



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91101703.8

[51] Int.Cl⁵

C07C311/35

[43] 公开日 1991年10月9日

[22] 申请日 91.3.20

[30] 优先权

[32]90.3.21 [33]EP [31]90400781.2

[71] 申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 迈克尔·赫伯特 玛格丽特·A·佩蒂
C·理查德·琼斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 陈季壮

A61K 31/18

说明书页数: 15

附图页数:

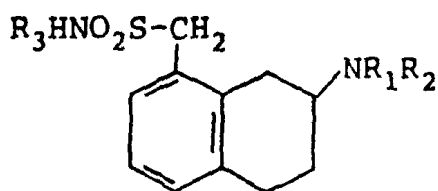
[54] 发明名称 新型的 8-氮磺酰亚甲基-2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘

[57] 摘要

公开了新型的 8-取代-2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘, 及其制备方法, 以及它们治疗偏头痛的用途。

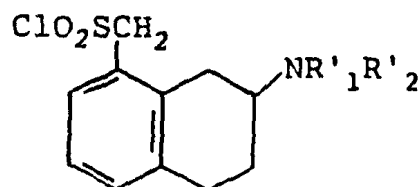
权 利 要 求 书

1. 一种制备下式化合物及其对映体和混合物以及它的药用盐的方法，



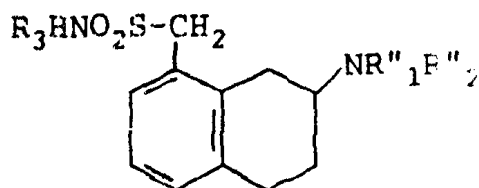
其中 R_1 和 R_2 各为氢或 C_{1-7} 低级烷基，且 R_3 是 C_{1-7} 低级烷基，该方法包括：

(a) 使下式化合物与式 NH_2R_3 的胺反应



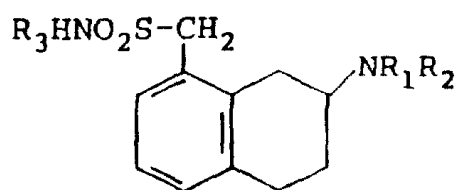
(其中 R'_1 和 R'_2 为氢， C_{1-7} 烷基或氨基保护基)，然后除掉任何保护基，

(b) 用 C_{1-7} 烷基卤化物 N-烷基化下式化合物



(其中R["]₁ 是氢, C₁₋₇ 烷基或氨基保护基, 且R["]₂ 是氢), 然后除掉任何氨基保护基。

2. 一种治疗偏头痛的方法, 该方法包括服用治疗有效量的下式化合物及其对映体和混合物以及它的药用盐,



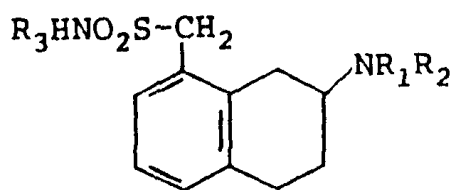
其中R₁ 和R₂ 各代表氢或C₁₋₇ 低级烷基, 且R₃ 是C₁₋₇ 低级烷基。

说明书

新型的 8 - 氨基磺酰亚甲基 - 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

本发明涉及新型的 8 - 取代的 - 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘, 及其制备方法, 和治疗偏头痛的用途。

更确切地说, 本发明涉及下式化合物及其对映体和混合物, 以及它的药用盐:



I

其中 R_1 和 R_2 分别代表氢或 C_{1-7} 低级烷基, R_3 是 C_{1-7} 低级烷基。

术语低级烷基包括 C_7 以下的直链、支链和环化烷基部分 (包括环己基甲基), 最好是丙基、甲基、乙基和丁基。药用盐包括所有常用于药物制剂的盐, 特别是由有机或无机酸衍生的盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐和与例如对甲苯磺酸所成的盐。

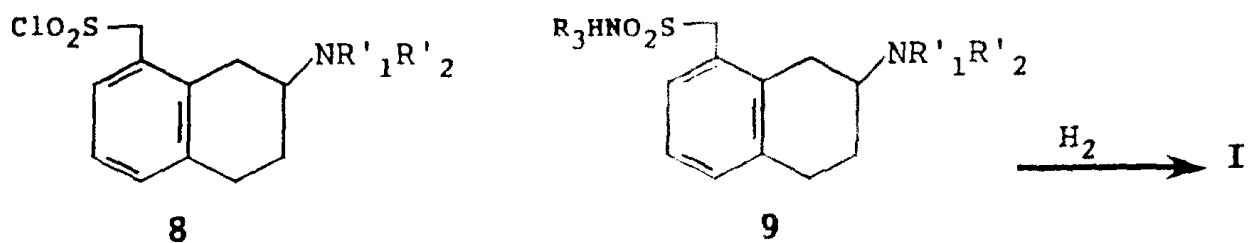
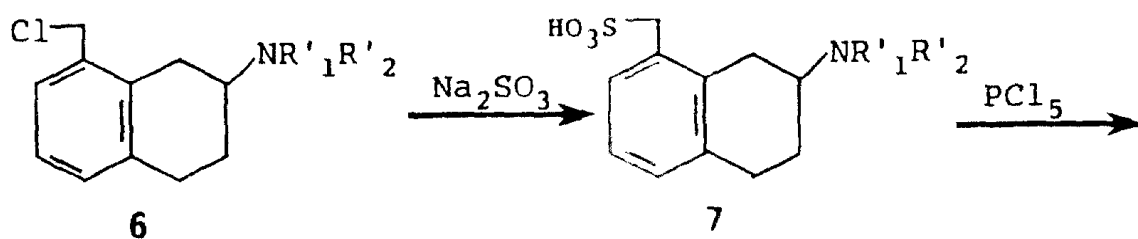
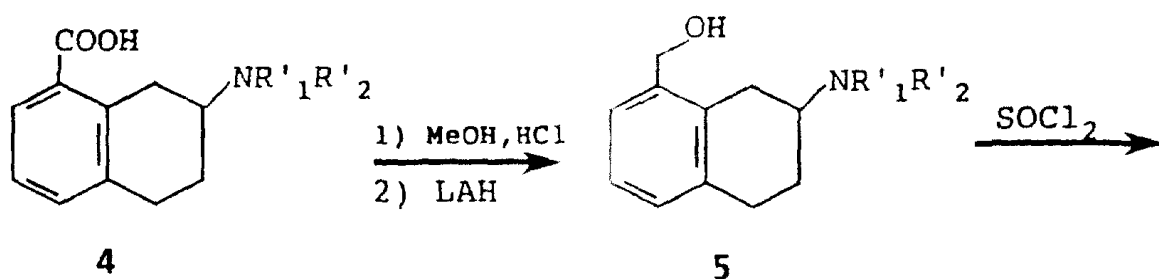
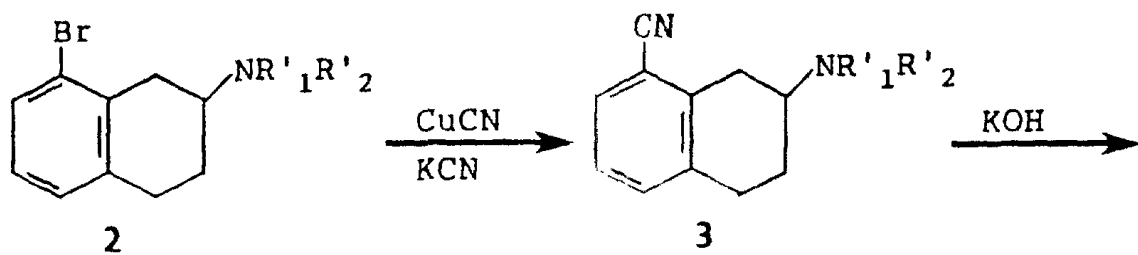
可通过分馏法、色谱法等技术, 最好是通过采用旋光性纯酸 [如 (+) 或 (-) 联萘磷酸] 的对映选择性结晶法完成旋光异构体的分离。典型地, 将该胺和溶于丙酮或热异丙醇的旋光性纯的联萘磷酸进行混合, 并保持 $4-25^{\circ}C$ 之间, 直至两种非对映异构体盐中有一种

结晶为止。分离和重结晶固体，旋光活性的游离胺通过醚萃取的方法，从碳酸钾水溶液中回收。另一对映体从母液中回收，碱化与联萘磷酸的另一对映体一起重结晶。

在其目的的应用中，优选选用纯态对映体而不是其混合物的化合物，虽然这类混合物也有效，但在高剂量下取决于与之相称的混合物。

一般来说，可采用本技术领域公知的类似标准方法制备本发明的化合物。实际上，这些制剂可按以下反应方案方便地加以制备。

反应方案 A



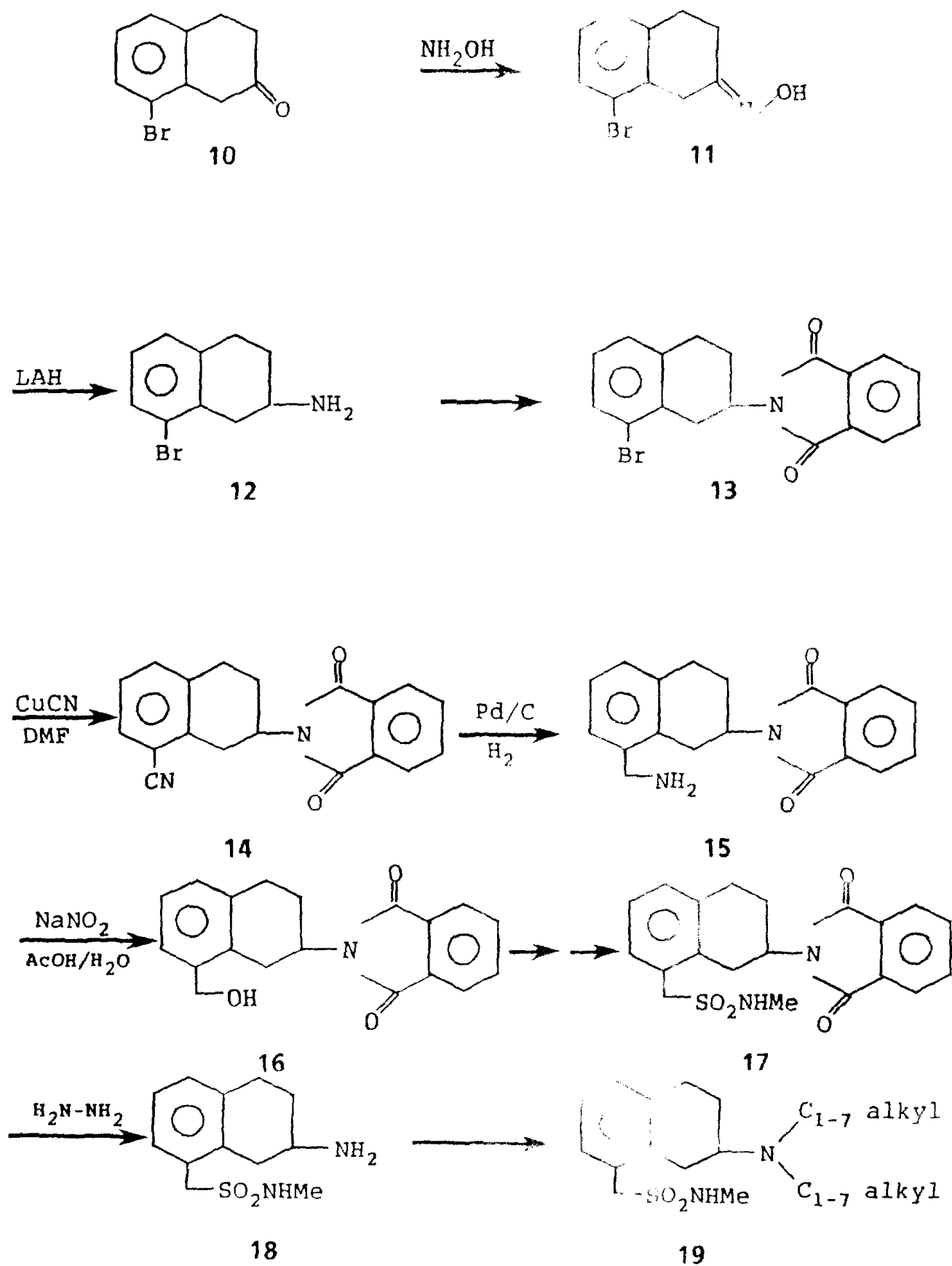
其中 R_1 , R_2 和 R_3 定义如上, R_1^1 和 R_2^1 是 C_{1-7} 烷基或可除去的氨基保护基, 最好是苄基, 或互成为邻苯二酰胺基保护基 (可用肼处理而除掉)。

先使 8-溴-2- R_1^1 - R_2^2 -氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘与氰化铜反应进行合成, 得到相应的 8-氰基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘。所述反应是用本领域公知的标准亲核取代反应的方法进行的。所得 8-氰基化合物 (3) 与氢化钾之类的强碱反应而水解成其相应的酸 (4), 再用氢化铝锂 (LAH) 将所得酸酯化和还原成相应的醇 (5)。这些醇用亚硫酸氯处理, 转化成其甲基氯化物 (6), 后者经硫酸钠处理后得到相应的磺酸 (7), 再用五氯化磷处理, 得到磺酰氯 (8)。磺酰氯用合适的胺处理后得到磺酰胺 (9)。最后, 当 2-位胺上有任何 N-保护基 (如苄基) 时, 可采用标准氢化技术容易地除掉这样的基团, 得到所需的式 I 化合物。在需要制备 R_1 和 R_2 均为 C_{1-7} 烷基 (如二丙氨基) 的化合物情况下, 优选在碱介质中用烷基卤 (最好是烷基碘) 烷基化游离胺 (后面除掉 R_1^1 , R_2^1 保护基)。当然也很明显, 在需要制备 2-位二烷基氨基 (即 R_1 和 R_2 为 C_{1-7} 烷基) 的情况下, 也可方便地从式 (2) 化合物 (其中 R_1^1 和 R_2^1 代表 C_{1-7} 烷基) 开始。在需要制备 R_1 和 R_2 之一为氢的化合物情况下, 优先选用前面反应方案中 R_1^1 是保护基、 R_2 是所需的 C_{1-7} 烷基部分的方法。

前述反应是标准反应, 本领域专业人员很熟悉, 其反应条件在以下详述的实施例中做了具体说明。

另外, 这类化合物也可通过下述反应方案叙述的方法合成。

反应方案 B



实际上，反应方案 B 代表一组本领域公知的类似反应，其中化合物 (10) 转化成其肟，该肟用氢化铝锂 (LAH) 还原，该胺被保护转化成其邻苯二酰胺基衍生物 (13)，通过在二甲基甲酰胺中与氰化亚铜反应用氰基取代溴，(14) 的氰基部分通过催化加氢 (pd/c) 转化成其胺，所得氨基在乙酸和水中与亚硝酸钠反应转化成其羟甲基，再按反应方案 A 的方法，将羟甲基部分转化成其甲基磺酰基甲基衍生物 (17)，用吡啶处理后，除掉邻苯二酰胺基保护基得到所需产物 (18)。实际上用三氟乙酰胺作保护基也是有利的，该保护基可用标准方法除掉。然后，所得产物 (18) 可与合适的烷基卤化物 (如 1-碘丙烷) 在碱介质中及稍高温下反应，转化成其二烷基氨基衍生物 (如其二正丙基衍生物)。

下述实施例详述前面的反应方案。

实施例 1

2-二甲氨基-8-氰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在氮气下，将 2-二甲氨基-8-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (24 mmol) 溶于 33% 硫酸 (120 mmol) 并冷却到 0℃。于 0℃ 搅拌下，仔细添加于水 (5 ml) 中的亚硝酸钠 (24 mmol) 溶液。在此温度 30 分钟后，将混合物缓慢倒入氰化铜 (32 mmol) 和氰化钠 (177 mmol) 于水 (40 ml) 的溶液中 (已加热到 50℃)。

在氮气氛下，将混合物于 50℃ 搅拌 1 小时，然后倒入 500 ml 冰水中。用 2 N 氢氧化钠将溶液的 pH 调成 10。在用二氯甲烷萃取、水洗有机相、无水硫酸钠干燥和蒸干之后，得到粗的预期产物。用硅胶闪蒸色谱法纯化之后 (用甲苯/甲醇作洗脱剂)，得到纯的预期产物。

实施例 2

2-二甲氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘-8-羧酸

在氮气氛下, 将 2-二甲氨基-8-氰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (1 mmol)、氢氧化钾 (2 mmol) 和水 (2 mmol) (于 1 ml 乙二醇中) 于 150 °C 加热 20 小时。冷却之后, 加水, 并将水相用二氯甲烷萃取, 用 1 N 氯化氢酸化成 PH 1-2, 再用二氯甲烷萃取。然后, 用氨水 (25%) 将水相的 PH 调成 5。然后真空蒸掉水, 并将固体残余物溶于无水四氢呋喃。滤掉不溶盐, 并将四氢呋喃蒸干, 得到油状预期的酸。

实施例 3

2-二甲氨基-8-甲氧羰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将 2-二甲氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘基-8-羧酸 (1.1 mmol) 溶于 30 ml 无水甲醇。加入氢氯化物和乙醚 (3 ml) 的饱和溶液, 并将混合物于室温下搅拌 24 小时。真空蒸发溶剂并将残余物溶于二氯甲烷。依次用 0.1 N 氢氧化钠洗涤, 然后用硫酸钠干燥和蒸发, 得到无色油状预期的产物。

实施例 4

2-二甲氨基-8-羟甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在氮气氛下, 将氯化铝锂 (0.4 mmol) 悬浮于无水乙醚中。加入 2-二甲氨基-8-甲氧羰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (0.7 mmol) 于乙醚 (1 ml) 中的溶液, 混合物于室温下搅拌 5 小时。然后加入硫酸钠和水的饱和溶液。搅拌 30 分钟之后, 用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取混合物。用硫酸钠干燥后, 将有机相蒸干。经硅胶闪蒸色谱法纯化后 (二氯甲烷/甲醇作洗脱剂), 得到油状纯的预期产物。

实施例 5

2-二甲氨基-8-氯甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在 0℃ 下, 2-二甲氨基-8-羟甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐 (1 mmol) 溶于亚硫酸氯 (5 ml), 混合物室温搅拌过夜。蒸干混合物, 并用乙醚和水溶解残余物。水相用乙醚洗涤, 用碳酸氢钾碱化和用乙酸乙酯萃取。然后, 有机萃取剂用水洗, 硫酸钠干燥并蒸干, 得到预期的氯化物, 它不用进一步纯化便可使用。

实施例 6

2-二甲氨基-8-亚磺甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将 2-二甲氨基-8-氯甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐 (3.0 mmol) 和亚硫酸钠 (3.3 mmol) 于水 (15 ml) 中回流加热 2 小时。冷却和浓缩之后沉淀出产物, 经过滤丙酮和乙醚洗涤, 真空干燥后, 这样的产物便可用于下一步骤。

实施例 7

2-二甲氨基-8-氯磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在 0℃ 下, 混合 2-二甲氨基-8-亚磺基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐 (2.75 mmol) 和五碘化磷 (3.2 mmol)。加入过程放热, 混合物逐渐被加热并在 80℃ 保持 1.5 小时。真空蒸发 (16 mmHg) 之后, 大多数磺酰氯被消除了。然后, 在冰浴中冷却混合物, 并仔细将水加到油状残余物中。之后, 将混合物真空蒸干, 就这样用于下一步骤。

实施例 8

2-二甲氨基-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将溶于无水四氢呋喃的 2-二甲氨基-8-氯亚磺基甲基-1

2, 3, 4-四氢化萘 (约 2.7 mmol) 在 -20 °C 搅拌下加到过量的溶于无水四氢呋喃中的甲胺中。析出固体后, 混合物于室温下再搅拌 12 小时。蒸干后, 将粗的固体溶于水和二氯甲烷。有机相用 5% 氢氧化钠和盐水洗涤, 硫酸钠干燥并浓缩至干。得到的粗油用硅胶闪蒸色谱法 (洗脱剂: 于二氯甲烷中的甲醇梯度分布) 纯化得到的粗油。在盐酸化物/异丙醇中制备纯游离碱的盐酸盐, 并用甲醇/乙酸乙酯/乙醚重结晶。

实施例 9

8-溴-2-四氢萘酮肟

将 8-溴-2-四氢萘酮 (10 mmol) 溶于氯仿中。加入于水中的肟盐酸盐。将混合物强烈搅拌 12 小时。回收有机相, 用 10% 碳酸氢钠和盐水洗涤, 并蒸干, 得到预期的产物。

实施例 10

2-氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在氩气氛下, 将氢化铝锂 (3 mmol) 悬浮在乙醚中。在 0 °C 搅拌下, 滴加 8-溴-2-四氢萘酮的肟 (10 mmol) 和乙醚的溶液。于室温 5 小时后, 加入最低量的硫酸钠和水的饱和溶液。加入无水硫酸钠并用乙酸乙酯萃取固体残余物。该胺用 10% 盐酸化物萃取, 用 10% 氢氧化钠碱化并用二氯乙烷萃取。硫酸钠干燥和蒸发后, 得到纯的预期的胺。

实施例 11

2-苯二酰亚氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在 0 °C 下, 将 2-氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (10 mmol) 与三乙胺 (25 mmol) 一起溶于二氯甲烷 (50 ml)。

迅速搅拌下，缓慢加入二氯邻苯二甲酰氯（10 mmol）和二氯甲烷（30 ml）的溶液。将混合物于0℃搅拌30分钟，于室温搅拌3小时。加入过量的乙醚，滤出沉淀的固体。有机相用5%氢氧化钠、5%盐酸化物和盐水洗涤，硫酸钠干燥和蒸干，得到预期的化合物。

实施例 1 2

2-苯二酰亚氨基-8-氰-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将2-苯二酰亚氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘（1 mmol）和氰化亚酮（1, 2 mmol）于二甲基甲酰胺回流6小时。将所得热的棕色混合物倒入水合氯化铁和浓盐酸水溶液中。混合物于室温搅拌30分钟，以分解该配合物。加入过量的水，并用甲苯和乙醚萃取混合物。有机相用水、10%碳酸钾和盐水洗涤，硫酸钠干燥并蒸干。粗产物用闪蒸色谱法（乙酸乙酯/二氯甲烷作洗脱剂）纯化。

实施例 1 3

2-苯二酰亚氨基-8-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将2-苯二酰亚氨基-8-氰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘（8 mmol）溶于乙醇。加入酸式亚硫酸甲酯（8 mmol）和载于活性炭上的10% Pd（50 mg）。在大气压下氢化后，得到甲磺酸盐形式的标题胺。

实施例 1 4

2-苯二酰亚氨基-8-羟甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将2-苯二酰亚胺基-8-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘（8 mmol）溶于稀乙酸。加入亚硝酸钠水溶液。于室温下，将反应混合物搅拌3小时，并用乙醚萃取。有机相用5%盐酸化物、5%氢氧

化钠和盐水洗涤，硫酸钠干燥并蒸干。粗产物经闪蒸色谱法（乙酸乙酯/二氯甲烷作洗脱剂）纯化，得到无色油状的纯的预期的醇。

实施例 1 5

2-苯二酰亚氨基-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

基本上按照实施例 5~8 的同样工序，但用 2-苯二酰亚氨基-8-羟甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘代替 2-二甲氨基-8-羟甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘制备标题化合物。

实施例 1 6

2-氨基-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘
将 2-苯二酰亚氨基-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘溶于乙酸乙酯。加入胍水合物（1.05 当量），并将混合物回流 3 小时。蒸掉溶剂，并将粗固体溶于甲醇（20 ml）。加入浓盐酸（1 ml），混合物于室温搅拌 2 小时。蒸干之后，将固体残余物溶于水和乙酸乙酯。水相用乙酸乙酯洗涤，用 5% 氢氧化钠碱化并用二氯甲烷萃取。有机相用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥和蒸干后，得到油状预期的胺。用闪蒸色谱法（甲醇/乙酸乙酯作洗脱剂）纯化，和用异丙醇/乙酸乙酯/乙醚重结晶盐酸盐后，得到纯的标题化合物。

实施例 1 7

2-〔N, N-甲基苄氨基〕-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

基本上按照实施例 1~8 的工序，只是用 2-〔N, N-甲基苄氨基〕-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘（10

mmol) 代替 2-甲氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘, 制备标题化合物。

实施例 18

2-甲氨基-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

将 2-(N, N-甲基苄氨基)-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (10mmol) 和甲磺酸 (10mmol) 一起溶于乙醇。混合物在大气压下氢化后, 得到甲磺酸盐形式的标题化合物。

实施例 19

2-(N', N'-二丙氨基)-8-甲氨基磺酰基甲基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

在氩气氛下, 将实施例 16 的伯胺 (120mg, 0.47mmol) 悬浮在乙腈 (7ml) 中。加入三乙胺 (0.43ml, 3mmol) 和 1-碘丙烷 (0.21ml, 2.1mmol), 混合物加热回流过夜。将所得混合物浓缩至干, 用二氯甲烷萃取, 用 5% 碳酸钠洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸干。用 MeOH/CH₂Cl₂: 5/95 作洗脱剂, 在硅柱上对所得粗化合物进行闪蒸色谱法纯化后, 得到结晶的黄色油状纯胺 (120mg, 75%)。用 Et₂O/i-PrOH 结晶草酸盐。

m. p. 149°C.

一般来说, 本发明的化合物从种属上说是由欧州专利申请 0 272534-A2 的范围所包括的化合物中精选出的。但是, EPO 申请 0 272534 既没有特别叙述任何在该申请范围内的化合物, 也没有特别指出该申请的化合物如何制备。

一般来说, 本发明的化合物是有效和选择性的 5HT₁-拮抗

药，用于治疗和/或预防普遍认为与变态颅血管流动变化有关的疼痛，特别是偏头痛和头疼等相关的疾病。

采用体内和体外试验分析法检测本发明的化合物治疗偏头痛潜在的用途，并通过与公知的能有效地治疗患者偏头疼和相关疾病的化合物比较后发现，本发明的化合物以每千克体重每天约 0.25~100mg、最好 0.5~20mg 的剂量是有效的。该化合物可以分日剂量服用，通常为每天 3~4 次。当然，根据患者的年龄和体重以及待治疗的症状的严重程度，可以对日剂量做改变。虽然剂量的计算值自然由该碱的重量决定，但该化合物最好以药用盐的形式服用，优选是用盐酸、氢溴酸、琥珀酸形成的盐。

本发明的化合物可配制成适用于肠胃外注射的给药形式，最好是静脉注射或皮下注射，例如胶块 (bolus) 注射或连续静脉注射。可以单位剂量形式 (如安瓿或加有保存剂的多剂量容器) 提供注射用配方。组合物可采用油或水介质中的悬浮液、溶液或乳浊液之类的形式，并可含有悬浮剂、稳定剂和/或分散剂之类的试验用试剂和/或其它试剂以调节溶液的性质。另外，活性成分可以是粉末状的，在使用前可掺有合适的介质，如无菌无热源的水。

本发明的化合物可以配制成直肠组合物，例如含常规栓剂基料 (如可可奶或其它甘油酯) 的栓剂或固位灌肠剂。

可按口服用的类似方式配制舌下服用的片剂。

对于鼻内给药，本发明的化合物可以液体喷雾剂的形式使用，也可以滴剂的形式使用。

对于治疗偏头痛，本发明的化合物对成人 (平均体重如约 70kg) 直肠、舌下或鼻内给药的剂量可类似于前述口服的剂量。

对于吸入给药，本发明的化合物可以喷雾剂喷药的形式，从加压包中用一合适的推进剂（如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它合适的气体）或喷雾器方便地输送。在加压喷雾剂的情况下，用一阀输送计量的量的方法可确定计量单位。可配制含本发明的化合物和合适的粉末基料（如乳糖或淀粉）的粉末混合物的胶囊和用于吸入器或吸药器的胶囊筒。

最好这样配制气喷雾剂配方，即每次计量量（或从加压喷雾器中一“喷”）含有 0.2 mg - 2 mg 本发明的化合物；通过胶囊和药筒给药的各剂量含有 0.2 mg ~ 20 mg 本发明的化合物。可以每日分几次给药，例如 2 ~ 8 次，每次例如 1, 2 或 3 剂。全天的吸入剂量与口服的类似。

需要的话，本发明的化合物可与一种或多种其它治疗剂（如镇痛药，抗炎剂和抗吐剂）一起服用。

另外，本发明的化合物可用于治疗高血压病，抑郁症和躁狂等，所用的剂量依标准体内和体外试验方法而定，而且是在上述同样范围内。

所以，本发明还提供了一种适用于医药的药物组合物，它含有式 (I) 化合物和/或其生理上可接受的盐或溶剂化物（如水合物），而且可配制成能以任何方便途径给药的形式。可使用一种或多种用载体或赋形剂，以常规方式配制这类组合物。本发明的化合物可配制成口服、舌下、胃肠外、直肠或鼻内用药，最好适用于给药形式。

口服用的药物组合物可采用片剂或胶囊等形式，它们是与药用赋形剂一起按常规方法制备的，例如粘合剂（如预胶化玉米淀粉，聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素），填料（如乳糖，蔗糖，甘露糖，

谷物淀粉，微晶纤维素或磷酸氢钙），润滑剂（如硬脂酸，聚乙二醇，硬脂酸镁，滑石或二氧化硅），崩解剂（如土豆淀粉或淀粉乙醇酸钠）或湿润剂（如月桂基硫酸钠）。片剂可用本领域公知的方法涂覆。口服用的液体制剂可采用水或油溶液，糖浆，酏剂，乳浊液或悬浮液的形式，或者它们可以干产品形式提供，使用前再与水或其它合适的介质结合。这类液体制剂可采用常规方法与药用添加剂一起制备，所述添加剂的例子是悬浮剂（如山梨醇糖浆，纤维素衍生物，葡萄糖/糖糖浆，明胶，硬脂酸铝胶体，或氢化食用脂肪），乳化剂（如卵磷脂金合欢胶或山梨糖单油酸酯），非水介质（如杏仁油，含油酯，乙醇或分馏植物油）和保存剂（如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨糖酸）。合适的话，液体制剂还可含有常规的缓冲剂、香味剂、着色剂和增甜剂。

对于适用作药用有效剂的任何化合物类，某些成分的确比另一些更优选。因此，优选 R_3 是甲基或乙基，同时优选 R_1 和 R_2 均为正丙基或甲基，或 R_1 是氢且 R_2 是甲基，正丙基，乙基或丁基。