

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C233/65



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00804303.5

C07C275/30 C07D211/68

C07D217/06 C07D213/56

A61K 31/44 A61K 31/16

A61P 25/28

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170814C

[22] 申请日 2000.2.3 [21] 申请号 00804303.5

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 26 [33] AU [31] PP8912

[86] 国际申请 PCT/JP2000/000601 2000.2.3

[87] 国际公布 WO2000/051970 英 2000.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.27

[71] 专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 山田明 青木敏

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

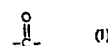
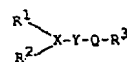
代理人 温宏艳 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 用于强化胆碱能活性的酰胺化合物

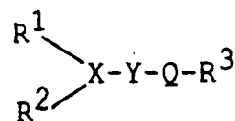
[57] 摘要

用作药物式(I)酰胺化合物及其盐, 其中 R¹和 R²各自为芳基或芳(低级)烷基, 或共同形成低级亚烷基或低级亚链烯基, 这些基团各自都可被芳基取代或可被任意被低级烷基, 低级烷氧基, 芳基, 芳基氧基或卤素取代的环烃稠合, R³是低级烷基, 低级烷氧基, 芳基, 芳基氨基或芳基氧基, 这些基团各自可被低级烷氧基或卤素, 吡啶基, 或吡啶基氨基取代, X 是 CH 或 N, Y 是一个单键或 -NH-, 以及 Q 是式(1)。



ISSN 1008-4274

1. 下式化合物或其盐:



- 5 其中 R^1 和 R^2 共同形成亚丁烯基或亚戊烯基, 两者都与任选被 C_1 - C_6 烷氧基取代的苯稠合,

R^1 是被卤素取代的苯基,

X 是 CH ,

Y 是 $-NH-$, 以及

10 Q 是 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$,

条件是:

当 R^1 和 R^2 共同形成与苯稠合的亚丁烯基时,

则与 R^1 , R^2 和 X 共同形成的茚满环的 2-位上被 $-Y-Q-R^3$ 取代。

- 15 2. 按照权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

R^1 和 R^2 共同形成与苯稠合的亚丁烯基。

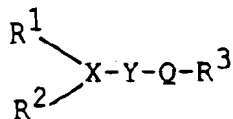
3. 按照权利要求 2 的化合物或其盐, 所述化合物是 4-氟-N-(茚满-2-基)苯甲酰胺。

4. 按照权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

- 20 R^1 和 R^2 共同形成与苯稠合的亚戊烯基。

5. 按照权利要求 4 的化合物或其盐, 所述化合物是 (R)-4-氟-N-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)-苯甲酰胺。

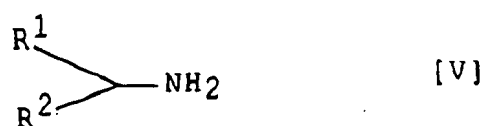
6. 制备下式化合物或其盐的方法:



25

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 和 Q 各自如权利要求 1 的定义, 该方法包括,

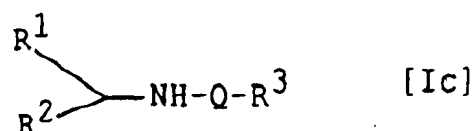
式



5 化合物或其盐与下式化合物:



或其在羧基上的反应性衍生物或其盐反应生成式



10

化合物或其盐,在上述式子中, R^1 , R^2 , R^3 和 Q 如权利要求 1 的定义。

7. 治疗和/或预防遗忘症、痴呆或精神分裂症的药用组合物,其中含有权利要求 1 的化合物或其盐作为活性组分,和可药用的、基本无毒的载体或赋形剂。

15 8. 权利要求 1 所述的化合物或其盐用于生产治疗和/或预防哺乳动物的遗忘症、精神分裂症或痴呆的药物的应用。

用于强化胆碱能活性的酰胺化合物

技术领域

- 5 本发明涉及用作药物的酰胺化合物及其盐。

发明背景

已知一些氨基哌嗪衍生物作为有效的抗遗忘症或抗痴呆药物，例如，PCT 国际公开号 WO 91/01979 和 WO 98/35951 中所公开的。

发明内容

- 10 本发明涉及酰胺化合物及其盐。

更具体的说，本发明涉及能强化胆碱能活性的酰胺化合物及其盐，涉及它们的制备方法，涉及包含它们的药物组合物，以及涉及治疗和/或预防哺乳动物中枢神经系统疾病的方法，更具体涉及治疗和/或预防遗忘症，痴呆(老年性痴呆，阿尔茨海默痴呆，与各种疾病如
15 脑血管性痴呆，脑外伤后的痴呆，由于脑肿瘤引起的痴呆，由于慢性硬膜下血肿引起的痴呆，由于正常压力脑积水引起的痴呆，脑膜炎后痴呆，帕金森氏疾病型痴呆，等等)等等的方法。此外，目的化合物期望用作治疗和/或预防下列疾病的药物：精神分裂症，抑郁症，中风，头损伤，尼古丁退缩，脊髓损伤，焦虑症，频尿，尿失禁，肌强
20 直营养不良，注意力不集中的过度反应症，过度的日间睡眠(发作性睡眠病)，帕金森氏疾病或孤独症。

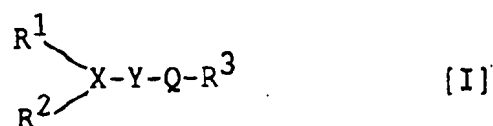
本发明的一个目的是提供新的和有效的具有强化胆碱能活性的酰胺化合物及其盐。

本发明的另一个目的是提供酰胺化合物及其盐制备方法。

- 25 本发明的再一个目的是提供包含该酰胺化合物及其盐作为活性成分的药物组合物。

本发明的另外目的是提供应用酰胺化合物及其盐治疗和/或预防前述哺乳动物疾病的治疗方法。

本发明酰胺化合物及其盐可用下列通式(I)表示：



其中 R^1 和 R^2 各自为芳基或芳(低级)烷基, 或共同形成低级亚烷基或低级亚链烯基, 这些基团各自都可被芳基取代或可被任意被低级烷基, 低级烷氧基, 芳基, 芳基氧基或卤素取代的环烃稠合,

R^3 是低级烷基, 低级烷氧基, 芳基, 芳基氨基或芳基氧基, 这些基团各自可被低级烷氧基或卤素, 吡啶基, 或吡啶基氨基取代,

X 是 CH 或 N,

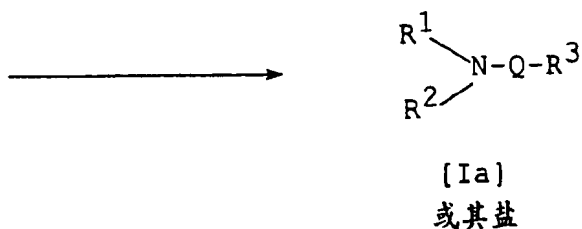
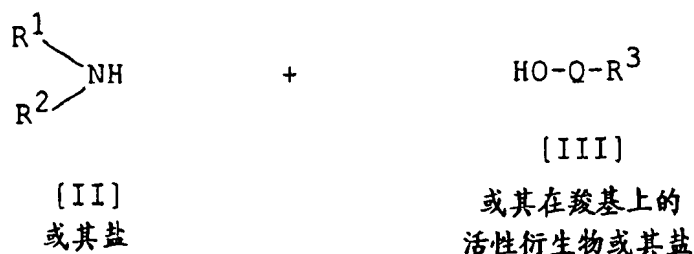
Y 是一个单键或-NH-, 以及

10

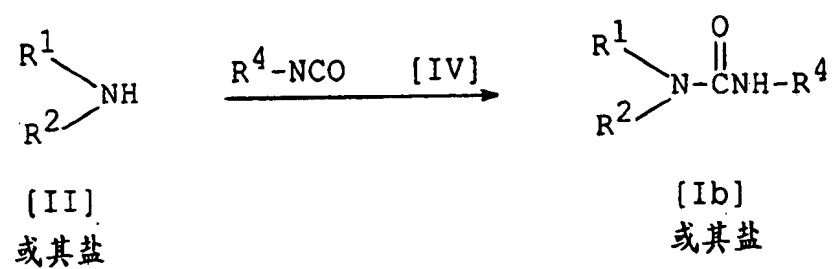
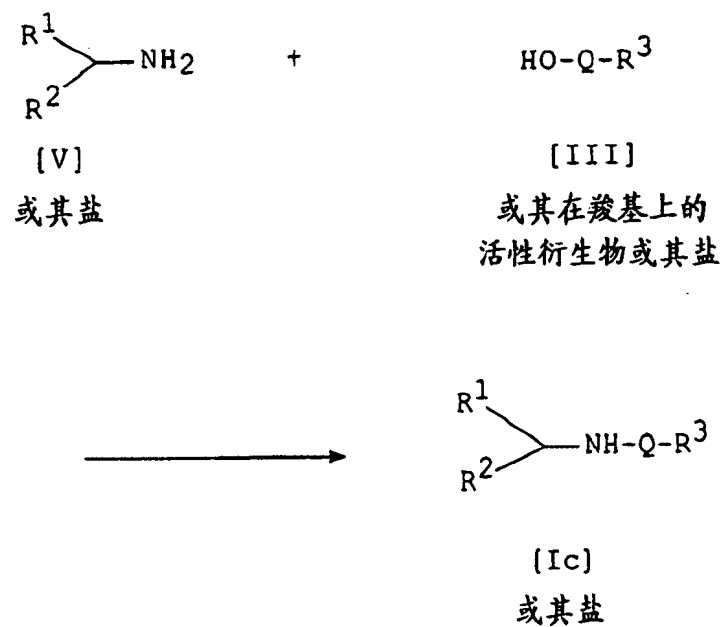
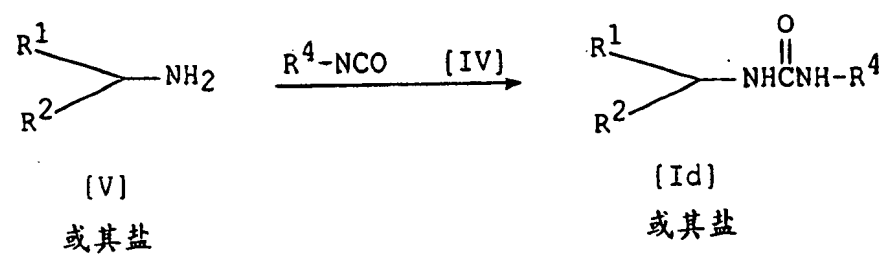
Q 是 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$.

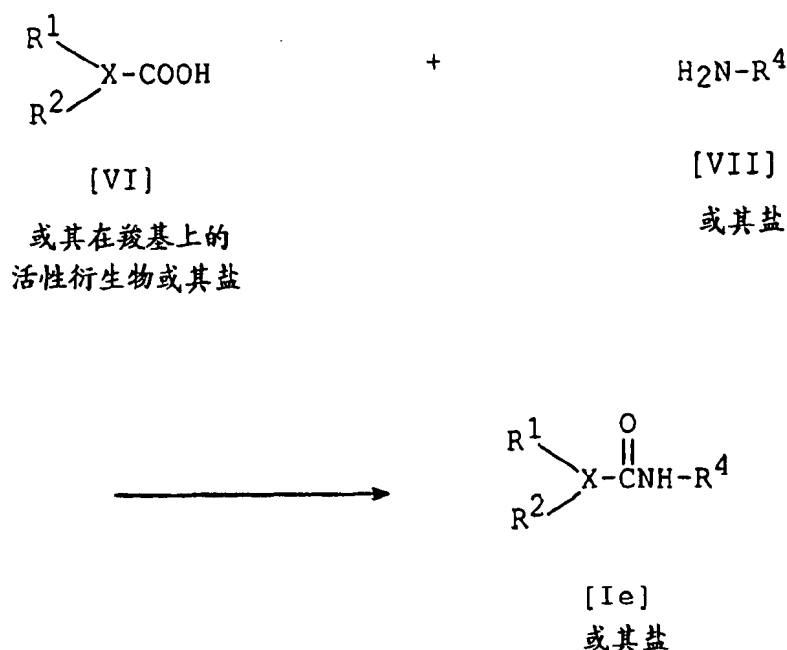
目的化合物[I]或其盐可用下列反应式所示的方法制得。

方法1



15

方法2方法3方法4

方法5

其中 R^1 , R^2 , R^3 , X 和 Q 各自如上所定义, 及 R^4 是可被低级烷氧基或卤素取代的芳基, 或吡啶基。

- 5 在本说明书以上和随后的描述中, 本发明范围内包括的各种定义的合适的例子在下文中详细说明。

除非另外规定术语“低级”意旨含有 1-6 个碳原子的基团。

- 合适的“低级烷基”和在术语“芳(低级)烷基”中低级烷基部分可以是直链或支链的 C_1 - C_6 烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 乙基丙基, 己基或等等, 其中优选的是甲基。

合适的“芳基”和在术语“芳(低级)烷基”, “芳基氧基”和“芳基氨基”中的芳基或芳部分可以是苯基, 萘基, 被低级烷基取代的苯基[如甲苯基, 二甲苯基, 2,4,6-三甲苯基, 异丙苯基, 二(叔丁基)苯基, 等等。]等等, 其中优选的是苯基。

- 15 合适的“卤素”可以是氟, 氯, 溴和碘, 其中优选的是氟。

合适的“芳(低级)烷基”可以是苄基, 苯乙基, 苯基丙基, 二苯甲基, 三苯甲游基等等, 其中优选的是苄基。

合适的“亚烷基”可以是直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基, 如亚甲基, 亚

乙基, 三亚甲基, 亚丙基, 四亚甲基, 五亚甲基, 六亚甲基, 甲基五亚甲基等等, 其中优选的是四亚甲基或五亚甲基。

合适的“亚链烯基”可以是直链或支链的 C_2-C_6 亚链烯基, 如 1, 2-亚乙烯基, 1, 3-亚丙烯基, 亚丁烯基, 亚戊烯基, 甲基亚戊烯基, 亚己烯基, 亚戊二烯基等, 其中优选的是亚丁烯基, 亚戊烯基, 甲基亚戊烯基。

合适的“低级烷氧基”可以是直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 甲基丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 己氧基等, 其中优选的是甲氧基。

合适的“环烃”可以是饱和或不饱和的环烃如环戊烷, 环己烷, 苯, 萘, 1, 2-二氢化茚, 茚等, 其中优选的是苯。

优选的化合物[I]是具有 R^1 为芳基或芳(低级)烷基, R^2 为芳基或芳(低级)烷基, R^3 为其中的每一个基团都可被卤素取代的芳基或芳基氨基, X 为 CH 或 N, Y 为单键或 $-NH-$, 以及 Q 为 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{--}$ 的化合物; 或具有 R^1 和 R^2 共同形成被芳基取代的或被任意被低级烷氧基取代的苯稠合的低级亚链烯基, R^3 为其中的每一个基团都可被卤素、吡啶基、或吡啶基氨基取代的芳基或芳基氨基, X 为 CH 或 N, Y 为单键或 $-NH-$, 以及 Q 为 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{--}$ 的化合物。

目的化合物[I]合适的盐是可药用的常规无毒盐并包括酸加成盐如无机酸加成盐[例如氢氯酸盐, 氢溴酸盐, 硫酸盐, 磷酸盐等], 有机酸加成盐[例如甲酸盐, 乙酸盐, 三氟乙酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 甲磺酸盐, 苯磺酸盐, 甲苯磺酸盐等], 氨基酸盐[例如天冬氨酸盐, 谷氨酸盐等], 金属盐如碱金属盐[例如钠盐, 钾盐等]及碱土金属盐[例如钙盐, 镁盐等]等等。

制备目的化合物[I]的方法在下文中详细说明。

方法 1

化合物[Ia]或其盐可通过化合物[II]或其盐与化合物[III]或其羧基上的活性衍生物或其盐反应而制得。

化合物[Ia]和[II]的合适盐可与化合物[I]举例说明的那些盐相同。

化合物[III]的合适盐和其羧基上的反应性衍生物可以是如化合

物[I]所举例说明的金属盐或碱土金属盐。

羧基上的活性衍生物或化合物[III]可包括酯, 酰基卤, 酸酐等。反应性衍生物的合适的例子可以是酰基卤[例如酰基氯, 酰基溴等]; 对称的酸酐; 与酸如脂族羧酸[例如乙酸, 新戊酸等]、取代的磷酸[例如二烷基磷酸, 二苯基磷酸等]的混合酸酐; 酯如取代或未取代的低级烷基酯[例如甲基酯, 乙基酯, 丙基酯, 己基酯, 三氯甲基酯, 等], 取代或未取代的芳(低级)烷基酯[例如苄基酯, 二苯甲基酯, 对氯苄基酯等。], 取代或未取代的芳基酯[例如苯基酯, 甲苯基酯, 4-硝基苯基酯, 2,4-二硝基苯基酯, 五氯苯基酯, 萘基酯等], 或与N,N-二甲基羟基胺, N-羟基琥珀酰亚胺, N-羟基苯邻二甲酰亚胺或1-羟基苯并三唑, 1-羟基-6-氯-1H-苯并三唑的酯, 等等。按照所用化合物[III]的种类可任选这些反应性衍生物。

反应通常在常规的溶剂中进行, 溶剂如水, 丙酮, 二噁烷, 氯仿, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 四氢呋喃, 乙酸乙酯, N,N-二甲基甲酰胺, 吡啶或任何其它的对反应无不利影响的有机溶剂。在这些溶剂中, 亲水溶剂可与水混合应用。

反应也优选在普通碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶等, 或在它们的混合物存在下进行。

当化合物[III]在反应中以游离酸形式或其盐的形式应用时, 反应优选在常规的缩合剂存在下进行, 缩合剂如N,N-二环己基碳化二亚胺, N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺, N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺, 亚硫酰氯, 草酰氯, 低级烷氧基碳基卤[例如氯甲酸乙酯, 氯甲酸异丁基酯等], 1-(对氯苯磺酰基氧基)-6-氯-1H-苯并三唑等等。

反应温度并不关键, 并且反应可在冷却至加热下进行。

方法 2

化合物[Ib]或其盐可通过化合物[II]或其盐与化合物[IV]反应而制得。

化合物[Ib]和[II]的合适盐可与化合物[I]举例说明的那些盐相同。

该反应通常在溶剂如二噁烷, 四氢呋喃, 苯, 甲苯, 氯仿, 二氯甲烷或任何其它的对反应无不利影响的有机溶剂中进行。

反应温度并不关键，并且反应可在冷却至温热下进行。

方法 3

化合物[Ic]或其盐可通过化合物[V]或其盐与化合物[III]或其羧基上的反应性衍生物或其盐反应而制得。

- 5 化合物[Ic]和[V]的合适盐可与化合物[I]举例说明的那些盐相同。

化合物[III]的合适盐和其羧基上的反应性衍生物可以是如化合物[I]所举例说明的金属盐或碱土金属盐。

- 10 该反应以大体与方法 1 相同的方式进行，因此该反应的反应方式和反应条件[例如溶剂，反应温度等]参考如方法 1 中所说明的反应方式和反应条件。

方法 4

化合物[Id]或其盐可通过化合物[V]或其盐与化合物[IV]反应而制得。

- 15 化合物[Id]和[V]的合适盐可与化合物[I]举例说明的那些盐相同。

该反应以大体与方法 2 相同的方式进行，因此该反应的反应方式和反应条件[例如溶剂，反应温度等]参考如方法 2 中所说明的反应方式和反应条件。

20 方法 5

化合物[Ie]或其盐可通过化合物[VI]或其羧基上的反应性衍生物或其盐与化合物[VII]或其盐反应而制得。

化合物[Ie]，[VI]的合适盐和其羧基上的反应性衍生物可与化合物[I]举例说明的相同。

- 25 化合物[VII]的合适盐可以是如化合物[I]所举例说明的酸加成盐。

该反应以大体与方法 1 相同的方式进行，因此该反应的反应方式和反应条件[例如溶剂，反应温度等]参考如方法 1 中所说明的反应方式和反应条件。

- 30 通过上述方法得到的化合物可用常规的方法如研磨，重结晶，柱色谱，再沉淀等进行分离和纯化。

应注意化合物[I]和其它化合物包括一种或多种立体异构体如由

于不对称碳原子和双键引起的光学异构体或几何异构体, 并且所有这些异构体和其混合物都包括在本发明的范围内。

另外, 应注意化合物[I]或其盐的任何溶剂化物[例如包封化合物(例如水化物, 乙醇化物等)]也包括在本发明的范围内。

- 5 目的化合物[I]及其盐具有强的强化胆碱能活性的作用, 并对治疗和/或预防哺乳动物中枢神经系统疾病, 更具体是治疗和/或预防遗忘症, 痴呆(老年性痴呆, 阿尔茨海默痴呆, 与各种疾病如脑血管性痴呆, 脑外伤后的痴呆, 由于脑肿瘤引起的痴呆, 由于慢性硬脑膜下血肿引起的痴呆, 由于正常压力脑积水引起的痴呆, 脑膜炎后痴呆,
- 10 帕金森氏疾病型痴呆等)等等有用。此外, 目的化合物期望用作治疗和/或预防下列疾病的药物: 精神分裂症, 抑郁症, 中风, 头损伤, 尼古丁退缩, 脊髓损伤, 焦虑症, 频尿, 尿失禁, 肌强直营养不良, 注意力不集中的过度反应症, 过度的日间睡眠(发作性睡眠病), 帕金森氏疾病或孤独症。

- 15 为了说明目的化合物[I]的作用, 化合物[I]的药理数据如下。

试验

大鼠阴茎勃起

(按照类似于 Jpn. J. Pharmacol., Vol. 64, 147-153(1994)所述的方法进行该试验)

- 20 (i) 方法

用 8 周大小的雄性 Fischer 344 大鼠(n=7)。在试验前连续三天每天处理所有大鼠 3 分钟。大鼠分 7 个一组进行试验并以半随机的次序给予各种剂量的试验化合物。使用前立即将试验化合物悬浮在 0.5% 的甲基纤维素中, 并在开始试验之前以 1ml/kg 的体积腹膜内给药。

- 25 注射后立即将大鼠放在有机玻璃箱(25x25x35cm)中并观察其行为 60 分钟, 期间计数阴茎勃起的次数。在每一箱子的后面放一镜子以促进大鼠。数据表示为平均数。

(ii) 试验结果

试验化合物 (实施例序号)	剂量 (mg/kg)	阴茎勃起 (次/小时)
2	0.32	0.57
6	0.32	0.60
8	0.1	0.60
7	0.1	0.71

很明显, 根据在 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vo.279, No. 3, 1157-1173(1996)中的描述, 具有
5 上述活性的化合物改善了记忆缺陷(即遗忘症, 痴呆等)。而且, 根据一些专利申请(例如 PCT 国际公开号 WO 98/27930 等)期望具有上述活性的化合物能有效地用作治疗和/或预防前述疾病的药物。

为了治疗的目的, 本发明化合物[I]及其可药用盐可以含有一种所述化合物, 作为活性组分, 与可药用载体如适于口服或非肠道给药的有机或无机固体, 半固体或液体赋形剂混合的药物制剂应用。药物
10 制剂可以是胶囊, 片剂, 糖衣丸, 颗粒剂, 栓剂, 溶液剂, 混悬剂, 乳剂等。如果需要, 在这些制剂中还可包括助剂, 稳定剂, 润湿剂或乳化剂, 缓冲液和其它常用的添加剂。

化合物[I]的剂量将依赖于患者的年龄和情况而变化, 化合物[I]的平均单剂量约为 0.1mg, 1mg, 10mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg
15 以及 1000mg 对治疗上述疾病是有效的。一般地, 每天给药量在 0.1mg/个体 (body) 和 1000mg/个体之间。

下列给出的制备例和实施例用于说明本发明。

制备例 1

20 向 4-甲基环己-3-烯甲酰基氯(2ml)的甲醇(20ml)和四氢呋喃(20ml)的混合物的溶液中加入氢氧化钠水溶液(4N, 20ml)。在室温下搅拌所得混合物 1 小时, 并蒸发。残余物用水和乙酸乙酯的混合物处理并调节 pH 至约 1。分离出有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并减压蒸发得到 4-甲基环己-3-烯甲酸, 未进一步纯化应用。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.60 (3H, s), 1.35-1.65 (1H, m),
1.75-2.2 (5H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 5.25-5.4 (1H,
m), 12.09 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 139.2

制备例 2

向 4-甲基环己-3-烯甲酸 (1.7g) 和三乙胺 (1.8ml) 的叔丁醇
5 (35ml) 溶液中加入二苯基磷酰基 (phosphoryl) 叠氮 (2.6ml), 并将反
应混合物回流 8 小时。将反应混合物冷却至室温后, 用乙酸乙酯稀释,
依次用盐酸 (1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。减压
蒸发得到残余物, 经硅胶 (150 ml) 柱色谱纯化, 用 1-3% 的乙酸乙酯
的正己烷溶液洗脱得到 1-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基环己-3-烯
10 (0.82g).

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.37 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.65-2.2
(6H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.68
(1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 234.3

制备例 3

在 0°C 下, 向 1-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基环己-3-烯 (0.4g) 的苯
甲醚 (0.4ml) 和二氯甲烷 (0.8ml) 混合溶液中加入三氟乙酸 (1.2ml) 并
15 将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。蒸发得到残余物, 用氯化氢的二噁烷
溶液 (4N, 2ml) 吸收。减压蒸发并用异丙醚研制得到 1-氨基-4-甲基
环己-3-烯的盐酸盐, 未经进一步纯化应用。

实施例 1

将 1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (0.25g) 和 4-苯氧基羰基氨基吡啶 (0.64g)
20 的 1, 2-二氯乙烷 (5ml) 溶液加热到 75°C 并保持 6 小时。蒸发溶剂得
到残余物, 经硅胶 (50 ml) 柱色谱纯化, 用 0-5% 的甲醇的二氯甲烷溶
液洗脱, 并用氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4N, 2ml) 处理。减压蒸发并用
异丙醚研制得到 1-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶的盐
酸盐 (0.43g).

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.05-2.35 (2H, m), 3.64 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 5.6-5.8 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 8.06 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.55 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.58 (1H, s), 14.72 (1H, br s)
 MASS (LD) (m/z) : 204.2

实施例 2

- 于室温下向搅拌着的 1, 2, 3, 6-四氢吡啶(82mg)的四氢呋喃(2ml)溶液中加入异氰酸(4-氟苯基)酯(0.112ml)。在室温下搅拌 10 小时后, 减压蒸发除去溶剂, 残余物用异丙醚研制得到 1-(4-氟苯基氨基甲酰基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(117mg)。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.0-2.2 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.85-3.95 (2H, m), 5.65-5.95 (2H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 8.47 (1H, s)
 MASS (LD) (m/z) : 243.1

实施例 3

- 10 按照与实施例 2 类似的方法得到下列化合物。

2-(4-氟苯基氨基甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.85 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.63 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (4H, s), 7.48 (2H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$), 8.60 (1H, s)
 MASS (LD) (m/z) : 293.2

实施例 4

- 15 在 0°C 下, 向 1-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基环己-3-烯(0.18g)的苯甲醚(0.18ml)和二氯甲烷(0.36ml)混合溶液中加入三氟乙酸(0.54ml)并将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。蒸发得到的残余物用 1, 2-二氯乙烷(5ml)吸收。向该混合物中加入三乙胺(0.6ml)和 4-苯氧基羰基氨基吡啶(0.183g), 并将所得混合物加热到 75°C 维持 6 小时。蒸发得到残余物, 经硅胶(50ml)柱色谱纯化, 用 7%的甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 并用氯化氢的乙酸乙酯溶液(4N, 2ml)处理。减压蒸发并
- 20

用异丙醚研制得到 N-(4-甲基环己-3-烯-1-基)-N'-(吡啶-4-基)脲的盐酸盐(0.144g).

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.64 (3H, s), 1.4-2.4 (6H, m), 3.6-3.9 (1H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=7Hz), 8.51 (2H, d, J=7Hz), 10.91 (1H, s), 14.50 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 232.2

实施例 5

- 5 在 0°C 下, 向 1-氨基-4-甲基环己-3-烯的盐酸盐(0.103g)的二氯甲烷(5ml)的悬浮液中依次加入吡啶(0.14ml)和 4-氟苯甲酰基氯(83 μ l). 将混合物温至室温并搅拌 1 小时后, 用水和乙酸乙酯的混合物处理. 分出的有机层依次用盐酸(1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥. 减压蒸发得到残余物, 该残余物经硅胶(50ml)柱色谱纯化, 用 0-20%的乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱得到 1-(4-氟苯甲酰基氨基)-4-甲基环己-3-烯(98mg).

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.59 (3H, s), 1.4-2.3 (6H, m), 3.8-4.1 (1H, m), 5.35-5.5 (1H, m), 7.27 (2H, t, J=9Hz), 7.89 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.25 (1H, d, J=7Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 234

实施例 6

按照与实施例 5 类似的方法得到下列化合物.

- 15 2-(4-氟苯甲酰基氨基)-1,2,3,4-四氢萘
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.65-1.9 (1H, m), 1.95-2.25 (1H, m), 2.7-3.1 (4H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 7.08 (4H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=7.5Hz)
MASS (APCI) (m/z) : 270

实施例 7

- 20 在 0°C 下, 向 1-氨基-4-甲基环己-3-烯的盐酸盐(103mg)的二氯甲烷(5ml)的悬浮液中依次加入吡啶(0.14ml)和 4-吡啶甲酰氯的盐酸盐(0.124g)和 N,N-二甲基氨基吡啶(0.11g). 将混合物温至室温并搅

拌 1 小时。用水和乙酸乙酯的混合物处理反应混合物，并调节 pH 至 4.6。分出的有机层依次用水及盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物，该残余物经异丙醚研制得到 1-(吡啶-4-基羧基氨基)-4-甲基环己-3-烯(46mg)。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.64 (3H, s), 1.45-3.35 (6H, m),
3.8-4.1 (1H, m), 5.25-5.45 (1H, m), 7.74 (2H, dd,
J=1.6, 4.5Hz), 8.53 (1H, d, J=7.5Hz), 8.70 (2H, dd,
J=1.6, 4.5Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 217

5

实施例 8

按照与实施例 7 类似的方法得到下列化合物。

2-(吡啶-4-基羧基氨基)-1, 2, 3, 4-四氢萘

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-1.9 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m),
2.7-3.15 (4H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 7.10 (4H, s),
7.78 (2H, dd, J=1.6, 4.5Hz), 8.65-8.8 (3H, m)

MASS (APCI) (m/z) : 253

10 实施例 9

1) 在 0°C 下，向 1-叔丁氧基羧基氨基-4-甲基环己-3-烯(0.18g) 的苯甲醚(0.18ml)和二氯甲烷(0.36ml)的混合溶液中加入三氟乙酸(0.54ml)并将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。蒸发得到含 1-氨基-4-甲基环己-3-烯的残余物。

15 2) 用二氯甲烷(5ml)处理含 1-氨基-4-甲基环己-3-烯的残余物。在 0°C 下，向该混合物中加入三乙胺(0.6ml)和异氰酸(4-氟苯基)酯(97 μ l)并将所得混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。减压蒸发得到残余物，用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层用盐水洗涤，减压蒸发，并用正己烷研制得到 N-(4-甲基环己-3-烯-1-基)-N'-(4-氟苯基)脲(0.206g)。

20

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.63 (3H, s), 1.3-1.9 (3H, m),
 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.4 (1H, m), 3.6-3.85 (1H, m),
 5.25-5.35 (1H, m), 6.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.04 (2H,
 t, $J=9\text{Hz}$), 7.36 (2H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$), 8.38 (1H, s)
 MASS (LD) (m/z) : 271.2

实施例 10

按照与实施例 2 类似的方法用 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢萘作为原料
 5 得到下列化合物。

N-(4-氟苯基)-N'-(1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基)脲

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.6-1.8 (1H, m), 1.8-2.05 (1H, m),
 2.63 (1H, dd, $J=8, 16\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.02
 (1H, dd, $J=5, 16\text{Hz}$), 3.8-4.1 (1H, m), 6.22 (1H, d,
 $J=7.5\text{Hz}$), 6.95-7.2 (2H, m), 7.12 (4H, s), 7.3-7.45
 (2H, m), 8.40 (1H, s)
 MASS (APCI) (m/z) : 285

实施例 11

在 0°C 下, 向氨基二苯基甲烷 (0.4g) 的二氯甲烷(5ml)溶液中
 10 依次加入吡啶(0.21ml)和 4-氟苯甲酰氯(0.23ml)。将混合物温至室
 温并搅拌 1 小时后, 用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层依
 次用盐酸(1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压
 蒸发得到残余物, 经用异丙醚研制得到(4-氟苯甲酰基氨基)-二苯基
 甲烷(0.49g)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.40 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.45 (12H,
 m), 8.01 (2H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$), 9.30 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
 MASS (APCI) (m/z): 306

15

实施例 12

在 0°C 下, 向 4-氟苯胺(0.2g)的二氯甲烷(10ml)溶液中依次加入
 吡啶(0.19ml)和二苯基氨基甲酰基氯(0.417g)。将混合物温至室温并
 搅拌 10 小时, 并向该混合物中加入 N,N-二甲基氨基吡啶(0.22g),
 20 将混合物再搅拌 1 小时。反应混合物用水和乙酸乙酯的混合物处理。

分出的有机层依次用盐酸(1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物, 经用异丙醚研制得到 N,N-二苯基-N'-4-氟苯基脲(0.384g)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.07 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.15-7.3 (6H, m),
7.3-7.5 (6H, m), 8.45 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 307

5 实施例 13

在 0°C 下, 向(R)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐(0.9g)的二氯甲烷(15ml)溶液中依次加入三乙胺(1.71ml)和 4-氟苯甲酰基氯(0.58ml)。将混合物温至室温并搅拌 1 小时, 用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层依次用盐酸(1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物, 经用异丙醚研制得到

10 (R)-4-氟-N-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)苯甲酰胺(1.26g)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.89 (1H, m), 1.95-2.16 (1H, m),
2.70-3.14 (4H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 7.09 (4H, s),
7.30 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.86-8.04 (2H, m), 8.45 (1H,
d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 270.3

实施例 14

在 0°C 下, 向(S)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐(0.9g)的二氯甲

15 烷(15ml)的溶液中依次加入三乙胺(1.71ml)和 4-氟苯甲酰基氯(0.58ml)。将混合物温至室温并搅拌 1 小时, 用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层依次用盐酸(1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物, 经用异丙醚研制得到

(S)-4-氟-N-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)苯甲酰胺(1.26g)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.89 (1H, m), 1.95-2.16 (1H, m),
2.70-3.14 (4H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 7.09 (4H, s),
7.30 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.86-8.04 (2H, m), 8.45 (1H,
d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 270.3

实施例 15

在 0°C 下向 7-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-胺 (0.49g) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中依次加入吡啶 (0.29ml) 和 4-氟苯甲酰氯 (0.33ml)。将混合物温至室温并搅拌 1 小时, 用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层依次用盐酸 (1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物, 经用异丙醚研制得到 4-氟-N-(7-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基) 苯甲酰胺 (497mg)。

NMR (DMSO-d₆; δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m),
2.63-3.10 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m),
6.60-6.79 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30 (2H, t, J=8.9Hz), 7.89-8.04 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=7.6Hz)

MASS (APCI) (m/z): 300

实施例 16

在 0°C 下, 向 6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-胺 (0.57g) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中依次加入三乙胺 (0.46ml) 和 4-氟苯甲酰氯 (0.30ml)。将混合物温至室温并搅拌 1 小时, 用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层依次用盐酸 (1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物, 经用异丙醚研制得到 4-氟-N-(6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基) 苯甲酰胺 (0.59g)。

NMR (DMSO-d₆; δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m),
2.60-3.07 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.00-4.30 (1H, m),
6.60-6.75 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30 (2H, t, J=8.9Hz), 7.80-8.04 (2H, m), 8.42 (1H, d, J=7.6Hz)

MASS (APCI) (m/z): 300

15

实施例 17

在 0°C 下, 向 2, 3-二氢化茚-2-基胺 (0.297g) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中依次加入吡啶 (0.23ml) 和 4-氟苯甲酰氯 (0.26ml)。将混合物温至室温并搅拌 1 小时, 用水和乙酸乙酯的混合物处理。分出的有机层依次用盐酸 (1N), 碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。减压蒸发得到残余物, 用异丙醚研制得到 4-氟-N-(2, 3-二氢化茚-2-

基) 苯甲酰胺 (0.325g).

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.94 (2H, dd, $J=6.7$, 16.0Hz), 3.24
(2H, dd, $J=6.7$, 16.0Hz), 4.55-4.80 (1H, m), 7.06-
7.40 (6H, m), 7.83-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d,
 $J=6.7$ Hz)

MASS (APCI) (m/z): 256