

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号



[12] 发明专利说明书

CN 1022319C

[21] 专利号 ZL 90100092

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07C 225 / 20

[45]授权公告日 1993年10月6日

[24]颁证日 93.7.24

[21]申请号 90100092.2

[22]申请日 90.1.9

[30]优先权

[32]89.1.9 [33]EP [31]89400056.1

[73]专利权人 默里尔多药物公司

地 址 美国俄亥俄州

[72]发明人 休格斯·德·奥奇蒙特 锡林·塔恩尤斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 唐 跃

C07C 221 / 00 C07C 31 / 135

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 新颖的 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物的制备方法

[57]摘要

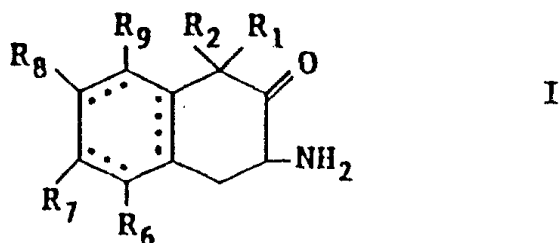
本发明涉及新颖 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物, 它们的制备方法, 它们做为氨肽酶抑制剂的用途, 以及它们做为免疫调节剂及做为镇痛剂的实际应用。

1

2

## 权利要求书

1. 通式 I 化合物, 其对映异构体及它们的混合物或其药用盐的制备方法



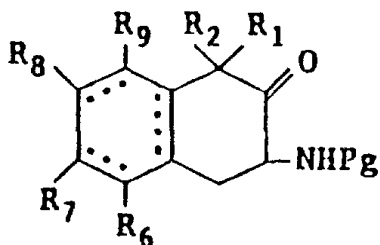
其中,

$R^1$  和  $R^2$  分别为氢和氟, 和

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  和  $R^9$  分别为氢,  $C_{1-6}$  烷基, 且  $R^6$  和  $R^7$ ,  $R^7$  和  $R^8$ ,  $R^8$  和  $R^9$  分别与它行相连的碳原子一起形成 6-员碳环, 条件是:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  和  $R^9$  不能同时都是氢, 且进一步条件是: 当具有兼性双键的环是饱和或未饱和的时, 所形成的 6-员碳环也是饱和或未饱和的,

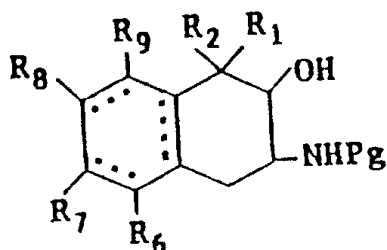
该方法包括:

a) 通过水解或氢解除掉下式化合物的氨基



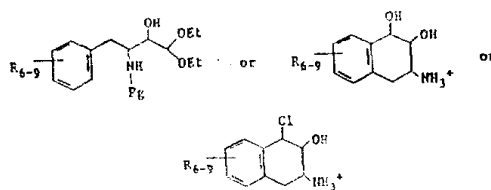
保护基, 其中  $Pg$  为氨基保护基, 或

b) 氧化下式化合物, 其中  $Pg$  为氨基保护基



随后通过标准断裂技术断裂掉氨基保护基, 或

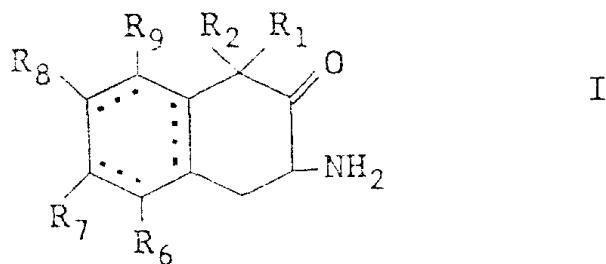
c) 在回流温度下, 将下式化合物与酸反应,



其中  $Pg$  为氨基保护基, Et 为乙基。

本发明涉及新颖的 1, 2, 3, 4-四氢化萘衍生物, 它们的制备方法, 它们做为氨肽酶抑制剂的用途以及它们做为免疫调节剂和镇痛剂的实际应用。

本发明特别涉及具有通式



的 3-氨基-萘-2-酮衍生物, 其对映异构体及它们的混合物, 以及它们的药学上可接受盐, 其中虚线表示兼性的双键,  $R_1$  为 H, F, Cl,  $C_{1-6}$  烷基, OH,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  酰硫基, 或  $C_{1-6}$  酰氨基, 或  $C_{1-6}$  酰氧基,  $R_2$  为 H, Cl, F 或  $C_{1-6}$  烷基,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  及  $R_9$  均为 H, Cl, F,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氨基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 芳基或芳烷基, 并且当  $R_6$  与  $R_7$ ,  $R_7$  与  $R_8$ , 及  $R_8$  与  $R_9$  和碳原子结合起来, 以形成 5-6 员碳环片断部分, 附加条件为所成的碳环片断部分的数目限制在 3 个以内, 且进一步的附加条件为当具有可选择双键的, 所描述的环片断部分为饱和时, 则任何所形成的 5-6 员碳环片断部分也应是饱和的。

本文中所述的术语“芳基”包括苯基, 该苯基上可被取代有 Cl, F,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$

烷氨基，但以苯基为较佳；术语“芳烷基”包括苄基或苯乙基，该苯基片断部分上可任意地被取代有 Cl, F, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 烷氨基，较好的芳烷基为苄基和苯乙基。术语 C<sub>1-6</sub> 烷硫基包括 -S-C<sub>1-6</sub> 烷基基团；术语 C<sub>1-6</sub> 酰氨基包括通式 -NHC(O)R 基团，其中 R 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基；且术语 C<sub>1-6</sub> 酰氧基包括通式 -OC(O)R 基团，其中 R 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基。(C(O) 片断部分表示羰基)。在 C<sub>1-6</sub> 烷基及其它 C<sub>1-6</sub> 羧基中的直链及支链的片断部分，较好地为甲基和乙基。通常，当 R<sub>6</sub> 与 R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> 与 R<sub>8</sub>, 或 R<sub>8</sub> 与 R<sub>9</sub> 构成另外的环时，较好地是形成菲酮基，特别是在 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 位，或在 R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 位。

术语“药学上可接受的酸加成盐”指的是适用于通式 I 所示碱基化合物的任何无毒的有机或无机酸加成盐。所例举的可形成合适盐的无机酸包括氯化氢，溴化氢，硫酸或磷酸及酸性金属盐，如正磷酸一氢钠及硫酸氢钾。所例举的可形成合适盐的有机酸包括单、双及三羧酸，例如，乙酸、乙醇酸，乳酸，丙酮酸，丙二酸，丁二酸，戊二酸，富马酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，抗坏血酸，马来酸，羟基马来酸，苯甲酸，羟基苯甲酸，苯乙酸，肉桂酸，水杨酸，2-苯氧苯甲酸及磷酸如甲磷酸及 2-羟基乙磷酸。可以形成单或双酸盐，且这些盐既可以水合形式存在，也可以基本上以无水的形式存在。通常，这些化合物的酸加成盐为结晶型物质，溶于水及各种亲水性有机溶剂中，与其游离碱相比，一般显示出较高的熔点及增强的化学稳定性。

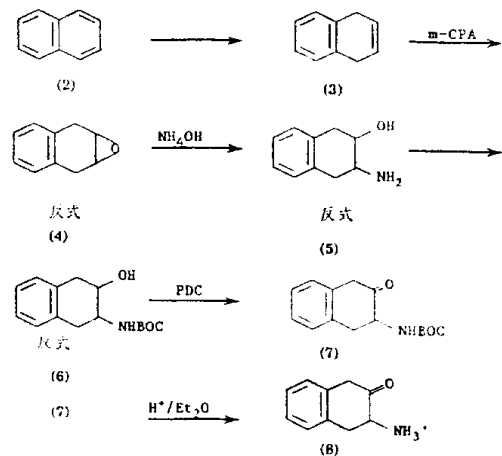
可用有机化学中常规的标准方法将对映体的外消旋混合物拆分，该方法包括分步结晶，层析技术及应用手性辅助试剂。

通常，本发明中化合物的制备可以按照有机化学中类似的化学方法进行。当然，得到特定化合物所需合成路线的选择，取决于所给出化合物中取代基的数目及类型，可得到的开始原料的准备，以及技术熟练的工作者所理解的其它因素。

在 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 基为氢的例子中，该化合物是从萘制备的，其中，通过 Birch 型还原反应得到 1, 4-二氢萘类似物 (3)，而后在乙腈中与间氯过苯乙酸进行环氧化反应，得到 2, 3-环氧-1, 2, 3, 4-四氢萘，再用氨水处理，生成反式-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (5)。对

氨基氮原子进行保护，最好用叔-丁氧羰基 (BOC) 试剂保护，尽管同样可用其它的保护基团。氨基保护的化合物 (6) 氧化为酮 (7)，所用方法为标准方法如用吡啶重铬酸盐 (PDC) 或用 Dess-Martin 全碘化烷。用有机合成化学中熟悉的标准技术，在酸性条件下或氢解条件下将 N-保护基除去，如用 HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 等等，或在催化剂存在下氢解，或在惰性气体 (氢或氮) 中酸性水解，生成所要的 3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酮 (8) (作为盐)，这一系列反应见反应方案 A 所示。

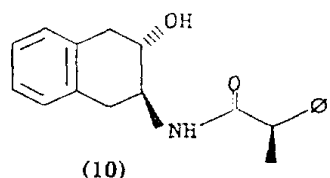
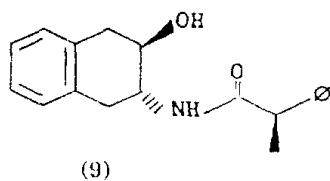
反应方案 A



按照反应方案 A 合成了光学活性的 (十) 及 (一) 3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酮，其中外消旋的反式-3-氨基-1, 2, 3, 4, -四氢-2-萘酚经形成非对映异构的苯丙基酰胺而被拆分，例如，外消旋的反式-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

5

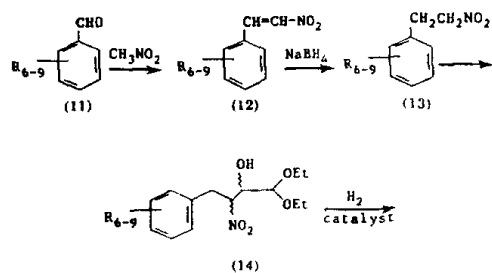
与 R- (一) -2-苯基-丙酸结合, 产生 2 个非对映异构的酰胺 (9) 和 (10), 经用标准技术硅胶层析, 很容易地将 (9) 和 (10) 分开, 而后, 在盐酸水溶液中经水解断裂除去手性辅助基团, 所得光学活性 3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚转化为它们的 BOC-氨基衍生物, 氧化, 并去保护, 均按方案 A 中所述反应进行。两个非对映异构酰胺结构式如下:



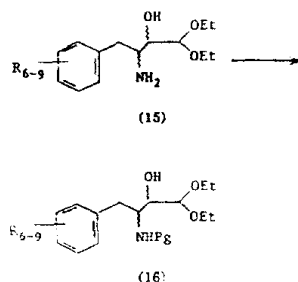
其中  $\Phi$  代表苯基。

在  $R_6$ - $R_9$  取代基不是氢的例子中, 需要改变合成路线。所用中间体应适合于各种各样的合成路线。用相应的  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  取代的苯甲醛做开始原料, 以转化为所要的中间体 (即,  $R_6$ - $R_9$  取代苯甲醛的 N-保护的- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二乙氧甲基- $\beta$ -氨基丙醇衍生物 (16) ] 是较方便的。在此合成路线中,  $R_6$ - $R_9$  苯甲醛通常为商业上可购得的化合物, 但在某些例子中, 某些特殊的苯甲酸或萘甲醛买不到时, 可按有机合成化学中类似的方法制备。中间体的制备见下列方案所归纳的方法。

#### 反应方案 B



6



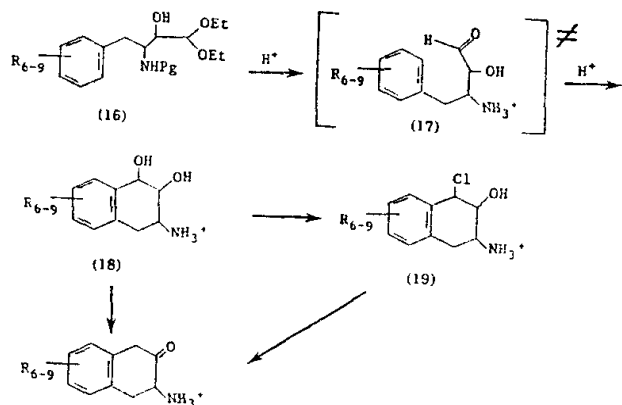
其中结构式 14 至 16 化合物中的折线表示这些基团既可以是 R 也可以是 S 构型, " $R_{6-9}$ " 是  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  取代基的缩写形式 (表示单、多或无取代的中间体, 当  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  取代基显示并定义为通式 I 中取代基时), Pg 表示氮保护基团, Et 表示乙基。

在乙酸铵存在下, 上述方案包括用硝基甲烷处理醛 (11), 使之转化为硝基乙烯基衍生物。此反应在乙酸中进行, 在回流条件下反应约 2-6 小时, 将硝基乙烯基片断还原, 最好采用硼氢化钠 (尽管其它还原剂同样可以采用)。如此还原的化合物 (13) 与乙二醛的单二烷基缩醛反应, (最好是乙二醛单二乙缩醛), 采用碱性催化剂 (最好是碳酸钾) 在 50℃ 左右, 惰性气体中反应约 1 至 4 小时, 给出化合物 (14), 该化合物带有  $\alpha$ ,  $\alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -硝基-丙醇基片断部分。该生成的中间体进行化学还原, 最好在封闭体系内, 在大气压或加压下 (50-70psi) 以阮氏镍为催化剂, 与氢气反应, 所用溶剂为异丙醇。所得氨基用合适的保护基进行保护, 最好用二碳酸二叔丁酯或氯甲酸苄酯 (分别产生 BOC 或 CBZ 保护基) 在上述各步反应中采用有机合成化学工作者熟悉的标准步骤和方法。到此时, 为得到通式 I 化合物, 在合成中进行对映体的非对映异构体的拆分是很方便的。通常这步分离可采用熟悉的有机合成标准技术进行, 例如, 用层析技术, 用变化浓度的混合溶剂连续洗脱硅胶, 而分步结晶将用于分离非对映构体的化合物。

通式 20 化合物的制备, (其中  $R_1$  和  $R_2$  为氢) 可按下列反应方案中所描述的步骤进行。

7

## 反应方案 C



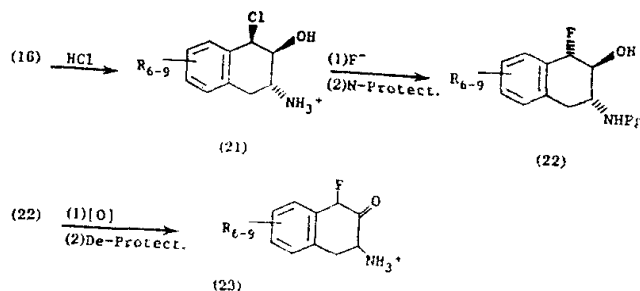
上述反应方案 C 中包括：用强酸处理 N-保护的氨基羟基缩醛 (16)，酸的选取决定于所用的合成路线和 / 或 R<sub>6-9</sub> 取代基是否为电子给予者。例如，用 37% HCl 在大约 80—100℃ 温度下，处理化合物 (16) 2—10 分钟，产生 3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-1, 2-萘二酚 (18)，其中经历了通式 (17) 氨基羟基醛内部的 Friedel-Crafts 型烷基化反应；或是经过氯离子的 S<sub>N</sub>1 型反应，形成了-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢萘酚中间体 (19)。该物在酸性条件下加热进行频哪醇重排产生化合物 20。另外，可以用 N-保护的羟基缩醛 (16) 与三氟乙酸回流 2-5 小时，直接生成化合物 (20)。此外，另一种制备化合物 20 的方法为，在 80—100℃ 下用盐酸将带有给电子基团 (如，烷氧基及烷氨基) 的通式 16 中间体处理 2 至 10 分钟，即可。

在这些例子中，希望制得的最终化合物上 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 为氢，且频哪醇重排不可取，化合物 (18) 和 (19) 可进行化学还原，采用标准氢化方法，如在催化剂存在下用氢气处理。所得 2-羟基-3-氨基化合物进行 N-保护，氧化及去保护，如上所述。

对在 1 一位引入某种功能基而言，化合物 (18) 和 (19) 也是很有用的中间体，并因此接近于通式 I 化合物，其中 R<sub>1</sub> 为 H，且 R<sub>2</sub> 为氟，氯，烷基，烷氧基或烷氨基，或其中 R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 均为卤素。这一系列反应见反应方案 D 所示。

8

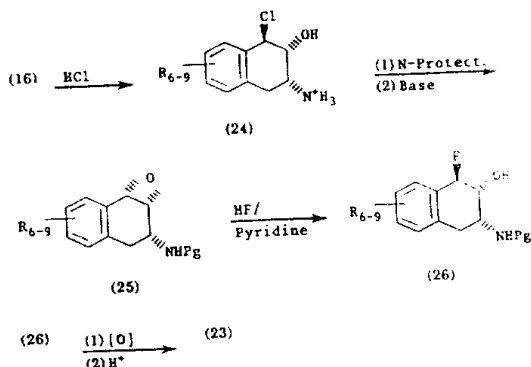
## 反应方案 D



反应方案 D 开始于分子间氯烷基化反应，即用 37% HCl 水溶液，在 80—100℃ 将化合物 (16) 处理 2—5 分钟 (典型地为 3 分钟)，形成 3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘醇衍生物 (21)。由于开始原料化合物 (16) 有 2 个手性中心，故它由两对对映体构成，它们为非对映异构的，可用标准方法将其拆分。从合适的一对异构体开始，经上述步骤，得到顺式-氯乙醇 (即氯取代基与羟基处于顺式关系)。在分子间氯烷基反应之后，用酸不稳定型保护基将氨基保护 (最好用 BOC 保护基)，该 N-保护顺式氯乙醇用氟离子源反应剂进行置换反应，将顺式氯乙醇转化为相应的反式氟乙醇，最好采用聚合性离子树脂 (如，大孔树脂 Amberlyst A-26F)，其中反应剂在适当的溶剂中回流。当然，同样可以采用其它的氟离子源，(例如，氟化四丁基铵 (BU<sub>4</sub>NF)，氟化铯或氟化钾)，氟化反应之后所得到反式氟乙醇 (22)，进行氧化，成为氟酮，再在酸中除保护基，形成 1-氟-3-氨基-3, 4-二氢 2 (1H)-萘酮，通式为 23。

另一种获得 1-氟-3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) 萘酮的方法见下列方案所示：

## 反应方案 E



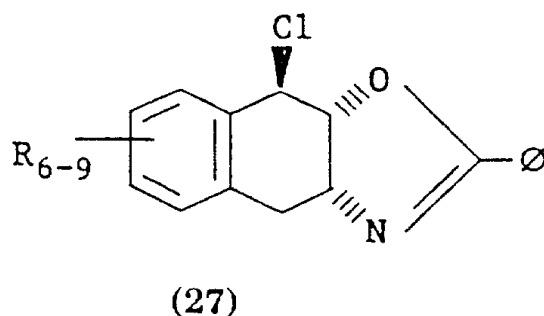
制备 1-氟化合物 (通式 18) 的另一种方法是开始于 N-保护的顺式氯乙醇 (24), (由化合物 16 合适的对映体与 HCl 反应而生成), 而后用碱处理该 N-保护顺式氯乙醇, 最好用 1, 8-二偶氮双环 [5, 4, 0]十一-7-烯 (DBU), 在合适的溶剂 (四氢呋喃) 中回流反应。随后, 用 70% HF / 吡啶 (用适当的溶液如乙醚, 稀释) 处理所得的 2, 3-环氧化物 (25), 生成氟乙醇 (26), 该氟乙醇经氧化及 N-去保护 (同前所述), 生成所要的 1-氟-3-氨基-R<sub>6-9</sub> 取代的 3, 4-二氢-2 (1H) 萘酚 (23)。

同样, 用 N-保护顺式氯乙醇 (通式 21) 与合适的伯胺 (即 RNH<sub>2</sub>, 其中 R 为烷基) 在非质子传递溶剂中 (如四氢呋喃) 反应, 给出 1-烷基-3-N-保护氨基 1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚, 该酚随后进行 1-位烷基氨基上 N-保护, 氧化及去保护步骤, 给出所要的 3-氨基-1-氨基烷基-3, 4-二氢-2 (1H) 萘酚。

为了制备 R<sub>1</sub> 为 H, 且 R<sub>2</sub> 为烷氧基的化合物, 通式 25 环氧化物在路易斯酸 (如异丙氧基钛 (IV) 存在下, 与醇反应, 生成化合物 (26) 的 1-烷氧基类似物, 该物经氧化及 N-去保护生成所要

的 1-烷氧基-3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) 萘酚 (通式 I) 同样, 为制备 R<sub>1</sub> 为 H, R<sub>2</sub> 为烷基的通式 I 化合物, 通式 25 环氧化物与合适的有机金属反应物 (如, 格氏试剂, 铜酸盐, 有机锂, 有机铝, 有机锌) 进行反应 (可按照标准方法), 生成具通式 I 的 1-烷基-3-氨基-3, 4-二氢-2-萘酚。

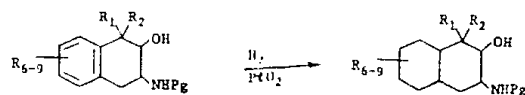
在要制备 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 均为氟的具通式 I 化合物例子中, 将顺式氯乙醇 (21) 酰化成相应的苯甲酰胺 (用苯甲酰氯), 用亚硫酰氯处理该酰胺, 生成噁唑 (即, 具通式 27 化合物, 其中  $\Phi$  表示苯基)。

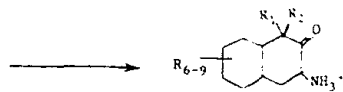


随后用氢氧化锂在甲氧基乙醇 / 水混合液中处理该噁唑, 并且将所得醇氧化为相应的 1-酮基类似物。该酮经三氟化二乙氨基硫 (DAST) 处理, 产生相应的具通式 27 的 1, 1-二氟类似物。用酸性水溶液处理, 水解去除噁唑片断部分, 生成所要的 1, 1-二氟-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (为 N-保护的), 氧化, 去 N-保护, 至相应的具通式 I 酮。所有上述这些反应所用方法均为先前已知的类似工艺方法。

在要制备既无任何芳环体系, 也无任何还原性功能基的化合物的例子中, 一般最好在将 2-羟基功能基氧化为酮基之前, 将芳环还原。最好在室温, 加压 (60—70Psi) 下, 在乙酸中, 用氧化钨对该化合物进行催化氢化。按照前面的化学原理, 将所得化合物转化为具通式 I 的化合物。

## 反应方案 F





制备 R<sub>1</sub> 为硫醇的化合物, 可通过以下反应完成, 将 2, 3-环氧中间体与硫醇钠在四氢呋喃中按标准反应条件进行反应。同样, 采用标准酰化方法, 如将 1-OH 中间体与酰氯或酸酐反应, 可生成 1-位酰氧基类似物, 又按标准方法, 将 1-位氨与酸酐或酰氯反应, 可实现酰氨基化。在这些反应之后, 采用本文描述及例举的方法, 可将化合物转化为所要的具通式 I 的最终产物。

通常, 上述反应均采用有机合成化学中所描述的方法和技术。下列具体实例描述了那些本发明中特指化合物所采用的方法。

#### 实例 1

#### 3-氨基-3,4-二氢-2-(1H)-萘酮盐酸盐

步骤 A:

#### 2, 3-环氧-1, 2, 3, 4-四氢萘

将间氯过苯甲酸 (55%, 22.8g) 的乙腈溶液 (190ml) 于 0℃ 下在 15 分钟内滴加到 1, 4-二氢-萘 (7.86g) 的乙腈溶液 (100ml) 中, 该混合物于室温下搅拌 6 小时。减压下将混合物浓缩至约 50ml, 用二氯甲烷稀释并过滤依次用 10% 亚硫酸钠水溶液, 饱和碳酸氢钠水溶液, 饱和氯化钠水溶液洗涤上述滤液, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。所得固体 (3.45g) 经柱层析 (硅胶, 150g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 9) 得一固体状的标题化合物 (5.81g)。

步骤 B:

#### 反式-3-叔-丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

100℃ 下, 将 2,3-环氧-1,2,3,4-四氢萘 (5.66g) 在 25% 氨水 (100ml 的悬浮液在一个弹中加热 4 小时。减压蒸发混合物并用二叔丁基二碳酸酯 (8.18g) 的甲醇溶液 (100ml) 处理残渣。搅拌过夜后, 真空浓缩该混合物。用氯仿/己烷混合物对残渣进行重结晶, 得 6.12g 白色固体状的标题化合物, m · p · 149-150℃。

步骤 C:

#### 3-叔-丁氧羰氨基-3,4-二氢-2(1H)-萘酮

在氩气存在下, 向反式 3-叔-丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (2.02g) 的二氯甲烷溶液 (40ml) 中滴加吡啶的重铬酸盐 (4.3g), 分子筛 3A (6.3g) 及乙酸 (0.76ml)。室温搅拌 1 小时后, 将该混合物倾于硅胶柱上 (120g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1: 3), 得一粗品, 粗品用乙醚/环己烷混合物重结晶, 得一白色固体状标题化合物 (634mg), m · p · 104~105℃。

步骤 D:

#### 3-氨基-3,4-二氢-2-(1H)-萘酮盐酸盐

在氩气存在下, 将 3-叔-丁氧羰氨基-3, 4-二氢-2(1H)-萘酮 (623mg) 溶于乙醚中 (20ml)。向其中加入饱和的盐酸乙醚溶液 (16.5ml)。室温搅拌 1 小时后, 滤集沉淀, 真空干燥, 得一白色固体状标题化合物 (408mg), m · p · 163℃ (分解)。

#### 3-氨基-3,4-二氢-2-(1H)-萘酮盐酸盐

#### 纯对映体的制备

#### (+) -3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮盐酸盐

步骤 A:

#### 反式-N-[(2R)-2-苯基丙醇基]-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚, 非对映异构体 A 和非对映异构体 B

于 0℃, 氩气存在下, 向 R-(-)-2-苯基丙酸 (505mg) 的二氯甲烷溶液 (10ml) 中加入羟基苯并三唑水合物 (530mg) 及二环己基碳化二亚胺 (718mg)。混合物于 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加入外消旋的反式-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (723mg) 及 N-甲基吗啉 (438mg) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液。混合物于 0℃ 下搅拌 3 小时后于室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物并过滤。蒸除溶剂, 得到非对映异构体 A 和非对映异构体 B 混合物的粗品。非对映异构体经硅胶柱 [160g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1: 9 (700ml), 2: 8 (1L), 3: 7 (1L), 2: 3 (1L) 及 1: 1 (1L)] 进行层析分离。所得的白色固体状的非对映异构体 A (232mg) 用乙酸乙酯/环己烷重结晶, m · p · 158℃, R<sub>f</sub> = 0.30 (硅胶, 乙酸乙酯: 环己烷 = 1: 1), 并获得一白色固体状的非对映异构体 B (250mg), 用乙酸乙酯对其进行重结

晶,  $m \cdot p \cdot 179 \sim 180^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.40$  (硅胶, 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:1)。

步骤 B:

(+) -反式-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐

将反式-N-[ (2R) -2-苯基丙醇基]-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚的非对映异构体 A (183mg) 在 6N 的盐酸水溶液 (20ml) 中回流 4 小时。真空蒸发反应混合物, 残渣溶于水, 上述水溶液用乙酸乙酯洗涤, 蒸发, 得一白色固体状产品, 用甲醇/乙酸乙酯对其进行重结晶, 得标题化合物 (99mg)。

步骤 C:

(+) -反式-3-叔-丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

向 (+) -反式-3-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (94mg) 中加入二-叔丁基二碳酸酯 (110mg) 的甲醇溶液 (1.5ml) 及三乙基胺 (59mg) 的甲醇溶液 (1.5ml)。反应混合物于室温下搅拌 1 小时, 真空蒸发。残渣溶于二氯甲烷中, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。蒸除溶剂得一粗品, 用环己烷/乙酸乙酯混合物对其进行重结晶, 得一白色固体状标题化合物 (74mg),  $m \cdot p \cdot 168 \sim 169^\circ\text{C}$ 。

步骤 D:

(+) -3-叔-丁氧羰氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮

在氩气存在下, 向 (+) -反式-3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (70mg) 的二氯甲烷溶液 (1ml) 中加入 Dess-Martin 全碘化烷 (172mg)。在氩气存在下, 混合物于室温搅拌 1 小时, 通过一硅胶柱 [10g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:9 (150ml) 及 2:8 (50ml)] 进行过滤。蒸除溶剂, 得一固体, 用戊烷对其进行重结晶, 得白色针状标题化合物,  $m \cdot p \cdot 76^\circ\text{C}$ 。

步骤 E:

(+) -3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮盐酸盐

根据实例 1 步骤 D 中所描述的过程将 (+) -3-叔丁氧羰氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮 (27mg) 的 BOC 保护基团断裂掉, 得一白色无定形固体的标题化合物 (15mg)。

### 实例 3

2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮三氟乙酸盐

2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮盐酸盐

步骤 A:

2- (2-硝基乙烯基) 萘

将 2-萘 (甲) 醛 (12g)、硝基甲烷 (13.8g) 及乙酸铵 (5g) 的乙酸 (50ml) 溶液组成的混合物回流 2.5 小时。将上述棕色混合物倾入冰水中 (100ml), 并从中分出一黄色固体, 过滤并真空干燥, 得一标题化合物 (14.4g)。

步骤 B:

2- (2-硝基乙基) 萘

将硼氢化钠 (4g) 悬浮于二氯甲烷 (85ml) 和乙醇 (30ml) 的混合物中, 在 30 分钟内, 向上述悬浮液中滴加 2- (2-硝基乙烯基) 萘 (100g) 的二氯甲烷溶液 (90ml)。滴加过程中, 用冷水浴冷却烧瓶。然后继续搅拌 1.5 小时, 向其中加入冰 (100ml) 和 50% 的乙酸水溶液 (12ml), 该混合物于室温下搅拌 2 小时, 真空浓缩并用二氯甲烷提取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂, 得一油状物, 用乙酸对其进行重结晶, 得一黄色固体状的标题化合物 (6.79g)  $m \cdot p \cdot 59 \sim 60^\circ\text{C}$ 。

步骤 C:

2-2-二乙氧基- $\beta$ -硝基-2-萘丙醇

50 $^\circ\text{C}$  氩气存在下, 将  $\alpha$ - (2-硝基乙基) 萘 (6.79g)、乙二醛单二乙基乙缩醛 (2.23g) 和碳酸钾 (0.26g) 组成的混合物搅拌 2 小时。混合物用乙醚 (50ml) 稀释, 加入水 (50ml), 水层用乙醚 (3 $\times$ 20ml) 提取, 合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (50ml) 溶液洗涤并用硫酸镁干燥。蒸除溶剂得一残渣, 残渣经柱层析 [硅胶 300g, 洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 (2L) 及环己烷: 乙酸乙酯 = 8:2 (2L)] 得一棕色油状的标题化合物 (4.72g)。

步骤 D:

$\alpha$ ,  $\alpha$ -二乙氧基- $\beta$ -叔丁氧羰氨基-2-萘丙醇

在氩气存在下, 将  $\alpha$ ,  $\alpha$ -二乙氧基- $\beta$ -硝基-2-萘丙醇 (4.7g) 与阮氏镍的异丙醇 (80ml) 溶液组成的混合物在常压下进行搅拌, 待氢气被吸收完全后, 混合物于真空下脱气 15 分钟并经硅藻

土过滤，真空蒸除溶剂，得到  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -氨基-2-萘丙醇 (3.69g)，为油状化合物。

用二叔丁基二碳酸酯 (2.68g) 对  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -氨基-2-萘丙醇 (3.62g) 的甲醇溶液 (15ml) 进行处理。室温下将混合搅拌 1.5 小时，蒸发，残渣进行柱层析[硅胶 300g，洗脱液：环己烷：乙酸乙酯=9:1 (1.5L)，8:2 (2L) 及 7:3 (1L)]，分离得到标题化合物的两个异构体，异构体 A (1.57g) 为黄色油状物，异构体 B (0.68g) 可经戊烷重结晶，给出白色固体状的标题化合物，m.p.87℃。Rf 异构体 A=0.39，Rf 异构体 B=0.27 (硅胶，环己烷：乙酸乙酯=4:1)。

步骤 E:

(±) - (2R, 3S, 4R) -2-氨基-4-氯-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐

将  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基- $\beta$ -叔丁氧羰氨基萘丙醇异构体 A (239mg) 于 0℃ 下在 37% 的盐酸水溶液 (10ml) 中搅拌 45 分钟，然后再在 100℃ 下搅拌 3 分钟。用冰水浴冷却烧瓶，滤集沉积，用水洗涤后真空下干燥，得到一白色固体状的标题化合物 (113mg)。

步骤 F:

(±) - (2R, 3R, 4R) -2-氨基-4-氯-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐

0℃ 下，将  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基- $\beta$ -叔丁氧羰氨基萘丙醇异构体 B (208mg) 在 37% 的盐酸水溶液中 (10ml) 搅拌 2 小时，然后再在 100℃ 下搅拌 3 分钟。用冰水浴冷却烧瓶，滤集沉淀，用水洗涤，真空下干燥，给出一白色固体状标题化合物 (80mg)。

步骤 G:

(±) -2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮三氟乙酸盐

将 2-氨基-4-氯-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐 (40mg) 在三氟乙酸中 (17ml) 回流 3.5 小时，真空下蒸除溶剂，用环己烷/乙酸乙酯的混合物对残渣进行重结晶，得到一乳油色粉末状标题化合物 (17mg)。

步骤 H:

(±) -2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酚盐酸盐

将 2-氨基-4-氯-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐 (265mg) 在三氟乙酸中 (25ml) 回流 3 小

时，真空蒸发该绿色混合物，并用甲醇溶解，然后于室温下用活性炭对其处理 2 小时。过滤，蒸发，得一黄色油状物，用甲醇稀释之并用盐酸的乙醚溶液对其进行酸化。蒸发混合物，重复上述酸化过程，再蒸发后给出一残渣，用甲醇/乙醚混合物对其进行重结晶，得到一乳油色粉末状标题化合物 (122mg)。

#### 实例 4

2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮盐酸盐

(另一条合成路线)

步骤 A:

反式-2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐

常压室温下，用 10% 的 Pa/c (109mg) 对 (±) - (2R, 3S, 4R) -2-氨基-4-氯-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐 (396mg) 的甲醇溶液 (50ml) 进行氢化。待理论量的氢被吸收后，过滤掉催化剂，真空蒸除溶剂，得到一固体状的标题化合物 (315mg)。

步骤 B:

反式-2-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚

将反式-2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚盐酸盐 (315mg) 和二叔丁基二碳酸酯 (308mg) 悬浮于甲醇 (5ml) 中，向上述悬浮液中滴加三乙胺 (153mg) 的甲醇溶液 (5ml)。反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时，减压浓缩。向残渣中加入水，用乙酸乙酯提取该混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层后用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，得一标题化合物的粗品 (0.42g)，将其进行柱层析[硅胶 100g，洗脱液：乙酸乙酯：环己烷=1:9 (0.5L), 1:4 (1L) 及 3:7 (0.7L)]。蒸发溶剂，得一黄色固体状标题化合物 (245mg)。用乙酸乙酯/环己烷混合物对其进行重结晶，得一白色固体状反式 2-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚的纯品 (183mg)。

步骤 C:

2-叔丁氧羰氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮

在氢气存在下，将 Dess-Martin 全碘化烷 (281mg) 加到反式-2-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-3-菲酚 (140mg) 的无水二氯甲烷溶液 (5ml) 中，室温振荡 1 小时，反应混合物用硅胶进行柱层析 (30g，洗脱液：乙酸乙酯：环己烷=1:9)。蒸除溶剂，得到标题化合物的粗品

(136mg), 用戊烷/乙酸乙酯对其进行重结晶, 得一白色针状的标题化合物 (89mg).

步骤 D:

2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮盐酸盐

在氩气存在下, 向 2-叔丁氧羰氨基-1, 2-二氢-3 (4H) -菲酮 (74mg) 的无水乙醚溶液 (5ml) 中加入盐酸的乙醚饱和溶液 (5ml). 混合物搅拌 6 小时后将沉淀过滤, 真空下干燥后, 得一白色固体状的标题化合物 (42mg).

实例 5

3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -菲酮盐酸盐

步骤 A:

1- (2-硝基乙烯基) 萘

根据实例 3 步骤 A 所描述的方法对 1-萘 (甲) 醛 (20g) 进行处理. 粗品用乙酸重结晶, 得一黄色固体状标题化合物 (16.1g).

步骤 B:

1- (2-硝基乙基) 萘

根据实例 3 步骤 B 所描述的方法, 将 1- (2-硝基乙烯基) 萘 (16.1g) 进行还原. 粗品用二氯甲烷/环己烷混合物进行重结晶, 得一黄色固体状标题化合物 (6.27g). 上述结晶残渣经柱层析 (硅胶, 洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯 = 95:5), 所得纯品再用戊烷/乙醚重结晶, 给出一白色针状标题化合物 (6.19g),  $m \cdot p \cdot 45 \sim 46^\circ\text{C}$ .

步骤 C:

$\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -硝基-1-萘丙醇

在氩气存在下, 于  $50^\circ\text{C}$ , 将 1- (2-硝基乙基) 萘 (12.2g)、乙二醛单二乙基乙缩醛 (3.98g) 及碳酸钾 (0.42g) 组成的混合物搅拌 1.75 小时. 用乙醚 (100ml) 稀释混合物, 并加入水. 水层用乙醚 ( $3 \times 30\text{ml}$ ) 进行再提取, 合并后的有机层用饱和氯化钠水溶液 (100ml) 洗涤, 再用硫酸镁干燥. 真空下蒸除溶剂得一残渣, 对其进行柱层析 [硅胶, 330g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:9 (3L) 和 2:8 (2.5L)]. 蒸除溶剂, 得一黄色油状标题化合物 (7.76g).

步骤 D:

$\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -叔-丁氧羰氨基-萘丙醇

常压氢气存在下, 对  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -硝基-1-萘丙醇 (7.75g) 及阮内镍 (0.8g) 的异丙醇 (100ml) 溶液组成的混合物进行搅拌, 直至停

止吸收氢气. 将混合物于真空下脱气 15 分钟后经硅藻土过滤. 减压蒸发滤液, 得到一油状物, 即  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -氨基-1-萘丙醇 (6.37g).

室温下, 将  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -氨基-1-萘丙醇 (6.37g) 及二叔丁基二碳酸酯 (4.73g) 的甲醇 (120ml) 溶液组成的溶液搅拌 1.75 小时, 减压浓缩混合物, 残渣进行柱层析 [硅胶 280g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:9 (1L) 和 2:8 (3L)], 分离得到两个油状的标题化合物的异构体, 异构体 A (3.15g) 和异构体 B (2.81g). Rf 异构体 A = 0.52, Rf 异构体 B = 0.45 (硅胶, 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:1), 可用戊烷对这些油状物进行重结晶, 异构体 A 的  $m \cdot p \cdot$  为  $93^\circ\text{C}$ , 异构体 B 的  $m \cdot p \cdot$  为  $102^\circ\text{C}$ .

步骤 E:

( $\pm$ ) - (1R, 2R, 3S) -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-菲酚盐酸盐

于  $0^\circ\text{C}$  下, 将  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -叔丁氧羰氨基-1-萘丙醇 (250mg), 异构体 A 的悬浮液在 37% 的盐酸水溶液中搅拌 1 小时. 生成的乳剂在  $100^\circ\text{C}$  下再搅拌 3 分钟, 立即用冰水浴将烧瓶冷却. 滤集沉淀, 用水洗涤并在真空下干燥, 得一白色固体状的标题化合物 (152mg).

( $\pm$ ) - (1S, 2S, 3S) -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-菲酚盐酸盐

于  $0^\circ\text{C}$  下, 将  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -叔丁氧羰氨基-1-萘丙醇 (252mg) 异构体 B 的悬浮液在 37% 的盐酸水溶液中搅拌 50 分钟. 生成的悬浮液再于  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 3 分钟. 于  $0^\circ\text{C}$  下将反应烧瓶冷却, 滤集沉淀, 用水洗涤并在真空下进行干燥, 得一白色固体状标题化合物 (156mg).

步骤 F:

3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -菲酮盐酸盐

将 3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-菲酚 (103mg) 置于三氟乙酸 (10ml) 中回流 3 小时. 蒸发上述绿色混合物, 残渣溶于甲醇并用盐酸的乙醚溶液进行酸化. 蒸发所得残渣用碳/甲醇进行处理. 过滤得一澄清的溶液, 将其进一步蒸发可得一固体粗品 (99mg). 用乙醇/乙醚对其进行重结晶, 得一白色固体状标题化合物 (40mg),  $m \cdot p \cdot 247^\circ\text{C}$  (分解).

实例 6

(±)-3-氨基-7-己基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮  
盐酸盐

## 步骤 A:

1-(2-硝基乙烯基)-4-己基苯

根据实例 3 步骤 A 所描述的步骤制备标题化合物, 以 4-己基苯甲醛 (12g) 作为起始物得到一棕色固体状粗品, 用乙酸对其进行重结晶, 得一浅绿色固体状标题化合物 (9.34g).

## 步骤 B:

1-(2-硝基乙基)-4-己基苯

根据实例 3 步骤 B 所描述的步骤制备标题化合物, 用硼氢化钠还原 1-(2-硝基乙烯基)-4-己基苯, 得一油状粗品; 在高真空度下 (0.5mBar) 于 180℃ 蒸馏该油状物, 得一棕色液状标题化合物 (5.93g).

## 步骤 C:

α, α-二乙氧基甲基-β-硝基-4-己基苯丙醇

50℃ 氢气存在下, 将 1-(2-硝基乙基)-4-己基苯 (5.86g)、乙二醛单二乙基乙缩醛 (1.64g) 及碳酸钾 (178mg) 组成的混合物搅拌 2.25 小时, 用乙醚 (60ml) 稀释该混合物并向其中加入水 (60ml), 分出有机层, 水层用乙醚 (3 × 30ml) 再进行提取, 用饱和氯化钠水溶液 (100ml) 洗涤合并的有机层, 并用硫酸镁干燥, 蒸除溶剂得一残渣, 其经层析 [硅胶 350g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:9 (2L) 和 2:8 (2L)] 纯化, 得一黄色油状标题化合物 (3.42g).

## 步骤 D:

α, α-二乙氧基甲基-β-叔丁氧羰氨基-4-己基苯  
丙醇

常压氢气存在下, 将 α, α-二乙氧基甲基-β-硝基-4-己基苯丙醇 (2.31g) 和阮内镍 (0.6g) 的异丙醇 (70ml) 溶液组成的混合物进行搅拌, 直至氢气的吸收完全, 真空下使混合物脱气 15 分钟并经硅藻土过滤, 蒸除溶剂得油状 α, α-二乙氧基甲基-β-氨基-4-己基苯丙醇 (1.82g), 该油状物使二叔丁基二碳酸酯 (1.19g) 的甲醇 (40ml) 溶液进行反应, 混合物于室温下搅拌 2 小时, 蒸除溶剂, 残渣经层析 [硅胶 290g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 2:8 (2L)] 纯化, 分离得到标题化合物的两个异构体, 异构体 A (0.90g) 和异构体 B (0.90g), 它们均为油状物, R<sub>f</sub> 异构体 A = 0.30, R<sub>f</sub> 异构体 B = 0.19

(硅胶, 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:4).

## 步骤 E:

3-氨基-7-己基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮盐酸  
盐

将 α, α-二乙氧基甲基-β-叔丁氧羰氨基-4-己基苯丙醇 (170mg) 的三氟乙酸 (100ml) 溶液回流 2 小时, 减压蒸发混合物, 残渣溶于甲醇并过滤, 再蒸发得一棕色油状物, 使其再于三氟乙酸 (100ml) 中回流 1 小时, 蒸发混合物, 残渣溶于甲醇并用盐酸的乙醚溶液对其进行酸化, 再使其蒸发, 重复两次酸化过程真空下干燥残渣, 得一棕色固体物 (56mg).

实例 73-氨基-3, 4-二氢-6, 8-二甲氧基-2 (1H) -萘  
酮盐酸盐

## 步骤 A:

1-(2-硝基乙基)-3, 5-二甲氧基苯

将 3, 5-二甲氧基苯甲醛 (20g)、硝基甲烷 (20ml) 乙酸铵 (8g) 及乙酸 (80ml) 组成的混合物回流 1.5 小时, 然后将反应混合物倾入冰水中, 分出的黄色固体经过滤, 高真空干燥后, 得标题化合物 (22.3g).

## 步骤 B:

1-(2-硝基乙基)-3, 5-二甲氧基苯

将硼氢化钠 (5g) 悬浮于二 烷 (100ml) 及无水乙醇 (30ml) 组成的混合物中, 在很好搅拌的情况下, 于 1 小时内向其中滴加 1-(2-硝基乙基)-3, 5-二甲氧基苯 (12.6g) 的二 烷 (100ml) 溶液, 然后将该混合物再搅拌 45 分钟, 向生成的悬浮液中加入冰水 (120ml) 及 50% 的乙酸水溶液 (10ml), 振荡 1 小时, 减压浓缩所得的澄清溶液, 残渣用乙酸乙酯/水进行提取, 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸除溶剂得标题化合物粗品 (10.8g), 高真空 (0.05 毫巴) 180℃ 下进行冷凝阱连冷凝阱蒸溜, 得无色油状的 1-(2-硝基乙基)-3, 5-二甲氧基苯 (6.8g).

## 步骤 C:

α, α-二乙氧基甲基-β-硝基-3, 5-二甲氧基苯丙  
醇

于 50℃ 下, 将 1-(2-硝基乙基)-3, 5-二甲氧基苯 (6.68mg)、乙二醛单二乙基乙缩醛

(2.07g) 及碳酸钾 (0.216g) 组成的混合物搅拌 4 小时。用乙醚稀释反应混合物, 用水 (2×50ml) 及饱和氯化钠水溶液 (50ml) 洗涤。经硫酸镁干燥后, 减压蒸除有机溶液, 得一残渣, 将其进行硅胶层析[180g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷=1:9 (1L), 1:4 (1L)] 纯化。蒸除溶剂得油状标题化合物 (2.41g)。

步骤 D:

$\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -氨基-3, 5-二甲氧基苯丙醇

常压室温下, 在阮内镍催化下使  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -硝基-3, 5-二甲氧基苯丙醇 (3.39g) 于异丙醇 (50ml) 中进行氢化。当氢气吸收完全。于真空下将反应混合物脱气 15 分钟, 用硅藻土滤除催化剂。真空蒸除溶剂得油状标题化合物 (2.38g)。

步骤 E:

$\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -叔丁氧羰氨基-3, 5-二甲氧基苯丙醇

室温下, 使  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -氨基-3, 5-二甲氧基苯丙醇 (2.38g) 与二叔丁基二碳酸酯 (1.82g) 的甲醇 (30ml) 溶液反应 1 小时。真空蒸除溶剂, 残渣经硅胶层析[130g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷=1:9 (0.7L), 1:4 (1L) 及 3:7 (1L)] 纯化。分离得到标题化合物的两个异构体。异构体 A (0.98g) 为油状物。异构体 B (0.53g) 可经戊烷重结晶,  $m \cdot p \cdot 73.5 \sim 75^\circ\text{C}$ 。Rf 异构体 A=0.33, Rf 异构体 B=0.20 (硅胶, 乙酸乙酯: 环己烷=3:7)。

步骤 F:

3-氨基-3, 4-二氢-6, 8-二甲氧基-2 (1H) -萘酮盐酸盐

将 37% 的盐酸水溶液 (20ml) 冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并将  $\alpha, \alpha$ -二乙氧基甲基- $\beta$ -叔-丁氧羰氨基-3, 5-二甲氧基苯丙醇 (200g) 溶解于其中。所得的红色溶液于  $100^\circ\text{C}$  下加热 3 分钟, 然后迅速冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 蒸发反应混合物, 得一棕色固体, 其可用乙酸乙酯/甲醇混合物进行重结晶。给出一棕色固体状标题化合物 (101mg)。

#### 实例 8

3-氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮盐酸盐 (顺式-氯乙醇方法)

步骤 A:

$\beta$ -硝基- $\alpha, \alpha$ - (二甲氧基甲基) 苯丙醇

$50 \sim 55^\circ\text{C}$  及氢气存在下, 将 1-硝基-2-苯基乙烷 (18.11g)、乙二醛单二乙基乙缩醛 (12.23g) 及碳酸钾 (1.26g) 组成的混合物搅拌 6 小时。用乙醚稀释反应混合物, 然后用水及饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂, 粗品经硅胶层析[500g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷=15:85] 纯化, 得黄色油状标题化合物 (22.08g)。

步骤 B:

$\beta$ -叔丁氧羰氨基- $\alpha, \alpha$ - (二乙氧基甲基) 苯丙醇

室温常压并有氢气存在下, 将  $\beta$ -硝基- $\alpha, \alpha$ - (二乙氧基甲基) 苯丙醇 (14.7g) 及阮内镍的 2-异丙醇 (300ml) 溶液一起搅拌, 待氢气吸收完全, 真空脱气 15 分钟, 用 2-丙醇经硅藻土过滤。真空蒸除溶剂, 得  $\beta$ -氨基- $\alpha, \alpha$ - (二乙氧基甲基) 苯丙醇 (12.88g), 其为一油状物。

向  $\beta$ -氨基- $\alpha, \alpha$ - (二乙氧基甲基) 苯丙醇 (12.88g) 的甲醇 (100ml) 溶液中加入二叔丁基二碳酸酯 (12g), 混合物于室温下搅拌 5 小时, 真空蒸发溶剂。残渣进行层析[硅胶, 1kg, 洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯=95:5 (1L), 9:1 (2L) 及 8:2 (2L) 及 7:3 (6L)]。分离得到标题化合物的两个异构体, 均为油状。异构体 A (6.41g) 及异构体 B (4.30g), Rf 异构体 A=0.26, Rf 异构体 B=0.21 (硅胶, 乙酸乙酯=1:3)。

步骤 C:

(±) - (1R, 2S, 3R) -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (氨基-顺式-氯乙醇)

$0^\circ\text{C}$  下, 将  $\beta$ -叔丁氧羰氨基- $\alpha, \alpha$ - (二乙氧基甲基) 苯丙醇, 异构体 A (4.213g) 于 37% 的盐酸水溶液中 (40ml) 搅拌 45 分钟。再于  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 3 分钟, 用冰浴冷却该混合物, 滤集沉淀, 用水洗涤, 真空干燥, 得白色固体状标题化合物 (1.477g),  $m \cdot p \cdot = 189^\circ\text{C}$  (分解)。

步骤 D:

(±) - (1R, 2S, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (BOC-氨基-顺式-氯乙醇)

在很好搅拌的情况下，向二叔丁基二碳酸酯 (720mg) 和  $(\pm)$ - $(1R, 2S, 3R)$ -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (710mg) 的甲醇 (15ml) 溶液组成的混合物中滴加三乙胺 (390mg) 的甲醇 (10ml) 溶液，室温搅拌 3 小时，减压蒸发混合物。残渣溶于二氯甲烷，有机层用水，饱和氯化钠水溶液洗涤，并用硫酸镁干燥，蒸除溶剂得一残渣，用己烷/乙醚混合物对其进行重结晶，得白色固体状标题化合物 (340mg)。

步骤 E:

$(\pm)$ - $(1S, 2S, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

将  $(\pm)$ - $(1R, 2S, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (196mg) 及 AMBERYSTA-26F 树脂 (1.04g) 的己烷 (10ml) 溶液一起回流 4 小时。滤除树脂并用热己烷洗涤。滤液经真空蒸发后所得残渣进行层析 (硅胶 20g, 洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯 = 4:1), 得油状标题化合物 (24mg)。

步骤 F:

3-叔丁氧羰氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酚

向  $(\pm)$ - $(1S, 2S, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (140mg) 的无水二氯甲烷 (5ml) 溶液中加入 Dess-Martin 全碘化烷 (340mg) 及叔丁基醇 (70mg)，室温搅拌 3.5 小时。用异丙醇终止反应，将反应混合物倾于硅胶柱上 (50g, 洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯 = 9:1) 进行层析，得一油状标题化合物 (105mg)。

步骤 G:

3-氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酚盐酸盐

在氨气存在下，用饱和的盐酸乙醚溶液对 3-叔丁氧羰氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酚 (105mg) 处理 2.5 小时。滤集沉淀出来的固体，真空干燥，得白色固体状标题化合物 (65mg)。

#### 实例 9

3-氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酚盐酸盐 (反式-氯乙醇方法)

步骤 A:

$(\pm)$ - $(1R, 2R, 3R)$ -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (氨基-反式-氯乙醇)

用实例 8 步骤 C 所描述的方法对  $\beta$ -叔丁氧羰氨基- $\alpha, \alpha$ -(二乙氧基甲基) 苯丙醇异构体 B (4.3g) 进行处理，得白色固体状标题化合物 (1.53g), m.p. 198°C (分解)。

步骤 B:

$(\pm)$ - $(1R, 2R, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (BOC-氨基-反式-氯乙醇)

在很好搅拌的情况下，于 40 分钟内，向  $(\pm)$ - $(1R, 2R, 3R)$ -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (1g) 及二叔丁基二碳酸酯 (1g) 的甲醇溶液 (20ml) 组成的混合物中滴加三乙胺 (0.43g) 的甲醇 (20ml) 溶液。混合物于室温搅拌过夜后真空下蒸发，残渣用己烷/乙醚混合物进行重结晶，得白色固体状标题化合物，

步骤 C:

$(\pm)$ - $(1S, 2R, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1, 2-环氧-1, 2, 3, 4-四氢萘

将  $(\pm)$ - $(1R, 2R, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (348mg) 及 1, 8-二氮双环[5, 4, 0]十一-7-烯 (400mg) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液组成的溶液回流 1.5 小时。用二氯甲烷稀释混合物，然后用饱和氯化钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩。残渣用环己烷 (193mg) 进行重结晶，得白色固体状标题化合物 (m.p. 118~119°C)。

步骤 D:

$(\pm)$ - $(1R, 2R, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

向冷却于冰水浴中的  $(\pm)$ - $(1S, 2R, 3R)$ -3-叔丁氧羰氨基-1, 2-环氧-1, 2, 3, 4-四氢萘 (100mg) 的无水乙醚 (6ml) 溶液中加入 70% 的氢氟酸-吡啶 (0.24ml)，混合物于 0°C 下搅拌 9 小时，加入冰，于 0°C 下，用固体碳酸氢钠 (1.2g) 中和反应混合物并用乙醚提取。有机层经硫酸镁干燥，蒸除溶剂，得油状的标题化合物粗品 (65mg)，粗品经硅胶层析 [10g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 2:8] 纯化，所得的物质 (35mg) 用乙醚/戊烷混合物进行重结晶，得一白色固体状标题化合物，m.p. 98~99°C。

步骤 E:

3-叔丁氧羰氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H)-萘

## 酮

同实例 8 步骤 F.

## 步骤 F:

3-氨基-1-氯-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮盐酸盐

同实例 8 步骤 G.

## 实例 10

1-异戊基氨基-3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮盐酸盐

## 步骤 A:

(±) - (1S, 2R, 3R) -1-异戊基氨基-3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

于 90℃ 氩气存在下, 将 (1R, 2S, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (BOC-氨基-顺式-氯乙醇) (500μg) 的无水四氢呋喃溶液与异戊基胺 (1.0ml) 和三乙胺 (250μl) 一起回流 5 小时, 将混合物倾入 5% 的碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷提取。有机层经硫酸镁干燥, 真空蒸发, 得一油状物, 用己烷重结晶该油状物, 得白色固体状标题化合物 (270mg)。

## 步骤 B:

(±) - (1S, 2R, 3R) -N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双 (叔丁氧羰基) -N<sup>1</sup>-异戊基-1, 3-二氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

室温下, 用二叔丁基二碳酸酯 (170mg) 的甲醇溶液 (5ml) 对 (±) - (1S, 2R, 3R) -1-异戊基氨基-3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (200mg) 处理 24 小时。真空下蒸发反应混合物得一油状物, 该油状物经硅胶层析 (洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1), 得油状标题化合物 (150mg)。

## 步骤 C:

N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双 (叔丁氧羰基) -N<sup>1</sup>-异戊基-1, 3-二氨基-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮

室温氩气存在下, 向 (±) - (1S, 2S, 3R) -N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双 (叔丁氧羰基) -N<sup>1</sup>-异戊基-1, 3-二氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (140mg) 的无水二氯甲烷 (5ml) 溶液中加入 Dess-Martin 全碘化烷 (230mg)。室温搅拌 1 小时后, 反应混合物经硅胶层析 (洗脱液: 环己烷: 乙酸乙酯 = 9: 1), 得油状标题化合物 (100mg)。

## 步骤 D:

1-异戊基氨基-3-氨基-3, 4-二氢-2(1H)-萘酮盐

## 酸盐

在氩气存在下, 将 N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-双 (叔丁氧羰基) -N<sup>1</sup>-异戊基-1, 3-二氨基-3, 4-二氢-2 (1H)-萘酮 (90mg) 溶于饱和盐酸乙醚溶液中。混合物于室温下搅拌 6 小时, 沉淀从醚溶液中滤析出来, 并在真空下干燥, 得一白色固体状标题化合物 (50mg)。

## 实例 11

3-氨基-3, 4-二氢-1-异丙氧基-2 (1H) -萘酮盐酸盐

## 步骤 A:

(±) - (1R, 2R, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-1-异丙氧基-2-萘酚

在氩气存在下, 向 (±) - (1S, 2R, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 2-环氧-1, 2, 3, 4-四氢萘 (96mg) 的甲醇溶液 (4ml) 中加入异丙氧化钛 (0.19ml)。混合物于 96℃ 的油浴上保温 14 小时。在氩气流下蒸发上述热混合物, 得一残渣, 其可经硅胶层析 (22g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1: 4) 纯化。蒸除溶剂, 得油状物, 用戊烷/乙醚混合物对其进行重结晶, 得标题化合物 (56mg), 其为白色固体。

## 步骤 B:

3-叔丁氧羰氨基-3, 4-二氢-1-异丙氧基-2 (1H) -萘酮

在氩气存在下, 向 (±) - (1R, 2R, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-1-异丙氧基-2-萘酚 (50mg) 的无水二氯甲烷 (4ml) 溶液中加入 Dess-Martin 全碘化烷 (100mg)。室温振荡 2 小时, 反应混合物经硅胶柱层析 (10g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1: 9), 得油状标题化合物 (38mg)。

## 步骤 C:

3-氨基-3, 4-二氢-1-异丙氧基-2 (1H) 萘酮盐酸盐

在氩气存在下, 将 3-叔-丁氧羰氨基-3, 4-二氢-1-异丙氧基-2 (1H) -萘酮 (30mg) 溶于甲醇 (1ml) 中, 该混合物在室温下放置 4 小时。减压蒸除甲酸, 残余液用 0.01N 盐酸水溶液酸化。蒸发该混合液残余物用乙酸乙酯/甲醇混合液进行重结晶, 得到白色固状的标题化合物 (20mg)。

## 实例 12

3-氨基-3, 4-二氢-1-甲基-2-(1H)-萘酚, 盐酸盐

步骤 A:

(±) - (1R, 2S, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-1-甲基-2-萘酚

在氩气存在下, 向 (±) - (1S, 2R, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 2-环氧-1, 2, 3, 4-四氢萘 (108mg) 的乙烷 (10ml) 溶液中加入 2M 的三甲基铝的己烷溶液 (0.30ml) 反应混合物加热回流 3.5 小时, 加入 2M 氯化铵水溶液使反应停止, 用氢氧化铵调节 pH 至 8, 用乙酸乙酯提取生成悬浮液. 乙酸乙酯溶液经硫酸镁干燥, 减压蒸发, 得无色油, 该油经制备型硅胶薄层层析纯制 (展开剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 3: 8), 得到固状标题化合物 (32mg).

步骤 B:

3-叔-丁氧羰氨基-3, 4-二氢-1-甲基-2 (1H) 萘酚

按实例 11, 步骤 B 的方法, 进行 (±) - (1R, 2S, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-1-甲基-2-萘酚的氧化反应.

步骤 C:

3-氨基-3, 4-二氢-1-甲基-2 (1H) -萘酚, 盐酸盐

按实例 8, 步骤 G 所述, 在盐酸乙醚溶液中, 去除 BOC 保护基获得成功.

## 实例 13

3-氨基-1, 1-二氟-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酚, 盐酸盐

步骤 A:

(±) - (1R, 2S, 3R) -3-苯甲酰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

向 (±) - (1R, 2S, 3R) -3-氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (547mg) 的水 (10ml) 液及苯甲酰氯 (367mg) 的甲苯 (6ml) 液的混合液中滴加碳酸氢钠 (420mg) 的水 (10mg) 溶液, 滴加时间为 30 分钟. 在室温下再搅拌 30 分钟. 用氯仿提取该混合液, 经饱和氯化钠洗涤, 减压蒸馏, 再用环己烷/乙酸乙酯重结晶残余物, 得到白色固状标题化合物 (357mg).

步骤 B:

(±) - (3aR, 9R, 9aR) -9-氯-3a, 4, 4, 9a-四氢-2-苯基萘[2, 3-d]咪唑

以亚硫酸氯为溶剂, 将 (±) - (1R, 2S, 3R) -3-苯甲酰氨基-1-氯-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (204mg) 在 50℃ 下搅拌 2 小时, 蒸除亚硫酸氯, 得到的残余物在热的乙酸乙酯中研磨, 过滤, 得到白色固状标题化合物 (151mg).

步骤 C:

(±) - (3aR, 9aR,) -3a, 4, 9, 9a-四氢-2-苯基-萘[2, 3-d]咪唑-9-醇

向 (±) - (3aR, 9R, 9aR) -9-氯-3a, 4, 9, 9a-四氢-2-苯基-萘[2, 3-d]咪唑 (360mg) 的 2-甲氧基乙醇 (10ml) 溶液中, 加入溶于水 (2ml) 的氢氧化锂-水合物 (67mg) 溶液. 将此混合液在 90℃ 加热 1/2 小时, 加水使标题化合物沉淀出来, 过滤, 水洗, 真空干燥, 给出黄色固状标题化合物 (205mg).

步骤 D:

(±) - (3aR, 9aR) -3a, 4-二氢-2-苯基-萘-[2, 3-d]咪唑-9 (9aH) -酮

在氩气存在下, 将 Dess-Martin 全碘化烷 (640mg) 及叔丁醇 (56mg) 加到溶有 (±) - (3aR, 9aR) -3a, 4, 9, 9a-四氢-2-苯基-萘-[2, 3-d]咪唑-9-醇的二氯甲烷 (10ml) 溶液中, 室温搅拌 5 小时后, 加入异丙醇, 反应混合液经硅胶柱层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 = 40: 1) 蒸除溶剂, 给出油状标题化合物 (150mg).

步骤 E:

(±) - (3aR, 9aR) -9, 9-二氟-3a, 4, 9, 9a-四氢-2-苯基-萘[2, 3-d]咪唑

向溶有 (±) - (3aR, 9aR) -3a, 4-二氢-2-苯基-萘[2, 3-d]咪唑-9 (9aH) 酮 (100mg) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入三氟化二乙基氨基硫 (100ul), 在室温下搅拌 24 小时, 然后倾注至冰水中. 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸镁干燥. 减压蒸除溶剂, 用环己烷/乙酸乙酯混合液重结晶残余物, 得到标题化合物 (55mg).

步骤 F:

(±) - (2R, 3R) -3-氨基-1, 1-二氟-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚, 盐酸盐

将 (±) - (3aR, 9aR) -9, 9-二氟-3a, 4, 9, 9a-四氢-2-苯基-萘[2, 3-d]咪唑

(50mg) 在 2.5N 盐酸水溶液中的悬浮液回流过夜。减压浓缩该混合液，残余物用水重结晶。滤除苯甲酸，浓缩滤得到粗品，经甲醇/乙酸乙酯重结晶，得到标题化合物 (35mg)

**步骤 G:**

(±) - (2R, 3R) -3-叔丁氧羰氨基-1, 1-二氟-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚

将 (±) - (2R, 3R) -3-氨基-1, 1-二氟-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚盐酸盐 (50mg)，二叔丁基二碳酸酯 (50mg) 及三乙胺 (25mg) 溶于甲醇 (2ml) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。减压浓缩该混合液，残留物经环己烷/乙酸乙酯混合液重结晶，得到标题化合物 (45mg)。

**步骤 H:**

3-叔丁氧羰氨基-1, 1-二氟-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮

按实施例 8 步骤 F 所述方法，将 3-叔丁氧羰氨基-1, 1-二氟-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚氧化成标题化合物。

**步骤 I:**

3-氨基-1, 1-二氟-3, 4-二氢-2 (1H) -萘酮，盐酸盐

按实施例 8，步骤 G 中所述方法，将 (±) -3-叔丁氧羰氨基-1, 1-二氟-3, 4-二氢-2 (1H) 萘酮去保护基，得到标题化合物。

**实例 14**

3-氨基-八氢-2 (1H) -萘酮，盐酸盐

**步骤 A:**

3-叔丁氧羰氨基-十氢-2-萘酚

将 3-叔丁氧羰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘酚 (1.05g) 的乙酸 (100ml) 溶液进行氢化，氢化反应在氧化钨 (121mg) 上，加压下 (5.5~6 巴) 室温下进行 3 天。滤除催化剂，减压蒸除溶剂。残余物经硅胶层析纯化 (140g, 洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 2:8 (0.7L) 及 5:7 (1L) ]，得到油状标题化合物 (915mg)。

**步骤 B:**

3-叔-丁氧羰氨基-八氢-2 (1H) -萘酮

在氩气存在下，向溶于二氯甲烷 (5ml) 的 3-叔丁氧羰氨基-十氢-2-萘酚 (0.27g) 溶液中加入吡啶重铬酸盐 (572mg)，分子筛 3A 粉末 (791ml) 及乙酸 (100ul)。反应混合物在室温下搅

拌 50 分钟。将黑色混合物经硅胶柱 (60g) 过滤 (洗脱液: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:4)。蒸馏除去溶剂后，给出粘稠油状标题物 (165mg)。

**步骤 C:**

3-氨基-八氢-2 (1H) -萘酮，盐酸盐

在氩气存在下，用饱和盐酸乙醚液 (10ml) 处理 3-叔丁氧羰氨基-十氢-2-萘酮 (165mg)。混合物在室温下放置 24 小时，析出沉淀。倾去上清液，用无水乙醚洗涤固体，得到黄色固状标题化合物 (90mg)。用环己烷/乙酸乙酯/甲醇混合液重结晶，得到白色固状标题化合物。

通式 I 化合物及其药学上可接受盐可以被哺乳类 (如人类) 服用，做为一个镇痛剂，是由于它们具有抑制脑啡肽一降解胺肽酶的能力。

众所周知，内源性脑啡肽的镇痛活性弱且短暂，这可以归因于它们快速的失活。脑啡肽被脑内存在的几种水解酶所代谢: (1) 氨肽酶释放出 TYr 残基，(2) 二肽基氨肽酶释放出 TYr<sup>1</sup>-Gly<sup>2</sup> 残基以及 (3) 两种酶断裂倒数第二的 Gly<sup>3</sup>-Phe<sup>4</sup> 键，释放出完整的二肽碎片，血管紧张肽-转化酶，及通称为脑啡肽酶的分酶。

具推测脑啡肽酶及氨肽酶 (可能的膜一边界) 的活性对脑啡肽的代谢起决定性作用。本发明的化合物抑制氨肽酶的活性，因而起镇痛剂的作用。

除了做镇痛剂之外，本发明的化合物 (I) 也可与已知的治疗药剂合用。例如，已知氨肽酶抑制剂 (如 bestatin) 有免疫调节效应，从而发现它在与其它具有治疗此类疾病 (如肿瘤及爱滋病) 疗效的药剂结合使用时，是有作用的。当然，已发现本发明的化合物有增强天然杀伤细胞的效应。

用标准的体内及体外鉴定试验来说明氨肽酶抑制性质及实际应用时 (分别地)，以及与氨肽酶抑制剂比较试验中，该氨肽酶抑制剂已知在实际应用中有效，本发明化合物在约 0.1mg 至约 25mg 化合物每公斤体重的剂量下，能起到治疗效应。

通式 I 化合物，或其药学上可接受的盐可经口服或非肠道途径按有效剂量给药，有效剂量为大约 0.1 至大约 25mg 化合物每公斤体重的日剂量范围。最好分 2 至 4 次剂量服用，并且可以根据病人治疗时所采用的，根据医疗常规而定的药物配方，经肠道或非肠道途径服用本化合物。

一般认为对大多数类型化合物而言 (它们适用

于化疗用途), 某些次于一般的基团及某些特殊化合物的更可取的。在这种例子中, 通式 I 中虚线表示兼性双键的那些化合物, 比那些饱和的类似物更可取。R<sub>1</sub> 为 H, R<sub>2</sub> 为 H, F, Cl 的化合物相对于化合物 (R<sub>1</sub> 为 H, R<sub>2</sub> 为烷基, 烷氧基, 烷氨基, 酰氨基或酰胺基等其它较可取基团) 而言更加可取一些; 当 R<sub>1</sub> 不是 H 时, 则以 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 二者均为氟或烷基较可取。当 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 为 H 时, R<sub>8</sub> 最好为 H, 烷基, 烷氧基, 烷氨基或烷硫基。当 R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 中的任何一个与其所连接的碳原子结合起来形成苯环, 则 R<sub>6</sub> 和 R<sub>9</sub>, R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 及 R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 分别为 H 时较可取, 此类化合物中较好的为 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 是取代的或未取代的 3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) 菲酮和 2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) 菲酮。当通式 I 化合物中虚线表示饱和环时 (因此形成了不饱和化合物的十氢类似物) 最好 R<sub>6</sub> 至 R<sub>9</sub> 所有取代基为氢或其中的一个为烷基。当 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 为 H 且苯环部分有取代基时, 取代基最好是 7, 9-二甲氧基, 7, 9-二氯, 或 7, 9-二羟基, 更好的具体化合物是其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 为 H, H, 或 F, F, 或 Cl, Cl, 或 H, F, 或 H, Cl 同时 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 是 H, 或 R<sub>8</sub> 是己基, 或 R<sub>7</sub> 和 R<sub>9</sub> 为二甲氧基, 或二氯, 或二羟基, 或 R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 与它们连接的碳原子一起构成 3-氨基-3, 4-二氢-2 (1H) 菲酮, 或 R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 与它们连接的碳原子一起构成 2-氨基-1, 2-二氢-3 (4H) 菲酮。其它较好的化合物是其中 R<sub>2</sub> 为甲基, 异丙氧基或异戊氨基, 同时 R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 为 H。当然上述具体化合物是其中通式 I 中虚线表示双键的化合物。