

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C235/06



[12] 发明专利说明书

C07D295/16 A61K 31/165

A61K 31/445 A61K 31/495

A61K 31/535

[21] ZL 专利号 97194877.1

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1100033C

[22] 申请日 1997.4.4 [21] 申请号 97194877.1

[30] 优先权

[32] 1996. 4. 12 [33] JP [31] 126225/1996

[86] 国际申请 PCT/JP97/01159 1997. 4. 4

[87] 国际公布 WO97/38970 日 1997. 10. 23

[85] 进入国家阶段日期 1998. 11. 23

[71] 专利权人 橘生药品工业株式会社

地址 日本长野县

[72] 发明人 北泽牧雄 冈崎浩辅 玉井哲郎

齐藤胜 村仲秀幸 田中信之

小林広明 菊池健

[56] 参考文献

W09318007 1993.09.16 C07D215/26

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

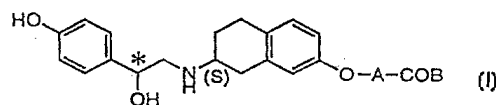
代理人 张平元

权利要求书 3 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧
烃基酰胺衍生物

[57] 摘要

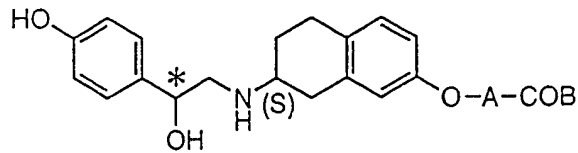
本发明涉及通式(I)所代表的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药物可接受的盐,其中A代表低级亚烷基,B代表氨基、二(低级烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的3-7员脂环氨基,标以星号的碳原子代表具有(R)构型、(S)构型的碳原子或其混合物,标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子。这些化合物具有选择性的β₂-肾上腺素能受体刺激作用,而且对心脏的负担(如心搏过速)较低,并可用作预兆性流产和早产的预防药、支气管扩张剂以及促进尿结石排石和缓解的药剂。



ISSN 1008-4274

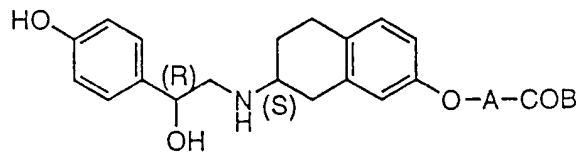
1. 下列通式所代表的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药物可接受的盐:

5



10 其中 A 代表具有 1 至 3 个碳原子的直链亚烷基, B 代表氨基、二(具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基, 标以 * 的碳原子代表具有 (R) 构型、(S) 构型的碳原子或其混合物, 标以 (S) 的碳原子表示具有 S-构型的碳原子。

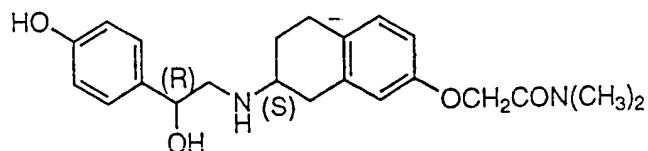
15 2. 权利要求 1 中所述的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药物可接受的盐, 其由下列通式所代表



20

其中 A 代表具有 1 至 3 个碳原子的直链亚烷基, B 代表氨基、二(具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基, 标以 (R) 的碳原子代表具有 (R) 构型的碳原子, 标以 (S) 的碳原子表示具有 (S) 构型的碳原子。

25 3. 权利要求 2 中所述的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药物可接受的盐, 其由下列通式所代表

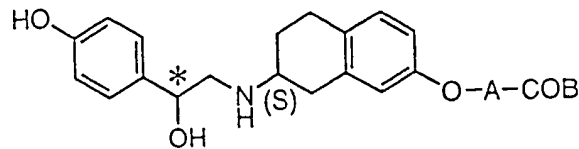


30

其中标以(R)的碳原子代表具有(R)构型的碳原子,标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子。

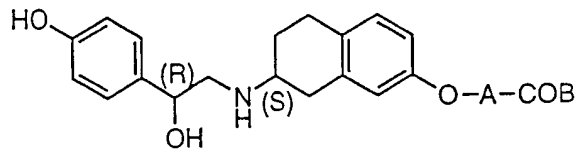
4. 一种药物组合物,含有下列通式所代表的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物或其药物可接受的盐:

5



10 其中 A 代表具有 1 至 3 个碳原子的直链亚烷基, B 代表氨基、二(具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基,标以 * 的碳原子代表具有(R)构型、(S)构型的碳原子或其混合物,标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子。

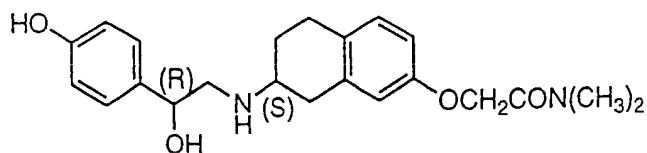
15 5. 权利要求 4 的药物组合物,含有下列通式所代表的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物或其药物可接受的盐:



20

其中 A 代表具有 1 至 3 个碳原子的直链亚烷基, B 代表氨基、二(具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基,标以(R)的碳原子代表具有(R)构型的碳原子,标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子。

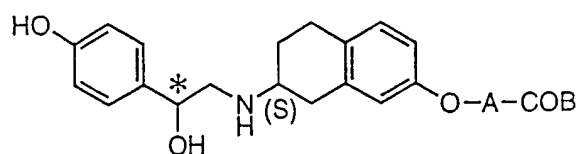
25 6. 权利要求 5 的药物组合物,含有下列通式所代表的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物或其药物可接受的盐:



30

其中标以(R)的碳原子代表具有(R)构型的碳原子,标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子。

7. 下列通式所代表的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物或其药物可接受的盐在生产用于预防预兆性流产和早产、预防和治疗与支气管狭窄和气道阻塞有关的疾病及促进尿石病人排石和缓解疼痛的药物组合物中的用途:



10

其中 A 代表具有 1 至 3 个碳原子的直链亚烷基, B 代表氨基、二(具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基, 标以 * 的碳原子代表具有(R)构型、(S)构型的碳原子或其混合物, 标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子。

15

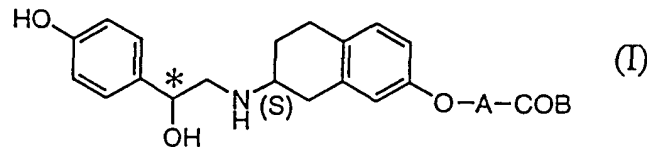
苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘
氧烃基酰胺衍生物

5

技术领域

本发明涉及新的可用作药物的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物。

10 更具体地, 本发明涉及下列通式所代表的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药学上可接受的盐:



15

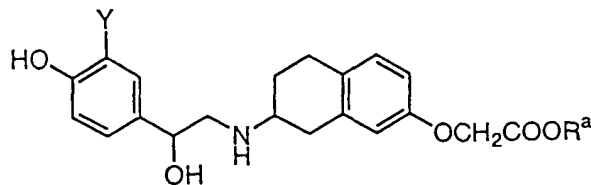
(其中 A 代表低级亚烷基, B 代表氨基、二(低级烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基, 带星号的碳原子代表具有(R)构型或(S)构型的碳原子或这样的碳原子的混合物, 标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子)。

20 这些化合物具有选择性的 β_2 -肾上腺素能受体刺激作用, 而且对心脏的负担(如心搏过速)较低。

背景技术

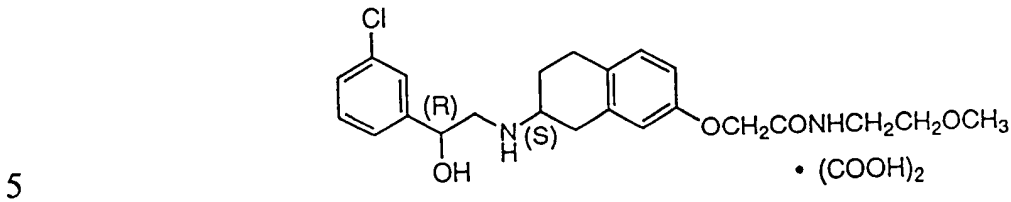
已经公开了(参考公开的日本专利申请号平 6-506676 和公开的日本专利申请号平 6-506995)取代的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物, 例如下列通式所代表的化合物、其盐酸盐或草酸盐或其单一的旋光异构体:

25



30 (其中 R^a 代表氢原子或乙基, 而 Y 代表氢原子或氯原子)

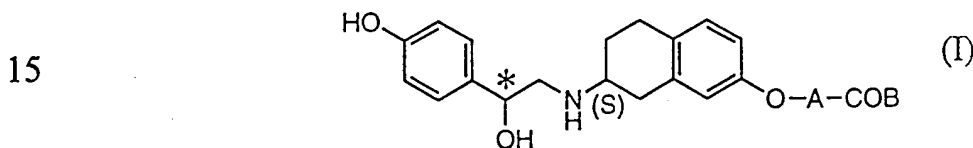
和下式所代表的化合物:



(其中标以(R)的碳原子表示(R)构型的碳原子,标以(S)的碳原子表示(S)构型的碳原子), 这些化合物具有肠道选择性的拟交感神经药物和抗尿频药物活性。然而, 这些化合物是 β_3 -肾上腺素能受体刺激剂, 具有显著的 β_3 -肾上腺素能受体刺激作用。

10 发明的公开

本发明涉及下列通式所代表的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药学上可接受的盐:



(其中 A 代表低级亚烷基, B 代表氨基、二(低级烷基)氨基或环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基, 带*的碳原子代表具有(R)构型或(S)构型的碳原子或这样的碳原子的混合物, 标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子)。

本发明涉及一种含有上述的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

25 本发明涉及一种含有上述的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分并用于预防预兆性流产和早产的药剂、一种支气管扩张剂和一种用于尿石病中缓解疼痛和促进排石的药剂。

30 本发明涉及一种预防预兆性流产和早产的方法、一种预防和治疗与支气管狭窄和气道阻塞有关的疾病的方法及尿石病缓解疼痛和促进排石的方法, 包括以上述的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药学上可接受的盐给药。

本发明涉及上述的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及

其药学上可接受的盐在生产用于预防预兆性流产和早产、预防和治疗与支气管狭窄和气道阻塞有关的疾病及尿石病缓解疼痛和促进排石的药物组合物中的应用。

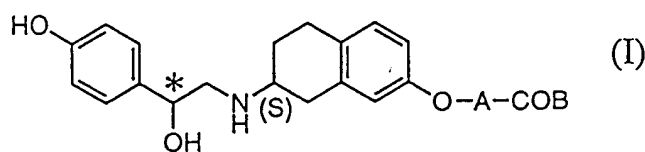
而且,本发明还涉及上述的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药学上可接受的盐作为预防预兆性流产和早产的药剂、支气管扩张剂和尿石病缓解疼痛和促进排石的药剂的用途。

实现本发明的最佳方式

为了找到优良的 β_2 -肾上腺素能受体刺激剂,本发明人进行了深入的研究并发现,某些上述通式(I)所代表的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物具有有力的选择性的 β_2 -肾上腺素能受体刺激作用,并可显著地用作 β_2 -肾上腺素能受体刺激剂,从而构成了本发明的基础。

因此,本发明涉及下列通式所代表的苯乙醇氨基-1,2,3,4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药学上可接受的盐:

15



20

(其中 A 代表低级亚烷基, B 代表氨基、二(低级烷基)氨基或环上可以有氧原子的 3-7 员脂环氨基,带星号的碳原子代表具有(R)构型或(S)构型的碳原子或这样的碳原子的混合物,标以(S)的碳原子表示具有(S)构型的碳原子)。这些化合物具有 β_2 -肾上腺素能受体刺激作用,与 β_1 -肾上腺素能受体刺激作用相比选择性更高,而且对心脏的负担如心搏过速较低。

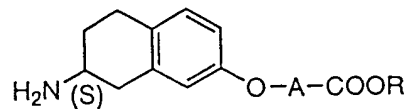
25

在上述通式(I)所代表的本发明的化合物中,术语“二(低级烷基)氨基”是指被含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基)二取代的氨基,例如二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等。同样,术语“低级亚烷基”是指含有 1-3 个碳原子的直链或支链亚烷基,例如亚甲基、亚乙基或 1,3-亚丙基,而术语“环上可以有一个氧原子的 3-7 员脂环氨基”是指 1-吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代等。

30

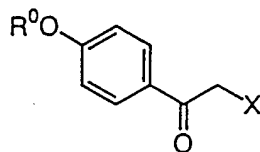
上述通式(I)所代表的本发明的化合物可以按照下列方法制备。

例如,本发明的化合物可以通过使下列通式所代表的胺化合物:



(II)

5 (其中 R 代表低级烷基, 而 A 和标以(S)的碳原子的定义同上)在使用下列通式所代表的烷基化试剂的情况下发生 N-烷基化:

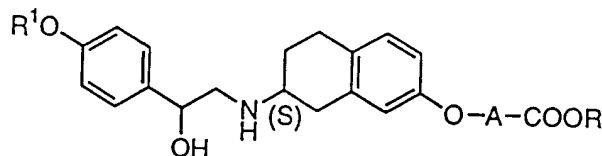


10

(III)

(其中 R⁰ 代表羟基保护基, 而 X 代表卤素原子); 按照通常的方法还原所得的化合物, 根据情况需要, 除去羟基保护基, 得到下列通式所代表的化合物:

15



(IV)

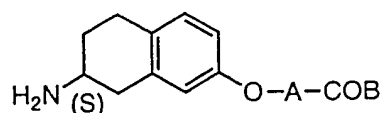
20 (其中 R¹ 代表氢原子或羟基保护基, 而 A、R 和标以(S)的碳原子的定义同上); 使所得的化合物, 按照通常的方法, 用常规的方式使用下列通式所代表的胺化合物:

B-H

(V)

(其中 B 的定义同上)进行酰胺化; 然后根据情况需要除去羟基保护基而制得。

25 上述通式(I)所代表的本发明的化合物也可以通过使下列通式所代表的胺化合物:



30

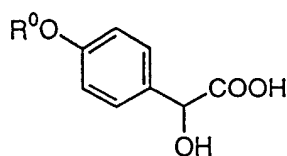
(VI)

(其中 A、B 和标以(S)的碳原子的定义同上)在使用上述通式(III)所代表的烷

基化试剂的情况下发生N-烷基化,按照通常的方法还原所得的化合物并除去羟基保护基而制得。

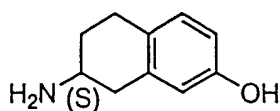
另外,上述通式(I)所代表的本发明的化合物也可以通过使下列通式所代表的苯乙醇酸衍生物:

5



(VII)

10 (其中 R^0 的定义同上)与下列通式所代表的胺化合物:

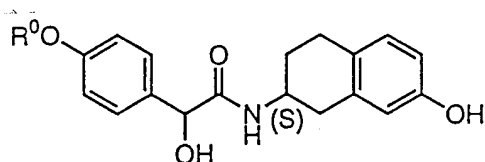


15

(VIII)

(其中标以(S)的碳原子的定义同上)在一种缩合剂的存在下反应,得到下列通式所代表的化合物:

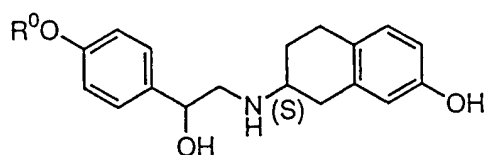
20



(IX)

(其中 R^0 和标以(S)的碳原子的定义同上),用一种试剂(例如甲硼烷-甲硫醚配合物)还原所得的化合物,制得下列通式所代表的化合物:

25



(X)

30 (其中 R^0 和标以(S)的碳原子的定义同上),根据情况需要,用一种试剂(例如三氯乙酸酐)保护醇羟基和氨基,使用下列通式所代表的烷基化试剂使所得的

化合物发生 O-烷基化:

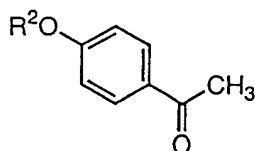


(其中 A, B 和 X 的定义同上)并除去保护基。

在上述的生产方法中, 用作反应原料的上述通式(II)和(VIII)所代表的胺
5 化合物可以按照文献中所述的方法或其类似方法制备(例如, Eur. J. Med. Chem., No. 29, pp. 259-267(1994); 公开的日本专利申请号平 3-14548)。

在上述的生产方法中, 用作反应起始原料的上述通式(III)所代表的化合物可以通过使下列通式所代表的酮化合物:

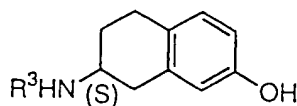
10



(XII)

(其中 R² 代表适用于该反应的羟基保护基)在使用卤化剂的情况下, 按照文献
15 中所述的方法或其类似方法(例如 Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. pp65, 295-297(1992); Synthesis, No. 7, pp. 545-546(1988); Synthesis, No. 12, pp. 1018-1020(1982))发生卤化反应, 然后根据情况需要把所得化合物的羟基保护基转变为其它的羟基保护基而制得。

在上述的生产方法中, 用作反应起始原料的上述通式(VI)所代表的胺化
20 合物可以通过使下列通式所代表的酚化合物:



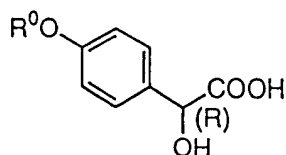
25

(XIII)

(其中 R³ 代表氨基保护基, 而标以(S)的碳原子的定义同上)在使用上述通式
(XI)所代表的烷基化试剂的情况下发生 O-烷基化, 然后除去氨基保护基, 或者通过使用一种合适的试剂保护上述通式(II)所代表的胺化合物, 根据情况需要把所得的化合物转变为游离羧酸或其活性官能团衍生物, 使所得的化合物
30 在使用上述通式(V)所代表的胺化合物的情况下, 在有或没有缩合剂存在下发生酰胺化, 然后除去氨基保护基而制得。

在上述通式(I)所代表的本发明的化合物中,可以制备单一的异构体,例如通过使按照上述方法得到的非对映体混合物按常规方法分级重结晶制得,或者使下列通式所代表的一种旋光活性的苯乙醇酸衍生物:

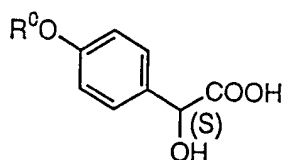
5



(XIV)

(其中标以(R)的碳原子表示(R)构型的碳原子,而 R^0 的定义同上)或者下列通式所代表的另一种旋光活性的苯乙醇酸衍生物:

10

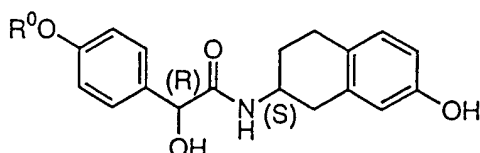


15

(XV)

(其中 R^0 和标以(S)的碳原子的定义同上)与上式(VIII)所代表的胺化合物在一种缩合剂的存在下反应,得到下列通式所代表的单一异构体:

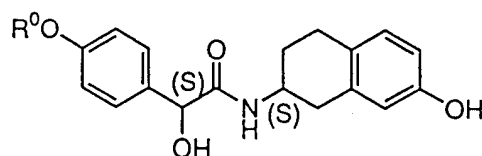
20



(XVI)

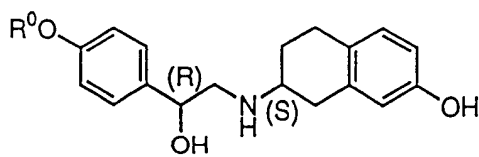
(其中 R^0 、标以(R)的碳原子和标以(S)的碳原子的定义同上)或者下列通式所代表的另一种单一异构体:

25



(XVII)

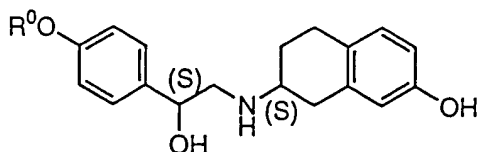
30 (其中 R^0 和标以(S)的碳原子的定义同上),用一种试剂(例如甲硼烷-甲硫醚配合物)还原所得的异构体,制得下列通式所代表的化合物:



5

(XVIII)

(其中 R^0 、标以(R)的碳原子和标以(S)的碳原子的定义同上)或者下列通式所代表的一种化合物:



10

(XIX)

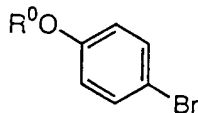
(其中 R^0 和标以(S)的碳原子的定义同上), 根据情况需要, 用一种试剂(例如三氯乙酸酐)保护醇羟基和氨基, 用上述通式(XI)所代表的一种烷基化试剂使所得的化合物 O-烷基化, 然后除去保护基团。

15

在上述通式(I)所代表的本发明的化合物中, 也可以通过使所得的作为上述方法的中间体的非对映体化合物经过柱色谱或分级结晶来分离出相应的单个异构体, 然后用所说的单个异构体进行同样的反应而得到其单个的异构体。

20

在上述的生产方法中, 用作反应起始原料的上述通式(VII)、(XIV)和(XV)所代表的苯乙醇酸化合物例如可以通过使下列通式所代表的溴代物:



25

(XX)

(其中 R^0 的单一同上)(该化合物可以根据文献中所述的方法或其类似方法得到)与草酸二乙酯反应, 用一种试剂(例如硼氢化钠)还原所得的苯基二羟乙酸衍生物, 水解该酯化合物, 得到一种上述通式(VII)所代表的苯乙醇酸衍生物, 根据情况需要, 按照常规方法, 使用一种解析剂(例如旋光活性的 1-苯基乙胺)对该化合物进行旋光解析而制得。

30

按照上述生产方法得到的本发明的化合物可以很容易地用常规的分
手段(例如分级结晶、柱色谱纯化、溶剂萃取等)分离并纯化。

可以用常规方法把上述通式(I)所代表的本发明的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-
四氢化萘氧烷基酰胺衍生物转变为其药物上可接受的盐。这样的盐的例子包
括与矿物酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等)的酸加成盐、
与有机酸(例如甲酸、乙酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、丙酸、柠檬酸、
丁二酸、酒石酸、富马酸、丁酸、草酸、丙二酸、马来酸、乳酸、苹果酸、
碳酸、谷氨酸、天冬氨酸等)的酸加成盐和与无机碱形成的盐(例如钠盐和钾
盐)。所得的盐具有与游离化合物同样的药理活性。

另外, 上述通式(I)所代表的本发明的化合物也包括其水合物及其与药
学上可接受的溶剂(例如乙醇)的溶剂化物。

基于含有羟基的不对称碳原子, 上述通式(I)所代表的本发明的化合物可
以以(R)构型和(S)构型的两种异构体形式存在, 其任何一种异构体或混合物
都可用于本发明。

当按照常规方法、用分离的怀孕大鼠的子宫进行测定 β_2 -肾上腺素能受体
刺激活性的体外试验时, 上述通式(I)所代表的本发明的化合物表现了在大约
 5.0×10^{-9} - 5.0×10^{-6} 的摩尔浓度下, 具有使50%的自发性收缩的大鼠子宫肌层放
松的活性(即 EC_{50} 值)。例如 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-乙基]氨
基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺在 1.5×10^{-8} 的摩尔浓
度下具有 EC_{50} 值。因此, 本发明的化合物具有显著的强有力的 β_2 -肾上腺素
能受体刺激作用, 因而可显著地用作 β_2 -肾上腺素能受体刺激剂。

当按照常规方法、用分离的大鼠的前房进行测定 β_2 -肾上腺素能受体刺激
活性的体外试验时, 上述通式(I)所代表的本发明的化合物表现了在大约
 1.0×10^{-6} 或以上的摩尔浓度下, 通过大鼠心肌层的自发动力使大鼠心率每
分钟增加20次(即 EC_{20} 值)。例如, 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-
乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺在 1.6×10^{-6} 的
摩尔浓度下具有 EC_{20} 值。因此, 本发明的化合物具有比上述的 β_2 -肾上腺素
能受体刺激作用明显弱的 β_1 -肾上腺素能受体刺激作用。

所以, 本发明的化合物具有比 β_1 -肾上腺素能受体刺激作用更显著的强有
力的 β_2 -肾上腺素能受体刺激作用和更显著高的选择性, 因此这些是极其有用
和有选择性的 β_2 -肾上腺素能受体刺激剂, 其中, 由于抑制了由 β_1 -肾上腺素能

受体刺激作用引起的对心脏的副作用而减小了对心脏的负担。

本发明涉及一种极其有用的选择性的 β_2 -肾上腺素能受体刺激剂,例如用作预防预兆性流产和早产的药剂、支气管扩张剂(一种治疗和预防与支气管狭窄或气道阻塞有关的疾病的药剂)以及一种用于促进尿石病人排石或缓解疼痛的药剂。

上述通式(I)所代表的本发明的化合物还是极其稳定的化合物,因此具有优良的储藏稳定性。

当上述通式(I)所代表的本发明的苯乙醇氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘氧烃基酰胺衍生物及其药学上可接受的盐用于实际治疗中时,可以以其适当形式的药物组合物(例如片剂、粉末、精细颗粒、颗粒、胶囊、针剂等)口服或非肠道给药。这些药物组合物可以按照常规方法、使用常规的药物载体、赋形剂和其它添加剂配制。

剂量可以根据接受治疗的每个病人的性别、年龄、体重、病征程度等适当确定,一般口服时在大约 1-1000mg/天/成年人,非肠道给药时在大约 0.01-100mg/天/成年人,而且每日剂量可以分成每天一次或多次服药。

实施例

参考下列的参考实施例、实施例和试验实施例,对本发明的内容作更加详细的描述,但是本发明不仅限于此。参考实施例和实施例中所述的所有化合物的熔点都没作校正。

参考实施例 1

2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧]乙酸乙酯

把 2-溴-4'-羟基乙酰苯(860mg)溶于二氯甲烷(20ml)中,在室温和搅拌下,把 3, 3-二氢-2H-吡喃(550 μ L)和对甲苯磺酸吡啶鎓(100mg)加入溶液中。反应 17 小时后,反应混合物用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,真空下除去溶剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=10/1),得到 2-溴-4'-((2RS)-2-四氢吡喃氧基)乙酰苯(1.01g),熔点 102-104 $^{\circ}$ C。

IR (KBr): 1687 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.50-2.10 (6H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.41 (2H, s), 5.54 (1H, t, $J=3.1\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

把(S)-(2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘-7-基氧基]乙酸乙酯(1.14g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15ml)中,在冰冷却和搅拌下,把2-溴-4'-((2RS)-2-四氢吡喃氧基)乙酰苯(600mg)加入溶液中,然后在室温下反应1小时。在冰冷却和搅拌下,向反应混合物中加入硼氢化钠(380mg)和乙醇(10ml)。反应1小时后,把反应混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,真空下除去溶剂。把所得的残留物溶于四氢呋喃(20ml)中,向溶液中加入三乙醇胺(2ml),混合物加热回流17小时。冷却后,向反应混合物中倒入水,所得的混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,真空下除去溶剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂:乙酸乙酯),得到2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-[4-((2RS)-2-四氢吡喃氧基)苯基]-乙基]氨基]-1,2,3,4-四氢化萘-7-基氧基]乙酸乙酯(780mg)的油状物。

IR (净): 3304, 1760 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.15-1.65 (8H, m), 1.80-2.10 (4H, m), 2.50-3.05 (7H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.55-4.70 (3H, m), 5.41 (1H, t, $J=3.2\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 6.69 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.95-7.10 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

把2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-[4-((2RS)-2-四氢吡喃氧基)苯基]-乙基]氨基]-1,2,3,4-四氢化萘-7-基氧基]乙酸乙酯(780mg)溶于乙醇(20ml)中,在冰冷却和搅拌下,把1N盐酸(34ml)加入溶液中。反应1小时后,用饱和碳酸氢钠溶液中和反应混合物,用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,真空下除去溶剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂:乙酸乙酯),得到非晶型的2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-乙基]氨基]-1,2,

3,4-四氢化萘-7-基氧基]乙酸乙酯(238mg).

IR (膜): 3294, 1754 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5

δ ppm: 1.15-1.25 (3H, m), 1.50-1.65 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65-3.05 (6H, m), 3.73 (3H, br), 4.20-4.30 (2H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.67 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

10

参考实施例 2

4-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基丁酰胺

把(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-7-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘(400mg)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(8ml)中, 在室温和搅拌下, 向溶液中加入碳酸铯(3.16g)和 4-溴丁酸乙酯(650 μL)。反应 1.5 小时后, 把水倒入反应混合物中, 所得的反应混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 真空下除去溶剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=1/1), 得到(S)-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]丁酸乙酯(488mg), 熔点 96-98 $^{\circ}\text{C}$ 。

20

IR (KBr): 3360, 1723, 1680 cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25

δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 2.50 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.59 (1H, dd, $J=16.5, 7.9\text{Hz}$), 2.75-2.85 (2H, m), 3.07 (1H, dd, $J=16.5, 4.6\text{Hz}$), 3.90-4.05 (3H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.50-4.65 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

30

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -50.7^\circ (c=1.03, \text{MeOH})$.

把(S)-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]丁酸乙酯(988mg)溶于甲醇(15ml)和乙醇(15ml)的混合溶剂中, 在室温和搅拌下, 向溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液(3.0ml)。反应 2 小时后, 真空下浓缩反应混合物。向所得的残留物中加入 10%柠檬酸水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥。真空下除去溶剂, 得到(S)-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]丁酸(914mg), 熔点 150-153 °C。

IR (KBr): 3452, 3365, 1691 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10

δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.55-2.70 (3H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

15

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -53.5^\circ (c=0.52, \text{MeOH})$.

把(S)-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]丁酸(399mg)溶于四氢呋喃(5ml)中, 在冰浴和搅拌下, 把 N, N'-羰基二咪唑(204mg)加入溶液中。反应 2 小时后, 在冰浴和搅拌下, 向反应混合物中加入二甲胺(1.40g)的四氢呋喃(2ml)溶液。反应 45 分钟后, 在室温下再反应 45 分钟, 真空下浓缩反应混合物。向所得的残留物中加入水, 混合物用乙醚萃取。萃取液依次用 10%柠檬酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥。真空下除去溶剂, 得到(S)-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基丁酰胺(396mg), 熔点 97-101 °C。

IR (KBr): 3325, 1709, 1624 cm^{-1}

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

30

δ ppm: 1.45 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.59 (1H, dd, $J=16.5, 8.1\text{Hz}$), 2.75-2.85 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.00-3.10 (4H, m), 3.90-4.00 (3H, m), 4.58 (1H, br s), 6.59 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ (c=0.50, \text{MeOH})$.

把(S)-4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基丁酰胺(396mg)溶于二氯甲烷(4ml)中, 在冰浴和搅拌下, 向溶液中加入三氟乙酸(5ml)的二氯甲烷(5ml)溶液, 混合物再搅拌 15 分钟。在室温下反应 15 分钟后, 在真空下浓缩反应混合物。向所得的残留物中加入二氯甲烷、水和碳酸氢钠, 混合物在室温下搅拌 30 分钟。分出有机层, 通过无水硫酸镁干燥, 真空下除去溶剂, 得到(S)-4-(2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基)-N, N-二甲基丁酰胺(263mg)的油状物。

10 IR (净): 3404, 1618 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.75-1.90 (1H, m), 2.00-2.25 (3H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.65-2.90 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.05-3.20 (1H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 3.96 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 5.89 (2H, br s), 6.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -46.2^\circ (c=0.45, \text{MeOH})$.

20 把(S)-4-(2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基)-N, N-二甲基丁酰胺(196mg)和三乙胺(270 μL)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(3ml)中, 在冰冷却和搅拌下, 向溶液中加入 4'-苄氧基-2-溴乙酰苯(195mg)的 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液。反应 15 分钟后, 在冰冷却和搅拌下, 向反应混合物中加入硼氢化钠(240mg)和乙醇(3ml)。反应 2 小时后, 把反应混合物倒入冰水中, 所得的混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 真空下除去溶剂。向所得的残留物中加入三乙胺(200mg)的四氢呋喃(5ml)溶液, 混合物加热回流 16 小时。冷却后, 把水倒入反应混合物中, 所得的混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 真空下除去溶剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂: 乙酸乙酯/乙醇=6/1), 得到非晶型的 4-[(2S)-2-[(2RS)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基丁酰胺(85mg)。

IR (薄膜): 3348, 1639 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ ppm: 1.55-1.65 (1H, m), 1.80-2.30 (5H, m), 2.45-2.85 (6H, m), 2.90-3.10 (9H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=9.1, 3.3\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (7H, m)

参考实施例 3

10 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1,2,3,4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺

15 把(R)-4-羟基苯乙醇酸(2.02g)溶于N, N-二甲基甲酰胺(24ml)中, 在室温和搅拌下, 向溶液中加入苄基溴(3.57ml)和碳酸钾(3.65g)。反应12小时后, 把冰水倒入反应混合物中, 过滤收集所得的沉淀。把沉淀悬浮于甲醇(24ml)中, 在冰浴和搅拌下, 把1N 氢氧化钠水溶液(12ml)加入悬浮液中。在室温下反应2小时后, 在冰浴和搅拌下, 把1N 盐酸(12ml)加入反应混合物中。过滤收集所得的沉淀, 得到(R)-4-苄氧基苯乙醇酸(2.43g), 熔点161-163 $^{\circ}\text{C}$ 。

IR (KBr): 3439, 1733 cm^{-1}

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 4.96 (1H, s), 5.10 (2H, s), 5.75 (1H, br), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.50 (7H, m), 12.52 (1H, br)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -100.5^{\circ}$ ($c=1.00$, MeOH)。

25 把(R)-4-苄氧基苯乙醇酸(2.43g)、(S)-2-氨基-7-羟基-1,2,3,4-四氢化萘氢溴酸盐(2.87g)和三乙胺(2.88ml)溶于二氯甲烷(38ml)中, 在室温和搅拌下, 向溶液中加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(4.58g)。反应15小时后, 向反应混合物中加入乙酸乙酯, 所得的溶液依次用水、1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 在真空下除去溶
30 剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂: 氯仿/乙酸乙酯=1/1), 然后用乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基-N-((2S)-7-羟基

-1, 2, 3, 4-四氢化萘-2-基)乙酰胺(3.48g), 熔点 137-139 °C.

IR (KBr): 3374, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5

δ ppm: 1.60-1.75 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.53 (1H, dd, $J=16.3, 8.3\text{Hz}$), 2.60-2.80 (2H, m), 2.97 (1H, dd, $J=16.3, 5.0\text{Hz}$), 3.43 (1H, br), 4.15-4.30 (1H, m), 4.97 (1H, s), 5.03 (2H, s), 5.70 (1H, br), 6.34 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10 6.93 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -89.4^\circ$ ($c=1.06$, MeOH).

把(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基-N-((2S)-7-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-2-基)乙酰胺(605mg)溶于四氢呋喃(7.5ml)中, 在室温和搅拌下, 向溶液中加入 2M 甲硼烷-甲硫醚配合物的四氢呋喃(2.25ml)溶液。混合物加热回流 3 小时后, 15 向反应混合物中加入三乙胺(1.12g)的四氢呋喃(2.5ml)溶液, 混合物加热回流 15 小时。冷却后, 把水倒入反应混合物中, 所得的混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 真空下除去溶剂。残留物用乙酸乙酯重结晶, 得到(1R)-1-(4-苄氧基苯基)-2-(((2S)-7-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-2-基)氨基]乙醇(350mg), 熔点 132-134 °C.

20

IR (KBr): 3250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25

δ ppm: 1.20-2.10 (2H, m), 2.50-3.05 (7H, m), 3.50 (1H, br), 4.60-4.70 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.50-6.55 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=8.2, 2.7\text{Hz}$), 6.90-7.00 (3H, m), 7.25-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63.1^\circ$ ($c=0.98$, MeOH).

在-15 °C和搅拌下, 向(1R)-1-(4-苄氧基苯基)-2-(((2S)-7-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-2-基)氨基]乙醇(350mg)和 N, N-二异丙基乙胺(0.78ml)的二氯甲烷 30 (3.6ml)悬浮液中加入三氟乙酸酐(0.38ml)。反应 30 分钟后, 用水洗涤反应混合物并通过无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。把所得的残留物溶于 N, N-二甲

基甲酰胺(4.5ml), 向溶液中加入 2-溴-N, N-二甲基甲酰胺(0.11ml)、碳酸铯(880mg)和分子筛 4A 粉末(350mg)。混合物在室温下搅拌 2 小时后, 把二乙胺(0.11ml)加入反应混合物中。在室温下反应 20 分钟后, 在冰浴下把水(3.5ml)和甲醇(3.5ml)加入反应混合物中, 混合物在室温下搅拌 1.5 小时。把盐水倒入反应混合物中, 所得的混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂。用中压液相色谱氨基丙基硅胶柱纯化残留物(洗脱剂: 氯仿/甲醇=50/1), 得到非晶型的 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺(283mg)。

10 IR (KBr): 3430, 1651 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.35-1.70 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.15 (13H, m), 3.50 (1H, br), 4.60-4.70 (3H, m), 5.07 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m),

15 7.25-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61.0^\circ$ ($c=0.62$, MeOH).

参考实施例 4

按照与参考实施例 3 中所述相似的反应和处理方法, 使用 1-溴代乙酰基哌啶或 4-溴代乙酰基吗啉代替 2-溴-N, N-二甲基乙酰胺, 制备了下列的化合物。

非晶型的 1-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶

IR (KBr): 3420, 1645 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ ppm: 1.50-1.70 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.70-2.85 (3H, m), 2.95-3.10 (3H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 4.63 (2H, s), 4.66 (1H, dd, $J=9.0, 3.5\text{Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.95-7.05 (3H, m),

30 7.25-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -53.0^\circ (c=0.54, \text{MeOH})$.

非晶型的 4-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶

5 IR (膜): 3365, 1653 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ ppm: 1.55-1.70 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (7H, m), 3.55-3.75 (9H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 5.06 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -49.8^\circ (c=0.59, \text{MeOH})$.

参考实施例 5

15 2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺

把 4-苄氧基苯乙醇酸(40.8g)溶于甲醇(405ml)和乙酸乙酯(405ml)中, 向溶液中加入(S)-1-苯基乙胺(20.4ml)的甲醇(200ml)和乙酸乙酯(200ml)溶液。混合物在室温下静置, 得到沉淀物(37.9 克)。沉淀物用甲醇(926ml)重结晶, 得到一种(S)-1-苯基乙胺与(S)-4-苄氧基苯乙醇酸的盐(24.8g), 熔点 $174-180^\circ\text{C}$ 。

IR (KBr): 3301, 3036, 1609 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 1.42 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.27 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 4.50 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.20-8.00 (14H, m)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +36.2^\circ (c=0.50, \text{MeOH})$.

把(S)-1-苯基乙胺与(S)-4-苄氧基苯乙醇酸的盐(1.0g)悬浮于乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)的混合溶剂中, 在冰浴下把 1N 盐酸(3.0ml)加入溶液中。混合物搅拌 30 分钟后, 分出有机层, 用水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 得到(S)-4-苄氧基苯乙醇酸(595mg), 熔点 $158-162^\circ\text{C}$ 。

IR (KBr): 3440, 1734 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

5 δ ppm: 4.95 (1H, s), 5.09 (2H, s), 5.70 (1H, br), 6.90-7.00
(2H, m), 7.25-7.50 (7H, m), 12.30 (1H, br)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +99.9^\circ$ ($c=1.00$, MeOH).

10 把(S)-4-苄氧基苯乙醇酸(1.80g)、(S)-2-氨基-7-羟基-1,2,3,4-四氢化萘氢溴酸盐(1.87g)和苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷脲六氟磷酸盐(3.39g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(21ml)中,在冰浴和搅拌下,向溶液中加入三乙胺(2.03ml)。在室温下反应1小时后,把二乙醚和水加入反应混合物中。过滤收集所得的沉淀,得到(2S)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基-N-((2S)-7-羟基-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)乙酰胺(2.64g)粉末。

15 IR (KBr): 3487, 3402, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ ppm: 1.65-1.80 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.53 (1H, dd, $J=16.3, 8.6\text{Hz}$), 2.65-2.85 (2H, m), 3.00 (1H, dd, $J=16.3, 5.1\text{Hz}$), 4.15-4.20 (1H, m), 4.99 (1H, s), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.85-7.00 (3H, m), 7.20-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.8^\circ$ ($c=1.00$, MeOH).

25 把(2S)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基-N-((2S)-7-羟基-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)乙酰胺(2.50g)溶于四氢呋喃(31ml)中,向溶液中加入甲硼烷-甲硫醚配合物。混合物加热回流4小时,向反应混合物中加入三乙醇胺(4.62g)的四氢呋喃(4.6ml)溶液,混合物再加热回流11小时。冷却后,把水倒入反应混合物中,所得的混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,在真空下除去溶剂。用中压液相色谱硅胶柱纯化残留物(洗脱剂:乙酸乙酯/乙醇=7/1),得到非晶型的(1S)-1-(4-苄氧基苯基)-2-(((2S)-7-羟基-1,2,3,4-四氢化萘-2-基)氨基)乙醇(1.63g)。

30

IR (KBr): 3290 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

5 δ ppm: 1.55-1.70 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.50-3.05 (7H, m), 3.40 (2H, br), 4.67 (1H, dd, $J=9.1, 3.5\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=8.2, 2.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20-7.50 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9^\circ$ ($c=1.00, \text{CHCl}_3$).

10 在 -15°C 和搅拌下, 向(1S)-1-(4-苄氧基苯基)-2-[[[(2S)-7-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-2-基]氨基]乙醇(1.30g)和 N, N-二异丙基乙胺(2.91ml)的二氯甲烷(16.7ml)悬浮液中加入三氟乙酸酐(1.41ml)。反应 20 分钟后, 把水倒入反应混合物中, 所得的混合物用二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂。把所得的残留物溶于 N, N-二甲基甲酰胺

15 (8.6ml)。向溶液中加入 2-溴-N, N-二甲基乙酰胺(571mg)、碳酸铯(2.52g)和分子筛 4A 粉末(860mg)。在室温下反应 2.5 小时后, 在冰浴下把水和甲醇加入反应混合物中, 所得的混合物在室温下搅拌 12 小时。过滤除去不溶物, 在真空下浓缩滤液。把所得的残留物溶于乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂。残留物用乙醚重结晶, 得到 2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺(437mg), 熔点 $103-106^\circ\text{C}$ 。

20

IR (KBr): 3438, 1672, 1653 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

25 δ ppm: 1.50-1.70 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.55-3.10 (13H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 5.07 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (7H, m)

30 旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.2^\circ$ ($c=1.00, \text{CHCl}_3$).

参考实施例 6

按照与参考实施例 5 中所述相似的反应和处理方法, 使用 1-溴代乙酰基哌啶或 4-溴代乙酰基吗啉代替 2-溴-N, N-二甲基乙酰胺, 制备了下列的化合物。

5 1-[2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶]的油状物。

IR (净): 3304, 1638 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ ppm: 1.50-1.70 (7H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.50-3.05 (7H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 5.07 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.90-7.05 (3H, m), 7.25-7.60 (7H, m)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.1^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3).

15 非晶型的 4-[2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉

IR (KBr): 3438, 1651 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ ppm: 1.50-1.70 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (7H, m), 3.55-3.75 (9H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 5.07 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.50 (7H, m)

25 旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.3^\circ$ ($c=0.50$, MeOH).

实施例 1

2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺

30 把 2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酸乙酯(250mg)溶于四氢呋喃(5ml)中, 在冰浴下向溶液中加入二甲基胺(1ml)。在 60°C 下于密封的管中反应 60 小时后, 反应混合物在真空

下浓缩。用中压液相色谱氨基丙基硅胶柱纯化残留物(洗脱剂: 乙酸乙酯/乙醇=10/1), 得到非晶型的 2-[(2S)-2-[[2-(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺(189mg)。

5 IR (KBr): 3290, 1651 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 1.35-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.35-3.05 (13H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 5.06 (1H, br s), 6.55-6.75 (4H, m), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.19 (1H, br s)

10

实施例 2

按照与实施例 1 中所述相似的反应和处理方法, 使用哌啶、吗啉或吡咯烷代替二甲基胺, 制备了下列的化合物。

15 非晶型的 1-2-[(2S)-2-[[2-(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶

IR (KBr): 3397, 1638 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

20 δ ppm: 1.40-1.70 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.45-3.10 (7H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 6.62 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.65-6.85 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.25 (2H, m)

25 非晶型的 4-2-[(2S)-2-[[2-(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉

IR (KBr): 3402, 1651 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

30 δ ppm: 1.50-1.65 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.40-2.55 (1H,

m), 2.60-3.00 (6H, m), 3.55-3.75 (8H, m), 4.60-4.70 (3H, m),
6.55-6.65 (1H, m), 6.69 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 6.79 (2H, d,
J=8.5Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz)

5 非晶型的 1-2-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吡咯烷

IR (KBr): 3403, 1643 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

10 δ ppm: 1.45-1.65 (1H, m), 1.70-2.05 (6H, m), 2.10-3.00 (9H,
m), 3.45-3.55 (4H, m), 4.55-4.70 (3H, m), 6.58 (1H, dd,
J=8.2, 2.7Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 6.96
(1H, d, J=8.2Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz)

实施例 3

15 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺

20 把 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺(273mg)和 10%的钨/活性炭(60mg)悬浮于乙醇(5.5ml)中。在室温和氢气气氛下, 搅拌混合物 12 小时, 过滤除去催化剂, 在真空下浓缩滤液。所得的残留物用甲醇重结晶, 得到 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺(200mg), 熔点 169-172 $^{\circ}\text{C}$ 。

IR (KBr): 3255, 1656 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

25 δ ppm: 1.70-1.85 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.60-2.90 (6H,
m), 2.98 (3H, s), 3.00-3.25 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 4.73
(2H, s), 4.80-4.95 (1H, m), 6.02 (1H, br s), 6.65 (1H, d,
J=2.6Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.5Hz),
30 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.5Hz), 8.80 (1H, br),
9.47 (1H, br s)

旋光度(盐酸): $[\alpha]_D^{25} = -69.3^\circ (c=1.01, H_2O)$.

实施例 4

按照与实施例 3 中所述相似的反应和处理方法, 使用相应的酰胺化合物代替 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺, 制备了下列的化合物。

非晶型的 1-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶

IR (KBr): 3309, 1638 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6)

10 δ ppm: 1.35-1.65 (6H, m), 1.70-1.90 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 3.00-3.50 (8H, m), 4.71 (2H, s), 4.85-5.00 (1H, m), 6.02 (1H, br s), 6.66 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J=8.4, 2.2Hz$), 6.78 (2H, d, $J=8.4Hz$), 6.99 (1H, d, $J=8.4Hz$), 7.22 (2H, d, $J=8.4Hz$), 8.90 (1H, br), 9.50 (1H, s)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -85.2^\circ (c=0.58, MeOH)$.

4-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉, 熔点: 98-101 $^\circ C$ (重结晶溶剂: 氯仿-二乙醚)

20 IR (KBr): 3393, 1643 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6)

25 δ ppm: 1.65-1.80 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.60-3.20 (6H, m), 3.25-3.65 (10H, m), 4.70-4.90 (3H, m), 5.88 (1H, br), 6.66 (1H, d, $J=2.5Hz$), 6.71 (1H, dd, $J=8.5, 2.5Hz$), 6.77 (2H, d, $J=8.5Hz$), 6.99 (1H, d, $J=8.5Hz$), 7.21 (2H, d, $J=8.5Hz$), 9.45 (1H, br s)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -68.4^\circ (c=0.98, MeOH)$.

30 2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺, 熔点: 181-183 $^\circ C$ (重结晶溶剂: 乙醇-乙酸

乙酯)

IR (KBr): 3156, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

5 δ ppm: 1.35-1.55 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.30-3.05 (14H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.69 (2H, s), 5.10 (1H, br s), 6.59 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.22 (1H, s)

10

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -24.1^\circ$ ($c=1.00$, AcOH).

非晶型的 1-[2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1,2,3,4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶

IR (KBr): 3374, 1634 cm^{-1}

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ ppm: 1.45-1.70 (7H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.65-3.00 (8H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 4.60-4.70 (3H, m), 6.58 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

20

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -14.2^\circ$ ($c=1.00$, CHCl_3).

非晶型的 4-[2-[(2S)-2-[[[(2S)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1,2,3,4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉

25

IR (KBr): 3402, 1649 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

30

δ ppm: 1.40-1.75 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.30-2.95 (7H, m), 3.40-3.65 (8H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.72 (2H, s), 5.10 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.22 (1H, s)

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -15.5^\circ (c=0.49, \text{MeOH})$.

非晶型的 4-[(2S)-2-[[[(2RS)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基丁酰胺

IR (film): 3220, 1616 cm^{-1}

5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ ppm: 1.35-1.75 (2H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.35-3.00 (14H, m), 3.31 (1H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 6.55-6.75 (4H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.22 (1H, s)

10

实施例 5

2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺乙酸盐

15

把 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺(210mg)悬浮于乙醇(10.5ml)中, 向悬浮液中加入 1N 盐酸(546 μL), 加热使混合物溶解。冷却后, 过滤收集沉淀出的结晶, 得到 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺乙酸盐(100mg), 熔点 165-168 $^\circ\text{C}$ 。

20

IR (KBr): 2433, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ ppm: 1.70-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.60-3.60 (13H, m), 4.74 (2H, s), 4.80-4.95 (1H, m), 6.06 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.65-9.00 (2H, m), 9.48 (1H, s)

25

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = -69.3^\circ (c=1.01, \text{H}_2\text{O})$.

30

实施例 6

按照与实施例 5 中所述相似的方法, 使用 L-酒石酸或 1N 硫酸水溶液,

从 2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺制备了下列的化合物。

2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺 0.5 酒石酸盐, 熔点 178-181 °C(重结晶溶剂:

5 乙醇)

IR (KBr): 3634, 3360, 2440, 1659, 1616 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

10 δ ppm: 1.50-1.70 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.40-3.20 (14H, m), 3.40 (2H, br), 3.79 (1H, s), 4.60-4.80 (3H, m), 5.60 (1H, br), 6.63 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.30 (1H, br)

15

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.7^\circ (c=1.03, \text{H}_2\text{O})$.

2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺半硫酸盐, 熔点 202-205 °C(分解)(重结晶溶剂:

20 乙醇)

IR (KBr): 2429, 1638 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

25 δ ppm: 1.50-1.70 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.30-3.30 (15H, m), 4.60-4.80 (3H, m), 5.60 (1H, br), 6.63 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.34 (1H, br s)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -65.2^\circ (c=0.50, \text{DMSO})$.

实施例 7

30 按照与实施例 5 中所述相似的方法, 使用 L-酒石酸或 D-酒石酸, 从 1-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺半硫酸盐, 熔点 202-205 °C(分解)(重结晶溶剂:

基]乙酰基]哌啶制备了下列的化合物。

1-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶 0.5 L-酒石酸盐, 熔点 208-210 °C(重结晶溶剂: 乙醇)

IR (KBr): 3373, 1645 cm^{-1}

5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 1.30-1.70 (7H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.50-3.25 (7H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.85 (1H, s), 4.60-4.75 (3H, m), 6.64 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.20 (1H, br)

10

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -66.9^\circ (c=0.55, \text{MeOH})$.

1-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]哌啶 0.5 D-酒石酸盐, 熔点 206-208 °C(重结晶溶剂: 乙醇)

15

IR (KBr): 3395, 1645 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 1.35-1.70 (7H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.50-3.20 (7H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.82 (1H, s), 4.60-4.75 (3H, m), 5.70 (1H, br), 6.63 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.30 (1H, br)

20

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82.8^\circ (c=0.50, \text{MeOH})$.

实施例 8

按照与实施例 5 中所述相似的方法, 使用 L-酒石酸、 D-酒石酸或富马酸, 从 4-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉制备了下列的化合物。

30

4-[2-[(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘

-7-基氧基]乙酰基]吗啉 0.5 L-酒石酸盐, 熔点 199-201 °C(重结晶溶剂: 乙醇)

IR (KBr): 3430, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

5

δ ppm: 1.50-1.70 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.50-3.20 (7H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 3.82 (1H, s), 4.66 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$),

4.74 (2H, s), 5.70 (1H, br), 6.65 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, d,

$J=8.4\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.30 (1H, br)

10

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -62.6^\circ (c=0.54, \text{MeOH})$.

4-[2-[(2S)-2-[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉 0.5 D-酒石酸盐, 熔点 202-204 °C(重结晶溶剂: 乙醇)

IR (KBr): 3423, 1655 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

15

δ ppm: 1.50-1.70 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.55-3.25 (7H, m), 3.35-3.65 (8H, m), 3.85 (1H, s), 4.68 (1H, dd, $J=9.3,$

3.0Hz), 4.74 (2H, s), 5.90 (1H, br), 6.65 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$),

6.68 (1H, dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.97 (1H,

20

d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.20 (1H, br)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -71.5^\circ (c=0.54, \text{MeOH})$.

4-[2-[(2S)-2-[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]乙酰基]吗啉半富马酸盐, 熔点 193-197 °C(重结晶溶剂: 乙醇)

IR (KBr): 3459, 1643 cm^{-1}

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ ppm: 1.50-1.65 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.55-3.20 (7H,

m), 3.35-3.70 (8H, m), 4.67 (1H, dd, $J=9.3, 3.2\text{Hz}$), 4.74 (2H,

s), 6.46 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8.3,$

2.6Hz), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17

30

(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.30 (1H, br)

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -67.0^\circ (c=0.54, \text{MeOH})$.

试验实施例 1

药物对分离的怀孕大鼠的子宫肌层的自发性收缩的影响

分离怀孕的 SD 大鼠(怀孕 21 天)的子宫, 制备不含基板(basal plate)的子宫肌条(长约 15mm, 宽约 5mm), 按照 Magnus 方法进行实验。把张力为 1g 的标本置于在 37 °C 恒温的 Locke-Ringer 溶液中, 并用 95%的氧气和 5%的二氧化碳的混合物充气。通过一个压力转换器等长诱导子宫肌层的自发性收缩, 并记录在直角坐标图上。通过比较给药前 5 分钟之内和给药后 5 分钟之内子宫的总收缩度来评价药效, 用达到 50%抑制时的药剂浓度(即 EC₅₀ 值)表示。

10 试验实施例 2

药物对分离的大鼠前房的收缩的作用

分离 SD 雄性大鼠(体重 350-400g)的前房, 按照 Magnus 方法进行实验。把张力为 1g 的前房置于在 37 °C 恒温的 Krebs-Henseleit 溶液中, 并用 95%的氧气和 5%的二氧化碳的混合物充气。通过一个压力转换器等长诱导前房的自发性收缩, 并记录在直角坐标图上。给药后, 评价药效, 用使心率增大 20 次/分钟的药剂浓度(即 EC₂₀ 值)表示。

试验实施例 3

急性毒性

以 50mg/kg 的剂量, 向 4 只年龄为 4 周的雌性 ICR 小鼠静脉注射 2-
20 [(2S)-2-[[[(2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-1, 2, 3, 4-四氢化萘-7-基氧基]-N, N-二甲基乙酰胺的盐水溶液。给药 24 小时后没有发现动物死亡。