



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101896455 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 29

(21) 申请号 200880119873. 7

(22) 申请日 2008. 12. 10

(30) 优先权数据

61/007, 220 2007. 12. 11 US

61/049, 219 2008. 04. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/086171 2008. 12. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/076408 EN 2009. 06. 18

(73) 专利权人 施万生物制药研发 IP 有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 肖恩·G·特拉普

迈克尔·R·利德贝特

丹尼尔·D·朗 约翰·R·雅各布森

普里西拉·范迪克

皮埃尔-让·科尔松

米罗斯拉夫·拉普塔 于颖

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

11287

代理人 刘国伟

(51) Int. Cl.

C07C 215/64(2006. 01)

C07C 229/28(2006. 01)

C07C 237/48(2006. 01)

A61K 31/216(2006. 01)

A61K 31/197(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 00/37426 A1, 2000. 06. 29, 第 1-2 页, 权利要求 1-28, 摘要.

US 6498196 B1, 2002. 12. 24, 权利要求 1-24.

Caroline Roy 等. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel Aminotetralin Derivatives with High u Selective Opioid Affinity. 《Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters》. 2002, 第 12 卷 (第 21 期), 3141 - 3143.

Peter Grundt 等. Identification of a New Scaffold for Opioid Receptor Antagonism Based on the 2-Amino-1,1-dimethyl-7-hydroxytetralin Pharmacophore. 《J. Med. Chem. 》. 2004, 第 47 卷 (第 21 期), 5069-5075.

审查员 韩雅婷

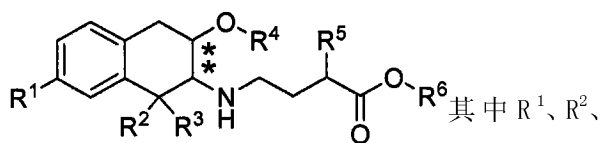
权利要求书3页 说明书41页

(54) 发明名称

作为  $\mu$  阿片类受体拮抗剂的 3-羧基丙基-氨基四氢萘衍生物

(57) 摘要

本发明提供一种式 (I) 的 3-羧基丙基-氨基四氢萘化合物:

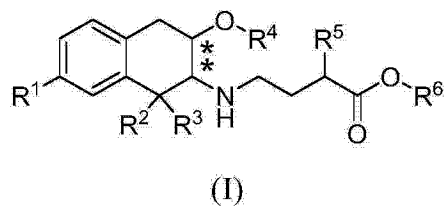


(I)

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如说明书中所定义;或其药学上可接受的盐,这些化合物或其药学上可接受的盐是  $\mu$  阿片类受体的拮抗剂。本发明还提供包含所述

化合物的药学组合物、使用所述化合物来治疗与  $\mu$  阿片类受体活性相关的病状的方法以及可用于制备所述化合物的方法和中间体。

1. 一种式 (I) 化合物,



其中:

R¹为 -OR<sup>a</sup>或 -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R²、R³和 R⁴各自独立地为 C<sub>1-3</sub>烷基;

R⁵选自 C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>- 环己基和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>- 苯基;

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和 R<sup>c</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基;以及

R⁶为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基;且

其中在手性中心处标有星号的取代基呈反式构型;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹为 -OH 或 -C(O)NH<sub>2</sub>。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹为 -C(O)NH<sub>2</sub>。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物,其中 R²和 R³各自独立地为甲基或乙基。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物,其中 R²和 R³各自为乙基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的化合物,其中 R⁴为甲基。

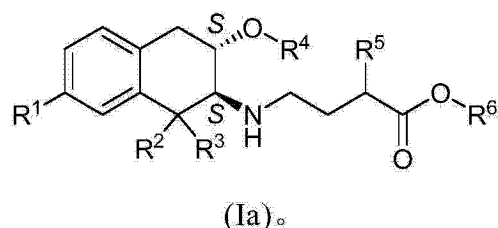
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的化合物,其中 R⁵选自 C<sub>3-5</sub>烷基、环己基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>- 环己基和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>- 苯基。

8. 根据权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的化合物,其中 R⁵为环己基甲基。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的化合物,其中 R⁶为氢。

10. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的化合物,其中 R⁶为甲基。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的化合物,其中所述手性中心处的立体化学为 (2S), (3S), 如式 (Ia) 中所示:



12. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物选自:

(S)-4-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基)-2- 环己基甲基 - 丁酸;

(S)-4-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基)-2- 环己基甲基 - 丁酸甲酯;

(S)-4-((2R,3R)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基)-2- 环己基甲基 - 丁酸甲酯;

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4-甲基-戊酸甲酯；

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4-甲基-戊酸；

(R)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-3-甲基-丁酸；

(R)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4,4-二甲基-戊酸；

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-庚酸；

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-5-苯基-戊酸；

(S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4,4-二甲基-戊酸；

(S)-2-苄基-4-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸；

(R)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-己酸；

(S)-4-((2R,3R)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸；

(R)-4-((2R,3R)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸；

(R)-4-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸；

(S)-2-环己基甲基-4-((2S,3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸；

(S)-2-环己基甲基-4-((2R,3R)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸；

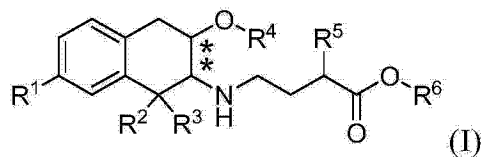
(R)-2-环己基甲基-4-((2S,3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸；和

(R)-2-环己基甲基-4-((2R,3R)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸；

和其药学上可接受的盐。

13. 一种药学组合物,其包含根据权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述的化合物和药学上可接受的载剂。

14. 一种制备式 (I) 化合物：



或其盐的方法,其中:

$R^1$ 为  $-OR^a$ 或  $-C(O)NR^bR^c$ ;

$R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 各自独立地为  $C_{1-3}$ 烷基;

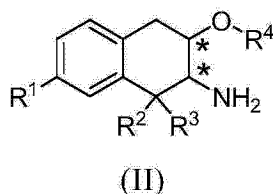
$R^5$ 选自  $C_{1-6}$ 烷基、苯基、环己基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -环己基和  $-(CH_2)_{1-3}$ -苯基;

$R^a$ 、 $R^b$ 和  $R^c$ 各自独立地为氢或  $C_{1-3}$ 烷基;以及

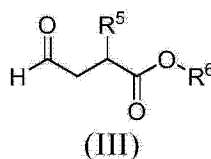
$R^6$ 为氢或  $C_{1-3}$ 烷基;且

其中在手性中心处标有星号的取代基呈反式构型,所述方法包含:

(a) 使式 (II) 化合物:



与式 (III) 化合物反应:



其中  $R^6$ 为  $C_{1-3}$ 烷基;和

(b) 当  $R^6$ 为氢时,使步骤 (a) 的产物与过量碱接触,得到式 (I) 化合物或其盐。

15. 根据权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述化合物的用途,其用于制备治疗患有可通过用  $\mu$  阿片类受体拮抗剂治疗而改善的医学病状的哺乳动物的药物。

16. 根据权利要求 15 所述的用途,其中所述医学病状是阿片类诱发的肠功能障碍或术后肠梗阻。

17. 根据权利要求 15 所述的用途,其中所述医学病状是胃肠道动力降低的病症。

18. 根据权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述化合物的用途,其用于制备减少哺乳动物中与使用阿片类药剂相关的副作用的药物。

## 作为 $\mu$ 阿片类受体拮抗剂的 3- 羧基丙基 - 氨基四氢萘衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 3- 羧基丙基 - 氨基四氢萘化合物,其可用作  $\mu$  阿片类受体拮抗剂。本发明还涉及包含所述化合物的药学组合物、使用所述化合物来治疗或改善由  $\mu$  阿片类受体活性介导的医学病状的方法以及可用于制备所述化合物的方法和中间体。

### 背景技术

[0002] 现今一般认为,内源性阿片类在胃肠生理学中起着复杂作用。阿片类受体表达于身体各处,既在中枢神经系统中又在包括胃肠 (GI) 道在内的周边区域中。

[0003] 充当阿片类受体激动剂的化合物 (其中吗啡为原型实例) 是用于治疗中度至重度疼痛的镇痛疗法的支柱。不幸的是,使用阿片类镇痛剂常常伴随有对胃肠道的不良作用,此被统称为阿片类诱发的肠功能障碍 (OBD)。OBD 包括如便秘、胃排空速率降低、腹部疼痛和不适、胃气胀 (bloating)、恶心和胃食道逆流等症状。中枢与周边阿片类受体均有可能牵涉于阿片类使用后胃肠运输的减缓。但是,有证据表明胃肠道中的周边阿片类受体是造成阿片类对胃肠功能的不良作用的主要原因。

[0004] 因为阿片类的副作用主要由周边受体介导,而镇痛 (analgesia) 起源是中枢性的,故周边选择性拮抗剂可在不干扰镇痛的有益中枢作用或不促成中枢神经系统戒断症状的情况下潜在地阻断不合需要的胃肠相关副作用。

[0005] 在三种主要的阿片类受体亚型 (表示为  $\mu$ 、 $\delta$  和  $\kappa$ ) 中,大多数临床上使用的阿片类镇痛剂被认为是经由  $\mu$  阿片类受体活化起作用而发挥镇痛作用和改变胃肠动力 (motility)。因此,预期周边选择性  $\mu$  阿片类拮抗剂可用于治疗阿片类诱发的肠功能障碍。优选药剂将展现在体外 (in vitro) 与  $\mu$  阿片类受体的显著结合且在胃肠动物模型中于体内 (in vivo) 呈活性。

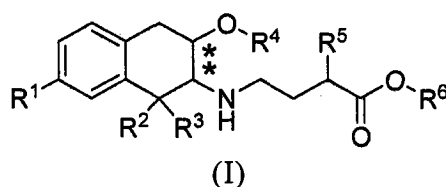
[0006] 术后肠梗阻 (Postoperative ileus ;POI) 是在腹部或其它手术后发生的胃肠道动力降低的病征。POI 的症状与 OBD 的症状类似。此外,因为在手术期间和手术后常常用阿片类镇痛剂来治疗手术患者,所以 POI 的持续时间可能因与阿片类使用相关的胃肠动力降低而增加。因此还预期可用于治疗 OBD 的  $\mu$  阿片类拮抗剂有益于治疗 POI。

### 发明内容

[0007] 本发明提供具有  $\mu$  阿片类受体拮抗剂活性的新颖化合物和用于其制备的中间体。

[0008] 因此,本发明提供一种式 ( I ) 化合物 :

[0009]



[0010] 其中：

[0011]  $R^1$ 为  $-OR^a$ 或  $-C(O)NR^bR^c$ ；

[0012]  $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 各自独立地为  $C_{1-3}$ 烷基；

[0013]  $R^5$ 选自  $C_{1-6}$ 烷基、苯基、环己基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -环己基和  $-(CH_2)_{1-3}$ -苯基；

[0014]  $R^a$ 、 $R^b$ 和  $R^c$ 各自独立地为氢或  $C_{1-3}$ 烷基；以及

[0015]  $R^6$ 为氢或  $C_{1-3}$ 烷基；且

[0016] 其中在手性中心处标有星号的取代基呈反式构型；

[0017] 或其药学上可接受的盐。

[0018] 本发明还提供一种药学组合物，其包含本发明化合物和药学上可接受的载剂。

[0019] 本发明还提供一种治疗与  $\mu$  阿片类受体活性相关的疾病或病状（例如胃肠道动力降低的病征，如阿片类诱发的肠功能障碍和术后肠梗阻）的方法，所述方法包含向哺乳动物投与治疗有效量的本发明化合物或药学组合物。

[0020] 本发明的化合物还可用作研究工具，即用于研究生物系统或生物样本，或用于研究其它化合物的活性。因此，在其另一方法方面中，本发明提供一种使用式（I）化合物或其药学上可接受的盐作为研究工具用于研究生物系统或生物样本、或用于发现具有  $\mu$  阿片类受体活性的新颖化合物的方法，所述方法包含使生物系统或生物样本与本发明化合物接触和测定化合物对生物系统或生物样本所引起的影响。

[0021] 在独立而不同的方面中，本发明还提供本文中所述的合成方法和中间体，其可用于制备本发明的化合物。

[0022] 本发明还提供一种用于医学疗法中的如本文中所述的本发明化合物，以及本发明化合物用于制造制剂（formulation）或药物的用途，所述制剂或药物用于治疗哺乳动物中与  $\mu$  阿片类受体活性相关的疾病或病状，例如胃肠道动力降低的病征。

## 具体实施方式

[0023] 本发明提供式（I）的 3-羧基丙基-氨基四氢萘  $\mu$  阿片类受体拮抗剂、其药学上可接受的盐和用于其制备的中间体。以下取代基和值意在提供本发明各种方面的代表性实例。

[0024] 所述代表性值意在进一步定义所述方面，而并不意在排除其它值或限制本发明的范围。

[0025] 在一具体方面中， $R^1$ 为  $-OR^a$ 或  $-C(O)NR^bR^c$ 。

[0026] 在另一具体方面中， $R^1$ 为  $-OH$  或  $-C(O)NH_2$ 。

[0027] 在又一具体方面中， $R^1$ 为  $-C(O)NH_2$ 。

[0028] 在一具体方面中， $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 各自独立地为  $C_{1-3}$ 烷基。

[0029] 在另一具体方面中， $R^2$ 和  $R^3$ 各自独立地为甲基或乙基。

[0030] 在其它方面中， $R^2$ 和  $R^3$ 各自为乙基；或  $R^2$ 和  $R^3$ 各自为甲基。

[0031] 在一具体方面中,  $R^4$  为甲基。

[0032] 在一具体方面中,  $R^5$  选自  $C_{1-6}$  烷基、苯基、环己基、 $-(CH_2)_{1-3}$ - 环己基和  $-(CH_2)_{1-3}$ - 苯基。

[0033] 在另一具体方面中,  $R^5$  选自  $C_{3-5}$  烷基、环己基、 $-(CH_2)_{1-3}$ - 环己基和  $-(CH_2)_{1-3}$ - 苯基。此方面内的代表性  $R^5$  基团包括 (但不限于) 正戊基、正丁基、2,2- 二甲基丙基、2- 甲基丙基、1- 甲基乙基、环己基、环己基甲基、4- 苯基丁基和苯基甲基。

[0034] 在又一具体方面中,  $R^5$  为环己基甲基。

[0035] 在一具体方面中,  $R^6$  为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

[0036] 在另一方面中,  $R^6$  为氢, 即所述化合物是羧酸。

[0037] 本发明的羧酸已显示是强效的  $\mu$  阿片类受体拮抗剂。

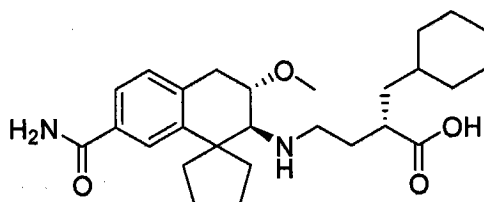
[0038] 在其它方面中,  $R^6$  为  $C_{1-3}$  烷基, 或  $R^6$  为甲基, 即所述化合物是酯。

[0039] 如下所述, 本发明的酯是可用于制备本发明羧酸的中间体。另外,  $R^1$  为  $-C(O)NH_2$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自为乙基、 $R^4$  为甲基、 $R^5$  为 2- 甲基丙基或环己基甲基且  $R^6$  为甲基的酯化合物已显示是强效的  $\mu$  阿片类受体拮抗剂。

[0040] 本发明进一步提供本文中实例 1-16 的化合物。

[0041] 针对实例 1 的化合物说明本文中所用的化学命名惯例：

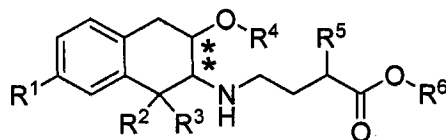
[0042]



[0043] 根据 AutoNom 软件 (MDL 信息系统公司 (MDL Information Systems), GmbH, 德国法兰克福 (Frankfurt, Germany)) 中所实施的 IUPAC 惯例, 此化合物为 (S)-4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1- 二乙基-3- 甲氧基-1,2,3,4- 四氢萘-2- 基氨基)-2-( 环己基甲基) 丁酸。为方便起见, 双环 1,2,3,4- 四氢萘-2- 基氨基在本文中替代性地以常用名称“氨基四氢萘”来提及。

[0044] 所有本发明化合物关于由式 (I) 中的星号所示的两个手性中心均呈反式构型：

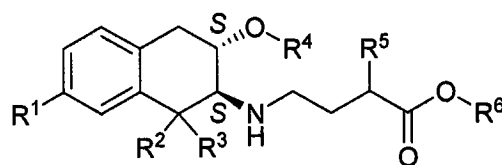
[0045]



[0046] 除氨基四氢萘基的立体化学之外, 本发明化合物可在取代基  $R^5$  所连接的碳原子处含有手性中心。所述化合物可为纯非对映异构体, 例如, 上述实例 1 的化合物的 (2S), (3S) 非对映异构体, 或 (2S), (3S) 非对映异构体与 (2R), (3R) 非对映异构体的混合物。所述非对映异构混合物在本文中以字首“反式”表示。因此, 除非另外指示, 否则本发明包括纯非对映异构体、非对映异构体的混合物、外消旋混合物和富含立体异构体的异构体混合物。在说明化合物的立体化学时, 所属领域技术人员应了解: 除非另外指示, 否则在本发明的组合物中可存在少量其它立体异构体, 只要组合物的任何效用总体而言不因存在所述其它异构体而消除。

[0047] 在另一方面中,本发明提供一种式 (I a) 化合物:

[0048]



(Ia)

[0049] 其中手性中心处的立体化学为 (2S), (3S), 且其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  取上述值中的任一值。

[0050] 在一具体方面中,本发明提供一种式 (I a) 化合物,其中:

[0051]  $R^1$  为  $-C(=O)NH_2$ ;

[0052]  $R^2$  和  $R^3$  各自为乙基;

[0053]  $R^4$  为甲基;

[0054]  $R^5$  选自  $C_{3-5}$  烷基、环己基、 $-(CH_2)_{1-3}$ - 环己基和  $-(CH_2)_{1-3}$ - 苯基; 以及

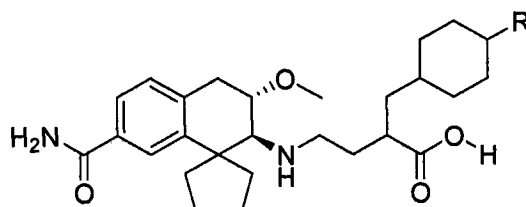
[0055]  $R^6$  为氢或甲基;

[0056] 或其药学上可接受的盐。

[0057] 在投与给哺乳动物时,医用化合物通常是通过代谢在体内转化成可被排泄的形式。如下文实例部分中所述,通过将本发明化合物与经低温保存的人类肝细胞一起培育并将所得代谢产物与已知结构的化合物进行比较来研究本发明化合物的代谢转化。所得结果证实以下结论:实例 1 化合物的主要羟基代谢产物在环己基环的 4 位处经羟基取代。

[0058] 因此,在又一方面中,本发明提供一种式 (I b) 化合物,其中 R 为羟基:

[0059]



(Ib)

[0060] 其中 R 为羟基的式 (I b) 化合物是通过向人类投与 R 为氢的式 (I b) 化合物而在体内产生。

[0061] 定义

[0062] 在描述本发明的化合物、组合物和方法时,除非另外指示,否则以下术语具有以下含义。

[0063] 术语“烷基”意指可为直链或支链或其组合的单价饱和烃基。除非另外定义,否则所述烷基通常含有 1 至 10 个碳原子。代表性烷基包括(例如)甲基、乙基、正丙基 (n-Pr)、异丙基 (i-Pr)、正丁基 (n-Bu)、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基戊基、2-丙基戊基和其类似基团。

[0064] 术语“化合物”意指以合成方式制备或以任何其它方式(如通过体内代谢)制备的化合物。

[0065] 术语“治疗有效量”意指在投与给需要治疗的患者时足以实现治疗的量。

[0066] 如本文中使用的术语“治疗”意指如哺乳动物（尤其为人类）等患者的疾病、病症或医学病状的治疗，其包括以下的一种或多种情形：

[0067] (a) 预防疾病、病症或医学病状发生，即患者的预防性治疗；

[0068] (b) 改善疾病、病症或医学病状，即消除或引起患者的疾病、病症或医学病状的消退，包括抵消其它治疗剂的作用；

[0069] (c) 抑制疾病、病症或医学病状，即减缓或阻止患者的疾病、病症或医学病状的发展；或

[0070] (d) 减轻患者的疾病、病症或医学病状的症状。

[0071] 术语“药学上可接受的盐”意指由对于向如哺乳动物等患者投药而言可接受的酸或碱所制备的盐。所述盐可源自药学上可接受的无机酸或有机酸和药学上可接受的碱。通常，本发明化合物的药学上可接受的盐是由酸制备。

[0072] 盐所源自于的药学上可接受的酸包括（但不限于）乙酸、己二酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、草酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸、羧基甲酸 (xinafoic acid) (1- 羧基 -2- 萘甲酸)、萘 -1,5- 二磺酸和其类似酸。

[0073] 术语“氨基保护基”意指适用于防止在氨基氮处发生不当反应的保护基。代表性氨基保护基包括（但不限于）甲酰基；酰基，例如烷酰基，如乙酰基和三氟乙酰基；烷氧羰基，如叔丁氧羰基 (Boc)；芳基甲氧基羰基，如苄氧基羰基 (Cbz) 和 9- 苄基甲氧基羰基 (Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基 (Tr) 和 1,1- 二-(4'- 甲氧基苯基) 甲基；硅烷基，如三甲基硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)；和其类似基团。

[0074] 术语“羟基保护基”意指适用于防止在羟基处发生不当反应的保护基。代表性羟基保护基包括（但不限于）烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如烷酰基，如乙酰基；芳基甲基，如苄基 (Bn)、对甲氧基苄基 (PMB)、9- 苄基甲基 (Fm) 和二苯基甲基 (二苯甲基 (benzhydryl), DPM)；硅烷基，如三甲基硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基硅烷基 (TBS)；和其类似基团。

#### [0075] 通用合成程序

[0076] 可使用以下通用方法和程序由容易获得的起始物质来制备本发明化合物。尽管在下文流程中说明本发明的具体方面，但所属领域技术人员应认识到本发明的所有方面可使用本文中所述的方法或通过使用所属领域技术人员已知的其它方法、试剂和起始物质来制备。还应了解，除非另外说明，否则在给出典型或优选的工艺条件（即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等）的情况下，还可使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所用的具体反应物或溶剂而变化，但这些条件可由所属领域技术人员通过常规最优化程序来确定。

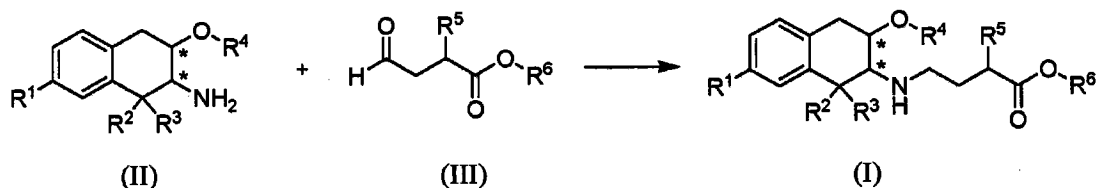
[0077] 另外，如将为所属领域技术人员所显而易见：为防止某些官能团经历不当的反应，常规保护基可能是必需的。对特定官能团的合适保护基的选择，以及保护和去保护的合适条件在所属领域中众所周知。举例来说，众多保护基和其引入与去除被描述于 T. W. 格林 (T. W. Greene) 和 G. M. 伍兹 (G. M. Wuts)，有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)，第 3 版，威立公司 (Wiley)，纽约，1999 和其中所引用的参考文献中。

[0078] 在典型合成方法中，如流程 A 中所示来制备  $R^6$  为  $C_{1-3}$  烷基的式 (I) 的本发明的

酯。(除非另外指示,否则以下流程中所示的取代基和代号具有上文所提供的定义)。

[0079] 流程 A

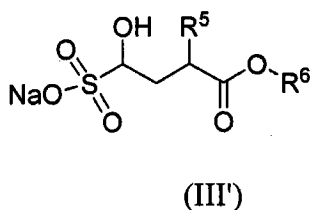
[0080]



[0081] 在流程 A 中,使中间体 (II) 通过与醛 (III) 反应而经还原性 N-烷基化,得到产物 (I)。通常通过在介于约 1 当量与约 5 当量之间的还原剂存在下在合适惰性稀释剂如二氯甲烷、甲醇或 2-甲基四氢呋喃中使中间体 (II) 与介于约 1 当量与约 2 当量之间的式 (III) 的醛接触来进行反应。反应通常在约 0℃ 至周围温度的范围内的温度下进行约半小时至约 3 小时或直至反应大体上完成。典型还原剂包括三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠和氰基硼氢化钠。

[0082] 可由相应亚硫酸氢盐加合物 (III') 通过与碱如氢氧化钠反应、紧接着与氨基四氢萘 (II) 反应来原位产生醛 (III)：

[0083]



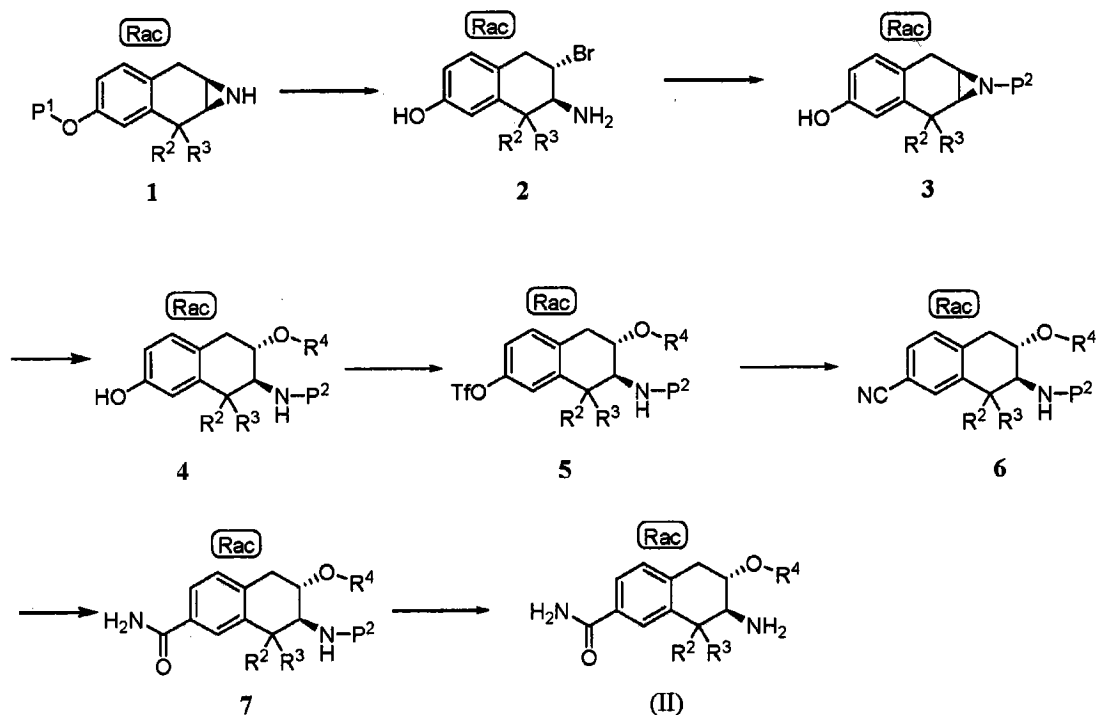
[0084] R<sup>6</sup>为氢的式 (I) 的本发明羧酸是通过使相应酯与过量碱(例如介于约 4 当量与约 6 当量之间的碱,如氢氧化钠)于甲醇中接触而由上述酯制备。反应在介于约 25℃ 与约 50℃ 之间的温度下进行介于约 2 小时与约 24 小时之间的时间或直至反应大体上完成。

[0085] 或者,本发明的羧酸可通过如以下实例 17 中所述,在 R<sup>6</sup>处使用羟基保护基并包括最终去保护步骤的方法来制备。

[0086] 用于制备代号 R<sup>1</sup>为 -C(O)NH<sub>2</sub>的氨基四氢萘中间体 (II) 的示范性程序说明于流程 B 中,

[0087] 流程 B

[0088]

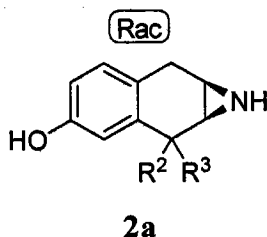


[0089] 其中  $P^1$  表示羟基保护基,  $P^2$  表示氨基保护基, 且  $-OTf$  表示三氟甲烷磺酸基 (通常为三氟甲磺酸基 (triflate))。符号 “Rac” 表示化合物是所示特定结构与在手性中心处具有相反立体化学的结构的外消旋混合物。

[0090] 较小烷基可用作保护基  $P^1$ 。使用烷基作为  $P^1$ , 可使氮丙啶中间体 1 与 HBr 反应, 得到中间体 2, 所述中间体 2 适宜分离成固体形式的 HBr 盐。通常使中间体 1 与过量 (例如介于约 12 当量与约 18 当量之间) 的 HBr 接触。通过纳入相转移催化剂来改良反应效率。反应通常在介于约 90°C 与约 110°C 之间的温度下进行介于约 10 小时与约 20 小时之间的时间或直至反应大体上完成。例如使用 Boc 作为保护基  $P^2$ , 随后通过用碱处理 2 (此举于原位再形成氮丙啶环) 且在常规反应条件下添加介于约 1 当量与约 1.3 当量之间的二碳酸二叔丁酯 (通常为  $(Boc)_2O$ ) 以得到中间体 3 来形成中间体 3。

[0091] 或者, 将氮丙啶中间体 1 的  $P^1$  基团通过与 HBr 或  $BBr_3$  反应且随后用碱处理而以两个步骤去保护, 得到中间体 2a:

[0092]



[0093] 随后例如通过与  $(Boc)_2O$  反应而对氮丙啶氮进行保护, 得到中间体 3。

[0094] 接下来, 在弱酸催化剂如甲苯磺酸吡啶存在下使氨基保护的氮丙啶 3 与较大过量的醇  $R^4OH$  接触, 得到中间体 4。

[0095] 可通过中间体 4 的去保护来制备  $R^1$  为  $-OH$  的式 (II) 的氨基四氢萘中间体。举例来说, 当保护基  $P^2$  为 Boc 时, 通过用酸处理 4 来获得式 (II) 的酚中间体。同样, 可从  $P^1$  为所需小烷基的式 1 中间体起始并省略初始去保护步骤来类似地制备  $R^1$  为  $-OR^a$  (其中  $R^a$  为

C<sub>1-3</sub>烷基)的式(II)的氨基四氢萘中间体。

[0096] 流程B中的其余步骤展示经羟基取代的氨基四氢萘4向经羧酰胺取代的中间体7的转化和最终去保护步骤。首先通过在介于约1当量与约3当量之间的碱(如三乙胺)存在下使4于惰性稀释剂中与介于约1当量与约2当量之间的三氟甲烷磺酰氯接触而使中间体4的羟基转化为三氟甲磺酸基,得到中间体5。在过渡金属催化剂存在下5与氰化锌反应,得到中间体6。此反应通常在介于约80℃与120℃之间的温度下在惰性气氛下进行约半小时至约2小时或直至反应大体上完成。

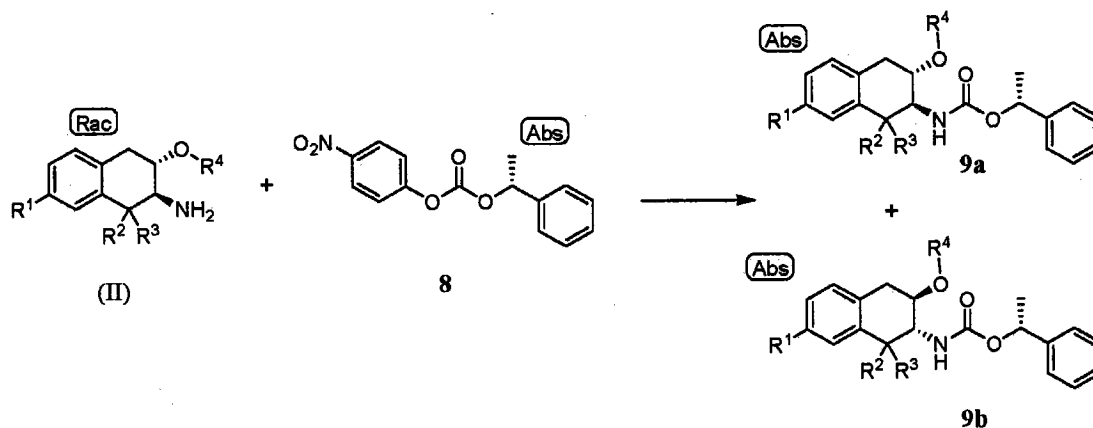
[0097] 接下来,将中间体6的腈水解为中间体7的羧酰胺。如下文实例中所述,在一个合成方法中,在惰性稀释剂如甲醇中使腈6与介于约5当量与约8当量之间的一水过硼酸钠接触。反应在介于约50℃与约60℃之间的温度下进行约12小时至约24小时或直至反应大体上完成。使腈水解为酰胺的替代性方法包括使用铂催化剂、尤其是氢化(二甲基亚膦酸-kP)[氢双(二甲基亚膦酸根-kP)]铂(II)(hydrido(dimethylphosphonious acid-kP)[hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)]platinum(II)),以及用过氧化氢处理,如下文实例中所述。最后,通过用酸进行常规处理而将中间体7去保护,得到式(II)的氨基四氢萘。

[0098] R<sup>1</sup>为-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>(其中R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>为烷基)的式(II)中间体可由中间体6通过在碱存在下水解使腈转化为羧酸,接着与式HNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>的胺进行酰胺偶联来制备。

[0099] 可使用手性助剂来分离式(II)的个别对映异构体。流程C说明使用手性助剂碳酸4-硝基-苯酯(R)-1-苯基-乙酯(8):

[0100] 流程C

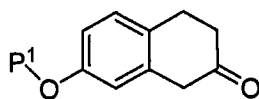
[0101]



[0102] 来制备一对非外消旋非对映异构体9a和9b,其可加以分离。符号“Abs”表示所示的具体手性化合物。在介于约2当量与约4当量之间的碱(如三乙胺)存在下在惰性稀释剂中使外消旋氨基四氢萘(II)与介于约0.8当量与约1.2当量之间的的手性助剂8接触,制备中间体9a与9b的非对映异构混合物。反应通常在介于约80℃与约95℃之间的温度下进行介于约4小时与约20小时之间的时间或直至反应大体上完成。非对映异构体9a与9b可通过高效液相色谱(HPLC)来分离并分别加以收集或通过结晶来实施(其中非对映异构体9a优先结晶,主要留下呈溶解状态的非对映异构体9b)。最后,可通过用酸处理来从分离后的9a和9b非对映异构体去除氨基甲酸基,得到氨基四氢萘(II)的个别对映异构体。可通过如下文实例中所述使(R)-1-苯基乙醇与氯甲酸对硝基苯酯反应来制备手性助剂8。

[0103] 流程 B 中所用的氮丙啶中间体 1 可通过以下来制备：使经取代的 3,4-二氢-1H-萘-2-酮：

[0104]

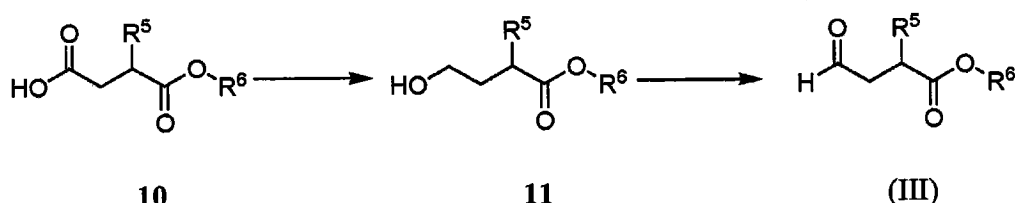


[0105] 与烷基卤反应以在 2 位处添加烷基取代基  $R^2$  和  $R^3$ ，用羟胺盐处理以将羰基转化为肟且随后用氢化锂铝或其它还原剂处理以将肟转化为氮丙啶 1，例如，如 US 6,844,368 和下文制备 14 中所述。

[0106] 流程 A 中所用的醛 (III) 适宜如流程 D 中所示从相应羧酸 10 制备：

[0107] 流程 D

[0108]



[0109] 其中  $R^6$  表示  $C_{1-3}$  烷基。对羧酸 10 进行硼烷还原，得到醇 11。通常通过在介于约  $-5^\circ\text{C}$  与约  $0^\circ\text{C}$  之间的温度下于四氢呋喃中使酸 10 与约 2 当量的硼烷-四氢呋喃络合物接触来进行反应。随后将醇 11 氧化为醛 (III)。有用的氧化试剂包括由三氧化硫吡啶络合物活化的二甲亚砜，和 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基 (TEMPO) 催化剂存在下的次氯酸钠。必要时，可通过在氧化步骤后添加亚硫酸氢钠而在不分离醛 (III) 的情况下将醇 11 转化为亚硫酸氢盐加合物 (III')。

[0110] 关于制备本发明的代表性化合物或其中间体的具体反应条件和其它程序的更多细节描述于下文实例中。

[0111] 因此，在一方法方面中，本发明提供一种制备式 (I) 化合物或其盐的方法，所述方法包含 (a) 使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应，其中  $R^6$  为  $C_{1-3}$  烷基，和 (b) 当  $R^6$  为氢时，使步骤 (a) 的产物与过量碱接触，得到式 (I) 化合物或其盐。

[0112] 在其它方面中，本发明提供新颖的式 2 中间体或其氢溴酸盐和制备呈固体形式的化合物 2 的氢溴酸盐的方法，所述方法包含使式 1 化合物与 HBr 反应和分离呈固体形式的产物。

[0113] 药学组合物

[0114] 本发明的 3-羧基丙基-氨基四氢萘化合物通常以药学组合物或制剂的形式投与给患者。所述药学组合物可通过任何可接受的投药途径投与给患者，所述途径包括（但不限于）经口、经直肠、经阴道、经鼻、吸入、局部（包括经皮）和非经肠投药模式。

[0115] 因此，在其一个组合物方面中，本发明涉及一种药学组合物，其包含药学上可接受的载剂或赋形剂和治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。必要时，所述药学组合物可任选地含有其它治疗剂和 / 或调配剂。当论及组合物时，“本发明化合物”在本文中还可称作“活性剂”。如本文中所用的术语“本发明化合物”意在包括式 (I) 化合物以及式 (I a) 所体现的物质。除非另外指示，否则“本发明化合物”另外包括所述化合物

的药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0116] 本发明的药学组合物通常含有治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。但是,所属领域技术人员应认识到药学组合物可含有大于治疗有效量(即散装组合物)或小于治疗有效量(即设计成多次投药而达到治疗有效量的个别单位剂量)的量。

[0117] 通常,所述药学组合物将含有约 0.1 重量%至约 95 重量%的活性剂;优选为约 5 重量%至约 70 重量%;且更优选为约 10 重量%至约 60 重量%的活性剂。

[0118] 任何常规载剂或赋形剂都可用于本发明的药学组合物中。特定载剂或赋形剂或者载剂或赋形剂的组合的选择,将取决于用于治疗特定患者的投药模式或医学病状类型或疾病状态。就此而言,用于特定投药模式的合适药学组合物的制备完全属于制药领域技术人员的技能范围之内。另外,本发明的药学组合物中所用的载剂或赋形剂是市售的。作为进一步的说明,常规调配技术描述于雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第 20 版,利平科特·威廉姆斯 & 怀特(Lippincott Williams & White),马里兰州巴尔的摩(Baltimore, Maryland)(2000);和 H.C. 安赛尔(H. C. Ansel)等人,医药剂型和药物传递系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems),第 7 版,利平科特·威廉姆斯 & 怀特,马里兰州巴尔的摩(1999)中。

[0119] 可用作药学上可接受的载剂的物质的代表性实例包括(但不限于)以下:糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉类,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素,如微晶纤维素,和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,如丙二醇;多元醇类,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂类,如氢氧化镁和氢氧化铝;褐藻酸;无热原质水;等渗生理盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和用于药学组合物中的其它无毒相容性物质。

[0120] 通常通过将活性剂与药学上可接受的载剂和一种或多种任选使用的成分充分密切混合或掺合来制备药学组合物。随后可使用常规程序和设备使所得掺合均匀的混合物成形为片剂、胶囊、丸剂和其类似剂型或装入片剂、胶囊、丸剂和其类似剂型内。

[0121] 本发明的药学组合物优选以单位剂型包装。术语“单位剂型”是指适用于向患者给药的物理离散单位,即,各单位含有预定量的活性剂,所述量是经过计算而单独或与一个或多个额外单位相组合产生所要治疗效果。举例来说,这些单位剂型可为胶囊、片剂、丸剂和其类似剂型,或适用于非经肠投与的单位包装。

[0122] 在一实施例中,本发明的药学组合物适合于口服投药。适用于口服投药的药学组合物可呈以下形式:胶囊、片剂、丸剂、口含剂、扁胶剂、糖衣药丸、散剂、颗粒剂;或于水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;或水包油或油包水型液体乳液;或酏剂或糖浆;和其类似剂型;各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。

[0123] 当打算以固体剂型(即胶囊、片剂、丸剂和其类似剂型)进行口服投药时,本发明的药学组合物通常将包含活性剂和一种或多种药学上可接受的载剂(如柠檬酸钠或磷酸二钙)。或者或任选地,所述固体剂型还可包含:填充剂或增量剂,如淀粉、微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘合剂,如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,如甘油;崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木

薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和 / 或碳酸钠 ; 溶解延迟剂, 如石蜡 ; 吸收促进剂, 如季铵化合物 ; 湿润剂, 如鲸蜡醇和 / 或单硬脂酸甘油酯 ; 吸收剂, 如高岭土和 / 或膨润土 ; 润滑剂, 如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和 / 或其混合物 ; 着色剂 ; 和缓冲剂。

[0124] 脱模剂、湿润剂、涂布剂、甜味剂、调味剂和加香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于本发明的药学组合物中。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括 : 水溶性抗氧化剂, 如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠和其类似物 ; 油溶性抗氧化剂, 如抗坏血酰棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚和其类似物 ; 和金属螯合剂, 如柠檬酸、乙二胺四乙酸、山梨醇、酒石酸、磷酸和其类似物。用于片剂、胶囊、丸剂和其类似剂型的涂布剂包括用于肠溶衣的那些涂布剂, 如乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和其类似物。

[0125] 还可使用 (例如) 不同比例的羟丙基甲基纤维素、或其它聚合物基质、脂质体和 / 或微球体, 来调配本发明的药学组合物以便提供活性剂的缓慢或受控释放。另外, 本发明的药学组合物可任选地含有遮光剂并且可被调配成使得其任选地以延迟方式、仅在或优先在胃肠道的某部分中释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性剂还可呈 (适当时) 具有上述的一种或多种赋形剂的微囊封形式。

[0126] 适用于口服投药的液体剂型包括 (例如) 药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。液体剂型通常包含活性剂 ; 和惰性稀释剂, 如水或其它溶剂 ; 增溶剂和乳化剂, 如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类 (尤其是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇 (tetrahydrofuryl alcohol)、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯和其混合物。除活性成分以外, 悬浮液还可含有悬浮剂, 如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄蓍胶和其混合物。

[0127] 本发明化合物还可非经肠投与 (例如通过静脉内、皮下、肌肉内或腹膜内注射来投与)。就非经肠投与而言, 通常将活性剂与适用于非经肠投与的媒剂混合, 所述媒剂包括 (例如) 无菌水溶液、生理盐水、低分子量醇 (如丙二醇)、聚乙二醇、植物油、明胶、脂肪酸酯 (如油酸乙酯) 和其类似物。非经肠制剂还可含有一种或多种抗氧化剂、增溶剂、稳定剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂或分散剂。可通过使用无菌可注射介质、灭菌剂、过滤、辐射或加热使所述制剂无菌。

[0128] 或者, 本发明的药学组合物被调配成通过吸入投与。适用于通过吸入投与的药学组合物通常将呈气雾剂或粉末的形式。所述组合物通常使用众所周知的传递装置 (如计量吸入器、干粉吸入器、喷雾器或类似传递装置) 来投与。

[0129] 当使用加压容器通过吸入投与时, 本发明的药学组合物通常将包含活性成分和合适推进剂, 如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适气体。另外, 药学组合物可呈胶囊或药筒 (例如由明胶制成) 的形式, 其包含本发明化合物和适用于粉末吸入器的粉末。合适粉末基底包括 (例如) 乳糖或淀粉。

[0130] 还可使用已知的经皮传递系统和赋形剂将本发明化合物经皮投与。举例来说, 可

将活性剂与渗透增强剂（如丙二醇、聚乙二醇单月桂酸酯、氮杂环烷-2-酮和其类似物）混合且并入贴片或类似传递系统中。必要时，在所述经皮组合物中可使用包括胶凝剂、乳化剂和缓冲剂在内的额外赋形剂。

[0131] 必要时，可将本发明化合物与一种或多种其它治疗剂组合投与。在此实施例中，将本发明化合物与其它治疗剂物理混合以形成含有两种药剂的组合物；或者各药剂存在于独立而不同的组合物中，进而同时或以任何次序依次投与给患者。

[0132] 举例来说，可使用常规程序和设备将式 I 化合物与第二治疗剂组合形成包含式 I 化合物和第二治疗剂的组合物。另外，可将治疗剂与药学上可接受的载剂组合形成包含式 I 化合物、第二治疗剂和药学上可接受的载剂的药学组合物。在此实施例中，通常将组合物的组分混合或掺合产生物理混合物。随后使用本文中所述的任一途径将所述物理混合物以治疗有效量投与。

[0133] 或者，在投与给患者之前，治疗剂可保持独立而不同。在此实施例中，所述药剂在投与之前并未以物理方式混合在一起，而以独立组合物形式，同时或以分开的时间投与。在独立投与时，所述药剂的投与时间充分接近以便提供所要治疗效果。所述组合物可独立包装或可包装在一起作为试剂盒。试剂盒中的两种治疗剂可通过相同投药途径或通过不同投药途径进行投与。

[0134] 具体来说，可将本发明化合物与阿片类镇痛治疗剂组合。如上所述，使用阿片类镇痛剂常常伴随有如便秘、胃排空速率降低、腹部疼痛、胃气胀、恶心和胃食道逆流等不良副作用。这些不良作用可能严重到足以限制仅能传递低于最佳水平的阿片类镇痛剂剂量给患者。将本发明化合物与阿片类共投与有可能减少或防止副作用，从而增加镇痛剂针对疼痛减轻的效用。

[0135] 可与本发明化合物组合使用的阿片类镇痛剂包括（但不限于）吗啡 (morphine)、氢吗啡酮 (hydromorphone)、羟氢吗啡酮 (oxymorphone)、哌替啶 (pethidine)、可待因 (codeine)、二氢可待因 (dihydrocodeine)、奥施康定 (oxycontin)、羟考酮 (oxycodone)、氢可酮 (hydrocodone)、舒芬太尼 (sufentanil)、芬太尼 (fentanyl)、瑞芬太尼 (remifentanyl)、丁丙诺啡 (buprenorphine)、布托啡诺 (butorphanol)、曲马多 (tramadol)、美沙酮 (methadone)、海洛因 (heroin)、右丙氧芬 (propoxyphene)、麦啉 (meperidine)、左旋吗啡 (levorphanol)、喷他佐辛 (pentazocine)，和阿片类镇痛剂与布洛芬 (ibuprofen) 或乙酰氨基酚 (acetaminophen) 的组合。本发明化合物在与治疗剂量的阿片类镇痛剂组合时（例如在与剂量介于每天约 5mg 与约 160mg 之间的羟考酮组合时），对于平均 70kg 的患者可以每天使用在约 0.05mg 至约 100mg 范围内的剂量。

[0136] 另外，可采用作用机制不同于  $\mu$  阿片类受体拮抗作用的蠕动促进剂 (prokinetic agent) 与本发明化合物组合。举例来说，可使用 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂，如替加色罗 (tegaserod)、伦扎必利 (renzapride)、莫沙必利 (mosapride)、普卡必利 (prucalopride)、1-异丙基-1H-吡啶-3-甲酸 {(1S,3R,5R)-8-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基} 酰胺、1-异丙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸 {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-羟基-3-(甲磺酰基-甲基-氨基)丙基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基} 酰胺或 4-(4-{[(2-异丙基-1H-苯并咪唑-4-羰基)氨基]甲基}-哌啶-1-基甲基)哌啶-1-甲酸甲酯，来作为第二治疗剂。

[0137] 其它有用的蠕动促进剂包括（但不限于）5-HT<sub>3</sub>受体激动剂（例如普莫塞曲（pumosetrag））、5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗剂（例如 AGI 001）、 $\alpha$ -2- $\delta$  配体（例如 PD-217014）、氯离子通道开放剂（例如鲁比前列酮（lubiprostone））、多巴胺（dopamine）拮抗剂（例如伊托必利（itopride）、甲氧氯普胺（metaclopramide）、多潘立酮（domperidone））、GABA-B 激动剂（例如巴氯芬（baclofen）、AGI 006）、kappa 阿片类激动剂（例如阿西马朵林（asimadoline））、蕈毒碱 M<sub>1</sub>和 M<sub>2</sub>拮抗剂（例如阿克替胺（acotiamide））、胃动素（motilin）激动剂（例如米坦西诺（mitemcinal））、鸟苷酸环化酶活化剂（例如 MD-1100）和胃促生长素（ghrelin）激动剂（例如 Tzp 101、RC 1139）。

[0138] 在所属领域中已知所述治疗剂的众多其它实例且任何这些已知治疗剂可与本发明化合物组合使用。当包括时，第二药剂以治疗有效量（即在与本发明化合物共投与时产生治疗有益作用的任何量）存在。与本发明化合物组合投与的所述其它治疗剂的合适剂量通常在约 0.05 微克 / 天至约 100 毫克 / 天的范围内。

[0139] 因此，本发明的药学组合物任选地包括如上所述的第二治疗剂。

[0140] 以下实例说明本发明的代表性药学组合物：

[0141] 制剂实例 A：用于口服投与的硬明胶胶囊

[0142] 将本发明化合物（50g）、喷雾干燥乳糖（200g）和硬脂酸镁（10g）充分掺合。将所得组合物装入硬明胶胶囊中（每个胶囊 260mg 组合物）。

[0143] 制剂实例 B：用于口服投与的硬明胶胶囊

[0144] 将本发明化合物（20mg）、淀粉（89mg）、微晶纤维素（89mg）和硬脂酸镁（2mg）充分掺合且随后使其通过 45 筛号的美国筛。将所得组合物装入硬明胶胶囊中（每个胶囊 200mg 组合物）。

[0145] 制剂实例 C：用于口服投与的明胶胶囊

[0146] 将本发明化合物（10mg）、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯（50mg）和淀粉粉末（250mg）充分掺合且随后装入明胶胶囊中（每个胶囊 310mg 组合物）。

[0147] 制剂实例 D：用于口服投与的片剂

[0148] 使本发明化合物（5mg）、淀粉（50mg）和微晶纤维素（35mg）通过 45 筛号的美国筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液（10 重量%水溶液，4mg）与所得粉末混合，且随后使此混合物通过 14 筛号的美国筛。将如此制造的颗粒在 50℃ -60℃ 下干燥并使其通过 18 筛号的美国筛。随后将先前已通过 60 筛号的美国筛的羧甲基淀粉钠（4.5mg）、硬脂酸镁（0.5mg）和滑石（1mg）添加至所述颗粒中。混合后，用压片机对混合物进行压制，得到重 100mg 的片剂。

[0149] 制剂实例 E：用于口服投与的片剂

[0150] 将本发明化合物（25mg）、微晶纤维素（400mg）、烟雾状二氧化硅（10mg）和硬脂酸（5mg）充分掺合且随后压制而形成片剂（每个片剂 440mg 组合物）。

[0151] 制剂实例 F：用于口服投与的单刻痕片剂

[0152] 将本发明化合物（15mg）、玉米淀粉（50mg）、交联羧甲基纤维素钠（25mg）、乳糖（120mg）和硬脂酸镁（5mg）充分掺合且随后压制形成单刻痕片剂（每个片剂 215mg 组合物）。

[0153] 制剂实例 G：用于口服投与的悬浮液

[0154] 将以下成分充分混合形成用于口服投与的悬浮液,每 10mL 悬浮液含有 100mg 活性成分。

|        | 成分                                     | 量         |
|--------|----------------------------------------|-----------|
|        |                                        |           |
| [0155] | 本发明化合物                                 | 0.1 g     |
|        | 富马酸                                    | 0.5 g     |
|        | 氯化钠                                    | 2.0 g     |
|        | 对羟基苯甲酸甲酯                               | 0.15 g    |
|        | 对羟基苯甲酸丙酯                               | 0.05 g    |
|        | 颗粒状糖                                   | 25.5 g    |
|        | 山梨醇 (70%溶液)                            | 12.85 g   |
|        | Veegum k (文德伯尔特公司<br>(Vanderbilt Co.)) | 1.0 g     |
|        | 调味剂                                    | 0.035 mL  |
|        | 着色剂                                    | 0.5 mg    |
|        | 蒸馏水                                    | 补足至100 mL |

[0156] 制剂实例 H:干粉组合物

[0157] 将微粉化的本发明化合物 (1mg) 与乳糖 (25mg) 掺合且随后装入明胶吸入药筒中。药筒的内含物使用粉末吸入器投与。

[0158] 制剂实例 J:可注射制剂

[0159] 将本发明化合物 (0.1g) 与 0.1M 柠檬酸钠缓冲溶液 (15mL) 掺合。使用 1N 盐酸水溶液或 1N 氢氧化钠水溶液将所得溶液的 pH 值调节至 pH 6。随后添加存于柠檬酸盐缓冲液中的无菌生理盐水以提供 20mL 的总体积。

[0160] 制剂实例 K:用于经口投与的单刻痕片剂

[0161] 将本发明化合物 (10mg)、羟考酮盐酸盐 (10mg)、玉米淀粉 (50mg)、交联羧甲基纤维素钠 (25mg)、乳糖 (120mg) 和硬脂酸镁 (5mg) 充分掺合且随后压制形成单刻痕片剂 (每个片剂 220mg 组合物)。

[0162] 制剂实例 L:可注射制剂

[0163] 将本发明化合物 (0.1g) 和羟考酮盐酸盐 (0.1g) 与 0.1M 柠檬酸钠缓冲溶液 (15mL) 掺合。使用 1N 盐酸水溶液或 1N 氢氧化钠水溶液将所得溶液的 pH 值调节至 pH 6。随后添加存于柠檬酸盐缓冲液中的无菌生理盐水以提供 20mL 的总体积。

[0164] 应了解,适合于特定投药模式的任何形式的本发明化合物 (即游离碱、医药盐或溶剂化物) 均可用于上述药学组合物中。

[0165] 效用

[0166] 本发明的 3-羧基丙基-氨基四氢萘化合物是  $\mu$  阿片类受体拮抗剂,并因此预期其可用于治疗由  $\mu$  阿片类受体介导或与  $\mu$  阿片类受体活性相关的医学病状,即可通过用  $\mu$  阿片类受体拮抗剂治疗而改善的医学病状。具体来说,预期本发明化合物可用于治疗与使用阿片类镇痛剂相关的不良反应,即如便秘、胃排空速率降低、腹部疼痛、胃气胀、恶心和胃食道逆流等症状,其统称为阿片类诱发的肠功能障碍。还预期本发明的  $\mu$  阿片类受体拮抗剂可用于治疗术后肠梗阻,即一种在腹部或其它手术后发生的胃肠道动力降低的病征。

另外,已表明  $\mu$  阿片类受体拮抗剂化合物可用于逆转阿片类诱发的恶心和呕吐。此外,展现一些中枢渗透性的那些  $\mu$  阿片类受体拮抗剂可用于治疗对麻醉药、酒精或赌博的依赖性 or 上瘾,或用于预防、治疗和 / 或改善肥胖症。

[0167] 因为本发明化合物在动物模型中增加胃肠 (GI) 道的动力,所以预期所述化合物可用于治疗哺乳动物 (包括人类) 中由动力降低所引起的胃肠道病症。所述胃肠动力病症包括 (例如) 慢性便秘、便秘型肠易激综合征 (C-IBS)、糖尿病性和特发性胃轻瘫、和功能性消化不良。

[0168] 因此,在一方面中,本发明提供一种增加哺乳动物的胃肠道动力的方法,所述方法包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的包含药学上可接受的载剂和本发明化合物的药学组合物。

[0169] 在用于治疗胃肠道动力降低的病症或由  $\mu$  阿片类受体介导的其它病状时,本发明化合物通常将以单个每日剂量或每天多个剂量经口投与,不过还可使用其它投药形式。举例来说,尤其在用于治疗术后肠梗阻时,本发明化合物可非经肠投与。每一剂所投与的活性剂的量或每天所投与的总量通常将由医师根据相关情况确定,所述情况包括待治疗的病状、所选投药途径、所投与的实际化合物和其相对活性、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重性和其类似情况。

[0170] 用于治疗胃肠道动力降低的病症或由  $\mu$  阿片类受体介导的其它病症的合适剂量将在每天约 0.0007mg/kg 至约 20mg/kg 活性剂的范围内,包括每天约 0.0007mg/kg 至约 1.4mg/kg。对于平均 70kg 的人而言,这将相当于每天约 0.05mg 至约 100mg 的活性剂。

[0171] 在本发明的一方面中,将本发明化合物用于治疗阿片类诱发的肠功能障碍。在用于治疗阿片类诱发的肠功能障碍时,本发明化合物通常将以单个每日剂量或每天多个剂量经口投与。用于治疗阿片类诱发的肠功能障碍的剂量优选将在每天约 0.05mg 至约 100mg 的范围内。

[0172] 在本发明的另一方面中,将本发明化合物用于治疗术后肠梗阻。在用于治疗术后肠梗阻时,本发明化合物通常将以单个每日剂量或每天多个剂量经口或经静脉内投与。用于治疗术后肠梗阻的剂量优选将在每天约 0.05mg 至约 100mg 的范围内。

[0173] 本发明还提供一种治疗患有与  $\mu$  阿片类受体活性相关的疾病或病状的哺乳动物的方法,所述方法向所述哺乳动物投与治疗有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药学组合物。

[0174] 如上所述,本发明化合物是  $\mu$  阿片类受体拮抗剂。因此,本发明进一步提供一种拮抗哺乳动物中的  $\mu$  阿片类受体的方法,所述方法包含向所述哺乳动物投与本发明化合物。

[0175] 任选地将本发明的  $\mu$  阿片类受体拮抗剂与另一种或多种治疗剂组合投与,具体来说与阿片类镇痛剂或经由非  $\mu$  阿片类的机制起作用的蠕动促进剂组合投与。因此,在另一方面中,本发明的方法和组合物进一步包含治疗有效量的阿片类镇痛剂或另一蠕动促进剂。本发明的方法包括 (例如) 减少或防止哺乳动物中与使用阿片类药剂相关的副作用的方法,所述方法包含向所述哺乳动物投与阿片类药剂和本发明化合物。

[0176] 另外,本发明化合物还可用作调查或研究具有  $\mu$  阿片类受体的生物系统或生物样本、或者发现具有  $\mu$  阿片类受体活性的新颖化合物的研究工具。具有  $\mu$  阿片类受体的

任何合适生物系统或生物样本都可用于所述研究中,这些研究可在体外或体内执行。适用于所述研究的代表性生物系统或生物样本包括(但不限于)细胞、细胞提取物、质膜、组织样本、哺乳动物(如小鼠、大鼠、豚鼠、兔、犬、猪等)和其类似物。使用常规程序和设备(如本文中所述的放射性配体结合分析和功能分析或所属领域中已知的其它功能分析)来测定使包含  $\mu$  阿片类受体的生物系统或生物样本与本发明化合物接触的效应。所述功能分析包括(但不限于)细胞内环状单磷酸腺苷(cAMP)的配体介导的变化、酶腺苷酸环化酶活性的配体介导的变化、经由 GTP 类似物与 GDP 类似物的受体催化交换将三磷酸鸟苷(GTP)类似物(如  $[^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{S}(5' - \text{O}-(\gamma - \text{巯基}) \text{三磷酸鸟苷})$  或 GTP-Eu) 并入分离的膜中的配体介导的变化,和细胞内游离钙离子的配体介导的变化。用于所述研究的本发明化合物的合适浓度通常在约 1 纳摩尔至约 500 纳摩尔的范围内。

[0177] 当使用本发明化合物作为研究工具用于发现具有  $\mu$  阿片类受体活性的新颖化合物时,将一种测试化合物或一组测试化合物的结合或功能数据与本发明化合物的  $\mu$  阿片类受体结合或功能数据进行比较,来鉴别(如果存在)具有较高结合或功能活性的测试化合物。本发明的此方面包括(作为独立实施例)产生比较数据(使用适当分析法)与分析试验数据以鉴别所关注的测试化合物。

[0178] 在其它性质中,已发现本发明化合物在  $\mu$  受体功能分析中展现与  $\mu$  阿片类受体的强效结合且几乎没有激动作用。因此,本发明化合物是强效的  $\mu$  阿片类受体拮抗剂。此外,本发明化合物已在动物模型中展示相比于中枢神经系统活性而言主要是具有周边活性。因此,预期所述化合物可在不干扰镇痛的有益中枢作用的情况下逆转阿片类诱发的胃肠动力降低。可使用所属领域技术人员熟知的各种体外和体内分析法来证实本发明化合物的所述性质以及效用。以下实例中更详细描述代表性分析法。

#### [0179] 实例

[0180] 提供以下合成实例和生物实例来说明本发明,而不应理解为以任何方式限制本发明的范围。在下文实例中,除非另外指示,否则以下缩写具有以下含义。下文未定义的缩写具有其通常公认的含义。

- |        |                      |                                                  |
|--------|----------------------|--------------------------------------------------|
| [0181] | ACN                  | = 乙腈                                             |
| [0182] | AcOH                 | = 乙酸                                             |
| [0183] | Boc                  | = 叔丁氧羰基                                          |
| [0184] | (Boc) <sub>2</sub> O | = 二碳酸二叔丁酯                                        |
| [0185] | DCM                  | = 二氯甲烷                                           |
| [0186] | DIPEA                | = N, N- 二异丙基乙胺                                   |
| [0187] | DMF                  | = N, N- 二甲基甲酰胺                                   |
| [0188] | DMSO                 | = 二甲亚砜                                           |
| [0189] | EtOAc                | = 乙酸乙酯                                           |
| [0190] | EtOH                 | = 乙醇                                             |
| [0191] | HATU                 | = 六氟磷酸 N, N, N', N' - 四甲基 -O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基) 脲 |
| [0192] | MeOH                 | = 甲醇                                             |
| [0193] | MeTHF                | = 2- 甲基 - 四氢呋喃                                   |
| [0194] | MTBE                 | = 甲基叔丁酯                                          |

[0195] RT = 室温

[0196] TFA = 三氟乙酸

[0197] THF = 四氢呋喃

[0198] 试剂和溶剂购自商业供应商 (阿尔德里奇 (Aldrich)、弗卢卡 (Fluka)、西格玛 (Sigma) 等), 并且不进一步纯化即使用。除非另外说明, 否则反应在氮气气氛下进行。通过薄层色谱 (TLC)、分析型高效液相色谱 (分析型 HPLC) 和质谱法来监控反应混合物的进程。如各反应中具体所述处理反应混合物; 通常通过萃取和其它纯化方法 (如温度依赖性和溶剂依赖性沉淀) 来纯化。另外, 反应混合物按常规通过制备型 HPLC 来纯化, 通常使用 Microsorb C18 和 Microsorb BDS 柱填充物和常规洗脱剂。反应产物的表征按常规通过质谱法和  $^1\text{H-NMR}$  光谱法进行。就 NMR 测量而言, 将样品溶解于氘化溶剂 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ 、 $\text{CDCl}_3$  或  $\text{DMSO-d}_6$ ) 中, 并且在标准观察条件下用 Varian Gemini 2000 仪器 (400MHz) 获得  $^1\text{H-NMR}$  光谱。化合物的质谱识别使用应用生物系统公司 (Applied Biosystems) (加利福尼亚州福斯特城 (Foster City, CA)) API 150EX 型仪器或安捷伦公司 (Agilent) (加利福尼亚州帕罗奥多 (Palo Alto, CA)) 1200LC/MSD 型仪器通过电喷雾离子化法 (ESMS) 进行。

[0199] 制备 1: 7,7-二乙基-5-羟基-1a,2,7,7a-四氢-1-氮杂-环丙并 [b] 萘-1-甲酸叔丁酯

[0200] a. 7-氨基-6-溴-8,8-二乙基-5,6,7,8-四氢萘-2-酚氢溴酸盐

[0201] 向烧瓶中添加 7,7-二乙基-5-甲氧基-1a,2,7,7a-四氢-1H-1-氮杂-环丙并 [b] 萘 (268g, 1.16mol) 和溴化氢 (1.97L, 17.38mol), 接着添加溴化四-N-丁基铵 (38g, 0.12mol)。伴随搅拌将反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  下加热过夜, 冷却至室温且随后倾入经搅拌的乙酸乙酯 (2.5L) 中。过滤分离产物, 滤饼用乙酸乙酯 ( $2 \times 200\text{mL}$ ) 洗涤并干燥, 得到呈紫色固体状的粗产物 (370g)。将粗产物悬浮于乙醇 (1.50L) 中, 随后在  $80^\circ\text{C}$  下加热 30 分钟。经 1 小时将所得浆料冷却至室温, 并过滤。将烧瓶和滤饼依次用乙醇 ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 和乙酸乙酯 (100mL) 洗涤并干燥过夜, 得到呈固体状的标题化合物 (275g, 纯度为约 96%)。

[0202] b. 7,7-二乙基-5-羟基-1a,2,7,7a-四氢-1-氮杂-环丙并 [b] 萘-1-甲酸叔丁酯

[0203] 向 7-氨基-6-溴-8,8-二乙基-5,6,7,8-四氢萘-2-酚氢溴酸盐 (20.0g, 52.8mmol) 和乙酸乙酯 (200mL) 的浆料中添加 1.0M 氢氧化钠水溶液 (106mL)。将反应混合物在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时, 添加含二碳酸二叔丁酯 (15g, 68mmol) 的乙酸乙酯 (5mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在去除三分之二的乙酸乙酯 (135mL) 后, 添加庚烷 (135mL) 并将所得浆料在室温下搅拌 30 分钟以上且随后在  $5^\circ\text{C}$  下搅拌过夜。过滤浆料, 且滤饼用水 (100mL) 冲洗, 用庚烷 (50mL) 冲洗并真空干燥, 得到标题化合物 (14.3g)。

[0204] 制备 2: 反-(7-氰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0205] a. 反-(1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0206] 向 7,7-二乙基-5-羟基-1a,2,7,7a-四氢-1-氮杂-环丙并 [b] 萘-1-甲酸叔丁酯 (170.0g, 535.6mmol) 和甲醇 (1700mL) 的浆料中添加对甲苯磺酸吡啶 (13.4g, 53.6mmol) 并将反应混合物在  $40^\circ\text{C}$  下搅拌 4 小时。通过旋转蒸发将体积缩减为约 300mL, 产生白色稠

浆料。过滤分离产物；滤饼用冷甲醇（50mL）洗涤并在空气中干燥 3 小时，得到标题化合物（150g）。将滤液缩减为约 50mL 且在 0℃ 下搅拌 2 小时，过滤并干燥，得到额外产物（25g）。

[0207] b. 反-(三氟-甲烷磺酸 7-叔丁氧羰基氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)酯

[0208] 将反-(1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯（195.0g, 0.558mol）、三乙胺（160mL, 1.1mol）和乙酸乙酯（2000mL）的混合物在室温下搅拌 15 分钟并冷却至 0℃，接着在保持内部温度低于 4℃ 的情况下缓慢添加三氟-甲烷磺酰氯（150g, 0.89mol）。将所得浆料在 0℃ 下搅拌 1 小时。在保持温度低于 5℃ 的情况下缓慢添加额外三乙胺（16mL），接着添加额外三氟甲烷磺酰氯（15.0g）。将反应混合物在室温下再搅拌一小时。添加稀盐水（1.0L）并将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。分离各层；有机层用稀 NaHCO<sub>3</sub>（1.0L）洗涤且随后通过在 28℃ 下旋转蒸发浓缩至约 350mL 并在室温下搅拌 30 分钟。添加庚烷（700mL）且将所得浆料在室温下搅拌 30 分钟，冷却至 4℃ 并搅拌 1 小时。将固体过滤，用庚烷洗涤且随后真空干燥，得到标题化合物（193.0g, 纯度 > 97%）。将滤液浓缩，经 30 分钟于乙酸异丙酯与庚烷混合物（1 : 3, 60mL）中制成浆料，过滤并干燥，得到额外产物（45.0g, 纯度 > 97%）。

[0209] c. 反-(7-氰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0210] 在室温下将三氟-甲烷磺酸 7-叔丁氧羰基氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基酯（236.6g, 0.49mol）溶解于 N,N-二甲基甲酰胺（851mL, 10.99mol）和水（23.8mL, 1.32mol）中。将溶液用氮气净化 5 分钟，且随后与室内真空连接 5 分钟。将氮气净化和真空暴露重复两次。伴随搅拌向反应混合物中添加氰化锌（34.2g, 0.29mol）、三（二亚苄基丙酮）二钯（0）（4.4g, 4.8mmol）和 1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁（5.4g, 9.7mmol）。将反应混合物用氮气净化 5 分钟，在氮气下在 110℃ 下加热 1 小时，冷却至室温且随后经由硅藻土过滤。将过滤后的反应混合物缓慢添加至水（3L）中，伴随搅拌冷却至 0℃，在 0℃ 下搅拌 30 分钟且随后过滤。滤饼用水（500mL）洗涤并在空气中干燥 2 小时，伴随搅拌经 1 小时于乙醇（1L）中制成浆料，且随后过滤，得到标题化合物（165.0g, 纯度 > 96%）。将滤液干燥（21.6g）并伴随搅拌经 1 小时溶解于乙醇（110mL）中，且将所得浆料过滤并真空干燥，得到额外产物（10.2g, 纯度 > 98%）。

[0211] 制备 3：反-(7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0212] 将制备 2 的产物（160.0g, 446.3mmol）和甲醇（3.3L）的浆料在 55℃ 下加热 15 分钟，添加一水过硼酸钠（280g, 2800mmol）和水（330mL）且将反应混合物在 55℃ 下加热过夜。添加额外一水过硼酸钠（90g）且将反应混合物在 55℃ 下加热过夜，随后冷却至室温，并滤出无机固体。将滤液转移至 5L 烧瓶中并通过旋转蒸发去除大多数溶剂。向所得浆料中添加水（1.1L）和乙酸乙酯（450mL）并将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟。过滤反应混合物且将滤饼依次用水（200mL）和乙酸乙酯（200mL）洗涤并干燥，得到标题化合物（123g, 纯度为约 95%）。将滤液浓缩至干且真空干燥，得到额外产物（18g, 纯度为 65%）。

[0213] 制备 4：反-(7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0214] 向反-(7-氰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (33.0g, 92mmol)、乙醇 (45mL)、DMF (25mL) 和水 (7.5mL) 的混合物中添加氢化(二甲基亚膦酸-kP)[氢双(二甲基亚膦酸根-kP)] 铂(II) (0.25g, 0.58mmol) 且将反应混合物在 80℃ 下加热 24 小时。将反应物冷却至室温并真空浓缩至干, 得到标题化合物 (36.3g), 其不经进一步纯化即使用。(m/z):  $[M+H]^+C_{21}H_{32}N_2O_4$  的计算值为 377.24; 实验值为 377.8。<sup>1</sup>HNMR( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm): 7.92(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.14(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.64(d, J = 9.4Hz), 3.81(t, J = 10.0Hz), 3.58(m, 1H), 3.30(s, 3H), 2.58(dd, J = 16.9Hz, 9.4Hz, 1H), 1.82(m, 1H), 1.56-1.45(m, 4H), 1.41(s, 9H), 0.58(m, 6H)。

[0215] 制备 5: 反-(7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0216] 向反-(7-氰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (8.5g, 24mmol) 于 DMSO (105mL) 中的溶液中添加  $K_2CO_3$  (4.98g, 36mmol), 且将混合物搅拌至所有固体均溶解。以保持温度为 30℃-35℃ 的速率经 45 分钟以 0.5mL 份向溶液中添加 30% 过氧化氢 (12.2mL, 120mmol)。用水 (200mL) 和乙酸异丙酯 (500mL) 稀释反应混合物, 并添加偏亚硫酸氢钠 (10g) 以还原过量过氧化物。分离各层并用乙酸异丙酯 (3×150mL) 和 10% MeOH/乙酸异丙酯 (2×100mL) 萃取水层。合并后的有机层用水 (3×150mL) 和饱和 NaCl (100mL) 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥并浓缩, 得到标题化合物 (9.4g)。(m/z):  $[M+H]^+C_{21}H_{32}N_2O_4$  的计算值为 377.24; 实验值为 377.6。

[0217] 制备 6: 反-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺

[0218] 在保持内部温度低于 20℃ 的情况下在 -5℃ 下经 2 小时将乙酰氯 (278.8mL, 3920mmol) 逐滴添加至乙醇 (382mL, 6530mmol) 中。在保持内部温度低于 30℃ 的情况下经 15 分钟将所得溶液逐份添加至已冷却至 10℃ 的反-(7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (123.0g, 327mmol) 与乙醇 (500mL) 的浆料中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 并通过旋转蒸发浓缩至约 200mL。添加乙酸乙酯 (200mL) 且将所得浆料在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 过滤并干燥, 得到呈白色固体状的标题化合物的盐 (102g, 纯度 > 98%)。

[0219] 制备 7: 碳酸 4-硝基-苯酯 (R)-1-苯基-乙酯

[0220] 将 (R)-1-苯基-乙醇 (60.6g, 0.496mol)、吡啶 (42.5mL, 0.526mol) 和 2-甲基-四氢呋喃 (600mL) 的混合物冷却至 0℃ 且在保持内部温度低于 5℃ 的情况下经 15 分钟添加氯甲酸对硝基苯酯 (100g, 0.496mol)。将反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。向反应混合物中添加 1.0M HCl 水溶液 (300mL)。分离各层。有机层用 1N HCl (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤, 过滤, 通过旋转蒸发浓缩至干并真空干燥, 得到呈透明黄色油状的标题化合物 (140g)。

[0221] 制备 8: (6S, 7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺

[0222] a. ((2S, 3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸 (R)-1-苯基-乙酯

[0223] 将碳酸 4-硝基-苯酯 (R)-1-苯基-乙酯 (102g, 357mmol)、N, N-二甲基甲酰胺 (200mL) 和三乙胺 (32.7mL, 235mmol) 的混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中添加反-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (100g,

320mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(320mL)和三乙胺(98.0mL,703mmol)。将反应混合物在85℃下加热5小时且随后在室温下搅拌过夜。通过在70℃下蒸馏来去除约90%的DMF且将所得稠油状物冷却至室温并随后在乙酸乙酯(1.5L)与稀盐水(500mL)之间分配。有机层用1MNaOH(3×500mL)洗涤并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过旋转蒸发去除大多数溶剂,添加3倍体积乙酸乙酯且将所得浆料在室温下搅拌30分钟,过滤并干燥,得到标题化合物(48g,化学和光学纯度>99%)。

[0224] 依次用1M NaOH(200mL)和稀盐水(2×200mL)洗涤滤液。通过旋转蒸发去除大多数溶剂,得到稠油状物,向其中添加乙酸乙酯(100mL)。添加一撮标题化合物晶种且在搅拌约30分钟后将反应混合物冷冻于0℃下。将所得稀浆料搅拌5分钟并过滤;用乙酸乙酯(2×15mL)洗涤烧瓶和滤饼,得到额外标题化合物(4.1g,化学纯度为97%且光学纯度>99%,合并产率为38%)。

[0225] b. (6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺

[0226] 在保持内部温度低于30℃的情况下在-5℃下经40分钟将乙酰氯(193mL,2710mmol)逐滴添加至乙醇(260mL,4500mmol)中。在10℃下经5分钟将所得溶液添加至((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸(R)-1-苯基-乙酯(49.0g,115mmol)与乙醇(200mL)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并通过旋转蒸发浓缩至约100mL。添加乙酸乙酯(100mL)且将所得浆料在0℃下搅拌30分钟并过滤。滤饼用乙酸乙酯洗涤并干燥,得到标题化合物的盐酸盐(30g,纯度>99%)。将滤液体积几乎缩减至干。添加异丙醇(20mL)且将所得稠浆料搅拌30分钟并过滤。滤饼用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤并真空干燥过夜,得到额外产物(5.5g,纯度>97%)。

[0227] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 0.49(t,3H),0.63(t,3H),1.62(q,2H),1.89(m,1H),2.09(m,1H),2.60(dd,1H),3.22(m,1H),3.41(s,3H),3.50(dd,1H),3.82(q,1H),7.19(d,1H),7.31(br,1H),7.70(d,1H),7.71(s,1H),7.98(br,1H),8.15(br,3H)。

[0228] 制备9:反-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚

[0229] 经约2分钟向反-(1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(6.0g,17.2mmol)于二氯甲烷(60mL)中的溶液中添加4.0N HCl二噁烷溶液(21.5mL,86mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物减压浓缩并真空干燥,得到标题化合物的盐酸盐(5.5g)(m/z):[M+H]<sup>+</sup>C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>的计算值为250.36;实验值为250.2。<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO,400MHz) δ (ppm) 9.26(s,1H),8.09(br s,3H),6.92(d,J=8.0Hz,1H),6.61(m,2H),3.77(m,1H),3.41(s,3H),3.30(dd,J=15.8Hz,5.9Hz,1H),3.17(m,1H),2.43(dd,J=15.5Hz,9.6Hz,1H),1.85(m,2H),1.66-1.50(m,2H),0.66(t,J=7.4Hz,3H),0.54(t,J=7.1Hz,3H)。

[0230] 制备10:(6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚和(6R,7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚

[0231] a. ((2R,3R)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸(R)-1-苯基-乙酯(RR)和((2S,3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸(R)-1-苯基-乙酯(SS)

[0232] 将反-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚盐酸盐(1.00g,3.5mmol)、碳酸4-硝基-苯酯(R)-1-苯基-乙酯(800mg,2.8mmol)、三乙胺(707mg,

7.0mmol) 和 DMF (3.5mL) 的混合物在 90℃ 下加热。在 4 小时后, 添加另一份碳酸 4-硝基-苯酯 (R)-1-苯基-乙酯 (200mg, 0.7mmol) 且再继续加热 3 小时。将反应混合物冷却并使其在室温下静置过夜。减压去除 DMF 并将残余物溶解于乙酸乙酯 (25mL) 中。有机相用 10% 碳酸钠和饱和氯化钠洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩至干。将残余物溶解于甲醇 (6mL) 中并添加 1.0N 氢氧化钠甲醇溶液 (3.0mL, 3.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 此时添加 50% 乙酸水溶液 (2mL)。将反应混合物浓缩至约 4mL, 并添加 50% 乙腈水溶液 (15mL)。

[0233] 非对映异构体粗产物通过制备型 HPLC 分离并分别收集。将粗产物溶解于 1 : 1 乙腈 / 水中且在以下条件下分离: 色谱柱: Microsorb C18100A 8  $\mu\text{m}$  柱; 流速: 50mL/min; 溶剂 A: > 99% 水、0.05% TFA; 溶剂 B: > 99% 乙腈、0.05% TFA; 梯度 (时间 (min)/% B): 0/15、4/15、8/40、60/55。汇集各自的纯洗脱份并减压去除乙腈。将产物萃取入二氯甲烷 (3  $\times$  30mL) 中, 有机萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩, 得到标题化合物。

[0234] RR: 435mg (产率为 39%) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  的计算值为 398.52; 实验值为 398.2。 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm) 9.01 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.05 (d,  $J$  = 9.8Hz, 1H), 6.86 (d, 8.2, 1H), 6.52 (dd,  $J$  = 8.0, 2.4Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 2.3Hz, 1H), 5.70 (quar,  $J$  = 6.7Hz, 1H), 3.77 (t,  $J$  = 10.3Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (dd,  $J$  = 15.9, 6.0Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.56 (d,  $J$  = 6.7Hz, 3H), 1.44-1.33 (m, 2H), 0.60 (t,  $J$  = 7.4Hz, 3H), 0.51 (t,  $J$  = 7.0Hz, 3H)。

[0235] SS: 363mg (产率为 32%) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  的计算值为 398.52; 实验值为 398.2。 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm) 9.02 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.03 (d,  $J$  = 9.7Hz, 1H), 6.85 (d, 8.3, 1H), 6.53 (dd,  $J$  = 8.1, 2.6Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 2.2Hz, 1H), 5.69 (quar,  $J$  = 6.7Hz, 1H), 3.75 (t,  $J$  = 10.6Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J$  = 15.9, 5.9Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J$  = 15.7, 9.5, 1H), 1.65-1.41 (m, 4H), 1.46 (d,  $J$  = 6.6Hz, 3H), 0.64-0.60 (m, 6H)。

[0236] b. (6S, 7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚

[0237] 用 4.0N HCl 二噁烷溶液 (6.0mL, 24mmol) 处理 ((2S, 3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸 (R)-1-苯基-乙酯 (635mg, 1.60mmol) 且在室温下搅拌。3 天后, 减压去除溶剂并将残余固体用 50% 二氯甲烷庚烷溶液 (4mL) 湿磨。固体用布氏漏斗 (Buchner funnel) 收集并真空干燥, 得到标题化合物的盐酸盐 (462mg)。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  的计算值为 250.36; 实验值为 250.2。 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm) 9.23 (s, 1H), 8.02 (br s, 3H), 6.92 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.44 (dd,  $J$  = 15.9Hz, 9.8Hz, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.66 (t,  $J$  = 7.2Hz, 3H), 0.55 (t,  $J$  = 7.0Hz, 3H)。

[0238] c. (6R, 7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚

[0239] 遵循先前步骤的程序, 使用 ((2R, 3R)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸 (R)-1-苯基-乙酯来制备标题化合物的盐酸盐。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  的计算值为 250.36; 实验值为 250.4。 $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm) 9.23 (s, 1H), 8.02 (br s, 3H), 6.92 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.44 (dd,  $J$  = 15.7Hz, 10.2Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.66 (t,  $J$  = 7.4Hz, 3H), 0.55 (t,  $J$  = 7.0Hz, 3H)。

[0240] 制备 11 : ((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸(R)-1-苯基-乙酯(SS)和((2R,3R)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸(R)-1-苯基-乙酯(RR)

[0241] 将碳酸 4-硝基-苯酯(R)-1-苯基-乙酯(7.35g, 25.6mmol)、反-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐(4.0g, 13mmol)和三乙胺(5.3mL, 38mmol)于 DMF(13mL)中的混合物在 85℃下加热。2.5 小时后,将反应混合物冷却并在室温下搅拌过夜。真空去除溶剂并用含 EtOAc 的 DCM 洗脱(10%至 50%梯度)由硅胶色谱来纯化残余物,得到含有标题化合物的混合物(6.96g)。除使用以下梯度(时间(min)/%B): 0/5、4/5、8/37、60/42 外,在制备 10(a)中所述的条件下通过制备型 HPLC 来分离非对映异构体的混合物。将各异构体的纯洗脱份汇集并冻干,得到标题化合物。

[0242] SS: 1.4g(26%)(m/z):  $[M+H]^+C_{25}H_{32}N_2O_4$  的计算值为 425.24;实验值为 425.6。

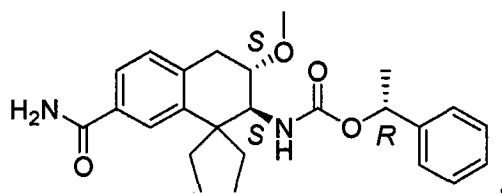
[0243] RR: 1.5g(28%)(m/z):  $[M+H]^+C_{25}H_{32}N_2O_4$  的计算值为 425.24;实验值为 425.4。

[0244] 非对映异构体 SS 的单晶 x 射线衍射分析

[0245] 将 SS(3mg)溶解于一开口 HPLC 小瓶中的乙腈(100mL)中,将小瓶部分浸于含有 1:9 乙腈:水(4mL)的 20mL 小瓶中。将所述 20mL 小瓶封盖并保持在室温下,得到 SS 的双折射针状大晶体。

[0246] 用装备有石墨晶体和入射光束单色器的 Nonius KappaCCD 衍射仪使用 Mo  $K_\alpha$  辐射( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ )来获得尺寸为  $0.44 \times 0.13 \times 0.10 \text{ mm}$  的单晶的 X 射线衍射晶体结构数据,且用 LINUX PC 使用 SHELX97 软件进行分析。推导出以下晶格参数:单位晶胞为具有以下尺寸的六方体: $a=17.451 \text{ \AA}$ ,  $b=17.451 \text{ \AA}$ ,  $c=19.822 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 90.00^\circ$ ,  $\gamma = 120.00^\circ$ , 晶胞体积( $V$ )= $5228 \text{ \AA}^3$ , 空间群为  $P3_121$ 。所述分子含有三个手性中心。根据带有苯基的碳的已知 R 构型:

[0247]



[0248] 确定其余两个中心为 S 构型。

[0249] 通过粉末 x 射线衍射来分析剩余晶体。根据所推导的单晶结晶数据所预测的粉末 x 射线衍射峰与所观察到的粉末 x 射线衍射峰很一致。

[0250] 制备 12 : (6R,7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺

[0251] 将((2R,3R)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸(R)-1-苯基-乙酯(1.7g, 4.0mmol)用 4.0N HCl 二噁烷溶液(20mL, 80mmol)处理且在室温下搅拌。24 小时后,减压去除溶剂并将残余固体用 50%二氯甲烷己烷溶液(15mL)湿磨。固体用布式漏斗收集,用 50%二氯甲烷己烷溶液(10mL)冲洗并真空干燥,得到标题化合物的盐酸盐(1.2g)。(m/z):  $[M+H]^+C_{16}H_{24}N_2O_2$  的计算值为 277.19;实验值为 277.4。 $^1H$  NMR( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm) 8.19(br s, 3H), 7.98(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.19(d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.83(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.23(m, 1H), 2.63(dd,

$J = 16.8\text{Hz}, 9.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ) 2.06 (m, 1H), 1.88 (m, 1H) 1.64 (quar,  $J = 7.7\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 0.62 (t,  $J = 7.5\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.50 (t,  $J = 7.0\text{Hz}, 3\text{H}$ )。

[0252] 制备 13: (S)-4-环己基-1-羟基-3-甲氧基羰基-丁烷-1-磺酸钠

[0253] a. (S)-2-环己基甲基-4-羟基-丁酸甲酯

[0254] 将 (S)-2-环己基甲基-琥珀酸 1-甲酯 (60.0g, 263mmol) 与四氢呋喃 (600mL) 的混合物在室温下搅拌且随后经 30 分钟冷却至  $-5^{\circ}\text{C}$ 。在保持内部温度低于  $0^{\circ}\text{C}$  的情况下经 45 分钟向反应混合物中逐滴添加 1.0M 硼烷四氢呋喃溶液 (520mL)。向反应混合物中逐滴添加 MeOH (100mL) 以中止反应。通过旋转蒸发将反应混合物浓缩至约 100mL。添加 (三氟甲基) 苯 (200mL) 并通过旋转蒸发将体积缩减至 25mL。将 (三氟甲基) 苯 (100mL) 添加至所得稠油中并将体积缩减至约 25mL 得到标题粗产物 (56.3g)。

[0255] b. (S)-4-环己基-1-羟基-3-甲氧基羰基-丁烷-1-磺酸钠

[0256] 伴随搅拌将 (S)-2-环己基甲基-4-羟基-丁酸甲酯 (44.8g, 209mmol) 与 DCM (310mL) 的混合物冷却至  $5^{\circ}\text{C}$ 。向反应混合物中添加溴化钾 (2.5g, 21mmol) 和碳酸氢钠 (2.4g, 29mmol) 于蒸馏水 (130mL) 中的溶液, 且随后添加 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基 (TEMPO) (0.33g, 2.1mmol), 接着以 130mL/h 的速率添加次氯酸钠 (140mL, 210mmol), 将内部温度保持在  $6^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$  的范围内。将反应混合物搅拌 15 分钟并添加 DCM (200mL)。分离各层且将有机层用饱和盐水 (200mL) 洗涤, 并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。

[0257] 向有机层中添加 EtOAc (40mL), 接着添加亚硫酸氢钠 (21.8g, 209mmol)。通过旋转蒸发浓缩反应溶液以去除半数 DCM (约 175mL)。将水 (2mL) 添加至反应溶液中, 在室温下搅拌过夜。过滤所得浆料; 将滤饼真空干燥过夜, 得到标题化合物 (61.9g)。

[0258]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 0.78 (m, 2H), 0.95-1.20 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.40-1.95 (m, 5H), 2.45-2.65 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 1H), 5.18 (d, 1H)。

[0259] 制备 14: 反-7-氨基-8,8-二甲基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺

[0260] a. 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮

[0261] 将叔丁醇钠 (21.1g, 220mmol) 于 THF (100mL) 中的浆料冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ 。经 40 分钟逐滴添加 7-甲氧基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮 (17.6g, 100mmol) 和碘代甲烷 (30.1g, 220mmol) 于 THF (100mL) 中的溶液, 且在 10 分钟后将反应混合物升温至室温。添加水 (200mL) 和 EtOAc (600mL)。分离各层, 有机层用水 ( $5 \times 100\text{mL}$ ) 和饱和 NaCl (100mL) 洗涤, 过滤并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 得到标题化合物 (20g)。

[0262] b. 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮肟

[0263] 向 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮 (25.4g, 98mmol) 于甲醇 (175mL) 中的溶液中添加羟胺盐酸盐 (20.5g, 295mmol) 和乙酸钠 (24.2g, 295mmol) 于水 (175mL) 中的溶液且将反应混合物在  $70^{\circ}\text{C}$  下加热 3 小时, 并经 30 分钟于冰中冷却。固体用布式漏斗收集, 在  $50^{\circ}\text{C}$  下用甲醇 (125mL) 搅拌 30 分钟, 且随后在室温下搅拌过夜。将反应混合物冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ ; 固体用布式漏斗收集, 用冷甲醇 (20mL) 冲洗并真空干燥, 得到标题化合物 (14.7g)。

[0264] c. (1aS, 7aR)-4-甲氧基-2,2-二甲基-1a,2,7,7a-四氢-1H-1-氮杂-环丙并 [b]-萘

[0265] 向 7-甲氧基-1,1-二甲基-3,4-二氢-1H-萘-2-酮肟 (15.3g, 70mmol) 于 THF (240mL) 中的溶液中添加二乙胺 (18mL)。将反应混合物冷却至 0℃ 并经 20 分钟缓慢添加 2.0M 氢化锂铝 THF 溶液 (100mL, 200mmol) 以控制放氢速率。将反应混合物加热至 70℃ 持续 1 小时, 冷却至 0℃ 并添加  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (20g)、盐水 (60mL) 和 EtOAc (300mL)。用 EtOAc (4×100mL) 洗涤固体; 合并后的有机层用水 (4×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩, 得到标题粗产物 (14.3g)。将粗产物溶解于 EtOAc (500mL) 中, 依次用 0.1N HCl (100mL) 和 0.3N HCl (225mL) 萃取。将碳酸钠 (8g, 75mmol) 添加至水层中, 用 EtOAc (4×200mL) 萃取。将有机层合并, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩, 得到呈油状的标题化合物 (10.1g), 其在静置后结晶为浅棕色固体。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$  的计算值为 204.14; 实验值为 204.2。

[0266] d. 反-(7-羟基-3-甲氧基-1,1-二甲基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0267] 使用与制备 1(b) 和 2(a) 类似的程序来制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm): 9.04 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.2, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

[0268] e. 反-(7-氧甲酰基-3-甲氧基-1,1-二甲基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0269] 使用与制备 2(b)、2(c) 和 5 类似的程序来制备标题化合物。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$  的计算值为 349.21; 实验值为 349.1。

[0270] f. 反-(7-氨基-6-甲氧基-8,8-二甲基-5,6,7,8-四氧萘-2-甲酸酰胺

[0271] 向反-(7-氨基-6-甲氧基-1,1-二甲基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (9.22g, 26.4mmol) 于 DCM (100mL) 的浆料中缓慢添加 4N HCl 二噁烷溶液 (25mL, 100mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 15 小时, 浓缩至干, 用 DCM (25mL) 湿磨 30 分钟, 过滤, 用 DCM (3×15mL) 冲洗并真空干燥。添加乙醇 (100mL) 并真空浓缩反应混合物, 得到呈白色粉末状的标题化合物的盐酸盐 (7.17g)。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  的计算值为 249.16; 实验值为 249.1。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.18 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 16.4\text{Hz}, 10.2\text{Hz}$ ), 1.50 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

[0272] 制备 15: (S)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯

[0273] a. (S)-2-环己基甲基-4-羟基-丁酸甲酯

[0274] 将 (S)-2-环己基甲基-琥珀酸 1-甲酯 (484mg, 2.12mmol) 与四氢呋喃 10mL 的混合物在室温下搅拌且随后冷却至 0℃。经 5 分钟向反应混合物中逐滴添加 1.0M 硼烷四氢呋喃溶液 (4.2mL)。2 小时后, 逐滴添加 MeOH 以中止反应。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟并随后浓缩至干。将粗残余物悬浮于 MeOH 中, 浓缩至干, 并使用 5% -10% MeOH/DCM 作为洗脱剂用  $\text{SiO}_2$  (40g) 纯化, 得到呈透明油状的标题化合物 (0.32g):

[0275]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 3.69-3.65 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 8H), 1.32-1.12 (m, 5H), 0.87 (m, 2H)。

[0276] b. (S)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯

[0277] 将先前步骤的产物 (0.32g, 1.49mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (0.65mL, 3.7mmol)、二甲亚砜 (0.26mL, 3.7mmol) 和二氯甲烷 (20mL, 0.3mol) 的混合物冷却至 0℃ 且用氮气冲洗。在氮气流下添加三氧化硫-吡啶络合物 (0.59g, 3.7mmol) 并将反应混合物搅拌 1.5 小时。向反应混合物中添加 0.1N HCl。有机层用 0.1N HCl 和盐水各洗涤两次, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩至干, 得到呈透明油状的标题化合物 (0.305g), 其不经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.75(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.02-2.96(m, 1H), 2.84(dd, J = 18.0, 9.0Hz, 1H), 2.55(dd, J = 18, 4.7Hz, 1H), 1.79-1.12(m, 11H), 0.93-0.84(m, 2H)。

[0278] 制备 16 : 醛类试剂

[0279] 遵循制备 14 的方法使用适当甲酯替代 (S)-2-环己基甲基-琥珀酸 1-甲酯来制备以下醛:

[0280] (R)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.76(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.01-2.96(m, 1H), 2.84(dd, J = 18.0, 9.0Hz, 1H), 2.55(dd, J = 18, 4.7Hz, 1H), 1.79-1.14(m, 11H), 0.92-0.96(m, 2H)。

[0281] (S)-2-环己基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.78(s, 1H), 3.69(s, 3H), 2.91(dd, J = 18, 10Hz, 1H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.56(dd, J = 18, 3.5Hz, 1H), 1.84-0.98(m, 11H)。

[0282] (S)-2-戊基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.76(s, 1H), 3.70(s, 3H), 2.92-2.84(m, 2H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.58-2.54(m, 1H), 1.67-1.63(m, 1H), 1.57-1.48(m, 2H), 1.28(bs, 6H), 0.89-0.86(m, 3H)。

[0283] (S)-2-苯基丙基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 9.75(s, 1H) 处的峰证实醛的存在。

[0284] (S)-2-异丁基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.76(s, 1H), 3.70(s, 3H), 3.1-2.94(m, 1H), 2.88-2.81(m, 1H), 2.62-2.52(m, 1H), 1.66-1.26(m, 3H), 0.97-0.88(m, 6H)。

[0285] (R)-2-异丁基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.76(s, 1H), 3.70(s, 3H), 2.96-2.93(m, 1H), 2.84(dd, J = 18, 9.0Hz, 1H), 2.55(dd, J = 18, 4.5Hz, 1H), 1.64-1.25(m, 3H), 0.94-0.86(m, 6H)。

[0286] (S)-2-异丙基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 9.79(s, 1H) 处的峰证实醛的存在。

[0287] (S)-4,4-二甲基-2-(2-氧代-乙基)-戊酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.73(s, 1H), 3.69(s, 3H), 2.80(dd, J = 17.8, 8.0Hz, 1H), 2.57(dd, J = 18, 5.8Hz, 1H), 1.79(dd, J = 14, 8.41Hz, 1H), 1.50-1.40(m, 1H), 1.25(dd, J = 14, 3.7Hz, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0288] (R)-4,4-二甲基-2-(2-氧代-乙基)-戊酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.73(s, 1H), 3.69(s, 3H), 2.80(dd, J = 17.8, 8.0Hz, 1H), 2.57(dd, J = 17.8, 5.67Hz, 1H), 1.79(dd, J = 14.1, 8.41Hz, 1H), 1.50-1.41(m, 1H), 1.25(dd, J = 14.1, 3.7Hz, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0289] (S)-苄基-4-氧代-丁酸甲酯: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) : 9.70(s, 1H) 处的峰证实醛的存在。

[0290] (R)-2-丁基-4-氧代-丁酸甲酯:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm): 9.76(s, 1H), 3.69(s, 3H), 2.91-2.87(m, 1H), 2.57-2.54(m, 1H), 1.70-1.25(m, 6H), 0.92-0.87(m, 3H)。

[0291] 制备 17: (S)-3-苄氧基羰基-4-环己基-1-羟基-丁烷-1-磺酸钠

[0292] a. (S)-2-环己基甲基-4,4-二甲氧基-丁酸甲酯

[0293] 向 (S)-4-环己基-1-羟基-3-甲氧基羰基-丁烷-1-磺酸钠 (400.0g, 1.26mol) 和甲醇 (2L) 的浆料中添加 4.0M HCl 1,4-二噁烷溶液 (400mL) 并将反应混合物搅拌 15 分钟。添加三甲氧基甲烷 (340mL, 3.11mol) 并将反应混合物在 50℃ 下加热过夜, 且随后冷却到室温。过滤出白色固体并丢弃。通过旋转蒸发从滤液中去除大多数溶剂。添加乙酸乙酯 (800mL), 产生更多沉淀。过滤去除白色沉淀。通过旋转蒸发并随后在室温下高真空过夜来从滤液中去除溶剂, 得到呈稠油状的标题化合物 (211g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 4.25(t, 1H), 3.57(s, 3H), 3.18(s, 6H), 2.43(m, 1H), 1.55-1.81(m, 2H), 1.50-1.72(m, 5H), 1.20-1.48(m, 2H), 1.05-1.21(m, 4H), 0.71-0.92(m, 2H)。

[0294] b. (S)-2-环己基甲基-4,4-二甲氧基-丁酸钾

[0295] 将氢氧化钾 (289.6g, 2322mmol) 一次性添加至先前步骤的产物 (200.0g, 0.77mol) 于甲醇 (700mL) 中的溶液中并将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。缓慢添加氯化氢 (130mL, 1.5mol) 直至反应混合物具有 pH ~ 8 (颜色从浅绿色变成橙黄色), 导致沉淀出细微固体。过滤去除固体。从滤液中去除溶剂。向粗产物中添加乙腈 (1L) 并将所得浆料在室温下搅拌过夜。过滤稠浆料, 滤饼用乙腈 (50mL) 洗涤并干燥, 得到呈灰白色固体状的第一批标题化合物 (133g)。从滤液中去除溶剂, 随后真空干燥得到约 100g 糊状固体。添加 MTBE (500mL) 并将固体在室温下搅拌过夜得到稠浆料, 将其过滤并高真空干燥, 得到第二批标题化合物 (82g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 4.28(dd, 1H), 3.12(s, 3H), 3.15(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.51-1.65(m, 6H), 1.22-1.39(m, 2H), 1.05-1.20(m, 4H), 0.85-0.93(m, 1H), 0.65-0.81(m, 2H)。

[0296] c: (S)-2-环己基甲基-4,4-二甲氧基-丁酸苄酯

[0297] 将苄基溴 (50.54mL, 424.9mmol) 一次性添加至先前步骤的产物 (150.0g, 531.1mmol) 于乙腈 (2.0L) 中的浆料中并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加额外苄基溴 (5.05mL, 42.49mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。过滤去除固体。通过旋转蒸发并随后高真空过夜来干燥滤液, 得到标题化合物 (162g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.22-7.40(m, 5H), 5.0-5.15(q, 2H), 4.23(t, 1H), 3.15(s, 3H), 3.17(s, 3H), 2.52(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.45-1.61(m, 6H), 1.20-1.43(m, 2H), 1.0-1.15(m, 4H), 0.70-0.83(m, 2H)。

[0298] d. (S)-3-苄氧基羰基-4-环己基-1-羟基-丁烷-1-磺酸钠

[0299] 向先前步骤的产物 (160.0g, 478.4mmol) 和乙腈 (1.0L) 的混合物中添加 1.0M HCl 水溶液 (1.2L) 并将反应混合物在 35-40℃ 下加热 2 小时。添加乙酸乙酯 (1.2L), 分离各相, 并将有机层用盐水 (1L) 洗涤。向湿有机层中添加亚硫酸氢钠 (74.7g, 718mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过旋转蒸发去除大多数溶剂且添加乙腈 (1L) 并将所得浆料在室温下搅拌过夜。过滤所得白色稠浆料, 滤饼用乙腈 (2×100mL) 洗涤并真空干燥, 得到呈白色固体状的标题化合物 (200g, 纯度 > 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.23-7.41(m, 5H), 5.30(d, 1H), 4.98-5.18(q, 2H), 3.75-3.88(m, 1H), 3.60-3.79(m, 1H), 2.05(m, 0.5H),

1.45-1.82 (m, 2.5H), 1.45-1.60 (m, 5H), 1.20-1.42 (m, 2H), 1.0-1.17 (m, 4H), 0.69-0.82 (m, 2H)。

[0300] 实例 1 : (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸

[0301] a. (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸甲酯

[0302] 向 (S)-4-环己基-1-羟基-3-甲氧基羰基-丁烷-1-磺酸钠 (25.8g, 81.5mmol) 和 2-甲基-四氢-呋喃 (300mL) 的浆料中添加 1.0M NaOH 水溶液 (76.1mL) 且将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟。向反应混合物中添加 (6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (17.0g, 54.3mmol); 将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟, 分 4 份添加三乙酰氧基硼氢化钠 (46.1g, 217mmol)。在添加前两份后, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水 (200mL) 和 MeTHF (100mL); 分离各相并将有机层用 1M NaOH (2×200mL)、稀盐水 (200mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且去除溶剂, 得到呈玻璃状黄色固体状的标题中间体粗产物 (22g)。

[0303] 使用 Microsorb 100-10BDS 4 英寸色谱柱通过反相色谱法来纯化粗产物。将粗产物溶解于 1 : 1 乙腈 : 1M HCl 水溶液 (150mL) 溶剂混合物中并用水 (0.1% HCl) / 乙腈流动相 (10% -40% 梯度) 洗脱。将纯洗脱份 (> 98%) 合并, 通过旋转蒸发去除大多数乙腈, 用固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 将 pH 值调节至 pH ~ 12 并用 MeTHF (3×1L) 萃取已纯化的产物。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并后的有机层并去除溶剂, 得到标题化合物 (16.5g)

[0304] b. (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸

[0305] 向 (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸甲酯 (12.0g, 25.4mmol) 的甲醇溶液中添加 5.0M NaOH (25mL) 且将反应混合物在 30℃ 下加热 8 小时并随后在 25℃ 下加热过夜。在 25℃ 下通过旋转蒸发去除大多数甲醇溶剂, 添加水 (100mL) 和乙酸异丙酯 (100mL) 并将所得混合物搅拌 15 分钟。用乙酸异丙酯 (100mL) 萃取三层中的底部两层。取底层冷却至 -5℃ 且添加 MeTHF (200mL) 并随后逐份添加浓 HCl (约 15mL) 直至 pH ~ 2。分离各相, 用 MeTHF (100mL) 洗涤水层并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并后的有机层。通过旋转蒸发去除大多数有机溶剂, 添加乙酸乙酯 (200mL) 并将体积缩减至 50mL。添加乙酸乙酯 (200mL) 并将所得浆料在室温下搅拌 / 湿磨 3 小时。在氮气下过滤产物并真空干燥 48 小时, 得到呈白色固体状的标题化合物的盐酸盐 (11g, 纯度为 98.2%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.54 (t, 3H), 0.63 (t, 3H), 0.82 (m, 2H), 1.05-1.3 (m, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.55-2.0 (m, 10H), 2.40 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (br, 2H), 9.26 (br, 1H)。

[0306] 实例 2 : (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸甲酯

[0307] 将 (S)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯 (822mg, 3.38mmol)、(6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (1.01g, 3.23mmol) 和三乙胺 (326mg, 3.23mmol) 溶解于二氯甲烷 (15mL) 和甲醇 (10mL) 中。添加三乙酰氧基硼氢

化钠 (1.03g, 4.85mmol)。经 3 小时以两份添加额外三乙酰氧基硼氢化钠 (900mg, 4.2mmol) 和 (S)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯 (550mg, 2.6mmol), 且在最后添加后将反应混合物搅拌 1 小时。添加饱和碳酸氢钠 (60mL), 并用二氯甲烷 (4×50mL) 萃取反应混合物。有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩。将所得油状物溶解于甲醇 (50mL) 中并浓缩。通过制备型 HPLC 纯化粗产物。汇集含有纯产物的洗脱份并减压去除乙腈。添加碳酸钠 (1.3g, 12.3mmol) 并将产物萃取入二氯甲烷 (3×200mL) 中。将另一份硫酸钠 (15g, 140mmol) 添加至水层中, 用二氯甲烷 (3×200mL) 萃取。将有机萃取物合并, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩, 得到标题化合物的游离碱 (1.16g, 产率为 76%)。

[0308] (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$  的计算值为 473.67; 实验值为 473.4。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66(d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50(dd,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1.9Hz, 1H), 7.13(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.65(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.31(dd,  $J = 16.7, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.97(m, 1H), 2.74-2.64(m, 3H), 2.57(m, 1H), 1.90-1.53(m, 14H), 1.33-1.11(m, 6H), 0.89-0.83(m, 3H), 0.69(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 0.59(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H)。

[0309] 实例 3: (S)-4-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸

[0310] 将实例 2 的产物 (685mg, 1.43mmol)、10N NaOH(0.87mL, 8.7mmol)、甲醇 (4.5mL) 和水 (0.45mL) 的混合物在 55℃ 下加热 2 小时。将混合物冷却至室温, 用 50% 乙酸水溶液稀释并通过制备型 HPLC 纯化。将洁净洗脱份与来自另一轮的洗脱份 (0.79mmol 规模) 合并, 并且冻干, 得到标题化合物的 TFA 盐 (1.02g, 产率为 80%)。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$  的计算值为 459.32; 实验值为 459.8。 $^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.92(br s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.70(m, 3H), 7.35(s, 1H), 7.22(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.01(m, 1H), 3.48(dd,  $J = 16.4, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.42(s, 3H), 3.36(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.70(dd,  $J = 16.8, 10.2\text{Hz}$ , 1H), 2.43(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.90(m, 2H), 1.69-1.59(m, 8H), 1.49(m, 1H), 1.28-1.09(m, 5H), 0.86(m, 2H), 0.66(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.58(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0311] 实例 4: (S)-4-((2R,3R)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸甲酯

[0312] 遵循实例 2 的程序使用 (6R,7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-甲酸酰胺盐酸盐, 得到标题化合物。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$  的计算值为 473.34; 实验值为 473.4。

[0313] 实例 5: (R)-4-((2R,3R)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸甲酯

[0314] 在室温下将 (6R,7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (0.16g, 0.51mmol) 溶解于二氯甲烷 (4.4mL) 和甲醇 (2mL) 中。添加 (R)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯 (0.22g, 1.0mmol), 接着添加三乙胺 (0.071mL, 0.51mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.16g, 0.77mmol)。经 2 小时的过程, 添加额外三乙酰氧基硼氢化钠 (0.16g)。添加饱和碳酸氢钠并用 DCM 萃取反应混合物。将有机萃取物用盐水洗涤两次, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将粗产物溶解于 1:1AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$  中并通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐 (161mg, 产率为 53.6%)。(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$  的计算值为 473.33; 实验值为 473.4。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.92(bs, 1H), 7.95(s, 1H),

7.70 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.02–3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46 (dd,  $J = 16.8, 5.87$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35–3.31 (m, 1H), 3.20–3.08 (m, 2H), 2.68 (dd,  $J = 16.4, 9.78$  Hz, 1H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.16–2.11 (m, 1H), 1.96–1.86 (m, 2H), 1.77–1.59 (m, 9H), 1.50–1.44 (m, 1H), 1.16–1.10 (s, 4H), 0.88–0.83 (m, 2H), 0.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

[0315] 实例 6 : (R)-4-((2S,3SR)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸甲酯

[0316] 遵循实例 5 的程序使用 (6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐来制备标题化合物。(m/z) :  $[M+H]^+ C_{28}H_{44}N_2O_4$  的计算值为 473.33 ; 实验值为 473.4。  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.90 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.04–4.97 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.47 (dd,  $J = 16.8, 5.67$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.33–3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.69–2.57 (m, 2H), 2.17–2.11 (m, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.86–1.59 (m, 9H), 1.50–1.43 (m, 1H), 1.32–1.25 (m, 1H), 1.17–1.06 (s, 4H), 0.89–0.80 (m, 2H), 0.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

[0317] 实例 7 : (S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4-甲基-戊酸甲酯 (7-A) 和 (S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4-甲基-戊酸 (7-B)

[0318] 在室温下将 (6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (0.19g ; 0.62mmol) 溶解于 (3mL) 和甲醇 (1.85mL) 中。添加 (S)-2-异丁基-4-氧代-丁酸甲酯 (0.212g, 1.23mmol), 接着添加三乙胺 (0.086mL, 0.62mmol) 且随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.20g, 0.92mmol)。经 3 小时的过程, 添加额外 (S)-2-异丁基-4-氧代-丁酸甲酯 (0.070g) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.15g)。添加饱和碳酸氢钠并用 DCM 萃取反应混合物。将有机萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将粗产物残余物溶解于甲醇 (3mL) 和 5N NaOH (0.15mL) 中。将反应混合物在 50°C 下加热 17 小时, 随后冷却至室温, 用 1 : 1AcOH/H<sub>2</sub>O (3mL) 稀释, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐。

[0319] 7-A ; (35.3mg, 经 2 个步骤的产率为 10.2%)。(m/z) :  $[M+H]^+ C_{25}H_{40}N_2O_4$  的计算值为 433.30 ; 实验值为 433.4。  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.94 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (dd,  $J = 16.6, 5.67$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.12–3.09 (m, 2H), 2.67 (dd,  $J = 16.4, 9.78$  Hz, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.16–2.10 (m, 1H), 1.92–1.87 (m, 2H), 1.78–1.59 (m, 3H), 1.52–1.45 (m, 2H), 1.29–1.22 (m, 1H), 0.85 (t,  $J = 6.7, 6$  Hz), 0.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

[0320] 7-B : (30mg, 经 2 个步骤的产率为 8.8%)。(m/z) :  $[M+H]^+ C_{24}H_{38}N_2O_4$  的计算值为 419.28 ; 实验值为 419.6。  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.42 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.49–3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36–3.30 (m, 1H), 3.24 (bs, 1H), 3.1 (bs, 1H), 2.65 (dd,  $J = 16.4, 9.78$  Hz, 1H), 2.42–2.41 (m, 1H), 2.16–2.10 (m, 1H), 1.94–1.81 (m, 2H), 1.80–1.42 (m, 6H), 1.27–1.21 (m, 1H), 0.93–0.80 (m, 8H), 0.64 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.56 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

[0321] 实例 8:

[0322] 遵循实例 7 的程序使用适当甲酯替代 (S)-2- 异丁基 -4- 氧代 - 丁酸甲酯, 来制备以下化合物的 TFA 盐:

[0323] 8-A: (R)-2-[2-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基) - 乙基] -4- 甲基 - 戊酸甲酯: (m/z):  $[M+H]^+C_{25}H_{40}N_2O_4$  的计算值为 433.30; 实验值为 433.6。 $^1H$ NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.84(bs, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.66(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(d, J = 8.6Hz, 1H), 3.98(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.46(dd, J = 16.6, 5.28Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 3.32-3.23(m, 2H), 3.02(bs, 1H), 2.63(dd, J = 16.2, 9.4Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.97-1.95(m, 1H), 1.83-1.59(m, 3H), 1.49-1.43(m, 2H), 1.26-1.23(m, 1H), 0.84(t, J = 6.1Hz, 6H), 0.63(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.54(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0324] 8-B: (R)-2-[2-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基) - 乙基] -4- 甲基 - 戊酸: (m/z):  $[M+H]^+C_{24}H_{38}N_2O_4$  的计算值为 419.28; 实验值为 419.4。 $^1H$ NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 12.41(bs, 1H), 8.88(bs, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.66(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.01-3.94(m, 1H), 3.46(dd, J = 16.6, 16.6Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 3.32-3.26(m, 1H), 3.04(bs, 1H), 2.65(dd, J = 16.6, 9.79Hz, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 2.15-2.02(m, 1H), 1.95-1.92(m, 1H), 1.81-1.42(m, 6H), 1.24-1.17(m, 1H), 0.85(t, J = 6.2Hz, 6H), 0.63(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.54(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0325] 8-C: (R)-2-[2-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基) - 乙基] -3- 甲基 - 丁酸甲酯: (m/z):  $[M+H]^+C_{24}H_{38}N_2O_4$  的计算值为 419.28; 实验值为 419.4。

[0326] 8-D: (R)-2-[2-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基) - 乙基] -3- 甲基 - 丁酸: (m/z):  $[M+H]^+C_{23}H_{36}N_2O_4$  的计算值为 405.27; 实验值为 405.4。 $^1H$ NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 112.39(bs, 1H), 8.92(bs, 1H), 7.94(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.67(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.19(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.01-3.96(m, 1H), 3.46(dd, J = 16.6, 5.68Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.34-3.31(m, 1H), 3.25(bs, 1H), 3.04(bs, 1H), 2.64(dd, J = 16.4, 9.59Hz, 1H), 2.23-2.09(m, 2H), 1.98-1.59(m, 6H), 0.89-0.86(m, 4H), 0.63(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.55(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0327] 8-E: (R)-2-[2-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基) - 乙基] -4,4- 二甲基 - 戊酸甲酯: (m/z):  $[M+H]^+C_{26}H_{42}N_2O_4$  的计算值为 447.31; 实验值为 447.6。

[0328] 8-F: (R)-2-[2-((2S,3S)-7- 氨甲酰基 -1,1- 二乙基 -3- 甲氧基 -1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基氨基) - 乙基] -4,4- 二甲基 - 戊酸: (m/z):  $[M+H]^+C_{25}H_{40}N_2O_4$  的计算值为 433.30; 实验值为 433.2。

[0329]  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm): 8.90(bs, 1H), 7.94(s, 1H), 7.69(s, 2H), 7.67(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.19(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.01-3.94(m, 1H), 3.46(dd, J = 17.0, 5.87Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.33-3.27(m, 1H), 3.25(bs, 1H), 3.03(bs, 1H), 2.64(dd, J = 16.4, 9.78Hz, 1H), 2.31-2.35(m, H), 2.16-2.10(m, 1H), 1.97-1.94(m, 1H), 1.80-1.57(m,

5H), 1.18(dd,  $J = 13.8, 2.93\text{Hz}$ , 1H), 0.85(m, 9H), 0.65(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.54(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0330] 实例 9 : (S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-庚酸

[0331] 在室温下将 (6S,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (0.20g; 0.64mmol) 溶解于二氯甲烷 (3mL) 和甲醇 (1.92mL) 中。添加 (S)-2-戊基-4-氧代-丁酸甲酯 (0.24g, 1.3mmol), 接着添加三乙胺 (0.089mL, 0.64mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.20g, 0.96mmol)。经 90 分钟的过程, 添加额外三乙酰氧基硼氢化钠 (0.070g, 0.33mmol)。添加饱和碳酸氢钠并用 DCM 萃取反应混合物。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至于 (0.40g)。将粗产物残余物溶解于 MeOH(3mL) 中并添加 5N NaOH(0.40mL)。将反应混合物在 50℃ 下加热 5 小时, 随后伴随搅拌在室温下冷却过夜。将粗反应混合物用 1 : 1AcOH/H<sub>2</sub>O(3mL) 稀释并通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐 (32mg, 经 2 个步骤为 8.8%)。(m/z) : [M+H]<sup>+</sup>C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的计算值为 433.30; 实验值为 433.4。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.91(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.64(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.16(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.97-3.91(m, 1H), 3.43(dd,  $J = 16.4, 5.48\text{Hz}$ , 1H), 3.36(s, 3H), 3.31-3.17(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.63(dd,  $J = 16.4, 9.78\text{Hz}$ , 1H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.12-2.00(m, 1H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.74-1.51(m, 3H), 1.49-1.36(m, 2H), 1.20(s, 6H), 0.80(t,  $J = 6.7, 4\text{Hz}$ ), 0.60(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.52(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0332] 实例 10

[0333] 遵循实例 9 的程序使用适当甲酯替代 (S)-2-戊基-4-氧代-丁酸甲酯, 来制备以下化合物的 TFA 盐:

[0334] 10-A : (S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-5-苯基-戊酸 : (m/z) : [M+H]<sup>+</sup>C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的计算值为 481.30; 实验值为 481.4。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.39(bs, 1H), 8.87(bs, 1H), 7.92(s, 1H), 7.65(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.22-7.05(m, 7H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.43(dd,  $J = 16.6, 5.67\text{Hz}$ , 1H), 3.35(s, 3H), 3.31-3.17(m, 2H), 3.04(bs, 1H), 2.63(dd,  $J = 16.6, 9.59\text{Hz}$ , 1H), 2.52(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.34(m, 1H), 2.12-2.06(m, 1H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.74-1.41(m, 7H), 1.49-1.36(m, 2H), 1.20(s, 6H), 0.80(t,  $J = 6.7, 3\text{Hz}$ ), 0.60(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.514(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0335] 10-B : (S)-2-[2-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-4,4-二甲基-戊酸 : (m/z) : [M+H]<sup>+</sup>C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的计算值为 433.30; 实验值为 433.6。

[0336] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.39(bs, 1H), 8.87(bs, 1H), 7.93(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.64(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 3.96(m, 1H), 3.43(dd,  $J = 16.8, 5.87\text{Hz}$ , 1H), 3.38(s, 3H), 3.29(bs, 1H), 3.18-3.10(m, 1H), 2.66(dd,  $J = 16.4, 9.97\text{Hz}$ , 1H), 2.32(m, 1H), 2.14-2.08(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.76-1.58(m, 4H), 1.18(m, 1H), 0.84(s, 9H), 0.62(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.54(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0337] 10-C : (S)-2-苄基-4-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸 : (m/z) : [M+H]<sup>+</sup>C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的计算值为 453.27; 实验值

为 453.1。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm): 8.86(bs, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.67(s, 2H), 7.31-7.16(m, 5H), 7.17(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.0-3.93(m, 1H), 3.46(dd, J = 16.8, 5.87Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 3.35-3.26(m, 2H), 3.04(bs, 1H), 2.91-2.86(m, 1H), 2.76-2.61(m, 2H), 2.17-2.07(m, 1H), 1.89-1.83(m, 2H), 1.72-1.55(m, 3H), 0.61(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.51(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0338] 10-D: (R)-2-[2-((2S, 3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-乙基]-己酸: (m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的计算值为 419.28; 实验值为 419.3。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm): 7.97(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.70(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.22(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.48(dd, J = 16.8, 5.68Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 3.37-3.25(m, 2H), 3.09-3.05(m, 1H), 2.68(dd, J = 16.6, 9.78Hz, 1H), 2.44-2.40(m, 1H), 2.29-2.13(m, 1H), 2.01-1.98(m, 1H), 1.86-1.62(m, 4H), 1.55-1.46(m, 2H), 1.34-1.22(m, 6H), 0.87(t, J = 6.8, 4H), 0.66(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.58(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0339] 10-E: (S)-4-((2R, 3R)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸: (m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的计算值为 459.31; 实验值为 459.4。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm): 12.42(bs, 1H), 8.84(bs, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69-7.65(m, 3H), 7.33(s, 1H), 7.20(d, J = 8.6Hz, 1H), 4.04-3.96(m, 1H), 3.47(dd, J = 16.8, 5.86Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 3.35-3.22(m, 2H), 3.06(bs, 1H), 2.66(dd, J = 16.4, 9.39Hz, 1H), 2.32(m, 1H), 2.17-2.12(m, 1H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.81-1.60(m, 9H), 1.50-1.44(m, 1H), 1.29-1.07(m, 5H), 0.91-0.81(m, 2H), 0.64(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.55(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0340] 10-F: (R)-4-((2R, 3R)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸: (m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的计算值为 459.31; 实验值为 459.8。

[0341] 10-G: (R)-4-((2S, 3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸: (m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的计算值为 459.31; 实验值为 459.4。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm): 12.4(bs, 1H), 8.82(bs, 1H), 7.91(s, 1H), 7.66-7.61(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.16(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.06-3.93(m, 1H), 3.43(dd, J = 17.2, 6.06Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.31-3.25(m, 2H), 3.0(bs, 1H), 2.65-2.58(m, 1H), 2.13-2.07(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.71-1.57(m, 9H), 1.45-1.41(m, 1H), 1.28-1.03(m, 5H), 0.86-0.78(m, 2H), 0.61(t, J = 7.4Hz, 3H), 0.52(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0342] 实例 11: 反-(S)-4-(7-氨基酰基-3-甲氧基-1,1-二乙基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基-丁酸

[0343] 遵循实例 9 的程序使用 (S)-2-环己基-4-氧代-丁酸甲酯和外消旋化合物反-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐, 来制备标题化合物的 TFA 盐。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的计算值为 445.30; 实验值为 445.4。

[0344] 实例 12: (S)-2-环己基甲基-4-((2S, 3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸

[0345] a. (S)-2-环己基甲基-4-((2S, 3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四

氢-萘-2-基氨基)-丁酸甲酯

[0346] 向 (S)-4-环己基-1-羟基-3-甲氧基羰基-丁烷-1-磺酸钠 (158mg, 0.5mmol) 于 2-MeTHF (2mL) 中的浆料中添加 2N NaOH (0.22mL, 0.44mmol)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 此时所有固体均溶解。添加 (6S, 7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚盐酸盐 (100mg, 0.35mmol) 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。经 3 小时以 4 份添加三乙酰氧基硼氢化钠 (425mg, 2.0mmol)。在最后添加 30 分钟后, 添加 EtOAc (15mL) 并用 5% 碳酸钠水溶液 (2×5mL) 和饱和氯化钠 (5mL) 洗涤混合物。将有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到标题化合物 (159mg)。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub> 的计算值为 446.33; 实验值为 446.6。

b. (S)-2-环己基甲基-4-((2S, 3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氧-萘-2-基氨基)-丁酸

[0348] 在 50℃ 下加热先前步骤的产物 (159mg, 0.36mmol)、甲醇 (1.5mL)、水 (0.20mL) 和 10N NaOH (0.21mL, 2.1mmol) 的溶液。4 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用 50% 乙酸水溶液稀释并通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐 (110mg, 经 2 个步骤产率为 58%)。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 的计算值为 432.31; 实验值为 432.8。

[0349] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ (ppm): 6.97 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.4, 2.5Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 15.9, 10.2Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 10H), 1.37-1.18 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.4Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0350] 实例 13: (S)-2-环己基甲基-4-((2R, 3R)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸

[0351] 遵循实例 12 的程序在步骤 (a) 中使用 (6R, 7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚盐酸盐, 来制备标题化合物。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 的计算值为 432.31; 实验值为 432.8。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ (ppm): 6.97 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.5Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.6Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 16.0, 10.0Hz, 2H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 10H), 1.38-1.19 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.4Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0352] 实例 14: (R)-2-环己基甲基-4-((2S, 3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸

a. (R)-2-环己基甲基-4-((2S, 3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氧-萘-2-基氨基)-丁酸甲酯

[0354] 将 (6S, 7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚盐酸盐 (100mg, 0.35mmol)、(R)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯 (90mg, 0.42mmol) 和三乙胺 (35mg, 0.35mmol) 溶解于二氯甲烷 (2.0mL) 中并在室温下搅拌 30 分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.03g, 4.85mmol) 并通过 HPLC 来监控反应。3 小时后, 添加额外 (R)-2-环己基甲基-4-氧代-丁酸甲酯 (20mg, 0.1mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (30mg, 0.14mmol)。在最后添加 30 分钟后, 添加 EtOAc (15mL) 并用 5% 碳酸钠水溶液 (2×5mL) 和饱和氯化钠 (5mL) 洗涤混合物。将有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到标题化合物 (190mg)。(m/z):

$[M+H]^+C_{27}H_{43}NO_4$  的计算值为 446.33 ; 实验值为 446.6。

[0355] b. (R)-2-环己基甲基-4-((2S,3S)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3A-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸

[0356] 遵循实例 12 步骤 (b) 的程序, 分离出标题化合物的 TFA 盐。 (m/z) :  $[M+H]^+C_{26}H_{41}NO_4$  的计算值为 432.31 ; 实验值为 432.8。  $^1H$  NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 6.97 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.3Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (dd J = 16.0, 10.0Hz, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 10H), 1.38-1.18 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.6Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0357] 实例 15 : (R)-2-环己基甲基-4-((2R,3R)-1,1-二乙基-7-羟基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸

[0358] 遵循实例 14 的程序在步骤 (a) 中使用 (6R,7R)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚盐酸盐, 来制备标题化合物。 (m/z) :  $[M+H]^+C_{26}H_{41}NO_4$  的计算值为 432.31 ; 实验值为 432.8。  $^1H$  NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) : 6.97 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (dd J = 15.7, 10.2Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 10H), 1.37-1.18 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.4Hz, 3H), 0.71 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0359] 实例 16

[0360] 遵循实例 9 的程序使用适当甲酯替代 (S)-2-戊基-4-氧代-丁酸甲酯且使用外消旋化合物反-7-氨基-8,8-二甲基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺·盐酸盐, 来制备以下化合物的 TFA 盐:

[0361] 16-A : 反-(S)-4-(7-氨甲酰基-1,1-二甲基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸 : (m/z) :  $[M+H]^+C_{25}H_{38}N_2O_4$  的计算值为 431.28 ; 实验值为 431.2。

[0362] 16-B : 反-(S)-4-(7-氨甲酰基-3-甲氧基-1,1-二甲基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基-丁酸 : (m/z) :  $[M+H]^+C_{24}H_{36}N_2O_4$  的计算值为 417.27 ; 实验值为 417.4。

[0363] 实例 17 : (S)-4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸

[0364] a. (S)-4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸苄酯盐酸盐

[0365] 向制备 17 的产物 (S)-3-苄氧基羰基-4-环己基-1-羟基-丁烷-1-磺酸钠 (160g, 400mmol) 于 MeTHF (2.0L) 和水 (600mL) 的悬浮液中, 添加 1.0M NaOH 水溶液 (400mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟。分离各相并将溶液浓缩至约 300mL 的体积。

[0366] 将所得浓缩后的溶液添加至 (6R,7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺盐酸盐 (100.0g, 319.7mmol) 于 DMF (1L) 中的浆料中。将所得浆料在室温下搅拌 2 小时, 将反应混合物冷却到 0℃, 接着经 15 分钟逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠 (169g, 799mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 冷却到 10℃ 并随后添加 1.0M NaOH 水溶液 (3L) 和乙酸乙酯 (5L)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 分离各相, 并将有机层用稀盐水 (1 : 1, 2L) 洗涤。向有机层中添加 1.0M HCl 水溶液 (520mL, 520mmol) 并通过旋转蒸发

去除大多数乙酸乙酯。添加水 (500mL) 和乙醇 (1L) 并通过旋转蒸发将体积缓慢缩减至约 1L。将所得灰白色自由流动浆料在室温下搅拌过夜。过滤分离产物,用水 (2×200mL) 洗涤烧瓶和滤饼并随后干燥,得到呈白色固体状的标题化合物 (175g) (纯度约为 99%,根据氨基四氢萘试剂的产率为 90%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.33(br, 1H), 8.09(br, 1H), 7.98(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.19(d, 1H), 5.10(q, 2H), 4.04(m, 1H), 3.45(dd, 1H), 3.38(s, 3H), 3.25(m, 2H), 3.05(m, 1H), 2.62(m, 2H), 1.95-2.15(m, 2H), 1.61-1.82(m, 3H), 1.50-1.61(m, 4H), 1.42-1.50(m, 1H), 1.24-1.32(m, 1H), 0.98-1.18(m, 4H), 0.71-0.89(m, 2H), 0.63(t, 3H), 0.52(t, 3H)

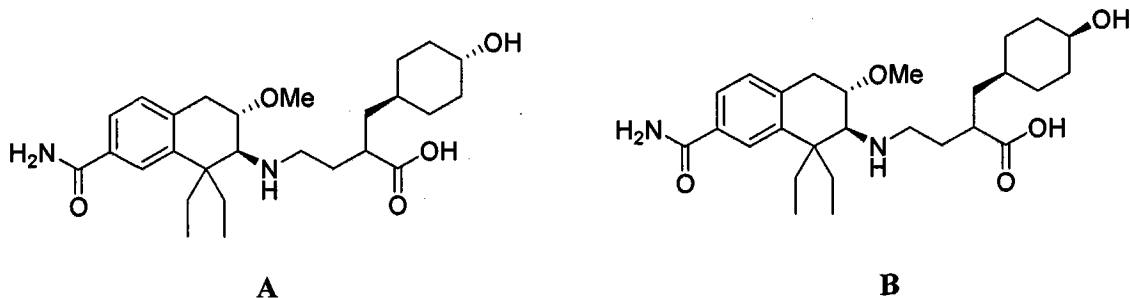
[0367] b. (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸

[0368] 使先前步骤的产物 (175.0g, 299mmol) 在乙酸乙酯 (2.5L)、水 (1L) 和 1.0M NaOH 水溶液 (300mL, 299mmol) 之间分配。分离各相,有机层用稀盐水 (1 : 1, 250mL) 洗涤,并用硫酸钠干燥。通过旋转蒸发去除溶剂并将所得产物高真空干燥过夜,得到呈粘性固体状的游离碱中间体 (S)-4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸苄酯 (约 160g)。

[0369] 将游离碱中间体溶解于乙腈 (1.6L) 和水 (300mL) 的混合物中。向一半溶液 (1L) 中添加 10% 钯 (10g, 9mmol)/ 碳 (湿的)。用氮气、接着用氢气净化反应混合物 2 分钟,并随后在室温下暴露给 10-15psi H<sub>2</sub>持续 3 小时。经由硅藻土过滤反应混合物,并用乙腈 (50mL) 洗涤烧瓶和滤饼。在室温下将浅黄色滤液用硫醇改性二氧化硅 (10g) 搅拌 2 小时并随后经由硅藻土过滤。通过在 25℃下旋转蒸发来去除大多数溶剂。添加乙腈 (500mL) 并通过旋转蒸发去除大多数溶剂。添加额外乙腈 (500mL),导致快速沉淀出粘性固体。在室温下剧烈搅拌反应混合物过夜,产生自由流动的灰白色浆料。过滤分离产物;滤饼用乙腈 (2×50mL) 洗涤并随后真空干燥,得到结晶固体状的标题化合物 (56g, 纯度为 98.8%)。含水量 0.49% (w/w)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.89(br, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.22(br, 1H), 7.11(d, 1H), 3.55(m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.25(dd, 1H), 2.95(m, 1H), 2.59(d, 1H), 2.49(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.49-1.63(m, 5H), 1.41-1.50(m, 2H), 1.05-1.25(m, 4H), 0.72-0.90(m, 2H), 0.45(t, 3H), 0.57(t, 3H)。

[0370] 实例 18: 4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(反-4-羟基-环己基甲基)-丁酸 (A) 和 4-((2S,3S)-7-氨基甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(顺-4-羟基-环己基甲基)-丁酸 (B)

[0371]



[0372] a. 2-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基亚甲基]-琥珀酸 1-甲酯

[0373] 经 25 分钟将琥珀酸二甲酯 (730mg, 5.0mmol) 和 4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己烷甲醛 (1.00g, 4.1mmol) 的溶液添加至 1.0M 叔丁醇钾的叔丁醇溶液 (4.4mL, 4.4mmol) 中。将反应混合物在 50℃ 下加热 50 分钟, 冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解于水 (25mL) 中并用 EtOAc (2×10mL) 洗涤。水层用 6N HCl (2.0mL, 12mmol) 酸化且用 EtOAc (2×20mL) 萃取, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过快速色谱法 (25% EtOAc/DCM) 纯化粗产物, 得到呈烯烃异构体混合物 (约 1 : 1) 和在环己基环处的顺式与反式异构体的混合物 (约 1 : 1) 形式的标题化合物 (560mg)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) 烯烃峰在 6.88(d, J = 10.2Hz) 6.77(d, J = 10.0Hz), CHOTBS 峰在 3.96ppm(brs) (顺式异构体, 氢赤道), 3.55(m) (反式异构体, 氢轴向)。

[0374] b. 2-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基甲基]-琥珀酸 1-甲酯

[0375] 向先前步骤的产物 (560mg, 1.6mmol) 于 EtOAc (15mL) 中的溶液中添加 10% Pd/C (50% 水, 165mg 干重)。在 50psi 氢气下将反应物振荡 16 小时。将反应物经由硅藻土过滤, 用 EtOAc (5×5mL)、MeOH (3×5mL) 和 DCM (3×5mL) 冲洗。合并后的滤液减压浓缩至干。通过快速色谱法 (25% EtOAc/DCM) 纯化粗产物, 得到呈在环己基环处的顺式与反式异构体的约 1 : 1 混合物的标题化合物 (245mg)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ (ppm) CHOTBS 峰在 3.92ppm(br s) (顺式异构体, 氢赤道), 3.50(m) (反式异构体, 氢轴向)。

[0376] c. 2-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基甲基]-4-羟基-丁酸甲酯

[0377] 将先前步骤的产物 (245mg, 0.683mmol) 于 THF (2.0mL) 中的溶液于冰中冷却且经 5 分钟添加硼烷于 1.0M THF (1.4mL) 中的溶液。将反应物在 0℃ 下搅拌 1.5 小时, 且随后通过逐滴添加 MeOH (10mL) 来中止。减压浓缩混合物。添加额外 MeOH (10mL) 并减压浓缩混合物, 得到标题粗产物 (228mg), 将其立即用于下个步骤中。

[0378] d. 2-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基甲基]-4-氧代-丁酸甲酯

[0379] 将先前步骤的产物 (228mg, 0.66mmol) 溶解于 DCM (7.0mL) 中。添加 DMSO (218mg, 2.8mmol) 和 DIPEA (361mg, 2.8mmol) 并将混合物冷却至 -10℃。添加固体状的三氧化硫吡啶络合物 (223mg, 1.4mmol), 并将反应物在 -10℃ 下搅拌 1.5 小时。添加 DCM (20mL), 接着添加 0.5N HCl (10mL)。分离各层并用 DCM (2×10mL) 萃取水层。合并后的有机层用水 (3×10mL) 和饱和 NaCl (10mL) 洗涤, 随后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到标题化合物 (220mg)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 显示醛峰在 9.81 和 9.75ppm 处。

[0380] e. 2-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基甲基]-4-((2S, 3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-丁酸甲酯

[0381] 将 (6S, 7S)-7-氨基-8,8-二乙基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-甲酸酰胺 (100mg, 0.32mmol)、先前步骤的产物 (140mg, 0.41)、三乙胺 (33mg, 0.33mmol) 于 DCM (2.0mL) 和 MeOH (0.5mL) 中的溶液在室温下搅拌 35 分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (135mg, 0.64mmol) 并通过 HPLC 来监控反应。在 1 小时 (50mg) 和 1.5 小时 (100mg) 时添加额外份的三乙酰氧基硼氢化钠, 且在 1.75 小时 (80mg) 时添加另一份醛。在最后添加 15 分钟后, 添加 DCM (20mL) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10mL)。分离各层并用 DCM (2×10mL) 萃取水层。将合并后的有机萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到标题粗产物 (283mg)。

[0382] f. 4-((2S, 3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(反-4-羟基-环己基甲基)-丁酸甲酯 (f1) 和 4-((2S, 3S)-7-氨基酰基-1,1-二

乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(质-4-羟基-环己基甲基)-丁酸甲酯(f2)

[0383] 将一份先前步骤的粗产物(28mg, 0.32mmol)溶解于50% AcOH水溶液(0.5mL)中。16小时后,通过制备型 HPLC 来分离产物,得到标题化合物。

[0384] f1(第一次洗脱)(3.3mg) (m/z):  $[M+H]^+C_{28}H_{44}N_2O_5$  的计算值为 489.33;实验值为 489.6。 $^1H$  NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) 7.71(d,  $J = 1.6Hz$ , 1H), 7.65(d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.20(d,  $J = 8.0Hz$ , 1H), 4.02(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.51(dd,  $J = 16.5, 5.5Hz$ , 1H), 3.44(s, 3H), 3.44-3.30(m, 3H), 3.14(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.24(m, 1H), 2.00-1.50(m, 9H), 1.30(m, 2H), 1.12(m, 3H), 0.91(m, 2H), 0.71(t,  $J = 7.5Hz$ , 3H), 0.62(t,  $J = 7.2Hz$ )。

[0385] f2(第二次洗脱)(7.3mg) (m/z):  $[M+H]^+C_{28}H_{44}N_2O_5$  的计算值为 489.33;实验值为 489.6。 $^1H$  NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) 7.71(d,  $J = 1.6Hz$ , 1H), 7.65(dd,  $J = 8.0, 1.4Hz$ , 1H), 7.20(d,  $J = 8.2Hz$ , 1H), 4.02(m, 1H), 3.79(br s, 1H), 3.62(s, 3H), 3.51(dd,  $J = 16.7, 5.7Hz$ , 1H), 3.44(s, 3H), 3.44-3.30(m, 2H), 3.15(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.24(m, 1H), 2.05-1.80(m, 2H), 1.70-1.55(m, 6H), 1.50-1.10(m, 8H), 0.71(t,  $J = 7.4Hz$ , 3H), 0.62(t,  $J = 7.3Hz$ , 3H)。

g. 4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(反-4-羟基-环己基甲基)-丁酸(A)

[0387] 向 4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(反-4-羟基-环己基甲基)-丁酸甲酯(f1)(27.4mg, 0.045mmol)于 MeOH(0.50mL)中的溶液中添加水(32  $\mu$ L)和 10N NaOH(32  $\mu$ L, 0.32mmol)。在 50℃下加热混合物。15小时后,将反应混合物冷却至室温,溶解于 50% AcOH 水溶液(6mL)中且通过制备型 HPLC 纯化,得到呈冻干粉末状的标题化合物(13.8mg)。(m/z):  $[M+H]^+C_{27}H_{42}N_2O_5$  的计算值为 475.32;实验值为 475.2。 $^1H$  NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) 7.78(d,  $J = 1.6Hz$ , 1H), 7.72(dd,  $J = 8.0Hz, 1.7Hz$ , 1H), 7.28(d,  $J = 8.2Hz$ , 1H), 4.09(m, 1H), 3.57(dd,  $J = 16.7, 5.9Hz$ , 1H), 3.52(s, 3H), 3.52-3.42(m, 3H), 3.23(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.05-1.60(m, 10H), 1.40-1.15(m, 4H), 1.00(m, 2H), 0.79(t,  $J = 7.5Hz$ , 3H), 0.70(dt,  $J = 7.3, 1.3Hz$ , 3H)。

h. 4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(顺-4-羟基-环己基甲基)-丁酸(B)

[0389] 向 4-((2S,3S)-7-氨甲酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-(顺-4-羟基-环己基甲基)-丁酸甲酯(f2)(56mg, 0.11mmol)于 MeOH(0.50mL)中的溶液中添加水(66  $\mu$ L)和 10N NaOH(66  $\mu$ L, 0.66mmol)。在 50℃下加热混合物。15小时后,将反应混合物冷却至室温,溶解于 50% AcOH 水溶液(6mL)中且通过制备型 HPLC 纯化,得到呈冻干粉末状的标题化合物(54mg)。(m/z):  $[M+H]^+C_{27}H_{42}N_2O_5$  的计算值为 475.32;实验值为 475.2。 $^1H$  NMR( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) 7.78(d,  $J = 1.8Hz$ , 1H), 7.72(dd,  $J = 8.0Hz, 1.7Hz$ , 1H), 7.28(d,  $J = 8.0Hz$ , 1H), 4.09(m, 1H), 3.88(br s, 1H), 3.58(dd,  $J = 16.6, 5.6Hz$ , 1H), 3.52(s, 3H), 3.52-3.46(n, 2H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.05-1.92(m, 2H), 1.79-1.65(m, 6H), 1.60-1.35(m, 8H), 0.79(t,  $J = 7.5Hz$ , 3H), 0.70(dt,  $J = 7.2, 1.6Hz$ )。

[0390] 实例 19 :代谢产物研究

[0391] 在 37℃ 下将 (S)-4-((2S,3S)-7-氨基酰基-1,1-二乙基-3-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基)-2-环己基甲基-丁酸(实例 1 的化合物)的样品与于 DMSO 中浓度为 1.2 百万个细胞/毫升的经冷冻保存的人类肝细胞一起培育 4 小时。将所得溶液的等分试样与一体积的 97% 乙腈/3% TFA 混合且于 -20℃ 下冷冻。在解冻后,将样品在 4℃ 下以 20,800x g 离心 10 分钟。收集上清液,用 3 体积水稀释并在下文所述的条件下通过与质谱联用的 HPLC(LC/MS) 来分析。就代谢产物识别来说,将稀释后的等分试样分别与实例 18 的化合物 A 和化合物 B 合并,且通过 LC/MS 进行分析。在  $475.3 \pm 0.5$  a. m. u. 处所得的离子萃取色谱图与实例 1 的化合物的主要羟基代谢产物为反-4-羟基化合物 A 的解释说明一致,不过不能排除顺-4-羟基化合物 B。

[0392] 具有 Luna C18(2)100A 5  $\mu$ m 柱的 Agilent 1100 型 HPLC;流速:0.25mL/min;溶剂 A:95% 水)5% 乙腈、0.05% TFA;溶剂 B: > 95% 乙腈、5% 水、0.05% TFA;梯度(时间(min)/% B):0/7、5/7、60/25、61/100、63.5/100、64/7、70/7。Applied Biosystems API3000 型三重四级质谱仪。

[0393] 分析 1 :关于人类 Mu 阿片类受体、人类 Delta 阿片类受体和豚鼠 Kappa 阿片类受体的放射性配体结合分析

[0394] a. 膜制备

[0395] 使经人类 mu 阿片类或豚鼠 kappa 受体 cDNA 稳定转染的 CHO-K1(中国仓鼠卵巢)细胞在 37℃ 下于具有 5% CO<sub>2</sub> 的加湿孵育器中在由补充有 10% FBS、100 单位/毫升盘尼西林(penicillin)-100  $\mu$ g/mL 链霉素(streptomycin)和 800  $\mu$ g/mL 遗传霉素(Geneticin)的汉姆氏 F12(Ham' s-F12)培养基所组成的培养基中生长。在膜放射性配体结合分析中使用 [<sup>3</sup>H]-二丙诺啡([<sup>3</sup>H]-Diprenorphine)(比活性为约 50-55Ci/mmol)来测定受体表达量(B<sub>max</sub> 分别为每毫克蛋白质约 2.0pmol 和每毫克蛋白质约 0.414pmol)。

[0396] 使细胞生长至 80% -95% 融合(< 25 继代次数)。就细胞系继代来说,将细胞单层在室温下培育 5 分钟并通过机械搅拌收集于补充有 5mM EDTA 的 10mL PBS 中。在再悬浮后,将细胞转移至 40mL 新鲜生长培养基中以在 1000rpm 下离心 5 分钟并且以适当分裂比再悬浮于新鲜生长培养基中。

[0397] 就膜制备来说,通过轻微机械搅拌用含 5mM EDTA 的 PBS 收集细胞,接着进行离心(以 2500g 离心 5 分钟)。将离心块再悬浮于分析缓冲液(50mM 4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸 N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙烷磺酸)(HEPES))(pH 7.4)中,且于冰上用 polytron 破碎器匀化。将所得匀浆离心(以 1200g 离心 5 分钟),弃去离心块并将上清液离心(以 40,000g 离心 20 分钟)。通过再悬浮于分析缓冲液中而将离心块洗涤一次,接着进行又一次离心(以 40,000g 离心 20 分钟)。将最终离心块再悬浮于分析缓冲液(当量 1T-225 烧瓶/1mL 分析缓冲液)中。使用 Bio-Rad Bradford 蛋白质分析试剂盒来测定蛋白质浓度并将膜以冷冻的等分试样储存于 -80℃ 下,直至需要时为止。

[0398] 人类 delta 阿片类受体(hDOP)膜购自铂金艾尔公司(Perkin Elmer)。于 [<sup>3</sup>H]-纳曲多勒([<sup>3</sup>H]-Natrindole)放射性配体结合分析中通过饱和分析测定的所述膜的所报导 K<sub>d</sub> 和 B<sub>max</sub> 分别为 0.14nM(pK<sub>d</sub> = 9.85) 和每毫克蛋白质 2.2pmol。使用 Bio-Rad Bradford 蛋白质分析试剂盒来测定蛋白质浓度。将膜以冷冻的等分试样储存于 -80℃ 下,直至需要时为

止。

[0399] b. 放射性配体结合分析

[0400] 在 Axygen 1.1mL 深孔 96 孔聚丙烯分析板中以含有适当量的膜蛋白（对于 mu、delta 和 kappa 来说分别为约 3  $\mu$ g、约 2  $\mu$ g 和约 20  $\mu$ g）于补充有 0.025% 牛血清白蛋白（BSA）的分析缓冲液中的 200  $\mu$ L 总分析体积执行放射性配体结合分析。使用 8-12 个在 0.001nM-5nM 范围内的不同浓度的 [ $^3$ H]-二丙诺啡来执行用于测定放射性配体的  $K_d$  值的饱和结合研究。用对于 mu、delta 和 kappa 来说分别为 0.5nM、1.2nM 和 0.7nM 的 [ $^3$ H]-二丙诺啡和在 10pM-100  $\mu$ M 范围内的 11 个浓度的化合物来执行用于测定化合物的  $pK_i$  值的置换分析。

[0401] 使用单位点竞争的 3 参数模型用 GraphPad Prism 软件包（格拉夫派德软件公司（GraphPad Software, Inc.），加利福尼亚圣地亚哥（San Diego, CA））以非线性回归分析来分析结合数据。将曲线最小值固定为非特异性结合值（如在 10  $\mu$ M 纳洛酮（naloxone）存在下所测定）。使用 Cheng-Prusoff 方程式 ( $K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d)$ ), 其中  $[L] = [^3H]$ -二丙诺啡的浓度), 根据最佳拟合  $IC_{50}$  值和放射性配体的  $K_d$  值, 用 Prism 来计算测试化合物的  $K_i$  值。以  $K_i$  值的以 10 为底的负对数  $pK_i$  来表示结果。

[0402] 在所述分析中具有较高  $pK_i$  值的测试化合物对 mu、delta 或 kappa 阿片类受体具有较高结合亲和性。在所述分析中测试了实例 1-16 中所指的最最终化合物。所有化合物对人类 mu 阿片类受体都具有介于约 8.7 与约 10.9 之间的  $pK_i$  值。举例来说, 实例 1、9、10-G 和 12 的化合物分别具有 9.4、9.2、9.6 和 9.7 的  $pK_i$  值。本发明的化合物对人类 delta 阿片类受体和豚鼠 kappa 阿片类受体也展现介于约 7.5 与约 10.3 之间的  $pK_i$  值。

[0403] 分析 2: 在由表达人类 mu 阿片类受体的 CHO-K1 细胞制备的膜中 mu 阿片类受体的激动剂介导的活化

[0404] 在此分析中, 通过测量在由表达人类 mu 阿片类受体的 CHO-K1 细胞制备的膜中受体活化后存在的所结合的 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S 的量来测定测试化合物的效能和固有活性值。

[0405] a. Mu 阿片类受体膜制备:

[0406] 人类 mu 阿片类受体 (hMOP) 膜如上所述制备或购自铂金艾尔公司。通过在 [ $^3$ H]-二丙诺啡放射性配体结合分析中由饱和分析测定的所购买膜的所报导  $pK_d$  和  $B_{max}$  分别为每毫克蛋白质 10.06pmol 和每毫克蛋白质 2.4pmol。使用 Bio-Rad Bradford 蛋白质分析试剂盒来测定蛋白质浓度。将膜以冷冻的等分试样储存于  $-80^\circ\text{C}$  下, 直至需要时为止。

[0407] b. 人类 mu [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S 核苷酸交换分析

[0408] 如上所述制备膜, 并且在分析开始之前, 用分析缓冲液 (50mM HEPES, pH 7.4, 在  $25^\circ\text{C}$  下) 将等分试样稀释至 200  $\mu$ g/mL 的浓度, 随后使用 Polytron 匀浆器匀化 10 秒。测试化合物以于 DMSO 中的 10mM 储备溶液形式接收, 用含有 0.1% BSA 的分析缓冲液稀释至 400  $\mu$ M, 且随后进行连续 (1 : 5) 稀释以产生在 40pM-80  $\mu$ M 范围内的十种浓度的化合物。用分析缓冲液将 GDP 和 [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S 分别稀释至 40  $\mu$ M 和 0.4nM。以 200  $\mu$ L 的总体积执行分析, 所述总体积含有稀释于 10mM  $\text{MgCl}_2$ 、25mM NaCl 和 0.0125% BSA 中的 10  $\mu$ g 膜蛋白、在 10pM-20  $\mu$ M 范围内的测试化合物、10  $\mu$ M GDP 和 0.1nM [ $^{35}$ S]GTP  $\gamma$  S (最终分析浓度)。每一板均包括 DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-(甲基)Phe-Gly-o1) 浓度-反应曲线 (在 12.8pM-1  $\mu$ M 的范围内)。

[0409] 在分析之前,在添加 50  $\mu$  L NaCl/MgCl<sub>2</sub>/GDP 溶液、50  $\mu$  L 测试化合物和 50  $\mu$  L [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 后立即制备分析板。通过添加 50  $\mu$  L 膜蛋白来起始分析并使其在室温下培育 30 分钟。使用 Packard Filtermate 收集器通过过滤于 96 孔 GF/B 过滤板上终止反应,所述板用 0.3% 聚乙烯亚胺预阻断,并用冰冷分析缓冲液 (3 $\times$ 200  $\mu$  l) 洗涤。将板干燥过夜,随后用 Packard Topcount 仪器经由液体闪烁测定所结合的计数。媒介剂:DMSO 不超过 1% 最终分析浓度。

[0410] 所结合的 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 的量与测试化合物对  $\mu$  阿片类受体的活化程度成比例。以针对由测试化合物引起的活化所观察到的所结合的 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 的量与针对由 DAMGO (假定其为完全激动剂 (IA = 100)) 引起的活化所观察到的量的比率求得以百分比表示的固有活性 (IA)。在此分析中测试所有式 (I) 的羧酸化合物并且证实固有活性小于约 22。举例来说,实例 1、9、10-G 和 12 的化合物分别具有 -8、-2、7 和 -5 的 IA 值。另外,实例 2、4、5、6 和 7-A 的酯分别展现 -5、6、17、19 和 8 的 IA 值。因此,已显示本发明的化合物可充当人类  $\mu$  阿片类受体的拮抗剂。

[0411] 分析 3:体内功效的大鼠模型

[0412] 在此分析中,在评估周边活性的胃肠运输模型中评估测试化合物的功效。此研究在赛范思公司 (Theravance, Inc.) 经动物实验管理小组 (Institutional Animal Care and Use Committee) 批准并且符合由美国国家科学院 (National Academy of Sciences) 出版的实验动物管理和使用指南 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) (1996 年)。

[0413] a. 大鼠胃排空分析

[0414] 在大鼠胃排空分析中评估测试化合物以测定其逆转洛哌丁胺 (loperamide) 诱发的延迟胃排空的能力。将大鼠禁食过夜,然后通过静脉内、皮下、肌肉内或经口投药途径以 0.001 毫克/千克 (mg/kg) 至约 30 毫克/千克范围内的剂量投与测试化合物或媒介剂。在投与测试化合物后,接着皮下投与剂量为 1mg/kg 的洛哌丁胺或媒介剂。在投与洛哌丁胺或媒介剂 5 分钟后,经由经口管饲投与非营养性、不可吸收性木炭粗粉并在 60 分钟的实验持续时间内使动物自由饮用水。随后经由二氧化碳窒息使动物安乐死,接着进行胸廓切开术并小心地切取胃。将胃在下部食道括约肌和幽门括约肌处结扎以防止在组织去除期间的额外排空。随后在去除结扎后测定胃重量。

[0415] b. 数据分析和结果

[0416] 使用 GraphPad Prism 软件包 (格拉夫派德软件公司,加利福尼亚圣地亚哥) 来分析数据。使用 S 形剂量反应 (可变斜率) 模型通过非线性回归分析来构建逆转百分比曲线并计算最佳拟合 ID<sub>50</sub> 值。将曲线最小值和最大值分别定点为洛哌丁胺对照值 (指示 0% 逆转) 和媒介剂对照值 (指示 100% 逆转)。结果以 ID<sub>50</sub> (对洛哌丁胺作用的 50% 逆转所需的剂量) 表示,以毫克/千克计。经口投与的实例 1、9、10-G 和 12 的化合物在胃排空模型中分别展现 0.09mg/kg、0.10mg/kg、0.12mg/kg 和 0.05mg/kg 的 ID<sub>50</sub> 值。

[0417] 尽管已根据本发明的具体实施例描述了本发明,但所属领域技术人员应了解可在不背离本发明的真实精神和范围的情况下作出各种改变并对等效体进行替代。另外,可作出许多修改以使特定情况、材料、物质组合物、方法、方法步骤适合于本发明的目标、精神和范围。所有所述修改均意在属于随附权利要求书的范围内。此外,上文中所引用的所有公

开案、专利和专利文献的全文均以引用的方式并入本文中，就如同个别地以引用的方式并入一般。