

[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 02820754.8

[51] Int. Cl.

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100335464C

[22] 申请日 2002.10.14 [21] 申请号 02820754.8

[30] 优先权

[32] 2001.10.18 [33] FR [31] 01/13469

[86] 国际申请 PCT/FR2002/003508 2002.10.14

[87] 国际公布 WO2003/033466 法 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.19

[73] 专利权人 赛诺菲 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 M·巴罗尼 B·宝利 R·卡达蒙

P·卡塞拉斯

[56] 参考文献

US5281606A 1994.1.25

The neuroprotective agent SR57746A abrogant-sexperimental autoimmune encephalomyelitis and impairs associated blood – brain barrier disruption : Implications for multiple sclerosis treatment BORRIE ET AL, PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, Vol. 96 No. 22 1999

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 3 页 说明书 21 页

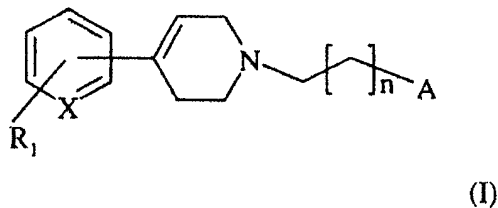
[54] 发明名称

芳烷基 – 四氢 – 吡啶, 其制备方法及其含有它们的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物, 式中: X 示 N 或 CH; R₁ 表示氢原子或卤素原子或 CF₃ 基团; n 是 1 至 5 的整数; A 表示部分饱和的二环或三环碳化合物, 本发明还涉及式(I)化合物的盐或溶剂化物、N-氧化物、含有它们的药物组合物、其制备方法及其所述方法中的合成中间体。

1. 一种以通式(I)表示的化合物及其药学上可接受的盐以及其 N-氧化物,



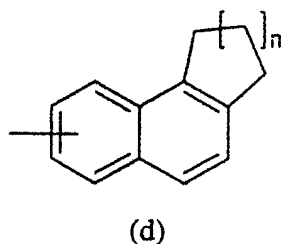
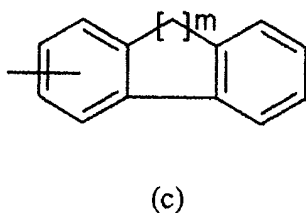
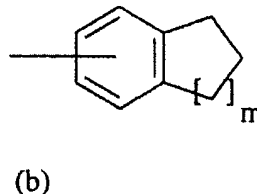
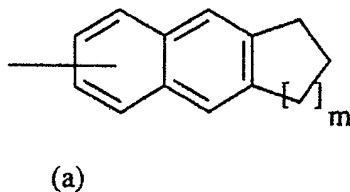
式中,

X 表示 N 或 CH;

R₁ 表示氢原子或卤素原子或 CF₃ 基团;

n 是 1 至 5 的整数;

A 表示以通式(a)至(d)表示的基团,



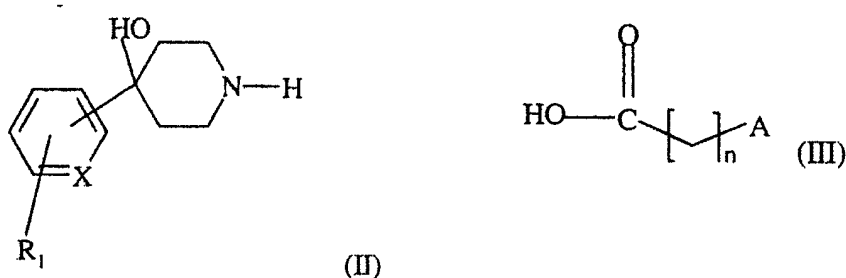
式中, m 是 1 或 2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于: n 是 1。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于: R₁ 是 CF₃ 基团。
4. 如权利要求 1 至 2 中任何一项所述的化合物, 其特征在于: X 是 CH, R₁ 位于苯的 3 位上。
5. 如权利要求 1 至 2 中任何一项所述的化合物, 其特征在于: X 是 N, 吡啶在 2,6 位置上被取代。
6. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐以及其 N-氧化物, 其特征在于: 所述化合物选自下列化合物:
1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,

- 1-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基]-4-[3-三氟甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)乙基]-4-[3-三氟甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(6-氯吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丁基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(苄-2-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(9,10-二氢化菲-2-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(苄-3-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[a]萘-8-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(5,6,7,8-四氢化菲-3-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶,
 1-[2-(5,6,7,8-四氢化蒽-2-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

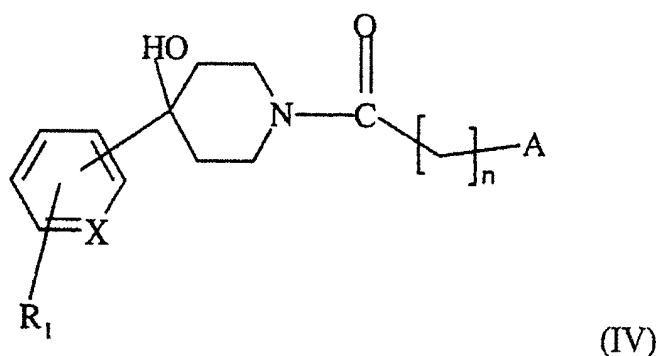
7. 一种权利要求 1 所述的化合物(I)的制备方法, 其特征在于: 所述方法包括以下步骤:

(a) 使通式(II)化合物与以通式(III)表示的酸或它的其中一种功能性衍生物反应,

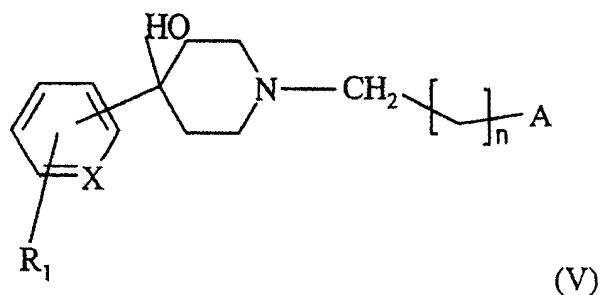


式(II)中, R_1 如权利要求 1 所限定, 式(III)中, n 和 A 如权利要求 1 所限定。

(b) 还原所得到的通式(IV)化合物的羰基,



(c) 使得到的通式(V)中间体哌啶醇进行脱水反应,



(d) 分离所得到的通式(I)化合物, 任选地可将它转化为其中一种药学上可接受的盐或 N-氧化物衍生物。

8. 一种药物组合物, 其特征在于: 所述药物组合物含有权利要求 1 至 6 中任何一项所述的通式(I)化合物或它的其中一种药学上可接受的盐或 N-氧化物作为活性成分。
9. 如权利要求 8 所述的组合物, 其特征在于: 所述组合物含有 0.001 至 100 毫克活性成分。
10. 如权利要求 1 至 6 中任何一项所述的通式(I)化合物或它的其中一种药学上可接受的盐或 N-氧化物在制备止痛剂和/或治疗免疫和炎症性疾病相关的疾病的药物中的应用。

芳烷基-四氢-吡啶，其制备方法及其含有它们的药物组合物

技术领域

本发明涉及新的芳烷基四氢吡啶、含有它们的药物组合物、其制备方法及其所述方法中的合成中间体。

发明背景

EP 0458697 叙述了具有调节肠动力活性的蔡烷基四氢吡啶衍生物。

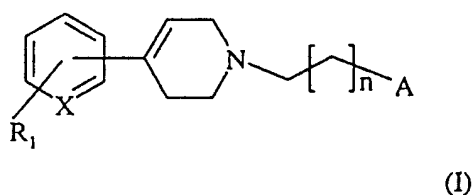
Bourrié 等人(Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96(22): 12855-12859)叙述了命名为 SR 57746 (1-(2-蔡-2-基乙基)-4-(3-三氟甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶)的化合物在实验性自身免疫脑脊髓炎(EAE)模型与调节 TNF- α (肿瘤坏死因子)中的活性。

业已发现，一些被部分饱和的芳烷基取代的四氢吡啶对 TNF- α 的调节具有很强的活性。

TNF- α 是一种细胞因子，近年其作为免疫性、炎性、细胞增殖和纤维变性等的介导剂引起了人们的兴趣。这种介导剂广泛存在于炎性滑膜组织中，在自身免疫发病机理中发挥重要作用(Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32: 241-250)。

发明内容

所以，本发明的一方面内容涉及以通式(I)表示的芳烷基四氢吡啶及其盐或溶剂化物以及其 N-氧化物，



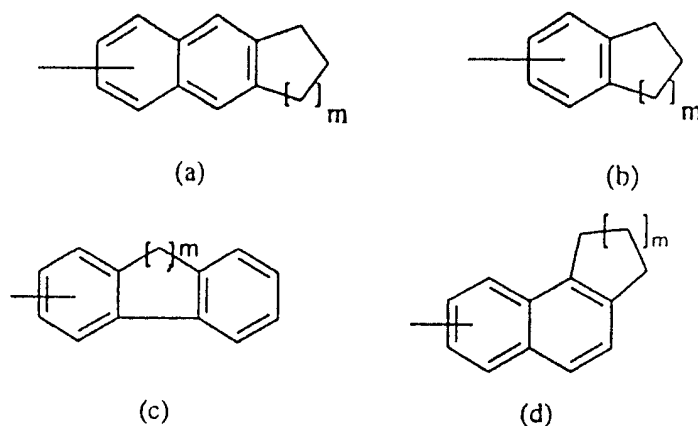
式中，

X 表示 N 或 CH；

R₁ 表示氢原子或卤素原子或 CF₃ 基团；

n 是 1 至 5 的整数；

A 表示以通式(a)至(d)表示的基团，



式中， m 是 1 或 2。

本说明书中，术语“卤素原子”指选自氯、溴、碘和氟的原子；

优选的化合物是式中 n 等于 1 的那些化合物。

其他优选化合物是式中 R_1 是 CF_3 基团的那些化合物。

其他优选化合物是式中 X 是 CH ， R_1 位于苯的 3 位上的那些化合物。

其他优选化合物是式中 X 是 CH ， R_1 是 CF_3 基团的那些化合物。

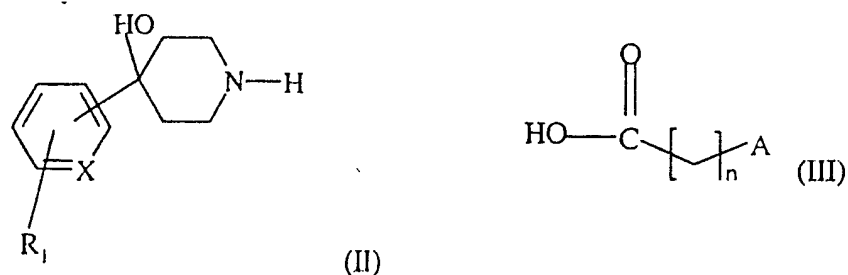
其他优选化合物是式中 X 是 N ，吡啶在 2,6 位置上被取代的那些化合物。

本发明通式(I)化合物的盐包括药学上可接受的无机酸或有机酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸、葡萄糖酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐等，以及可作适当分离或结晶的通式(I)化合物的加成盐，例如苦味酸盐或草酸盐，或者光学活性酸如樟脑磺酸和扁桃酸或取代的扁桃酸加成盐。

本发明以通式(I)表示的化合物可以以 N -氧化物衍生物存在，特别是它们可以在四氢吡啶上带有 N -氧化物基团。

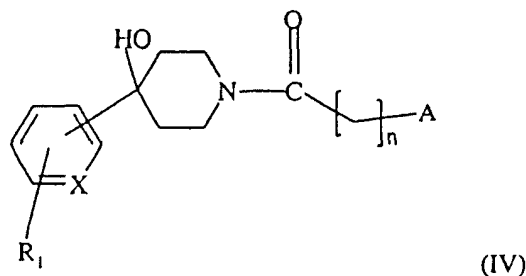
以通式(I)表示的化合物可用以下方法合成：

(a) 使通式(II)化合物与以通式(III)表示的酸或它的其中一种功能性衍生物反应，

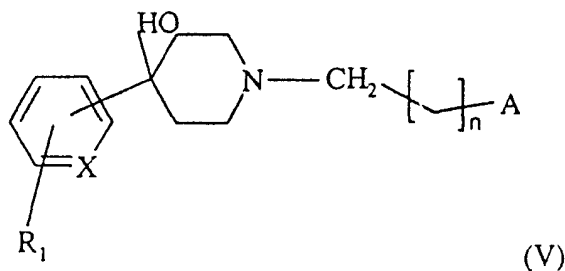


式(II)中， R_1 如上所限定，式(III)中， n 和 A 如上所限定。

(b) 还原所得到的通式(IV)化合物的羰基,



(c) 使得到的通式(V)中间体哌啶醇进行脱水反应,



(d) 分离所得到的通式(I)化合物, 任选地可将它转化为其中一种盐或其溶剂化物或N-氧化物衍生物。

步骤(a)的反应可在-10℃与反应混合物的回流温度之间的温度下, 在有机溶剂中适当地进行。

当反应是放热反应时, 最好使反应在冷却温度下进行, 因为这样氯化物可用作通式(III)酸的功能性衍生物。

以通式(III)表示的化合物可以采用游离酸, 任选地是活化酸(例如用 BOP(三(二甲基氨基)苯并三唑-1-基氧代六氟磷酸磷)活化), 或者它的其中一种功能性衍生物, 如酸酐、混合酸酐、活化酯或酰卤, 最好是溴化物。活化酯中对硝基苯酯是特别优选的, 但甲氧基苯酯、三苯甲酯和二苯甲酯等也是适合的。

优选采用的反应溶剂是卤化溶剂, 例如氯甲烷、二氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷、氯仿等, 但也可采用与所用试剂相容的其他有机溶剂, 例如二恶烷、四氢呋喃或己烷等碳氢化合物。

反应可在碱金属碳酸盐等质子受体或三乙胺等叔胺存在下适当地进行。

步骤(b)的还原反应可按照常规技术在惰性有机溶剂中用合适的还原剂进行, 还原剂可以是例如硼烷-二甲基硫 $[(CH_3)_2S-BH_3]$ 等硼烷复合物、氢化铝或氢化锂铝复合物, 反应温度在 0℃与反应混合物的回流温度之间。

术语“惰性有机溶剂”是指不会影响反应的溶剂。例如, 这样一些溶剂是诸

如二乙醚等醚、四氢呋喃(THF)、二恶烷或 1,2-二甲氧基乙烷。

根据本发明的优选操作模式, 反应步骤在回流温度, 任选地惰性气氛下与硼烷-二甲基硫进行, 所用的硼烷-二甲基硫相对于起始化合物(II)过量。正常情况下还原反应在数小时后完成。

步骤(c)的脱水反应很容易进行, 例如, 采用乙酸/硫酸混合物, 温度在室温与所用溶剂的回流温度之间。

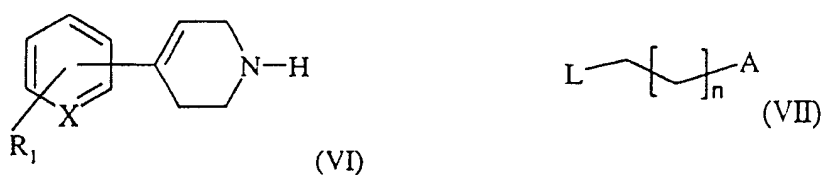
根据本发明的一个优选方法, 步骤(c)的反应采用乙酸/硫酸 3: 1(体积)混合物, 在约 80-100°C 加热 1 至 3 小时。

按照常规技术将所希望的化合物以游离碱或它的其中一种盐形式分离出来。在有机溶剂中通过简单的成盐反应可使游离碱转化为其中一种盐, 有机溶剂可以是例如醇, 优选乙醇或 2-丙醇, 酯, 如 1,2-二甲氧基乙烷、乙酸乙酯, 丙酮或己烷等碳氢化合物。

所得到的通式(I)化合物任选地转化为它的其中一种 N-氧化物衍生物。

在四氢吡啶的氮原子上带有 N-氧化物基团的通式(I)化合物可通过使相应的通式(I)化合物进行氧化反应而制得。就此而言, 按照常规方法使通式(I)化合物进行氧化反应, 例如, 与间氯过苯甲酸在合适的溶剂中进行反应, 并按照本领域技术人员公知的常规技术进行分离。

通式(I)化合物也可以从通式(VI)表示的四氢吡啶与通式(VII)表示的化合物经缩合反应而制成,



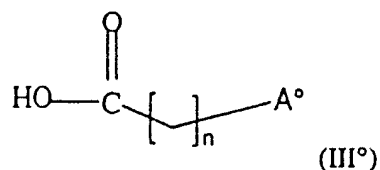
式(VI)中, X 和 R₁ 如上所限定, 式(VII)中, n 和 A 如上所限定, L 是离去基团, 分离出所得的通式(I)化合物, 任选地使其转化为它的其中一种盐或溶剂化物。

离去基团“L”例如可以采用卤素基团或适合与通式(VI)化合物进行缩合反应的任何其他基团。

按常规方法, 把起始化合物(VI)和(VII)在有机溶剂, 例如甲醇或丁醇等醇溶剂中以及碱金属碳酸盐等碱存在下进行缩合反应, 温度为室温与选定溶剂的回流温度之间。

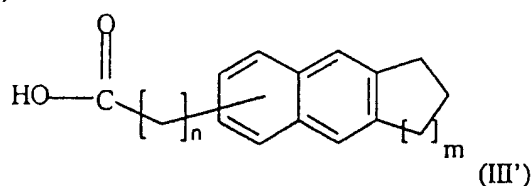
通式(II)的起始化合物是已知的, 或者它们可参照已知化合物的方法制备。

以通式(III°)表示的化合物及其盐或溶剂化物是新的化合物,构成本发明的另一部分内容,



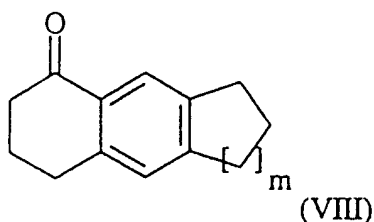
式中, A°如上文通式(a)、(c)或(d)所限定, n 是 1 至 5 的整数, m 是 1 或 2。

当 A 是基团(a)时, 这些新化合物以通式(III')表示,



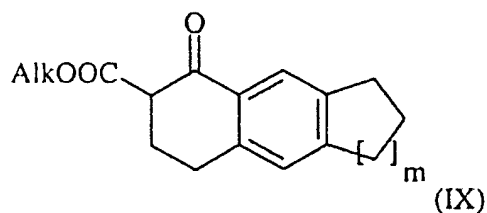
式中, n 和 m 如上所限定, 可用以下方法合成:

(i) 使下式化合物(VIII)与二烷基碳酸盐在诸如碱金属氢化物等强碱存在下反应,

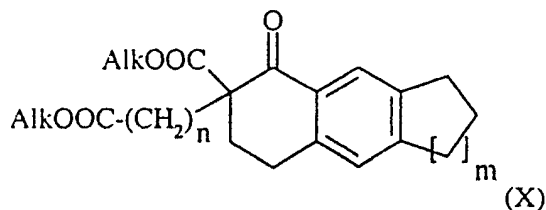


式中, m 是 1 或 2,

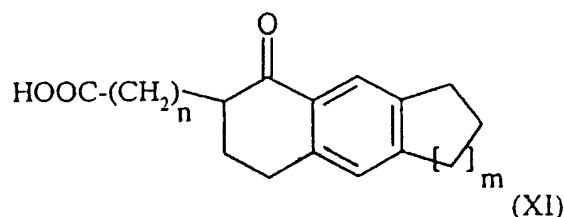
(ii) 使所得的通式(IX)化合物与 Hal-(CH₂)_n-COOAlk 衍生物(其中 n 如上所限定, Alk 是烷基, Hal 是卤素原子)在诸如碱金属氢化物等强碱存在下反应,



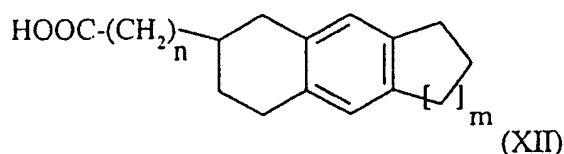
(iii) 在诸如氢氧化钠等碱存在下加热所得的化合物(X), 进行水解和脱羧基反应,



(iv) 使所得的通式(XI)表示的酮进行还原反应,

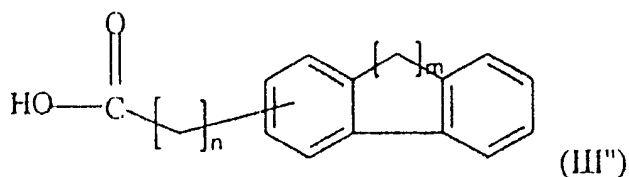


(v) 高温下使所得的通式(XII)表示的化合物例如与 Pd/C 在溶剂如萘烷中进行氧化反应而芳香化,



生成通式(III')化合物, 再按常规方法使其分离出来, 任选地可转化为它的其中一种盐。

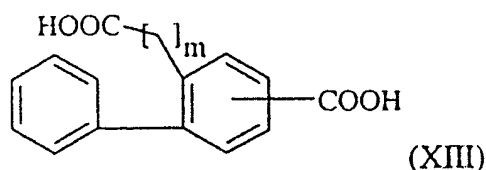
当 A 是基团(c)时, 这些新化合物可以通式(III'')表示,



式中, n 和 m 如上所限定。

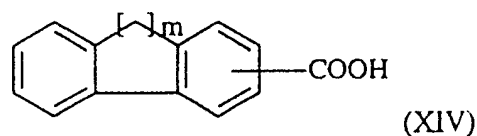
当 n 是 0, 这些化合物可按以下方法合成:

(vi) 使通式(XIII)化合物与多聚磷酸(PPA)反应, 还原所得的 9-氧茚衍生物, 得到通式(III'')化合物,

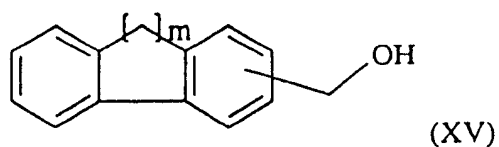


式中, n 是 0; 当 n 是 1 时,

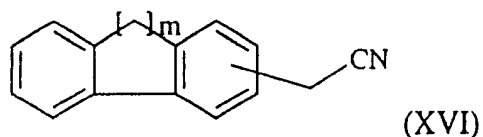
(vii) 使所得的茚羧酸(XIV)进行酯化和还原反应, 例如在盐酸存在下与甲醇反应, 再用氢化锂铝还原,



(viii) 将所得的通式(XV)表示的醇转化为氰基衍生物, 例如通过制备相应的氯化物, 并与氰化钾反应;



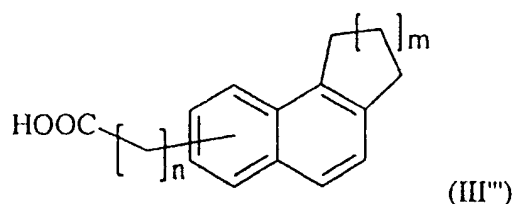
(ix) 使以通式(XVI)表示的该氰基衍生物例如在酸介质中进行水解反应, 生成通式(III'')化合物,



式中 n 是 1, 再按常规方法使其分离出来, 任选地可转化为它的其中一种盐。

如果希望制备通式(III'')化合物, 式中 $n > 1$, 重复步骤(vii)-(ix)是足够的, 虽然也可用其他已知的合成方法来延长烷基链。

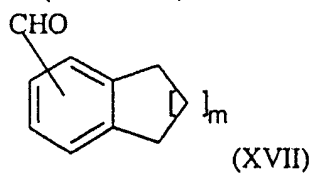
当 A 是基团(d)时, 这些新化合物可以通式(III''')表示,



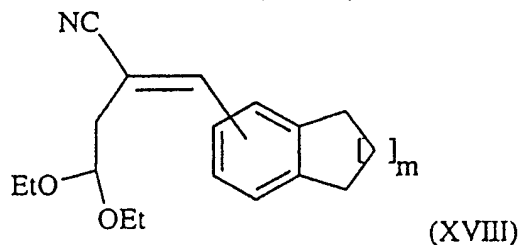
式中, n 和 m 如上所限定。

按照以下方法可合成通式(III''')化合物, 式中, n 是 0 或 1,

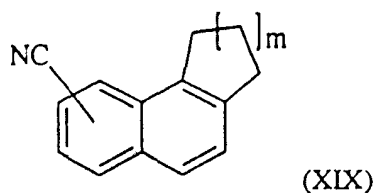
(x) 使通式(XVII)化合物与磷酸(1-氰基-3,3-二乙氧基丙基)二乙酯反应,



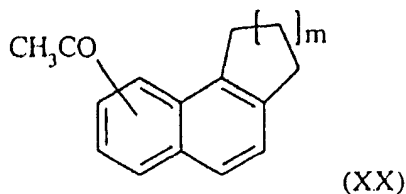
(xi) 例如在氯化锡存在下使所得的通式(XVIII)化合物进行环化反应, 以及



(xii) 或者使以通式(XIX)表示的氰基衍生物进行水解反应, 得到通式(III''')化合物, 式中, n 是 0,



(xiii) 或者, 当 n 是 1 时, 例如通过与甲基碘化镁进行 Grignard 反应将通式(XIX) 衍生物转化为通式(XX)表示的酮; 以及



(xiv) 将酮(XX)转化为相应的通式(III'')表示的酸, 式中, n 是 1。

如果希望制备通式(III'')化合物, 式中 $n > 1$, 以步骤(xiv)得到的通式(III'')表示的酸为起始化合物, 重复上述步骤(vii)-(ix)是足够的, 或者用其他已知的合成方法来延长烷基链。

当以 β -醛为起始化合物进行步骤(xi)的环化反应时, 可以得到通式(XIX) 的两种衍生物, 这是因为相邻两个位置之一都可进行环化反应, 形成芳香环。因此, 要分离所形成的异构体, 例如通过硅胶柱层析法, 用所希望的异构体进行。

上述所有反应一般来说已为本领域技术人员所公知。在实施例部分将对这些方法的具体操作进行详细说明。

本发明的化合物对 TNF- α 的抑制能力是强的。

利用测定这些分子对大肠杆菌脂多糖(LPS)在 Balb/c 小鼠中诱导合成 TNF- α 的影响的试验来证明这些能力(055: B5, Sigma, St. Louis, Mo)。

将测试产物口服给予有 5 只 7 至 8 周龄 Balb/c 小鼠的组(Charles River, France)。1 小时后, 静脉给予 LPS(每只小鼠 10 微克)。给予 LPS 后 1.5 小时为每只动物抽取血液。标本离心, 回收血浆, -80°C 冷冻。用市售试剂盒(R and D, Abingdon, UK)测定 TNF- α 。

在该试验中, 发现本发明的代表性化合物有很高的活性, 即使剂量很低也能抑制 TNF- α 的合成。

由于有这样一种活性及毒性低, 通式(I)化合物及其盐或溶剂化物可用来治疗免疫和炎症性疾病相关的疾病, 或者用作止痛剂。具体地说, 通式(I)化合物可用来治疗动脉粥样硬化、自身免疫疾病、伴有神经元脱髓鞘的疾病(如多发性硬化症)、

哮喘、类风湿性关节炎、纤维性疾病、特发性肺纤维化、囊肿纤维化、肾小球性肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风症、骨酪和软骨萎缩、骨质疏松症、佩季氏病(Paget's disease)、多发性骨髓瘤、葡萄膜视网膜炎、败血性休克、败血症、内毒性休克、移植物抗宿主反应、移植排斥、成人呼吸窘迫综合征、硅肺病、石棉沉滞症、肺类肉瘤病、克罗因病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、播散性红斑狼疮、血液动力学休克、缺血性病理(心肌梗塞、心肌缺血、冠状动脉痉挛、心绞痛、心功能不全、心脏病发)、缺血后再灌注病发、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、麻疯病、病毒性感染(HIV、细胞巨化病毒、疱疹病毒)、AIDS 相关的机会性感染、肺结核、牛皮癣、异位性皮炎和接触性皮炎、糖尿病、恶病质、癌症以及辐射介导的损伤。

通式(I)化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物优选以口服给予。

在本发明口服给予的药物组合物中，活性成分与常规药物载体混合，可以单位给药形式给予需要接受治疗的上述疾病动物与患者。适宜的单位给药形式包括例如可撕开的片剂、凝胶胶囊、粉末、粒剂和口服液或悬浮液。

当制备片剂形式的固体组合物时，将主要活性成分与药用赋形剂混合，例如，明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶等。片剂也可以用蔗糖或其他合适的物质作包衣，或者，对它们作一定处理以便它们具有缓释或延迟的活性，以及它们可以连续地释放出预定量的活性成分。

将活性成分与稀释剂混合，并把所得的混合物倒入软胶囊或硬胶囊中，可制成胶囊形式的制剂。

糖浆或酏剂形式的制剂可含有活性成分与甜味剂，优选不含卡路里的甜味剂，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等防腐剂以及香味剂和适当的着色剂。

水分散性粉末或粒剂可含有活性成分与分散或润湿剂或聚乙烯吡咯烷酮等悬浮剂以及甜味剂或香味剂组成的混合物。

此外，活性成分可任选地与一或多种支持物或添加剂配制成微胶囊形式。

在本发明的药物组合物中，活性成分还可以制成环糊精或其醚或酯包含物形式。

活性化合物的给予量一般取决于疾病的进展程度与患者的年龄和体重。不过，单位剂量通常含有 0.001 毫克至 100 毫克，优选 0.01 毫克至 50 毫克，更好地是 0.1 毫克至 20 毫克的活性成分，最好含有 0.5 毫克至 10 毫克活性成分。

本发明还涉及一种含有通式(I)化合物或其药学上可接受的其中一种盐或溶

剂化物与至少一种化合物的组合物,所述化合物选自免疫抑制剂,如干扰素 β -1b;促肾上腺皮质激素;诸如强的松、甲泼尼龙等糖皮质激素;白介素-1 抑制剂。

更具体地说,本发明涉及一种含有通式(I)化合物,或其药学上可接受的其中一种盐或溶剂化物与至少一种化合物的组合物,所述化合物选自 roquinimex(1,2-二氢-4-羟基-N,1-二甲基-2-氧-3-喹啉羧酰苯胺)、myloran (一种含有牛髓磷脂伴有自身免疫的产品)、antegren (Elan/Athena Neurosciences 公司的单克隆人抗体)以及重组干扰素 β -1b。

其他可能的组合由通式(I)化合物,或其药学上可接受的其中一种盐或溶剂化物与钾通道阻断剂如 fampridine(4-甲基吡啶)组成。

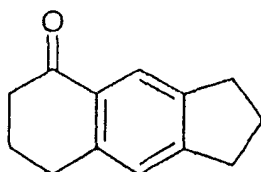
本发明还涉及一种治疗方法,用于治疗与免疫和炎症性疾病相关的疾病以及治疗痛症,特别是动脉粥样硬化、自身免疫疾病、伴有神经元脱髓鞘的疾病(如多发性硬化症)、哮喘、类风湿性关节炎、纤维性疾病、特发性肺纤维化、囊肿纤维化、肾小球性肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风症、骨骼和软骨萎缩、骨质疏松症、佩季氏病、多发性骨髓瘤、葡萄膜视网膜炎、败血性休克、败血症、内毒性休克、移植物抗宿主反应、移植排斥、成人呼吸窘迫综合征、硅肺病、石棉沉滞症、肺类肉瘤病、克罗因病、溃疡性结肠炎、肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、播散性红斑狼疮、血液动力学休克、缺血性病理(心肌梗塞、心肌缺血、冠状动脉痉挛、心绞痛、心功能不全、心脏病发)、缺血后再灌注病发、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、麻疯病、病毒性感染(HIV、细胞巨化病毒、疱疹病毒)、AIDS 相关的机会性感染、肺结核、牛皮癣、异位性皮炎和接触性皮炎、糖尿病、恶病质、癌症以及辐射介导的损伤,所述方法包括单独给予通式(I)化合物,或其药学上可接受的其中一种盐或溶剂化物,或者与其他活性成分联合给予。

以下,结合实施例来对本发明进行说明。

具体实施方式

制备 1

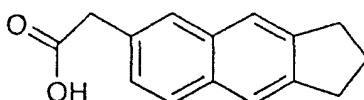
1,2,3,6,7,8-六氢-5H-环戊[b]萘-5-酮



将 61 克(0.457 mol)无水氯化铝在 188 毫升二氯甲烷/硝基甲烷 8: 1 混合物中的悬浮液冷却至 -5°C ，分批加入 22.15 克 1,2-二氢化茚与 22.5 克(0.225 mol)琥珀酸酐。 0°C 下静置 1 小时之后，将中间物倒入水/冰混合物中，加入 37%盐酸直至溶液变澄清。所得中间物以乙酸乙酯萃取，用水洗涤，有机相干燥，减压蒸发溶剂。得到白色固体，溶于 500 毫升二恶烷中。加入 4.6 毫升 98%硫酸在 50 毫升乙醇中的溶液以及 3.6 克 10% Pd/C。在氢气气氛下静置 5 小时之后，滤掉催化剂，蒸发溶剂，将残留物溶于水中，中间物以乙酸乙酯萃取。所得产物溶于 20 毫升甲醇中，加入 8 毫升 1N 氢氧化钠水溶液，中间物在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂，加入水，调中间物至酸性，萃取，分离白色固体。取 38.7 克产物在氮气气氛下溶于 1000 毫升无水氯甲烷中，冷却至 0°C ，小心加入 47 克(0.225 mol)氯化磷，使中间物在 0°C 搅拌 2 小时，缓慢加入 121.8 克(0.467 mol)氯化锡，10 分钟后，将中间物加热至室温。室温静置 2 小时后，将中间物倒入水/冰混合物中，以氯甲烷萃取，分离得到油状物，其再经硅胶柱层析法提纯，洗脱液为环己烷/乙酸乙酯 8: 2 混合物，得到 6.0 克标题化合物。

制备 2

2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基乙酸



在氮流存在下进行反应步骤，使 3 克 80%氢化钠(0.075 mol)与 845 毫升四氢呋喃混合，取 0.7 克(0.0375 mol)制备 1 得到的产物，溶于 45 毫升四氢呋喃中，并加入上述混合物中。回流 1 小时后，加入 9 毫升(0.075 mol)碳酸二乙酯在 45 毫升四氢呋喃中的溶液，所得中间物回流搅拌 5 小时。使混合物冷却，加入氯化铵饱和水溶液与水，直至完全溶解，所得中间物以乙酸乙酯萃取，用水洗涤，有机相干燥，减压蒸发溶剂。将得到的油溶于 60 毫升四氢呋喃中，室温和氮气气氛下将此溶液加入至 80%氢化钠(1.6 克，0.41 mol)在 30 毫升四氢呋喃中的悬浮液中。中间物搅拌 30 分钟，加入 8.8 毫升溴乙酸乙酯(0.08 mol)，室温下搅拌 5 小时。加入氯化铵，中间物以氯甲烷萃取，用水洗涤，有机相干燥，减压蒸发溶剂。将得到的油溶于 600 毫升 0.5N 氢氧化钠醇水溶液(乙醇/水 2: 1)中。在约 40°C 下加热中间物，直至产物完全转化为它的钠盐(碱性产物在薄层层析试验中形成，洗脱液是乙酸乙酯/己

烷 3: 7 混合物)。约 8 小时后, 减压蒸发一半溶剂, 用 15 毫升 1N 盐酸调中间物至酸性, 50℃下加热约 45 分钟。中间物用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 减压蒸发溶剂。将所得产物溶于 60 毫升乙酸与 4.5 毫升 98%硫酸中, 用 9 毫升乙酸稀释, 加入 1 克 10% Pd/C; 再使中间物进行加氢反应 8 小时。蒸发一半溶剂, 滤掉催化剂, 加入水, 中间物用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 蒸发掉溶剂。将所得产物溶于 100 毫升甲醇中, 加入 200 毫克对甲苯磺酸, 使中间物回流加热 4 小时。蒸发部分溶剂, 加入 50 毫升 5%碳酸氢钠水溶液, 中间物用乙酸二乙酯萃取, 用水和盐水洗涤。有机相干燥, 减压蒸发掉溶剂。将所得产物溶于蔡烷(120 毫升)中, 加入 1.4 克 10% Pd/C, 使中间物在 200℃下加热 48 小时。滤掉催化剂, 蒸发掉溶剂, 粗反应产物经硅胶柱层析法纯化, 洗脱液为环己烷/乙酸乙酯 9: 1 混合物。取 750 毫克所得的产物, 溶于 30 毫升乙醇中, 加入 20 毫升 1N 氢氧化钠, 使中间物在 50℃下加热 4 小时。蒸发掉乙醇, 用 1N 盐酸使中间物酸化。得到白色固体。

熔点为 185-188℃。

制备 3

5-(2-溴乙基)-1,2-二氢化茛

在 0℃下使 33 毫升氯甲烷中的 2 毫升(0.016 mol) 1,2-二氢化茛与 1.6 毫升(0.019 mol)溴化溴乙酰混合。缓慢加入 2.27 克(0.017 mol)氯化铝, 将中间物冷却至室温, 搅拌 2 小时。将混合物倒入水/冰中, 用氯甲烷萃取。有机相干燥, 过滤, 减压蒸发溶剂。粗产物自己烷中结晶析出。分离出白色固体(熔点为 57.8-58.1℃), 对应于乙酰化产物。取 1.67 克(7 mmol)此产物, 溶于 3.9 毫升三乙基硅烷和 3.9 毫升三氟乙酸中, 使中间物在 80℃加热 2 小时。将该中间物倒入冰/氢氧化钠混合物中, 用乙酸乙酯萃取。得到标题化合物。

制备 4

2-(2-溴乙基)-5,6,7,8-四氢化蔡

参照制备 3 的步骤, 以 1,2,3,4-四氢化蔡代替 1,2-二氢化茛, 制得标题化合物。

制备 5

5-(3-溴丙基)-1,2-二氢化茛

参照制备 3 的步骤, 以溴化溴丙酰代替溴化溴乙酰, 制得标题化合物。

制备 6

5-(3-溴丁基)-1,2-二氢化茛

参照制备 3 的步骤，以溴化溴丁酰代替溴化溴乙酰，制得标题化合物。

制备 7

2-(2-溴乙基)茛

参照制备 3 的步骤，以氟代替 1,2-二氢化茛，制得标题化合物。

制备 8

2-(2-溴乙基)-9,10-二氢化菲

参照制备 3 的步骤，以 9,10-二氢化菲代替 1,2-二氢化茛，制得标题化合物。

制备 9

3-茛基乙酸

9a) 9-氧代茛-3-基羧酸

使 0.45 克(0.00186 mol) 2,5-联苯基二羧酸与 13.9 克多聚磷酸的混合物加热至 200℃。1 小时后，将中间物冷却至 100℃，加入冰，直至配成约 100 毫升体积。中间物经过滤后，向沉淀物加入 0.5 克氢氧化钠在 90 毫升水中的溶液，60℃下搅拌 1 小时。用盐酸使中间物酸化，以乙酸乙酯萃取。有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 0.31 克浅褐色固体标题产物。

9b) 茛-3-基羧酸

取 0.27 克(0.0012 mol)上一步骤中得到的产物，溶于 2.5 毫升乙二醇中，加入 0.1 克氢氧化钠和 0.25 毫升 98%肼($d=1.03$)。中间物回流加热 1.5 小时，再回复至室温，加入 70 毫升水，用盐酸调中间物至 pH 6。中间物用乙酸乙酯萃取，有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。由此得到 0.4 克黄色固体标题产物。

9c) 茛-3-基羧酸甲酯

以甲醇在盐酸中制备上一步骤所得产物的酯。溶液调至碱性 pH 值，用乙酸乙酯萃取，得到油状标题产物。

9d) 3-羟基甲基苄

使 0.68 克氢化锂铝与 7 毫升无水乙醚的混合物冷却至 0℃，在氮气流存在下，逐滴加入 3.4 克(0.0152 mol)上一步骤产物在 27 毫升无水乙醚中的溶液，中间物搅拌过夜。再加入水/冰混合物，中间物用乙酸乙酯萃取，有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 3 克粗产物，所述产物经硅胶柱层析法纯化，洗脱液为环己烷/乙酸乙酯 7: 3 混合物。得到 1.33 克白色固体标题产物。

9e) 3-氯甲基苄

使 35 毫克(0.178 mmol)上一步骤产物在 0.5 毫升氯甲烷冷却至 0℃，逐滴加入 0.13 毫升亚硫酸氯(1.178 mmol)。该混合物室温搅拌 3 小时，加入水与碳酸氢钠混合物至 pH 8。中间物用氯甲烷萃取，有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 20 毫克黄色油状标题产物。

9f) 3-氰基甲基苄

取 1.3 克(0.00605 克)上一步骤产物，溶于 32 毫升二甲基亚砜(DMSO)中，加入 0.44 克(0.00666 mol)氰化钾。使中间物在 80℃加热 3 小时，加入水/冰混合物，中间物用乙酸乙酯萃取。有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。粗产物经闪点层析法纯化，洗脱液为环己烷/乙酸乙酯 8: 2 混合物。得到 250 毫克标题产物。

9g) 3-苄基乙酸

在回流加热的条件下，用 6N 盐酸使上一步骤的氰基衍生物进行水解反应。加入水/冰混合物，中间物用乙酸乙酯萃取。有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 0.22 克固体标题产物。

制备 10

2,3-二氢-1H-环戊[a]萘-8-基乙酸

10a) 4, 4-二乙氧基-2-1,2-二氢化茚-4-基亚甲基丁腈

在 0℃和氮气流存在下，使 0.23 克(0.0092 mol)60%氢化钠在 20 毫升无水四氢呋喃中冷却，加入 2.26 克(0.0085 mol)(1-氰基-3,3-二乙氧基丙基)磷酸二乙酯在 16 毫升四氢呋喃中的溶液。30 分钟后，混合物变得澄清，再逐滴加入 1.1 克(0.0075 mol)2,3-二氢-1H-茚-8 基苯甲醛在 16 毫升四氢呋喃中的溶液。使中间物在 0℃搅拌 1 小时，加入水/冰混合物。中间物以氯甲烷萃取，有机相用氢氧化钠/水溶液洗涤，

干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 2.49 克橙色油状粗产物，所述粗产物经闪点层析法纯化，洗脱液为环己烷/乙酸乙酯 95: 5 混合物。得到标题产物。

10b) 8-氧基-2,3-二氢-1H-环戊[a]萘

使 0.56 克(0.0021 mol)上一步骤产物与 14 毫升氯甲烷混合物冷却至 0℃，逐滴加入 152 毫升(0.0013 mol)氯化锡($d=2.226$)。使中间物室温搅拌 4 小时，再加入 10% 碳酸氢钠，中间物以氯甲烷萃取。有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 0.43 克浅黄色固体标题产物。

10c) 8-甲基羰基-2,3-二氢-1H-环戊[a]萘

取 0.5 克(0.0025 mol)上一步骤得到的产物，溶于 20 毫升无水甲苯中，在氮气流下逐滴加入 1.6 毫升(0.005 mol) 3M 甲基碘化镁。使中间物室温搅拌过夜，再加入水和盐酸。中间物再搅拌 15 分钟，用 5M 氢氧化钠溶液调至碱性 pH 值，以乙酸乙酯萃取。有机相洗涤，干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 0.69 克粗产物，所述粗产物经闪点层析法纯化，洗脱液为己烷/二乙醚 95: 5 混合物。得到 0.35 克标题产物。

10d) 8-吗啉硫代羰基-2,3-二氢-1H-环戊[a]萘

取 0.35 克(0.0016 mol)上一步骤得到的产物，溶于 0.35 毫升(0.0016 mmol)吗啉($d=0.999$)中，加入 0.54 克(0.0020 mol)硫磺与对甲苯磺酸(PTSA)晶体。中间物回流加热 6 小时，再加入甲醇。使中间物室温搅拌过夜。减压除去溶剂，得到 2.5 克粗产物，所述粗产物经闪点层析法纯化，洗脱液为环己烷/乙酸乙酯 9: 1 混合物。得到 0.16 克标题产物。

10e) 2,3-二氢-1H-环戊[a]萘-基乙酸

取 0.16 克(0.0005 mol)上一步骤得到的产物，溶于 7.6 毫升甲醇/水 1: 1 溶液中，加入 0.02 克固体氢化钠。中间物回流加热 6 小时，减压除去溶剂，将残留物溶于水与乙酸乙酯混合物中，除去有机相，水相酸化，以氯甲烷萃取。有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。得到 20 毫克标题产物。

5,6,7,8-四氢化菲-3-基乙酸

参照制备 10 的步骤，但以 5,6,7,8-四氢化萘-1-基苯甲醛代替 2,3-二氢-1H-茚-7-基苯甲醛，制得标题化合物。

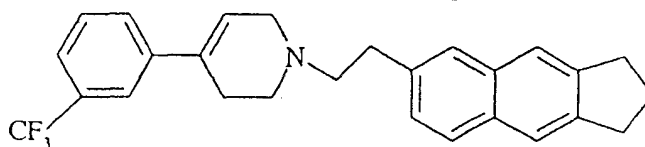
制备 12

5,6,7,8-四氢化萘-2-基乙酸

参照制备 10 的步骤，但以 5,6,7,8-四氢化萘-2-基苯甲醛代替 2,3-二氢-1H-茚-7-基苯甲醛，制得标题化合物。

实施例 1

1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-[3-三氟甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐



1a) 1-[4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)-1-哌啶基]-2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)-1-乙醇

取 400 毫克(1.76 mol)制备 2 得到的产物，在氮气气氛下溶于 10 毫升无水氯甲烷中，加入 430 毫克(1.76 mol)4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶、0.79 克(1.76 mol)BOP 和 0.73 毫升三乙胺，使中间物室温搅拌 3 小时。加入 40 毫升乙酸乙酯，中间物先后用 1N 盐酸溶液、1N 氢氧化钠溶液和水洗涤。有机相用硫酸钠干燥，蒸发溶剂。得到 0.8 克油状标题化合物。

1b) 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-羟基-4-(3-三氟甲基苯基)哌啶

将实施例 1a 制成的产物溶于 7 毫升无水四氢呋喃中，中间物回流加热，加入 0.5 毫升硼烷-二甲基硫，使中间物回流加热 4 小时。将中间物冷却至 0-5℃，小心加入 7 毫升甲醇。5 分钟后，使中间物回流加热 30 分钟，蒸发掉溶剂，将残留物溶于水/氨 1:1 混合物中，中间物以乙酸乙酯萃取，分离两相，有机相用水洗涤。中间物用硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。用 2-丙醚提纯粗结晶产物。得到 0.37 克标题产物。

熔点是 154-156℃。

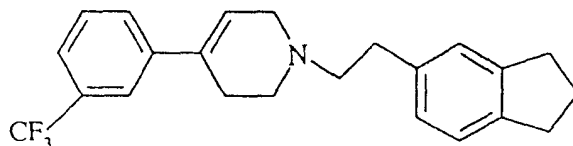
1c) 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-(4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

取 350 毫克(0.8 mmol)上一步骤的产物,溶于 10 毫升乙酸中,加入 1 毫升 96% 硫酸,使中间物在 80℃加热 2 小时。中间物冷却,加入浓氢氧化铵,中间物以乙酸乙酯萃取,用水洗涤,干燥,减压蒸发溶剂。得到标题产物。用饱和盐酸的 2-丙醇溶液制备盐酸盐。

熔点(盐酸盐)是 264-266℃。

实施例 2

1-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基]-4-[3-三氟甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

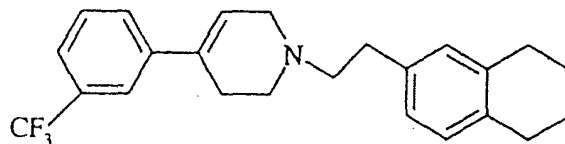


将制备 3 得到的产物溶于 17 毫升丁醇中。加入 0.84 克(3.2 mmol)4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 0.9 克(6.5 mmol)碳酸钾,使中间物回流加热 5 小时。蒸发溶剂,残留物用水洗涤,以氯甲烷萃取,有机相干燥,减压蒸发溶剂。残留物经硅胶柱纯化,洗脱液是环己烷/乙酸乙酯 8: 2 混合物。得到油状标题化合物。用饱和盐酸的 2-丙醇溶液制备盐酸盐。

熔点(盐酸盐)是 252-255℃。

实施例 3

1-[2-(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)乙基]-4-[3-三氟甲基苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

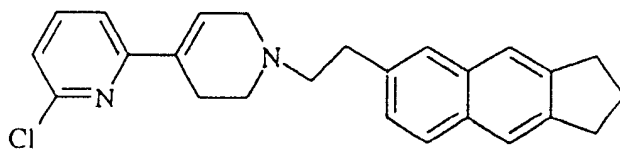


参照实施例 2 所述的步骤,但以制备 4 的产物代替制备 3 的产物,得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 263-267℃。

实施例 4

1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(6-氯吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

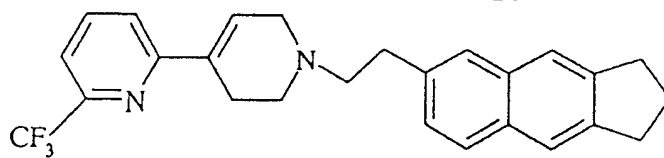


参照实施例 1 所述的步骤, 但以 4-(6-氯吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶代替 4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶, 得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 254-258℃。

实施例 5

1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

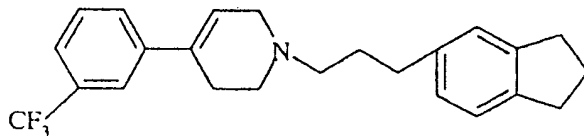


参照实施例 1 所述的步骤, 但以 4-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶代替 4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶, 得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 264-267℃。

实施例 6

1-[3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

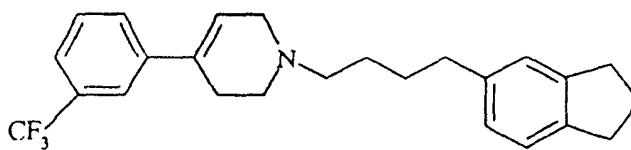


参照实施例 2 所述的步骤, 但以制备 5 的产物代替制备 3 的产物, 得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 192-195℃。

实施例 7

1-[4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丁基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

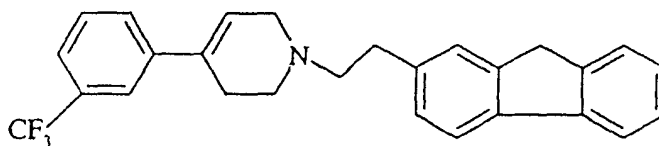


参照实施例 2 所述的步骤，但以制备 6 的产物代替制备 3 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 198-200℃。

实施例 8

1-[2-(芴-2-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

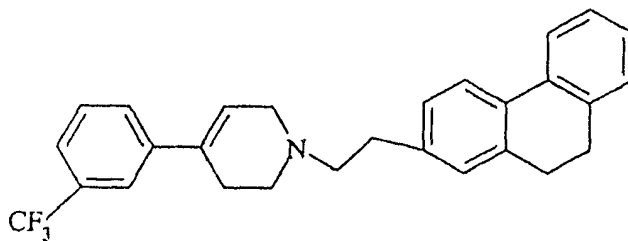


参照实施例 2 所述的步骤，但以制备 7 的产物代替制备 3 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 285-287℃。

实施例 9

1-[2-(9,10-二氢化菲-2-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

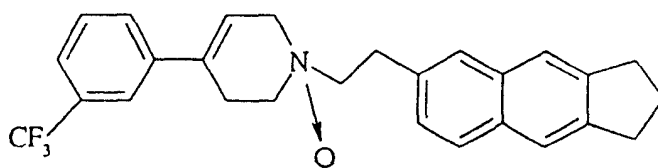


参照实施例 2 所述的步骤，但以制备 8 的产物代替制备 3 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 256-258℃。

实施例 10

1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-(4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶 1-氧化物

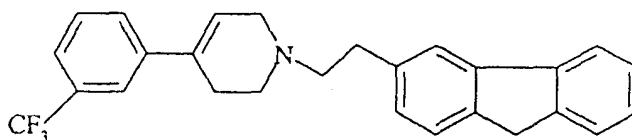


在 0-5℃ 下向 0.47 克(1.1 mmol) 1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[b]萘-6-基)乙基]-4-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶在 40 毫升氯甲烷中的溶液加入 0.27 克间氯过苯甲酸。中间物在 0-5℃ 搅拌 2 小时，用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤，分离两相。有机相干燥，过滤，减压蒸发溶剂。中间物经层析法纯化，洗脱液为甲醇/乙酸乙酯 1:1 混合物，得到标题产物。

熔点是 116-117℃。

实施例 11

1-[2-(芴-3-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

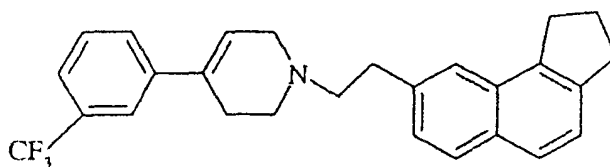


参照实施例 1 所述的步骤，但以制备 9 的产物代替制备 2 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 238-240℃。

实施例 12

1-[2-(2,3-二氢-1H-环戊[a]萘-8-基)乙基]-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

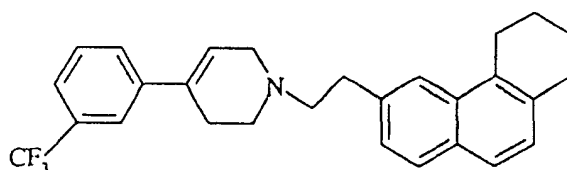


参照实施例 1 所述的步骤，但以制备 10 的产物代替制备 2 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 212-213℃。

实施例 13

1-[2-(5,6,7,8-四氢化菲-3-基)乙基]-(4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐

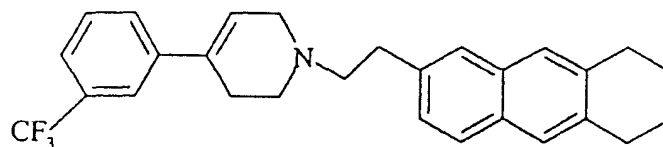


参照实施例 1 所述的步骤，但以制备 11 的产物代替制备 2 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 222-224℃。

实施例 14

1-[2-(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)乙基]-(4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶及其盐酸盐



参照实施例 1 所述的步骤，但制备 12 的产物代替制备 2 的产物，得到标题化合物。

熔点(盐酸盐)是 252-253℃。