稀释。沉淀的结晶粉红色固体即粗制标题化合物通过过滤分离，用水洗涤并干燥。所得产物用乙醚研磨，过滤并用额外的乙醚洗涤，得到为固体的标题产物。

mp 213–214°C

MS (CI)  $m/z$  313 (M+H)<sup>+</sup>; (M-H, loop negative)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.40 (1H, brs), 7.73 (1H, d, J = 8.68 Hz), 7.01 – 6.96 (3H, m), 6.47 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 6.60 Hz), 3.88 (3H, s), 3.74 (3H, s), 2.16 (3H, s)

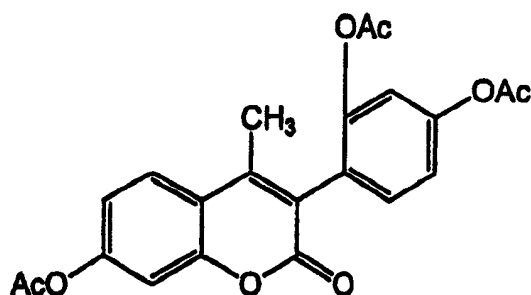
IR (KBr): 3300, 1669, 1603, 1562 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 的分析计算值: C, 69.22; H, 5.16。实测值: C, 69.42; H, 5.18。

5

### 实施例 9

#### 乙酸 3-乙酰氧基-4-(7-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)- 苯酯



10 将实施例 5 中制备的 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮(0.72g, 2.533 mmol)、乙酸酐(2 ml, 约 20 mmol)和吡啶(0.2 ml, 约 2.2 mmol)的混合物在氮气下加热至 70°C 达 18 小时。让所得混合物冷却。然后向混合物中加入水, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用二氯甲烷萃取。有机萃取液用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 过滤并蒸发, 得到泡沫状物。将该泡沫状物用乙酸乙酯/乙醚研磨, 使泡沫状物结晶, 得到为淡棕色结晶固体的标题产物。

15

mp 145-145°C

MS (CI)  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>, 432 (M+Na)<sup>+</sup>

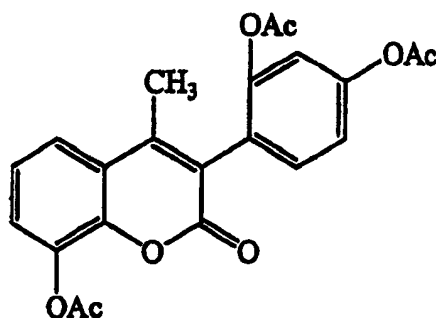
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.16-7.10 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s)

IR (KBr): 1763, 1726, 1611, 1573, 1501, 1428, 1373, 1202 cm<sup>-1</sup>

$C_{22}H_{18}O_8$  的分析计算值: C, 64.39; H, 4.42。实测值: C, 64.16; H, 4.23。

### 实施例 10

#### 5 乙酸 5-乙酰氧基-2-(8-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯



按照实施例 9 中描述的方法, 用实施例 6 中制备的 3-(2,3-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物。

mp 119-120°C

MS  $m/z$  369  $[(M - Ac) + H]^+$ , 411  $(M + H)^+$ , 433  $(M + Na)^+$

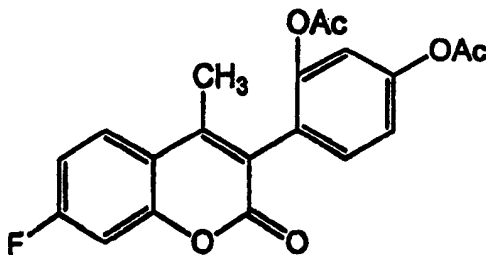
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.59 – 7.54 (1H, m), 7.34 – 7.29 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J = 8.41$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.11 (3H, s)

IR (KBr): 1769, 1720, 1610, 1578, 1501, 1462, 1371, 1202  $cm^{-1}$

$C_{18}H_{11}FO_4/0.1 H_2O$  的分析计算值: C, 66.71; H, 3.92。实测值: C, 66.63; H, 4.06。

### 实施例 11

#### 15 乙酸 5-乙酰氧基-2-(7-氟-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯



按照实施例 9 中描述的方法, 用实施例 7 中制备的 3-(2,4-二羟基苯基)-7-氟-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物。

mp 148-149°C

MS (CI) m/z 329 [(M-Ac)+H]<sup>+</sup> 371(M+H)<sup>+</sup>, 393 (M+Na)<sup>+</sup>

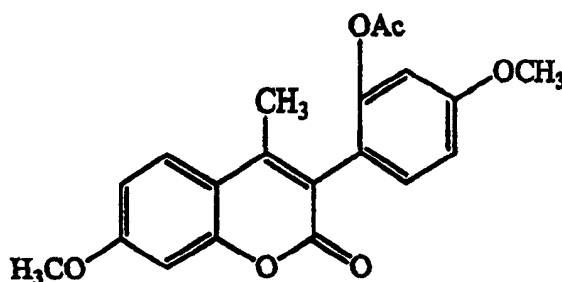
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 – 7.65 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.06 Hz), 7.14 – 7.05 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.109 (3H, s)

IR (KBr): 1765, 1726, 1706, 1612, 1529, 1500, 1429, 1372, 1273, 1191 cm<sup>-1</sup>

5 C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>6</sub> 的分析计算值: C, 64.87; H, 4.08。实测值: C, 64.69; H, 3.94。

### 实施例 12

#### 乙酸 3-甲氧基-2-(7-甲氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯



10

按照实施例 9 中描述的方法, 用实施例 8 中制备的 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备为浅粉红色固体的标题化合物。

mp 125-126°C

MS (CI) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>

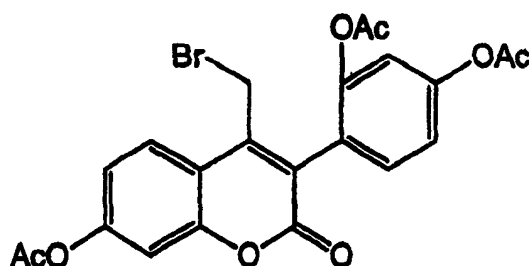
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (1H, d, J = 8.76 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.54 Hz), 6.91 – 6.86 (3H, m), 6.78 (1H, d, J = 2.52 Hz), 3.89 (3H, s), 3.84 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.09 (3H, s)

IR (KBr): 1765, 1716, 1618, 1605, 1564, 1508, 1206 cm<sup>-1</sup>.

15

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> 的分析计算值: C, 67.79; H, 5.12。实测值: C, 67.94, H,

5.14.

**实施例 13****乙酸 3-乙酰氧基-4-(7-乙酰氧基-4-溴甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-****苯酯**

将乙酸 3-乙酰氧基-4-(7-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)苯酯(0.767g, 1.87 mmol, 1 当量)、N-溴代琥珀酰亚胺(0.349 g, 1.962 mmol, 1.05 当量)和过氧化苯甲酰(0.035g, 0.145 mmol)在四氯化碳(30 ml)中的混合物进行搅拌并在氮气下、在有 100W 钨灯的情况下加热至回流达 20 小时。通过 MS 和 TLC 监测反应, 显示存在未反应的原料, 因此向反应混合物中再次加入 N-溴代琥珀酰亚胺(0.060 g, 0.34 mmol)和过氧化苯甲酰(0.008g), 将反应物在氮气下再回流加热 2 小时。将混合物蒸发至干, 溶于热二氯甲烷中, 经用 3%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液的硅胶柱色谱纯化, 得到为黄褐色结晶固体的标题产物。

**mp 171- 172°C****MS (cl) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>, 512 (M+Na)<sup>+</sup>**

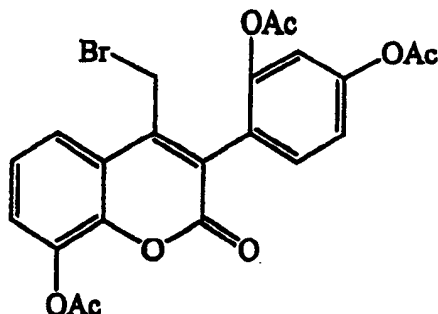
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 – 7.13 (4H, m), 4.40 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.27 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.38 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.11 (3H, s)

**IR (KBr): 1766, 1725, 1613, 1571, 1499, 1426, 1369, 1194 cm<sup>-1</sup>**

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>8</sub> 的分析计算值: C, 54.01; H, 3.50。实测值: C, 54.03; H, 3.42。

**实施例 14**

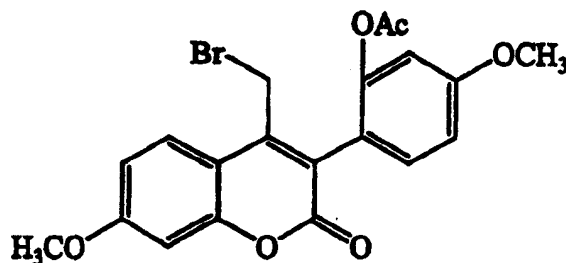
**乙酸 5-乙酰氧基-2-(8-乙酰氧基-4-溴甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯**



按照实施例 13 中描述的方法, 用实施例 10 中制备的乙酸 5-乙酰氧基-2-(8-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯取代乙酸 3-乙酰氧基-4-(7-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯, 制备为结晶固体的标题化合物。

**实施例 15**

**乙酸 2-(4-溴甲基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-5-甲氧基-苯酯**



按照实施例 13 中描述的方法, 用实施例 15 中制备的乙酸 3-甲氧基-2-(7-甲氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯取代乙酸 3-乙酰氧基-4-(7-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯, 制备为结晶固体的标题化合物。

mp 132 – 133°C

MS (CI)  $m/z$  435 (M+H)<sup>+</sup>, 391 [(M-Ac)+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.58 Hz), 6.97 – 6.91 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 2.28 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.40

Hz), 4.39 (1H, d, J = 10.39 Hz), 4.27 (1H, d, J = 10.38 Hz), 3.90 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.09 (3H, s)

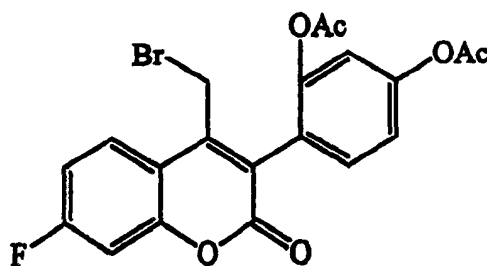
IR (KBr): 1785, 1721, 1605, 1564, 1512, 1453, 1289, 1213, 1105  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_6$  的分析计算值: C, 55.44; H, 3.96。实测值: C, 55.45; H, 4.02。

5

### 实施例 16

#### 乙酸 3-乙酰氧基-4-(4-溴甲基-7-氟-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯



10

按照实施例 13 中描述的方法, 用实施例 11 中制备的乙酸 5-乙酰氧基-2-(7-氟-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯取代乙酸 3-乙酰氧基-4-(7-乙酰氧基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯, 制备为结晶固体的制备标题化合物。

mp 230–231°C

MS (CI)  $m/z$  451 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 471 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 409 [ $(\text{M}-\text{Ac})+\text{H}^+$ ]

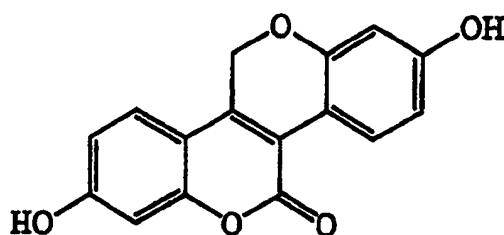
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80 (1H, d, d, J = 3.37, 9.62 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.35 Hz), 7.21 – 7.11 (4H, m), 4.39 (1H, d, J = 10.61 Hz), 4.27 (1H, d, J = 10.68), 2.33 (3H, s), 2.10 (3H, s)

IR (KBr): 1758, 1727, 1617, 1581, 1371, 1215  $\text{cm}^{-1}$ 。

15

### 实施例 17

#### 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#1



### 方法 A:

向实施例 13 中制备的 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮(0.100g, 0.204 mmol)在甲醇(5 ml)和丙酮(2 ml)的混合物中的搅拌溶液中加入无水碳酸钾(0.08474 g, 0.6 mmol)。溶液立即变成黄色。将溶液搅拌 2 小时, 蒸发至干, 将残余物溶于水(15 ml)中, 然后用稀盐酸酸化至约 pH 1。沉淀的黄色固体通过过滤分离, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物。

mp >350°C

MS (CI) m/z 283 (M+H)<sup>+</sup>, 305 (M+Na)<sup>+</sup>, 321 (M+K)<sup>+</sup>; loop negative 281 (M-H)

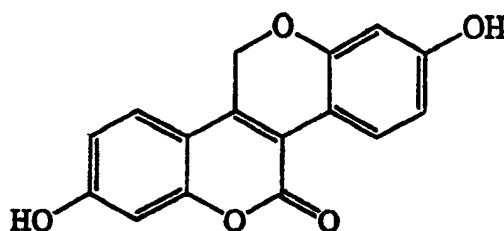
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.65 (1H, brs), 9.85 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.76 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 7.75 Hz), 6.38 (1H, s), 5.33 (2H, s)

IR (KBr): 3373, 1699, 1620, 1597, 1508, 1464, 1299, 1264, 1166 cm<sup>-1</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>/0.2 H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 67.23; H, 3.67。实测值: C, 67.31; H, 3.55。

### 实施例 18

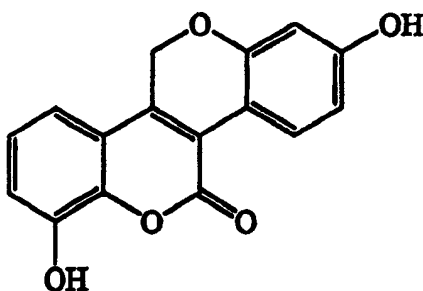
#### 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#1



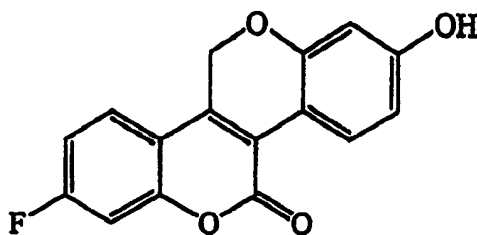
**方法 B:**

按照实施例 5 中描述的方法, 用实施例 21 中制备的 2,8-二甲氧基-11H-苯并吡喃并[4,3c]苯并吡喃-5-酮取代乙酸 3-(2,4-二甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基酯, 制备标题产物。

5 m.p. >360°C

**实施例 19****2,7-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#84**

10 按照实施例 17 中描述的方法, 用实施例 10 中制备的乙酸 5-乙酰氧基-2-(8-乙酰氧基-4-溴甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯取代 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物。

**实施例 20****8-氟-2-羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#37**

15 按照实施例 17 中描述的方法, 用实施例 16 中制备的乙酸 3-乙酰氧基-4-(4-溴甲基-7-氟-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯取代 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备为黄色固体的标题化合物。

20

mp 259–260°C

MS (CI)  $m/z$  285 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 307 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>; loop negative 281 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.99 (1H, s), 8.22 (1H, d, *J* = 8.70 Hz), 7.87 (1H, d, d, *J* = 6.12, 8.90 Hz), 7.46 (1H, d, d, *J* = 2.52, 9.53 Hz), 7.31 (1H, d, t, *J* = 2.56, 8.77 Hz), 6.51 (1H, d, d, *J* = 2.45, 8.71 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 2.41 Hz), 5.40 (2H, s)

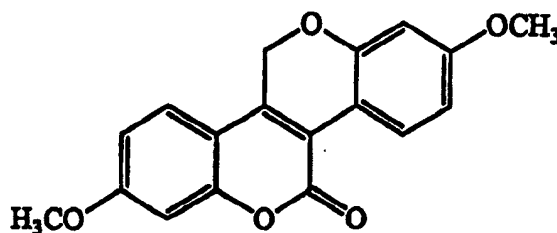
IR (KBr): 3341, 1697, 1621 1506, 1455, 1275, 1110 cm<sup>-1</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>4</sub> 的分析计算值: C, 67.61; H, 3.19。实测值: C, 65.252; H, 3.38。

5

### 实施例 21

#### 2,8-二甲氧基-11H-苯并吡喃并[4,3-*c*]苯并吡喃-5-酮化合物#2



按照实施例 17 中描述的方法, 用实施例 15 中制备的乙酸 2-(4-溴甲基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-5-甲氧基-苯酯取代 3-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备为浅黄色固体的标题化合物。

10

mp 200–201°C

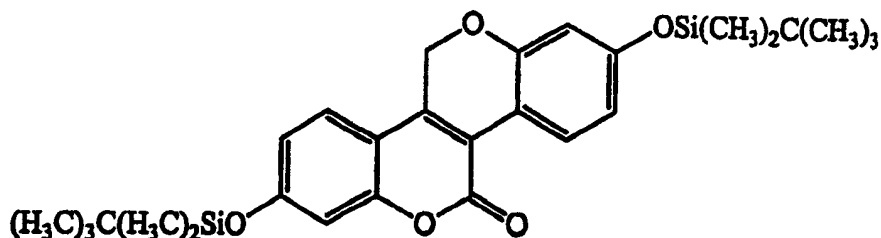
MS (CI)  $m/z$  311 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 333 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.49 (1H, d, *J* = 8.83 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.46 Hz), 6.90 (1H, d, d, *J* = 2.67, 8.84 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 2.36 Hz), 5.27 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.83 (3H, s)

IR (KBr): 1712, 1621 1573, 1504, 1168 cm<sup>-1</sup>

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> 的分析计算值: C, 69.67; H, 4.55。实测值: C, 69.42; H, 4.54。

15

**实施例 22****2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]****苯并吡喃-5-酮化合物#3**

5 将实施例 17 中制备的 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(0.322 g, 1.1412 mmol, 1 当量)在二氯甲烷(10 ml)中的浆液用三乙胺(0.8 ml, 5.70 mmol, 5 当量)处理, 然后加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.585 g, 3.88 mmol, 3.4 当量)。将反应混合物在室温、氮气下搅拌 18 小时。(观察到该浆液在搅拌约 30 分钟后变成澄清溶液)。反应混合物

10 用己烷(约 35 ml)稀释, 然后用盐水洗涤一次。经洗涤的水溶液用己烷再次萃取。将合并的有机萃取液干燥(无水硫酸钠), 过滤并在真空下蒸发, 得到黄色固体残余物。固体残余物从己烷中重结晶, 得到为浅黄色结晶固体的标题化合物。

**mp 150-151°C**

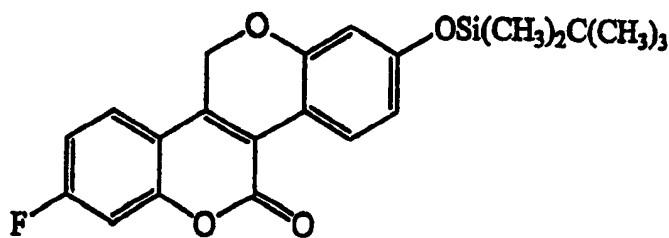
**MS (CI) m/z 533 (M+Na)<sup>+</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.57 (1H, d, d, J = 2.4, 8.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.22 Hz), 5.26 (2H, s), 1.00 (9H, s), 0.99 (9H, s), 0.26 (3H, s), 0.23 (6H, s)

15 **IR (KBr): 2957, 2927, 2883, 2855, 1713, 1618, 1567, 1498, 1287 cm<sup>-1</sup>**

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> 的分析计算值: C, 65.84; H, 7.50。实测值: C, 65.53; H, 7.43。

**实施例 23****2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11H-苯并吡喃并[4,3-c]**

**苯并吡喃-5-酮化合物#85**

按照实施例 22 中描述的方法, 用实施例 20 中制备的 8-氟-2-羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮取代 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮, 制备为无色结晶固体的标题产物。

mp 197–198°C

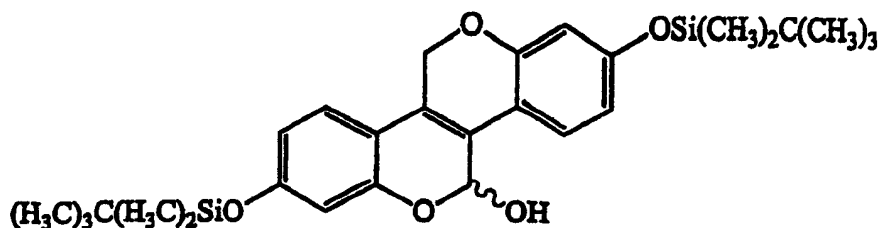
MS (CI)  $m/z$  399 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 421 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 819 ( $2M+Na$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.42 (1H, d,  $J = 8.83$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 5.79, 8.46$  Hz), 7.13 – 7.04 (2H, m), 6.58 (1H, d,  $J = 2.48, 8.71$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 2.45$  Hz), 5.27 (2H, s), 0.99 (9H, s), 0.24 (6H, s)

IR (KBr): 1724, 1619 1503, 1302, 1262, 1173, 832 cm<sup>-1</sup>

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>4</sub>Si 的分析计算值: C, 66.31; H, 5.82。实测值: C, 66.05; H, 5.80。

10

**实施例 24****2,8-双-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]-  
苯并吡喃-5-酮化合物#4**

15

将 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(5.016 g, 9.82 mmol, 1 当量)的甲苯(525 ml)溶液在装有一个机械搅拌器、一个氮气入口和一个滴液漏斗的 1 升三颈圆底烧瓶中冷

却至-78℃。向反应混合物中缓慢加入二异丁基氢化铝(19 ml 1.5 M, 28.48 mmol, 2.9 当量)的甲苯溶液, 同时保持反应混合物的温度低于-70℃。将反应物搅拌 5 小时, 通过加入甲醇(25 ml), 然后加入 10%柠檬酸溶液(~140 ml)而猝灭。所得溶液用二氯甲烷(525 ml)稀释, 所得溶液用饱和 Rocelle 盐溶液(250 ml)洗涤, 然后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到为黄色固体的粗制化合物。所得固体从二氯甲烷:己烷混合物(1:1)中重结晶, 得到为乳白色结晶固体的标题产物。

mp 188-190°C

MS (CI)  $m/z$  511 (M+H)<sup>+</sup>, 533 (M+Na)<sup>+</sup>, 495 [(M-H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup>, 1043 (2M+Na)<sup>+</sup>

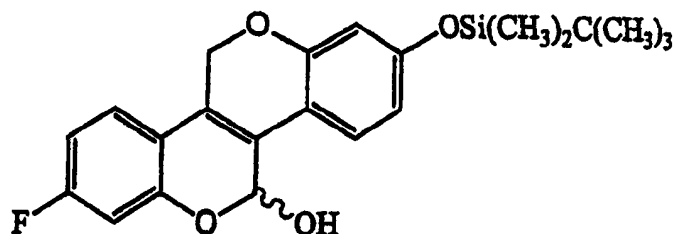
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, J = 8.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.24 Hz), 6.54 (1H, d, d, J = 2.31, 11.62 Hz), 6.46 (1H, d, d, J = 2.31, 8.35 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.31 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.1 Hz, collapsed to a s upon D<sub>2</sub>O exchange), 3.01 (1H, d, J = 8.2 Hz, D<sub>2</sub>O exchangeable), 0.98 (18H, s), 0.22 (6H, s), 0.21 (6H, s)

IR (KBr): 3407, 2950, 2928, 2857, 1612, 1572, 1496, 1276, 1252, 1166, 1126, 1020, 838, 777 cm<sup>-1</sup>.

10

### 实施例 25

#### 2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-8-氟-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]- 苯并吡喃-5-酚化合物#86



15

按照实施例 24 中描述的方法, 用实施例 20 中制备的 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮取代 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮, 制备为无色结晶固体

的标题产物。

mp 166–167°C

MS (CI)  $m/z$  401 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 423 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 383 [( $M-H_2O$ )+ $H$ ]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (1H, d, J = 8.83 Hz), 7.45 (1H, d, d, J = 5.79, 8.46 Hz), 7.13–7.04 (2H, m), 6.58 (1H, d, d, J = 2.48, 8.71 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.45 Hz), 5.27 (2H, s), 0.99 (9H, s), 0.24 (6H, s)

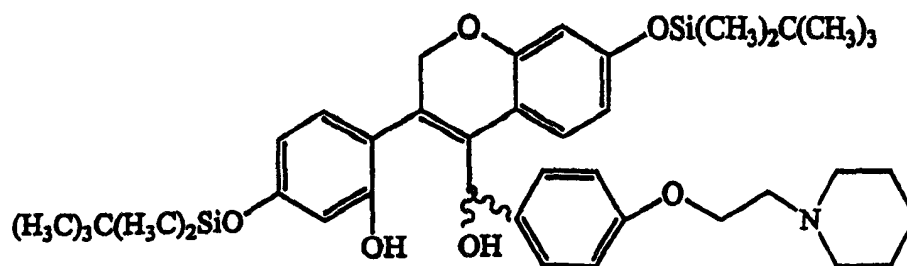
IR (KBr): 3441, 1616, 1590 1566, 1504, 1294, 1283, 1142, 1028 cm<sup>-1</sup>

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>4</sub>Si/0.4 H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 64.81; H, 6.38。实测值: C, 64.71; H, 6.19。

5

### 实施例 26

5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚



10

在一个 50 ml 单颈圆底烧瓶中, 将 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-碘苯 (0.828 g, 2.5 mmol, 3 当量) 在氩气下溶于四氢呋喃(10 ml)中并进行搅拌, 然后使混合物冷却至-22°C。搅拌 5 分钟后, 通过注射器加入异丙基氯化镁(1.244 ml 2.13 M, 2.65 mmol, 3 当量)的乙醚溶液。然后将反应混合物在约-22°C下搅拌 2 小时。接着加入实施例 24 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚(0.512 g, 1 mmol, 1 当量, 在 10 ml 中)的四氢呋喃溶液, 除去冷却浴, 让反应混合物升温至室温过夜。约 18 小时后, 加入饱和乙酸铵溶液(15 ml)并用乙醚(2 x 25 ml)萃取, 对反应物进行后处理。合并的有机萃取液用盐水和水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粘稠半固体残余物。通过用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱的硅胶色谱分离出

20

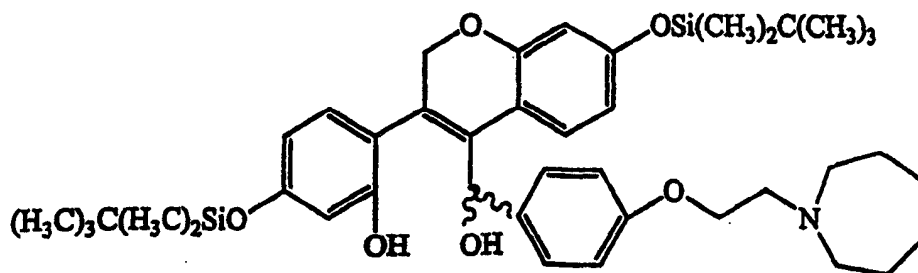
为粘稠无色半固体的标题产物。

MS (CI)  $m/z$  718 (M+H)<sup>+</sup>, loop negative 716 (M-H)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.06 (4H, m), 6.62 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 6.45–6.34 (3H, m), 5.38 (1H, brs.), 4.81 (2H, brs), 4.05 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.57 (4H, brs), 1.47 (4H, m), 1.46 (2H, m), 0.96 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.19 (6H, s), 0.14 (6H, s).

### 实施例 27

5 2-[4-{[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]羟甲基}-7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2H-苯并吡喃-3-基]-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-苯酚



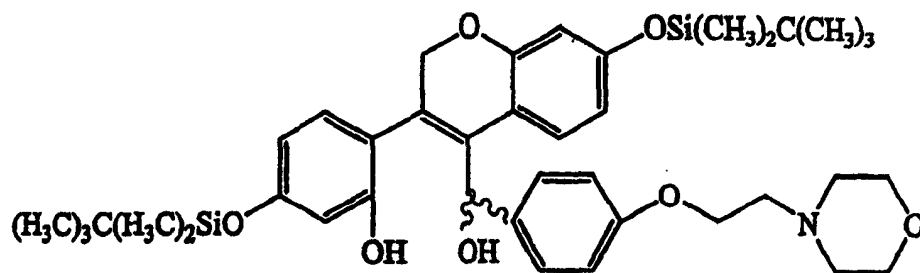
按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的 4-[2-(氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴(从 4-[2-(氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-碘苯和异丙基镁化溴原位产生)取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  732 (M+H)<sup>+</sup>, loop negative 730 (M-H)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.09–7.03 (4H, m), 6.66 (2H, d,  $J$  = 8.32 Hz), 6.45–6.28 (4H, m), 5.60 (1H, brs.), 4.81 (2H, brs), 4.03 (2H, t), 2.97 (2H, m), 2.83 (4H, m), 1.61–1.53 (8H, m), 0.96 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.19 (6H, s), 0.15 (6H).

### 实施例 28

15 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-吗啉-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚



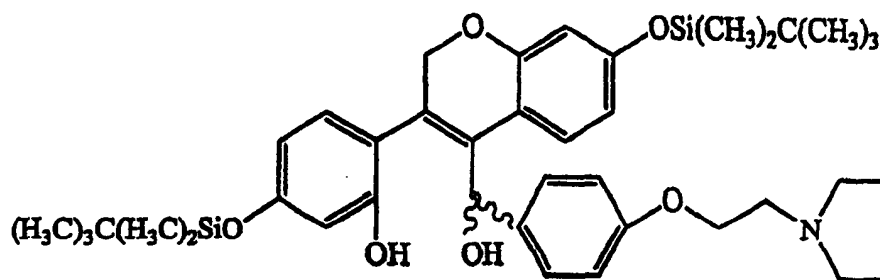
按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的 4-[2-(吗啉-1-基)-乙氧基苯基]-镁化溴(从 4-[2-(吗啉-1-基)-乙氧基]-碘苯和异丙基镁化溴原位产生)取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基苯基]-镁化溴, 制备标题化合物。

MS (CI)  $m/z$  720 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 742 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>; loop negative 718 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.06–7.02 (4H, m), 6.77 (2H, d,  $J = 7.98$  Hz), 6.43 – 6.18 (4H, m), 5.67 (1H, brs), 4.81 (2H, brs), 4.05 (2H, t), 3.72 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.56 (4H, m), 0.96 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.19 (6H, s), 0.15 (6H, s)

### 实施例 29

5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基-苯酚

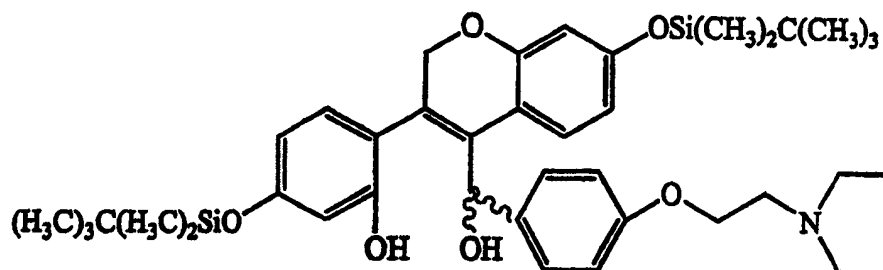


按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的 4-[2-(吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴(从 4-[2-(吡咯烷-1-基)-乙氧基]-碘苯和异丙基镁化溴原位产生)取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  704 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 726 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, loop negative 702 ( $M-H$ ).

**实施例 30**

**5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚**



5

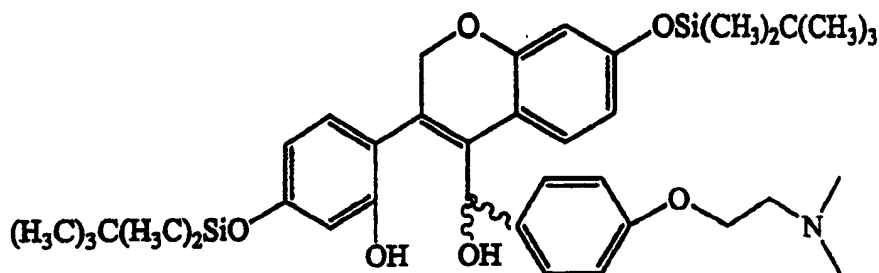
按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的 4-(2-二乙氨基乙氧基)-苯基镁化溴(从 4-(2-二乙氨基乙氧基)-碘苯和异丙基镁化溴原位产生)取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基苯基]-镁化溴, 制备标题产物。

10

MS (CI)  $m/z$  706 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 728 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>,  $-\text{loop negative}$  704 ( $M-H$ ).

**实施例 31**

**5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚**



15

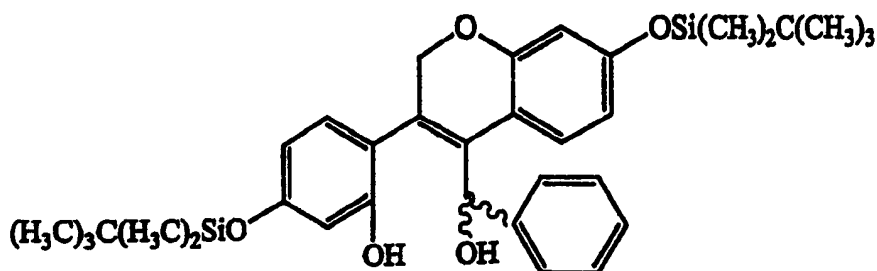
按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的 4-(2-二甲氨基乙氧基)-苯基镁化溴(从 4-(2-二甲氨基乙氧基)-碘苯和异丙基镁化溴原位产生)取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴, 制备标题产物。

MS (Cl)  $m/z$  678 (M+H)<sup>+</sup>, 700 (M+Na)<sup>+</sup>; loop negative 706 (M-H)

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.09 (4H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.10 Hz), 6.58–6.33 (4H, m), 5.50 (1H, brs), 4.82 (2H, brs), 4.00 (2H, t), 2.78 (2H, m), 2.38 (6H, s), 0.98 (9H, s), 0.94 (9H, s), 0.20 (6H, s), 0.15 (6H, s).

### 实施例 32

5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-[7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-(羟基-苯基)-甲基]-2H-苯并吡喃-3-基]-苯酚

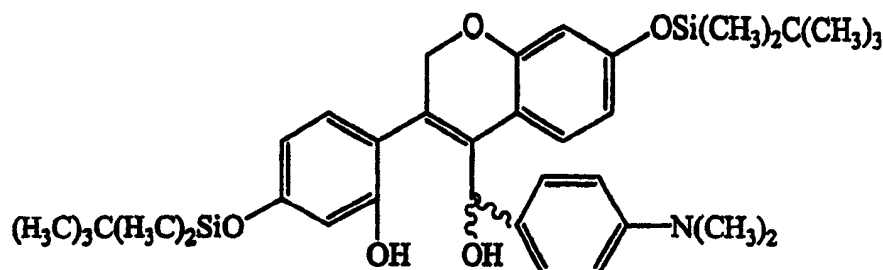


按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的苯基镁化溴取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴(从 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-碘苯和异丙基镁化溴原位产生), 制备标题产物。

10 MS (Cl)  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>, 613 (M+Na)<sup>+</sup>, 573 (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>; loop negative, 589 (M-H).

### 实施例 33

15 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-[7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-[(4-二甲氨基-苯基)-羟基-甲基]-2H-苯并吡喃-3-基]-苯酚



按照实施例 26 中描述的方法, 用作为格氏试剂的 4-(二甲氨基)-

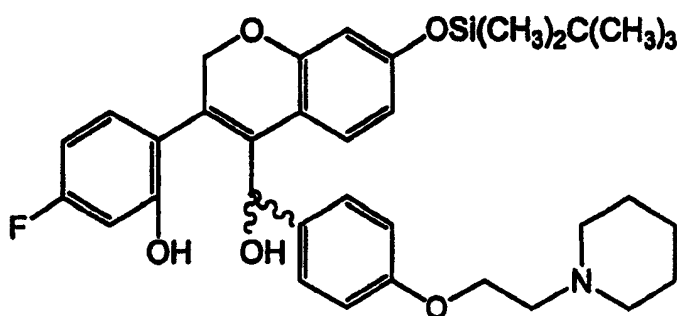
苯基镁化溴取代格氏试剂 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基镁化溴(从 4-[2-(哌啶-1-基)-乙氧基]-碘苯和异丙基镁化溴原位产生), 制备标题产物。

MS (Cl)  $m/z$  634 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 616 ( $M-H_2O+H$ )<sup>+</sup>.

5

### 实施例 34

2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基-5-氟-苯酚



10

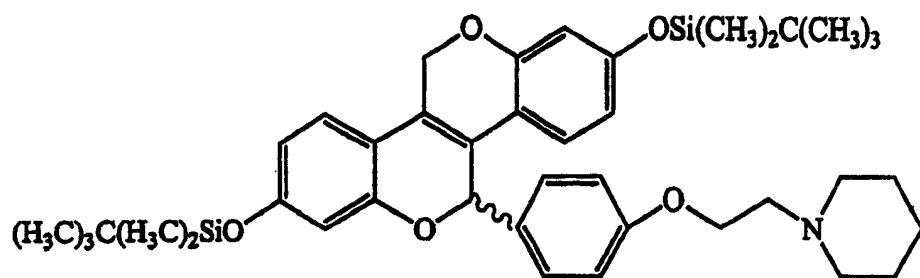
按照实施例 26 中描述的方法, 用实施例 25 中制备的 2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-8-氟-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚取代 2,8-双-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚, 制备标题化合物。

MS (Cl)  $m/z$  606 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 648 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>; loop negative 604 ( $M-H$ )

15

### 实施例 35

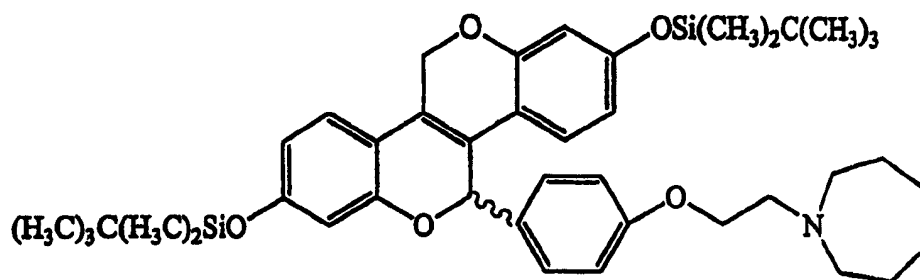
1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶化合物#8



10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (2H, d, J = 1.91, 6.82 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.42 Hz), 6.39 (2H, d, J = 8.42 Hz), 6.29 (2H, m), 6.14 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 13.90 Hz), 5.10 (1H, d, d, J = 13.90 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.97 Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.48 (4H, t, J = 6.0 Hz), 1.58 (4H, m), 1.43 (2H, m), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s).

1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]  
苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-氮杂环庚烷化合物#17



按照实施例 35 中描述的方法, 用实施例 27 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚取代 5-(叔丁基-二

甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚, 制备标题产物。

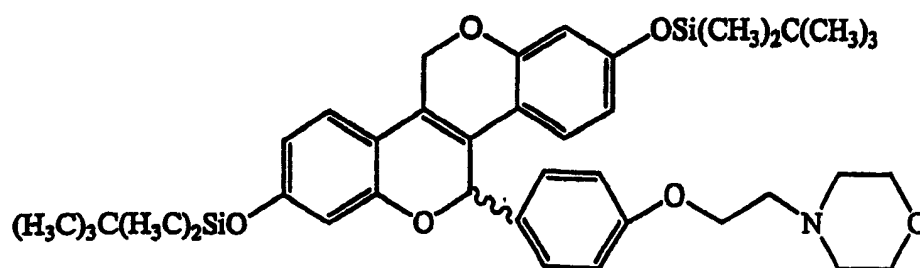
MS (CI)  $m/z$  714 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31 (2H, d, J = 8.72 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.32 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.70 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.44 Hz), 6.14 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 13.88 Hz), 5.10 (1H, d, d, J = 1.55, 13.88 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.20 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.20 Hz), 2.81-2.73 (4H, m), 1.70-1.60 (8H, m), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s)

5

### 实施例 37

1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氧-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-吗啉化合物#12



按照实施例 35 中描述的方法, 用实施例 28 中制备的 2-[4-{[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]羟甲基}-7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2H-苯并吡喃-3-基]-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-苯酚取代 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-[羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基]-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚, 制备标题产物。

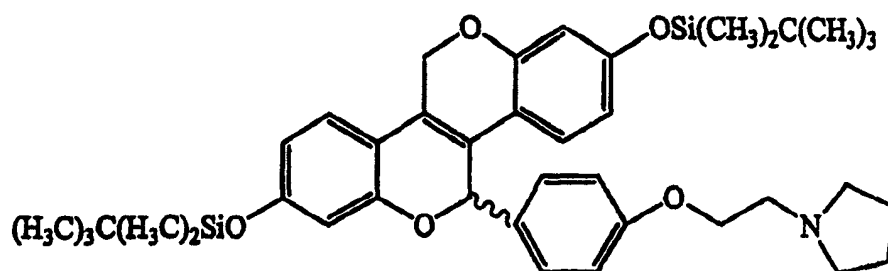
MS (CI)  $m/z$  702 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31 (2H, d, J = 8.65 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.33 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.74 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.43 Hz), 6.41-6.27 (4H, m), 6.15 (1H, brs), 5.30 (1H, d, J = 13.77 Hz), 5.10 (1H, d, d, J = 1.52, 13.77 Hz), 4.04 (2H, t), 3.74-3.69 (4H, m), 2.75 (2H, t), 2.55-2.52 (4H, m), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s)。

15

### 实施例 38

**1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷化合物#10**



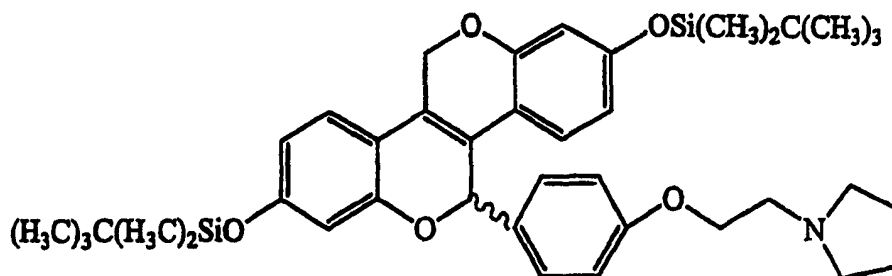
按照实施例 35 中描述的方法, 用实施例 29 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚取代 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚, 制备标题产物。

**MS (CI)  $m/z$  686 (M+H)<sup>+</sup>**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.31 (2H, d, J = 8.59 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.32 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.70 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.41 Hz), 6.15 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 13.88 Hz), 5.10 (1H, d, J = 14.04 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.88 Hz), 2.87 (2H, t, J = 5.98 Hz), 2.61 (4H, brs), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s).

**实施例 39**

**(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-二乙胺化合物#18**



按照实施例 35 中描述的方法, 用实施例 30 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-二乙

氨基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚取代 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚, 制备标题产物。

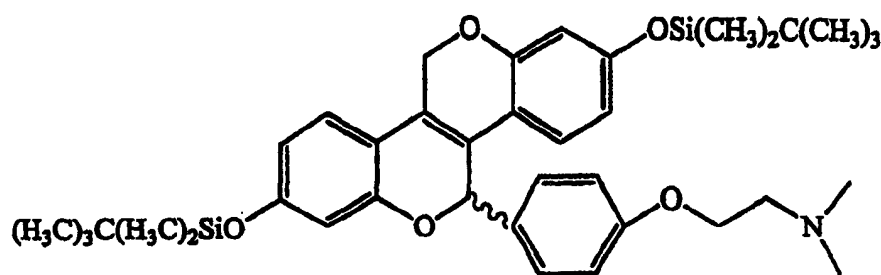
MS (cl)  $m/z$  688 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31 (2H, d, J = 8.59 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.32 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.70 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.42 Hz), 6.41 – 6.27 (4H, m), 6.15 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 13.85 Hz), 5.10 (1H, d, J = 13.89 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.41 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.39 Hz), 2.60 (4H, q, J = 7.14 Hz), 1.03 (6H, t, J = 7.14 Hz), 0.96 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s)。

5

#### 实施例 40

(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-二甲胺化合物#20



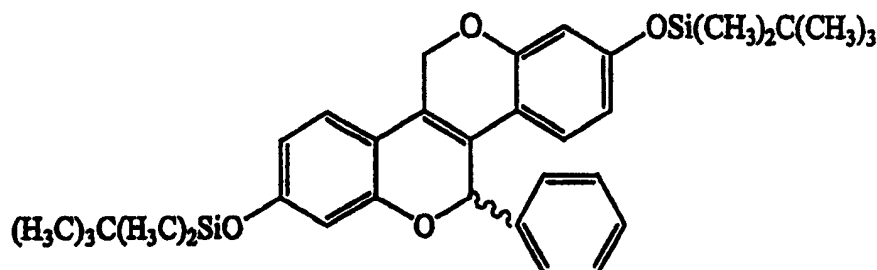
10

按照实施例 35 中描述的方法, 用实施例 31 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚取代 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚, 制备标题产物。

MS (Cl)  $m/z$  660 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31 (2H, d, J = 8.69 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.32 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.68 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.42 Hz), 6.41 – 6.27 (4H, m), 6.14 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 13.83 Hz), 4.91 (1H, d, d, J = 1.50, 13.88 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.79 Hz), 2.68 (2H, t, J = 5.79 Hz), 2.29 (6H, s), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s)。

15

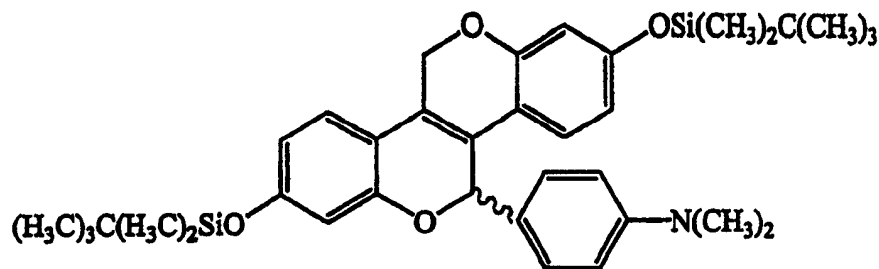
**实施例 41****2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-苯基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃化合物#5**

- 5 按照实施例 35 中描述的方法，用实施例 32 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-[7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-(羟基-苯基)-甲基]-2H-苯并吡喃-3-基]-苯酚取代 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚，制备标题产物。

**MS (CI)  $m/z$  573 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, ( $M+Na$ )<sup>+</sup>**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.41 (2H, m), 7.28 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.30 Hz), 6.54 (1H, d, J = 8.40 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.30 Hz), 6.40 (1H, d, d, J = 2.34, 7.94 Hz), 6.21 (s, 1H, s), 5.31 (1H, d, J = 13.90 Hz), 5.10 (1H, d, d, J = 1.44, 13.90 Hz), 0.96 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.19 (6H, s), 0.16 (6H, s).

10

**实施例 42****2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-(4-二甲氨基)-苯基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃化合物#23**

15

用硅胶色谱和乙酸乙酯/己烷作为洗脱液，对实施例 34 中制备的

粗制 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-[7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-[(4-二甲氨基-(苯基)-羟基-甲基)-2H-苯并吡喃-3-基]]-苯酚进行纯化, 得到为环化脱水产物的标题化合物。

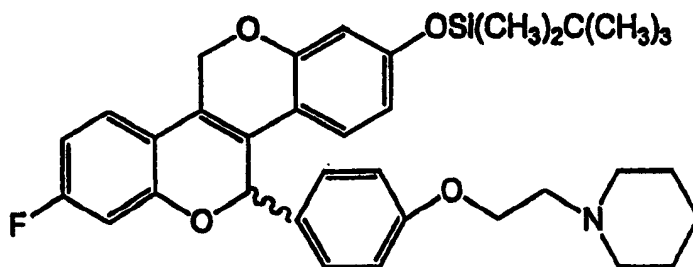
MS (CI)  $m/z$  573 (M+H)<sup>+</sup>, (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41 (2H, m), 7.28 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.30 Hz), 6.54 (1H, d, J = 8.40 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.30 Hz), 6.40 (1H, d, d, J = 2.34, 7.94 Hz), 6.21 (s, 1H, s), 5.31 (1H, d, J = 13.90 Hz), 5.10 (1H, d, d, J = 1.44, 13.90 Hz), 2.89 (6H, s), 0.96 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.19 (6H, s), 0.16 (6H, s)。

5

### 实施例 43

1-(2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶化合物#87



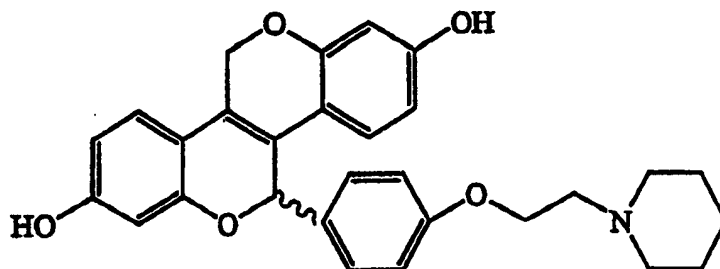
10

按照实施例 26 中描述的方法, 用实施例 34 中制备的 2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基-5-氟-苯酚取代 2,8-双-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  588 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30 (2H, d, J = 8.67 Hz), 6.94 (1H, ABq, J = 8.49 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.68 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.42 Hz), 6.59 (1H, d, t, J = 2.55, 8.47 Hz), 6.51 (1H, d, d, J = 2.51, 9.82 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.34 Hz), 6.23 (1H, d, d, J = 2.36, 8.37 Hz), 6.18 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 14.07 Hz), 5.08 (1H, d, d, J = 1.37, 13.87 Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.02 Hz), 2.73 (2H, t, J = 6.03 Hz), 2.47 (4H, m), 1.88 (4H, m), 1.43 (2H, m), 0.96 (9H, s), 0.19 (6H, s)。

15

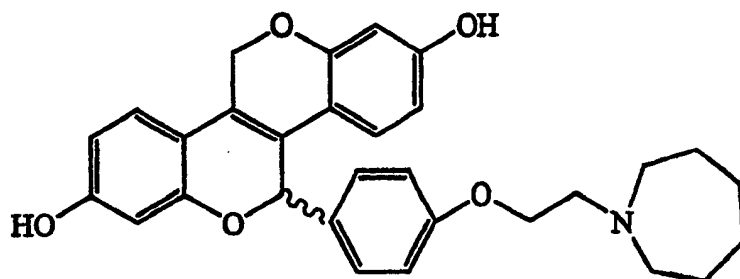
**实施例 44****5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚化合物#9**

5 向实施例 35 中制备的 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(0.19 g, 0.2714 mmol, 1 当量)的四氢呋喃(15 ml)搅拌溶液中加入四正丁基氟化铵(1 M 的四氢呋喃溶液, 1.36 ml, 1.36 mmol, 5 当量), 然后将混合物搅拌 3 小时。反应混合物用乙酸乙酯(30 ml)稀释, 然后用饱和氯化铵水溶液(35 ml)洗涤。通过过滤除去沉淀的无机盐并用乙酸乙酯洗涤。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 过滤并蒸发至干, 得到粗产物。该粗产物经用己烷和含 10% 氢氧化铵的 10% 含氨甲醇的 1:1 混合物的硅胶柱色谱纯化, 得到为呈褐色泡沫状固体的纯化标题产物。

MS (CI) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>, 470 (M-H, loop negative)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-6 acetone): δ 8.46 (2H, br hump), 7.24 (2H, d, d, J = 1.93, 6.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.40 Hz), 6.71 (3H, d, J = 6.6 Hz), 6.29 (1H, d, d, J = 2.43, 8.34 Hz), 6.25 (1H, d, J = 2.40 Hz), 6.20 (1H, d, d, J = 2.43, 8.32 Hz), 6.13 (2H, d, J = 2.36 Hz), 5.25 (1H, d, J = 14.15 Hz), 4.93 (1H, d, d, J = 1.66, 14.13 Hz), 3.89 (2H, t, J = 6.02 Hz), 2.51 (2H, t, J = 6.02 Hz), 2.30 (4H, m), 1.37 (4H, m), 1.26 (2H, m)。

**实施例 45****5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚化合物#17**



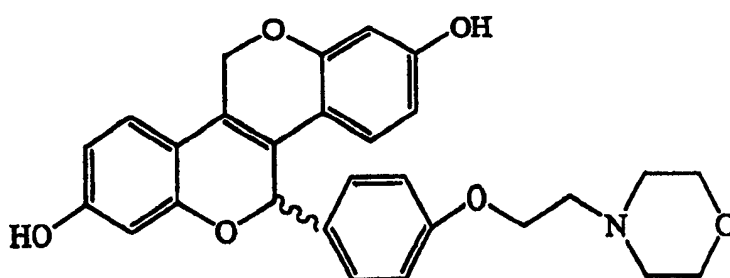
按照实施例 44 中描述的方法,用实施例 36 中制备的 1-(2-{4-[2,8-  
双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-  
5-基]-苯氧基}-乙基)-氮杂环庚烷取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-  
5 甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-  
哌啶, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  486 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; loop negative 484 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-6 丙酮)  $\delta$  7.32 (2H, d,  $J = 8.70$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 8.37$  Hz), 6.84 (3H, d,  $J = 8.60$  Hz), 6.43 - 6.26 (5H, m), 5.37 (1H, d,  $J = 14.14$  Hz), 5.06 (1H, d, d,  $J = 1.67, 14.14$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J = 6.14$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J = 6.11$  Hz), 1.56 (8H, m)。

#### 实施例 46

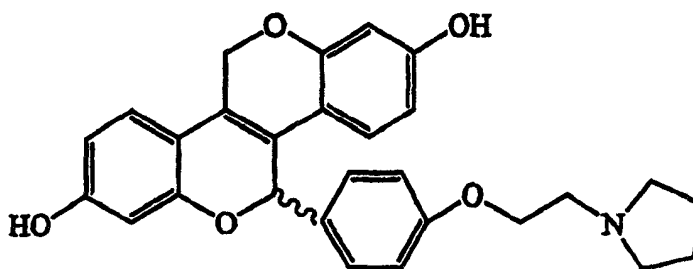
10 5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-  
c]苯并吡喃-2,8-二酚化合物#13



按照实施例 44 中描述的方法,用实施例 37 中制备的 1-(2-{4-[2,8-  
双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-  
5-基]-苯氧基}-乙基)-吗啉取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧  
15 基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶,  
制备标题产物。

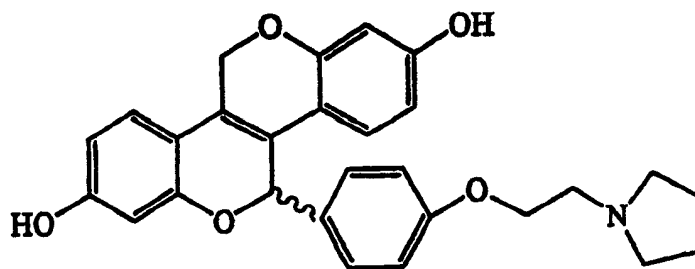
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-6 丙酮 ) δ 8.58 (2H, br hump), 7.37 (2H, d, J = 8.68 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.73 Hz), 6.84 (3H, d, J = 8.73 Hz), 6.42 (1H, d, d, J = 2.37, 8.34 Hz), 6.38 (2H, d, 2.37 Hz), 6.33 (1H, d, d, J = 2.41, 8.33 Hz), 6.27 (2H, d, J = 2.33 Hz), 6.27 (1H, s), 5.38 (1H, d, J = 14.11 Hz), 5.06 (1H, d, d, J = 1.56, 14.13 Hz), 4.06 (2H, t, J = 5.81 Hz), 3.57 (4H, t, J = 4.01 Hz), 2.92 (4H, brs), 2.69 (2H, t, J = 3.45).

5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]-  
苯并吡喃-2,8-二酚化合物#11



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-6 丙酮 ) δ 7.36 (2H, d, J = 8.63 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.34 Hz), 6.84 – 6.79 (3H, m), 6.44 – 6.26 (5H, m), 5.36 (1H, d, J = 14.14 Hz), 5.05 (1H, d, d, J = 1.22, 14.13 Hz), 4.82 (2H, br hump), 4.03 (2H, t, J = 5.85 Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.83), 2.54 (4H, m) 1.71-1.68 (4H, m).

5-[4-(2-二乙氧基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]-  
苯并吡喃-2,8-二酚化合物#19



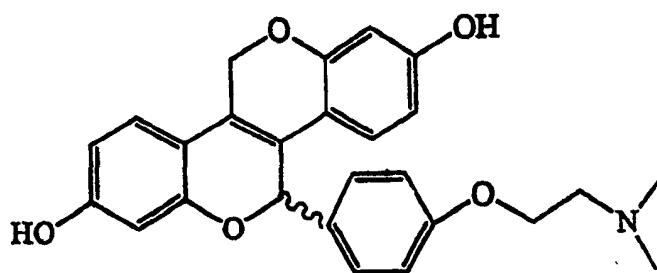
按照实施例 44 中描述的方法, 用实施例 39 中制备的(2-{4-[2,8-  
双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-  
5-基]-苯氧基}-乙基)-二乙胺取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅  
氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌  
啶, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  460 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; loop negative 458 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-6 丙酮)  $\delta$  7.36 (2H, d,  $J = 8.65$  Hz), 7.02 (1H, d,  
 $J = 8.36$  Hz), 6.82 (3H, d, d,  $J = 2.34, 8.47$ ), 6.43 – 6.26 (5H, m), 5.50 (2H, br  
hump), 5.37 (1H, d,  $J = 14.12$  Hz), 5.06 (1H, d, d,  $J = 1.46, 14.12$  Hz), 4.82 (2H,  
br hump), 3.99 (2H, t,  $J = 6.23$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J = 6.16$  Hz), 2.57 (4H, q,  $J =$   
7.12 Hz) 0.99 (6H, t,  $J = 7.11$ ).

#### 实施例 49

5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]-  
苯并吡喃-2,8-二酚化合物#21



按照实施例 44 中描述的方法, 用实施例 40 中制备的 2-{4-[2,8-  
双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-  
5-基]-苯氧基}-乙基)-二甲胺取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅  
氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌  
啶, 制备标题产物。

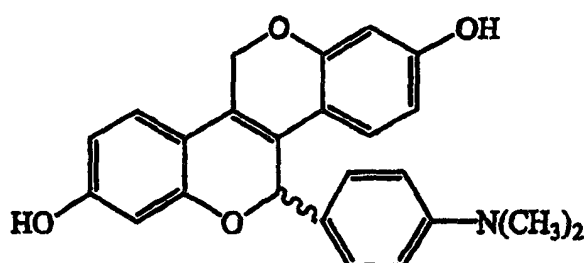
啉, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  432 (M+H)<sup>+</sup>; loop negative 430 (M-H)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-6 丙酮)  $\delta$  7.37 (2H, d, J = 8.63 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.36 Hz), 6.84 (3H, d, J = 8.49 Hz), 6.43 – 6.27 (5H, m), 5.38 (1H, d, J = 14.11 Hz), 5.06 (1H, d, d, J = 1.39, 14.11 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.88 Hz), 2.63 (2H, t, J = 5.85 Hz), 2.23 (6H, brs)。

### 实施例 50

#### 5 5-[4-二甲氨基-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚 化合物#26



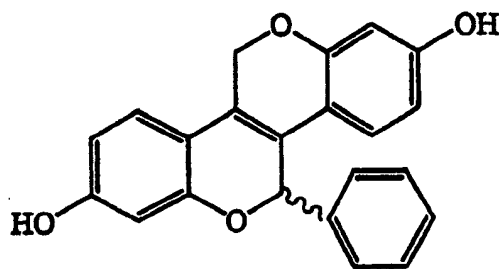
按照实施例 44 中描述的方法, 用实施例 42 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-(4-二甲氨基)-苯基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶, 制备标题产物。

MS (CI)  $m/z$  388 (M+H)<sup>+</sup>; loop negative 386 (M-H)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d-5 甲醇)  $\delta$  7.21 (2H, d, J = 8.79 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.36 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.41 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.83 Hz), 6.33 (1H, d, d, J = 2.42, 7.70 Hz), 6.30 (1H, d, J = 2.39 Hz), 6.23 (1H, d, d, J = 2.43, 8.36 Hz), 6.12 (1H, d, J = 2.41 Hz), 6.08 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 13.95 Hz), 5.03 (1H, d, d, J = 1.62, 13.95 Hz), 2.86 ((6H, s)。

### 实施例 51

#### 5-苯基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚: 化合物#6



按照实施例 44 中描述的方法, 用实施例 41 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-苯基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶, 制备标题产物。

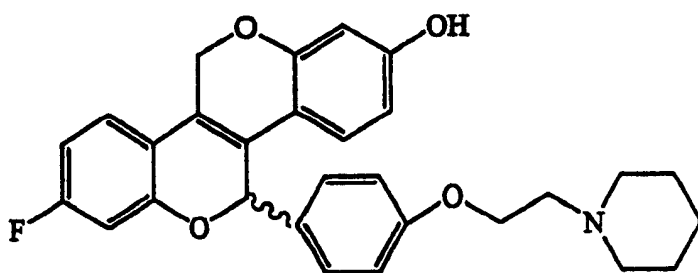
MS (CI)  $m/z$  345 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; loop negative 343 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 丙酮 -d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.49 (1H, brs), 8.47 (1H, s), 7.46 (2H, d, d,  $J = 1.76, 8.10$  Hz), 7.31 – 7.26 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J = 8.38$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.38$  Hz), 6.47 (1H, d, d,  $J = 2.43, 8.38$  Hz), 6.38 (1H, d, d,  $J = 2.43, 8.38$  Hz), 6.33 (1H, brs), 6.29 (1H, d,  $J = 2.43$ ), 5.38 (1H, d,  $J = 14.08$ ), 5.06 (1H, d, d,  $J = 1.67, 14.08$  Hz)。

### 实施例 52

8-氟-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]-

苯并吡喃-2-酚化合物#46



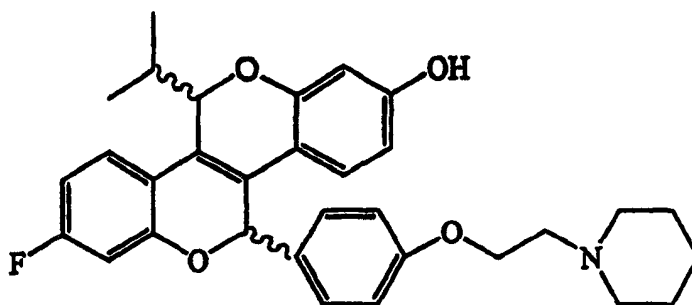
按照实施例 44 中描述的方法, 用实施例 42 中制备的 1-(2-{[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶, 制备标题化合物。

MS (CI)  $m/z$  474 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; loop negative 472 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24 (2H, d,  $J = 8.36$  Hz), 7.19 (1H, br hump), 6.90 (1H, ABq,  $J = 8.45$  Hz), 6.67 (2H, d,  $J = 8.66$  Hz), 6.62 (2H, d, 8.43), 6.57 (1H, d, d,  $J = 2.53, 8.49$  Hz), 6.49 (1H, d, d,  $J = 2.47, 9.79$  Hz), 6.33 (1H, d,  $J = 2.24$  Hz), 6.14 (1H, s), 5.24 (1H, d,  $J = 13.86$  Hz), 5.03 (1H, d, 13.19 Hz), 4.00 (2H, t,  $J = 5.69$  Hz), 2.70 (2H, m), 2.54 (4H, brs), 1.60 (4H, brm), 1.43 (2H, brm)。

### 实施例 53

8-氟-11-异丙基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢  
苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-酚化合物#47



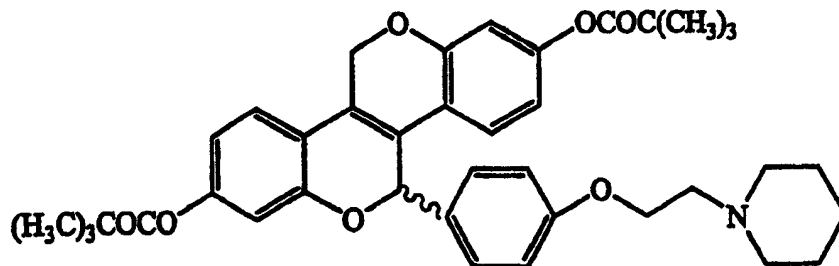
在实施例 52 中制备的化合物经柱色谱纯化的过程中, 分离出少量为伴生微量组分的标题化合物, 所述化合物衍生自甲硅烷基化前体 [MS (CI)  $m/z$  630], 为实施例 52 中制备的主要组分中的微量副产物, 进而衍生自由在实施例 34 中标题化合物的制备过程中通过与异丙基镁化溴的副反应形成的为微量副产物的前体。

MS (CI)  $m/z$  516 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; loop negative 514 ( $M-H$ )

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34 (2H, d,  $J = 8.34$  Hz), 7.03 (1H, ABq,  $J = 8.53$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J = 8.79$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J = 8.34$  Hz), 6.57 (1H, d, 2.40Hz), 6.50 (1H, d, d,  $J = 2.61, 6.12$  Hz), 6.429 (1H, d,  $J = 2.40$  Hz), 6.24 (1H, d, d,  $J = 2.42, 8.34$  Hz), 6.04 (1H, s), 4.92 (1H, d, 7.30 Hz), 4.08 (2H, t,  $J = 5.79$  Hz), 2.83 (2H, m), 2.59 (4H, brs), 2.28 (1H, m), 1.64 (4H, brm), 1.46 (2H, brm), 1.25 (1H, s), 1.07 (3H, d,  $J = 6.90$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.54$  Hz)。

### 实施例 54

#### 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#22



- 5 在氮气下，向实施例 44 中制备的 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚(0.200g, 0.424 mmol)的二氯甲烷(10 ml)的冰冷却的搅拌浆液中加入三乙胺(0.2ml, 1.43 mmol, 3.5 当量)。约 10 分钟后，观察到反应混合物变为澄清溶液。然后向该反应混合物中缓慢加入(约 5 分钟内) 2,2-二甲基丙酰氯(即新戊酰氯, 0.157 ml, 1.3 mmol, 3.18 当量)。然后除去冷却浴，让反应混合物升温至室温过夜。然后向反应混合物中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(20 ml)，将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。分离有机层，水层用二氯甲烷(2x20 ml)再次萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤，干燥(无水硫酸钠)，过滤并真空蒸发。残余物经用 2%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液的硅胶色谱纯化，得到为乳白色结晶固体的标题产物。
- 10
- 15

**MS (CI) m/z 640 (M+H)<sup>+</sup>**

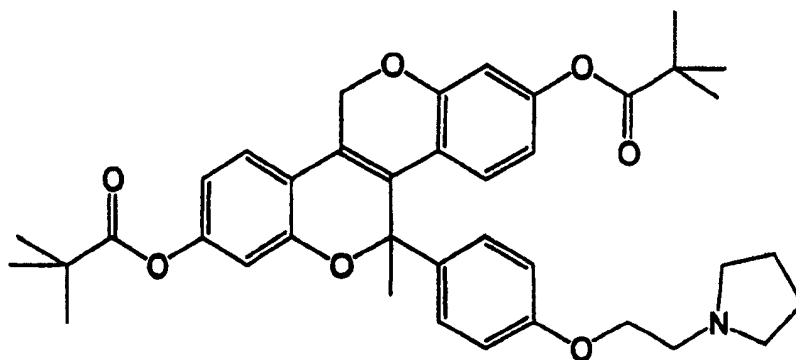
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.83 – 6.78 (3H, m), 6.64 (1H, d, J = 2.3, 8.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.54 – 6.49 (2H, m), 6.21 (1H, s), 5.37 (1H, d, J = 14 Hz), 5.16 (1H, d, J = 14 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.74 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.49 (4H, brs), 1.59 (4H, m), 1.37 (2H, m), 1.32 (9H, s), 1.30 (9H, s).

**IR (KBr):** 2972, 2934, 2872, 1754, 1611, 1585, 1510, 1498, 1220, 1175, 1157, 1127, 1109, 1026 cm<sup>-1</sup>

C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>/0.6H<sub>2</sub>O 的分析计算值: C, 73.22; H, 7.09; N, 2.19。  
实测值: C, 72.25; H, 7.06; N, 2.08。

**实施例 55****2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5-甲基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯**

5

**化合物#30**

步骤 A: 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚。

10 向 1-[2-(4-溴苯氧基)-乙基]-吡咯烷(331 mg, 1.22 mmol)的 THF (7.5 ml)溶液中于-78℃加入正丁基锂(2.5 M 的己烷溶液, 478  $\mu$ l, 1.19 mmol)。将混合物于-78℃搅拌 0.5 小时。然后向该混合物中加入实施例 22 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(153 mg, 0.30 mmol)的 THF (3 ml)溶液。然后将反应混合物于-78℃搅拌 1.5 小时。向该混合物中于-78℃加入甲基镁化溴(3 M 的乙醚溶液, 1 ml, 2.99 mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到为黄色油状物的粗产物。所得粗产物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

20 MS  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ) = 719。

步骤 B: 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷。

将以上步骤 A 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)苯酚溶于甲苯(8 ml)中, 然后用稀盐酸(0.4 ml 的浓盐酸:H<sub>2</sub>O =1:2 v/v)处理。将反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。然后混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各层, 有机层依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤并经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。滤出干燥剂, 浓缩滤液。经用乙酸乙酯:己烷:CH<sub>3</sub>OH (含有 1% NH<sub>4</sub>OH) = 49:49:2 作为洗脱液的快速色谱纯化, 得到为浅色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.80 (s, 30 H), 1.72-1.76 (m, 4 H), 1.97 (s, 3 H), 2.59-2.61 (m, 4 H), 2.84 (t, 2 H J = 5.9), 4.03 (t, 2 H J = 5.9), 5.04 (ABq, 2 H, J<sub>AB</sub> = 13.8; Δν<sub>AB</sub> = 22 Hz), 6.29 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.41 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.52-6.57 (m, 3 H), 6.78 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.89 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)

MS m/z (M<sup>+</sup>) = 700.

步骤 C: 5-甲基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚。

向 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷(84.5 mg, 0.12 mmol)的 THF (7 ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1M 的 THF 溶液, 241.4 μl, 0.24 mmol)。将混合物在室温下搅拌 40 分钟。加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl, 然后加入乙酸乙酯。分离所得各层, 有机层用盐水洗涤, 然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂, 残余物在室温下真空干燥 2 小时, 得到标题化合物, 所得标题化合物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

MS m/z (M<sup>+</sup>) = 472, (M<sup>-</sup>) = 470.

步骤 D: 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5-甲基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯。

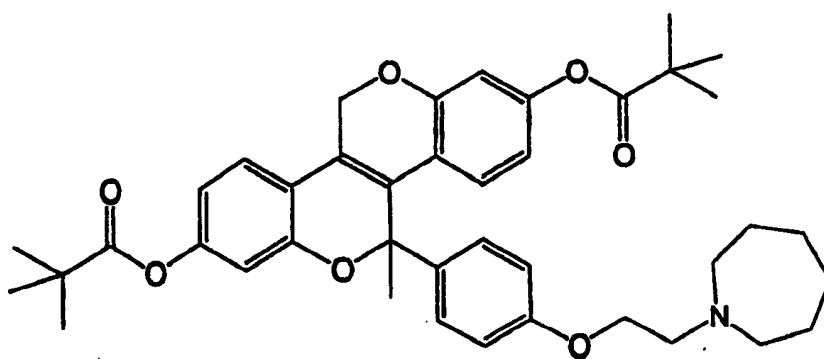
向以上步骤 C 中制备的 5-甲基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚的二氯甲烷(5ml) (DCM)悬浮液中于 5℃加入三乙胺(Et<sub>3</sub>N) (67 mg, 0.66 mmol), 然后搅拌 5 分钟。然后向反应混合物中加入三甲基乙酰氯(75.7 mg, 0.63 mmol) 5 并将混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml)并将混合物搅拌 1 小时。然后反应混合物用 DCM 萃取, 用盐水洗涤并经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。除去干燥剂后, 浓缩溶液, 所得残余物通过装有 2%甲醇的 DCM 的短硅胶柱洗脱。蒸发溶剂, 得到粘稠黄色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (s, 18 H), 1.72-1.76 (m, 4 H), 1.97 (s, 3 H), 2.59-2.61 (m, 4 H), 2.84 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 4.03 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 5.04 (ABq, 2 H, J<sub>AB</sub> = 13.8; Δν<sub>AB</sub> = 22 Hz), 6.29 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.41 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.52-6.57 (m, 3 H), 6.78 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.89 (d, 1 H J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)

MS m/z (M<sup>+</sup>) = 640, 662

### 实施例 56

11-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#33



步骤 A: 2-[4-{1-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-1-羟基-乙基}-7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2H-苯并吡喃-3-基]-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-苯酚

向 1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-氮杂环庚烷(356 mg, 1.19 mmol)的 THF (7.5 ml)溶液中于-78℃加入正丁基锂(2.5 M 的己烷溶液, 466  $\mu$ l, 1.17 mmol)。将反应混合物于-78℃搅拌 0.5 小时。然后向该混合物中加入  
 5 实施例 22 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(149 mg, 0.29 mmol)的 THF (3 ml)溶液, 将反应混合物于-78℃搅拌 1.5 小时。然后向该混合物中于-78℃加入甲基  
 10 镁化溴(3 M 的乙醚溶液, 1 ml, 3 mmol)并在室温下搅拌过夜。反应物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 然后经  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸发剩余的溶剂, 得到为黄色油状物的粗制标题产物, 所得粗制标题产物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

MS  $m/z$  ( $M^+$ ) = 746。

**步骤 B: 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-氮杂环庚烷**

15 将以上步骤 A 中制备的 2-[4-{1-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-1-羟基-乙基}-7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2H-苯并吡喃-3-基]-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-苯酚溶于甲苯(8ml)中, 然后用稀盐酸(0.4 ml 的浓盐酸: $\text{H}_2\text{O}$  = 1: 2 v/v)处理。将反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时, 然后用水和乙酸乙酯稀释。分离所得各层, 有机层依次用饱和  
 20  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。滤出干燥剂, 浓缩滤液。经用乙酸乙酯:己烷: $\text{CH}_3\text{OH}$  (含有 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) = 49:49:2 作为洗脱液的快速色谱纯化, 得到为浅黄色油状物的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.77 (s, 30 H), 1.52-1.59 (m, 8 H), 1.97 (s, 3 H), 2.71-2.75 (m, 4 H), 2.90 (t, 2 H,  $J$  = 6.0 Hz), 3.99 (t, 2 H  $J$  = 6.0 Hz), 5.04 (ABq, 2 H,  $J_{AB}$  = 13.8;  $\Delta\nu_{AB}$  = 22 Hz), 6.29 (dd, 1 H,  $J$  = 2.4, 8.6 Hz), 6.41 (d, 1 H,  $J$  = 2.2 Hz), 6.53 (m, 3H), 6.77 (d, 2 H,  $J$  = 8.8 Hz), 6.88 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 7.38 (d, 2 H,  $J$  = 8.8 Hz)

MS  $m/z$  ( $M^+$ ) = 728。

**步骤 C: 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚**

向 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-氮杂环庚烷(77.5 mg, 0.11 mmol)的 THF (7 ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1 M 的 THF 溶液, 213  $\mu$ l, 0.21 mmol)。将混合物在室温下搅拌 40 分钟。然后加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 接着加入乙酸乙酯。分离所得各层, 有机层用盐水洗涤, 然后经  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸发剩余的溶剂, 将残余物在室温下真空干燥 2 小时, 得到标题化合物, 所得标题化合物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

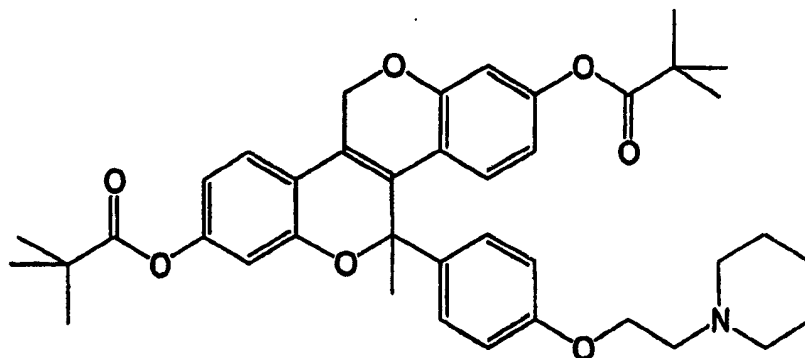
MS  $m/z$  ( $M^+$ ) = 472, ( $M^-$ ) = 470。

**步骤 D: 11-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯**

向以上步骤 C 中制备的 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚的二氯甲烷(5ml) (DCM) 悬浮液中于 5 $^{\circ}\text{C}$ 加入三乙胺(TEA) (59 mg, 0.59 mmol)并搅拌 5 分钟。然后向该反应混合物中加入三甲基乙酰氯(66.7 mg, 0.55 mmol), 然后将混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml)并搅拌 1 小时。反应混合物用 DCM 萃取, 用盐水洗涤并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去干燥剂后, 浓缩有机溶液, 残余物经用 2%甲醇的 DCM 作为洗脱液的硅胶色谱纯化, 得到为粘稠黄色油状物的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (s, 18 H), 1.52-1.59 (m, 8 H), 1.97 (s, 3 H), 2.72-2.75 (m, 4 H), 2.90 (t, 2 H,  $J = 6.0$  Hz), 3.99 (t, 2 H  $J = 6.0$  Hz), 5.04 (ABq, 2 H,  $J_{AB} = 13.8$ ;  $\Delta\nu_{AB} = 22$  Hz), 6.29 (dd, 1 H,  $J = 2.4, 8.6$  Hz), 6.41 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 6.51-6.56 (m, 3H), 6.77 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 6.88 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.38 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz)

MS  $m/z$  ( $M^+$ ) = 668。

**实施例 57****2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-11-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯****化合物#41**

5

步骤 A: 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚。

10

向 1-[2-(4-溴苯氧基)-乙基]-哌啶(360 mg, 1.27 mmol)的 THF (7.5 ml)溶液于-78℃加入正丁基锂(1.6 M 的己烷溶液, 773  $\mu$ l, 1.24 mmol)。将反应混合物于-78℃搅拌 0.5 小时。然后向反应混合物中加入实施例 22 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(158 mg, 0.31 mmol)的 THF (3 ml)溶液, 将混合物于-78℃搅拌 1.5 小时。然后向反应混合物于-78℃加入甲基

15

氯化镁(3 M 的乙醚溶液, 1 ml, 3 mmol), 将反应物在室温下搅拌过夜。反应物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 然后经  $\text{MgSO}_4$  干燥。浓缩有机层, 得到为黄色油状物的粗制标题产物, 所得粗制标题产物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

MS  $m/z$  ( $M^+$ ) = 732。

20

步骤 B: 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶

将以上步骤 A 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁

- 基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)苯酚溶于甲苯(8ml)中,然后用稀盐酸(0.4 ml 浓盐酸:H<sub>2</sub>O = 1:2 v/v)处理。将反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时,然后用水和乙酸乙酯稀释。分离各层,有机层依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、
- 5 盐水洗涤,然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。滤出干燥剂,浓缩滤液。经用乙酸乙酯:己烷:CH<sub>3</sub>OH (含有 1% NH<sub>4</sub>OH) = 49:49:2 作为洗脱液的快速色谱纯化,得到为浅黄色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78 (s, 30 H), 1.33-1.35 (m, 2 H), 1.57-1.63 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.49-2.51 (m, 4 H), 2.76 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.08 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 5.11 (ABq, 2 H, J<sub>AB</sub> = 13.8; Δν<sub>AB</sub> = 31 Hz), 6.37 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.60-6.64 (m, 3H), 6.84 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.96 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)

MS m/z (M<sup>+</sup>) = 716, 739.

- 10 步骤 C: 5-甲基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚

- 向 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(54 mg, 0.076 mmol)的 THF (7 ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1 M 的 THF 溶液, 151 μl, 0.15 mmol)。将混合物在室温下搅拌 40 分钟。然后加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl,
- 15 接着加入乙酸乙酯。分离所得各层;有机层用盐水洗涤,然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。浓缩有机层后,残余物在室温下真空干燥 2 小时,得到标题化合物,所得标题化合物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

MS m/z (M<sup>+</sup>) 486, (M<sup>-</sup>) 484.

20

步骤 D: 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-11-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

向以上步骤 C 中制备的 5-甲基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-

- 5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚的二氯甲烷(5ml) (DCM) 悬浮液中于 5℃加入 TEA (42 mg, 0.42 mmol), 然后将反应混合物搅拌 5 分钟。然后向反应混合物中加入三甲基乙酰氯(47 mg, 0.39 mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10 ml)并搅拌 1 小时。所得混合物用 DCM 萃取, 用盐水洗涤并经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。浓缩有机层, 残余物经用 2%甲醇的 DCM 作为洗脱液的硅胶色谱纯化, 得到为粘稠黄色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (s, 18 H), 1.33-1.35 (m, 2 H), 1.57-1.63 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.49-2.51 (m, 4 H), 2.76 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.08 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 5.11 (ABq, 2 H, J<sub>AB</sub> = 13.8 Hz; Δν<sub>AB</sub> = 31 Hz), 6.37 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.26 (m, 3H), 6.84 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.96 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)

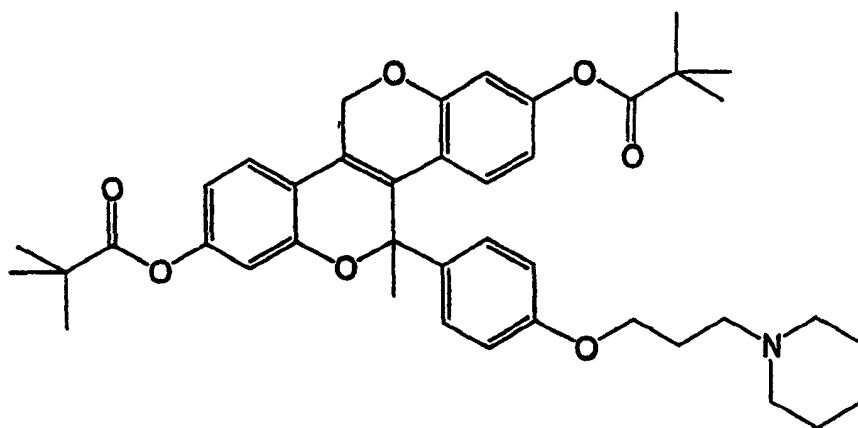
MS m/z (M<sup>+</sup>) = 654, 667.

10

### 实施例 58

2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-11-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

### 化合物#43



15

步骤 A: 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚。

向 1-[3-(4-溴-苯氧基)-丙基]-哌啶(393 mg, 1.32 mmol)的 THF (7.5 ml)溶液于-78℃加入正丁基锂(1.6 M 的己烷溶液, 804μl, 1.29 mmol)。然后将反应混合物于-78℃搅拌 0.5 小时。然后向反应混合物中加入实施例 22 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-1H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(164 mg, 0.32 mmol)的 THF (3 ml)溶液, 然后将反应混合物于-78℃搅拌 1.5 小时。然后向反应混合物于-78℃加入甲基氯化溴(3 M 的乙醚溶液, 1 ml, 3 mmol), 然后在室温下搅拌过夜。反应物用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液猝灭, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。除去干燥剂后, 浓缩残余物, 得到为黄色油状物的粗制标题产物, 所得粗制标题产物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

MS m/z (M<sup>+</sup>) = 746。

**步骤 B: 1-(3-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶**

将以上步骤 A 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚溶于甲苯(8ml)中, 然后用稀盐酸(0.4 ml 浓盐酸:H<sub>2</sub>O = 1:2 v/v)处理。将反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离所得各层, 有机层依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。滤出干燥剂, 浓缩滤液。经用乙酸乙酯:己烷:CH<sub>3</sub>OH (含有 1% NH<sub>4</sub>OH) = 49:49:2 作为洗脱液的快速色谱纯化, 得到为浅黄色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78 (s, 30 H), 1.51-1.53 (m, 2 H), 1.78-1.82 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.14-2.19 (m, 2 H), 2.74-2.79 (m, 4 H), 2.86-2.92 (m, 2 H), 4.00 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 5.14 (ABq, 2 H, J<sub>AB</sub> = 13.8 Hz; Δν<sub>AB</sub> = 21 Hz), 6.37 (dd, 1 H, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.59-6.64 (m, 3 H), 6.82 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.97 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)

**步骤 C: 5-甲基-5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚**

向 1-(3-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶(97.5 mg, 0.134 mmol)的 THF (7 ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1M 的 THF 溶液, 268  $\mu$ l, 0.27 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟。然后向反应混合物中加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 接着加入乙酸乙酯。分离所得各层, 有机层用盐水洗涤, 然后经  $\text{MgSO}_4$  干燥。浓缩有机层后, 残余物在室温下真空干燥 2 小时, 得到标题化合物, 所得标题化合物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

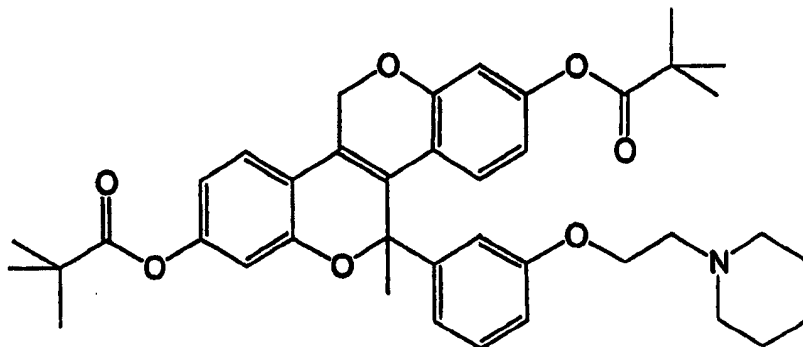
MS  $m/z$  ( $M^+$ ) 500, ( $M^-$ ) 498。

**步骤 D: 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-11-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯**

向以上步骤 C 中制备的 5-甲基-5-[4-(2-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚的二氯甲烷(5ml) (DCM) 悬浮液中于 5 $^{\circ}\text{C}$  加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (74.5 mg, 0.74 mmol) 并搅拌 5 分钟。然后加入三甲基乙酰氯(84 mg, 0.70 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) 并搅拌 1 小时。所得反应混合物用 DCM 萃取, 用盐水洗涤并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去干燥剂后, 浓缩有机层, 所得残余物经用 2% 甲醇的 DCM 作为洗脱液的硅胶色谱纯化, 得到为粘稠黄色油状物的标题化合物。

MS  $m/z$  ( $M^+H$ ) 668

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (s, 18 H), 1.51-1.53 (m, 2 H), 1.78-1.82 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.14-2.19 (m, 2 H), 2.74-2.79 (m, 4 H), 2.86-2.92 (m, 2 H), 4.00 (t, 2 H,  $J = 5.9$  Hz), 5.14 (ABq, 2 H,  $J_{AB} = 13.8$  Hz;  $\Delta\nu_{AB} = 21$  Hz), 6.37 (dd, 1 H,  $J = 2.4, 8.6$  Hz), 6.48 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 6.59-6.64 (m, 3 H), 6.82 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 6.97 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.46 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz)

**实施例 59****2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-11-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯****化合物#38**

5

**步骤 A: 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚**

向 1-[3-(4-溴苯氧基)-乙基]-哌啶(343 mg, 1.21 mmol)的 THF (7.5 ml)溶液于-78℃加入正丁基锂(2.5 M 的己烷溶液, 471  $\mu$ l, 1.18 mmol), 然后将反应混合物于-78℃搅拌 0.5 小时。然后向反应混合物中加入实施例 22 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(150 mg, 0.29 mmol)的 THF (3 ml)溶液。将反应混合物于-78℃搅拌 1.5 小时。然后将反应混合物于-78℃加入甲基镁化溴(3 M 的乙醚溶液, 1 ml, 3 mmol), 然后在室温下搅拌过夜。反应物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液猝灭, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 然后经  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去干燥剂后, 浓缩有机层, 得到为黄色油状物的粗制标题产物, 所得粗制标题产物无需进一步纯化就可用于下一步骤。

20 MS  $m/z$  ( $M^+$ ) = 732.

**步骤 B: 1-(2-{3-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶**

将以上步骤 A 中制备的 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{1-羟基-1-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙基}-2H-苯并吡喃-3-基)苯酚溶于甲苯(8ml)中, 然后用稀盐酸(0.4 ml 浓盐酸:H<sub>2</sub>O = 1:2 v/v)处理, 将反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。  
 5 然后, 反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离所得各层, 有机层依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。滤出干燥剂, 浓缩滤液。经用乙酸乙酯:己烷:CH<sub>3</sub>OH (含有 1% NH<sub>4</sub>OH) = 49:49:2 作为洗脱液的快速色谱纯化, 得到为浅黄色油状物的标题化合物。

MS m/z (M<sup>+</sup>) 715, 736。

10

**步骤 C: 5-甲基-5-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚**

向 1-(2-{3-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-甲基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(34 mg, 0.048 mmol)的 THF (7 ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1 M 的 THF 溶液, 95  $\mu$ l, 0.095 mmol)。将混合物在室温下搅拌 40 分钟。然后向反应混合物中加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl, 接着加入乙酸乙酯。分离所得各层, 有机层用盐水洗涤, 然后经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。滤出干燥剂, 浓缩有机层后, 所得残余物在室温下真空干燥 2 小时, 得到标题化合物, 所得标题化合物无需  
 15 进一步纯化就可用于下一步骤。  
 20

MS m/z (M<sup>+</sup>) 486, (M<sup>-</sup>) 484。

**步骤 D: 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-11-甲基-11-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯**  
 25

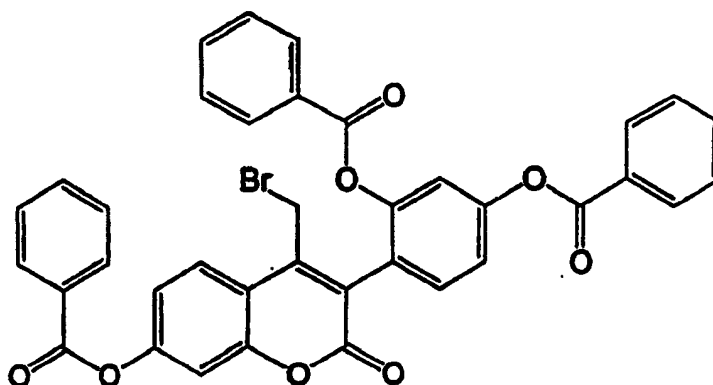
向以上步骤 C 中制备的 5-甲基-5-[3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚的二氯甲烷(5ml) (DCM) 悬浮液中于 5℃加入 Et<sub>3</sub>N (27 mg, 0.26 mmol)并将反应混合物搅拌 5 分钟。然后加入三甲基乙酰氯(30 mg, 0.25 mmol), 将反应混合物在室

温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) 并搅拌 1 小时。然后, 所得反应混合物用 DCM 萃取, 用盐水洗涤并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去干燥剂后, 浓缩有机层, 所得残余物经用 2% 甲醇的 DCM 作为洗脱液的硅胶色谱纯化, 得到为粘稠黄色油状物的标题化合物。

5 MS  $m/z$  ( $M^+$ ) 654。

### 实施例 60

#### 4-溴甲基-3-(2,4-二苯甲酰基-苯基)-7-苯甲酰基-苯并吡喃-2-酮



10 将  $\text{LiHMDS}$  (1.0 M, 378  $\mu\text{l}$ , 2.5 当量, 0.378 mmol) 的 THF 溶液通过注射器在氮气下于  $-78^\circ\text{C}$  滴加到 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮 (90 mg, 1.0 当量, 0.151 mmol) 的 THF (1 ml) 溶液中。观察到反应混合物变成微红色。加入后, 将反应混合物于  $-78^\circ\text{C}$  再搅拌 0.5 小时。然后向该反应混合物中于  $-78^\circ\text{C}$  加入溴 (12  $\mu\text{l}$ , 1.5 当量, 0.227 mmol)。观察到混合物的颜色由红色变成浅黄色。然后将反应混合物于  $-78^\circ\text{C}$  再搅拌 0.5 小时。反应物用饱和  $\text{NaHSO}_3$  溶液猝灭, 升温至室温, 然后在室温下剧烈搅拌 15 分钟。通过旋转蒸发真空除去 THF。然后向反应残余物中加入乙酸乙酯 (20 ml) 和水 (5 ml), 得到两相。水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到为黄色固体的粗制标题化合物。粗物质经用己烷和乙酸乙酯 3:1 溶液为洗脱液的快速柱色谱纯化, 得到为浅黄色固体的标题化合物。

15

20

经测定所得产物含有苯甲酸 3-苯甲酰氧基-4-(7-苯甲酰氧基-4-溴

甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯化合物和苯甲酸 3-苯甲酰氧基-4-(7-苯甲酰氧基-4-二溴甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酯。

$R_f = 0.60$ , 在 3:1 己烷:乙酸乙酯(UV)中

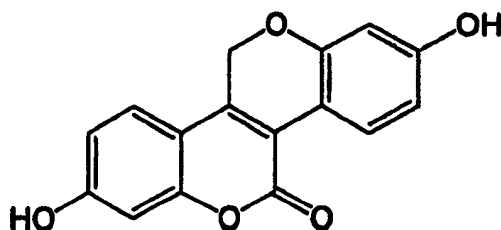
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS standard), 8.22 (m,  $J = 14.4$  Hz, 5H), 8.04 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.42 (m, 5H), 7.30 (m, 5H), 4.48 (ABq,  $J = 10.8$  Hz, 2H)

MS ( $M+1$ ), 699, 697.

5

### 实施例 61

#### 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#1



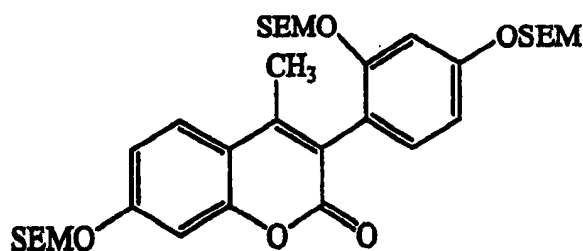
#### 方法 C:

- 10 将 4-溴甲基-3-(2,4-二苯甲酰基-苯基)-7-苯甲酰基-苯并吡喃-2-酮 (67 mg, 1.0 当量, 0.099 mmol) 在氮气下溶于丙酮(1 ml)和甲醇(0.5 ml)中。然后向该溶液中一次性加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (41 mg, 3.0 当量, 0.298 mmol) 粉末。将反应混合物在室温下搅拌过夜。观察到反应物的颜色由浅黄色变成橙色。除去溶剂, 将残余物溶于水中, 通过滴加 6 N HCl 使所得混合物酸化至约 pH 1。将  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  加入到反应混合物中, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩, 得到为褐色固体的粗制标题化合物。向粗产物中加入己烷:乙酸乙酯的 5:1 混合物。通过吸移管吸出上清液, 将剩余的不可溶性固体真空干燥, 得到为固体的标题化合物。

- 20  $R_f = 0.2$ , 己烷:乙酸乙酯= 3:1, UV。

### 实施例 62

3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮



5 将 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮(4.7g, 16.5 mmol)、SEMCl (14.6 ml, 82.9 mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.6g, 367.1 mmol)在丙酮(600 ml)中的混合物在氮气下加热至 50℃达 1 小时。使所得混合物冷却, 过滤并蒸发, 形成浓油状物。该油状物经用 5-10 乙酸乙酯/己烷作为溶剂梯度的硅胶纯化, 得到为油状物的标题化合物。

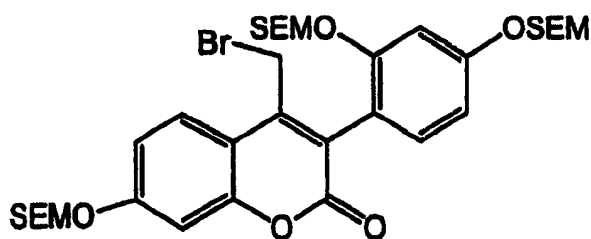
MS(Cl) m/z 675 (M+H)<sup>+</sup>, 697 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ(ppm) 7.6(d, J=6Hz, 1H), 7.2-6.8(m, 5H), 5.1-5.4(m, 6H), 3.6-3.9(m, 6H), 2.25(s, 3H), 0.2- -0.1(m, 27H)。

10

实施例 63

3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-溴甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮



15

一个 250 ml 三颈圆底烧瓶配备有一个磁力搅拌器、一个橡皮塞子和一个氩气入口/出口接头。该容器装有通过注射器加入的 THF (20 ml)、通过注射器加入的 iPr<sub>2</sub>NH (1.8 ml, 14.0 mmol), 然后在冰/甲醇浴中冷却至-10℃。于-10℃通过注射器滴加正丁基锂(1.85 M (经滴定), 通过注射器加入, 6.3ml, 11.7 mmol)的己烷溶液, 于-10℃搅拌 15 分钟。

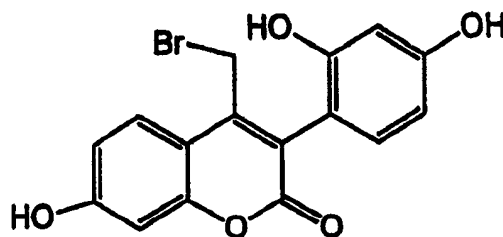
通过注射器向所得溶液中滴加 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮 (5.1 g, 7.8 mol) 的 THF (20 ml)。将混合物于 -10℃ 搅拌 2.5 小时。在氮气下, 通过注射器将该混合物在氮气下滴加到 Br<sub>2</sub> (0.76 ml, 2 当量) 的 -78℃ THF (100 ml) 溶液中, 该溶液装在配备有机械搅拌器和隔板的 1 升三颈圆底烧瓶中。加入完成后, 将混合物于 -78℃ 搅拌 5 分钟, 然后用通过注射器加入的 EtOAc (0.5 L)、通过注射器加入的饱和 NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) 和通过注射器加入的饱和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 ml) 进行稀释。除去干冰/丙酮浴, 让混合物升温至室温, 同时进行搅拌。分离有机相, 水相用 EtOAc (2 X 0.2 L) 反萃取。合并的有机相用盐水 (2 X 0.5 L) 洗涤并真空浓缩, 得到为粗制半固体的标题化合物。

MS M/z M+H= 770; M+Na=793

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ(ppm): 7.8-6.8 (m, 6H), 5.6-5.1 (m, 6H), 4.4-4.2 (Abq, J=16Hz, 2H), 3.8-3.6 (m, 6H), 0.8 - 0.11 (m, 6H)。

#### 实施例 64

15 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮



20 将 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-溴甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮 (200 mg, 0.544 mmol) 溶于 1 N HCl (10 ml) (用浓 HCl 制备的 1 N HCl 溶液, 1:1 THF:IPA) 中, 然后将所得混合物在室温下搅拌 24 小时。然后, 反应混合物用 EtOAc (100 ml) 稀释, 有机层用水 (2 X 20 ml) 和盐水 (30 ml) 洗涤。有机层经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发有机溶剂, 得到为粗制固体的标题化合物

3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮。

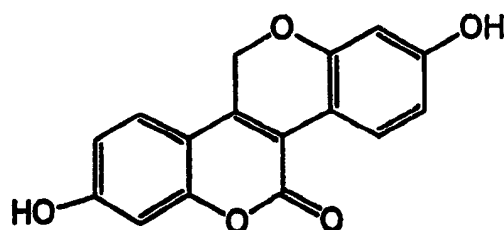
MS(Cl)  $m/z$  362( $M+H^+$ ); 384 ( $M+Na^+$ )

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 7.8-6.8 (m, 6H), 4.8-4.6 (Abq,  $J=14.6$  Hz, 2H)

5

### 实施例 65

#### 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#1



#### 方法 D:

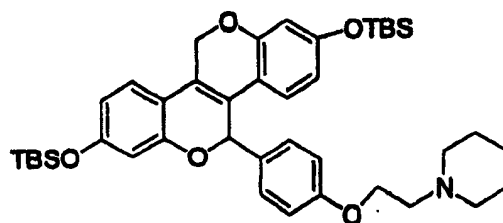
10 将 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(90 mg, 0.25 mmol)溶于 MeOH (2.5ml)中。加入  $K_2CO_3$  (35 mg, 0.2 mmol), 然后将所得混合物在室温下搅拌 10 分钟。反应混合物用 EtOAc (50 ml)稀释, 过滤并将有机溶剂蒸发至干。所得的半固体经用 50% EtOAc 的己烷的硅胶纯化, 得到为固体的标题化合物。

MS (Cl)  $m/z$  283 ( $M+H^+$ ), 306 ( $M+Na^+$ )。

15

### 实施例 66

#### 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶



20

#### 方法 B:

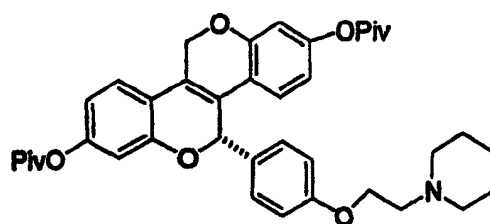
将 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(1.656, 5 mmol)溶于 THF 中并冷却至-78℃。然后在 5 分钟内, 向反应混合物中缓慢加入正丁基锂(2M 的戊烷溶液, 2.5ml, 10 mmol)。将所得溶液于-78℃搅拌 1 小时。将 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚(1g, 1.953 mmol)溶于 THF (20 ml)中, 然后在 10 分钟内, 缓慢加入到含有 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶和正丁基锂的反应混合物中。将反应混合物再搅拌 1 小时。反应混合物用 MeOH (1 ml)猝灭, 然后用饱和氯化铵溶液(30 ml)处理, 然后用乙醚(150 ml)稀释。分离有机层并用盐水(100 ml)洗涤。有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到粗制油状物。该粗制油状物用甲苯(150 ml)和 HCl (37%, 6.0 ml)稀释并在室温下搅拌 30 分钟。所得溶液用 EtOAc (300 ml)稀释, 有机层先用水(100 ml)、再用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(150 ml)洗涤两次。分离有机层并经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发, 得到为泡沫状物质的标题化合物。

**MS(Cl) m/z 700 (M+H<sup>+</sup>), 723 (M+Na<sup>+</sup>)**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.30 Hz), 6.79 (2H, d, J = 1.91, 6.82 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.42 Hz), 6.39 (2H, m), 6.29 (2H, m), 6.14 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 13.90 Hz), 5.10 (1H, d, J = 1.654, 13.90 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.97 Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.48 (4H, m), 1.58 (4H, m), 1.43 (2H, m), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s)。**

### 实施例 67

**2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5S<sup>+</sup>-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11 二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯**



将 1 M TBAF (溶于 THF 中, 17 ml, 17 mmol, 3 当量) 于 -10℃ 滴加到 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(4.0 g, 5.7 mmol) 的 THF (40 ml) 溶液中。将反应混合物搅拌 15 分钟。然后向反应混合物中加入 2,2-二甲基丙酰氯(2.5 ml, 20 mmol, 3.5 当量)。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 5% 碳酸氢钠洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到一新戊酸酯:二新戊酸酯的 1:2 混合物。向溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的粗产物中加入 2,2-二甲基丙酰氯(4.3 ML)和三乙胺(5 ml), 然后将反应混合物搅拌 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯(300 ml)稀释, 然后用盐水洗涤。在用 2%-5% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱的 Biotage 柱上, 经快速色谱纯化, 得到为 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯的外消旋混合物的标题产物。

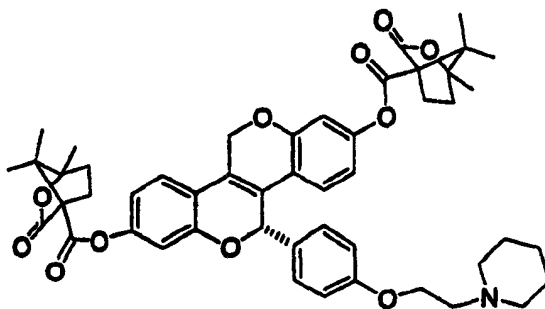
将外消旋化合物(2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯)(2.5g)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)上并用 20% MeOH 的 IPA 以流速 90 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到为峰 1 的 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5R\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯和为峰 2 的 2,2-二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5S\*(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯。

MS m/z 640 (M+H<sup>+</sup>), 663 (M+Na<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.83 – 6.78 (3H, m), 6.64 (1H, d, d, J = 2.3, 8.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.54 – 6.49 (2H, m), 6.21 (1H, s), 5.37 (1H, d, J = 14 Hz), 5.16 (1H, d, J = 14 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.74 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.49 (4H, brs), 1.59 (4H, m), 1.37 (2H, m), 1.32 (9H, s), 1.30 (9H, s)

### 实施例 68

**(1S)-(-)-莜烷酸-8-((1S)-(-)-莜基)-5S-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#49**



将 1 M TBAF (溶于 THF 中, 8.5 ml, 8.5 mmol, 3 当量) 于 -10℃ 滴加到 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(2.00 g, 2.85 mmol) 的 THF (30 ml) 溶液中, 然后将反应混合物搅拌 15 分钟。然后向反应混合物中加入 (1S)-(-)-莜烷酰氯(1.69 g, 8.6 mmol, 3 当量)。然后, 反应混合物用乙酸乙酯(300 ml) 稀释, 用 5% 碳酸氢钠洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到一莜烷:二莜烷衍生物的 1:3 混合物。

向溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 ml) 的粗产物中加入 (1S)-(-)-莜烷酰氯(1.5 g) 和 TEA (2.0 ml), 然后将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后, 反应混合物先用乙酸乙酯(250 ml) 稀释, 再用盐水洗涤。在用 2%-5% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱的 SiO<sub>2</sub> 柱上, 经快速色谱纯化, 得到为 (1S)-(-)-莜烷酸-8-((1S)-(-)-莜基)-5S(或-R)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯和 (1S)-(-)-莜烷酸-8-((1S)-(-)-莜基)-5R-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯的非对映体混合物的标题化合物。

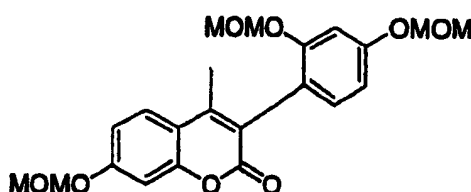
将非对映体混合物悬浮于含有 (R)-(-)-10-樟脑磺酸(0.6 当量) 的热乙醇(110 ml) 中, 然后于 70℃ 搅拌 4 小时, 直到溶液变为澄清。将溶液过滤并冷却至室温。64 小时后形成固体, 将固体过滤并真空干燥, 得到为固体的标题化合物。(84% de)

MS  $m/z$  832 ( $M+H^+$ ); 854 ( $M+Na^+$ )

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 7.3 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.1 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.7-7.8 (m, 3H), 6.7-6.5 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 5.4-5.2 (Abq,  $J=14.4$  Hz, 2H), 4.1 (t,  $J=3$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J=6$  Hz, 2H), 2.29-1.5 (m, 18H), 1.2-0.8 (m, 18H)。

### 实施例 69

#### 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-7-甲氧基甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



5

在氮气下，将 MOMCl (6.62 ml, 82.9 mmol) 于 0℃ 加入到  $K_2CO_3$  (18.6g, 约 367.1 mmol) 和 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮 (4.7g, 16.5 mmol) 在丙酮 (600 ml) 中的混合物中达 1 小时。然后将反应混合物搅拌 4 小时，在此时间内让溶液升温至室温。然后将反应混合物过滤并蒸发，得到粘稠油状物。该油状物经用 5-10 乙酸乙酯: 己烷作为溶剂梯度的  $SiO_2$  纯化，得到为固体的 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-7-甲氧基甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮。

10

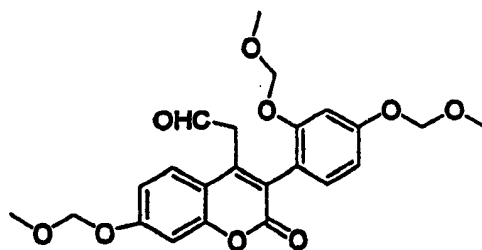
MS  $m/e$  417 ( $M+H^+$ ) and 439 ( $M+Na^+$ )

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 7.7 (d, 6.7 Hz, 1H), 7.1-6.6 (m, 5H), 5.3-5.1 (m, 6H), 3.411 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

15

### 实施例 70

#### [3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-7-甲氧基甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-4-基]-乙醛



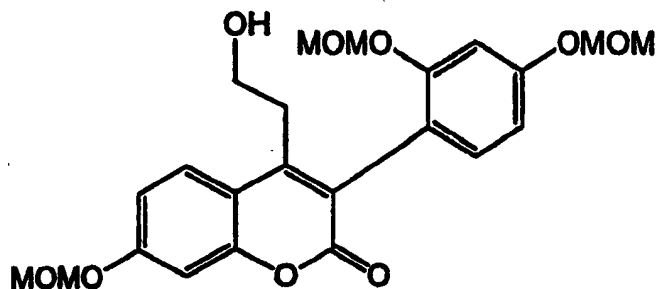
向用氮气吹扫的洁净干燥 200 ml 烧瓶中于 -78℃ 加入二异丙胺(2.7 ml, 19.5 mmol, 3 当量)、无水 THF (50 ml) 和 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-7-甲氧基甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮(8.1 ml, 16.25 mmol, 2.5 当量)。30 分钟后, 向该溶液中滴加 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-7-甲氧基甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮(2.7 g, 6.5 mmol, 1 当量)的无水 THF (13 ml) 溶液。使该溶液升温至 -10℃ 并在该温度下搅拌 30 分钟。然后向该反应混合物中缓慢加入甲酸苯酯(3.6 ml, 33 mmol, 5 当量)。然后将反应混合物搅拌 30 分钟, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 然后浓缩, 得到为粗制固体的标题产物, 经用 30% 乙酸乙酯的己烷洗脱的快速色谱纯化, 得到为固体的标题产物。

MS: 443.0, M-H;

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.7 (s, 1H), 6.8-7.4 (m, 6H), 5.25 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 3.4 (s, 3H).

### 实施例 71

#### 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-7-甲氧基甲氧基-苯并吡喃-2-酮



在 -10℃, 将硼氢化钠(17 mg, 0.45 mmol, 0.5 当量)溶于乙醇(5 ml)

中, 然后将其加入到[3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-7-甲氧基甲氧基-2-氧代-2H-苯并吡喃-4-基]-乙醛(400 mg, 0.90 mmol, 1 当量)的乙醇(10 ml)溶液中, 并将反应混合物搅拌 30 分钟。蒸发溶剂, 将所得残余物溶于乙酸乙酯(100 ml)中, 然后用盐水洗涤两次。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到粗产物, 经用 50%乙酸乙酯洗脱的快速色谱纯化, 得到为固体的标题化合物 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-7-甲氧基甲氧基-苯并吡喃-2-酮。

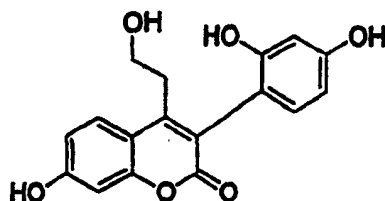
**MS: 447.1, M+H; 469.1, M+Na; 445.1 M-H**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) 6.8-7.7 (m, 6H), 5.3 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 1.75 (t, 1H)。

10

### 实施例 72

#### 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮



向用氮气吹扫的烧瓶中加入溶于 1:1 异丙醇:THF 中的 3-(2,4-双-甲氧基甲氧基-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-7-甲氧基甲氧基-苯并吡喃-2-酮(200 mg)和 1 N HCl (10 ml)。将反应混合物搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯(200 ml)稀释, 用盐水洗涤三次。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。残余物经用 10%甲醇的二氯甲烷洗脱的快速色谱纯化, 得到为固体的 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮。

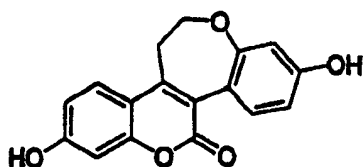
**MS: 313.0 M-H; 315.1 M+H, 337.0, min;**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (ppm) 6.3-7.8 (m, 6H), 3.65 (m, 2H), 2.9 (m, 2H)。

20

### 实施例 73

**2,8-二羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮**  
**化合物#56**



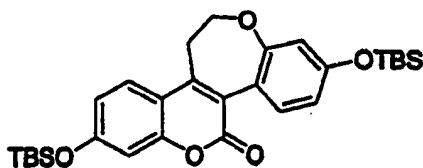
5 向用氮气吹扫的干燥洁净烧瓶中加入 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮(50 mg, 0.16 mmol, 1 当量)、三苯基膦(176 mg, 0.67 mmol, 4.2 当量)、4Å 分子筛(50 mg)和无水 THF (10 ml), 然后将反应混合物搅拌 30 分钟。然后向反应混合物中加入 DEAD (0.11 ml, 0.67 mmol, 4.2 当量), 并将反应物在室温下搅拌 1 小时。滤出不溶性物质并浓缩滤液。残余物经用 2% 甲醇的二氯甲烷洗脱的快速色  
 10 谱纯化, 得到为固体的标题产物。

**MS: 295.0 M-H; 297 M+H; 319 min;**

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, THF-d<sub>8</sub>): δ (ppm) 6.5-7.8 (m, 6H), 4.6 (t, 2H), 3.0 (t, 2H).**

**实施例 74**

**2,8-二羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮**



15 将 2,8-二羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(30 mg)溶于 THF (1 ml)中。然后向反应混合物中加入溶于二氯甲烷中的三乙胺(0.2 ml)和 1 M TBSCl (0.2 ml), 并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯(20 ml)稀释, 然后用盐水洗  
 20 涤两次。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经用 100:10:2 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱的快速色谱纯化, 得到为固体的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]

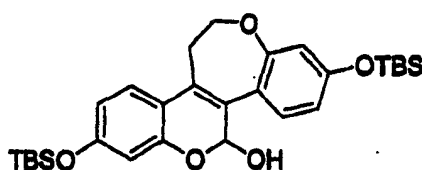
萘-5-酮。

MS  $m/z$  525( $M+H^+$ ), 547( $M+Na^+$ )

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 6.6-7.8 (m, 6H), 4.6 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.1(2s, 18H), 10.2- -0.1(2s, 12H)。

### 实施例 75

5 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚



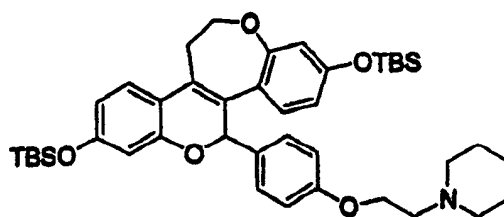
10 将 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(35 mg, 0.066 mmol)溶于甲苯(5 ml)中, 然后将所得溶液冷却至 $-78^\circ C$ 。然后向上述反应混合物中于 $-78^\circ C$ 加入 Dibal-H 溶液(70 $\mu$ L, 1.5 M 的甲苯溶液)。将反应混合物于 $-78^\circ C$ 搅拌 3 小时。然后向反应混合物中加入甲醇(0.5 ml), 再加入 Rochelle 溶液(2 ml, 1 M 溶液)。使反应混合物缓慢升温至室温。反应混合物用  $CH_2Cl_2$  (30 ml) 稀释, 分离有机层并经  $Na_2SO_4$  干燥。将溶液过滤并蒸发, 得到粗产  
15 物, 经  $SiO_2$  纯化, 得到为固体的标题化合物。

MS  $m/z$  527( $M+H^+$ ), 550( $M+Na^+$ )

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.96 (1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J = 2.24$  Hz), 6.54 (1H, d, d,  $J = 2.31, 11.62$  Hz), 6.46 (1H, d, d,  $J = 2.31, 8.35$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 2.31$  Hz), 6.11 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.6 (2H, m), 3.0 (2H, m) 0.98 (18H, s), 0.22 (6H, s), 0.21 (6H, s)

### 实施例 76

20 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶



将 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶(150 mg, 0.453 mmol)溶于 THF 中, 然后冷却至-78℃。然后在 5 分钟内, 向反应混合物中缓慢加入正丁基锂(2M 的戊烷溶液, 226μl)。将反应混合物于-78℃搅拌 1 小时。

5 在一个独立的烧瓶中, 将 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(28 mg, 0.053 mmol)溶于 THF (1 ml)中, 然后在 5 分钟内, 将其缓慢加入到含有 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶和正丁基锂的反应混合物中。将反应混合物再搅拌 1 小时。反应混合物用 MeOH (0.5 ml)猝灭, 用饱和氯化铵溶液(30 ml)

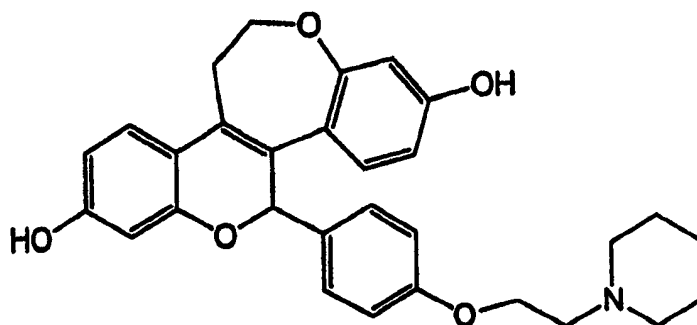
10 处理, 然后用乙醚(25 ml)稀释。分离有机层并用盐水(15 ml)洗涤。有机层经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到粗制油状物。该粗制油状物用甲苯(30 ml)和 1 N HCl (6.0 ml)稀释, 然后在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物用 EtOAc (20 ml)稀释, 有机层用水(20 ml)和饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(10 ml)洗涤两次。分离有机层, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,

15 过滤并蒸发, 得到油状物 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶。

**MS  $m/z$  714( $M+H^+$ )**

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.46 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 1.91, 6.82$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J = 8.42$  Hz), 6.39 (2H, m), 6.29 (2H, m), 6.14 (1H, s), 5.30 (1H, d,  $J = 13.90$  Hz), 5.10 (1H, d, d,  $J = 1.654, 13.90$  Hz), 4.6 (m, 2H), 4.04 (2H, m), 3.0 (m, 2H), 2.48 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 2.48 (4H, m), 1.58 (4H, m), 1.43 (2H, m), 0.95 (9H, s), 0.93 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.16 (6H, s)。

**5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物#55**



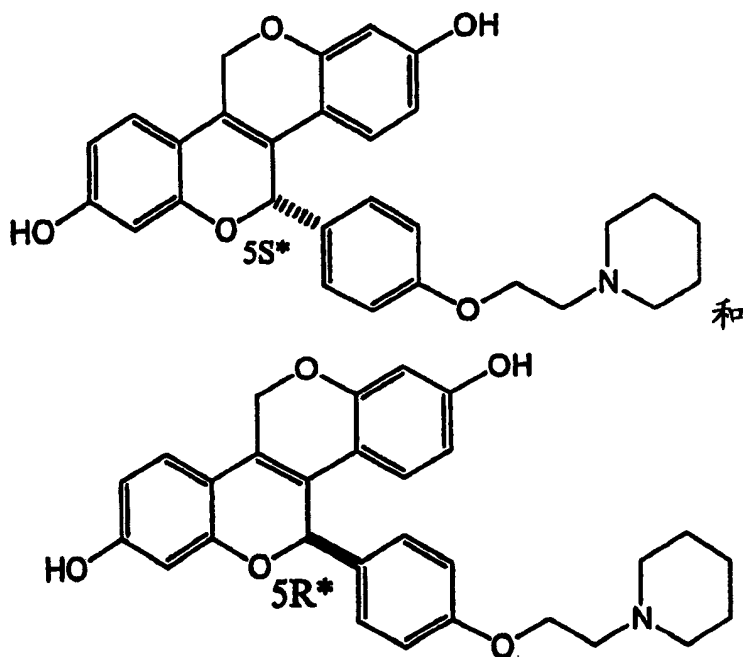
向实施例 76 中制备的 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(1.6 mg, 0.0022 mmol)的 THF (0.1 ml)溶液中于-10℃加入 TBAF (10  $\mu$ l, 1 M 的 THF 溶液, 0.010 mmol)。溶液变成浅黄色。将溶液于-10℃搅拌 30 分钟。然后向溶液中加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(0.1 ml), 以猝灭反应。反应混合物用乙酸乙酯(100 ml)萃取, 有机溶剂经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 将有机溶剂过滤并真空浓缩, 得到油状物, 经反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.4(d,  $J = 10$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 7.0 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 10$  Hz, 2H), 6.5 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.15 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.3 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 3.55 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 3.45 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.75 (m, 2H);

MS(Cl)  $m/z$ : 485( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

**实施例 78**

15 **5R\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚和 5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚化合物#14、#15**



将 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚(50 mg)的外消旋混合物加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(21 mm I.D. x 250mm L)上, 然后用 50%甲醇的异丙醇以流速 4 ml/min 进行洗脱。分别收集两个峰并真空浓缩, 得到为峰 1 的 5R\*-(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚。

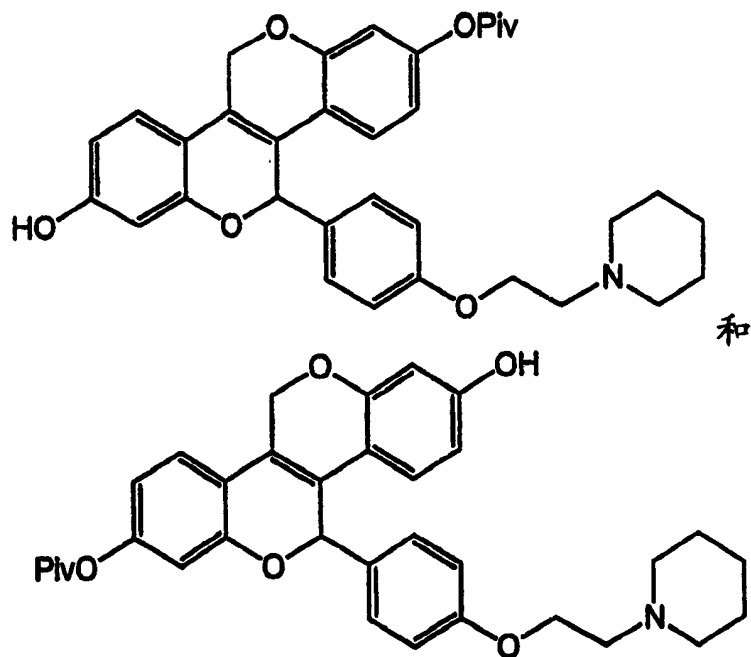
MS (CI)  $m/z$  472 ( $M+H^+$ )。

和为峰 2 的 5S\*-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚。

MS (CI)  $m/z$  472 ( $M+H^+$ )。

### 实施例 79

2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-11-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯和 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#51、#52



将 TBAF (1 M 的 THF 溶液, 850  $\mu$ l, 0.85 mmol, 3 当量)于-10℃滴加到 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶(200mg, 0.285 mmol)的 THF (10 ml)溶液中。将反应混合物搅拌 15 分钟。然后向反应混合物中加入 2,2-二甲基丙酰氯(714  $\mu$ l, 0.285 mmol, 1 当量)。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用 5%碳酸氢钠洗涤,然后用盐水洗涤。有机层经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到粗制油状物,经 HPLC 纯化(采用 Luna C18 柱, 1 % TFA 的乙腈(ACN)和 1% TFA 的 H<sub>2</sub>O 作为梯度溶剂系统)。分别收集两个峰并真空蒸发至干,得到为峰 1 的 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-11-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

MS (CI) m/z: 556 (M=H<sup>+</sup>)

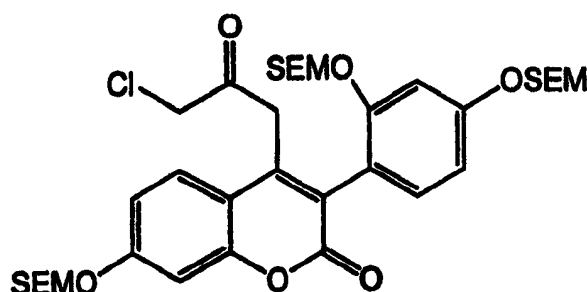
和为峰 2 的 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯。

MS(Cl) m/z: 556(M=H<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.83 – 6.79(3H, m), 6.64 (1H, d, d, J = 2.3, 8.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.54 – 6.49 (2H, m), 6.51 (1H, s), 5.47 (1H, d, J = 14 Hz), 5.17 (1H, d, J = 14 Hz), 4.05 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.74 - 2.49 (5H, brs), 1.59 (4H, m), 1.37 (2H, m), 1.32 (9H, s)

### 实施例 80

3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-(3-氯-2-氧代-丙基)-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮



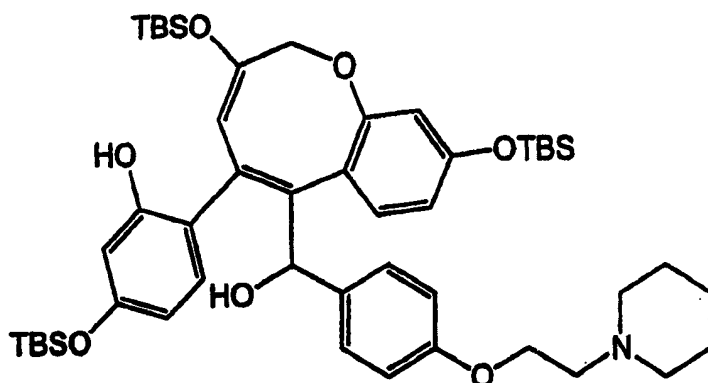
在室温下，向 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮(1.6 g, 2.37 mmol)的 THF (10 ml)溶液中缓慢加入 LiHMDS (2.9 ml, 2.84 mmol)。将反应混合物搅拌 10 分钟，然后于-20℃加入到氯乙酰氯(0.28 ml, 1.5 当量)的 THF (20 ml)溶液中。将反应混合物在-20℃保持 1 小时，然后用乙醚(200 ml)稀释，用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(100ml)、盐水洗涤，有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。然后将所得产物在真空下浓缩至干，经硅胶柱色谱纯化，得到为无色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ -0.1 ~ 0.2 (m, 27H), 3.52 ~ 4.12 (m, 10H), 5.08 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.95 ~ 7.18 (m, 4H), 7.31 (m, 1H)

MS (m/z): MNa<sup>+</sup> (773), MH<sup>+</sup> (749)。

### 实施例 81

4-(3-氯-2-氧代-丙基)-3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-苯并吡喃-2-酮



将 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-(3-氯-2-取代-丙基)-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮(0.846 g, 1.13 mmol)的 HCl (1 N, 40 ml 1:1 THF: iPrOH)于 25℃搅拌过夜。然后, 反应混合物用乙酸乙酯(10 ml)稀释, 用盐水(2 x 30 ml)洗涤。水层用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取。将有机层合并, 干燥, 浓缩并经硅胶柱色谱纯化(5% MeOH/DCM), 得到为白色晶体的标题化合物。

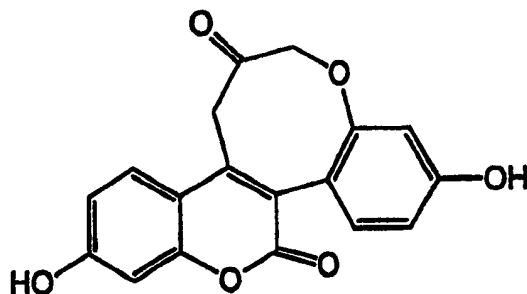
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.71 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 4.52 (m, 2H), 6.25 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)

**MS (m/z):**  $MH^+$  (361),  $MNa^+$  (383),  $MH^-$  (359).

10

### 实施例 82

6,12-二羟基-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2,9(1H,3H)-二酮  
化合物#211



将 4-(3-氯-2-氧代-丙基)-3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-苯并吡喃-2-  
15 酮(356 mg, 0.86 mmol)与  $K_2CO_3$  (356 mg, 2.57 mmol)一起在丙酮(40 ml)

和 MeOH (20 ml)的混合物中于 25℃搅拌 2 小时。观察到反应混合物的颜色变成黄绿色。加入 HCl 水溶液(2N, 20 ml), 通过蒸发除去挥发性有机溶剂。残余物用水洗涤并过滤, 得到浅黄色粉末的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08 (m, 2H), 2.68 ~2.92 (m, 2H), 4.95 (m, H), 5.02 (m, 1H), 5.62 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 5.96 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 7.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (323).

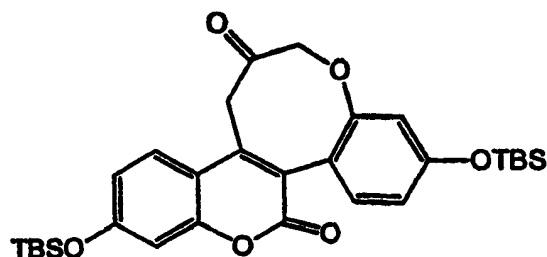
5

### 实施例 83

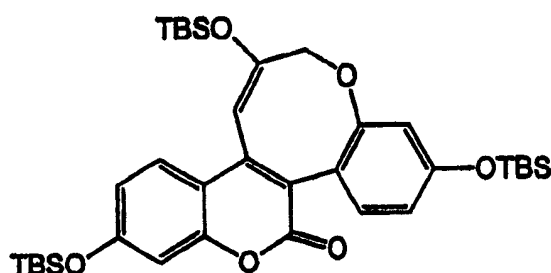
6,12-双[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2,9(1H,3H)-二酮化合物#212

和

10 2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,3-二氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮



和



15 将 6,12-二羟基-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2,9(1H,3H)-二酮(以上实施例 82 中制备的) (283 mg, 0.87 mmol)、TBSCl (1.0 M 的 DCM 溶液, 2.6 ml, 3 当量)和 TEA (0.36 ml, 3 当量)的 DCM (10 ml)溶液于 25℃搅拌 30 分钟。LC-MS 显示仅存在 2,8-二(OTBS)产物。然后将反应混合物于 25℃搅拌过夜, 此后 LC-MS 显示存在第二种 2,8,12-

三(OTBS)取代产物。然后,反应混合物用乙醚(50 ml)稀释,用水(50 ml)、盐水洗涤并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。产物在硅胶上纯化,得到为黄色泡沫状物的标题化合物。

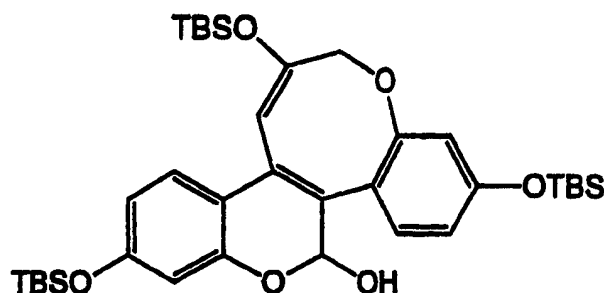
5 6,12-双[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2,9(1H, 3H)-二酮:

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.10 ~ 0.19 (m, 18H), 0.84, 0.92 (d, 27 H), 4.22 (d, 1H,  $J = 13.2\text{Hz}$ ), 4.79 (d, 1H,  $J = 13.2\text{ Hz}$ ), 5.72 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.32 (d, 1H,  $J = 10.5\text{ Hz}$ ), 7.41 (d, 1H,  $J = 10.5\text{ Hz}$ )

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (551)

#### 实施例 84

10 2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-酚



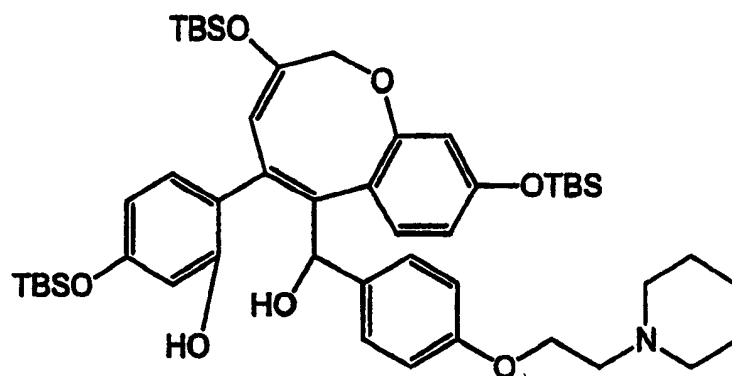
15 使溶于甲苯(5 ml)中的以上实施例 83 中制备的 2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,3-二氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮(208 mg, 0.31 mmol)与 DIBAL (0.21 ml, 1.5 M 的甲苯溶液, 1 当量)在  $-78^\circ\text{C}$  反应。3 小时后,再向反应混合物中加入 1 当量 DIBAL。然后,反应混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀释,用 Rocelle 溶液洗涤三次,用乙酸乙酯(25 ml)反萃取两次。将有机层干燥并浓缩。残余物在硅胶上纯化(5%乙酸乙酯的己烷),得到为黄色泡沫状物的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.10 ~ 0.23 (m, 18H), 0.86 ~ 1.25 (m, 27H), 3.16 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.25 (d, 1H,  $J = 14.8$  Hz), 5.01 (d, 1H,  $J = 17.7$  Hz), 5.57 (s, 1H), 6.02 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.53 ~ 6.70 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (m, 1H)

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (667)

### 实施例 85

2-(3,9-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-6-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-  
5 苯基]-甲基}-2H-苯并[b]氧杂辛英-5-基)-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-  
苯酚



使溶于 THF (5 ml) 中的碘化物(634 mg, 1.91 mmol, 5 当量)与  
nBuLi (0.76 ml, 2.5 M 的己烷溶液)在-78℃反应 15 分钟。然后将混合  
10 物在-78℃加入到以上实施例 84 中制备的化合物 2,6,12-三[[[(1,1-二甲  
基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯  
并氧杂辛英-9-酚(256 mg, 0.38 mmol)的 THF (5 ml)溶液中并将反应混  
合物搅拌 1 小时。反应混合物先用 MeOH (0.1 ml), 然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  猝  
灭。所得混合物用乙酸乙酯(200 ml)萃取。将有机层干燥并浓缩, 然  
15 后与苯(50 ml)一起共沸蒸馏, 得到为粗制油状物的标题产物。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (874),  $\text{MH}^-$  (872)。

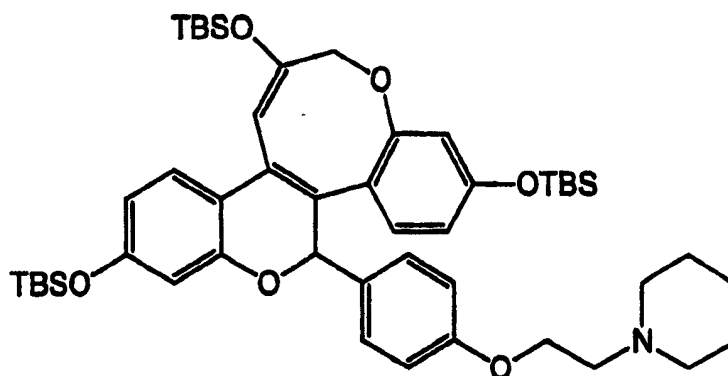
### 实施例 86

1-[2-[4-[2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3,9-二氢[1]  
20 苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-基]苯氧基]乙基]-哌啶

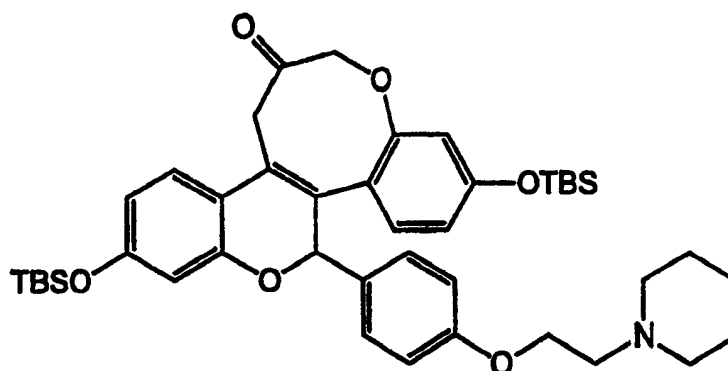
和

6,12-双[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,9-二氢-9-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2(3H)-酮

化合物#95



和



5

将实施例 85 中制备的粗制 2-(3,9-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-6-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并[b]氧杂辛英-5-基)-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-苯酚(0.38 mmol)的 DCM (10 ml)溶液在-10℃与  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.32 ml, 2.47 mol, 6.5 当量)混合 30 分钟。所得反应混合物用水(5 ml)猝灭, 然后搅拌 10 分钟。然后, 反应混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀释, 用 5% HCl 洗涤两次, 然后用盐水洗涤两次。将所得残余物干燥并浓缩, 得到为油状混合物的标题化合物。

10

所得油状物经快速色谱纯化被分离成以下组分。

1-[2-[4-[2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3,9-二氢[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-基]苯氧基]乙基]-哌啶:

15

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (856)

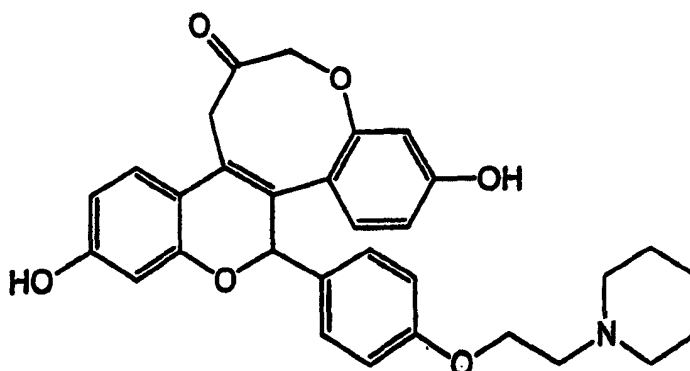
6,12-双[[1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,9-二氢-9-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2(3H)-酮:

MS (m/z):  $MH^+$  (740)。

5

### 实施例 87

1,9-二氢-6,12-二羟基-9-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2(3H)-酮化合物#96



10

将以上实施例 86 中制备的粗产物混合物 1-[2-[4-[2,6,12-三[[1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3,9-二氢[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-基]苯氧基]乙基]-哌啶和 6,12-双[[1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,9-二氢-9-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2(3H)-酮(0.38 mmol)溶于 THF (4 ml)中。

15

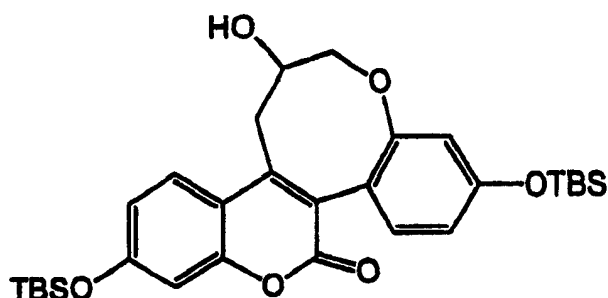
加入溶于 THF 中的 TBAF (1.50 ml, 1.5 mmol, 4.0 当量)和乙酸(0.043 ml, 0.76 mmol, 2.0 当量)预制溶液(2.0 ml), 然后将反应混合物搅拌 14 小时。然后, 反应混合物用乙酸乙酯(10 ml)稀释, 用盐水(2 x 30 ml)洗涤。水层用乙酸乙酯(2 x 50 ml)萃取。将有机层合并, 干燥, 浓缩并经硅胶柱色谱纯化(50-100%己烷/乙酸乙酯), 得到为白色粉末的标题化合物。

20

MS (m/z):  $MH^+$  (514)。

### 实施例 88

6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,3 二氢-2-羟基-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮化合物#216

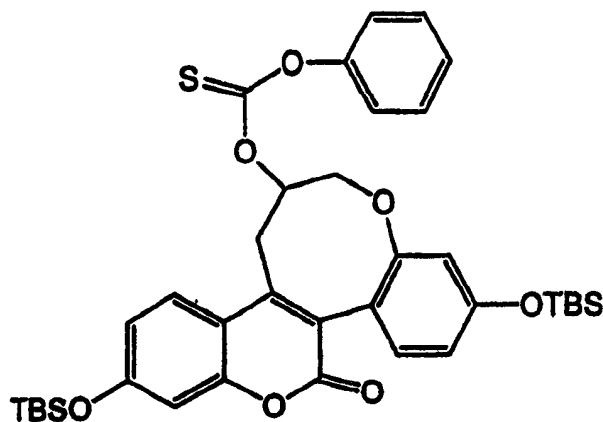


将实施例 83 中制备的 6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]  
 氧基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2,9 (1H, 3H)-二酮(216mg,  
 0.4 mmol)的乙醇(4ml)溶液在-10℃加入到 NaBH<sub>4</sub> (7.4 mg, 0.5 当量)。  
 将反应混合物保持在该温度,同时搅拌 2 小时。此时,再加入 NaBH<sub>4</sub> (12  
 mg), 然后将反应混合物再搅拌 1 小时。反应混合物用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(5  
 ml)猝灭, 然后用乙酸乙酯(50 ml)萃取。分离有机层, 经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
 干燥, 浓缩并在硅胶上纯化(15%乙酸乙酯的己烷), 得到为固体泡沫  
 状物的标题化合物。

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (554)。

### 实施例 89

15 硫代碳酸 O-[6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-  
 四氢-9-氧代[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2-基] O-苯酯



将以上实施例 88 中制备的 6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅

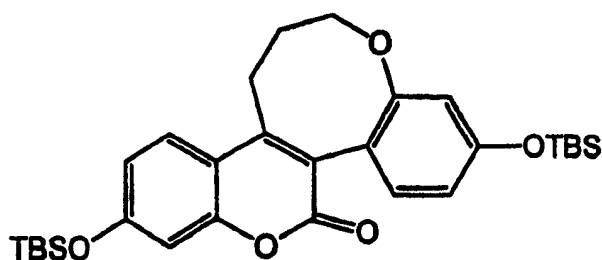
烷基]氧基]-2,3-二氢-2-羟基-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮(215 mg, 0.388 mmol)与亚硫酸氯(80.081 ml, 0.582 mmol, 1.5当量)、吡啶(0.082 ml, 1 mmol, 2.6当量)和 DMAP (2,4 mg, 0.02 mmol, 5%当量)在 DCM (4 ml)中混合, 然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后, 反应混合物用乙酸乙酯(50 ml)稀释, 用饱和  $\text{CuSO}_4$  洗涤两次, 然后用盐水洗涤两次。有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得油状物经快速柱色谱纯化(5%乙酸乙酯/己烷), 得到为无色泡沫状固体的标题化合物。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (691),  $\text{MNa}^+$  (713)。

10

### 实施例 90

6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,3-二氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮化合物#214



将以上实施例 89 中制备的硫代碳酸 O-[6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-9-氧代[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2-基] O-苯酯(236 mg, 0.34 mmol)、AIBN(2.8 mg, 0.05当量)和  $\text{nBu}_3\text{SnH}$  (0.137 ml, 1.5当量)在甲苯(4 ml)中通过氮气脱气达 5 分钟, 加热至  $80^\circ\text{C}$  并搅拌过夜。然后, 反应混合物用乙酸乙酯(50 ml)稀释, 再用  $\text{CuSO}_4$  水溶液和盐水洗涤。将有机层浓缩并经硅胶色谱纯化, 得到为白色晶体的标题化合物。

20

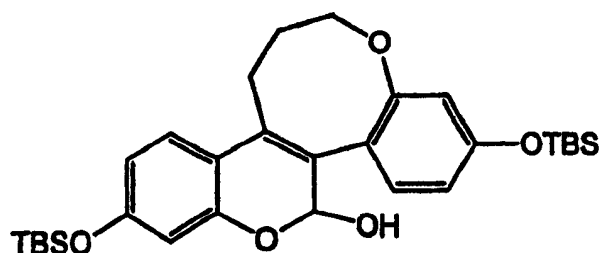
MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (539)。

### 实施例 91

6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-[1]苯并

25

## 吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-酚化合物#94

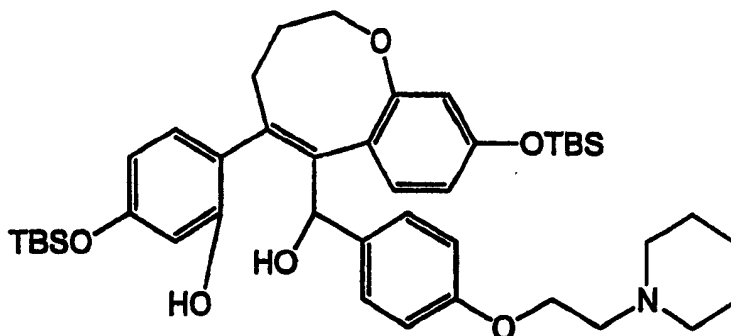


按照实施例 84 中描述的方法，还原以上实施例 90 中制备的化合物(227 mg, 0.42 mmol)，得到为白色固体的标题化合物。

5 MS (m/z):  $MNa^+$  (563),  $MH^+$  (539)。

## 实施例 92

5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(9-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-6-{羟基-  
[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-甲基}-3,4-二氢-2H-苯并[b]氧杂辛英-5-  
10 基)-苯酚化合物#291



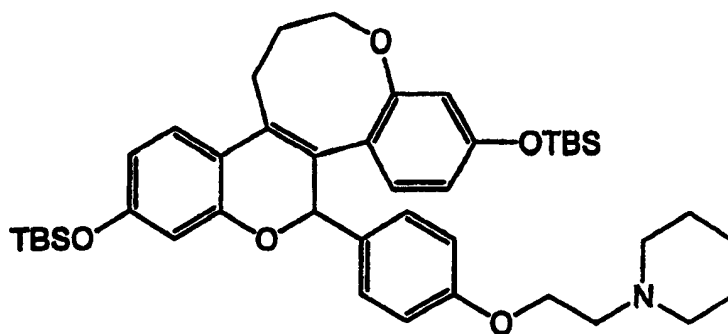
按照以上实施例 85 中描述的方法，用 6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-酚取代 2,6,12-三[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-  
15 1,2,3,9-四氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-酚，制备标题化合物，得到为黄色油状物的标题化合物。

MS (m/z):  $MH^+$  (746)。

## 实施例 93

20 1-[2-[4-[6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢

[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-基]苯氧基]乙基]-哌啶  
化合物#282

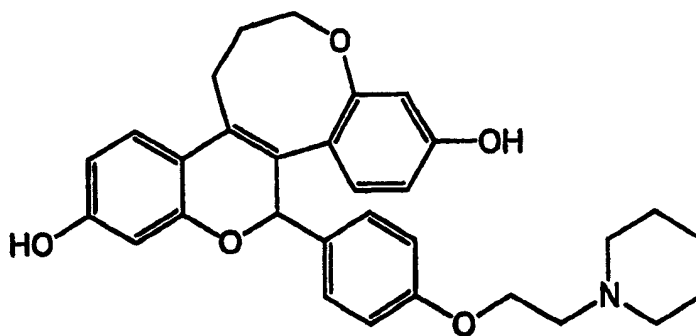


按照以上实施例 86 中描述的方法, 用 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(9-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-6-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-3,4-二氢-2H-苯并[b]氧杂辛英-5-基)-苯酚取代 2-(3,9-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-6-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并[b]氧杂辛英-5-基)-5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-苯酚, 制备标题化合物, 得到为泡沫状物的标题化合物。

MS (m/z):  $MH^+$  (728)。

实施例 94

1,2,3,9-四氢-9-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e]苯并  
氧杂辛英-6,12-二酚化合物#97



按照以上实施例 87 中描述的方法, 用 1-[2-[4-[6,12-双[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-基]苯氧基]乙基]-哌啶取代粗产物混合物, 制备标题化合物, 得到为粉红色固体的标题化合物。

MS (m/z):  $MH^+$  (500).

5 将外消旋 1,2,3,9-四氢-9-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-6,12-二酚(1.0 g)加样到 ChiralPak AS 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. X 50 cm L)并用 20% MeOH 的 IPA 以流速 90 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰,得到如下的两种对映体:

峰 2: 1,2,3,9-四氢-9- $R^*$ -(-)-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-6,12-二酚

$[\alpha] = -57^\circ$ , ( $c = 0.302$ , MeOH)

10  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1.49 (宽单峰, 2H), 1.69 (宽单峰, 4H), 1.91 (宽多重峰, 2H), 2.08 (宽多重峰, 2H), 2.71 (宽多重峰, 4H), 2.92 (宽多重峰, 2H), 3.74 (宽单峰, 1H), 4.12 (宽多重峰, 2H), 4.56 (宽单峰, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.08 ~ 7.65 (m, 10H)

MS (m/z):  $MH^+$  (500)

15 峰 1: 1,2,3,9-四氢-9- $S^*$ -(+)-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-6,12-二酚

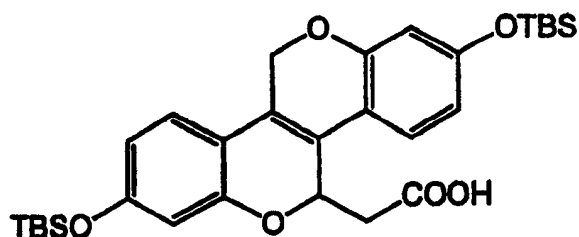
$[\alpha] = +66^\circ$ , ( $c = 0.402$ , MeOH)

20  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1.49 (宽单峰, 2H), 1.69 (宽单峰, 4H), 1.91 (宽多重峰, 2H), 2.08 (宽多重峰, 2H), 2.71 (宽多重峰, 4H), 2.92 (宽多重峰, 2H), 3.74 (宽单峰, 1H), 4.12 (宽多重峰, 2H), 4.56 (宽单峰, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.08 ~ 7.65 (m, 10H)

MS (m/z):  $MH^+$  (500).

### 实施例 95

25 [2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸化合物#98



5 向 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚(实施例 24 中制备的) (2.87g, 5.6 mmol)的 DCM (50 ml) 溶液中加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.42 ml, 11.2 mmol)。然后搅拌反应混合物, 观察到反应混合物变成暗红色。20 分钟后, 缓慢加入 1,1-双-三甲基甲硅氧基-乙烯(2ml, 8.4 mmol, 1.5 当量)。15 分钟后, 再一次性加入 1,1-双-三甲基甲硅氧基-乙烯(1g), 所得溶液在 10 分钟内变成黄色。反应混合物用乙酸乙酯(200 ml)稀释, 然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液和盐水洗涤。经快速色谱纯化(20%乙酸乙酯/己烷), 得到为黄色固体的标题化合物。

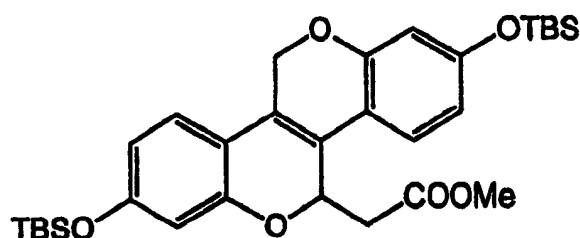
10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.10 (s, 12H), 0.72 (s, 18H), 2.31 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 2.68 (m, 1H), 4.69 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 4.98 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 5.60 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 6.18 ~ 6.26 (m, 3H), 6.62 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 6.72 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz)

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (555),  $\text{MNa}^+$  (577),  $\text{MH}^-$  (553)。

### 实施例 96

15 [2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸甲酯化合物#101



在室温下, 向以上实施例 95 中制备的化合物[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸

(56mg, 0.10 mmol)的苯(0.7 ml)和 MeOH (0.2 ml)溶液中加入 TMSCHN<sub>2</sub> (0.075 ml, 2.0 M 的己烷溶液), 然后将反应混合物搅拌 15 分钟。除去溶剂, 残余物经快速色谱纯化, 得到为黄色油状物的标题化合物。

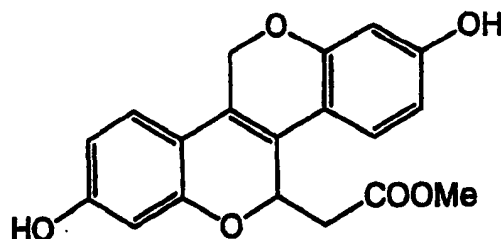
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (s, 12H), 0.78 (s, 18H), 2.26 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 3.51 (s, 3H), 4.69 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.98 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 5.56 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.17 ~ 6.24 (m, 4H), 6.63 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 6.6 Hz)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (569), MNa<sup>+</sup> (591), MH<sup>-</sup> (567)。

5

### 实施例 97

(2,8-二羟基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-乙酸甲酯  
化合物#102



10

按照与实施例 87 中描述的相同方法, 使实施例 96 中制备的化合物[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸甲酯与 TBAF 反应, 得到为黄色固体的标题化合物。

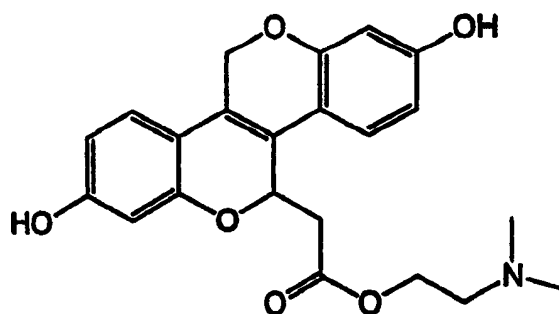
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.47 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.88 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 5.27 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 5.74 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.34 (m, 2H), 6.44 (m, 2H), 7.00 (m, 2H)

MS (m/z): MNa<sup>+</sup> (363), MH<sup>-</sup> (339)。

### 实施例 98

15

(2,8-二羟基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-乙酸 2-二甲氨基-乙酯化合物#104

**步骤 A:**

将以上实施例 95 中制备的化合物[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸(56 mg, 0.1 mmol)、2-二甲氨基-乙醇(30  $\mu$ l, 27 mg, 3.0 当量)、DIC (14 mg, 18  $\mu$ l)和 DMAP (12 mg)在 DCM (2 ml)中的混合物搅拌 13 小时。然后浓缩反应混合物, 得到为粗制泡沫状物的[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸 2-二甲氨基-乙酯。

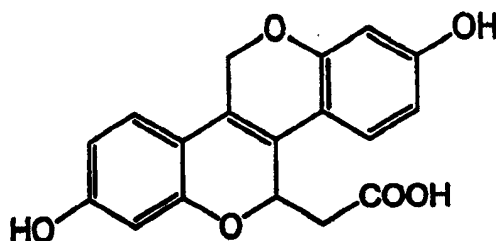
**步骤 B:**

按照实施例 87 中描述的方法, 将以上步骤 A 中制备的化合物粗制[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸 2-二甲氨基-乙酯在-10℃溶于 THF (1ml)中, 然后用 TBAF 处理, 得到为黄色固体的标题化合物。

MS (m/z):  $MH^+$  (398),  $MNa^+$  (420),  $MH^-$  (396)。

**实施例 99**

(2,8-二羟基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-乙酸  
化合物#107



按照实施例 87 中描述的方法, 使实施例 95 中制备的化合物[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸(56 mg, 0.1 mmol)与 TBAF 反应, 得到为黄色固体的标题化合物。

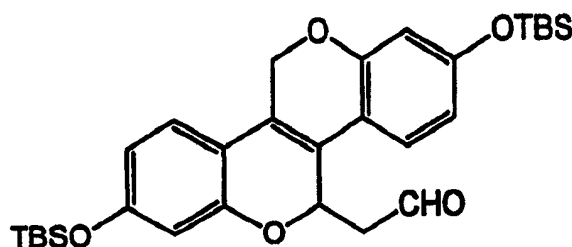
$^1\text{H NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.39 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 7.00 (m, 2H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (325), (M + OAc) $^+$  (385)

5

### 实施例 100

[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙醛



10

在-78℃, 向实施例 96 中制备的化合物[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙酸甲酯(120 mg, 0.21 mmol)的甲苯(2 ml)溶液中加入 DIBAL (0.28 ml, 1.5 M 的甲苯溶液, 2 当量)并于-78℃搅拌 6 小时。然后反应混合物于-78℃用冷却的 MeOH 猝灭。残余物经 HPLC 纯化, 得到为粘稠油状物的标题化合物。

15

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 12H), 0.79 (s, 18H), 2.29 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 4.72 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 5.08 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 5.75 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 6.25 (m, 4H), 6.69 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz), 9.61 (s, 2H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (561),  $\text{MNa}^+$  (593)

也通过 HPLC 分离出一种油状副产物 2-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙醇。

20

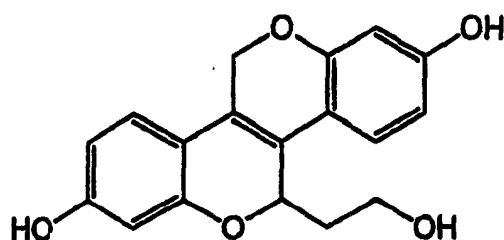
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 12H), 0.79 (s, 18H), 3.56 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.72 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 5.31 (d, 1H), 6.21 ~ 6.78 (m, 6H), 9.61 (s, 2H)

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (563).

### 实施例 101

5-(2-羟基-乙基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚

化合物#122



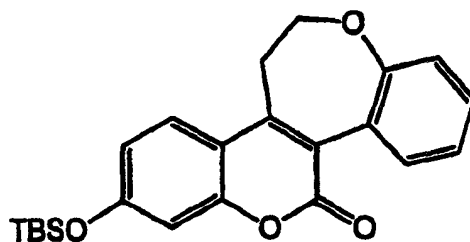
按照实施例 87 中描述的方法, 使 2-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-乙醇与 TBAF 反应, 得到为黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.05 (s, 12H), 0.79 (s, 18H), 3.56 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.72 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz), 4.96 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 6.21 ~ 6.78 (m, 6H), 9.61 (s, 2H)

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (313),  $\text{MH}^-$  (311)

### 实施例 102

8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-6,13-二氧杂-  
苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮化合物#220



在室温下, 将实施例 74 中制备的 8-羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂

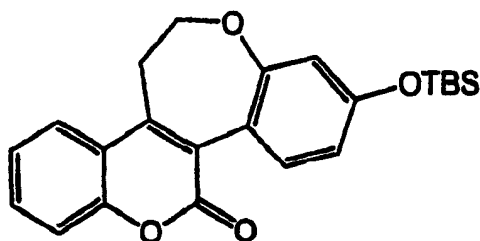
-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(2.0g粗产物, 7.0 mmol)和 TBSCl (5.34 g, 35 mmol)、三乙胺(5 ml)在 DCM (80 ml)中的混合物搅拌过夜。然后反应混合物用水和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 然后经快速色谱纯化, 得到为白色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 2.85 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 6.76 ~ 7.72 (m, 6H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (395),  $\text{MNa}^+$  (417),  $2\text{MNa}^+$  (811)。

### 实施例 103

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-6,13-二氧杂-  
苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮化合物#221



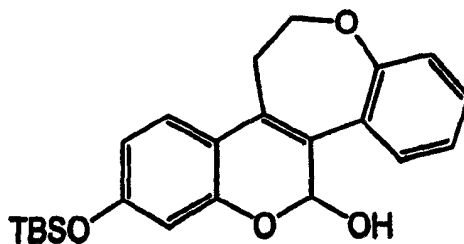
按照以上实施例 102 中描述的方法, 使实施例 74 中制备的 2-羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(11.2 g, 40 mmol)进行反应, 得到为白色粉末的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 2.85 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 6.55 ~ 7.55 (m, 6H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (395),  $\text{MNa}^+$  (417),  $2\text{MNa}^+$  (811),  $\text{MH}^+$  (393)。

### 实施例 104

8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-  
苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚化合物#138



5 在-78℃，向以上实施例 102 中制备的化合物 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(3.0 g, 7.56 mmol)溶液中缓慢加入 DIBAL (5.10 ml, 1.5 M 的甲苯溶液, 1.0 当量)。3 小时后，反应混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀释，用 Rocelle 溶液洗涤三次，然后用乙酸乙酯(25 ml)反萃取两次。将有机层干燥并浓缩。残余物在硅胶上纯化(5%乙酸乙酯的己烷)，得到为白色固体的标题化合物。

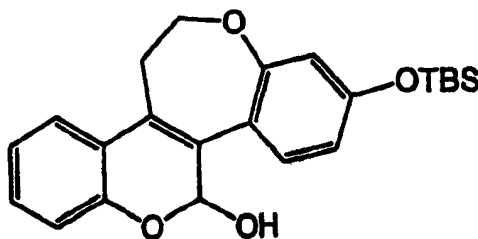
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.72 ~ 3.12 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 7.02 ~ 7.58 (m, 6H)。

MS (m/z):  $\text{MNa}^+$  (419)。

10

### 实施例 105

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮化合物#139

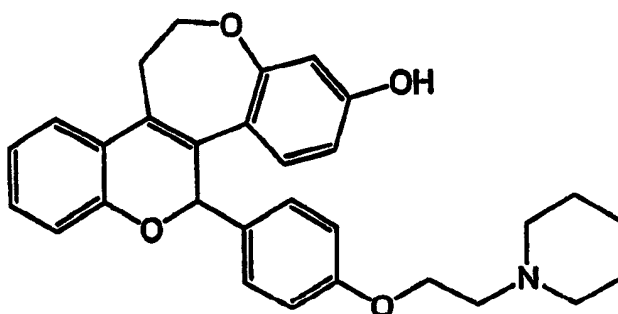


15 按照以上实施例 104 中描述的方法，使以上实施例 103 中制备的化合物 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(4.0 g, 10.1 mmol)进行反应，得到为白色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.26 (s, 6H), 1.05 (s, 9H), 2.85 ~ 3.48 (m, 3H),  
4.58 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.61 ~ 6.73 (m, 2H), 7.05 ~ 7.42 (m, 6H)  
MS ( $m/z$ ):  $\text{MNa}^+$  (419),  $\text{MH}^+$  (395)。

### 实施例 106

5- $[4-(2\text{-哌啶-1-基-乙氧基})\text{-苯基}]\text{-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-}$   
苯并 $[3,4]$ 环庚并 $[1,2\text{-a}]$ 萘-2-酚化合物#140



按照实施例 76 中描述的方法，使以上实施例 105 中制备的化合物 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并 $[3,4]$ 环庚并 $[1,2\text{-a}]$ 萘-5-酚与 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-哌啶反应，得到为粗制油状物的 2-(8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2,3-二氢-苯并 $[b]$ 氧杂庚英-4-基)-苯酚。然后使粗产物 2-(8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2,3-二氢-苯并 $[b]$ 氧杂庚英-4-基)-苯酚进一步用 HCl (12N, 4 当量, 0.67 ml) 的甲苯(100 ml)溶液处理，得到为粗制油状物的 1-(2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并 $[3,4]$ 环庚并 $[1,2\text{-a}]$ 萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶。然后使粗产物 1-(2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并 $[3,4]$ 环庚并 $[1,2\text{-a}]$ 萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶在室温下进一步用 HF•吡啶(70% HF, 30%吡啶, 0.5 ml)的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) 处理 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯:THF (1:1) 稀释，然后用 5%  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤。将反应混合物干燥，浓缩并经用 5% MeOH 的 DCM 洗脱的快速色谱纯化，得到浅黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (丙酮  $-d_6$ )  $\delta$  1.35 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 2.42 (br s, 4H),  
2.64 (m, 2H), 2.71 ~ 2.98 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.59 ~ 4.74 (m, 2H), 6.21 (s,  
1H), 6.55 ~ 7.45 (m, 11H)  
MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (470)

5 将外消旋 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物(800 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D: x 50 cm L)并用 100% IPA 以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰,得到如下两种对映体:

峰 1: 5R<sup>+</sup>-(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.36 (m, 6H), 2.28~2.59 (m, 6H), 2.65 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.91 (t, 2H,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 4.59 (m, 2H), 6.16~7.38 (m, 12H), 9.65 (s, 1H)。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (470);  $[\alpha]_D = +39$  ( $c = 0.23$ , MeOH)

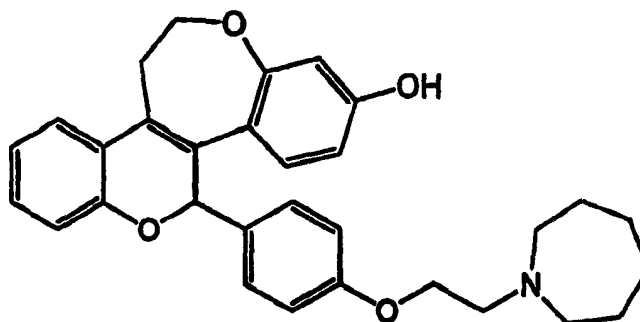
峰 2: 5S<sup>-</sup>-(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

15  $[\alpha]_D = -37$  ( $c = 0.43$ , MeOH)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (470)。

### 实施例 107

20 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物#141



按照以上实施例 106 中描述的方法, 使以上实施例 105 中制备的化合物 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(0.8 g, 2.0 mmol)与 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-氮杂环庚烷反应, 得到为黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (丙酮  $-d_6$ )  $\delta$  1.54 (m, 8H), 2.58 ~ 2.95 (m, 8H), 3.95 (m, 2H), 4.59 ~ 4.74 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.51 ~ 7.45 (m, 11H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (484)。

5

将外消旋 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物(950 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)上并用 100% IPA 以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

10

峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

$[\alpha]_D = -28$  (c=0.12, MeOH)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.51 (宽单峰, 8H), 2.45 (宽多重峰, 4H), 2.70 (宽多重峰, 2H), 3.22 (宽单峰, 2H), 3.91 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 4.56 (m, 2H), 6.15 (s, 1 H), 6.39 ~ 7.36 (m, 11H), 9.67 (s, 1 H)

15

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (484)

峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

20

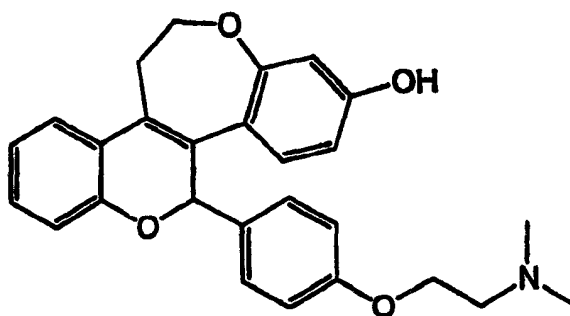
$[\alpha]_D = +38$  (c=0.25, MeOH)。

$\text{MH}^+$  (484)。

### 实施例 108

5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物#142

25



按照实施例 106 中描述的方法,使实施例 105 中制备的化合物  
2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环  
庚并[1,2-a]萘-5-酚依次与[2-(4-碘-苯氧基)乙基]-二甲基-胺、HCl 和 HF•  
吡啶反应,得到为黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (s, 6H), 2.72 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.95 (m,  
2H), 4.59 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.41 ~ 7.29 (m, 11H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (430)

将外消旋 5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二  
氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物(890 mg)加样到 ChiralPak  
AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 20% MeOH 和 80% IPA  
以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰,得到如下两种对映  
体:

峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-  
二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

$[\alpha]_D = +38$  (C=0.3, MeOH)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.13 (s, 6H), 2.43 ~ 2.92 (m, 4H), 3.95 (t, 2H,  
 $J = 6.6$  Hz), 4.59 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.38 ~ 7.39 (m, 11H), 9.69 (s, 1H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (430)

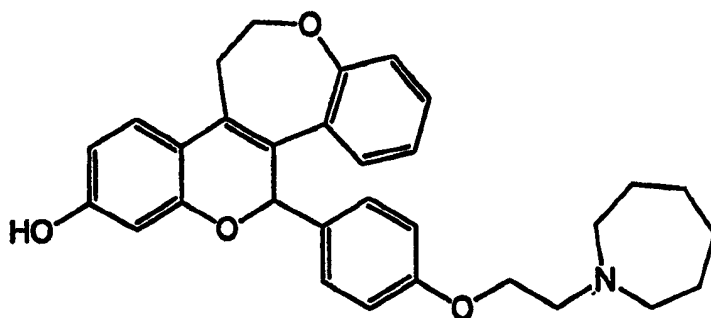
峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-  
二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

$[\alpha]_D = -36$  (C=0.32, MeOH)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (430)。

### 实施例 109

5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚化合物#143



按照实施例 106 中描述的方法，使实施例 105 中制备的化合物 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚依次与 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-氮杂环庚烷、HCl 和 HF•吡啶反应，得到为黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (丙酮  $-d_6$ )  $\delta$  8.1.54 (m, 8H), 2.68 ~ 2.95 (m, 8H), 3.98 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.21 ~ 7.39 (m, 11H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (484)。

将外消旋 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚化合物(840 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 40% MeOH 和 60% IPA 以流速 100 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰，得到如下两种对映体：

峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚

$[\alpha]_{\text{D}} = +37$  (c=0.11, MeOH)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55 (宽单峰, 8H), 2.68~2.92 (m, 8H), 3.92 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.61 (m, 2H), 6.14~7.38 (m, 12H)。 9.56 (s, 1H)

MS (m/z): MH (484)

峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚

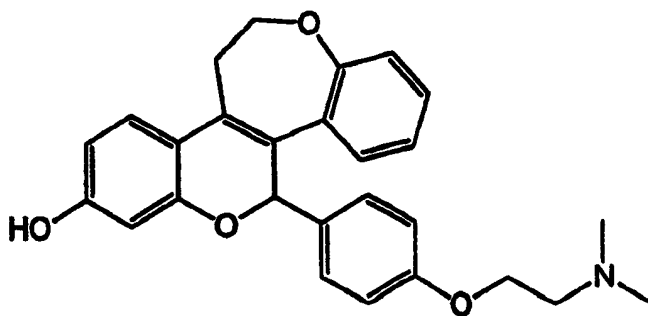
$[\alpha]_D = -39$  ( $c=0.51$ , MeOH)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55 (宽单峰, 8H), 2.68~2.92 (m, 8H), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 4.61 (m, 2H), 6.14~7.38 (m, 12H)。 9.56 (s, 1H)

MS ( $m/z$ ): MH (484)。

### 实施例 110

5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚化合物#144



按照实施例 106 中描述的方法, 将实施例 104 中制备的化合物 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚依次与[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-二甲基-胺、HCl 和 HF•吡啶反应, 得到为黄色固体的标题化合物。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (430)。

将外消旋 5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚化合物(800 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 100% IPA 以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

峰 1: 5R\*(+)-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚

$[\alpha]_D = +42$  ( $c = 0.34$ , MeOH)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.12 (s, 6H), 2.49 ~ 2.90 (m, 4H), 3.95 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 4.61 (m, 2H), 6.09 ~ 7.23 (m, 11H), 9.54 (s, 1 H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (430)

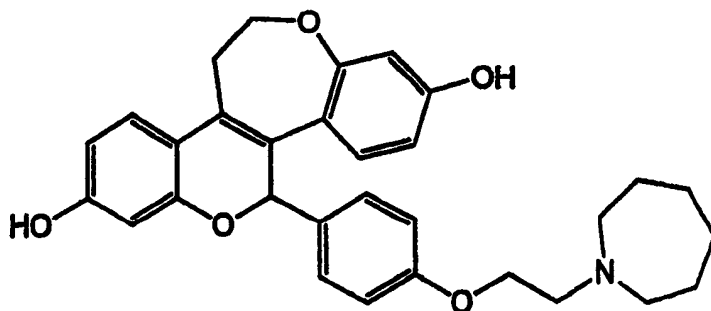
峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚

$[\alpha]_D = -42$  ( $c = 0.34$ , MeOH)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (430)。

### 实施例 111

10 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物#159



按照实施例 106 中描述的方法, 将实施例 75 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(1.5 g, 2.85 mmol)依次与 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-氮杂环庚烷、HCl 和 HF•吡啶反应, 得到为泡沫状物的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDOD}_3$ )  $\delta$  1.65 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 6.18 ~ 7.35 (m, 10 H)

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (500),  $\text{MH}^+$  (498)。

20 将外消旋 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物(1.02g)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 100% IPA 以流

速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰，得到如下两种对映体：

峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚

$[\alpha]_D = +33 (c=0.11, \text{MeOH})$

5 MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (500),  $\text{MH}^-$  (498)

峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚

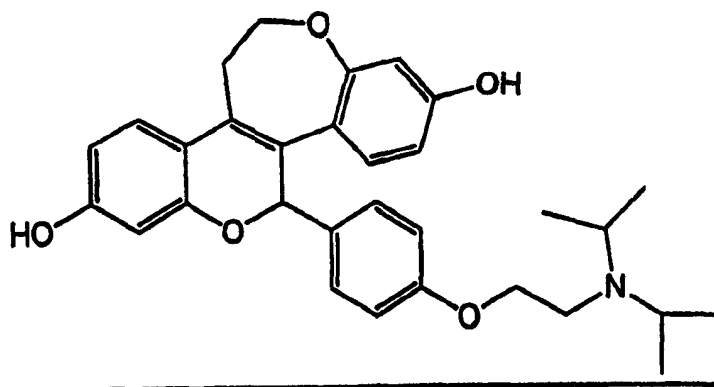
$[\alpha]_D = -39 (c=0.51, \text{MeOH})$

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (500),  $\text{MH}^-$  (498)。

10

### 实施例 112

5-[4-(2-二异丙基氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物#160



15

按照实施例 106 中描述的方法，使实施例 75 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(1.5 g, 2.85 mmol)依次与[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-二异丙基-胺、HCl 和 HF•吡啶反应，得到为粉红色固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDOD}_3$ )  $\delta$  1.28 (d, 12H,  $J = 5.3$  Hz), 2.78 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.05 ~ 7.35 (m, 11H).

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (502),  $\text{MH}^-$  (500)。

20

将外消旋 5-[4-(2-二异丙基氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-

6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物(1.4 g)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 80% IPA 和 20% 己烷以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰,得到如下两种对映体:

5 峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-二异丙基氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚

$[\alpha]_D = +43$  (c=0.112, MeOH)

MS (m/z):  $MH^+$  (502),  $MH^-$  (500)

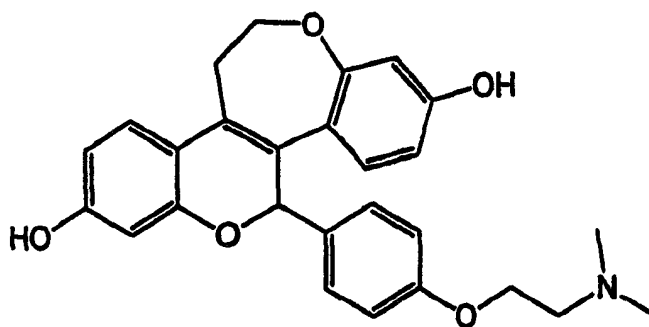
10 峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-二异丙基氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚

$[\alpha]_D = -69$  (c=0.812, MeOH)

MS (m/z):  $MH^+$  (502),  $MH^-$  (500)。

### 实施例 113

15 5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物#161



20 按照实施例 106 中描述的方法,使实施例 75 中制备的 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(2.8 g, 5.3 mmol)依次与[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-二甲基胺、HCl 和 HF•吡啶反应,得到为黄色固体的标题化合物。

$^1H$  NMR (CDOD<sub>3</sub>)  $\delta$  2.85 (s, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.15 ~ 7.41 (m, 10 H).

MS (m/z):  $MH^+$  (446),  $MH^-$  (444)。

将外消旋 5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物(1.7 g)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 80% IPA 和 20% 己烷以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

5      峰 1: R<sup>+</sup>-(+)-5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚。

$[\alpha]_D = +39$  (c=0.14, MeOH)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (446), MH<sup>-</sup> (444)

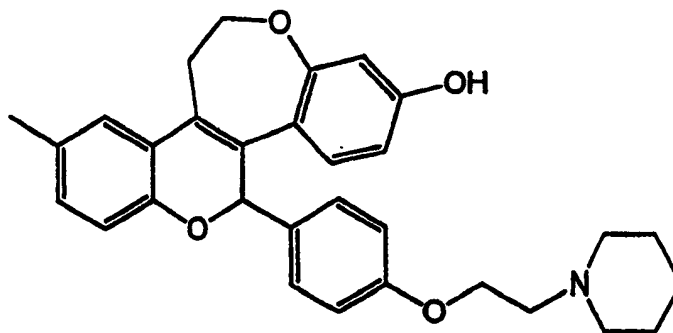
10      峰 2: S<sup>-</sup>-(-)-5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚

$[\alpha]_D = -49$  (c=0.4, MeOH)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (446), MH<sup>-</sup> (444)。

#### 实施例 114

15      9-甲基-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物#283

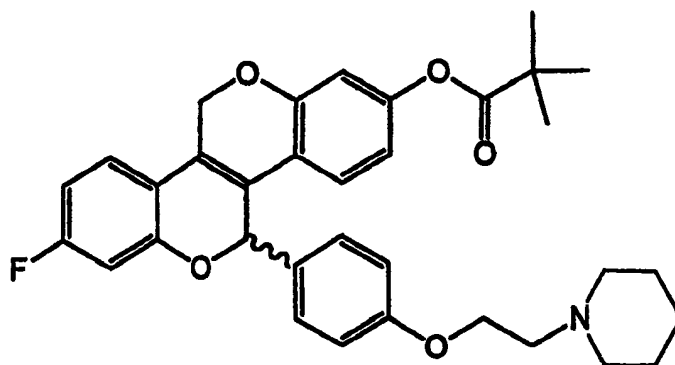


20      按照实施例 106 中描述的方法, 将实施例 106 中制备的 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-9-甲基-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(0.80 g, 1.95 mmol)依次与[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吗啉、HCl 和 HF•吡啶反应, 得到为黄色固体的标题化合物。

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (484)。

#### 实施例 115

**2,2-二甲基-丙酸 8-氟-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-  
苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#87**



按照实施例 54 中描述的方法，用 8-氟-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-  
5 苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3c]苯并吡喃-2-酚取代 5-[4-(2-哌啶-1-  
基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚，制  
备标题化合物，得到泡沫状物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18, 1.32 (9H, two s), 1.42 (2H, m), 1.63 (4H, m),  
2.64 (4H, br s), 2.87 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 5.15 (1H, d,  $J$   
= 14.0 Hz), 5.38 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 6.18 (1H, s), 6.48 ~ 7.31 (10H, m). MS  
( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (558).

10 将外消旋 5-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二  
氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物(1.7 g)加样到 ChiralPak  
AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 100% IPA 以流速 100  
ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰，得到如下两种对映体：

峰 2: 2,2-二甲基-丙酸 8-氟-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-  
15 二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

m.p. 182~183 °C

$[\alpha] = +160$  ( $c = 0.225$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

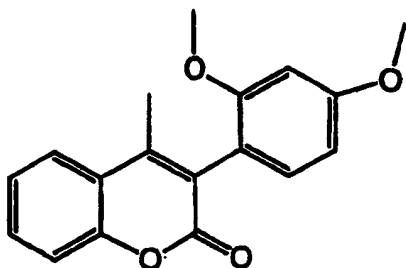
峰 1: 2,2-二甲基-丙酸 8-氟-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-  
二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

20 m.p. 178~179 °C

$[\alpha] = -173^\circ (c = 0.205, \text{CHCl}_3)$ .

### 实施例 116

#### 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#239



5

按照实施例 1 中描述的方法, 用 2-羟基苯乙酮取代 2,4-二甲氧基苯乙酮, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

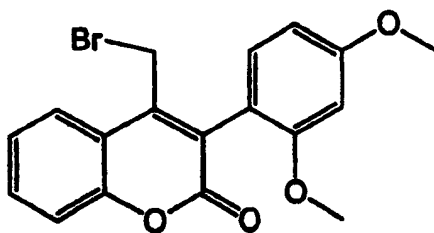
MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (297),  $\text{MNa}^+$  (319),  $2\text{MNa}^+$  (615).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.65 ~ 7.69 (m, 7H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

10

### 实施例 117

#### 4-溴甲基-3-(2,4-二甲氧基-苯基)-色满-2-酮化合物#240

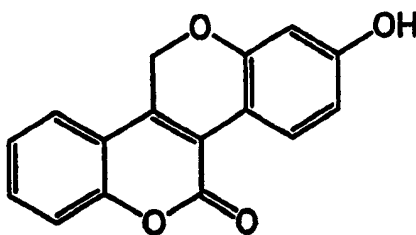


按照实施例 63 中描述的方法, 用 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基苯基)-7-羟基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 而用 NBS 置换溴, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

15

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 ~ 7.61 (m, 5H), 6.41 (m, 2H), 4.39 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 4.12 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz).

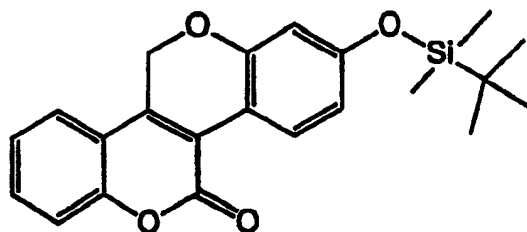
MS (m/z):  $\text{MNa}^+$  (399),  $2\text{MNa}^+$  (773).

**实施例 118****2-羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#218**

向 4-溴甲基-3-(2,4-二甲氧基-苯基)-2H-苯并吡喃(25.8 g, 68.76 mmol)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.27 L)中的混合物在氮气下于 25℃缓慢加入  $\text{BBr}_3$  (1.0 M 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液, 310 ml, 4.5 当量)。搅拌 16 小时后, 将反应混合物倾入到饱和  $\text{NaHCO}_3$  (700 ml)和水(700 ml)的冷却溶液中。然后向反应混合物中加入  $\text{NaOH}$  水溶液(75 ml, 10 N)。分离水层, 然后用盐酸水溶液(10 N)酸化至 pH~1.0, 导致形成黄色固体, 将其过滤, 用水洗涤并在真空下风干过夜, 得到为黄色固体的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.95 (1H, s), 8.24 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 7.79 (1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.41 (m, 2H), 6.55 ~ 6.42 (2H, m), 5.42 (2H, s)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (267),  $\text{MNa}^+$  (289)。

**实施例 119****2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮化合物#219**

将实施例 118 中制备的 2-羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮(0.5g)溶于 THF (5 ml)中。然后向反应混合物中加入三乙胺(1.5 ml)和 1M TBSCl (2.0 ml)的二氯甲烷溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1

小时。反应混合物用乙酸乙酯(100 ml)稀释,然后用盐水洗涤两次。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经用 100:10:2 己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱的快速色谱纯化,得到为固体的标题化合物

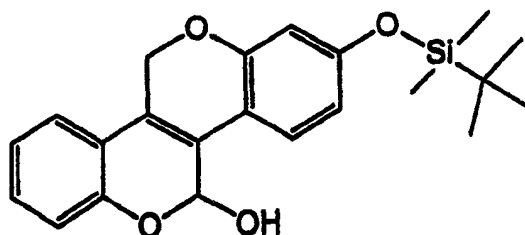
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.58 ~ 7.28 (m, 4H), 6.59 ~ 6.43 (m, 2H), 5.31 (2H, s)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (381),  $\text{MNa}^+$  (403)。

5

### 实施例 120

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚化合物#135



10

按照实施例 24 中描述的方法,用 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮取代 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮,制备标题化合物,得到固体。

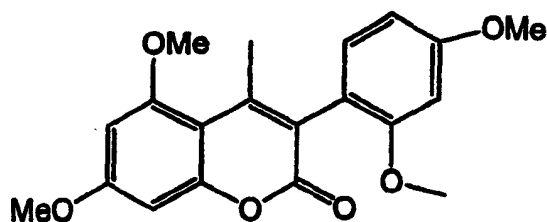
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 ~ 7.02 (m, 4H), 6.48 ~ 6.32 (m, 3H), 5.32 ~ 5.13 (m, 2H), 3.09 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz),

MS ( $m/z$ ):  $\text{MNa}^+$  (405)。

15

### 实施例 121

3-(2,4-二甲氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#284



按照实施例 1 中描述的方法, 用 1-(2-羟基-4,6-二甲氧基-苯基)-乙酮取代 2,4-二羟基苯乙酮, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

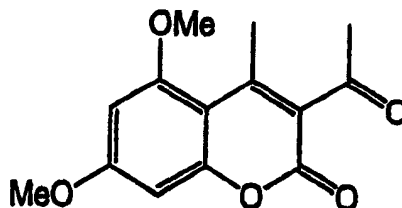
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 ~ 6.28 (m, 6H), 3.86 (6H, s), 3.84 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.34 (s, 3H)。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (357),  $\text{MNa}^+$  (379)。

5

### 实施例 122

#### 3-乙酰基-5,7-二甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮



按照以上实施例 123 中描述的合成法, 分离出为副产物的标题化合物。

10

m.p. 166~167°C

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$  的分析计算值: C, 64.12; H, 5.38;

实测值: C, 64.20; H, 5.43。

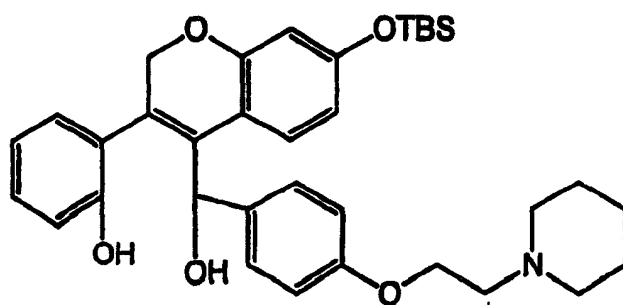
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.42 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 6.37 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 3.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (263),  $\text{MNa}^+$  (285),  $2\text{MNa}^+$  (547)。

### 实施例 123

#### 2-(7-叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚化合物#245

15



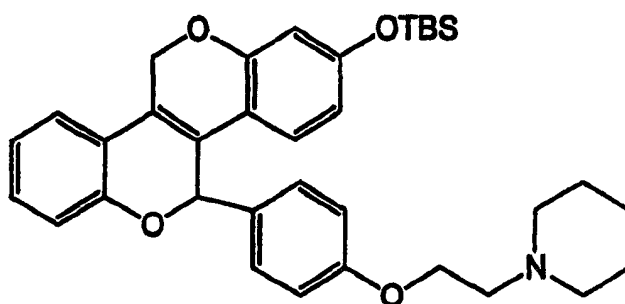
按照实施例 26 中描述的方法, 用 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚取代 2,8-双-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]-苯并吡喃-5-酚, 制备标题化合物, 得到油状物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 ~ 6.15 (m, 11H), 5.46 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.78 (br s, 4H), 1.78 (br s, 4H), 1.52 (br s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (588),  $\text{MH}^-$  (586).

#### 实施例 124

1-(2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶化合物#158



按照实施例 35 中描述的方法, 用 1-(2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶取代 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚, 制备标题化合物, 得到泡沫状物。

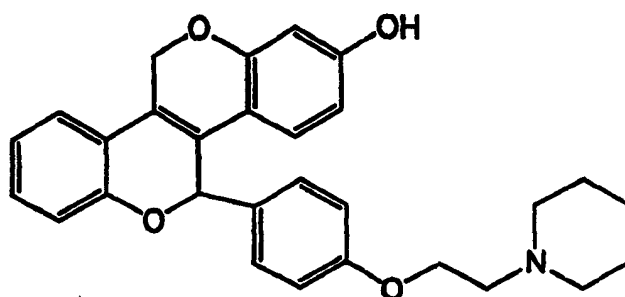
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 ~ 6.12 (m, 11H), 6.05 (s, 1H), 5.15 (1H, d,  $J$  = 14.1 Hz), 4.95 (1H, d  $J$  = 14.1 Hz), 4.16 (2H, br s), 3.05 (br s, 2H), 2.81 (br s, 4H), 1.72 (br s, 4H), 1.38 (br s, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.19 (s, 9H).

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (570).

### 实施例 125

5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]

苯并吡喃-2-酚化合物#133



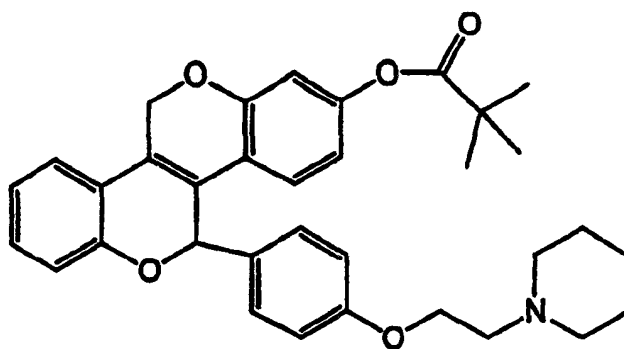
按照实施例 44 中描述的方法, 用 1-(2-{4-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶取代 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶, 制备标题化合物, 得到固体。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 ~ 6.31 (m, 12H), 5.45 (1H, d,  $J$  = 14.2 Hz), 5.15 (1H, d,  $J$  = 14.2 Hz), 4.02 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Hz), 2.65 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Hz), 2.45 (br s, 4H), 2.05 (br s, 4H), 1.51 (m, 2H).

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (456).

### 实施例 126

2,2-二甲基-丙酸 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#134



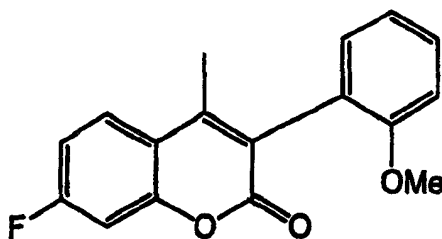
按照实施例 54 中描述的方法，用实施例 127 中制备的 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-酚取代 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚，制备标题化合物，得到固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 ~ 6.38 (m, 11H), 6.21 (s, 1H), 5.40 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 4.13 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 2.71 (br s, 4H), 1.68 (br m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (539)。

### 实施例 127

7-氟-3-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#285



10

按照实施例 1 中描述的方法，用氟-2-羟基-苯基)-乙酮取代 2,4-二羟基苯乙酮，而用 2-甲氧基苯乙酸取代 1-(4-氟-2-羟基-苯基)-乙酮取代 2,4-二甲氧基苯乙酸，制备标题化合物，得到固体。

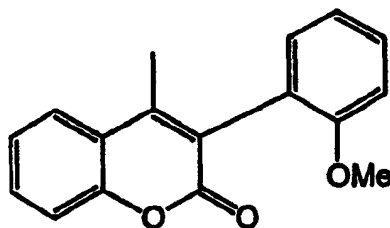
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 ~ 6.94 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (285),  $\text{MNa}^+$  (307)。

15

### 实施例 128

## 3-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#241

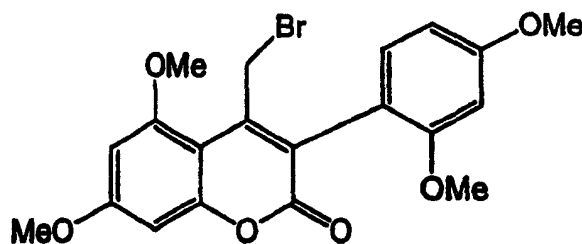


按照实施例 1 中描述的方法, 用 1-(2-羟基-苯基)-乙酮取代 2,4-二羟基-苯乙酮, 而用 2-甲氧基-苯乙酸取代 2,4-二甲氧基-苯乙酸, 制备标题化合物, 得到固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 ~ 6.96 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (267),  $\text{MNa}^+$  (289)。

## 实施例 129

4-溴甲基-3-(2,4-二甲氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-苯并吡喃-2-酮  
化合物#242

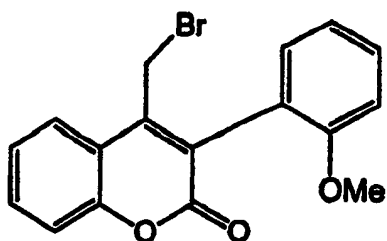
按照实施例 63 中描述的方法, 用 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-5,7-二甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮, 而用 NBS (1.1 当量) 取代溴, 制备标题化合物, 得到固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 ~ 6.38 (m, 5H), 4.49 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 4.31 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (436, 438),  $\text{MNa}^+$  (457, 459)。

## 实施例 130

## 4-溴甲基-3-(2-甲氧基-苯基)-苯并吡喃-2-酮化合物#243



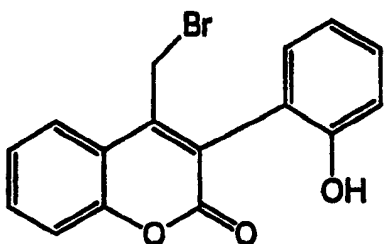
按照实施例 63 中描述的方法，用 3-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-[2,4-双-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯基]-4-甲基-7-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯并吡喃-2-酮，而用 NBS (1.1 当量)取代溴，而不取代 Br<sub>2</sub>，制备标题化合物，得到固体。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 ~ 7.01 (m, 8H), 4.44 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 4.25 (d, 1H, J = 10.2 Hz)。

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (347), MNa<sup>+</sup> (369)。

### 实施例 131

#### 4-溴甲基-3-(2-羟基-苯基)-苯并吡喃-2-酮化合物#245



按照与实施例 120 中描述的相同方法，用 4-溴甲基-3-(2-甲氧基-苯基)-苯并吡喃-2-酮取代 4-溴甲基-3-(2,4-二甲氧基-苯基)-2H-苯并吡喃，制备标题化合物，得到固体。

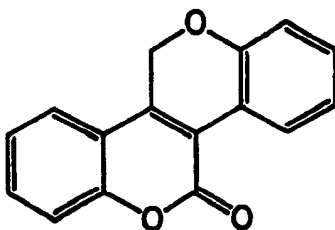
m.p. 213 ~ 215 °C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 ~ 7.01 (m, 8H), 5.02 (s, 1H), 4.50 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.30 (1H, d, J = 10.2 Hz)。

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (333), MNa<sup>+</sup> (355)。

### 实施例 132

#### 11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮



按照实施例 61 中描述的方法, 从 4-溴甲基-3-(2-羟基-苯基)-苯并吡喃-2-酮开始, 而不是从 4-溴甲基-3-(2,4-二苯甲酰基-苯基)-7-苯甲酰基-苯并吡喃-2-酮开始, 制备标题化合物, 得到固体。

$C_{16}H_{11}BrO_3$  的分析计算值: C, 58.03; H, 3.35。

实测值: C, 58.02; H, 3.29。

5

m. p. 201.5 ~ 202.0 °C。

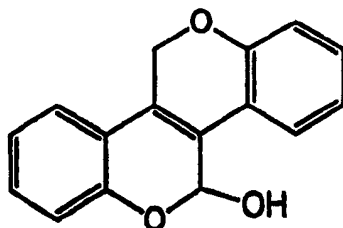
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.61 ~ 7.01 (m, 8H), 5.34 (s, 2H)。

MS (m/z):  $MH^+$  (333),  $MNa^+$  (355)。

### 实施例 133

10

#### 5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚化合物 3136



按照实施例 24 中描述的方法, 从 11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮开始, 而不是从 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮开始, 制备标题化合物, 得到固体。

$C_{16}H_{12}O_3$  的分析计算值: C, 76.18; H, 4.79。

实测值: C, 75.86; H, 4.70。

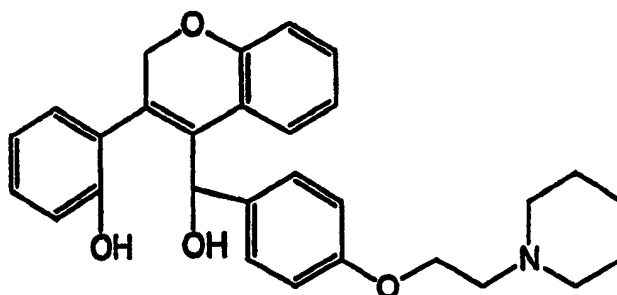
15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 ~ 6.86 (m, 8H), 6.41 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 5.22 (m, 2H), 3.12 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (253),  $\text{MNa}^+$  (275)。

### 实施例 134

2-(4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯  
酚化合物#246



按照实施例 26 中描述的方法，从 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚开始，而不是从 2,8-双-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酚开始，制备标题化合物，得到固体。

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$  的分析计算值： C, 73.94; H, 6.95, N, 2.97

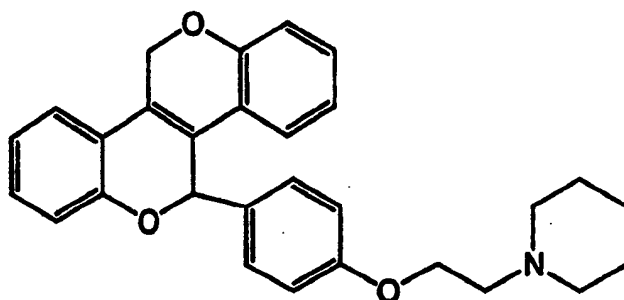
实测值： C, 73.98; H, 6.92, N, 2.97

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 7.48 ~ 6.59 (m, 12H), 5.87 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 5.01 (br d, 1H), 4.64 (br d, 1H), 3.98 (br s, 2H), 2.58 (br s, 2H), 2.37 (br s, 4H), 1.42 (br s, 4H), 1.34 (br s, 2H)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (458)。

### 实施例 135

1-{2-[4-(5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶化合物#137



按照实施例 35 中描述的方法, 从 2-(4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚开始, 而不是从 5-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-2-(7-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-4-{羟基-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基}-2H-苯并吡喃-3-基)-苯酚开始, 制备标题化合物, 得到固体。

$C_{29}H_{29}NO_3$  的分析计算值: C, 79.24; H, 6.65, N, 3.19。

实测值: C, 78.96; H, 6.57, N, 3.11。

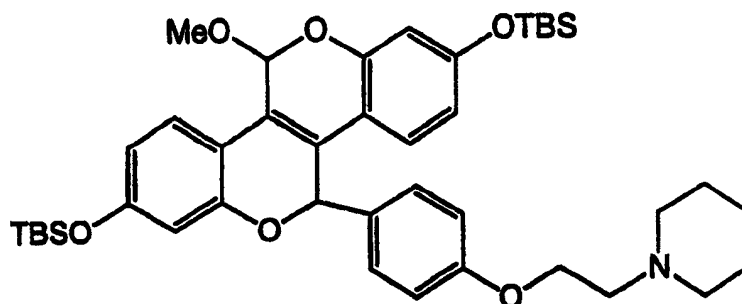
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38 ~ 6.71 (m, 12H), 6.22 (s, 1H), 5.38 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.45 (br s, 4H), 1.55 (br s, 4H), 1.45 (br m, 2H)。

MS (m/z):  $MH^+$  (440)。

10

### 实施例 136

1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11-甲氧基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基]-苯氧基}-乙基)-哌啶化合物#162



15

通过快速色谱分离出为实施例 35 中描述的反应的副产物的标题

化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 ~ 6.10 (m, 11H), 5.91 (s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 3.15 (br m, 4H), 1.95 (br s, 4H), 1.54 (br s, 2H), 0.91 (m, 18H), 0.21 (m, 12H)。

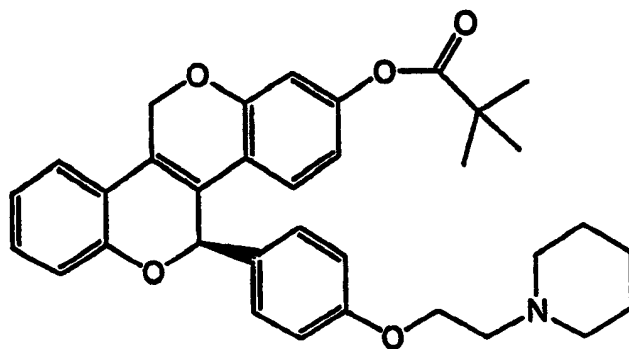
MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (730)。

### 实施例 137

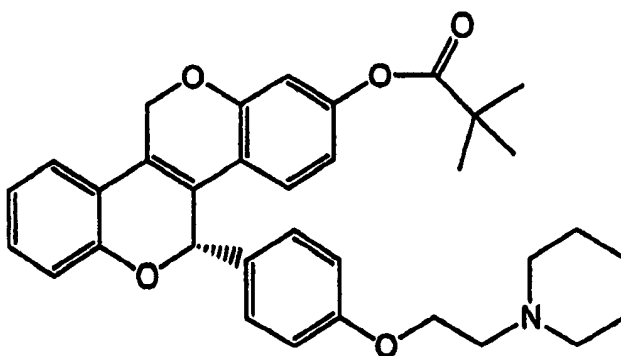
5      2,2-二甲基-丙酸 5R\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#171

和

2,2-二甲基-丙酸 5S\*(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#172



和



15      将实施例 126 中制备的外消旋 2,2-二甲基-丙酸 5S\*(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化

合物(400mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 80% IPA 和 20%己烷以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰,得到如下两种对映体:

峰 1: 2,2-二甲基-丙酸 5R\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

$[\alpha] = -91^\circ$  ( $c = 0.21$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

峰 2: 2,2-二甲基-丙酸 5S\*(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

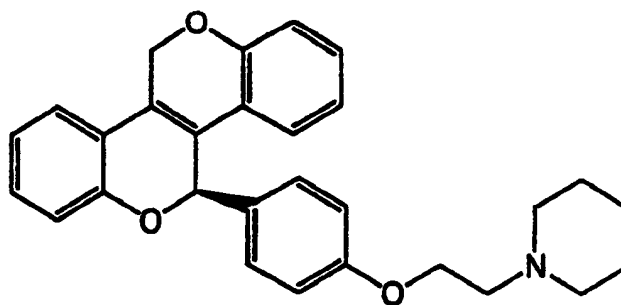
$[\alpha] = +102^\circ$  ( $c = 0.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 实施例 138

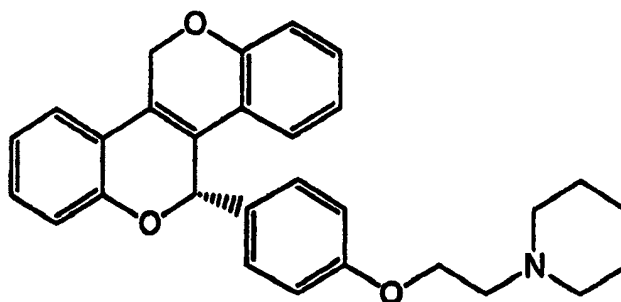
5R\*(-)-1-{2-[4-(5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶化合物#169

和

5S\*(+)-1-{2-[4-(5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶化合物#170



和



将实施例 135 中制备的外消旋 2,2-二甲基-丙酸 5S\*-(+)-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物(900mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 50% IPA 和 50%己烷以流速 200 ml/min 进行洗脱。真空下收集

5

两个峰, 得到如下两种对映体:

峰 1: 5R\*(-)-1-{2-[4-(5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-苯氧基]-乙基}-吡啶

$[\alpha] = -135^\circ$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

峰 2: 5S\*-(+)-1-[2-[4-(5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-基)-苯氧基]-乙基]-吡啶

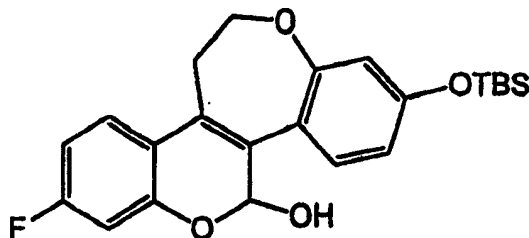
10

$[\alpha] = +146^\circ$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 实施例 139

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚化合物#286

15



将 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮(1.56g, 3.7 mmol)的甲苯(40 ml)溶液用 DIBAL (2.53 ml, 1.5 M 的甲苯溶液, 1.0 当量)于-78℃处理 3 小时。然后反应混合物于-78℃用冰冷却的 MeOH 猝灭, 并减压除去溶剂。残余物经快速色谱纯化(10% EtOAc 的己烷), 得到为白色固体的标题化合物。

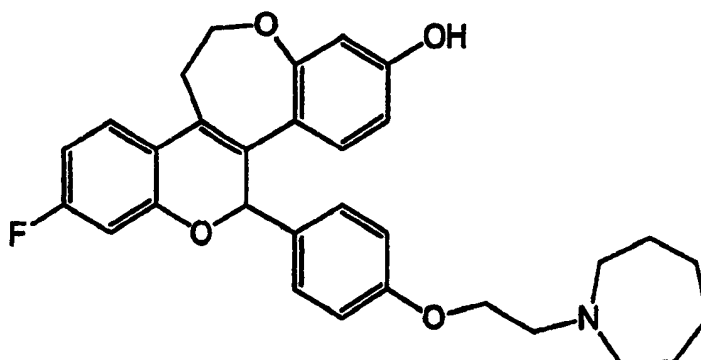
20

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (416).

25

### 实施例 140

5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物#174



按照实施例 106 中描述的方法, 用 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(1.1 g)取代2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61 (m, 8H), 2.71 ~ 2.99 (m, 8H), 3.92 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 4.66 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.46 ~ 7.36 (m, 10H)

MS ( $m/z$ ):  $M+H=502$

10 将外消旋 5-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物(700 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 80% IPA 和 20% 己烷以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

15 峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

$[\alpha]_D = +24.2$  ( $c=0.305$ , MeOH)

MS ( $m/z$ ):  $M+H=502$

20 峰 2: 5S\*-(-)-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苯基]-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

$[\alpha]_D = -28.2$  ( $c=0.5$ , MeOH)。

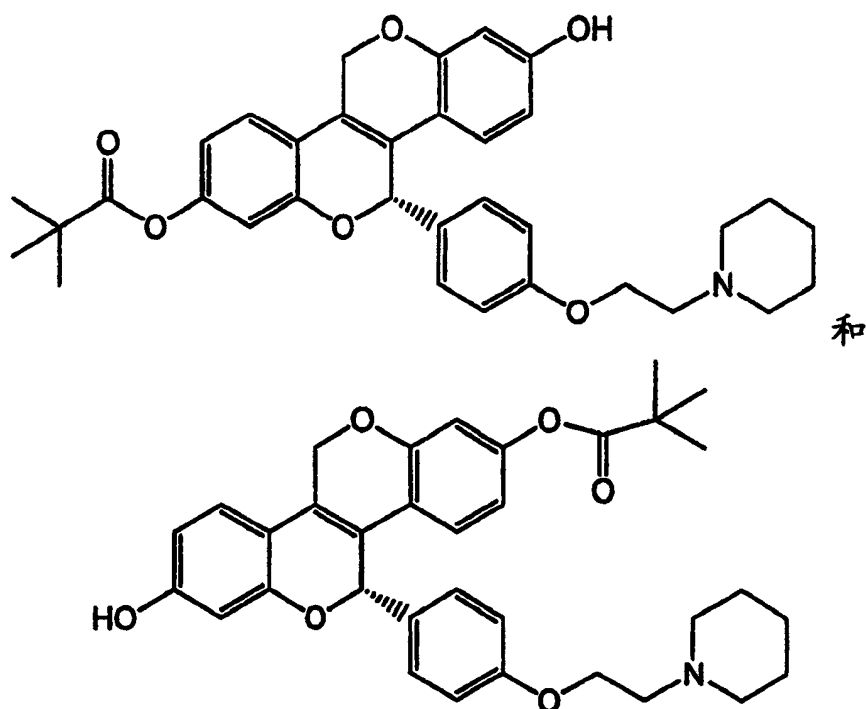
MS (m/z): M+H=502。

### 实施例 141

2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-11S\*-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-  
5 二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#90

和

2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-5S\* (+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二  
氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯化合物#89



10

将实施例 67 中制备的二甲基-丙酸 8-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5S\*-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯(10 g)悬浮于 MeOH (200 ml)中, 然后向封闭管中加入 1.2 当量的二乙胺。将所得溶液加热至 150℃ 达 3 小时。反应混合物经真空  
15 浓缩, 并在 SiO<sub>2</sub> 上纯化, 得到混合物。

将所得混合物(3.1 g)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 100% IPA 以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集

两个峰, 得到如下两种区域异构体(regioisomer):

峰 1: 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-5S\*(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (s, 9H), 1.45 (宽单峰, 2H), 1.62 (宽单峰, 4H), 2.61 (宽单峰, 4H), 2.82 (宽单峰, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 6.12~7.22 (m, 11H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (556)。

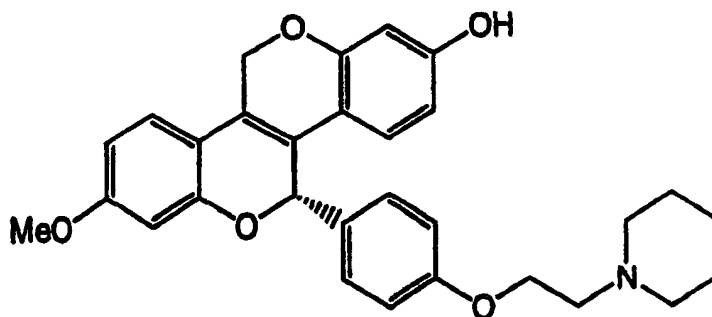
峰 2: 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-11S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (d, 9H, J = 7.0 Hz), 1.42 (宽单峰, 2H), 1.61 (宽单峰, 4H), 2.59 (宽单峰, 4H), 2.72 (宽单峰, 2H), 4.06 (m, 2H), 5.05 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 6.16~7.23 (m, 11H)

MS (m/z): MH<sup>+</sup> (556)。

#### 实施例 142

8-甲氧基-5S-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-酚化合物#181



将以上实施例 145 中制备的化合物 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-5S\*(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-基酯(330 mg)溶于 CH<sub>3</sub>CN/MeOH (3:1) (8 ml)中。加入 TMSCHN<sub>2</sub> (2M 的己烷溶液, 3.3 ml)并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将所得粗制油状物悬浮于 MeOH (5 ml)和 TEA (0.800 ml)中, 并在封闭管中于 150℃加热过夜。将反应混合物浓缩并在 SiO<sub>2</sub>上用 5-

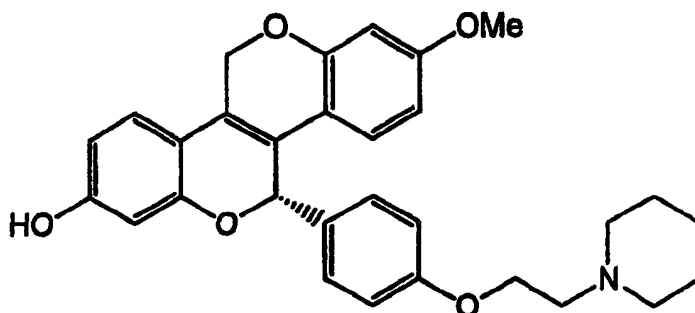
10% MeOH 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  纯化, 得到为黄色泡沫状物的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDOD}_3$ )  $\delta$  1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 2.59 (宽单峰, 4H),  
2.79 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 4.08 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 5.02 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz),  
5.31 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz).

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (486).

### 实施例 143

5 8-甲氧基-11S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-  
苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2-酚化合物#195

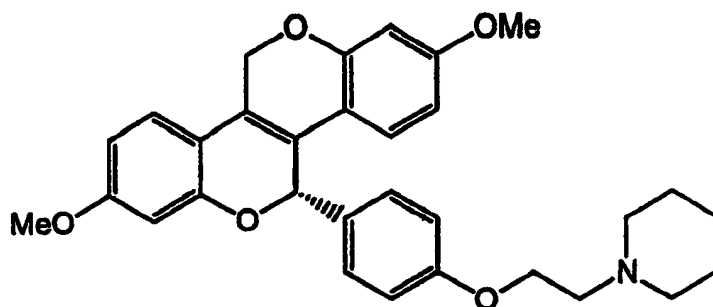


10 将实施例 145 中制备的化合物 2,2-二甲基-丙酸 8-羟基-11S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-  
2-基酯(300 mg)溶于  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (3:1) (8 ml)中。加入  $\text{TMSCHN}_2$  (2M  
的己烷溶液, 3.3 ml)并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将所得粗  
制油状物悬浮于 MeOH (5 ml)和 TEA (0.8 ml)中, 并在封闭管中于 150  
℃加热过夜。将反应混合物浓缩并在  $\text{SiO}_2$  上用 5-10% MeOH 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
纯化, 得到为黄色泡沫状物的标题化合物。

15 MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (486)。

### 实施例 144

5S\*(-)-1-{2-[4-(2,8-二甲氧基-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-  
5-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶化合物#173



5 将实施例 78 中制备的 5S\*-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,11-二氢-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-2,8-二酚(290 mg)溶于 CH<sub>3</sub>CN/MeOH (3:1) (5 ml)中。加入 TMSCHN<sub>2</sub> (2M 的己烷溶液, 4 ml) 并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干, 并在 SiO<sub>2</sub> 上用 5% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 纯化, 得到为无色油状物的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (宽单峰, 2H), 1.62 (宽单峰, 4H), 2.53 (宽单峰, 4H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 6.18 (s, 1H), 6.32 ~ 7.38 (m, 10 H).

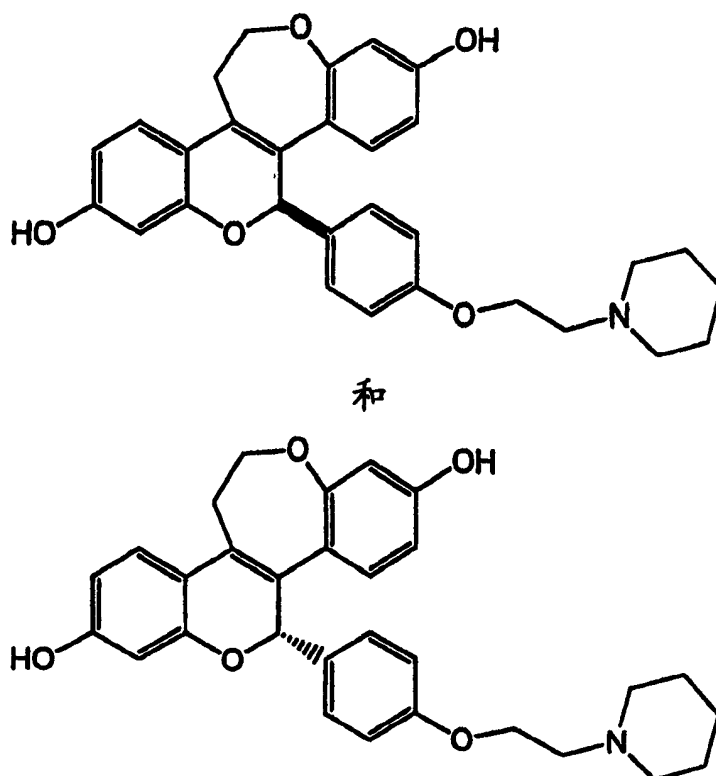
MS (m/z): MH<sup>+</sup> (500)。

#### 实施例 145

10 5R\*-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物#125

和

5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物#126



将实施例 77 中制备的外消旋 5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚化合物 (1.18 g) 加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 80% IPA 和 20% MeOH 以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

峰 1: 5R\*-(+)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚:

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.46 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.02 (t, 2H,  $J = 5.4$  Hz), 4.60 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.14 ~ 7.34 (m, 10H)。

m.p. 147 ~ 149 °C

$[\alpha] = +57^\circ$ , ( $c = 0.302$ , MeOH)。

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5 \cdot 0.95 \text{H}_2\text{O}$  的分析计算值:

C, 71.68; H, 6.60; N, 2.79;

实测值:

C, 71.67; H, 6.52; N, 2.57。

MS (m/z):  $MH^+$  (486)。

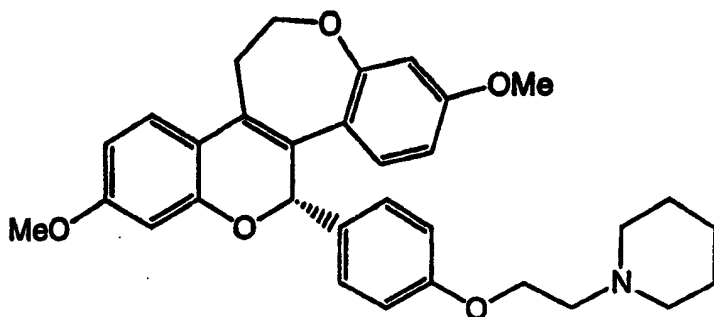
峰 2: 5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚

$[\alpha] = -59^\circ$ , ( $c = 0.41$ , MeOH)。

5 MS (m/z):  $MH^+$  (486)。

#### 实施例 146

5S\*(-)-1-{2-[4-(2,8-二甲氧基-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶化合物#157



10

将实施例 145 中制备的 5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚(1 g)溶于  $CH_3CN/MeOH$  (3:1) (28 ml) 中。加入  $TMSCHN_2$  (2M 的己烷溶液, 3.3 ml) 并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干, 并在  $SiO_2$  上用 5% MeOH 的  $CH_2Cl_2$  纯化, 得到为黄色油状物的标题化合物。

15

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 2.49 (宽单峰, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, #H), 4.05 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.36 ~ 7.39 (m, 10H)

MS (m/z):  $MH^+$  (514)。

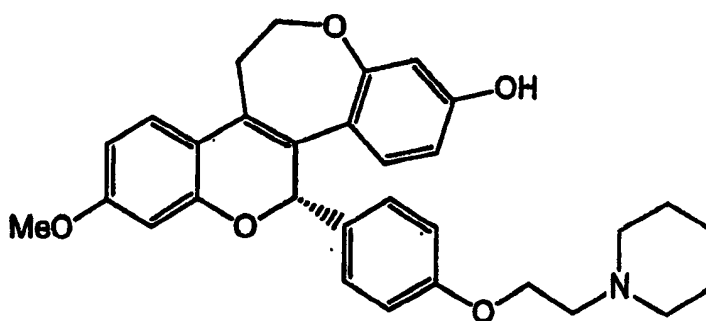
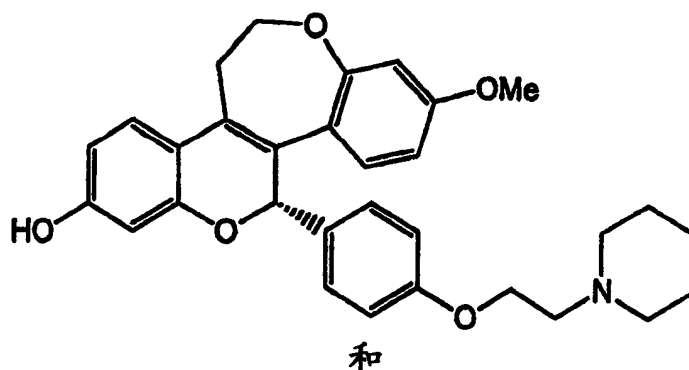
#### 实施例 147

2-甲氧基-5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚化合物#195

20

和

**8-甲氧基-5\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚化合物#196**



- 5 将实施例 145 中制备的 5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2,8-二酚(10 g)溶于 CH<sub>3</sub>CN/MeOH (3:1) (280 ml)中。加入 1.1 当量的 TMSCHN<sub>2</sub> (2M 的己烷溶液, 10.2 ml)并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干, 并在 SiO<sub>2</sub>上用 5-10% MeOH 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 纯化, 得到为黄色泡沫状物的标题化合物的混合物。
- 10

将化合物的混合物(2.9g)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 100% IPA 以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种标题化合物:

- 峰 1: 2-甲氧基-5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-8-酚
- 15

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.42 (s, 2H), 1.61 (s, 4H), 2.41~3.14 (m, 8H), 3.67 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 6.14~7.28 (m, 11H)。

MS (m/z):  $MH^+$  (500)。

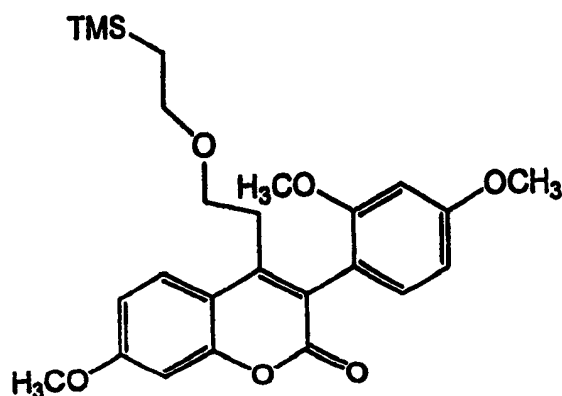
峰 2: 8-甲氧基-5S\*(-)-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-2-酚

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1.41 (宽单峰, 2H), 1.59 (宽单峰, 4H), 2.50 (宽单峰, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.61 (t, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 6.02 (s, 1H), 6.22~7.29 (m, 10H)。

MS (m/z):  $MH^+$  (500)。

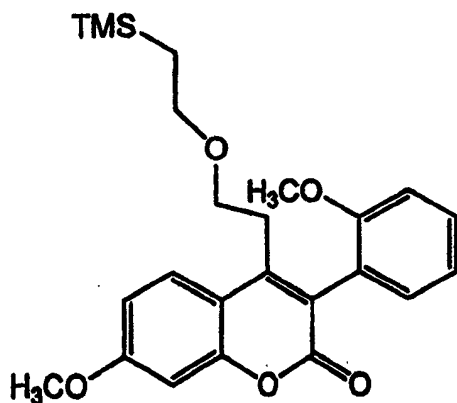
### 实施例 148

10 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮化合物#258



15 一个 200 ml 单颈烧瓶装有双(三甲基甲硅烷基)氨基锂( $(TMS)_2NLi$ , 16 ml 1M THF 溶液)。向反应混合物中在 10 分钟内加入 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2 酮(3.45g)的无水 THF 溶液并于-20℃搅拌 45 分钟。向反应混合物中在 10 分钟内加入(2-氯甲氧基-乙基)-三甲基-硅烷(1.95g)并于-10℃连续搅拌 6 小时。反应混合物用饱和  $NH_4Cl$  (200 ml)猝灭并用 EtOAc (200 ml)萃取。将有机相于 60℃真空浓缩, 得到粗产物, 经快速色谱纯化, 得到为白色固体的标题化合物。

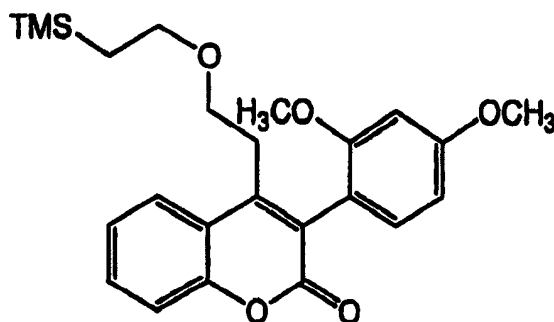
20 MS (m/z):  $MH^+$  (457),  $MNa^+$  (479)。

**实施例 149****7-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯基)-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮化合物#262**

- 5 按照以上实施例 148 中描述的方法，用 7-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮，制备标题化合物，得到白色固体。

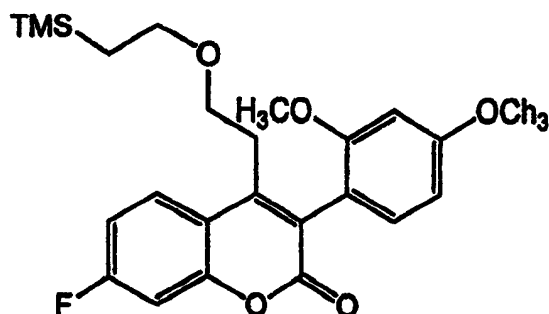
MS (m/z):  $MH^+$  (427),  $MNa^+$  (449)。

10

**实施例 150****3-(2,4-二甲氧基-苯基)-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮化合物#259**

- 15 按照以上实施例 148 中描述的方法，用 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮，制备标题化合物，得到白色固体。

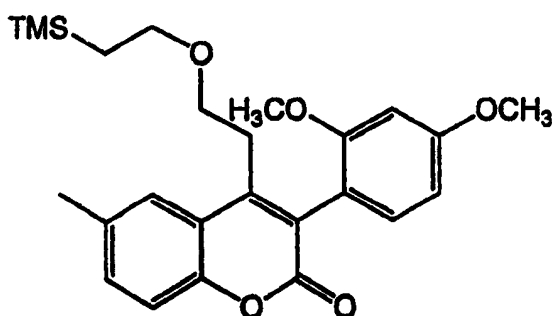
MS (m/z):  $MH^+$  (427),  $MNa^+$  (449)。

**实施例 151****3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-氟-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-  
苯并吡喃-2-酮化合物#264**

- 5 按照以上实施例 A 中描述的方法, 用 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-氟-4-甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物, 得到固体。

MS (m/z):  $MH^+$  (445),  $MNa^+$  (467)。

10

**实施例 152****3-(2,4-二甲氧基-苯基)-6-甲基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-  
苯并吡喃-2-酮化合物#267**

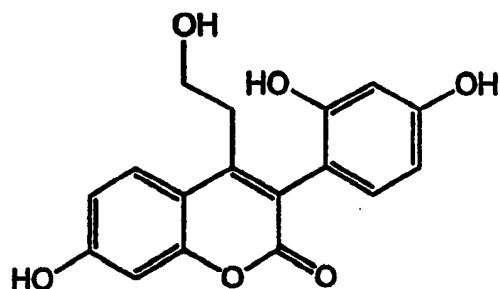
- 15 按照以上实施例 148 中描述的方法, 用 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-4,6-二甲基-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-甲基-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物, 得到固体。

MS (m/z):  $MH^+$  (441),  $MNa^+$  (463)。

**实施例 153**

### 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮

化合物#231

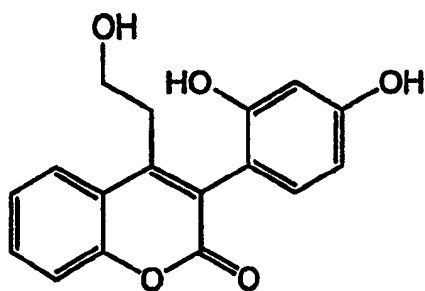


一个 1 升烧瓶装有  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) 和实施例 148 中制备的 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮(5g)。将溶液在氮气下于室温进行搅拌，然后在氮气压下在 20 分钟内加入  $\text{BBr}_3$  (8 ml)。然后将反应混合物搅拌 36 小时。将反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，然后将反应混合物倾入到预冷的 1 N NaOH (200 ml,  $5^\circ\text{C}$ ) 中。所得溶液用 1 N HCl 中和至 pH 4，然后用 EtOAc (2 L) 萃取。分离有机层并真空浓缩至干，然后经快速色谱纯化，得到为黄色固体的标题化合物。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (315),  $\text{MNa}^+$  (337)。

### 实施例 154

#### 3-(2,4-二羟基-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮化合物#269

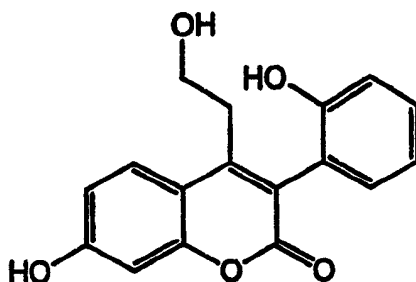


按照以上实施例 153 中描述的方法，用实施例 150 中制备的 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮，制备标题化合物，得到固体。

MS (m/z):  $MH^+$  (299),  $MNa^+$  (321)。

### 实施例 155

#### 7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-3-(2-羟基-苯基)-苯并吡喃-2-酮化合物#271



5

按照以上实施例 153 中描述的方法, 用实施例 149 中制备的 7-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯基)-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基 4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物, 得到固体。

10

MS (m/z):  $MH^+$  (299),  $MNa^+$  (321)。

### 实施例 156

#### 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-氟-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮化合物#270

15

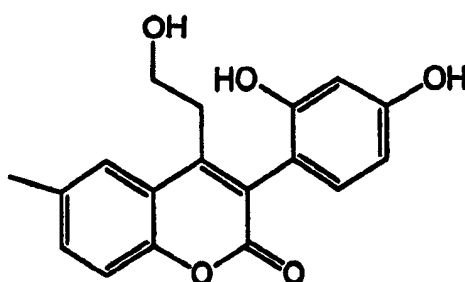
按照以上实施例 153 中描述的方法, 用实施例 151 中制备的 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-氟-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮, 制备标题化合物, 得到固体。

MS (m/z):  $MH^+$  (317),  $MNa^+$  (339)。

20

### 实施例 157

#### 3-(2,4-二羟基-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-6-甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#268

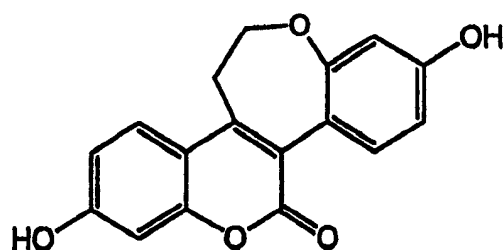


按照以上实施例 153 中描述的方法,用实施例 152 中制备的 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-6-甲基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二甲氧基-苯基)-7-甲氧基-4-[2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-乙基]-苯并吡喃-2-酮,制备标题化合物,得到固体。

MS (m/z):  $MH^+$  (313),  $MNa^+$  (335)。

### 实施例 158

2,8-二羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮  
化合物#56



将实施例 153 中制备的 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮(2.5g)和无水 THF (40 ml)的悬浮液冷却至约-5-0℃。然后在 35 分钟内向反应混合物中加入偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD, 6.64.5 ml),将混合物于-5℃搅拌 30 分钟。然后在 30 分钟内加入三苯基膦(8.41 g)的 THF (160 ml)溶液,使反应物升温至 20℃并搅拌 18 小时。于 60℃真空浓缩溶剂,将所得残余物溶于  $CH_2Cl_2$  (300 ml)中,用 2 N NaOH 溶液洗涤三次(200 ml, 100ml 和 50ml)。合并水相,用  $CH_2Cl_2$  (50 ml)反萃取。将水相冷却至 0℃,并用浓盐酸溶液(37%)酸化至 pH~1-2,然后将所得浆液于 10℃搅拌 1 小时。通过过滤分离固体,

滤饼用 H<sub>2</sub>O (50 ml)洗涤。将该固体在真空炉干燥,得到为固体的标题化合物。

MS: 295.0 M-H; 297 M+H; 319 M+Na

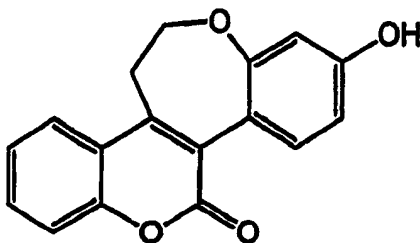
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, THF-d<sub>8</sub>): δ (ppm) 6.5-7.8 (m, 6H), 4.6 (t, 2H), 3.0 (t, 2H)。

5

### 实施例 159

2-羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮

化合物#225



10

按照以上实施例 153 中描述的方法,用实施例 158 中制备的 3-(2,4-二羟基-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮,制备标题化合物,得到固体。

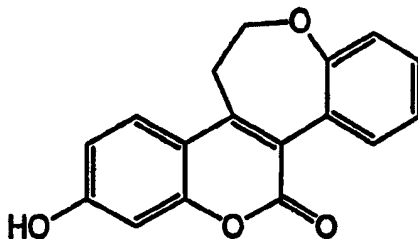
MS (m/z): M+H= 281, M+Na= 283。

### 实施例 160

15

8-羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮

化合物#223



20

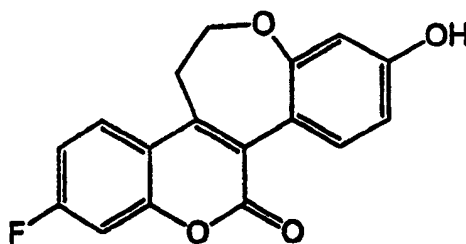
按照以上实施例 153 中描述的方法,用实施例 158 中制备的 7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-3-(2-羟基-苯基)-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮,制备标题化合物,

得到固体。

MS (m/z): M+H= 281, M+Na= 283。

### 实施例 161

5      8-氟-2-羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮  
化合物#226

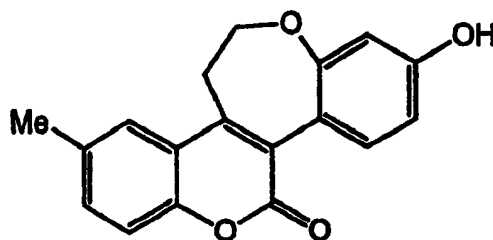


按照以上实施例 153 中描述的方法,用实施例 158 中制备的 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-氟-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮取代 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮,制备标题化合物,得到固体。

MS (m/z): M+H= 299, M+Na= 321。

### 实施例 162

15      2-羟基-9-甲基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮  
化合物#287

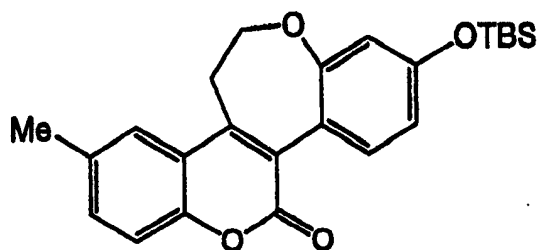


按照以上实施例 153 中描述的方法,用实施例 158 中制备的 2-羟基-9-甲基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮取代 3-(2,4-二羟基-苯基)-7-羟基-4-(2-羟基-乙基)-苯并吡喃-2-酮,制备标题化合物,得到固体。

MS (m/z): M+H= 295, M+Na= 317.

### 实施例 163

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-9-甲基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-  
苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮化合物#228

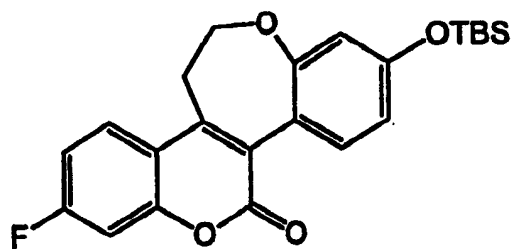


按照实施例 22 中描述的方法, 用 2-羟基-9-甲基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮取代 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮, 制备标题化合物, 得到固体。

MS (m/z): M+H= 409, M+Na= 431.

### 实施例 164

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11,12-二氢-6,13-二氧杂-  
苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮化合物#288



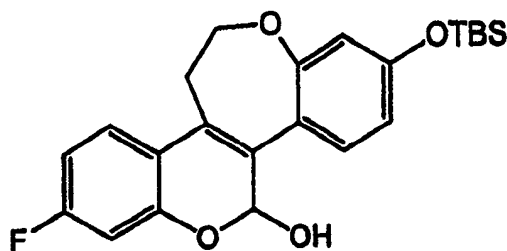
按照实施例 22 中描述的方法, 用 8-氟-2-羟基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮取代 2,8-二羟基-11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮, 制备标题化合物, 得到固体。

MS (m/z): M+H= 413, M+Na= 435.

### 实施例 165

2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-氟-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-

苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚化合物#205

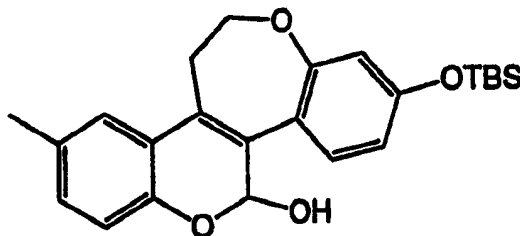


按照实施例 84 中描述的方法, 用 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-8-  
 氟-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酮取代 2,6,12-  
 5 三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,3-二氢-[1]苯并吡喃并  
 [4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

MS (m/z): M+H= 415, M+Na= 437。

实施例 166

10 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-9-甲基-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并  
 [3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚化合物#207



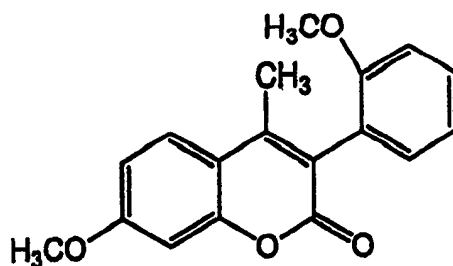
按照实施例 84 中描述的方法, 用 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-9-  
 甲基-11,12-二氢-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]-萘-5-酮取代  
 15 2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2,3-二氢-[1]苯并吡  
 喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9(1H)-酮, 制备标题化合物, 得到黄色固  
 体。

MS (m/z): M+H= 411, M+Na= 433。

20

实施例 167

7-甲氧基-3-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#289

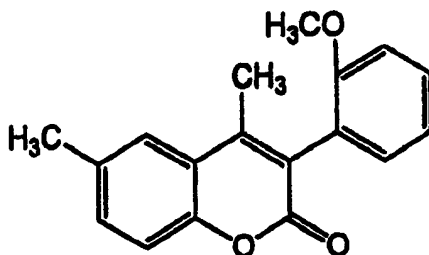


按照实施例 1 中描述的方法, 分别用市售的 2,4-二甲氧基苯乙酮和 2-甲氧基苯乙酸取代 2,4-二羟基苯乙酮和 4-二甲氧基苯乙酸, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

5 MS (m/z): M+H= 297, M+Na= 319。

### 实施例 168

3-(2-甲氧基-苯基)-4,6-二甲基-苯并吡喃-2-酮化合物#290



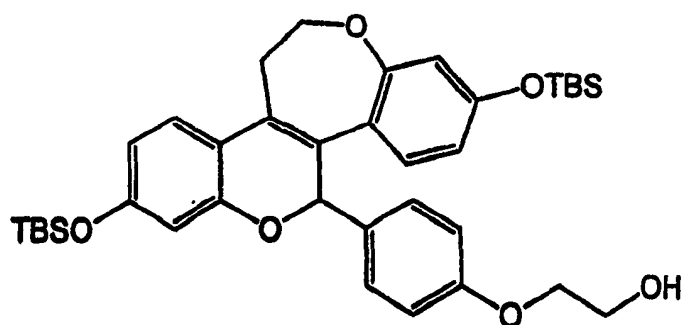
10 按照实施例 1 中描述的方法, 分别用 4-甲基-2-羟基-苯乙酮和 2-4-二甲氧基苯乙酸取代 2,4-二羟基苯乙酮和 4-二甲氧基苯乙酸, 制备标题化合物, 得到黄色固体。

MS (m/z): M+H= 281, M+Na= 303。

15

### 实施例 169

2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}乙醇化合物#186



向 2-(4-碘-苯氧基)-乙醇(400 mg, 5 当量)的 THF (10 ml)的澄清溶液中加入异丙基镁化溴(3.0 ml, ~1.0 M, 10 当量)。10 分钟后, 于 25℃ 加入 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-酚(实施例 75) (162 mg, 0.30 mmol)的 THF (2 ml)溶液并搅拌 30 分钟, 然后反应混合物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  饱和水溶液猝灭。猝灭后, 加入 EtOAc (200 ml), 分离有机层, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并减压浓缩, 得到粗制油状物。将所得粗制油状物溶于甲苯(10 ml)中, 然后于 0℃ 用 TFA (0.023 ml, 1 当量)处理。然后, 反应混合物用 EtOAc (200 ml)稀释, 用水(200 ml)洗涤。分离有机层并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后减压浓缩, 得到粗制油状物。该粗制油状物经快速柱色谱, 得到为泡沫状物的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 6.29 (m, 10 H), 6.02 (s, 1H), 4.62 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 4.01 – 3.83 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 0.93 (d, 18H,  $J = 13.7$  Hz), 0.17 (d, 12H,  $J = 15.2$  Hz)。

MS ( $m/z$ ):  $\text{MH}^+$  (647),  $\text{MNa}^+$  (669)

将外消旋 2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙醇产物(950 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 50% IPA 和 50% 己烷以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

峰 1: 5R\*-(+)-2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙醇

$[\alpha]_D^{20} = +33.5^\circ$  (c 0.30,  $\text{CHCl}_3$ ).

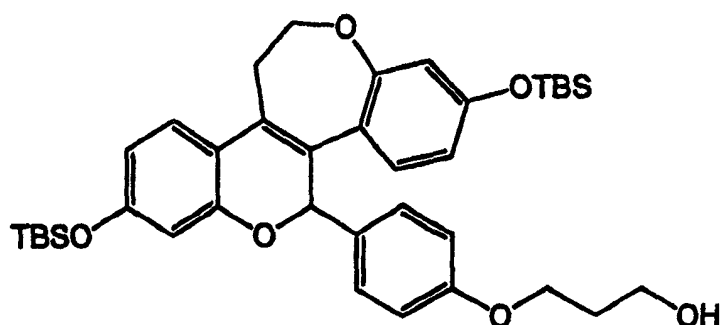
峰 2: 5S\*(-)-2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙醇

$[\alpha]_D^{20} = -33.5^\circ$  (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).

5

### 实施例 170

3-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-丙-1-醇化合物#191



10 按照与实施例 169 中描述的相同方法, 用 3-(4-碘-苯氧基)-丙-1-醇(2.78 g, 10 mmol, 5 当量)取代 2-(4-碘-苯氧基)-乙醇, 得到为白色固体的标题化合物。

$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Si}_2$  的分析计算值: C, 69.05; H, 7.93, Si, 8.50。

实测值: C, 68.68; H, 8.00, Si, 8.90。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 – 6.35 (m, 10H), 5.63 (s, 1H), 4.49 (t, 2H,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.99 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 0.94 (d, 18H,  $J = 13.7\text{Hz}$ ), 0.16 (d, 12H,  $J = 15.2\text{Hz}$ )

$\text{MS (m/z)}$ :  $\text{MH}^+$  (661)。

15 将外消旋 3-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-丙-1-醇产物(850 mg)加样到 ChiralPak AD 手性 HPLC 柱(5 cm I.D. x 50 cm L)并用 50% IPA 和 50%己烷以流速 150 ml/min 进行洗脱。真空下收集两个峰, 得到如下两种对映体:

峰 1: 5R\*-(+)-3-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-丙-1-醇

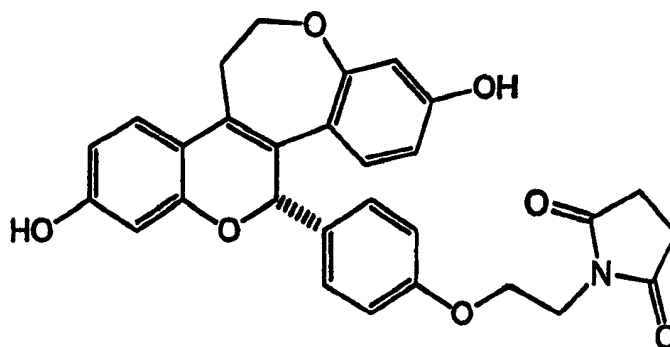
$[\alpha]_D^{20} = 29.5^\circ$  (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).

峰 2: 5S\*(-)-3-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-丙-1-醇

$[\alpha]_D^{20} = -29.5^\circ$  (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 实施例 171

5S\*-(+)-1-{2-[4-(2,8-二羟基-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2,5-二酮化合物#277



步骤 A:

向实施例 169 中制备的 5S\*(-)-2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙醇(323 mg, 0.5 mmol)和琥珀酰胺(49.5 mg)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5ml)溶液中加入三苯基磷杂环戊二烯(132mg)和 DEAD (0.8 ml), 然后将反应混合物搅拌 12 小时。然后, 通过加入 50 ml 水猝灭反应混合物, 并用 EtOAc (100ml)稀释。分离有机层并经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。所得化合物经快速色谱纯化, 得到为固体的 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-2,5-二酮。

MS (m/z):  $\text{MH}^+$  (729): M-H (727)

$[\alpha]_D^{20} = -35.5^\circ$  (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).

步骤 B:

5 将以上步骤 A 中制备的 1-(2-{4-[2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-11,12-二氢-5H-6,13-二氧杂-苯并[3,4]环庚并[1,2-a]萘-5-基]-苯氧基}-乙基)-吡咯烷-2,5-二酮(220 mg)溶于乙腈:吡啶(10:1)中。加入 HF•吡啶(0.5 ml)，然后将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。反应混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液(100 ml)猝灭，然后用乙酸乙酯(200 ml)稀释。分离有机层，然后减压浓缩，得到粗制油状物。该粗制油状物经快速色谱纯化，得到为固体的标题化合物。

10 MS (m/z): MH<sup>+</sup> (500): M-H (498)。

按照上述方案和实施例中描述的方法，制备如表 1-3 中所列举的本发明代表性化合物。对于 R<sup>2</sup> 基团的立体构型，R\*(-)和 S\*(+)符号表示尚未确定其准确取向。

15

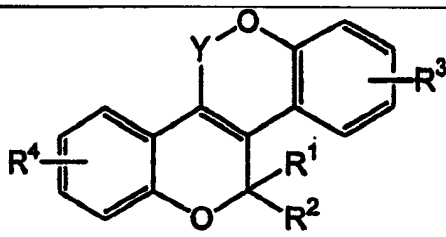
表 1

| 序号 | Y                  | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   | 分子量<br>计算值 |
|----|--------------------|------------------|------------------|------------|
| 1  | -CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 8-羟基             | 282.25     |
| 2  | -CH <sub>2</sub> - | 2-甲氧基            | 8-甲氧基            | 310.30     |
| 3  | -CH <sub>2</sub> - | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 510.78     |
| 7  | C(O)               | 2-甲氧基            | 8-甲氧基            | 324.29     |
| 37 | -CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 8-氟              | 284.24     |
| 84 | -CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 7-羟基             | 282.25     |
| 85 | -CH <sub>2</sub> - | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-氟              | 398.50     |

|     |                    |       |                |        |
|-----|--------------------|-------|----------------|--------|
| 88  | -CH <sub>2</sub> - | -     | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 380.52 |
| 272 | -CH <sub>2</sub> - | 2-甲氧基 | 8-甲氧基          | 310.31 |

符号“-”表示不存在 R<sup>3</sup> 取代基。

表 2

|  |                    |                |                                        |                  |                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------------------------------------|------------------|------------------|------------|
| 序号                                                                                 | Y                  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                         | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   | 分子量<br>计算值 |
| 74                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 羟基                                     | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 512.79     |
| 5                                                                                  | -CH <sub>2</sub> - | H              | 苯基                                     | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 572.89     |
| 6                                                                                  | -CH <sub>2</sub> - | H              | 苯基                                     | 2-羟基             | 8-羟基             | 344.36     |
| 8                                                                                  | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基                       | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 700.08     |
| 9                                                                                  | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基                       | 2-羟基             | 8-羟基             | 471.55     |
| 10                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基                      | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 686.05     |
| 11                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(1-吡咯烷基-乙氧基)-苯基                      | 2-羟基             | 8-羟基             | 457.52     |
| 12                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基                       | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 702.05     |
| 13                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(4-吗啉基-乙氧基)-苯基                       | 2-羟基             | 8-羟基             | 473.52     |
| 14                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | R <sup>*</sup> -(-)-[4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基] | 2-羟基             | 8-羟基             | 471.55     |
| 15                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | S <sup>*</sup> -(+)-[4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基] | 2-羟基             | 8-羟基             | 471.55     |
| 16                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基                    | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 714.10     |
| 17                                                                                 | -CH <sub>2</sub> - | H              | 4-(1-氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基                    | 2-羟基             | 8-羟基             | 485.58     |

|    |                         |                 |                          |                  |                  |        |
|----|-------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|------------------|--------|
|    |                         |                 | 基-乙氧基)-苯基                |                  |                  |        |
| 18 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基          | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 688.06 |
| 19 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(二乙氨基-乙氧基)-苯基          | 2-羟基             | 8-羟基             | 459.54 |
| 20 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基          | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 660.01 |
| 21 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(二甲氨基-乙氧基)-苯基          | 2-羟基             | 8-羟基             | 431.49 |
| 22 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 639.78 |
| 23 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(二甲氨基)-苯基              | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 615.96 |
| 24 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | R*(-)-[4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基] | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 639.78 |
| 25 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | S*(+)-4-[(1-哌啶基-乙氧基)-苯基] | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 639.78 |
| 26 | -CH <sub>2</sub> -      | H               | 4-(二甲氨基)-苯基              | 2-羟基             | 8-羟基             | 387.43 |
| 27 | -CH(OCH <sub>3</sub> )- | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 669.81 |
| 28 | -CH(OH)-                | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 655.78 |
| 29 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基         | 2-羟基             | 8-羟基             | 485.58 |
| 30 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(吡咯烷基-乙氧基)-苯基          | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 639.78 |
| 31 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(吡咯烷基-乙氧基)-苯基          | 2-羟基             | 8-羟基             | 471.55 |
| 32 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(吡咯烷基-乙氧基)-苯基          | 2-叔丁基-二甲基甲硅氧基    | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 700.08 |
| 33 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基        | 2-叔丁基-C(O)O-     | 8-叔丁基-C(O)O-     | 667.84 |
| 34 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基        | 2-羟基             | 8-羟基             | 499.60 |
| 35 | -CH <sub>2</sub> -      | CH <sub>3</sub> | 4-(氮杂环庚烷基-乙氧基)-苯基        | 2-叔丁基-二甲基甲硅氧基    | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 728.13 |

|    |                                    |                 |                       |                                                           |                                                           |        |
|----|------------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|
| 36 | -CH <sub>2</sub> -                 | OH              | 4-苄氧基-苯基              | 2-叔丁基-二甲<br>基甲硅氧基                                         | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基)                                      | 695.01 |
| 38 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 3-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-叔丁基-<br>C(O)O-                                          | 8-叔丁基-<br>C(O)O-                                          | 653.81 |
| 39 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 3-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-羟基                                                      | 8-羟基                                                      | 485.58 |
| 40 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 3-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-叔丁基-二甲<br>基甲硅氧基                                         | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基)                                      | 714.10 |
| 41 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 4-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-叔丁基-<br>C(O)O-                                          | 8-叔丁基-<br>C(O)O-                                          | 653.81 |
| 42 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 4-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-叔丁基-二甲<br>基甲硅氧基                                         | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基)                                      | 714.10 |
| 43 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 4-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-叔丁基-<br>C(O)O-                                          | 8-叔丁基-<br>C(O)O-                                          | 667.84 |
| 44 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 4-(1-哌啶基-正丙<br>氧基)-苯基 | 2-羟基                                                      | 8-羟基                                                      | 499.60 |
| 45 | -CH <sub>2</sub> -                 | CH <sub>3</sub> | 4-(1-哌啶基-正丙<br>氧基)-苯基 | 2-叔丁基-二甲<br>基甲硅氧基                                         | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基)                                      | 728.13 |
| 46 | -CH <sub>2</sub> -                 | H               | 4-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-羟基                                                      | 8-氟                                                       | 473.54 |
| 47 | -CH-(异<br>丙基)                      | H               | 4-(1-哌啶基-正乙<br>氧基)-苯基 | 2-羟基                                                      | 8-氟                                                       | 515.62 |
| 48 | -CH <sub>2</sub> -                 | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-OC(O)CH-<br>(苯基)-<br>OC(O)CH <sub>3</sub>               | 8-OC(O)-CH-<br>(苯基)-<br>OC(O)CH <sub>3</sub>              | 823.3  |
| 49 | -CH <sub>2</sub> -                 | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-OC(O)-1,7,7-<br>三甲基-2-氧杂<br>二环[2.2.1]庚烷<br>-3-酮         | 8-OC(O)-1,7,7-<br>三甲基-2-氧杂<br>二环[2.2.1]庚烷<br>-3-酮         | 831.36 |
| 50 | -CH <sub>2</sub> -                 | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-OC(O)-<br>C(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )-苯<br>基) | 8-OC(O)-<br>C(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> )-苯<br>基) | 903.28 |
| 51 | -CH <sub>2</sub> -                 | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-OC(O)-叔丁<br>基)                                          | 8-羟基                                                      | 55.26  |
| 52 | -CH <sub>2</sub> -                 | H               | 4-(1-哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-羟基                                                      | 8-OC(O)-叔丁<br>基                                           | 555.26 |
| 53 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | 羟基                    | 2-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基)                                      | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基)                                      | 526.26 |

|     |                                                      |   |                  |                  |                  |        |
|-----|------------------------------------------------------|---|------------------|------------------|------------------|--------|
| 54  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   | H | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 713.39 |
| 55  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   | H | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-羟基             | 8-羟基             | 485.22 |
| 86  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | 羟基               | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-氟              | 400.52 |
| 87  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | 4-(1-哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-氟              |        |
| 89  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-叔丁基羰基-氧基       | 8-羟基             | 555.68 |
| 90  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-羟基             | 8-叔丁基羰基-氧基-      | 555.68 |
| 91  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-叔丁基羰基-氧基       | 8-羟基             | 555.68 |
| 92  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-叔丁基羰基-氧基       | 8-羟基             | 557.67 |
| 93  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-叔丁基羰基-氧基       | 8-氟              | 557.67 |
| 94  | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | H | 羟基               | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 540.85 |
| 95  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> -             | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基   | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 742.12 |
| 96  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> -             | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基   | 2-羟基             | 8-羟基             | 513.6  |
| 97  | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基   | 2-羟基             | 8-羟基             | 499.61 |
| 98  | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | 羧甲基              | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 554.84 |
| 99  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-羟基             | 8-羟基             | 485.59 |
| 100 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                   | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 2-羟基             | 8-羟基             | 485.59 |
| 101 | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | 甲氧基-羰基-甲基        | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 568.86 |
| 102 | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | 甲氧基-羰基-甲基        | 2-羟基             | 8-羟基             | 340.34 |
| 103 | -CH <sub>2</sub> -                                   | H | 二甲氨基-正丙氧         | 2-羟基             | 8-羟基             | 411.46 |

|     |                    |   |                                  |                      |                      |        |
|-----|--------------------|---|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
|     |                    |   | 基-羰基-甲基                          |                      |                      |        |
| 104 | -CH <sub>2</sub> - | H | 二甲氨基-乙氧基<br>-羰基-甲基               | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 397.43 |
| 105 | -CH <sub>2</sub> - | H | 吡咯烷基-乙氧基<br>-羰基-甲基               | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 423.47 |
| 106 | -CH <sub>2</sub> - | H | 哌啶基-乙氧基-<br>羰基-甲基                | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 437.5  |
| 107 | -CH <sub>2</sub> - | H | 羧基-甲基                            | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 326.31 |
| 108 | -CH <sub>2</sub> - | H | 吗啉基-乙基-氮<br>基-羰基-甲基              | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 438.48 |
| 109 | -CH <sub>2</sub> - | H | 吗啉基-乙氧基-<br>羰基-甲基                | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 439.47 |
| 110 | -CH <sub>2</sub> - | H | 吗啉基-正丙基-<br>氨基-羰基-甲基             | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 452.51 |
| 111 | -CH <sub>2</sub> - | H | 吡咯烷基-乙基-<br>氨基-羰基-甲基             | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 422.49 |
| 112 | -CH <sub>2</sub> - | H | 烯丙基                              | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 308.34 |
| 113 | -CH <sub>2</sub> - | H | 3-羟基-正丙基                         | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 326.35 |
| 114 | -CH <sub>2</sub> - | H | 烯丙基                              | 2-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 536.87 |
| 115 | -CH <sub>2</sub> - | H | (4-(4-氟苯基)-哌<br>嗪基)-羰基-甲基        | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 488.52 |
| 116 | -CH <sub>2</sub> - | H | (4-(2-吡啶基)-哌<br>嗪基)-羰基-甲基        | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 471.52 |
| 117 | -CH <sub>2</sub> - | H | 4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基-羰基            | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 499.57 |
| 119 | -CH <sub>2</sub> - | H | 3-羟基-正丙基                         | 2-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 554.88 |
| 120 | -CH <sub>2</sub> - | H | 羧基-甲基                            | 2-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 554.84 |
| 121 | -CH <sub>2</sub> - | H | 异丙氧基-羰基-<br>甲基                   | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 368.39 |
| 122 | -CH <sub>2</sub> - | H | 2-羟基-乙基                          | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 312.33 |
| 123 | -CH <sub>2</sub> - | H | 2-羟基-2-(4-哌啶<br>基-乙氧基-苯基)-<br>乙基 | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 515.61 |
| 124 | -CH <sub>2</sub> - | H | 4-(哌啶基-乙氧                        | -                    | 8-羟基                 | 455.56 |

|     |                                                          |   |                       |                      |                      |        |
|-----|----------------------------------------------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|--------|
|     |                                                          |   | 基)-苯基                 |                      |                      |        |
| 125 | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-乙<br>氧基)-苯基  | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 499.61 |
| 126 | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-羟基                 | 8-羟基                 | 499.61 |
| 127 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | R-4-(哌啶基-乙<br>氧基)-苯基  | -                    | 8-羟基                 | 455.56 |
| 128 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | S-4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | -                    | 8-羟基                 | 455.56 |
| 129 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | R-4-(哌啶基-乙<br>氧基)-苯基  | 2-羟基                 | 8-氟                  | 487.58 |
| 130 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | S-4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | 2-羟基                 | 8-氟                  | 487.58 |
| 131 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | R-4-(哌啶基-乙<br>氧基)-苯基  | -                    | 8-羟基                 | 469.59 |
| 132 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | S-4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基  | -                    | 8-羟基                 | 469.59 |
| 133 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | 4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基    | 2-羟基                 | -                    | 455.56 |
| 134 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | 4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基    | 2-叔丁基-羰基-<br>氧基      | -                    | 539.68 |
| 135 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | 羟基                    | 2-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | -                    | 382.54 |
| 136 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | 羟基                    | -                    | -                    | 252.27 |
| 137 | -CH <sub>2</sub> -                                       | H | 4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基    | -                    | -                    | 439.56 |
| 138 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | 羟基                    | -                    | 8-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | 396.56 |
| 139 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | 羟基                    | 2-(叔丁基-二甲<br>基-甲硅氧基) | -                    | 396.56 |
| 140 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | 4-(哌啶基-乙氧<br>基)-苯基    | 2-羟基                 | -                    | 469.59 |
| 141 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | 4-(氮杂环庚烷基-<br>乙氧基)-苯基 | 2-羟基                 | -                    | 483.61 |
| 142 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | 4-(二甲基-氨基-<br>乙氧基)-苯基 | 2-羟基                 | -                    | 429.52 |
| 143 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                       | H | 4-(氮杂环庚烷基-            | -                    | 8-羟基                 | 483.61 |

|     |                                    |   |                     |                  |       |        |
|-----|------------------------------------|---|---------------------|------------------|-------|--------|
|     |                                    |   | 乙氧基-苯基)             |                  |       |        |
| 144 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基)   | -                | 8-羟基  | 429.52 |
| 145 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基) | -                | 8-羟基  | 415.49 |
| 146 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基    | -                | -     | 469.59 |
| 147 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基) | -                | 8-羟基  | 429.52 |
| 148 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基    | -                | -     | 469.59 |
| 149 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基) | -                | 8-羟基  | 429.52 |
| 150 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基) | 2-羟基             | -     | 429.52 |
| 151 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基) | 2-羟基             | -     | 429.52 |
| 152 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基) | 2-羟基             | -     | 483.61 |
| 153 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基) | 2-羟基             | -     | 483.61 |
| 154 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基) | -                | 8-羟基  | 483.61 |
| 155 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基) | -                | 8-羟基  | 483.61 |
| 156 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基    | 2-甲氧基            | 8-甲氧基 | 513.64 |
| 157 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基    | 2-甲氧基            | 8-甲氧基 | 513.64 |
| 158 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基      | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -     | 569.82 |
| 159 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基)   | 2-羟基             | 8-羟基  | 499.61 |
| 160 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(二异丙基-氨基-乙氧基)-苯基  | 2-羟基             | 8-羟基  | 501.63 |
| 161 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基)   | 2-羟基             | 8-羟基  | 445.52 |

|     |                                    |   |                      |                  |                  |        |
|-----|------------------------------------|---|----------------------|------------------|------------------|--------|
| 162 | -<br>CH(OCH <sub>3</sub> )<br>-    | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基       | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 730.11 |
| 163 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基)  | 2-羟基             | 8-羟基             | 445.52 |
| 164 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(二甲基-氨基-乙氧基-苯基)  | 2-羟基             | 8-羟基             | 445.52 |
| 165 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基)  | 2-羟基             | 8-羟基             | 499.61 |
| 166 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基)  | 2-羟基             | 8-羟基             | 499.61 |
| 167 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(二异丙基-氨基-乙氧基-苯基) | 2-羟基             | 8-羟基             | 501.63 |
| 168 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(二异丙基-氨基-乙氧基-苯基) | 2-羟基             | 8-羟基             | 501.63 |
| 169 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | -                | -                | 439.56 |
| 170 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | -                | -                | 439.56 |
| 171 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | 2-叔丁基羰基-氧基       | -                | 539.68 |
| 172 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | 2-叔丁基羰基-氧基       | -                | 539.68 |
| 173 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | 2-甲氧基            | 8-甲氧基            | 499.61 |
| 174 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基)    | 2-羟基             | 8-氟              | 501.6  |
| 175 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | 2-甲氧基            | 8-叔丁基羰基-氧基       | 569.7  |
| 176 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | 2-甲氧基            | 8-羟基             | 485.59 |
| 177 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基)  | 2-羟基             | 8-氟              | 501.6  |
| 178 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(氮杂环庚烷基-乙氧基-苯基)  | 2-羟基             | 8-氟              | 501.6  |
| 179 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基     | 2-叔丁基羰基-氧基       | 8-叔丁基羰基-氧基       | 653.82 |

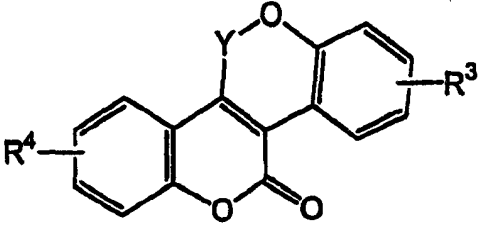
|     |                                    |   |                         |                  |                  |        |
|-----|------------------------------------|---|-------------------------|------------------|------------------|--------|
| 180 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基        | 2-叔丁基羰基-氧基       | 8-叔丁基羰基-氧基       | 653.82 |
| 181 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基        | 2-羟基             | 8-甲氧基            | 485.59 |
| 182 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基-乙氧基)-苯基 | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 775.27 |
| 183 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基        | 2-羟基             | 8-羟基             | 432.48 |
| 184 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(2-羟基-乙氧基)-苯基         | 2-羟基             | 8-羟基             | 418.45 |
| 185 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 羟基                      | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 9-甲基             | 410.59 |
| 186 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(2-羟基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 646.98 |
| 187 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(甲酰基-甲氧基)-苯基          | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 644.96 |
| 188 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(羧基-甲氧基)-苯基           | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 660.96 |
| 189 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(甲氧基-羰基-甲氧基)-苯基       | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 674.99 |
| 190 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(甲氧基-羰基-甲氧基)-苯基       | 2-羟基             | 8-羟基             | 446.46 |
| 191 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基        | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 661.01 |
| 192 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基          | 2-甲氧基            | 8-甲氧基            | 499.61 |
| 193 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(甲酰基-甲氧基)-苯基          | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 658.99 |
| 194 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(2-羧基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 674.99 |
| 195 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基        | 2-甲氧基            | 8-羟基             | 499.61 |
| 196 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-乙氧基)-苯基        | 2-羟基             | 8-甲氧基            | 499.61 |
| 197 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(2-甲氧基-羰基-乙氧基)-苯基     | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 689.02 |

|     |                                    |   |                           |                |                |        |
|-----|------------------------------------|---|---------------------------|----------------|----------------|--------|
| 198 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(2-羧基-乙氧基)-苯基           | 2-羟基           | 8-羟基           | 446.46 |
| 199 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(2-甲氧基-羧基-乙氧基)-苯基       | 2-羟基           | 8-羟基           | 460.49 |
| 200 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 646.98 |
| 201 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(2-羟基-乙氧基)-苯基         | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 646.98 |
| 202 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基        | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 661.01 |
| 203 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(3-羟基-正丙氧基)-苯基        | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 661.01 |
| 204 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(哌啶基-2,6-二酮-乙氧基)-苯基   | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 742.08 |
| 205 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 羟基                        | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 8-氟            | 414.55 |
| 206 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 羟基                        | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | -              | 396.56 |
| 207 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 羟基                        | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 9-甲基           | 410.59 |
| 208 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 羟基                        | -              | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 396.56 |
| 209 | -CH <sub>2</sub> -                 | H | 羟基                        | -              | 8-叔丁基-二甲基-甲硅氧基 | 382.54 |
| 276 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基            | 2-羟基           | 8-羟基           | 483.61 |
| 277 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-乙氧基)-苯基  | 2-羟基           | 8-羟基           | 499.53 |
| 278 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-乙氧基)-苯基  | 2-羟基           | 8-羟基           | 499.53 |
| 279 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | R-4-(吡咯烷基-2,5-二酮-正丙氧基)-苯基 | 2-羟基           | 8-羟基           | 513.55 |
| 280 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H | S-4-(吡咯烷基-                | 2-羟基           | 8-羟基           | 513.55 |

|     |                                                     |   |                  |                  |                  |        |
|-----|-----------------------------------------------------|---|------------------|------------------|------------------|--------|
|     |                                                     |   | 2,5-二酮-正丙氧基)-苯基  |                  |                  |        |
| 281 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | H | R-4-(甲氧基-乙氧基)-苯基 | 2-羟基             | 8-羟基             | 432.48 |
| 282 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基   | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) |        |
| 283 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | H | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基   | 2-羟基             | 9-甲基             |        |
| 286 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | H | 羟基               | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-氟              |        |

符号“-”表示不存在R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>取代基。

表 3

|  |                                                    |                  |                  |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|------------------|------------|
| 序号                                                                                  | Y(*)                                               | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   | 分子量<br>计算值 |
| 56                                                                                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 | 2-羟基             | 8-羟基             | 296.27     |
| 57                                                                                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 524.24     |
| 58                                                                                  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-                            | 2-羟基             | 8-羟基             | 310.26     |
| 59                                                                                  | -CH <sub>2</sub> -C(O)-                            | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 538.78     |
| 211                                                                                 | -CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> -           | 2-羟基             | 8-羟基             | 324.29     |
| 212                                                                                 | -CH <sub>2</sub> -C(O)-CH <sub>2</sub> -           | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 552.82     |
| 214                                                                                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 538.84     |
| 215                                                                                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 8-羟基             | 310.31     |
| 216                                                                                 | -CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -         | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 554.84     |
| 218                                                                                 | -CH <sub>2</sub> -                                 | 2-羟基             | -                | 266.26     |

|     |                                    |                  |                  |        |
|-----|------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| 219 | -CH <sub>2</sub> -                 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -                | 380.52 |
| 220 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -                | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 394.55 |
| 221 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -                | 394.55 |
| 222 | -CH <sub>2</sub> -                 | 2-甲基-羰基-氧基       | 8-甲基-羰基-氧基       | 366.33 |
| 223 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -                | 8-羟基             | 280.28 |
| 224 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 9-甲基             | 294.31 |
| 225 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | -                | 280.28 |
| 226 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 8-氟              | 298.27 |
| 227 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 8-氟              | 412.54 |
| 228 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-叔丁基-二甲基-甲硅氧基   | 9-甲基             | 408.57 |
| 287 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-羟基             | 9-甲基             |        |
| 288 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-氟              |        |

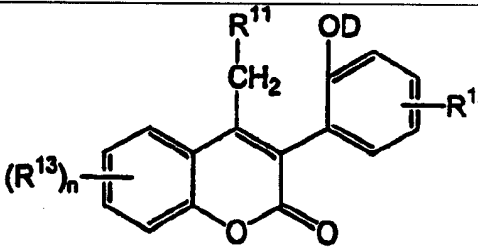
(\*)在该表中, Y 基团符合其结构定义。因此, 当 Y 为 -CH<sub>2</sub>-C(O)- 时, -CH<sub>2</sub> 与 B 环结合, 而 C(O)- 与 O 结合。

符号“-”表示不存在 R<sup>3</sup> 或 R<sup>4</sup> 取代基。

5

式(I)化合物制备期间中间体的代表性实例示于以下表 4 和表 5。

表 4

|  |                 |                                 |      |                     |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|------|---------------------|------------|
| 序号                                                                                   | R <sup>12</sup> | (R <sup>13</sup> ) <sub>n</sub> | D    | R <sup>11</sup>     | 分子量<br>计算值 |
| 60                                                                                   | 8-苄氧基           | 2-苄氧基                           | 苯甲酰基 | -CH(OH)-苄基          | 702.71     |
| 61                                                                                   | 8-羟基            | 2-羟基                            | H    | -CH(OH)-苄基          | 390.38     |
| 62                                                                                   | 8-羟基            | 2-羟基                            | H    | -CH <sub>2</sub> OH | 314.29     |
| 63                                                                                   | 8-(2-SEM 氧基)    | 2-(2-SEM 氧基)                    | SEM  | -CH(OH)-苄基          | 781.17     |

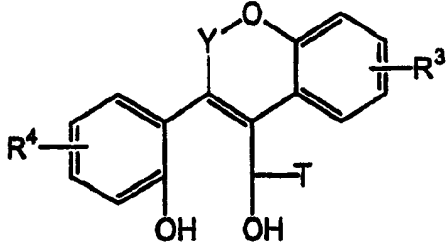
|     |                       |                       |                     |                                                             |        |
|-----|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|--------|
| 64  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | -CH(OH)-<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 747.16 |
| 65  | 8-苯甲酰基-氧基             | 2-苄氧基                 | 苯甲酰基                | -C(O)-苯基                                                    | 596.58 |
| 66  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | -CH <sub>2</sub> OH                                         | 705.07 |
| 67  | 8-MOM 氧基              | 2-MOM 氧基              | MOM                 | -CHO                                                        | 444.43 |
| 68  | 8-MOM 氧基              | 2-MOM 氧基              | MOM                 | -CH <sub>2</sub> OH                                         | 446.44 |
| 69  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | -C(O)OCH <sub>3</sub>                                       | 733.08 |
| 70  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | -C(O)O-苯基                                                   | 796.15 |
| 71  | 8-羟基                  | 2-羟基                  | H                   | -C(O)O-苯基                                                   | 404.37 |
| 72  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | -CHO                                                        | 703.06 |
| 73  | 8-甲氧基                 | 2-甲氧基                 | 甲基                  | H                                                           | 326.34 |
| 74  | 8-甲氧基                 | 2-甲氧基                 | 甲基                  | Br                                                          | 405.24 |
| 75  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | H                                                           | 675.05 |
| 76  | 8-(2-SEM 氧基)          | 2-(2-SEM 氧基)          | SEM                 | Br                                                          | 753.94 |
| 77  | 8-羟基                  | 2-羟基                  | H                   | Br                                                          | 363.16 |
| 78  | 8-MOM 氧基              | 2-MOM 氧基              | MOM                 | H                                                           | 416.42 |
| 79  | 8-MOM 氧基              | 2-MOM 氧基              | MOM                 | Br                                                          | 495.32 |
| 80  | 8-苄氧基                 | 2-苄氧基                 | 苯甲酰基                | H                                                           | 596.58 |
| 81  | 8-新戊酰氧基               | 2-新戊酰氧基               | 新戊酰基                | H                                                           | 536.61 |
| 82  | 8-羟基                  | 2-羟基                  | H                   | H                                                           | 284.07 |
| 83  | 8-苄氧基                 | 2-苄氧基                 | 苄基                  | Br                                                          | 674.06 |
| 229 | 2-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 8-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 三甲基甲硅烷基<br>基-乙氧基-甲基 | 碘甲基                                                         | 814.99 |
| 230 | 2-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 8-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 三甲基甲硅烷基<br>基-乙氧基-甲基 | 氯甲基                                                         | 723.53 |
| 231 | 2-羟基                  | 8-羟基                  | H                   | 氯甲基                                                         | 332.74 |
| 232 | 2-羟基                  | 8-羟基                  | H                   | 碘甲基                                                         | 424.19 |
| 233 | 2-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 8-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 三甲基甲硅烷基<br>基-乙氧基-甲基 | 苯氧基-羰基                                                      | 797.19 |
| 234 | 2-羟基                  | 8-羟基                  | H                   | 氯甲基-羰基                                                      | 360.75 |
| 236 | 2-羟基                  | 8-羟基                  | H                   | 1-苯基-1-羟基-<br>甲基                                            | 392.41 |
| 237 | 2-甲氧基-甲氧基             | 8-甲氧基-甲氧基             | 甲氧基-甲基              | 氯甲基-羰基                                                      | 492.91 |
| 238 | 2-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 8-三甲基甲硅烷基<br>-乙氧基-甲氧基 | 三甲基甲硅烷基<br>基-乙氧基-甲基 | 氯甲基-羰基                                                      | 751.55 |
| 239 | 2-甲氧基                 | -                     | 甲基                  | H                                                           | 296.33 |
| 240 | 2-甲氧基                 | -                     | 甲基                  | 溴                                                           | 375.22 |

|     |                   |                   |                |                |        |
|-----|-------------------|-------------------|----------------|----------------|--------|
| 241 | -                 | -                 | 甲基             | H              | 266.3  |
| 242 | 2-甲氧基             | 8,10-二甲氧基         | 甲基             | 溴              | 435.27 |
| 243 | -                 | -                 | 甲基             | 溴              | 345.2  |
| 244 | -                 | -                 | H              | 溴              | 331.17 |
| 247 | 2-甲氧基             | 7-甲氧基             | 甲基             | H              | 326.35 |
| 248 | 2-甲氧基             | 8-甲氧基             | 甲基             | 氯甲基-羰基         | 402.83 |
| 251 | -                 | -                 | 甲基             | 4-甲氧基-苯基       | 372.42 |
| 252 | -                 | -                 | H              | 4-羟基-苯基        | 344.37 |
| 254 | -                 | -                 | 甲基-羰基          | 溴和 4-甲氧基-羰基-苯基 | 507.34 |
| 255 | 2-甲氧基             | 8-甲氧基             | 甲基             | 甲氧基-甲基-羰基      | 398.42 |
| 256 | 2-三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲氧基 | 8-三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲氧基 | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 805.33 |
| 257 | 2-甲氧基-甲氧基         | 8-甲氧基-甲氧基         | 甲氧基-甲基         | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 546.7  |
| 258 | 2-甲氧基             | 8-甲氧基             | 甲基             | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 456.62 |
| 259 | 2-甲氧基             | -                 | 甲基             | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 426.59 |
| 260 | 2-甲氧基             | -                 | 甲基             | 甲氧基-甲基         | 340.38 |
| 261 | -                 | 8-甲氧基             | 甲基             | 甲氧基-甲基         | 340.38 |
| 262 | -                 | 8-甲氧基             | 甲基             | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 426.59 |
| 263 | -                 | 8-氟               | 甲基             | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 414.55 |
| 264 | 2-甲氧基             | 8-氟               | 甲基             | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 444.58 |
| 265 | 2-甲氧基             | 8-氟               | 甲基             | 甲氧基-甲基         | 358.37 |
| 266 | 2-甲氧基             | 9-甲基              | 甲基             | 甲氧基-甲基         | 354.41 |

|     |       |           |    |                |        |
|-----|-------|-----------|----|----------------|--------|
| 267 | 2-甲氧基 | 9-甲基      | 甲基 | 三甲基甲硅烷基-乙氧基-甲基 | 440.62 |
| 268 | 2-羟基  | 9-甲基      | H  | 羟基-甲基          | 312.33 |
| 269 | 2-羟基  | -         | H  | 羟基-甲基          | 298.3  |
| 270 | 2-羟基  | 8-氟       | H  | 羟基-甲基          | 316.29 |
| 271 | -     | 8-羟基      | H  | 羟基-甲基          | 298.3  |
| 284 | -     | 8-氟       | 甲基 | H              |        |
| 285 | 2-甲氧基 | 8,10-二甲氧基 | H  | H              |        |
| 289 | -     | 8-甲氧基     | 甲基 | H              |        |
| 290 | -     | 9-甲基      | 甲基 | H              |        |

符号“-”表示不存在R<sup>12</sup>或R<sup>13</sup>取代基。

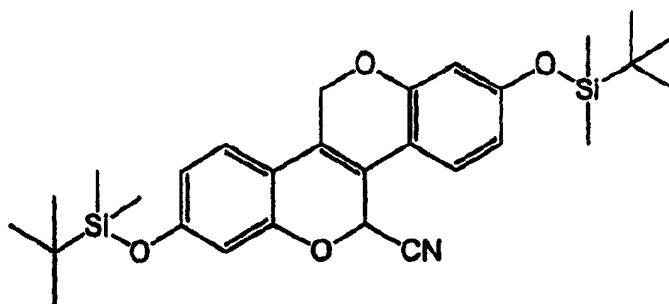
表 5

|  |                  |                  |                                                         |                |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------------------|----------------|------------|
| 序号                                                                                  | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   | Y                                                       | T              | 分子量<br>计算值 |
| 249                                                                                 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                      | 4-(羟基-正丙氧基)-苯基 | 679.02     |
| 245                                                                                 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                      | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 587.84     |
| 246                                                                                 | -                | -                | -CH <sub>2</sub> -                                      | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 457.57     |
| 235                                                                                 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                      | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 | 732.13     |
| 291                                                                                 | 2-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | 8-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基) | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> - | 4-(哌啶基-乙氧基)-苯基 |            |

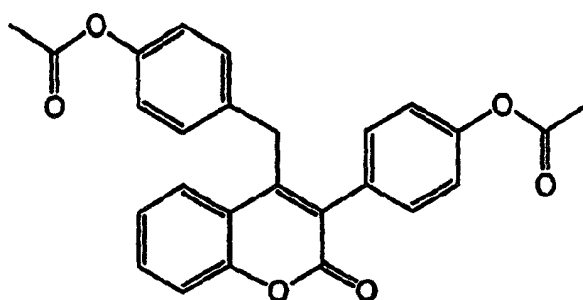
符号“-”表示不存在R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>取代基。

5

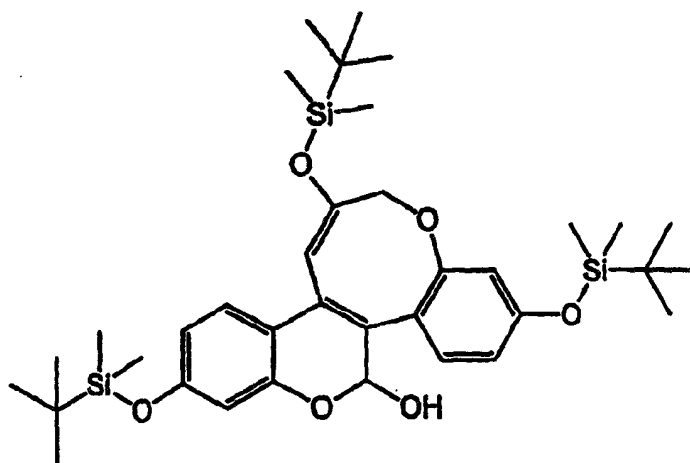
本发明化合物合成期间作为中间体制备的其它化合物包括以下化合物:



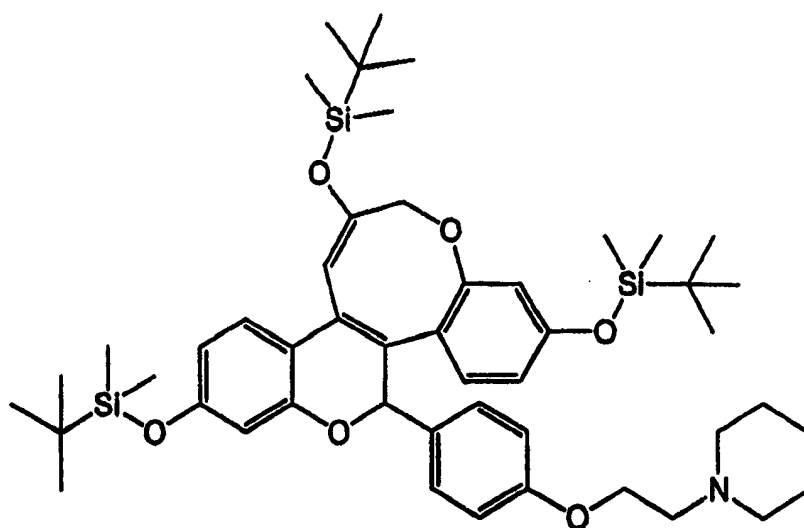
也称为 2,8-双-(叔丁基-二甲基-甲硅氧基)-5,11-二氢-苯并吡喃并  
[4,3-c]苯并吡喃-5-甲腈;



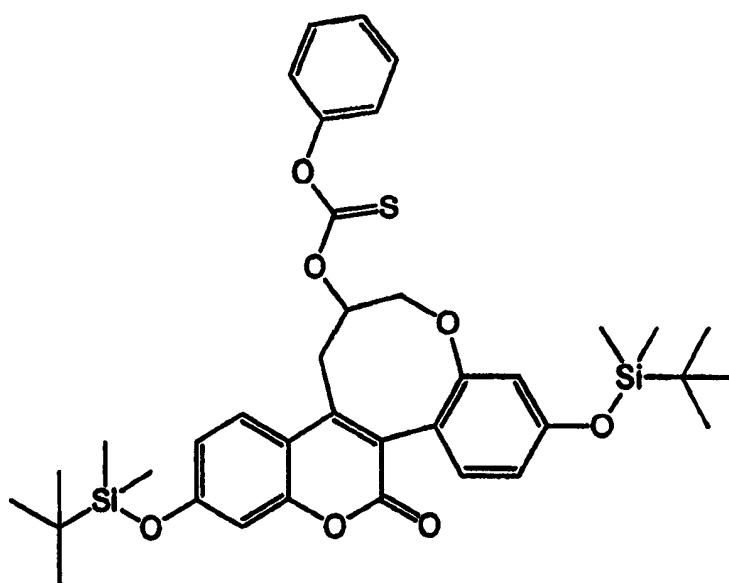
5 也称为乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苄基)-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基]-苯  
酯;



也称为 2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3,9-二  
氢-[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-酚;

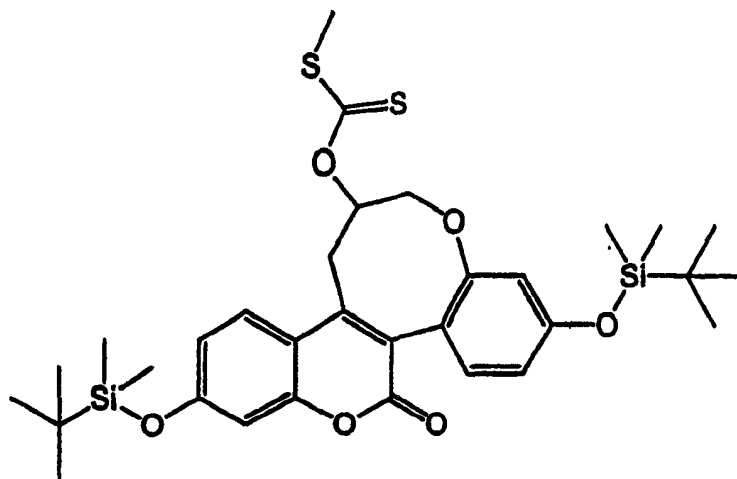


也称为 1-[2-[4-[2,6,12-三[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3,9-二氢[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-9-基]苯氧基]乙基]-哌啶];

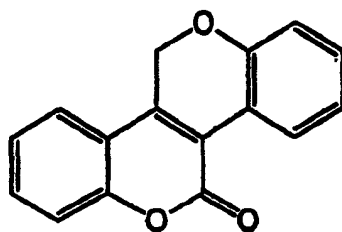


5

也称为硫代碳酸 O-[6,12-双[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-9-氧代[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2-基] O-苯酯;

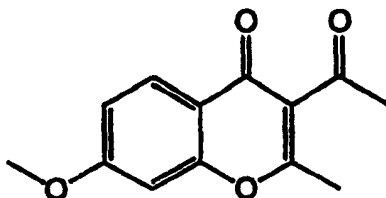


也称为二硫代碳酸-O-[6,12-双[[1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-1,2,3,9-四氢-9-氧代[1]苯并吡喃并[4,3-e][1]苯并氧杂辛英-2-基]S-甲酯;



5

也称为 11H-苯并吡喃并[4,3-c]苯并吡喃-5-酮; 和



也称为 3-乙酰基-7-甲氧基-2-甲基-苯并吡喃-4-酮。

10

### 实施例 172

#### 雌激素受体 $\alpha$ 快速板测定

本测定监测放射性标记雌激素与雌激素受体的结合。该测定是在 BioMek 2000 (Beckman) 上进行的。板在闪烁计数器(Packard TopCount) 上读数, 计数减少说明化合物与所述受体结合。所述测定按照 Allan 等, *Anal. Biochem.* (1999), 275(2), 243-247 介绍的方法进行。

15

在第1天, 向与山羊抗小鼠抗体(NEN Life Sciences)交联的96孔FlashPlate Plus板的各孔中加入100  $\mu$ l 含有5mM二硫苏糖醇(DTT, Panvera), 0.5  $\mu$ g 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 $\alpha$  (Panvera)的雌激素筛选缓冲液(ESB, Panvera)。密封该板并于4℃保温过夜。

在第2天, 各孔用200  $\mu$ l PBS pH 7.2在室温下洗涤三次。然后向各孔中加入98  $\mu$ l 放射性标记雌激素(0.5 nM, 对于每批120 Ci/mmol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2.5  $\mu$ l 用30% (v/v)二甲亚砜/50 mM HEPES pH 7.5稀释的试验化合物。通过吸打将各孔混合三次, 密封该板并在室温下保温1小时。然后在TopCount闪烁计数器(Packard)中, 对各孔计数1分钟。

### 实施例 173

#### 雌激素受体 $\beta$ 荧光偏振测定

本测定监测雌激素荧光类似物(Fluormone ES2, Panvera)与雌激素受体的结合。板在可以设定为偏振模式的荧光计数器(Packard TopCount)上读数。相对于溶媒对照, 荧光减少说明化合物与所述受体结合。

至关重要的是, 在整个过程中, 避免将气泡引入96孔板各孔中的反应中。(反应表面的气泡破坏光通量, 从而影响偏振读数)。然而, 在将反应组分加入到各孔后充分混合也是至关重要的。

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

用30% (v/v)二甲亚砜/50 mM HEPES pH 7.5制备试验化合物的稀释液。此时, 所述稀释液为40X所需终浓度。

然后向各孔中加入50  $\mu$ l 标准混合物。向所有孔中加入48  $\mu$ l 反

应混合物。向适当孔中加入 2.5  $\mu$ l 所述化合物稀释液。用手工吸移管混合所述反应混合物，将一卷铝箔粘性面覆盖在该板上，然后将该板在室温下保温 1 小时。

然后在 LjL Analyst 上，读出激发波长 265 nm 和发射波长 538 nm 下该板各孔的读数。

按照上述方法，测试本发明代表性化合物与雌激素受体 $\alpha$ 和雌激素受体 $\beta$  的结合，结果示于表 6。

表 6

| 序号 | 雌激素受体 $\alpha$<br>( $\mu$ M) (编号) | 雌激素受体 $\beta$<br>( $\mu$ M) (编号) |
|----|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1  | 0.505 (4)                         | 0.061                            |
| 2  | >10K (4)                          | >10K (4)                         |
| 6  | 0.013 (2)                         | 0.016 (4)                        |
| 9  | 0.023 (2)                         | 0.084 (2)                        |
| 11 | 0.009 (2)                         | 0.7 (6)                          |
| 13 | 0.006 (2)                         | 0.026 (2)                        |
| 14 | 0.0074 (4)                        | 0.15 (4)                         |
| 15 | 0.017 (4), 0.0064                 | 0.017 (4), 0.028                 |
| 17 | 0.0014 (2)                        | 0.031 (2)                        |
| 19 | 0.0019 (2)                        | 0.099 (2)                        |
| 21 | 0.015 (2)                         | 0.011 (2)                        |
| 22 | 3.45 (2)                          | >10K (2)                         |
| 24 | 5.95 (4)                          | >10K (2)                         |

|     |           |           |
|-----|-----------|-----------|
| 25  | 1.2 (2)   | >10K (2)  |
| 26  | 0.014 (5) | 0.02 (4)  |
| 27  | 0.69 (2)  | >10K (2)  |
| 28  | 0.14 (2)  | 6.25 (2)  |
| 29  | 0.004 (4) | 0.017 (4) |
| 30  | >10K (4)  | >10K (4)  |
| 33  | NA        | NA        |
| 41  | 1.9 (2)   | >10K (2)  |
| 43  | 0.62 (2)  | 0.165 (2) |
| 89  | >1.00     | >1000     |
| 90  | 0.0066    | 90        |
| 99  | 0.0039    | 10        |
| 100 | 0.0026    | 20        |
| 125 | 0.079     | 28        |
| 126 | 0.0042    | 30        |
| 131 | 0.061     | 220       |
| 132 | 0.0048    | 66        |
| 146 | 0.0062    | 99        |
| 147 | 0.180     | 190       |
| 148 | 0.0036    | 26        |
| 149 | 0.015     | 34        |
| 150 | 0.019     | 110       |
| 151 | 0.014     | 25        |
| 152 | 0.0086    | 110       |
| 153 | 0.0066    | 23        |
| 154 | 0.0042    | 35        |
| 155 | 0.088     | 140       |
| 163 | 0.013     | 12        |
| 164 | 0.0028    | 24        |
| 165 | 0.0016    | 11        |
| 166 | 0.0018    | 20        |

|     |                |            |
|-----|----------------|------------|
| 167 | 0.0070         | 13         |
| 168 | 0.0042         | 28         |
| 169 | 0.072          | 1000       |
| 170 | 0.160          | 460        |
| 171 | 0.140          | 1000       |
| 172 | 0.260          | 1000       |
| 173 | 0.170          | 1000       |
| 174 | 0.0015, 0.0013 | 29,18      |
| 175 | 0.660          | 1000       |
| 176 | 0.024          | 1000       |
| 177 | 0.040          | 330        |
| 178 | 0.0064, 0.0076 | 181.5, 360 |
| 179 | 1.00           | 1000       |
| 180 | 1.00           | 1000       |
| 181 | 0.0011         | 10         |
| 183 | 0.014          | 9.1        |
| 190 | 0.0089         | 16         |
| 195 | 0.125          | 200        |
| 196 | 0.055          | 595        |
| 276 | 0.024          | 260        |

NA 表示在试验浓度下没有检测到活性。

#### 实施例 174

##### MCF-7 细胞增殖测定

按照 Welshons 等(Breast Cancet Res. Treat., 1987, 10(2), 169-75)介绍的方法并作稍许改进, 进行本项测定。

简而言之, 将 MCF-7 细胞(得自 C. Jordan 博士, Northwestern University)维持 in RPMI 1640 无酚红培养基(Gibco)中, 所述培养基含有 10% FBS (Hyclone)、补充牛胰岛素和非必需氨基酸(Sigma)。所述细胞首先用 4-羟基他莫昔芬( $10^{-8}$  M)处理, 然后让其于 37℃ 静置 24 小

时。在与他莫昔芬进行该保温后，所述细胞用不同浓度的化合物进行处理。

5 向所述培养基中加入不同浓度的激动剂模式的待测化合物。同样制备拮抗剂模式的待处理化合物，也向所述培养基中加入 10 nM 17 $\beta$ -雌二醇。将所述细胞于 37℃保温 24 小时。该保温后，向所述培养基中加入 0.1 $\mu$ Ci  $^{14}$ C-胸苷(56mCi/mmol, Amersham)，将所述细胞再于 37℃保温 24 小时。所述细胞然后用 Hank 氏缓冲盐溶液(HBSS) (Gibco) 洗涤两次，然后用闪烁计数器进行计数。相对于溶媒对照细胞，用所述化合物处理的细胞中  $^{14}$ C-胸苷增加报告为细胞增殖增加百分率。

10 按照上述方法，测试本发明代表性化合物，结果示于表 7。

表 7

| 序号 | 激动剂(编号)(nM) | 拮抗剂(编号)(nM) |
|----|-------------|-------------|
| 1  | 1200 (1)    | >10K (1)    |
| 2  | >10K (1)    | >10K (1)    |
| 6  | 97 (1)      | >10K (1)    |
| 9  | >10K (12)   | 777 (6)     |
| 11 | >10K (1)    | 246 (3)     |
| 13 | >10K (1)    | 1400 (1)    |
| 14 | >10K (7)    | 5600 (2)    |
| 15 | >10K (7)    | 6.25 (2)    |
| 17 | >10K (1)    | 3580 (1)    |
| 19 | >10K (6)    | 713 (4)     |
| 21 | >10K (4)    | 970 (4)     |
| 22 | >10K (8)    | 662 (7)     |

|     |           |          |
|-----|-----------|----------|
| 24  | >10K (6)  | 672 (6)  |
| 25  | >10K (10) | 1393 (6) |
| 26  | 64.3 (3)  | >10K (3) |
| 27  | NA        | NA       |
| 28  | NA        | NA       |
| 29  | NA        | NA       |
| 30  | >10K (1)  | 2200 (1) |
| 33  | >10K (1)  | 4800 (1) |
| 41  | >10K (1)  | >10K (1) |
| 43  | >10K (1)  | >1K (1)  |
| 89  |           | 845      |
| 90  |           | 1670     |
| 99  |           | 182      |
| 100 |           | 75       |
| 125 |           | 4700     |
| 126 |           | 245      |
| 131 |           | >10000   |
| 132 |           | 1280     |
| 146 |           | 1123     |
| 147 |           | >10000   |
| 148 |           | 997      |
| 149 |           | 1360     |
| 150 |           | 2940     |
| 151 |           | 2760     |
| 152 |           | 2612     |
| 153 |           | 1274     |
| 154 |           | 1437     |
| 155 |           | >10000   |
| 163 |           | 687      |
| 164 |           | 293      |
| 165 |           | 401      |

|     |  |              |
|-----|--|--------------|
| 166 |  | 217          |
| 167 |  | 424          |
| 168 |  | 220          |
| 169 |  | 10000        |
| 170 |  | 10000        |
| 171 |  | 5100         |
| 172 |  | 2280         |
| 173 |  | >10000       |
| 174 |  | 1744         |
| 175 |  | 5000         |
| 176 |  | >10000, 4000 |
| 177 |  | 3000         |
| 178 |  | 1476         |
| 179 |  | 1866         |
| 180 |  | 655          |
| 181 |  | 1335         |
| 183 |  | 10000        |
| 190 |  | >10000       |
| 195 |  | >1000        |
| 196 |  | >1000        |
| 276 |  | 4680         |

NA 表示在试验浓度下没有检测到活性。

### 实施例 175

5

#### 人子宫内膜 Ishikawa 细胞的碱性磷酸酶测定

按照 Albert 等, *Cancer Res*, (9910), 50(11), 330-6-10 介绍的方法并作稍许改进, 进行本项测定。

将 Ishikawa 细胞(得自 ATCC)维持在补充 10%小牛血清(Hyclone)的 DMEM/F12 (1:1)无酚红培养基(Gibco)中。测试前 24 小时, 将培养基更换为含 2%小牛血清的无酚红 DMEM/F12 (1:1)。

10

向所述培养基中加入不同浓度的激动剂模式的待测化合物。同样制备拮抗剂模式的待处理化合物，也向所述培养基中加入 10 nM 17 $\beta$ -雌二醇。将所述细胞于 37℃ 保温 3 天。在第 4 天，去除培养基，向各孔中先加入 1 倍体积的 1X 稀释缓冲液(Clontech)，再加入 1 倍体积的测定缓冲液(Clontech)。然后将所述细胞在室温下保温 5 分钟。加入 1 倍体积的新鲜制备的化学发光缓冲液(1 倍体积的化学发光底物(CSPD)，19 倍体积的化学发光增强剂，CSPD 的终浓度为 1.25 mM; Sigma Chemical Co.)。将所述细胞在室温下保温 10 分钟，然后在发光计上进行定量。相对于溶媒对照，用化学发光增加计算碱性磷酸酶活性的增强。

按照上述方法，测试本发明代表性化合物，结果示于表 8。

**表 8**

| 序号 | 激动剂(编号)(nM) | 拮抗剂(编号)(nM) |
|----|-------------|-------------|
| 1  | 130 (1)     | >10K (1)    |
| 2  | >10K (1)    | >10K (1)    |
| 6  | 33 (2)      | >10K (1)    |
| 9  | >10K (12)   | 110 (7)     |
| 11 |             | 80 (1)      |
| 13 | >10K (2)    | 228 (2)     |
| 14 | >10K (11)   | 149 (6)     |
| 15 | >10K (11)   | 112 (7)     |
| 17 | >10K (6)    | 513 (5)     |
| 19 | >10K (1)    | 250 (1)     |
| 21 | >10K (9)    | 830 (8)     |
| 22 | >10K (11)   | 53.5 (11)   |

|     |           |          |
|-----|-----------|----------|
| 24  | >10K (9)  | 66 (10)  |
| 25  | >10K (11) | 235 (10) |
| 26  | >10K (5)  | 180 (1)  |
| 27  | NA        | NA       |
| 28  | NA        | NA       |
| 29  | NA        | NA       |
| 30  | >10K (1)  | 630 (1)  |
| 33  | >10K (1)  | 1000 (1) |
| 41  | >10K (1)  | 550 (1)  |
| 43  | >10K (1)  | 1600 (1) |
| 89  |           | 10       |
| 90  |           | 57       |
| 99  |           | 130      |
| 100 |           | 19       |
| 125 |           | 1620     |
| 126 |           | 78       |
| 131 |           | 4940     |
| 132 |           | 548      |
| 146 |           | 154      |
| 147 |           | >10000   |
| 148 |           | 138      |
| 149 |           | 1020     |
| 150 |           | 850      |
| 151 |           | 605      |
| 152 |           | 324      |
| 153 |           | 509      |
| 154 |           | 167      |
| 155 |           | 3770     |
| 163 |           | 405      |
| 164 |           | 61       |
| 165 |           | 128      |

|     |  |             |
|-----|--|-------------|
| 166 |  | 41          |
| 167 |  | 35          |
| 168 |  | 287         |
| 169 |  | 830         |
| 170 |  | 2664        |
| 171 |  | 56.7        |
| 172 |  | 68.4        |
| 173 |  | >10000      |
| 174 |  | 135         |
| 175 |  | 300         |
| 176 |  | >10000, 793 |
| 177 |  | 259         |
| 178 |  | 125         |
| 179 |  | 9           |
| 180 |  | 0.9         |
| 181 |  | 34          |
| 183 |  | 3000        |
| 190 |  | >10000      |
| 195 |  | 739         |
| 196 |  | 229         |
| 276 |  | 481         |

NA 表示在试验浓度下没有检测到活性。

### 实施例 176

5           作为口服组合物的一個具体实施方案，将实施例 54 中制备的 100 mg 化合物#22 与足够的微细乳糖一起配制，得到的总量为 580-590 mg，用以装填 O 规格硬明胶胶囊。

10           尽管前述说明书叙述了本发明的原理、提供了用于说明的实施例，但是人们将会理解，本发明的实施包括在以下权利要求书范围内

---

进行的所有通常的变化、改进和/或修改及其等同实施方案。