

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 311/92 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580017651.0

[43] 公开日 2007 年 8 月 15 日

[11] 公开号 CN 101018775A

[22] 申请日 2005.3.31

[21] 申请号 200580017651.0

[30] 优先权

[32] 2004. 3. 31 [33] AU [31] 2004901755

[86] 国际申请 PCT/AU2005/000453 2005.3.31

[87] 国际公布 WO2005/095376 英 2005.10.13

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.30

[71] 申请人 莫纳什大学

地址 澳大利亚维多利亚

[72] 发明人 乔纳森·艾伦·维克托·科茨

埃里克·戴尔·琼斯 苏珊·考克斯

伊恩·克罗斯比

戴维·杰勒德·伯克

蒂龙·彼得·杰尼斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

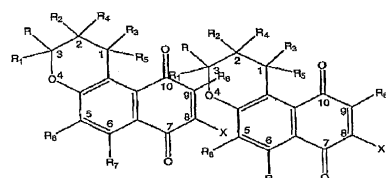
权利要求书 10 页 说明书 43 页

[54] 发明名称

抗病毒剂

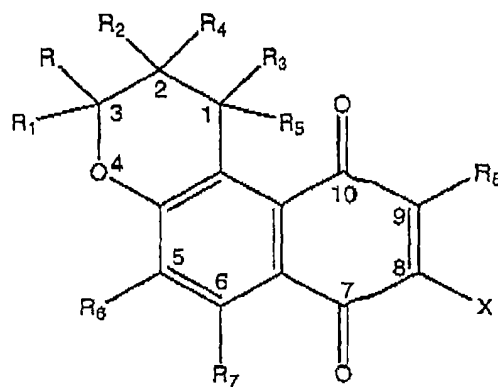
[57] 摘要

本发明提供一种治疗或预防患者中乙型肝炎病毒的方法，其包括给药有效量的通式(1)的化合物或其药物学可接受的衍生物、盐或前药。此外，本发明提供了通式(1)的化合物及其药物组合物。本发明还公开了通式(1)的化合物的制备方法。



(1)

1、一种治疗或预防患者中乙型肝炎病毒的方法，其包括向所述患者给药有效量的通式(1)的化合物或其药理学可接受的衍生物、盐或前药：



(1)

其中 X 是 OH、OR₉ 或卤素；

R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基，或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环；

R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₄ 和 R₅ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₆ 和 R₇ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH 或 OR₉；

R₈ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉ 或卤素；

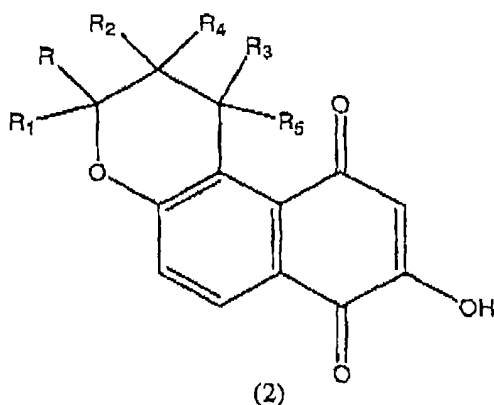
R₉ 是 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基、C(=O)R₁₁ 或 S(O)₂R₁₂ 或 OR₉ 为氨基酸残基；

每个 R₁₀ 独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R_{11} 是 C_{1-21} 烷基、 C_{2-21} 烯基、 C_{2-21} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基；且

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或芳基。

2、如权利要求 1 的方法，其中所述通式 (1) 的化合物是通式 (2) 的化合物：



其中 R 和 R_1 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C_{3-6} 碳环；

R_2 和 R_3 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R_4 和 R_5 独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 OH 、 OR_9 、卤素或 $NR_{10}R_{10}$ 或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R_9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 $C(=O)R_{11}$ 或 $S(O)_2R_{12}$ 或 OR_9 是氨基酸残基；

每个 R_{10} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；

R_{11} 是 C_{1-21} 烷基、 C_{2-21} 烯基、 C_{2-21} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基；且

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或芳基。

3、如权利要求 1 的方法，其中所述通式 (1) 的化合物是选自以下组中：

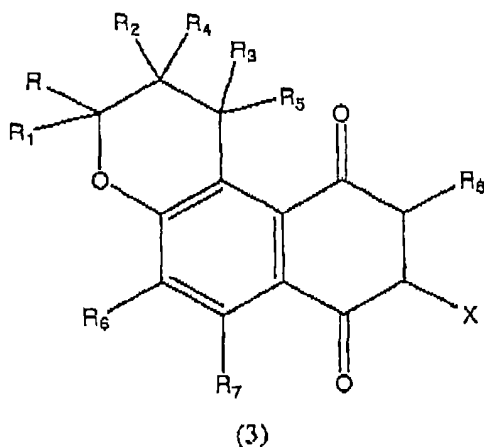
- 8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 8-乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 2,9-二溴-1,8-二羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 7,8,10-三乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃，
- 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，
- 3,3-二甲基-7,10-二氧化-7,10-二氢-3*H*-苯并[*f*]色烯-8-酸钠，

3,3-二甲基-7,8-二氧代-7,8-二氢-3*H*-苯并[f]色烯-10-酸钠,
8-羟基-3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[f]色烯-7,10-二酮, 以及
8-羟基-3,3-二苯基-3*H*-苯并[f]色烯-7,10-二酮。

4、如权利要求 1 的方法, 其中所述通式 (1) 的化合物是选自以下组中:

8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,
8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮。

5、如权利要求 1 的方法, 其中所述通式 (1) 的化合物是通式 (3) 的化合物:



其中 X 是 OH、OR₉ 或卤素;

R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基, 或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环;

R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键;

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与 R₅ 以及 R₄ 和 R₅ 所连接的碳原子之间的键一起形成双键;

R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH、 OR_9 、卤素或 $NR_{10}R_{10}$ 或与 R_4 以及与 R_4 和 R_5 相连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R_6 和 R_7 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH 或 OR_9 ；

R_8 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH、 OR_9 或卤素；

R_9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 $C(=O)R_{11}$ 或 $S(O)_2R_{12}$ 或 OR_9 为氨基酸残基；

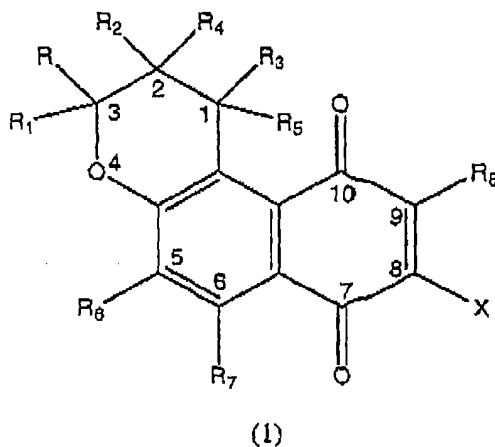
每个 R_{10} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；

R_{11} 是 C_{1-21} 烷基、 C_{2-21} 烯基、 C_{2-21} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基；且

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或芳基。

6、如权利要求 1 至 5 中任意一项所述的方法，其还包括给药第二种治疗性物质。

7、通式 (1) 的化合物或其药理学可接受的衍生物、盐或前药：



其中 X 是 OH、 OR_9 或卤素；

R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基，或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环；

R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₄ 和 R₅ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₉ 是 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基、C(=O)R₁₁ 或 S(O)₂R₁₂ 或 OR₉ 为氨基酸残基；

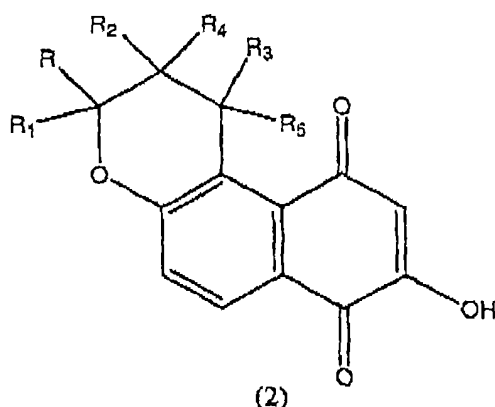
每个 R₁₀ 独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R₁₁ 是 C₁₋₂₁ 烷基、C₂₋₂₁ 烯基、C₂₋₂₁ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、芳基或芳基 C₁₋₆ 烷基；且

R₁₂ 是 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或芳基；

条件是当 R 和 R₁ 均为甲基并且 R 为 OH 或 OR₉ 时，R₅ 不能选自 OH、OR₉ 或 NHR₉。

8、如权利要求 7 的化合物，其中所述通式 (1) 的化合物是通式 (2) 的化合物：



其中 R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基、或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环；

R_2 和 R_3 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R_4 和 R_5 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH、 OR_9 、卤素或 $NR_{10}R_{10}$ 或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R_6 和 R_7 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH 或 OR_9 ；

R_8 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH、 OR_9 或卤素；

R_9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 $C(=O)R_{11}$ 或 $S(O)_2R_{12}$ 或 OR_9 是氨基酸残基；

每个 R_{10} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；

R_{11} 是 C_{1-21} 烷基、 C_{2-21} 烯基、 C_{2-21} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基；且

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或芳基。

9、如权利要求 7 的化合物，其中所述通式 (1) 的化合物是选自以下组中：

8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

8-乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮，

2,9-二溴-1,8-二羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

7,8,10-三乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃,

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

3,3-二甲基-7,10-二氧代-7,10-二氢-3*H*-苯并[*f*]色烯-8-酸钠,

3,3-二甲基-7,8-二氧代-7,8-二氢-3*H*-苯并[*f*]色烯-10-酸钠,

8-羟基-3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮, 以及

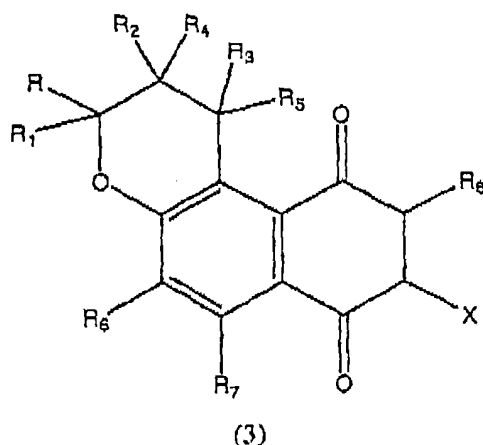
8-羟基-3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮。

10、如权利要求 7 的化合物, 其中所述通式 (1) 的化合物是选自以下组中:

8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮。

11、如权利要求 7 的化合物, 其中所述通式 (1) 的化合物是通式 (3) 的化合物:



其中 X 是 OH、OR₉ 或卤素；

R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基，或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环；

R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与 R₅ 以及 R₄ 和 R₅ 所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₅ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与 R₄ 以及 R₄ 和 R₅ 所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₆ 和 R₇ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH 或 OR₉；

R₈ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉ 或卤素；

R₉ 是 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基、C(=O)R₁₁ 或 S(O)₂R₁₂ 或 OR₉ 为氨基酸残基；

每个 R₁₀ 独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R₁₁ 是 C₁₋₂₁ 烷基、C₂₋₂₁ 烯基、C₂₋₂₁ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、芳基或芳基 C₁₋₆ 烷基；且

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或芳基。

12、一种药物组合物，其包含如权利要求 7 至 11 中任意一项所述的化合物及其药学可接受的载体、稀释剂或者赋形剂。

抗病毒剂

技术领域

本发明涉及蔡并吡喃化合物作为治疗和 / 或预防乙型肝炎的药物的应用、用于这种治疗的药物组合物以及新型的蔡并吡喃化合物。

背景技术

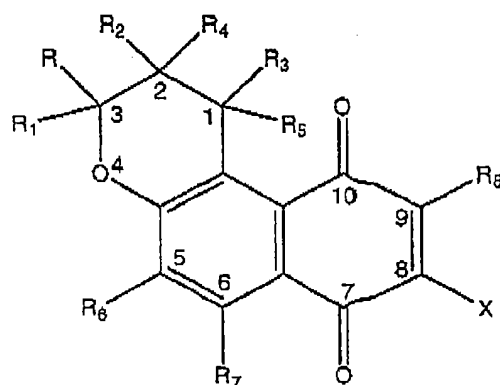
由于人类乙型肝炎病毒能够引起急性或慢性感染，因此被该病毒感染是一个重大的公共卫生问题。慢性乙型肝炎病毒感染（在下文中称之为“HBV”）在人类中引起严重的肝脏疾病并且常常导致肝硬化及肝癌。目前还没有完全有效的治疗方法能成功的控制慢性 HBV 感染。全世界 >2.50 亿的慢性 HBV 携带者无法受益于目前可用的市售疫苗。

目前对于 HBV 可得到的治疗仅仅部分有效并且可能伴随有不良副作用。另外，许多患者产生抗病毒耐药性从而导致失效。因此，对于 HBV 需要新的有效治疗方法。

目前已经发现通式（1）的化合物是抗乙型肝炎病毒的有效物质。

发明内容

本发明一方面提供一种治疗或预防患者中乙型肝炎病毒的方法，其包括向所述患者给药有效量的通式（1）的化合物：



(1)

其中 X 是 OH、OR₉ 或卤素；

R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基，或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环；

R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₄ 和 R₅ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R₆ 和 R₇ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH 或 OR₉；

R₈ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉ 或卤素；

R₉ 是 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基、C(=O)R₁₁ 或 S(O)₂R₁₂ 或 OR₉ 为氨基酸残基；

每个 R₁₀ 独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

R₁₁ 是 C₁₋₂₁ 烷基、C₂₋₂₁ 烯基、C₂₋₂₁ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷基、芳基或芳基 C₁₋₆ 烷基；且

R₁₂ 是 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或芳基。

本发明另一方面提供通式 (1) 的化合物在制备用于治疗或预防乙型肝炎病毒的药物中的应用。

本发明另一方面还提供一种治疗或预防乙型肝炎病毒的方法，其包括给药有效量的通式（1）的化合物及第二种治疗剂。

本发明另一方面提供了一种通式（1）的化合物，条件是当 R 和 R₁ 均为甲基并且 R₄ 为 OH 或 OR₉ 时，R₅ 不能选自 OH、OR₉ 或 NHR₁₀。

本发明另一方面还提供一种药物组合物，其包含通式（1）的化合物及药学可接受的载体、赋形剂或佐剂，条件是在通式（1）的化合物中当 R 和 R₁ 均为甲基并且 R₄ 为 OH 或 OR₉ 时，R₅ 不能选自 OH、OR₉ 或 NHR₁₀。

根据本发明，通式（1）的化合物可以药学可接受的衍生物、盐或前药的形式存在。

具体实施方式

除非上下文中另有要求，本说明书和权利要求通篇使用的单词“包含（包括）”或其变体如单数第三人称形式或现在分词形式应理解是指包括所述的整数或步骤，或是整数或步骤的组，但并不排除其它的整数或步骤，或其它的整数或步骤的组。

本说明书中对现有技术的参考引用不是并且不应该被认为是承认或以任何形式表示现有技术在澳大利亚构成了公知常识的一部分。

如此处所使用的术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

如此处所使用的术语“烷基”（单独使用或在化合物术语中如 NH(烷基)或 N(烷基)₂ 中使用）是指具有适当的 1 至 3、1 至 6、1 至 10 或 1 至 21 个碳原子的单价直链或支链烃基。例如，适当的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、2-、3-或 4-甲基戊基、2-乙基丁基、正己基或 2-、3-、4-或 5-甲基戊基。

如此处所使用的术语“烯基”是指在碳原子之间具有一个或多个双键的直链或支链烃基。适当的烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

如此处所使用的术语“炔基”是指含有一个或多个叁键的直链或支链烃基。适当的炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

如此处所使用的术语“环烷基”是指环状烃基。适当的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

如此处所使用的术语“芳基”是指 C_6 - C_{10} 芳烃基，如苯基或萘基。

当单独使用或在化合物名词中使用时，术语“杂环基”包括单环、多环、稠环或共轭的烃基，优选为 C_{3-6} ，其中一个或多个碳原子（适当时其所连接的氢原子）被杂原子替代以提供非芳香基。适当的杂原子包括 O、N 及 S。当两个或多个碳原子被替代时，可能是被两个或多个相同的杂原子或不同的杂原子所替代。适当的杂环基的实例包括吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氢吲哚基、咪唑烷基、吡唑烷基、硫代吗啉基、二氧六环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡咯基等。

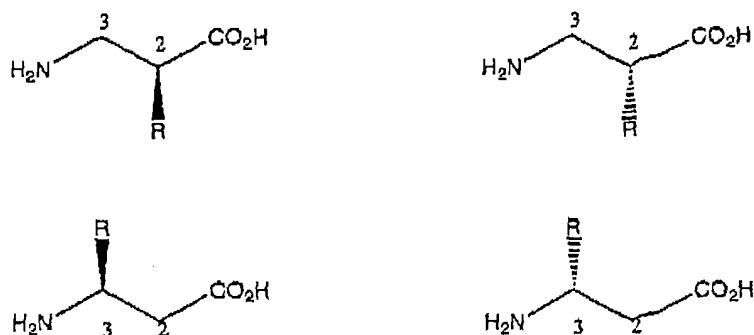
每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基或杂环基可以任选地被 C_{1-3} 烷基、OH、 OC_{1-3} 烷基、卤素、CN、 NO_2 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $CON(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、三氟甲基、 NH_2 、 $NH(\text{烷基})$ 或 $N(\text{烷基})_2$ 所取代。例如，任选地被取代的芳基可以是 4-甲基苯基或 4-羟基苯基，而任选地被取代的烷基可以是 2-羟基乙基、三氟甲基或二氟甲基。

如此处所使用的术语“氨基酸残基”是指优选通过氨基酸的羧酸基连接到羰基并吡喃二酮结构上的 α -氨基酸或 β -氨基酸。该氨基酸可以为 L-或 D-异构体并且可以具有天然存在的侧链或非天然存在的侧链。该氨基酸也可以在 α -位或 β -位被选自以下组中的基团取代： $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_2$ - C_6 烯基、 $-C_2$ - C_6 炔基、 $-(CH_2)_nCOR_a$ 、 $-(CH_2)_nR_b$ 、 $-PO_3H$ 、 $-(CH_2)_n$ 杂环基或

$-(CH_2)_n$ 芳基, 其中 R_a 是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基或 $-C_1-C_3$ 烷基, 并且 R_b 是 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基、 $-C_3-C_6$ 环烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基或 $-NHC(C=NH)NH_2$, n 为 0 或 1 至 6 的整数并且其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基可以被一个或多个选自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-C_3$ 烷基、 $-CONH_2$ 或 $-CONHC_1-C_3$ 烷基的基团所取代。

如此处所使用的术语“ α -氨基酸”是指具有氨基及羧基, 其中氨基和羧基被单个碳原子即 α -碳原子所隔开的化合物。 α -氨基酸包括天然存在的和非天然存在的 L-氨基酸和他们的 D-异构体及其衍生物如盐或其中官能团被适当的保护基所保护的衍生物。 α -氨基酸还可在 α -位由选自下列的基团取代: $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_2-C_{10}$ 烯基、 $-C_2-C_{10}$ 炔基、 $-(CH_2)_nCOR_a$ 、 $-(CH_2)_nR_b$ 、 $-PO_3H$ 、 $-(CH_2)_n$ 杂环基或 $-(CH_2)_n$ 芳基, 其中 R_a 是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基或 C_1-C_3 烷基, 并且 R_b 是 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-C_3-C_{12}$ 环烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基或 $-NHC(C=NH)NH_2$, n 是 0 或 1 至 10 的整数并且每个烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基可以由一个或多个选自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-C_3$ 烷基、 $-CONH_2$ 或 $-CONHC_1-C_3$ 烷基的基团所取代。

如此处所使用的术语“ β -氨基酸”是指与 α -氨基酸的不同之处在于其中有两个 (2) 碳原子将羧基端及氨基端隔开的氨基酸。同样的, 具有特殊侧链的 β -氨基酸可以在 α (C2) 碳或 β (C3) 碳上存在 R 或 S 对映体, 因此对于任意特定的侧链总共有 4 种可能的异构体。该侧链可以是与那些天然存在的 α -氨基酸的相同的侧链或者是非天然存在的氨基酸的侧链。



此外, β -氨基酸的 C2 及 C3 碳原子可以具有单-、双-、三-或四-取代。单取代可以是在 C2 或 C3 碳原子上。双取代包括两个取代基在 C2 碳原子上、两个取代基在 C3 碳原子上或 C2 及 C3 碳原子各一个取代基。三取代包括两个取代基在 C2 碳原子上而一个取代基在 C3 碳原子上或两个取代基在 C3 碳原子上而一个取代基在 C2 碳原子上。四取代为两个取代基在 C2 碳原子上以及两个取代基在 C3 碳原子上。适当的取代基包括 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-(CH_2)_nCOR_a$ 、 $-(CH_2)_nR_b$ 、 $-PO_3H$ 、 $-(CH_2)_n$ 杂环基或 $-(CH_2)_n$ 芳基, 其中 R_a 为 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基或 $-C_1-C_3$ 烷基, 并且 R_b 为 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 环烷基、 $-C_3-C_6$ 环烯基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基或 $-NHC(C=NH)NH_2$, n 是 0 或 1 至 6 的整数, 并且其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基可以被一个或多个选自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_3$ 烷基、 $-OC_1-C_3$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-C_3$ 烷基、 $-CONH_2$ 或 $-CONHC_1-C_3$ 烷基的基团所取代。

此处所使用的术语“非天然存在的氨基酸”是指具有一个在天然存在的 L- α -氨基酸中不存在的侧链的氨基酸。非天然的氨基酸及衍生物的实例包括但不限于采用正亮氨酸、4-氨基丁酸、4-氨基-3-羟基-5-苯基戊酸、6-氨基己酸、叔丁基氨基乙酸、正缬氨酸、苯基氨基乙酸、鸟氨酸、肌氨酸、4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸、2-噻吩基丙氨酸和 / 或氨基酸的 D-异构体。

还应意识到通式(1)的化合物可以具有非对称中心并因此可以存在多于一种立体异构体形式。因此本发明也涉及在一个或多个非对称中心的基本纯的异构体形式,如 ee 大于 90%,如约 95%或 97% ee 或大于 99% ee,及其混合物包括其外消旋混合物。这些异构体可以通过不对称合成如使用手性中间体或通过手性拆分制备。

术语“药理学可接受的衍生物”可以包括任意药理学可接受的盐、水合物或前药,或其他在向患者给药后能够提供(直接或间接)通式(1)的化合物或其具有抗病毒活性的代谢物或残余物的任意化合物。

适当的药理学可接受的盐包括但不限于药理学可接受的无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸及氢溴酸的盐或药理学可接受的有机酸如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、反丁烯二酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、黏酸、葡糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯基乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸、乙二胺四乙酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、鞣酸、抗坏血酸及戊酸的盐。

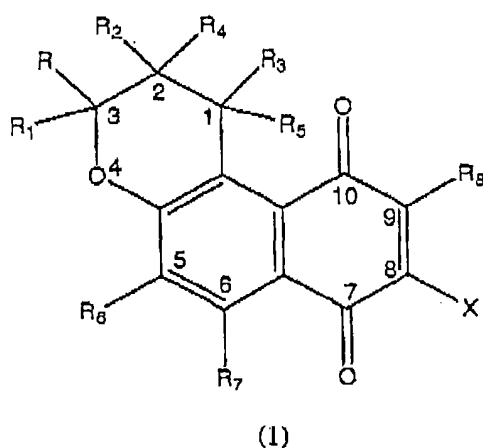
碱盐包括但不限于那些与药理学可接受的阳离子形成的盐如钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、镁盐、锌盐、铵盐、烷基铵盐,如由三乙胺、烷氧基铵形成的盐,如与乙醇胺形成的盐以及由乙二胺、胆碱或氨基酸如精氨酸、赖氨酸或组氨酸形成的盐。

碱性含氮基团可以与如下物质季胺化,如卤代低级烷基如氯代、溴代及碘代甲基、乙基、丙基及丁基;硫酸二烷基酯如硫酸二甲基及二乙基酯及其他物质。

术语“前药”用于其最广的涵义并且涵盖那些在体内转化为本发明化合物的衍生物。本领域的技术人员容易想到这种衍生物,它们包括如其中游离羟基转化为例如酯、碳酸酯或氨基甲酸酯的基团,而这些基团在体内可以转化回羟基的化合物。前药可以包括通式(1)的化合物的一个或多个官能团的修饰。例如,与 US 5,672,607 中公开的方法相似,水

溶性增加（如，对胃肠道外给药的组合物更好）的抗病毒蔡并吡喃前药可以通过将苯醌官能团化学还原为相应的醌醇，接着与氧氯化磷反应得到相应的磷酸酯来制备。这种含有增溶的抗病毒蔡并吡喃前药的组合物在体内给药后，所述前药将易于水解成相应的醌醇，其将随后在体内重新氧化成活性母体抗病毒蔡并吡喃二酮。同样，其他类型的衍生物可以由抗病毒蔡并吡喃二酮的还原的醌醇衍生物来进行制备；这些也可以作为前药用于治疗组合物中。例如，其他类型的酯化（如乙酰化）可用于生产抗病毒蔡并吡喃前药，如 7,8,10-三乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃。并且该前药在体内给药后易于水解并氧化成它的母体活性抗病毒蔡并吡喃化合物。

在第一方面，本发明提供一种在患者中治疗或预防乙型肝炎病毒的方法，其包括向所述患者给药有效量的通式（1）的化合物：



其中 X 是 OH、OR₉ 或卤素；

R 和 R₁ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、芳基、或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C₃₋₆ 碳环；

R₂ 和 R₃ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或与其所连接的两个碳原子之间的键一起形成双键；

R₄ 和 R₅ 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、OH、OR₉、卤素或 NR₁₀R₁₀ 或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键；

R_6 和 R_7 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH 或 OR_9 ;

R_8 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、OH、 OR_9 或卤素;

R_9 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、 $C(=O)R_{11}$ 或 $S(O)_2R_{12}$ 或 OR_9 是氨基酸残基;

每个 R_{10} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R_{11} 是 C_{1-21} 烷基、 C_{2-21} 烯基、 C_{2-21} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基; 且

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或芳基。

在另一方面本发明提供了通式 (1) 的化合物, 条件是当 R 和 R_1 均为甲基并且 R 为 OH 或 OR_9 时, R_5 不能选自 OH、 OR_9 或 NHR_9 。

在一个优选的具体实施方案中, 应用下列一个或多个定义:

X 是 OH、 OC_{1-6} 烷基或卤素;

R 和 R_1 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基或与其所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和的 C_{3-6} 碳环;

R_2 和 R_3 各自为 H;

R_4 和 R_5 独立地选自 H、OH、 OR_9 、或卤素或与其所连接的碳原子之间的键一起形成双键;

R_6 和 R_7 独立地选自 H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

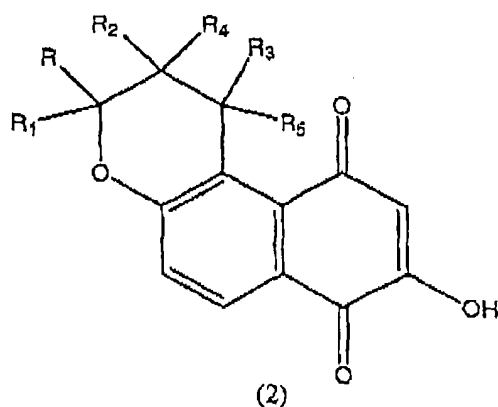
R_8 是 H、OH、 OR_9 、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R_9 是 $C(=O)R_{11}$ 或 $S(O)_2R_{12}$;

R_{11} 是 C_{1-21} 烷基;

R_{12} 是 C_{1-6} 烷基、苯基或甲苯磺酰基。

本发明优选的化合物包括通式 (2) 的化合物:



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如通式 (1) 中所定义。

本发明优选的化合物包括:

8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二
 酮,

8-乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-茚并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

2,9-二溴-1,8-二羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

7,8,10-三乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃,

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮,

3,3-二甲基-7,10-二氧化-7,10-二氢-3*H*-苯并[*f*]色烯-8-酸钠,

3,3-二甲基-7,8-二氧化-7,8-二氢-3*H*-苯并[*f*]色烯-10-酸钠,

8-羟基-3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮, 以及

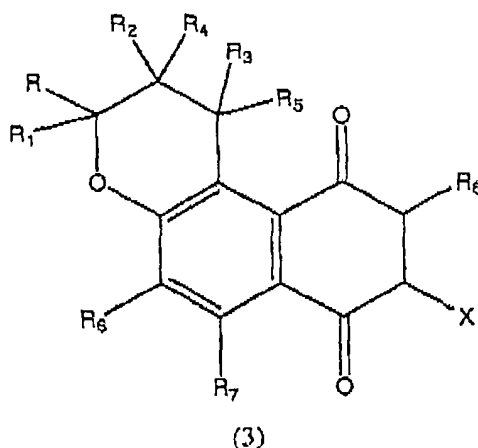
8-羟基-3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮。

通式(1)的化合物优选为:

8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮(化合物(1)),

8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮(化合物(2))。

在另一个具体实施方案中本发明的化合物包括通式(3)的化合物:

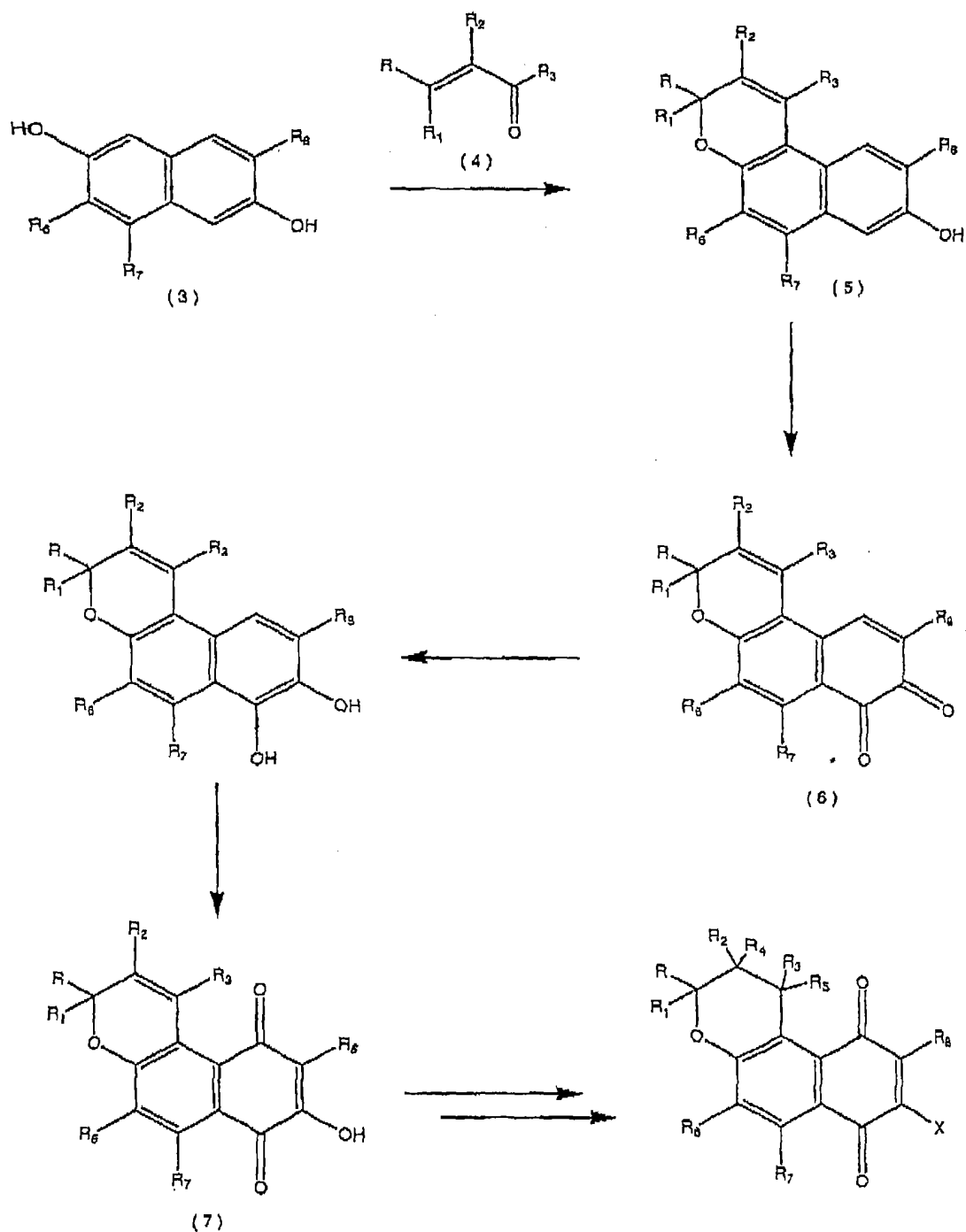


其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 X 如通式 (1) 中所定义, 并且 R_4 选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、卤素或 $NR_{10}R_{10}$ 或者与 R_5 以及与 R_4 和 R_5 所连接的碳原子之间的键一起形成双键。

通式 (1) 的化合物可以使用本发明描述或记载的或本领域已知的方法进行合成。应理解对于合成通式 (1) 的特定化合物而言, 可能需要对本发明所述的或本领域已知的方法进行次要的改进。适用于合成化合物的通用合成方法可参见标准参考文献如 *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 1989, VCH Publishers 以及 *Advanced Organic Chemistry*, J. March, 第四版 (1992), Wiley InterScience. 以及其中的参考文献。还应该意识到某些反应基团在合成期间可能需要保护和脱保护。对于反应官能团的适当的保护和脱保护的方法在本领域是已知的, 如参见 *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene & P. Wutz, John Wiley & Son, 第三版, 1999。

本发明的化合物可以根据路线 1 的通法来制备。

路线 1

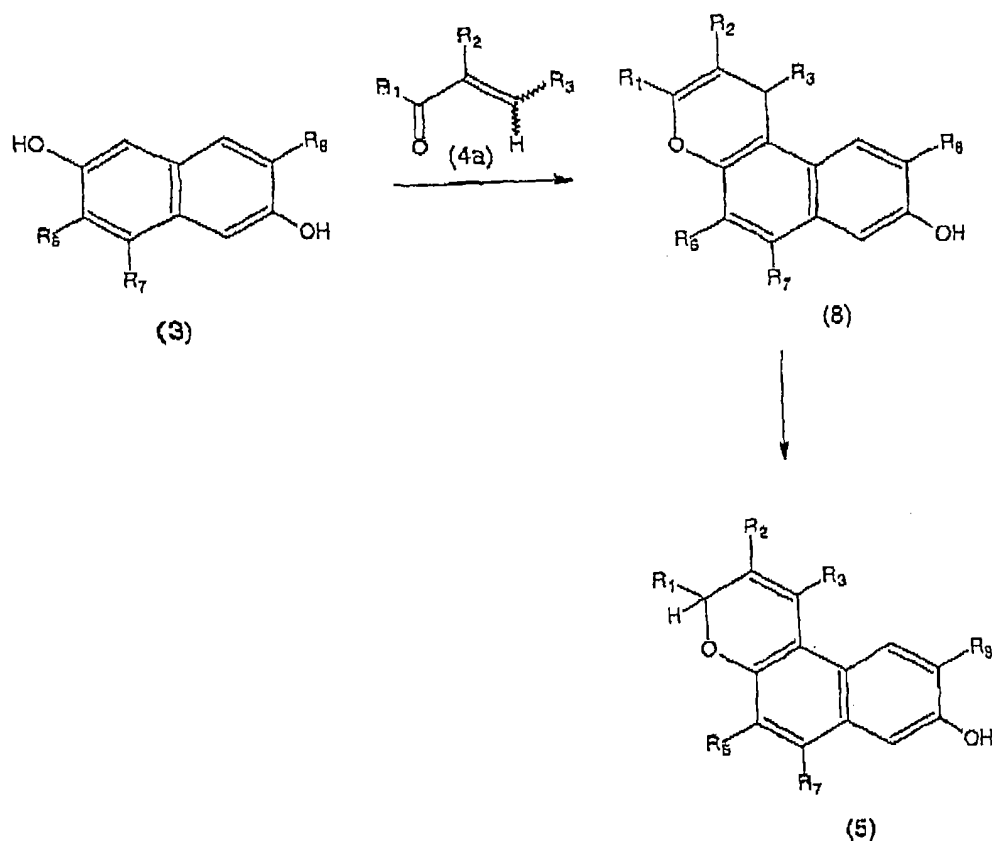


在适当的碱存在下，将适当地被取代的 2,6-二羟基萘 (3) 与适当的取代的烯醛或烯酮 (4) 反应以实现环化并获得萘并吡喃醇 (5)。然后将该萘并吡喃醇用适当的氧化剂氧化生成相应的邻醌中间体 (6)，之后用适当的还原剂还原并用适当的氧化剂进一步氧化成预期的萘并吡喃二

酮(7)。萘并吡喃二酮上的取代基的进一步修饰可以使用本领域技术人员已知的化学方法来实现以生成预期取代基。在反应序列期间本领域技术人员可以利用常规方法来进行某些官能团的保护及脱保护。这些方法为本领域所熟知并且包括如那些由 Greene 和 Wutz (同前) 所描述的方法。在实施例 1 及 2 中所述的反应序列示范了化合物(1)及(2)的制备并提供了如何利用路线 1 的反应序列的实例。本领域技术人员将意识到可采用各种反应条件包括溶剂、碱、氧化剂、还原剂、温度及反应时间以实现预期的转化。

视所用的试剂的特定的性质和条件而定, 可将被取代的烯酮如(4)按与路线 1 所示相反的定向加入到取代的 2,6-二羟基萘(3)中并且仍然可获得萘并吡喃产物。这种反应如路线 2 中所示并获得萘并吡喃醇(8)。萘并吡喃醇(8)可以异构化以有效提供通式(5)的萘并吡喃醇, 之后可以根据路线 1 的通法进一步反应以提供通式(1)的化合物。

路线 2

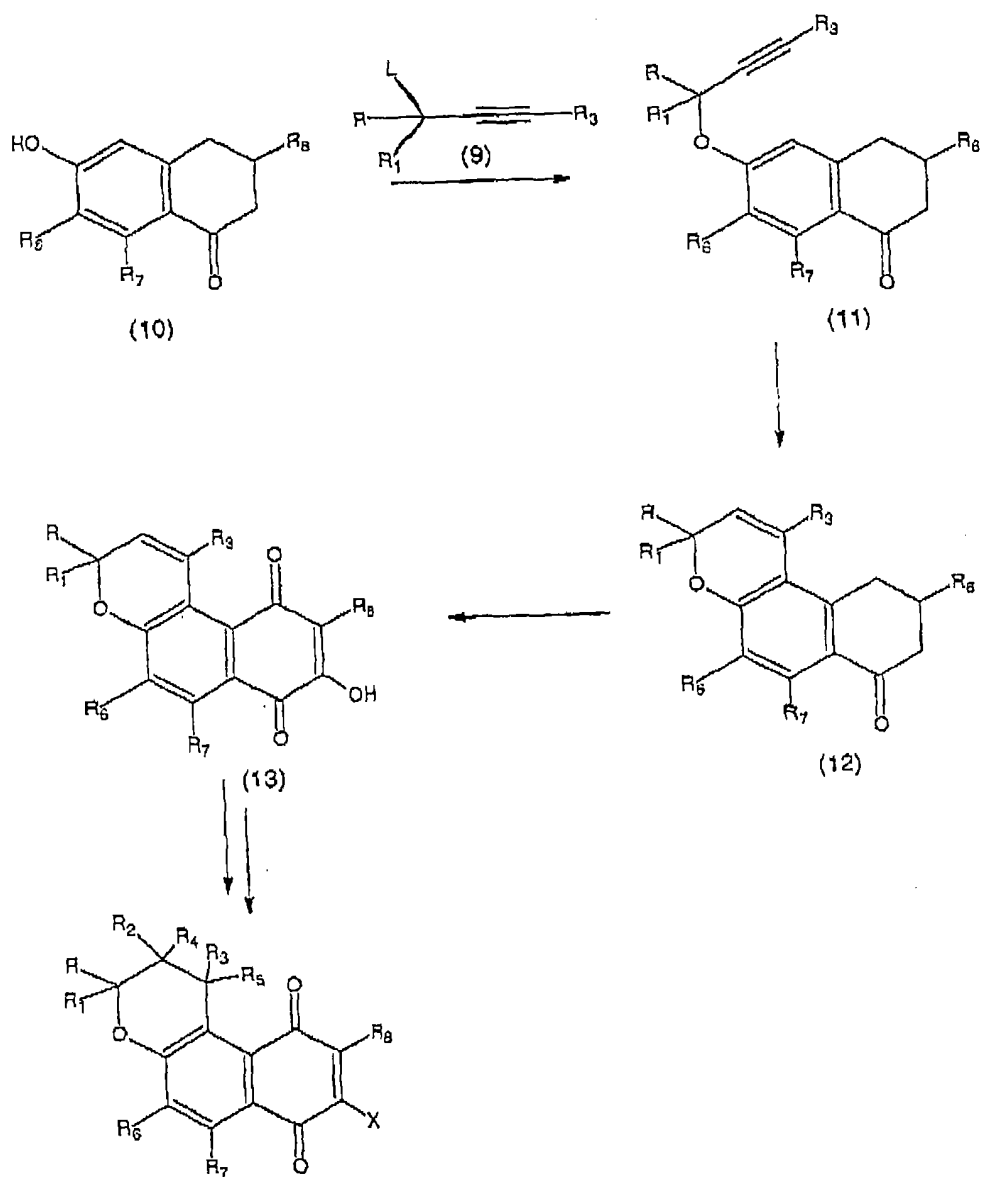


另一种生成通式(1)的化合物的合成方法如路线3和4中所示。在路线(3)中,将适当地被取代的丁炔(9)与适当地被取代的羟基四氢萘酮(10)反应。基团L为任意适当的离去基团并包括如溴、氯及羟基的基团。四氢萘酮与丁炔之间的反应可以经酸催化或碱催化以获得萘并吡喃(12)。在某些情况下该反应可以在一锅中进行,但中间体(11)可以分离得到。中间体(11)可以方便地在适当的碱如二乙基苯胺存在下如通过加热环化。之后将该环化产物(12)氧化生成醌(13),然后可将其进一步修饰生成通式(1)的其他化合物。

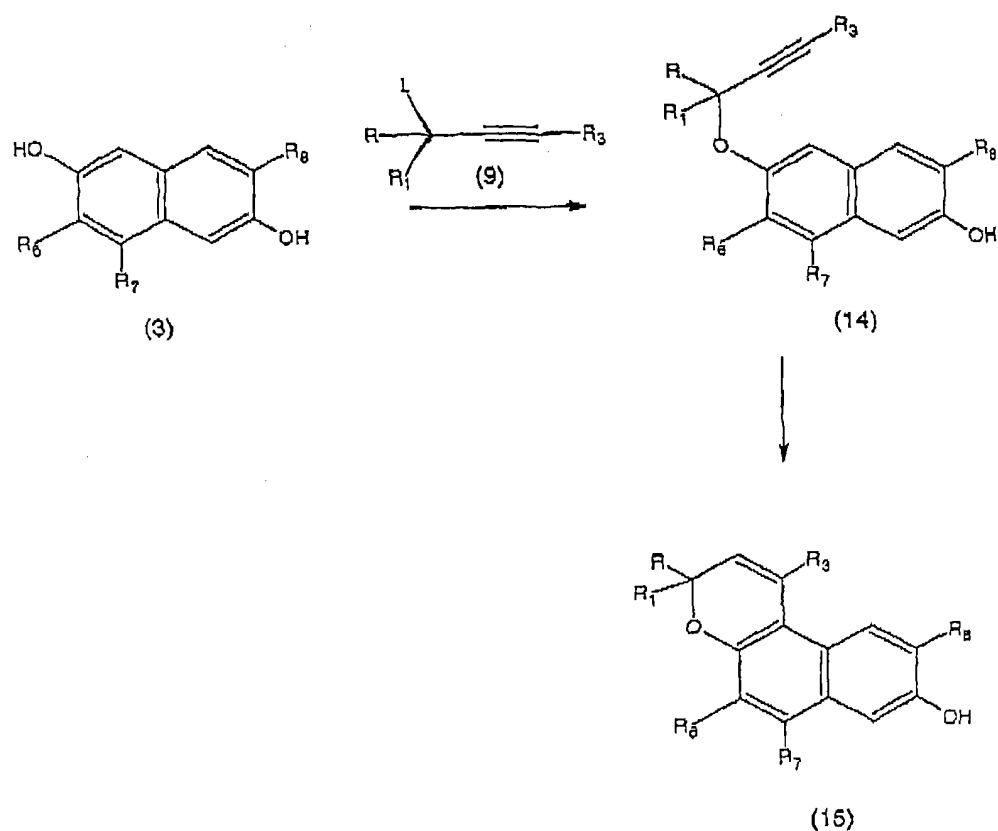
路线(4)列出了与路线(3)相似的反应序列,它是以适当地被取代的羟基萘为起始原料。这些是基于 Bigi 等, *J. Org. Chem.*, 62, 7024-7027 (1997)的报道。环化的萘并吡喃(15)可作为路线(1)的化合物(5)以生成本发明的化合物。

制备萘并吡喃的许多其他方法已经在化学文献中报道并且本领域技术人员可以改编这些方法来获得本发明的化合物,例如参见 Ishino 等, *Syn. Comm.*, 31, 439-448 (2001)。

路线 3

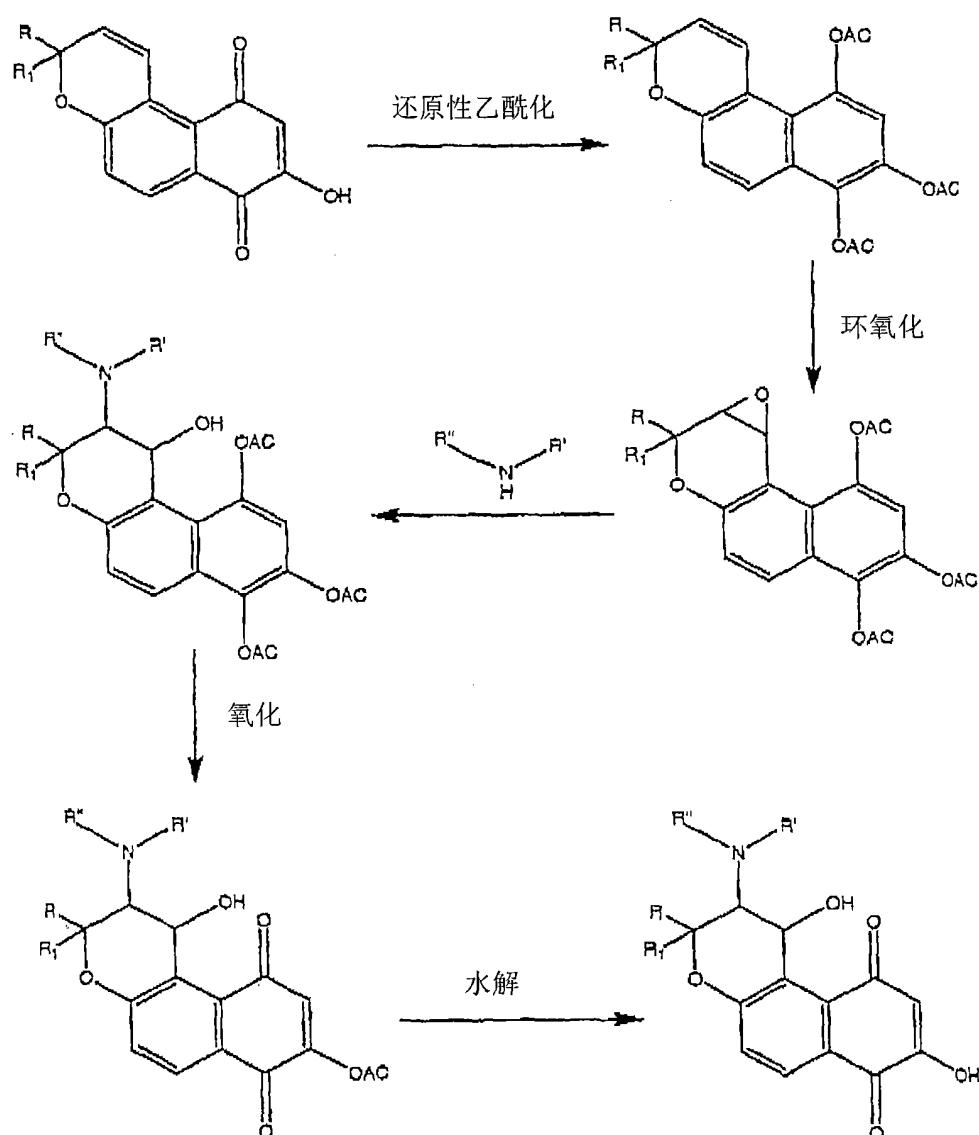


路线 4



进一步修饰可以包括双键的衍生化。如当 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子之间的键一起形成双键时，该双键可以通过加成、氧化或还原反应来衍生化。在路线 5 中给出了这种双键的可能衍生化的实例。在还原性乙酰化以保护化合物的醌部分之后进行吡喃双键的环氧化、可以实施随后的用胺使环氧化物开环和脱保护以及氧化以重新形成醌。本领域技术人员可容易地确定适当的试剂及反应条件以实现这种转化。

路线 5



本领域技术人员能够通过利用不同的试剂打开环氧化物、利用不对称环氧化催化及改变取代基的性质来改进这种反应路线。

如此处所使用的术语“有效量”涉及当根据预期的剂量方案给药时，提供预期的治疗乙型肝炎病毒活性，或预防疾病的化合物的量。给药可以以分钟、小时、天、周、月或年为间隔或在这些任意时间段之内连续给药。治疗有效的量是指当根据预期的剂量方案给药时，足以至少部分达到预期的治疗效果或推迟发作或抑制进展或停止或部分或完全逆转乙型肝炎病毒的进展的化合物的量。预防有效的量是指当根据预期的剂量

方案给药时，足以至少部分预防或推迟特定的疾病或症状的发作的化合物的量。

本发明另一方面还提供通式(1)的化合物在制备用于治疗或预防乙型肝炎病毒的药物中的应用。

适当的剂量可以介于每剂每公斤体重约 0.1ng 至每公斤体重 1g。该剂量优选在每剂每公斤体重 1 μ g 至 1g 范围内，如每剂每公斤体重在 1 mg 至 1g 范围内。在一个具体实施方案中，该剂量在每剂每公斤体重 1 mg 至 500 mg 范围内。在另一个具体实施方案中，该剂量在每剂每公斤体重 1 mg 至 250 mg 范围内。在另一个优选的具体实施方案中，该剂量在每剂每公斤体重 1 mg 至 100 mg 范围内，如每剂每公斤体重最高达 50 mg。在另一个具体实施方案中，该剂量在每剂每公斤体重 1 μ g 至 1 mg 范围内。

适当的剂量及给药方案可以由主治医生来确定并且可以取决于症状的严重程度及患者的年龄、整体健康状况及体重。

活性成分可以以单剂量或系列剂量的形式给药。当活性成分可能单独给药时，其优选以组合物，优选为以药物组合物的形式存在。

根据另一具体实施方案，本发明提供一种治疗或预防乙型肝炎病毒的方法，其包括给药有效量的通式(1)的化合物及第二种治疗剂。

当组合给药时，通式(1)的化合物及第二种治疗剂可以同时、分别或顺序给药。

第二种治疗剂可以是已知的用于治疗病毒感染的抗病毒剂或抗逆转录病毒剂或其他药物。适当的第二种治疗剂的典型的实例包括免疫调节剂、免疫增强剂及抗生素。示例性的抗病毒剂包括阿昔洛韦、valacyclovir (val-acyclovir)、喷昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、膦甲酸钠、利巴韦林、 α -干扰素、PEG- α -干扰素、拉米呋啶、阿德福韦、胸腺素 α 1、恩替卡韦、替比夫定、恩曲他滨、elvucitabine、MCC-478、hepavir B、MIV-210、维托西达定、HepeX-B、齐多夫定、去羟肌苷、扎西他滨、司他呋啶、拉米呋啶、济而刚、泰诺福韦、恩曲他滨、沙奎那维、克缇满、奈非那

韦、安普那韦、利托那韦、azatanavir、奈韦拉平、地拉韦定、依法韦恩茨、恩夫韦肽、三协维、双汰芝、快利佳锭(kaletra)、MIV310、mozenavir、SPD754、SPD746、T1249、TiMC125、TMC114、VX-175、替拉那韦、其他非核苷逆转录酶抑制剂及蛋白酶抑制剂。示例性的免疫调节剂及免疫增强剂包括 α -干扰素、PEG-干扰素、胸腺素 $\alpha 1$ 、HepeX-B、HBV 免疫球蛋白、HBV 单克隆抗体及疫苗如 EngerixB、贺福立适 (Havrix)、H-B-V ax 11、infanrix hep B、双福立适 (twinrix)。优选的第二种治疗剂是适于治疗或预防患者的乙型肝炎病毒的物质。这些治疗剂包括但不限于 α -干扰素、PEG- α -干扰素、拉米呋啶、阿德福韦、胸腺素 $\alpha 1$ 、恩替卡韦、替比夫定、恩曲他滨、elvucitabine、MCC-478、hepavir B、MIV-210、维托西达定及 HepeX-B。

本发明另一方面还提供一种药物组合物，其包含通式 (1) 的化合物及药物学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

这种组合物的配制为本领域的技术人员所熟知。该组合物可以含有药物学可接受的添加剂如载体、稀释剂或赋形剂。如果合适，它们包括所有常规溶剂、分散剂、填充剂、固体载体、包衣剂、抗真菌剂和抗菌剂、透皮剂 (dermal penetration agent)、表面活性剂、等渗剂及吸附剂等。应理解本发明的组合物也可以包括其他补充的生理活性物质。

就与组合物的其他成分相容并且不能对患者有害而言，载体必须是药物学可接受的。组合物包括那些适于口服、直肠、吸入、经鼻、透皮、局部 (包括口腔及舌下)、阴道或非胃肠道 (包括皮下、肌肉内、脊髓内、静脉内及皮内) 给药。该组合物可以便利地以单位剂量形式存在并且可以利用制药领域所熟知的方法制备。这些方法包括将活性成分与构成一种或多种补充成分的载体结合。通常该组合物通过均一并密切地将活性成分与液体载体或分离良好的固体载体或其两者结合，然后如果需要则对产物整型。

根据治疗疾病或症状的需要，可能期望或不期望通式(1)的化合物通过血/脑屏障。因此，用于本发明的组合物可以配制成水溶性或脂溶性的。

适于口服给药的本发明的组合物可以采用离散的单位，例如各自含有预定量的活性成分的胶囊、药囊或片剂的形式存在；采用散剂或颗粒剂的形式存在；采用在水或非水液体中的溶液或混悬液的形式存在；或采用水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂的形式存在。该活性成分也可以采用药丸、药糖剂或糊剂的形式存在。

片剂可以任选地与一种或多种助剂通过压制或模制制备。压制片剂可以通过任选地与粘合剂（如惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（如羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠））、表面活性剂或分散剂混合，在适当的机器中压制自由流动形式如粉末或颗粒形式的活性成分来制备。模制片剂可以通过在适当的机器中模制用惰性稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物制备。该片剂可以任选地包衣或刻痕并且可以配制成达到活性成分缓慢释放或控制释放，其中如利用不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需的释放特性。片剂可以任选地包有肠衣以实现在部分肠道而不是胃部释放。

适于口腔局部给药的组合物包括在通常为蔗糖及阿拉伯树胶或黄蓍胶的香味基质中含有活性成分的糖锭；在惰性基质如明胶及甘油，或蔗糖及阿拉伯树胶中含有活性成分的锭剂；以及在适当的液体载体中含有活性成分的漱口水。

通式(1)的化合物也可以鼻内给药或通过吸入给药，如通过雾化器、气雾剂或喷雾装置。

适用于皮肤局部给药的组合物可以包含溶于或混悬于任何适当的载体或基质中的化合物，并且可以为洗剂、凝胶、乳膏、糊剂、软膏等的形式。适当的载体包括矿物油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蜡、失水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇

(cetearyl alcohol)、2-辛基十二醇、苜醇及水。透皮装置如贴片也可以用于本发明的化合物给药。

用于直肠给药的组合物也可以采用含有包括如可可脂、明胶、甘油或聚乙二醇的适当载体基质的栓剂。

适用于阴道给药的组合物可以采用包含本领域已知是适当的除活性成分外的其他载体的阴道栓剂、止血塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

适用于非胃肠道给药的组合物包括含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及可以使组合物与预期接受者的血液等渗的溶质的水或非水等渗无菌注射液；以及可含有助悬剂及增稠剂的水或非水无菌混悬液。该组合物可存在于单位剂量或多剂量的密封容器如安瓿和小瓶中，并且可以以冷冻干燥（冻干）状态来储存，仅需在临用之前加入无菌液体载体如注射用水。临时（extemporaneous）注射液或混悬液可以由前述无菌粉末、颗粒及片剂制备。

优选的单位剂量组合物含有如本发明以上所述日剂量或单位、每日分剂量或其适当部分的活性成分。

应理解除了以上特别提及的活性成分外，根据所述组合物的类型，本发明的组合物可以含有其他本领域常规的物质，例如，适于口服给药的那些组合物可以包括其他物质如粘合剂、甜味剂、增稠剂、调味剂、崩解剂、包衣剂、防腐剂、润滑剂和 / 或延时剂（time delay agents）。适当的甜味剂包括蔗糖、乳糖、葡萄糖、阿斯巴甜或糖精。适当的崩解剂包括玉米淀粉、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、膨润土、海藻酸或琼脂。适当的调味剂包括薄荷油、冬青油、樱桃、橙或黑莓调味剂。适当的包衣剂包括丙烯酸和 / 或甲基丙烯酸和 / 或它们的酯的聚合物或共聚物、蜡、脂肪醇、玉米醇溶蛋白、虫胶或谷蛋白。适当的防腐剂包括苯甲酸钠、维生素 E、 α -生育酚、抗坏血酸、羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸丙酯或亚硫酸氢钠。适当的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、油酸

钠、氯化钠或滑石。适当的延时剂包括单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

本领域的技术人员将意识到，容易对于此处公开的发明做出不同于那些特别描述的变化及改进。应理解本发明包括所有这些落入本发明主旨及范围之中的变化及改进。本发明也包括在说明书中个别地或者笼统地提及或者提示的所有步骤、特征、组合物及化合物，以及任两个或更多个所述步骤或特征的任意的及全部的组合。

现在将会参照以下实施例对本发明进行描述，这些实施例仅仅是用于解释目的而不是限制上文所述的本发明的概括。

实施例

实施例 1

化合物 1: 9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

第 1 步: 3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-8-醇

将 2,6-二羟基萘 (50.0 g, 0.312 mol)、3-甲基-2-丁烯醛 (30 mL, 26.24 g, 0.312 mol) 及吡啶 (38 ml, 37.02g, 0.468 mol) 的混合物加热回流 3.5 h。将混合物冷却至室温，用二氯甲烷 (500 mL) 稀释，通过烧结玻璃漏斗过滤(3 号孔)然后用盐酸水溶液(1M, 2×250 mL)及水(1×250 mL)洗涤。有机层用氢氧化钠水溶液 (2 M, 1×250 mL 及 1×125 mL) 萃取，并将合并的水提液在冰盐浴中冷却、用盐酸水溶液 (5 M) 酸化(搅拌)直到生成乳白色沉淀 (pH~2)。将该固体在冷却下再搅拌 10 min、过滤收集、水洗并于 40℃ 高真空下干燥得到预期的蓬松的灰白色固体粗品 (43.9 g, 62%)。该粗品未经进一步纯化即用于后续的反应。

从乙醚 / 己烷重结晶 m.p. 120-123℃。δ (¹H) (300MHz, CDCl₃) 1-47, s, 2×CH₃; 4.77, s, OH; 5.71, d, *J* 10.2 Hz, H₂; 6.97, d, *J* 10.2 Hz, H₁; 7.02, d, *J* 8.7 Hz, H₅; 7.08, s, H₇; 7.10, dd, *J* 8.7, 2.7 Hz, H₉; 7.48, d, *J* 8.7 Hz, H₆;

7,85, d, J 8.7 Hz, H10. m/z (ES^+ , 100 V) 471 ($2M+H+H_2O$, 100%), 245 ($M+H+H_2O$, 62), 227 ($M+H$, 63)。

第2步：3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,8-二酮

向氧饱和的 3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-8-醇 (3.0g, 13 mmol) 在乙腈 (70 mL) 的溶液中加入催化量的 *N,N*-双(亚水杨基)亚乙基二氨基钴 (II) 水合物 ($[Co(II)(Salen)_2]$) (300 mg, 0.91 mmol, 7 mol%)，并向混合物中鼓入氧气直到通过 TLC (己烷-乙酸乙酯 4: 1) 或 HPLC 确定反应完全 (通常 4.5 h)。用乙酸乙酯稀释橙色 / 褐色反应混合物并将全部混合物通过快速硅石塞 (11×7 cm) 过滤以除去催化剂。用乙酸乙酯洗涤塞子直到洗脱液几乎无色。将溶剂真空浓缩并将残余物于高真空下干燥，得到预期的橙色固体 (2.73 g, 86%) 粗品。粗品未经进一步纯化即用于后续反应。

将产品从乙酸乙酯 / 己烷重结晶得到红色针状物；m.p. 189-193°C， δ (1H) (300MHz, $CDCl_3$) 1.50, s, 2× CH_3 ; 5.92, d, J 10.4 Hz, H2; 6.43, d, J 10.4 Hz, H1; 6.71, d, J 10.5 Hz, H9; 6.84, d, J 8.6 Hz, H5; 7.72, d, J 10.5 Hz, H10; 7.97, d, J 8.6 Hz, H6. m/z (ES^+ , 30V) 263 ($M+Na$, 9%), 242 ($M+H+1$, 19), 241 ($M+H$, 100)。

第3步：9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

将 3,3-二甲基-3*H*-蔡并[2,1-*b*]吡喃-7,8-二酮 (4.59 g, 19.1 mmol) 在甲苯 (340 mL) 中的溶液用连二亚硫酸钠 (24.9 g, 0.143 mol) 在水 (250 mL) 中的溶液洗涤两次。之后将黄色有机层一次性加入到氧饱和的叔丁醇钾 (12.19 g, 115 mmol) 在叔丁醇 (110 mL) 的溶液中，并将所得混合物在室温鼓入氧气下搅拌 30 min (注意：更长的时间似乎会减少收率)。将所得的暗红色溶液用盐酸水溶液 (最初 2M，然后是 5 M) 进行酸化直到颜色变为黄 / 橙色 (pH~1)，然后加入水 (~40 mL) 以溶解生成的盐

并分层。有机层用水(1×85 mL)洗涤,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(5×85 mL)萃取。合并水提液并转移回至分液漏斗中静置 1 h(用于分离更多量的甲苯)并再次分层。合并碱萃取液并在冰盐浴中冷却,搅拌下在约 30 min 内小心地逐滴酸化(盐酸水溶液, 5 M, ~80 mL)直到颜色变为浅黄色(pH~1-2)。搅拌下将所得沉淀在冰盐浴中进一步冷却,固体经收集,水洗(~100 mL)以除去有色的杂质,橙/褐色固体经重结晶(无水乙醇)得到预期的橙色结晶产品(1.04g, 21%), m.p. 208°C, $\delta(^1\text{H})$ (300 MHz, CDCl_3) 1.48, s, 2×CH₃; 5.94, d, J 10.5 Hz, H₂; 6.23, s, H₉; 7.03, d, J 8.4 Hz, H₅; 7.83, d, J 10.5 Hz, H₁; 7.99, d, J 8.4 Hz, H₆, m/z (ES^+ , 100 V) 279 (M+Na, 100%), 257 (M+H, 46), 159 (46), 137 (49), 86 (44), 59 (50)。

实施例 2

化合物 2: 8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

将 8-羟基-3,3-二甲基-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮(132 mg, 0.52 mmol)和氧化铂(IV)(15 mg)在乙酸乙酯(15 mL)中的混合物于氢气气氛下搅拌 7h。所得混合物在空气中搅拌 1h 然后通过硅藻土垫过滤。用乙酸乙酯洗涤该板,之后合并滤液和洗涤液并真空浓缩得到绿色固体(128 mg, 96%)。使用活性碳从乙酸乙酯/己烷重结晶得到 8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 m.p. 183.5-187°C。 $\delta(^1\text{H})$ (300 MHz, CDCl_3) 1.37, s, 2×CH₃; 1.85, t, J 6.8 Hz, 2×H₂; 3.30, t, J 6.8 Hz, 2×H₁; 6.20, s, H₉; 7.03, d, J 8.6 Hz, H₅; 7.98, d, J 8.6 Hz, H₆, m/z (ES^+ , 30 V) 259 (M+H, 77%), 174 (88), 159 (100)。

实施例 3

化合物 3: 8-乙酰氧基-3,3-二甲基-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

将浓硫酸(1 滴)加入到 8-羟基-3,3-二甲基-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮(855 mg, 3.34 mmol)在乙酸酐(10 mL)中的搅拌下的橙色混悬

液中，并将混合物置于油浴中（油浴温度 100℃）。混合物立即变为均一的红黑色。10 min 后将混合物冷却（冰 / 水浴）并加入水（50 mL）。用乙酸乙酯（150 mL）萃取产品，分离有机相，干燥（Na₂SO₄）并通过硅石塞过滤，用乙酸乙酯洗涤塞子直到洗脱液无色。滤液经真空浓缩并将残余物真空干燥过夜得到红色固体目标化合物（965 mg, 97%）。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (6H, s, 2×CH₃), 2.37 (3H, s, COCH₃), 5.94 (1H, d, *J* 10.5 Hz, H2), 6.34 (1H, s, H9), 7.07 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H5), 7.73 (1H, d, *J* 10.5 Hz, H1), 7.97, (1H, d, *J* 8.4 Hz, H6)。

实施例 4

化合物 4: 7,8,10-三乙酰氧基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃

将 8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮（110 mg, 0.93 mmol）在乙酸酐（3 mL）及吡啶（4 mL）中的搅拌溶液在 60℃油浴中加热 15 min。一次性加入锌粉（530 mg）并且混合物变为浅黄色。加热 15 min 后，将混合物冷却至室温并通过烧结物（4 号孔）过滤，用乙酸乙酯洗涤。将滤液倒入冰 / 水中（20 mL）并用盐酸水溶液（2.0 M）酸化。分离有机相并用乙酸乙酯（3×50 mL）洗涤水层。合并有机层、干燥（Na₂SO₄）、过滤并真空浓缩。所得固体从乙醇重结晶得到无色固体目标化合物（96 mg, 58%）。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (6H, s, 2×CH₃), 2.31 (3H, s, COCH₃), 2.37 (3H, s, COCH₃), 2.43 (3H, s, COCH₃), 5.64 (1H, d, *J* 10.1 Hz, H2), 7.11 (1H, s, H9), 7.12 (1H, d, *J* 9.0 Hz, H6), 7.23 (1H, d, *J* 10.2 Hz, H1), 7.67 (1H, d, *J* 9.0 Hz, H5)。

实施例 5

化合物 5: 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

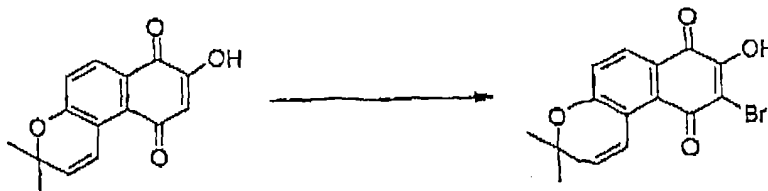


将溴 (354 mg, 2.21 mmol) 在无水二氯甲烷 (4 ml) 中的溶液滴加到 8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (506 mg, 1.96 mmol) 在含有 3 滴冰乙酸的无水二氯甲烷 (4 mL) 的冷的 (0℃) 溶液中。除去冷浴并将混合物于室温下搅拌 20 min, 然后真空浓缩得到亮橙色粉末的 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (635 mg, 96%): m.p. 213-216℃ (实测值: C, 53.5; H, 4.0, C₁₅H₁₃BrO₄ 理论值 (require): C, 53.4; H, 3.9 %). v_{\max} 3316 m, 1660 s, 1642 s, 1364 s, 1286 s, 1262 s, 1174 m, 1114 s, 1048 s cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (6H, s, 2×CH₃), 1.87 (2H, t, J = 6.8 Hz, H₂), 3.32 (2H, t, J = 6.8 Hz, H₁), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz, H₅), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz, H₆). m/z (ESI⁺) 339 (M[⁸¹Br]+H), 337 (M[⁷⁹Br]+H)。

实施例 6

化合物 6: 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

化合物 7: 2,9-二溴-1,8-二羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



将氢化钠 (42 mg, 80%混悬于油中, 1.40 mmol) 用无水己烷洗涤之后除去上清液。将残余固体在氮气流下干燥。加入 8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (327 mg, 1.28 mmol) 在四氢呋喃 (5 mL) 中的溶液, 并将所得溶液于室温下搅拌 10 min。将该溶液冷却至 0℃并

加入溴 (265 mg, 1.66 mmol) 在无水二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液。将混合物升至室温并搅拌 20 min, 之后溶剂经真空浓缩得到褐色残余物。经快速色谱 (含有 1% 冰乙酸的 20-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到橙色-褐色固体 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-茚并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (43 mg, 10%)。

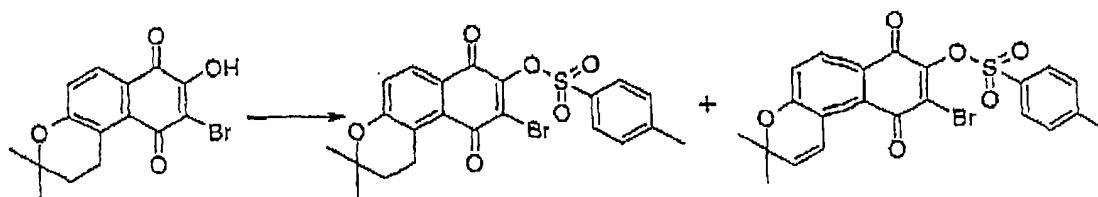
(实测值: $M+H$, 334.9909, 336.9887. $C_{15}H_{12}BrO_4^+$ 理论值: 334.9919, 336.9900). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (6H, s, $2\times CH_3$), 5.99 (1H, d, $J=10.2$ Hz, H2), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H5), 7.75 (1H, bs, OH), 7.82 (1H, d, $J=10.2$ Hz, H1), 8.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H6). m/z (ESI $^+$) 337 ($M[^{81}Br]+H$), 335 ($M[^{79}Br]+H$).

还由快速色谱柱回收含有溴代吡喃环副产物 (化合物 7) 的化合物 6。经过制备 HPLC (等极性 60%A, 40%B) 得到预期为 2,9-二溴-1,8-二羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-茚并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮的化合物 (3 mg, 0.5%) m.p, 202.5-205 $^{\circ}C$ (实测值: $M+H$, 412.9011, 414.8981, 416.8961. $[C_{15}H_{13}Br_2O_5-H_2O]^+$ 理论值 412.9024, 414.9005, 416.8987)。 v_{max} 3475 w, 1664 m, 1582 m, 1370 m, 1284s, 1262s, 1184m, 1122 m, 1016 m cm^{-1} . δ (1H) (300 MHz, $CDCl_3$) 1.59, s, CH_3 ; 1.66, s, CH_3 ; 4.42, d, J 3.8 Hz, H2; 4.73, bs, OH; 5.50, d, J 3.8 Hz, H1; 7.22, d, J 8.7 Hz, H5; 8.13, d, J 8.7 Hz, H6. m/z (ES $^+$, 70 V) 457 ($M[^{81}Br][^{81}Br]+Na$, 13%), 455 ($M[^{81}Br][^{79}Br]+Na$, 31), 453 ($M[^{79}Br][^{79}Br]+Na$, 22), 435 ($M[^{81}Br][^{81}Br]+H$, 7), 433 ($M[^{81}Br][^{79}Br]+H$, 18), 431 ($M[^{79}Br][^{79}Br]+H$, 12), 417 ($M[^{81}Br][^{81}Br]-H_2O+H$, 16), 415 ($M[^{81}Br][^{79}Br]-H_2O+H$, 36), 413 ($M[^{79}Br][^{79}Br]-H_2O+H$, 20), 336 ($M-[^{79}Br+H_2O]+H$, 100), 334 ($M-[^{81}Br+H_2O]+H$, 100)。

实施例 7

化合物 8: 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-茚并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

化合物 9: 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



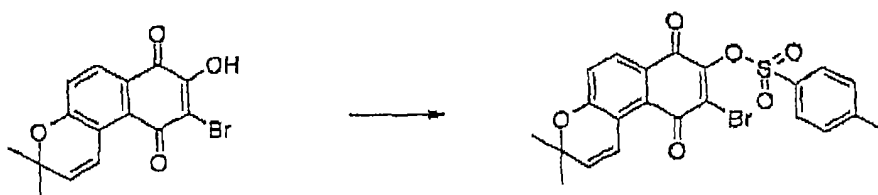
在氮气下将吡啶（0.40 mL，4.95 mmol）加入到 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮（550 mg，1.63 mmol）在无二氯甲烷（10 mL）的冷的（0℃）搅拌下的溶液中。滴加 4-甲基苯磺酰氯（350 mg，1.84 mmol）在无二氯甲烷（8 mL）中的溶液，然后于 0℃继续搅拌 1.5 h。加入二异丙基乙基胺（2.5 mL，14.4 mmol）并继续再搅拌 3h，同时加入盐酸水溶液（2.0 M）。产品用二氯甲烷和乙酸乙酯萃取，并将合并的萃取液干燥、过滤并真空浓缩得到褐色固体（798 mg）。用乙酸乙酯 / 己烷研磨得到黄色固体（610 mg），¹H NMR 色谱分析得到其含有~10%的不饱和吡喃（化合物 9）。

将上述黄色固体（560 mg）样品溶于乙酸乙酯（30 mL）中并加入氧化铂（IV）（25 mg）。所得混合物于氢气氛下搅拌 8.5 h，之后通过 Celite® 垫过滤并将滤液在空气中室温搅拌过夜。真空浓缩得到褐色固体，通过¹H NMR 色谱分析得到其含~5%不饱和吡喃（化合物 9）。利用在乙酸乙酯（35 mL）中的氧化铂（IV）（69 mg），于氢气、室温下重复上述氢化反应过夜。将混合物通过 Celite® 垫过滤并将滤液真空浓缩得到褐色残余物（580 mg）。将其溶于乙腈（45 mL）中并滴加入硝酸铈铵（617 mg）在水（20 mL）中的溶液。所得混合物于室温下搅拌 2h 并加入水（35 mL）。所得沉淀经过滤收集，用水、己烷洗涤并于 40℃真空干燥 2h 得到褐色固体 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮（300 mg，41%）：m.p. 109-115℃（实测值：C, 53.6; H, 4.1. C₂₂H₁₉BrO₆S 理论值：C, 53.8; H, 3.9 %）。 ν_{\max} 1672 s, 1580 m, 1370 s, 1302 s, 1288 s, 1222 m, 1202 m, 1174s, 994s, 718s cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 1.37 (6H, β , 2 \times CH₃), 1.87 (2H, t, J = 6.3 Hz, H₂), 2.50 (3H, s, ArCH₃), 3.27 (2H, t, J = 6.3 Hz, H₁), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz, H₅), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz, H_{3'}), 7.98 (3H, app d, J = 8.1 Hz, 2 \times H_{2'}和 H₆). m/z (ESI⁺) 493 (M[⁸¹Br]+H), 491 (M[⁷⁹Br]+H)。

实施例 8

化合物 9: 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



在氮气下将吡啶 (0.15 mL, 1.85 mmol) 加入到 9-溴-8-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (235 mg, 0.70 mmol) 在无二氯甲烷 (5 mL) 的冷的 (0°C) 搅拌下的溶液中。将 4-甲基苯磺酰氯 (0.148 mg, 0.78 mmol) 在无二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液逐滴加入, 并于 0°C 继续搅拌 1h。加入二异丙基乙基胺 (1.0 mL, 5.74 mmol) 并继续再搅拌 3h, 同时加入盐酸水溶液 (1.0 M)。产品用二氯甲烷及乙酸乙酯萃取, 并将合并的萃取液干燥、过滤并真空浓缩得到褐色固体。经快速色谱 (乙酸乙酯 / 己烷 3: 7) 得到褐色固体 9-溴-3,3-二甲基-8-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (97 mg, 28%): $m.p.$ 167-168°C (实测值: $M+H$, 490.998, 488,999. C₂₂H₁₈BrO₆S⁺ 理论值: 490.999, 489.001). ν_{max} 1672 s, 1388 m, 1288 s, 1218 m, 1172 s, 1112 m, 1018 m, 1004 m, 732 s, 706 m, 688 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (6H, s, 2 \times CH₃), 2.50 (3H, s, ArCH₃), 6.00 (1H, d, J = 10.5 Hz, H₂), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz, H₅), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz, H_{3'}), 7.69 (1H, d, J = 10.5 Hz, H₁), 7.98 (2H, d, J = 8.1 Hz, H_{2'}), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz, H₆). m/z (ESI⁺) 491 (M[⁸¹Br]+H), 490 (M[⁷⁹Br]+H+1)

实施例 9

化合物 10: 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

第 1 步

3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-9-醇



在氮气下将 2,7-二羟基萘(33.2 g, 207 mmol)、3-甲基-2-丁烯醛(20.0 mL, 207 mmol) 和吡啶(17.0 mL) 的混合物于 110℃ 加热 20h。将混合物冷却至室温并用乙醚(150 mL) 稀释。分离有机相并依次用硫酸水溶液(5%, 150 mL)、水(150 mL)、碳酸氢钠水溶液(5%, 150 mL) 和水(150 mL) 进行洗涤。有机相经干燥、过滤并真空浓缩得到浅黄色固体 3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-9-醇(43.1g, 92%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (6H, s, 2×CH₃), 4.99(1H, br s, OH), 5.67 (1H, d, *J* = 10 Hz, H2), 6.84-6.93 (3H, m, H1, H5, H8), 7.23 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H10), 7.55 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H6), 7.63 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H7). *m/z* (FAB, 3NBA/MeOH) 227 (M+H, 68%)。

第 2 步

3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-9,10-二酮



将 N,N-双(亚水杨基)亚乙基二氨基钴(II) 水合物(4.5 g, 14 mmol) 加入到 3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-9-醇(43.2 g, 190 mmol) 在乙腈

(1.0 L) 的搅拌溶液中，并向混合物中鼓入氧气并用 HPLC 监测反应进程。分别在 18.5h、24.5h 及 44.5h 加入更多的催化剂 (4.1 g, 3.4 g 及 2.7 g)。总共 112 h 后，HPLC 显示没有起始的萘酚，并将混合物通过硅石垫过滤 (5×12 cm)、用乙酸乙酯洗涤该板直到没有红色被洗脱出来。真空浓缩滤液并将残余物从乙酸乙酯 / 己烷中重结晶得到栗色针状物 3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-9,10-二酮 (14.5 g, 32%) : m.p. 109-110°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (6H, s, 2×CH₃), 6.00 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H2), 6.27 (1H, d, *J* = 10 Hz, H8), 6.98 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H5), 7.09 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H6), 7.32 (1H, d, *J* = 10.3 Hz, H1). *m/z* (FAB, 3NBA/MeOH) 242 (M+H+1, 52%)。

第 3 步

9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

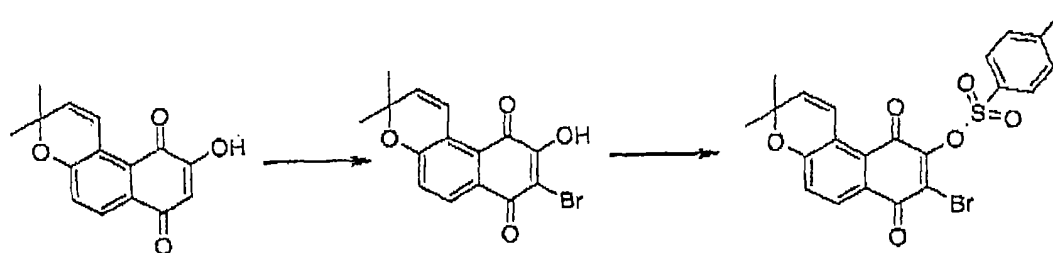


将 3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-9,10-二酮 (14.5 g, 60.3 mmol) 在甲苯 (850 mL) 中的溶液用连二亚硫酸钠 (84g) 在水 (850 mL) 中的溶液洗涤两次。之后将所得浅黄色溶液加入到氧饱和的叔丁醇钾 (37.0 g, 330 mmol) 在叔丁醇 (370 mL) 的溶液中。将所得混合物在环境温度下搅拌 30 min，之后加入盐酸水溶液 (1.0 M, 250 mL)。分离有机相并用饱和碳酸氢钠水溶液 (3×250 mL) 萃取。合并水萃取液、冷却 (冰 / 水浴) 并用浓盐酸酸化。所得沉淀经过滤收集、用水 (1.0 L) 洗涤并于 40°C 真空干燥 2h 得到橙色固体 9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (7.10g, 46%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (6H, s, 2×CH₃), 5.99 (1H, d, *J*=10.4 Hz, H2), 6.25 (1H, s, H8), 7.11 (1H, dd, *J*=8.4, 0.6 Hz, H5), 7.47 (1H, s, OH), 7.76 (dd, *J*=10.4, 0.6 Hz, H1), 7.97 (1H, d, *J*

= 8.5 Hz, H6. m/z (FAB, 3NBA/MeOH) 258 ($M+H+1$, 50%), 257 ($M+H$, 100)。

第 4 步

8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



将氢化钠 (12 mg, 于油中的 80%分散体, 0.40 mmol) 加入到 9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (100 mg, 0.39 mmol) 在四氢呋喃 (2 mL) 中的溶液中并将混合物于室温下搅拌 10 min。将混悬液冷却至 0℃并加入溴 (70 mg, 0.44 mmol) 在无水二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液。将橙色溶液升至室温然后搅拌 20 min。加入盐酸溶液 (1.0 M) 并用二氯甲烷及乙酸乙酯萃取产品。干燥合并的有机相、过滤并真空浓缩得到褐色残余物 (129 mg, 99%)。

将吡啶 (25 μ L, 0.31 mmol) 加入到 8-溴-9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (25 mg, 0.07 mmol) 在无水二氯甲烷 (1 mL) 中的冷的 (0℃) 搅拌下的溶液中。滴加 4-甲基苯磺酰氯 (17 mg, 0.09 mmol) 在无水二氯甲烷 (1 mL) 中的溶液, 然后于 0℃继续搅拌 1h。加入二异丙基乙基胺 (115 μ L, 0.66 mmol) 并继续再搅拌 3 h, 同时加入盐酸水溶液 (1.0 M) 并用二氯甲烷及乙酸乙酯萃取产品。将有机相合并、干燥、过滤并真空浓缩得到褐色固体 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (35 mg, 95%): m.p. 181.5-184℃ (实测值: C, 54.0; H, 3.5. $C_{22}H_{17}BrO_6S$, 理论值: C, 54.0; H, 3.5 %). v_{max} 1678 m, 1382 s, 1294 s, 1285 s, 1183 m, 1128 m, 1062 m, 986 m, 806 s, 682 s. 564 m cm^{-1} . 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (6H, s, 2 \times CH₃), 2.50 (3H, s,

ArCH₃), 5.98 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H2), 7.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H5), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H3'), 7.70 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H1), 7.98 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H2'), 8.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H6), m/z (ESI⁺) 491 (M[⁸¹Br]+H), (M[⁷⁹Br]+H)

实施例 10

化合物 11: 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



将氧化铂(IV) (25 mg) 加入到 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (199 mg, 0.41 mmol) 在乙酸乙酯 (8 mL) 的溶液中并将所得混悬液于氢气氛下搅拌 28 h。反应物通过 Celite[®] 垫过滤并用乙酸乙酯及二氯甲烷洗涤滤饼。滤液及洗涤液经合并、干燥、过滤并真空浓缩得到褐色残余物, 将其溶于乙腈 (20 mL) 中并冷却至 0℃。然后加入硝酸铈铵 (200 mg, 0.36 mmol) 在水 (6 mL) 中的溶液并将混合物升至室温并搅拌 2h, 之后用水稀释。用二氯甲烷萃取产品并将萃取液干燥、过滤及真空浓缩得到橙色-褐色固体 8-溴-3,3-二甲基-9-(4-甲基苯磺酰氧基)-1,2-二氢-3H-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (193 mg, 97%) : m.p. 168-169.5℃ (实测值: C, 53.6; H, 3.8, C₂₂H₁₉BrO₆S 理论值 *C, 53.8; H, 3.9 %)。 v_{\max} 1680 s, 1668 m, 1620 m, 1578 w, 1566 w, 1382 s, 1290 s cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (6H, s, 2×CH₃), 1.87 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, H2), 2.50 (3H, s, ArCH₃), 3.27 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, H1), 7.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H5), 7.41 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H3'), 7.97 (2H, d, $J = 7.7$ Hz,

H2'), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H6). m/z (ESI⁺) ($M[^{81}\text{Br}]+H$), 491 ($M[^{79}\text{Br}]+H$).

实施例 11

化合物 12: 8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

第 1 步

9-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



将 9-羟基-3,3-二甲基-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (1.20 g, 4.6 mmol) 和氧化铂 (IV) (125 mg) 在乙酸乙酯 (30 mL) 中的混合物于氢气下搅拌 3.5h。将暗色混合物暴露在空气中搅拌 30 min, 然后通过 Celite[®] 塞过滤。真空浓缩滤液得到黄色残余物, 将其经快速色谱 (含有 1 % 冰乙酸的乙酸乙酯 / 己烷 7: 3) 纯化之后从乙酸乙酯 / 己烷中重结晶得到黄色针状物 9-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (948 mg, 79%): m.p. 155°C (升华), >177°C (分解). v_{\max} 3328, 3148, 3108, 1656, 1628, 1566 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (6H, s, 2 \times CH₃), 1.89 (2H, L, $J = 6.5$ Hz, H2), 3.29 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H3), 6.25 (1H, s, H8), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H5), 7.47 (1H, s, OH), 7.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H6). m/z (FAB, 3NBA/MeOH) 261 ($M+H+2$, 11%), 260 ($M+H+1$, 27%), 259 ($M+H$, 51)。

第 2 步

9-氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮



将 9-羟基-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (1.1 g, 4.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 及亚硫酸二氯 (15 mL) 中。反应物于室温下搅拌 24h 并真空除去挥发性物质。将残余物溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 用水 (30 mL) 洗涤, 干燥并真空浓缩。残余物经快速色谱 (乙酸乙酯 / 己烷 5: 95) 纯化之后从乙醇中重结晶得到橙色针状物 9-氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (633 mg, 53%): m.p. 140-2°C (实测值: C, 64.9; H, 4.8. C₁₅H₁₃ClO₃ 理论值: C, 65.1; H, 4.7%)。λ_{max} (log ε) 216, 268, 350 sh, 412 nm (4.35, 4.25, 3.23, 3.44). ν_{max} 3700-3300s br, 3070w, 3000w, 1680s, 1660s, 1620 m, 1590 m, 1580s cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (6H, s, 2×CH₃), 1.88 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H2), 3.29 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H1), 7.12 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H5), 7.12 (1H, s, H8), 7.95 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H6). *m/z* (FAB, 3NBA) 280 (M[³⁷Cl]+H+1, 14%), 279 (M[³⁷Cl]+H, 40), 278 (M[³⁵Cl]+H+ 1, 49), 277 (M[³⁵Cl]+H, 100), 276 (44), 233 (17)。

第 3 步

8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮

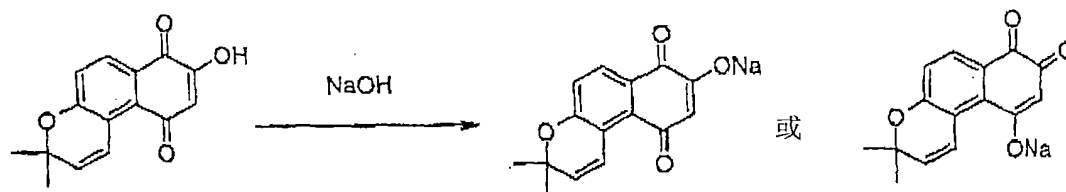


在 70°C 向 9-氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮 (633 mg, 2.3 mmol) 在含有浓盐酸 (5 滴) 的冰乙酸 (50 mL) 的溶液中鼓入氯气 5 min。反应物于 70°C 搅拌 55 min, 冷却至室温并真空浓缩。

残余物经快速色谱（甲苯 / 己烷 7: 3）纯化得到橙色固体 8,9-二氯-3,3-二甲基-1,2-二氢-3*H*-萘并[2,1-*b*]吡喃-7,10-二酮（508 mg, 71%）。该原料样品从乙醇中重结晶得到橙色微晶: m.p, 158-60°C（实测值: C, 57.9; H, 3.7. C₁₅H₁₂Cl₂O₃ 理论值: C, 57.9; H, 3.9%）。 λ_{\max} (log ϵ) 220, 275, 290 sh, 350 sh, 412 nm (4.32, 4.19, 4.01, 3.29, 3.38). ν_{\max} 3700- 3330 m br, 3050 m, 2950 m, 1700 s, 1680 m, 1600 m, 1580 s cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (6H, s, 2×CH₃), 1.88 (2H, t, J = 7.0 Hz, H2), 3.27 (2H, t, J = 7.0 Hz, H1), 7.12 (1H, d, J = 8.5 Hz, H5), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz, H6). m/z (FAB, 3NBA) 315 (M[³⁷Cl₂]+H, 16%), 314 (M[³⁷Cl³⁵Cl]+H+1, 32), 313 (M[³⁷Cl³⁵Cl]+H, 74), 312 (M[³⁵Cl₂]+H+1, 64), 311 (M[³⁵Cl₂]+H, 100), 310 (42), 309 (16)。

实施例 12

化合物 13: 3,3-二甲基-7,10-二氧代-7,10-二氢-3*H*-苯并[*l*]色烯-8-酸钠或 3,3-二甲基-7,8-二氧代-7,8-二氢-3*H*-苯并[*l*]色烯-10-酸钠



将氢氧化钠水溶液（2.0 M, 3.38 mL, 6.75 mmol）滴加到化合物 1（1.73 g, 6.75 mmol）在甲醇（10 mL）中的搅拌下的橙色混悬液中。混合物变为均一的红色。30 min 后，真空除去挥发物并将所得红色残余物溶于水（150 mL）中、过滤（4 号孔，烧结漏斗）并冻干 48 h。得到红色固体化合物 13（1.80 g, 96%）: ¹H NMR (300 MHz, D⁶DMSO) δ 1.38 (6H, s, 2×CH₃), 5.26 (1H, s, H9), 5.82 (1H, d, J = 10.2 Hz, H2), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz, H6), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz, H5), 8.14 (1H, d, J = 10.2 Hz, H1). m/z (ES⁺, 30 V) 257 (M-Na+H, 100%); HPLC 100%/ 4.74 min。

¹H NMR 也可以在 D₂O 中进行，化合物 13 在 10 mg/mL 下完全溶于水中。

HPLC 条件

在 Water 2690 Alliance 系统上利用 Waters C18 5 μm Symmetry 柱 (Part # WAT046980) 并以 0.7 mL/min 的流速实施。柱温为 30°C 并在 $\lambda = 254\text{nm}$ 处测定。

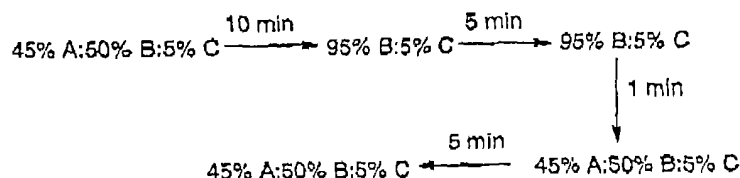
缓冲系统:

缓冲液 A: 100% 水

缓冲液 B: 100%

缓冲液 C: 2% 蚁酸水溶液

梯度 (线性梯度曲线 “6”)

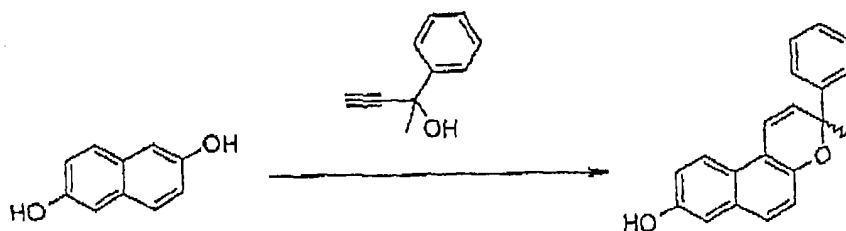


实施例 13

化合物 14: 8-羟基-3-甲基-3-苯基-3H-苯并[f]色烯-7,10-二酮

第 1 步

3-甲基-3-苯基-3H-苯并[f]色烯-8-醇

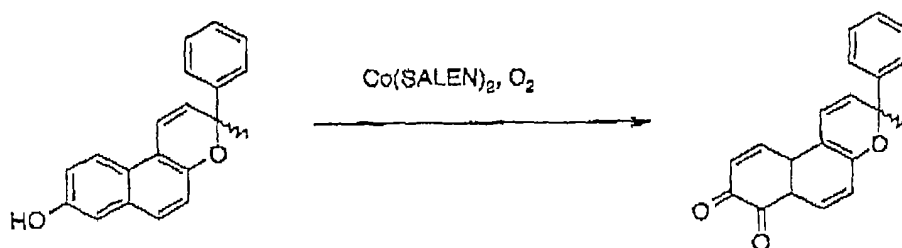


将 2,6-二羟基萘 (716 mg, 4.47 mmol) 在甲苯 (200 mL) 中的搅拌下的混悬液加热至回流 (油浴温度 160°C)。1h 后, 混合物均匀混合, 并加入对甲苯磺酸水合物 (54 mg, 0.40 mmol), 然后在保持回流状态下在约 20 min 内加入 2-苯基-丁-3-炔-2-醇 (588 mg, 4.02 mmol) 在甲苯

(50 mL) 中的溶液。4h 后 TLC (乙酸乙酯 / 己烷 1:4) 显示很微弱的 2,6-二羟基萘。继续 2h 后, 将混合物冷却至室温并用氢氧化钠水溶液 (10%, 400 mL) 洗涤。有机相用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩得到暗色半固体 (804 mg)。将其溶于乙酸乙酯 / 己烷 / 二氯甲烷 / 甲醇 (1 mL: 4 mL: 1 mL: 1 mL) 中并经快速色谱, 用乙酸乙酯 / 己烷 1: 4 洗脱。得到褐色固体 3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[f]色烯-8-醇 (230 mg, 18%) : MS (ESI⁻) m/z 287 (M-1). HPLC 99.3 %/ 7.58 min

第 2 步

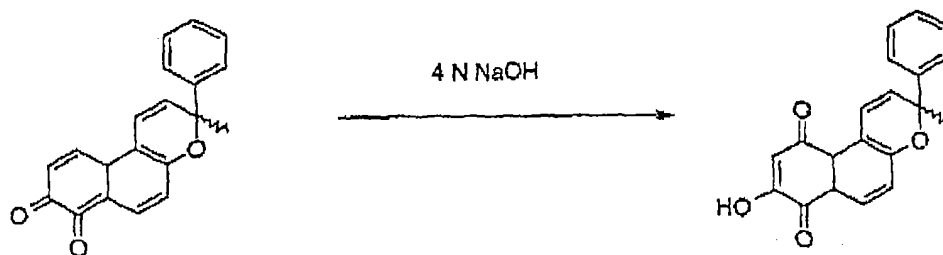
3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[f]色烯-7,8-二酮



将 $\text{Co}(\text{SALEN})_2$ (23 mg) 一次性加入到 3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[f]色烯-8-醇 (217 mg, 0.75 mmol) 在乙腈 (3 mL) 中的搅拌下的均一的黄色溶液中。向混合物鼓入氧气, 并在 90 min 后将混合物通过硅石塞过滤, 塞子用乙酸乙酯洗涤直到没有颜色被洗脱出来。真空除去挥发物得到橙色固体 3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[f]色烯-7,8-二酮 (228 mg, 100%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (3H, s, CH_3), 6.25 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H2), 6.43 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H9), 6.85 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H1), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H6), 7.35 (5H, m, ArH), 7.72 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H9), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H5) MS (ESI⁺) m/z 303 (M+1)。

第 3 步

8-羟基-3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[f]色烯-7,10-二酮



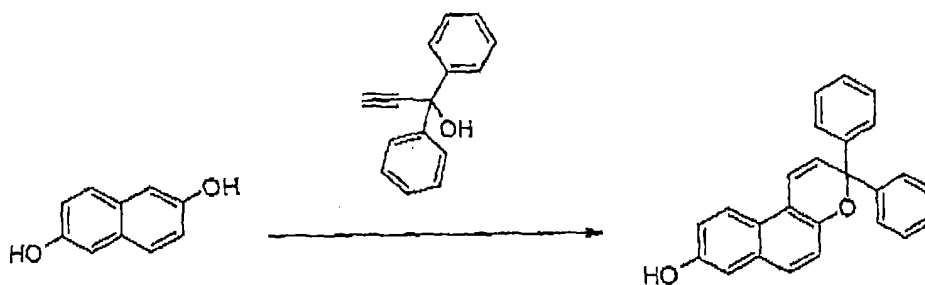
将氢氧化钠水溶液 (4 M, 5 mL) 加入到 3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,8-二酮 (32 mg, 0.11 mmol) 在乙醇 (5 mL) 的溶液中, 混合物变为均一的褐色。1h 后, 将混合物冷却 (冰 / 水浴) 并酸化至 pH~2.0 (5.0 M 盐酸水溶液)。将所得橙色混悬液于冷水浴中搅拌 20 min, 之后室温搅拌 10 min。过滤收集沉淀并用水 (30 mL) 洗涤, 之后真空干燥过夜得到橙色固体 8-羟基-3-甲基-3-苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮 (27 mg, 82%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (3H, s, CH_3), 6.22 (1H, s, H9), 6.26 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H2), 7.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H6), 7.20-7.45 (5H, m, ArH), 8.05 (2H, m, H5 和 H1). MS (ESI $^-$) m/z 317 ($\text{M} - 1$). HPLC 100 % / 7.12 min。

实施例 14

化合物 15: 8-羟基-3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮

第 1 步

3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-8-醇

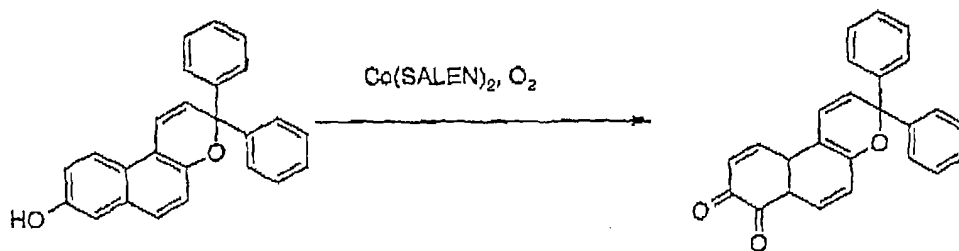


将 2,6-二羟基萘 (502 mg, 3.13 mmol) 在甲苯 (200 mL) 中的搅拌下的混悬液加热至回流 (油浴温度 130 $^{\circ}\text{C}$)。1h 后, 混合物均匀混合, 并加入对甲苯磺酸水合物 (54 mg, 0.28 mmol), 之后在保持回流下在

约 30 min 内加入 1,1-二苯基-丙-2-炔-1-醇 (588 mg, 2.82 mmol) 在甲苯 (40 mL) 中的溶液。2d 后将混合物冷却至室温并用氢氧化钠水溶液 (10%, 400 mL) 洗涤。有机相用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩得到黑色固体。将之溶于氯仿 / 己烷 (5 mL: 5 mL) 并经快速色谱用氯仿 / 己烷 1: 1 之后用纯氯仿洗脱。得到褐色固体 3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-8-醇 (213 mg, 19%): MS (ESI⁻) m/z 287 (M-1). HPLC 80.3% / 8.89 min。

第 2 步

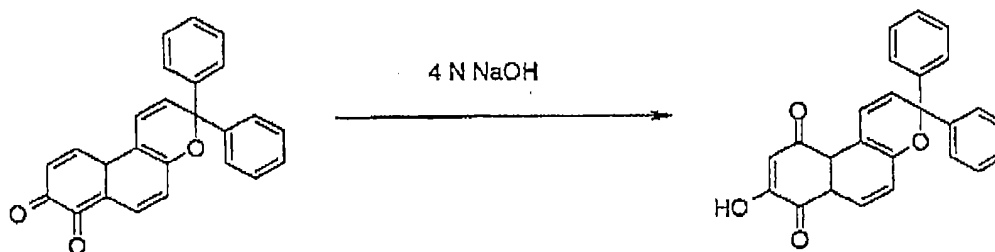
3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,8-二酮



将 $\text{Co}(\text{SALEN})_2$ (22 mg) 一次性加入到 3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-8-醇 (213 mg, 0.61 mmol) 在乙腈 (3 mL) 中的搅拌下的均一的黄色溶液中。向混合物鼓入氧气, 并在 3 h 后将混合物通过硅石塞过滤, 塞子用乙酸乙酯洗涤直到没有颜色被洗脱出来。真空除去挥发物得到褐色固体, 将其溶于二氯甲烷中并将溶液通过快速色谱, 用纯二氯甲烷洗脱。得到橙色固体 3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,8-二酮 (32 mg, 14%)。MS (ESI⁺) m/z 365 (M+ 1)。

第 3 步

8-羟基-3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮



将氢氧化钠水溶液（4 M，3 mL）加入到 3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,8-二酮（22 mg，0.06 mmol）在乙醇（3 mL）中的搅拌下的橙色混悬液中，混合物变为均一的褐色。30 min 后，将混合物冷却（冰 / 水浴）并酸化至 pH~2.0（5.0M 盐酸水溶液）。将所得橙色混悬液于冷水浴中搅拌 20 min，然后室温搅拌 10 min。过滤收集沉淀并用水（15 mL）洗涤。将残余物溶于乙酸乙酯（5 mL）并通过硅石塞过滤，塞子用乙酸乙酯（150 mL）之后用乙酸乙酯 / 乙酸（30: 1）洗涤，收集 3×15 mL 流分。合并第 1 和第 2 流分并真空浓缩得到橙色固体 8-羟基-3,3-二苯基-3*H*-苯并[*f*]色烯-7,10-二酮（6 mg，24%）。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (1H, s, H9), 6.45 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H2), 7.20 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H6), 7.40 (10H, m, ArH), 8.00 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H5), 8.16 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H1). MS (ESI⁺) *m/z* 381 (M+1). HPLC 86.5%/8.81min。

抗病毒活性

根据 Korba 和 Gerin, Antiviral Research, **19**, 55-70 (1992)的方法用乙型肝炎感染的 2.2.15 人类肝癌细胞进行抗病毒活性测试。简单地说，将细胞种入 96 孔板中并加入含有不同浓度化合物的细胞培养基。在 9 天内每天更换培养基并且每天加入含有化合物的新鲜的培养基。在第 10 天，测试上清液中的病毒 DNA 并计算同不与药物温育的细胞相比上清液中病毒数量的减少。对于每个药物浓度单独平行测定六次。50%和 90%抑制病毒复制的有效浓度是由剂量反应曲线确定。本发明某些化合物的结果如表 1 所示。

表 1

| 受试化合物 | EC50 μM | EC90 μM |
|-------|--------------------|--------------------|
| 化合物 1 | 0.6 | 3.4 |
| 化合物 2 | 1.1 | 13 |

还在受到含有与对拉米呋啶（3TC）的抵抗有关的突变的 HBV 感染的 HepG2 肝癌细胞中测定抗病毒活性。使用在 HBV DNA 聚合酶中含有 L180M 突变以及双 L180M/M204V 突变的两个细胞系。将细胞置于六孔板中并附着过夜。第二天单独用培养基或用含有预期浓度的抗病毒化合物的培养基代替所述培养基。在第 3 天将培养基更换为含有或不含抗病毒化合物的新培养基。在第 5 天使用抗-HBV 核抗体通过非变性免疫印记分析上清液及细胞裂解物中 HBV 核蛋白的水平。

一些化合物的结果如表 2 中所示，其中与对照相比，在大于 50 μmol 化合物浓度时，所测定的病毒核蛋白水平降低 50%或更多表示为+。在小于 50 μmol 浓度时降低 50%核表示为++，而在小于 10 μmol 的化合物浓度时减少 50%核表示为+++。

表 2

| 受试化合物 | $\geq 50\%$ 核减少 |
|--------|-----------------|
| 化合物 1 | +++ |
| 化合物 5 | ++ |
| 化合物 6 | + |
| 化合物 13 | + |