[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193567.4

[51] Int. Cl[7]
C07D233/84
A61K 31/415 A61K 31/41
C07D233/88 C07D233/90
C07D249/12 C07D249/14
C07D401/06 C07D401/12
C07D403/04 C07D403/10
C07D403/12 C07D405/12

[45] 授权公告日 2003 年 7 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1113874C

[22] 申请日 1995.4.25 [21] 申请号 95193567.4

[30] 优先权

[32] 1994. 4.26 [33] US [31] 08/233,835

[32] 1994. 4.26 [33] US [31] 08/233,655

[32] 1995. 3.17 [33] US [31] 08/403,209

[86] 国际申请 PCT/US95/04783 1995.4.25

[87] 国际公布 WO95/29165 英 1995.11.2

[85] 进入国家阶段日期 1996.12.12

[71] 专利权人 辛太克斯(美国)公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 葛雷戈瑞·R·马堤奈兹

大卫·B·瑞普克

菲利普·J·特托波姆

奇斯·A·M·沃克

欧文·W·古丁 罗杰·L·怀汀

瑞卡·P·班索

亚利山大·V·慕多夫 康欧阳

[56] 参考文献

EP207563 1987.01.07 A01N43/50

EP277384 1988.08.10 C07D233/90

US3547942 1970.12.15 C07D49/06

CA:V.110 38996 1989-01-01

J. MED. CHEM29 1986-01-01 Multisubstrate Inhibitors of dopamine & -hydroxylase

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南

C07C209/42 C07C211/42

C07C217/74

权利要求书 20 页 说明书 121 页

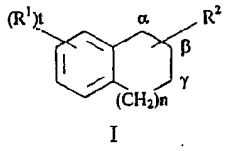
[54] 发明名称 苯并环烷基唑硫酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新颖的苯并环烷基唑硫酮化合物及其前药，药学可接受盐，个别异构体和异构体混合物，其为多巴胺 β-羟化酶抑制剂，其中化合物的苯并环烷基部份系选自 2，3-二氢化茚基，1，2，3，4-四氢萘基和 6，7，8，9-四氢-5H-苯并环庚烯基(其中苯并基任选被一到三个取代基所取代)，化合物的唑硫酮部份选自 2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-3-基，5-硫代-4，5-二氢-1H-[1，2，4]三唑-4-基和 5-硫代-4，5-二氢-1H-[1，2，4]三唑-1-基(每个任选被一到三个取代基所取代)；以及使用及制备此类苯并环烷基唑硫酮化合物的方法。

ISSN1008-4274

1、一种式 I 化合物、其药学上可接受盐、单一异构体或其异构体混合物：



I

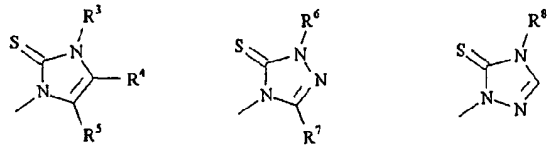
其中：

n 为 0，1 或 2；

t 为 0，1，2 或 3；

R^1 独立为卤素，羟基或 C_{1-4} 烷氧基；和

R^2 被接于 α，β 或 γ 位置，且为选自式(a)，(b)和(c)的基团：



(a) (b) (c)

其中：

R^4 为氢，R^3 为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 为 0，1，2，3 或 4，R^9 为羧基，C_{1-4} 烷氧基羰基，氨基甲酰基或选自芳基和杂芳基的基团，该芳基和杂芳基基团任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4} 烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和 C_{1-4} 烷氧基羰基的取代基所取代，R^5 为氢或-NHR^{10}，其中 R^{10} 为氢，C_{1-4} 烷酰基，三氟 C_{1-4} 烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4} 烷氧基羰基，C_{1-4} 烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲酰基，氨基 C_{1-4} 烷酰基，C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷酰基，二-C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷酰基，选自芳酰基和杂芳酰基的基团或-$C(NR^{11})NHR^{12}$，其中该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4} 烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和 C_{1-4} 烷氧基羰基的取代基所取代，并且其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立为氢，乙酰基或叔-丁氧基羰基；或

R^4 和 R^5 均为氢，R^3 为-NHR^{10}，其中 R^{10} 定义同上；或 R^5 为氢，R^3 为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 和 R^9 定义同上，R^4 为 C_{1-4} 烷基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，甲酰基，1-羟基 C_{1-4} 烷基或-CH_2NHR^{13}，其

中 R^{13} 为氢，C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 烷酰基，三氟 C_{1-4} 烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4} 烷氧基羰基，C_{1-4} 烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲酰基，氨基 C_{1-4} 烷酰基，C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷酰基，二-C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷酰基，羧基 C_{1-4} 烷基，C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 羰基，氨基甲酰 C_{1-4} 烷基，选自以下的基团：芳酰基，杂芳酰基，芳基 C_{1-4} 烷基和杂芳基 C_{1-4} 烷基，或-$C(NR^{11})NHR^{12}$ ，其中该芳酰基和杂芳酰基，芳基和杂芳基任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4} 烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和 C_{1-4} 烷氧基羰基的取代基所取代，并且其中 R^{11} 和 R^{12} 定义同上；或

R^3 为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 和 R^9 定义同上，R^4 为氢，C_{1-4} 烷基或-$C(O)R^{14}$，其中 R^{14} 为氨基，羟基 C_{1-4} 烷氧基，2-(二甲基氨基)乙基氨基，4-甲基哌嗪-1-基，2-(二甲基氨基)乙基氢硫基，4-(甲基磺酰氨基)苯胺基或 1H-四唑-5-基氨基，和 R^5 为氰基，羟基甲基，1H-四唑-5-基，4，5-二氢咪唑-2-基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基甲基，-$C(O)R^{14}$，-$C(NH)NR^{15}R^{16}$ 或-$CH_2NR^{10}R^{17}$，其中 R^{14} 定义同上，R^{15} 和 R^{16} 各自独立为氢，C_{1-4} 烷基或三氟 C_{1-4} 烷基，其中 R^{10} 定义同上，R^{17} 为氢或 C_{1-4} 烷基；或

R^3 为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 和 R^9 定义同上，R^4 和 R^5 各自独立为二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基或羟基甲基；

R^6 为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基或 2-C_{1-4} 烷氧基羰基乙基；

R^7 为氢，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基甲基或-$CH_2NR^{10}R^{17}$，其中 R^{10} 和 R^{17} 定义同上；和

R^8 为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基，2-C_{1-4} 烷氧基羰基乙基或-NHR^{10}，其中 R^{10} 定义同上；

上述的芳基为衍生自含 6 到 14 个碳原子的芳香烃有机基，包括单环或稠合碳环芳香环，任选地再被一到二个独立的卤素和氰基所取代；

上述的杂芳基为衍生自含 5 到 14 个原子芳香烃的有机基，其中 1 到 5 个为选自 N，O 或 S 的杂原子，包括单环，稠合杂环和稠合碳环和杂环芳香环，任选地再被一到二个独立选自卤素和氰基取代基所取代；

条件是：

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 1，t

为 1，R^1 为甲氧基，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基或异丙氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 1，t 为 1，R^1 为卤素，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基或羟基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 1，t 为 0，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为羟基、甲氧基、乙氧基或正丙氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 1，t 为 2，R^1 为甲氧基，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 1，t 为 2，R^1 为卤素，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基或乙氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 0，t 为 1，R^1 为卤素，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基或乙氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 0，t 为 1，R^1 为甲氧基，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 0，t 为 2，R^1 为氯，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 0，t 为 0，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 2，t 为 0，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲氧基或乙氧基，R^2 为 α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n 为 2，t 为 2，R^1 为氯，R^2 为(a)基团，R^3 和 R^4 均为氢，R^5 为-COR^{14}，其中 R^{14} 为甲

氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为2，t为1，R^1为氟，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

当t为0，n为1，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}和R^{14}为氨基时，R^2不能为α-位；或

当t和n均为0，R^3为氢，R^4和R^5均为-COR^{14}和R^{14}为乙氧基时，R^2不能为γ-位。

2、如权利要求1的化合物，其中R^2为式(a)、(b)或(c)，且连接于β位置。

3、如权利要求1的化合物，其中R^2被接于β或γ位置。

4、如权利要求3的化合物，其中R^2为连接于β位置的式(a)，n为0或1且R^5为二-C_{1-4}烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4}烷基哌嗪-1-基甲基或-CH_2NHR^{10}。

5、如权利要求4的化合物，其中R^5为脲基甲基，氨基甲基或乙酰基氨基甲基。

6、如权利要求4的化合物，其中n为1，t为2，且每个R^1为氟。

7、如权利要求6的化合物，其中R^1在5-和7-位置。

8、如权利要求6的化合物，其中R^5为氨基甲基；或脲基甲基；或乙酰基氨基甲基。

9、如权利要求8的化合物，其中的化合物为5-氨基甲基-1-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-1，3-二氢咪唑-2-硫酮及其药学上可接受的盐；或5-脲基甲基-1-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-1，3-二氢咪唑-2-硫酮及其药学上可接受的盐；或N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基甲基]乙酰胺及其药学上可接受的盐。

10、如权利要求9的化合物，其为(S)-5-氨基甲基-1-(5,7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-1，3-二氢味唑-2-硫酮氢氯化物，(S)-5-脲基甲基-1-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-1，3-二氢咪唑-2-硫酮，或(S)-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基甲基]乙酰胺。

11、如权利要求2的化合物，其中R^2为连接于β-位置的式(b)基团，其中n为0或1，且R^7为二-C_{1-4}烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基

甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4}烷基哌嗪-1-基甲基或-CH_2NHR^{10}。

12、如权利要求11的化合物，其中n为1，t为2且每个R^1为氟。

13、如权利要求12的化合物，其中R^1在5-和7-位置。

14、如权利要求12的化合物，其中R^6为氢，R^7为氨基甲基。

15、如权利要求14的化合物，其中的化合物为5-氨基甲基-4-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2，4-二氢[1，2，4]三唑-3-硫酮和其药学上可接受盐。

16、如权利要求15的化合物，其为(S)-5-氨基甲基-4-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2，4-二氢[1，2，4]三唑-3-硫酮氢氯化物。

17、如权利要求2的化合物，其中R^2为连接于β位置的式(c)基团，n为0或1且R^8为氨基。

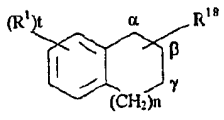
18、如权利要求17的化合物，其中n为1，t为2且每个R^1为氟，R^1在5-和7-的位置。

19、如权利要求18的化合物，其中的化合物为4-氨基-2-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2，4-二氢[1，2，4]三唑-3-硫酮。

20、如权利要求19的化合物，其为(S)-4-氨基-2-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2，4-二氢[1，2，4]三唑-3-硫酮。

21、如权利要求1的化合物，其中所述的芳基为苯基，萘基，蒽基或菲蒽基；所述的杂芳基为噻吩基，呋喃基，吡咯基，嘧啶基，异噁唑基，噁唑基，吲哚基，苯并[b]噻吩基，异苯并呋喃基，嘌呤基，异喹啉基，蝶啶基，啶基，咪唑基，吡啶基，吡唑基或吡嗪基。

22、作为权利要求1化合物前药的式II化合物、其药学上可接受盐、单一异构体或其异构体混合物：



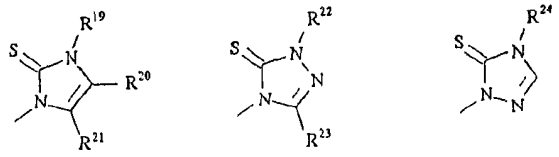
II

n为0，1或2；

t为0，1，2或3；

R^1独立为卤素，羟基或C_{1-4}烷氧基；和

R^{18}被接于α，β或γ位置，且为选自式(d)，(e)和(f)的基团：



(d) (e) (f)

R^{20}为氢，R^{19}为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q为0，1，2，3或4及R^9为羧基，C_{1-4}烷氧基羰基，氨基甲酰基或选自芳基和杂芳基的基团，该芳基和杂芳基基团任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4}烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和C_{1-4}烷氧基羰基的取代基所取代，R^{21}为-$NR^{25}R^{26}$，其中R^{25}为氢或C_{1-4}烷基，R^{26}为L-丙氨酰，L-精氨酰，L-天冬酰胺，L-α-天冬氨酰，L-β-天冬氨酰，L-半胱氨酰，L-谷氨酰胺，L-α-谷酰基，L-γ-谷酰基，N-C_{1-4}烷酰基-L-α-谷酰基，N-C_{1-4}烷酰基-L-γ-谷酰基，甘氨酸基，L-组氨酰，L-异亮氨酰，L-亮氨酰，L-赖氨酰，L-蛋氨酰，L-鸟氨酸基，L-苯基丙氨酰，L-脯氨酰，L-丝氨酰，L-苏氨酰，L-色氨酰，L-酪氨酰，L-缬氨酰，1-氨基-环丙基羰基，1-氨基环丁基羰基，1-氨基环戊基羰基或1-氨基环己基羰基；或

R^{20}和R^{21}均为氢及R^{19}为-$NR^{25}R^{26}$，其中R^{25}和R^{26}定义同上；或

R^{21}为氢，R^{19}为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q和R^9定义同上，及R^{20}为-$CH_2NR^{25}R^{26}$，其中R^{25}和R^{26}定义同上；或

R^{19}为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q和R^9定义同上，R^{20}为氢，C_{1-4}烷基或-$C(O)R^{14}$，其中R^{14}为氨基，羟基C_{1-4}烷氧基，2-(二甲基氨基)乙基氨基，4-甲基哌嗪-1-基，2-(二甲基氨基)乙基氢硫基，4-(甲基磺酰氨基)苯胺基或1H-四唑-5-基氨基和R^{21}为-$CH_2NR^{25}R^{26}$，其中R^{25}和R^{26}定义同上；R^{22}为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基或2-C_{1-4}烷氧基羰基乙基；

R^{23}为-$CH_2R^{25}R^{26}$，其中R^{25}和R^{26}定义同上；和

R^{24}为-$NR^{25}R^{26}$，其中R^{25}和R^{26}定义同上。

23、如权利要求22的化合物，其中R^{18}为连接于β位置式(d)基团，n为0或1，t为2，每个R^1为氟且R^{21}为-CH_2NHR^{26}。

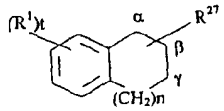
24、如权利要求23的化合物，其中5-和7-位置的R^1为氟且R^{26}为L-精氨酰基，L-α-天冬氨酰基，L-β-天冬氨酰基，L-组氨酰基或L-鸟氨酸基。

25、如权利要求23的化合物，其中R^{26}为L-α-天冬氨酰基，或L-组氨酰基，或L-鸟氨酸基。

26、如权利要求 25 的化合物，其中的化合物为 3S-氨基-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基-甲基]琥珀酰胺酸和其药学上可接受盐；或 2S-氨基-3-(3H-咪唑-4-基)-N-[3-(1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-1-基]丙酰胺和其药学上可接受盐；或 2S，5-二氨基-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基]戊酰胺和其药学上可接受盐。

27、如权利要求26的化合物，其为3S-氨基-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基-甲基]琥珀酰胺酸氢氯化物，2S-氨基-3-(3H-咪唑-4-基)-N-[3-(1，2，3，4-四氢萘-2S-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-1-基]丙酰胺二氢氯化物，或 2S，5-二氨基-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基-甲基]戊酰胺二氢氯化物。

28、作为权利要求1化合物前药的下式III化合物、其药学上可接受盐、单一异构体和其异构体混合物：



III

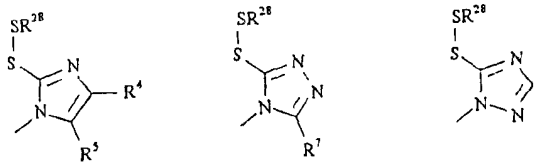
其中：

n为0，1或2；

t为0，，2或3；

R^1独立为卤素，羟基或C_{1-4}烷氧基；和

R^{27}被连接于α，β或γ位置，且为选自式(g)，(h)和(i)的基团：



(g) (h) (i)

其中：

R^4为氢，R^5为氢或-NHR^{10}，其中R^{10}为氢，C_{1-4}烷酰基，三氟C_{1-4}烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4}烷氧基羰基，C_{1-4}烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4}烷基氨基甲酰基，氨基C_{1-4}烷酰基，C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，二-C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷

酰基，选自芳酰基和杂芳酰基或-C(NR[11])NHR[12]，其中该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4}烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和C_{1-4}烷氧基羰基的取代基所取代，并且其中R^{11}和R^{12}独立为氢，乙酰基或叔-丁氧基羰基；或

R^5为氢，R^4为C_{1-4}烷基，二-C_{1-4}烷基氨基乙基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，1-羟基C_{1-4}烷基或-CH_2NHR^{13}，其中R^{13}为氢，C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷酰基，三氟C_{1-4}烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4}烷氧基羰基，C_{1-4}烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4}烷基氨基甲酰基，氨基C_{1-4}烷酰基，C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，二-C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，羧基C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基羰基C_{1-4}烷基，氨基甲酰C_{1-4}烷基，选自以下的基团：芳酰基，杂芳酰基，芳基C_{1-4}烷基和杂芳基C_{1-4}烷基或-C(NR[11])NHR[12]，其中该芳酰基和杂芳酰基，芳基和杂芳基任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4}烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和C_{1-4}烷氧基羰基取代基的取代基所取代，并且其中R^{11}和R^{12}定义同上；或

R^4为氢，C_{1-4}烷基或-C(O)R^{14}，其中R^{14}为氨基，羟基C_{1-4}烷氧基，2-(二甲基氨基)乙基氨基，4-甲基哌嗪-1-基，2-(二甲基氨基)乙基氢硫基，4-(甲基磺酰氨基)苯氨基或1H-四唑-5-基氨基)及R^5为羟基甲基，1H-四唑-5-基，4，5-二氢咪唑-2-基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4}烷基哌嗪-1-基甲基，-C(O)R^{14}，-C(NH)$NR^{15}R^{16}$或-$CH_2NR^{10}R^{17}$，其中R^{14}定义同上，其中R^{15}和R^{16}独立为氢，C_{1-4}烷基或三氟C_{1-4}烷基，其中R^{10}定义同上，R^{17}为氢或C_{1-4}烷基；或

R^4和R^5各自独立为二-C_{1-4}烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基或羟基甲基；

R^6为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基或2-C_{1-4}烷氧基羰基乙基；

R^7为氢，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4}烷基哌嗪-1-基甲基或-$CH_2NR^{10}R^{17}$，其中R^{10}和R^{17}定义同上；和

R^{28}为(C_2-C_6)烷基，该烷基再被一到二个独立选自-$N(R^{29})_2$，-C(O)OR^{30}，-$PO(OR^{30})_2$，-SO_3R^{30}，-SO_2NHR^{30}和-OR^{30}的取代基所取代，其中每个R^{29}独立为氢，乙酰基或三氟乙酰基及每个R^{30}独立为氢或(C_1-C_5)烷基。

29、如权利要求28的化合物，其中R^{27}为连接于β位置的式(g)基团，n为0或1，t为2且每个R^1为氟。

30、如权利要求29的化合物，其中R^1在5-和7-的位置。

31、如权利要求29的化合物，其中R^{28}为选自乙基，1，1-二甲基乙基和丙基的基团，该基团进一步被一到二个取代基取代，该取代基独立选自羧基，甲氧基羰基，氨基和三氟乙酰基氨基。

32、如权利要求31的化合物，其中R^{28}为(R)-2-氨基-2-甲氧基-羰基乙基，(R)-2-氨基-2-羧基乙基，(R)-2-三氟乙酰基氨基-2-甲氧基羰基乙基，2-氨基乙基，(S)-2-氨基-2-羧基-1，1-二甲基乙基或3-氨基-3-羧基丙-1-基。

33、一种药学组合物，其包括有效治疗数量的如权利要求1、2、11、14或15的化合物。

34、如权利要求1的式I化合物或其前药、其药学上可接受盐、单一异构体或其异构体混合物在制备用于抑制动物多巴胺β羟化酶的药物的应用。

35、如权利要求34的应用，其中所述的药物是缓解充血性心力衰竭的药物。

36、如权利要求29的应用，其中的化合物为5-氨基甲基-1-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-1，3-二氢咪唑-2-硫酮或其药学上可接受盐；或

5-脲基甲基-1-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-1，3-二氢咪唑-2-硫酮；或

N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基甲基]乙酰胺；或

5-氨基甲基-4-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2，4-二氢[1，2，4]三唑-3-硫酮或其药学上可接受盐；或

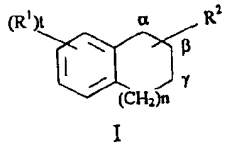
4-氨基-2-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2，4-二氢[1，2，4]三唑-3-硫酮；或选自权利要求11和15中的化合物的前药。

2S-氨基-3-(3H-咪唑-4-基)-N-[3-(1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-1-基]丙酰酰胺或其药学上可接受盐；或

2S，5-二氨基-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基甲基]戊酰胺或其药学上可接受盐。

37、如权利要求36的应用，其中的化合物为3S-氨基-N-[3-(5，7-二氟-1，2，3，4-四氢萘-2-基)-2-硫代-2，3-二氢-1H-咪唑-4-基-甲基]琥珀酰胺酸或其药学上可接受盐。

38、一种制备式I化合物或其前药、其药学上可接受盐、单一异构体或其异构体混合物的方法：



I

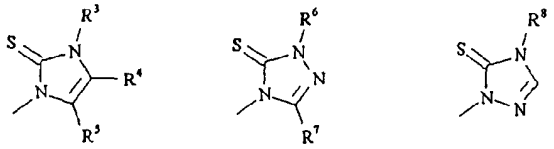
其中：

n为0，1或2；

t为0，1，2或3；

R^1独立为卤素，羟基或C_{1-4}烷氧基；和

R^2被接于α，β或γ位置，且为选自式(a)，(b)和(c)的基团：



(a) (b) (c)

其中：

R^4为氢，R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q为0，1，2，3或4，R^9为羧基，C_{1-4}烷氧基羰基，氨基甲酰基或选自芳基和杂芳基的基团，该芳基和杂芳基基团任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4}烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和C_{1-4}烷氧基羰基的取代基所取代，R^5为氢或-NHR^{10}，其中R^{10}为氢，C_{1-4}烷酰基，三氟C_{1-4}烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4}烷氧基羰基，C_{1-4}烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4}烷基氨基甲酰基，氨基C_{1-4}烷酰基，C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，二-C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，选自芳酰基和杂芳酰基的基团或-$C(NR^{11})NHR^{12}$，其中该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4}烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和C_{1-4}烷氧基羰基的取代基所取代，并且其中R^{11}和R^{12}各自独立为氢，乙酰基或叔-丁氧基羰基；或

R^4和R^5均为氢，R^3为-NHR^{10}，其中R^{10}定义同上；或R^5为氢，R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q和R^9定义同上，R^4为C_{1-4}烷基，二-C_{1-4}烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，甲酰基，1-羟基C_{1-4}烷基或-CH_2NHR^{13}，其中R^{13}为氢，C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷酰基，三氟C_{1-4}烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4}烷

氧基羰基，C_{1-4}烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4}烷基氨基甲酰基，氨基C_{1-4}烷酰基，C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，二-C_{1-4}烷基氨基C_{1-4}烷酰基，羧基C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基羰基C_{1-4}羰基，氨基甲酰C_{1-4}烷基，选自以下的基团：芳酰基，杂芳酰基，芳基C_{1-4}烷基和杂芳基C_{1-4}烷基，或-$C(NR^{11})NHR^{12}$，其中该芳酰基和杂芳酰基，芳基和杂芳基任选地再被一到二个独立选自羟基，C_{1-4}烷氧基，氰基，1H-四唑-5-基，羧基和C_{1-4}烷氧基羰基的取代基所取代，并且其中R^{11}和R^{12}定义同上；或

R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q和R^9定义同上，R^4为氢，C_{1-4}烷基或-$C(O)R^{14}$，其中R^{14}为氨基，羟基C_{1-4}烷氧基，2-(二甲基氨基)乙基氨基，4-甲基哌嗪-1-基，2-(二甲基氨基)乙基氢硫基，4-(甲基磺酰氨基)苯胺基或1H-四唑-5-基氨基，和R^5为氰基，羟基甲基，1H-四唑-5-基，4，5-二氢咪唑-2-基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4}烷基哌嗪-1-基甲基，-$C(O)R^{14}$，-$C(NH)NR^{15}R^{16}$或-$CH_2NR^{10}R^{17}$，其中R^{14}定义同上，R^{15}和R^{16}各自独立为氢，C_{1-4}烷基或三氟C_{1-4}烷基，其中R^{10}定义同上，R^{17}为氢或C_{1-4}烷基；或

R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中q和R^9定义同上，R^4和R^5各自独立为二-C_{1-4}烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基或羟基甲基；

R^6为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基或2-C_{1-4}烷氧基羰基乙基；

R^7为氢，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基，4-C_{1-4}烷基哌嗪-1-基甲基或-$CH_2NR^{10}R^{17}$，其中R^{10}和R^{17}定义同上；和

R^8为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基，2-C_{1-4}烷氧基羰基乙基或-NHR^{10}，其中R^{10}定义同上；

上述的芳基为衍生自含6到14个碳原子的芳香烃有机基，包括单环或稠合碳环芳香环，任选地再被一到二个独立的卤素和氰基所取代；

上述的杂芳基为衍生自含5到14个原子芳香烃的有机基，其中1到5个为选自N，O或S的杂原子，包括单环，稠合杂环和稠合碳环和杂环芳香环，任选地再被一到二个独立选自卤素和氰基取代基所取代；

条件是：

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为1，t为1，R^1为甲氧基，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}

为甲氧基或异丙氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为1，t为1，R^1为卤素，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基或羟基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为1，t为0，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为羟基、甲氧基、乙氧基或正丙氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为1，t为2，R^1为甲氧基，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为1，t为2，R^1为卤素，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基或乙氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为0，t为1，R^1为卤素，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基或乙氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为0，t为1，R^1为甲氧基，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为0，t为2，R^1为氯，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为0，t为0，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为2，t为0，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基或乙氧基，R^2为α-位；或

当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为2，t为2，R^1为氯，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

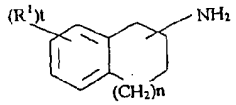
当化合物是巯基互变异构体形式时，下列情况不能同时发生：n为2，t为1，R^1为氟，R^2为(a)基团，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}，其中R^{14}为甲氧基，R^2为α-位；或

当t为0，n为1，R^3和R^4均为氢，R^5为-COR^{14}和R^{14}为氨基时，R^2不能为α-位；或

当t和n均为0，R^3为氢，R^4和R^5均为-COR^{14}和R^{14}为乙氧基时，R^2不能为γ-位；

该方法包括：

(a)使下式3化合物

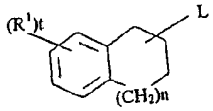


3

其中每个n，t和R^1定义同以上的式I，与二烷氧基乙醛在一化学还原剂存在下反应或催化氢化，然后用硫氰酸处理，制得式I中R^2为式(a)基中R^3，R^4和R^5均为氢的化合物；或

(b)使式3化合物或其酸加成盐，其中每个n，t和R^1定义同以上的式I，与硫氰酸和二羟基丙酮反应，接着任选地用硫酸处理反应混合物，制得式I中R^3和R^4为氢，R^5为羟基甲基的化合物；或

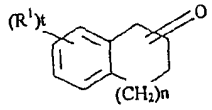
(c)使式5化合物



5

其中每个n，t和R^1定义同以上的式I，L为离去基，与1，2，4-三唑-4-基氨基反应，然后硫化而制得式I中R^2为式(c)、R^8为氨基的化合物；或

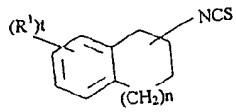
(d)使式7化合物



7

其中每个n，t和R^1定义同以上的式I，与2，2，-二烷氧基乙基胺在一化学还原剂存在下反应或者催化氢化，然后用硫氰酸处理，制得式I中R^2为式(a)、R^3，R^4和R^5为氢的化合物；或

(e)使式 9 化合物



9

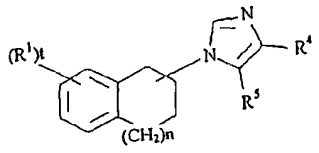
其中每个 n，t 和 R^1 定义同以上的式 I，与 2，2-二烷氧基乙基胺反应，然后用酸处理，制得式 I 中 R^2 为式(a)、R^3，R^4 和 R^5 为氢的化合物；或

(f)使式 9 与氨基乙腈氢氯化物反应，然后用碱处理，制得式 I 中 R^2 为式(a)、其中 R^3 和 R^4 为氢，R^5 为氨基的化合物；或

(g)使式 9 化合物与 D-(+)-葡糖胺反应，然后氧化，制得式 I 中 R^2 为式(a)，R^3 和 R^5 为氢，R^4 为甲酰基的化合物；或

(h)使式 9 化合物与式 $H_2NHNC(O)R^{34}$ 的酰肼或其保护衍生物反应，其中 R^{34} 为氢，氨基甲基，C_{1-4} 烷基氨基甲基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基或 4-C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基甲基，然后用碱处理，视需要去保护，制得式 I 中 R^2 为式(b)，其中 R^6 为氢，R^7 为氢，氨基甲基，C_{1-4} 烷基氨基甲基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基或 4-C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基甲基的化合物；或

(i)使式 11 的化合物



11

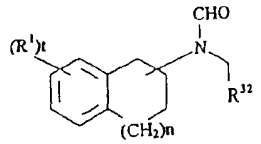
其中每个 n，t 和 R^1，R^4 和 R^5 定义同以上的式 I，与一强碱反应，然后硫化，制得式 I 中 R^3 为氢的化合物；或

(j)使式 11 中每个 n，t，R^1，R^4 和 R^5 定义同以上的式 I 与式 L-$(CH_2)qR^9$ 反应，其中 L 为一离去基，每个 q 和 R^9 定义同式 I，然后硫化，制得式 I 中 R^2 为式(a)，其中 R^3 为-$(CH_2)qR^9$ 的化合物；或

(k)使式 11 中 R^4 和 R^5 为氢，每个 n，t 和 R^1 定义同以上的式 I 的化合物与氨基芳基磺酸盐或烷基磺酸盐反应，制得式 I 中 R^2 为式(a)，其中 R^3 为氨基的化合物；或

(l)用适当的N，N-二取代甲撑铵盐烷基化式11中R^4和R^5为氢，每个n，t和R^1定义同以上的式I的化合物，然后硫化，制得式I中R^2为式(a)，其中R^5为二-C_{1-4}烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基或吗啉-4-基甲基的化合物；或

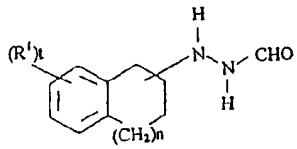
(m)使式16化合物



16

其中R^{32}为氰基或C_{1-4}烷氧基羰基，每个n，t和R^1定义同以上的式I，与式$R^{33}C(O)L$化合物反应，然后用硫氰酸处理，制得式I中R^2为式(a)，其中R^3为氢，R^5为氰基或C_{1-4}烷氧基羰基，R^4为氢，C_{1-4}烷氧基羰基或C_{1-4}烷基的化合物；或

(n)使式24化合物



24

n，t和R^1定义同以上的式I，与异硫氰酸盐反应，然后用碱处理，制得式I中R^2为式(c)，其中R^8为氢的化合物；或

(o)使式I中R^5为羟基甲基的化合物与式$H_2N(O)R^{31}$的化合物或式NH_4^+ $^-OC(O)R^{31}$的铵盐反应，其中R^{31}为氢，C_{1-4}烷基或三氟C_{1-4}烷基，制得式I中R^5为甲酰氨基甲基，C_{1-4}烷基羰基氨基甲基或三氟C_{1-4}烷基羰基氨基甲基的化合物，该化合物可另外任选地地被水解成式I中R^3和R^4为氢，R^5为氨基甲基的酸加成盐；或

(p)使式I中R^5为羟基甲基的化合物与尿素反应，制得式I中R^5为脲基甲基的化合物；或

(q)使式I中R^5为氰基的化合物与叠氮酸衍生物反应，制得式I中R^5为1H-四唑-5-基的化合物；或

(r)还原式I中R^5为氰基的化合物，制得式I中R^5为氨基甲基的化合物；或

(s)水解式I中R^5为氰基的化合物，制得式I中R^5为氨基甲酰基的化合

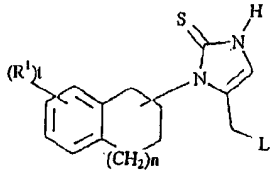
物；或

(t)使式 I 中 R^5 为氰基的化合物与乙二胺反应，制得式 I 中 R^5 为 4，5-二氢咪唑-2-基的化合物；或

(u)使式 I 中 R^5 为氰基的化合物与式 $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ 的化合物反应，制得式 I 中 R^5 为 $-C(NH)NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15}，R^{16} 定义同式 I 的化合物；或

(v)还原式 I 中 R^5 或 R^4 和 R^5 同为乙氧基羰基的化合物，制得式 I 中 R^5 或 R^4 和 R^5 同为羟基甲基的化合物；或

(w)将式 I 中 R^5 为羟基甲基的化合物转换成式 28 的化合物



28

其中 L 为一离去基，n，t 和 R^1 定义同以上发明概要的式 I，使式 28 的化合物与式 $HNR^{36}R^{37}$ 的胺反应，其中 R^{36} 和 R^{37} 独立为 C_{1-4} 烷基或一起为 $-(CH_2)_4-$，$-(CH_2)_5-$，$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$，其中 R^{38} 为氢或 C_{1-4} 烷基，制得式 I 中 R^5 为氨基甲基，C_{1-4} 烷基氨基甲基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基，哌啶-1-基甲基，吗啉-4-基甲基，哌嗪-1-基甲基或 4-C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基甲基的化合物；或

(x)使式 I 中 R^4 为甲酰基的化合物与羟基胺氢氯化物反应，然后还原制得式 I 中 R^4 为氨基甲基的化合物；或

(y)使式 I 中 R^4 为甲酰基的化合物与式 NH_2R^{10} 的胺在一化学还原剂存在下反应或催化氢化，制得式 I 中 R^4 为 $-CH_2NHR^{10}$，其中 R^{10} 定义同上述式 I 的化合物；或

(z)烷基化式 I 中 R^4 为甲酰基的化合物，制得式 I 中 R^4 为 1-羟基 C_{1-4} 烷基的化合物；或

(aa)使式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为氨基或 R^4，R^5 或 R^8 为氨基甲基的化合物与一适当取代脒反应，制得式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为 $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ 或 R^4，R^5 或 R^8 为 $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$，其中 R^{11} 为氢，乙酰基或三级丁氧基羰基，R^{12} 为乙酰基或三级丁氧基羰基)的相对应化合物反应；或

(bb)用酸处理式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为 $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ 或 R^4，R^5 或 R^8 为 $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$，其中 R^{11} 为氢，乙酰基或三级丁氧基羰基，R^{12} 为乙

酰基或三级丁氧基羰基,的化合物，制得式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为-$NHC(NH)NH_2$ 或 R^4，R^5 或 R^8 为-$CH_2NHC(NH)NH_2$ 的化合物；或

(cc)用一合适的酰化剂或其保护衍生物酰化式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为氨基或 R^4，R^5 或 R^8 为氨基甲基的化合物，，然后视需要去保护，制得式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为-NHR^{10} 或 R^4，R^5 或 R^8 为-CH_2NHR^{10} 的相对应化合物，其中 R^{10} 为 C_{1-4} 烷酰基，三氟 C_{1-4} 烷酰基，氨基甲酰基，C_{1-4} 烷氧基羰基，C_{1-4} 烷基氨基甲酰基，二-C_{1-4} 烷基氨基甲酰基，氨基 C_{1-4} 烷酰基，C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷酰基，二-C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷酰基，或选自芳酰基和杂芳酰基者,该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自 C_{1-4} 烷氧基，氰基，羧基和 C_{1-4} 烷氧基羰基的取代基所取代；或

(dd)式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为氨基或 R^4，R^5 或 R^8 为氨基甲基的化合物与 C_{1-4} 烷基异氰酸盐反应，制得式 I 中 R^3，R^5 或 R^6 为-NHR^{10} 或 R^4，R^5 或 R^8 为-CH_2NHR^{10},其中 R^{10} 为 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基的化合物；

(ee)用一合适的 N，N-二取代甲撑铵盐烷基化式 I 中 R^3，R^4 和 R^5 为氢的化合物，制得式 I 中 R^3 和 R^5 为氢，R^4 为二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基或吗啉-4-基甲基的化合物；或

(ff)用一合适的 N，N-二取代甲撑铵盐烷基化式 I 中 R^4 为氢，R^3 不为氢的化合物，制得式 I 中 R^5 为二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，吡咯烷-1-基甲基或吗啉-4-基甲基的相对应化合物；或

(gg)用硫醇保护基保护式 I 中 R^3 为氢的化 合物，用一合适的 N，N-二取代甲撑铵盐烷基化，然后去保护，制得式 I 中 R^3 和 R^4 为氢，R^5 为二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基或吗啉-4-基甲基的或其中 R^3 为氢，R^4 和 R^5 均为二-C_{1-4} 烷基氨基甲基，哌啶-1-基甲基或吗啉-4-基甲基的化合物；或

(hh)使式 I 中 R^5 或 R^4 和 R^5 均为羧基或其酸衍生物与一合适的胺或硫醇反应，制备式 I 中 R^5 或 R^4 和 R^5 均为 1H-四唑-5-基氨基甲酰基，2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基，4-甲基哌嗪-1-基羰基或 2-(二甲基氨基)乙基氢硫基；或

(ii)使式 I 中 R^3，R^6 或 R^8 为氢的化合物与 C_{1-4} 烷基丙烯酸酯反应，制得式 I 中 R^3，R^6 或 R^8 为 2-C_{1-4} 烷氧基羰基乙基的化合物；或

(jj)水解式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为 C_{1-4} 烷氧基羰基或另外被 C_{1-4} 烷氧基羰基取代基取代的基团的化合物，制得式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的化合物；

(kk)氨化式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的化合物，制得式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为氨基甲酰基或另外被氨基甲酰基取代基取代的基团的化合物；或

(ll)使式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的化合物与 C_{1-4} 醇反应，制得式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为 C_{1-4} 烷氧基羰基或另外被 C_{1-4} 烷氧基羰基取代基取代的基团的化合物；或

(mm)对式 I 中 R^1 为甲氧基和/或其中式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基 C_{1-4} 烷基和杂芳基 C_{1-4} 烷基的化合物进行脱甲基反应，其中该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一到二个甲氧基取代基所取代，制得式 I 中 R^1 为羟基和/或 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7 或 R^8 为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基 C_{1-4} 烷基和杂芳基 C_{1-4} 烷基的化合物，该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一到二个羟基取代基所取代；或

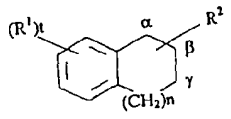
(nn)使式 I 中 R^3，R^5，R^6 或 R^8 为 $-NHR^{10}$ 或其中 R^4，R^5 或 R^7 为 $-CH_2NHR^{10}$ 的化合物与叠氮酸衍生物反应，其中 R^{10} 为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基 C_{1-4} 烷基和杂芳基 C_{1-4} 烷基的化合物，该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一氰基取代基所取代，制得式 I 中 R^{10} 为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基 C_{1-4} 烷基和杂芳基 C_{1-4} 烷基的化合物，该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一 1H-四唑-5-基取代基所取代；或

(oo)使式 I 化合物相对应非盐形式与一药学上可接受无机或有机酸或碱反应，制得药学上可接受盐；或

(pp)使式 I 化合物相对应酸加成盐或碱加成盐分别与一合适碱或酸反应，制得自由态酸或碱；或

(qq)分离式 I 化合物的立体异构体混合物，得到单一立体异构体；或

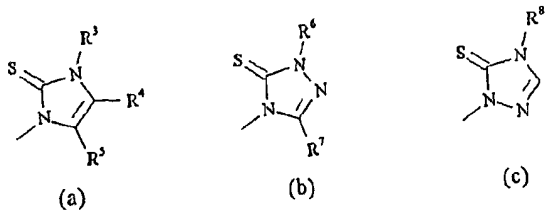
(rr)使 L-氨基酸的保护衍生物与式 I 化合物



I

或其药学可接受盐，其单一异构体或异构体混合物反应，其中 n，t 和 R^1 定义如权利要求第 11 项的式 II 化合物；和

R^2 系连接于 α，β 或 γ 位置，且为选自式(a)，(b)和(c)的基团：



其中：

R^4为氢，R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 为和 R^9定义同上，R^5为-NHR^{10}，其中 R^{10}为氢或 C_{1-4}烷基；或

R^4和 R^5各为氢，R^3为-NHR^{10}，其中 R^{10}定义同上；

或 R^5为氢，R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 和 R^9定义同上，R^4为-CH_2NHR^{10}，其中 R^{10}定义同上；或

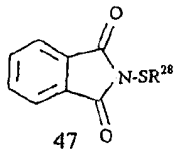
R^3为氢或-$(CH_2)qR^9$，其中 q 和 R^9定义同上，R^4为氢，C_{1-4}烷基或-$C(O)R^{14}$，其中 R^{14}为氨基，羟基 C_{1-4}烷氧基，2-(二甲基氨基)乙基氨基，4-(甲基哌嗪-1-基，2-(二甲基氨基)乙基氢硫基，4-(甲基磺酰基氨基)苯胺基或 1H-四唑-5-基氨基和 R^5为-CH_2NHR^{10}，其中 R^{10}定义同上；和

R^6为氢，2-羧基乙基，2-氨基甲酰乙基或 2-C_{1-4}烷氧基羰基乙基；

R^7为-CH_2NHR^{10}，其中 R^{10}定义同上；和

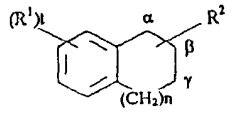
R^8为-NHR^{10}，其中 R^{10}定义同上，以形成如权利要求第 18 项式 II 的前药，进一步任选地使式 II 化合物的相对应非盐形式与一药学上可接受无机或有机酸或碱反应，得到药学上可接受盐；或任选地再使式 II 化合物的相对应酸加成盐或碱加成盐形式分别与一合适碱或酸反应，得到自由态酸或自由态碱；或任选地分离式 II 化合物的立体异构体混合物，得到单一立体异构体，或

(ss)使式 47 化合物



47

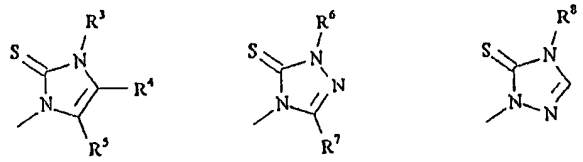
或其保护衍生物，其中 R^{28}定义同式 III，与式 I 化合物



I

或其药学可接受盐，其单一异构体或异构体混合物反应，其中 n，t 和

R^1定义同上，R^2连接于α，β或γ位置，且为选自式(a)，(b)和(c)的基团：



(a) (b) (c)

其中R^3，R^7和R^8为氢，R^4，R^5和R^6定义同式III；视需要去保护，以形成如权利要求第23项的式III的前药，进一步任选地使式III化合物的相对应非盐形式与一药学上可接受无机或有机酸或碱反应，得到药学上可接受盐；或任选地再使式III化合物的相对应酸加成盐或碱加成盐形式分别与一合适碱或酸反应，得到自由态酸或自由态碱；或任选地分离式III化合物的立体异构体混合物，得到单一立体异构体。

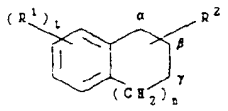
39、如权利要求38的方法，其中R^2被接于β或γ位置。

苯并环烷基唑硫酮衍生物

本发明涉及一种新颖的苯并环烷基唑硫酮多巴胺(dopamine)β－羟化酶抑制剂以及使用及制备此类抑制剂的方法。

多巴胺为与特异性抗多巴胺受体主要是在中枢神经系统发现的儿茶酚胺神经传递质。去甲肾上腺素为一循环的儿茶酚胺，其作用于末稍系统内不连续的肾上腺素能受体。多巴胺β－羟化酶(DBH)催化多巴胺转化成去甲肾上腺素，这同时在中枢和末梢交感神经元被发现。多巴胺β－羟化酶的抑制因阻断代谢而可提高多巴胺水平，并同时阻断合成而可降低去甲肾上腺素水平。因此，抑制多巴胺β－羟化酶的药物可用于治疗与降低多巴胺水平有关联的疾病(例如帕金森病)，并治疗与提高去甲肾上腺素水平有关联的疾病(例如高血压，充血性心力衰竭等)。镰孢菌酸是一种多巴胺β－羟化酶抑制剂，其可减少震颤和其它与帕金森病有关联的异常现象。镰孢菌酸也能降低高血压患者的血压；然而，也观察到从肾上腺释出去甲肾上腺素以及所造成的心搏过速。其它更具选择性的多巴胺β－羟化酶抑制剂为本领域技术人员所熟知，但是通常会带来副作用。

本发明涉及一种式Ⅰ化合物和药学上可接受盐，个别异构体和其异构体混合物，



Ⅰ

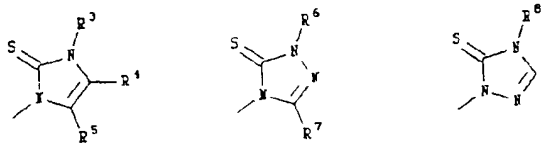
其中：

n为0，1或2；

t为0，1，2或3；

R^1独立为卤素，羟基或(C_1－C_4)烷氧基；和

R^2被接于α，β或γ位置，且为选自式(a)，(b)和(c)的基团：



(a) (b) (c)

其中:

R^4为氢, R^3为氢或－$(CH_2)qR^9${其中q为0, 1, 2, 3或4, R^9为羧基, $(C_1－C_4)$烷氧基羰基, 氨基甲酰基或选自芳基和杂芳基者(该基团任选地再被一到二个独立选自羟基, $(C_1－C_4)$烷氧基, 氰基, 1H－四唑－5－基, 羧基和$(C_1－C_4)$烷氧基羰基的取代基所取代)}, R^5为氢或－NHR^{10}{其中R^{10}为氢, $(C_1－C_4)$烷酰基, 三氟$(C_1－C_4)$烷酰基, 氨基甲酰基, $(C_1－C_4)$烷氧基羰基, $(C_1－C_4)$烷基氨基甲酰基, 二$(C_1－C_4)$烷基氨基甲酰基, 氨基$(C_1－C_4)$烷酰基, $(C_1－C_4)$烷基氨基$(C_1－C_4)$烷酰基, 二$(C_1－C_4)$烷基氨基$(C_1－C_4)$烷酰基, 选自芳酰基和杂芳酰基的基团(该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自羟基, $(C_1－C_4)$烷氧基, 氰基, 1H－四唑－5－基, 羧基和$(C_1－C_4)$烷氧基羰基的取代基所取代)或－$C(NR^{11})NHR^{12}$(其中R^{11}和R^{12}各自独立为氢, 乙酰基或叔－丁氧基羰基)}; 或R^4和R^5均为氢, R^3为－NHR^{10}(其中R^{10}定义同上); 或R^5为氢, R^3为氢或－$(CH_2)qR^9$(其中q和R^9定义同上), R^4为$(C_1－C_4)$烷基, 二$(C_1－C_4)$烷基氨基甲基, 哌啶－1－基甲基, 吗啉－4－基甲基, 甲酰基, 1－羟基$(C_1－C_4)$烷基或－CH_2NHR^{13}{其中R^{13}为氢, $(C_1－C_4)$烷基, $(C_1－C_4)$烷酰基, 三氟$(C_1－C_4)$烷酰基, 氨基甲酰基, $(C_1－C_4)$烷氧基羰基, $(C_1－C_4)$烷基氨基甲酰基, 二$(C_1－C_4)$烷基氨基甲酰基, 氨基$(C_1－C_4)$烷酰基, $(C_1－C_4)$烷基氨基$(C_1－C_4)$烷酰基, 二$(C_1－C_4)$烷基氨基$(C_1－C_4)$烷酰基, 羧基$(C_1－C_4)$烷基, $(C_1－C_4)$烷氧基羰基$(C_1－C_4)$烷基, 氨基甲酰$(C_1－C_4)$烷基, 选自以下的基团: 芳酰基, 杂芳酰基, 芳基$(C_1－C_4)$烷基和杂芳基$(C_1－C_4)$烷基(该芳酰基和杂芳酰基, 芳基和杂芳基任选地再被一到二个独立选自羟基, $(C_1－C_4)$烷氧基, 氰基, 1H－四唑－5－基, 羧基和$(C_1－C_4)$烷氧基羰基的取代基所取代)或－$C(NR^{11})NHR^{12}$(其中R^{11}和R^{12}定义同上)}; 或R^3为氢或－$(CH_2)qR^9$(其中q和R^9定义同上), R^4为氢, $(C_1－C_4)$烷基或－$C(O)R^{14}$(其中R^{14}为氨基, 羟基$(C_1－C_4)$烷氧基, 2－(二甲基氨基)乙基氨基, 4－甲基哌嗪－1－基, 2－(二

甲基氨基)乙基氢硫基， 4 －(甲基磺酰氨基)苯胺基或 1H －四唑－ 5 －基氨基)及 R^5 为氰基，羟基甲基， 1H －四唑－ 5 －基， 4， 5 －二氢咪唑－ 2 －基，吡咯烷－ 1 －基甲基 ，哌啶－ 1 －基甲基，吗啉－ 4 －基甲基，哌嗪－ 1 －基甲基， 4 －(C_1 － C_4)烷基哌嗪－ 1 －基甲基，－ $C(O)R^{14}$(其中 R^{14} 定义同上)， － $C(NH)NR^{15}R^{16}$(其中 R^{15} 和 R^{16} 各自独立为氢，(C_1 － C_4)烷基或三氟(C_1 － C_4)烷基)或－ $CH_2NR^{10}R^{17}$(其中 R^{10} 定义同上， R^{17} 为氢或(C_1 － C_4)烷基)；或 R^3 为氢或－ $(CH_2)qR^9$(其中 q 和 R^9 定义同上)及 R^4 和 R^5 各自独立为二(C_1 － C_4)烷基氨基甲基，哌啶－ 1 －基甲基，吗啉－ 4 －基甲基或羟基甲基；

R^6 为氢， 2 －羧基乙基， 2 －氨基甲酰乙基或 2 －(C_1 － C_4)烷氧基羰基乙基；

R^7 为氢，吡咯烷－ 1 －基甲基，哌啶－ 1 －基甲基，吗啉－ 4 －基甲基，哌嗪－ 1 －基甲基， 4 －(C_1 － C_4)烷基哌嗪－ 1 －基甲基或－ $CH_2NR^{10}R^{17}$(其中 R^{10} 和 R^{17} 定义同上)； 和

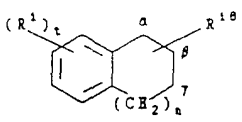
R^8 为氢， 2 －羧基乙基， 2 －氨基甲酰乙基， 2 －(C_1 － C_4)烷氧基羰基乙基或－ NHR^{10}(其中 R^{10} 定义同上)。

本发明另一方面涉及一药学组成物，其包括有效治疗数量的式 I 化合物或 个别异构体，异构体混合物或其药学上可接受盐，以及一或多个药学上可接受赋形剂。

本发明的另一方面涉及一种治疗能够由抑制需治疗动物的多巴胺 β 羟化酶而获得改善的疾病的方法，其包括对此动物给药有效治疗数量的式 I 化合物，或个别异构体，异构体混合物，或药学上可接受盐。

本发明另一方面涉及制备式 I 化合物的方法，将在发明详述中说明。

本发明另一方面涉及式 II 化合物和药学上可接受盐，个别异构体和其异构体混合物:



II

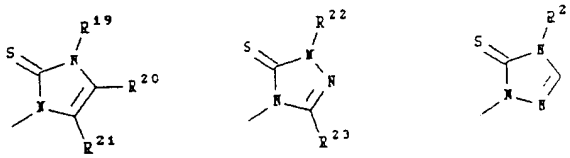
其中:

n 为 0， 1 或 2；

t为0，1，2或3；

R^1独立为卤素，羟基或(C_1－C_4)烷氧基；和

R^{18}被接于α，β或γ位置，且为选自式(d)，(e)和(f)的基团：



(d) (e) (f)

其中：

R^{20}为氢，R^{19}为氢或－$(CH_2)qR^9${其中q为0，1，2，3或4及R^9为羧基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，氨基甲酰基或选自芳基和杂芳基的基团(该基团任选地再被一到二个独立选自羟基，(C_1－C_4)烷氧基，氰基，1H－四唑－5－基，羧基和(C_1－C_4)烷氧基羰基的取代基所取代)}，R^{21}为－$NR^{25}R^{26}$(其中R^{25}为氢或(C_1－C_4)烷基，R^{26}为L－丙氨酰，L－精氨酰，L－天冬酰胺，L－α－天冬氨酰，L－β－天冬氨酰，L－半胱氨酰，L－谷氨酰胺，L－α－谷酰基，L－γ－谷酰基，N－(C_1－C_4)烷酰基－L－α－谷酰基，N－(C_1－C_4)烷酰基－L－γ－谷酰基，甘氨酸基，L－组氨酰，L－异亮氨酰，L－亮氨酰，L－赖氨酰，L－蛋氨酰，L－鸟氨酸基(ornithinyl)，L－苯基丙氨酰，L－脯氨酰，L－丝氨酰，L－苏氨酰，L－色氨酰，L－酪氨酰，L－缬氨酰，1－氨基－环丙基羧基，1－氨基环丁基羧基，1－氨基环戊基羧基或1－氨基环己基羧基)；或R^{20}和R^{21}均为氢及R^{19}为－$NR^{25}R^{26}$(其中R^{25}和R^{26}定义同上)；或R^{21}为氢，R^{19}为氢或－$(CH_2)qR^9$(其中q和R^9定义同上)及R^{20}为－$CH_2NR^{25}R^{26}$(其中R^{25}和R^{26}定义同上)；或R^{19}为氢或－$(CH_2)qR^9$(其中q和R^9定义同上)，R^{20}为氢，(C_1－C_4)烷基或－$C(O)R^{14}$(其中R^{14}为氨基，羟基(C_1－C_4)烷氧基，2－(二甲基氨基)乙基氨基，4－甲基哌嗪－1－基，2－(二甲基氨基)乙基氢硫基，4－(甲基磺酰氨基)苯胺基或1H－四唑－5－基氨基)和R^{21}为－$CH_2NR^{25}R^{26}$(其中R^{25}和R^{26}定义同上)；R^{22}为氢，2－羧基乙基，2－氨基甲酰乙基或2－(C_1－C_4)烷氧基羰基乙基；

R^{23}为－$CH_2R^{25}R^{26}$(其中R^{25}和R^{26}定义同上)；和

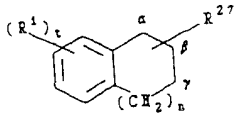
R^{24}为 - $NR^{25}R^{26}$(其中R^{25}和R^{26}定义同上)。

本发明另一方面涉及一药学组成物，其包括有效治疗数量的式II化合物或个别异构体，异构体混合物或其药学上可接受盐，以及一或多个药学上可接受赋形剂。

本发明的另一方面涉及一种治疗能够由抑制需要治疗动物的多巴胺β羟化酶而获得改善的疾病的方法，其包括对此动物给药有效治疗数量的式II化合物，或个别异构体，异构体混合物，或药学上可接受盐。

本发明另一方面涉及制备式II化合物的方法，将在发明详述中说明。

本发明另一方面涉及式III化合物和药学上可接受盐，个别异构体和其异构体混合物，



III

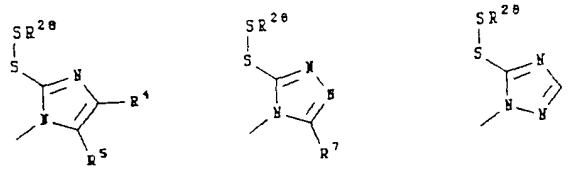
其中:

n为0，1或2；

t为0，1，2或3；

R^1独立为卤素，羟基或(C_1 - C_4)烷氧基；和

R^{27}被接于α，β或γ位置，且为选自式(g)，(h)和(i)的基团:



(g) (h) (i)

其中:

R^4为氢，R^5为氢或 - NHR^{10}{其中R^{10}为氢，(C_1 - C_4)烷酰基，三氟(C_1 - C_4)烷酰基，氨基甲酰基，(C_1 - C_4)烷氧基羰基，(C_1 - C_4)烷基氨基甲酰基，二(C1 - C4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1 - C_4)烷酰基，(C_1 - C_4)烷基氨基(C_1 - C_4)烷酰基，二(C_1 - C_4)烷基氨基(C_1 - C_4)烷酰基，选自芳酰基和杂

芳酰基(该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自羟基，(C_1 - C_4)烷氧基，氰基，1H - 四唑 - 5 - 基，羧基和(C_1 - C_4)烷氧基羰基的取代基所取代)或 - $C(NR^{11})NHR^{12}$(其中 R^{11} 和 R^{12} 独立为氢，乙酰基或叔丁氧基羰基)}；或 R^5 为氢，R^4 为(C_1 - C_4)烷基，二(C_1 - C_4)烷基氨基乙基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，1 - 羟基(C_1 - C_4)烷基或 - CH_2NHR^{13}｛其中 R^{13} 为氢，(C_1 - C_4)烷基，(C_1 - C_4)烷酰基，三氟(C_1 - C_4)烷酰基，氨基甲酰基，(C_1 - C_4)烷氧基羰基，(C_1 - C_4)烷基氨基甲酰基，二(C_1 - C_4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1 - C_4)烷酰基，(C_1 - C_4)烷基氨基(C_1 - C_4)烷酰基，二(C_1 - C_4)烷基氨基(C_1 - C_4)烷酰基，羧基(C_1 - C_4)烷基，(C_1 - C_4)烷氧基羰基(C_1 - C_4)烷基，氨基甲酰(C_1 - C_4)烷基，选自以下的基团：芳酰基，杂芳酰基，芳基(C_1 - C_4)烷基和杂芳基(C_1 - C_4)烷基(该芳酰基和杂芳酰基，芳基和杂芳基任选地再被一到二个 独立选自羟基，(C_1 - C_4)烷氧基，氰基，1H - 四唑 - 5 - 基，羧基和(C_1 - C_4)烷氧基羰基取代基的取代基所取代)或 - $C(NR^{11})NHR^{12}$(其中 R^{11} 和 R^{12} 定义同上)}；或 R^4 为氢，(C_1 - C_4)烷基或 - $C(O)R^{14}$(其中 R^{14} 为氨基，羟基(C_1 - C_4)烷氧基，2 - (二甲基氨基)乙基氨基，4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基，2 - (二甲基氨基)乙基氢硫基，4 - (甲基磺酰氨基)苯氨基或 1H - 四唑 - 5 - 基氨基)及 R^5 为羟基甲基，1H - 四唑 - 5 - 基，4，5 - 二氢咪唑 - 2 - 基，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基，- $C(O)R^{14}$(其中 R^{14} 定义同上)，- $C(NH)NR^{15}R^{16}$(其中 R^{15} 和 R^{16} 独立为氢，(C_1 - C_4)烷基或三氟(C_1 - C_4)烷基)或 - $CH_2NR^{10}R^{17}$(其中 R^{10} 定义同上，R^{17} 为氢或(C_1 - C_4)烷基)；或 R^4 和 R^5 各自独立为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基或羟基甲基；

R^6 为氢，2 - 羧基乙基，2 - 氨基甲酰乙基或 2 - (C_1 - C_4)烷氧基羰基乙基；

R^7 为氢，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - $CH_2NR^{10}R^{17}$(其中 R^{10} 和 R^{17} 定义同上)；和

R^{28} 为(C_2 - C_6)烷基｛该烷基再被一到二个独立选自 - $N(R^{29})_2$，- $C(O)OR^{30}$，- $PO(OR^{30})_2$，- SO_3R^{30}，- SO_2NHR^{30} 和 - OR^{30}(其中每个 R^{29} 独立为氢，乙酰基或三氟乙酰基及每个 R^{30} 独立为氢或(C_1 - C_5)烷基)的取代

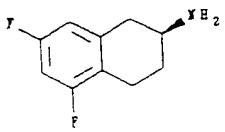
基所取代}。

本发明另一方面涉及一药学组成物，其包括有效治疗数量的式 III 化合物或个别异构体，异构体混合物或其药学上可接受盐，以及一或多个药学上可接受赋形剂。

本发明的另一方面涉及一种治疗能够由抑制需治疗动物的多巴胺β－羟化酶受而获得改善的疾病的方法，其包括对此动物给药有效治疗数量的式 III 化合物，或个别异构体，异构体混合物，或药学上可接受盐。

本发明另一方面涉及制备式 III 化合物的方法，将在发明详述中说明。

本发明另一方面涉及下式化合物:



也就是(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺。

本发明的另一方面是制备(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺的方法，将在发明详述中说明。

定义

此处所用者:

“烷基”意指直链或支链饱和烃基，其含 1 到设定的碳原子数(例如(C_1－C_4)烷基，包括甲基，乙基，丙－1－基，丙－2－基，丁－1－基，丁－2－基，2－甲基丙基和 1，1－二甲基乙基)。

“三氟烷基”意指含一到设定碳原子数的上述定义烷基，其中含有三氟甲基(例如三氟(C_1－C_4)烷基，包括三氟甲基，2，2，2－三氟乙基，3，3，3－三氟丙基－1－基，1，1，1－三氟丙－2－基等)。

“烷氧基”意味－OR，其中 R 为含 一到设定碳原子数目的烷基(例如(C_1－C_4)烷氧基，包括甲氧基，乙氧基，丙－1－基氧基，丙－2－基氧基，丁－1－基氧基，丁－2－基氧基，2－甲基丙－1－基氧基和 2－甲基丙－2－基氧基)。

“芳基”，如在芳基或芳基(C_1－C_4)烷基中，意味衍生自含 6 到 14 个碳原子的芳香烃有机基，包括单环或稠合碳环芳香环(例如苯基，萘基，蒽基，菲蒽基等)，任选地再被一到二个独立的卤素和氰基所取代。

“芳酰基”意指－C(O)R，其中R为如上所述的芳基(例如苯酰基等)。

“杂芳基”如在杂芳基或杂芳基(C_1－C_4)烷基中，意指衍生自含5到14个原子芳香烃的有机基，其中1到5个为选自N，O或S的杂原子，包括单环，稠合杂环和稠合碳环和杂环芳香环(例如噻吩基，呋喃基，吡咯基，嘧啶基，异噁唑基，噁唑基，吲哚基，苯并[b]噻吩基，异苯并呋喃基，嘌呤基，异喹啉基，蝶啶基，哌啶基，咪唑基，吡啶基，吡唑基，吡嗪基等)，任选地再被一到二个独立选自卤素和氰基取代基所取代。

“杂芳酰基”意味－C(O)R，其中R为同上定义的杂芳基(例如烟酰基，2－呋喃酰基，皮考啉酰基(picolinoyl)等)。

“氨基甲酰”在氨基甲酰，(C_1－C_4)烷基氨基甲酰，二(C_1－C_4)烷基氨基甲酰或氨基甲酰(C_1－C_4)烷基中意指氨基羰基。

“烷酰基”意指含一到设定碳原子数的－C(O)R(例如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基等)。

“卤素”意指氟，氯或溴。

“离去基”系与传统合成有机化学有关联，也就是在烷基化条件下可被置换的原子或基团，包括卤素和链烷磺酰氧基或芳磺酰氧基，例如甲磺酰氧基，乙烷磺酰氧基，苯磺酰氧基，三氟甲烷磺酰氧基和甲苯磺酰氧基和类似物。

“动物”包括人类，非人类哺乳动物，例如狗、猫、兔、牛、马、羊、猪和鹿和非哺乳动物，例如鸟和类似者。

“疾病”特指包括动物或其任何部位的任何不健康状况，以及由对动物所进行医疗或兽医治疗所造成或者间接造成不健康状况，例如此类治疗造成的副作用。

“药学上可接受”意指可用于制备大致上安全、无毒性且无生物学上或其它不需要的效应的药学组成物，包括可被动物学以及人类药学用途接受者。

“药学上可接受盐”意指药学上可接受(如以上所述)且具备所要的药理活性者。此盐类包括与无机酸形成的酸加成盐，无机酸例如氢氯酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸和类似物；或者与有机酸所形成者，有机酸例如甲酸，乙酸，丙酸，己酸，庚酸，环戊丙酸，乙醇酸，丙酮酸，乳酸，丙二酸，琥珀酸，苹果酸，顺丁烯二酸，反丁烯二酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，邻－(4

－羟基苯甲酰基)苯甲酸，肉桂酸，苯乙醇酸，甲烷磺酸，乙磺酸，1，2－乙二磺酸，2－羟基乙烷磺酸，苯磺酸，对－氯苯磺酸，2－萘磺酸，对－甲苯磺酸，樟脑磺酸，4－甲基二环[2·2·2]辛－2－烯－1－羧酸，葡庚糖酸，4，4'－甲撑双(3－羟基－2－烯－1－羧酸)，3－苯基丙酸，三甲基乙酸，三级丁基乙酸，月桂硫酸，葡糖酸，谷氨酸，羟基萘酸，水杨酸，硬脂酸，粘康酸和类似物。

药学上可接受盐也包括碱加成盐，由酸性质子与无机或有机碱反应形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠，碳酸钠，氢氧化钾，氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，三甲胺，N－甲基葡糖胺和类似物。

“治疗有效数量”意指动物治疗疾病的给药数量足以得到此类治疗疾病的效果。

“治疗”疾病，包括

(1)预防疾病，亦即在疾病临床症状未有表现时，预先给药以阻止哺乳动物疾病发生；

(2)抑制疾病，亦即控制临床症状的发展；或

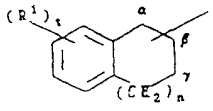
(3)减轻病情，亦即减轻临床症状。

式I化合物中R^3，R^5或R^8为氨基或其中R^4，R^5或R^7为氨基甲基者可与氨基酸反应而得到式II化合物。合适的氨基酸包括L－丙氨酸，L－精氨酸，L－天冬酰胺，L－天冬氨酸，L－半胱氨酸，L－谷氨酰胺，甘氨酸，L－组氨酸，L－异亮氨酸，L－亮氨酸，L－赖氨酸，L－蛋氨酸，L－鸟氨酸，L－苯基丙氨酸，L－脯氨酸，L－丝氨酸，L－苏氨酸，L－色氨酸，L－酪氨酸或L－缬氨酸，非手性中心环氨基酸例如为1－氨基－1－环丙基羧酸，1－氨基－1－环丁烷羧酸，1－氨基－1－环戊烷羧酸(环亮氨酸)或1－氨基－1－环己烷羧酸。氨基酸基赋予分子亲水性质，亲水性促进分子的水溶解度。酰胺键在体内的蛋白水解作用中被切断。因此，式II化合物为式I中R^3，R^5或R^8为氨基或其中R^4，R^5或R^7为氨基甲基者的水溶性前药。

式I化合物中R^3，R^6或R^8为氢者可与独立选自下列一到二个取代基所取代的C_{2-6}烷基反应而形成二硫键结：－$N(R^{29})_2$，－$C(O)OR^{30}$，－$PO(OR^{30})_2$，－SO_3R^{30}，－SO_2NHR^{30}和－OR^{30}，其中每个R^{29}独立为氢，

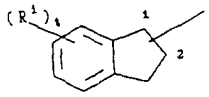
乙酰基或三氟乙酰基，每个 R^{30} 独立为氢或(C_1 - C_5)烷基。被取代的烷基赋予分子亲水性性质，亲水性促进分子的水溶解度。二硫键结接着在体内的化学，酶催化或代谢变化中被切断。因此，式 III 化合物为式 I 化合物中 R^3，R^5 或 R^7 为氢者的水溶性前药。

式 I，II 和 III 化合物为苯并环烷基唑硫酮衍生物，其中分子的苯并环烷基部分为下式



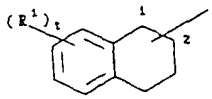
更特定的界定如下:

(1)一基团中 n 为 0 且单价碳位于 1 - 或 2 - 位置(也就是α - 或β - 位置)，其具备下式



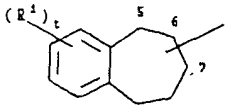
其分别为任选被取代的茚满 - 1 - 基(indan-1-yl)或茚满 - 2 - 基(indan-2-yl);

(2)一基团中 n 为 1 且单价碳位于 1 - 或 2 - 位置(也就是α - 或β - 位置)，其具备下式



其分别为任选被取代的 1，2，3，4 - 四氢萘 - 1 - 基或 1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基;

(3)一基团中 n 为 2 且单价碳位于 5 -，6 - 或 7 - 位置，其具备下式

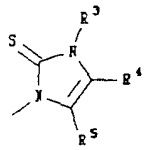


其分别为任选被取代的6，7，8，9－四氢－5H－苯并环庚烯－5－基，6，7，8，9－四氢－5H－苯并环庚烯－6－基或6，7，8，9－四氢－5H－苯并环庚烯－7－基。

苯并环烷基的单价碳可为手性中心。因此，式I化合物和某些用于其合成的化合物可为不同手性中心的对映异构体或此对映异构体的混合物。式II和III的化合物个别含一或二个手性中心。含二个手性中心的式II和III有二对对映异构体(也就是四个非对映异构体)，可为任何一个对映异构体或其混合物。对映异构体的特征为其手性中心的绝对构型，以Cahn, Ingold and Prelog的R－和S－续列规则加以叙述。当有二个手性中心时，每个手性中心的构型适当地被命名为R或S。传统的立体化学命名，决定立体化学的方法以及立体异构体的分离方法为已知技术(例如参考" Advanced Organic Chemistry ", 3rd edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1985)。除非另外说明，凡说明中关于式I，II，III，1－6，8－32，44－46和48或权利要求中的特别手性化合物的说明，叙述或命名意味着包括两个个别对映异构体和其混合物，消旋物或其它。

分子的唑硫酮部份(也就是分别为式I，II和III的R^2，R^{18}和R^{27})为咪唑硫酮或三唑硫酮基。例如，R^2特定地被界定为

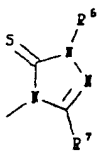
(1)式(a)的基团:



(a)

当形成母系命名时为1，3－二氢咪唑－2－硫酮，或者形成母系命名的字头时为2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑;

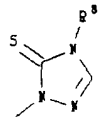
(2)式(b)的基团



(b)

当形成母系命名时为2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮，或者形成母系命名的字头时为5－硫代－4，5－二氢－1H－[1，2，4]三唑基；

(3)式(c)的基团

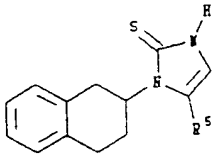


(c)

当形成母系命名时为2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮，或者形成母系命名的字头时为5－硫代－4，5－二氢－1H－[1，2，4]三唑基；

某些R^2和R^{18}基在硫酮互变异构体和氢硫互变异构(例如式(a)基团中R^3为氢)间呈互变异构平衡。含有以互变异构体形式存在的式I或II化合物在此申请案中系以硫酮或硫代取代衍生物被命名，说明或作其它叙述。然而，应该理解的是氢硫互变异构体亦包括于此种命名，说明及叙述中。

式I，II和III的化合物系以AUTONOM Version 1.0 by Beilstein－Institut and Springer－Verlag Berlin Heidelberg加以命名，该系统为一完全电脑化的IUPAC命名系统，可以直接从有机化合物的结构图加以命名。例如，式I化合物中n为1，t为0且R^2接于β位置而为式(a)基团者，也就是

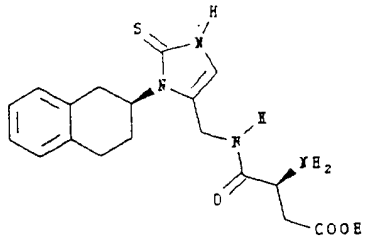


当R^5为氨基甲基时，被命名为5－氨基甲基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，当R^5为羧基时，被命名为3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸。

式I化合物中n为1，t为0且R^2接于β位置，为式(b)基团者，当R^6为氨基甲基时，被命名为5－氨基甲基－4－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮。

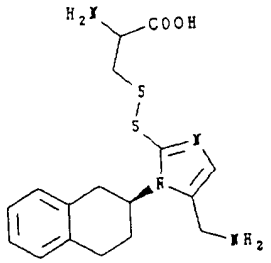
式I化合物中n为1，t为0且R^2接于β位置，为式(c)基团者，当R^7为氨基时，被命名为4－氨基－2－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮，当R^7为乙酰氨基时，被命名为N－[1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－硫代－4，5－二氢[1，2，4]三唑－4－基]乙酰胺。

式II化合物中n为1，t为0且R^{18}接于β位置，为式(d)基团者，其中R^{21}为L－α－天冬氨酰氨基甲基时，也就是下式



被命名为3S－氨基－N－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]琥珀酰胺酸。

式III化合物中n为1，t为0且R^{27}接于β位置，为式(g)基团者，其中R^5为氨基甲基，R^{28}为2－氨基－2－羧基乙基，也就是下式



被命名为2－氨基－3－[5－氨基甲基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1H－咪唑－2－基连硫基]丙酸。

优选具体实施例

本发明所欲涵盖的化合物范围虽然在发明概要中已提出，其中又以某些式I，II，III化合物优选。优选的式I化合物中R^2为式(a)，以式I(a)化合物命名。优选的式I(a)化合物为那些其中R^2接于分子苯并环烷基部份的β位置，优选为其中n为0或1，R^5为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷－1－基甲基，哌啶－1－基甲基，吗啉－4－基甲基，哌嗪－1－基甲基，4－

(C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - CH_2NHR^{10}。最优选的式 I(a)化合物为那些其中 R^2 接于 β 位置，n 为 1，t 为 2，每个 R^1 为氟，优选在 5 - 和 7 - 位置，R^5 为 - CH_2NHR^{10}，其中 R^{10} 为氢，氨基甲酰或(C_1 - C_4)烷酰基，优选为乙酰基，特别是其 S - 对映异构体。

式 I 化合物中 R^2 为式(b)者被命名为式 I(b)化合物。优选的式 I(b)化合物为其中 R^2 接于分子 β 位置，优选为其中 n 为 0 或 1，R^7 为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - CH_2NHR^{10}。最优选的式 I(b)化合物为其中 R^2 接于 β 位置。n 为 1，t 为 2，每个 R^1 为氟，优选在 5 - 和 7 - 位置，R^6 为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - CH_2NHR^{10}，特别是其 S - 对映异构体。

式 I 化合物中 R^2 为式(c)者被命名为式 I(c)化合物。优选的式 I(c)化合物为其中 R^2 接于分子 β 位置，优选为其中 n 为 0 或 1，R^8 为 - NH_2。最优选的式 I(c)化合物为其中 R^2 接于 β 位置。n 为 1，t 为 2，每个 R^1 为氟，优选在 5 - 和 7 - 位置，R^8 为 - NH_2，特别是其 S - 对映异构体。

优选式 II 化合物中 R^{18} 为式(d)且接于 β 位置，优选为其中 n 为 0 或 1，R^{21} 为 - CH_2NHR^{26}。最优选的式 II 化合物为其中 R^{18} 为式(d)且接于 β 位置，n 为 0 或 1，t 为 2，每个 R^1 为氟，优选在 5 - 和 7 - 位置，R^{21} 为 - CH_2NHR^{26}，优选 R^{26} 为精氨酰基，α - 天冬氨酰基，β - 天冬氨酰基，组氨酰基或鸟氨酰基。

优选的式 III 化合物中 R^{27} 为式(g)并接于分子 β 位置，优选为其中 n 为 0 或 1，R^5 为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基。吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - CH_2NHR^{10}。最优选的式 III 为其中 R^{27} 为式(g)基且接于 β 位置的化合物，n 为 0 或 1，t 为 2，每个 R^1 为氟，优选在 5 - 和 7 - 位置，R^5 为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - CH_2NHR^{10}，R^{28} 为选自乙基，1，1 - 二甲基乙基和丙基(该基团再被独立选自羧基，甲氧基羰基，氨基和三氟乙酰基氨基的一到二个取代基所取代)，优选 R^{28} 为(R) - 2 - 氨基 - 2 - 甲氧基羰基乙基，(R) - 2 - 氨基 - 2

－羧基乙基，(R)－2－三氟乙酰基氨基－2－甲氧基羰基乙基，2－氨基乙基，(S)－2－氨基－2－羧基－1，1－二甲基乙基或3－氨基－3－羧基丙－1－基。

药理学和应用

本发明的化合物为多巴胺β羟化酶抑制剂。因此，本发明的化合物可用于治疗能够因抑制多巴胺β羟化酶而获得改善的疾病。例如，本发明化合物阻断去甲肾上腺素的生物合成，可用于治疗由交感神经过敏造成或使恶化的疾病。特别是因为本发明化合物为末稍血管舒张药，该化合物可在为治疗充血性心脏病的后负荷(after-load)减少试剂。再者，因为本发明化合物可降低去甲肾上腺素水平，而可以减轻因交感神经过敏性所产生充血性疾病而对心肌所造成的伤害。因此，本发明化合物特别有用于治疗充血性心力衰竭，因为通过减少后负荷而得到心脏输出的初步改善以及减少心肌组织的去甲肾上腺素水平而维持心脏功能改善。

测试化合物的多巴胺β－羟化酶抑制性质可经由本领域所认定的体外检测方法加以确定，该检测方法根据酪胺的多巴胺β－羟化酶催化转化为章鱼胺以及测试化合物的DBH抑制效果而定，在实施例63有详细记载。测试化合物的多巴胺β－羟化酶抑制剂性质也可经由本领域所认定的活体内检测方法加以确定，该检测方法根据多巴胺和去甲肾上腺素组织浓度，以及测试化合物的效果而定(例如 B.A. Berkowitz et al., 1988, J. Pharm. Exp Ther. 245,850－857所述)，在实施例64中有详细记载。测试化合物的降血压性质可由活体内检测方法进行，使用患自发性高血压的大鼠为对象，如实施例65记载。

给药和药学组成物

一般而言，本发明化合物经本领域常规和可接受模式给药有效治疗数量，可单独使用或与本发明另外的化合物或与其它治疗剂一起使用。有效治疗数量依疾病，年纪和对象相对健康状况，使用化合物的药效和其它因素而定，故范围变化大。有效治疗数量约从0.1毫克/公斤(毫克/公斤)体重/天到30毫克/公斤体重/天。因此，对体重70公斤的人而言，有效治疗数量范围为7.0到2100毫克/天，优选70到700毫克/天。

治疗此疾病的本领域技术人员可确认本发明化合物用于治疗某疾病的有效治疗数量而不需要过多的实验，凭藉个人知识以及本发明所揭示即可。

一般而言，本发明的化合物系以药学组成物形式采下列一种方式加以给药：口服，系统(例如穿皮，鼻内或栓剂)或非经肠(例如肌内，静脉或皮下注射)。组成物的形式为锭剂，药丸，胶囊，半固体，粉末，缓释配方，溶液，悬浮物，酏剂，喷剂，或者任何其它合适的组成物，一般包括本发明的化合物与至少一种药学上可接受赋形剂。可接受的赋形剂为非毒性，辅助给药，不会对式 I 化合物的治疗产生副作用。此类赋形剂可为任何的固体，液体，半固体，或者为喷剂组成物时，一般本领域技术人员可获得气态赋形剂。

固体药学赋形剂包括淀粉，纤维素，滑石粉，葡萄糖，乳糖，蔗糖，凝胶，麦芽，米，面粉，白垩，硅胶，硬脂酸镁，硬脂酸钠，甘油单硬脂酸酯，氯化钠，干燥脱脂牛奶和类似物。液体和半固体赋形剂可选自水，乙醇，甘油，丙二醇和各种油，包括石油，动物，植物油或合成油(例如花生油，大豆油，矿物油，芝麻油等)。优选的液体载体，特别是供可注射溶液使用者，包括水，盐水，葡萄糖水溶液和甘油。

压缩气体可被用于将本发明化合物分散成喷剂形式。适合此目的的惰性气体为氮气，二氧化碳，氧化氮等。其它合适的药学载体和其配方被记载于 A.R. Alfonso Remington's Pharmaceutical Sciences 1985, 17th ed. Easton, Pa. :Mack Publishing Company 。

组成物中的本发明化合物数量依配方类型，单剂剂量大小，赋形剂种类和其它药学科学人员熟知的其它因素的不同而变化很大。一般而言，最终组成物将包括 10 % 到 90 % 重量的化合物，优选 25 % 到 75 % 重量，其它含量为一或多个赋形剂。

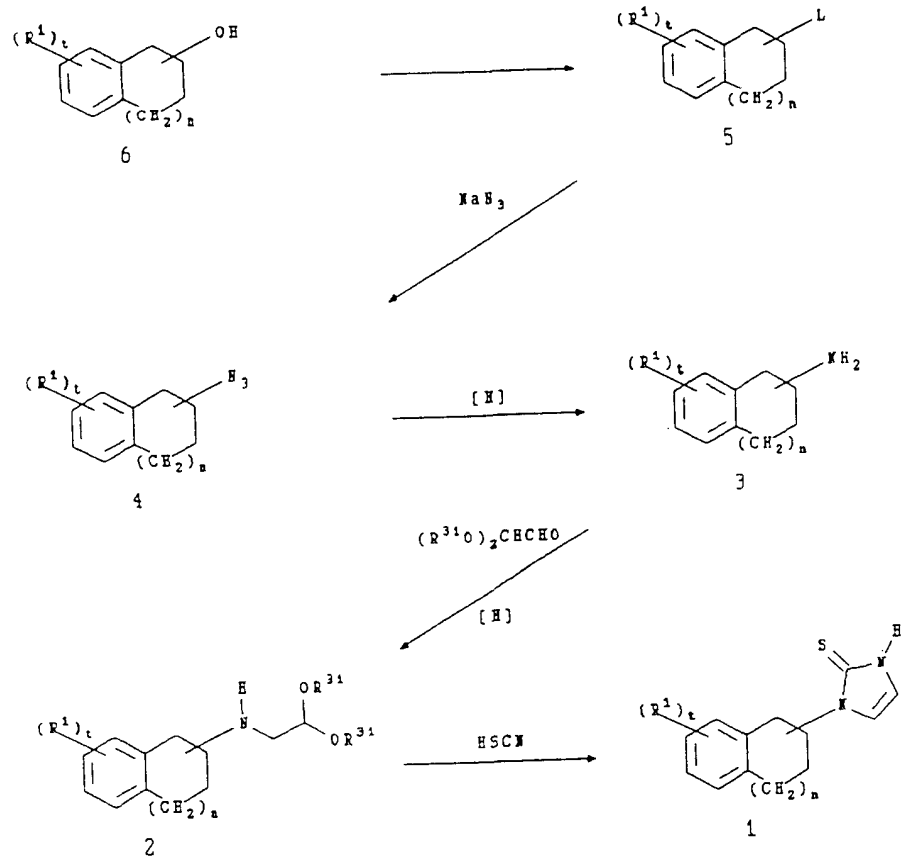
优选的药学组成物系以单剂形式进行持续治疗，或者特定需要解除症状时以单位剂量形式而剂量不拘方式进行。含式 I 化合物的代表性药学配方如实施例 67 所记载。

化学方面：

式 I(a)化合物：

一种制备式 I(a)中 R^3， R^4 和 R^5 各为氢的化合物的方法由以下反应图 I 所表示：

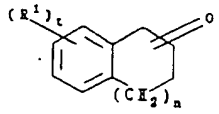
反应图 I



其中 L 为一离去基，R^{31} 为烷基，优选为甲基或乙基，每个 n，t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I。

式 I(a)中 R^3，R^4 和 R^5 各为氢的化合物(式 1)系制备于式 2 化合物与硫氰酸在一合适的溶剂中的反应，典型溶剂为醇类(例如甲醇，乙醇，任何合适醇类的合适混合物等)，以甲醇优选。反应系在酸性水溶液(例如稀氢氯酸，磷酸或硫酸等水溶液)存在下与硫氰酸钠于 50 ℃到 100 ℃，典型在 70 ℃到 90 ℃，优选约在 80 ℃反应 1 到 5 小时。

式 2 化合物系制备于二烷氧基乙醛，优选二甲氧基乙醛或二乙氧基乙醛与式 3 化合物的还原氨化反应。还原氨化反应系在化学还原剂(例如氰硼氢化钠，氢硼化钠等)或催化性氢化反应(例如氢，炭上钯，氢，Raney®镍等)存在下于一合适溶剂(例如甲醇，乙醇，醋酸乙酯，任何合适的溶剂混合物等)中进行。可以任选地以标准方法(例如用干燥剂如分子筛或共沸)除去水份。有关此处及前段的进一步详细反应步骤在以下的实施例 9 有记载。或者，式 2 化合物可由式 7 化合物:



7

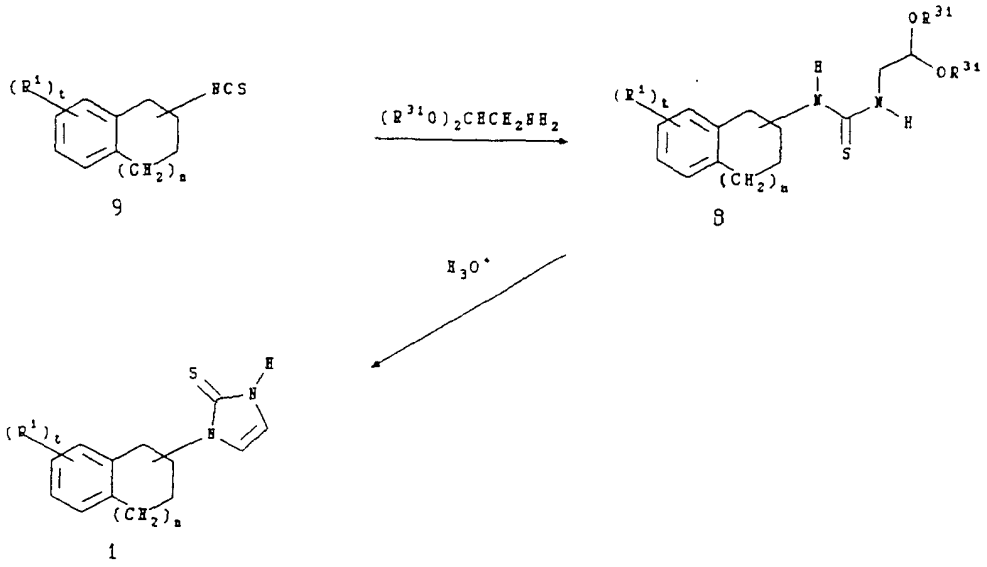
与2，2－二烷氧基乙基胺，优选2，2－二甲氧基乙基胺或2，2－二乙氧基乙基胺进行还原氨化反应而加以制备(进一步的详情参考以下的实施例12)。

式3化合物可购得或者可以使式5化合物与一合适的叠氮盐(例如叠氮钠，叠氮锂等)在一合适的溶剂(例如二甲基亚砜(DMSO)，N，N－二甲基甲酰胺(DMF)等)中反应制得式4叠氮化物，然后还原得式3化合物。与叠氮盐的反应系在50℃到90℃，典型在50℃到60℃，优选在约50℃进行12到18小时。式4化合物的还原可在一合适的溶剂(例如醋酸乙酯，乙醇等)中的催化性氢化反应(例如，氢，10％炭上钯；或氢，炭上铂等)而进行。此段所提到的反应步骤的进一步详情可参考以下的实施例8。

式5化合物的制备系以一合适的试剂处理式6化合物而生成离去基L。例如，式5中L为甲磺酰氧基的化合物可制备于式6化合物与甲烷磺酰氯化物在一合适溶剂(例如二乙基醚，四氢呋喃(THF)，二氯甲烷，任何合适溶剂的混合物等)中的反应。该反应系在三乙基胺存在下于－20℃到5℃，典型在－15℃到－5℃，优选在约－10℃进行3到15小时(进一步的详情参考以下的实施例7)。

另一种制备式I(a)中R^3，R^4和R^5各为氢的化合物的替代方法记载于以下反应图II：

反应图 II



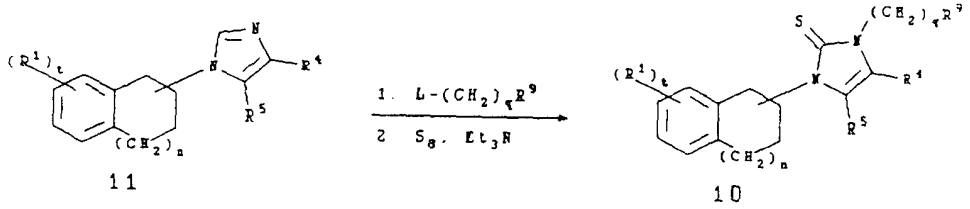
其中 R^{31} 为烷基，优选为甲基或乙基，每个 n， t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I。

式 I(a)中 R^3， R^4 和 R^5 各为氢的化合物可制备于式 9 化合物与 2， 2－二烷氧基乙基胺，优选 2， 2－二甲氧基乙基胺或 2， 2－二乙氧基乙基胺在一合适的溶剂(DMF， DMSO， 1， 3－二甲基－ 3， 4， 5， 6－四氢－ 2(1H)－嘧啶酮(DMPU)等)中的反应，先得到式 8 化合物，然后用酸(例如氢氯酸)处理式 8 化合物而进行闭环作用。与胺的反应系于 20 ℃到 90 ℃，典型为 70 ℃到 90 ℃，优选约 85 ℃进行 1 到 2.5 小时。用酸处理以及最终的闭环作用是在 20 ℃到 90 ℃，典型 70 ℃到 85 ℃，优选约 80 ℃进行 3 到 72 小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 11 。

式 9 化合物可制备于式 3 化合物与 1， 1'－硫代羰基二咪唑在一合适的溶剂(醋酸乙酯，乙腈，丙酮，二氯甲烷，任何合适溶剂的混合物等)。反应系于 0 ℃到 50 ℃，典型为 10 ℃到 30 ℃，优选约 20 ℃进行 3 到 185 小时(进一步详情参考以下的实施例 10)。

一种制备式 I(a)中 R^3 为 $-(CH_2)qR^9$ 的化合物的方法记载于以下的反应图 III：

反应图 III



注: Et 为乙基。

其中 L 为一离去基，每个 n， t， R^1， R^4， R^5 和 R^9 定义同发明概要中的式 I。

式 I(a)中 R^3 为 $-(CH_2)qR^9$ 的化合物(式 10)的制备可以式 $L-(CH_2)qR^9$ 的烷基化剂来烷基化式 11 的化合物，得到相对应的咪锉(imidazolium)盐，然后进行硫化而完成。烷基化作用是在一合适溶剂(例如乙腈， DMF，四氢呋喃，任何合适溶剂的混合物)，优选乙腈或 DMF，在 0 ℃到 160 ℃，典型 25 ℃回流 1 到 16 小时。硫化反应系与虫胶硫在一合适温和碱(例如三乙基胺，吡啶，任何适合的温和碱混合物等。优选为三乙基胺和吡啶的混合物)中，于 50 ℃到 125 ℃，典型 80 ℃到 100 ℃，优选在约 90 ℃进行 1 到 8 小时。在类似方式中，式 I(a)中 R^3 为氨基的化合物可制备于式 11 化合物与氨基芳基或烷基磺酸盐(例如邻－ 1， 3， 5 －三甲基苯磺酰－羟基胺，邻甲烷磺酰羟基胺或邻－羟基氨磺酸)反应，得到相对应 3 －氨基咪锉盐，然后进行硫化而完成。与磺酸盐的反应系在一合适溶剂(例如乙腈，二氯甲烷，四氢呋喃，任何合适溶剂的混合物等，优选为乙腈)中，于 0 ℃到 40 ℃，典型 10 ℃到 30 ℃，优选在约 20 ℃进行 0.5 到 18 小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 15。

式 11 化合物可制备于相对应式 5 化合物与一合适取代咪唑在一合适溶剂(二甲基甲酰胺，二甲基亚砜，乙腈等)中的反应。反应系在 50 ℃到 100 ℃，优选约 85 ℃进行 8 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 13)。在类似方式中，式 11 中 n 为 1 而分子的咪唑部份接于 β 位置的化合物的制备，可使合适取代的 2 －溴－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 1 －酮与一合适取代咪唑反应，然后予以还原而完成。还原反应系在一合适酸性溶剂(例如硫酸，醋酸，任何酸的合适混合物等)中于 15 到 100psi，典型 40 到 60psi，优选约 50psi

进行催化氢化 1 到 24 小时。

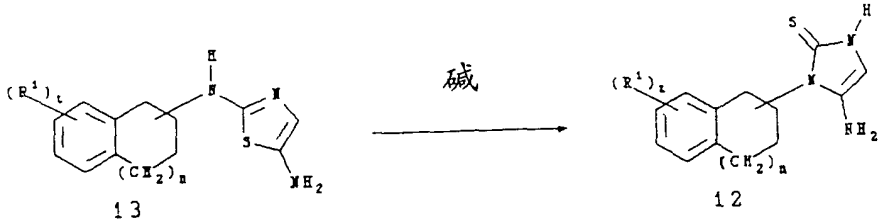
或者，式 11 化合物可制备于用 Raney^R 镍处理对应式 I。用 Raney^R 镍处理系在一合适溶剂(例如乙醇，甲醇，醋酸，水，合适溶剂的适当混合物等，优选为乙醇)中，于 0 ℃到 100 ℃，典型 25 ℃到 80 ℃，优选约 80 ℃进行 0.25 到 4 小时(进一步的详情参考以下的实施例 14)。

式 I(a)中 R^3 和 R^4 为氢，R^5 为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基或吗啉 - 4 - 基甲基的化合物的制备，可以适当 N，N - 二取代的甲撑铵盐(例如 N，N - 二(C_1 - C_4)烷基甲撑铵盐如 N，N - 二甲基甲撑铵氯化物，N，N - 二乙基甲撑铵氯化物和类似物，1 - 甲撑哌啶鎓氯化物，4 - 甲撑吗啉鎓氯化物等)对式 11 中 R^4 和 R^5 均为氢的化合物进行烷基化反应，然后予以硫化而制得。烷基化反应系于一合适的溶剂(二甲基甲酰胺，DMPU，乙腈，合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)中于 50 ℃到 100 ℃，典型 80 ℃到 100 ℃，优选约 95 ℃进行 4 到 18 小时。

式 I(a)中 R^3 为氢的化合物可制备于式 11 化合物与一强碱(例如正丁基锂，二异丙基酰胺锂(LDA)等)在一合适溶剂(例如 1，2 - 二甲氧基乙烷，四氢呋喃，2 - 甲氧基乙基醚等)中的反应，得到相对应 2 - 咪唑烷(imidazolide)，然后予以硫化而制得。与碱的反应系将式 12 化合物的溶液冷却到 0 ℃到 - 78 ℃之间，添加碱，然后进行反应 0.25 到 3 小时。硫化反应系在 0 ℃到 - 78 ℃，典型 - 50 ℃到 - 78 ℃，优选约 - 78 ℃进行 2 到 18 小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 16。

一种制备式 I(a)中 R^3 和 R^4 为氢且 R^5 为氨基的化合物的方法由以下反应图 IV 所表示:

反应图 IV



13 12

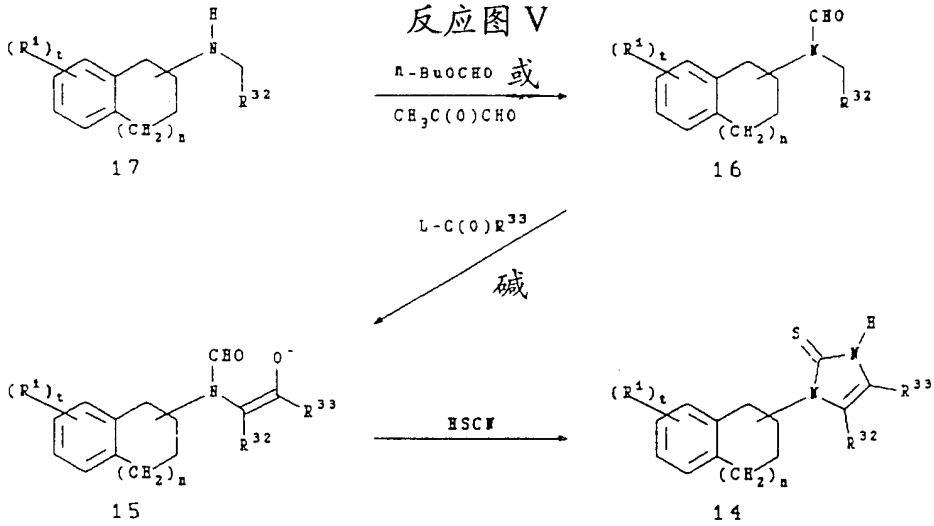
其中每个 n，t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I。

式 I(a)中 R^3 和 R^4 为氢，R^5 为氨基的化合物(式 12)的制备可用碱(例如氢氧化钾或氢氧化钠)处理式 13 化合物，进行重排。用碱处理以及伴随的重排系在 0 ℃到 40 ℃，典型 10 ℃到 30 ℃，优选约 20 ℃进行 0.1 到 2 小时。

式 13 的化合物可制备于式 9 化合物与氨基乙腈氢氯化物在一合适溶剂(例如三乙基胺，乙腈中的三乙基胺，二甲基甲酰胺或二甲基亚砜)中进行反应。反应系在 20 ℃到 100 ℃，典型 10 ℃到 30 ℃，优选约 20 ℃进行 12 到 24 小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 17 。

一种制备式 I(a)中 R^3 为氢，R^4 为氢，(C_1 - C_4)烷基或(C_1 - C_4)烷氧基羰基，R^5 为氰基或(C_1 - C_4)烷氧基羰基的化合物的方法如以下反应 图 V 所示:

反应图 V



17 16 15 14

其中 L 为一离去基(例如卤素，烷氧基，酰氧基，芳氧基等)，R^{32} 为氰基或(C_1 - C_4)烷氧基羰基)，R^{33} 为氢，(C_1 - C_4)烷基或(C_1 - C_4)烷氧基羰基，每个 n，t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I 。

式 I(a)中 R^3 为氢，R^4 为氢，(C_1 - C_4)烷基或(C_1 - C_4)烷氧基羰基和 R^5 为氰基或(C_1 - C_4)烷氧基羰基(式 14)的化合物系制备于式 16 化合物与式 $R^{33}C(O)L$ 化合物反应，得到式 15 化合物。然后使式 15 化合物与硫氰酸反应而制得。与式 $R^{33}C(O)L$ 的反应系于碱(例如三级丁氧化钾，LDA 等)存在下及在一合适溶剂(例如四氢呋喃，1，2 - 二乙氧基乙烷，二乙基醚，任何合适溶剂的适当混合物等)中进行。

例如，式 15 中 R^4 为氢的化合物可制备于式 16 化合物与烷基或芳基甲酸酯(例如甲酸乙酯，甲酸苯酯等)于三级丁氧化钾存在下的反应。与甲酸酯的反应系在 - 40 ℃到 65 ℃，典型 - 30 ℃到 0 ℃，优选在约 - 15 ℃反应 3

到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 24)。式 15 中 R^4 为(C_1 - C_4)烷基的化合物可制备于式 16 化合物与(C_2 - C_5)酰氯或酸酐(例如乙酰氯，丙酰氯，醋酸酐等)在 LDA 存在下的反应。与酰氯或酸酐的反应系在 - 78 ℃到 - 15 ℃，典型 - 50 ℃到 - 78 ℃，优选约 - 78 ℃进行 1 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 25)。与硫氰酸的反应系与硫氰酸钾在酸水溶液(例如氢氯酸，硫酸，磷酸等水溶液)存在下于 50 ℃到 100 ℃，典型 75 ℃到 95 ℃，优选约 85 ℃进行 1 到 5 小时。

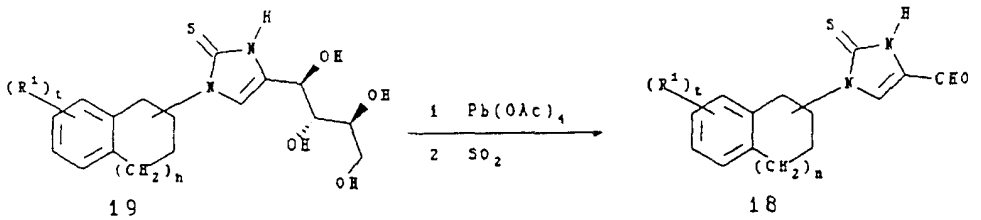
式 16 化合物的制备可将式 17 化合物在甲酸正丁酯中，于 70 ℃到 105 ℃，优选约 105 ℃加 热 3 到 24 小时。或者，式 16 化合物 可制备于式 17 化合物与醋酸甲酸酐在一合适溶剂(例如二氯甲烷，二氯甲烷，四氢呋喃等)中的反应。与醋酸甲酸酐的反应系于 - 15 ℃到 25 ℃，优选约 0 ℃进行 0.5 到 3 小时。

式 17 中 R^{32} 为乙氧基羰基的化合物可制备于二羟乙酸乙酯与式 3 化合物的还原氨化反应。还原氨化反应系在化学还原剂(例如氰硼氢化钠，氢硼化钠等)或催化性氢化反应(例如氢、炭上钯、氢、镍等)存在下与一合适溶剂(例如甲醇，乙醇，醋酸乙酯，任何合适溶剂的适当混合物等)中进行。可以任选地以标准方法(例如用干燥剂如分子筛或共沸)除去水份。有关此处及前段的进一步详细反应步骤在以下的实施例 23 有记载。

式 17 中 R^{32} 为氰基的化合物可制备于式 3 化合物与甲醛亚硫酸氢钠络合物和氰化钾在一合适溶剂(水，乙醇等)中的反应。反应系在 50 ℃到 80 ℃，典型 50 ℃到 60 ℃。优选约 50 ℃进行 0.5 到 2 小时(进一步的详情参考以下的实施例 19)。

一种制备式 I(a)中 R^3 和 R^5 为氢，R^4 为甲酰基的化合物方法，如以下反应图 VI 所示:

反应图 VI



19 18

其中每个n， t和R^1定义同发明概要中的式I。

式I(a)中R^3和R^5为氢， R^4为甲酰基的化合物(式18)系制备于氧化式19化合物。氧化作用系采用一合适的氧化剂(例如四醋酸铅，高碘酸等)于一合适溶剂(例如醋酸苯，醋酸甲苯，醋酸，任何合适溶剂的适当混合物)中，在0℃到80℃，典型20℃到40℃，优选约25℃进行0.25到4小时。

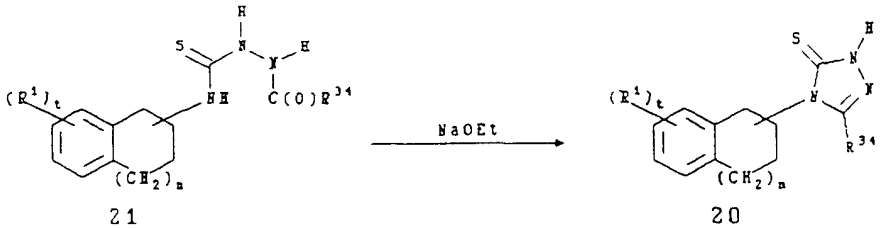
式19化合物系制备于式9化合物与D－(+)葡糖胺的反应。该反应系在一合适溶剂，典型为醇类(例如乙醇，甲醇，任何醇的适当混合物等)，优选为乙醇，在50℃到80℃，典型70℃到80℃，优选约80℃进行1到2小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例22。

式I中R^3和R^4为氢， R^5为羟基甲基的化合物可制备于式3化合物或其酸加成盐与硫氰酸和二羟基丙酮在一合适溶剂(例如醋酸乙酯，四氢呋喃，二烷，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为醋酸乙酯)中的反应，然后任选地用硫酸(用硫酸处理以提高纯度)处理反应混合物。反应系与硫氰酸钾在酸存在下(冰醋酸，丙酸等，优选为冰醋酸)，于氮气中及20℃到50℃进行0.5到3小时(进一步的详情参考以下的实施例18)。

式I(b)化合物

一种制备式I(b)中R^7为氢，氨基甲基，(C_1－C_4)烷基氨基甲基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷－1－基甲基，哌啶－1－基甲基，吗啉－4－基甲基，哌嗪－1－基甲基或4－(C_1－C_4)烷基哌嗪－1－基甲基的化合物的方法由以下反应图VII所表示:

反应图VII



21 20

其中R^{34}为氢，氨基甲基，(C_1－C_4)烷基氨基甲基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷－1－基甲基，哌啶－1－基甲基，吗啉－4－基甲基，哌嗪－1－基甲基，4－(C_1－C_4)烷基哌嗪－1－基甲基，或其保护衍生物，

每个n， t和R^1定义同发明概要中的式I。

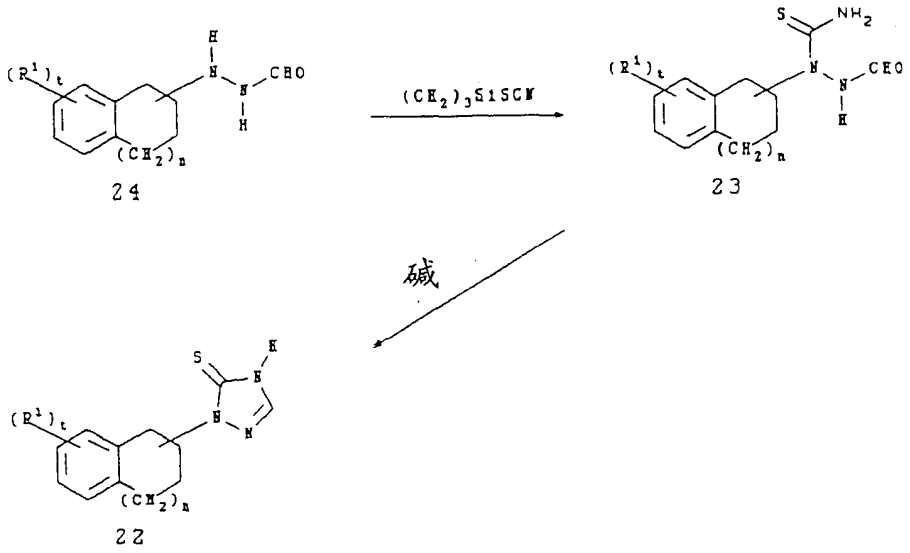
式I(b)中R^7为氢，氨基甲基，(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基， 4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基(式20)的化合物可制备于式21化合物或其保护衍生物与一碱(例如乙氧化钠，三级丁氧化钾等)及在一合适溶剂，典型为醇(例如乙醇，三级丁醇，异丙醇，任何合适醇的适当混合物)，优选在乙醇中进行闭环反应，然后除去任何保护基。与碱的反应及最 终的闭环反应系在0 ℃到75 ℃，优选约20 ℃进行1到24小时。去保护作用可在一合适溶剂(例如 15 % 无水氯化氢(醋酸乙酯中)，三氟醋酸(二氯甲烷中)等)中用酸予以处理。

式21化合物系制备于式9化合物与式$H_2NHNC(O)R^{34}$酰肼或其保护衍生物在一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，醋酸乙酯，任何合适溶剂的适当混合物等)中的反应。反应系在50 ℃到100 ℃，典型70 ℃到90 ℃，优选约80 ℃进行1到4小时。

式$H_2NHNC(O)R^{34}$酰肼可制备于相对应氨基醋酸甲酯，或其保护衍生物与酰肼在一合适溶剂(例如甲醇，乙醇，二甲基甲酰胺，任何合适溶剂的适当混合物等)中的反应。反应系在20 ℃到80 ℃，典型50 ℃到70 ℃，优选约65 ℃进行48到96小时。合适的氨基醋酸甲酯可购得，或者可以由有机合成简单地加以制备。例如，被保护的氨基醋酸甲酯的衍生物可制备于 N -(三级丁氧基羰基)甘氨酸的酯化反应。其它氨基醋酸酯可制备于对应的氯醋酸甲酯与式 $NHR^{36}R^{37}$ 的胺(其中 R^{36} 和 R^{37} 各自独立为(C_1 - C_4)烷基或一起为 - $(CH_2)_4$ - ， - $(CH_2)_5$ - ， - $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ - 或 - $(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2$ - ，其中 R^{38} 为氢或(C_1 - C_4)烷基)于一合适溶剂(如乙腈，乙醇，二甲基甲酰胺，任何合适溶剂的适当混合物等)中的反应。反应系在0 ℃到100 ℃，典型65 ℃到95 ℃，优选约80 ℃进行1到48小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例26 。

一种制备式I(c)中R^7为氢的化合物的方法由以下反应图 VIII 所表示:

反应图 VIII



其中每个 n， t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I。

式 I(c)中 R^7 为氢(式 22)的化合物可制备于式 23 化合物与一合适碱(例如 10 % 氢氧化钾，三级丁氧化钾等)的反应。与碱的反应及最终的闭环反应系在 20 ℃到 100 ℃，典型地 50 ℃到 90 ℃，优选约 70 ℃进行 1 到 24 小时。

式 23 化合物系制备于式 24 化合物与异硫氰酸盐(例如三甲基甲硅烷基异硫氰酸盐等)在一合适溶剂(例如甲苯， 1， 2 - 二甲氧基乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等)中的反应。反应系在 20 ℃到 110 ℃，典型 50 ℃到 90 ℃，优选约 70 ℃进行 18 到 24 小时。式 24 化合物系制备于式 7 化合物与甲酰肼在一合适溶剂(例如乙醇，异丙醇等)中的反应，然后还原。与酰肼的反应系在一酸存在下(例如氢氯酸，对 - 甲苯磺酸，硼酸，三氟醋酸等)于 20 ℃到 100 ℃，典型 60 ℃到 90 ℃，优选约 75 ℃进行 1 到 5 小时。还原反应可采用一化学还原剂(例如氢硼化锂，氢硼化钠，氢氰硼化钠等)于一合适溶剂，典型为醇(例如乙醇，任何合适醇的适当混合物)，优选为乙醇中于 20 ℃到 80 ℃进行 8 到 24 小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 27。

式 I(c)中 R^7 为氨基的化合物可制备于式 5 化合物与 1， 2， 4 - 三唑 - 4 - 基氨基的反应。得到相对应 4 - 氨基三唑鎓盐，然后予以硫化。与 4 - 氨基[1， 2， 4]三唑的反应系在 50 ℃到 100 ℃，典型 80 ℃到 90 ℃，优选约 90 ℃进行 1 到 8 小时。硫化反应系与虫胶硫在温和碱(例如三乙基胺等)存在下，于 50 ℃到 125 ℃，典型 80 ℃到 100 ℃，优选约 90 ℃进行 1 到 8 小时(进一步的详情参考以下的实施例 28)。

制备式I化合物的另外方法

式I中R^5为1H－四唑－5－基的化合物可制备于式I中R^5为氰基的化合物与叠氮酸衍生物(例如三丁基锡叠氮化物，三苯基甲硅烷基叠氮化物，三级丁基二苯基甲硅烷基叠氮化物等)的反应。反应系在100℃到150℃，典型120℃到140℃，优选约130℃进行2到18小时(进一步的详情参考以下的实施例21)。

式I中R^5为氨基甲酰基的化合物可制备于水解式I中R^5为氰基的化合物。水解反应系与氢氯酸水溶液在100℃到140℃，典型125℃到135℃，优选约130℃进行2到18小时。如以上所述进行，得到5，6－二氟茚满－2－基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基－羟酰胺，熔点高于280℃。

式I中R^5为－C(NH)$NR^{15}R^{16}$的化合物可制备于式I中R^5为氰基的化合物与式$(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$试剂在一合适溶剂(例如甲苯，苯，二氯甲烷，四氯乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等)中的反应。反应系在20℃到130℃，典型60℃到100℃，优选约80℃进行1到18小时。式$(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$试剂系制备于式$NHR^{15}R^{16}$胺与三甲基铝的反应。如以上所述进行，得到5－(氨基亚氨基甲基)－1－(5，6－二氟茚－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和1－(5，6－二氟茚满－2－基)－5[亚氨基－(2，2，2－三氟乙基氨基)甲基]－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点199℃到200℃。

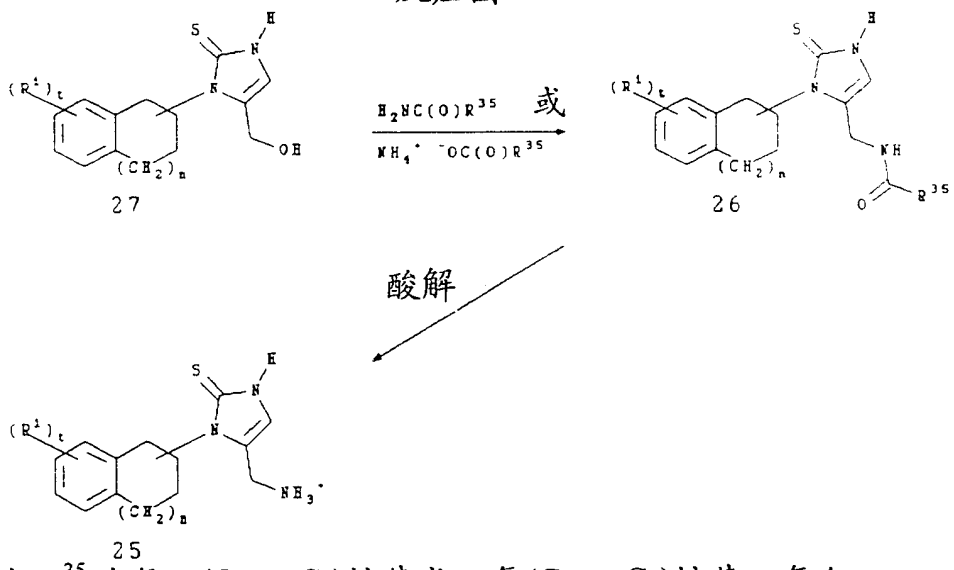
式I中R^5为4，5－二氢咪唑－2－基的化合物可制备于式I中R^5为氰基的化合物与乙二胺的反应。反应系在对－甲苯磺酸存在下将试剂在100℃到250℃，典型180℃到220℃，优选约200℃加热1到3小时。如以上所述进行，制得1，2，3，4－四氢萘－2－基－5－(4，5－二氢咪唑－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点130℃到145℃。

式I中R^3和R^4为氢，R^5为氨基乙基的化合物可制备于还原式I中R^5为氰基的化合物。还原反应可采用一化学还原剂(例如氢铝化锂，硼烷(四氢呋喃中)，氢化铝等)在一合适溶剂(例如四氢呋喃，1，2－二甲氧基乙烷，2，2－二甲氧基乙基醚，任何合适溶剂的适当混合物等)，在0℃到65℃，典型0℃到20℃，优选约0℃进行1到5小时(进一步的详情参考以下的实施例20)。

一种制备式I中R^3和R^4为氢，R^5为氨基甲基的化合物的优选方法，由

以下反应图 IX 所表示:

反应图 IX



27 26 25

其中 R^{35} 为氢，(C_1 - C_4)烷基或三氟(C_1 - C_4)烷基，每个 n， t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I。式 I 中 R^3 和 R^4 均为氢， R^5 为氨基甲基化合物(式 25)的酸加成盐可制备于式 I 中 R^5 为甲酰氨基甲基，(C_1 - C_4)烷基羰基氨基甲基或三氟(C_1 - C_4)烷基羰基 - 氨基甲基(式 26)相对应化合物的酸催化水解。水解系在一合适溶剂，典型为醇(例如异丙醇，乙醇，甲醇，任何合适醇的适当混合物等)，优选为在异丙醇中，于氮气中及 65 ℃到 82 ℃，优选在回流下进行 0.5 到 4 小时。

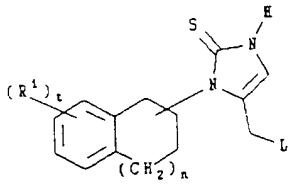
式 I 中 R^3 和 R^4 均为氢， R^5 为氨基甲基的化合物的药学上可接受酸加成盐可制备于药学上可接受酸(例如 2 到 8 当量浓氢氯酸，优选约 5 当量)的水解反应。或者，式 25 化合物的任何酸加成盐形式可被转换成相对应的自由态碱形式，其系与可接受无机或有机碱反应，然后通过与一合适药学上可接受酸反应而将其转换成药学上可接受酸加成盐。有关此段及前段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 31 。

式 I 中 R^5 为甲酰氨基甲基，(C_1 - C_4)烷基羰基氨基甲基或三氟(C_1 - C_4)烷基羰基氨基甲基的化合物可制备于式 I 中 R^5 为羟基甲基的相对应化合物与式 $H_2NC(O)R^{35}$ 的一级酰胺(例如甲酰胺，乙酰胺，三氟乙酰胺等)反应。反应系将式 27 化合物添加到酰胺中，然后在通入氮气时将混合物在 150 ℃到 190 ℃加热 0.5 到 2 小时。优选地，酰胺为甲酰胺，反应在 170 ℃到 175 ℃加热约 1 小时。以类似方法进行，唯一不同的是用尿素取代一级酰胺，可制得式 I 中 R^5 为脲基甲基的化合物。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实

施例 29 。

一种制备式 26 化合物的优选方法包括式 27 化合物与式 $NH_4^+ {}^-OC(O)R^{35}$(例如甲酸铵，醋酸铵，三氟醋酸铵等，以甲酸铵优选)反应。例如，式 27 化合物可与甲酸铵反应，制得式 24 中 R^{35} 为氢的化合物。反应系在有或无甲酰胺情况下进行，优选在甲酰胺存在下于 100 ℃到 180 ℃，优选 120 ℃到 150 ℃进行 1 到 2 小时(进一步的详情参考以下的实施例 30)。

式 I 中 R^3 和 R^4 为氢，R^5 为氨基甲基，$(C_1 - C_4)$烷基氨基甲基，二$(C_1 - C_4)$烷基氨基甲基，吡咯烷－ 1 －基甲基，哌啶－ 1 －基甲基，吗啉－ 4 －基甲基，哌嗪－ 1 －基甲基，4 －$(C_1 - C_4)$烷基哌嗪－ 1 －基甲基的化合物的制备是将式 I 中 R^5 为羟基甲基的化合物转换成式 28 化合物



28

其中 L 为一离去基，每个 n， t 和 R^1 定义同发明概要中的式 I 。使式 28 化合物与式 $HNR^{36}R^{37}$ 胺反应，其中 R^{36} 和 R^{37} 独立为$(C_1 - C_4)$烷基或一起为 $-(CH_2)_4-$， $-(CH_2)_5-$， $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2-$(其中 R^{38} 为氢或$(C_1 - C_4)$烷基)。转换成式 28 化 合物系采用一合适试剂以形成一合适的离去基(例如甲烷磺酰氯化物，亚硫酰氯，五氯化磷，氧氯化磷等)，其系于一合适溶剂(例如二氯甲烷，氯仿，四氢呋喃，任何合适溶剂的适当混合物等)中进行。与胺的反应系在一合适溶剂(例如四氢呋喃， 1 ， 2 －二甲氧基乙烷，乙腈，任何合适溶剂的适当混合物等)中在－ 10 ℃到 20 ℃进行 1 到 4 小时(进一步的详情参考以下的实施例 32)。

式 I 中 R^4 为氨基甲基的化合物可制备于式 I 中 R^4 为甲酰基的相对应化合物与羟基胺氢氯化物的反应，得到相对应的肟，然后还原。与羟基胺氢氯化物的反应系在一合适碱(例如氢氧化钠，醋酸钠等)及一合适溶剂，典型为醇(例如乙醇，甲醇，任何合适醇的适当混合物等)或醇和水混合物(例如乙醇/水(1:1)等)中，在 20 ℃到 100 ℃，典型 50 ℃到 70 ℃，优选约 60 ℃进行 1 到 8 小时。肟的还原可与一化学还原剂(例如氢化铝锂等)在一合适溶剂(例如四氢呋喃，任何合适溶剂的适当混合物等)及－ 50 ℃到 50 ℃，典型－ 20 ℃到 20 ℃，优选约 0 ℃进行。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施

例 47 。

式 I 中 R^4 为 - CH_2NHR^{10}，其中 R^{10} 定义同发明概要中式 I 的化合物，可制备于式 I 中 R^4 为甲酰基的化合物与式 NH_2R^{10} 胺(例如甘氨酸三级丁基酯氢氯化物，甘氨酰胺氢氯化物，苯乙胺， 4 -(2 - 氨基乙基)苯甲酸甲酯等)的还原氨化反应。还原氨化反应系在化学还原剂(例如氰硼氢化钠，氢硼化钠等)或解媒性氢化反应(例如氢，炭上钯，氢， Raney^R 镍等)存在下于一合适溶剂(例如: THF，水、乙酸乙酯、醇、任何合适溶剂的适当混合物)，典型于醇(例如甲醇，乙醇，任何合适溶剂的适当混合物等)中于 20 ℃到 100 ℃，优选约 50 ℃进行 1 到 8 小时(进一步的详情参考以下的实施例 48)。

式 I 中 R^4 为 1 - 羟基(C_1 - C_4)烷基的化合物可制备于式 I 中 R^4 为甲酰基的相对应化合物与一合适烷基化试剂(例如甲基氯化镁，乙基氯化镁，正丙基氯化镁等)的反应。烷基化反应系在 - 20 ℃到 60 ℃，典型 0 ℃到 25 ℃，优选约 0 ℃进行(进一步的详情参考以下的实施例 40)。

式 I 中 R^3， R^5 或 R^8 为 - $NHC(NR^{11})NHR^{12}$ 的化合物或式 I 中 R^4， R^5 或 R^7 为 - $CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$(其中 R^{11} 为氢，乙酰基或三级丁氧基羰基，R^{12} 为乙酰基或三级丁氧基羰基)的化合物可制备于式 I 中 R^3， R^4， R^5， R^7 或 R^8 为氨基或氨基甲基的化合物与一合适取代脒(例如 N^1 -(三级丁氧基羰基)甲基硫脒， N^1， N^2 - 二(三级丁氧基羰基)甲基硫脒， N^1， N^2 - 二(乙酰基)甲基硫脒等)的反应。反应系在一合适溶剂(例如四氢呋喃，甲醇，乙醇，二甲基甲酰胺，水，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为四氢呋喃)，在 0 ℃到回流温度，典型 20 ℃到回流温度，优选约在 50 ℃，以及在惰性气体中进行 1 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 49)。

制备式 I 中 R^3， R^5 或 R^8 为 - $NHC(NR^{11})NHR^{12}$ 或式 I 中 R^4， R^5 或 R^7 为 - $CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$(其中 R^{11} 和 R^{12} 为氢)的化合物，可采用一合适的酸(例如三氟醋酸(TFA)，氢氯酸，氢溴酸，硫酸等，以 TFA 优选)和任选地的一合适共溶剂(例如乙醇)处理式 I 中 R^{11} 和/或 R^{12} 为乙酰基或三级丁氧基羰基的化合物而完成。酸处理反应系在 0 ℃到 120 ℃，典型 0 ℃到 80 ℃，优选约 25 ℃进行 0.5 到 12 小时(进一步的详情参考以下的实施例 50)。

制备式 I 中 R^3 和 R^5 为氢， R^4 为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基或吗啉 - 4 - 基甲基的化合物可用一合适的 N， N - 二取代甲撑铵盐烷基化式 I 中 R^3， R^4 和 R^5 为氢的化合物。烷基化系在一合适溶剂(例如二甲

基甲酰胺，乙腈，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)中，在50℃到130℃，典型80℃到110℃，优选约95℃进行1到24小时。

制备式I中R^4为氢，R^5为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基或吗啉－4－基甲基且R^3不为氢的化合物，可用约1摩尔当量的合适的N，N－二取代甲撑铵盐烷基化式I中R^5为氢的相对应化合物。烷基化系在一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，DMPU，乙腈，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)中，在0℃到回流温度，典型20℃到100℃，优选约80℃进行1到24小时(进一步的详情参考以下的实施例35)。

制备式I中R^3和R^4为氢，R^5为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基或吗啉－4－基甲基的化合物，可用约1摩尔当量合适的N，N－二取代甲撑铵盐烷基化式I中R^5为氢的相对应化合物的硫保护衍生物(例如其3－(咪唑－2－基硫基)丙酸盐衍生物)，并进行去保护。烷基化系在一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，DMPU，乙腈，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)中，在50℃到130℃，优选80℃到100℃进行1到24小时，去保护作用可用一合适碱(例如烷氧化钠如乙氧化钠和类似物，氢氧化钠，氢氧化钾等，优选为乙氧化钠)在0℃到50℃，优选在约25℃进行。

一合适的硫保护衍生物可制备于式I中R^3为氢的化合物与丙烯酸乙酯的反应而得到3－(咪唑－2－基硫基)丙烯酸酯衍生物。保护步骤是在酸(例如无水氢氯酸)中及一合适溶剂(典型为醇(例如甲醇，乙醇，任何合适醇的适当混合物等))，优选在乙醇中，于0℃到回流温度，典型为50℃到回流温度，优选在约80℃进行。

制备式I中R^3为氢，R^4和R^5各为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基或吗啉－4－基甲基的化合物，可用约2到15摩尔当量的合适N，N－二取代甲撑铵盐，典型为5到10摩尔当量，优选约7摩尔当量，对式I中R^4和R^5为氢的相对应化合物的保护衍生物进行烷基化，然后去保护。烷基化系在一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，DMPU，乙腈，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)中，在50℃到130℃，典型90℃到110℃，优选约100℃进行1到24小时(进一步的详情参考以下的实施例36)。

式I中R^4和/或R^5为羟基甲基的化合物可制于还原式I中R^4和/或R^5为乙氧基羰基的化合物。还原反应系用一化学还原剂(例如氢化硼钠，氢化硼钙，氢化硼锂，氢化铝锂等，优选为氢化硼钠及氯化钙存在下)于一合适溶剂

(例如四氢呋喃，二乙二醇二甲醚，二 烷，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为四氢呋喃)，于－ 20 ℃到回流温度，典型为 0 ℃到 80 ℃，优选约 50 ℃，进行 1 到 72 小时(进一步的详情参考以下的实施例 33)。

制备式 I 中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或 R^8为选自芳酰基，杂芳酰基，芳基(C_1－C_4)烷基，杂芳基(C_1－C_4)烷基(其芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基再被 1H －四唑－ 5 －基取代基取代)的化合物，可以式 I 中芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基取代基再被氰基取代的化合物与叠氮酸衍生物(例如三丁基锡叠氮)反应。反应系在有或无合适溶剂(例如二甲苯，甲苯，苯，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲苯)及 80 ℃到 150 ℃，典型 80 ℃到 130 ℃，优选在回流温度进行 4 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 39)。

式 I 中 R^5或 R^4和 R^5同为 1H －四唑－ 5 －基－氨基氨基甲酰基，2 －(二甲基氨基)乙基氨基甲酰，4 －甲基哌嗪－ 1 －基羰基，甲基磺酰基苯胺羰基或 2 －(二甲基氨基)乙基氢硫羰基的化合物的制备，可使式 I 中 R^5或 R^4和 R^5同为羧基的化合物，或其酸衍生物，与一合适的胺或硫醇(也就是 5 －氨基－ 1H －四唑，2 －(二甲基氨基)乙基胺，4 －甲基哌嗪，4 －甲基磺酰基氨基苯胺或 2 －二甲基氨基乙烷硫醇氢氯化物)反应。例如，式 I 中 R^5为 1H －四唑－ 5 －基氨基甲酰基的化合物的制备，可将相对应羧酸转换成酰卤化物，然后使酰卤化物与 5 －氨基－ 1H －四唑反应。与 5 －氨基－ 1H －四唑的反应系在一合适溶剂(例如吡啶，二甲基甲酰胺，任何合适溶剂的适当混合物等)，在 0 ℃到 40 ℃，典型 20 ℃到 30 ℃，优选约 25 ℃进行 1 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 41)。

制备式 I 中 R^5为 2 －(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基，4 －甲基哌嗪－ 1 －基羰基或 2 －(二甲基氨基)乙基氢硫羰基的化合物，可用一偶合剂(例如 1，1'－羰基二咪唑，二环己基碳二酰亚胺，苯并三唑－ 1 －基氧三吡咯烷六氟磷酸盐(pyBop)等)处理相对应羧酸，其系在一合适溶剂(例如四氢呋喃，二氯甲烷，二甲基甲酰胺，任何合适溶剂的适当混合物等)中进行，然后与合适的胺或硫醇反应。与胺或硫醇的反应系在 0 ℃到 80 ℃，典型 20 ℃到 30 ℃，优选约 25 ℃进行 1 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 42)。

式 I 中 R^3，R^6或 R^8为 2 －(C_1－C_4)烷氧基羰基乙基的化合物可制备于反应式 I 中 R^3，R^6或 R^8分别为氢的化合物与(C_1－C_4)烷基丙烯酸酯(例如丙烯酸甲酯，丙烯酸乙酯等)反应。反应系在碱(例如乙氧化钠，苄基三甲基氢

氧化铵，氢化钠等)及一合适溶剂(例如乙醇，N，N－二甲基甲酰胺，N，N－二甲基乙酰胺，乙腈等)存在下，于50℃到100℃，优选约80℃进行1到6小时(进一步的详情参考以下的实施例34)。

制备式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8取代基为羧基或再被羧基取代基取代的化合物，可水解式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8取代基为(C_1－C_4)烷氧基羰基或再被(C1－C4)烷氧基羰基取代基取代的相对应化合物而制成。该水解反应可与一碱水溶液(例如氢氧化钾，氢氧化钠，氢氧化锂等水溶液)于一合适溶剂，典型为醇(例如乙醇，甲醇，异丙醇或任何合适醇的适当混合物)，优选为在乙醇中进行，或者与酸水溶液(例如氢氯酸，氢溴酸，三氟乙酸，硫酸等)，于一合适溶剂(例如二氯甲烷，醋酸乙酯，二 烷，二甲基甲酰胺，四氢呋喃等)，在20℃到120℃，典型90℃到110℃，优选约100℃进行4到24小时(进一步的详情参考以下的实施例37)。

式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为氨基甲酰基或另外被氨基甲酰基取代基取代的基团的化合物可制备于氨化式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的相对应化合物而制成。氨化反应可将羧酸转换成为相对应的酰氯化物，然后使酰氯化物与氢氧化铵水溶液反应。将酸转换成酰氯化物系与一合适氯化剂(例如亚硫基氯化物，草酰基氯化物，五氯化磷等)及一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，二氯甲烷，二氯乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)，在10℃到40℃，典型15℃到30℃，优选约20℃进行2到18小时。酰氯化物与氢氧化铵水溶液的反应系在0℃到50℃，典型20℃到30℃，优选约25℃进行0.5到24小时(有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例38)。

式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为(C_1－C_4)烷氧基羰基或另外被(C_1－C_4)烷氧基羰基取代基取代的基团的化合物可制备于式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为羧基或另外被羧基取代的基团的式I化合物与(C_1－C_4)醇的反应。反应系在20℃到110℃，优选约85℃进行8到72小时。

式I中R^{10}为(C_1－C_4)烷酰基，三氟(C_1－C_4)烷酰基，氨基甲酰基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1－C_4)烷酰基，(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，芳酰基或杂芳酰基的化合物可制备于式I中R^3，R^4，R^5，R^7或R^8为氨基或氨基甲基的相对应化合物与一合适酰化剂(例如酰卤，

例如二甲基氨基甲酰氯化物，苯甲酰氯化物，烟酰氯化物和类似物，酸酐如醋酸酐和类似物，活化酯如氯甲酸甲酯和类似物等)或其保护衍生物反应。反应系于一合适溶剂(例如二氯甲烷，四氢呋喃，吡啶，水，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为吡啶)，于－10℃到40℃，典型15℃到35℃，优选约25℃进行0.5到8小时(进一步的详情参考以下的实施例44)。

或者，式I中R^{10}为氨基甲酰基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1－C_4)烷酰基，(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，芳酰基或杂芳酰基的化合物可制备于式I中R^3，R^4，R^5，R^7或R^8为氨基或氨基甲基的相对应化合物与一合适酸(例如吡啶甲酸和类似酸)或其保护衍生物(例如N－(三级丁氧基羰基)甘氨酸和类似物)的反应。反应系于一非亲核性碱(例如N，N－二异丙基乙基胺(DIEA)，N，N－二环己基甲基胺等，优选为DIEA)和一合适偶合剂(例如PyBOP，1，1'－羰基二咪唑，二环己基碳二酰亚胺等，优选为pyBOP)，于一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，DMPU，乙腈，四氢呋喃，二氯甲烷，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为二甲基甲酰胺)，于－20℃到80℃，典型0℃到30℃，优选约25℃进行(进一步的详情参考以下的实施例45)。

或者，式I中R^3，R^5或R^8为－NHR^{10}或式I中R^4，R^5或R^7为－CH_2NHR^{10}，其中R^{10}为(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基的化合物可制备于式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为氨基或氨基甲基的相对应化合物与(C_1－C_4)烷基异氰酸酯的反应。反应系任选地在一碱(例如三乙基胺，吡啶等)及一合适溶剂(例如四氢呋喃，苯，二氯甲烷，任何合适溶剂的适当混合物等，优选为四氢呋喃)在0℃到回流温度，典型25℃到80℃，优选约50℃反应(进一步的详情参考以下的实施例46)。

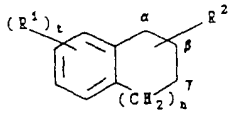
式I中R^1为羟基和/或R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基(C_1－C_4)烷基和杂芳基(C_1－C_4)烷基(该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基再被一到二个羟基取代基取代)可制备于式I中R^1为甲氧基和/或其中式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基(C_1－C_4)烷基和杂芳基(C_1－C_4)烷基(该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基再被一到二个用氧基取代基取代)的脱甲基反应。脱甲基反应系与三溴化硼在一合适溶剂(例如二氯甲烷，1，2－二氯乙烷，硝甲烷，任何合适溶剂的适当混

合物等，优选为二氯甲烷)于在－ 10 ℃到 20 ℃，典型－ 5 ℃到 5 ℃，优选约 0 ℃进行 0.5 到 4 小时(进一步的详情参考以下的实施例 43)。

式 I 化合物可制备成为个别立体异构体，其系使其消旋混合物与一任选地的光学活性分离剂反应而形成一对非对映异构体，分离非对异映构物和回收纯光学活性对映异构体。虽然分离对映异构体可使用式 I 的共价非对映异构衍生物进行，以可解离的络合物优选(例如结晶非对映异构盐)。含碱性胺基(例如结晶非对映异构盐)的式 I 化合物的制备可使用合适的光学活性酸作为分离剂(例如酒石酸，扁桃酸，苹果酸，2－芳基丙酸，一般为樟脑磺酸等)。

非对映异构体具备不同的物理性质(例如熔点，沸点，溶解度，反应性等)，可以很快借助以上不同的物理性质加以分离。非对映异构体的分离可用层析或优选由以不同溶解度为基础的分离/解析技术加以完成。然后用不会造成消旋作用的实用方法用解析剂回收光学纯对映异构体。可用于解析旋光混合物与立体异构体化合物的更详细技术可参考 Jean jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley& Sons, Inc. (1981)。

总括而言，本发明涉及一种制备式 I 化合物和药学上可接受盐，个别异构体和其异构体的混合物的方法



I

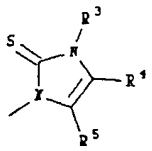
其中:

n 为 0， 1 或 2；

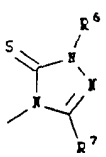
t 为 0， 1， 2 或 3；

R^1 独立为卤素，羟基或(C_1 － C_4)烷氧基；和

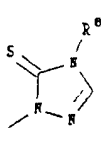
R^2 被接于 α， β 或 γ 位置，且为选自式(a)，(b)和(c)的基团:



(a)



(b)



(c)

其中:

R^4为氢，R^3为氢或－$(CH_2)qR^9${其中q为0，1，2，3或4，R^9为羧基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，氨基甲酰基或选自芳基和杂芳基者(该基团任选地再被一到二个独立选自羟基，(C_1－C_4)烷氧基，氰基，1H－四唑－5－基，羧基和(C_1－C_4)烷氧基羰基的取代基所取代)}，R^5为氢或－NHR^{10}{其中R^{10}为氢，(C_1－C_4)烷酰基，三氟(C_1－C_4)烷酰基，氨基甲酰基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1－C_4)烷酰基，(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，选自芳酰基和杂芳酰基的基团(该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自羟基，(C_1－C_4)烷氧基，氰基，1H－四唑－5－基，羧基和(C_1－C_4)烷氧基羰基的取代基所取代)或－$C(NR^{11})NHR^{12}$(其中R^{11}和R^{12}各自独立为氢，乙酰基或三级－丁氧基羰基)}；或R^4和R^5均为氢，R^3为－NHR^{10}(其中R^{10}定义同上)；或R^5为氢，R^3为氢或－$(CH_2)qR^9$(其中q和R^9定义同上)，R^4为(C_1－C_4)烷基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基，吗啉－4－基甲基，甲酰基，1－羟基(C_1－C_4)烷基或－CH_2NHR^{13}{其中R^{13}为氢，(C_1－C_4)烷基，(C_1－C_4)烷酰基，三氟(C_1－C_4)烷酰基，氨基甲酰基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1－C_4)烷酰基，(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，羧基(C_1－C_4)烷基，(C_1－C_4)烷氧基羰基(C_1－C_4)烷基，氨基甲酰(C_1－C_4)烷基，选自以下的基团:芳酰基，杂芳酰基，芳基(C_1－C_4)烷基和杂芳基(C_1－C_4)烷基(该芳酰基和杂芳酰基，芳基和杂芳基任选地再被一到二个独立选自羟基，(C_1－C_4)烷氧基，氰基，1H－四唑－5－基，羧基和(C_1－C_4)烷氧基羰基的取代基所取代)或－$C(NR^{11})NHR^{12}$(其中R^{11}和R^{12}定义同上)}；或R^3为氢或－$(CH_2)qR^9$(其中q和R^9定义同上)，R^4为氢，(C_1－C_4)烷基或－$C(O)R^{14}$(其中R^{14}为氨基，羟基(C_1－C_4)烷氧基，2－(二甲基氨基)乙基氨基，4－甲基哌嗪－1－基，2－(二甲基氨基)乙基氢硫基，4－(甲基磺酰氨基)苯胺基或1H－四唑－5－基氨基)及R^5为氰基，羟基甲基，1H－四唑－5－基，4，5－二氢咪唑－2－基，吡咯烷－1－基甲基，哌啶－1－基甲基，吗啉－4－基甲基，哌嗪－1－基甲基，4－(C_1－C_4)烷基哌嗪－1－基甲基，－$C(O)R^{14}$(其中R^{14}定义同上)，－$C(NH)NR^{15}R^{16}$(其中R^{15}和R^{16}各自独立为氢，(C_1－C_4)烷基

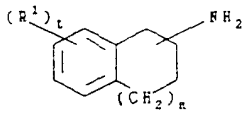
或三氟(C_1 - C4)烷基)或 - $CH_2NR^{10}R^{17}$(其中 R^{10} 定义同上，R^{17} 为氢或(C_1 - C_4)烷基)；或 R^3 为氢或 - $(CH_2)qR^9$(其中 q 和 R^9 定义同上)及 R^4 和 R^5 各自独立为二(C_1 - C_4)烷基氨基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基或羟基甲基；

R^6 为氢，2 - 羧基乙基，2 - 氨基甲酰乙基或 2 - (C_1 - C_4)烷氧基羰基乙基；

R^7 为氢，吡咯烷 - 1 - 基甲基，哌啶 - 1 - 基甲基，吗啉 - 4 - 基甲基，哌嗪 - 1 - 基甲基，4 - (C_1 - C_4)烷基哌嗪 - 1 - 基甲基或 - $CH_2NR^{10}R^{17}$(其中 R^{10} 和 R^{17} 定义同上)；和

R^8 为氢，2 - 羧基乙基，2 - 氨基甲酰乙基，2 - (C_1 - C_4)烷氧基羰基乙基或 - NHR^{10}(其中 R^{10} 定义同上)。该方法包括：

(a)使下式 3 化合物

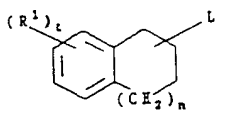


3

其中每个 n，t 和 R^1 定义同以上的式 I，与二烷氧基乙醛在一化学还原剂存在下反应或催化氢化，然后用硫氰酸处理，制得式 I 中 R^2 为式(a)其中 R^3，R^4 和 R^5 均为氢的化合物；或

(b)使式 3 化合物或其酸加成盐(其中每个 n，t 和 R^1 定义同以上的式 I)与硫氰酸和二羟基丙酮反应，接着任选地用硫酸处理反应混合物，制得式 I 中 R^3 和 R^4 为氢，R^5 为羟基甲基的化合物；或

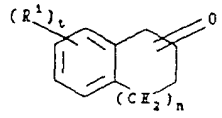
(C)使式 5 化合物



5

其中每个 n，t 和 R^1 定义同以上的式 I，与 1，2，4 - 三唑 - 4 - 基氨基反应，然后硫化而制得式 I 中 R^2 为式(c)(其中 R^8 为氨基)的化合物；或

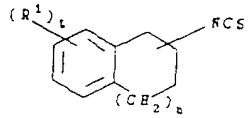
(d)使式 7 化合物



7

其中每个 n， t 和 R^1 定义同以上的式 I，与 2， 2，－二烷氧基乙基胺在一化学还原剂存在下反应或者催化氢化，然后用硫氰酸处理，制得式 I 中 R^2 为式(a)(其中 R^3， R^4 和 R^5 为氢)的化合物；或

(e)使式 9 化合物



9

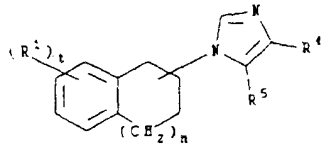
其中每个 n， t 和 R^1 定义同以上的式 I，与 2， 2－二烷氧基乙基胺反应，然后用酸处理，制得式 I 中 R^2 为式(a)(其中 R^3， R^4 和 R^5 为氢)的化合物；或

(f)使式 9 与氨基乙腈氢氯化物反应，然后用碱处理，制得式 I 中 R^2 为式(a)(其中 R^3 和 R^4 为氢， R^5 为氨基)的化合物；或

(g)使式 9 化合物与 D －(＋)－葡糖胺反应，然后氧化，制得式 I 中 R^2 为式(a)(R^3 和 R^5 为氢， R^4 为甲酰基)的化合物；或

(h)使式 9 化合物与式 $H_2NHNC(O)R^{34}$(其中 R^{34} 为氢，氨基甲基，(C_1－C_4)烷基氨基甲基，二(C1 － C4)烷基氨基甲基，吡咯烷－ 1 －基甲基，哌啶－ 1 －基甲基，吗啉－ 4 －基甲基，哌嗪－ 1 －基甲基或 4 －(C_1 － C_4)烷基哌嗪－ 1 －基甲基)的酰肼或其保护衍生物反应，然后用碱处理，视需要去保护，制得式 I 中 R^2 为式(b)(其中 R^6 为氢， R^7 为氢，氨基甲基，(C_1 － C_4)烷基氨基甲基，二 (C_1 － C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷－ 1 －基甲基，哌啶－ 1 －基甲基，吗啉－ 4 －基甲基，哌嗪－ 1 －基甲基或 4 －(C_1 － C_4)烷基哌嗪－ 1 －基甲基的化合物；或

(i)使式 11 的化合物



11

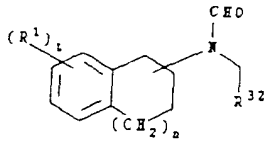
其中每个n， t和R^1， R^4和R^5定义同以上的式I，与一强碱反应，然后硫化，制得式I中R^3为氢的化合物；或

(j)使式11中每个n， t， R^1， R^4和R^5定义同以上的式I与式L－$(CH_2)qR^9$(其中L为一离去基，每个q和R^9定义同式I)反应，然后硫化，制得式I中R^2为式(a)(其中R^3为－$(CH_2)qR^9$)的化合物；或

(k)使式11中R^4和R^5为氢，每个n， t和R^1定义同以上的式I的化合物与氨基芳基磺酸盐或烷基磺酸盐反应，制得式I中R^2为式(a)(其中R^3为氨基)的化合物；或

(l)用适当的N， N－二取代甲撑铵盐烷基化式11中R^4和R^5为氢，每个n， t和R^1定义同以上的式I的化合物，然后硫化，制得式I中R^2为式(a)(其中R^5为二$(C_1－C_4)$烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基或吗啉－4－基甲基的化合物；或

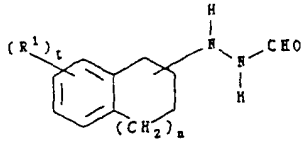
(m)使式16化合物



16

其中R^{32}为氰基或$(C_1－C_4)$烷氧基羰基，每个n， t和R^1定义同以上的式I，与式$R^{33}C(O)L$化合物反应，然后用硫氰酸处理，制得式I中R^2为式(a)(其中R^3为氢， R^5为氰基或$(C_1－C_4)$烷氧基羰基， R^4为氢，$(C_1－C_4)$烷氧基羰基或$(C_1－C_4)$烷基的化合物；或

(n)使式24化合物



24

n， t和R^1定义同以上的式I，与异硫氰酸盐反应，然后用碱处理，制得式I中R^2为式(c)(其中R^8为氢)的化合物；或

(o)使式I中R^5为羟基甲基的化合物与式$H_2N(O)R^{31}$的化合物或式$NH_4^+ {}^-OC(O)R^{31}$(其中R^{31}为氢，(C_1-C_4)烷基或三氟(C_1-C_4)烷基)的铵盐反应，制得式I中R^5为甲酰氨基甲基，(C_1-C_4)烷基羰基氨基甲基或三氟(C_1-C_4)烷基羰基氨基甲基的化合物，该化合物可另外任选地地被水解成式I中R^3和R^4为氢，R^5为氨基甲基的酸加成盐；或

(p)使式I中R^5为羟基甲基的化合物与尿素反应，制得式I中R^5为脲基甲基的化合物；或

(q)使式I中R^5为氰基的化合物与叠氮酸衍生物反应，制得式I中R^5为1H－四唑－5－基的化合物；或

(r)还原式I中R^5为氰基的化合物，制得式I中R^5为氨基甲基的化合物；或

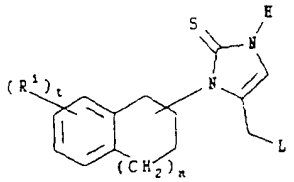
(s)水解式I中R^5为氰基的化合物，制得式I中R^5为氨基甲酰基的化合物；或

(t)使式I中R^5为氰基的化合物与乙二胺反应，制得式I中R^5为4，5－二氢咪唑－2－基的化合物；或

(u)使式I中R^5为氰基的化合物与式$(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$的化合物反应，制得式I中R^5为－C(NH)$NR^{15}R^{16}$(其中R^{15}，R^{16}定义同以上式I)的化合物；或

(v)还原式I中R^5或R^4和R^5同为乙氧基羰基的化合物，制得式I中R^5或R^4和R^5同为羟基甲基的化合物；或

(w)将式I中R^5为羟基甲基的化合物转换成式28的化合物



28

其中L为一离去基，n，t和R^1定义同以上发明概要的式I，使式28的化合物与式$HNR^{36}R^{37}$(其中R^{36}和R^{37}独立为(C_1-C_4)烷基或一起为－$(CH_2)_4$－，－$(CH_2)_5$－，－$(CH_2)_2O(CH_2)_2$－或－$(CH_2)_2NR^{38}(CH_2)_2$－，其中R^{38}为氢或(C_1-C_4)烷基)的胺反应，制得式I中R^5为氨基甲基，(C_1-C_4)烷基氨基甲基，二(C_1-C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷－1－基甲基，哌啶－1－

基甲基，吗啉－4－基甲基，哌嗪－1－基甲基或4－(C_1－C_4)烷基哌嗪－1－基甲基的化合物；或

(x)使式I中R^4为甲酰基的化合物与羟基胺氢氯化物反应，然后还原制得式I中R^4为氨基甲基的化合物；或

(y)使式I中R^4为甲酰基的化合物与式NH_2R^{10}的胺在一化学还原剂存在下反应或催化氢化，制得式I中R^4为－CH_2NHR^{10}(其中R^{10}定义同上述式I)的化合物；或

(z)烷基化式I中R^4为甲酰基的化合物，制得式I中R^4为1－羟基(C_1－C_4)烷基的化合物；或

(aa)使式I中R^3，R^5或R^6为氨基或R^4，R^5或R^8为氨基甲基的化合物与一适当取代脒反应，制得式I中R^3，R^5或R^6为－$NHC(NR^{11})NHR^{12}$或R^4，R^5或R^8为－$CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$(其中R^{11}为氢，乙酰基或三级丁氧基羰基，R^{12}为乙酰基或三级丁氧基羰基)的相对应化合物反应；或

(bb)用酸处理式I中R^3，R^5或R^6为－$NHC(NR^{11})NHR^{12}$或R^4，R^5或R^8为－$CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$(其中R^{11}为氢，乙酰基或三级丁氧基羰基，R^{12}为乙酰基或三级丁氧基羰基)的化合物，制得式I中R^3，R^5或R^6为－$NHC(NH)NH_2$或R^4，R^5或R^8为－$CH_2NHC(NH)NH_2$的化合物；或

(cc)用一合适的酰化剂或其保护衍生物酰化式I中R^3，R^5或R^6为氨基或R^4，R^5或R^8为氨基甲基的化合物，，然后视需要去保护，制得式I中R^3，R^5或R^6为－NHR^{10}或R^4，R^5或R^8为－CH_2NHR^{10}的相对应化合物，其中R^{10}为(C_1－C_4)烷酰基，三氟(C_1－C_4)烷酰基，氨基甲酰基，(C_1－C_4)烷氧基羰基，(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基，氨基(C_1－C_4)烷酰基，(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，二(C_1－C_4)烷基氨基(C_1－C_4)烷酰基，或选自芳酰基和杂芳酰基者(该芳酰基和杂芳酰基任选地再被一到二个独立选自(C_1－C_4)烷氧基，氰基，羧基和(C_1－C_4)烷氧基羰基的取代基所取代)；或

(dd)式I中R^3，R^5或R^6为氨基或R^4，R^5或R^8为氨基甲基的化合物与(C_1－C_4)烷基异氰酸盐反应，制得式I中R^3，R^5或R^6为－NHR^{10}或R^4，R^5或R^8为－CH_2NHR^{10}(其中R^{10}为(C_1－C_4)烷基氨基甲酰基)的化合物；

(ee)用一合适的N，N－二取代甲撑铵盐烷基化式I中R^3，R^4和R^5为氢的化合物，制得式I中R^3和R^5为氢，R^4为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，吡

咯烷－1－基甲基或吗啉－4－基甲基的化合物；或

(ff)用一合适的N，N－二取代甲撑铵盐烷基化式I中R^4为氢，R^3不为氢的化合物，制得式I中R^5为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，吡咯烷－1－基甲基或吗啉－4－基甲基的相对应化合物；或

(gg)用硫醇保护基保护式I中R^3为氢的化合物，用一合适的N，N－二取代甲撑铵盐烷基化，然后去保护，制得式I中R^3和R^4为氢，R^5为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基或吗啉－4－基甲基或其中R^3为氢，R^4和R^5均为二(C_1－C_4)烷基氨基甲基，哌啶－1－基甲基或吗啉－4－基甲基的化合物；或

(hh)使式I中R^5或R^4和R^5均为羧基或其酸衍生物与一合适的胺或硫醇反应，制备式I中R^5或R^4和R^5均为1H－四唑－5－基氨基甲酰基，2－(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基，4－甲基哌嗪－1－基羰基或2－(二甲基氨基)乙基氢硫基；或

(ii)使式I中R^3，R^6或R^8为氢的化合物与(C_1－C_4)烷基丙烯酸酯反应，制得式I中R^3，R^6或R^8为2－(C_1－C_4)烷氧基羰基乙基的化合物；或

(jj)水解式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为(C_1－C_4)烷氧基羰基或另外被(C_1－C_4)烷氧基羰基取代基取代的基团的化合物，制得式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的化合物；

(kk)氨化式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的化合物，制得式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为氨基甲酰基或另外被氨基甲酰基取代基取代的基团的化合物；或

(ll)使式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为羧基或另外被羧基取代基取代的基团的化合物与(C_1－C_4)醇反应，制得式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为(C_1－C_4)烷氧基羰基或另外被(C_1－C_4)烷氧基羰基取代基取代的基团的化合物；或

(mm)对式I中R^1为甲氧基和/或其中式I中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基(C_1－C_4)烷基和杂芳基(C_1－C_4)烷基的化合物(该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一到二个甲氧基取代基所取代)进行脱甲基反应，制得式I中R^1为羟基和/或R^3，R^4，R^5，R^6，R^7或R^8为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基(C_1－C_4)烷基和杂芳基(C_1－C_4)烷基的化合物(该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一到二个羟基取代基所取

代)；或

(nn)使式 I 中 R^3，R^5，R^6 或 R^8 为 - NHR^{10} 或其中 R^4，R^5 或 R^7 为 - CH_2NHR^{10} 的化合物(其中 R^{10} 为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基(C_1 - C_4)烷基和杂芳基(C_1 - C_4)烷基的化合物(该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一氰基取代基所取代))与叠氮酸衍生物反应，制得式 I 中 R^{10} 为选自芳酰基和杂芳酰基，芳基(C_1 - C_4)烷基和杂芳基(C_1 - C_4)烷基的化合物(该芳酰基，杂芳酰基，芳基和杂芳基另外被一 1H - 四唑 - 5 - 基取代基所取代)的化合物；或

(oo)使式 I 化合物相对应非盐形式与一药学上可接受无机或有机酸或碱反应，制得药学上可接受盐；或

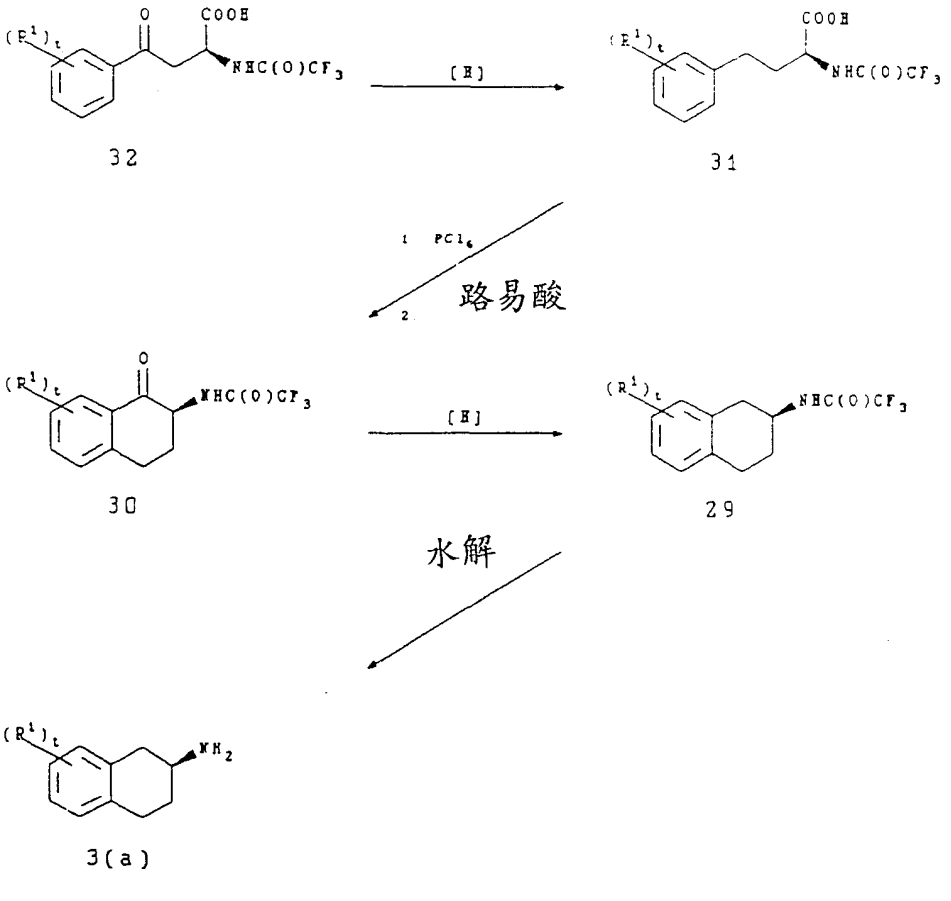
(pp)使式 I 化合物相对应酸加成盐或碱加成盐分别与一合适碱或酸反应，制得自由态酸或碱；或

(qq)分离式 I 化合物的立体异构体混合物，得到单一立体异构体。

式 3 化合物

一种制备式 3 中 n 为 1 而胺连接于 β 位置的个别(S) - 对映异构体的优选方法如以下反应图 X 所示：

反应图 X



其中 t 和 R^1 定义同以上的发明概要的式 I。

式 3 中 n 为 1 且胺连接于 β 位置的化合物可制备如(S)－对映异构体(式 3(a))，其系水解式 29 化合物而制成。水解可与碱水溶液(例如氢氧化锂单水合物，氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钾等，优选为氢氧化钾单水合物)于一合适溶剂，典型为醇(例如甲醇，乙醇，异丙醇)，优选在甲醇中于 25 ℃到 100 ℃，优选在回流温度下进行 0.5 到 5 小时。

式 29 化合物可制备于氢解式 30 化合物。氢解反应可采用二步方法加以完成，包括(i)氢解式 30 化合物，直到完成转换成相对应 1 －萘酚，和(ii)添加硫酸，持续氢化而制成式 29 的化合物。氢化式 30 化合物成为 1 －萘酚系在一合适催化剂(例如 Pearlman 催化剂，炭上钯等，优选为 Pearlman 催化剂)中于醋酸或三氟醋酸(TFA)，优选醋酸中在 130psig 和 10 ℃到 30 ℃进行 0.5 到 4 小时。1 －萘酚的氢化是在添加 1 到 10 当量，优选 4 到 6 当量的硫酸或过氯酸并在相同条件下持续氢化 3 到 120 小时而进行的。或者，氢解系由一单一步骤进行，该方法包括在一合适催化剂以及乙酸中的硫酸或过氯酸存在下氢化式 30 化合物，一步氢解法在 1 至 130 psig 和 10 至 30 ℃进行 3 ～ 120 小时。

式 30 化合物系以分子内 Friedel － Crafts 反应制备于式 31 化合物。该反应系将式 31 化合物转换成为相对应的酰氯化物，然后用一合适的路易斯酸(例如氯化铝，氟化氢等，优选为氯化铝)处理酰氯化物，制得式 30 化合物。转换成酰氯化物可采用一合适氯化剂(例如五氯化磷，亚硫基氯化物，草酰氯等，优选为五氯化磷)于二氯甲烷中于 0 ℃到 10 ℃，典型 5 ℃到 10 ℃进行 0.5 到 2 小时。以路易斯酸处理及最终的闭环系在 0 ℃到 10 ℃，优选在 5 ℃到 10 ℃进行 1 到 3 小时。优选地，从甲醇/水或异丙醇/水混合物结晶而分离粗产物，然后视需要从甲苯/庚烷混合物中再结晶。

式 31 化合物系制备于式 32 化合物的氢解。氢解系在一合适催化剂(例如 20 % 炭上氢氧化钯(Rearlman 催化剂，炭上钯等，优选为 Pearlman 催化剂)，1 到 5 当量，优选 1.5 到 2 当量硫酸/冰醋酸中，及 1 到 60psig， 5 ℃到 30 ℃进行氢化 2 到 48 小时。

式 32 式化合物系由 Friedel － Crafts 烷基化任选地被 N －(三氟乙酰基)－ L －天冬氨酸酐取代的苯基而制成。烷基化系在一路易斯酸 (例如氯化铝，氯化锡，氟化氢等，优选为氯化铝) 于一合适溶剂(例如二氯甲烷等，优

选为二氯甲烷)于 25 ℃到 40 ℃，优选在回流温度进行 2 到 5 小时。

N －(三氟乙酰基)－ L － 天冬氨酸酐系制备于 L － 天冬氨酸与三氟醋酸酐(TFAA)的反应。该反应系为高度放热反应，当使用 100 克以上的反应物时，必须在能够控制放热条件下进行。例如，一种进行该反应的方便方法是加热 2 到 4 当量，优选 2.3 到 2.5 当量的 TFAA 到 30 ℃和 40 ℃之间，优选加热到回流温度，然后以能够进行反应而能借助回流散掉反应所产生热量的速度添加 1 当量的 L － 天冬氨酸。优选地是将 L － 天冬氨酸以在 TFA 中的溶液形式在 30 到 60 分钟内加入 TFAA 。

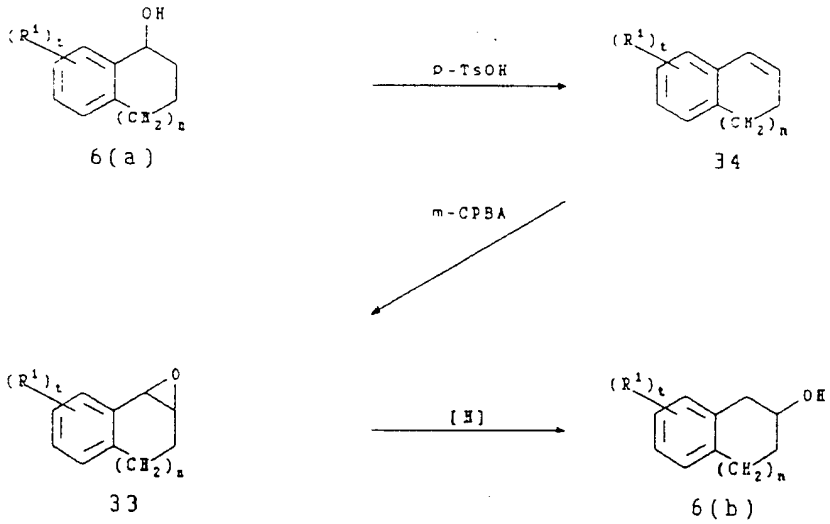
依反应图 XIII 所述进行反应，但是以 D － 天冬氨酸取代 L － 天冬氨酸，以制备式 3(a)的(R)对映异构体。有关反应图 XII 反应步骤详情记载于实施例 6 中。

式 6 化合物

式 6 化合物可制备于还原式 7 的相对应化合物。还原反应系与一化学还原剂如氢硼化钠于一合适溶剂，典型为醇(例如乙醇，甲醇，异丙醇，任何合适醇的适当混合物等)或氢化铝锂(LAH)于一合适溶剂(例如二乙基醚，四氢呋喃，1，2 －二甲氧基乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等)在 0 ℃到 80 ℃反应 1 到 2 小时(进一步的详情参考以下的实施例 1)。

另一种制备式 6 中 n 为 0 或 1，羟基连接于 β 位置的化合物的方法系如以下反应图 XI 所示

反应图 XI



其中每个 n 为 0 或 1， t 和 R^1 定义同发明概要的式 I 。

式6中n为0或1且羟基连接于β位置化合物(式6(b))的方法系制备于式34与3－氯过氧苯酸(m－CPBA)的反应，制得式33的环氧化物，然后还原环氧化物而得到相对应的β醇。与m－CPBA的反应系在一合适溶剂(例如苯，二氯甲烷，氯仿，任何合适溶剂的适当混合物等)于0℃到20℃，优选约0℃进行0.5到5小时。与环氧化物的还原反应可采用催化氢化(例如H_2，10％炭上钯等)于一合适溶剂(例如醋酸乙酯。乙醇，异丙醇，任何合适溶剂的适当混合物等)中进行。

式34化合物的制备可使式6(a)的α醇与对－甲苯磺酸于一合适溶剂(例如苯，甲苯，二氯乙烷，二氯甲烷等)中在20℃到110℃，典型60℃到100℃，优选约80℃进行1到5小时。有关此段及先前的进一步反应步骤详情记载于实施例2。

式I化合物可从起始物质的个别立体异构体制成个别立体异构体。起始物质可由任何上述解析技术或任何本领域常规方法被制成个别的立体异构体。例如，式6化合物可与一合适酶(例如猪胰脂肪酶，双白菌属(candida cylindracea)，胰酶等)进行动力学酶解析而制备成个别的立体异构体。

或者，在制备式I化合物的某些起始物质可用旋光合成制备个别立体异构体，例如，式6化合物可旋光还原相对应的式7化合物而制成个别的立体异构体。式6化合物，其中羟基连接于α位置者，可在(S)－1－氮杂－2－硼－3－　－4，4－二苯基[3·3·0]二环辛烷(四氢呋喃中)用氢化硼将相对应的式7化合物还原而制备(R)－对映异构体。类似地，(S)－对映异构体可制备于在(R)－1－氮杂－2－硼－3－　－4，4－二苯基[3·3·0]二环辛烷存在下还原式7化合物。

式6化合物，其中羟基连接于β位置，可被制备成(R)对映异构体，其系用氢化铝锂在(1R，2S)－N－甲基非啶(methylephedrine)和2－乙基氨基吡啶存在下还原相对应的式7化合物。反应系在二乙基醚中于－78℃到－65℃，优选约－78℃进行2到3小时(进一步的详情参考实施例3)。相似地，(S)－对映异构体的制备系于(1S，2R)－N－甲基非啶和2－乙基氨基吡啶存在下还原式7化合物而制成。

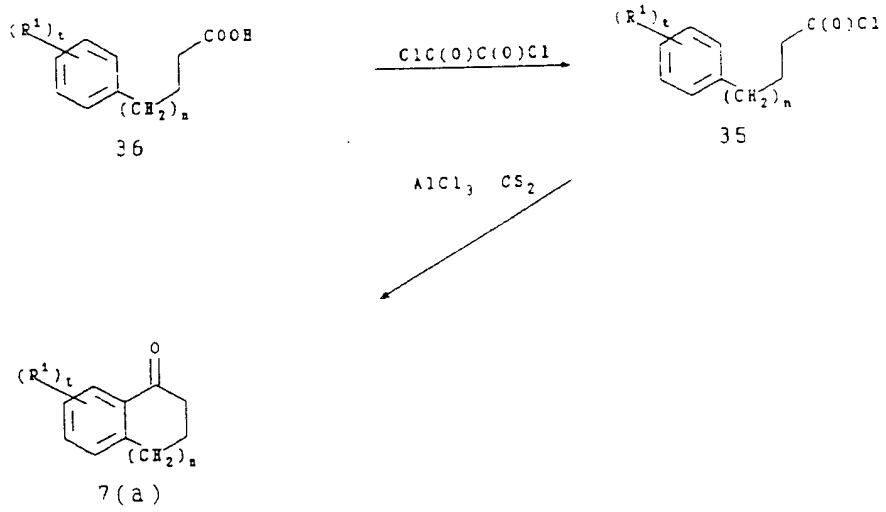
式7化合物

式7化合物可自市场购得，或者可以很容易地由本领域技术人员制成。例如，合适的式7化合物可制备于氧化可取得的式6化合物．式6化合物的

氧化反应可与一合适的氧化剂(例如 Dess - Martin 试剂)于一合适溶剂(例如四氢呋喃，二氯甲烷等)中于 20 ℃到 50 ℃进行。

式 7 中 n 为 0 或 1 且氧基连接于α位置的化合物见于以下反应图 XII：

反应图 XII



其中 n 为 0 或 1， t 和 R^1 定义同以上发明概要的式 I。

式 7 中 n 为 0 或 1 且氧基连接于α位置的化合物(式 7(a))的制备，可用一路易斯酸(例如氯化铝，溴化铝，三氟化硼，氟化氢等)在一合适溶剂(例如二氯甲烷，二硫化碳，硝基苯，任何合适溶剂的适当混合物等)中与式 35 化合物反应。反应系在二硫化碳存在下于 20 ℃到 45 ℃，典型 30 ℃到 45 ℃，优选约 45 ℃进行 1 到 8 小时。

式 35 化合物可制备于式 36 化合物与一氯化剂(例如草酰氯化物，亚硫基氯化物，五氯化磷等，优选为草酰氯化物)于一合适溶剂(例如二氯甲烷，二 氯乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等)中，在 20 ℃到 40 ℃，典型 10 ℃到 30 ℃，优选约 20 ℃进行 2 到 18 小时(有关此段和先前的进一步反应步骤详情记载于实施例 1)。

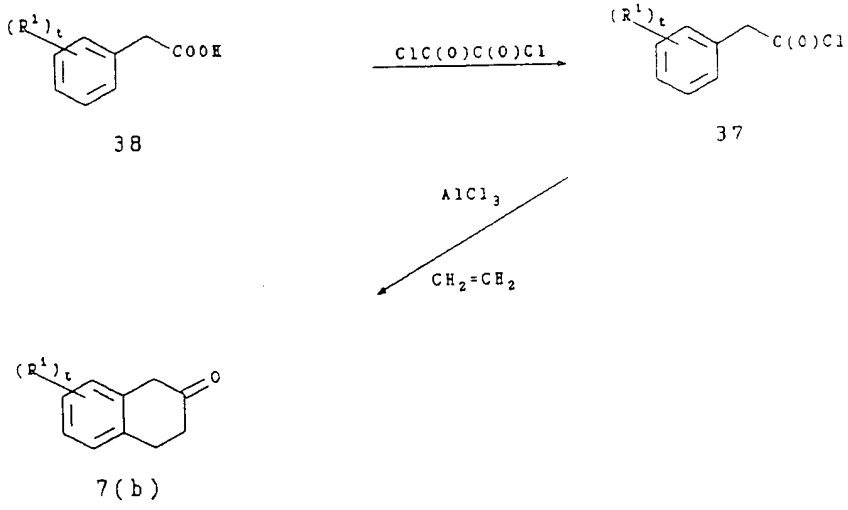
式 36 中 n 为 0 的化合物可制备于任选地取代的溴苯或碘苯和丙烯酸乙酯在一合适溶剂(二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺， DMPU ，任何合适溶剂的适当混合物等)中反应，进行还原，然后水解。与丙烯酸乙酯的反应系在一合适钯催化剂(例如双(三苯基膦钯(II)氯化物)中于 70 ℃到 110 ℃，典型 80 ℃到 100 ℃，优选约 90 ℃进行 4 到 72 小时。还原反应系在标准条件下以催化氢化进行。水解可与碱或酸水溶液在一合适溶剂(例如乙醇中的氢氧化钠溶液，

二 烷中的硫酸溶液等)中进行。

相似地，式36中n为1的化合物可制备于任选地取代的溴苯或碘苯和3－丁－1－醇在一合适溶剂(二甲基甲酰胺和三乙基胺等)中的反应，进行还原和氧化反应。与3－丁－1－醇的反应系在一合适钯催化剂(例如双(三苯基膦钯(II)氯化物)中于80℃到90℃，优选约85℃进行4到24小时。后续的还原反应系以催化氢化进行，氧化反应可与一合适的氧化剂(例如二铬酸钾(VI)，高锰酸钾等)进行。

一种制备式7中n为1且氧基系连接于β位置的化合物的方法系依照以下反应图XIII所示：

反应图XIII



38 37 7(b)

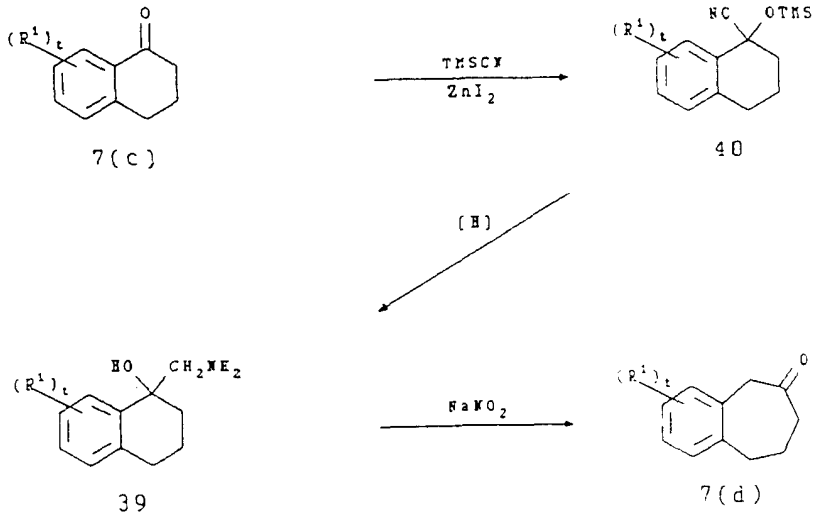
每个t和R^1定义同以上发明概要的式I。

式7中n为1且氧基连接于β位置的化合物(式7(b))的制备，可将式38化合物转换成相对应的酰氯化物(式37)，然后酰氯化物和乙烯在路易斯酸(例如氯化铝，三氟化硼，溴化铝等)中反应。转换成酰氯化物系在一合适氯化剂(例如亚硫酰氯，草酰氯化 物，五氯化磷等)于一合适溶剂(例如二氯甲烷，二氯乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等)中，于20℃到40℃，典型20℃到30℃，优选约20℃进行2到18小时。与乙烯的反应系在一合适溶剂(例如二氯甲烷，二硫化碳，任何合适溶剂的适当混合物等)中，通过添加酰氯化物到路易斯酸使反应混合物维持在－40℃以下，优选在－60℃以下，然后在－78℃到－40℃，典型在－60℃到－78℃，优选约－78℃用乙烯气体吹入混合物中达0.1到0.5小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于实施例

3。

一种制备式 7 中 n 为 2 且氧基系连接于 β 位置的化合物的方法系依照以下反应图 XIV 所示:

反应图 XIV



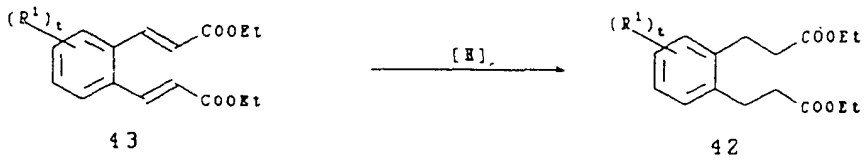
每个 t 和 R^1 定义同以上发明概要的式 I。

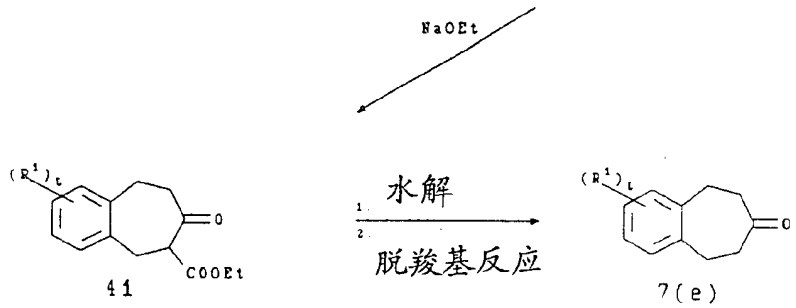
式 7 中 n 为 2 且氧基连接于 β 位置的化合物 (式 7(d))的制备，可将式 39 化合物与亚硝酸钠在一合适溶剂(醋酸－水，三氟醋酸－水，醋酸－乙醇等)中反应。该反应系在－ 15 ℃到 20 ℃，典型－ 10 ℃到 0 ℃，优选约 0 ℃进行 1 到 18 小时。

式 39 化合物系制备于式 7(c)化合物与三甲基甲硅烷氰化物(TMSCN)和纯氯化锌反应或者在一合适溶剂(例如二氯甲烷，任何合适溶剂的适当混合物等)中反应，得到式 40 化合物，然后还原。与 TMSCN 的反应系在 0 ℃到 20 ℃，典型 10 ℃到 20 ℃，优选约 20 ℃进行 1 到 18 小时。还原反应系与一化学还原剂在一合适溶剂中进行。有关此段的进一步反应步骤详情记载于实施例 4。

一种制备式 7 中 n 为 2 且氧基系连接于 γ 位置的化合物的方法系依照以下反应图 XV 所示:

反应图 XV





每个t和R^1定义同以上发明概要的式I。

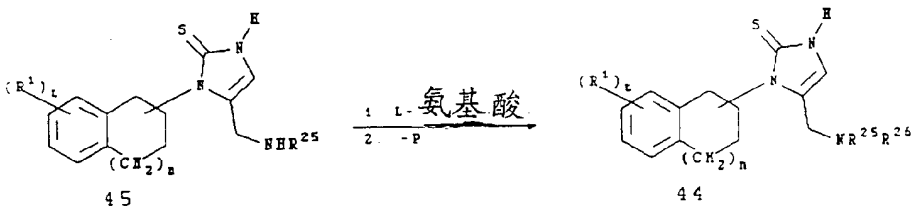
式7中n为2且氧基连接于γ位置的化合物（式7(e)）的制备，可以乙氧化钠处理式42化合物，进行闭环，制得式41化合物，水解式41化合物，制得相对应酸，然后进行酸的脱羧基反应。与乙氧化钠和最终闭环反应系在一合适溶剂(例如甲苯，乙醇，任何合适溶剂的适当混合物等)中，于80℃到110℃，典型90℃到110℃。优选约100℃进行3到18小时。水解作用可在一碱或酸水溶液中加热。脱羧基反应可在80℃到125℃，典型90℃到110℃，优选约100℃进行4到8小时。式42化合物可制备于还原式43化合物。还原可用催化氢化(例如H_2，10％炭上钯等)进行。

式43的化合物可制备于任选地取代溴苯或碘苯和丙烯酸乙酯的反应。与丙烯酸乙酯的反应系在一合适钯催化剂(例如双(三苯基膦钯(II)氯化物)中于75℃到130℃，典型85℃到105℃，优选约95℃进行72到168小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于实施例5。

式II化合物的制备

一种制备式II中R^{18}为式(d)，其中R^{21}为－$CH_3NR^{25}R^{26}$的化合物的方法，如以下反应图XVI所述:

反应图XVI



每个n，t，R^1，R^{25}和R^{26}定义同以上发明概要的式II。

制备式II中R^{18}为式(d)(其中R^{21}为－$CH_2NR^{25}R^{26}$)(式44)的化合物可以在一合适溶剂(例如二甲基甲酰胺，二氯甲烷，四氢呋喃，任何合适溶剂的适当混合物等)中反应式I(a)中R^5为－CH_2NHR^{25}(式45)化合物与L－氨基酸保

护衍生物，然后除去所有存在的保护基。与L－氨基酸的反应系在非亲核碱(例如 DIEA， N， N －二环己基甲基胺等)存在下以及肽偶合剂(例如 PyBOP，苯并三唑－ 1 －基氧三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐，N，N －二环己基碳二酰亚胺，溴三(吡咯烷－ 1 －基)鏻六氟磷酸盐等)存在下在 20 ℃到 80 ℃，优选约 20 ℃进行 8 到 24 小时(进一步的详情参考以下的实施例 51)。

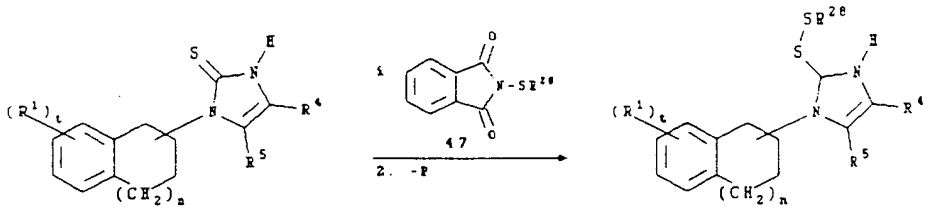
被保护的 L －氨基酸系制备于一合适 L －氨基酸与一合适保护剂(例如二－三级丁基二碳酸盐，9－芴基甲基琥珀基碳酸盐等)的反应。例如，被保护的 L －赖氨酸衍生物系制备于 L －赖氨酸与二－三级丁基二碳酸盐在一合适溶剂(.例如四氢呋喃，二甲基甲酰胺，任何合适溶剂的适当混合物等)中反应。反应系在 0 ℃到 20 ℃，优选约 20 ℃进行 8 到 48 小时。除去保护基可在一合适溶剂(例如醋酸乙酯，1，2－二甲氧基乙烷，任何合适溶剂的适当混合物等)中酸解(例如 15 % 氯化氢)进行。9－芴基甲氧基羰基保护基可在二甲基甲酰胺中以哌啶将其除去。碳苄氧基保护基可用炭上钯氢化而除去。

以类似方法进行，式 II 中 R^{18} 为式(d)(其中 R^{20} 为－ $CH_2NR^{25}R^{26}$)的化合物系从式 I(a)中 R^4 为－ CH_2NHR^{25} 的化合物制备。式 II 中 R^{18} 为式(d)(其中 R^{21} 为－ $NR^{25}R^{26}$)的化合物系制备于式 I(a)(其中 R^5 为－ NHR^{25})的化合物。式 II 中 R^{18} 为式(e)(其中 R^{23} 为－ $CH_2NR^{25}R^{26}$)的化合物系制备于式 I(b)(其中 R^7 为－ CH_2NHR^{25})的化合物。。式 II 中 R^{18} 为式(d)(其中 R^{19} 为－ $NR^{25}R^{26}$)的化合物系制备于式 I(a)(其中 R^3 为－ NHR^{25})的化合物。式 II 中 R^{18} 为式(f)(其中 R^{15} 为－ $NR^{25}R^{26}$)的化合物系制备于式 I(c)(其中 R^8 为－ NHR^{25})的化合物。

式 III 化合物的制备

一种制备式 III 中 R^{27} 为式(g)化合物的方法，如以下反应图 XVII 所示：

反应图 XVII



每个 n， t， R^1 和 R^{28} 定义同以上发明概要的式 III。

式 III 中 R^{27} 为式(g)(式 46)的化合物系制备于式 I(a)(其中 R^3 为氢)(式 48)

的化合物与式 47 化合物或其保护衍生物在一合适溶剂(例如醋酸乙酯，二氯乙烷，四氢呋喃，任何合适溶剂的适当混合物等)的反应，然后除去所有存在的保护基。与式 47 化合物的反应系在 20 ℃到 110 ℃，优选约 80 ℃进行 1 到 4 小时。

式 47 化合物可制备于式 X - SR^{28}(其中 X 为卤素)或其保护衍生物与苯邻二甲酰亚胺钾在一合适溶剂(例如二氯乙烷，四氯化碳，1，1，1，2 - 四氢乙烷等)中的反应。反应系在 - 30 ℃到 20 ℃，优选约 - 20 ℃进行 1 到 3 小时。式 X - SR^{28} 化合物可以很容易由本领域技术人员加以制备。例如，式 X - SR^{28}(其中 X 为溴，R^{28} 为 2 - 三级 - 丁氧基羰基 - 2 - (三级丁基氧基羰基氨基)乙基的化合物可制备于 N - (三级丁氧基羰基)胱氨酸与溴在一合适溶剂(例如二氯乙烷等)中反应。反应系在 - 40 ℃到 20 ℃，优选约 - 23 ℃进行 1 到 3 小时。有关此段的进一步反应步骤详情记载于以下的实施例 52 。

以类似的方法进行，式 III 中 R^{27} 为式(h)化合物可制备于式 I(b)化合物。式 III 中 R^{27} 为式(i)的化合物可制备于式 I(c)中 R^{8} 为氢的化合物。

实施例 1

5，6 - 二氟 - 1 - 羟基茚满(indane)

以下系制备式 6 中 n 为 0，t 为 2，位于 5 - 和 6 - 位置的 R^{1} 为氟的化合物。

3 - (3，4 - 二氟苯基)丙酸(80.0 克，0.43 摩尔)溶于 3 滴二甲基甲酰胺和 350 毫升二氯甲烷中。加入草酰氯化物(75 毫升，0.860 摩尔)，在室温下通入氮气时搅拌混合物约 3 小时。蒸发除去过量的草酰氯化物，残留物与 200 毫升四氯化碳共蒸发两次，制得 95.0 克的残留物(油)。

氯化铝(200 克)悬浮于 800 毫升二硫化碳，将悬浮物冷却到 0 ℃。残留物在 300 毫升二硫化碳中所形成的溶液在 20 分钟内被加入悬浮物，混合物在回流温度下搅拌 4 小时。将混合物倒入 2 公斤的碎冰，用醋酸乙酯(3 × 300 毫升)萃取水层。二硫化碳层和醋酸乙酯萃取物均被硫酸镁干燥，过滤，然后予以混合。蒸发除去溶剂，残留物在异丙醚中结晶，制得 54.3 克固体的 5，6 - 二氟茚满 - 1 - 酮。母液于硅胶上被柱层析纯化(淋洗液：10 % 醋酸乙酯/己烷)，制得额外的 5.2 克 5，6 - 二氟茚满 - 1 - 酮。

5，6 - 二氟茚满 - 1 - 酮(59.3 克，0.353 摩尔)溶于 1 升乙醇中，加入氢硼化钠(6.68 克，0.176 摩尔)搅拌混合物 48 小时，减压蒸发除去乙醇。残

留物在二乙醚和水之间分层，混合物被 1N 氢氯酸酸化。混合物用硫酸镁干燥，过滤。蒸发溶剂，制得 5，6－二氟－1－羟基茚满(59.8 克)(油)。

如实施例 1 进行，但是用不同的起始物质取代 3－(3，4－二氟苯基)丙酸，制得以下的式 6 化合物为:

用 3－(3，5－二氟苯基)丙酸取代，制得 5，7－二氟－1－羟基－茚满，熔点 102 ℃到 103 ℃;

用 4－(2，4－二氟苯基)丁酸取代，制得 5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘(油);

用 4－(3，4－二氟苯基)丁酸取代，制得 6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘(油);

用 4－(4－氟苯基)丁酸取代，制得 7－氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘(油);

用 4－(3－氟苯基)丁酸取代，制得 6－氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘(油); 和

用 4－(3，5－二氟苯基)丁酸取代，制得 6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘(油)，溶点 102 ℃－103 ℃;

实施例 2

5，6－二氟－2－羟基茚满

以下系制备式 6 中 n 为 0，t 为 2，位于 5－和 6－位置的 R^1 为氟的化合物。

如实施例 1 所制备的 5，6－二氟－1－羟基茚满(59.8 克，356 毫摩尔)溶于 600 毫升苯，加入对－甲苯磺酸单水合物(3.36，17.66 毫摩尔)。加热混合物到 120 ℃，蒸馏约 2 小时，然后予以冷却。加入饱和碳酸氢钠溶液，苯层被硫酸镁干燥。然后过滤苯层，用二乙醚冲洗滤纸残留物。

将苯/二乙醚混合物冷却到 0 ℃，15 分钟内加入 m－CPBA(75.5 克，0.35 摩尔)。在室温搅拌混合物 5 小时。以旋转蒸发器除去二乙醚，加入 400 毫升二氯甲烷，搅拌混合物 2 小时。另外加入 m－CPBA(30.0 克，0.14 摩尔)，搅拌混合物 2 小时。冷却混合物到 0 ℃，加入碘化钾(45 克)(于 150 水中)约搅拌混合物 15 分钟，然后加入硫代硫酸钠(40 克)(于 150 毫升水中)。经过 Kugelrohr 蒸馏(沸点 60－90 ℃[0.1 毫米汞柱])制得 30 克不纯的 1，2－环氧基－5，6－二氟茚满(油)。

不纯的1，2－环氧基－5，6－二氟茚满(4.5克)溶于100毫升乙醇，在10％炭上钯(450毫克)氢化15小时。过滤混合物，蒸发得到5，6－二氟－2－羟基茚满(2.72克，15.9毫摩尔)，熔点57℃－58℃。

如实施例2进行，但是用不同的起始物质取代5，6－二氟－1－羟基茚满，制得以下的式6化合物为：

用5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘取代，制得5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘，熔点93℃到94℃；

用4，6－二氟－1－羟基茚取代，制得4，6－二氟－2－羟基茚满取代，熔点52℃到56℃；

用6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘(油)℃；和

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－1－羟基萘取代，制得6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘。

实施例3

(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘

以下系制备式6中t为2，位于5－和7－位置的R^1为氟的化合物。

3，5－二氟苯基醋酸(100克，0.58摩尔)和亚硫酰氯化物(13.7M，100毫升，1.37摩尔)的混合物在室温搅拌15小时，蒸发的后得到油状残留物的3，5－二氟苯基乙酰氯化物。氯化铝(154克，1.16摩尔)在1升二氯甲烷中所形成的搅拌悬浮物被冷却到－65℃，滴加该酰氯化物(在200毫升二氯甲烷中)，使得反应温度不超过－60℃。在－65℃快速将乙烯气体吹入悬浮物中10分钟。在2小时中将反应温度回温到0℃，然后再冷却到－10℃，以500毫升水处理它。分离有机层，用100毫升氯化钠水溶液洗涤，然后以硫酸镁干燥它。过滤混合物，在减压下浓缩滤液。在真空中(沸点90－110℃[1.0到0.7毫米汞柱])蒸馏残留物，得到澄清滤液。再蒸馏(沸点100－105℃[0.3毫米汞柱])，得到白色固体的5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－酮(73.56克，0.342摩尔)，熔点46℃。

45分钟内将(1R，2S)－N－甲基非啶(81.3克，0.454摩尔)在1，2升无水二乙醚中所形成的溶液被加入氢化铝锂(在二乙醚中1.0M，416毫升，0.416摩尔)，在回流温度下加热混合物1小时，然后使其冷却到室温。在45分钟内加入2－乙基氨基吡啶(110.7克，0.907摩尔)在100毫升无水二乙醚

中所形成的溶液。在回流温度下加热混合物，然后冷却到－ 65 ℃。滴加 5，7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －酮(23.0 克， 0.107 摩尔)在 100 毫升二乙醚中所形成的溶液，使反应温度不超过－ 60 ℃。在－ 65 ℃到－ 68 ℃搅拌混合物，然后使其回温到－ 20 ℃，加入 3.0 升的 3N 氢氯酸，使反应温度不超过 35 ℃。分离二乙醚层，以 200 毫升饱和氯化钠洗涤，以硫酸镁干燥它。过滤混合物，在减压下浓缩滤液。在 20 毫升二乙醚和 200 毫升己烷中结晶，在真空中干燥，制得(R)－ 5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘(10.87 克， 0.05 摩尔)，熔点 85 ℃。$[\alpha]_D^{25}$ = + 36.03 ° (c = 1.59，氯仿)。

如实施例 3 进行，但是用不同的起始物质取代 3， 5 －二氟苯基醋酸，制得以下的式 6 化合物:

用 3 －氟苯基醋酸取代，制得(R)－ 7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘，熔点 59 ℃－ 61 ℃，$[\alpha]_D^{25}$ = + 48.8 ° (c = 2.0， 氯仿);

用 4 －氟苯基醋酸取代，制得(R)－ 6 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘，$[\alpha]^{25}$ = + 49.2 ° (c = 1.84， 氯仿);

用苯基醋酸取代，制得(R)－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘(油)，$[\alpha]^{25}$ = + 62.2 ° (c = 1.6， 氯仿); 和

用 3， 4 －二氟苯基醋酸取代，制得(R)－ 6， 7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘，熔点 88 ℃－ 92 ℃，$[\alpha]_D^{25}$ = + 39.0 ° (c = 2.2， 氯仿)。

如实施例 3 进行，但是用(1R， 2S)－ N －甲基菲啶取代(1S， 2R)－ N －甲基菲啶，制得(S)－ 5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘，熔点 84 ℃－ 85 ℃，$[\alpha]_D^{25}$ = + 37.4 ° (c = 2.6， 氯仿)。

如实施例 3 进行，但是用不同的起始物质取代 3， 5 －二氟苯基醋酸，在没有(1R， 2S)－ N －甲基菲啶或 2 －乙基氨基吡啶存在下，制得以下的式 6 化合物:

用 4 －溴苯基醋酸取代，制得 6 －溴－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘(油);

用 4 －氯苯基醋酸取代，制得 6 －氯－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟基萘(油);

用 3 －氯苯基醋酸取代，制得 7 －溴－ 1， 2， 3， 4 －四氢－ 2 －羟

基萘，熔点 79 ℃ - 81 ℃；

用 3，5 - 二氯苯基醋酸取代，制得 5，7 - 二氯 - 1，2，3，4 - 四氢 - 2 - 羟基萘，熔点 84 ℃ - 86 ℃；

用 3，5 - 二氟苯基醋酸取代，制得 5，7 - 二氟 - 1，2，3，4 - 四氢 - 2 - 羟基萘；

用 3，4 - 二氟苯基醋酸取代，制得 6，7 - 二氟 - 1，2，3，4 - 四氢 - 2 - 羟基萘；

用 3，4 - 二氯苯基醋酸取代，制得 6，7 - 二氯 - 1，2，3，4 - 四氢 - 2 - 羟基萘，熔点 103 ℃ - 105 ℃；和

用 4 - 氟苯基醋酸取代，制得 6 - 氟 - 1，2，3，4 - 四氢 - 2 - 羟基萘。

实施例 4

1，3 - 二氟 - 6，7，8，9 - 四氢 - 6 - 羟基 - 5H - 苯并环庚烯

以下系制备式 6 中 t 为 2，R^1 为氟且位于 1 - 和 3 - 位置的化合物。

5，7 - 二氟 - 1，2，3，4 - 四氢萘 - 1 - 酮(4.0 克，22.0 毫摩尔)，碘化辛(22.0 毫克，68.9 毫摩尔)和三甲基甲硅烷基氰化物(3.23 毫升，24.2 毫摩尔)的混合物在室温下及氩气中搅 18 拌小时。在真空中蒸发三甲基甲硅烷基氰化物，将残留物(6.13 克)溶于 45 毫升无水二乙醚。氢化铝锂(1.0M，24.2 毫升，24.2 毫摩尔)于二乙醚中被加入溶液，其加入速率得以维持温和的回流。在室温下搅拌混合物 1 小时，然后依序加入 0.84 毫升水，0.84 毫升的 15 % 氢氧化钠和 1.63 毫升额外的水。搅拌水层 10 分钟，过滤，以二乙醚萃取。以硫酸镁干燥混合萃取物，浓缩得到 4.21 克残留物。以闪式层析术(淋洗液为 10 % 甲醇/二氯甲烷)纯化残留物，得到 1 - 氨基甲基 - 5，7 - 二氟 - 1 - 羟基 - 1，2，3，4 - 四氢萘(3.67 克，17.2 毫摩尔)。

1 - 氨基甲基 - 5，7 - 二氟 - 1 - 羟基 - 1，2，3，4 - 四氢萘(3.58 克，16.8 毫摩尔)和亚硝酸钠(2.32 克，33.6 毫摩尔)的混合物在 8 毫升醋酸和 20 毫升水中在 - 5 ℃加热，然后使其回温到室温，搅拌 18 小时。蒸发除去溶剂，以急骤层析术(淋洗液为 50 % 己烷/二氯甲烷)纯化 3.14 克的残留物，制得 1.8 克残留物。纯化的残留物和氢化铝锂(9.2 毫升，9.2 毫摩尔)的混合物在四氢呋喃中于 0 ℃搅拌 18 小时，然后依序加入 0.64 毫升水，0.64 毫升 15 % 氢氧化钠和 1.3 毫升额外的水。以硫酸镁干燥四氢呋喃层，浓缩得到 1.8

克残留物。以急骤层析术(淋洗液为二氯甲烷)纯化，制得1，3－二氟－6，7，8，9－四氢－6－羟基－5H－苯并环庚烯(1.4克，7.06毫摩尔)。

实施例5

1，3－二氟－6，7，8，9－四氢－7－羟基－5H－苯并环庚烯

以下系制备式6中t为2，R^1为氟且位于1－和3－位置的化合物。

1，2－二溴－3，5－二氟苯(24.7克，91.6毫摩尔)、双(三苯基膦)钯(II)氯化物(2.57克，3.66毫摩尔)和三乙胺(51.0毫升，366毫摩尔)混合物在300毫升二甲基甲酰胺中，于氩气及约85℃被搅拌15分钟。加入肼水合物(366微升，7.54毫摩尔)，另外搅拌混合物10分钟。加入丙烯酸乙酯(39.7毫升，366毫摩尔)，混合物在氩气中及约85℃下被搅拌约144小时。减压蒸发而除去溶剂，残留物溶于1升醋酸乙酯，用水洗涤醋酸乙酯溶液三次，以硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到粗制的3－{3，5－二氟－2－[2－(乙氧基羰基)乙烯基]苯基}丙烯酸酯(36克)。

3－{3，5－二氟－2－[2－(乙氧基羰基)乙烯基]苯基}丙烯酸乙酯(5.7克，18.4毫摩尔)在250毫升醋酸乙酯中，于60psi及在10％炭上钯(0.57克)氢化4小时，然后以Celite过滤。蒸发溶剂，得到无色油状的3－{3，5－二氟－2－[2－(乙氧基羰基)乙基]苯基}丙酸乙酯(5.73克，22.4毫摩尔)。

三级丁氧化钾(167毫升，0.167毫摩尔)于二甲基酰胺中被加入400毫升甲苯，蒸发除去二甲基甲酰胺。加入3－{3，5－二氟－2－[2－(乙氧基羰基)乙基]苯基}丙酸乙酯(5.65克，18.0毫摩尔)，在氩气及100℃搅拌混合物8小时。冷却混合物到0℃，以11.5毫升醋酸酸化，以水洗涤三次，以硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到1，3－二氟－6，7，8，9－四氢－7－氧－5H－苯并环庚烯－6－羧酸乙酯和1，3－二氟－6，7，8，9－四氢－7－氧－5H－苯并环庚烯－8－羧酸乙酯的混合物(4.3克)。

羧酸酯异构体(4.2克)溶于20毫升醋酸和10毫升9N氢氯酸，回流溶液10小时。冷却混合物到室温，以二乙醚萃取(1×200毫升，然后1×50毫升)。合并萃取物，并与120毫升10％碳酸钠水溶液混合。以硫酸镁干燥有机层，然后蒸发除去溶剂。以闪式色谱法(淋洗液为50％己烷/二氯甲烷)纯化残留物，制得1，3－二氟－6，7，8，9－四氢－5H－苯并环庚－7－酮(1.5克，7.6毫摩尔)。

1，3－二氟－6，7，8，9－四氢－5H－苯并环庚－7－酮(1.5克，

7.6 毫摩尔)溶于 30 毫升无水四氢呋喃中，在氩气中将溶液冷却到 0 ℃，2 分钟内加入 1M 氢化铝锂(7.5 毫升，7.5 毫摩尔)(于四氢呋喃中)。在 0 ℃搅拌混合物 1 小时，然后依序加入 0.28 毫升水，0.28 毫升 15 % 氢氧化钠水溶液和 0.9 毫升水。搅拌混合物 5 分钟，过滤，以醋酸乙酯洗涤，硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到 1，3 - 二氟 - 6，7，8，9 - 四氢 - 7 - 羟基 - 5H - 苯并环庚烯(1.55 克，7.8 毫摩尔)的油。

实施例 6

(S) - 5，7 - 二氟 - 1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基胺氢氯化物

以下系制备式 3 中 n 为 1，t 为 2，5 - 和 7 - 位置的 R^1 为氟的化合物。

(a)三氟醋酸酐(7.7 公斤，5.3 升，37.5 摩尔)被加热到回流，在 30 分钟内将 L - 天冬氨酸(2.0 公斤，15.0 摩尔)在 9 升三氟醋酸中所形成的溶液(逐渐加热到 65 ℃，搅拌 3 小时而制成)加入回流中的三氟醋酸酐。然后蒸馏混合物，除去 9 升的三氟醋酸。在通入氮气下将残留的混合物加入 8 升的冷己烷。在冰浴中搅拌己烷混合物 3 小时，制得结晶性物质。过滤并分离该物质，以约 25 升己烷洗涤滤过的残留物，在 50 ℃及通入氮气的真空烘箱中干燥到恒重，得到 N - (三氟乙酰基) - L - 天冬氨酸酐(2.9 公斤，13.7 摩尔)，熔点 140 ℃ - 141 ℃。$[\alpha]_D$ - 27.4 °(c = 3.28，四氢呋喃)。

(b)1，3 - 二氟苯(2.3 公斤，20.0 摩尔)在 5 升二氯甲烷中所形成的溶液加入在 25 升二氯甲烷中的 N - (三氟乙酰基) - L - 天冬氨酸酐(4.2 公斤，20.0 摩尔)和氯化铝(7.4 公斤，55.5 摩尔)的混合物。反应混合物的温度在 1.5 小时内逐渐增加，另外保持在回流温度达 3 小时。然后冷却混合物，在良好搅拌下加入 10 升的水和 20 升的 6N 氢氯酸。分离二氯甲烷层，先后用水和盐水洗涤，在大气压下蒸发以除去挥发物。

将残留物溶于 40 升甲苯，在真空中蒸发混合物以除去 8 升挥发物，将溶液加热到 50 ℃，加入 8 升的己烷。将混合物冷却到 30 ℃，加入 90 升的己烷。然后在 25 ℃搅拌混合物 3 小时，得到结晶性物质。过滤并分离该物质，以 3 × 10 升己烷洗涤滤过的残留物，在室温及通入氮气的真空烘箱中干燥到恒重，得到(S) - 2 - [(三氟乙酰基)氨基] - 4 - (2，4 - 二氟苯基) - 4 - 氧丁酸(5.2 公斤，16.0 摩尔)，熔点 82.4 - 84.0 ℃。$[\alpha]_D$ + 15.2 °(c = 0.956，甲醇)。

(c)(S) - 2 - [(三氟乙酰基)氨基] - 4 - (2，4 - 二氟苯基) - 4 - 氧丁酸

(4.8公斤， 14.7摩尔)和活性碳(Darco®(0.4公斤))混合物在5升醋酸中于室温下搅拌1小时。混合物被过滤到Pearlman催化剂(0.5公斤， 50％湿重)，以15升冰醋酸予以洗涤。 1升冰醋酸中的硫酸(1.2升， 21.8摩尔)被过滤到混合物中，以2.8升冰醋酸洗涤。反应容器在氮气吹洗三次然后氢气吹洗六次以抽真空，使压力到10psig。在通入氢气的大气压力及室温下激烈搅拌混合物达24小时。然后将氮气通入反应容器，过滤混合物到4.6公斤的醋酸钠三水合物。用10升冰醋酸洗涤滤纸，在真空中蒸馏除去冰醋酸。

残留物在20升二氯甲烷和40升水中分配，水层被10升二氯甲烷萃取，混合的二氯甲烷被 10 升水洗涤，然后二氯甲烷用硫酸钠(10 公斤)干燥，过滤。在真空中除去溶剂，残留物溶于5升的二氯甲烷中。在通入氮气中将溶液加入 15 升的己烷，其加入速率使己烷混合物的温度维持在 0 ℃和 5 ℃之间。使混合物静置1小时，得到结晶性物质。过滤并分离该物质，以10升己烷洗涤滤过的残留物，在25 ℃及通入氮气的真空烘箱中干燥到恒重，得到(S)－2－[(三氟乙酰基)氨基]－4－(2， 4－二氟苯基)丁酸(3.3公斤， 10.4摩尔)，熔点62－83.5 ℃。分析纯样品的熔点为86 ℃－89 ℃。$[\alpha]_D$ + 6.8°(c = 0.995， 甲醇)。

(d)五氯化磷(2.2公斤， 10.6摩尔)在12升二氯甲烷中所形成的悬浮物冷却到5 ℃，在20分钟内加入(S)－4－(2， 4－二氟苯基)－2－[(三氟乙酰基)氨基]丁酸(3.1公斤， 9.9摩尔)(12升二氯甲烷中)。薄层层析(甲醇骤冷等分试样)证实丁酸已转换成相对应的酰氯化物。

搅拌混合物30分钟，然后被加入氯化铝(4.3公斤)在38.8升二氯甲烷中所形成的泥状物，添加速率使泥状物温度维持在1 ℃和5 ℃之间。搅拌反应混合物1小时，然后被加入到28公斤的冰和5.3公斤浓氢氯酸中。搅拌混合物1小时，使温度回升到20 ℃。

分离水相，以二氯甲烷萃取(2 × 15升)，用水洗涤二氯甲烷层一次，与二氯甲烷萃取物混合。然后用水洗涤混合的二氯甲烷。添加碳酸氢钠水溶液以调整水相的pH为6。再分别用水和盐水洗涤二氯甲烷层。以硫酸钠干燥二氯甲烷并过滤。在大气压下蒸发浓缩混合物，残留物溶于15升甲醇中。蒸馏甲醇溶液以除去残留的二氯甲烷，然后加入9.9升水。使混合物回温到56 ℃，使其冷却到室温，然后约搅拌12小时。过滤分离而制得结晶性物质。用15升水洗涤虑纸残留物，在真空中及室温下通入氮气以干燥分离的物质到恒

重为止。

在 90 ℃将该物质溶于 5 升甲苯中，在 80 ℃与 10 升的庚烷混合。混合物的温度在 1.5 小时内逐渐降低，然后在 5 ℃搅拌混合物约 12 小时，得到结晶性物质。过滤分离该物质，用 15 升庚烷洗涤滤纸残留物，在真空及室温下通入氮气干燥分离的物质到恒重为止，制得(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 3， 4 －二氢－(2H)－萘－ 1 －酮(2.0 公斤， 6.8 摩尔)，熔点 142.4 － 144.6 ℃。$[\alpha]_D$ － 59.4 ° (c = 0.994， 甲醇)。

(e)含(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 3， 4 －二氢－(2H)－萘－ 1 －酮 1(1.1 公斤， 3.8 摩尔)和在 11 升三氟醋酸中的 Pearlman 催化剂(0.55 公斤， 50 % 湿重)的混合物在反应容器中，容器被通入氮气八次，然后通入氢气八次以抽真空，使压力到 11psig。在通入氢气(125 psig)的及室温下激烈搅拌混合物达 24 小时。薄层层析证实萘－ 1 －酮转换成(S)－ 1 －羟基－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 3， 4 －二氢－(2H)－萘。

(f)然后加入硫酸(1.1 升， 19.4 摩尔)(在 1 升三氟醋酸中)，在室温下通入氢气(125psig)又搅拌混合物 24 小时。然后氮气吹洗反应容器，以 Celite 过滤混合物，以 11 升三氟醋酸洗涤。滤液与 2.8 公斤醋酸钠三水合物和 80 升水混合，混合物冷却到 10 ℃，得到结晶性物质。过滤分离该物质，用 10 升冰水洗涤滤纸残留物，干燥制得(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘(0.8 公斤， 2.9 摩尔)，熔点 159.9 － 160.9 ℃。$[\alpha]_D$ － 56.0 ° (c = 1.01， 甲醇)。

(g)氢氧化锂单水合物(7.8 克， 0.2 摩尔)加入(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘(20.8 克， 74.5 毫摩尔)在 187 毫升甲醇和 21 毫升水中所形成的溶液中。在回流下搅拌混合物 30 分钟，以 200 毫升甲醇稀释它。然后将稀释后的混合物与 60 毫升水， 24.8 毫升浓氢氯酸和 4.2 克活性碳 Darco® 混合。搅拌混合物 30 分钟，然后以 Celite 过滤。蒸馏滤液直到温度达 75 ℃。使残留的混合物冷却，并静置约 60 小时。然后使混合物在冰浴中冷却，得到结晶性物质。过滤分离该物质，用水洗涤滤纸残留物，在真空及室温下通入氮气以干燥分离的物质到恒重为止，制得(S)－ 5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺氢氯化物(14.8 克， 67.6 毫摩尔)，熔点大于 280 ℃。$[\alpha]_D$ － 66.2 ° (c = 0.162， 甲醇)。

实施例 7

(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯

以下系制备式5中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟且L为甲磺酰氧基的化合物。

如实施例3所制备的(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘(59.0克，0.32摩尔)和三乙胺(13.8M，74.2毫升，0.53摩尔)混合物在1.78升二乙醚中在甲醇/冰浴中冷却。在氩气中于5－10分钟内加入甲烷磺酰氯化物(12.9M，37.2毫升，0.48摩尔)，然后在室温下搅拌混合物18小时。混合物在水和醚之间分配，分离醚层，用醚萃取水层。混合醚层各被1N氢氯酸，饱和碳酸氢钠溶液，盐水洗涤一次，然后以硫酸镁干燥。蒸发后，得到粗制灰白色固体的(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2基甲烷磺酸酯(87.12克)，熔点79℃－80℃，$[\alpha]_D^{25}$ = + 16.77°(c = 2.0，氯仿)。

依实施例7进行，但是采用不同起始物质取代(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘，制得以下的式5化合物：

用1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用(R)－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得(R)－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用(R)－5－氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得(S)－5－氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用(R)－6－氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得(S)－6－氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用(R)－7－氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得(S)－7－氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得2－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用(－)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得(－)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得6，7－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯；

用(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得

(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯;

用5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得5，7－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯;

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯;

用(R)－6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基萘取代，制得(S)－6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－萘－2－基甲烷磺酸酯;

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－2－羟基－7－甲氧基萘取代，制得6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－2－基甲烷磺酸酯;

用2－羟基茚满取代，制得茚满－2－基甲烷磺酸酯;

用4，6－二氟－2－羟基茚满取代，制得4，6－二氟茚满－2－基甲烷磺酸酯;

用5，6－二氟－2－羟基茚满取代，制得5，6－二氟茚满－2－基甲烷磺酸酯;

用5，6－二氟－1－羟基茚满取代，制得5，6－二氟茚满－1－基甲烷磺酸酯;

用5，7－二氟－1－羟基茚满取代，制得5，7－二氟茚满－1－基甲烷磺酸酯;

实施例8

(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物

以下系制备式3中n为1，t为2，位于5－和7－位置的R^1为氟的化合物。

如实施例7所制备的(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯(54.0克)和叠氮锂(15.8克，0.322摩尔)混合物在400毫升二甲基甲酰胺中于50℃及氩气中搅拌16小时。以200毫升水骤冷反应，以1升戊烷萃取混合物。以50毫升水洗涤萃取物，硫酸镁干燥。在减压下及35℃蒸发,得到粗制的黄色油残留物(S)－2－叠氮基－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘(59.8克)。

叠氮残留物溶于1.2升醋酸乙酯，于10％炭上钯(6克)氢化6小时，每个小时再加入氢气以除去产生的氮气。然后以Celite过滤混合物，和醚类氯

化氢(1N，250毫升)一起搅拌，得到结晶性物质。在4小时内过滤分离该物质，用醋酸乙酯洗涤滤纸残留物。在真空中除去残留的溶剂，得到白色固体的(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物(48.2克，0.22摩尔)，熔点大于280℃，$[\alpha]_D^{25} = -60.15°$ (c = 2.7，甲醇)。

依实施例8进行，但是采用不同起始物质取代(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯，制得以下的式3化合物：

用1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，熔点239℃－242℃；

用(R)－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(S)－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，熔点241℃－244℃；

用(R)－5－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(S)－5－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，熔点大于280℃；

用(R)－6－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(S)－6－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，熔点264℃－265℃；

用(R)－7－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(S)－7－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，熔点大于280℃；

用6，7－二氯－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得6，7－二氯－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，熔点大于280℃；

用(－)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(－)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；

用6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；

用(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(R)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；溶点大于280℃；

用5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，

制得5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；

用(R)－6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得(S)－6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－2－基甲烷磺酸酯取代，制得6，8－二氟－7－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物；

用2－茚满－2－基甲烷磺酸酯取代，制得茚满－2－基胺氢氯化物；

用4，6－二氟茚满－2－基甲烷磺酸酯取代，制得4，6－二氟茚满－2－基胺；

用5，6－二氟茚满－2－基甲烷磺酸酯取代，制得5，6－二氟茚满－2－基胺氢氯化物，熔点大于280℃；

用5，6－二氟茚满－1－基甲烷磺酸酯取代，制得5，6－二氟茚满－1－基胺氢氯化物；和

用5，7－二氟茚满－1－基甲烷磺酸酯取代，制得5，7－二氟茚满－1－基胺氢氯化物；

实施例9

5，7－二氟－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，R^3和R^4和R^5为氢，位于5－和7－位置的R^1为氟的化合物。

如实施例8所制备的(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺(2.05克，11.2毫摩尔)和二甲氧基乙醛(1.73克，13.1毫摩尔)混合物在50毫升乙醇中于10％炭上钯(500毫克)进行氢化18小时。过滤混合物，蒸发浓缩。残留物与在30毫升1N氢氯酸和20毫升乙醇中的硫氰酸钾(1.57克，16.2毫摩尔)混合，混合物在70－80℃加热18小时。混合物在冰浴中冷却，得到结晶性物质，经过滤分离，于醋酸乙酯/己烷中再结晶，制得1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(1.27克，4.76毫摩尔)，熔点250℃－251℃。

依实施例9进行，但是采用不同起始物质取代(S)－5，7－二氟－1，

2，3，4－四氢萘－2－基胺，制得以下的式Ⅰ化合物：

用7－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(7－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点215℃－217℃；

用6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点242℃－243℃；

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点260℃－261℃

用5－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－5－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点233℃－235℃；

用6－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－6－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点226℃－227℃；

用7－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点271℃－273℃；

用8－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－8－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点249℃－251℃；

用6，8－二氟－7－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得1－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点228℃－230℃；

用5－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－1－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－5－甲氧基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点176℃－177℃；

用6－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－1－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－6－甲氧基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点190℃－192℃；

用7－甲氧基－1，2，3，4－四氢萘－1－基胺取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点142℃－143℃；

用4，6－二氟茚满－2－基胺取代，制得1－(4，6－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点185℃－186℃；

用5，6－二氟茚满－2－基胺取代，制得1－(5，6－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点255℃－257℃；

用5－甲氧基茚满－1－基胺取代，制得1－(5－甲氧基茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点195℃－196℃；

用(－)－4，6－二氟茚满－1－基胺取代，制得(＋)－1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点191℃－193℃；

用(＋)－4，6－二氟茚满－1－基胺取代，制得(－)－1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点181℃－191℃；

用5，6－二氟茚满－1－基胺取代，制得1－(5，6－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点183℃－187℃；和

用5，7－二氟茚满－1－基胺取代，制得1－(5，7－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点212℃－215℃；

实施例10

(－)－6，7－二氟－2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘

以下系制备式9中n为1，t为2，位于5－和7－位置的R^1为氟的化合物。

如实施例8所制备的(－)6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺(0.56克，3.06毫摩尔)和1，1'－硫羰基二咪唑(0.82克，4.59毫摩尔)混合物在15毫升醋酸乙酯中被搅拌，直到反应完全为止。蒸发除去溶剂，在硅胶上(淋洗液为5％丙酮/二氯甲烷)进行柱层析以纯化残留物，制得(－)－6，7－二氟－2－异硫氰－1，2，3，4－四氢萘(0.55克，2.42毫摩尔)。$[\alpha]_D^{25}$ = 15.5°(c = 1.0，甲醇)。

依实施例10进行，但是采用不同起始物质取代(－)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺，制得以下的式9化合物：

用1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘(油)；和

用(+)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得(+)－6，7－二氟－2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘，熔点206－207℃。

实施例11

(－)－6，7－二氟－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，R^3，R^4和R^5各为氢，R^1为氟且位于6－和7－位置的化合物。

如实施例10所制备的(－)－6，7－二氟－2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘(0.49克，2.2毫摩尔)和2，2－二甲氧基乙基胺(0.23克，2.2毫摩尔)混合物在二甲基甲酰胺中于85℃加热2.5小时，在减压下除去溶剂，残留物溶于2到3毫升的乙醇和20毫升4N的氢氯酸中。在85℃加热溶液约48小时，冷却的后得到结晶性物质。过滤分离该物质，干燥。在硅胶上柱层析(淋洗液为3％甲醇/二氯甲烷)进行纯化，得到(－)－6，7－二氟－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.225克，0.84毫摩尔)，熔点200℃－205℃，$[\alpha]_D^{25}$－77.9°(c＝0.6，2:1的氯仿/甲醇)。

依实施例11进行，但是用(+)－6，7－二氟－2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘取代(－)－6，7－二氟－2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘，制得(+)－6，7－二氟－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.225克，0.84毫摩尔)，熔点206℃－207℃。$[\alpha]_D^{25}$－86.98°(c＝1.06，2:1的氯仿/甲醇)。

实施例12

1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式(I)a中n为0，t为2，R^1为位于4－和6－位置的氟，R^3，R^4和R^5各为氢的化合物。

4，6－二氟茚满－1－酮(11.3克，67.26毫摩尔)，2，2－二甲氧基乙基胺(7.07克，67.26毫摩尔)和氰硼氢化钠(4.23克)混合物在75毫升甲醇中在温和回流下加热，并于氮气中搅拌约18小时。另外加入氰硼氢化钠(2.12克)，混合物在65℃加热20小时。蒸发除去溶剂，在硅胶上进行柱层析而纯化(淋洗液为2.5％甲醇/二氯甲烷)，制得(4，6－二氟茚满－1－基)－(2，

2 - 二甲氧基乙基)胺。

(4， 6 - 二氟茚满 - 1 - 基) - (2， 2 - 二甲氧基乙基)胺(11.68 克， 45.9 毫摩尔)和硫氰化钾(4.46 克， 45.9 毫摩尔)混合物在 21.6 毫升 12N 氢氯酸，86 毫升乙醇和 86 毫升水中，于 80 到 85 ℃加热 15 小时。混合物在冰浴中冷却，以水稀释，得到结晶性物质。过滤分离该物质，滤纸残留物被冷乙醇(2 × 25 毫升)和 50 毫升二乙醚洗涤。干燥制得 1 - (4， 6 - 二氟茚满 - 1 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮(5.65 克， 22.2 毫摩尔)，熔点 205 - 207 ℃。

依实施例 12 进行，但是采用不同起始物质取代 4， 6 - 二氟 - 茚满 - 1 - 酮，制得以下的式 I 化合物:

用 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 酮取代，制得 1 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，烷点 188 ℃ - 189 ℃;

用 6 - 甲氧基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 酮取代，制得 1 - (6 - 甲氧基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 190 ℃ - 192 ℃;

用 5 - 甲氧基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 酮取代，制得 1 - (5 - 甲氧基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 176 ℃ - 177 ℃;

用 7 - 甲氧基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 酮取代，制得 1 - (7 - 甲氧基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 1 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 142 ℃ - 143 ℃;

用茚满 - 2 - 酮取代，制得 1 - (茚满 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 210 ℃ - 211 ℃; 和

用茚满 - 1 - 酮取代，制得 1 - (茚满 - 1 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 136 ℃ - 137 ℃。

实施例 13

1 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基)咪唑

以下系制备式 11 中 n 为 1， t 为 0 的化合物。

如实施例 7 所制备的 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基甲烷磺酸酯(15.74 克， 69.6 毫摩尔)和咪唑(23.68 克， 349 毫摩尔)混合物在 100 毫升二甲基甲酰胺中，于 80 ℃ - 90 ℃及氩气中加热 24 小时。真空中于旋转蒸发器除去溶剂，将残留物溶于 500 毫升醋酸乙酯，以水 (5 × 250 毫升) 洗涤溶液。混合

的水层被500毫升的醋酸乙酯萃取，萃取物然后被水洗涤(5 × 250毫升)。合并的醋酸乙酯萃取物被饱和氯化钠溶液洗涤，硫酸镁干燥，旋转蒸发器浓缩。在硅胶上进行柱层析而纯化(淋洗液为5％甲醇/二氯甲烷)，制得1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑(5.18克，26.1毫摩尔)，熔点93℃－95℃。

依实施例13进行，但是采用4－甲基咪唑取代咪唑，以2－溴－1，2，3，4－四氢萘－1－酮取代1，2，3，4－四氢萘－2－基甲烷磺酸酯，然后还原它，制得1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－甲基咪唑。

实施例14

(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺

以下系制备式11中n为1，t为2，R^1为位于5－和7－位置的氟，R^4为氢的化合物。

如实施例29所制备的甲酰胺(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺(1.38克，4.27毫摩尔)和活性Raney®镍(11克)混合物在50毫升乙醇中于80℃快速搅拌1小时。以Celite过滤混合物，滤液蒸发成为白色固体(0.98克)。此固体被醋酸乙酯/甲醇再结晶而得到(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺，熔点194℃－195℃。

依实施例14进行，但是以不同起始物质取代(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺，制得以下式11化合物：

用(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物取代，制得(S)－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]胺，熔点273℃－274℃；和

用1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢－咪唑－2－硫酮取代，制得1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑。

实施例15

3－氨基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑

－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3为氨基，R^4和R^5为氢的化合物。

如实施例13所制备的1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑(198毫克，1毫摩尔)和邻－1，3，5－三甲基苯磺酰基羟基胺(215毫克，1毫摩尔)的混合物在乙腈中于氩气中搅拌18小时，此反应混合物被二乙醚稀释，得到油状的沉淀物。溶剂被滗析，以二乙醚(2×10毫升)洗涤残留物。在真空中蒸发残留溶剂。残留物和虫胶硫(32毫克，1.0毫摩尔)混合物于1毫升吡啶和0.5毫升三乙胺中于约90℃及氩气中加热4小时。蒸发除去残留物，残留物与甲苯进行共蒸发。残留物在硅胶上被二氯甲烷淋洗进行柱层析而纯化残留物，制得3－氨基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(5.18克，26.1毫摩尔)，熔点187℃－189℃。

依实施例15进行，但是以不同起始物质取代邻－1，3，5－三甲基苯磺酰基羟基胺和/或1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑，制得以下式I化合物:

用溴醋酸三级丁酯取代，制得3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基醋酸三级丁酯；烷点167℃－169℃;

用4－溴丁酸甲酯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丁酸甲酯;

用5－溴甲基吡啶甲酸甲酯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得5－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]吡啶甲酸甲酯(油);

用4－溴甲基苯酸甲酯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯，熔点133－135℃;

用3－溴甲基苯酸甲酯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯，熔点130－132℃;

用3，4－二甲氧基苄基氯化物和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－

基)咪唑取代，制得3－(3，4－二甲氧基苄基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点129－131℃；

用4－溴甲基苯酸甲酯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－甲基咪唑取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯，熔点140－141℃；

用6－二甲基氨基－3－溴哒嗪和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得3－(6－二甲基氨基哒嗪－3－基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点198－199℃；

用2－溴乙基苯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得3－(2－苯基乙基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点140－142℃；

用4－(2－溴乙基)苯酸甲酯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得4－{2－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]乙基}苯酸甲酯，熔点159－161℃；

用4－(2－溴乙基)苯酸和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基乙基]苯酸，熔点227－230℃；

用3，4－二甲氧基－1－(2－溴乙基)苯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得3－[2－(3，4－二甲氧基苯基)乙基]－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点97－101℃；

用4－(2－溴乙基)苯酸和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得(S)－4－{2－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]乙基}苯酸，熔点222－224℃，以甲醇中的氢氧化钾处理，蒸干，于甲醇/异丙醇再结晶，制得(S)－4－{2－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]乙基}苯酸钾，熔点大于280℃；

用4－(2－溴乙基)－1－氯基苯和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，

4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得(S)－3－[2－(4－氰基苯基)乙基]－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢－咪唑－2－硫酮，熔点130－133℃；

用4－(2－溴乙基)苯和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得(S)－3－(2－苯基乙基)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点131℃－133℃；

用4－(2－溴乙基)－1－氰基苯和1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑取代，制得3－[2－(4－氰基苯基)乙基]－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点169℃－170℃；

用4－(2－溴乙基)苯酸和(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺取代，制得(S)－4－{2－[4－甲酰基氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]乙基}，苯酸；和

用3－溴丙酸乙酯和(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺取代，制得(S)－3－[4－甲酰基氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯。

实施例16

1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3，R^4和R^5各为氢的化合物。

如实施例13所制备的1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑(1.6克，8.1毫摩尔)于30毫升四氢呋喃所形成溶液冷却到－78℃，在15分钟内加入正丁基锂(6毫升，9.7毫摩尔)。混合物在－78℃搅拌1小时，加入虫胶硫(0.34克，10.5毫摩尔)，混合物在－78℃再搅拌2小时，然后使其回温到室温。混合物倒入100毫升水中，得到结晶物质。过滤分离该物质，用乙醚洗涤，干燥。用二氯甲烷萃取滤液(2×100毫升)，用盐水洗涤萃取物，硫酸钠干燥，蒸发浓缩。残留物在硅胶上柱层析纯化(淋洗液1.5％甲醇(含2％浓氢氧化钠)]。混合结晶物质，得到1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.81克，3.5毫摩尔)，熔点233℃－234

℃。

实施例 17

5 - 氨基 - 1 -(1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 0， R^3和 R^4为氢， R^5为氨基的化合物。

如实施例 10 所制备的 2 - 异硫氰基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(1.92 克，10.1 毫摩尔)和氨基乙腈氢氯化物(0.94 克， 10.1 毫摩尔)混合物在 1.41 毫升三乙胺中于 60 ℃加热 1 小时。蒸发溶剂，残留物被闪式层析纯化(淋洗液为二氯甲烷，接着为 3 % 甲醇(二氯甲烷中))。纯化的残留物于醋酸乙酯/己烷再结晶。残留物(1.06 克)和 44 毫升 0.1N 氢氧化钾在氮气中搅拌 15 分钟。过滤分离残留物，用水洗涤，空气干燥，然后与二氯甲烷搅拌。过滤，干燥，制得 5 - 氨基 - 1 -(1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 169 ℃ - 171 ℃。

实施例 18

(S)- 5 - 羟基甲基 - 1 -(5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 2， 5 - 和 7 - 位置的 R^1为氟， R^5为羟基甲基的化合物。

硫氰酸钾(15.9 克， 162.6 毫摩尔)在氮气中被加热到 175 ℃而干燥，然后在真空中通入数次氮气吹洗而冷却。二羟基丙酮(15.9 克， 176.7 毫摩尔)和如实施例 6 所制备的(S)- 5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基胺氢氯化物(30.0 克， 137.0 毫摩尔)混合物(于 540 毫升醋酸乙酯中)加入干燥硫氰酸钾。反应容器通入氮气，加入 40.83 克冰醋酸。反应混合物在 35 ℃搅拌 15 分钟，加入 100 ml 的 1.0 M 硫酸。混合物搅拌，然后在冰浴中冷却，加入 2.5M 氢氧化钠直到混合物 pH 为 7 。先后用 50 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 50 毫升盐水洗涤有机层。蒸馏有机层使浓缩到 480 毫升，混合物冷却到 6 ℃，使其静置 12 小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用冷醋酸乙酯洗涤滤纸残留物，干燥分离的物质。

该物质溶于 650 毫升醋酸乙酯和 25 毫升水中，蒸馏混合物直到除去 500 毫升的挥发物。冷却混合物到室温，搅拌 45 分钟，得到结晶物质。过滤分离

该物质，用冷醋酸乙酯洗涤滤纸残留物。在真空中通入氮气使干燥，制得(S)－5－羟基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(30.4克，107.4毫摩尔)，熔点206－207℃，$[\alpha]_D^{25}$－40°(c＝0.682，甲醇)。

依类似实施例18方式进行，但是用(S)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物取代(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物，制得(S)－5－羟基甲基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点247℃－248℃。

实施例19

(S)－5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^3和R^4为氢，R^5为氰基的化合物。

如实施例8所制备的(S)－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺氢氯化物(50.3克，0.23摩尔)和氢氧化钠(10.0克，0.25摩尔)在450毫升水中所形成的溶液被加热到50℃，然后加入甲醛亚硫酸氢钠络合物(30.8克，0.23摩尔)。搅拌混合物30分钟，加入氰化钾(15.0克，0.23摩尔)。加热混合物到80℃，搅拌1小时，冷却到室温，然后用醋酸乙酯萃取。蒸发得到油状残留物(51.3克)。在硅胶上进行柱层析纯化(淋洗液为5％甲醇/二氯甲烷)，制得(S)－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基－氨基)乙腈(39.4克)和(S)－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺(7.12克)。依上述类似方式进行，循环回收起始物质，混合后得到(S)－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基－氨基)乙腈(44.8克，0.20摩尔)，熔点73－76℃，$[\alpha]_D^{25}$＝－58.04°(c＝1.6，氯仿)。

(S)－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基－氨基)乙腈在甲酸丁酯(8.7M，240毫升，2.10摩尔)中所形成的溶液被加热到回流，在氮气中搅拌19小时。在减压下除去溶剂，加入甲苯，然后蒸发。干燥后得到油状残留物(S)－N－(氰基甲基)－N－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)甲酰胺(53.2克)。将甲酰胺(53.2克)和甲酸乙酯(12.4M，48.7毫升，0.604摩尔)在0.925升无水四氢呋喃中所形成的搅拌混合物冷却到－

15 ℃．在 20 分钟内加入三级丁氧化钾在四氢呋喃(1.0M， 302 毫升， 0.302 摩尔)中所形成的溶液，搅拌混合物 18 小时．蒸发溶剂，得到残留物(S)－ N －(1 －氰基－ 2 －氧乙烯基)－ N －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)甲酰胺。

(S)－ N －(1 －氰基－ 2 －氧乙烯基)－ N －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)甲酰胺钾和硫氰酸钾(78.1 克， 0.80 摩尔)混合物在 0.99 升 1N 氢氯酸和 0.497 升乙醇中被加热到 85 ℃，搅拌 135 分钟。然后混合物在冰浴中冷却，形成沉淀，收集成为泥状物。在载于己烷的硅胶上进行柱层析纯化(淋洗液为 10 % 丙酮/二氯甲烷)，制得(S)－ 5 －氰基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮(18.1 克， 0.06 摩尔)，熔点 241 － 249 ℃，$[\alpha]_D^{25}$ = － 69.1 ° (c = 1.20， DMSO)。

依实施例 19 进行，但是用不同起始物质取代(S)－(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺氢氯化物，制得以下式 I 化合物:

用 5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得 5 －氰基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮，熔点 255 ℃(分解);

用(R)－ 5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得(R)－ 5 －氰基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮;

用(S)－ 7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得(S)－ 5 －氰基－ 1 －(7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮;

用(S)－ 6 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得(S)－ 5 －氰基－ 1 －(6 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮;

用(S)－ 5 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得(S)－ 5 －氰基－ 1 －(5 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮;

用(S)－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得(S)－ 5 －氰基－ 1 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮;

用 6， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺取代，制得 5 －

氰基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮;

用(S)－6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得(S)－5－氰基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮；和

用5，6－二氟茚满－2－基胺取代，制得5－氰基－1－(5，6－二氟－茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮。

实施例20

(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^3和R^4为氢，R^5为氨基甲基的化合物。

如实施例19所制备的(S)－5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(5.0克，0.017摩尔)在75毫升四氢呋喃所形成的溶液在氩气中于冰浴中搅拌，在10分钟内滴加LAH在四氢呋喃(1.0M，34.3毫升，34.3毫摩尔)中所形成的溶液。混合物冷却到0℃，搅拌30分钟，使其回温到室温，静置1.5小时。混合物冷却到0℃，然后加入足量的饱和酒石酸钠钾溶液，使混合物自由搅拌。另外加入30毫升饱和酒石酸钠钾溶液和200毫升10％甲醇(二氯甲烷中)，混合物搅拌15分钟，然后加入100～150 ml水。分离有机层，水相被10％甲醇(二氯甲烷中)萃取二次(2×125毫升)，合并的萃取物被75毫升水洗涤，硫酸镁干燥，蒸发浓缩成残留物(5.2克)。在硅胶(淋洗液为5％甲醇/二氯甲烷)上进行柱层析纯化，制得(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(2.92克，10.0毫摩尔)。

(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮溶于甲醇中，用1.5当量无水氯化氢(乙醚中)处理，与醋酸乙酯进行共蒸发，除去溶剂，制得(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点245℃，$[\alpha]_D^{25}$ = 11.30°(c = 0.5，DMSO)。

如实施例20方式进行，但是用不同的起始物质取代(S)－5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－

2－硫酮，制得以下式Ⅰ化合物:

用5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点172℃－178℃，和5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点265℃－270℃;

用(R)－5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(R)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物;

用(S)－5－氰基－1－(7－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(S)－5－氨基甲基－1－(7－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点237℃－247℃;

用(S)－5－氰基－1－(6－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(S)－5－氨基甲基－1－(6－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点240℃－249℃;

用(S)－5－氰基－1－(5－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(S)－5－氨基甲基－1－(5－氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点273℃－276℃;

用(S)－5－氰基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(S)－5－氨基甲基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点255℃－258℃;

用5－氰基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得5－氨基甲基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点260－263℃(分解);

用(S)－5－氰基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(S)－5－氨基甲基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点253℃－270℃；和

用5－氰基－1－(5，6－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得5－氨基甲基－1－(5，6－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点大于280℃(分解)；

实施例21

1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5(1H)－四唑－5－基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为1H－四唑－5－基的化合物。

如实施例19所制备的5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.554克，1.9毫摩尔)在1.6毫升三丁基锡叠氮中的混合物在130℃下的氮气中被加热2.5小时，然后加入10毫升甲苯。混合物冷却到室温，约加入5毫升的二乙醚。混合物冷却到0℃，然后用10毫升1N氯化氢(二乙醚中)处理约15分钟。混合物倒入氟化钾单水合物(15.0克)在15到20毫升水和75毫升醋酸乙酯中所形成的溶液中。用2N氢氧化钠萃取醋酸乙酯层，用二氯甲烷洗涤水层6次。用浓氢氯酸酸化水层，然后用醋酸乙酯萃取。蒸发溶剂，制得1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5(1H)－四唑－5－基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.57克，1.7毫摩尔)，熔点214℃－215℃。

依实施例21进行，但是用不同起始物质取代5－氰基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，制得以下式I化合物：

用5－氰基－1－(5，6－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(5，6－二氟茚满－2－基)－5(1H)－四唑－5－基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点142℃－147℃；和

用5－氰基－1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，制得1－(6，7－二氟－1，2，3，4

－四氢萘－2－基)－5(1H)－四唑－5－基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点195－212℃。

实施例22

3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－5－卡巴醛(carbaldehyde)。

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3和R^5为氢，R^4为甲酰基的化合物。

如实施例10所制备的2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘(1.89克，10毫摩尔)和D－(+)葡糖胺(1.78克，10毫摩尔)混合物在90℃搅拌直到均匀为止，然后加入0.8毫升醋酸。混合物在90℃搅拌30分钟，然后冷却。用旋转蒸发器除去溶剂，残留物与甲苯(2×25毫升)共蒸发。残留物溶于醋酸，在90℃－100℃加热30分钟。冷却混合物，用丙酮研制，得到结晶物质。过滤分离该物质，用丙酮洗涤滤纸残留物，干燥得到4－(1R，2R，3S，4)－四羟基丁－1－基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(1.48克，4.23摩尔)。

4－(1R，2R，3S，4)－四羟基丁－1－基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.252克，0.72毫摩尔)和四醋酸铅(0.85克，1.92毫摩尔)在15毫升33％醋酸/苯中的悬浮物被搅拌直到30分钟后混合物呈均匀为止。反应混合物倒入125毫升饱和碳酸钠溶液，过滤混合物。分离有机层，以硫酸镁干燥，浓缩。残留物溶于40毫升四氢呋喃和2毫升亚硫酸(6％SO_2)。蒸发溶剂，制得3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛(0.15克，0.59毫摩尔)，熔点206℃－210℃。

依实施例22进行，但是用(S)－2－异硫氰基－5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘取代2－异硫氰基－1，2，3，4－四氢萘，制得(S)－3－(5，7)－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛，熔点大于285℃。

实施例23

[(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯

以下系制备式17中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^{32}

为乙氧基羰基的化合物。

如实施例8所制备的5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺(6.0克，32.8毫摩尔)和甘醇酸乙酯(4.6克，36.0毫摩尔)混合物在300毫升乙醇中于10％炭上钯(0.75克)氢化10小时。过滤混合物，蒸发浓缩。残留物在硅胶(冲提液为30％醋酸乙酯/己烷)进行柱层析纯化，制得[(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)氨基]醋酸乙酯(7.5克，27.9毫摩尔)的油。

[(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)氨基]醋酸乙酯(7.15克，25.6毫摩尔)在20毫升二氯甲烷中所形成的溶液在氩气中冷却到约0℃，将冷却到0℃的醋酸甲酸酐(9.7毫升，67.3毫摩尔)加入，混合物在0℃搅拌2小时，然后使其回温到室温。与甲苯(3×50毫升)共蒸发以除去溶剂。在高度真空中结晶残留物，得到[(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯(7.68克，25.0毫摩尔)。

依实施例23进行，但是用不同起始物质取代5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺，制得以下的式17化合物：

用6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基胺取代，制得[(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯；

用4，6－二氟茚满－2－基胺取代，制得[(4，6－二氟茚满－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯；

用5，7－二氟茚满－2－基胺取代，制得[(5，7－二氟茚满－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯；和

用5，6－二氟茚满－2－基胺取代，制得[(5，6－二氟茚满－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯。

实施例24

3－[5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸乙酯

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，5－和7－位置的R^1为氟，R^3和R^4为氢，R^5为乙氧基羰基的化合物。

如实施例23制备的[5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯(7.58克，24.7毫摩尔)和甲酸乙酯(5.91毫升，72.7毫摩尔)混合物在60毫升四氢呋喃中及氩气中冷却到－10℃．加入45毫升四氢

呋喃中的三级丁氧化钾(4.08 克， 36.4 毫摩尔)，混合物在－ 10 ℃搅拌 2 小时。使混合物回温到室温，再搅拌 4 小时。蒸发除去溶剂，残留物溶于 75 毫升 1N 氢氯酸和 50 毫升乙醇中。加入硫氰酸钾(2.65 克， 75 毫摩尔)，混合物在 85 ℃搅拌 15 小时。冷却混合物，以 125 毫升水稀释，用醋酸乙酯萃取。萃取物被硫酸镁干燥，用旋转蒸发器除去醋酸乙酯。残留物在硅胶(淋洗液为 2.5 % 甲醇/二氯甲烷)上进行柱层析纯化，制得 3 －[5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯(8.07 克， 24.6 毫摩尔)，熔点 159 ℃－ 161 ℃。

依实施例 24 进行，但是用不同起始物质取代[(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯，制得以下式 I 化合物:

用[(6， 8 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯取代，制得 3 －(6， 8 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，熔点 187 ℃－ 189 ℃;

用(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯取代，制得 3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，熔点 70 ℃－ 72 ℃;

用(7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯取代，制得 3 －(7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯;

用(4， 6 －二氟茚满－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯取代，制得 3 －(4， 6 －二氟茚满－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯;

用(5， 7 －二氟茚满－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯取代，制得 3 －(5， 7 －二氟茚满－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯; 和

用(5， 6 －二氟茚满－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯取代，制得 3 －(5， 6 －二氟茚满－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯。

实施例 25

3 －[1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 5 －甲基－ 2 －硫代－ 2， 3

－二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 0， R^3 为氢， R^4 为甲基， R^5 为乙氧基羰基的化合物。

二异丙基胺(1.54 毫升， 11 毫摩尔)在 30 毫升无水四氢呋喃中所形成的溶液在氩气中冷却到 0 ℃，加入正丁基锂(6.25 毫升， 10 毫摩尔)。混合物冷却到－ 78 ℃，在 15 分钟内将在 20 毫升四氢呋喃中的实施例 23 所制备的[(1，2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)(甲酰基)氨基]醋酸乙酯(1.33 克， 5.0 毫摩尔)加入混合物，混合物在－ 78 ℃搅拌 1 小时，在 5 分钟内加入乙酰氯化物(0.427 毫升， 6.0 毫摩尔)。混合物在－ 78 ℃搅拌 3 小时，在 1 小时内回温到室温。蒸发除去溶剂，残留物溶于 25 毫升 1N 氢氯酸和 25 毫升乙醇中。加入硫氰酸钾(1.94 克， 20 毫摩尔)，混合物在 75 ℃－ 80 ℃搅拌 18 小时。冷却混合物，用水稀释，以醋酸乙酯萃取二次。将醋酸乙酯浓缩成为黑色油。残留物在硅胶(淋洗液为 2 % 甲醇/二氯甲烷)上进行柱层析纯化，以醋酸乙酯/异丙醚研制，制得浅黄色固体的 3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 5 －甲基－ 2 －硫代－ 1， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，熔点 225 ℃－ 227 ℃。

依实施例 25 进行，但是用不同起始物质取代[(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－(甲酰基)氨基]醋酸乙酯和/或乙酰氯化物，制得以下式 I 化合物：

用异丁酰氯化物取代，制得 3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 5 －丙基－ 2 －硫代－ 1， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，熔点 195 ℃－ 197 ℃；

用三甲基乙酰氯化物取代，制得 3 －[1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 5 －(1， 1 －二甲基乙基)－ 2 －硫代－ 1， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯的泡沫；

用(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)(甲酰基)氨基醋酸乙酯取代，制得 3 －[5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 5 －甲基－ 2 －硫代－ 1， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，熔点 207 ℃－ 209 ℃；和

用乙基草酰氯化物取代，制得 3 －[5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 5 －乙氧基羰基－ 2 －硫代－ 1， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，熔点 160 ℃－ 161 ℃。

实施例 26

5 - 氨基甲基 - 4 - [1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮

以下系制备式 I(b)中 n 为 1， t 为 0， R^7 为氨基甲基的化合物。

如实施例 10 制备的 2 - 异硫氰基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(0.19 克，1.0 毫摩尔)和(三级丁氧基羰基)氨基乙酰基肼(0.19 克， 1.1 毫摩尔)混合物在 5 毫升二甲基甲酰中，于氮气中在 80 ℃加热 2.5 小时。用旋转蒸发器除去溶剂，残留物在通氮气和室温下搅拌，加入 4.5 毫升乙氧化钠混合物(制备于 0.46 克钠和 45 毫升乙醇)。反应混合物在氮气下回流约 24 小时，使其冷却，然后过滤。用旋转蒸发器除去溶剂，残留物溶于水中。用 10 % 氢氯酸将溶液酸化到 pH3， 然后过滤。在减压下蒸发水，得到 5 - (三级丁氧基羰基)氨基甲基 - 4 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢〔1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮(0.203 克， 0.56 毫摩尔)。

将无水氯化氢(4.22 克)通入 15 毫升在冰甲醇浴中的醋酸乙酯，加入 5 - (三级丁氧基羰基)氨基甲基 - 4 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢〔1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮(0.178 克， 0.49 毫摩尔)，混合物在室温下搅拌。加入醚，混合物在氮气中过滤。在减压下蒸发溶剂，得到 5 - 氨基甲基 - 4 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢〔1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮氢氯化物(0.125 克， 0.41 毫摩尔)，熔点 279 ℃ - 281 ℃。

依实施例 26 进行，但是用不同起始物质取代 2 - 异硫氰基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘和/或(三级丁氧基羰基)氨基乙酰基肼，制得以下式 I 化合物：

用 2 - 异硫氰基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘和 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基乙酰基肼取代，制得 5 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 4 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基] - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 2 - 硫酮，熔点 217 ℃ - 218 ℃；和

用(S) - 5， 7 - 二氟 - 2 - 异硫氰基 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘和(三级丁氧基羰基)氨基乙酰基肼取代，制得(S) - 5 - 氨基甲基 - 4 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮和(S) - 5 - 氨基甲基 - 4 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮氢氯化物，熔点大于 280 ℃。

实施例 27

2 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮

以下系制备式 I(c)中 n 为 1， t 为 0， R^8 为氢的化合物。

1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 酮(3.5 克， 24.0 毫摩尔)和甲酸肼(1.56 克， 26.0 毫摩尔)混合物在 25 毫升乙醇和 1 滴浓氢氯酸中，于 70 ℃加热 1 小时。混合物冷却到室温，得到结晶物质，过滤分离此物质，以乙醇洗涤。干燥后得到 2 - 甲酰亚肼 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(3.5 克， 8.7 毫摩尔)。

2 - 甲酰亚肼 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(3.0 克， 16.0 毫摩尔)和氢化硼钠(1.2 克， 31.6 毫摩尔)混合物在 25 毫升乙醇中，于室温下搅拌 20 小时。用水骤冷混合物，然后用醋酸乙酯(2 × 50 毫升)萃取。用盐水洗涤混合的醋酸乙酯萃取物，以硫酸钠干燥，浓缩。残留物闪式层析(淋洗液为 2 % 甲醇/二氯甲烷)进行纯化，得到 2 - 甲酰亚肼 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(2.0 克， 10.7 毫摩尔)。

2 - 甲酰亚肼 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(2.0 克， 10.7 毫摩尔)和三甲基甲硅烷异硫氰酸酯(2.8 克， 21.0 毫摩尔)混合物在 20 毫升甲苯中，于 60 ℃ - 65 ℃搅拌 20 小时，得到结晶物质，过滤分离，干燥后得到 N - [(1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基)(氨基硫 - 羰基)氨基]甲酰胺(0.6 克， 2.4 毫摩尔)。

N - [(1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基)(氨基硫 - 羰基)氨基]甲酰胺(0.6 克， 2.4 毫摩尔)在 10 毫升 10 % 氢氧化钠中所形成的溶液在 70 ℃加热 30 分钟。冷却溶液，用稀氢氯酸酸化溶液，用醋酸乙酯萃取。用盐水洗涤醋酸乙酯萃取物，以硫酸钠干燥，浓缩。残留物在醋酸乙酯/己烷中再结晶，过滤后得到 2 - [1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮(0.25 克， 1.06 毫摩尔)，熔点 200.5 ℃。

实施例 28

4 - 氨基 - 2 - (1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮

以下系制备式 I(c)中 n 为 1， t 为 0， R^8 为氨基的化合物。

2 - 溴 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘(1.06 克， 5 毫摩尔)和 4 - 氨基[1， 2， 4]三唑(2.1 克， 25 毫摩尔)混合物在 8 毫升二甲基甲酰胺中，于 90 ℃加热并搅拌 2 小时。蒸发除去溶剂，残留物溶于 5 毫升吡啶中。加入虫胶硫(0.16 克，

5 毫摩尔)和 2.5 毫升三乙胺，混合物在氩气中及约 90 ℃加热搅拌 4 小时。蒸发除去溶剂，残留物与甲苯共蒸发(× 2)，以闪式层析(淋洗液为 5 % 甲醇/二氯甲烷)进行纯化，制得 4 - 氨基 - 2 -(1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 4 - 二氢[1， 2， 4]三唑 - 3 - 硫酮(0.35 克， 1.42 毫摩尔)，熔点 147 - 150 ℃。

实施例 29

(S) - N -[3 -(5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]甲酰胺

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 2， 5 - 和 7 - 位置的 R^1 为氟， R^5 为甲酰氨基甲基的化合物。

甲酰胺(250 毫升， 6.3 毫摩尔)被加热到 175 ℃，在 30 分钟内将如实施例 18 制备的(S) - 5 - 羟基甲基 - 1 -(5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮(25.0 克， 88.3 毫摩尔)分几批加入，反应混合物在氮气中搅拌 1 小时。冷却混合物到 50 ℃，加入 2.5 克活性碳(Darco®)。冷却混合物到 30 ℃，以 Celite 过滤， 25 毫升甲酰胺洗涤。加热滤液到 95 ℃，然后滴加入 1 升水。使混合物冷却，然后在室温下搅拌 12 小时。混合物冷却到 0 ℃，得到结晶物质。过滤分离该物质，干燥。

该物质与约 5 倍重量的 70 % 四氢呋喃/30 % 己烷搅拌 5 分钟。过滤分离该物质，用 50 % 四氢呋喃/50 % 己烷洗涤滤纸残留物，干燥到恒重，得到(S) - N -[3 -(5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]甲酰胺(19.5 克， 62.7 毫摩尔)，熔点 245 - 246 ℃。$[\alpha]_D$ + 48.9 ° (c = 0.613， DMSO)。

依实施例 29 进行，但是用不同的起始物质取代(S) - 5 - 羟基甲基 - 1 -(5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮或甲酰胺，制得以下式 I(a)化合物:

用(S) - 5 - 羟基甲基 - 1 -(6， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮取代，制得(S) - N -[3 -(6， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基] 甲酰胺；和

用尿素取代，制得(S) - 5 - 脲甲基 - 1 -(5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 258 - 260 ℃，$[\alpha]_D$

+ 34.3° (c = 0.574， DMSO)。

实施例 30

(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]甲酰胺

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟， R^5 为甲酰氨基甲基的化合物。

如实施例 18 制备的(S)－ 5 －羟基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮(1.0 克， 3.5 毫摩尔)和甲酸铵(10 克， 158.6 毫摩尔)的混合物在约 125 ℃搅拌 1 小时，然后加热混合物到约 138 ℃，再搅拌 35 分钟。用 25 毫升水稀释混合物，使其冷却到室温。使混合物陈化约 18 小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用水洗涤滤纸残留物，干燥到恒重，得到(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]甲酰胺(0.92 克， 2.96 毫摩尔)。

依实施例 30 进行，但是用醋酸铵取代甲酸铵，(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]乙酰胺，熔点 275.5 － 276 ℃(分解)， $[\alpha]_D$ + 41.3° (c = 1.00， DMSO)。

实施例 31

(S)－ 5 －氨基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮氢氯化物

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟， R^5 为氨基甲基的化合物。

如实施例 30 所制备的(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]甲酰胺(19.1 克， 59.0 毫摩尔)和 25 毫升浓氢氯酸(12.0M， 25 毫升， 300 毫摩尔)的混合物在 400 毫升异丙醇中被加热回流 12 分钟，搅拌 1 小时 40 分钟。蒸馏混合物以除去 150 毫升异丙醇。逐渐冷却混合物到室温，搅拌 3 小时 45 分钟。过滤分离此物质，用 75 毫升异丙醇洗涤滤纸残留物。在 110 － 125 ℃并通入氮气的真空中干燥，制得(S)－ 5 －氨基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮氢氯化物

(15.6克，47.1毫摩尔)，熔点251.9℃，$[\alpha]_D$ + 10.2°(c = 0.500，DMSO)。

依实施例31进行，但是用不同起始物质取代(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺，制得以下式I化合物：

用(S)－N－[3－(6，7－二氯－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲酰胺取代，制得(S)－5－氨基甲基－1－(6，7－二氯－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点190℃(分解)；

用(S)－4－{2－[4－甲酰基氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]乙基}苯酸取代，制得(S)－4－{2－[4－氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]乙基}苯酸氢氯化物，熔点246－248℃；和

用(S)－3－[4－甲酰基氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸取代，制得(S)－3－[4－氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸，熔点191℃)(蒸发)。

实施例32

(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－吡咯烷－1－基甲基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^3和R^4为氢，R^5为吡咯烷－1－基甲基的化合物。

如实施例18所制备的(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－羟基甲基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(140毫克，0.47毫摩尔)在20毫升四氢呋喃和1滴二甲基甲酰胺中所形成的溶液被冷却到0和5℃，在氮气中滴加亚硫酰氯(13.7M，109微升，1.49毫摩尔)，混合物在室温下搅拌0.5小时，然后冷却混合物到0和5℃，滴加吡咯烷(12.0M，818微升，9.8毫摩尔)。在回流下搅拌混合物1.5小时，蒸发除去溶剂，用水稀释残留物。将醋酸乙酯加入稀释物，调整混合物pH到7。干燥醋酸乙酯层，蒸发浓缩。以柱层析纯化残留物，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，

2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢5－(吡咯烷－1－基甲基)－咪唑－2－硫酮(100毫克，0.29毫摩尔)。$[\alpha]_D$－10.96°(c＝1.3，DMSO)。

用2摩尔当量的1M无水氯化氢(二乙醚中)处理，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢5－(吡咯烷－1－基甲基)－咪唑－2－硫酮氢氯化物(100毫克，0.26毫摩尔)，熔点187℃－189℃。

依实施例32进行，但是用不同起始物质取代(S)－5－羟基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，制得以下式I化合物：

用甲基胺取代，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(甲基氨基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点250－260℃，和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(甲基氨基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点250℃。$[\alpha]_D^{25}$＋7.7°(c＝2.4，DMSO)；)；

用二甲基胺取代，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(二甲基氨基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(二甲基氨基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点207－208℃；

用哌啶取代，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(哌啶－1－基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(哌啶－1－基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点169℃－170℃；

用吗啉取代，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(吗啉－4－基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点198℃－201℃，$[\alpha]_D^{25}$－7.56°(c＝2.38，DMSO)和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(吗啉－4－基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔点182℃－184℃；和

用1－甲基哌嗪取代，制得(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(4－甲基哌嗪－1－基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，和(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－(4－甲基哌嗪－1－基甲基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物，熔

点 237 ℃ - 245 ℃。

实施例 33

1 -(1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 4，5 - 二(羟基甲基)- 1，3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮

以下系制备式 I(a)中 n 为 1，t 为 0，R^3 为氢，R^4 和 R^5 为羟基甲基的化合物。

氢化硼钠(0.22 克，5.8 毫摩尔)和无水氯化钙(0.34 克，3.1 毫摩尔)混合物在 10 毫升无水四氢呋喃中于约 25 ℃搅拌 1 小时，然后加入在 10 毫升无水四氢呋喃中的如实施例 25 制备的 3 -(1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 5 - 乙氧基羰基 - 2 - 硫代 - 1，3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 羧酸乙酯(0.37 克，1 毫摩尔)。混合物在 50 ℃搅拌约 72 小时，然后浓缩。用 20 毫升 10 % 氢氧化钠和 50 毫升醋酸乙酯处理残留物，过滤，水层再被醋酸乙酯萃取(3 × 50 毫升)。混合的萃取物被硫酸镁干燥，浓缩。残留物与二氯甲烷/甲醇(93:7)搅拌，过滤混合物。蒸干以上水相，残留物与甲醇一起搅拌。过滤甲醇混合物，然后与二氯甲烷/甲醇滤液合并，合并的混合物浓缩，残留物在硅胶上(淋洗液为 93:7 至 96:4 的二氯甲烷/甲醇)进行闪式层析以纯化残留物，制得 1 -(1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 4，5 - 二(羟基甲基)- 1，3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮(35 毫克，0.12 毫摩尔)，熔点 199 ℃ - 200 ℃。

实施例 34

3 -[3 -(1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 2 - 硫代 - 2，3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 1 - 基]丙酸乙酯

以下系制备式 I(a)中 n 为 1，t 为 0，R^3 为 2 - 乙氧基羰基乙基，R^4 和 R^5 为氢的化合物。

如实施例 9 所制备的 1 -(1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 1，3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮(1.3 克，5.6 毫摩尔)，在 14 毫升乙醇中的丙烯酸乙酯(3.1 毫升，28.2 毫摩尔)和在甲醇中的 1.28 毫升 N - 苄基三甲基铵氢氧化物(2.8 毫摩尔)的混合物在 80 ℃及氮气中加热 2 小时。混合物冷却，以旋转蒸发器浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为 3:1 的己烷/醋酸乙酯)进行层析纯化，制得 3 -[3 -(1，2，3，4 - 四氢萘 - 2 - 基)- 2 - 硫代 - 2，3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 1 - 基]丙酸乙酯(1.2 克，3.7 毫摩尔)，熔点 71 - 73 ℃。

依实施例 34 进行，但是用不同起始物质取代 1 -(1，2，3，4 - 四

氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，制得以下式I化合物：

用4－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－硫代－1，5－二氢[1，2，4]三唑－3－基甲基氨基甲酸三级丁酯，制得3－[4－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－3－(三级丁氧基羰基氨基甲基)－5－硫代－1，5－二氢[1，2，4]三唑－1－基]丙酸乙酯；和

用(S)－(1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得(S)－3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯，熔点105℃－107℃。

实施例35

3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－二甲基氨基甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3为2－(乙氧基羰基)乙基，R^4为氢，R^5为二甲基氨基甲基的化合物。

如实施例34所制备的3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯(0.5克，1.5毫摩尔)和N，N－二甲基甲撑氯化铵(0.17克，1.8毫摩尔)的混合物在7毫升二甲基甲酰胺中于80℃及氮气中加热16小时。混合物在饱和碳酸氢钠溶液和醋酸乙酯之间分配。分离有机层，用盐水洗涤，以硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为醋酸乙酯/己烷)柱层析纯化，制得3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－二甲基氨基甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯(277毫克，0.7毫摩尔)，熔点128℃－130℃。

依实施例35进行，但是用4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯取代3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯，制得泡沫体的4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－二甲氨基－5－甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]苯酸乙酯。

实施例36

1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4，5－二(二甲基氨基)－1，

3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3为氢，R^4和R^5为二甲基氨基甲基的化合物。

如实施例9所制备的1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(1克，4.3毫摩尔)，丙烯酸乙酯(4.7毫升，4.3毫摩尔)和氢氯酸(在醚中为1N，8.7毫升，8.7毫摩尔)的混合物于20毫升乙醇中，在80℃及氮气中约加热5小时。使混合物冷却，浓缩并于饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷之间分配。分离有机层，用碳酸钾干燥，过滤，浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为99:1的二氯甲烷/甲醇)进行柱层析纯化，制得3－[1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑－2－基－硫基]丙酸乙酯(1.36克，4.1毫摩尔)。

3－[1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑－2－基－硫基]丙酸乙酯(1.36克，4.1毫摩尔)和N，N－二甲基甲撑氯化铵(1.66克，17.7毫摩尔)混合物于25毫升二甲基甲酰胺中，在100℃及氮气中约加热22小时。反应混合物冷却到约90℃，然后加入额外的N，N－二甲基甲撑氯化铵(0.83克，8.8毫摩尔)。加热混合物31.5小时，然后于碳酸氢钠和醋酸乙酯之间分配。分离有机层，用盐水洗涤，用碳酸钾干燥，过滤，浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为5－10％甲醇(二氯甲烷中))进行柱层析纯化，制得3－[1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4，5－二(二甲基氨基甲基)咪唑－2－基－硫基]丙酸乙酯(0.55克，1.2毫摩尔)。

3－[1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4，5－二(二甲基氨基甲基)咪唑－2－基硫基]丙酸乙酯(0.55克，1.2毫摩尔)和乙氧化钠(3.5毫升的溶液，系制备于450毫克钠和45毫升乙醇，1.4毫摩尔)混合物在5毫升乙醇中，在约25℃搅拌1.75小时。浓缩混合物，于水和醋酸乙酯之间分配。分离有机层，用盐水洗涤，以碳酸钾干燥，过滤，浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为97:3的二氯甲烷/甲醇)进行柱层析纯化，制得1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4，5－二(二甲基氨基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.24克，0.7毫摩尔)，熔点182－184℃。

实施例37

3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟， R^3 和 R^4 为氢， R^5 为羧基的化合物。

如实施例 24 所制备的 3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯(4.6 克， 13.6 毫摩尔)和氢氧化钾(3.14 克， 47.6 毫摩尔)混合物在 130 毫升乙醇/水(10:3)中，于 85 － 90 ℃搅拌 5 小时。蒸发除去溶剂，残留物溶于水中。用 1N 氢氯酸酸化溶液到 pH 为 1，制得结晶物质。过滤分离该物质，制得 3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸(3.86 克， 12.5 毫摩尔)，熔点 250 － 252 ℃。

依实施例 37 进行，但是用不同起始物质取代 3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯，制得以下式 I(a)化合物：

用 3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯取代，制得 3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸，熔点 231 － 232 ℃(分解)；

用 3 －(7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯取代，制得 3 －(7 －氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸，熔点 207 － 209 ℃；

用 3 －(6， 8 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯取代，制得 3 －(6， 8 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸，熔点 207 － 208 ℃，用氢氧化钾(甲醇中)处理，蒸干，于甲醇/异丙醇中再结晶，得到 3 －(6， 8 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸钾，熔点 160 － 163 ℃；

用 3 －(4， 6 －二氟茚满－ 1 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸乙酯取代，制得 3 －(4， 6 －二氟茚满－ 1 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸，用氢氧化钾(甲醇中)处理，蒸干，于甲醇/异丙醇中再结晶，得到 3 －(4， 6 －二氟茚满－ 1 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －羧酸钾，熔点 163 － 173 ℃；

用3－(5，7－二氟茚满－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸乙酯取代，制得3－(5，7－二氟茚满－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸，熔点230－232℃，用氢氧化钾(甲醇中)处理，蒸干，于甲醇/异丙醇中再结晶，得到3－(5，7－二氟茚满－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸钾，熔点170－174℃；

用3－(5，6－二氟茚满－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸乙酯取代，制得3－(5，6－二氟茚满－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸，熔点233－234℃；

用3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯和氢氧化钠取代，制得3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸，熔点252－254℃；

用4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯和氢氧化钠取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸，熔点211－212℃；

用4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]丁酸甲酯取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]丁酸，熔点156－158℃；

用5－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]吡啶甲酸甲酯取代，和在乙醇中的氢氯酸溶液重结晶，制得5－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]吡啶甲酸氢氯化物，，熔点204－205℃；

用3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸甲酯取代，制得3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸，熔点167－168℃；

用4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸甲酯取代，制得4－[3－(1，2，

3，4－四氢萘－2－基)－5－甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]苯酸，熔点181－182℃；

用3－[4－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－3－(三级丁氧基羰基氨基甲基)－5－硫代－1，5－二氢[1，2，4]三唑－1－基]丙酸乙酯取代，制得3－[4－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－3－(三级丁氧基羰基氨基甲基)－5－硫代－1，5－二氢[1，2，4]三唑－1－基]丙酸，熔点76－78℃；

用(S)－3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯取代，制得(S)－3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸，熔点182－184℃；

用3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－二甲基氨基甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯取代，制得3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－二甲基氨基甲基－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸，熔点171－174℃；

用(S)－4－{2－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基氨基]乙基}苯酸甲酯取代，制得(S)－4－{2－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基氨基]乙基}苯酸氢氯化物，熔点240－241℃；和

用(S)－3－[4－甲酰基氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸乙酯取代，制得(S)－3－[4－甲酰基氨基甲基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸。

依实施例37进行，但是用不同起始物质取代3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸乙酯，并进行酸催化水解，制得以下式I(a)化合物：

用3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基醋酸三级丁酯和三氟醋酸取代，制得3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]醋酸，

熔点 228 - 230 ℃;

用 1 -(5, 7 -二氟- 1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 4 -基甲基氨基醋酸三级丁酯和氢氯酸取代, 制得 1 -(5, 7 -二氟- 1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 4 -基甲基氨基醋酸, 熔点 214 - 216 ℃;

用(S)- 1 -(5, 7 -二氟- 1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 4 -基甲基氨基醋酸三级丁酯和氢氯酸取代, 制得(S)- 1 -(5, 7 -二氟- 1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 4 -基甲基氨基醋酸氢氯化物, 熔点 214 ℃ (蒸发); 和

用 1 -(1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 4 -基甲基氨基醋酸三级丁酯和氢氯酸取代, 制得 1 -(1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 4 -基甲基氨基醋酸氢氯化物, 熔点 208 - 211 ℃。

实施例 38

4 -[3 -(1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 1 -基]丁酰胺

以下系制备式 I(a)中 n 为 1, t 为 0, R^3 为 4 -(氨基甲酰)丙基, R^4 和 R^5 为氢的化合物。

制备如实施例 37 的 4 -[3 -(1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 1 -基]丁酸(100 毫克, 0.32 摩尔)和草酰氯化物(2M, 0.32 毫升, 0.64 摩尔)和 5 滴二甲基甲酰胺的混合物于 10 毫升二氯甲烷中搅拌 2 小时。蒸发除去过量的草酰氯化物和溶剂, 用 5 毫升 30 % 氢氧化铵水溶液处理残留物, 并搅拌 16 小时。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取。萃取物被硫酸钠干燥, 并浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为 99:1 到 96:4 的二氯甲烷/甲醇)进行闪式层析纯化, 制得泡沫体的 4 -[3 -(1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 1 -基)丁酰胺(70 毫克, 0.22 毫摩尔)。

依实施例 38 进行, 但是用不同起始物质取代 4 -[3 -(1, 2, 3, 4 -四氢萘- 2 -基)- 2 -硫代- 2, 3 -二氢- 1H -咪唑- 1 -基)丁酸, 制得以下式 I 化合物:

用4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基乙基]苯酸取代，制得4－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基乙基)苯甲酰胺，熔点158－160℃；和

用3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酸取代，制得3－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酰胺，熔点180－181℃。

实施例39

3－[2－(4(1H)－四唑－5－基苯基)乙基]－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3为2－(4(1H)－四唑－5－基苯基)乙基，R^4和R^5为氢的化合物。

如实施例15制备的3－[2－(4－氰基苯基)乙基]－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.5克，1.4毫摩尔)和三丁基锡叠氮化物(1.39克，4.2毫摩尔)混合物在3毫升二甲苯中，于120℃及氮气中加热约16小时。混合物在硅胶上(淋洗液为二氯甲烷/甲醇)进行层析纯化，纯化产品用乙酸乙酯/甲醇重结晶制得3－[2－(4(1H)－四唑－5－基苯基)乙基]－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.5克，1.4毫摩尔)，熔点218－220℃。

实施例40

(S)－4－(1－羟基)乙基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为0，R^3和R^5为氢，R^4为1－羟基乙基的化合物。

如实施例22所制备的(S)－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛(178毫克，0.6毫摩尔)和甲基氯化镁(3M，0.4毫升，1.2毫摩尔)混合物在约0℃搅拌1小时，另外在约25℃搅拌1小时。用5毫升稀硫酸处理混合物，以醋酸乙酯萃取(2次)。用硫酸镁干燥合并的萃取物，浓缩，残留物在硅胶上(淋洗液为98:2的二氯甲烷/甲醇)进行闪式层析纯化，纯化产品再在硅胶上用薄层层析

法(淋洗液95:5二氯甲烷/甲醇)纯化制得(S)－4－(1－羟基)乙基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(22毫克，0.1毫摩尔)，熔点210－211℃。

依实施例40进行，但是用正丙基氯化镁取代甲基氯化镁，制得(S)－4－(1－羟基)丁－1－基－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点154－156℃。

实施例41

N－1H－四唑－5－基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酰胺

以下系制备I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为1H－四唑－5－基－氨基甲酰基的化合物。

如实施例37所制备的3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸(1克，3.33毫摩尔)溶于15毫升草酰氯化物和1滴二甲基甲酰胺中，该溶液在氮气中搅拌3小时。在旋转蒸发器中除去过量的草酰氯化物，残留物与四氯化碳(2×25毫升)进行共蒸发。残留物冷却到0℃，加入干燥的5－氨基－1H－四唑(0.85克，10毫摩尔)和25毫升吡啶。混合物回温到室温，然后搅拌16小时。蒸发除去溶剂，残留物与甲苯进行共蒸发。残留物在硅胶(装有含1％醋酸的5％甲醇/二氯甲烷)进行柱层析纯化，制得0.9克的不纯产物。将不纯产物溶于碳酸钾水溶液中，以醋酸乙酯萃取该溶剂。酸化水层得到一固体物质。过滤分离该物质，得到浅橙色固体的N－1H－四唑－5－基－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酰胺(0.54克，1.56毫摩尔)，熔点228－230℃。

实施例42

(4－甲基哌嗪－1－基)[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢咪唑－1H－咪唑－4－基]甲酮

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为4－甲基－哌嗪－1－基羰基的化合物。

如实施例37所制备的3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸(0.75克，2.42毫摩尔)和1，1'－羰基二咪唑(0.43克，2.65毫摩尔)混合物于6毫升四氢呋喃

中，在氩气及室温下搅拌约18小时。加入N－甲基哌嗪(0.29克，2.65毫摩尔)，混合物在氩气中及室温下搅拌约18小时。混合物于二氯甲烷和水之间分配，用水洗涤二氯甲烷层4次，以硫酸镁干燥，蒸发浓缩。残留物于醋酸乙酯/甲醇中再结晶，制得(4－甲基哌嗪－1－基)[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基]甲酮(0.69克，1.76毫摩尔)，熔点248－250℃。

依实施例42进行，但是用不同起始物质取代3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸和/或N－甲基哌嗪，制得以下式I化合物：

用3－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－1，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸取代，制得(4－甲基哌嗪－1－基)[3－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基]甲酮(油)；

用3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸和N，N－二甲基乙烯二胺取代，制得N－(二甲基氨基乙基)－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酰胺，熔点125℃；

用3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－1，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸和对－甲基磺酰氨基苯胺取代，制得N－[4－(甲基磺酰氨基)苯基]－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酰胺，熔点225－230℃；

在二氯乙基碳化二亚胺存在下，用3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－1，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸和二甲基氨基乙烷硫醇氢氯化物取代，制得3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－硫代羧酸S－(2－二甲氨基乙基)酯，熔点204－206℃；和

在二氯乙基碳化二亚胺存在下，用3－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－1，3－二氢－1H－咪唑－4－羧酸和二甲基氨基乙烷硫醇氢氯化物取代，制得3－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－硫代羧酸

S－(2－二甲氨基乙基)酯，熔点 275 － 277 ℃。

实施例 43

3－(3，4－二羟基苄基)－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮

以下系制备式 I(a)中 n 为 1，t 为 0，R^3 为 3，4－二羟基苄基，R^4 和 R^5 为氢的化合物。

如实施例 15 所制备的 3－(3，4－二甲氧基苄基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(900 毫克，2.37 毫摩尔)在二氯甲烷中所形成的溶液在氮气中冷却到 0 ℃，然后滴加三溴化硼(1M，7.1 毫升，7.1 毫摩尔)(在另外 10 毫升二氯甲烷中)。混合物冷却到室温，搅拌 16 小时，然后慢慢加入水中。分离有机层，用盐水洗涤，以硫酸钠干燥，浓缩。残留物在硅胶(淋洗液为 96:4 的二氯甲烷/甲醇)进行闪式析层纯化，然后在甲醇/乙醇/己烷中再结晶，制得 3－(3，4－二羟基苄基)－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(520 毫克)，熔点 173 － 174 ℃。

依实施例 43 进行，但是用不同起始物质取代 3－(3，4－二甲氧基苄基)－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，制得以下式 I 化合物:

用 3－[2－(3，4－二甲氧基苯基)乙基]－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得 3－[2－(3，4－二羟基苯基)乙基]－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点 165 － 167 ℃;

用 1－(5－甲氧基茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得 1－(5－羟基茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点 208 － 209 ℃;

用 1－(1，2，3，4－四氢－6－甲氧基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得 1－(1，2，3，4－四氢－6－羟基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点 213 － 215 ℃;

用 1－(1，2，3，4－四氢－5－甲氧基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得 1－(1，2，3，4－四氢－5－羟基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点 188 － 190 ℃;

用1－(1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－7－羟基萘－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点195－196℃；

用1－(1，2，3，4－四氢－5－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－5－羟基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点263－265℃；

用1－(1，2，3，4－四氢－6－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－6－羟基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点240－241℃；

用1－(1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－7－羟基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点248－250℃；

用1－(1，2，3，4－四氢－8－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(1，2，3，4－四氢－8－羟基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点274－276℃；和

用1－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－7－甲氧基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得1－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢－7－羟基萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，熔点258－260℃；

实施例44

(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－4－丁基苯甲酰胺

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为4－丁基苯甲酰氨基甲基的化合物

如实施例31所制备的(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.30克，1毫摩尔)和4－丁基苯甲酰氯化物(0.21毫升，1.1毫摩尔)混合物在10毫升无水吡啶中，在氩气及约0℃搅拌1小时，然后另外在25℃搅拌2小时．浓缩混合物，用水处理残留物．用醋酸乙酯萃取混合物三次，用硫酸镁干燥合并的萃取物，浓缩．残留物于醋酸乙酯中再结晶，得到(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4

－基甲基]－4－丁基苯甲酰胺(0.25克，0.55毫摩尔)，熔点242－243℃。

依实施例44进行，但是用不同起始物质取代(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和/或4－丁基苯甲酰氯化物，制得以下式I化合物：

用烟酰氯的氢氯化物取代，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]烟酰胺，熔点218－221℃；

用苯甲酰氯化物取代，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]苯甲酰胺，熔点260－261℃；

用二甲基氨基甲酰氯取代，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]二甲基氨基甲酰胺，熔点218－220℃；

用氯甲酸甲酯取代，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]氨基甲酸甲酯，，熔点220－222℃；

用(S)－3－氨基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和醋酸酐取代，制得N－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基]乙酰胺，熔点196－200℃；

用2－呋喃羧酰氯化物取代，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－2－呋喃羧酰胺，熔点227－231℃；和

用4－氨基－2－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮和醋酸酐取代，制得N－[1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－硫代－4，5－二氢－1H－[1，2，4]三唑－4－基]乙酰胺，熔点199－201℃；

实施例45

(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]吡啶甲酰胺

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5

为吡啶甲酰氨基甲基的化合物。

如实施例31所制备的(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(295毫克，1毫摩尔)，吡啶甲酸(123毫克，1毫摩尔)和PyBOP(620毫克，1.2毫摩尔)混合物于10毫升无水二甲基甲酰胺中，于氩气中及约25℃搅拌5分钟，然后加入N，N－二异丙基乙基胺(0.58毫升，3.3毫摩尔)。用醋酸乙酯(3×10毫升)萃取水层，用水洗涤合并的萃取物，以硫酸镁干燥，浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为1:1到8:2的己烷/四氢呋喃)进行闪式层析纯化，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]吡啶甲酰胺(80毫克，0.2毫摩尔)，熔点216－217℃。

依实施例45进行，但是用不同起始物质取代吡啶甲酸，制得以下式I化合物：

用N－(三级丁氧基羰基)甘氨酸取代并去保护，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]氨基乙酰胺，熔点144－153℃；

用N－(三级丁氧基羰基)－2－甲基丙氨酸取代并去保护，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－2－氨基－2－甲基丙酰胺三氟醋酸盐，熔点158℃；和

用5－丁基吡啶甲酸取代，制得(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－5－丁基吡啶甲酰胺，熔点99－104℃。

实施例46

(S)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]乙基脲

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为乙基脲基甲基的化合物。

如实施例31所制备的(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(294毫克，1毫摩尔)和异氰酸乙酯(0.16毫升，2毫摩尔)混合物于10毫升四氢呋喃中，在氩气

中及约 50 ℃搅拌约 60 小时。过滤混合物，经过滤的固体于醋酸乙酯/甲醇中再结晶，制得(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2，3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]乙基脲(110 毫克，0.3 毫摩尔)，熔点 219 － 220 ℃。

实施例 47

4 －氨基甲基－ 1 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 0， R^3 和 R^5 为氢， R^4 为氨基甲基的化合物。

3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －卡巴醛(0.25 克， 1.0 毫摩尔)，羟基胺氢氯化物(0.09 克， 1.3 毫摩尔)和氢氧化钠(0.064 克， 1.6 毫摩尔)混合物于 2 毫升乙醇和 2 毫升水中，于 60 ℃搅拌 1 小时。混合物冷却后得到结晶物质。过滤分离此物质，干燥。混合结晶物质，得到 1 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 5 －卡巴醛肟(0.186 克， 0.68 毫摩尔)。

如实施例 22 所制备的 3 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 5 －卡巴醛肟(0.158 克， 0.58 毫摩尔)于 20 毫升四氢呋喃所形成的悬浮物冷却到 0 ℃，慢慢加入在四氢呋喃中的 LAH(1.0M， 1.16 毫升， 1.16 毫摩尔。混合物在 0 ℃搅拌 1 小时，然后加入饱和氯化铵，水和醋酸乙酯。分离水层，用醋酸乙酯萃取的。合并的醋酸乙酯用硫酸镁干燥，并蒸发浓缩。残留物经闪式层析纯化(淋洗液： 3 ～ 10 % 甲醇/二氯甲烷)得到 4 －氨基甲基－ 1 －(1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮，熔点 197 － 200 ℃。

实施例 48

(S)－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 4 －(2 －苯基乙基)氨基甲基－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮

以下系制备式 I(a)中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟， R^4 为 2 －(苯基)乙基氨基甲基的化合物。

如实施例 22 所制备的(S)－ 3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 5 －卡巴醛(147 毫克，0.5 毫摩尔)，苯乙胺(75 微升， 0.6 毫摩尔)和氰基硼氢化钠(47 毫克， 0.75 毫

摩尔)混合物于10毫升甲醇中，在约60℃搅拌2小时。浓缩混合物，残留物在硅胶(淋洗液为97:3的二氯甲烷/甲醇)进行闪式层析纯化，纯化的产物经浓缩，转化成氢氯酸盐，再于醋酸乙酯/甲醇中重结晶，得到(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－4－(2－苯基乙基)氨基甲基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物(68毫克，0.2毫摩尔)，熔点227－229℃。

依实施例48进行，但是用不同起始物质取代(S)－3－(5，·7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛/或苯乙胺，得到以下式I化合物:

用3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛和甘氨酸三级丁基酯氢氯化物取代，制得3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－基甲基氨基醋酸三级丁酯;

用(S)－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛和甘氨酸三级丁基酯氢氯化物取代，制得(S)－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－基甲基氨基醋酸三级丁酯;

用3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－卡巴醛和甘氨酸三级丁基酯氢氯化物取代，制得3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－基甲基氨基醋酸三级丁酯;

用甘氨酰胺氢氯化物取代，制得(S)－3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－基甲基氨基乙酰胺，熔点212－213℃；和

用4－(2－氨基乙基)苯酸甲酯氢氯化物取代，制得(S)－4－{2－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－5－基甲基氨基]乙基}苯酸甲酯，熔点159－160℃。

实施例49

(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－N^1，N^2－二(三级丁氧基羰基)甲脒

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为N^1，N^2－二(三级丁氧基羰基)脒基氨基甲基的化合物。

如实施例31所制备的(S)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－氨基甲基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(0.6克，2毫摩尔)和N^1，N^2－二(三级丁氧基羰基)甲基硫脒(0.65克，2.2毫摩尔)混合物于15毫升四氢呋喃和0.3毫升水中，于约50℃及氩气中搅拌4小时。浓缩混合物，残留物与5％碳酸氢钠水溶液混合，用醋酸乙酯萃取混合物，以硫酸镁干燥萃取物，并浓缩。残留物在硅胶上(淋洗液为99:1的二氯甲烷/甲醇)进行闪式层纯化，得到(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－N^1，N^2－二(三级丁氧基羰基)甲脒(0.54克，1毫摩尔)，熔点155℃(蒸发)。

依实施例49进行，但是用不同起始物质取代N^1，N^2－二(三级丁氧基羰基)甲基硫脒，制得以下式I化合物:

用N^1，N^2－二(乙酰基)甲基硫脒取代，制得(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－4－基甲基]－N^1，N^2－二(乙酰基)甲脒，熔点213－214℃；和

用N^1－(三级丁氧基羰基)甲基硫脒取代，制得(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－4－基甲基]－N^1－二(三级丁氧基羰基)甲脒，熔点大于280℃。

实施例50

(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]甲脒

以下系制备式I(a)中n为1，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^5为脒氨基甲基的化合物。

如实施例49所制备的(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－N^1，N^2－二(三级丁氧基羰基)甲脒于20毫升三氟醋酸中所形成的溶液在约25℃搅拌1.5小时。浓缩溶液，残留物与100毫升二乙醚混合。滗析二乙醚，残留物与100毫升二乙醚混合。过滤混合物，经过滤残留物溶于醋酸乙酯，浓缩溶液，抽真空，所形成的泡沫经二乙醚处理，过滤混合物，制得(S)－N^3－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，

3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]甲脒三氟乙酸酯(0.28 克, 0.6 毫摩尔), 熔点 103 ℃(蒸发)。

实施例 51

2S - 氨基 - 3 - (3H - 咪唑 - 4 - 基) - N - [3 - (5, 7 - 二氟 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2R - 基) - 2 - 硫代 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]丙酰胺氢氯化物

以下系制备式 II 中 n 为 1, t 为 2, 5 - 和 7 - 位置的 R^1 为氟, R^{18} 为式(d)中 R^{21} 为 L - 组氨酰氨基甲基的基团的化合物。

如实施例 31 所制备的(R) - 5 - 氨基甲基 - 1 - (5, 7 - 二氟 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1, 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮(0.55 克, 1.86 毫摩尔), (S) - 2 - (三级丁氧基羰基)氨基 - 3 - (3 - 三级丁氧基羰基 - 3H 咪唑 - 4 - 基)丙酸(0.76 克, 1.86 毫摩尔)和 PyBOP(1.07 克, 2.05 毫摩尔)混合物于 6.2 毫升二甲基甲酰胺中, 于氩气中搅拌, 直到均匀为止。加入二乙基异丙基乙基胺(1.07 毫升, 6.15 毫摩尔), 搅拌混合物 18 小时。混合物于水和醋酸乙酯之间分配, 用水洗涤有机层二次, 以硫酸镁干燥, 蒸发浓缩。残留物在管柱层析(淋洗液为 5 % 甲醇/二氯甲烷)进行纯化, 制得泡沫状的 2S(叔丁氧基羰基)氨基 - 3 - (3 - 三级丁氧基羰基 - 3H - 咪唑 - 4 - 基) - N - [3 - (5, 7 - 二氟 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2R - 基) - 2 - 硫代 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]丙酰胺(1.003 克)。

将 2S - (三级丁氧基羰基)氨基 - 3 - (3 - 三级丁氧基羰基 - 3H - 咪唑 - 4 - 基) - N - [3 - (5, 7 - 二氟 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2R - 基) - 2 - 硫代 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]丙酰胺(0.935 克)溶于 45 毫升 30 % 无水氯化氢/醋酸乙酯中, 搅拌混合物 18 小时, 得到结晶物质。过滤分离该物质, 在 60 ℃及真空中干燥, 得到 2S - 氨基 - 3 - (3H - 咪唑 - 4 - 基) - N - [3 - (5, 7 - 二氟 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2R - 基) - 2 - 硫代 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]丙酰胺氢氯化物(0.655 克, 1.24 毫摩尔), 熔点 228 ℃;

依实施例 51 进行, 但是用不同起始物质取代(R) - 5 - 氨基甲基 - 1 - (5, 7 - 二氟 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1, 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮和/或(S) - 2 - (三级丁氧基羰基)氨基 - 3 - (3 - 三级丁氧基羰基 - 3H 咪唑 - 4 - 基)丙酸, 制得以下式 II 化合物:

用5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－3－(三级丁氧基羰基)－2－(三级丁氧基羰基氨基)丙酸取代，制得3S－氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]琥珀酰胺酸氢氯化物，熔点220℃；

用5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－3－(三级丁氧基羰基)－3－三级丁氧基羰基氨基)丙酸取代，制得2S－氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]琥珀酰胺酸氢氯化物，熔点220℃；

用5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2，5－二(三级丁氧基羰基氨基)戊酸取代，制得2S，5－二氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]戊酰胺酸氢氯化物，熔点212－216℃；

用5－氨基甲基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2，5－二(三级丁氧基羰基氨基)戊酸取代，制得2S，5－二氨基－N－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]戊酰胺酸氢氯化物，熔点191－205℃；

用5－氨基甲基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2－(三级丁氧基羰基氨基)－5－(三级丁氧基羰基)胍基丙酸取代，制得2S－氨基－N－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]－5－胍基戊酰胺酸氢氯化物，熔点160℃；

用3－氨基－1－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2－(三级丁氧基羰基)氨基－3－(3－三级丁氧基羰基－3H－咪唑－4－基)丙酸取代，制得2S－氨基－3－(3H－咪唑－4－基)－N－[3－(1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基]丙酰胺氢氯化物，熔点197－205℃；

用5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－

基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2－(三级丁氧基羰基)氨基－3－(3－三级丁氧基羰基－3H－咪唑－4－基)丙酸取代，制得2S－氨基－3－(3H－咪唑－4－基)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－1－基甲基]丙酰胺氢氯化物，熔点195－238℃；

用(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2－三级丁氧基羰基－氨基－3－(3－三级丁氧基羰基－3H－咪唑－4－基)丙酸取代，制得2S－氨基－3－(3H－咪唑－4－基)－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2S－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]丙酰胺氢氯化物，熔点225℃；

用(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－4－乙酰基氨基－4－(三级丁氧基羰基)丁酸取代，制得2S－乙酰基氨基－4－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2S－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基氨基羰基]丁酸，熔点159℃；

用(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2，5－二(三级丁氧基羰基氨基)戊酸取代，制得2S，5－二氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2S－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]戊酰胺氢氯化物，熔点233－237℃；

用(R)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－2，5－二(三级丁氧基羰基氨基)戊酸取代，制得2S，5－二氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2R－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]戊酰胺氢氯化物，熔点128－150℃；

用(S)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－3－(三级丁氧基羰基)－2－(三级丁氧基羰基氨基)丙酸取代，制得3S－氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2S－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]琥珀酰胺酸氢氯化物，熔点194℃；

用(R)－5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－3－(三级丁氧基羰基)－2－(三级丁氧基羰基氨基)丙酸取代，制得3S－氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2R－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基甲基]琥珀酰胺酸氢氯化物，熔点193℃；

用4－氨基－2－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮和(S)－2，5－二(三级丁氧基羰基氨基)戊酸取代，制得2S，5－二氨基－N－[1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－硫代－4，5－二氢－1H[1，2，4]三唑－4－基]戊酰胺氢氯化物；

用4－氨基－2－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮和(S)－2－(三级丁氧基羰基)氨基－3－(3－三级丁氧基羰基－3H－咪唑－4－基)丙酸取代，制得2S－氨基－3－(3H－咪唑－4－基）－N－[1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－硫代－4，5－二氢－1H－[1，2，4]三唑－4－基]戊酰胺氢氯化物，熔点221－224℃；

用(S)－5－甲基氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S)－3－(三级丁氧基羰基)－2－(三级丁氧基羰基氨基)丙酸取代，制得3S－氨基－N－[3－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2S－基)－2－硫代－2，3－二氢－1H－咪唑－4－基－甲基]－N－甲基琥珀酰胺酸氢氯化物；和

用4－氨基－2－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2，4－二氢[1，2，4]三唑－3－硫酮和(S)－3－(三级丁氧基羰基)－3－(三级丁氧基羰基氨基)丙酸，制得2S－氨基－N－[1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5－硫代－4，5－二氢－1H－[1，2，4]三唑－4－基]琥珀酰胺酸氢氯化物，熔点193－196℃。

实施例52

2R－氨基－3－[1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基(sulfanyl)]丙酸氢氯化物

以下系制备式III中n为0，t为2，5－和7－位置的R^1为氟，R^{27}为式(a)中R^4和R^5为氢，R^{28}为2－氨基－2－羧基乙基的化合物。

(R，R')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基丙酸三级丁酯](1.06克，2.0毫摩尔)在5毫升乙烯二氯化物中的溶液在氩气中冷却到－23℃。滴加溴(51.3微升，1.0毫摩尔)，搅拌混合物约20分钟，然后用额外的2毫升乙烯二氯化物稀释它。苯邻二甲酰亚胺钾(370毫克，2.0毫摩尔)在5毫升乙烯二氯化物中所形成的悬浮物被冷却到约－23℃，加入二硫化物混合物。该混合物在－23℃搅拌1小时，然后在45分钟内回温到室温。过滤混合物，于真空中浓缩。残留物溶于苯中，经过层析纯化，制得(R)－N－[2－(三级丁氧基羰基氨基)－2－(三级丁氧基羰基)乙基硫酸酐基]苯邻二甲酰亚胺(684毫克)(油)。

(R)－N－[2－(三级丁氧基羰基氨基)－2－(三级丁氧基羰基)乙基硫酸酐基]苯邻二甲酰亚胺(660毫克，1.61毫摩尔)和如实施例9所制备的1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮(400毫克，1.59毫摩尔)混合物在8毫升醋酸乙酯中，于氩气中加热回流1小时。冷却混合物到室温，得到结晶沉淀，然后在减压下蒸发溶剂，用苯研制残留的半固体，过滤苯混合物。蒸发浓缩苯溶液，残留物经层析纯化，制得2R－(三级丁氧基羰基)氨基－3－[1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸三级丁酯(672毫克)。

2R－(三级丁氧基羰基)氨基－3－[1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸三级丁酯(672毫克)与15毫升三氟醋酸和15毫升二氯甲烷的混合物在氮气中及室温下搅拌2小时。蒸发除去溶剂，残留物与醋酸乙酯(2×50毫升)进行共蒸发。

用醚的氢氯化物加以处理，制得固体的2R－氨基－3－[5－氨基甲基－(1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物(768毫克，1.74毫摩尔)，熔点147－154℃。

依实施例52进行，但是用不同起始物质取代(R，R')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基丙酸三级丁酯]和/或1－(4，6－二氟茚满－1－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮，制得以下式III化合物；

用(R，R')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基丙酸甲酯取代，制得2R－氨基－3－[5－氨基甲基－1－(4，6－二氟茚满－1－基)咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸甲酯氢氯化物，熔点155－157℃。

用3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基乙基乙基]取代，制

得2－[2－氨基乙基二硫酸酐基)－1－(4，6－二氟茚满－1－基)咪唑氢氯化物，熔点175－177℃；

用(R，R')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三氟乙酰基)氨基丙酸甲酯]取代，制得2－(三氟乙酰基)氨基－3－[1－(4，6－二氟茚满－1－基)咪唑－2－基二硫酸酐基]氨基丙酸甲酯(油)；

用(R，R')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基丙酸三级丁酯取代，制得2R－氨基－3－[1－(4，6－二氟茚满－2－基)咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点145－150℃；

用1－(4，5－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得2R－氨基－3－[1－(4，5－二氟茚满－2－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点140℃；

用1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得2R－氨基－3－[1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点130℃；

用1－(6，8－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得2R－氨基－3－[1－(6，8－二氟－1，2，3，4－四萘－2－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点141℃；

用1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮取代，制得2R－氨基－3－[1－(6，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点130℃；

用1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－2－硫代－1，3－二氢－咪唑－5－羧酸取代，制得2R－氨基－3－[5－羧基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点129－138℃；

用1－(4，5－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S，S')－4，4'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基丁酸三级丁酯]取代，制得2S－氨基－4－[1－(4，5－二氟茚满－2－基)咪唑－2－基二硫酸酐基]丁酸氢氯化物，熔点146℃；

用1－(4，5－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和3，3'－二硫酸酐基双[2－(叔丁氧羰基)氨基乙基]取代，制得2－(2－氨基乙基二硫酸酐基)－1－(4,5－二氟茚满－2－基)咪唑氢氯化物，熔点59℃。

用1－(4，5－二氟茚满－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(S，S')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基－3－甲基丁酸三级丁酯]取代，制得2S－氨基3－[1－(4，5－二氟茚满－2－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]－3－甲基丁酸氢氯化物，熔点143－149℃；

用1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5(1H)－四唑－5－基－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基乙基]取代，制得2－(2－氨基乙基二硫酸酐基)－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－5(1H)－四唑－5－基－1，3－二氢咪唑氢氯化物，熔点165℃(分解)；和

用(S)－5－(三级丁氧基羰基)氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮和(R，R')－3，3'－二硫酸酐基双[2－(三级丁氧基羰基)氨基丙酸三级丁酯]取代，制得2R－氨基－3－[5－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1H－咪唑－2－基二硫酸酐基]丙酸氢氯化物，熔点179－180℃；(分解)。

实施例53

N－(三氟乙酰基)－L－天冬氨酸酐

三氟醋酸酐(7.7公斤，5.3升，37.5摩尔)被加热到回流温度，在30分钟内将L－天冬氨酸(2.0公斤，15.0摩尔)于9升三氟醋酸中所形成的溶液(制备于逐渐加热到65℃，并搅拌3小时)加入回流的三氟醋酸酐中。然后蒸馏混合物，除去9升的三氟醋酸。在氮气中将残留的混合物加入8升冰冷的己烷，己烷混合物在冰浴中搅拌3小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用约25升己烷洗涤过滤残留物，在50℃的真空烘箱中通入氮气下干燥到恒重，得到N－(三氟乙酰基)－L－天冬氨酸酐(2.9公斤，13.7摩尔)，熔点140－141℃，$[\alpha]_D$－27.4°(c＝3.28，四氢呋喃)。

实施例54

(S)－2－[(三氟乙酰基)氨基]－4－(2，4－二氟苯基)－4－氧基丁酸

以下系制备式31中n为1，t为2，2－和4－位置的R^1为氟的化合

物。

1，3－二氟苯(2.3公斤，20.0摩尔)于5升二氯甲烷中所形成的溶液被加入如实施例53所制备的N－(三氟乙酰基)－L－天冬氨酸酐(4.2公斤，20.0摩尔)，氯化铝(7.4公斤，55.5摩尔)和25升二氯甲烷的混合物中。在1.5小时内将反应混合物温度逐渐提高，并维持在回流再达3小时。然后将混合物冷却，在良好搅拌下加入20升的6N氢氯酸。分离二氯甲烷层，先后用水和盐水洗涤，在大气压力下藉蒸馏除去挥发物。

将残留物溶于40升甲苯，在真空中蒸馏混合物而除去8升挥发物。将溶液加热到50℃，加入8升己烷。然后在25℃搅拌混合物3小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用己烷(3 × 10升)洗涤过滤残留物，在氮气及室温下于真空烘箱干燥到恒重，得到(S)－2－[(三氟乙酰基)氨基]－4－(2，4－二氟苯基)－4－氧基丁酸(5.2公斤，16.0摩尔)，熔点82.4－84.0℃。$[\alpha]_D$ + 15.2°(c = 0.956，甲醇)。

实施例55

(S)－2－[(三氟乙酰基)氨基]－4－(2，4－二氟苯基)丁酸

以下系制备式30中n为1，t为2，2－和4－位置的R^1为氟的化合物。

如实施例54所制备的(S)－2－[(三氟乙酰基)氨基]－4－(2，4－二氟苯基)－4－氧基丁酸(4.8公斤，14.7摩尔)和活性碳Darco^R(0.4公斤)混合物于5升醋酸中，在室温搅拌1小时。混合物被过滤到Pearlman催化剂(0.5公斤，50％湿重)，以15升冰醋酸予以洗涤。1升冰醋酸中的硫酸(1.2升，21.8摩尔)被过滤到混合物中，以2.8升冰醋酸洗涤。反应容器先真空后通入氮气三次然后通入六次氢气，使压力达到10psig。在通入氢气的大气压力及室温下激烈搅拌混合物达24小时。然后将氮气通入反应容器，过滤混合物到4.6公斤的醋酸钠三水合物。用10升冰醋酸洗涤滤纸，在真空中蒸馏除去冰醋酸。

残留物在20升二氯甲烷和40升水中分配，水层被10升二氯甲烷萃取，合并的二氯甲烷被10升水洗涤，然后二氯甲烷在硫酸钠(10公斤)干燥，过滤。在真空中除去溶剂，残留物溶于5升的二氯甲烷中。在通入氮气中将溶液液加入15升的己烷，其加入速率使己烷混合物温度维持在0℃和5℃之间。使混合物静置1小时，得到结晶物质。过滤并分离该物质，以10升己烷

洗涤滤过的残留物，在 25 ℃及通入氮气的真空烘箱中干燥到恒重，得到(S) - 2 - [(三氟乙酰基)氨基] - 4 - (2， 4 - 二氟苯基)丁酸(3.3 公斤， 10.4 摩尔)，熔点 62 - 83.5 ℃。分析纯样品的熔点为 86 ℃ - 89 ℃。$[\alpha]_D$ + 6.8 ° (c = 0.995， 甲醇)。

实施例 56

(S) - 5， 7 - 二氟 - 2 - [(三氟乙酰基)氨基] - 3， 4 - 二氢 - 1(2H) - 萘酮

以下系制备式 29 中 n 为 1， t 为 2， 5 - 和 7 - 位置的 R^1 为氟的化合物。

将五氯化磷(2.2 公斤， 10.6 摩尔)在 12 升二氯甲烷中所形成的悬浮物冷却到 5 ℃，在 20 分钟内加入制备于实施例 55 的(S) - 4 - (2， 4 - 二氟苯基) - 2 - [(三氟乙酰基)氨基]丁酸(3.1 公斤， 9.9 摩尔)(12 升二氯甲烷中)。薄层层析(甲醇骤冷)证实丁酸已转换成相对应的酰氯化物。

搅拌混合物 30 分钟，然后被加入氯化铝(4.3 公斤)在 38.8 升二氯甲烷中所形成的泥状物，添加速率使泥状物温度维持在 1 ℃和 5 ℃之间。搅拌反应混合物 1 小时，然后加入到 28 公斤的冰和 5.3 公斤浓氢氯酸中。搅拌混合物 1 小时，使温度回升到 20 ℃。

分离水相，以二氯甲烷萃取(2 × 15 升)，用水洗涤二氯甲烷层，与二氯甲烷萃取物混合。然后用水洗涤混合的二氯甲烷。添加碳酸氢钠水溶液以调整水相的 pH 为 6 。再分别用水和盐水洗涤二氯甲烷层。以硫酸钠干燥二氯甲烷并过滤。在大气压下蒸发浓缩混合物，残留物溶于 15 升甲醇中。蒸馏甲醇溶液以除去残留的二氯甲烷，然后加入 9.9 升水。使混合物回温到 56 ℃，使其冷却到室温，然后约搅拌 12 小时。过滤分离而制得结晶物质。用 15 升水洗涤滤纸残留物，在真空中及室温下通入氮气以干燥分离的物质到呈恒重为止。

在 90 ℃将该物质溶于 5 升甲苯中，在 80 ℃与 10 升的庚烷混合。混合物的温度在 1.5 小时内逐渐降低，然后在 5 ℃搅拌混合物约 12 小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用 15 升庚烷洗涤过滤残留物，在真空及室温下通入氮气使干燥分离的物质到呈恒重为止，制得(S) - 5， 7 - 二氟 - 2 - [(三氟乙酰基)氨基] - 3， 4 - 二氢 - (2H) - 萘 - 1 - 酮(2.0 公斤， 6.8 摩尔)，熔点 142.4 - 144.6 ℃。$[\alpha]_D$ - 59.4 ° (c = 0.994， 甲醇)。

实施例 57

(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘

以下系制备式 28 中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟的化合物。

含制备如实施例 56 的(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 3， 4 －二氢－(2H)－萘－ 1 －酮(1.1 公斤， 3.8 摩尔)和 Pearlman 催化剂(0.55 公斤， 50 % 湿重)混合物(11 升三氟醋酸中)的反应容器在通入氮气八次然后通入氢气八次抽真空，使压力达到 11psig。在通入氢气(125 psig)及室温下激烈搅拌混合物 24 小时。薄层层析证实萘－ 1 －酮转换成(S)－ 1 －羟基－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 3， 4 －二氢－(2H)－萘。

然后加入硫酸(1.1 升， 19.4 摩尔)(在 1 升三氟醋酸中)，在室温下通入氢气(125psig)，再搅拌混合物 24 小时。然后将氮气通入反应容器，以 Celite 过滤混合物，以 11 升三氟醋酸洗涤。滤液与 2.8 公斤醋酸钠三水合物和 80 升水混合，混合物冷却到 10 ℃，得到结晶物质。过滤分离该物质，用 10 升冰水洗涤过滤残留物，干燥制得(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘(0.8 公斤， 2.9 摩尔)，熔点 159.9 － 160.9 ℃。$[\alpha]_D$ － 56.0 ° (c = 1.01， 甲醇)。

实施例 58

(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 － 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺氢氯化物

以下系制备式 3 中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟的化合物。

氢氧化锂单水合物(7.8 克， 0.2 摩尔)加入如实施例 57 制备的(S)－ 5， 7 －二氟－ 2 －[(三氟乙酰基)氨基]－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘(20.8 克， 74.5 毫摩尔)在 187 毫升甲醇和 21 毫升水中所形成的溶液中。在回流下搅拌混合物 30 分钟，以 200 毫升甲醇稀释它。然后将稀释后的混合物与 60 毫升水，24.8 毫升浓氢氯酸和 4.2 克活性碳 Darco^R 混合。搅拌混合物 30 分钟，然后以 Celite 过滤。蒸馏滤液直到温度达 75 ℃。使残留的混合物冷却，并静置约 60 小时。然后使混合物在冰浴中冷却，得到结晶物质。过滤分离该物质，用水洗涤过滤残留物，在真空及室温下通入氮气以干燥分离的物质到呈恒重为止，制得(S)－ 5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺氢氯化物(14.8 克， 67.6 毫摩尔)，熔点大于 280 ℃。$[\alpha]_D$ － 66.2 ° (c = 0.162， 甲醇)。

实施例 59

(S)－ 5 －羟基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮

以下系制备式 27 中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟的化合物。

硫氰酸钾(15.9 克， 162.6 毫摩尔)在氮气中被加热到 175 ℃而干燥，然后在数次氮气吹洗后的真空下冷却。二羟基丙酮(15.9 克， 176.7 毫摩尔)和如实施例 58 所制备的(S)－(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基胺氢氯化物(30.0 克， 137 毫摩尔)的混合物(于 540 毫升醋酸乙酯中)加入干燥硫氰酸钾。反应容器通入氮气，加入 40.83 克冰醋酸。反应混合物在 35 ℃搅拌 2 小时，加入 100 ml 的 1.0 M 硫酸。反应混合物搅拌 15 分钟，然后在冰浴中冷却，加入 2.5M 氢氧化钠直到混合物 pH 为 7 。先后用 50 毫升饱和碳酸氢钠水溶液和 50 毫升盐水洗涤有机层。蒸馏有机层使浓缩到 480 毫升，混合物冷却到 6 ℃，使其静置 12 小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用冷醋酸乙酯洗涤过滤残留物，干燥分离的物质。

该物质溶于 650 毫升醋酸乙酯和 25 毫升水中，蒸馏混合物直到除去 500 毫升的挥发物。冷却混合物到室温，搅拌 45 分钟，得到结晶物质。过滤分离该物质，用冷醋酸乙酯洗涤过滤残留物。在通入氮气的真空中干燥，制得(S)－ 5 －羟基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮(30.4 克， 107.4 毫摩尔)，熔点 206 － 207 ℃，$[\alpha]_D$ － 40 ° (c = 0.682， 甲醇)。

实施例 60

(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]甲酰胺

以下系制备 26 中 n 为 1， t 为 2， 5 －和 7 －位置的 R^1 为氟， R^2 为氢的化合物。

甲酰胺(250 毫升， 6.3 摩尔)被加热到 175 ℃，在 30 分钟内将如实施例 59 制备的(S)－ 5 －羟基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮(25.0 克， 88.3 毫摩尔)分数次加入，反应混合物在氮气中搅拌 1 小时。冷却混合物到 50 ℃，加入 2.5 克活性碳(Darco^R)。冷却混合物到 30 ℃， Celite 过滤，以 25 毫升甲酰胺洗涤。加热滤

液到 95 ℃，然后滴加入 1 升水。使混合物冷却，然后在室温下搅拌 12 小时。混合物冷却到 0 ℃，得到结晶物质。过滤分离该物质，干燥。

该物质与约 5 倍重量的 70 % 四氢呋喃/30 % 己烷搅拌 5 分钟。过滤分离该物质，用 50 % 四氢呋喃/50 % 己烷洗涤过滤残留物，干燥到恒重，得到(S) - N - [3 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]甲酰胺(19.5 克， 62.7 毫摩尔)，熔点 245 - 246 ℃。$[\alpha]_D$ + 48.9 ° (c = 0.613， DMSO)。

依类似实施例 60 方式进行，但是用脲取代甲酰胺，制得(S) - 5 - 脲基甲基 - 1 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮，熔点 258 - 260 ℃；$[\alpha]_D$ + 34.3 ° (c = 0.574， DMSO)。

实施例 61

(S) - N - [3 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]甲酰胺

以下系制备 26 中 n 为 1， t 为 2， 5 - 和 7 - 位置的 R^1 为氟， R^2 为氢的化合物。

如实施例 59 所制备的(S) - 5 - 羟基甲基 - 1 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 1， 3 - 二氢咪唑 - 2 - 硫酮(1.0 克， 3.5 毫摩尔)和甲酸铵(10 克， 158.6 毫摩尔)的混合物在约 125 ℃搅拌 1 小时，然后加热混合物到约 138 ℃，另外搅拌 35 分钟。用 25 毫升水稀释混合物，使其冷却到室温。陈化混合物约 18 小时，得到结晶物质。过滤分离该物质，用水洗涤过滤残留物。干燥到恒重，得到(S) - N - [3 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基]甲酰胺(0.92 克， 2.96 毫摩尔)。

依类似实施例 61 方式进行，但是用醋酸铵取代甲酸铵，制得(S) - N - [3 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2 - 硫代 - 2， 3 - 二氢 - 1H - 咪唑 - 4 - 基甲基乙酰胺，熔点 275.5 - 276 ℃(分解)； $[\alpha]_D$ + 41.3 ° (c = 1.00， DMSO)。

实施例 62

(S) - 5 - 氨基甲基 - 1 - (5， 7 - 二氟 - 1， 2， 3， 4 - 四氢萘 - 2 - 基) - 2， 3 - 二氢 - 2 - 硫代 - 1H - 咪唑氢氯化物

以下系制备 25 中 n 为 1， t 为 2， 5 - 和 7 - 位置的 R^1 为氟的化合物。

如实施例 60 所制备的(S)－ N －[3 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 2 －硫代－ 2， 3 －二氢－ 1H －咪唑－ 4 －基甲基]甲酰胺(19.1 克， 59.0 毫摩尔)和在 400 毫升异丙醇中的 25 毫升浓氢氯酸(12.0M，25 毫升， 300 毫摩尔)的混合物 12 分钟内加热到回流，搅拌 1 小时 40 分钟。蒸馏混合物除去 150 毫升异丙醇。混合物逐渐冷却到室温，搅拌 3 小时 45 分钟。过滤分离该物质，用 75 毫升异丙醇洗涤过滤残留物。在 110 － 125 ℃及通入氮气的真空下干燥，得到(S)－ 5 －氨基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮氢氯化物(15.6 克， 47.1 毫摩尔)，熔点 251.9 ℃。$[\alpha]_D$ + 10.2 ° (c = 0.500， DMSO)。

实施例 63

活体外多巴胺 β 羟化酶的抑制

以下叙述一种活体外检测方法，以证实抑制多巴胺 β －羟化酶(DBH)的化合物。此检测是通过酪胺经多巴胺 β －羟化酶催化转化成为章鱼胺以及试验化合物的多巴胺 β 羟化酶活性的抑制作用。

一包含牛肾上腺多巴胺 β 羟化酶(13.8 毫单位/毫升)，铜离子(2mM)，抗坏血酸(10mM)，过氧化氢酶(200 微克/毫升)和试验化合物的混合物在 0.65 毫升的 50mM 醋酸钠缓冲液(pH4.5)中，于 37 ℃培养 10 分钟。加入酪胺，反应混合物在 37 ℃培养 10 分钟。反应在加入 0.1 毫升浓氢氧化铵的后骤冷。章鱼胺产物在添加 0.2 毫升的 2 % 偏高碘酸钠并另外培养 4 分钟的后被氧化成对羟基苯甲醛。过量的偏高碘酸钠被 0.2 毫升 10 % 亚硫酸氢钠还原，而以分光光度计 330nm 波长处检测对羟基苯甲醛浓度。

或者，一包含牛肾上腺多巴胺 β 羟化酶(0.02 毫单位/毫升)， 0.125M 醋酸钠， 10mM 富马酸， 0.5 μ M 硫酸酮， 100 微克/毫升的过氧化氢酶和 10mM 的酪胺铜离子(2mM)的混合物在 30 ℃培养 5 分钟，然后加入 N， N －二甲基－ 1， 4 －苯二胺(DMPD)以启动反应。其光吸收情况系以分光光度计在 515nm 波长连续监控。

检测多种浓度范围的试验化合物，并以内插法求得产生抑制 50 % 多巴胺 β 羟化酶所需要的化合物浓度(ID_{50})。依实施例 63 进行，测试本发明化合物，发现其具备抑制多巴胺 β 羟化酶的活性。例如， 5 －(S)－氨基甲基－ 1 －(5， 7 －二氟－ 1， 2， 3， 4 －四氢萘－ 2 －基)－ 1， 3 －二氢咪唑－ 2 －硫酮氢氯物的 ID_{50} 为 8.5nM 。

实施例 64

活体内多巴胺β－羟化酶的抑制

以下叙述一种活体内检测方法，以证实抑制多巴胺β羟化酶(DBH)的化合物。此评鉴系依赖多巴胺和去甲肾上腺素浓度以及试验化合物效应。

雄性大鼠(正常血压或自发性高血压)被投以赋形剂(1 到 10 毫升/公斤)或试验化合物(0.3 到 100 毫克/公斤)，途径为口服或静脉注射。某些大鼠在 24 天内每天给药 1 到 2 次。在最后剂量给药后的 2 ~ 12 小时后，以卤烷麻醉大鼠，并切下头部。快速取得选择组织(例如大脑皮质，髓质，肠系膜动脉和左心室)，称重，置于 0.4 毫升冰冷过氯酸中。用 HPLC 和电化学检测方法测定多巴胺和去甲肾上腺素的组织浓度。

以范围很广的剂量检测试验化合物，与对照组比较效应。多巴胺β羟化酶的抑制被界定为去甲肾上腺素在统计上显著($p \leqslant 0.05$)减少的浓度，伴随增加的多巴胺浓度以及多巴胺对去甲肾上腺素比例的增加。

依实施例 64 进行，本发明化合物经测试后发现具备多巴胺β羟化酶抑制活性。5－(S)－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物对 12 小时相继给药三次口服剂量的自发性高血压大鼠左心室的多巴胺和去甲肾上腺素(克/克组织)以及对多巴胺/去甲肾上腺素比例(克/克)效应，简述于下表中。数值平均值(每组 9 只大鼠)± 标准误差。

剂量(毫克/公斤)	去甲肾上腺素	多巴胺	多巴胺/去甲肾上腺素
0	1.30 ± 0.18	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00
3	1.26 ± 0.64	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.02
10	1.04 ± 0.37	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.02
30	0.95 ± 0.21	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.03
100	0.85 ± 0.17	0.18 ± 0.02	0.22 ± 0.04

实施例 65　降血压效应

以下所述系鉴定降血压的化合物。

雄性自发性高血压大鼠被麻醉，将套管插入股骨或颈动脉，以连续监控血压。麻醉大鼠 30 到 60 分钟的后使其恢复并测其基础血压。大鼠被给予赋形剂(10 毫升/公斤)或试验化合物(0.3 到 30 毫克/公斤)，方式为口服或静脉注射，并观察 4 到 6 小时。

以范围很广的剂量评价试验化合物，降血压活性被定义为与赋形剂处理大鼠比较，统计上显著($p \leqslant 0.05$)血压下降。

依实施例65进行，本发明化合物经测试后发现具备降血压活性。例如，5－(S)－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物对抑制自发性高血压大鼠在给药前和单位口服剂量给药后4小时的平均动脉血压变化效应，简述于下表中。

剂量(毫克/公斤)	平均动脉血压变化
0	20毫米汞柱
0.3	27毫米汞柱
1.0	32毫米汞柱
3.0	41毫米汞柱
10	53毫米汞柱

实施例66

毒性

5－(S)－氨基甲基－1－(5，7－二氟－1，2，3，4－四氢萘－2－基)－1，3－二氢咪唑－2－硫酮氢氯化物在一系列评价中没有造成诱变。化合物的致死口服剂量为1000毫克/公斤小鼠，大鼠和狗分别为大于2500和400毫克/公斤。

实施例67

以下为代表性的含式I化合物的药学组成物。

口服组成物

口服给药的代表性溶液包含:

式I化合物	70 － 700毫克
柠檬酸单水合物	105毫克
氢氧化钠	18毫克
调味剂	
水	至100毫升

静脉注射组成物

静脉给药的代表性溶液包含:

式I化合物	7 － 70mg
葡萄糖单水合物	至等渗性

柠檬酸单水合物	1.05mg
氢氧化钠	0.18mg
注射用水	至 1.0ml

片剂组合物

式 I 化合物代表性片剂形式包含:

式 I 化合物	25 %
微结晶纤维素	54 %
硬脂酸	20 %
胶体二氧化硅	1 %

依实施例 67 进行，可以制备含式 II 或 III 化合物的代表性药学组成物。