



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102993148 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 27

(21) 申请号 201110270107. 4

A61K 31/381 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 09. 13

A61P 1/16 (2006. 01)

(71) 申请人 复旦大学

A61P 31/14 (2006. 01)

地址 200433 上海市杨浦区邯郸路 220 号

A61P 35/00 (2006. 01)

(72) 发明人 周璐 刘明明 叶德泳

(74) 专利代理机构 上海元一成知识产权代理事  
务所 (普通合伙) 31268

代理人 吴桂琴

(51) Int. Cl.

C07D 311/30 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 407/12 (2006. 01)

C07D 409/12 (2006. 01)

A61K 31/352 (2006. 01)

A61K 31/4433 (2006. 01)

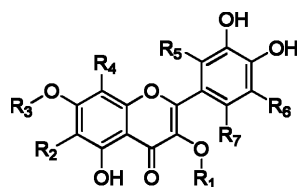
权利要求书 2 页 说明书 18 页

## (54) 发明名称

槲皮素衍生物或其类似物及其应用

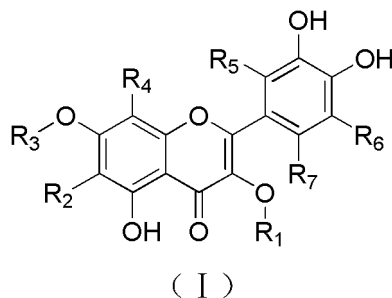
## (57) 摘要

本发明属药物化学领域, 涉及式 (I) 的槲皮素衍生物或其类似物及其抑制丙型肝炎病毒复制的用途。本发明的化合物或其药学上可接受的盐能抑制丙型肝炎病毒在人肝肿瘤细胞中的复制, 可作为丙型肝炎病毒抑制剂应用于制备预防或者治疗与丙型肝炎病毒相关疾病的药物。所述与丙型肝炎病毒相关的疾病包括, 丙型肝炎, 丙型肝炎病毒导致的肝硬化及肝脏肿瘤。



(I)

1. 具有通式 (I) 结构的槲皮素类似物或衍生物或其药学上可接受的盐：



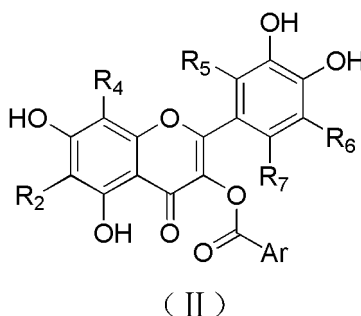
其中：

$R_1$  取自氢原子、取代或未取代的烷基或者取代或未取代的 5-6 元芳香甲酰基；

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地取自氢原子或者卤素；

$R_3$  取自氢原子或者取代或未取代的 5-6 元芳香基甲基。

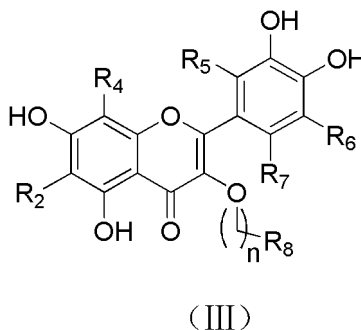
2. 如权利要求 1 所述的槲皮素类似物或衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,当  $R_1$  取自取代或未取代的 5-6 元芳香甲酰基, $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地取自氢或者卤素, $R_3$  取自氢原子时,为式 (II) 结构的槲皮素-3-O-芳香甲酸酯类化合物,



其中, Ar 表示为取代或未取代的 5-6 元芳香基；

所述的取代或未取代的 5-6 元芳香基取自苯基、取代的苯基、吡啶基、呋喃基或者噻吩基；其中,所述的取代的苯基是指在苯环的 2,3 或者 4 位有卤素、甲氧基、氨基、羟基、巯基或者氰基取代,取代基的数目是 1 个。

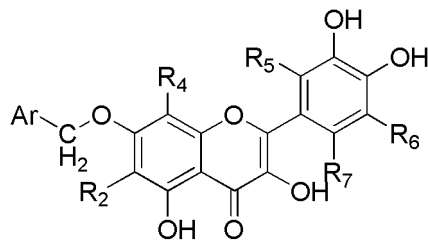
3. 如权利要求 1 所述的槲皮素类似物或衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,当  $R_1$  取自取代或未取代烷基, $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地取自氢或者卤素, $R_3$  取自氢原子时,为式 (III) 结构的槲皮素-3-O-醚类化合物类化合物,



其中,  $R_8$  取自羟基、氨基、巯基或者氰基时,  $n = 1, 2$  或  $3$ , 且为整数;  $R_8$  取自异丙基时,  $n = 0$ 。

4. 如权利要求 1 所述的槲皮素类似物或衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,当  $R_1$  取自氢原子, $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地取自氢或者卤素, $R_3$  取自取代或未取代的 5-6

元芳香基甲基时,为式(IV)结构的槲皮素-7-O 芳甲基醚类化合物,



(IV)

其中:Ar 表示取代或未取代的 5-6 元芳香基,其中所述的 5-6 元芳香基取自苯基、取代苯基、吡啶基、呋喃基或者噻吩基;所述的取代的苯基是指在苯环的 2 位有卤素原子、甲基、甲氧基、氨基、羟基、巯基、氰基或者硝基取代,或者 3- 位有卤素原子(包括氟、溴、碘,但不包括氯)、甲基、甲氧基、氨基、羟基、巯基或者硝基取代,或者 4- 位有卤素原子(包括氟、溴、碘,但不包括氯),甲氧基、氨基、羟基、巯基、氰基或者硝基取代,取代基的数目是 1 个。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其在药学上可接受的盐在制备预防或治疗与丙型肝炎病毒相关疾病的药物中的应用。

6. 一种用于预防或治疗与丙型肝炎病毒相关疾病的药物组合物,其特征在于,其包含权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其在药学上可接受的盐。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的应用,其特征在于所述的与丙型肝炎病毒相关疾病包括丙型肝炎,丙型肝炎病毒导致的肝硬化及肝脏肿瘤。

## 槲皮素衍生物或其类似物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属药物化学领域,涉及槲皮素衍生物或其类似物及其应用,尤其涉及一种用于治疗与丙型肝炎病毒感染相关疾病的槲皮素衍生物及其类似物及其制备方法,该类化合物的盐类和以该化合物或其盐类为活性成分的药物。

### 背景技术

[0002] 丙型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus, HCV) 最早发现于 1989 年,是一种广泛传播的病毒。目前认为,感染 HCV 可致慢性肝炎、肝硬化以及肝细胞肿瘤 (hepatocellular carcinoma, HCC)。根据世界卫生组织 2010 年的统计,目前全世界约有 1.7 亿人感染了 HCV, 占全球人口的 3%,而且感染人数还在以每年 300 至 400 万人的速度增长。

[0003] 迄今为止还没有针对 HCV 的疫苗。一般的治疗方法是干扰素和利巴韦林的联合用药,但治疗效果不够理想,并且治疗费用昂贵、毒副作用较大。因此,新型有效的抗 HCV 药物研究工作具有十分重要的意义及紧迫性,这已成为当前药物研发领域的又一热点。

[0004] 黄酮类化合物广泛存在于自然界中,是一类重要的天然有机化合物,具有多种生物活性。根据报道,一些天然黄酮类化合物,例如水飞蓟宾,槲皮素,木犀草素等,具有抗病毒活性。

[0005] 与本发明有关的参考文献:

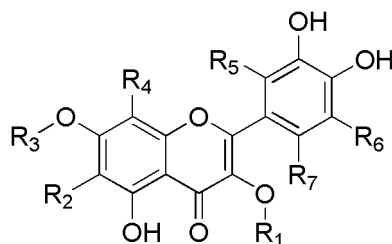
[0006] 1. 《药物设计学》第二版,仇缀百主编,面向 21 世纪课程教材,高等教育出版社, P93 ;

[0007] 2. 《药物化学总论》第三版,郭宗儒主编,现代化学基础丛书,科学出版社, P45。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供新的槲皮素类似物或衍生物或其药学上可接受的盐,其具有通式 (I) 的结构,

[0009]



(I)

[0010] 其中,

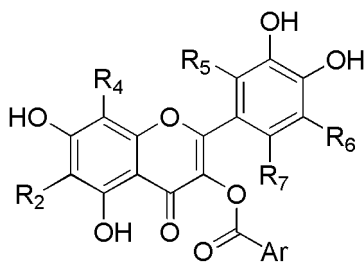
[0011]  $R_1$  取自氢原子、取代或未取代的烷基或者取代或未取代的 5-6 元芳香甲酰基;

[0012]  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  各自独立地取自氢原子或者卤素;

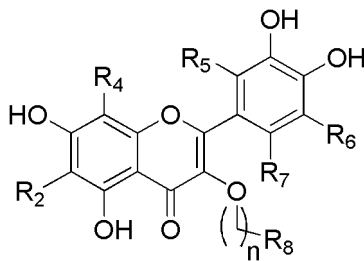
[0013]  $R_3$  取自氢原子或者取代或未取代的 5-6 元芳香基甲基。

[0014] 本发明所述具有通式 (I) 结构的化合物中,包括槲皮素-3-O-芳香甲酸酯类衍生

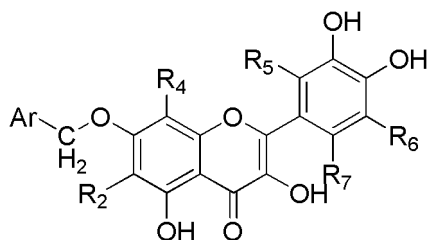
[0015]



[0018]



[0021]



[0023] 本发明中所述的“药学上可接受的盐”,具体地可列举为与氢卤酸、硫酸、磷酸、硝

酸等无机酸,以及枸橼酸、富马酸、草酸、苹果酸、乳酸、樟脑磺酸等有机酸形成的盐。

[0024] 本发明所述的化合物或其在药学上可接受的盐可用于制备预防或治疗与丙型肝炎病毒相关疾病的药物;本发明中,包含所述的化合物或其在药学上可接受的盐的药物组合物,可用于预防或治疗与丙型肝炎病毒相关疾病;所述的与丙型肝炎病毒相关疾病包括丙型肝炎,丙型肝炎病毒导致的肝硬化及肝脏肿瘤。

[0025] 本发明提供并证明了槲皮素类似物或衍生物或其在药学上可接受的盐,具有有抗 HCV 作用;体外抗病毒实验的结果显示,本发明所述的该类化合物或其在药学上可接受的盐具有较好的抗 HCV 活性。

[0026] 本发明的的槲皮素类似物或衍生物或其药学上可接受的盐,能抑制丙型肝炎病毒在人肝肿瘤细胞中的复制,可作为丙型肝炎病毒抑制剂应用于制备预防或者治疗与丙型肝炎病毒相关疾病的药物。所述与丙型肝炎病毒相关的疾病包括,丙型肝炎,丙型肝炎病毒导致的肝硬化及肝脏肿瘤。

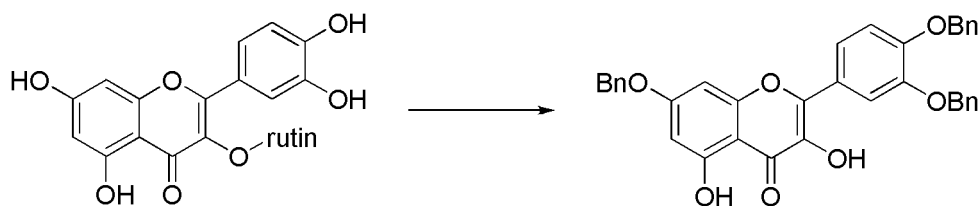
### 具体实施方式

[0027] 下面结合实施例进一步说明本发明。这些实施例只是用于进一步说明本发明,并不改变本发明的保护范围。

[0028] 实施例 1 合成 7-苄氧基-2-(3,4-二苄氧基苯基)-3,5-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮。

[0029] 反应式 1

[0030]

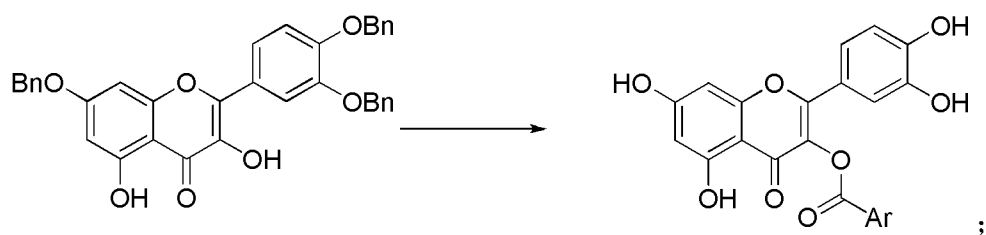


[0031] 将 5.00g 芦丁 (8.2mmol) 和 2.83g 碳酸钾 (20.5mmol) 溶解于 40mL 无水 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中,在氮气保护下反应 0.5h 后,加入 3.2mL 苄溴 (27.1mmol),于 60℃ 下继续搅拌反应 3h。待反应结束后,用 10%醋酸酸化反应液至 pH = 5,有固体沉淀析出,离心收集沉淀物。在上述沉淀物中加入 60mL 乙醇,并分次加入 9mL 浓盐酸,反应液于 70℃ 下搅拌反应 2h。反应结束后,冷却至室温,将析出的沉淀过滤并用水洗涤得粗产品。将上述粗产品在二氯甲烷 / 乙醇的混合溶剂中重结晶得 3.98g 黄色粉末状的所需产品,产率 85%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 15H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0Hz, 1H) 6.45 (d, J = 2.0Hz, 1H), 5.24 (s, 4H), 5.21 (s, 2H); ESI-MS (m/z) 573.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0032] 实施例 2. 合成槲皮素-3-O-芳香甲酸酯类化合物。

[0033] 反应式 2:

[0034]

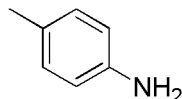
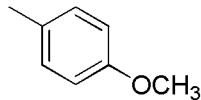
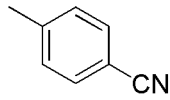
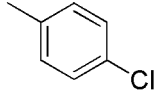


[0035] 表 1

[0036]

Ar =		化合物 1-1	实施例 2.1
Ar =		化合物 1-2	实施例 2.2
Ar =		化合物 1-3	实施例 2.3
Ar =		化合物 1-4	实施例 2.4
Ar =		化合物 1-5	实施例 2.5
Ar =		化合物 1-6	实施例 2.6
Ar =		化合物 1-7	实施例 2.7
Ar =		化合物 1-8	实施例 2.8
Ar =		化合物 1-9	实施例 2.9
Ar =		化合物 1-10	实施例 2.10
Ar =		化合物 1-11	实施例 2.11

[0037]

Ar =		化合物 1-12	实施例 2. 12
Ar =		化合物 1-13	实施例 2. 13
Ar =		化合物 1-14	实施例 2. 14
Ar =		化合物 1-15	实施例 2. 15

[0038] 实施例 2. 1 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-苯甲酰氧基-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 1-1)。

[0039] 将 200mg 实施例 1 所得的产物 7-苄氧基-2-(3,4-二苄氧基苯基)-3,5-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (0.35mmol) 与 100mg 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺 (EDCI, 0.525mmol)、9mg 4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 0.025mmol) 及 43mg 苯甲酸 (0.35mmol) 混合, 于 20mL DMF 中室温搅拌 10 小时。反应结束后, 将反应液倒入 100mL 的水中, 静置 1 小时, 有大量沉淀析出, 过滤、干燥, 得浅黄色固体粗产品。将上述粗产品溶于 20mL 乙醇/二氧六环 (3/1) 溶液中, 加入 20mg 10% 的钯-碳, 于氢气的环境中反应 3 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙醇洗涤, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 残留物柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1) 得 95mg 黄色粉末状的所需产品, 产率 59%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.16 (s, 1H), 11.05 (brs, 1H), 9.90 (brs, 1H), 9.47 (brs, 1H), 8.15 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.80 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9Hz, J = 7.9Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 407.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0040] 实施例 2. 2 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(2-氟苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 1-2) :

[0041] 实施例 1 所得的产物与 2-氟苯甲酸按实施例 2. 1 的方法合成, 产率 54%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.13 (s, 1H), 11.14 (brs, 1H), 10.00 (brs, 1H), 9.54 (brs, 1H), 8.14 (ddd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 407.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0042] 实施例 2. 3 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(2-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 1-3) :

[0043] 实施例 1 所得的产物与 2-甲氧基苯甲酸按实施例 2. 1 的方法合成, 产率 52%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.23 (s, 1H), 11.11 (brs, 1H), 10.00 (brs, 1H), 9.48 (brs, 1H), 7.98 (dd, J = 7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.8Hz, 7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 437.0 [M+H]<sup>+</sup>, 895.2 [2M+Na]<sup>+</sup>。

[0044] 实施例 2.4 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(2-氨基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-4):

[0045] 实施例 1.1 所得的产物与 2-硝基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 58%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.24(s, 1H), 11.02(brs, 1H), 9.91(brs, 1H), 9.45(brs, 1H), 7.95(dd, J = 8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.30(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.85(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.84(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.74(brs, 2H), 6.62(dd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 1H), 6.51(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.26(d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 422.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0046] 实施例 2.5 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(2-氰基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-5):

[0047] 实施例 1.1 所得的产物与 2-氰基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 57%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.24(s, 1H), 11.02(brs, 1H), 9.91(brs, 1H), 9.45(brs, 1H), 8.45-8.43(m, 1H), 8.17-8.14(m, 1H), 8.00-7.97(m, 2H), 7.38(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.35(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.56(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.31(d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 432.0[M+H]<sup>+</sup>, 454.0[M+Na]<sup>+</sup>, 885.1[2M+Na]<sup>+</sup>。

[0048] 实施例 2.6 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(3-氟苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-6):

[0049] 实施例 1.1 所得的产物与 3-氟苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 52%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.11(s, 1H), 11.07(brs, 1H), 9.92(brs, 1H), 9.50(brs, 1H), 8.01(ddd, J = 6.8Hz, 1.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.92(dd, J = 9.2Hz, 2.0Hz, 1H), 7.74-7.65(m, 2H), 7.36(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.53(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.28(d, J = 2.0Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.51, 164.73, 162.30(d, J<sub>C-F</sub> = 3.0Hz), 162.05(d, J<sub>C-F</sub> = 244.3Hz), 161.03, 156.66, 156.39, 149.37, 145.47, 131.50(d, J<sub>C-F</sub> = 7.9Hz), 129.98(d, J<sub>C-F</sub> = 7.5Hz), 129.69, 126.32(d, J<sub>C-F</sub> = 2.5Hz), 121.66(d, J<sub>C-F</sub> = 21.1Hz), 120.56, 119.41, 116.55(d, J<sub>C-F</sub> = 23.1Hz), 115.91, 115.09, 103.40, 99.18, 94.20; ESI-MS(m/z) 425.0[M+H]<sup>+</sup>, 871.2[2M+Na]<sup>+</sup>。

[0050] 实施例 2.7 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(3-氨基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-7):

[0051] 实施例 1.1 所得的产物与 3-硝基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 50%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.20(s, 1H), 11.03(brs, 1H), 9.92(brs, 1H), 9.45(brs, 1H), 7.34(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.32(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.28(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.25-7.21(m, 2H), 6.91-6.89(m, 1H), 6.86(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.51(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.27(d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 422.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0052] 实施例 2.8 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(3-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-8):

[0053] 实施例 1.1 所得的产物与 3-甲氧基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 60%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.16(s, 1H), 11.06(brs, 1H), 9.92(brs, 1H), 9.47(brs, 1H), 7.74(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.59(dd, J = 3.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.55(dd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.37-7.35(m, 2H), 7.30(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.52(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.27(d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 437.0[M+H]<sup>+</sup>, 459.1[M+Na]<sup>+</sup>,

895.2[2M+Na]<sup>+</sup>。

[0054] 实施例 2.9 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(3-氰基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-9)：

[0055] 实施例 1.1 所得的产物与 3-氰基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 49%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.08(s, 1H), 11.08(brs, 1H), 9.92(brs, 1H), 9.50(s, 1H), 8.58(dd, J = 2.0Hz, 2.0Hz, 1H), 8.45(ddd, J = 8.0Hz, 2.0Hz, 2.0Hz, 1H), 8.27(ddd, J = 8.0Hz, 2.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.37(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.83(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.53(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.28(d, J = 2.0Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 432.1[M+H]<sup>+</sup>, 454.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0056] 实施例 2.10 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(3-氯苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-10)：

[0057] 实施例 1.1 所得的产物与 3-氯苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,并使用制备 HPLC 进一步纯化,产率 35%。

[0058] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.13(brs, 1H), 8.09(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.0Hz, 8.0Hz, 1H), 7.33(brs, 1H), 7.29(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.42(brs, 1H), 6.21(brs, 1H); ESI-MS(m/z) 440.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0059] 实施例 2.11 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-氟苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-11)：

[0060] 实施例 1.1 所得的产物与 4-氟苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 56%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.14(s, 1H), 11.06(brs, 1H), 9.91(brs, 1H), 9.48(brs, 1H), 8.24(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.48(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.36(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.31(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.52(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.28(d, J = 2.0Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 174.59, 165.72(d, J<sub>C-F</sub> = 251.8Hz), 164.64, 162.34, 160.98, 156.59, 156.28, 149.26, 145.40, 133.06(d, J<sub>C-F</sub> = 9.8Hz, 2C, 峰重叠), 129.67, 124.36(d, J<sub>C-F</sub> = 2.6Hz), 120.45, 119.43, 116.33(d, J<sub>C-F</sub> = 22.1Hz, 2C, 峰重叠), 115.81, 115.02, 103.35, 99.08, 94.10; ESI-MS(m/z) 425.0[M+H]<sup>+</sup>, 871.2[2M+Na]<sup>+</sup>。

[0061] 实施例 2.12 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-氨基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-12)：

[0062] 实施例 1.1 所得的产物与 4-氨基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 55%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.30(s, 1H), 11.00(brs, 1H), 9.88(brs, 1H), 9.42(s, 1H), 7.78(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.35(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.28(dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.84(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.63(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.49(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.26(brs, 2H), 6.25(d, J = 2.4Hz, 1H); ESI-MS(m/z) 422.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0063] 实施例 2.13 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 1-13)：

[0064] 实施例 1.1 所得的产物与 4-甲氧基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成,产率 50%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.20(s, 1H), 11.03(brs, 1H), 9.90(brs, 1H), 9.44(s, 1H), 8.10(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.35(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.29(dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.14(d,

$J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.84(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.51(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.27(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.89(s, 3H); ESI-MS ( $m/z$ ) 437.0  $[M+H]^+$ , 895.2  $[2M+Na]^+$ .

[0065] 实施例 2.14 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-氰基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 1-14):

[0066] 实施例 1.1 所得的产物与 4-氰基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成, 产率 58%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.07(s, 1H), 11.08(brs, 1H), 9.92(brs, 1H), 9.50(brs, 1H), 8.31(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.12(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.35(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.31(dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz, 1H), 6.86(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.53(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.28(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 432.1  $[M+H]^+$ , 885.1  $[2M+Na]^+$ .

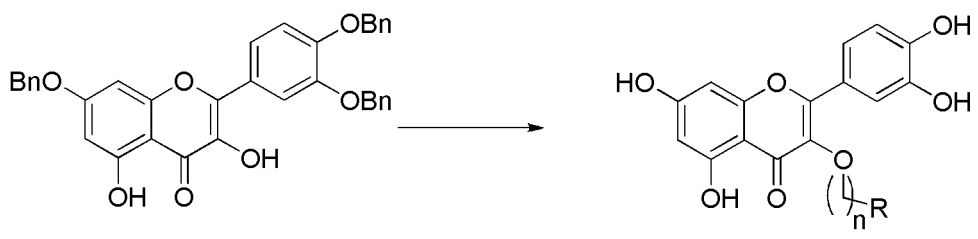
[0067] 实施例 2.15 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(4-氯基苯甲酰氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 1-15):

[0068] 实施例 1.1 所得的产物与 4-氯基苯甲酸按实施例 2.1 的方法合成, 并进一步使用制备 HPLC 分离, 产率 40%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.14(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.57(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.34(brs, 1H), 7.28(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.81(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.45(brs, 1H), 6.24(brs, 1H); ESI-MS ( $m/z$ ) 440.9  $[M+H]^+$ .

[0069] 实施例 3. 合成槲皮素-3-O-醚类化合物。

[0070] 反应式 3:

[0071]



[0072] 表 2

[0073]	$n = 0, R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	化合物 2-1	实施例 3.1
[0074]	$n = 1, R = \text{COOCH}_2\text{CH}_3$	化合物 2-2	实施例 3.2
[0075]	$n = 2, R = \text{OH}$	化合物 2-3	实施例 3.3
[0076]	$n = 3, R = \text{CN}$	化合物 2-4	实施例 3.4

[0077] 实施例 3.1 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-异丙氧基-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 2-1)。

[0078] 将 200mg 7-苄氧基-2-(3,4-二苄氧基苯基)-3,5-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮 (0.35mmol) 与 73mg 无水碳酸钾溶于 20mL DMF 中, 在氮气保护下加入碘代异丙烷溶液 (由 33u1 新鲜蒸馏的碘代异丙烷溶于 2mL DMF 中配成), 在 30℃ 油浴中搅拌反应 2h。反应结束后, 将反应液倒入 100mL 的水中, 静置 1 小时, 有大量沉淀析出。过滤、干燥, 得浅黄色固体粗产品。将上述粗产品溶于 20mL 乙醇/二氧六环 (3/1) 溶液中, 加入 20mg 10% 的钯-碳, 于氢气的环境中反应 3 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用乙醇洗涤后, 滤液减压蒸馏除去溶剂, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1) 得黄色粉末状的所需产品, 产率 70%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.79(s, 1H), 10.82(brs, 1H), 9.71(brs, 1H), 9.36(brs, 1H), 7.61(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.49(dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz, 1H), 6.88(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H),

6.40(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.19(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.51(m, 1H), 1.15(s, 3H), 1.14(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) 178.82, 164.48, 161.77, 156.81, 148.90, 145.37, 135.77, 121.79, 121.44, 116.32, 115.88, 104.53, 98.92, 93.94, 74.74, 22.55; ESI-MS( $m/z$ ) 345.1[M+H] $^+$ , 711.2[2M+Na] $^+$ 。

[0079] 实施例 3.2 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-乙氧酰甲氧基-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 2-2)。

[0080] 实施例 1.1 所得的产物与溴乙酸乙酯按实施例 3.1 的方法合成, 产率 75%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.54(s, 1H), 10.89(brs, 1H), 9.80(brs, 1H), 9.32(brs, 1H), 7.56-7.53(m, 2H), 6.88(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.42(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.20(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.76(s, 2H), 4.12(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.17(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H); ESI-MS( $m/z$ ) 389.0[M+H] $^+$ , 799.2[2M+Na] $^+$ 。

[0081] 实施例 3.3 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(2-羟基乙氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 2-3)。

[0082] 实施例 1.1 所得的产物与溴乙醇按实施例 3.1 的方法合成, 产率 61%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.77(s, 1H), 9.33(s, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 6.88(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.41(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.19(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.00(t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.66(brs, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 347.2[M+H] $^+$ , 715.2[2M+Na] $^+$ 。

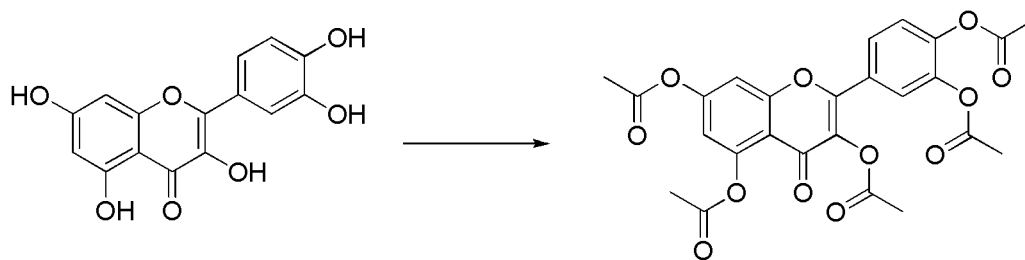
[0083] 实施例 3.4 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3-(3-氰基丙氧基)-5,7-二羟基-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 2-4)。

[0084] 实施例 1.1 所得的产物与 4-溴丁腈按实施例 3.1 的方法合成, 产率 64%。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.68(s, 1H), 10.86(brs, 1H), 9.78(brs, 1H), 9.42(brs, 1H), 7.50(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42(dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2.0Hz, 1H), 6.91(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.41(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.20(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.97(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.63-2.60(m, 2H); 1.95-1.91(m, 2H); ESI-MS( $m/z$ ) 370.1[M+H] $^+$ , 761.2[2M+Na] $^+$ 。

[0085] 实施例 4 合成 3',4',3,5,7-O-五乙酰基槲皮素的化合物。

[0086] 反应式 4:

[0087]



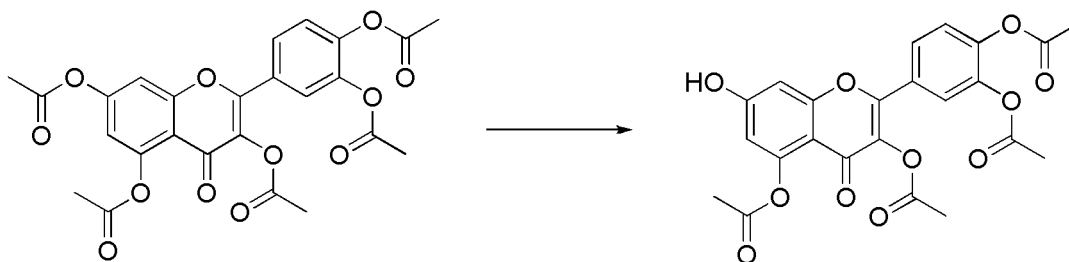
;

[0088] 将 1.00g 槲皮素 (3.0mmol), 6.10g 乙酸酐 (60.0mmol) 溶于 15mL 吡啶, 氮气保护下加热回流 6h, 冷却至室温后, 将反应液倒入 50mL 冰水中, 并不断搅拌, 有大量灰白色沉淀出现, 过滤, 干燥得灰白色固体 1.20g, 产率 79%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88-7.85(m, 2H), 7.65(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.34 = 2.32(m, 15H); ESI-MS( $m/z$ ) 513.1[M+H] $^+$ 。

[0089] 实施例 5 合成 3',4',3,5-0- 四乙酰基 -7- 羟基槲皮素的化合物。

[0090] 反应式 5

[0091]

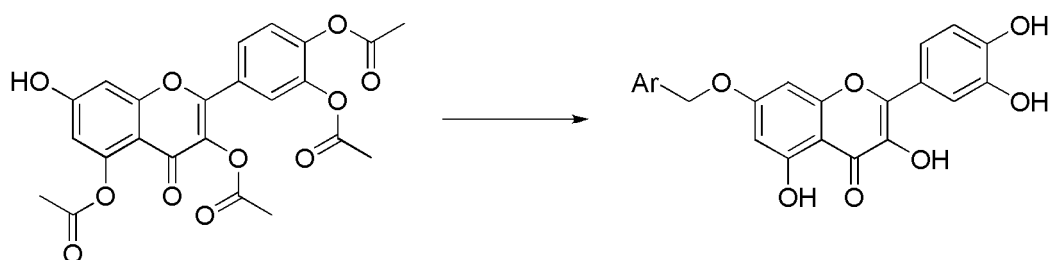


[0092] 将实施例 4 所得的化合物 3',4',3,5,7-0- 五乙酰基槲皮素 (1.00g, 2.13mmol), 0.05g 咪唑 (0.74mmol) 溶于 30mL N- 甲基吡咯烷 -2- 酮 (NMP), 在冰水浴中, 缓慢滴入 0.22mL 苯硫酚 (2.13mmol), 滴加完毕后, 在冰水浴中继续反应 1 小时后, 加入 2N 盐酸溶液 20mL 淬灭反应后, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 饱和食盐水洗涤 2 次, 并加入无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠干燥剂后减压蒸馏得黑色油状粗产品。上述粗产品用硅胶柱层析进一步纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 50 : 1$ , 体积比), 得白色固体, 产率 70%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  7.80-7.78(m, 2H), 7.48(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.84(d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.51(d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 2.30-2.27(m, 12H); ESI-MS ( $m/z$ ): 470.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0093] 实施例 6 合成 7-0- 苯甲醚槲皮素类化合物。

[0094] 反应式 6

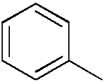
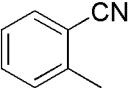
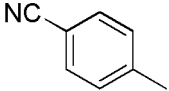
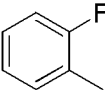
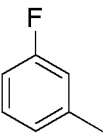
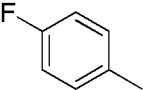
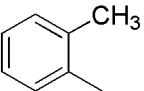
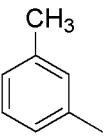
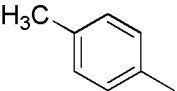
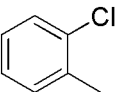
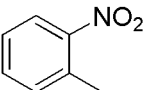
[0095]



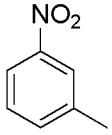
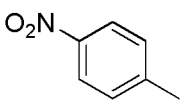
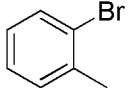
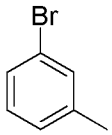
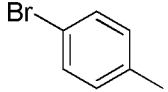
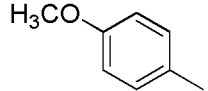
;

[0096] 表 3

[0097]

Ar =		化合物 3-1	实施例 6.1
Ar =		化合物 3-2	实施例 6.2
Ar =		化合物 3-3	实施例 6.3
Ar =		化合物 3-4	实施例 6.4
Ar =		化合物 3-5	实施例 6.5
Ar =		化合物 3-6	实施例 6.6
Ar =		化合物 3-7	实施例 6.7
Ar =		化合物 3-8	实施例 6.8
Ar =		化合物 3-9	实施例 6.9
Ar =		化合物 3-10	实施例 6.10
Ar =		化合物 3-11	实施例 6.11

[0098]

Ar =		化合物 3-12	实施例 6.12
Ar =		化合物 3-13	实施例 6.13
Ar =		化合物 3-14	实施例 6.14
Ar =		化合物 3-15	实施例 6.15
Ar =		化合物 3-16	实施例 6.16
Ar =		化合物 3-17	实施例 6.17

[0099] 实施例 6.1 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-苯甲醚-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-1)。

[0100] 将实施例 5 所得的产物 3',4',3,5-0-四乙酰基-7-羟基槲皮素 200mg (0.23mmol) 溶于 15mL 无水丙酮后,氮气保护下依次加入溴化苄 59mg (0.35mmol) 和碳酸钾 95mg (0.69mmol),室温下反应 3 小时后,过滤除去悬浮的固体,并用丙酮洗涤滤渣,滤液减压蒸馏得褐色油状粗产品。将此粗产品溶于 10ml 甲醇中,反应瓶置冰水浴中,氮气保护条件下加入 10ml 氨甲醇溶液 (2M),并在冰水浴中继续搅拌反应 1h,减压蒸馏得黄色固体粗产品。所得粗产品用硅胶柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  = 50 : 1, 体积比) 得黄色粉末状固体 100mg, 产率 50%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 8.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H) 6.88 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 5.21 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  176.4, 164.3, 160.9, 156.4, 148.3, 147.8, 145.5, 136.7, 136.5, 129.0 (2C, 峰重叠), 128.6, 128.3 (2C, 峰重叠), 122.3, 120.5, 116.0, 115.7, 104.6, 98.5, 93.2, 70.4; ESI-MS ( $m/z$ ): 392.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 412.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0101] 实施例 6.2 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(2-氰基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-2)。

[0102] 实施例 5 所得的产物与 2-溴甲基苯腈按实施例 6.1 的方法合成, 产率 40%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  12.54 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 5.39 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  176.4, 163.9, 160.9, 156.4, 148.4, 147.9, 145.6, 139.6, 136.6, 134.0, 133.9, 129.9, 122.3, 120.5, 117.6, 116.0, 115.7, 111.9, 104.9, 98.4, 93.3, 68.7; ESI-MS ( $m/z$ ): 417.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 856.5  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0103] 实施例 6.3 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(4-氰基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 3-3)。

[0104] 实施例 5 所得的产物与 4-溴甲基苯腈按实施例 6.1 的方法合成,产率 45%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.52(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.55(s, 1H), 9.32(s, 1H), 7.90(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.72(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.56(dd, J = 8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.81(d, J = 1.6Hz, 1H), 6.46(d, J = 1.6Hz, 1H), 5.37(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 163.9, 160.9, 156.4, 148.4, 147.9, 145.6, 142.5, 136.6, 133.0(2C, 峰重叠), 128.6(2C, 峰重叠), 122.3, 120.5, 119.2, 116.0, 115.7, 111.2, 104.8, 98.5, 93.3, 69.3; ESI-MS(m/z): 417.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0105] 实施例 6.4 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(2-氟苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 3-4)。

[0106] 实施例 5 所得的产物与 2-氟苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 51%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.52(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.56(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.74(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.68-7.58(m, 1H), 7.58(dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.55(d, J = 2.0Hz, 1H), 5.27(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 164.1, 160.9(d, J<sub>C-F</sub> = 245.1Hz), 160.9, 156.4, 148.3, 147.8, 145.5, 136.6, 131.4(d, J<sub>C-F</sub> = 3.8Hz), 131.2(d, J<sub>C-F</sub> = 8.3Hz), 125.1(d, J<sub>C-F</sub> = 3.3Hz), 123.5(d, J<sub>C-F</sub> = 14.5Hz), 122.3, 120.5, 116.0(d, J<sub>C-F</sub> = 20.6Hz), 116.0, 115.7, 104.7, 98.4, 93.1, 64.8(d, J<sub>C-F</sub> = 3.6Hz); ESI-MS(m/z): 411.1[M+H]<sup>+</sup>, 433.0[M+Na]<sup>+</sup>。

[0107] 实施例 6.5 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(3-氟苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 3-5)。

[0108] 实施例 5 所得的产物与 3-氟苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 54%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.52(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.54(s, 1H), 9.33(s, 1H), 7.72(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.33-7.31(m, 2H), 7.22-7.20(m, 1H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.81(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.45(d, J = 2.0Hz, 1H), 5.27(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 164.1, 162.7(d, J<sub>C-F</sub> = 242.2Hz), 160.9, 156.4, 148.3, 147.9, 145.6, 139.6(d, J<sub>C-F</sub> = 7.5Hz), 136.5, 131.8(d, J<sub>C-F</sub> = 8.3Hz), 124.1(d, J<sub>C-F</sub> = 2.8Hz), 122.3, 120.5, 116.0, 115.7, 115.3(d, J<sub>C-F</sub> = 20.6Hz), 114.8(d, J<sub>C-F</sub> = 21.8Hz), 104.7, 98.5, 93.3, 69.5; ESI-MS(m/z): 411.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0109] 实施例 6.6 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(4-氟苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮(化合物 3-6)。

[0110] 实施例 5 所得的产物与 4-氟苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 50%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.51(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.53(brs, 1H), 9.33(s, 1H), 7.72(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.58-7.52(m, 3H), 7.27(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.81(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.43(d, J = 2.4Hz, 1H), 5.22(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 175.9, 163.7, 161.8(d, J<sub>C-F</sub> = 244.4Hz), 160.0, 155.9, 147.8, 147.3, 145.0, 136.0, 132.4(d, J<sub>C-F</sub> = 2.9Hz), 130.2(d, J<sub>C-F</sub> = 8.3Hz, 2C, 峰重叠), 121.8, 120.0, 115.5, 115.4(d, J = 21.4Hz, 2C, 峰重叠), 115.2, 104.1, 98.0, 92.7, 69.2; ESI-MS(m/z):

411.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0111] 实施例 6.7 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(2-甲基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-7)。

[0112] 实施例 5 所得的产物与 2-甲基苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 47%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.52(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.53(s, 1H), 9.33(s, 1H), 7.74(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.58(dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.30-7.21(m, 3H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.85(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.46(d, J = 2.0Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 2.34(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 175.9, 164.0, 160.4, 156.0, 147.8, 147.3, 145.1, 136.8, 134.1, 130.2, 128.6, 128.3, 125.8, 121.8, 120.0, 115.5, 115.2, 104.1, 97.9, 92.7, 68.7, 18.4; ESI-MS (m/z): 407.0 [M+H]<sup>+</sup>, 429.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0113] 实施例 6.8 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(3-甲基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-8)。

[0114] 实施例 5 所得的产物与 2-甲基苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 43%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.51(s, 1H), 9.63(brs, 1H), 9.53(brs, 1H), 9.33(brs, 1H), 7.73(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 7.32-7.16(m, 4H), 6.90(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.79(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.43(d, J = 2.0Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 2.33(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 164.4, 160.9, 156.4, 148.3, 147.8, 145.5, 138.2, 136.6, 136.5, 129.2, 128.9, 128.9, 125.4, 122.3, 120.5, 116.0, 115.7, 104.6, 98.5, 93.2, 70.5, 21.5; ESI-MS (m/z): 407.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0115] 实施例 6.9 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(4-甲基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-9)。

[0116] 实施例 5 所得的产物与 2-甲基苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 56%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.51(s, 1H), 9.51-9.43(brs, 3H), 7.73(brs, 1H), 7.57(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.78(d, J = 1.6Hz, 1H), 6.41(d, J = 1.6Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 2.31(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 175.9, 163.9, 160.4, 155.9, 147.9, 147.3, 145.1, 137.4, 136.0, 133.1, 129.0(2C, 峰重叠), 127.9(2C, 峰重叠), 121.8, 120.0, 115.5, 115.2, 104.1, 98.0, 92.7, 69.8, 20.8; ESI-MS (m/z): 407.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0117] 实施例 6.10 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(2-氯苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-10)。

[0118] 实施例 5 所得的产物与 2-氯苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 49%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.52(s, 1H), 9.67(brs, 1H), 9.54(brs, 1H), 9.32(s, 1H), 7.74(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65-7.63(m, 1H), 7.58(dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.45(d, J = 2.4Hz, 1H), 5.29(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 175.8, 163.6, 160.3, 155.9, 147.8, 147.3, 145.0, 136.0, 133.4, 132.8, 130.4, 130.1, 129.4, 127.4, 121.7, 119.9, 115.5, 115.2, 104.2, 97.8, 92.6, 67.5; ESI-MS (m/z): 427.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0119] 实施例 6.11 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(2-硝基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-11)。

[0120] 实施例 5 所得的产物与 2-硝基苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 43%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.54 (brs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.61 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 163.8, 160.9, 154.6, 148.3, 147.9, 145.5, 136.6, 134.6, 132.2, 129.8, 129.6, 125.4, 122.3, 120.5, 116.0, 115.7, 104.9, 98.4, 93.2, 67.5; ESI-MS (m/z): 438.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0121] 实施例 6.12 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(3-硝基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-12)。

[0122] 实施例 5 所得的产物与 3-硝基苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 46%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.54 (brs, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.41 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 175.9, 163.4, 160.5, 155.9, 147.8, 147.4, 145.1, 138.6, 136.1, 134.2, 130.2, 123.0, 122.2, 121.8, 120.0, 115.5, 115.2, 104.3, 98.0, 92.9, 68.5; ESI-MS (m/z): 438.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0123] 实施例 6.13 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(4-硝基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-13)。

[0124] 实施例 5 所得的产物与 4-硝基苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 47%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.55 (brs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.43 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 163.9, 161.0, 156.4, 148.4, 147.9, 147.6, 145.6, 144.6, 136.6, 128.8 (2C, 峰重叠), 124.2 (2C, 峰重叠), 122.3, 120.5, 116.0, 115.7, 104.8, 98.5, 93.4, 69.1, 23.0; ESI-MS (m/z): 438.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0125] 实施例 6.14 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(2-溴苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-14)。

[0126] 实施例 5 所得的产物与 2-溴苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 44%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 9.67 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.6Hz, 7.6Hz, 1.6Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0Hz, 1H), 5.25 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 176.4, 164.1, 160.9, 156.5, 148.3, 147.9, 145.5, 136.6, 135.5, 133.2, 131.1, 130.0, 128.5, 123.7, 122.3, 120.5, 116.0, 115.7, 104.8, 98.4, 93.1, 70.3; ESI-MS (m/z): 471.0, 473.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0127] 实施例 6.15 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(3-溴苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-15)。

[0128] 实施例 5 所得的产物与 3-溴苄溴按实施例 6.1 的方法合成,产率 47%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 9.68 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.72 (d,

$J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.69(\text{s}, 1\text{H}), 7.49(\text{d}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.58-7.55(\text{m}, 2\text{H}), 7.39(\text{dd}, J = 8.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}, 1\text{H}), 6.90(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H}), 6.81(\text{d}, J = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 6.46(\text{d}, J = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 5.25(\text{s}, 2\text{H})$ ;  $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{d}_6\text{-DMSO}) \delta 176.4, 164.1, 160.9, 156.4, 148.3, 147.8, 145.5, 139.5, 136.5, 131.4, 131.3, 130.8, 127.2, 122.3, 122.2, 120.5, 116.0, 115.7, 104.7, 98.5, 93.3, 69.4$ ; ESI-MS ( $m/z$ ): 471.0, 473.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0129] 实施例 6.16 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(4-溴苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-16)。

[0130] 实施例 5 所得的产物与 4-溴苄溴按实施例 6.1 的方法合成, 产率 44%。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{d}_6\text{-DMSO}) \delta 12.51(\text{s}, 1\text{H}), 9.68(\text{brs}, 1\text{H}), 9.54(\text{brs}, 1\text{H}), 9.34(\text{brs}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, J = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.62(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.56(\text{dd}, J = 8.8\text{Hz}, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 7.44(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 6.90(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H}), 6.80(\text{d}, J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.43(\text{d}, J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.23(\text{s}, 2\text{H})$ ;  $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{d}_6\text{-DMSO}) \delta 176.4, 164.1, 160.9, 156.4, 148.3, 147.8, 145.5, 136.5, 136.2, 131.9(2\text{C}), 130.4(2\text{C}), 122.3, 121.7, 120.5, 116.0, 115.7, 104.7, 98.5, 93.3, 69.5$ ; ESI-MS ( $m/z$ ): 471.0, 473.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0131] 实施例 6.17 合成 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5-二羟基-7-(4-甲氧基苯甲醚)-4H-苯并吡喃-4-酮 (化合物 3-17)。

[0132] 实施例 5 所得的产物与 4-甲氧基苄溴按实施例 6.1 的方法合成, 产率 40%。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{d}_6\text{-DMSO}) \delta 12.49(\text{s}, 1\text{H}), 9.65(\text{s}, 1\text{H}), 9.50(\text{s}, 1\text{H}), 9.31(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.56(\text{dd}, J = 8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.41(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 6.97(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 6.90(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, J = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 6.41(\text{d}, J = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H})$ ;  $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{d}_6\text{-DMSO}) \delta 175.8, 163.8, 160.3, 159.1, 155.9, 147.7, 147.2, 145.0, 135.9, 129.6(2\text{C}, \text{峰重叠}), 127.9, 121.7, 119.9, 115.5, 115.1, 113.8(2\text{C}, \text{峰重叠}), 103.9, 97.9, 92.6, 70.0, 55.0$ ; ESI-MS ( $m/z$ ): 423.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0133] 实施例 7HCV 体外感染人肝肿瘤细胞 Huh7.5.1 后 HCV 繁殖抑制活性检测实验。

[0134] Huh7.5.1 细胞接种于 96 孔板中于  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  的环境下培养 24 小时。J399EM 病毒上清 ( $\text{moi} \approx 0.1$ ) 感染 Huh7.5.1 细胞, 同时设无感染的细胞对照孔; 感染 8 小时后, 以 PBS 清洗; 在 J399EM 病毒感染的 Huh7.5.1 细胞中加入五个不同浓度的样品, 并以阳性样品霉酚酸 (MPA) 为阳性对照; 继续培养 72 小时; 样品处理 72 小时后, 荧光酶标仪上, 激发波长为 488nm, 发射波长为 516nm, 读取相对荧光强度 (RFU), 计算半数有效浓度  $\text{EC}_{50}$ 。掺入 MTT, 4 小时后加入 MTT 溶解液, 6 小时后在酶标仪上 570nm 处测得 OD 值, 以表征化合物致半数细胞毒性所需浓度  $\text{CC}_{50}$ , 结果如表 4 所示。

[0135] 表 4 槲皮素衍生物 HCV 抑制活性以及细胞毒性

[0136]

化合物	$\text{EC}_{50} (\mu\text{M})^a$	$\text{CC}_{50} (\mu\text{M})^b$	$\text{SI} (\text{CC}_{50}/\text{EC}_{50})^c$
1-1	14.3	> 50	> 3.5
1-2	12.9	> 50	> 3.9

1-3	11.7	> 50	> 4.3
1-4	12.8	> 50	> 3.9
1-5	20.2	> 50	> 2.5
1-6	9.0	> 50	> 5.5
1-7	21.1	> 50	> 2.4
1-8	15.6	> 50	> 3.2
1-9	13.1	> 50	> 3.8
1-10	23.0	> 50	> 2.2
1-11	9.7	34.9	3.6
1-12	23.8	> 50	> 2.1
1-13	13.6	33.9	2.5
1-14	11.4	> 50	> 4.4
1-15	14.3	> 50	> 3.5
2-1	38.9	28.8	0.7
2-2	12.0	> 50	> 4.2
2-3	26.3	> 50	> 1.9
2-4	20.3% <sup>d</sup>	> 50	无
3-1	8.7	> 50	> 5.8
3-2	7.5	12.6	1.7
3-3	6.2	10.1	1.6
3-4	5.0	15.4	3.0

[0137]

3-5	6.3	44.5	7.1
3-6	5.1	31.9	6.2
3-7	4.9	21.7	4.4
3-8	4.7	32.5	6.9
3-9	6.7	15.9	2.4
3-10	4.8	36.7	7.7
3-11	6.9	14.6	2.1
3-12	6.6	15.0	2.3
3-13	4.3	19.6	4.5
3-14	5.5	37.4	6.8
3-15	4.1	22.3	5.4
3-16	5.5	35.4	6.4
3-17	4.7	15.5	3.3
MPAe	0.6	> 2.5	> 4.4

[0138] 其中，

[0139] a.  $EC_{50}$  是半数有效浓度，指的是在该浓度下有 50% 的 HCV 复制被抑制；

[0140] b.  $CC_{50}$  是指在该浓度下细胞存活率为 50%；

[0141] c. SI 是选择性指数，是指  $CC_{50}$  与  $EC_{50}$  的比值；

[0142] d.  $50\ \mu\text{M}$  药物浓度对 HCV 的抑制率；

[0143] e. 霉酚酸 (MPA) 是文献报道的阳性对照物。