

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99805393.7

[51] Int. Cl.

C07C 311/15 (2006.01)
C07C 311/20 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07C 311/37 (2006.01)
C07C 311/25 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1289475C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/38 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

[22] 申请日 1999.4.12 [21] 申请号 99805393.7

[30] 优先权

[32] 1998.4.29 [33] US [31] 60/083,415

[32] 1999.4.12 [33] US [31] 09/290,651

[86] 国际申请 PCT/US1999/007971 1999.4.12

[87] 国际公布 WO1999/055667 英 1999.11.4

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.23

[73] 专利权人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·L·达西 T·W·洛文伯格

J·J·麦纳利 A·B·雷茨

M·A·杨曼

审查员 常晓屿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

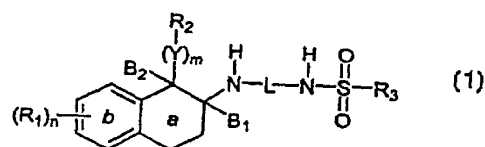
权利要求书 10 页 说明书 58 页

[54] 发明名称

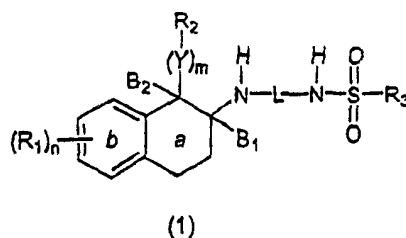
在肥胖症和其它病症的治疗中用作神经肽 YY5 受体配体的 N-取代的氨基 1,2,3,4-四氢化萘

[57] 摘要

本发明描述了作为神经肽 YY5 (NPY5) 受体配体的式(1) β -氨基 1,2,3,4-四氢化萘衍生物、其制备方法以及含有 β -氨基 1,2,3,4-四氢化萘衍生物作为活性组分的药物组合物。 β -氨基 1,2,3,4-四氢化萘可用于与 NPY 受体亚型 Y5 有关的疾病和紊乱的治疗。



1. 式 1 的化合物或其可药用盐,



其中, R_1 独立地选自下述基团: 氢; 羟基; 卤素; C_{1-8} 烷氧基; 卤素取代的 C_{1-8} 烷氧基; 三氟 C_{1-6} 烷基; C_{1-8} 烷硫基和被选自卤素、三氟 C_{1-6} 烷基和 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷硫基; C_{3-6} 环烷基; C_{3-8} 环烷氧基; 硝基; 氨基; C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-8} 二烷基氨基; C_{4-8} 环烷基氨基; 氰基; 羧基; C_{1-5} 烷氧基羰基; C_{1-5} 烷基羰基氧基; 甲酰基; 氨基甲酰基; 苯基; 被选自卤素、羟基、硝基、氨基和氰基的取代基所取代的苯基;

n 是 0—2;

B_2 选自氢; C_{1-5} 烷基; 卤素取代的 C_{1-5} 烷基;

Y 是亚甲基;

m 是 0—3;

R_2 选自下述基团: 氢; 羟基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{3-7} 环烷基; 卤素; 苯基; 被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 二烷基氨基的取代基所取代的苯基; 萘基; 苯氧基; 被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟 C_{1-6} 烷基、氰基和硝基的取代基所取代的苯氧基; 苯硫基和被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、硝基和氨基的取代基所取代的苯硫基; 选自吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基的杂芳基; 被选自 C_{1-6} 烷基和卤素的取代基所取代的杂芳基, 该杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基;

B_1 选自氢; C_{1-5} 烷基; 被卤素取代的 C_{1-5} 烷基;

L 选自 C_{1-8} 亚烷基; C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 环亚烷基; C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 亚烷基; C_{2-4} 烯撑 C_{3-7} 环烷基 C_{2-4} 烯撑; C_{2-4} 炔撑 C_{3-7} 环烷基 C_{2-4} 炔撑; 和 C_{1-4} 亚烷基芳基 C_{1-4} 亚烷基;

R_3 选自: C_{1-8} 烷基; 被选自 C_{1-8} 烷氧基和卤素的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基; C_{3-7} 环烷基; 被选自 C_{1-8} 烷氧基和卤素的取代基所取代的 C_{3-7} 环烷基; 苯基; 被选自 C_{1-8} 烷基、卤素、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷氧基和氰基的取代基所取代的苯基; 萘基; 被选自卤素、硝基、氨基和氰基的取代基所取代的萘基; 选自吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基的杂芳基; 和被选自卤素、硝基、氨基和氰基的取代基所取代的杂芳基, 该杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基。

2. 权利要求 1 的化合物, 选自:

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺酰胺;

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]-5-戊基]2-萘磺酰胺;

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺酰胺;

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-氟苯磺酰胺;

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-氟-1-苯基-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺酰胺;

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(1-丙烯-3-基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺;

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-羟基丙基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺; 和

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(正丙基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中盐是盐酸盐。

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,

其中, B_2 是氢; 和

B_1 是氢。

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中,

R_1 是氢、 C_{1-8} 烷氧基、硝基、卤素、氨基、羟基或 C_{1-6} 烷基氨基;

B_1 和 B_2 是氢;

m 是 0—3;

n 是 1—2;

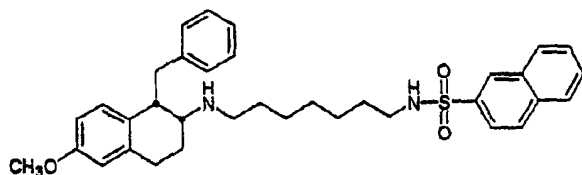
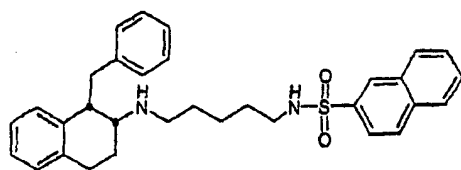
R_2 是苯基、取代的苯基、萘基、杂芳基、取代的杂芳基或 C_{3-7} 环烷基;

L 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基 C_{3-7} 环烷基;

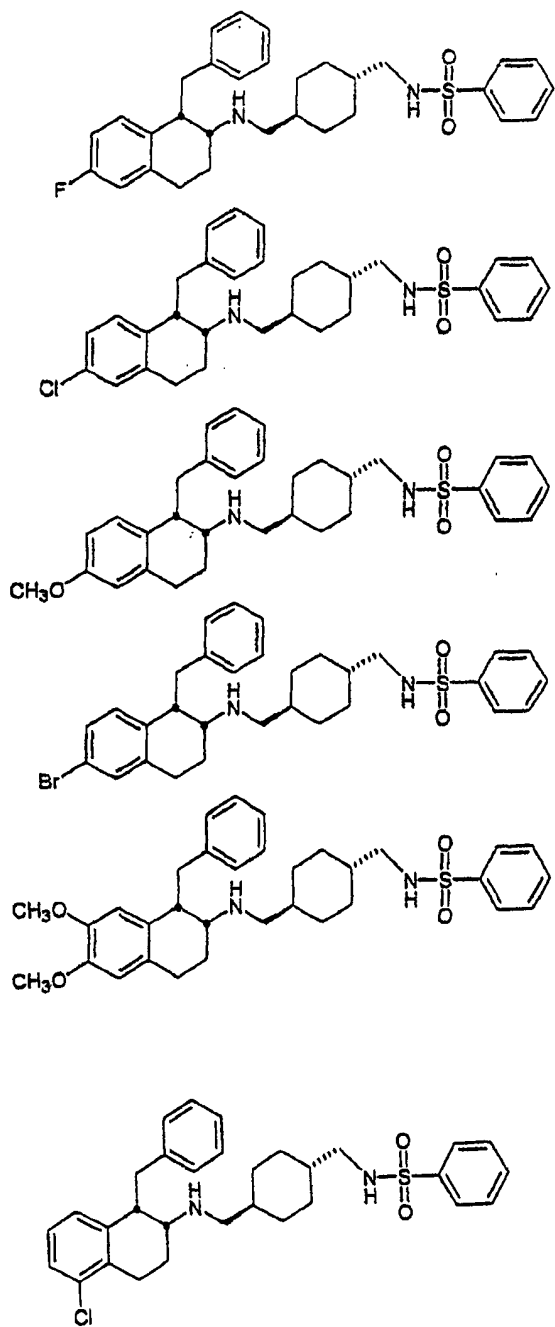
R_3 是苯基、取代的苯基、萘基或杂芳基, 和
所述取代的苯基和取代的杂芳基中的取代基具有如权利要求 1 中的定义。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中杂芳基选自吡啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基。

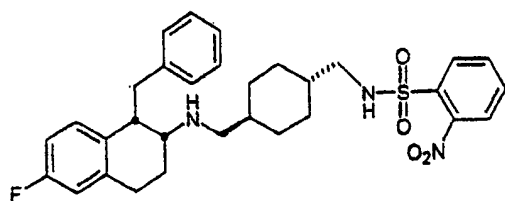
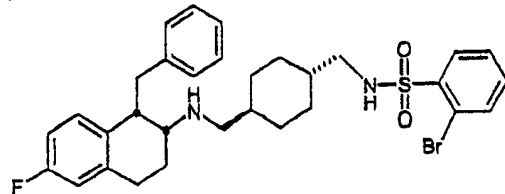
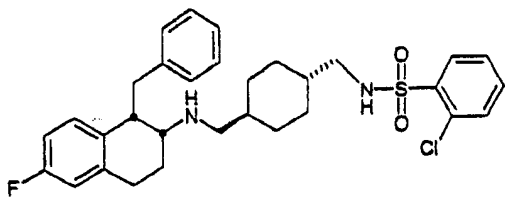
7. 权利要求 1 的化合物, 选自:



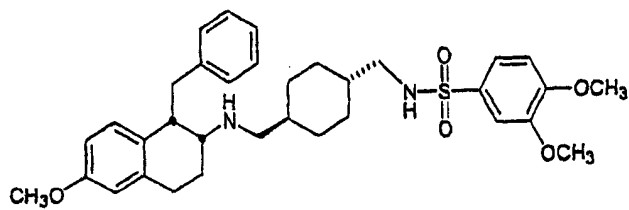
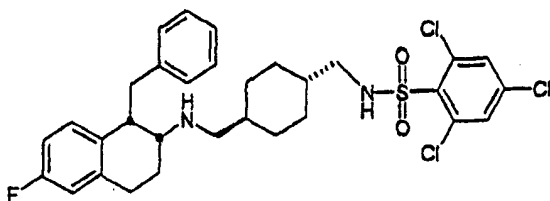
8. 权利要求1的化合物选自:



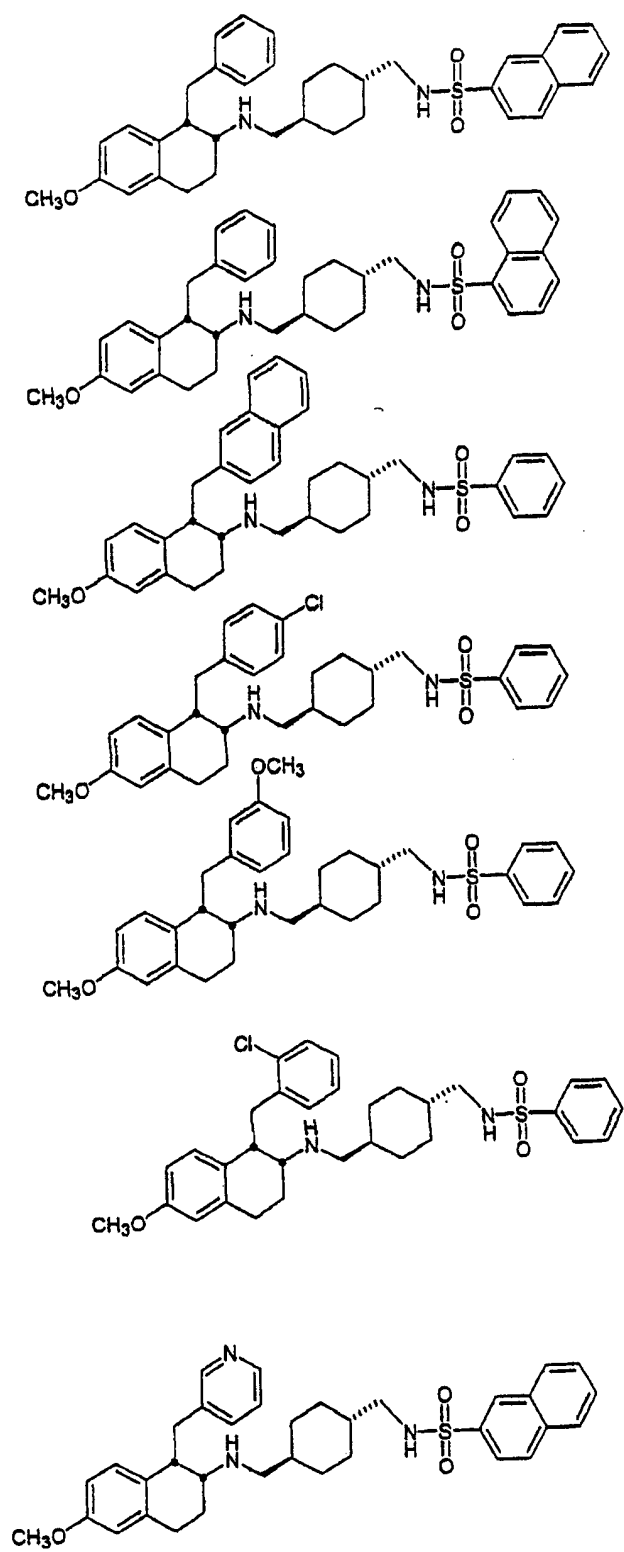
9. 权利要求1的化合物选自:



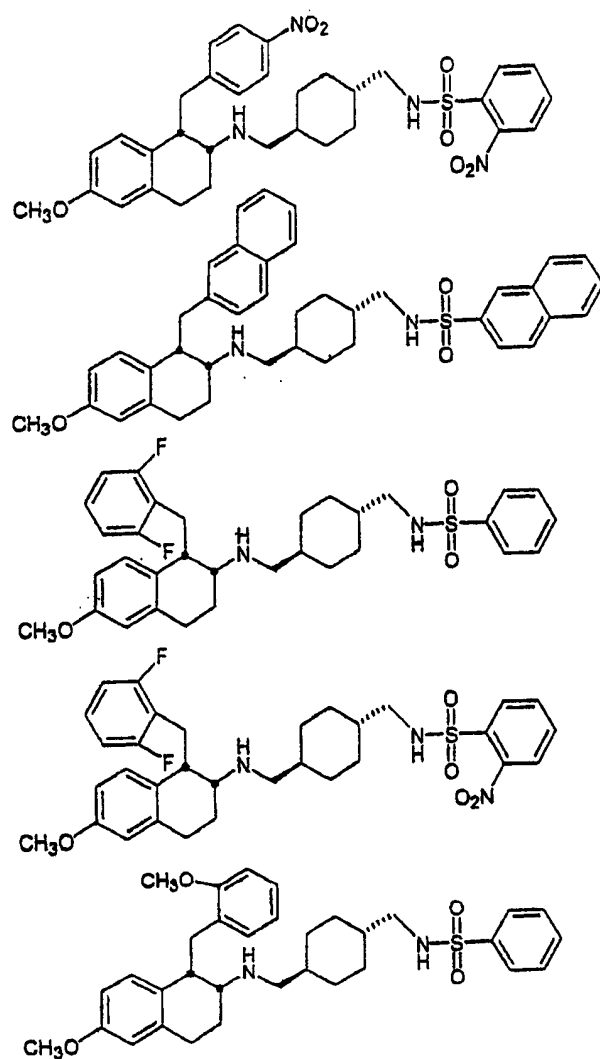
10. 权利要求1的化合物选自:



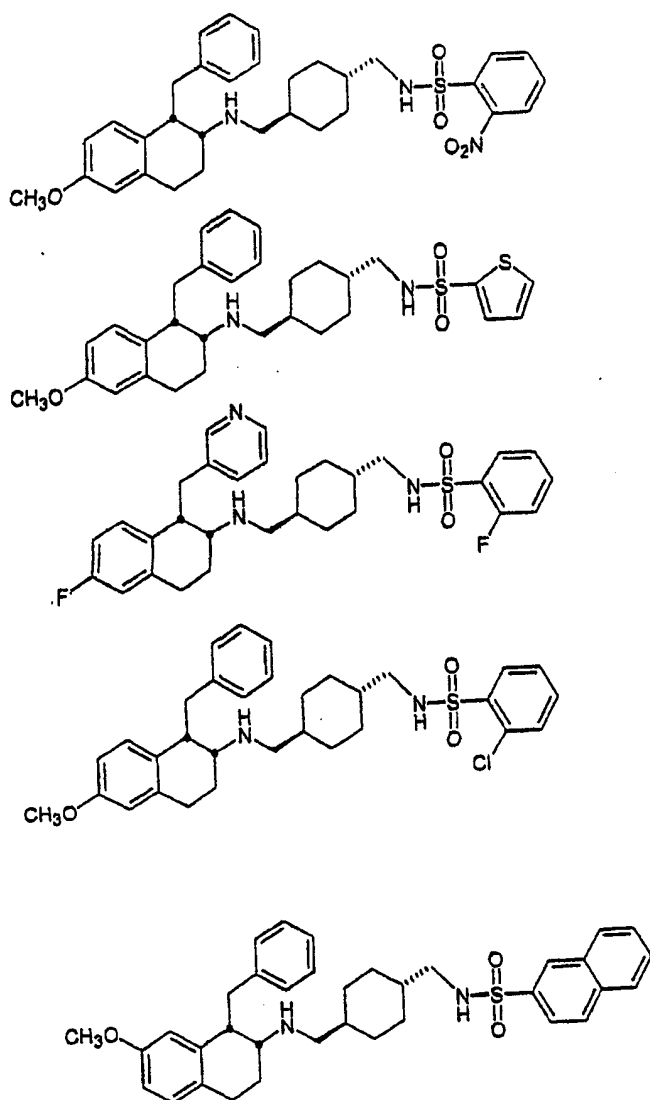
11. 权利要求1的化合物选自:



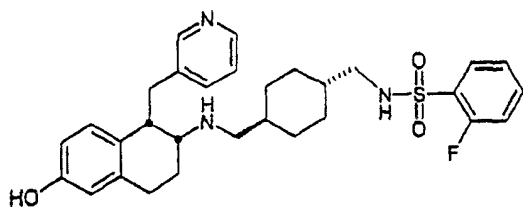
12. 权利要求1的化合物选自:



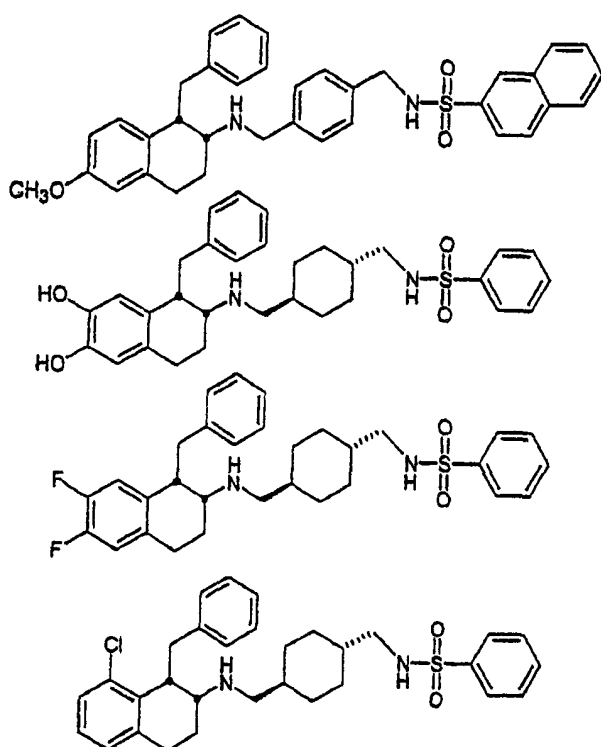
13. 权利要求1的化合物选自:



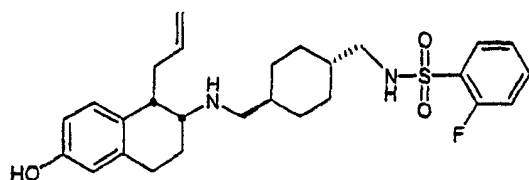
14. 权利要求1的化合物，其为：



15. 权利要求1的化合物选自：



16. 权利要求1的化合物，其为：



17. 权利要求1的化合物在制备用于治疗与 NPY 受体亚型 5 有关的紊乱和疾病的药物中的用途。

18. 用于治疗与 NPY Y5 受体亚型有关的疾病或紊乱的药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1 化合物和可药用载体。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其用于治疗由下述疾病导致的紊乱或病症：进食失调、肥胖症、神经性食欲过盛、糖尿病、血脂异常、高血压、记忆丧失、癫痫发作、偏头疼、睡眠失调、疼痛、性欲/生殖失调、抑郁症、焦虑、脑出血、休克、充血性心力衰竭、鼻充血或腹泻。

在肥胖症和其它病症的治疗中用作神经肽 Y Y5
受体配体的 N-取代的氨基 1,2,3,4-四氢化萘

本申请是基于 1998 年 4 月 29 日提交的申请号为 60/083,415 的专利申请。

发明领域

本发明涉及一系列β-氨基 1,2,3,4-四氢化萘衍生物、含有这些衍生物的药物组合物以及在这些衍生物的制备方法中使用的中间体。本发明化合物是神经肽 Y Y5 (NPY5) 受体的配体, 所述神经肽受体与许多中枢神经系统疾病和情感性精神病有关。另外, 本发明的许多化合物能降低啮齿类动物喂养中的食物消耗。

发明背景

哺乳动物中央神经系统的调节和活动受一系列相互依赖的受体、神经元、神经递质和蛋白质的控制。当受到外部或内部刺激时, 神经元在该系统中起到了及其重要的作用, 它们通过释放与特定蛋白相结合的神经递质产生反应。内原小分子神经递质的一般实例, 如乙酰胆碱、肾上腺素、去肾上腺素、多巴胺、血清素、谷氨酸盐和γ-氨基丁酸是已知的, 它们是识别作为配体的上述化合物的特定受体(“The Biochemical Basis of Neuropharmacology”, Sixth Edition, Cooper, J. R.; Bloom, F. E.; Roth, R. H. Eds., Oxford University Press, New York, NY 1991)。

除了内原小分子神经递质外, 有越来越多的证据表明, 神经肽在神经元活动中起主要作用。目前认为, 神经肽与一千亿人类中枢神经系统神经元的约半数以上神经元共同定位。除了人类以外, 在很多动物物种中也发现了神经肽。在某些情况下, 这些动物中的肽的组成是非常相似的。这一发现表明, 神经肽的功能是极其重要的并且不受进化改变的影响。另外, 与小分子神经递质不同的是, 神经肽通常是通过神经元核蛋白体合成。在某些情况下, 活性神经肽是作为经酶催化处理可产生活性物质的大分子蛋白的一部分合成。基于这些不同, 与小分子神经递质相比, 以神经肽为基础, 可提供治疗 CNS 疾病和失调的新方法。尤其是那些能影响神经肽与其各自受体的结合或能改善由神经肽调

节的响应的试剂是用于与神经肽有关的疾病的有潜力的疗法。

许多疾病都与中枢神经系统中受体和配体之间的复杂的相互依赖的系统有关；这些疾病包括神经变性疾病、诸如焦虑症、抑郁症、精神性痛和精神分裂症的情感失调和包括代谢成分在内的情感性精神状态不良，即，肥胖症。上述精神状态不良、紊乱和疾病已采用小分子和肽进行治疗，这些小分子和肽用于调节对内原神经递质响应的神经元。

这类神经肽的一个实例是神经肽 Y (NPY)。NPY 首先是从猪脑中分离出来 (Tatemoto, K. et al. *Nature* 1982, 296, 659)，其结构与胰多肽 (PP) 家族的其它成员相类似，所述胰多肽 (PP) 家族可以是例如主要由肠中的内分泌细胞合成的肽 YY 和由胰合成的胰多肽。神经肽 Y 是由含有酰胺化 C-末端的 36 个氨基酸组成的单肽蛋白质。与胰多肽家族的其它成员相似，NPY 具有特定的构象，其由一个 N-末端多脯氨酸螺旋区和一个两亲型 α -螺旋区构成，两个区之间通过特征 PP 折叠连接 (Vladimir, S. et al. *Biochemistry* 1990, 20, 4509)。另外，很多动物物种的 NPY 序列已被阐明并且均与人类蛋白质具有高度的氨基酸同源性 (在大鼠、狗、兔、猪、牛、羊中>94%) (参见 Larhammar, D. in “The Biology of Neuropeptide Y and Related Peptides”, Colmers, W. F. and Wahlestedt, C. Eds., Humana Press, Totowa, NJ 1993)。

结合 NPY 和相关肽作为配体的内原受体蛋白质已被识别和区分，并且其中的一些蛋白质已被克隆和表达。基于结合方式、药理学和/或组成分析 (如果特性已知)，现如今已识别出六个不同的受体亚型[Y1, Y2, Y3, Y4(PP), Y5, Y6(原来标识为 Y5 受体)] (Wahlestedt, C. et al. *Ann. NY Acad. Sci.* 1990, 611, 7; Larhammar, D. et al. *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 19035; Wahlestedt, C. et al. *Regul. Pept.* 1986, 13, 307; Fuhlendorff, J. U. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 182; Grundemar, L. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, 258, 633; Laburthe, M. et al. *Endocrinology* 1986, 118, 1910; Castan, I. et al. *Endocrinology* 1992, 131, 1970; Gerald, C. et al. *Nature* 1996, 382, 168; Weinberg, D. H. et al. *Journal of Biological Chemistry* 1996, 271, 16435; Gehlert, D. et al. *Current Pharmaceutical Design* 1995, 1, 295; Lundberg, J. M. et al. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 1996, 17, 301)。大多数或可能所有的 NPY 受体蛋白均属于所谓的 G-蛋白偶联受体家族 (GPCR)。通过腺苷酸环化酶的作用，神经肽 Y5 受体 (一种公认的 GPCR) 与细胞环腺

苷一磷酸(cAMP)的水平负偶联(Gerald, C. et al. Nature 1996, 382, 168; Gerald, C. et al. PCT WO 96/16542)。例如, NPY 抑制毛喉素刺激的 cAMP 产生/成神经细胞瘤细胞系中的水平。在该模式中模拟 NPY 的 Y5 配体是一种促效剂, 而竞争性地逆转 NPY 对毛喉素刺激的 cAMP 产生的抑制作用则是一种拮抗剂。

神经肽 Y 本身是 NPY 受体的原型底物, 其结合能引起体内和体外众多药理和生理作用。如果对动物活体的脑给药(脑室内(icv)或扁桃体内), NPY 在确定患焦虑症, 如患 elevated plusmaze、Vogel punished 酗酒和 Geller-Seifter's bar-pressing conflict paradigms 的动物模型中产生抗焦虑作用(Heilig, M. et. al. Psychopharmacology 1989, 98, 524; Heilig, M. et. al. Reg. Peptides 1992, 41, 61; Heilig, M. et. al. Neuropsychopharmacology 1993, 8, 357)。这些模拟 NPY 的化合物被假定可用于治疗抗焦虑症。

在患有严重抑郁症的患者和自杀受害者的脑脊髓液中, 神经肽 Y 的免疫反应性显著下降(Widdowson, P. S. et. al. Journal of Neurochemistry 1992, 59, 73), 并且, 相对于参照组, 用三环抗抑郁药治疗后的大鼠的 NPY 显著增加(Heilig, M. et. al. European Journal of Pharmacology 1988, 147, 465)。这些发现表明, 某些抑郁症与 NPY 应答不足有关, 并且, 调节 NPY 能系统的化合物可以用于治疗抑郁症。

神经肽 Y 提高了动物学习模型中的记忆和行为得分(Flood, J. F. et. al. Brain Research 1987, 421, 280), 因而可用作治疗神经变性疾病, 如早老性痴呆症(AD)以及与爱滋病有关的疾病和老年性痴呆的认知增强剂。

上升的 NPY 血浆浓度存在于经受高交感神经活性发作, 如实施外科手术、新生儿分娩和出血的动物体和人体中(Morris, M. J. et. al. Journal of Autonomic Nervous System 1986, 17, 143)。改变 NPY 能系统的这些化学物质可以用于减缓紧张状况。

神经肽 Y 还调节内分泌功能, 如在啮齿类动物体内释放黄体化激素(LH)(Kalra, S. P. et. al. Frontiers in neuroendocrinology 1992, 13, 1)。由于 LH 对于哺乳动物排卵非常重要, 因此, 模拟 NPY 作用的化合物能用于治疗不孕症, 尤其是治疗患有所谓黄体期缺乏症的妇女。

神经肽 Y 是食物摄入的有效刺激剂; 如果直接向 CNS 中注射十亿分之一克神经肽 Y, 则可令饱足的大鼠进食过量(Clark, J. T. et. al. Endocrinology 1984,

115, 427; Levine, A. S. et. al. Peptides 1984, 5, 1025; Stanley, B. G. et. al. Life Sci. 1984, 35, 2635; Stanley, B. G. et. al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1985, 82, 3940)。因此 NPY 在啮齿类动物体内是促进食欲的, 但是, 如果实施脑室给药, 则其不能起到抗焦虑作用, 因此, 神经肽受体的拮抗作用可用于治疗诸如肥胖症、神经性食欲缺乏和神经性食欲过剩的进食紊乱症。

近年来, 已发现和开发了许多有效的、结构特征明显的小分子 Y1 拮抗剂 (Hipskind, P. A. et. al. Annu. Rep. Med. Chem. 1996, 31, 1-10; Rudolf, K. et. al. Eur. J. Pharmacol. 1994, 271, R11; Serradeil-Le Gal, C. et. al. FEBS Lett. 1995, 362, 192; Wright, J. et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1809; Poindexter, G. S. et. al. United States Patent 5,668,151; Peterson, J. M. et. al. WO9614307(1996))。尽管声称其在啮齿动物模型喂养中有活性, 但是, 目前还不清楚对进食反应的抑制作用是否是起因于 Y1 受体的拮抗作用。

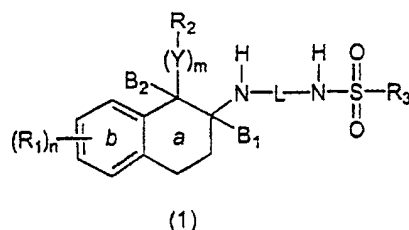
一些划时代的研究有力地表明, 是“非典型的 Y1”受体和/或 Y5 受体 (而不是典型的 Y1 受体) 引起动物体内 NPY 刺激的食物消耗。现已表明, 虽然与典型 Y1 受体的结合弱, NPY 片断 NPY₂₋₃₆ 仍是有效的进食诱导剂 (Stanley, B. G. et. al. Peptides 1992,13,581)。相反, 现已报道, 一种潜在的选择性 Y1 兴奋剂对于刺激动物进食是无效的 (Kirby, D. A. et. al. J. Med. Chem. 1995,38,4579)。与本发明有关的其它内容是, 现已报道, 如果将[D-Trp³²]NPY, 一种选择性 Y5 受体激活剂, 注射到大鼠的丘脑下部, 则会刺激食物的摄入 (Gerald, C. et. al. Nature 1996,382,168)。由于[D-Trp³²]NPY 可视作是不具有可评估的 Y1 活性的 Y5 受体的全兴奋剂, 因此, 假定是 Y5 受体引起进食反应。相应地, 拮抗 Y5 受体的化合物对于抑制食物摄入 (尤其是 NPY 刺激的食物摄入) 应当是有效的。

其它与本发明有关的是, 公开了用作 Y5 拮抗剂的芳基磺胺类化合物。在 PCT WO 97/19682 中公开了由芳基烷基胺衍生得到的用作 Y5 拮抗剂的芳基磺胺和磺酰胺类化合物, 据报道, 它们可减少动物体内的食物消耗。在 PCT WO 97/20820、PCT WO 97/20822 和 PCT WO 97/20823 中同样要求保护用作 Y5 拮抗剂并可减少进食的含有杂环系的磺胺类化合物, 如噻唑啉-2,4-二嗪(diazirine)类化合物。其中均没有公开 α -取代的 β -氨基 1,2,3,4-四氢化萘。本发明描述的 N-取代的氨基 1,2,3,4-四氢化萘类化合物是新的分子体, 其结合基序可不同于上述

Y5 配体和其它在专利文献及出版物中公开的 Y5 配体,但仍结合于 Y5 受体的类似区域。

发明概述

本发明涉及式 1 化合物及其对映异构体、非对映异构体和其可药用盐,



其中, R_1 独立地选自下述基团: 氢; 羟基; 卤素; C_{1-8} 烷基; 被选自诸如氯、溴和氟的卤素所取代的 C_{1-8} 烷基; C_{1-8} 烷氧基; 被选自诸如氯、溴、氟和碘的卤素所取代的 C_{1-8} 烷氧基; 三氟烷基; C_{1-8} 烷硫基和被选自诸如氯、溴、氟和碘的卤素、三氟烷基和 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代的 C_{1-8} 烷硫基; C_{3-6} 环烷基; C_{3-8} 环烷氧基; 硝基; 氨基; C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-8} 二烷基氨基; C_{4-8} 环烷基氨基; 氰基; 羧基; C_{1-5} 烷氧基羰基; C_{1-5} 烷基羰基氧基; 甲酰基; 氨基甲酰基; 苯基; 被选自卤素、羟基、硝基、氨基和氰基的取代基所取代的苯基。

n 是 0—2。

B_2 选自氢; C_{1-5} 烷基; 卤素取代的 C_{1-5} 烷基;

相对于 B_1 , B_2 可具有顺式或反式立体化学取向; 各非对映异构体组的两种对映体都构成本发明的一部分;

Y 是亚甲基;

m 是 0—3;

R_2 选自下述基团: 氢; 羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; 诸如氟和氯的卤素; C_{3-7} 环烷基; 苯基; 被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 二烷基氨基的取代基所取代的苯基; 萘基; 苯氧基; 被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟 C_{1-6} 烷基、氰基和硝基的取代基所取代的苯氧基; 苯硫基和被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、硝基和氨基的取代基所取代的苯硫基; 诸如吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基的杂芳基; 被选自 C_{1-6} 烷基和卤素的取代基所取代的杂芳基; 和诸如吡咯烷基和哌啶基的杂环烷基;

B_1 选自氢; C_{1-5} 烷基; 被卤素取代的 C_{1-5} 烷基

相对于 B_2 , B_1 可具有顺式或反式立体化学取向; 各非对映异构体组的两种对映体都构成本发明的一部分;

L 选自: C_{1-8} 亚烷基; C_{2-10} 烯撑; C_{2-10} 炔撑; C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 亚环烷基; C_{1-4} 亚烷基 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 亚烷基; C_{2-4} 烯撑 C_{3-7} 环烷基 C_{2-4} 烯撑; C_{2-4} 炔撑 C_{3-7} 环烷基 C_{2-4} 炔撑; C_{1-4} 亚烷基芳基 C_{1-4} 亚烷基; 和 C_{2-4} 烯撑芳基 C_{2-4} 烯撑;

R_3 选自 C_{1-8} 烷基; 被选自烷氧基和卤素的取代基所取代的 C_{1-8} 烷基; 环烷基; 被选自烷氧基和卤素的取代基所取代的环烷基; 苯基; 被选自 C_{1-8} 烷基、卤素、硝基、氨基、烷基氨基、烷基磺酰基、烷氧基和氰基的取代基所取代的苯基; 萘基; 被选自卤素、硝基、氨基和氰基的取代基取代的萘基; 选自吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基和咪唑基的杂芳基; 和被选自卤素、硝基、氨基和氰基的取代基所取代的杂芳基。

除非另有说明, 本发明中单独使用或作为取代基的一部分使用的术语“烷基”和“烷氧基”包括具有 1—8 个碳原子的直链和支链烷基和烷氧基。例如, 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-甲基-3-丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、新戊基、己基、1-甲基戊基和 3-甲基戊基。烷氧基是由上述直链和支链烷基形成的氧醚。术语“芳基”指苯基和萘基。除非另有说明, 术语“卤素”指溴、氯、氟和碘。术语“环烷基”指具有 3—7 个碳原子的环烷基。对于取代基, 术语“独立地”指在可能有一个以上的取代基存在时, 取代基之间可相互相同或不同。

采用本领域技术人员已知的技术, 可将具有碱性基团的本发明化合物转化成相应的酸加成盐。为此, 可采用的合适的酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸或糖精酸等等。一般而言, 通过将式 1 化合物的游离碱与酸反应并分离出盐, 即可制得酸加成盐。

根据常规的制药配合技术, 将一种或多种化合物与药用载体紧密掺合, 可制备含有一种或多种本发明化合物作为活性成分的药物组合物。根据所需的给

药途径 (例如, 口服给药和胃肠外给药) 选择各种形式的载体。因此, 适用于诸如悬浮液、酏剂和溶液的液体口服制剂的载体和添加剂包括水、甘醇、油类、醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等等; 适用于诸如粉剂、胶囊和片剂的固体口服制剂的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂等等。固体口服制剂也可以用诸如糖的物质包衣或将其肠溶包衣, 以调整其主要吸收位置。对于胃肠外给药, 载体通常由无菌水组成, 并可加入其它配合剂以增加溶解性或防腐性。使用含水载体和适当的添加剂也可制备注射悬浮液或溶液。

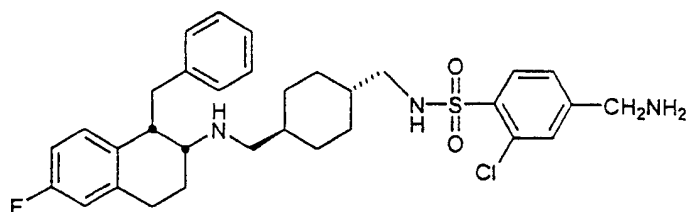
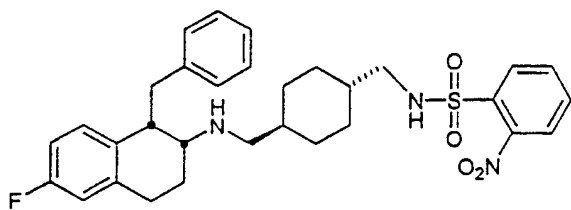
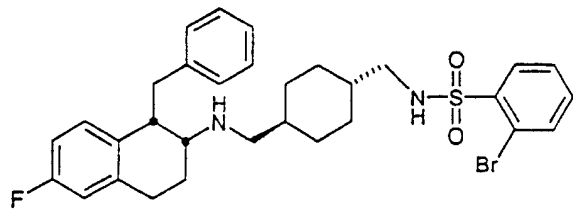
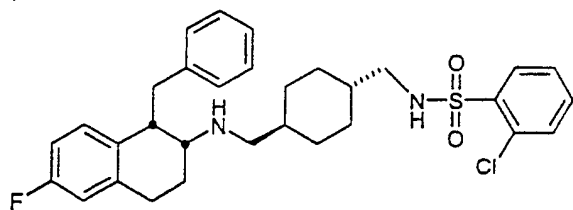
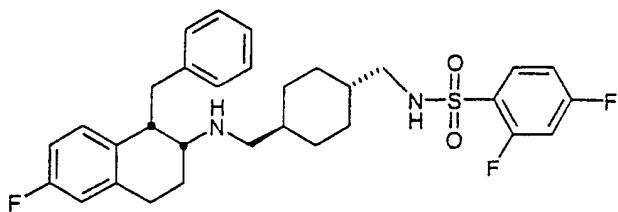
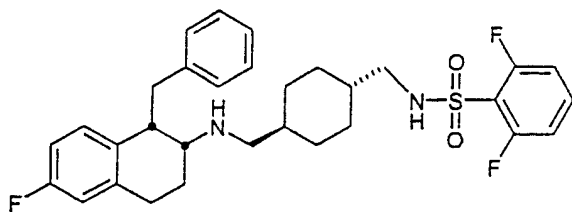
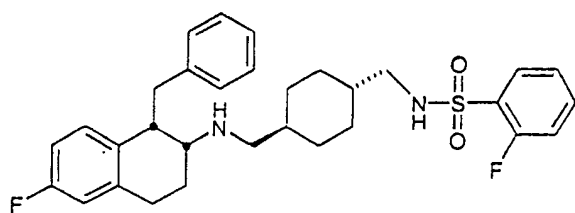
对于治疗中枢神经系统疾病而言, 本发明的药物组合物一般每剂量含有约 1—1000mg 活性组份; 每天可服用一个或多个剂量。治疗中枢神经系统疾病的专业人员通过试验即可确定用药的最佳剂量和对具体病症或紊乱的给药频率。优选剂量为 1—100 mg/kg。

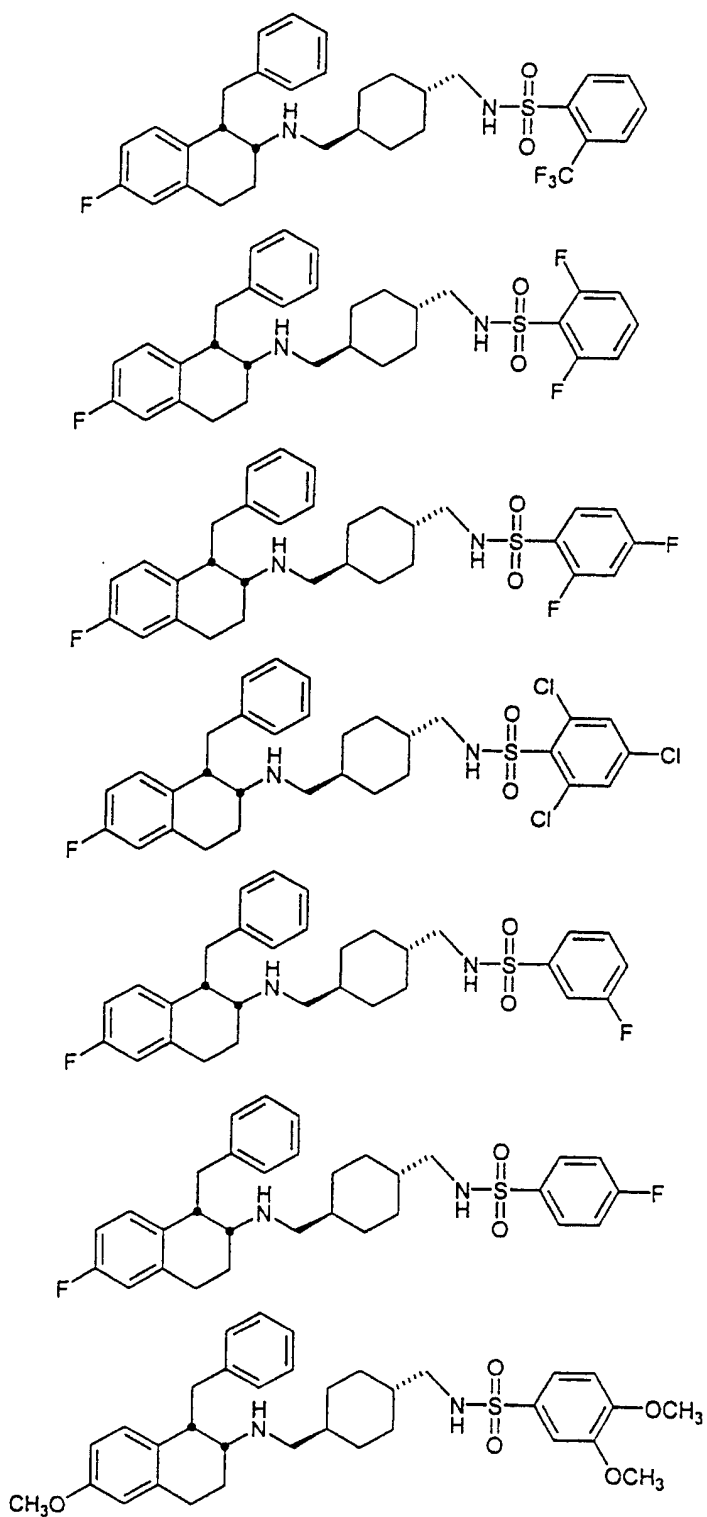
作为 NPY5 受体的调节剂, 式 1 化合物可用于治疗诸如肥胖症、神经性食欲缺乏和神经性食欲过剩等进食紊乱症和治疗诸如癫痫症、抑郁症、焦虑症和性欲/生殖疾病等异常病症, 其中调节 NPY5 受体是有利的。进一步地说, 式 1 化合物可用于治疗由下述疾病导致的紊乱或病症: 进食失调、肥胖症、神经性食欲过盛、糖尿病、血脂异常(dyslipidimia)、高血压、记忆丧失、癫痫发作、偏头疼、睡眠失调、疼痛、性欲/生殖失调、抑郁症、焦虑、脑出血、休克、充血性心力衰竭、鼻充血或腹泻。本发明化合物与内源配体 NPY 和 PYY 竞争, 也可能与非内源配体竞争, 并与 NPY5 受体结合。另外, 本发明化合物通过结合 Y5 受体以对抗 NPY 的作用显示出拮抗活性。

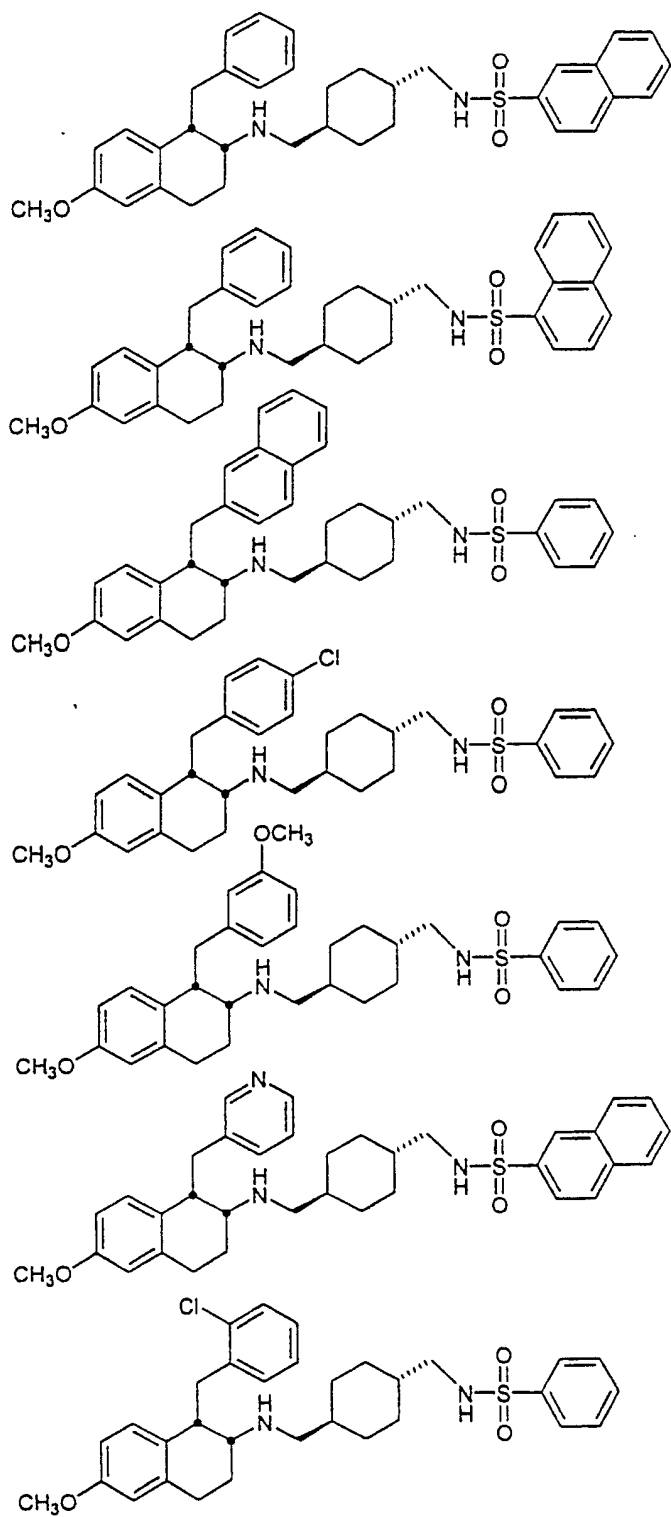
本发明化合物是 NPY5 受体的配体, 但是, 由于本发明化合物与上述 NPY5 受体或任何神经肽、神经递质或 G-蛋白偶联受体结合, 因此, 本发明化合物不仅仅限于药理或生物作用。例如, 本发明化合物也可与多巴胺或血清素受体结合。本发明化合物可有效地用于调节代谢和内分泌功能, 尤其可用于调节与进食有关的功能, 因此, 本发明化合物可用于治疗肥胖症。另外, 本发明化合物可有效地调整其它内分泌功能, 尤其是调节由垂体和下丘脑腺控制的功能, 因此, 可用于治疗黄体化激素 (LH) 释放不足导致的不排卵/不孕症。

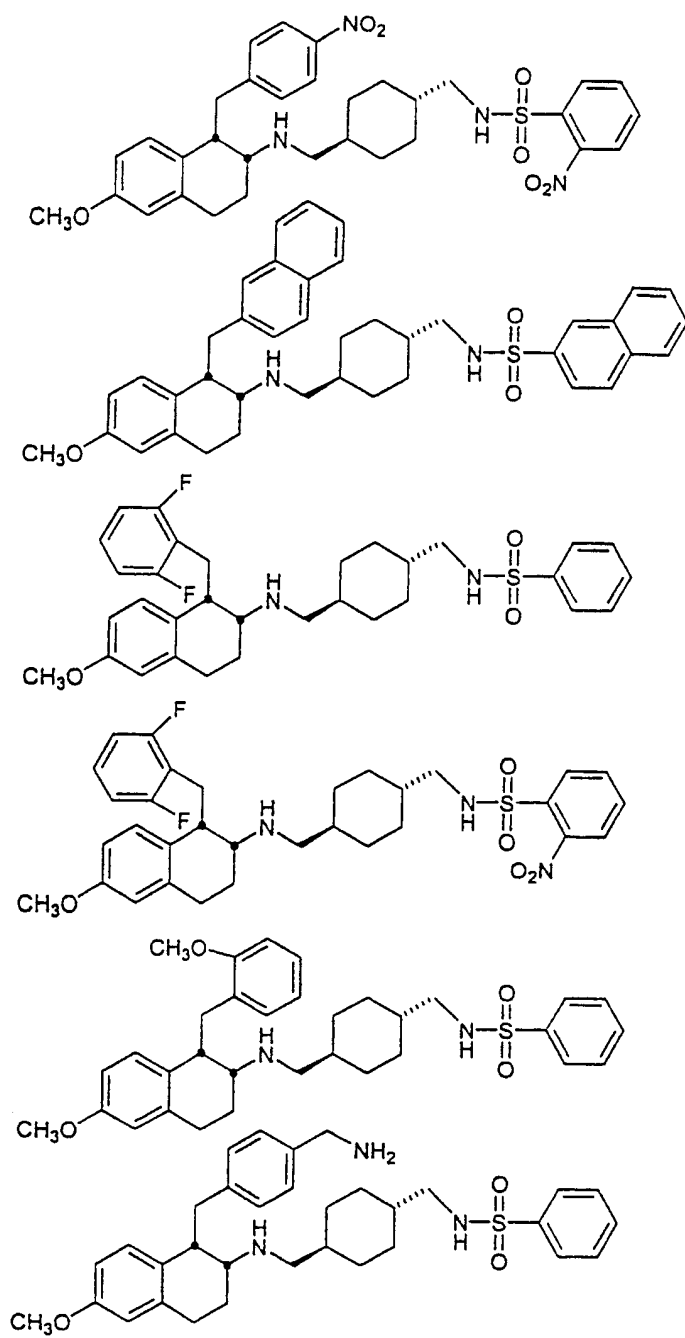
本发明包括含有一种或多种式 1 化合物的药物组合物。式 1 化合物的酰胺前体也是新化合物, 因而也可视作本发明的一部分。

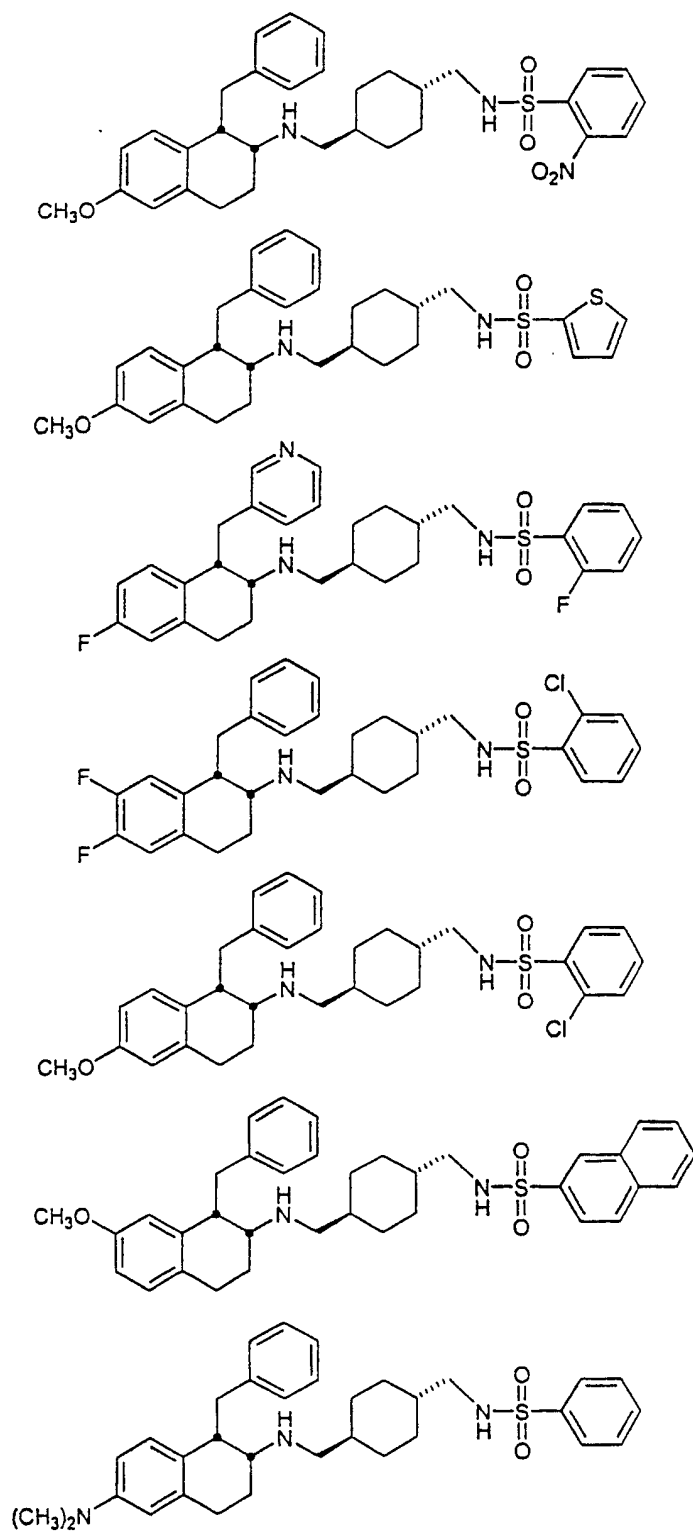
特别优选的式 1 化合物的实例包括:

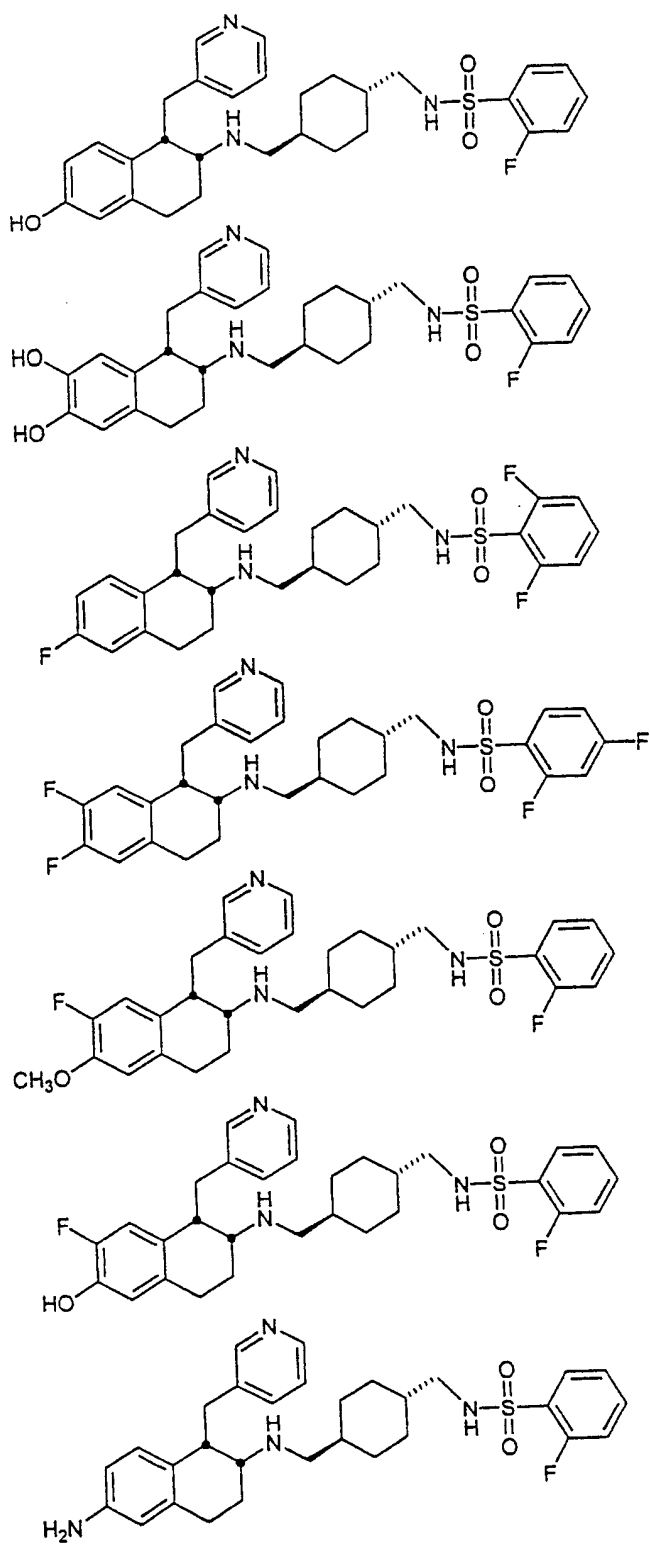


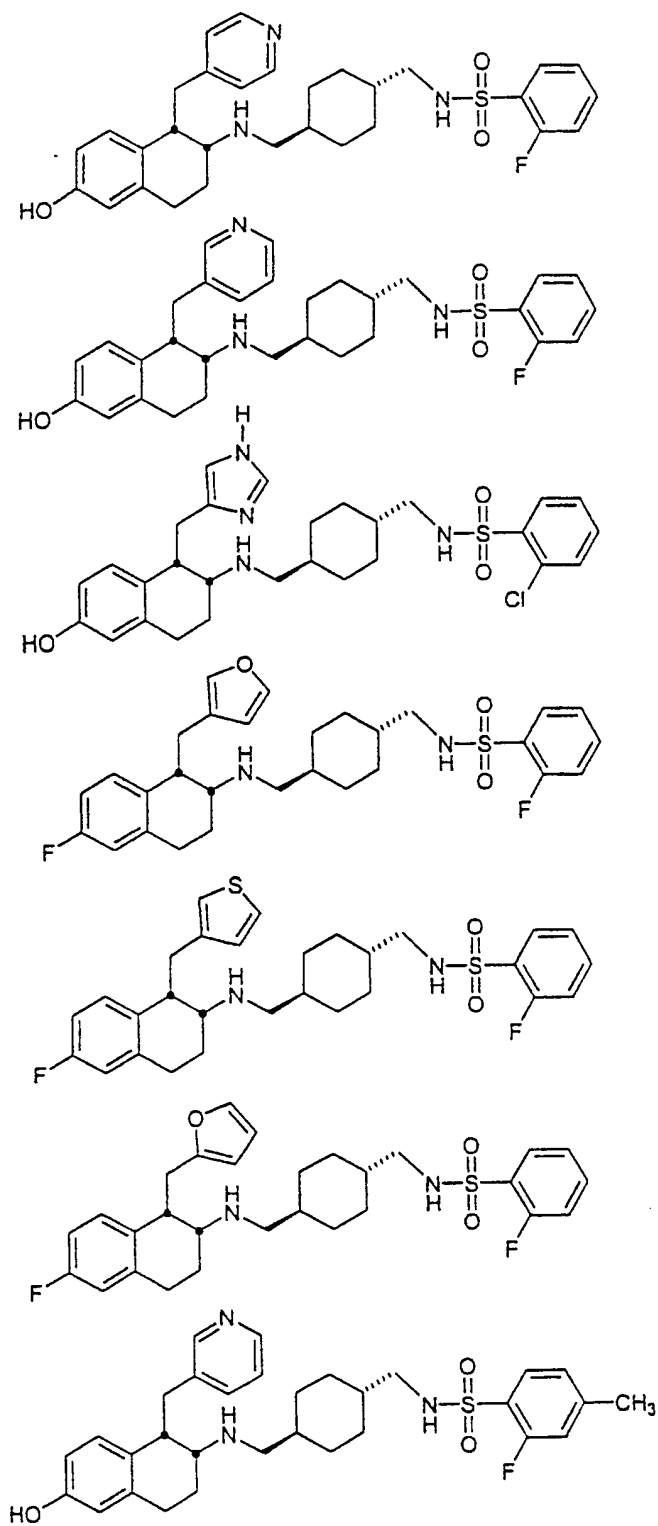


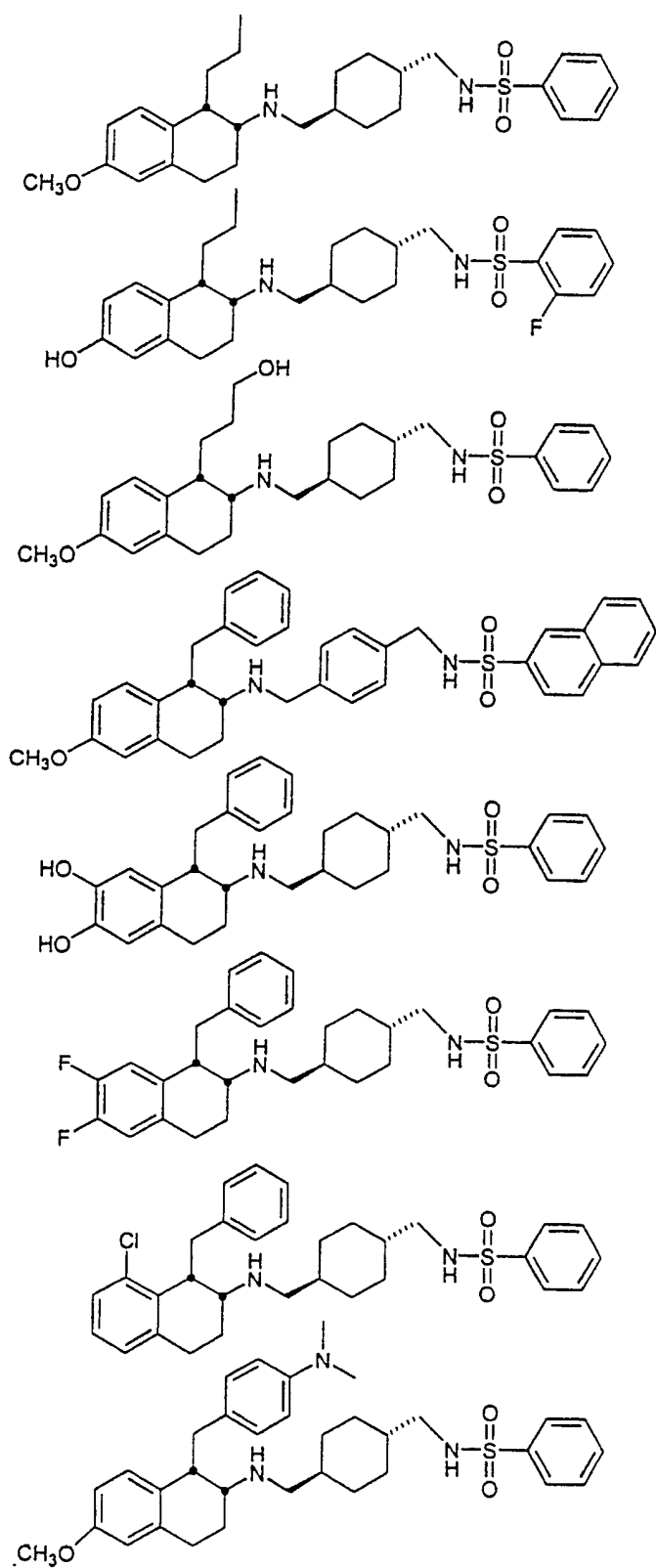


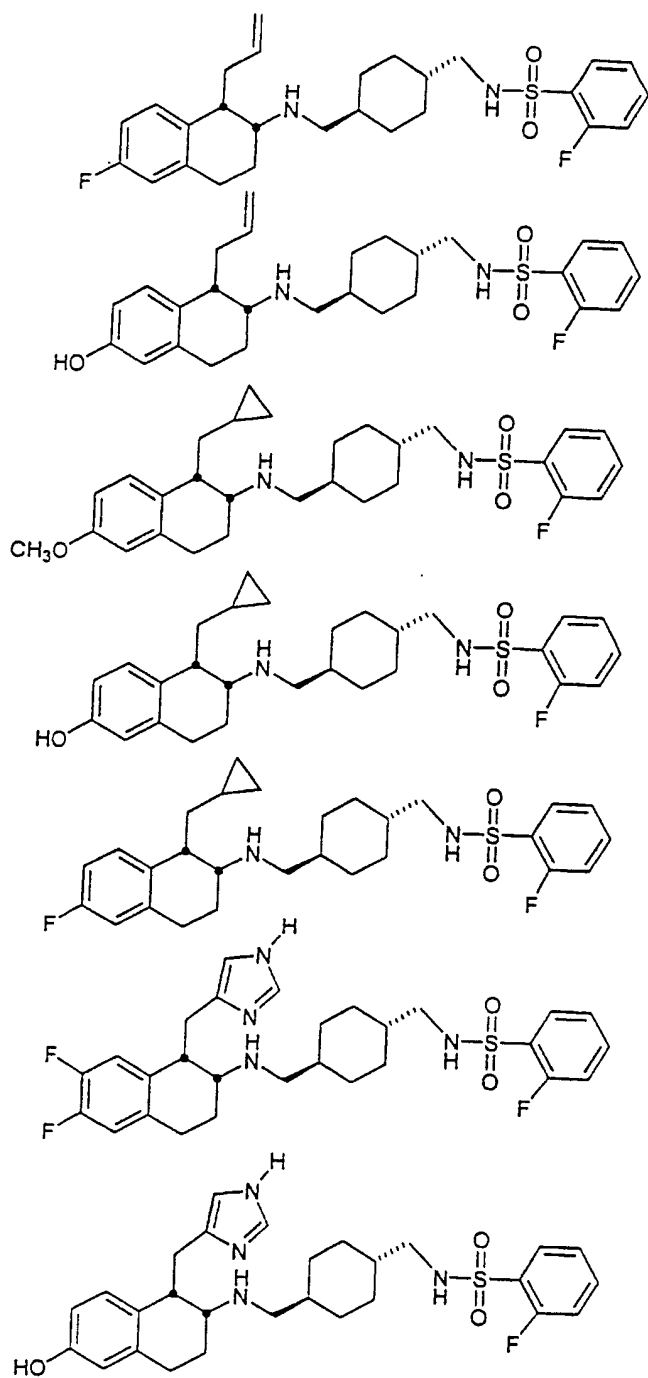


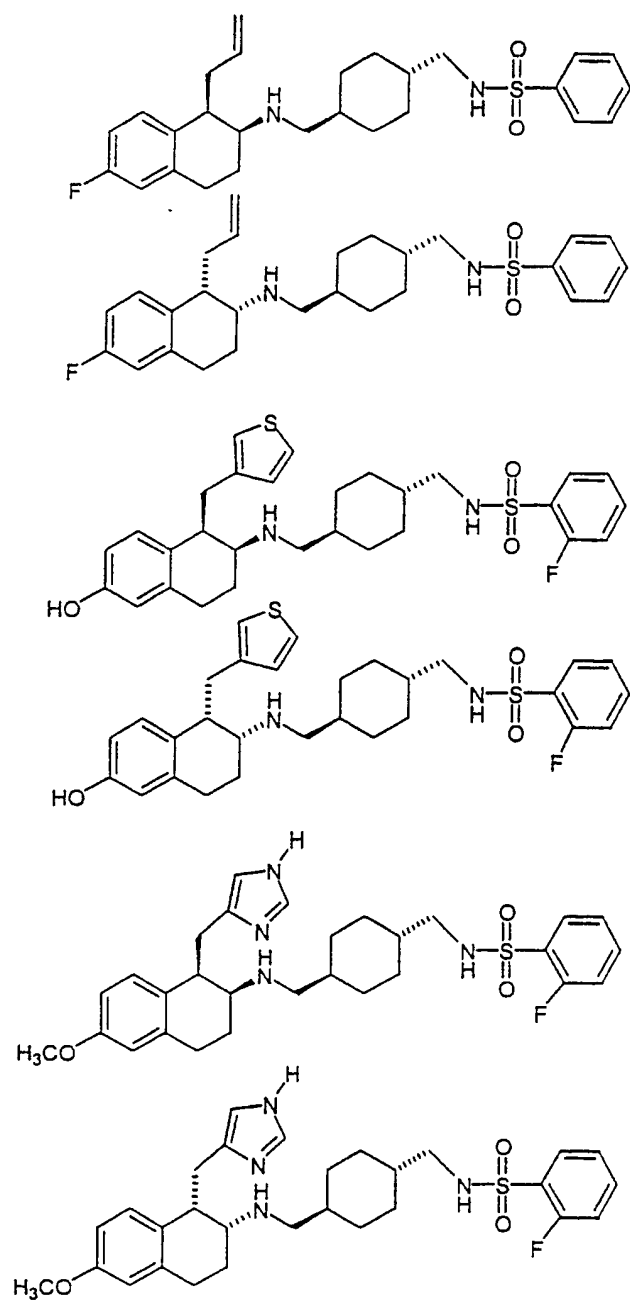












发明详述

通过图解 1—5 所概括的几种不同的化学合成方法合成本发明式 1 的 N-取代氨基四氢化萘；每个合成途径由下文总结的几种连续化学操作组成：

- 在四氢萘酮核上引入 α -取代基
 - 转化成相应的 α -取代- β -氨基四氢化萘
 - 将氨基四氢化萘酰化
- 或 将 α -取代- β -四氢萘酮进行还原性氨化
- 还原以再生氨基四氢化萘体系(如果需要)

和/或

- 磺酰化(如果需要)

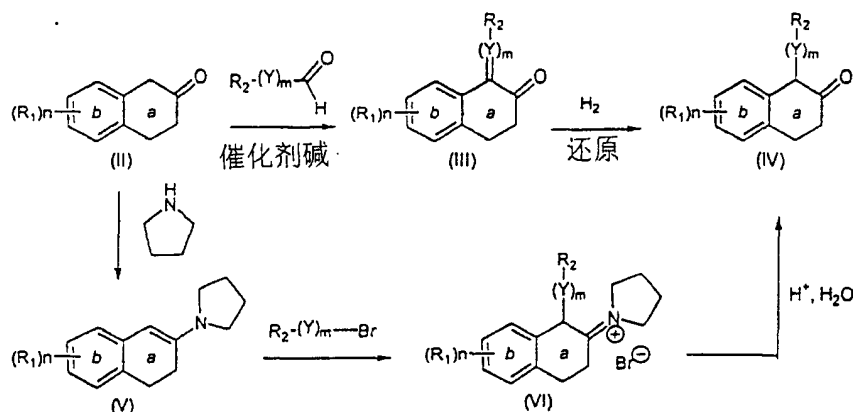
(在各个步骤中，可能需要使用保护基团的操作)

在将各工艺步骤的产物用作后续步骤的原料之前，通常优选将各步骤的产物从反应混合物的其它组份中分离出来并进行提纯。分离技术通常包括蒸发、萃取、沉淀和过滤。提纯技术一般包括柱色谱法(Still, W. C. et. al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2921)、薄层色谱法、结晶法和蒸馏法。通过分光镜法、光谱测定法和包括核磁共振(NMR)、质谱(MS)和液相色谱(HPLC)的分析方法可确定最终产物、中间体和原料的结构。在本发明化合物制备方法的描述中，乙醚、四氢呋喃和 1, 4-二氧六环是醚溶剂的普通实例；苯、甲苯、己烷和环己烷是典型的烃溶剂；二氯甲烷和二氯乙烷是具有代表性的卤代烃溶剂。在以酸加成盐的形式分离产物情况下，用本领域技术人员已知的技术能得到游离碱。

特别是，在从室温至回流的条件下，在惰性的卤代烃、醚或诸如苯的烃溶剂中，在诸如吡啶的碱存在下，将合适取代的 β -四氢萘酮(II)与芳基或杂芳基醛反应，得到相应的 α -苯亚甲基- β -四氢萘酮(III)或 α -杂芳基亚甲基- β -四氢萘酮(III)。将 β -四氢萘酮(III)溶解在惰性的烃、醚、酯或诸如甲醇的醇溶剂中，在诸如钨碳的合适催化剂存在下，在常压至约 100psi 的压力下，与氢气反应。反应在常温至回流条件下进行，得到所需的 α -取代- β -四氢萘酮产物(IV)(图解 1)。

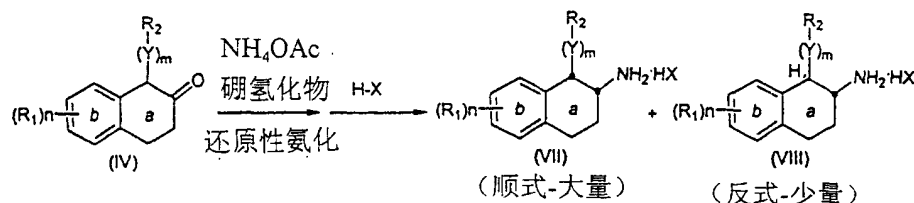
另一种制备 α -取代- β -四氢萘酮 (IV)的方法包括：在诸如二氯甲烷的惰性卤代烃溶剂或诸如苯的烃溶剂中，在迪安-斯达克条件下(除水条件) 或在诸如甲醇的醇溶剂中，在常温至回流下，将合适取代的 β -四氢萘酮(II)与诸如吡

咯烷的碱反应, 得到烯胺(V)。在诸如乙腈的惰性溶剂中, 在常温至回流下, 通过与苄基卤、杂环烷基卤或烯丙基卤反应, 实现烯胺(V)的烷基化, 得到 α -取代- β -亚铵盐(VI)。在惰性的烃、醚、醇或卤代烃溶剂或其混合溶剂中, 例如, 在甲醇与二氯甲烷的混合溶剂中, 通过(VI)与水和诸如盐酸或冰乙酸的无机酸或有机酸反应, 实现盐(VI)水解, 得到所需的 α -取代- β -四氢萘酮产物(IV) (图解 1)。



图解 1

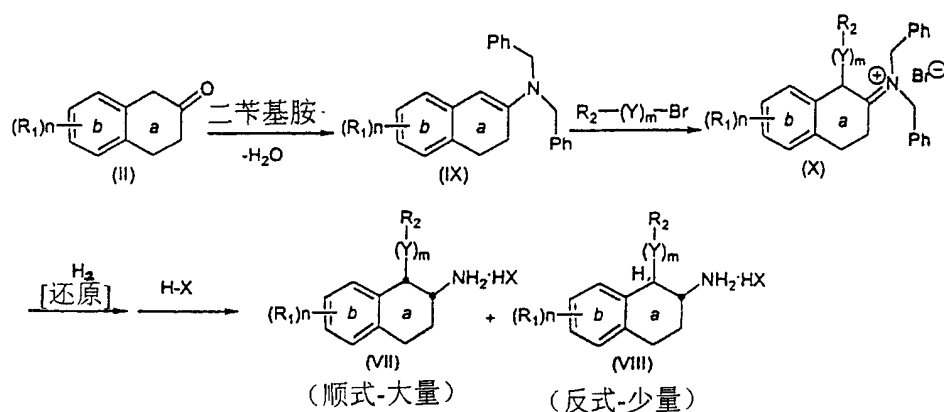
在诸如氰基硼氢化钠的还原剂存在下, 通过与诸如乙酸铵的铵盐反应, 可将 α -取代- β -四氢萘酮(IV)转化成其相应的氨基四氢化萘, 例如, 在惰性的卤代烃、烃、醚或诸如甲醇的醇溶剂中, 可制得顺式-氨基四氢化萘(VII)。有时, 也形成次要产物反式-氨基四氢化萘(VIII)。比如, 通过用诸如三氟乙酸或盐酸的有机酸或无机酸处理, 还能以酸加成盐的形式分离出顺式-氨基四氢化萘(VII) (图解 2)



图解 2

另一种制备 α -取代- β -氨基四氢化萘(VII)的方法由下述步骤组成: 在惰

性的卤代烃、醚、醇或诸如苯的烃溶剂中，在迪安-斯达克条件下(除水条件)，将合适的 α -取代- β -四氢萘酮与二苄基胺反应，得到烯胺(IX)。在诸如乙腈的惰性溶剂中，在常温至回流的温度下，通过与苄基卤或杂环烷基卤反应，实现烯胺(IX)的烷基化，得到 α -取代- β -亚胺盐(X)。将亚胺盐(X)溶解在惰性的烃、醚或诸如乙酸乙酯的酯溶剂或诸如甲醇的醇溶剂中，在常压至约 100psi 的压力，于常温至回流下，在诸如钨碳的合适催化剂存在下，与氢气反应，得到所需的 β -氨基四氢化萘(VII) (图解 3)。

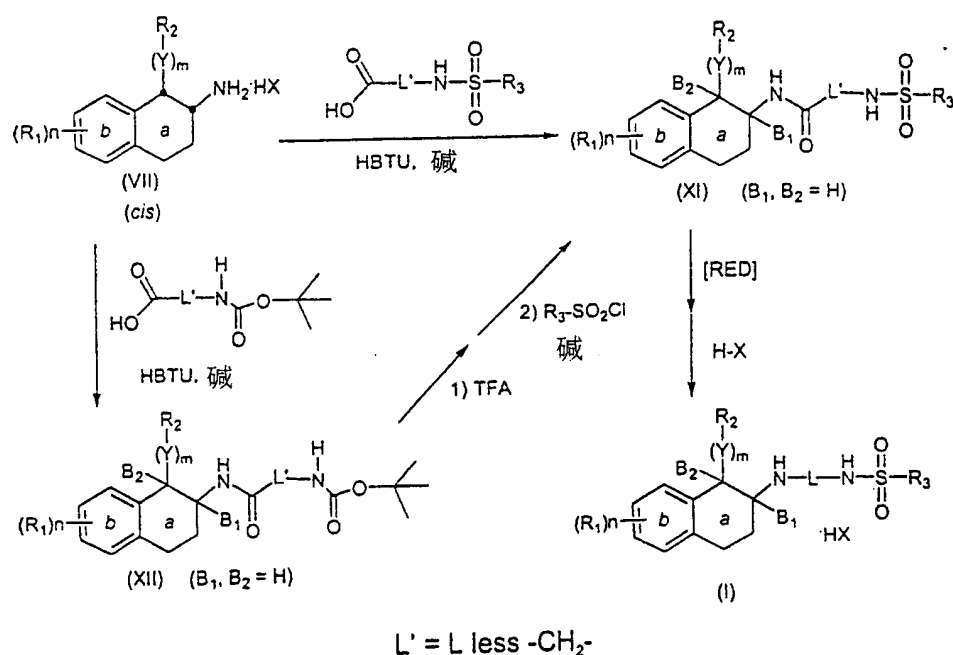


图解 3

通过适当的酰胺化方法，将上述 α -氨基四氢化萘酰化 (参见 Gross and Meienhofer, Eds., "The Peptides", Vol. 1-3, Academic Press, New York, NY, 1979-1981)。采用本领域技术人员已知的肽偶联方法，将羧酸转化成活性酯，随后与氨基四氢化萘(VII)反应，得到相应的酰胺产物。例如，在诸如二异丙基乙胺的碱存在下，在诸如 N, N-二甲基甲酰胺的惰性溶剂中，在常温至回流温度下，将诸如反-4-(2-萘磺酰胺基)甲基环己烷甲酸或反-(叔丁氧羰基)氨基甲基环己烷甲酸的羧酸与 HBTU (2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲)和 β -氨基四氢化萘(VII)反应，分别得到酰胺(XI)或(XII)。用三氟乙酸除去 BOC(叔丁氧基羰基)保护基，得到游离胺，将所得游离胺磺酰化，得到酰胺(XI)。

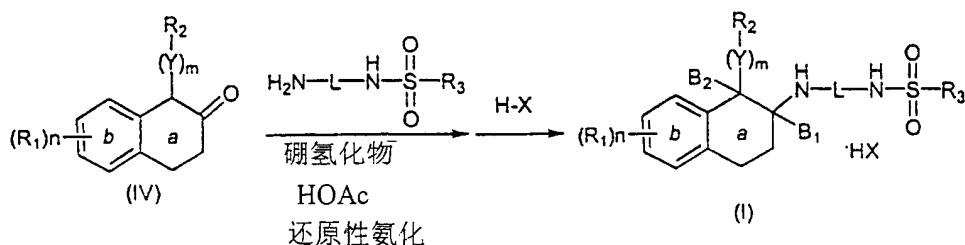
另外，在惰性烃、醚或诸如二氯乙烷的卤代烃溶剂中，用诸如三乙胺的胺碱处理亚磺酰胺基羧酸，随后在约 -20 — 80°C 与氯甲酸异丁酯反应。然后，在诸如二氯甲烷的合适的惰性溶剂中，在约 -20°C —回流的温度下，用 β -氨基四氢化萘(VII) 处理所得混合物，得到四氢化萘酰胺(XI)。

在诸如甲苯的惰性烃溶剂或诸如四氢呋喃的醚溶剂中，在常温一回流的温度下，通过与诸如硼烷—四氢呋喃配合物或氢化铝锂的合适还原剂反应，将四氢化萘酰胺(XI)还原，可制备本发明 N-取代的氨基四氢化萘化合物(1)。用适合的诸如三氟乙酸的有机酸或诸如盐酸的无机酸处理，可以酸加成盐的形式分离最终产物(图解 4)。



图解 4

另一种合成 N-取代的氨基四氢化萘(1)的方法包括：在诸如硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠的还原剂存在下，在例如惰性醚溶剂、诸如二氯甲烷或甲醇的二氯甲烷或醇溶剂存在下，在常温一回流的温度下，用合适的α-取代-β-四氢萘酮(IV)与胺(H₂N-L-NHSO₂-R₃)反应，得到所需的 N-取代氨基四氢化萘产物(1)(图解 5)。



图解 5

在上述反应图解中，X 是诸如氯、溴和碘的卤素，Ph 是苯基。

实施例

下述实施例更为详细地描述和说明了本发明，但不限制本发明。所有化合物可采用多种方法鉴定，所用方法包括核磁共振光谱、质谱，有时也采用远红外光谱和元素分析。核磁共振（300 MHz NMR）数据以四甲基硅烷为标准，用百万分数表示。质谱数据用质量/电荷（m/z）单位表示。除非另有说明，实施例中使用的原料可从市场购得或用本领域公知的标准方法合成。

实施例 1

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺胺 (10)

A. 将 6-甲氧基- β -四氢萘酮 1 (3.0g, 17.0mmol) 放入 250ml 圆底烧瓶并溶解在苯 (90ml) 中。搅拌加入吡咯烷 (2.4ml, 28.8mmol) 并用氩气冲洗烧瓶。连接迪安-斯达克汽水阀和回流冷凝器，加热回流溶液 67 小时。冷却后，真空除去溶剂，得到橙色玻璃状固体烯胺 2，该产物不提纯，直接用于下一步反应。

MS (MH⁺) 230; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.92

(m, 4 H), 2.45 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.11 (s, 1H), 6.65

(m, 2H), 6.81 (m, 1H).

B. 在 250ml 圆底烧瓶中，将烯胺 2 溶解在乙腈 (90ml) 中，搅拌并向该溶液中加入苄基溴 (3.4ml, 29mmol)。用氩气冲洗烧瓶，连接回流冷凝器。加热回流溶液 19 小时。冷却后，真空除去溶剂，得到的橙色玻璃状固体用乙醚处理 (titurate)，反复过滤直至除去所有的痕量苄基溴。所得亚铵盐 3 不提纯，直接用于下一步反应。MS (MH⁺) 320。

C. 将上步反应得到的亚铵盐 3 转移到 500ml 锥形瓶中，加入甲醇 (100ml)、二氯甲烷 (50ml)、水 (50ml) 和冰醋酸 (3ml)。将所得混合物用氩气冲洗，盖上瓶盖，搅拌 14 小时。真空除去溶剂，将得到的油状物溶解于乙酸乙酯 (250ml) 中，用水洗涤 (4 $\times$ 100ml)。用硫酸镁干燥有机萃取液，过滤，真空除去溶剂，得到油状粗产物。将油状粗产物用色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 2.5 $\times$ 27cm); 25% 乙酸乙酯:75% 己烷 (v/v) 作为洗脱液)。蒸发适当组分后，得到黄色粘稠油状的 3,4-二氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2 (1H)-萘酮 4 (2.13g, 8.0mmol)。

MS (MH⁺) 267; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.43-2.60 (m, 3H), 2.75-

2.81 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.58-6.91 (m, 5H), 7.15 (m, 3H).

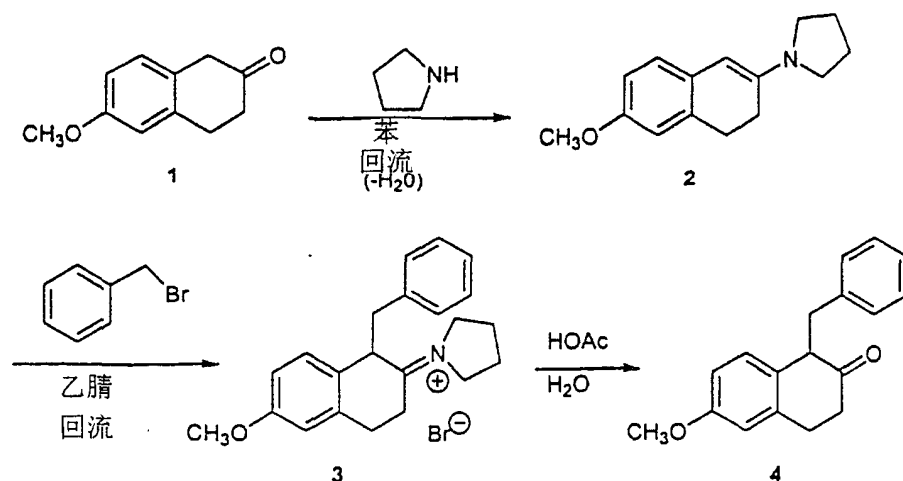


图 1

或者，如下制备 3,4-二氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2(1H)-萘酮 4:

在 50ml 圆底烧瓶中，将 6-甲氧基-β-四氢萘酮 1 (1.0g, 5.7mmol) 搅拌溶解在苯 (25ml) 中。向该溶液中加入苯甲醛 (0.6ml, 5.9mmol)，随后加入催化剂哌啶 (0.014ml, 0.14mmol)。用氩气冲洗烧瓶。连接装备有迪安-斯达克汽水阀的回流冷凝器。加热回流溶液 28 小时，然后冷却至室温。真空除去溶剂，得到暗橙色油状物。将上述粗产物溶解在乙醚 (100ml) 中，然后依次用 3N HCl (2×50ml)、水 (1×50ml) 和饱和盐水溶液 (1×50ml) 洗涤。用硫酸镁干燥有机萃取液，过滤，真空除去溶剂。得到的油状产物用柱色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 25×25cm)；25% 乙酸乙酯:75% 己烷 (v/v) 作为洗脱液)。蒸发适当组分后，得到浅黄色油状物 3,4-二氢-6-甲氧基-1-(苯基亚甲基)-2-萘酮 5 (0.70g, 2.6mmol)，该产物在冰箱中存储时固化。 MS (MH⁺)

265; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.54 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.63 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.40-7.48 (m, 3H).

在 250ml 帕尔摇瓶中，将化合物 5 (0.464g, 1.8mmol) 溶解在乙酸乙酯 (25ml) 中。另外，将 10% 钨碳 (0.029g) 放入一小瓶中，向其中加入甲醇 (25ml) 形成淤浆。然后将淤浆小心加入到帕尔容器中，在约 50psi 的压力下，将混合物氢化 19 小时。用硅藻土垫过滤反应溶液，真空除去溶剂，得到的油状物用柱色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 2.5×26cm)；25% 乙酸乙酯:75% 己烷 (v/v) 作为洗脱液)。蒸发适当组分后，得到黄白色油状物 3,4-二氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2(1H)-萘酮 4 (0.40g, 1.50mmol) (图 2)。

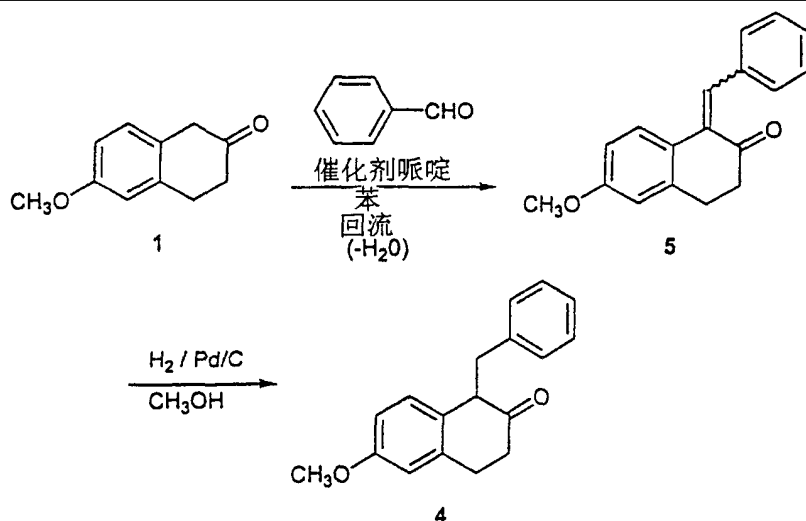


图 2

D. 在 1L 圆底烧瓶中, 在剧烈搅拌条件下, 将乙酸铵(10.7g, 138mmol)加入到 3, 4-二氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2(1H)-萘酮 4 (3.64g, 13.6mmol) 的甲醇溶液 (530ml) 中。加入氰基硼氢化钠 (4.29g, 68.3mmol), 用氩气冲洗烧瓶。连接冷凝器, 将溶液加热回流 21 小时。冷却溶液至室温, 真空除去溶剂。将奶油色固体溶解在乙醚 (600ml) 和 0.1M 氢氧化钠溶液 (225ml) 的混合物中。除去水相, 有机相用另外的 0.1M 氢氧化钠溶液 (1×225ml) 洗涤, 然后用水 (1×200ml) 洗涤。合并的萃取水溶液用乙醚 (3×100ml) 反萃取。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤, 真空除去溶剂, 得到顺式-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘胺 6。将粗产物溶解在乙醚 (75ml) 中, 并加入过量的 1M 氯化氢的乙醚溶液。得到的沉淀为产物的盐酸盐。真空除去乙醚, 并用刮刀将大块状物粉碎。加入乙酸乙酯 (25ml)。将得到的淤浆加热回流, 然后冷却至室温。滤出固体, 并用少量的乙酸乙酯漂洗, 然后用乙醚漂洗, 并通过吸收干燥, 得到黄白色粉末顺式-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘胺盐酸盐 6a (2.13g, 7.0mmol)。

MS (MH⁺) 268; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.05-2.30 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.00 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.02-7.16 (m, 5H), 8.53 (bs, 1H), 8.96 (bs, 2H) (图 3)

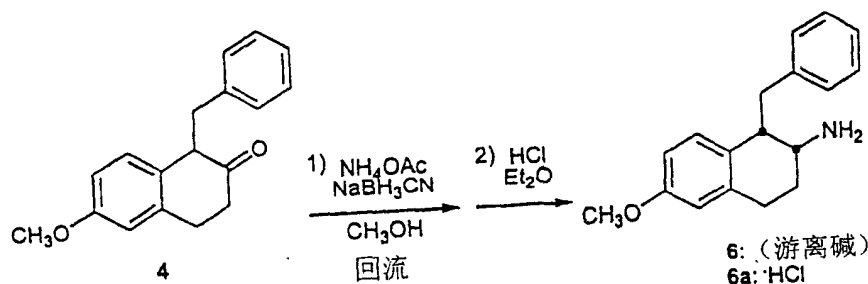


图3

或者，如下制备顺式-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘胺 6:

在 100ml 圆底烧瓶中，将 6-甲氧基-2-四氢萘酮 (2.0g, 11.3mmol) 搅拌溶解在苯 (60ml) 中。加入 N, N-二苄基胺 (2.4ml, 12.5mmol)，用氩气冲洗烧瓶。连接迪安-斯达克汽水阀和回流冷凝器，加热回流溶液 19 小时。冷却后，真空除去溶剂，得到烯胺 7，所得烯胺不经提纯直接使用。MS (MH⁺) 356。

在 100ml 圆底烧瓶中，将烯胺 7 溶解在乙腈 (60ml) 中，加入苄基溴 (1.5ml, 12.6mmol)。用氩气冲洗烧瓶，连接回流冷凝器。加热回流溶液 14 小时。冷却后，真空除去溶剂，得到橙色玻璃状固体亚铵盐 8，所得亚铵盐不用提纯直接使用。MS (MH) 446。

将约一半由上述反应得到的亚铵盐与甲醇 (50ml) 一起转移到 250ml 的帕尔摇瓶中。另外，将 10% 钨碳 (0.3g) 放入一小瓶中，向其中小心加入甲醇 (50ml)，形成淤浆。将淤浆加入到亚铵盐溶液中，在约 50psi 的压力下，将混合物氢化 17 小时。用硅藻土垫过滤反应溶液，除去催化剂。真空除去溶剂。得到的油状物溶解在乙酸乙酯 (300ml) 中，所得溶液用 0.2M 氢氧化钠溶液 (2 × 125ml) 洗涤，然后用水 (1 × 100ml) 洗涤。水层用乙酸乙酯 (1 × 50ml) 反萃取。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥，过滤，真空除去溶剂。得到的油状物通过色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 5 × 28cm)；先用二氯甲烷 (400ml) 洗脱，然后用二氯甲烷/丙酮/甲醇 (50:50:5) (v/v) 洗脱)。蒸发使得组分后，得到棕色油状物顺式-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘胺 6 (0.37g, 1.4mmol)。

MS (MH⁺)

268; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (bs, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.80-3.07 (m, 5H), 3.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.52-6.67 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 5H). (图 4)

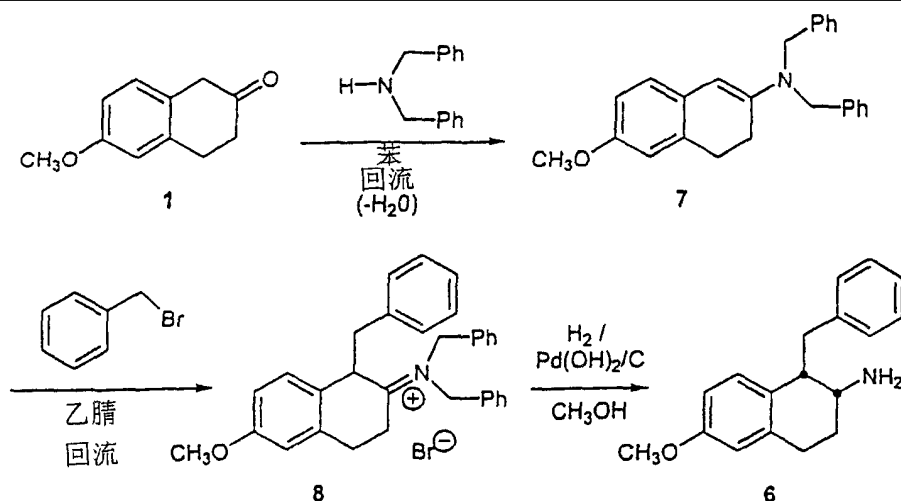


图 4

E. 将反式-4-(2-萘基亚磺酰胺基)甲基环己基甲酸 (0.394g, 1.13mmol) 放入 50ml 圆底烧瓶并悬浮于二氯甲烷 (10ml) 中。加入三乙胺 (0.32ml, 2.3mmol) 进行溶解。缓慢加入氯甲酸异丁酯 (0.29ml, 2.3mmol), 搅拌混合物 1 小时, 估计生成酸酐物料。将顺式-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘胺 6 (0.364g, 1.36mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 并将其加入到上述制备的溶液中。室温下搅拌反应混合物 3 小时, 同时加入另一份二氯甲烷 (50ml)。用 0.25M 的氢氧化钠溶液 (35ml) 洗涤该混合物。分离有机层, 水层用另外的二氯甲烷 (2×25ml) 萃取。合并有机萃取液, 并用盐水 (1×25ml) 洗涤。有机物用硫酸镁干燥, 过滤, 真空除去溶剂。得到的残余物通过色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 5×28cm), 梯度洗脱: 100%二氯甲烷 (100ml)、98:2 的二氯甲烷/丙酮 (100ml)、96:4 的二氯甲烷/丙酮 (100ml)、96:4 的二氯甲烷/丙酮 (100ml)、98:2 的二氯甲烷/丙酮 (100ml), 最后残余物用 90:10 的二氯甲烷/丙酮 (100ml) 洗脱)。蒸发适当组分后, 得到黄白色粉末 [1 α ,2 α (反式)]-4-[(2-萘基亚磺酰胺基)氨基]甲基]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]-环己烷甲酰胺 9 (0.314g, 0.526mmol)。

MS (MH⁺) 597; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.71-0.85 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 3H), 1.69 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.43-2.63 (m, 3H), 2.79-2.96 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.97 (app d, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 7.85 (app d, 2H), 8.05 (app d, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

F. 在 50ml 圆底烧瓶中, 将上述反应得到的酰胺 9 (0.282g, 0.473mmol) 悬浮于四氢呋喃 (20ml) 中, 加入氢化铝锂溶液 (1.4ml 的 1M THF 溶液)。用氩气冲洗烧瓶, 连接冷凝器。加热回流反应混合物。在反应过程中, 加入更多的 LAH 溶液 (2.5ml) 和更多的 THF (20ml)。回流 50 小时后, 反应冷却至室温, 加入过量乙酸乙酯淬灭残余的 LAH。用硅藻土过滤除去无机盐。真空除去溶剂。将粗产物溶解在乙酸乙酯 (150ml) 中, 用 1M 盐酸洗涤 (2×50ml)。有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤, 真空除去溶剂。再加入过量的醚制盐酸 (约 15ml 的 1M 溶液), 真空除去溶剂和过量的 HCl。将产物从乙酸乙酯 (15ml) / 丙酮 (19ml) 中重结晶, 得到白色粉末 [1 α , 2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基 2-萘磺胺盐酸盐 10a (0.082g, 0.132mmol)。

MS (MH⁺) 583;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.82-1.07 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.64-1.96 (m, 5H), 2.17 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.83-3.12 (m, 6H), 3.47 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.84 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.68 (app s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.70 (m, 2H), 7.83 (app d, 1H), 8.05 (app d, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.95 (bs, 2H). (图 5)

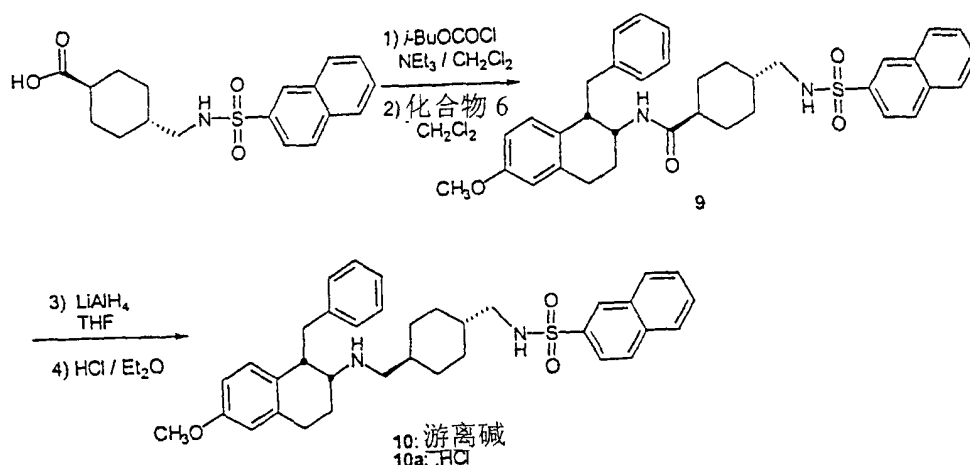


图 5

实施例 2

外消旋-[1 α , 2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]-5-戊基]2-萘磺胺 (11)

在 20ml 带有搅拌棒的螺旋盖小瓶中, 将 3,4-二氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2(1H)萘酮 4 (0.136g, 0.511mmol) 溶解在甲醇 (5ml) 中。溶解后, 加入 1-氨基-5-(2-萘基亚磺酰氨基)戊烷盐酸盐 (0.170g, 0.517mmol), 随后加入氰基硼氢化钠 (0.098g, 1.60mmol)。用氮气冲洗小瓶并用盖密封。连续搅拌 17 小时, 然后加入二氯甲烷 (25ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (25ml), 除去有机层, 水层用二氯甲烷萃取 (2×25ml)。合并有机萃取液并用盐水洗涤 (1×25ml), 硫酸镁干燥, 过滤, 真空除去溶剂。粗产物通过色谱 (硅胶柱 (尺寸 2.5×17cm); 25%二氯甲烷:75%丙酮 (v/v) 作为洗脱液) 提纯。蒸发适当组分后, 将产物溶解在乙醚中, 并加入 1M 的盐酸乙醚溶液, 得到黄白色粉状沉淀 [1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]-5-戊基]2-萘磺酰胺盐酸盐 11a (0.036g, 0.062mmol)。MS (MH⁺) 543。(图 7)。

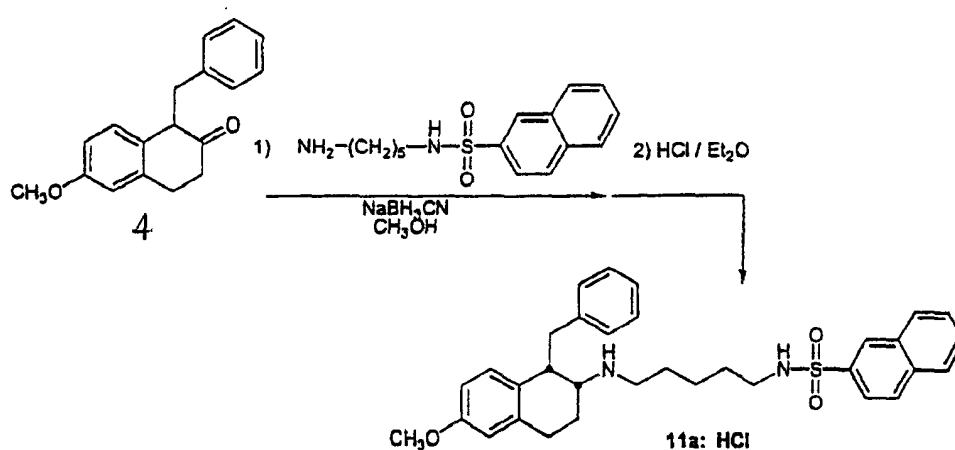


图 7

实施例 3

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺酰胺 (18)

A. 在 100ml 圆底烧瓶中, 将 6-甲氧基- β -四氢萘酮 1 (2.0g, 11.3mmol) 和二异丙基乙胺 (0.20ml, 1.1mmol) 搅拌溶解在苯 (60ml) 中。加入 3-吡啶基甲醛 (1.1ml, 11.7mmol), 用氩气冲洗反应容器, 连接带有回流冷凝器的迪安-斯达克汽水阀。加热回流混合物 19 小时。冷却后, HPLC 分析表明没有产物形成。此时, 加入哌啶 (0.094ml, 1.1mmol) 并继续加热回流 23 小时。真空除去溶剂, 得到橙色玻璃状固体。用色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 5×29cm), 梯

度洗脱: 100%己烷 (400ml)、75%/25%己烷/乙酸乙酯 (v/v) (400ml)、50%/50%己烷/乙酸乙酯 (v/v) (400ml)、25%/75%己烷/乙酸乙酯 (v/v) (400ml), 最后用 100%乙酸乙酯洗脱)。蒸发适当组分后, 得到橙色油状的 3,4-二氢-6-甲氧基-1-((3-吡啶基)亚甲基)-2-萘酮 12 (1.484g, 5.59mmol), 其在冰箱中储存时固化。

MS (MH⁺) 266; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.67 (t, 2H), 3.02

(t, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.51 (s, 1H),

7.71 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H).

B. 将上述得到的萘-2-酮 12 (1.442g, 5.44mmol) 溶解在无水乙醇 (50ml) 中, 并转移到 250ml 帕尔氢化瓶中。另外, 将乙醇小心加入到 10% 钨碳 (0.020g) 中, 将此淤浆加入到帕尔氢化瓶中。在 50psi 的压力下, 将混合物氢化 16 小时。用硅藻土过滤除去催化剂。光谱数据表明仍有一些原料存在, 因此, 向乙醇溶液中再加入钨催化剂 (0.081g), 再氢化 20 小时。通过硅藻土过滤除去催化剂, 真空除去溶剂, 得到橙色油状的 3, 4-二氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2(H)萘酮 13, MS (MH⁺) 268, 不经提纯直接用于下一步反应。

C. 在 1L 圆底烧瓶中, 将上述得到的萘-2-酮 13 溶解在甲醇 (275ml) 中。向搅拌的甲醇溶液中加入乙酸铵 (4.27g, 55.4mmol) 并在反应之前使其完全溶解。然后向甲醇溶液中加入氰基硼氢化钠 (1.703g, 27.50mmol)。用氮气冲洗反应容器, 回流溶液 18 小时。真空除去溶剂, 将所得的黄色固体溶解在乙醚 (500ml) 和 0.1M 的氢氧化钠溶液 (275ml) 中。移去有机层, 并用另一份 0.1M 氢氧化钠溶液 (275ml) 和水洗涤 (250ml) 洗涤。合并的洗涤水溶液用乙醚反萃取 (3×100ml)。合并有机萃取液并用硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 将残余物用乙醚和最少量的二氯甲烷溶解。加入过量的 1M 盐酸乙醚溶液, 形成暗黄褐色沉淀。真空除去溶剂, 所得沉淀转入乙醚, 并在真空烘箱中干燥, 得到橙褐色固体 1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘胺二盐酸盐 14 (1.208g, 3.54mmol)。

MS (MH⁺) 269; ¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 1.95-2.20 (m, 2H), 2.68-3.29 (m, 4H), 3.30-3.48 (m, 2H),

3.69 (s, 3H), 5.98 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.36 (d,

1H), 8.68-8.89 (m, 5H).

D. 在 100ml 圆底烧瓶中, 将 2-萘胺 14 (1.193g, 3.50mmol) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中, 向该溶液中加入二异丙基乙胺 (2.0ml, 11.5mmol)。

加入 N-(叔丁氧基羰基)氨基甲基环己基甲酸 (0.912g, 3.54mmol), 然后加入 HBTU (1.336g, 3.52mmol)。搅拌反应混合物 2 小时, 然后将其倾入水 (400ml) 中。离心分离形成的细小沉淀, 然后倾析, 加入新鲜水, 再离心, 最后倾析。残余物在真空烘箱中干燥, 然后用色谱提纯 (硅胶柱 (尺寸 5×17cm), 梯度洗脱: 75% 己烷/25% 乙酸乙酯 (v/v) (300ml)、50%/己烷/乙酸乙酯 (300ml)、25%/己烷/75% 乙酸乙酯 (v/v) (300ml), 最后用 100% 的乙酸乙酯洗脱), 蒸发适当组分后, 将得到的黄色固体转入乙醚, 然后在真空烘箱中干燥, 得到 [1 α ,2 α (反)]-4- [[叔丁氧基羰基)氨基]甲基]-N- [1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]-环己烷甲酰胺 15 (0.629g, 1.24mmol)。

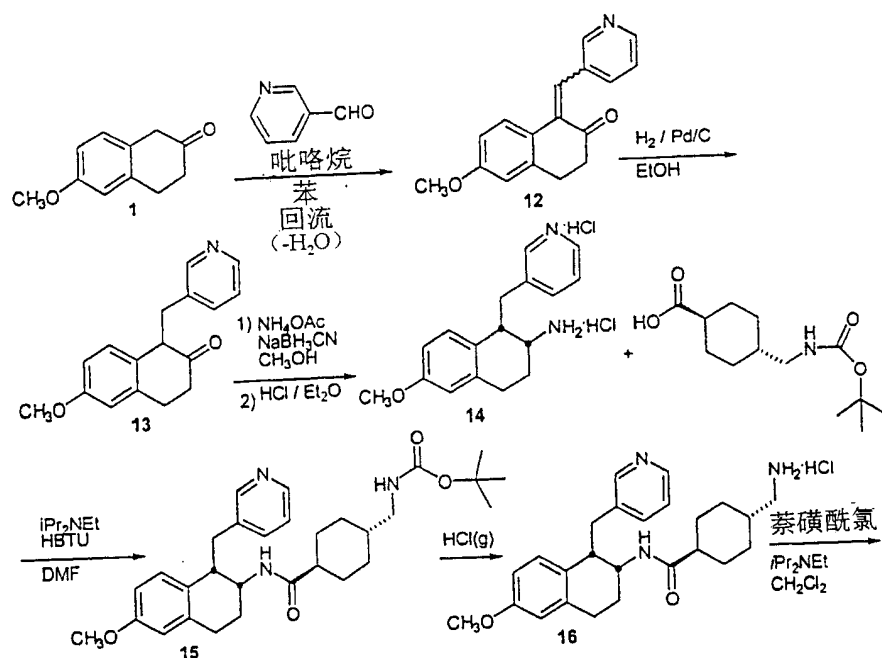
MS (MH⁺) 508; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.81-1.04 (m, 2H), 1.31-1.54 (m, 13H), 1.70-2.02 (m, 7H), 2.80-3.04 (m, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.58-6.77 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.48 (d, 1H).

E. 在 250ml 圆底烧瓶中, 将上述甲酰胺 15 (0.603g, 1.19mmol) 悬浮在 100ml 1, 4-二氧六环中。在冰浴冷却条件下, 向溶液中鼓泡导入氯化氢气体直至饱和。真空除去溶剂, 将所得产物溶解在甲醇中, 加入过量醚制盐酸。真空除去溶剂, 所得产物转入乙醚。将得到的吸湿性黄白色固体在 40°C 的真空烘箱中干燥, 得到 [1 α ,2 α (反)]-4-(氨基甲基)-N- [1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]-环己烷甲酰胺二盐酸盐 16 (0.502g, 1.04mmol)。MS (MH⁺) 408; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.80-1.03 (m, 2H), 1.19-1.42 (m, 2H), 1.44-1.89 (m, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.71-3.01 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.87-8.11 (m, 5H), 8.22 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (d, 1H).

F. 将上述胺盐酸盐 16 (0.102g, 0.212mmol) 与二氯甲烷 (13ml) 和二异丙基乙胺 (0.125ml, 0.718mmol) 混合。向混合物中加入溶解在二氯甲烷 (12ml) 中的 2-萘磺酰氯 (0.048g, 0.212mmol)。搅拌所得溶液 1 小时, 然后真空除去溶剂。将残余物溶解在二氯甲烷 (75ml) 中, 用 0.1M 氢氧化钠溶液 (2×55ml) 和水 (1×50ml) 洗涤所得混合物。用硫酸镁干燥有机层, 真空除去溶剂, 得到 [1 α ,2 α (反)]-4- [[(2-萘磺酰基)氨基]甲基]-N- [1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]-环己烷甲酰胺 17 (0.126g, 0.221mmol), MS (MH⁺) 598。

G. 在 100ml 圆底烧瓶中, 将上述甲酰胺 17 (0.119g, 0.199mmol) 溶解在四氢呋喃 (15ml) 中。加入硼烷-四氢呋喃 (2.00ml 的 1M 溶液, 2.00mmol)。室温搅拌所得混合物 3 小时, 此时, 发现反应进行非常慢 (HPLC)。连接回流冷凝器, 加热回流溶液 1 小时。溶液冷却后, 加入水 (2ml) 淬灭过量硼烷。真空除去溶剂, 向残余物中加入盐酸 (15ml 的 6M 溶液), 加热回流该混合物 30 分钟。冷却溶液并加入二氯甲烷 (100ml) 和 1M 氢氧化钠溶液 (100ml)。移去有机萃取液, 水层用二氯甲烷 (2×100ml) 洗涤。合并有机萃取液, 用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。加入乙醚 (100ml) 和足量的甲醇溶解游离碱。加入过量的醚制盐酸, 真空除去溶剂。产物用乙醚处理并在真空烘箱中干燥, 得到 [1 α , 2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺酰胺二盐酸盐 18a (0.110g, 0.167mmol)。

MS (MH⁺) 584; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.70-1.03 (m, 4H), 1.19-1.44 (m, 2H), 1.65-1.87 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.07-2.30 (m, 2H), 2.64 (dd, 2H), 2.69-3.19 (m, 4H), 3.33-3.62 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.82 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.63-7.88 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.08 (br, 1H), 9.53 (br, 1H) (图 8)



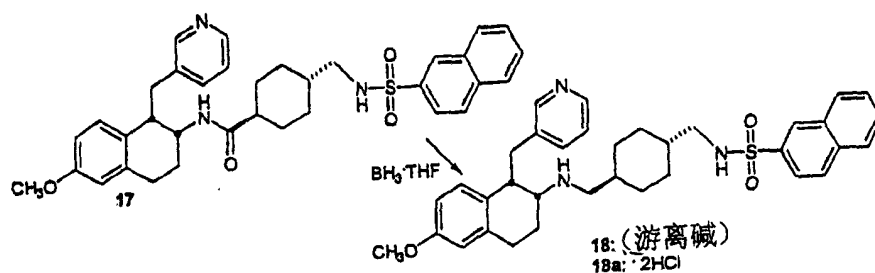


图 8

实施例 4

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-氟苯磺酰胺 (26)

A. 采用 Stjemlof, P. 等人的改进方法 (J. Med. Chem. 1995, 38, 2202), 制备 3,4-二氢-6-氟-2(1H)萘酮。在 500ml 圆底烧瓶中, 将 4-氟苯乙酸 (10.0g, 64.9mmol) 和亚硫酸氯 (11.8m, 0.162mol) 的 1,2-二氯乙烷 (150ml) 溶液加热回流 4 小时。真空除去溶剂。将残余物溶解在 1,2-二氯乙烷中, 真空蒸发溶剂 (以除去过量的亚硫酸氯)。将残余物溶解在二氯甲烷 (50ml) 中, 经 20 分钟, 将该溶液滴加到 -10~-5℃ 的氯化铝 (21.6g, 162mmol) 的二氯甲烷冷却悬浮液中。在 -10℃ 搅拌悬浮液 10 分钟。在 -10~5℃, 将乙烯迅速鼓泡经过悬浮液 20 分钟。在保持温度 -5℃ 的条件下, 再以极低的速率连续鼓泡 2 小时。用冰 (100g) 骤冷反应。分离有机层, 用水洗涤两次, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次。有机溶液用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 得到黄色固体四氢萘酮粗产物 (13.2g)。尽管从己烷中重结晶一部分粗产物, 但是四氢萘酮可不用提纯而直接用于下一步反应, 得到无色纯固体 3,4-二氢-6-氟-2(1H)萘酮 (50%回收率)。¹H NMR

(CDCl₃) δ 2.55 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.54 (s, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H) and 7.05-7.12 (m, 1H).

B. 在 100ml 圆底烧瓶中, 将吡咯烷 (1.78ml, 21.4mmol) 加入到 3,4-二氢-6-氟-2(1H)萘酮 (3.2g, 19.5mmol) 的苯 (40ml) 溶液中, 室温搅拌所得溶液 1 小时。真空蒸发溶剂。将残余物溶解在 1, 2-二氯乙烷中, 真空蒸发溶剂 (除去过量吡咯烷)。粗产物 6-氟-2-(吡咯烷-1-基)-3,4-二氢萘 19 无需提纯直接用于下一步反应。

C. 在 100ml 圆底烧瓶中, 将苄基溴 (2.8ml, 23.4mmol) 加入到粗烯胺 19 (19.5mmol) 的乙腈 (60ml) 溶液中, 在室温搅拌所得溶液 1.5 小时。真空蒸

发溶剂，将残余物从热四氢呋喃中重结晶。冷却悬浮液，过滤收集白色固体亚铵盐 20，4.4g (58%)。MS m/e(M⁺) 308。¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 1.70-2.03 (m, 4H), 2.91-3.13 (m, 3H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.38-3.61 (m, 2H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.13-4.27 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 6.87-7.02 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H) and 7.20-7.32 (m, 2H).

D. 在 500ml 圆底烧瓶中，将亚铵盐 20 (4.4g, 11.33mmol) 与乙酸 (5ml, 87.3mmol)、二氯甲烷 (50ml)、水 (50ml) 和甲醇 (100ml) 混合，室温搅拌 16 小时。分离形成的有机层，水层用二氯甲烷萃取。将有机层合并，并用水洗涤两次和用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次，然后用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂，得到 3.0g 褐色油状物 3,4-二氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2(1H)萘酮 21 (100%)，产物可不用提纯而直接用于下一步反应。

E. 在 250ml 圆底烧瓶中，将上述 3,4-二氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2(1H)萘酮 21 (2.9g, 11.4mmol) 溶解在甲醇 (50ml) 中。加入乙酸铵，在室温搅拌混合物 10 分钟。加入氰基硼氢化钠 (3.58g, 57mmol)，然后将所得溶液加热回流 1 小时。真空蒸发溶剂，用氢氧化钠水溶液 (50ml 的 1N 溶液) 处理残余物。将产物萃取至二氯甲烷 (2×50ml) 中，并用水洗涤两次，用硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂，将残余物溶解在乙醚 (50ml) 中，并用醚制盐酸 (15ml 1N 溶液) 处理，得到固体沉淀。过滤收集产物，用乙醚洗涤，真空干燥，得到浅粉色固体顺-1,2,3,4-四氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2-萘胺盐酸盐 22 (1.6g, 48%)

MS m/e (MH⁺) 256. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.96-2.13 (m, 2H), 2.40 (t, 1H), 2.82-3.12 (m, 2H), 3.17 (dd, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.47-3.60 (br m, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 8.64 (br s, 3H).

F. 在 250ml 圆底烧瓶中，将顺-1,2,3,4-四氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2-萘胺盐酸盐 22 (0.96g, 3.29mmol) 搅拌溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中。加入二异丙基乙胺 (1.30ml, 7.46mmol)，然后加入 4-(叔丁氧基羰基)氨基甲基环己烷甲酸 (0.85g, 3.31mmol)。向该搅拌的溶液中缓慢加入 HBTU (1.25g, 3.29mmol)。用氩气冲洗烧瓶，密封，搅拌 3 小时。将反应溶液倾入 500ml 水中。立即形成沉淀，搅拌淤浆过夜。滤出固体产物，另外用水分次漂洗。将固体产物在空气中干燥至近干。将固体产物加入到甲醇 (15ml) 中，然后加热回

流固液混合物数分钟。冷却至室温后，从橙棕色液体中滤出白色固体。将滤液稍稍蒸发，并按上述方法过滤，得到第二批白色固体，将其与第一批白色固体合并。真空干燥所得白色固体，得到 $[1\alpha,2\alpha(\text{反})]-4-[[(\text{叔丁氧基羰基})\text{氨基}]\text{甲基}]-N-[1,2,3,4\text{-四氢-6-氟-1-(3-苯基甲基)-2-萘基}]-\text{环己基甲酰胺 } 23$ (1.28 g, 2.59mmol)。

MS m/e (MH^+) 256. ^1H NMR($CDCl_3$): δ 0.79-1.00 (m, 2H), 1.23-1.53 (m, 12H), 1.70-2.08 (m, 7H), 2.75-3.03 (m, 6H), 3.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.67-6.87 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 7.37-7.18 (m, 3H).

G. 在 250ml 圆底烧瓶中，将上述甲酰胺 23 (1.28g, 2.58mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (150ml) 中，冰浴冷却。向得到的固-液混合物中导入过量氯化氢气体直至饱和。然后加热澄清的溶液至室温，搅拌直至反应物被完全消耗 (HPLC)。真空除去溶剂，将所得产物转入乙醚，过滤并真空干燥，得到白色固体 $[1\alpha,2\alpha(\text{反})]-4-(\text{氨基甲基})-N-[1,2,3,4\text{-四氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2-萘基}]-\text{环己基甲酰胺盐酸盐 } 24$ 。

MS m/e (MH^+) 395; ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 0.84-1.05 (m, 2H), 1.28-1.49 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.65-2.04 (m, 6H), 2.09-2.27 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.77-3.04 (m, 3H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.73 (dt, 1H), 6.89-7.05 (m, 3H), 7.13-7.32 (m, 3H), 7.88 (br, 3H), 7.97 (d, 1H).

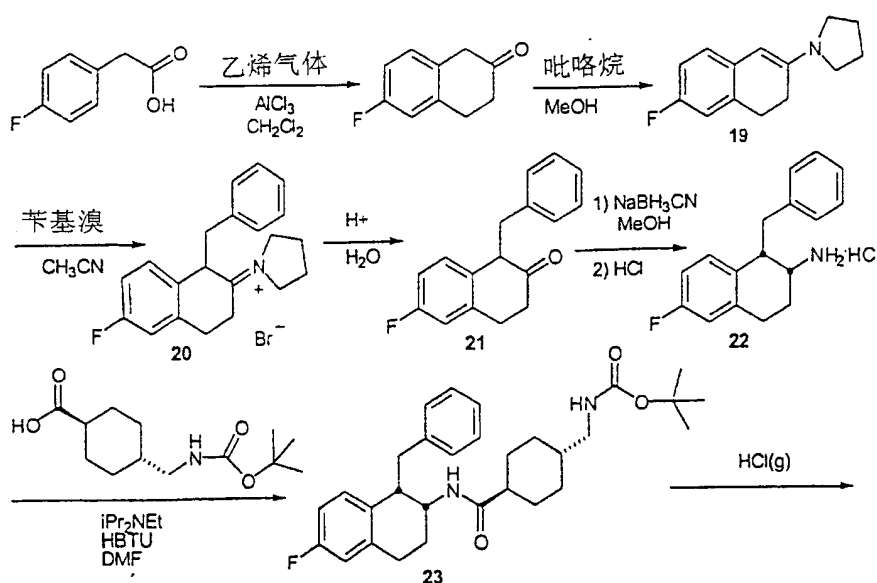
H. 在 100ml 圆底烧瓶中，将上述萘基甲酰胺 24 (0.087g, 0.20mmol) 搅拌溶解在二异丙基乙胺 (0.080ml, 0.46mmol) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液中。向其中加入 2-氟苯磺酰氯 (0.045g, 0.23mmol) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液。室温搅拌反应混合物过夜，真空除去溶剂，得到无色玻璃状产物。将该产物溶解在二氯甲烷 (100ml) 中，并先后用 0.1M 氢氧化钠溶液 ($2 \times 55\text{ml}$) 和水 ($1 \times 50\text{ml}$) 洗涤。用硫酸镁干燥有机层，过滤，真空除去溶剂，得到黄褐色粉末 $[1\alpha,2\alpha(\text{反})]-4-[[(\text{2-氟苯磺酰基})\text{氨基}]\text{甲基}]-N-[1,2,3,4\text{-四氢-6-氟-1-(苯基甲基)-2-萘基}]-\text{环己烷甲酰胺 } 25$ (0.110g, 0.199mmol)。

MS m/e (MH^+) 553; ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 0.71-0.91 (m, 2H), 1.18-1.43 (m, 3H), 1.61-1.81 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.51 (m, 1H, obscured by DMSO), 2.71 (t, 2H), 2.79-3.03 (m, 3H), 3.08-

3.24 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.72 (dt, 1H), 6.86-7.02 (m, 3H), 7.08-7.29 (m, 3H), 7.33-7.52 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.84-7.99 (m, 2H).

I. 将上述甲酰胺 25 (0.110g, 0.199mmol) 搅拌溶解在四氢呋喃 (15ml) 中, 加入硼烷-四氢呋喃配合物 (1M THF 溶液, 2.0ml, 2.0mmol) 溶液。溶液用氮气冲洗, 然后加热回流约 1 小时。冷却至室温后, 向溶液中搅拌滴加水 (2ml), 真空除去溶剂, 得到白色膜状物。向该产物中加入盐酸 (15ml 的 6M 溶液), 加热回流混合物约 30 分钟。冷却至室温后, 加入氢氧化钠溶液 (1N 溶液, 100ml)。用二氯甲烷 (3×100ml) 萃取含水混合物。合并有机萃取液, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空除去溶剂。将残余物溶解在 THF (4ml) 中, 加入过量的醚制盐酸 (2ml 的 1M 溶液)。真空除去溶剂, 得到白色胶状固体。加入甲醇和二氯甲烷使固体破碎, 真空除去溶剂, 得到白色粉末。加入异丙醇 (4ml); 回流条件下, 将淤浆迅速加热, 然后冷却。除去溶剂, 将得到的湿产物真空干燥, 得到白色粉末 [1 α , 2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-氟-1-(3-苯基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-氟苯磺酰胺 26 (0.087g, 0.151mmol)。

MS *m/e* (MH⁺) 539; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.71-1.03 (m, 4H), 1.24-1.43 (m, 1H), 1.61-1.97 (m, 5H), 2.03-2.25 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.83-3.18 (m, 5H), 3.40-3.59 (m, 2H), 5.96 (dd, 1H), 6.59 (dt, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.17-7.32 (m, 3H), 7.36-7.53 (m, 2H), 7.73 (q, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.85 (br, 2H) (Figure 9).



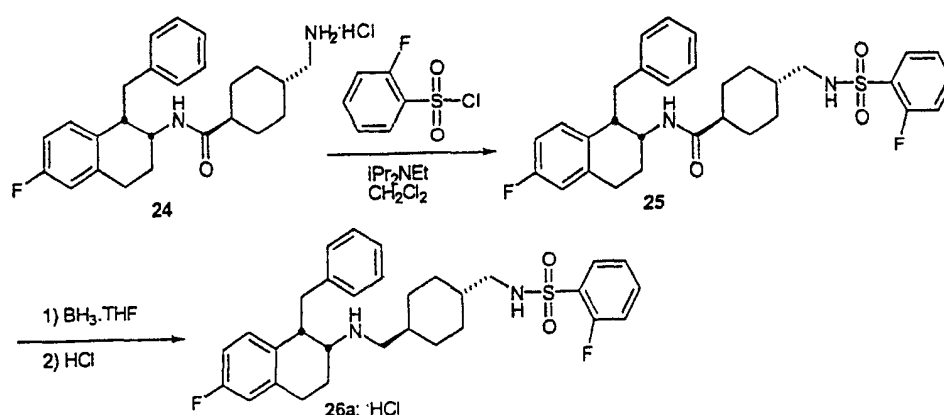


图 9

实施例 5

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-氟-1-苯基-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]萘磺酰胺 (34)

A. 室温下, 将溴化苯基镁的乙醚溶液 (3.0M, 23ml, 69mmol) 滴加到 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 27 (10.0g, 56.7mmol) 的乙醚 (100ml) 溶液中。加热回流反应混合物 1.5 小时。向已冷却的混合物中加入另外一份溴化苯基镁溶液 (10ml, 60mmol), 再将反应混合物加热回流 2.5 小时。将冷却的反应混合物倾入饱和氯化铵溶液 (200ml) 中, 搅拌 15 分钟。分离有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 所得残余油状物在室温下用硫酸 (8ml) 的乙酸 (30ml) 溶液处理 1.5 小时。向溶液中加入冰水 (300ml), 将产物萃取至二氯甲烷 (200ml) 中, 用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥。真空蒸发除去溶剂, 残余物通过中压色谱提纯, 使用乙酸乙酯的 0-3% 己烷溶液作为洗脱液, 分两批得到 4.0g (29%) 的 6-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢萘 28 和油状不纯组分 5.02g (37%)。

B. 将硼烷的四氢呋喃溶液 (34ml 的 1M 溶液, 34mmol) 加入到四氢呋喃 (50ml) 中, 所得溶液冷却至 0°C。加入 6-甲氧基-1-苯基-3,4-二氢萘 28 (5.0g, 21.2mmol) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液。室温搅拌混合物 18 小时。向冷却的溶液中缓慢加入水 (5ml) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液, 形成大量泡沫。再加入水 (10ml), 然后加入 10% 氢氧化钠水溶液 (15ml) 和 30% 过氧化氢 (30ml)。室温搅拌混合物 6 小时。分离有机层, 水层用乙醚 (2×50ml) 萃取。合并的有机溶液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥。真空蒸发除去溶剂, 残余物通过闪蒸

色谱提纯，使用乙酸乙酯的 30-40% 己烷溶液作为洗脱液，得到油状物反-6-甲氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 29 (2.0g, 37%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.77 (d, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 6.59-6.70 and 7.16-7.39 (m, 8H).

C. 在 0°C，将对甲苯磺酰氯 (1.8g, 9.43mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液加入到反-6-甲氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 29 (2.0g, 7.86mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (4.8ml, 27.5mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (1.15g, 9.43mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中。所得溶液在室温搅拌 16 小时。将溶液依次用 1N 氢氧化钠水溶液 ($\times 2$) 和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥。真空蒸发除去溶剂，得到浅黄色固体粗产物反-6-甲氧基-1-苯基-2-(4-甲基苯磺酰基)氧基-1,2,3,4-四氢萘 30 (3.47g)，产物不经提纯直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.90-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.83-3.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.16 (d, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 3H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.13-7.23 (m, 5H), 7.58 (d, 2H).

D. 将反-6-甲氧基-1-苯基-2-(4-甲基苯磺酰基)氧基-1,2,3,4-四氢萘 30 粗产物 (3.4g)、叠氮钠 (3.78g, 58.3mmol) 和 15-冠-5 (6.61ml, 33.2mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺溶液 (50ml) 在 75°C 加热 7 小时。将反应混合物倾入冰水 (200ml) 中，并将产物萃取至乙醚 ($3 \times 50\text{ml}$) 中。合并有机萃取液，依次用水 ($4 \times 100\text{ml}$) 和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥。真空除去溶剂，残余物通过中压色谱提纯，使用乙酸乙酯的 3% 己烷溶液作为洗脱液，得到油状粗产物顺-2-叠氮基-6-甲氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氢萘 31 (1.35g, ~62%)，所得油状物不经提纯直接用于下一步反应。

E. 将上述得到的叠氮基-四氢萘 31 (1.3g) 溶解在异丙醇 (50ml) 中，在室温和 50psi 压力下，将该溶液在 10% 钨碳 (0.2g) 上氢化 18 小时。过滤除去催化剂，真空蒸发除去溶剂，得到油状粗产物顺-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-苯基-2-萘胺 32, MS m/e (MH^+) 254 (图 10)。所得油状物不经提纯直接用于下一步反应。

F. 在 0°C，将氯甲酸异丁酯 (0.88ml, 6.76mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液滴加到反-4-(2-萘磺酰胺基)甲基环己基甲酸 (1.12g, 3.22mmol) 和三乙胺 (1.35ml,

9.66mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中。室温搅拌所得溶液1小时。在0℃,向反应混合物中滴加萘胺32(4.65mmol)的二氯甲烷溶液。室温搅拌反应16小时,然后,真空蒸发除去溶剂和其它挥发性物质。所得残余物用1N氢氧化钠水溶液(20ml)和四氢呋喃(20ml)处理30分钟。真空浓缩溶液,并用1N盐酸水溶液(30ml)酸化。将产物萃取至异丙醇的10%二氯甲烷溶液中(2×50ml)。真空蒸发除去溶剂,残余物通过中压色谱提纯,使用2%的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,得到玻璃状产物[1 α ,2 α (反)]-4-[(2-萘磺酰基)氨基]甲基]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-苯基-2-萘基]-环己基甲酰胺33(0.95g, 52%),从乙醚中结晶,得到无色固体(0.38g, 20%)。

MS

m/e (MH⁺) 583; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.68-0.83 (m, 2H), 1.20-1.37 (m, 3H), 1.50-1.77 (m, 6H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.94-4.07 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.61-6.81 (m, 5H), 7.14-7.32 (m, 4H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.14 (t, 2H) and 8.43 (s, 1H).

G. 将硼烷的1M四氢呋喃溶液(5ml, 5mmol)滴加到甲酰胺33(0.25g, 0.43mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液中,并在室温搅拌5小时。在0℃,经10分钟,向溶液中滴加水(5ml)的四氢呋喃(15ml)溶液。向溶液中加入盐酸(5ml的4N溶液),在0℃搅拌所得混合物16小时。真空浓缩反应混合物,用碳酸氢钠水溶液中和。将产物萃取至二氯甲烷(2×50ml)中。合并有机层,真空蒸发除去溶剂。得到的残余物通过制备反相HPLC提纯,使用三氟乙酸的0.1%乙腈溶液和水作为洗脱液。用55%乙腈洗脱产物,得到无色固体[1 α ,2 α (反)]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-苯基-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-萘磺酰胺的三氟乙酸盐34(0.125g, 43%)。

MS (MH⁺) 569; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 0.73-0.90 (m, 4H), 1.23-1.36 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 4H), 1.83-2.09 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, collapses to d with D₂O), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.87-3.16 (m, 3H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.24-7.37 (m, 3H), 7.67-7.77 (m, 3H, collapses to 2H with D₂O), 7.83 (d, 1H), 7.87-8.00 (br s, 1H, exchanges with D₂O), 8.06 (d, 1H), 8.10-8.26 (m, 3H) and 8.43 (s, 1H).

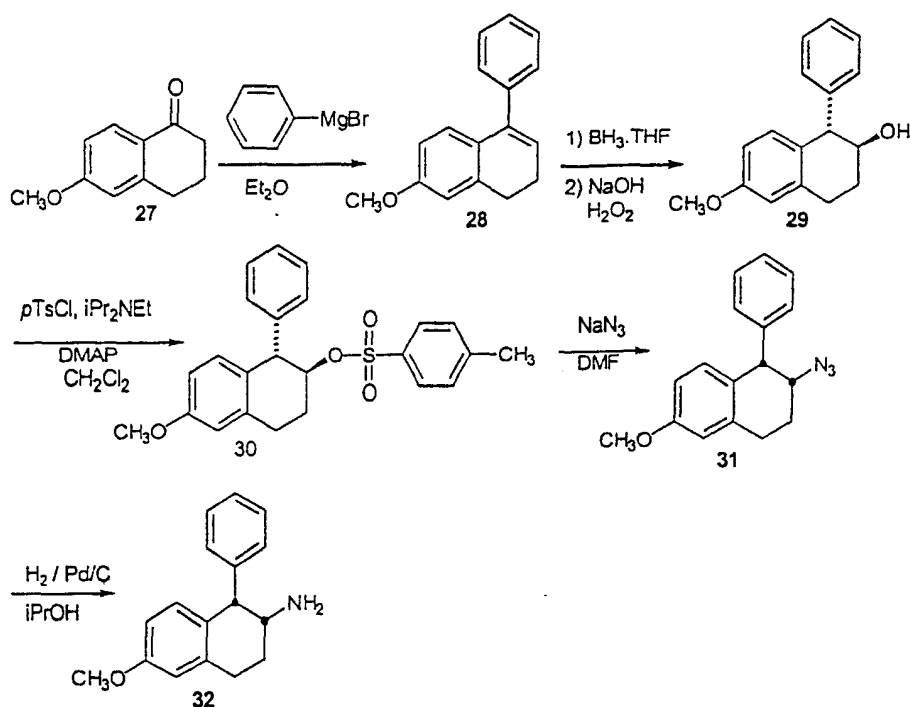


图 10

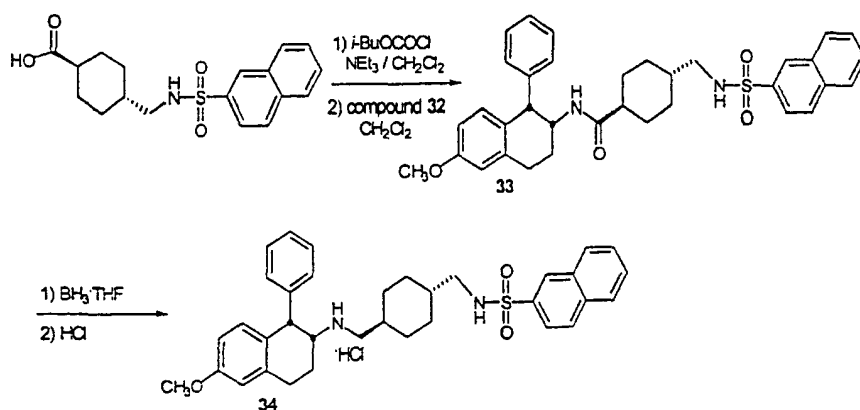


图 11

实施例 6

外消旋-[1α,2α(反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(1-丙烯-3-基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺 (39)

A. 在 100ml 圆底烧瓶中, 在室温下, 使 6-甲氧基-β-四氢萘酮 (4.73g, 26.8mmol) 的甲醇 (50ml) 溶液与吡咯烷 (2.35ml, 28.18mmol) 反应 30 分钟, 制备 3,4-二氢-6-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)萘 2。真空蒸发除去溶剂, 得到所需的黄色固体

烯胺 2 (通过反相 HPLC 得到的单一组份), 产物不经提纯直接用于下一步反应。

B. 在 100ml 圆底烧瓶中, 将烯胺 2(26.8mmol) 溶解在乙腈(50)中, 加入烯丙基溴(2.55ml, 29.5mmol)。室温搅拌 18 小时后, 真空蒸发除去溶剂, 残余物转入四氢呋喃。过滤收集相应的粘性固体亚铵盐 35, 产物不经提纯直接用于下一步反应。产物是通过反相 HPLC 得到的单一组分。

MS (M^+) 270. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.00-2.15 (m, 4H), 2.33-2.47 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.90-3.34 (m, 2H), 2.90-3.34 (m, 4H), 3.76 (m, 3H), 3.84-4.16 (m, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 5.04 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.70-5.83 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.92 (s, 1H) and 7.14 (d, 1H).

C. 在 250ml 圆底烧瓶中, 将上述得到的亚铵盐 35(26.8mmol)与乙酸(4ml)、二氯甲烷(40ml)、甲醇(80ml)和水(40ml)混合, 室温搅拌 18 小时。混合物分离成两相后分离有机层。水相用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液, 用水洗涤两次和用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥。真空蒸发除去溶剂, 得到 2.5g 油状物 3, 4-二氢-6-甲氧基-1-(1-丙烯-3-基)-2(1H)-萘酮 36, 相对于 2 的收率为 46%, 该产物是通过 HPLC 得到的单一组分(>95%)。

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.52-2.70 (m, 4H), 2.92-3.15 (m, 2H), 3.45 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.65-5.81 (m, 1H), 6.74-6.82 (m, 2H) and 7.08 (d, 1H).

D. 在 100ml 圆底烧瓶中, 用乙酸铵(13.4g, 0.173mol)处理粗萘酮 36 (2.5g, 11.6mmol) 的甲醇(50ml)溶液, 室温搅拌 10 分钟。加入氰基硼氢化钠(3.58g, 57mmol), 所得溶液加热回流 3 小时。真空蒸发除去溶剂, 残余物用氢氧化钠水溶液(50ml 的 1N 溶液)处理。将产物萃取至二氯甲烷(2×50ml)中。合并有机萃取液, 用水洗涤, 硫酸钠干燥。真空蒸发除去溶剂, 将残余物溶解在乙醚(50ml)和甲醇(1-2ml)中。所得溶液用醚制盐酸(14ml 的 1N 溶液)处理, 得到覆盖在烧瓶内壁上的粘性固体。倾去溶剂, 再加入 50ml 乙醚, 使残余物固化。过滤收集产物, 用乙醚洗涤并真空干燥, 得到紫色固体顺-1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(1-丙烯-3-基)-2-萘胺盐酸盐 37a (1.75g, 通过 HPLC 得到的两组份混合物 ~3:1), M/S m/e (MH^+) 218。

E. 在 50ml 圆底烧瓶中, 在室温下, 搅拌反-4-[(苯磺酰氨基)甲基]环己基甲酸

(0.924g, 3.31mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲(HBTU)(1.26g, 3.31mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.7ml, 9.77mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液 15 分钟。向溶液中加入萘胺盐酸盐 37a (0.80g, 3.15mmol)。再继续搅拌 1 小时, 将所得溶液倾入水(约 100ml)中。在烧瓶壁上形成粘性固体。加入乙醇, 加热结晶产物。冷却混合物至室温, 过滤收集产物, 真空干燥, 得到 0.67g (43%)浅灰色固体[1 α ,2 α (反)]-4-[(苯磺酰基)氨基]甲基]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(1-丙烯-3-基)-2-萘基]-环己基甲酰胺 38, 它是通过 HPLC 得到的单一组份。MS (MH⁺) 497; ¹H NMR (CDCl₃)

δ 0.71-0.97 (m, 2H), 1.33-1.50 (m, 3H), 1.74-1.98 (m, 7H), 2.24-2.53 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 4H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.81-5.96 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.47-7.62 (m, 3H) and 7.84 (d, 2H).

F. 在 50ml 圆底烧瓶中, 将氢化铝锂的四氢呋喃溶液(4ml 1.0M 溶液, 4mmol) 小心加入到甲酰胺 38 (0.21g, 0.422mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中。所得溶液加热回流 24 小时。水浴冷却溶液, 通过依次小心地加入水(0.16ml)的四氢呋喃(5ml)溶液、15%氢氧化钠水溶液(0.16ml)的四氢呋喃(5ml)溶液和水(0.5ml)来淬灭过量的氢化铝锂。过滤除去无机固体, 用大量四氢呋喃洗涤。真空蒸发滤液, 将所得残余物溶解在乙醇中, 并用盐酸的乙醇(2ml) 饱和溶液处理。蒸发并转入乙醚中, 得到 0.118g (54%) 无色固体 [1 α ,2 α (反)]-N-[[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(1-丙烯-3-基)]-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺盐酸盐 39a, 它是通过 HPLC 得到的单一组份 (>95%)。

MS (MH⁺) 483; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.75-1.04 (m, 4H), 1.23-1.40 (m, 1H), 1.57-2.16 (m, 7H), 2.43-2.62 (m, 2H), 2.79-3.00 (m, 4H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.91 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.73-5.88 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.57-7.70 (m, 4H), 7.84 (d, 2H), 8.70 (br s, 1H, exchanges with D₂O), and 9.07 (br s, 1H, exchanges with D₂O).

(图 12)

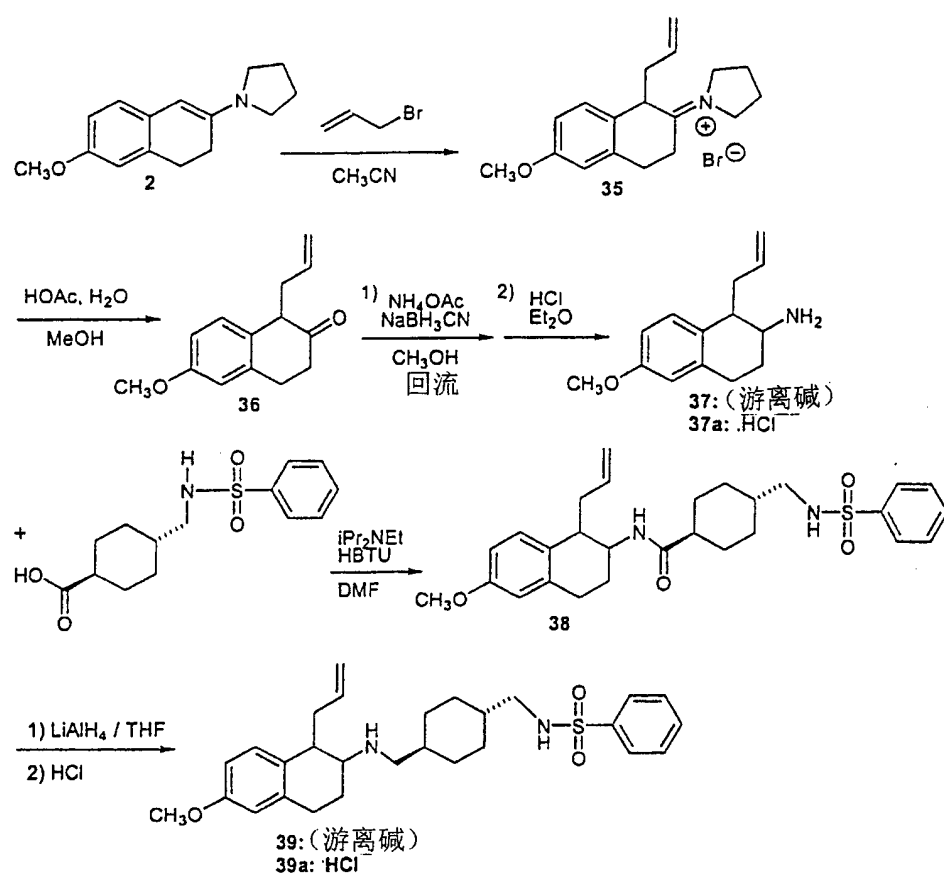


图 12

实施例 7

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-羟基丙基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺 (40)

在 100ml 圆底烧瓶中，将硼烷的四氢呋喃溶液(3.5ml 1.0M 溶液, 3.5mmol) 加入到甲酰胺 38 (0.25g, 0.503mmol)的四氢呋喃 (10ml) 溶液中。所得混合物加热回流 1 小时。小心加入水(1.5ml)，混合物加热回流 1 小时。加入氢氧化钠水溶液(50%，0.5ml)，然后加入过氧化氢(30%，1.0ml)。剧烈搅拌两相体系 2 小时。分离有机层，水层用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，用硫酸钠干燥，真空蒸发除去溶剂。残余物溶解在乙醇中，用盐酸的乙醇饱和溶液(2ml)处理。蒸发溶剂，残余物转入乙醚中，得到 0.242g(90%)白色固体[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(3-羟基丙基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺盐酸盐 40。通过 HPLC 测定纯度为 80-90%。

MS (MH⁺) 501; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.75-0.97 (m, 4H), 1.02-1.13 (m, 1H), 1.16-1.51 (m, 5H), 1.58-2.18 (m, 8H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.73-3.12 (m, 4H), 3.28-3.46 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.64-6.73 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.54-7.69 (m, 4H), 7.80 (d, 2H), 8.57 (br s, 1H, exchanges with D₂O), and 8.93 (br s, 1H, exchanges with D₂O) (图 13)

实施例 8

外消旋-[1α,2α(反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(正丙基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺(42)

A. 将甲酰胺 38 (0.4g, 0.805mmol)溶解在甲醇/1, 4-二氧六环(20ml/20ml)中, 在 10%钨碳(催化剂)上加氢(55psi)18 小时。滤除催化剂, 真空蒸发溶剂, 得到黄白色固体[1α,2α(反)]-4-[[[(苯磺酰基)氨基]甲基]-N-[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(正丙基)-2-萘基]-环己基甲酰胺 41 (0.5g, 通过 HPLC 得到的单一组份)。

MS (MH⁺) 499. ¹H (DMSO-d₆) δ 0.75-0.92 (m, 7H), 1.22-2.17 (m, 11H), 2.13 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.67-2.88 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.90-4.03 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 6.62-6.73 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.56-7.74 (m, 4H) and 7.80 (d, 2H);

NMR 也表明有不确定的杂质存在。该产物不经提纯直接用于下一步反应。

B. 将硼烷的四氢呋喃溶液(4.0ml 1.0M 溶液, 4.0mmol)加入到粗甲酰胺 41(0.43g, 0.86mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中。所得混合物加热回流 1 小时。向冷却的溶液中缓慢加入水(1.5ml), 形成大量的泡沫。加入浓盐酸水溶液(0.75ml), 溶液加热回流 1 小时。浓缩溶液, 用氢氧化钠水溶液(1N)调节 pH 至 7-8。过滤收集得到的固体, 用水洗涤。将产物溶解在乙醇中, 用盐酸的乙醇饱和溶液处理。从溶液中结晶产物的盐酸盐, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到无色固体[1α,2α(反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-甲氧基-1-(正丙基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]苯磺酰胺 42 (0.147g, 通过 HPLC 得到的单一组份)。蒸发母液, 残余物用乙醚处理, 得到另外 0.120g。

MS (MH⁺) 485; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.75-0.96 (m, 7H), 1.12-1.37 (m, 4H), 1.56-2.16 (m, 7H), 2.58 (t, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.72-3.09 (m, 5H), 3.24-3.36 (m, 1 H), 3.71 (s, 3H), 6.65-6.74 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.80 (d, 2H), 8.56 (br s, 1H, exchanges with D₂O), and 8.95 (br s, 1H, exchanges with D₂O) (图 13)

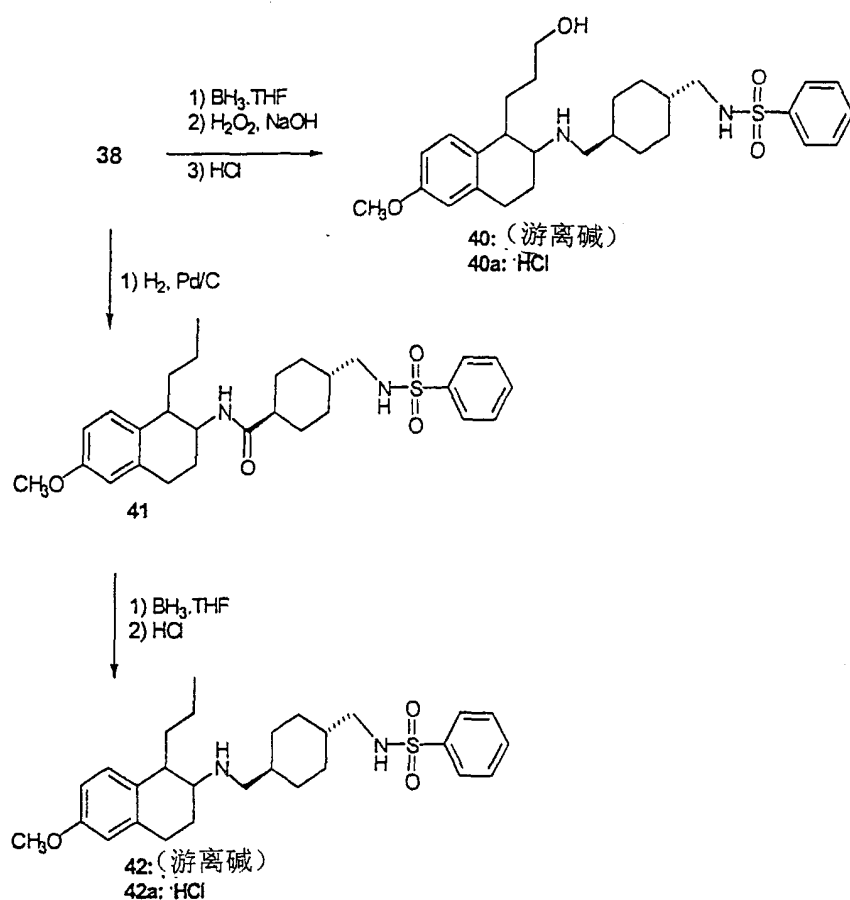


图 13

实施例 9

外消旋-[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-羟基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]-2-氟苯磺酰胺(44)

将原料 43 的双胺盐 (0.109g, 0.174mmol) 与 30ml 二氯甲烷一起加入到 100ml 圆底烧瓶中。向该搅拌的溶液中加入二异丙基乙胺(0.067ml, 0.385mmol)使原料溶解。用冰浴冷却该搅拌的溶液。向胺溶液中加入三溴化硼的二氯甲烷溶液(1.74ml 1M 溶液, 1.74mmol), 形成沉淀。在冰浴条件下搅拌溶液约 2 小时, 向其中加入 4ml 甲醇淬灭过量的三溴化硼。随后, 真空除去溶剂, 将残余物溶解在 100ml 二氯甲烷中。有机萃取液用 100ml 0.02M 的氢氧化钠溶液洗涤两次。加入固体氯化钠破坏形成的乳浊液。有机萃取液用 100ml 盐水洗涤一次, 然后用硫酸镁干燥, 随后真空除去溶剂。将残余物溶解在甲醇中, 加入盐酸的乙醇溶液。真空除去溶剂, 得到固体膜状粗产物。通过将粗产物在异丙醇中简短加热, 分离出固体, 过滤并真空干燥, 使粗产物进一步提纯, 得到黄褐色粉

末[1 α ,2 α (反)]-N-[[[1,2,3,4-四氢-6-羟基-1-(3-吡啶基甲基)-2-萘基]氨基]甲基]-4-环己基]甲基]2-氟苯磺酰胺二盐酸盐 44 (0.054g, 0.088mmol)。

MS (MH⁺) 538; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.69-1.12 (m, 4H), 1.22-1.46 (m, 1H), 1.61-2.32 (m, 7H), 2.60-3.12 (m, 7H), 3.29-3.61 (m, 3H), 5.67 (d, 1H), 6.18 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.30-7.51 (m, 2H), 7.63-7.84 (m, 2H), 7.85-8.02 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.62-8.84 (m, 2H), 9.03 (br, 1H), 9.45 (br, 1H) (图 14)

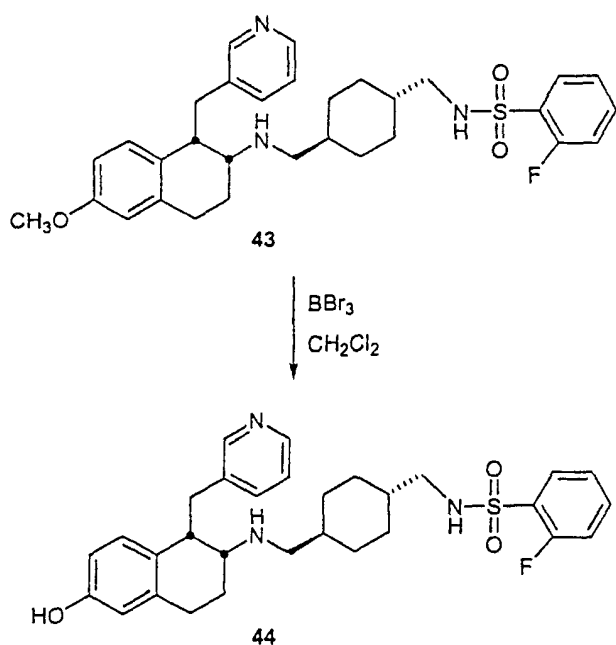


图 14

用本发明描述的方法可制得本发明的其它式 1 化合物。从市场上可购得一千多种化合物含有苯乙酸基团的化合物，而含有苯乙酸基团的已知化合物就更多了，采用实施例 4 所述的化学方法可将这些化合物转化成相应的 β -四氢萘酮。采用实施例 4 所述的化学方法，可将这些化合物转化为相应的 β -四氢萘酮。采用实施例 4 所述的化学方法可将这些中间体转化成含有各种(R₁)_n基团的式 1 产物。在许多情况下，可能需要使用保护基团，这些操作对本领域技术人员而言是已知的。例如，通过与邻苯二甲酸酐或 N-乙酯基邻苯二甲酰亚胺反应，可将氨基苯乙酸转化成相应的邻苯二甲酰亚胺。采用实施例 4A 的方法，用(苯二甲酰亚氨基)苯乙酸代替 4-氟乙酸，可制得苯二甲酰亚氨基- β -四氢萘酮，且上述化合物可随后转化成式 1 产物，其中，离去的是邻苯二甲酰亚胺，(R₁)_n

是氨基(NH₂)。从苯二甲酰亚氨基-β-四氢萘酮也可制得烷氨基(-NHR)和二烷氨基(-NR'R'')类化合物。

利用α-取代的苯乙酸原料可得到式1化合物,其中,B₂是烷基或取代烷基,而不是氢。

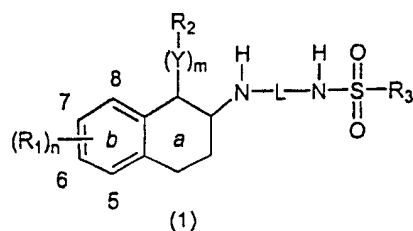
采用实施例3的化学方法,可制得R₂是嘧啶基、咪唑基、噻吩基或呋喃基的本发明式1化合物,其中,β-四氢萘酮与杂芳基醛反应。例如,用呋喃-和噻吩-甲醛代替实施例3A中的3-吡啶基甲醛,并与β-四氢萘酮反应,将所得中间体随后转化成式1产物,其中,R₂是2-呋喃基或3-呋喃基或2-噻吩基或3-噻吩基,Y是亚甲基和m=1。类似地,可用N-三苯甲基咪唑甲醛制备R₂是2-咪唑基或4(5)咪唑基、Y是亚甲基且m=1的式1化合物。利用实施例1的方法,用环丙基甲基溴代替苄基溴,可制得R₂是环丙基、Y是亚甲基且m=1的式1化合物。在实施例1中,用氯甲基苯基醚或氯甲基苯基硫醚代替苄基溴,可制得R₂是苯氧基或苯硫基的式1化合物。

采用诸如实施例3的方法,在催化加氢条件下(即,使用氧化钨/碳催化剂),通过还原相应的吡啶基类化合物,可制得R₂取代基是哌啶的式1化合物。

通过用吡啶基、噻吩基或呋喃基磺酰氯代替实施例3F中的2-萘基磺酰胺,可制得R₃取代基是杂芳基的式1化合物。使用N-烷基咪唑基磺酰氯可制得R₃取代基是咪唑基的式1化合物。

使用上述实验方法制得的本发明其它化合物包括:

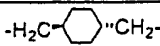
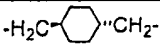
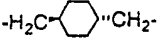
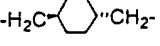
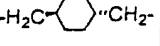
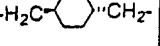
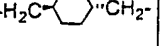
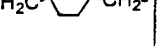
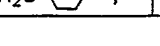
式(1)化合物的质谱数据



#	R ₁	R ₂	Y=CH ₂ m=	L	R ₃	测定值 M ⁺	理论值 Mass
45	(H)	Ph	1	(CH ₂) ₄	2-萘基	499	498.7
46	(H)	Ph	1	(CH ₂) ₅	2-萘基	513	512.7
47	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₇	2-萘基	571	570.8
48	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₈	2-萘基	585	584.8
49	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-萘基	577	576.7
50	6-OMe	Ph	1	--	2-萘基	555	554.7
51	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	1-萘基	583	582.8
52	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	Ph	533	532.7
53	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(3,4-二甲氧基)Ph	593	592.8
54	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-NO ₂)Ph	578	577.7
55	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(4-SO ₂ Me)Ph	611	610.8
56	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(3,5-二氟)Ph	601	601.6
57	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-F)Ph	551	550.7
58	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(4-F)Ph	551	550.7
59	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-噻吩基	539	538.8
60	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(3-F)Ph	551	550.7

61	6-OMe	Ph	1		(2,4-二氯)Ph	601	601.6
62	6-OMe	Ph	1		(3-NO ₂)Ph	578	577.7
63	6-OMe	Ph	1		(4-NO ₂)Ph	578	577.7
64	6-Cl	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	582	582.1
65	6-OMe	Ph	1		(2-CF ₃)Ph	601	600.7
66	6-OMe	Ph	1		(2-Cl)Ph	567	567.1
67	6-OMe	Ph	1		(2-CH ₂ NH ₂)Ph	562	561.8
68	6-OMe	Ph	1		(2-Br)Ph	611	611.6
69	6-OMe	Ph	1		(3-Br)Ph	611	611.6
70	6-OMe	Ph	1		(4-Br)Ph	611	611.6
71	6-OH	Ph	1		Ph	519	518.7
72	6-F	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	566	565.7
73	6-F	Ph	1		(2-Cl)Ph	555	555.1
74	6-F	Ph	1		(2-Br)Ph	599	599.6
75	6-F	Ph	1		(2,3-二氯)Ph	589	589.6
76	6-F	Ph	1		(2,4-二氯)Ph	589	589.6
77	6-F	Ph	1		(2,6-二氯)Ph	589	589.6
78	6-F	Ph	1		(3,4-二氯)Ph	589	589.6
79	7-OMe	Ph	1		Ph	533	532.7
80	7-OMe	Ph	1		2-萘基	583	582.8
81	6-OMe	2-萘基	1		Ph	583	582.8

82	6-OMe	2-萘基	1		2-萘基	633	632.9
83	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		Ph	563	562.8
84	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		2-萘基	613	612.8
85	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		Ph	563	562.8
86	6-OMe	(4-OMe)Ph	1		Ph	563	562.8
87	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		Ph	578	577.7
88	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	623	622.7
89	6-OMe	(2,6-二氟)Ph	1		Ph	570	568.7
90	6-OMe	(2,6-二氟)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	614	613.7
91	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	608	607.7
92	6-F	3-吡啶基	1		(2-Cl)Ph	556	556.1
93	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		2-萘基	617	617.2
94	6-OMe	(3CF ₃)Ph	1		2-萘基	651	650.8
95	6-OMe	(2-Cl)Ph	1		Ph	567	567.2
96	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		Ph	567	567.2
97	6-OMe	(4-Cl)Ph	1		Ph	567	567.2
98	6-OMe	(2-CF ₃)Ph	1		Ph	601	600.7
99	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		Ph	601	600.7
100	6-OMe	(4-CF ₃)Ph	1		Ph	601	600.7
101	6-Br	Ph	1		Ph	581	581.6

102	6-Cl	Ph	1		Ph	537	537.1
103	6-F	Ph	1		Ph	521	520.7
104	7-Cl	Ph	1		Ph	537	537.1
105	5-Cl	Ph	1		Ph	537	537.1
106	8-Cl	Ph	1		Ph	537	537.1
107	6,7-F ₂	Ph	1		Ph	539	538.7
108	6,7-二甲氧基	Ph	1		Ph	563	562.8
109	6,7-二羟基	Ph	1		Ph	535	534.7
110	6-OH	CH=CH ₂	1		Ph	469	468.6
111	6-F	3-吡啶基	1		(2-F)Ph	540	539.7
112	(H)	3-吡啶基	1		Ph	490	489.

体外试验

NPY5 HTS 离心试验

评价本发明化合物对人类神经肽 Y5 受体的结合能力。

稳定转染

将人类 NPY5 受体 cDNA (基因登记号为 U66275) 插入到载体 pCIneo 中(体外遗传)并通过磷酸钙法(Cullen 1987)转染到人类中肾细胞(KEK-293)内。用 G-418(600μg/ml)选择稳定转染的细胞(600ug/ml)。稳定转染的细胞用作 NPY5 受体结合试验的膜源。

膜的制备

将 NPY5-转染的 HEK293 细胞生长融合在 150cm² 的培养皿中。用磷酸盐缓冲盐水(Gibco Cat# 14040-133)洗涤细胞一次。然后在不含钙和镁并补充了 2 mM EDTA 的磷酸盐缓冲盐水中培育细胞。在室温下培育细胞 10 分钟,并用移液管反复移液收集细胞。细胞形成粒状,然后在-80℃冷冻待用。在均化缓

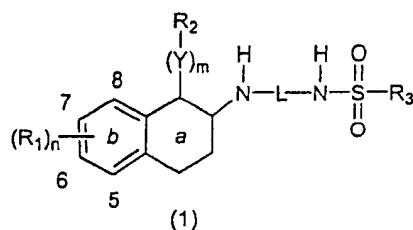
冲液 (20 mM Tris 盐酸、5mM EDTA, pH 7.4) 中, 用 polytron 全速均化冷冻的粒状细胞 12 秒。以 4C 和 200g 离心匀浆 5 分钟。将上层清液转移至透紫外线玻璃试管中, 并以 28,000g 离心 25 分钟。颗粒重新悬浮于结合液 (20mM HEPES、10mM NaCl、0.22mM KH_2PO_4 、1.3mM CaCl_2 、0.8mM MgSO_4 , pH 7.4) 中。将膜用冰保存待用。

将本领域技术人员已知的竞争结合鉴定法用于氨基 1,2,3,4-四氢化萘(I)和 ^{125}I -PYY 竞争结合细胞膜。简单地说, 如果 ^{125}I -PYY 对细胞膜的结合弱, 则表明化合物是优良的抑制剂(竞争者)。通过将膜离心, 抽取上层清液, 洗涤除去残余的 ^{125}I -PYY, 然后在 γ -计数器中计数被结合样品, 可测得被结合的 ^{125}I -PYY。

放射性配体结合鉴定法

在结合缓冲液中制备 10 份待测化合物储备液, 并将其首先加入到实验试管 (RIA 小管, Sarstedt) 中。将各为 20 μl 的 10 份化合物储备液移取至小管中, 并将 80 μl ^{125}I -PYY (NEN 样本号为 NEX240) 加入到化合物试管中 (^{125}I -PYY 的最后浓度为 80 pM), 上述 80 μl ^{125}I -PYY 已预先在结合缓冲液中用 0.25% BSA 稀释成浓度为 200pM。向每个试管中加入 100 μl 膜, 并用移液管搅动混合物 2 次。室温下培育样品 1 小时。然后在 Sorvall RT6000 中将含有小管的铝铸制板 (Sarstedt) 以 3200rpm 的速率离心 10 分钟。抽取上层清液, 向各小管中加入 400 μl PBS, 然后再次抽取。将小管放入载体聚丙烯 12 $\times$ 75 试管中, 并在 γ 计数器 (Parckard) 中计数。在 300 nM NPY 存在下测定非特异性结合。从待测样品 (化合物(I)) 中扣除非特异性结合, 将得到的数据除以总结合, 再乘以 100, 可计算出 ^{125}I -PYY 结合抑制百分数。通过测定待测化合物不同浓度下的 ^{125}I -PYY 结合抑制百分数并使用诸如的 GraphPad Prism (San Diego, CA) 的图形绘制程序计算出抑制 50% ^{125}I -PYY 结合的待测化合物浓度, 可计算出反映 ^{125}I -PYY 结合抑制作用的化合物抑制浓度值(IC_{50}) (表 4)。上述操作对于本领域技术人员而言是已知的。

化合物(I)对人类 NPY Y5 受体的结合亲和性
(以 ^{125}I -PYY 结合抑制百分数表示)



#	R ₁	R ₂	Y=CH ₂ m=	L	R ₃	抑制% @ 3 μM
10	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-萘基	96
11	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₅	2-萘基	95
18	6-OMe	3-吡啶基	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-萘基	96
26	6-F	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-F)Ph	107
34	6-OMe	Ph	0	-H ₂ C--CH ₂ -	2-萘基	46
39	6-OMe	CH=CH ₂	1	-H ₂ C--CH ₂ -	Ph	102
40	6-OMe	OH	3	-H ₂ C--CH ₂ -	Ph	91
42	6-OMe	Me	2	-H ₂ C--CH ₂ -	Ph	101
43	6-OMe	3-吡啶基	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-F)Ph	100
44	6-OH	3-吡啶基	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-F)Ph	101
45	(H)	Ph	1	(CH ₂) ₄	2-萘基	58
46	(H)	Ph	1	(CH ₂) ₅	2-萘基	89
47	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₇	2-萘基	79
48	6-OMe	Ph	1	(CH ₂) ₈	2-萘基	68
49	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-萘基	60
50	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-萘基	44
51	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	1-萘基	95
52	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	Ph	99
53	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(3,4-二甲氧基)Ph	100
54	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-NO ₂)Ph	94
55	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(4-SO ₂ Me)Ph	90
56	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(3,5-二氯)Ph	73
57	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(2-F)Ph	98
58	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	(4-F)Ph	91
59	6-OMe	Ph	1	-H ₂ C--CH ₂ -	2-噻吩基	102

60	6-OMe	Ph	1		(3-F)Ph	94
61	6-OMe	Ph	1		(2,4-diCl)Ph	94
62	6-OMe	Ph	1		(3-NO ₂)Ph	95
63	6-OMe	Ph	1		(4-NO ₂)Ph	93
64	6-Cl	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	93
65	6-OMe	Ph	1		(2-CF ₃)Ph	0
66	6-OMe	Ph	1		(2-Cl)Ph	99
67	6-OMe	Ph	1		(2-CH ₂ NH ₂)Ph	91
68	6-OMe	Ph	1		(2-Br)Ph	100
69	6-OMe	Ph	1		(3-Br)Ph	93
70	6-OMe	Ph	1		(4-Br)Ph	95
71	6-OH	Ph	1		Ph	102
72	6-F	Ph	1		(2-NO ₂)Ph	106
73	6-F	Ph	1		(2-Cl)Ph	107
74	6-F	Ph	1		(2-Br)Ph	105
75	6-F	Ph	1		(2,3-二氯)Ph	100
76	6-F	Ph	1		(2,4-二氯)Ph	99
77	6-F	Ph	1		(2,6-二氯)Ph	102
78	6-F	Ph	1		(3,4-二氯)Ph	92
79	7-OMe	Ph	1		Ph	93
80	7-OMe	Ph	1		2-萘基	75
81	6-OMe	2-萘基	1		Ph	89
82	6-OMe	2-萘基	1		2-萘基	54
83	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		Ph	92
84	6-OMe	(3-OMe)Ph	1		2-萘基	82
85	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		Ph	74
86	6-OMe	(4-OMe)Ph	1		Ph	25
87	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		Ph	84
88	6-OMe	(4-NO ₂)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	85
89	6-OMe	(2,6-二氯)Ph	1		Ph	98
90	6-OMe	(2,6-二氯)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	97

91	6-OMe	(2-OMe)Ph	1		(2-NO ₂)Ph	92
92	6-F	3-pyridyl	1		(2-Cl)Ph	100
93	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		2-萘基	60
94	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		2-萘基	45
95	6-OMe	(2-Cl)Ph	1		Ph	84
96	6-OMe	(3-Cl)Ph	1		Ph	100
97	6-OMe	(4-Cl)Ph	1		Ph	90
98	6-OMe	(2-CF ₃)Ph	1		Ph	30
99	6-OMe	(3-CF ₃)Ph	1		Ph	99
100	6-OMe	(4-CF ₃)Ph	1		Ph	93
101	6-Br	Ph	1		Ph	100
102	6-Cl	Ph	1		Ph	100
103	6-F	Ph	1		Ph	98
104	7-Cl	Ph	1		Ph	97
105	5-Cl	Ph	1		Ph	98
106	8-Cl	Ph	1		Ph	104
107	6,7-diF	Ph	1		Ph	103
108	6,7-二甲氧基	Ph	1		Ph	99
109	6,7-二羟基	Ph	1		Ph	101
110	6-OMe	CH=CH ₂	1		Ph	100
111	6-F	3-吡啶基	1		(2-F)Ph	100
112	(H)	3-吡啶基	1		Ph	95

表 4

体内试验

啮齿类动物喂养模型:

缺食大鼠体内的食物摄入测定

将雄性 Long-Evans 大鼠 (180-200 克) 分别家养 5 天, 保证每天进食一次 (即, 上午 10 点至下午 4 点), 确保动物适应水土并在规定的时间内给动物喂粉状食物 (#5002 PMI 验收合格的啮齿动物粗粉)。使动物从一个敞开的罐中获取食物, 用金属丝将大鼠拴在笼中, 用金属瓦覆盖食物以使食物的泄出量最小。可随意获取水。

在试验之前, 将动物禁食 18 小时。在禁食的最后阶段, 使动物服用本发

明化合物或载体,载体和待测化合物可以是在试验前 60 分钟口服 (5ml/kg) 或者在试验前 30 分钟进行皮下或腹膜内给药。本发明化合物以在 0.5%甲基纤维素-0.4%土温 80 水溶液中的悬浮液形式口服,或者,以 PEG 200 溶液或悬浮液的形式实施腹膜内给药;化合物浓度一般为 1-100mg/kg,优选 10-30 mg/kg。称重试验前含有食物的食罐和特定时间时含有食物的食罐,测定给药后 2、4 和 6 小时的摄食量。试验一旦结束,所有动物在再次试验前进行一星期的清洗。

从对照组消耗的食物克数中减去处理组消耗的食物克数,除以对照组消耗的食物克数,再乘以 100,可计算得到食物消耗减少百分数。

$$\text{变化}\% = \frac{\text{处理组}-\text{对照组}}{\text{对照组}} \times 100$$

对照组

负数表示食物消耗降低,正数表示食物消耗增加。

食物消耗 (克)

化合物	剂量 (mg/kg) (#大鼠)	0-2 小时 (变化%)	0-6 小时 (变化%)	2-6 小时 (变化%)
载体 PEG-2000	N=8	8.63g	19.88g	11.25g
53	30(i.p.)	5.75g	11.88g	6.13g
	N=8	(-33.3%)	(-40.2%)	(-45.6%)
载体 PEG-2000	N=8	8.00g	18.5g	10.5g
43	30(i.p.)	6.63g	15.25g	8.63g
	N=8	(-17.1%)	(-17.6%)	(-17.8%)
44	30(i.p.)	4.75g	14.00g	9.25g
	N=8	(-40.6%)	(-24.3%)	(-11.9%)
111	30(i.p.)	5.13g	12.63g	7.50g
	N=8	(-35.9%)	(-31.7%)	(-28.6%)