

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D295/135

## [12] 发明专利申请公开说明书

C07D295/155 C07D211/26

C07D211/34 C07C237/24

A61K 31/495 A61K 31/445

[21] 申请号 98809246.8

[43]公开日 2000 年 10 月 18 日

[11]公开号 CN 1270585A

[22]申请日 1998.7.15 [21]申请号 98809246.8

[30]优先权

[32]1997.7.25 [33]SE [31]9702799-9

[86]国际申请 PCT/SE98/01390 1998.7.15

[87]国际公布 WO99/05134 英 1999.2.4

[85]进入国家阶段日期 2000.3.17

[71]申请人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72]发明人 S·贝里 M·林德贝里 S·洛斯

S·O·托尔贝里 B·乌尔夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

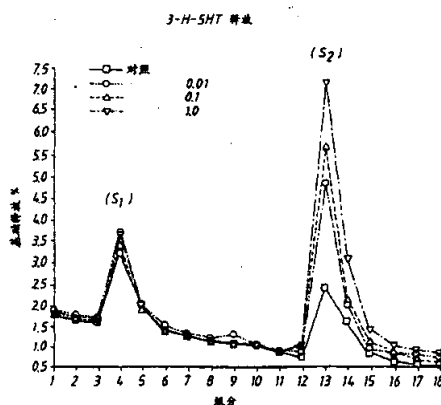
代理人 关立新 周慧敏

权利要求书 9 页 说明书 87 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 取代的 1,2,3,4-四氢化萘衍生物

[57]摘要

本发明涉及作为游离碱形式(R)-对映体、(S)-对映体或外消旋物的式(I)的新型哌啶基或哌嗪基取代的 1,2,3,4-四氢化萘衍生物或其可药用的盐,其中 X 是 N 或 CH; Y 是 NR<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N R<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>-CO, CO-NR<sub>2</sub>或 NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, 其中 R<sub>2</sub>是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; R<sub>1</sub>是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基; R<sub>3</sub>是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基, 其中芳基是苯基或含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳环, 它们可以被单或双取代, n 是 0-4; R<sub>9</sub>是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, 卤素, CN, C F<sub>3</sub>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, S O<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, 含 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环, 其中取代基是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; 或是 COR<sub>8</sub>; 其中 R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和 R<sub>8</sub>定义同上; 本发明还涉及它们的制备方法, 含有所述治疗活性化合物的药物组合物, 以及所述活性化合物在治疗中的应用。

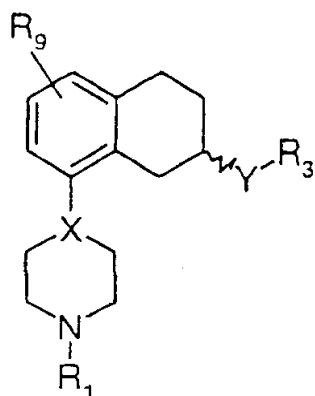


知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 作为 (R)-对映体、(S)-对映体或外消旋物的游离碱形式的式 I 化合物, 或其可药用盐或溶剂化物



(I)

其中

X 是 N 或 CH;

Y 是  $\text{NR}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-NR}_2$ 、 $\text{NR}_2\text{-CO}$ 、 $\text{CO-NR}_2$  或  $\text{NR}_2\text{SO}_2$ , 其中  $\text{R}_2$  是 H 或  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基;

$\text{R}_1$  是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基;

$\text{R}_3$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基或  $(\text{CH}_2)_n$ -芳基, 其中芳基是苯基或含选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的杂芳环, 并可被  $\text{R}_4$  和/或  $\text{R}_5$  单或双取代;

其中  $\text{R}_4$  是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基、卤素、CN、 $\text{CF}_3$ 、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基、 $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_3\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、苯基、苯基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、苯氧基、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基苯基; 含有选自 N、O、S、SO 和  $\text{SO}_2$  的一或二个杂原子的任选取代的杂环, 其中取代基是选自  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基和苯基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基; 含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的任选取代的杂芳环, 其中取代基选自  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基和苯基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基; 或  $\text{COR}_8$ ;

其中  $\text{R}_6$  是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基;

$\text{R}_7$  是氢、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基; 和

$R_8$  是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $CF_3$ 、 $NR_6R_7$ 、苯基，含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的杂芳环，或含有选自 N、O、S、SO 和  $SO_2$  的一或二个杂原子的杂环；

其中  $R_5$  是 H、OH、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、卤素、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_1 - C_6$  烷氧基；

$n$  是 0 - 4；

$R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCH_2F$ 、卤素、CN、 $CF_3$ 、OH、 $C_1 - C_6$  烷氧基， $C_1 - C_6$  烷氧基 -  $C_1 - C_6$  烷基、 $NR_6R_7$ 、 $SO_3CH_3$ 、 $SO_3CF_3$ 、 $SO_2NR_6R_7$ ；含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环，其中取代基是  $C_1 - C_6$  烷基；或  $COR_8$ ；其中  $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  的定义同上。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 Y 是  $NR_2-CO$  或  $CO-NR_2$ 。

3. 根据权利要求 1 - 2 中任一化合物，其中 X 是 N。

4. 根据权利要求 1 - 3 中任一化合物，其中  $R_1$  是 H 或  $C_1 - C_6$  烷基。

5. 根据权利要求 1 - 4 中任一化合物，其中  $R_3$  是  $(CH_2)_n$  - 芳基。

6. 根据权利要求 1 - 4 中任一化合物，其中  $R_3$  是被  $R_4$  取代的  $(CH_2)_n$ -芳基，含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的任选取代的杂环或杂芳环，或是  $COR_8$ 。

7. 根据权利要求 5 和 6 中任一化合物，其中  $n = 0$ 。

8. 根据权利要求 6 的化合物，其中  $R_8$  是含 2 个选自 N 和 O 的杂原子的杂环。

9. 根据权利要求 1 - 8 中任一化合物，其中  $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷基、 $OCHF_2$ 、卤素或  $C_1 - C_6$  烷氧基。

10. 根据权利要求 1 - 9 中任一化合物，其中 X 是 N，Y 是  $NR_2CO$ ， $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷氧基。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中 X 是 N、Y 是  $NR_2CO$ ， $R_4$  是吗啉代或  $COR_8$ ， $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷氧基。

12. 根据权利要求 1 - 9 中任一化合物，其中 X 是 N，Y 是  $NR_2CO$ ， $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷基。

13. 根据权利要求1-9中任一的化合物, 其中X是N, Y是NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub>是H, R<sub>3</sub>是(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基, R<sub>9</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

14. 根据权利要求12的化合物, 其中X是N, Y是NR<sub>2</sub>CO, R<sub>4</sub>是吗啉代或COR<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

5 15. 一种化合物, 该化合物是游离碱形式的下述化合物或其可药用盐或溶剂化物:

(R)-N-[5-甲氧基甲基]-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

10 (R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-三氟甲基苯甲酰胺;

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

(R)-N-[5-溴-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

15 (R)-N-[5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-丁氧基苯甲酰胺;

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

20 (R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代羧基苯甲酰胺;

(R)-N-[5-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代羧基苯甲酰胺;

25 N-(4-吗啉代苯基)-8-(4-甲基哌嗪基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺;

N-(吗啉代羧基苯基)-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺;

30 (R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-(4-吗啉代羧基)苯甲酰胺;

(R)-N-[5-二氟甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺; 和

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺。

5 16. 一种药物制剂, 其中含有作为活性组分的治疗有效量的权利要求 1 - 15 中任一的化合物, 和任选地与其组合的稀释剂、赋形剂或惰性载体, 所述化合物为游离碱形式的对映体或外消旋物, 或其可药用的盐或溶剂化物。

10 17. 根据权利要求 16 的药物制剂, 该药物制剂用于治疗 5-羟色胺介导的疾病。

18. 根据权利要求 16 或 17 中任一的药物制剂, 该药物制剂用于治疗情绪障碍、焦虑症、病态人格 ( personality disorders )、肥胖、厌食、贪食、经前综合症、性欲紊乱、酒精中毒、滥吸烟草、孤独症、注意力不集中症、活动亢进症、偏头痛、记忆障碍、病态攻击行为、  
15 精神分裂症、内分泌失调、中风、运动障碍、帕金森氏症、体温调节紊乱、疼痛、高血压、尿失禁、血管痉挛和肿瘤生长控制。

19. 权利要求 1 - 15 中任一定义的化合物用于治疗。

20. 权利要求 19 定义的化合物用于治疗中枢神经系统疾病。

21. 权利要求 20 定义的化合物用于治疗情绪障碍、焦虑症、病  
20 态人格、肥胖、厌食、贪食、经前综合症、性欲紊乱、酒精中毒、滥吸烟草、孤独症、注意力不集中症、活动亢进症、偏头痛、记忆障碍、病态攻击行为、精神分裂症、内分泌失调、中风、运动障碍、帕金森氏病、体温调节紊乱、疼痛、高血压。

22. 权利要求 19 定义的化合物用于治疗尿失禁、血管痉挛和肿  
25 瘤生长控制。

23. 权利要求 19 定义的化合物用于治疗 5-羟色胺介导的疾病。

24. 权利要求 23 定义的化合物用作 h5-HT<sub>1B</sub> 拮抗剂。

25. 权利要求 1 - 15 中任一的化合物在制备治疗中枢神经系统  
30 疾病和/或尿失禁、血管痉挛及肿瘤生长控制的药物中的应用。

26. 根据权利要求 25 的用途, 在制备治疗以下病症的药物: 情绪障碍、焦虑、病态人格、肥胖、厌食、贪食、经前综合症、性欲紊

乱、酒精中毒、滥吸烟草、孤独症、注意力不集中症、活动亢进症、偏头痛、记忆障碍、病态攻击行为、精神分裂症、内分泌失调、中风、运动障碍、帕金森氏症、体温调节紊乱、疼痛、高血压药中的应用。

27. 权利要求 1 - 15 中任一化合物在制备治疗 5 - 羟色胺介导的病证的药物中的应用。

28. 根据权利要求 27 中的用途，其中权利要求 1 - 15 中任一化合物用作 h5-HT<sub>1B</sub> 拮抗剂。

29. 一种治疗中枢神经系统和/或尿失禁、血管痉挛及肿瘤生长控制的方法，该方法是使需要这种治疗的哺乳动物，包括人，施用治疗有效量的权利要求 1 - 15 中任一化合物。

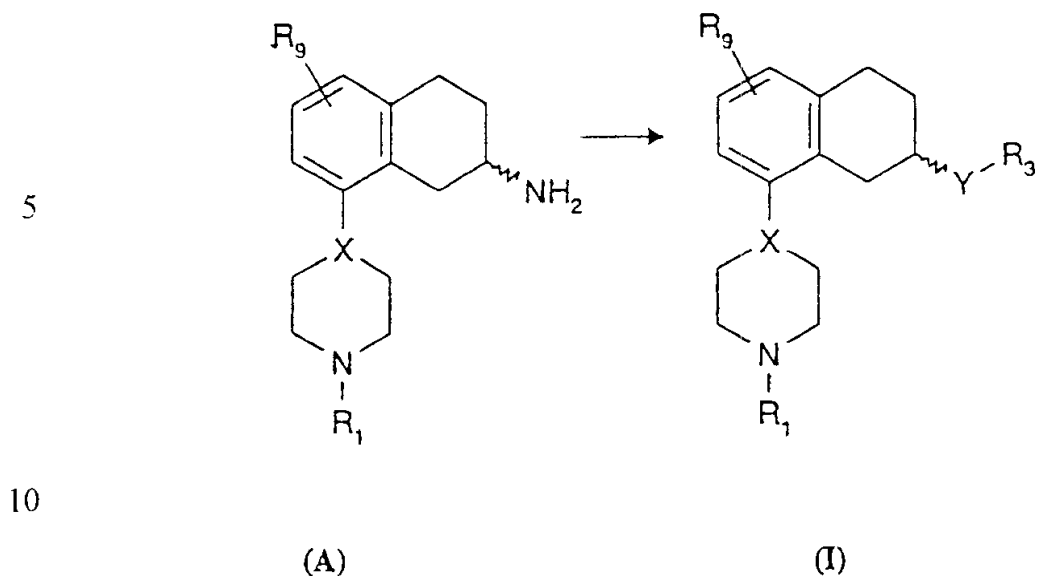
30. 根据权利要求 29 的方法，该方法用于治疗以下病症：情绪障碍、焦虑、病态人格、肥胖、厌食、贪食、经前综合症、性欲紊乱、酒精中毒、滥吸烟草、孤独症、注意力不集中症、活动亢进症、偏头痛、记忆障碍、病态攻击行为、精神分裂症、内分泌失调、中风、运动障碍、帕金森氏症、体温调节紊乱、疼痛、高血压。

31. 根据权利要求 29 的方法，该方法用于治疗 5 - 羟色胺介导的疾病。

32. 根据权利要求 31 的方法，其中权利要求 1 - 14 中任一化合物用作 h5-HT<sub>1B</sub> 拮抗剂。

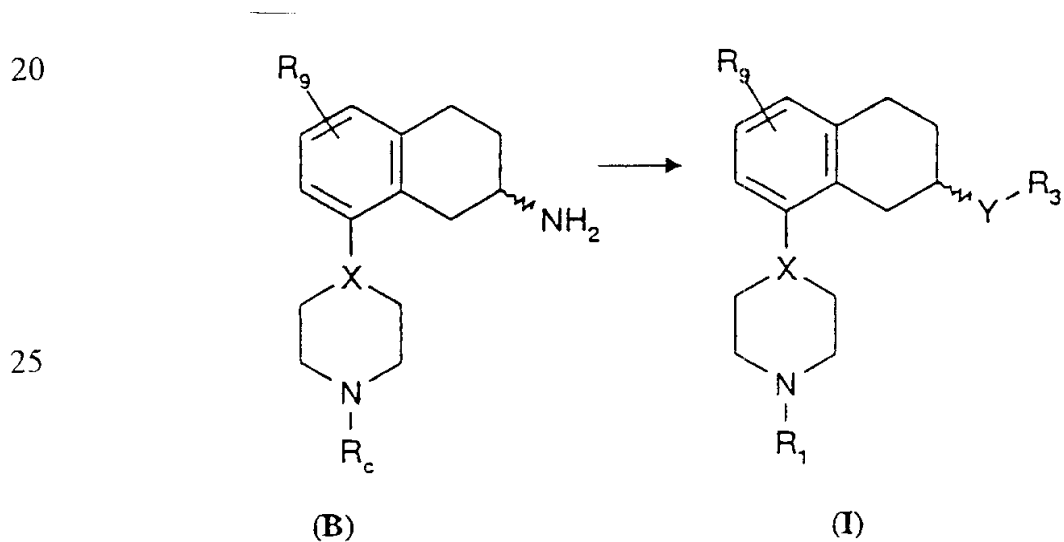
33. 一种制备权利要求 1 的式 I 化合物的方法，包括 A (i)

在 R<sub>1</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基，Y 是 NR<sub>2</sub>CO，R<sub>2</sub> 是氢，X、R<sub>3</sub> 和 R<sub>9</sub> 同权利要求 1 中通式 I 的定义，其中 R<sub>9</sub> 是对某些酰化剂敏感的取代基时除外的情形下，用活化的羧酸 R<sub>3</sub>-COL，其中 L 是一个离去基团，或用羧酸 R<sub>3</sub>-COOH 及活化剂，将式 A 化合物酰化；



A (ii)

在  $R_1$  是氢,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_2$  是氢,  $R_c$  是保护基,  $X$ 、 $R_3$  和  $R_9$  同权利要求 1 中通式 I 的定义的情形, 其中  $R_9$  是对某些酰化剂敏感的取代基时除外的情形下, 用活化的羧酸  $R_3COL$ , 其中  $L$  是一个离去基团, 或用羧酸  $R_3-COOH$  及活化剂, 将式 B 化合物酰化,

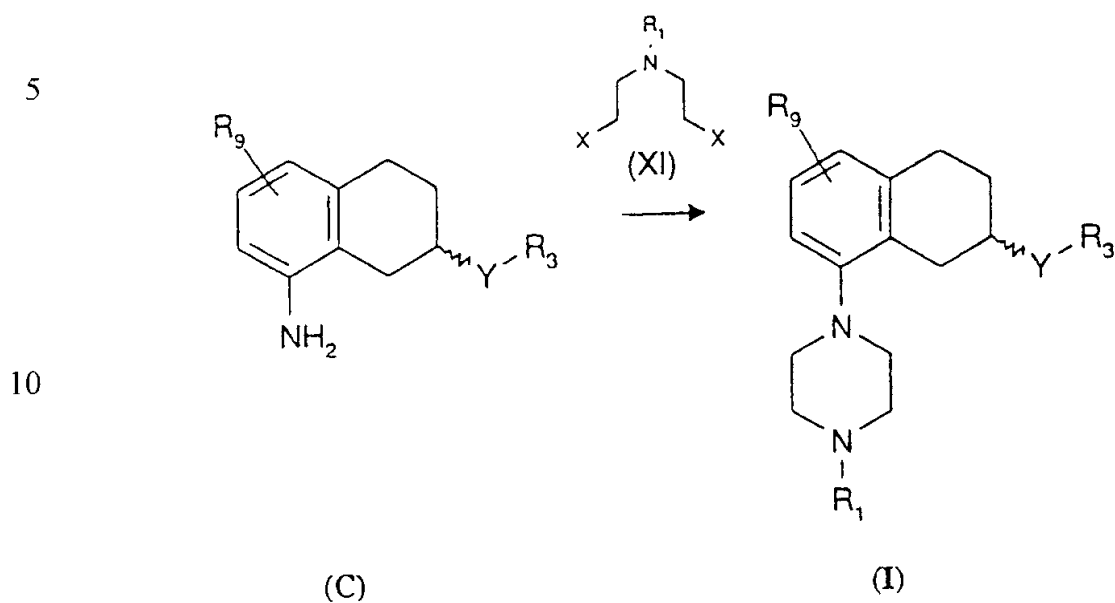


30 随后除去保护基  $R_c$ ;

B.

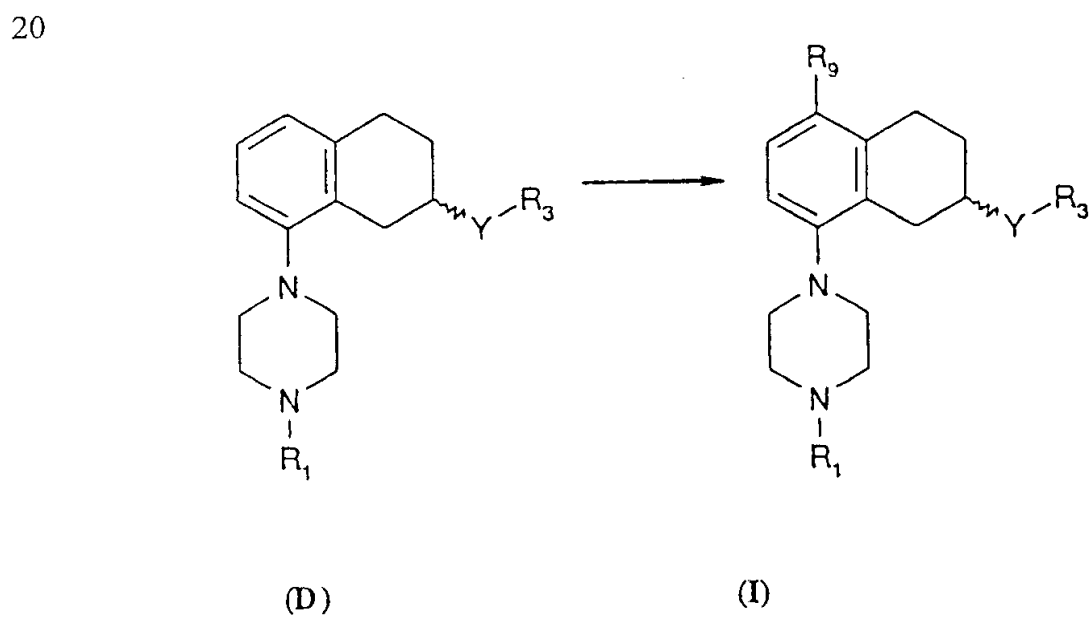
在  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_9$  同权利要求 1 中通式 I 的定义,

其中  $R_9$  是对某些烷基化试剂敏感的取代基时除外的情形下，用式 XI 化合物与式 C 化合物反应



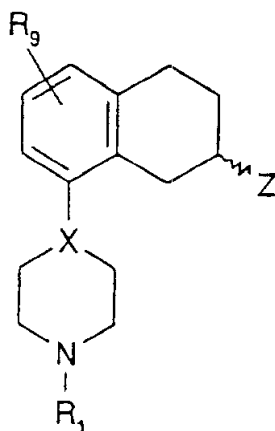
15 其中 X 是一个离去基团；  
C.

在 Y 是  $NR_2CO$ ， $R_9$  是卤素， $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  同权利要求 1 中通过式 I 的定义的情形下，用合适的卤化剂如  $Br_2$ 、 $Cl_2$ 、 $I_2$ 、 $ICl$  或  $SO_2Cl_2$  与式 D 化合物反应



### 34. 下式化合物,

5



10

其中

$X = N$  或  $CH$ ;

$Z = NH_2$  或  $COOH$ ;

$R_1$  是  $H$ ,  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基;

15

$R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ , 卤素,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $C_1 - C_6$  烷氧基,  $C_1 - C_6$  烷氧基- $C_1 - C_6$  烷基,  $NR_6R_7$ ,  $SO_3CH_3$ ,  $SO_3CF_3$ ,  $SO_2NR_6R_7$ , 含选自  $N$  和  $O$  的 1 或 2 个杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环, 其中取代基是  $C_1 - C_6$  烷基; 或是  $COR_8$ ; 其中

20

$R_6$  是  $H$ ,  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基;

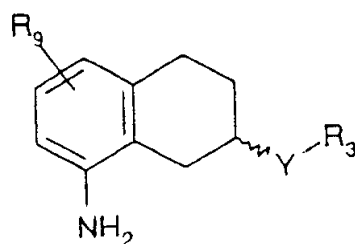
$R_7$  是  $H$ ,  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基; 和

$R_8$  是  $C_1 - C_6$  烷基,  $C_3 - C_6$  环烷基,  $CF_3$ ,  $NR_6R_7$ , 苯基, 含选自  $N$ 、 $O$  和  $S$  的 1 或 2 个杂原子的杂芳环, 或含选自  $N$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$  和  $SO_2$  的 1 或 2 个杂原子的杂环基, 其中  $R_6$  和  $R_7$  定义如上。

25

### 35. 下式化合物,

30



其中

Y 是  $\text{CONR}_2$ 、其中  $\text{R}_2$  是 H 或  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基；

$\text{R}_3$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基或  $(\text{CH}_2)_n$ -芳基，其中芳基是苯基或含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳环，它们可以被  $\text{R}_4$  和/或  $\text{R}_5$  单取代或双取代；

5 其中  $\text{R}_4$  是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基、卤素、CN、 $\text{CF}_3$ 、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基、 $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_3\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、苯基、苯基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、苯氧基、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基苯基；含 1 或 2 个选自 N、O、S、SO 和  $\text{SO}_2$  的杂原子的任选取代的杂环基，其中取代基是选自  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基和苯基- $\text{C}_1$   
10 -  $\text{C}_6$  烷基；含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的任选取代的杂芳环，其中取代基是选自  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基和苯基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基；或是  $\text{COR}_8$ ；

其中  $\text{R}_6$  是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  烷基； $\text{R}_7$  是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基； $\text{R}_8$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基、  
15  $\text{CF}_3$ 、 $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、苯基，含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳环基，或含 1 或 2 个选自 N、O、S、SO 和  $\text{SO}_2$  的杂原子的杂环基，其中  $\text{R}_6$  和  $\text{R}_7$  定义如上；

其中  $\text{R}_5$  是 H、OH、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、卤素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基；

20 n 是 0 - 4；和

$\text{R}_9$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{F}$ 、卤素、CN、 $\text{CF}_3$ 、OH、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基， $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{SO}_3\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_3\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ ，含 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环，其中  
25 取代基是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基；或是  $\text{COR}_8$ ；其中  $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  定义如上。

# 说明书

取代的 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘衍生物

## 5 发明的领域

本发明涉及游离碱形式的新的哌啶基或哌嗪基取代的 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘衍生物 (R) - 对映体、(S) - 对映体或外消旋物, 或其可药用的盐, 它们的制备方法, 含有所述治疗活性化合物的药物组合物以及所述活性化合物在治疗中的应用。

- 10 本发明的目的之一是提供用于治疗用途的化合物, 尤其是对哺乳动物 (包括人) 中被称为  $5\text{-HT}_{1B}$  受体 (以前称作  $5\text{-HT}_{1DB}$  受体) 的 5 - 羟色胺受体亚群具有选择性作用的化合物。

本发明的另一目的是提供口服后具有治疗作用的化合物。

## 15 现有技术

作为  $5\text{-HT}_{1D}$  拮抗剂的不同种类的哌嗪基取代的 N - 苯甲酰苯胺衍生物特别地公开于 EP 533266、EP 533267、EP 533268、GB 2273930 和 WO 95/11243 中。

- 20 WO 94/13659 公开了极为广泛的一类稠合苯并化合物, 在其芳香环中具有对位取代的哌啶基或哌嗪基, 据称该类化合物可与  $5\text{-HT}_{1A}$  受体结合。

WO 94/21619 公开了可以被哌啶基或哌嗪基取代的全芳香萘环体系, 该化合物据称也是有效的血清素 ( $5\text{HT}_1$ ) 激动剂和拮抗剂。

- 25 EP 402923 公开了 2 - 氨基烷基或亚烷基芳族取代的 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘衍生物, 在四氢化萘环的 5 位上进一步被氮取代, 该化合物起多巴胺激动剂的作用。

## 发明背景

- 30 各种中枢神经系统疾病如抑郁、焦虑等看来与神经递质去甲肾上腺素 (NA) 和 5 - 羟色胺 (5-HT) 的失调有关, 后者也称作血清素。最常用于治疗抑郁的药物的作用据信是改进这些生理激动剂之一或二者的神经传递作用。似乎 5-HT 神经传递作用的增强主要是影

响受压抑的情绪和焦虑，而去甲肾上腺素神经传递作用则影响抑郁患者中发生的迟缓症状。本发明涉及对 5-HT 神经传递作用有影响的化合物。

血清素，或 5-HT 活性被认为与很多不同类型的精神病有关。例如认为 5-HT 活性增加与焦虑有关，而 5-HT 释放的减少则与抑郁有关。血清素还与各式各样的病症有关，例如饮食紊乱、胃肠失调、心血管调节及性行为等。

### 5-HT 受体

5-HT 的各种作用可能与含血清素的神经元激发几种激素（如皮质醇、促乳素、 $\beta$ -内啡肽、加压素等）的分泌有关。这些激素的分泌都在特定的基础上受几种不同的 5-HT（血清素）受体亚型调节。借助分子生物学技术，目前已将这些受体分类成 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>5</sub>、5-HT<sub>6</sub>和 5-HT<sub>7</sub>，其中 5-HT<sub>1</sub>受体进一步分成 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>和 5-HT<sub>1F</sub>亚型。各受体亚型与不同的血清素功能有关并具有不同的性质。

### 5-HT 传递的调节

5-HT 在神经末端的释放受两种不同亚型的 5-HT 受体反馈调节。抑制性 5-HT<sub>1A</sub>自身受体位于缝际核中细胞体上，在受 5-HT 激发时它减小 5-HT 神经元中的脉冲传播，从而减少了神经末端处的 5-HT 释放。另一种抑制性 5-HT 受体亚型位于 5-HT 神经末端上，这种 h5-HT<sub>1B</sub>受体（在啮齿动物中为 r-5HT<sub>1B</sub>受体）通过控制释放出的 5-HT 的数量调节 5-HT 的突触浓度。这些末端自身受体的拮抗剂因此能通过神经冲动增加释放出的 5-HT 的数量，这在体外和体内试验中都得到显示。

因此，使用末端 h5-HT<sub>1B</sub>自身受体的拮抗剂将增大突触的 5-HT 浓度并增强在 5-HT 体系内的传递。这样就会产生抗抑郁作用，从而使其可作为治疗抑郁的药物。

还存在其它位置的 h5-HT<sub>1B</sub>受体亚型。这些突触后受体中大部分像是位于其它神经元系统的神经末端上（所谓杂受体）。因为 h5-HT<sub>1B</sub>受体调节抑制性响应，所以这种受体亚型的拮抗剂也会增加非 5-HT

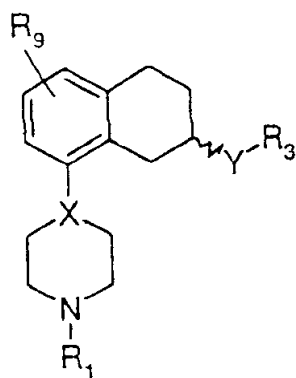
的其它神经递质的释放。

具有  $h5-HT_{1B}$  活性的化合物可以根据熟知和公认的药理试验分成全面激动剂、部分激动剂和拮抗剂。

## 5 发明公开

本发明的目的是提供对  $h5-HT_{1B}$  受体具有选择性作用(优选拮抗性质)并具有良好生物药效率的化合物。研究了对于选自如  $5-HT_{1A}$ 、 $5-HT_{2A}$ 、 $D_1$ 、 $D_{2A}$ 、 $D_3$ 、 $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体的其它受体的作用。

因此,本发明提供了作为(R)-对映体、(S)-对映体或外消旋物的游离碱形式的式 I 化合物,或其可药用盐或溶剂化物,它们对  $h5-HT_{1B}$  受体具有高度选择性作用,在口服后显示出充分的生物药效率,



(I)

其中

X 是 N 或 CH;

Y 是  $NR_2CH_2$ 、 $CH_2-NR_2$ 、 $NR_2-CO$ 、 $CO-NR_2$  或  $NR_2SO_2$ , 其中  $R_2$  是 H 或  $C_1 - C_6$  烷基;

$R_1$  是 H、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基;

$R_3$  是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基或  $(CH_2)_n$ -芳基, 其中芳基是苯基或含选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的杂芳环, 并可被  $R_4$  和/或  $R_5$  单或双取代;

其中  $R_4$  是 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、卤素、CN、 $CF_3$ 、OH、 $C_1 - C_6$  烷氧基、 $NR_6R_7$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_3CH_3$ 、 $SO_3CF_3$ 、

SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、苯基、苯基 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基、苯氧基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基苯基；含有选自 N、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> 的一或二个杂原子的任选取代的杂环，其中取代基是选自 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基和苯基 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基；含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的任选取代的杂芳环，其中取代基选自 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基和苯基 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基；或 COR<sub>8</sub>；

其中 R<sub>6</sub> 是 H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基；

R<sub>7</sub> 是氢、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基；和

R<sub>8</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基、CF<sub>3</sub>、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、苯基，含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的杂芳环，或含有选自 N、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> 的一或二个杂原子的杂环；

其中 R<sub>5</sub> 是 H、OH、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、卤素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基或 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷氧基；

n 是 0 - 4；

R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>F、卤素、CN、CF<sub>3</sub>、OH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷氧基 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>；含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环，其中取代基是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基；或 COR<sub>8</sub>；其中 R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 和 R<sub>8</sub> 的定义同上。

在本文中，C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基可以是直链或支链。C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基或异己基。

在本文中，C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷氧基可以是直链或支链。C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、叔戊氧基、新戊氧基、正己氧基或异己氧基。

在本文中，C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在本文中，卤素可以是氟、氯、溴或碘。

在本文中，含有选自 N、O 和 S 的一或二个杂原子的杂芳环优选是 5 - 或 6 - 元杂芳环，可以是呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻

唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基或噻吩基。杂芳环可以是取代的或未取代的。

在本文中,含有选自 N、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> 的一或二个杂原子的杂环可以任意地含有羰基官能基,优选是 5 -、6 - 或 7 - 元杂环,可以是咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、硫代吗啉基,优选哌啶子基、1 - 哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代和 4 - 哌啶酮 - 1 - 基。

本发明的一个优选实施方案涉及式 I 化合物,其中 Y 是 NHCO 或 CONH,即酰胺。在这些化合物中,优选其中 R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷氧基、OCHF<sub>2</sub> 或 OCH<sub>2</sub>F,且 R<sub>3</sub> 是未取代的苯基或者单或双取代的苯基,尤其是邻位、间位或对位取代的苯基的化合物,特别优选其中取代基 R<sub>4</sub> 是苯基、苯基 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基、环己基、哌啶子基、1 - 哌嗪基、吗啉代、CF<sub>3</sub>、4 - 哌啶酮 - 1 - 基、正丁氧基或 COR<sub>8</sub>,其中 R<sub>8</sub> 是苯基、环己基、4 - 哌啶酮 - 1 - 基、1 - 哌嗪基、吗啉代、CF<sub>3</sub>、哌啶子基或 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 的化合物。

#### 取代基组合实例:

X 是 N, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub> - 苯基, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 CH, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>4</sub> 是苯基、苯甲基或苯乙基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 OCH<sub>3</sub>;

X 是 CH, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub> - 苯基, R<sub>4</sub> 是哌啶子基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 N, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 苯基, R<sub>4</sub> 是哌啶子基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 OCH<sub>3</sub>;

X 是 CH, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub> - 苯基, R<sub>9</sub> 是 OCH<sub>3</sub>;

X 是 N, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 苯基, R<sub>4</sub> 是吗啉代, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、



是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$  - 苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

5 X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是吗啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$  - 苯基,  $R_4$  是哌啶子基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

10 X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 CH, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

15 X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是吗啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是哌啶子基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

20 X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$  - 苯基,  $R_4$  是吗啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是吗啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

25 X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是哌啶子基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$  - 苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

30 X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,

$R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

$X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

5  $X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

$X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_4$  是哌啶子基,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

10  $X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_4$  是哌啶子基,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

$X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是  $COR_8$ ,  $R_8$  是吗啉代,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

$X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_4$  是吗啉代,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

15  $X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_4$  是吗啉代,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

$X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

20  $X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是  $COR_8$ ,  $R_8$  是吗啉代,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

$X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

25  $X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

$X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是苯基,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

30  $X$  是  $CH$ ,  $Y$  是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是  $H$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

$X$  是  $N$ ,  $Y$  是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是  $H$ ,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是  $H$ ,

$R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 CH, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是吡啶子基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 CH, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)$ -苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是  $COR_8$ ,  $R_8$  是环己基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

10 X 是 CH, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_4$  是  $COR_8$ ,  $R_8$  是  $NR_6R_7$ 、 $R_6R_7CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

15 X 是 CH, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_4$  是咪啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

20 X 是 CH, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是咪啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

25 X 是 CH, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是咪啉代,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $CONR_2$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $CH_2$ -苯基,  $R_9$  是  $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ;

30 X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_9$  是  $OCH_3$ ;

X 是 N, Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_1$  是 H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$  或  $C_3H_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(CH_2)_2$ -苯基,  $R_4$  是吡啶子基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $CH_3$ 、



X 是 CH, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub>-苯基, R<sub>9</sub> 是 OCH<sub>3</sub>;

X 是 N, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub>-苯基, R<sub>4</sub> 是哌啶子基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、  
5 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 N, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 CH, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub>-苯基, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

10 X 是 N, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>4</sub> 是哌啶子基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 CH, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>4</sub> 是苯基、苯甲基或苯乙基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是  
15 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 CH, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基, R<sub>4</sub> 是哌啶子基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

20 X 是 N, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 N, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>4</sub> 是苯基、苯甲基或苯乙基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

25 X 是 N, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>4</sub> 是苯基、苯甲基或苯乙基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 CH, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是苯基, R<sub>4</sub> 是哌啶子基, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

30 X 是 CH, Y 是 CONR<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> 是 H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub> 是 H, R<sub>3</sub> 是 CH<sub>2</sub>-苯基, R<sub>4</sub> 是吗啉代, R<sub>5</sub> 是 H, R<sub>9</sub> 是 CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

X 是 N, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是吗啉代、 $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

5 X 是 N, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $\text{CH}_2$  - 苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{OCH}_3$ ;

X 是 N, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是  $\text{COR}_8$ ,  $R_8$  是吗啉代,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

10 X 是 CH, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是吗啉代、 $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

15 X 是 N, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是吗啉代、 $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 N, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

20 X 是 CH, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是吗啉代、 $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{OCH}_3$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

25 X 是 N, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是苯基,  $R_4$  是  $\text{COR}_8$ ,  $R_8$  是吗啉代,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是吗啉代、 $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

30 X 是 CH, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $R_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $R_2$  是 H,  $R_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$  - 苯基,  $R_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $R_5$  是 H,  $R_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是苯基,  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 N, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是  $\text{CH}_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $\text{R}_5$  是 H,  
5  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是  $\text{CH}_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是吗啉代,  $\text{R}_5$  是 H,  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$   
10 是 H,  $\text{R}_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是哌啶子基,  $\text{R}_5$  是 H,  $\text{R}_9$  是  $\text{OCH}_3$ ;

X 是 N, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是吗啉代,  $\text{R}_5$  是 H,  $\text{R}_9$  是  $\text{OCH}_3$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $\text{R}_5$  是 H,  
15  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 N, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是  $\text{CH}_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是哌啶子基,  $\text{R}_5$  是 H,  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$   
20 是 H,  $\text{R}_3$  是  $(\text{CH}_2)_2$ -苯基,  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ;

X 是 CH, Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$ ,  $\text{R}_1$  是 H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R}_2$  是 H,  $\text{R}_3$  是  $\text{CH}_2$ -苯基,  $\text{R}_4$  是苯基、苯甲基或苯乙基,  $\text{R}_5$  是 H,  $\text{R}_9$  是  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  或  $\text{C}_3\text{H}_7$ 。

25 优选的化合物是:

(R)-N-[5-甲氧基甲基]-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-三氟甲基苯甲酰胺;

30 (R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺;

(R)-N-[5-溴-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-

2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 羟基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 丁氧基苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 甲氧基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 甲氧基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代羧基苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - (哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 溴 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代羧基苯甲酰胺;

N - (4 - 吗啉代苯基) - 8 - (4 - 甲基哌嗪基) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2 - 甲酰胺;

N - (吗啉代羧基苯基) - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢萘 - 2 - 甲酰胺;

(R) - N - [5 - 乙基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 乙基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - (4 - 吗啉代羧基) 苯甲酰胺;

(R) - N - [5 - 二氟甲氧基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺; 和

(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺。

本发明化合物是游离碱形式的外消旋物或(R) - 或(S)对映体, 或是其可药用盐或溶剂化物。(R) - 对映体形式的化合物是优选的化合物。

有机酸和无机酸都可用来形成本发明化合物的无毒的可药用酸加成盐。示例性的酸有硫酸、硝酸、磷酸、草酸、盐酸、甲酸、氢溴酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、棕榈酸、乙烷二磺酸、氨基磺酸、琥珀酸、丙酸、乙醇酸、苹果酸、葡萄糖酸、丙酮酸、苯基乙酸、4 - 氨基苯甲酸、氨基苄酸、水杨酸、4 - 氨基水杨酸、4 - 羟基苯甲酸、3, 4 - 二羟基苯甲酸、3, 5 - 二羟

基苯甲酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、萘磺酸、抗坏血酸、环己基氨基磺酸、富马酸、马来酸和苯甲酸。利用本领域已知的方法，可容易地制备这些盐。

5 本发明化合物的优选溶剂化物是水合物。

### 药物制剂

本发明的第二方面提供了含有治疗有效量的式I化合物作为活性组分的药物制剂，其中式I化合物是游离碱形式的对映体或外消旋物，或其可药用盐或溶剂化物，并任选地与稀释剂、赋形剂或惰性载体相组合。

根据本发明，本发明化合物通常以药物制剂的形式经口、直肠或注射给药，制剂中含有游离碱形式的活性组分或其可药用的无毒酸加成盐，例如药学上可接受剂型的盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、乙酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐等。所述剂型可以是固体、半固体或液体制剂。通常地，活性物质占制剂重量的0.1~99%，更具体地说，占注射用制剂重量的0.5~20%，口服用制剂重量的0.2~50%。

为制备含本发明化合物的口服单位剂型的药物制剂，可以将选择的化合物与固体赋形剂（如乳糖，蔗糖，山梨醇，甘露醇，淀粉如土豆淀粉、玉米淀粉或支链淀粉，纤维素衍生物）、粘合剂（如明胶或聚乙烯吡咯烷酮）和润滑剂（如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡等）混合，然后压制成片。如果需要包衣片剂，可以将上述制备的核心用浓糖溶液包覆，该溶液中可含有阿拉伯胶、明胶、滑石、二氧化钛等。或者是，可以用溶于易挥发有机溶剂或有机溶剂混合物的本领域技术人员已知的聚合物包覆药片。在这些涂层中可以加入染料以便容易区分含不同活性物质或不同数量活性化合物的药片。

为制备软明胶胶囊，可以将活性物质与例如植物油或聚乙二醇混合。硬明胶胶囊中可以含有利用上述用于片剂的赋形剂，例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉（如土豆淀粉、玉米淀粉或支链淀粉）、纤维素衍生物或者明胶形成的活性物质的颗粒。液态或半固态的药物也可装入硬明胶胶囊中。

直肠给药的剂量单位可以是溶液或悬浮液，或者可以制备成含有活性物质与中性脂肪基料的混合物的栓剂形式，或是含有与植物油或石蜡油混合的活性物质的明胶直肠胶囊。口服用的液体制剂可以是糖浆或悬浮液形式，例如含有约 0.1 至约 20 % 重量本文所述活性物质的溶液，其余为糖和乙醇、水、甘油及丙二醇的混合物。这类液体制剂可任选地含有着色剂、矫味剂、糖精和作为增稠剂的羧甲基纤维素，或本领域技术人员已知的其它赋形剂。

用于非肠道给药的注射溶液可以制备成活性物质的水溶性可药用盐的水溶液，优选浓度为约 0.1 至约 10% 重量。这些溶液还可以含有稳定剂和/或缓冲剂，并可以各种剂量单位安瓿剂的形式提供。

本发明化合物在用于人类治疗时的合适日剂量，对于口服给药，约是每 kg 体重 0.01 ~ 100 mg，对于非肠道给药，是每 kg 体重 0.001 ~ 100 mg。

本发明化合物可以与 5-HT 重摄取抑制剂如氟西汀、氟苯哌苯醚、西酞普兰、氯丙咪嗪、舍曲林、丙氯苯丁酯或氟戊肼胺组合使用，优选氟苯哌苯醚或西酞普兰。另一种可能的组合是将本发明化合物与一种单胺氧化酶抑制剂一起使用，例如摩氯苯胺、反苯环丙胺、溴法罗明或苯乙肼，优选摩氯苯胺或苯乙肼。还有一种可能的组合是本发明化合物与 5-HT<sub>1A</sub> 拮抗剂合用，例如 WO 96/33710 中公开的化合物，优选 (R) - 5 - 氯甲酰 - 3 - (N, N - 二环丁氨基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃。

### 医学及药学应用

本发明的另一方面提供了式 I 化合物作为 h5-HT<sub>1B</sub> 拮抗剂、部分激动剂或全面激动剂，优选作为拮抗剂的治疗用途，以及在治疗 5 - 羟基色胺介导的病症中的应用。这些病症的实例是 CNS 病症，例如情绪障碍（抑郁、严重抑郁发作、精神抑郁、季节性情感性精神疾患、双相障碍的抑郁期）、焦虑症（强迫症、有或无恐旷症的恐慌症、社交恐怖症、特异恐怖症、泛化焦虑症、创伤后紧张症）病态人格（冲动控制失调，拔毛发癖）肥胖、厌食、贪食、经前综合症、性欲紊乱、酒精中毒、滥吸烟草、孤独症、注意力不集中症、活动亢进症、偏头痛、记忆障碍（与年龄有关的记忆损伤、早老性和老年性痴呆）、病

态攻击行为、精神分裂症、内分泌失调(例如血内催乳激素过多症)、中风、运动障碍、帕金森氏症、体温调节紊乱、疼痛、高血压。羟色胺介导的病症的其它实例有尿失禁、血管痉挛和肿瘤生长控制(如肺癌)。

5

### 制备方法

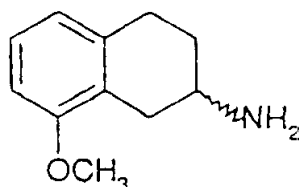
本发明还涉及制备式 I 化合物的方法。在关于这些方法的以下描述中应该清楚,如果需要,应该用有机合成领域专业人员容易理解的方式在各个反应物和中间体上加上合适的保护基并随后将其除掉。使用这些保护基的常规方法及合适的保护基的实例在例如“有机合成中的保护基团”(Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991 中有说明。

10

### 制备中间体的方法

15 1. 在 Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$  和 X 是 N 的情形下

(i) 式 II 化合物(作为外消旋物或对映体)经苄基化得到式 III 化合物



20

(II)

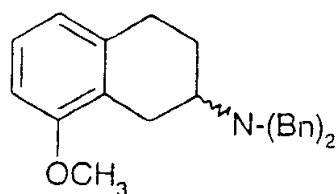
这可以通过与合适的苄基化试剂,例如苄基卤(如苄基溴或苄基氯)或活化的醇(例如甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯)反应实现。此反应可以用式 II 化合物的盐或碱在含合适碱(如  $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  或三烷基胺如三乙胺)的合适溶剂(如 N, N - 二甲基甲酰胺、丙酮或乙腈)中于  $+20^\circ\text{C}$  至  $+150^\circ\text{C}$  的温度下进行。合适的催化剂例如碘化钾或碘化钠的存在能提高反应的速度。化合物 II 中的氮也可以通过在还原剂如氰基硼氢化钠、硼氢化钠存在下,或者用  $\text{H}_2$  和含钯、铂、铑或镍的合适催化剂,在合适的溶剂(如四氢呋喃、二噁烷、甲醇或乙醇)中,用芳基醛将其通过还原性烷基化加以保护。质子给体

30

如对甲苯磺酸可用来催化亚胺/烯胺的形成，用适当的酸如乙酸调节 pH 至略酸性可加速反应，得到化合物 III。

(ii) 式 III 化合物的去甲基化得到式 IV 化合物

5

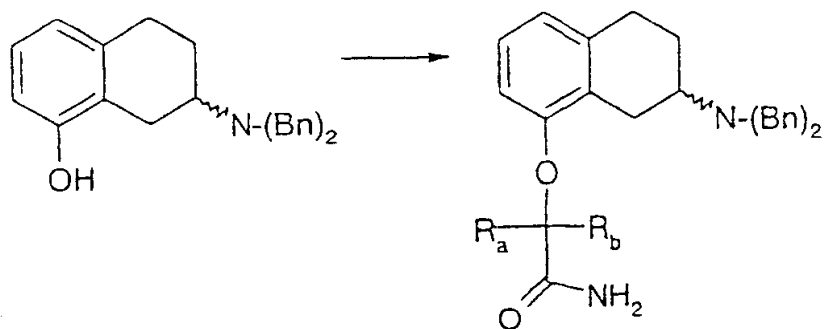


(III)

10 此反应可用酸性试剂（如 HBr、HI、HBr/CH<sub>3</sub>COOH、BBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>、吡啶-HCl 水溶液）或用碱性亲核试剂（如 CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S<sup>-</sup> 或 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S<sup>-</sup>）在合适的溶剂中处理式 III 化合物来进行。合适的溶剂可以是二氯甲烷或氯仿，反应可以在 -78 °C 至 +60 °C 的温度下进行。

(iii) 式 IV 化合物转化成式 V 化合物

15



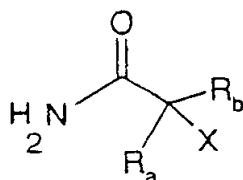
(IV)

(V)

20

可以通过与式 VI 化合物反应来进行

25



(VI)

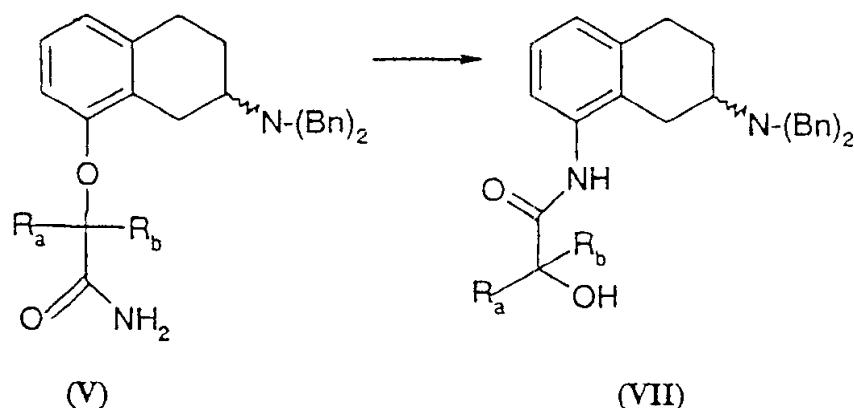
30 其中 X 代表一个离去基团，如卤素（例如氯、溴或碘）或链烷基或芳基磺酰氧基（例如对甲苯磺酰氧基），R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 是氢或低级烷基（如甲基）。此反应可以用式 IV 化合物与碱（如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、

KOH、NaOH、BuLi 或 NaH ) 反应得到的盐来进行。反应可以在合适的溶剂中,例如在非质子溶剂如二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、苯或石油醚中,于 +20 °C 至 +150 °C 下进行。

( iv ) 式 V 化合物重排成式 VII 化合物

5

10



这可以在合适的溶剂 (例如非质子传递溶剂,如 N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷、1,1,3,3-四甲基脲、四氢呋喃或六甲基磷酸三酰胺) 中,用合适的碱 (例如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOH、叔丁醇钾或 NaH ) 在 +20 °C 至 +150 °C 的温度下进行。溶剂中存在适当浓度的共溶剂,例如 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮或六甲基磷酸三酰胺,可以提高反应速度。

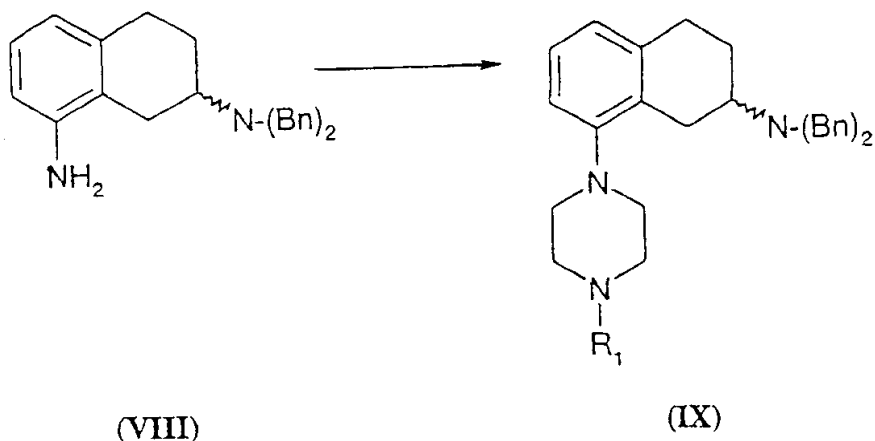
20

( v ) 式 VII 化合物水解成式 VIII 化合物,这可以在合适的溶剂 (如水、乙醇、甲醇或其混合物) 中于使用酸 (例如 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HCl 或 HBr ) 的酸性条件下进行,反应可在 +20 °C 至 +100 °C 下进行;或者在合适的溶剂 (如水、乙醇、甲醇或其混合物) 中于使用碱 (例如 NaOH 或 KOH ) 的碱性条件下进行,反应温度可为 +20 °C 至 +100 °C。

25

( vi ) 式 VIII 化合物转化为式 IX 化合物

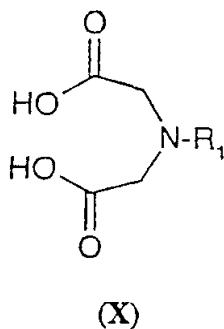
5



10 可以如下方式进行:

a) 与式 X 化合物反应,

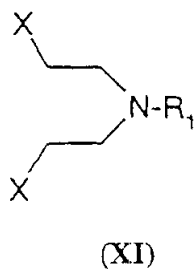
15



其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基。此反应可以在合适的溶剂  
20 中, 例如在非质子传递/无水溶剂 (如四氢呋喃或  $N, N$ -二甲基甲酰胺) 中, 于偶合剂如  $N, N'$ -羰基二咪唑存在下进行, 反应温度可为  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  至  $+130\text{ }^\circ\text{C}$ 。反应后将酰亚胺用合适的还原剂 (如  $\text{LiAlH}_4$ ) 在合适的溶剂 (如乙醚或四氢呋喃) 中于  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  至回流的温度下进行还原, 或

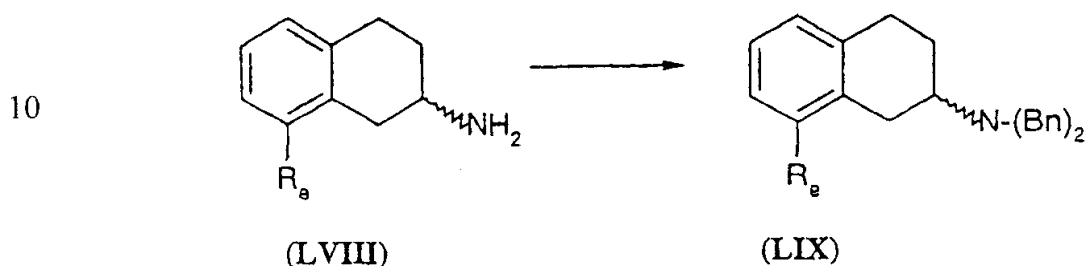
25

b) 与式 XI 化合物反应



其中 X 代表一个离去基团，例如卤素（如氯或溴）或烷基或芳基磺酰氧基（如对甲苯磺酰氧基）； $R_1$  是 H、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基。此反应可在含有合适碱（例如  $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$  或  $KOH$ ）的合适溶剂（如乙醇、丁醇、N, N - 二甲基甲酰胺、乙腈或水与乙腈的混合物）中进行，反应温度可为  $+20^\circ C$  至  $+150^\circ C$ 。

(vii) 式 IX 化合物也可以通过外消旋物或对映体形式的式 LVIII 化合物的苄基化制备，



其中  $R_e$  是卤素，例如氯、溴或碘，通过与合适的苄基化试剂（例如苄基卤，如苄基溴或苄基氯，或活化的醇，如甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯）反应得到式 LIX 化合物。此反应可以用式 LVIII 化合物的盐或碱在含有合适碱（如  $NaOH$ 、 $NaHCO_3$ 、 $K_2CO_3$  或三烷基胺如三乙胺）的合适溶剂（例如 N, N - 二甲基甲酰胺、丙酮或乙腈）中于  $+20^\circ C$  至  $+150^\circ C$  的温度下进行。合适催化剂（例如碘化钾或碘化钠）的存在能加速反应。

(viii) 式 LIX 化合物向式 IX 化合物（其中  $R_1$  是氢， $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基）的转化可以通过与式 XXII 化合物的反应进行。



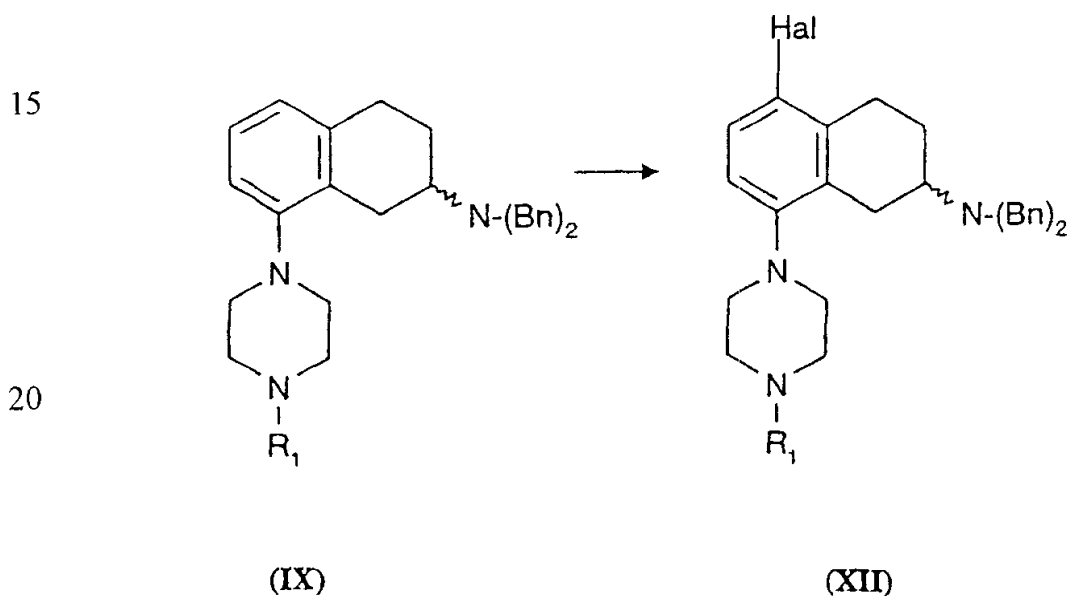
30

此方法可以在含有合适碱（如叔丁醇钠或二（三甲基甲硅烷基）氯化锂）的合适溶剂，例如非质子传递溶剂，如苯、甲苯、二噁烷、

四氢呋喃或 N, N - 二甲基甲酰胺中, 在合适的钯催化剂如  $\text{PdX}_2$ 、 $\text{L}_2\text{Pd}(0)$  或  $\text{L}_2\text{PdX}_2$  存在下进行, 其中 X 代表卤素, 如氯或溴, L 代表合适的配体如三苯膦、三邻甲苯基膦、三咪唑基膦, 三苯基胂或二亚苄基丙酮, 可以加或不加配体  $\text{L}'$ , 例如三苯膦、三邻甲苯基膦、三咪唑基膦、2, 2' - 二(二苯基膦基) - 1, 1' - 联萘(外消旋物或对映体) 或三苯基胂、反应温度可为  $+20^\circ\text{C}$  至  $+150^\circ\text{C}$ , 得到式 IX 化合物。

化合物 LIX 向 IX 的转化也可以如下进行: 在合适的溶剂如非质子传递溶剂(例如苯、甲苯、二噁烷、四氢呋喃或 N, N' - 二甲基甲酰胺)中, 用试剂, 例如 (N, N' - 二乙氨基) 三丁基锡或三(二甲氨基)硼烷, 将 XXII 转化成氨基锡烷或氨基硼烷, 然后采用上面所述的类似条件, 得到式 IX 化合物。

(ix) 式 IX 化合物经卤化形成式 XII 化合物



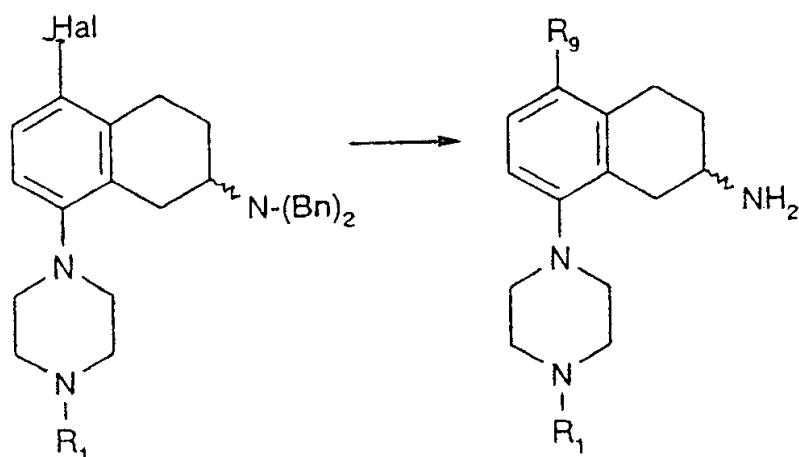
其中  $\text{R}_1$  是氢、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基, 此反应可以通过用合适的卤化剂(如  $\text{Br}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{ICl}$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 进行芳族亲电子取代来完成。反应可用化合物 IX 的盐或碱在合适的溶剂(例如乙酸、 $\text{HCl}$ /乙醇或水)中进行, 可以加或不加合适的碱, 例如碱金属乙酸盐, 如乙酸钠, 反应温度为  $-20^\circ\text{C}$  至室温。

式 XII 化合物也可以通过式 IX 化合物的苄基化来制备, 使化合物 IX 与合适的苄基化试剂, 例如苄基卤(如苄基溴或苄基氯)或活化的醇(如甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯), 在含合适碱(如  $\text{NaOH}$ 、

NaHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或三烷基胺如三乙胺) 的合适溶剂 (例如 N, N - 二甲基甲酰胺、丙酮或乙腈) 中于 +20 °C 至 +150 °C 的温度下反应, 得到式 XII 化合物。合适催化剂 (例如碘化钾或碘化钠) 的存在可以提高反应速度。

5

10



15

(XII)

(XIII)

20

25

(X) 式 XII 化合物向式 XIII 化合物的转化 (其中 R<sub>1</sub> 是氢、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基, R<sub>9</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基) 可以如下进行: 在合适的无水溶剂如四氢呋喃或乙醚中, 用合适的烷基锂或金属 (如丁基锂、锂或镁屑) 与式 XII 化合物进行金属 - 卤素交换, 随后用合适的烷基卤 (如甲基碘、乙基溴或丙基碘) 处理, 反应温度可以是 -78 °C 至室温, 然后通过合适的溶剂 (如乙酸或乙醇) 中于 +20 °C 至 +120 °C 的温度下, 在合适的含钨、铈、铂或镍催化剂上加氢, 使苄基裂解, 或者用其它的亲电子试剂如乙醛或氯甲酸甲酯处理并随后进行合适的后处理。反应可以在 -78 °C 至室温的温度下进行。

在使用乙醛作为亲电子试剂的情形下, 在上述反应之后通过合适的溶剂 (如乙酸或乙醇) 中于含钨、铈、铂或镍的合适催化剂上加氢, 将苄基醇还原并将苄基裂解, 反应可在 +20 °C 至 +120 °C 下进行。

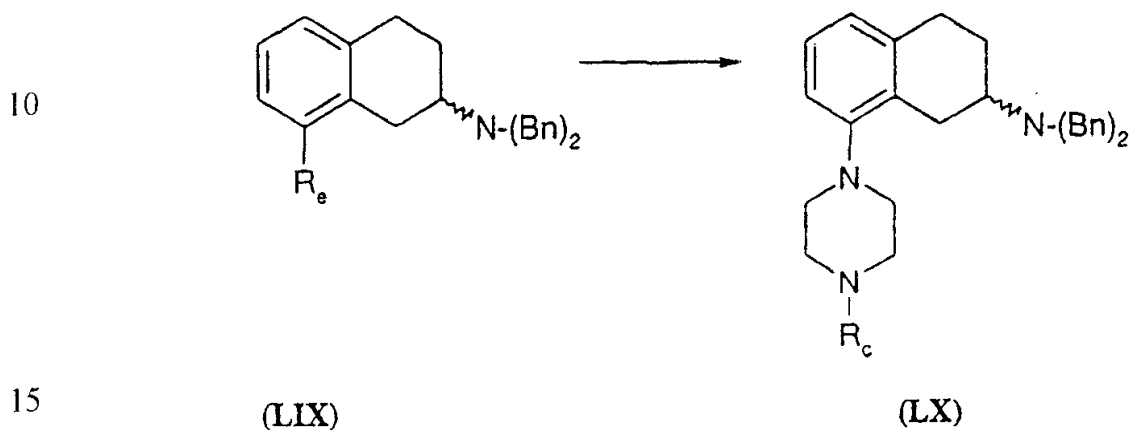
30

在使用氯甲酸甲酯作为亲电子试剂的情形下, 在上述反应之后在合适的溶剂 (如乙醚或四氢呋喃) 中用合适的还原剂 (如氢化锂铝) 将甲酯还原, 反应可在 +20 °C 至回流温度下进行; 然后通过合适

的溶剂（如乙酸或乙醇）中于含钯、铑、铂或镍的合适催化剂上加氢，使苄基裂解并还原苄基醇，反应可在 +20 °C 至 +120 °C 的温度下进行。

当  $R_1$  是氢时，在锂化步骤之前用合适的保护基，例如苄基或本领域技术人员已知的其它保护基，将哌嗪的氮保护起来，然后用本领域技术人员已知的方法除掉保护基，得到式 XIII 化合物。

(xi) 式 XIII 化合物（其中  $R_1$  是氢）也可以通过如下方法制备，



式 LIX 化合物与式 LXI 化合物反应，生成式 LX 化合物，其中  $R_c$  是合适的保护基，如苄基。



25

此方法可在含有合适碱（如叔丁醇钠或二（三甲基甲硅烷基）氯化锂）的合适溶剂，例如非质子传递溶剂，如苯，甲苯、二噁烷、四氢呋喃或 N, N - 二甲基甲酰胺中进行，反应中有合适的钯催化剂存在，例如  $PdX_2$ 、 $L_2Pd(0)$  或  $L_2PdX_2$ ，其中 X 代表卤素，如氯或溴，

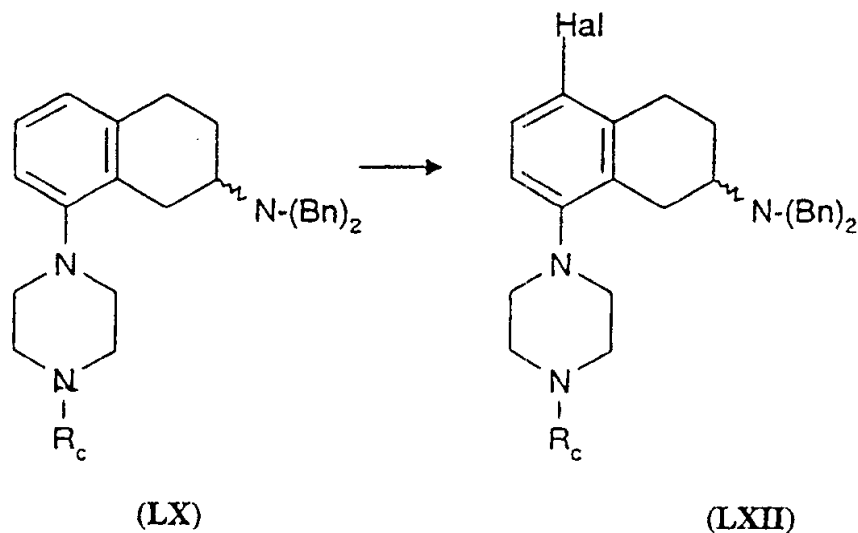
30

L 代表合适的配体，如三苯膦、三邻甲苯基膦、三呋喃基膦，三苯基膦或二亚苄基丙酮，可以加或不加配体  $L'$ ，例如三苯膦、三邻甲苯基膦、三呋喃基膦、2,2'-二（二苯基膦基）-1,1'-联萘（外消旋物

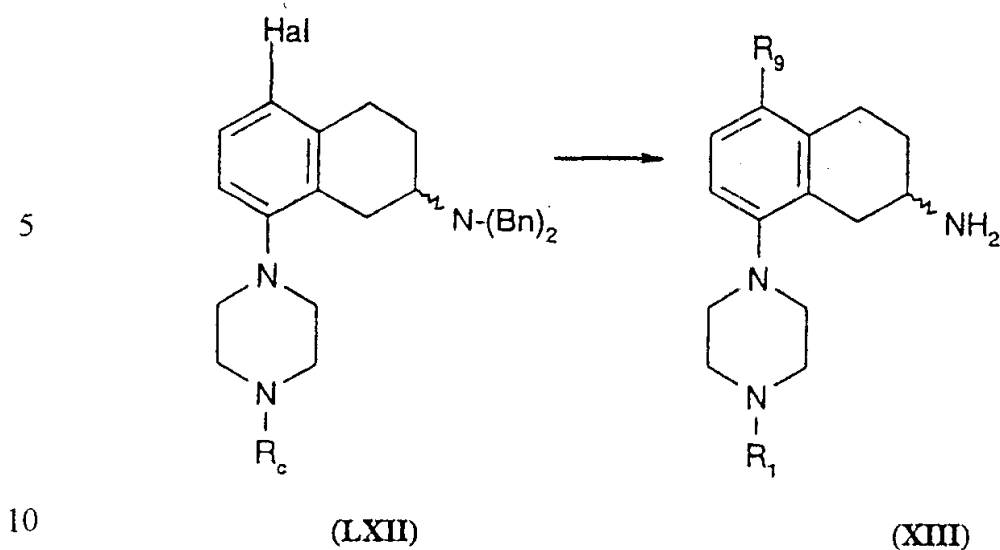
或对映体) 或三苯基肿、反应温度可以是  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 得到式 LX 化合物。

LIX 向 IX 的转化也可如下进行: 在合适的溶剂例如非质子传递溶剂 (如苯、甲苯、二噁烷、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺) 中, 用试剂例如 (N,N'-二乙氨基三丁基锡或三(二甲基氨基)硼烷), 将 LXI 转化成氨基锡烷或氨基硼烷, 然后采用上面所述的类似条件, 得到式 LX 化合物。

(xii) 卤化式 LX 化合物, 得到式 LXII 化合物,



此反应可利用合适的卤化剂如  $\text{Br}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{ICl}$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  进行芳族亲电子取代来完成。反应可以在合适的溶剂如乙酸、 $\text{HCl}$ /乙醇或者含或不合适碱 (例如碱金属乙酸盐如乙酸钠) 的水中, 用化合物 LX 的盐或碱在  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至室温的反应温度下进行。

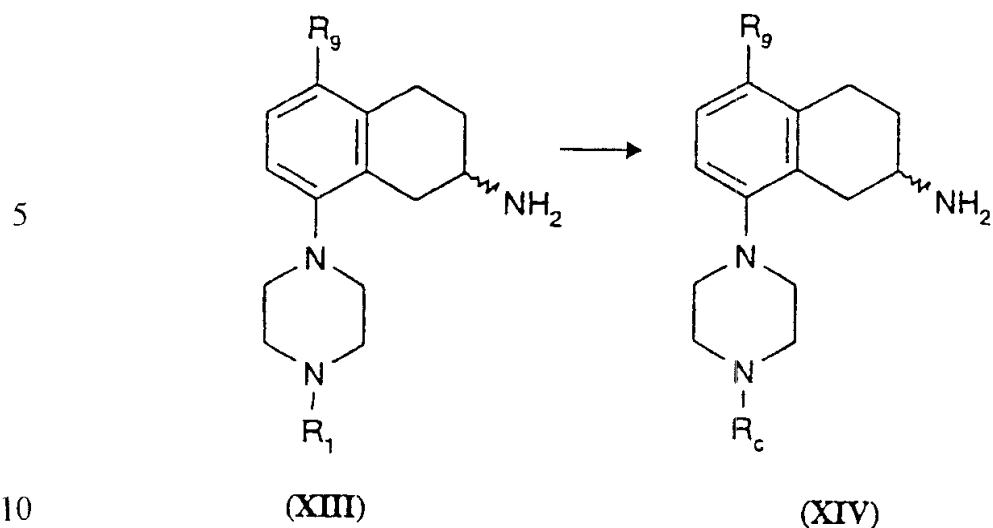


( xiii ) 式 LXII 化合物向式 XIII 化合物 ( 其中  $R_1$  是氢、  $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷基 ) 的转化可以如下进行: 在合适的无水溶剂如四氢呋喃或乙醚中, 用合适的烷基锂或金属 ( 例如丁基锂、锂或镁屑 ) 进行金属-卤素交换, 随后用合适的烷基卤 ( 如甲基碘、乙基溴或丙基碘 ) 处理, 反应可以在  $-78^\circ\text{C}$  至室温的温度下进行; 接着通过在合适的溶剂 ( 如乙酸或乙醇 ) 中于含钨、铑、铂或镍的合适催化剂上加氢使苄基裂解, 反应温度为  $+20^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$ , 或者用其它亲电子试剂如乙醛或氯甲酸甲酯处理, 然后进行适当的后处理。反应可以在  $-78^\circ\text{C}$  至室温的温度下进行。

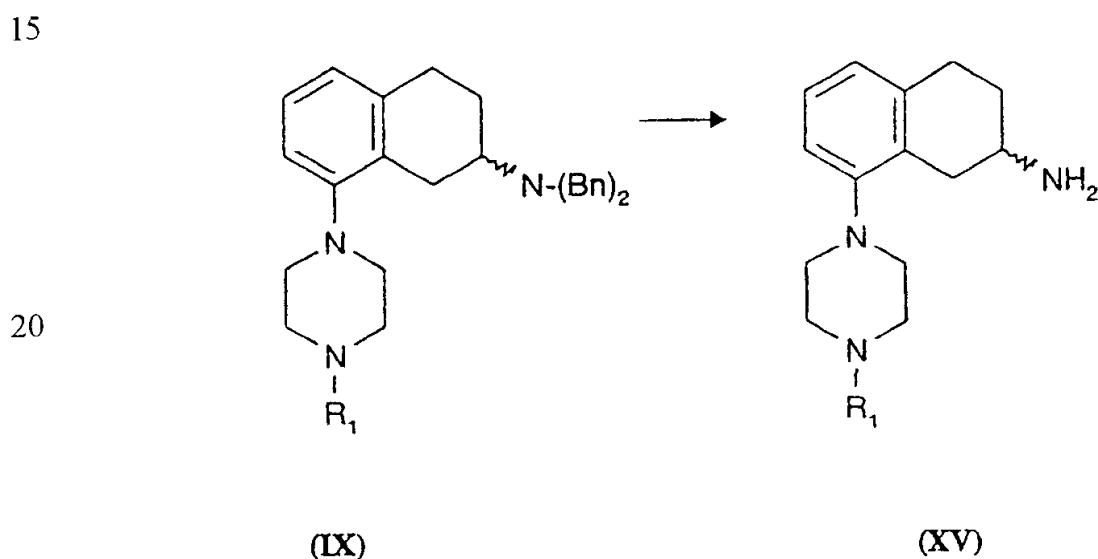
在使用乙醛作为亲电子试剂的情形下, 在以上反应之后, 通过在合适的溶剂 ( 如乙酸或乙醇 ) 中于含钨、铑、铂或镍的合适催化剂上加氢使苄基醇还原和苄基裂解, 反应温度可以是  $+20^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$ 。

在使用氯甲酸甲酯作为亲电子试剂的情形下, 在以上反应之后, 于合适的溶剂 ( 如乙醚或四氢呋喃 ) 中用合适的还原剂 ( 如氢化铝铝 ), 将甲酯还原, 反应可在  $+20^\circ\text{C}$  至回流的温度下进行; 然后在合适的溶剂 ( 如乙酸或乙醇 ) 中, 于合适的含钨、铑、铂或镍催化剂上加氢, 使苄基裂解并将苄基醇还原, 反应可在  $+20^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$  的温度下进行。

( xiv ) 其中  $R_1$  是氢的式 XIII 化合物向其中  $R_c$  是合适保护基的式 XIV 化合物的转化



可以在合适的溶剂（如二氯甲烷或氯仿）中，用合适的保护剂（如二碳酸二叔丁酯）及合适的碱（如三乙胺或  $K_2CO_3$ ）在  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$  的温度下对哌嗪环进行保护来完成。



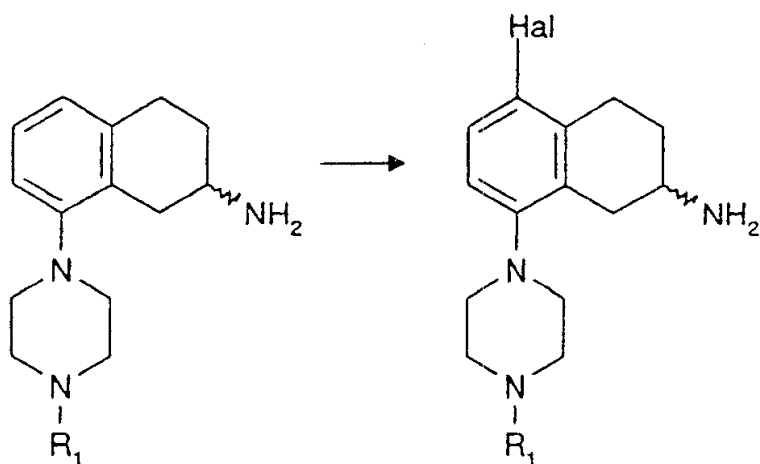
25

( xv ) 式 IX 化合物（其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基）向式 XV 化合物（其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基）的转化，可以通过在含钨、铈、铂或镍的合适催化剂上于合适的溶剂（如乙酸或乙醇）中加氢使苄基裂解来进行，反应温度为  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

30

（ xvi ）式 XV 化合物（其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基）卤化形成式 XVI 化合物

5



(XV)

(XVI)

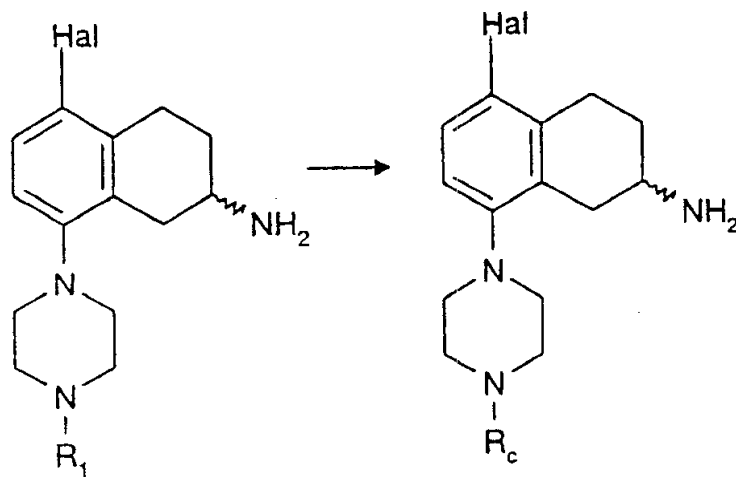
10

这可以通过用合适的卤化试剂（如  $\text{Br}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{ICl}$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ）进行芳族亲电子取代来完成。反应可以用式 XV 化合物的盐或碱在合适的溶剂，例如乙酸、 $\text{HCl}$ /乙醇或者含或不合适碱（如碱金属乙酸盐，例如乙酸钠）的水中，于  $-20^\circ\text{C}$  至室温的反应温度下进行。

15

（ xvii ）其中  $\text{R}_1$  是氢的式 XVI 化合物向式 XVII 化合物的转化

20



(XVI)

(XVII)

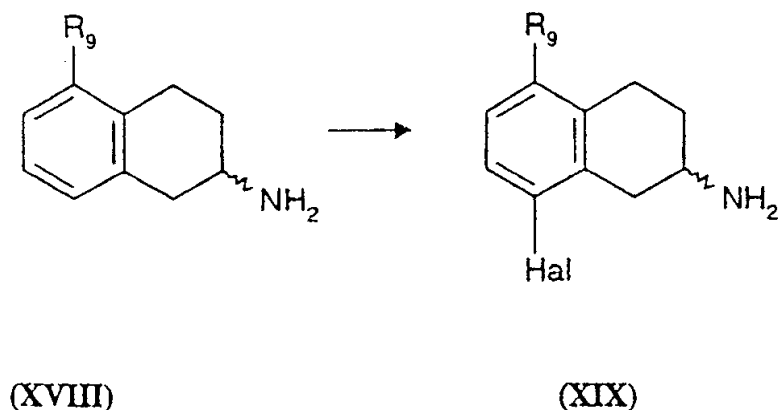
25

其中  $\text{R}_c$  是合适的保护基，此反应可以在合适的溶剂如二氯甲烷或氯仿中，用合适的保护剂如二碳酸二叔丁酯及合适的碱（如三乙胺或  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ），在  $-20^\circ\text{C}$  至  $+60^\circ\text{C}$  的温度下对哌嗪环进行保护来完成。

30

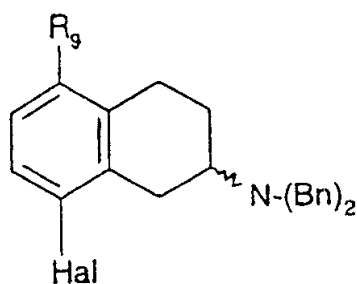
（ xviii ）式 XVIII 化合物（其中  $\text{R}_9$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基）作为外消旋物或对映体经卤化形成式 XIX 化合物

5



10 这可以通过用合适的卤化剂如  $\text{Br}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{ICl}$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  进行芳族亲电子取代来完成。反应可以用式 XVIII 化合物的盐或碱，在适当的溶剂，例如乙酸、 $\text{HCl}$ /乙醇或者含与不含适当碱（如碱金属乙酸盐，例如乙酸钠）的水中于  $-20^\circ\text{C}$  至室温的温度下进行。

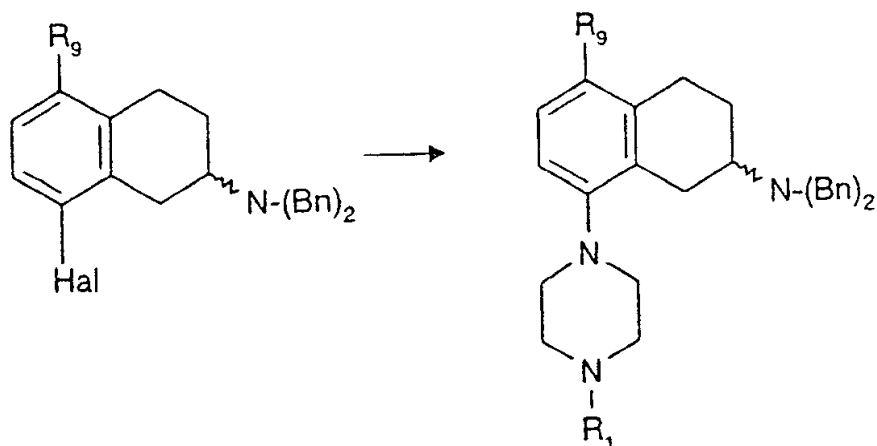
15



20

(XX)

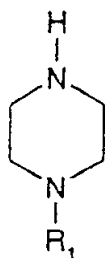
25 (xix) 式 XIX 化合物（外消旋物或对映体）通过与合适的苄基化试剂反应，例如与苄基卤（如苄基溴或苄基氯）或活化的醇（如甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯）反应而苄基化，得到式 XX 化合物。此反应可以用式 XIX 化合物的盐或碱，在含合适碱（如三乙胺、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{NaHCO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ）的合适溶剂（如  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺、丙酮或乙腈）中于  $+20^\circ\text{C}$  至  $+150^\circ\text{C}$  的温度下进行。合适催化剂（例如碱金属卤化物，如碘化钾或碘化钠）的存在可以提高反应速度。



(XX)

(XXI)

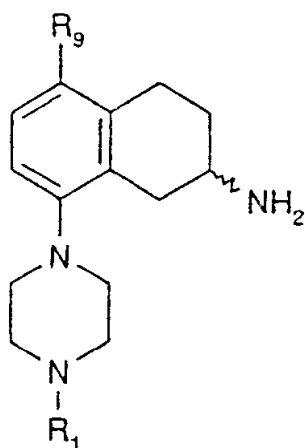
(XX) 式 XX 化合物向式 XXI 化合物 (其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基,  $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷氧基) 的转化, 可以通过与其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基的式 XXII 化合物的反应来进行。



(XXII)

此方法可以在含合适碱 (如叔丁醇钠或二 (三甲基甲硅烷基) 氯化锂) 的合适溶剂中, 例如在非质子传递溶剂如苯, 甲苯、二噁烷、四氢呋喃或 N, N - 二甲基甲酰胺中, 于合适的钯催化剂如  $PdX_2$ 、 $L_2Pd(0)$  或  $L_2PdX_2$  存在下进行, 其中 X 代表卤素如氯或溴, L 代表合适的配体, 例如三苯膦、三邻甲苯基膦、三呋喃基膦, 三苯基胂或二亚苄基丙酮, 可以加或不加配位体  $L'$ , 例如三苯膦、三邻甲苯基膦、三呋喃基膦、2, 2' - 二 (二苯基膦基) - 1, 1' - 联萘 (外消旋物或对映体) 或三苯基胂、反应可在  $+20^\circ C$  至  $+150^\circ C$  的温度下进行。

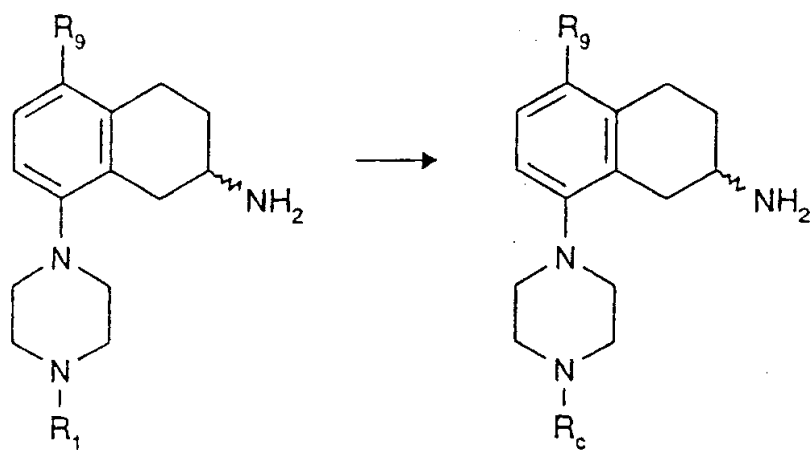
(xxi) 式 XXI 化合物转化成式 XXIII 化合物



(XXIII)

其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基， $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷氧基，此反应可通过在合适的溶剂如乙酸或乙醇中，用含钯、铂、铑或镍的催化剂加氢来进行，反应温度为  $+20^\circ\text{C}$  到  $+120^\circ\text{C}$ 。

(xxii) 其中  $R_1$  是氢的式 XXIII 化合物转化成其中  $R_c$  是合适保护基的式 XXIV 化合物

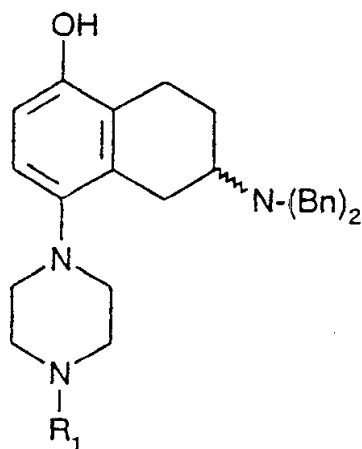


(XXIII)

(XXIV)

此反应可在合适的溶剂(如二氯甲烷或氯仿)中，用合适的保护剂(如二碳酸二叔丁酯)及合适的碱(如三乙胺或  $K_2CO_3$ ) 对哌嗪环进行保护来完成，反应温度为  $-20^\circ\text{C}$  至  $+60^\circ\text{C}$ 。

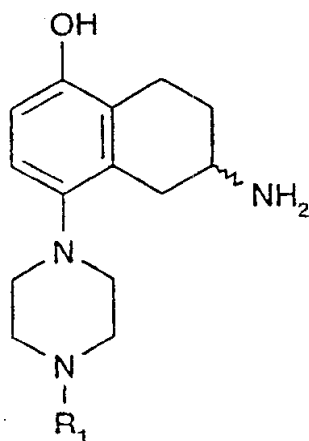
(xxiii) 式 XXI 化合物去烷基化，



(XXV)

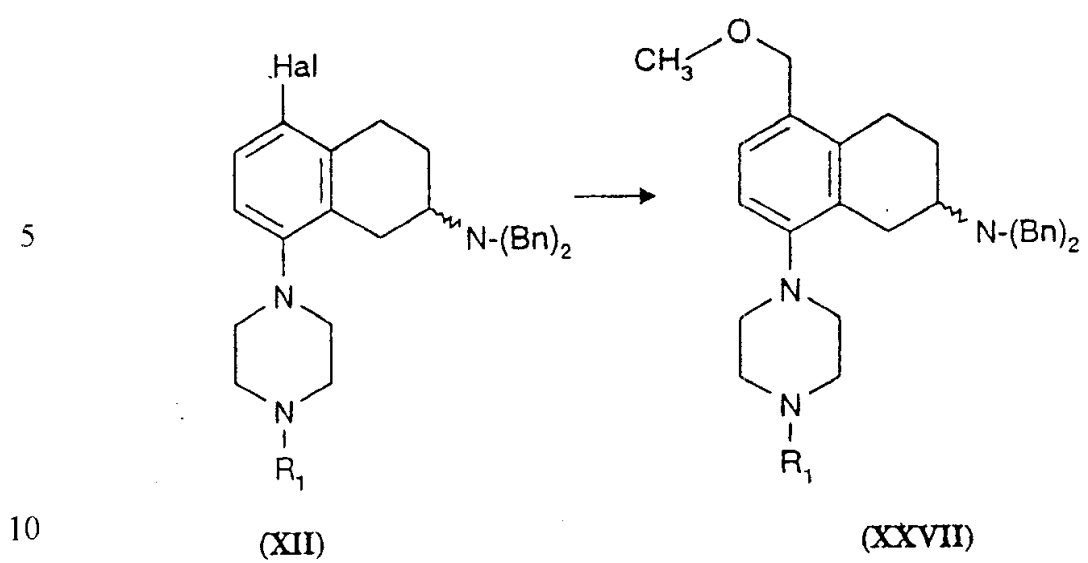
得到式 XXV 化合物, 其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基, 此反应可通过在合适的溶剂中, 用酸性试剂 (例如  $HBr$ 、 $HI$ 、 $HBr/CH_3COOH$ 、 $BBR_3$ 、 $AlCl_3$ 、吡啶- $HCl$  水溶液) 或碱性亲核试剂 (如  $CH_3C_6H_4S^-$  或  $C_2H_5S^-$ ) 处理该化合物来进行。合适的溶剂可以是二氯甲烷或氯仿, 反应温度可以是  $-78^\circ C$  至  $+60^\circ C$ 。

( xxiv ) 式 XXV 化合物转化成式 XXVI 化合物,

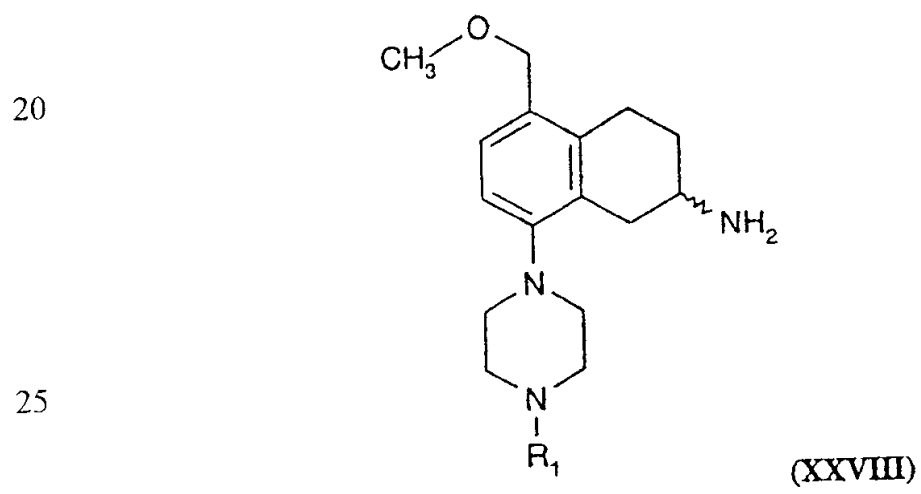


(XXVI)

其中  $R_1$  是氢、 $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基，反应可以在合适的溶剂（如乙酸或乙醇）中，于  $+20^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$  的温度下，用含钨、钼、铈或镍的催化剂加氢来进行。



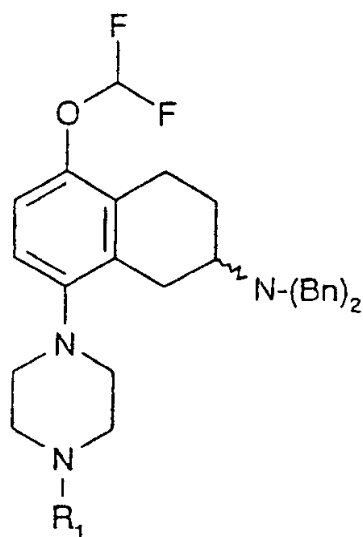
(xxv) 其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基的式 VII 化合物转化成其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基的式 XXVII 化合物，可以根据如下方法进行：在合适的无水溶剂如四氢呋喃或乙醚中，用合适的烷基锂或金属（如丁基锂、锂或镁屑）进行金属-卤素交换，随后用合适的亲电子试剂如溴甲基甲醚处理并接着进行适当的后处理。反应可在  $-78^\circ\text{C}$  至室温的温度下进行。



(xxvi) 式 XXVII 化合物（其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基）转化成式 XXVIII 化合物（其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基），可以通过在合适的溶剂（如乙酸或乙醇）中，于含钨、铼、铂或镍的合适催化剂上加氢使苄基裂解来完成。反应温度可以是  $+20^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$ 。

5

10

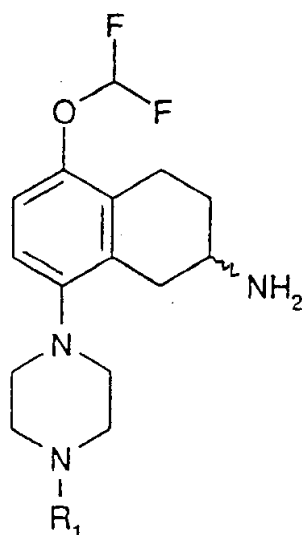


(XXIX)

( xxvii ) 式 XXV 化合物 ( 其中 R<sub>1</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基 ) 烷基化形成式 XXIX 化合物 ( 其中 R<sub>1</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基 ) , 可以在合适的碱 ( 如 NaOH 或 KOH ) 存在下 , 于合适的溶剂 ( 如异丙醇或二噁烷 ) 中 , 用合适的烷基化试剂 ( 如一氯二氟甲烷 ) 进行 , 反应温度为 +20 °C 至 +80 °C 。

20

25

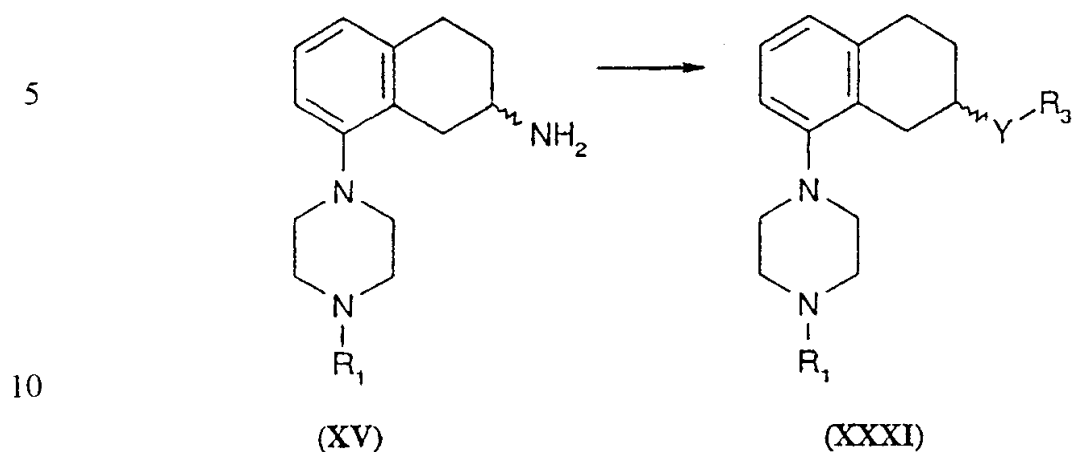


(XXX)

30

( xxviii ) 式 XXIX ( 其中 R<sub>1</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基 ) 转化成式 XXX 化合物 ( 其中 R<sub>1</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基 ) 可以通过在合适的溶剂 ( 如乙酸或乙醇 ) 中 , 于合适的含钨、铈、铂

或镍的催化剂上加氢使苄基裂解来完成,反应可在 +20 °C 至 +120 °C 的温度下进行。

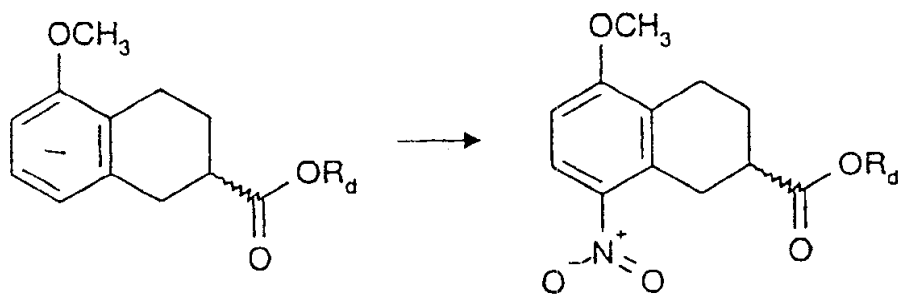


(xxix) 式 XV 化合物 (其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基) 转化成式 XXXI 化合物 (其中 Y 是  $NR_2CO$ ,  $R_2$  是氢,  $R_3$  是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基或  $(CH_2)_n -$  芳基, 该芳基为苯基或含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳环, 且可被  $R_4$  和/或  $R_5$  单或双取代), 可以在含合适碱 (如三烷基胺, 例如三乙胺) 的合适溶剂 (如二氯甲烷或氯仿) 中, 用适当的活化羧酸 (如酰氯) 进行酰化来完成, 或者在合适的溶剂如 N, N - 二甲基甲酰胺或四氢呋喃中, 于合适的碱 (如 N - 甲基吗啉) 存在下, 用羧酸 ( $R_3COOH$ ) 及活化剂 (例如 N, N' - 羰基二咪唑, N, N' - 二环己基碳化二亚胺或二苯基次膦酰氯进行酰化, 反应可在 +20 °C 至 +150 °C 的温度下进行。

2. 在 Y 是  $CONR_2$  和 X 是 N 的情形下

(i) 在 Johnson D. W, Mander L. N. 于澳大利亚化学杂志 (Aust. J. Chem.) 1974, 27, 1277-1286 中所述的式 XXXII 化合物 (外消旋物或对映体) 硝化, 得到式 XXXIII 化合物

5



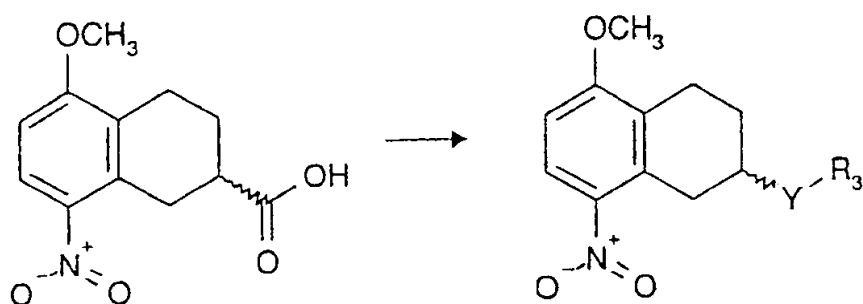
(XXXII)

(XXXIII)

- 10 其中  $R_d$  为  $C_1 - C_6$  烷基，此反应可以在合适的溶剂如乙酸、乙酸酐或水中，用合适的硝化试剂如硝酸或硝酸与硫酸进行芳族亲电子取代来完成，反应温度为  $-20^\circ\text{C}$  至室温。

(ii) 式 XXXIII 化合物的水解可以在酸性条件下，用酸（如  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ ）在合适的溶剂（如水、乙醇、甲醇、乙酸或其混合物）中进行，反应温度可在  $+20^\circ\text{C}$  至回流温度之间，或者在碱性条件下，用碱（如  $\text{NaOH}$  或  $\text{KOH}$ ）在合适的溶剂（如水、乙醇、甲醇或其混合物）中进行，反应温度可在  $+20^\circ\text{C}$  至回流温度之间，结果得到式 XXXIV 化合物。

20



(XXXIV)

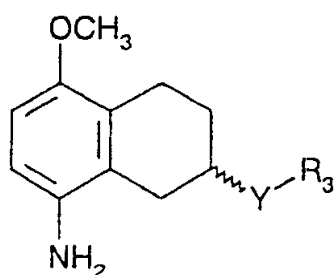
(XXXV)

25

- (iii) 式 XXXIV 化合物向式 XXXV 化合物（其中 Y 是  $\text{CONR}_2$ ）的转化，可以根据如下方式进行：用合适的碱（例如三烷基胺如三乙胺）或用活化剂（例如  $\text{N}, \text{N}'$ -羰基二咪唑、 $\text{N}, \text{N}$ -二环己基碳化二亚胺或二苯基次磷酸氯）及合适的碱（如  $\text{N}$ -甲基吗啉），在合适的溶剂（例如二氯甲烷、氯仿、甲苯、 $\text{N}, \text{N}$ -二甲基甲酰胺、二噁烷
- 30

或四氢呋喃) 中, 将式 XXXIV 化合物的酸官能基活化成酰基卤, 例如酰基氯, 随后加入适当的胺或苯胺  $\text{HNR}_2\text{R}_3$ , 其中  $\text{R}_2$  是 H 或  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基或  $(\text{CH}_2)_n -$  芳基, 该芳基是苯基或含选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的杂芳环, 且可被  $\text{R}_4$  和/或  $\text{R}_5$  单或双取代; 该反应可在  $0^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$  的温度下进行。

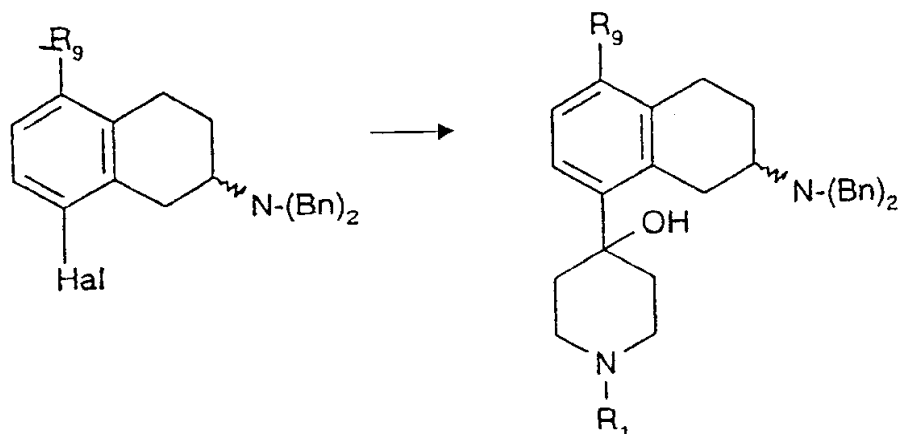
(iv) 式 XXXV 化合物向式 XXXVI 化合物的转化,



(XXXVI)

其中 Y 是  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{R}_2$  是 H 或  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基或  $(\text{CH}_2)_n -$  芳基, 其中芳基是苯基或含有选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的杂芳环, 且可被  $\text{R}_4$  和/或  $\text{R}_5$  单取代或双取代; 该反应可以通过在合适的溶剂 (如乙醇、甲醇或乙酸) 中用含钯、铂或镍的催化剂在  $+20^\circ\text{C}$  至  $+120^\circ\text{C}$  的反应温度下加氢, 或用连二亚硫酸钠在合适的溶剂中还原来进行。

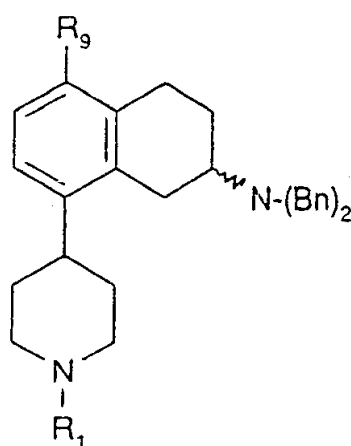
3. 在 X 是 CH 和 Y 是  $\text{NR}_2\text{CO}$  的情形下



(XXXVII)

(XXXVIII)

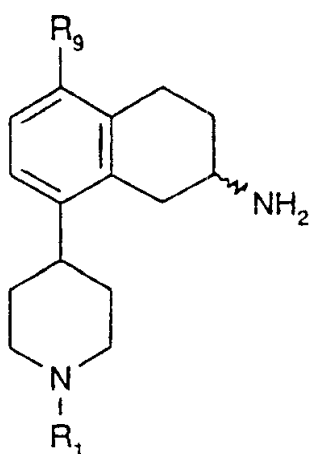
( i ) 式 XXXVII 化合物( 其中  $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷氧基 ) 向式 XXXVIII 化合物 ( 其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基,  $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷氧基 ) 的转化, 可以在合适的无水溶剂 ( 如四氢呋喃或乙醚 ) 中, 用合适的烷基锂或金属 ( 如丁基锂, 锂或镁屑 ) 进行金属 - 卤素交换, 随后用合适的 N - 烷基哌啶酮处理, 再进行适当的后处理来完成, N - 烷基哌啶酮中的烷基 (  $R_1$  ) 是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基, 例如 N - 甲基 - 4 - 哌啶酮。此反应可在  $-78^\circ\text{C}$  至室温下进行。



(XXXIX)

( ii ) 式 XXXVIII 化合物可以通过在适当溶剂 ( 如四氢呋喃或乙醚 ) 中, 用合适还原剂 ( 如硼氢化钠 ) 和质子化试剂 ( 如  $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  或  $\text{HCOOH}$  ) 还原, 形成式 XXXIX 化合物。此反应可在  $0^\circ\text{C}$  到回流反应温度下进行。

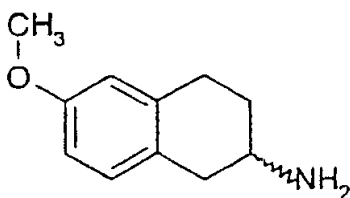
5



10

15

(i) 式 XLI 化合物 (外消旋物或对映体) 经苄基化得到式 XLII 化合物

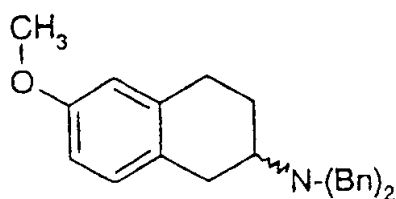


20

25

30

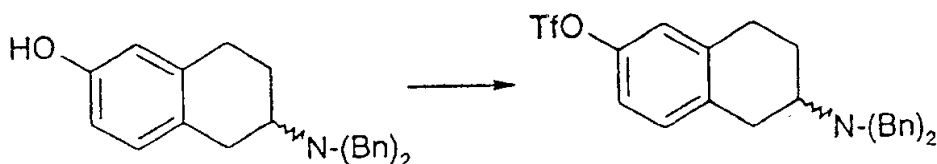
5



(XLII)

此反应可通过在合适的溶剂中，用酸性试剂（例如 HBr、HI、HBr/CH<sub>3</sub>COOH、BBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>、吡啶-HCl 水溶液）或用碱性亲核试剂（例如 CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S<sup>-</sup>或 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S<sup>-</sup>）处理该化合物来进行。合适的溶剂可以是二氯甲烷或氯仿，反应可在 -78 °C 至 +60 °C 下进行。

15



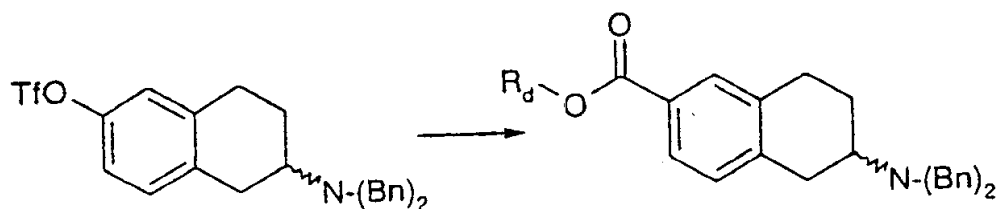
(XLIII)

(XLIV)

20

(iii) 式 XLIII 化合物转化为式 XLIV 化合物可以在合适的溶剂（如二氯甲烷或四氯化碳）中，于碱（如 2,4,6-三甲基吡啶、三乙胺或吡啶）中，用例如三氟甲磺酸酐的化合物完成，反应温度为 -78 °C 至室温。

25



(XLIV)

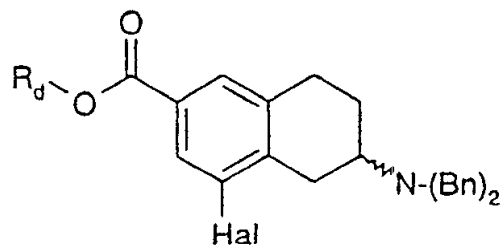
(XLV)

30

(iv) 式 XLIV 化合物向式 XLV 化合物（其中 Rd 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基）的转化可以在含合适碱（如三烷基胺，例如三乙胺）的合适溶剂（如二甲基亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺）中，于合适催化剂（如 Pd(OAc)<sub>2</sub>）和合适配位体（如三苯膦，1,1'-二（二苯基膦基）二茂

铁或 1,3 - 二(二苯基膦基)丙烷) 及合适醇(如甲醇、乙醇或丙醇) 存在下, 在一氧化碳气氛中及在 40 °C 至 120 °C 的反应温度下进行。

5

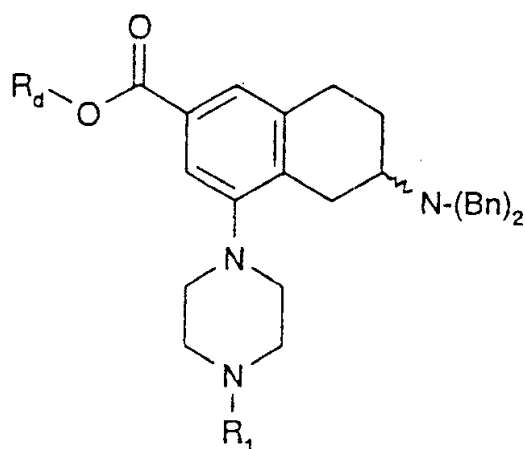


(XLVI)

10

(v) 式 XLV 化合物(其中  $R_d$  为  $C_1 - C_6$  烷基) 卤化生成式 XLVI 化合物可以用合适的卤化剂如 1,3 - 二溴 - 5,5 - 二甲基乙内酰脲进行。此反应可以用式 XLV 化合物的盐或碱, 在合适溶剂(如  $CF_3SO_3H$  或  $H_2SO_4$ ) 中, 于 30 °C 至 150 °C 的反应温度下进行。

15

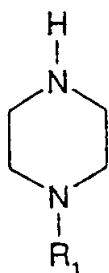


20

(XLVII)

25

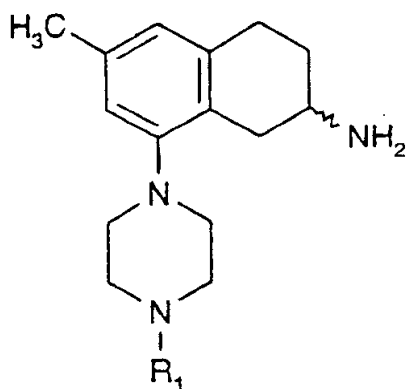
(vi) 式 XLVI 化合物向式 XLVII 化合物(其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基) 的转化可以通过与式 XXII 化合物的反应进行,



(XXII)

其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基。

- 10 此反应可在含合适碱（如叔丁醇钠或二（三甲基甲硅烷基）氯化锂）的合适溶剂（例如非质子传递溶剂，如苯、甲苯、二噁烷、四氢呋喃或  $N, N$ -二甲基甲酰胺）中进行，反应中存在合适的钯催化剂如  $PdX_2$ 、 $L_2Pd(0)$  或  $L_2PdX_2$ ，其中  $X$  代表卤素，例如氯或溴， $L$  代表合适的配体，例如三苯膦、三邻甲苯基膦、三呋喃基膦、三苯基膦或二亚苄基丙酮，可以有或无配体  $L'$ ，例如三苯膦、三邻甲苯基膦、三呋喃基膦、2,2'-二（二苯基膦基）-1,1'-联萘（消旋物或对映体）或三苯膦，反应可在  $+20^\circ C$  至  $+150^\circ C$  的温度下进行。

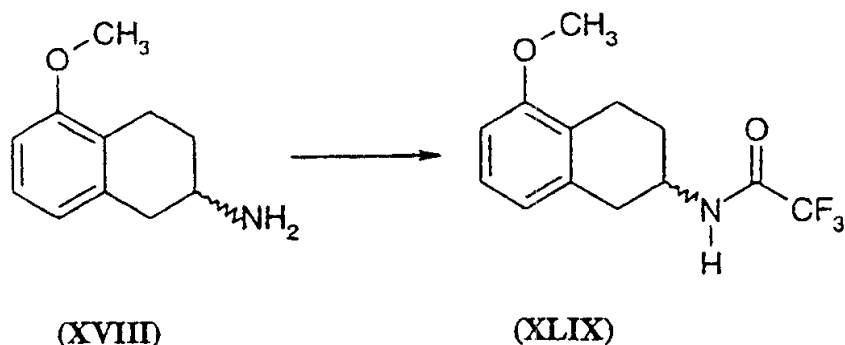


(XLVIII)

- 30 (vii) 式 XLVII 化合物向式 XLVIII 化合物的转化可以在合适的溶剂（如乙醚或四氢呋喃）中，用合适的还原剂（如氢化锂铝）还原该烷基酯来完成，反应可在  $+20^\circ C$  至回流温度下进行，随后通过在合适的溶剂（如乙酸或乙醇）中，于合适的含钯、铑、铂或镍催化剂上加氢，使苄基裂解和苄基醇还原，此反应可在  $+20^\circ C$  至  $+120^\circ C$

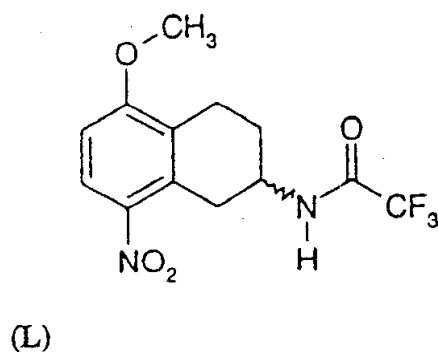
下进行。

(viii) 式 XLVIII 化合物也可以用如下方法制备：通过与合适的酰化剂（例如三氟乙酰氯或三氟乙酸酐）反应，将式 XVIII 化合物的氨基保护起来，得到式 XLIX 化合物。

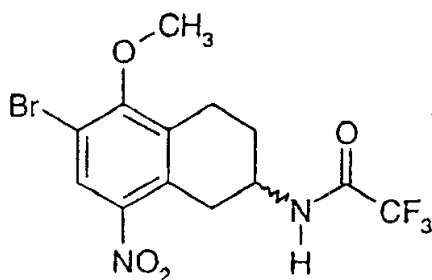


此反应可以用式 XVIII 化合物的盐或碱在含合适碱（如 NaOH、NaHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或三烷基胺如三乙胺）的合适溶剂（例如二氯甲烷或氯仿）中，于 -20 °C 至 +80 °C 的温度下进行。

(ix) 式 XLIX 化合物硝化生成式 L 化合物

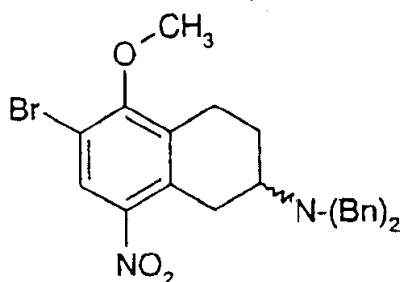


这可以通过用硝化剂（如硝酸），在合适溶剂（如乙酸）中处理化合物 XLIX 来进行，反应温度可以是 0 °C 至 +30 °C。



(LI)

(x) 式 L 化合物卤化得到式 LI 化合物可以用合适的卤化剂例如 N - 溴丁二酰亚胺或 1,3 - 二溴 - 5,5 - 二甲基乙内酰脲来完成。此反应可以在含或不含适当酸 (如 CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H 或 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 的溶剂 (如氯仿或二氯甲烷) 中, 于 0 ~ +80 °C 的反应温度下进行。



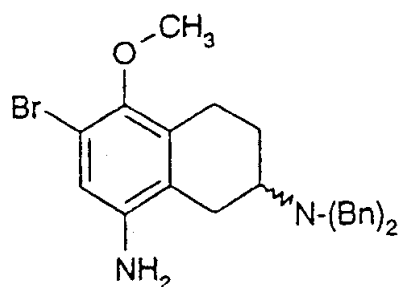
(LII)

(xi) 式 LI 化合物转化成式 LII 化合物可以根据如下方法进行:

a) 在酸性条件下, 用酸 (例如 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HCl 或 HBr 在合适的溶剂 (如水、乙醇、甲醇或其混合物) 中, 将式 LI 化合物中的酰胺水解, 反应可在 +20 °C 至 +100 °C 下进行; 或在碱性条件下, 用碱 (例如 NaOH 或 KOH) 于合适的溶剂 (如水、乙醇、甲醇或其混合物) 中水解, 反应温度可在 +20 °C 至 +100 °C 之间。随后

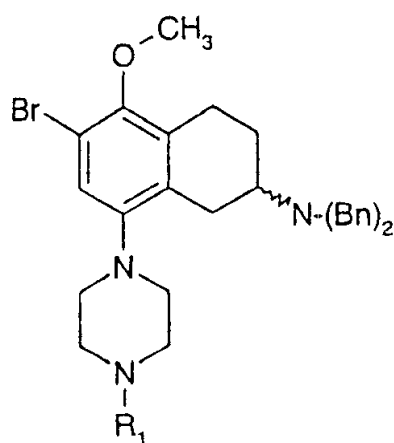
b) 通过与合适的苄基化试剂反应, 例如与苄基卤 (如苄基溴或苄基氯) 或活化的醇 (例如甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯) 反应, 将该伯胺苄基化。此反应可在含合适碱 (如 NaOH、NaHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或三烷基胺如三乙胺) 的合适溶剂 (如 N,N - 二甲基甲酰胺、丙酮或乙腈) 中, 在 +20 °C 至 +150 °C 的温度下进行, 结果生成式 LII 化合物。合适催化剂 (如碘化钾或碘化钠) 的存在可以提高反应的速度。

( xii ) 式 LII 化合物还原得到式 LIII 化合物的反应, 可以在合适的溶剂 ( 如甲醇/水或乙醇/水混合物 ) 中, 于合适的还原剂 ( 如亚硫酸氢钠 ) 存在下进行, 反应温度为 +20 ℃ 至 +100 ℃。



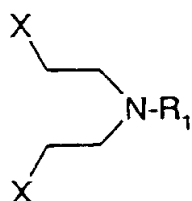
(LIII)

( xiii ) 式 LIII 化合物向式 LIV 化合物的转化



(LIV)

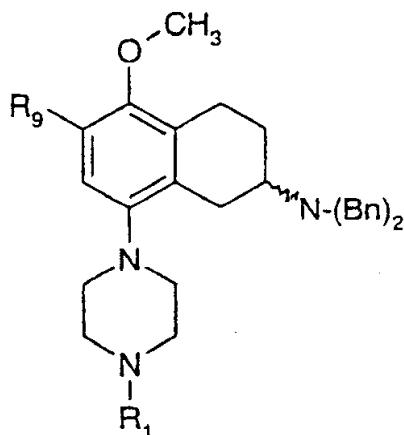
可以通过与式 XI 化合物反应进行



(XI)

其中 X 代表一个离去基团, 例如卤素, 如氯或溴, 或是烷基或芳基磺酰氧基, 例如对甲苯磺酰氧基,  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基。此方法可在含有合适碱 ( 例如  $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$  或  $KOH$  ) 的合适溶

剂（如乙醇、丁醇、N, N - 二甲基甲酰胺、乙腈或水与乙腈的混合物）中进行，反应温度可为 +20 °C 至 +150 °C。

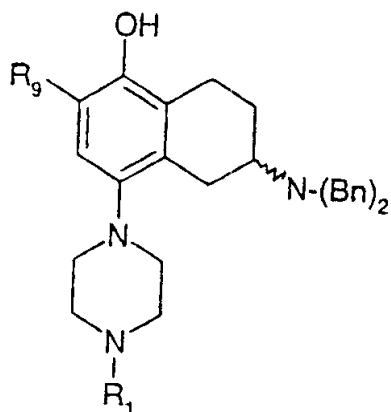


(LV)

(xiv) 式 LIV 化合物向式 LV 化合物（其中  $R_1$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基， $R_9$  是  $C_1 - C_6$  烷基）的转化可以通过在合适的无水溶剂（如四氢呋喃或乙醚）中，用合适的烷基锂或金属，（例如丁基锂、锂或镁屑）进行金属 - 卤素交换，随后用合适的烷基卤（如甲基碘、乙基溴或丙基碘）处理来完成，该反应可在 -78 °C 至室温的温度下进行；或者是用其它的亲电子试剂如乙醛或氯甲酸甲酯处理，随后进行合适的后处理。此反应可在 -78 °C 至室温的反应温度下进行。

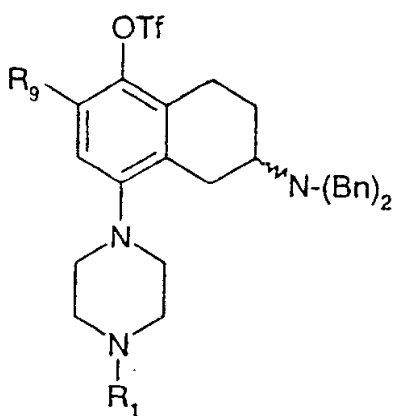
在使用乙醛作为亲电子试剂的情形下，在以上反应后，在合适的溶剂（如乙酸或乙醇）中于合适的含钨、铈、铂或镍催化剂上加氢，将苄基醇还原，反应可在 +20 °C 至 +120 °C 进行。

在使用氯甲酸甲酯作为亲电子试剂的情形下，在以上反应后，在合适的溶剂（如乙醚或四氢呋喃）中，用合适的还原剂（如氢化锂铝）将甲酯还原，反应可在 +20 °C 和回流之间的温度下进行，随后在合适的溶剂（如乙酸或乙醇）中通过在合适的含钨、铈、铂或镍催化剂上加氢，将苄基醇还原，反应可在 +20 °C 至 +120 °C 下进行。



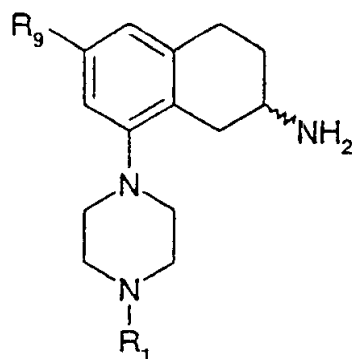
(LVI)

( xv ) 式 LV 化合物去甲基化得到式 LVI，这可以在合适的溶剂中，用酸性试剂（如 HBr、HI、HBr/乙酸、BBr<sub>3</sub>、AlCl<sub>3</sub>、吡啶-HCl 水溶液）或碱性亲核试剂（如 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S<sup>-</sup> 或 CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S<sup>-</sup>）处理该化合物来完成。合适的溶剂可以是乙酸、二氯甲烷或氯仿，反应可在 -78 °C 至 +60 °C 下进行。



(LVII)

( xvi ) 式 LVI 化合物向式 LVII 化合物的转化可以通过用例如三氯甲磺酸酐等化合物，在合适的溶剂（如二氯甲烷或四氯化碳）中，在碱（如 2, 4, 6 - 三甲基吡啶、三乙胺或吡啶）存在下处理来进行，反应温度可为 -78 °C 至室温。



(XLVIII)

10 ( xvii ) 式 LVII 化合物向式 XLVIII 化合物的转化可以根据如下方法进行:

a) 在合适的溶剂(如 N,N - 二甲基甲酰胺)中, 用合适的钯催化剂(如乙酸钯( II ))及合适的配体(如三苯膦), 在合适酸(如甲酸)存在下处理式 LVII 化合物, 反应温度为 +20 °C 至 +120 °C, 随后

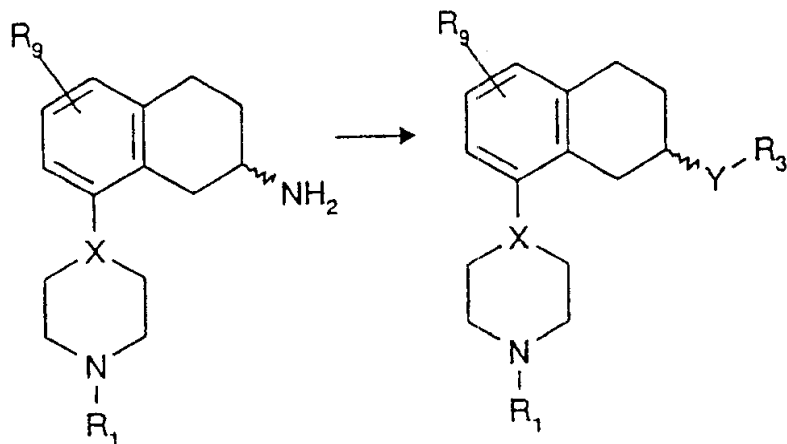
b) 在合适的溶剂(如甲醇)中, 于甲酸铵和 Pd/C 存在下, 在 +20 °C 至回流的反应温度下反应, 结果生成式 XLVIII 化合物。

### 最终产物的制备方法

20 本发明的另一目的是用于制备通式 I 化合物的方法 A ( i )、A ( ii )、B 或 C。

#### A ( i )

25 在 R<sub>1</sub> 是 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 环烷基, Y 是 NR<sub>2</sub>CO, R<sub>2</sub> 是氢, X、R<sub>3</sub> 和 R<sub>9</sub> 同通式 I 中的定义(对某些酰化剂敏感的取代基除外)的情形下, 用活化的羧酸 R<sub>3</sub>-COL (其中 L 是一个离去基团)或用羧酸 R<sub>3</sub>-COOH 及活化剂将式 A 化合物酰化,



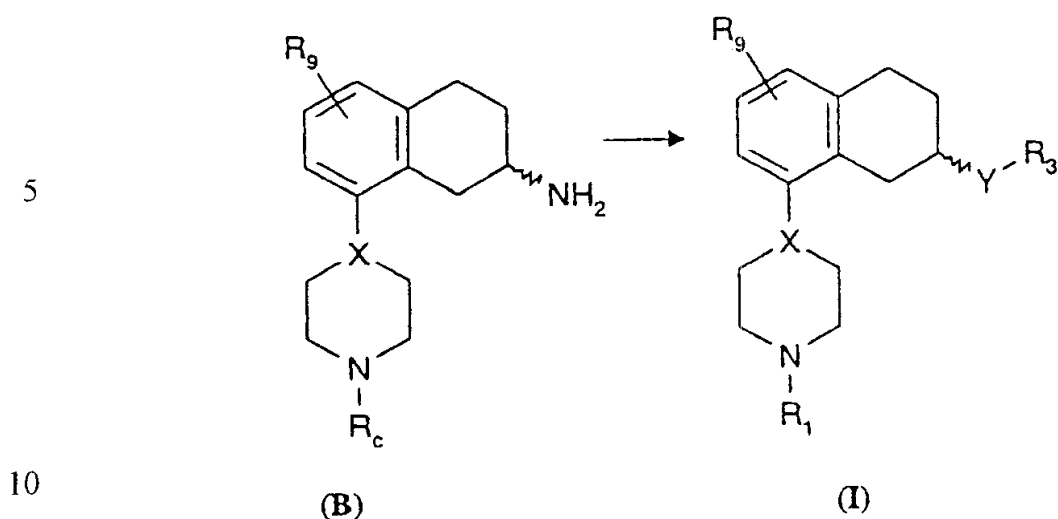
(A)

(I)

由此，方法 A ( i ) 的酰化反应可以在含合适碱 ( 例如三烷基胺，如三乙胺 ) 的合适溶剂 ( 如二氯甲烷或氯仿 ) 中，用合适的羧酸  $R_3COL$  ( 其中  $R_3$  定义如上， $L$  是离去基团，例如卤素，如氯 ) 在  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至回流的温度下进行，或者是用羧酸  $R_3COOH$  ( 其中  $R_3$  定义如上 ) 和活化剂 ( 如  $N,N'$ -羰基二咪唑、 $N,N'$ -二环己基碳化二亚胺或二苯基磷酰氯 ) 及合适的碱 ( 如  $N$ -甲基吗啉 )，在合适的溶剂 ( 如  $N,N$ -二甲基甲酰胺或四氢呋喃 ) 中进行，反应温度为  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

#### A ( ii )

在  $R_1$  是氢， $Y$  是  $NR_2CO$ ， $R_2$  是氢， $R_c$  是保护基， $X$ 、 $R_3$  和  $R_9$  同通式 I 中的定义 (  $R_9$  是对某些酰化剂敏感的取代基的情形除外 ) 的情形下，用活化的羧酸  $R_3-COL$  ( 其中  $L$  是离去基团 ) 或用羧酸  $R_3-COOH$  及活化剂将式 B 化合物酰化，随后除去保护基  $R_c$ 。

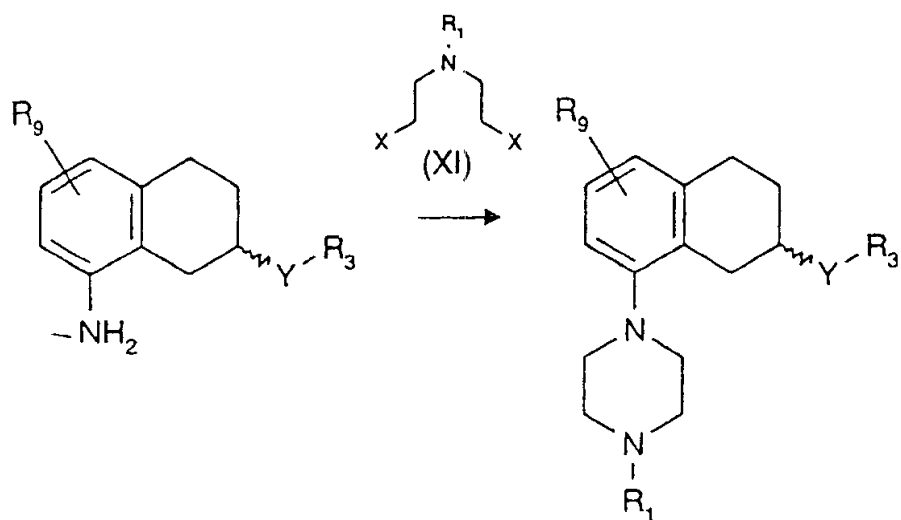


由此，方法 A ( ii ) 的酰化可以用合适的活化羧酸  $R_3COL$  ( 其中  $R_3$  是定义如上，  $L$  是离去基团，例如卤素，如氯 )，在含合适碱 ( 例如三烷基胺，如三乙胺 ) 的合适溶剂 ( 例如二氯甲烷或氯仿 ) 中，于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至回流温度下进行，或者用羧酸  $R_3COOH$  ( 其中  $R_3$  定义如上 ) 和活化剂 ( 例如  $N,N'$ -羰基二咪唑，  $N,N'$ -二环己基碳化二亚胺或二苯基磷酰氯 ) 以及合适碱 ( 例如甲基吗啉 )，在合适溶剂 ( 例如  $N,N$ -二甲基甲酰胺或四氢呋喃 ) 中进行，反应温度为  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，随后通过在合适溶剂 ( 如二氯甲烷或氯仿 ) 中，用合适酸 ( 如三氟乙酸 ) 在  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  至  $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$  的温度下水解，除掉保护基  $R_c$ 。

## B

在  $Y$  是  $CONR_2$ ，  $R_2$ 、  $R_3$  和  $R_9$  同以上通式 I 中定义 (  $R_9$  是对某些烷基化试剂 XI 敏感的取代基的情形除外 ) 的情形下，式 C 化合物与式 XI 化合物反应 ( 其中  $X$  是离去基团 )，

5



10

(C)

(I)

15

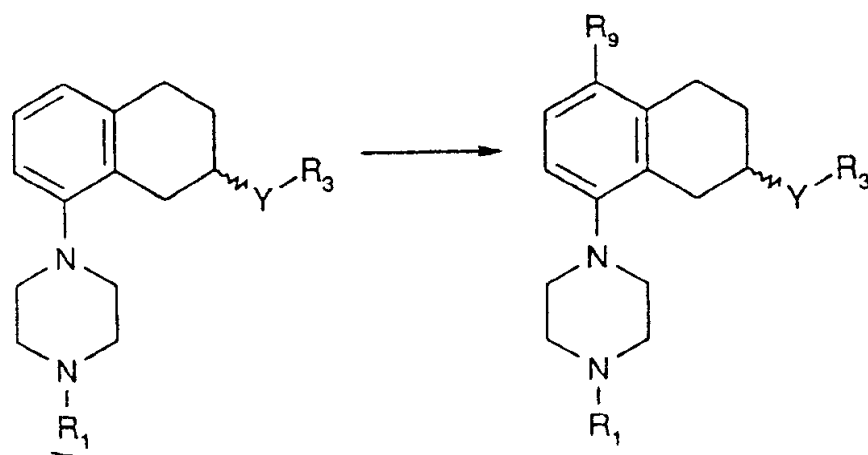
由此，方法 B 的反应可以用式 XI 化合物进行，其中  $R_1$  同式 I 中的定义，X 是离去基团，例如卤素，如氯或溴，或是烷基或芳基磺酰氧基，例如对甲苯磺酰氧基。此方法可在含或不含合适碱（如  $K_2CO_3$ 、 $NaHCO_3$  或  $KOH$ ）的合适溶剂（如乙醇、丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或水与乙腈的混合物）中，于  $+20^\circ C$  至  $+150^\circ C$  下进行。

### C

20

在 Y 是  $NR_2CO$ ， $R_9$  是氢， $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  同以上通式 I 中定义的情形下，式 D 化合物与合适的卤化剂如  $Br_2$ 、 $Cl_2$ 、 $I_2$ 、 $ICl$  或  $SO_2Cl_2$  反应。

25



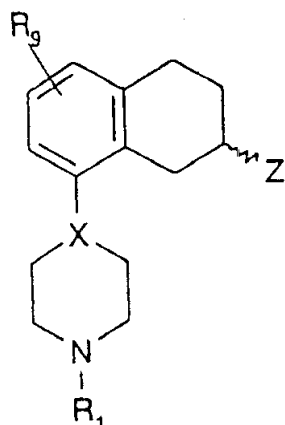
(D)

(I)

由此, 方法 C 的反应可以用合适的卤化剂如  $\text{Br}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{ICl}$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  进行芳族亲电子取代来完成。该反应可以用化合物 D 的盐或碱, 在合适的溶剂中, 例如在乙酸、 $\text{HCl}$ /乙醇或者含或不合适碱 (例如碱金属乙酸盐, 如乙酸钠) 的水中, 于  $-20^\circ\text{C}$  至室温的反应温度下进行。

### 中间体

本发明的另一目的是下式化合物



其中

$\text{X} = \text{N}$  或  $\text{CH}$ ;

$\text{Z} = \text{NH}_2$  或  $\text{COOH}$ ;

$\text{R}_1$  是  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基;

$\text{R}_9$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{F}$ , 卤素,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基 -  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基,  $\text{NR}_6\text{R}_7$ ,  $\text{SO}_3\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_3\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ , 含选自  $\text{N}$  和  $\text{O}$  的 1 或 2 个杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环, 其中取代基是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基; 或是  $\text{COR}_8$ ; 其中

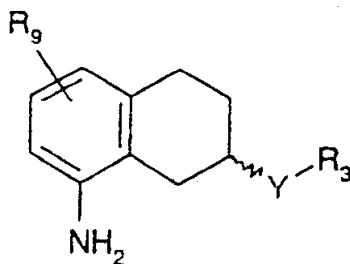
$\text{R}_6$  是  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基;

$\text{R}_7$  是  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基或  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基; 和

$\text{R}_8$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NR}_6\text{R}_7$ , 苯基, 含选自  $\text{N}$ 、 $\text{O}$  和  $\text{S}$  的 1 或 2 个杂原子的杂芳环, 或含选自  $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$  和  $\text{SO}_2$  的 1 或 2 个杂原子的杂环基, 其中  $\text{R}_6$  和  $\text{R}_7$  定义如上。

以及

5



其中

Y 是  $\text{CONR}_2$ ，其中  $\text{R}_2$  是 H 或  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基，

$\text{R}_3$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基， $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基或  $(\text{CH}_2)_n - \text{芳基}$ ，其中芳基  
10 是苯基或含有选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的杂芳环，且可被  
 $\text{R}_4$  和/或  $\text{R}_5$  单取代或双取代；其中  $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  和  $n$  的定义同上；

$\text{R}_9$  是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基， $\text{C}_3 - \text{C}_6$  环烷基， $\text{OCF}_3$ ， $\text{OCHF}_2$ ，  
15  $\text{OCH}_2\text{F}$ ，卤素， $\text{CN}$ ， $\text{CF}_3$ ， $\text{OH}$ ， $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧基， $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷氧  
基- $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基， $\text{NR}_6\text{R}_7$ ， $\text{SO}_3\text{CH}_3$ ， $\text{SO}_3\text{CF}_3$ ， $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ ，含有  
选自 N 和 O 的 1 或 2 个杂原子的未取代或取代的杂环或杂芳环，其  
中取代基是  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  烷基；或  $\text{COR}_8$ ；其中  $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$  和  $\text{R}_8$  定义同上。

### 工作实施例

以下实施例将示例说明（但不限制）本发明。

#### 20 实施例 1

(R)-2-N,N-二苄氨基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘

向 (R)-8-甲氧基-2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘盐酸盐  
(24 g, 0.11 mol) 的乙腈 (600 mL) 溶液中加入碳酸钾 (53 g, 0.39  
mol)、碘化钾 (催化数量) 和苄基溴 (34 mL, 0.28 mol)。将反应  
25 混合物在搅拌下回流 35 小时。

将沉淀滤出并减压除去乙腈后，残余物分配在乙醚和水之中。分  
离出有机相，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，减压蒸发，得到粗产物。将其在硅胶  
柱上用己烷/乙酸乙酯 (3:1) 作为洗脱剂纯化。产量：36 g (91%)  
标题化合物，为白色固体：熔点  $105 - 107^\circ\text{C}$ ； $[\alpha]_D^{21} +124^\circ$  (c 1.0, 氯  
仿)；EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 357 (100,  $\text{M}^+$ )。  
30

#### 实施例 2

(R)-7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘酚

将 (R)-2-N,N-二苄氨基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘 (43 g, 0.12 mol) 溶于乙醚 (800 mL) 中并滴加过量的 HCl 乙醇溶液。滤出沉淀并真空干燥, 得到白色固体。将此粗产物 (42 g, 0.11 mol) 溶于无水二氯甲烷 (1L) 中并冷却到 -60 °C。向此溶液中滴加溶于 100 mL 无水二氯甲烷中的三溴化硼 (16 mL, 0.15 mol)。反应温度升至 -5 °C 并保持过夜。向此冰冷却的溶液中滴加 2 M 氢氧化铵水溶液, 用二氯甲烷萃取该混合物二次。合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到粗残余物。在硅胶柱上层析 (洗脱剂: 二氯甲烷) 得到 34 g (产率 93 %) 标题化合物, 为粘稠的透明油状物:  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +118^{\circ}$  (c 1.5, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 343 (53, M<sup>+</sup>)。

### 实施例 3

(R)-2-(7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘氧基)-2-甲基丙酰胺

将 (R)-2-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘酚 (10 g, 29 mmol) 在含氢化钠 (80 % 油分散体, 0.96 g, 32 mmol) 的无水二噁烷 (150 mL) 中搅拌 1 小时。加入 4.8 g (29 mmol) 2-溴-2-甲基丙酰胺 (在 Coutts, I. G. C.; Southcott, M. R. 英国化学会志帕尔金汇刊 (J. Chem. Soc. Perkin Trans.) I, 1990, 767-770 中提到), 将反应混合物在 100 °C 下加热 2.5 小时。冷却后滤出沉淀的溴化钠, 将滤液减压蒸发, 残余物分配在水和二氯甲烷之间。分离出有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发以得到粗产物, 将其在硅胶柱上纯化, 用二氯甲烷作为洗脱剂。产量: 9.6 g (76%) 白色晶体标题化合物: 熔点 125 - 126 °C;  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +98^{\circ}$  (c 1.1, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 428 (13, M<sup>+</sup>)。

### 实施例 4

(R)-N-(7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘酚)-2-羟基-2-甲基丙酰胺

向 (R)-2-(7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘氧基)-2-甲基丙酰胺 (9.1 g, 21 mmol) 在无水 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮 (10 mL) 和无水 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中的溶液加入氢化钠 (80 % 油中, 1.4 g, 47 mmol),

将反应混合物在 130 °C 下加热 8 小时。将溶液倒入冰水混合物中，用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，减压蒸发。在硅胶柱上层析(洗脱剂: 氯仿/用 NH<sub>3</sub> 饱和的乙醇, 100:0.5)，得到 7.6 g (84 % 产率) 白色晶体，熔点 134 - 135 °C;  $[\alpha]^{21}_D +130^\circ$  (c 1.1, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 428 (1, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 5

(R)-2-N,N-二苄氨基-8-氨基-1,2,3,4-四氢化萘

将 (R)-N-(7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺 (7.4 g, 17 mmol) 溶于乙醇 (200 mL) 和 20 % 盐酸水溶液 (300 mL) 的混合物中并加热回流 8 小时。将乙醇减压蒸发，残留的溶液用乙醚洗二次，在冰浴上冷却。在用 45 % 氢氧化钠水溶液碱化之后，将混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并减压蒸发。用氯仿作洗脱剂在硅胶柱上纯化，得到 3.8 g (产率 76 %) 浅褐色油状标题化合物:  $[\alpha]^{21}_D +124^\circ$  (c 0.9, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 342 (92, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 6

(R)-1-(7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘基)-4-N-甲基哌嗪-2,6-二酮

在搅拌下将 1,1'-羧基二咪唑 (6.0 g, 37 mmol) 加到甲基亚氨基二乙酸 (2.7 g, 18 mmol) 在无水的四氢呋喃 (250 mL) 中的悬浮液里。将反应混合物加热回流 1.5 小时。然后加入 (R)-2-N,N-二苄氨基-8-氨基-1,2,3,4-四氢化萘 (5.7 g, 17 mmol)，继续搅拌回流 17 小时。加入另一份 1,1'-羧基二咪唑 (2.9 g, 18 mmol)，继续回流加热 17 小时。减压蒸发溶剂，粗产物在硅胶柱上纯化，用氯仿/饱和了 NH<sub>3</sub> 的乙醇 (100:0.5) 作洗脱剂。产量: 6.6 g (87 %) 油状标题化合物:  $[\alpha]^{21}_D +90^\circ$  (c 0.52, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 453 (8, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 7

(R)-2-N,N-二苄氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将 (R)-1-(7-N,N-二苄氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘基)-4-甲基哌嗪-2,6-二酮 (1.4 g, 3.1 mmol) 加到氯化锂铝

( 0.57 g, 15 mmol ) 在无水乙醚 ( 70 mL ) 中的悬浮液里。将反应混合物回流加热 7 小时。通过加入水 ( 0.60 mL )、15 % NaOH 水溶液 ( 0.60 mL ) 和再加水 ( 1.8 mL ) 使反应猝灭。将混合物过滤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压蒸发。用氯仿/饱和了 NH<sub>3</sub> 的乙醇 ( 100:2 ) 作洗脱剂在硅胶柱上纯化, 得到 1.0 g ( 79 % 产率) 粘稠油状标题化合物:  $[\alpha]^{21}_D +53^\circ$  ( c 0.5, 氯仿); EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度) 425 ( 2, M<sup>+</sup> )。

#### 实施例 8

(R)- 5 - 溴 - 2 - N, N - 二苄氨基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

向 (R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 2.8 g, 6.5 mmol ) 和乙酸钠 ( 6.8 g, 83 mmol ) 的乙酸 ( 100 mL ) 溶液中一次加入溴 ( 370  $\mu$ L, 7.2 mmol ), 将反应混合物搅拌 5 分钟。减压蒸发溶剂, 残留的固体分配在水和二氯甲烷之中, 在冰浴上冷却。水相用 2 M 氢氧化钠水溶液碱化, 分离两相。有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发得到粗产物, 将其在硅胶柱上纯化, 用氯仿/饱和了 NH<sub>3</sub> 的乙醇 ( 100:2 ) 作为洗脱剂。产量: 2 g ( 61 % ) 粘稠的棕色油状物: EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度) 503 和 505 ( 0.6, M<sup>+</sup> )。

#### 20 实施例 9

(R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 羟基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

向 (R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 甲氧基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 2.1 g, 4.7 mmol ) 的乙酸 ( 40 mL ) 溶液中加入 47 % 氢溴酸水溶液 ( 20 mL ) 将反应物回流加热 7 小时。减压蒸发溶剂, 残余物溶于水 ( 75 mL ) 中并在冰浴上冷却。用 2M 氢氧化钠水溶液将该溶液碱化, 用二氯甲烷萃取。分离两相, 有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发。用氯仿/甲醇/浓 NH<sub>4</sub>OH ( 95:5:0.5 ) 作为洗脱剂在硅胶柱上纯化, 得到 1.8 g ( 89 % 产率) 粘稠油状标题化合物: EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度) 441 ( 7, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 10

(R)-2-氨基-5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

向 (R)-2-N,N-二甲氨基-5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (0.70 g, 1.6 mmol) 和甲酸铵 (2.4 g, 38 mmol) 的甲醇 (50 mL) 溶液加入承载在活性碳上的钯 (10%)。将混合物回流 4 小时后滤出钯。减压蒸发溶剂, 残余物分配在乙醚和 2 M 氢氧化铵之间。分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发。残余物用水和乙醚洗, 然后减压干燥。产量: 200 mg (44%) 灰色晶体: 熔点 238 - 239 °C,  $[\alpha]_D^{21} +43^\circ$  (c = 0.5, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 261 (65, M<sup>+</sup>)。

### 实施例 11

(R)-N-[5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-丁氧基苯甲酰胺

向冰冷却的 (R)-2-氨基-5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (100 mg, 0.38 mmol) 和三乙胺 (79 μL, 0.57 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中逐滴加入 4-丁氧基苯甲酰氯的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液。加完后将反应混合物在环境温度下搅拌 15 分钟。减压蒸发溶剂, 残余物在硅胶柱上纯化, 用氯仿/甲醇/浓 NH<sub>4</sub>OH (95:5:0.5) 作为洗脱剂。产率: 73 mg (44%) 无定形固体: 熔点 125 °C (分解);  $[\alpha]_D^{21} -20^\circ$  (c = 0.25, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 437 (16, M<sup>+</sup>)。

### 实施例 12

(R)-2-N,N-二甲氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将 (R)-2-N,N-二甲氨基-8-氨基-1,2,3,4-四氢化萘 (9.8 g, 39 mmol) 和二(2-氯乙基)胺盐酸盐 (5.5 g, 32 mmol) 溶在正丁醇 (80 mL) 中。将反应混合物在 100 °C 下搅拌, 65 小时后将混合物过滤, 减压蒸发溶剂。用氯仿/甲醇/浓 NH<sub>4</sub>OH (95:5:0.5) 作为洗脱剂在硅胶柱上纯化, 得到 6.0 g (51% 产率) 粘稠油状标题化合物:  $[\alpha]_D^{21} +72^\circ$  (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强

度) 411 ( 2, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 13

(R)-2-氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

向 (R)-2-N,N-二甲氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 ( 5.5 g, 13 mmol ) 的甲醇 ( 400 mL ) 溶液加入甲酸铵 ( 20 g, 0.32 mol ) 和承载在活性碳 ( 1.9 g ) 上的钯 ( 10% )。将混合物回流 1 小时后滤出钯。将溶剂减压蒸发, 残余物分配在二氯甲烷和 2 M 氢氧化铵溶液之间。分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到粗产物, 将其在硅胶柱上纯化, 用氯仿/乙醇/浓 NH<sub>4</sub>OH ( 80:20:2.5 ) 作为洗脱剂。产量: 2.4 g ( 76 % ) 油状标题化合物: [α]<sup>21</sup><sub>D</sub> +9.9° ( c 1.0, 氯仿 ); EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 231 ( 24, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 14

(R)-2-氨基-5-溴-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

此标题化合物由 (R)-2-氨基-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘按照实施例 8 的通用方法制备。在硅胶柱上纯化, 用二氯甲烷/乙醇/浓 NH<sub>4</sub>OH ( 80:20:2 ) 作为洗脱剂。得到 0.8 g ( 产率 67 % ) 粘稠的浅棕色油状物: [α]<sup>21</sup><sub>D</sub> -6.2° ( c=1, 氯仿 ); EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 309 和 311 ( 3.5, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 15

(R)-4-(7-氨基-4-溴-5,6,7,8-四氢-1-萘基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

向冰冷却的 (R)-2-氨基-5-溴-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 ( 0.8 g, 2.6 mmol ) 和三乙胺 ( 0.53 mL, 3.9 mmol ) 的二氯甲烷 ( 50 mL ) 溶液中加入溶在二氯甲烷 ( 10 mL ) 中的二碳酸二叔丁酯 ( 0.56 g, 2.6 mmol )。加完后将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时。加水 ( 10 mL ), 将反应混合物在冰浴上冷却。水相用 2 M 氢氧化钠水溶液碱化, 分离各相。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到的粗产物在硅胶柱上纯化, 用氯仿/甲醇/浓 NH<sub>4</sub>OH ( 95:5:0.5 ) 作为洗脱剂。产量: 0.41 g ( 38 % ) 粘稠的无色油状物: [α]<sup>21</sup><sub>D</sub> +13° ( c=1, 氯仿 ); EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相

对强度) 409 和 411 ( 75,  $M^+$  )。

### 实施例 16

(R)- N - [5 - 溴 - 8 - ( 4 - 叔丁氧羰基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺

- 5 将 4 - 吗啉代苯甲酸 ( 0.50 g, 2.4 mmol, 见 Degutis, J; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. 有机化学杂志 ( Zh. Org. Khim. ) 1978, 14 (10), 2060-2064 ) 溶于亚硫酸氯 ( 10 mL ) 中。2 分钟后, 减压蒸除亚硫酸氯, 残余物用甲苯处理, 再次减压蒸除溶剂。将粗制的酰基氯 ( 81 mg, 0.36 mmol ) 溶在二氯甲烷 ( 10 mL ) 中, 滴加到 (R)-
- 10 4 - ( 7 - 氨基 - 4 - 溴 - 5, 6, 7, 8 - 四氢 - 1 - 萘基 ) 哌嗪 - 1 - 羧酸酯 ( 140 mg, 0.34 mmol ) 和三乙胺 ( 71  $\mu$ L, 0.51 mmol ) 在二氯甲烷 ( 10 mL ) 中的溶液里。加完后将反应混合物在环境温度下搅拌 15 分钟, 然后用稀的碳酸氢钠水溶液洗, 分离各相。有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤后减压蒸发, 残余物在硅胶柱上层析纯化, 用氯仿/饱和了  $NH_3$  的乙醇 ( 100:2 ) 作为洗脱剂。产量: 160 mg ( 79 % ) 无色粘稠油:  $[\alpha]^{21}_D -11^\circ$  (  $c = 1$ , 氯仿 ); TSPMS  $m/z$  ( 相对强度 ) 599 和 601 ( 35,  $M^+ + 1$  )。

### 实施例 17

- 20 (R)- N - [5 - 溴 - 8 - ( 哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺

- 向冰冷却的 (R)- N - [5 - 溴 - 8 - ( 4 - 叔丁氧羰基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺 ( 150 mg, 0.26 mmol ) 的二氯甲烷 ( 20 mL ) 溶液中加入三氟乙酸 ( 0.7 mL )。反应混合物在环境温度下搅拌 20 小时。减压蒸除溶剂, 残余物溶在
- 25 20 mL 水中, 用 2 M 氢氧化钠水溶液将其碱化, 用二氯甲烷萃取。分离各相, 有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并减压蒸发。残余物在硅胶柱上纯化, 用氯仿/甲醇/浓  $NH_4OH$  ( 90:10:1 ) 作为洗脱剂。产量: 94 mg ( 72 % ) 白色晶体: 熔点 228 - 229  $^\circ C$ ;  $[\alpha]^{21}_D -6^\circ$  (  $c = 1$ , 氯仿 ); EIMS ( 70 eV )  $m/z$  ( 相对强度 ) 498 和 500 ( 1.5,  $M^+$  )。

- 30 实施例 18

(R)- 2 - 氨基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

向 (R)-2-N,N-二苄氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (4.0 g, 9.4 mmol) 的甲醇 (250 mL) 溶液中加入甲酸铵 (14 g, 56 mmol) 和承载在活性碳 (1.4 g) 上的钨 (10%)。将混合物回流 3 小时后滤除钨。减压蒸除溶剂, 残余物分配在二氯甲烷和 2 M 氢氧化铵溶液之间。分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤后减压蒸发, 得到的粗产物在硅胶柱上纯化, 用氯仿/甲醇/浓 NH<sub>4</sub>OH (90:9:0.5) 作为洗脱剂。产率: 1.9 g (83 %) 油状物:  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -27^{\circ}$  (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 245 (5, M<sup>+</sup>)。

#### 10 实施例 19

(R)-2-氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

此标题化合物由 (R)-2-氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘按照实施例 8 的通用方法制备。用氯仿/乙醇/浓 NH<sub>4</sub>OH (80:20:2) 作为洗脱剂在硅胶柱上纯化, 得到 630 mg (89 % 产率) 粘稠的无色油状物: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 323 和 325 (20, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 20

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

此标题化合物由 (R)-2-氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘按照实施例 16 的通用方法制备。用氯仿/甲醇/浓 NH<sub>4</sub>OH (95:5:1) 作洗脱剂在硅胶柱上纯化, 得到 100 mg (62 % 产率) 白色晶体: 熔点 245 - 246 °C。  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -23^{\circ}$  (c = 1, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 512 和 514 (1, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 21

(R)-2-氨基-8-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘盐酸盐

将 (R)-2-氨基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘盐酸盐 (5.0 g, 23 mmol) 在氮气氛下溶于乙酸 (300 mL) 中。加入乙酸钠 (5.5 g, 70 mmol), 随后一次加入 3.5 g (23 mmol) 溴。将混合物在室温下搅拌 5 分钟。减压除去溶剂得到固体残余物, 将其分配在乙酸乙酯和 NaOH (2 M) 之间。分离两层, 水相用乙酸乙酯萃取 2

次。将有机层合并，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。减压除去溶剂，得到棕色油状残余物。通过加入  $\text{HCl}$  的乙醚溶液（3 M）自乙醚/二氯甲烷中沉淀出  $\text{HCl}$  盐：产量 7.7 g（94 %）。自甲醇中重结晶，得到针状晶体标题化合物：熔点  $264 - 265\text{ }^\circ\text{C}$ ； $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +54^\circ$ （c 1, MeOH）EIMS（70 eV）m/z（相对强度）257（30,  $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ），255（31,  $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ）。

#### 5 实施例 22

(R)-8-溴-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘

将 (R)-2-氨基-8-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘  
10 盐酸盐（4.5 g, 17.5 mmol）、苄基溴（6.6 g, 38 mmol）、碳酸钾（9.7 g, 70 mmol）和碘化钾（100 mg, 催化数量）与乙腈（250 mL）在氮气氛下混合并回流 18 小时。减压除去溶剂，残余物分配在乙酸乙酯和 2 M 氨水之间。分离各层，有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥。减压除去溶剂，得到的残余物用己烷/二氯甲烷（8:2）作洗脱剂在硅胶柱上快速  
15 层析纯化。得到油状的标题化合物。产量 7.5 g（98%）： $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +87^\circ$ （c 1, MeOH）EIMS（70 eV）m/z（相对强度）437（12,  $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ），435（13,  $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ）。

#### 实施例 23

(R)-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘  
20

在氮气氛下向 (R)-8-溴-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘（19 g, 44 mmol）在无水甲苯（500 mL）中的溶液加入 N-甲基哌嗪（5.9 mL, 53 mmol）、三（二亚苄基丙酮）合二钯（0）（0.41 g, 0.44 mmol）、(R)-BINAP（0.82 g, 1.3 mmol）  
25 和叔丁醇钠（0.40 mg, 4.2 mmol），在  $85\text{ }^\circ\text{C}$  下搅拌此黑色溶液 23 小时，然后冷却，过滤，减压蒸发。用氯仿/ $\text{NH}_3$  饱和的乙醇（100:2）作为洗脱剂，在硅胶柱上纯化，得到 19 g（产率 97 %）粘稠的无色油状物： $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +72^\circ$ （c = 1, 氯仿）EIMS（70 eV）m/z（相对强度）455（15,  $\text{M}^+$ ）。

#### 30 实施例 24

(R)-2-氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

此标题化合物由 (R)-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘按照实施例 10 的通用方法制备。产率: 5.3 g (82%) 粘稠无色油状物:  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +20^{\circ}$  (c=1.1, 氯仿) EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 275 (53,  $\text{M}^+$ )。

#### 5 实施例 25

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

向 4-吗啉代苯甲酸 (0.92 g, 4.5 mmol); 见 Degutis, J; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. 有机化学杂志 (Zh. Org. Khim) 1978, 14(10) 2060-2064) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (75 mL) 中的溶液加入 1,1'-羰基二咪唑 (0.76 g, 4.8 mmol), 将反应混合物在 75 °C 加热。当停止放出  $\text{CO}_2$  后 (45 分钟后), 将反应混合物冷却至室温, 加入溶在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中的 (R)-2-氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (1.2 g, 4.2 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 48 小时, 减压蒸除溶剂。用氯仿/甲醇/浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  (180:5:0.5) 作洗脱剂在硅胶柱上纯化, 随后自乙酸乙酯和几滴甲醇中重结晶, 得到 1.0 g (产率 53%) 白色晶体: 熔点 237 - 238 °C。  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -40^{\circ}$  (c=1, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 464 (5,  $\text{M}^+$ )。

#### 20 实施例 26

(R)-N-[5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-氟基苯甲酰胺

此标题化合物由 (R)-2-氨基-5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘, 按照实施例 11 的通用方法制备。用氯仿/甲醇/浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  (95:5:0.5) 作洗脱剂, 在硅胶柱上纯化, 得到 71 mg (产率 45%) 浅棕色晶体: 熔点 144 °C (烧结)。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} +15^{\circ}$  (c=0.25, 甲醇); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 390 (12,  $\text{M}^+$ )。

#### 实施例 27

30 (R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代羰基苯甲酰胺

此标题化合物由 (R)-2-氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌

嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘,按照实施例16的通用方法制备。用氯仿/甲醇/浓NH<sub>4</sub>OH(96:4:0.3)作洗脱剂,在硅胶柱上层析纯化,自乙酸乙酯/乙醚中重结晶后得到93 mg(产率52%)白色晶体:熔点209-210℃;[α]<sup>21</sup><sub>D</sub>-18°(c=1,氯仿);EIMS(70 eV) m/z(相对强度)492(36, M<sup>+</sup>)。

#### 5 实施例 28

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代羧基苯甲酰胺

此标题化合物由(R)-2-氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘,按照实施例16的通用方法制备。用氯仿/甲醇/浓NH<sub>4</sub>OH(96:4:0.3)作洗脱剂,在硅胶柱上纯化,自乙酸乙酯/乙醚中重结晶后得到110 mg(64%产率)白色晶体:熔点228-230℃;[α]<sup>21</sup><sub>D</sub>-10°(c=1,氯仿);EIMS(70 eV) m/z(相对强度)540和542(32, M<sup>+</sup>)。

#### 15 实施例 29

5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氢化萘-2-羧酸甲酯

将5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘-2-羧酸甲酯(1.1 g, 5 mmol;见Johnson, D. W.; Mander, L. N. 澳大利亚化学杂志(Aust. J. Chem.) 1974, 8, 1277-1286)溶于乙酸酐(20 mL)中,用70%硝酸(0.4 mL)在0℃下处理1小时,将混合物倒入冰水和乙醚中。分离出有机相,减压蒸发,残余物与二异丙基醚一起研磨,得到0.27 g(20%)标题化合物晶体:熔点100-104℃;EIMS(70 eV) m/z(相对强度)265(35, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 30

25 5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氢化萘-2-羧酸

将5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氢化萘-2-羧酸甲酯(1.9 g, 7.1 mmol)在甲醇(20 mL)和2 M NaOH(10 mL)中的混合物回流1.5小时,减压蒸发溶剂。残余物溶于乙酸乙酯中并酸化之。分离出有机相,干燥,减压蒸发,得到1.7 g(产率95%)晶体:熔点(自二异丙基醚/乙醇中结晶后)189-190℃;EIMS(70 eV) m/z(相对强度)251(30, M<sup>+</sup>)。

### 实施例 31

N - ( 4 - 吗啉代苯基 ) - 5 - 甲氧基 - 8 - 硝基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺

将 5 - 甲氧基 - 8 - 硝基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 羧酸 ( 1.3 g, 5 mmol )、甲苯 ( 20 mL ) 和亚硫酸氯 ( 1.8 mL, 25 mmol ) 的混合物在 80 °C 下加热 1 小时。减压去除溶剂, 将残余物溶在二氯甲烷 ( 10 mL ) 中后, 加到 4 - 吗啉代苯胺 ( 890 mg, 5 mmol ) 和三乙胺 ( 1.0 g, 10 mmol ) 在二氯甲烷 ( 20 mL ) 中的 0 °C 溶液里。将混合物在 20 °C 下搅拌 2 小时, 加水, 滤出沉淀, 得到 1.9 g ( 90 % ) 标题化合物晶体: 熔点 251 - 253 °C; EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 411 ( 100, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 32

N - ( 4 - 吗啉代苯基 ) - 8 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺

将 N - ( 4 - 吗啉代苯基 ) - 5 - 甲氧基 - 8 - 硝基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺 ( 2.05 g, 5 mmol ) 和连二亚硫酸钠 ( 3.5 g, 20 mmol ) 在 N, N' - 二甲基甲酰胺 ( 20 mL ) 和水 ( 2 mL ) 中的溶液在 90 °C 加热 7 小时。冷却后将反应混合物分配在水和乙酸乙酯之间, 分离两相, 有机相用水洗二次, 减压蒸发。残余物与二丙基醚/乙酸乙酯一起研磨, 得到 1.4 g ( 产率 72 % ) 标题产物晶体: 熔点 219 - 222 °C; EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 381 ( 70, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 33

N - ( 4 - 吗啉代苯基 ) - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪基 ) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺

将 N - ( 4 - 吗啉代苯基 ) - 8 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺 ( 1.4 g, 3.5 mmol )、二 ( 2 - 氯乙基 ) 甲胺盐酸盐 ( 960 mg, 5 mmol ) 和碳酸氢钠 ( 420 mg, 5 mmol ) 在正丁醇 ( 30 mL ) 中的溶液于 90 °C 下加热 5 小时。冷却后加入 2 M NH<sub>4</sub>OH ( 30 mL ), 将混合物在 50 °C 下加热 1 小时。分离两相, 减压蒸发, 在硅胶柱上用快速层析法纯化, 用氯仿/乙醇/浓 NH<sub>4</sub>OH ( 90/10/0.3 ) 作为洗脱剂, 产量: 320 mg ( 20 % ) 标题化合物: 熔点 230 - 232 °C; EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 464 ( 75, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 34

N - ( 4 - 吗啉代羰基苯基 ) - 5 - 甲氧基 - 8 - 硝基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺

将 5 - 甲氧基 - 8 - 硝基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 羧酸 ( 1.0 g, 4 mmol )、甲苯 ( 20 mL )、N, N' - 二甲基甲酰胺 ( 10 滴 ) 和亚硫酸氯 ( 1.5 mL, 20 mmol ) 的混合物在 60 °C 加热 1 小时。减压除去溶剂, 残余物溶在二氯甲烷 ( 20 mL ) 中后加到 4 - 氨基苯甲酰吗啉 ( 820 mg, 4 mmol, 见 Devlin. J. P. 英国化学会志 Perkin 汇刊 ( J. Chem. Soc. Perkin Trans ) I, 1975, 830-841 ) 和三乙胺 ( 800 mg, 8 mmol ) 在二氯甲烷 ( 30 mL ) 中的 5 °C 溶液里。在 20 °C 下搅拌 20 分钟后加水, 分离出有机相, 干燥, 减压除去溶剂。油质残余物自二异丙基醚/乙酸乙酯中结晶, 得到 1.2 g ( 73 % 产率 ) 晶状标题产物: 熔点 186 - 189 °C; EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 439 ( 20 , M<sup>+</sup> )。

### 15 实施例 35

N - ( 吗啉代羰基苯基 ) - 8 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺

将 N - ( 4 - 吗啉代羰基苯基 ) - 5 - 甲氧基 - 8 - 硝基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺 ( 1.3 g, 2.8 mmol ) 和连二亚硫酸钠 ( 2.0 g, 11 mmol ) 在 N, N' - 二甲基甲酰胺 ( 20 mL ) 和水 ( 2.5 mL ) 中的溶液于 85 °C 下加热 3 小时。冷却后将反应混合物分配在水和乙酸乙酯之间, 分离两相, 有机相用水洗二次, 减压蒸发。将有机相干燥并蒸发。残余物用二异丙基醚处理, 得到 310 mg ( 产率 30 % ) 晶状标题化合物: EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 409 ( 100 , M<sup>+</sup> )。

### 25 实施例 36

N - ( 吗啉代羰基苯基 ) - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺

将 N - ( 吗啉代羰基苯基 ) - 8 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺 ( 280 mg, 0.69 mmol )、二 ( 2 - 氯乙基 ) 甲胺盐酸盐 ( 190 mg, 1.0 mmol ) 和碳酸氢钠 ( 84 mg, 1.0 mmol ) 在正丁醇 ( 20 mL ) 中的溶液于 90 °C 下加热 5 小时。冷却后加入 2M NH<sub>4</sub>OH ( 10 mL ), 将混合物在 50 °C 下加热 1 小时。将有机相减压

蒸发，残余物在硅胶柱上快速层析纯化，用氯仿/乙醇/浓氢氧化铵（90:10:0.5）作洗脱剂，得到 60 mg（18%）标题化合物：EIMS（70 eV）m/z（相对强度）492（50,  $M^+$ ）。

### 实施例 37

#### 5 (R)-2-氨基-5-甲氧基-8-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将 (R)-8-溴-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘（6.8 g, 16 mmol）在氮气氛下溶于无水四氢呋喃（100 mL）中。将溶液冷却至 -78 °C，于 3 分钟内滴加正丁基锂（11.7 mL, 1.6 M, 19 mmol）。将混合物搅拌 5 分钟，于 3 分钟内加入 N-甲基-4-哌啶酮（5.4 g, 48 mmol）。撤除冷却浴，使温度升至 0 °C，然后加水使反应猝灭。分离各层，有机层用  $MgSO_4$  干燥。减压蒸除溶剂，得到的残余物自乙酸乙酯/己烷中结晶纯化。产量：5.8 g（77%）EIMS（70 eV）m/z（相对强度）470（2,  $M^+$ ）。将该晶体（4.6 g, 9.8 mmol）溶于甲苯，加入对甲苯磺酸（2.8 g, 15 mmol），将反应混合物于氮气下回流搅拌 8 小时，在 Dean-Stark 分水器中共沸蒸馏除去水。冷却的反应混合物用 2 M NaOH 水溶液洗，分离各相，有机相用  $MgSO_4$  干燥，过滤后减压蒸发，得到粘性油状物：EIMS（70 eV）m/z（相对强度）452（1,  $M^+$ ）。将此油状物（0.6 g, 1.3 mmol）溶在甲醇（30 mL）的水（15 mL）溶液中，加入甲酸铵（1.7 g, 26 mmol）和钯（0.3 g, 10%，活性碳上）。将混合物回流 45 分钟，滤除钯。减压蒸除溶剂，残余物分配在乙酸乙酯和 2M  $NH_4OH$  溶液之间。分离出有机相，用  $Na_2SO_4$  干燥，过滤后减压蒸发，得到 300 mg（产率 95%）标题化合物。

### 25 实施例 38

#### (R)-N-[5-甲氧基-8-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

此标题化合物由 (R)-2-氨基-5-甲氧基-8-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢化萘，按照实施例 16 的通用方法制备。在硅胶柱上用二氯甲烷/乙醇/浓  $NH_4OH$ （10:1:0.5）作为洗脱剂纯化，得到 135 mg（产率 53%）晶体：熔点 237 - 242 °C（分解）； $[\alpha]_D^{21} -2^\circ$ （c = 0.5, 氯仿）；EIMS（70 eV）m/z（相对强度）463

(15,  $M^+$ )。

### 实施例 39

N - (4 - 吗啉代苯基) - 8 - (4 - 甲基哌嗪基) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺的对映异构体的层析制备

5 将 N - (4 - 吗啉代苯基) - 8 - (4 - 甲基哌嗪基) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺 (5 mg) 溶于 4 mL 洗脱剂中, 该洗脱剂由乙腈和 pH 3.0 的磷酸盐缓冲盐组成,  $\mu = 0.1$  (62.5:37.5, v/v)。将此溶液在 Nucleosil 7 C<sub>18</sub> 柱 (25 × 250 mm) 上纯化, 用以上流动相除去后流出的杂质。将收集的主组分级分在 35  
10 - 39 °C 下减压浓缩。残余物溶在 30 mL 洗脱剂中, 洗脱剂由 10 mM 乙酸铵、二乙胺和乙酸组成 (4000 + 2 + 2, v/v/v, pH 5.26), 在手性 AGP 半制备柱 (10 × 150 mm) 上使用相同固定相的防护柱进行 N - (4 - 吗啉代苯基) - 8 - (4 - 甲基哌嗪基) - 5 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 2 - 甲酰胺对映体的手性半制备。采用 2.0 毫升/分的流速, 在 260 nm 下监测。分别收集两个对映体的级分, 在 35 - 39  
15 °C 下减压浓缩至体积约为 5 mL。将浓缩的级分用 5 M NaOH 调节至 pH 10 - 11, 用氯仿萃取。两个有机相用水洗, 用无水硫酸镁干燥。经玻璃毛过滤后, 将有机滤液减压蒸发, 得到两种对映体, 为浅黄色固体。

### 20 实施例 40

(R) - 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - (1 - 羟乙基) - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

将 (R) - 5 - 溴 - 2 - N, N - 二苄氨基 - 8 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 (1.4 g, 2.8 mmol) 溶于刚蒸馏的四氢  
25 呋喃 (100 mL), 用氩气吹洗并冷却至 -78 °C。向该溶液中加入叔丁基锂 (2.6 mL, 1.4 M 戊烷溶液, 3.7 mmol), 将此浅红色溶液在环境温度下搅拌 10 分钟。加入乙醛 (320  $\mu$ L, 5.7 mmol), 将反应混合物在 -78 °C 下搅拌 10 分钟, 0 °C 下搅拌 2 小时, 室温下 10 分钟。加入水使反应猝灭, 减压蒸发溶剂。残余物分配在乙醚 (100 mL)  
30 和 2M NH<sub>3</sub> (20 mL) 之间, 水相用乙醚 (20 mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (20 mL) 洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。将溶剂蒸发, 得到 2.0 g 粗产物。在硅胶上用柱层析法纯化, 用氯仿/甲醇/浓氨水 (95:5:0.5)

作为洗脱剂，得到 910 mg（产率 68 %）标题化合物，为浅黄色泡沫体：ESI  $m/z$ （相对强度）470（100,  $M+1$ ）。

#### 实施例 41

(R)-2-氨基-5-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将 (R)-2-N,N-二苄氨基-5-(1-羟乙基)-1,2,3,4-四氢化萘（1.6 g, 3.4 mmol）溶于乙酸（80 mL）中，在 100 °C 下搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸发，残余物溶在甲醇（150 mL）中。加入载在活性炭（600 mg）上的钨（10 %），溶液用氮气吹洗。向溶液中加入甲酸铵（1.7 g, 28 mmol），该反应混合物在 65 °C 下搅拌 2 小时。滤出催化剂，将溶剂减压蒸发，得到 1.3 g 粗产物。残余物分配在二氯甲烷（120 mL）和 2N  $NH_3$ （30 mL）之间。有机相用盐水（20 mL）洗，用  $MgSO_4$  干燥。将溶剂减压蒸发，得到 740 mg（产率 79 %）标题化合物，为白色半晶态固体：EIMS（70 eV） $m/z$ （相对强度）273（24,  $M^+$ ）。

#### 实施例 42

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

将 4-吗啉代苯甲酸（64 mg, 0.31 mmol）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入 1,1'-羰基二咪唑（52 mg, 0.32 mmol）。在 75 °C 下搅拌反应混合物 1 小时，冷却至室温。加入 (R)-2-氨基-5-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘（80 mg, 0.29 mmol）的无水 N,N-二甲基甲酰胺（3 mL）溶液，将反应混合物在室温下搅拌 14 小时。蒸除溶剂，残余物真空干燥。粗产物在硅胶上用制备型 TLC 纯化，用氯仿/甲醇/浓  $NH_3$  水（95:5:0.5）作为洗脱剂，得到 85 mg（59 % 产率）标题化合物：为白色固体：熔点 234 °C（分解）：EIMS（70 eV） $m/z$ （相对强度）462（27,  $M^+$ ）。 $[\alpha]_D^{21}$  -48°（ $c$  = 0.09, 氯仿）。

#### 实施例 43

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-(4-吗啉代羰基)苯甲酰胺

将 4-吗啉代羰基苯甲酸（180 mg, 0.77 mmol，见医药化学杂志

( J. Med. Chem. ) 1994, 37(6), 4538-4554 )和 1,1'- 羰基二咪唑 ( 130 mg, 0.80 mmol ) 溶于无水 N, N - 二甲基甲酰胺 ( 3 mL ) 中并在 75 °C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后, 加入(R)- 2 - 氨基 - 5 - 乙基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 200 mg, 0.73 mmol ) 在无水 N, N - 二甲基甲酰胺中的溶液, 将反应混合物搅拌 60 小时。减压蒸发溶剂, 残余物分配在二氯甲烷 ( 60 mL ) 和 2M NH<sub>3</sub> ( 5 mL ) 之间。有机相用盐水 ( 10 mL ) 洗, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂, 得到 360 mg 粗产物。在硅胶上用柱层析法纯化, 用氯仿/甲醇/浓氨水 ( 95:5:0.5 ) 作为洗脱剂, 得到 240 mg ( 65 % 产率) 标题化合物: 为白色固体: 熔点 213 - 214 °C: EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 490 ( 27, M<sup>+</sup> )。 [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> -28° ( c 0.15, 氯仿 )。

#### 实施例 44

(R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 二氟甲氧基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

在搅拌下向 (R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 羟基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 1 g, 2.3 mmol ) 的 2 - 丙醇 ( 75 mL ) 溶液中加入氢氧化钠 ( 2.8 g, 69 mmol ), 直到大部分溶解 ( 1.5 h ), 将反应混合物加热至 65 °C。在激烈搅拌下向反应混合物中吹入一氯二氟甲烷 6 分钟, 令反应混合物冷至室温。将反应混合物过滤, 减压蒸发溶剂, 残余物分配在乙醚和水之间。分离各相, 有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压蒸发。在硅胶柱上纯化, 用氯仿/饱和 NH<sub>3</sub> 的乙醇 ( 100:1 ) 作为洗脱剂, 得到 230 g ( 21 % 产率) 粘稠的无色油状物: [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> +119° ( c 0.5, 氯仿 )。 EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 491 ( 1, M<sup>+</sup> )。

#### 25 实施例 45

(R)- 2 - 氨基 - 5 - 二氟甲氧基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

此标题化合物由(R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 二氟甲氧基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘按照实施例 10 的通用方法制备。产量: 67 mg ( 42 % ) 粘稠的无色油状物: EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 311 ( 28, M<sup>+</sup> )。

#### 实施例 46

(R)-N-[5-二氟甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

此标题化合物由(R)-2-氨基-5-二氟甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘, 按照实施例 25 的通用方法制备。在硅胶柱上用氯仿/饱和 NH<sub>3</sub> 的乙醇 (100:3) 作为洗脱剂纯化, 得到 26 mg (产率 24 %) 白色晶体: 熔点 222 - 223 °C;  $[\alpha]_D^{21} -51^\circ$  (c=1, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 500 (0.9, M<sup>+</sup>)。

#### 10 实施例 47

(R)-N-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-三氟甲基苯甲酰胺

向冰冷冷却的(R)-2-氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (110 mg, 0.44 mmol) 和三乙胺 (91 μL, 0.66 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的溶液里滴加 4-(三氟甲基)苯甲酰氯 (96 mg, 0.46 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。加完后将反应混合物在环境温度下搅拌 15 分钟, 然后用稀碳酸氢钠水溶液洗涤。分离各相, 有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到的粗产物在硅胶柱上层析, 用氯仿/饱和 NH<sub>3</sub> 的乙醇 (100:2) 作为洗脱剂。产量: 150 mg (81 %) 标题化合物, 为白色晶体: 熔点 203 - 204 °C;  $[\alpha]_D^{21} -20^\circ$  (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 417 (10, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 48

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-三氟甲基苯甲酰胺

将(R)-N-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-三氟甲基苯甲酰胺 (80 mg, 0.19 mmol) 和乙酸钠 (200 mg) 溶在乙酸 (3 mL) 中, 在室温下搅拌混合物。向反应混合物中滴加溴 (34 mg, 0.21 mmol) 并在环境温度下搅拌 2 小时。加入 2 M 氢氧化钠溶液 (100 mL), 混合物用乙醚萃取 (2 × 50 mL)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。在硅胶柱上用二氯甲烷/饱和 NH<sub>3</sub> 的乙醇 (94:6) 作为洗脱剂纯化, 得到 80 mg (产

率 85 % ) 标题化合物, 为白色固体: 熔点 229 - 230 °C;  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -5.4^{\circ}$  (  $c=1$ , 氯仿); EIMS ( 70 eV )  $m/z$  ( 相对强度 ) 495 和 497 ( 3,  $M^{+}$  ) 。

#### 实施例 49

- 5 (R) - 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 甲氧基甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

将(R) - 5 - 溴 - 2 - N, N - 二苄氨基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 400 mg, 0.79 mmol ) 溶于刚蒸馏的四氢呋喃 ( 40 mL ) 中, 用氩气吹洗并冷却至 -78 °C。向此溶液中加入叔丁基锂 ( 740  $\mu\text{L}$ , 1.4 M 戊烷溶液, 1.0 mmol )。在环境温度下搅拌此浅红色溶液 10 分钟。加入溴甲基甲醚 ( 65  $\mu\text{L}$ , 0.79 mmol ), 反应混合物在 -78 °C 搅拌 1 小时, 0 °C 下搅拌 1 小时, 室温下 10 分钟。用水使反应猝灭, 蒸除溶剂。残余物分配在乙醚 ( 70 mL ) 和 2 M  $\text{NH}_3$  ( 15 mL ) 之间, 水层用 20 mL 乙醚萃取。合并的有机层用 15 mL 10 盐水洗, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸除溶剂, 得到 330 mg 粗产物。用柱层析法在两只硅胶柱上层析纯化, 使用氯仿/甲醇/浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( 250:5:0.5 ) 和 ( 180:5:0.5 ) 作为洗脱剂, 得到 160 mg ( 43 % 产率 ) 标题化合物, 为浅黄色油状物: EIMS ( 70 eV )  $m/z$  ( 相对强度 ) 469 ( 4,  $M^{+}$  );  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +33^{\circ}$  (  $c$  0.13, 氯仿 ) 。

#### 20 实施例 50

(R) - 2 - 氨基 - 5 - 甲氧基甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

将(R) - 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 甲氧基甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 160 mg, 0.34 mmol ) 溶于 25 甲醇中, 用氩气吹洗溶液。加入载在碳 ( 80 mg ) 上的钨 ( 10 % ) 和甲酸铵 ( 170 mg, 2.7 mmol )。反应混合物在 65 °C 搅拌 2 小时。滤除催化剂, 减压蒸除溶剂, 得到 97 mg 粗产物。用制备型 TLC 纯化, 使用氯仿/饱和  $\text{NH}_3$  的乙醇 ( 8:1 ) 作洗脱剂, 得到 72 mg ( 73 % 产率 ) 标题化合物, 为半固体物质: EIMS ( 70 eV )  $m/z$  ( 相对强度 ) 289 ( 40,  $M^{+}$  );  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -10^{\circ}$  (  $c$  0.06, 氯仿 ) 。

#### 30 实施例 51

(R) - N - [5 - 甲氧基甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2,

## 3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

将4-吗啉代苯甲酸(54 mg, 0.26 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中,加入1,1'-羧基二咪唑。将反应混合物在75℃搅拌1.5小时并冷却至室温。加入(R)-2-氨基-5-甲氧基甲基-8-  
 5 - (4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘(72 mg, 0.25 mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌15小时。蒸除溶剂,得到160 mg粗产物。用制备型TLC纯化,使用氯仿/甲醇/浓氨水(95:5:0.5)作为洗脱剂,得到95  
 10 mg(80%产率)白色固体标题化合物:熔点200℃(分解); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 478 (7, M<sup>+</sup>); [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> -46° (c 0.12, 氯仿)。

## 实施例 52

(R)-2-N,N-二苄氨基-5-羟甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

15 将(R)-5-溴-2-N,N-二苄氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘(800 mg, 1.6 mmol)溶于刚蒸馏的四氢呋喃(80 mL)中,用氩气吹洗并冷却至-78℃。向此溶液中加入叔丁基锂(1.5 mL, 1.4 M 戊烷溶液, 2.1 mmol),反应混合物在环境温度下搅拌10分钟。加入氯甲酸甲酯(250 μL, 3.2 mmol),反  
 20 应混合物在-78℃下搅拌50分钟,0℃下搅拌1小时。加水使反应猝灭,减压蒸除溶剂。残余物分配在乙醚(90 mL)和2 M NH<sub>3</sub>(15 mL)之中。有机层用盐水(10 mL)洗,用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压蒸除溶剂,得到770 mg粗产物。在硅胶上用柱层析法纯化,使用氯仿/甲醇/浓NH<sub>3</sub>水(250:5:0.5)作为洗脱剂,得到610 mg (R)-5-羧甲  
 25 基-2-N,N-二苄氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘(含13%相应的5-氢类似物),为浅黄色油状物: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 483 (1, M<sup>+</sup>)。将该甲酯(610 mg, 1.1 mmol)溶于刚馏出的四氢呋喃(35 mL)中,加入氢化锂铝  
 30 (120 mg, 3.1 mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌2小时后冷却至室温。加水(120 μL)、15% NaOH(120 μL)和水(240 μL)使反应停止并随后在室温下搅拌浆体2.5小时,滤出沉淀,减压蒸除溶剂得到730 mg粗产物。在硅胶柱上用柱层析法纯化,使用氯仿/甲

醇/浓  $\text{NH}_3$  水 ( 95:5:0.5 ) 作为洗脱剂, 得到 360 mg ( 产率 50 % ) 标题化合物, 为白色泡沫体: EIMS ( 70 eV )  $m/z$  ( 相对强度 ) 455 ( 1,  $\text{M}^+$  );  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +44^\circ$  (  $c$  0.12, 氯仿 )。

#### 实施例 53

5 (R)-2-氨基-5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二甲氨基-5-羟甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 ( 360 mg, 0.78 mmol ) 溶于甲醇 ( 35 mL ) 中, 加入载在碳 ( 170 mg ) 上的钯 ( 10 % ), 用氮气吹  
10 洗溶液。向溶液中加入甲酸铵 ( 390 mg, 6.2 mmol ), 反应混合物在 65  $^\circ\text{C}$  下搅拌 13 小时。滤除催化剂, 减压蒸发溶剂, 得到 220 mg 残余物。将粗制的羟甲基化合物溶于乙酸 ( 25 mL ), 加入载在碳 ( 60 mg ) 上的钯 ( 10 % ), 用氢吹洗溶液。将反应混合物在室温和大气压下加氢 4 小时。滤除催化剂, 加入更多的钯 ( 10 % )/碳 ( 160 mg ),  
15 随后在室温和大气压下加氢 24 小时。滤除催化剂, 减压蒸发溶剂。将残余物分配在乙醚 ( 70 mL ) 和浓  $\text{NH}_3$  之间, 有机相用盐水 ( 5 mL ) 洗。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压蒸发溶剂, 得到 120 mg ( 产率 61 % ) 标题化合物, 为白色半晶态固体: EIMS  $m/z$  ( 相对强度 ) 259 ( 20,  $\text{M}^+$  );  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -1^\circ$  (  $c$  0.09, 氯仿 )。

#### 20 实施例 54

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

将 4-吗啉代苯甲酸 ( 92 mg, 0.44 mmol ) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 ( 2 mL ) 中并用氮气吹洗。向此溶液中加入 1,1'-羰基二  
25 咪唑 ( 76 mg, 0.47 mmol ), 反应混合物在 75  $^\circ\text{C}$  下搅拌 1.5 小时。将溶液冷却至室温, 加入溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺 ( 2 mL ) 中的(R)-2-氨基-5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 ( 110 mg, 0.42 mmol )。在室温下搅拌该溶液 30 小时。减压蒸发溶剂, 得到 290 mg 粗产物。在硅胶上用制备型 TLC 进  
30 行纯化, 用氯仿/甲醇/浓  $\text{NH}_3$  水 ( 95:5:0.5 ) 作为洗脱剂, 得到 145 mg ( 73 % 产率 ) 标题化合物, 为白色固体: 熔点  $>231^\circ\text{C}$  ( 分解 ); EIMS ( 70 eV )  $m/z$  ( 相对强度 ) 448 ( 3,  $\text{M}^+$  );  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -60^\circ$  (  $c$  0.15,

氯仿)。

#### 实施例 55

(S)-2-氨基-8-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘

此标题化合物按照实施例 21 的步骤用(S)-形式合成:  $[\alpha]^{21}_D -62^\circ$   
5 (c=1.0, 氯仿) EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 257 (17,  $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), 255 (20,  $M^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ )。

#### 实施例 56

(S)-8-溴-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氢化萘

10 此标题化合物按照实施例 22 的步骤用(S)-形式合成: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 437 (38,  $M^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), 435 (41,  $M^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ )。

#### 实施例 57

15 (S)-2-N,N-二苄氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

此标题化合物按照实施例 23 的步骤用(S)-形式合成: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 455 (10,  $M^+$ )。

#### 实施例 58

20 (S)-2-氨基-5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

此标题化合物按照实施例 24 的步骤用(S)-形式合成: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 275 (55,  $M^+$ )。

#### 实施例 59

25 (S)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

此标题化合物根据实施例 25 的步骤用(S)-形式合成: 熔点 229-232 °C,  $[\alpha]^{21}_D +48^\circ$  (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 465 (92,  $M^+$ );

#### 实施例 60

30 (R)-N-[5-羟基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

此标题化合物按照实施例 25 的步骤用实施例 10 的产物合成: 熔

点 84 - 88 °C,  $[\alpha]_D^{21} -46^\circ$  (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 450 (32,  $M^+$ ).

#### 实施例 61

(R)-2-N,N-二苄氨基-8-(4-苄基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二苄氨基-8-溴-1,2,3,4-四氢化萘 (58 g, 0.14 mol)、N-苄基哌嗪 (31 g, 0.18 mol)、R-BINAP (6.7 g, 11 mmol)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (4.4 g, 4.8 mmol) 和叔丁醇钠 (19 g, 0.2 mol) 的溶液在氩气下于 100 °C 下加热 17 小时。将混合物冷却至环境温度, 经硅藻土垫过滤。除去溶剂, 粗残余物在硅胶柱上纯化, 用庚烷/乙酸乙酯 (4:1) 作为洗脱剂, 得到 62 g (产率 86 %) 标题化合物, 为浅棕色油。 $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 501 (1,  $M^+$ ).

#### 实施例 62

(R)-2-N,N-二苄氨基-5-溴-8-(4-苄基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

在搅拌下向(R)-2-N,N-二苄氨基-8-(4-苄基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (61 g, 0.12 mol) 和乙酸钠 (148 g, 1.8 mol) 在乙酸 (2 L) 中的溶液加入溴 (24 g, 0.15 mol)。混合物在室温下搅拌 5 分钟, 减压蒸除溶剂。剩余物分配在乙醚 (1.5 L) 和水 (1 L) 之间。收集有机相, 用 5 M NaOH 水溶液萃取, 用盐水洗, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到 70 g 棕色油。将该油在硅胶柱上用庚烷/乙酸乙酯 (5:1) 作为洗脱剂纯化, 得到 41 g (58 % 产率) 标题化合物, 为油状物:  $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 579 和 581 (0.2,  $M^+$ ).

#### 实施例 63

(R)-2-N,N-二苄氨基-5-甲基-8-(4-苄基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二苄氨基-5-溴-8-(4-苄基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (35 g, 59 mmol) 在无水四氢呋喃 (650 mL) 中的溶液于氩气下冷却至 -70 °C, 随后于 1 小时内滴加正丁基锂 (36 mL, 89 mmol; 2.5 M 己烷溶液)。将溶液在 -70 °C 下搅拌 2 小

时,然后缓慢加入溶在无水四氢呋喃 ( 25 mL )中的碘甲烷 ( 9.3 g, 65 mmol )。将溶液在 -70 ℃ 保持 1 小时, 0 ℃ 下再保持 1 小时, 然后加入 2 - 丙醇 ( 8 mL ) 使反应停止。蒸除溶剂, 剩余物分配在二氯甲烷 ( 700 mL ) 和水 ( 300 mL ) 之间。收集有机层, 水相用二氯甲烷 ( 200 mL ) 萃取。合并的有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤后蒸发, 得到 31 g 棕色油。将该油在硅胶柱上用庚烷/乙醚 ( 5:1 ) 作为洗脱剂纯化, 得到 20 g ( 产率 64 % ) 标题化合物, 为油状物。 EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 515 ( 2, M<sup>+</sup> )。

#### 实施例 64

10 (R)- 2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - ( 哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘

将(R)- 2 - N, N - 二苄氨基 - 5 - 甲基 - 8 - ( 4 - 苄基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 ( 20 g, 38 mmol )、甲酸铵 ( 57 g, 0.98 mol ) 和 10 % 钨/碳 ( 5.6 g ) 的混合物在 2 L 甲醇中回流 3 小时。  
15 将混合物冷却至室温, 经硅藻土垫过滤。将溶液减压蒸发, 残余物分配在二氯甲烷 ( 750 mL ) 和氨水 ( 2 M, 250 mL ) 之间。收集有机相, 水相用二氯甲烷 ( 250 mL ) 再萃取。合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压蒸发, 得到 8.8 g ( 产率 95 % ) 油状标题化合物。将该油与乙醚一起研磨, 得到浅棕色晶体: 熔点 204 - 205 ℃; EIMS  
20 ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 245 ( 31, M<sup>+</sup> )。

#### 实施例 65

(R)- 4 - ( 4 - 甲基 - 7 - 氨基 - 5, 6, 7, 8 - 四氢 - 1 - 萘基 ) 哌嗪 - 1 - 羧酸叔丁酯

将(R)- 2 - 氨基 - 5 - 甲基 - 8 - ( 哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4  
25 - 四氢化萘 ( 8.3 g, 34 mmol ) 和三乙胺 ( 4.0 g, 40 mmol ) 在二氯甲烷 ( 2 L ) 中的溶液冷却到 2 ℃, 在 30 分钟内滴加在 250 mL 二氯甲烷中的二碳酸二叔丁酯 ( 7.4 g, 34 mmol )。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入碳酸氢钠水溶液 ( 500 mL )。分离各相, 有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压蒸发。将粗产物在硅胶柱上用二氯甲烷/甲  
30 醇/氨水 ( 10:0.6:0.06 ) 作为洗脱剂进行纯化, 得到 3.7 g ( 32 % 产率 ) 标题化合物, 为油状物, 它在乙醚中研磨后固化。 EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 345 ( 37, M<sup>+</sup> )。

### 实施例 66

(R)-N-[5-甲基-8-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

在氩气氛下，向4-吗啉代苯甲酸（2.5 g, 12 mmol 见 Degutis, J; Rasteikiene, L; Degutiene, A. 有机化学杂志 (Zh. Org. Khim), 1978, 14 (10), 2060-2064）在无水N,N-二甲基甲酰胺（120 mL）中的溶液分批加入1,1'-羰基二咪唑（2.1 g, 13 mmol）。将溶液在75℃加热30分钟，然后冷却至室温。向此溶液中滴加(R)-4-(4-甲基-7-氨基-5,6,7,8-四氢-1-萘基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯（3.7 g, 11 mmol）在无水N,N-二甲基甲酰胺（60 mL）中的溶液，将混合物搅拌24小时。减压蒸除溶剂，粗残余物在硅胶柱上纯化，用庚烷/乙酸乙酯（3:2）作为洗脱剂，得到4.2 g（74%产率）标题化合物油状物。

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166, 155, 153, 135, 132, 130, 128, 128, 125, 117, 114, 79, 66, 52, 48, 45, 32, 28.5, 29.5, 26, 19。

### 实施例 67

(R)-N-[5-甲基-8-(哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺

在5℃下向(R)-N-[5-甲基-8-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺（4.2 g, 7.9 mmol）在二氯甲烷（390 mL）中的溶液加入三氟乙酸（12 mL）。将溶液在室温下搅拌24小时，减压蒸除溶剂。残余物分配在二氯甲烷（250 mL）和5 M NaOH水溶液（100 mL, pH 10-11）之间。收集有机相，水相用二氯甲烷（100 mL）再萃取。合并的有机相用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，过滤，减压蒸发，将粗产物在硅胶柱上用二氯甲烷/甲醇/氨水（10:0.8:0.08）作为洗脱剂纯化，得到3.2 g（产率92%）油状标题化合物，在乙醚中研磨后晶化（浅棕色晶体）：熔点207-210℃； $[\alpha]_{20}^D = -57^\circ$ （c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ）；EIMS（70 eV）m/z（相对强度）434（23,  $\text{M}^+$ ）。

### 实施例 68

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-氯苯甲酰胺

向(R)-2-氨基-5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘(52 mg, 0.2 mmol)和三乙胺(1 mL, 7.7 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入4-氯苯甲酰氯(50 mg, 0.29 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。在环境温度下再搅拌2小时, 然后减压蒸发溶剂。残余物在硅胶柱上用含三乙胺(7.5%)的乙酸乙酯作为洗脱剂纯化, 得到50 mg (产率63%)标题化合物, 为白色晶体: 熔点210-212℃; EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 397 (28, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 69

10 (R)-2-N,N-二苄氨基-8-溴-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-8-溴-2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘盐酸盐(50 g, 0.19 mol)分配在乙醚(700 mL)和2 M NaOH水溶液(100 mL)之间。水层用乙醚(50 mL)萃取, 合并的有机层用盐水(75 mL)洗。将醚层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 减压蒸除溶剂, 得到43.3 g游离碱。将该碱在乙腈(600 mL)中浆化, 加入苄基溴(54 mL, 0.46 mol)、碳酸钾(66 g, 48 mmol)、碘化钾(200 mg, 1 mmol)和另外的100 mL乙腈, 将反应混合物加热回流。搅拌9小时后滤出无机盐, 随后减压蒸除溶剂, 得到91 g残余物。将粗产物溶于乙醚(100 mL)中, 在冰上冷却, 缓慢加入HCl的乙醚溶液(200 mL, 200 mmol, 1 M)。

20 向浆体中加入己烷(1.2 L), 滤出沉淀, 用己烷(1 L)洗。加入乙醚(1.5 L)和2 M NaOH水溶液(150 mL), 搅拌2小时。分离各相, 水相用乙醚(100 mL)再萃取。合并的有机层用盐水(100 mL)洗。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 减压蒸除溶剂, 得到73 g (产率94%)黄色油状标题化合物。将一份分析样品用制备型TLC在硅胶上纯化, 使用氯仿/己烷(1:5)作为洗脱剂; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>+134° (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>); EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 405和407 (6和9, M<sup>+</sup>)。

#### 实施例 70

30 (R)-2-N,N-二苄氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二苄氨基-8-溴-1,2,3,4-四氢化萘(48 g, 118 mmol)和4-甲基哌嗪(16 mL, 0.14 mol)溶于甲苯(450

mL) 并用氮气吹洗。向该溶液中加入(R)-(+)-2,2'-二(二苯基)磷基-1,1'-联萘(5.5 g, 8.9 mmol)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)(3.4 g, 3.7 mmol)和叔丁醇钠(16 g, 0.17 mmol), 将反应混合物在 85 °C 下搅拌 3 小时, 经硅藻土过滤, 用氯仿/甲醇/浓氨水(95:5:0.5)作为洗脱剂, 随后减压蒸除溶剂, 得到 68 g 粗产物。在硅胶柱上用柱层析法纯化, 使用乙酸乙酯/三乙胺(100:1)作为洗脱剂, 得到 44 g (88 % 产率) 标题化合物, 为浅黄色油状物, 放置后结晶: 熔点 82 - 84 °C; EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 425 (26, M<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{22} +40^\circ$  (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>)。

#### 10 实施例 71

(R)-2-氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二苄氨基--8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘(47 g, 0.11 mol)溶于乙酸(480 mL)中, 装入 Büchi 玻璃高压釜(1 L)。向此溶液中加入 10 % Pd/C (9.4 g, 含 50 % 水)。将反应混合物在 70 °C 和 5 巴氢气压力下搅拌 10 小时。滤除催化剂, 减压蒸发溶剂, 得到 65 g 油状粗产物。此油状物不经分离游离胺直接用于下一步骤。

为得到分析样品, 将粗产物分配在二氯甲烷和氨水之间, 分离各相, 有机相用盐水洗, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 在硅胶柱上用氯仿/甲醇/浓氨水(90:9:0.5)作为洗脱剂纯化, 得到浅棕色油状标题化合物: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 245 (10, M<sup>+</sup>);  $[\alpha]_D^{25} -2.7^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。

#### 实施例 72

25 (R)-2-氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-氨基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘(27 g, 0.11 mmol)和乙酸钠(9.6 g, 0.12 mol)溶于乙酸(145 mL)。在 13 分钟内向此溶液中加入溶于 145 mL 乙酸中的溴(6.0 mL, 0.12 mmol), 并保持温度不超过 23 °C。加完后将反应混合物在室温下搅拌 1.25 小时。减压蒸发溶剂, 另加 60 mL 乙酸并蒸除之。残余物分配在乙酸乙酯(300 mL)和水(100 mL)之间并

在冰上冷却。加入 NaOH 水溶液 (45 %), 将 pH 调节至 11 - 12, 分离各相。水层用乙酸乙酯萃取 (2 × 200 mL), 合并的有机相用盐水洗 (80 mL), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂, 得到 27 g 浅棕色油状标题化合物: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 324 和 325 (22 和 17, M<sup>+</sup>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +35° (c 0.23, CHCl<sub>3</sub>)。

### 5 实施例 73

(R)-2-N,N-二苄氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (35 g, 0.10 mol) 溶于甲醇 (250 mL) 并用氮气吹洗。加入苯甲醛 (11 mL, 0.10 mol) 和乙酸 (18 mL, 0.31 mol) 并在室温下搅拌溶液 1 小时。在 8 分钟内加入溶在甲醇 (100 mL) 中的氰基硼氢化钠 (6.9 g, 0.10 mol)。将反应混合物在 40 °C 下搅拌 1.5 小时。在 48 小时内分批加入额外数量的苯甲醛 (21 mL, 208 mmol) 和 NaCNBH<sub>3</sub> (3.5 g, 52 mmol)。再搅拌反应混合物 7 小时, 加乙酸 (27 mL, 0.49 mol) 使反应停止, 在室温下搅拌 15 小时。向此溶液中加入 NaOH 水溶液 (30 mL, 45%), 3.5 小时后减压蒸除溶剂。残余物分配在乙酸乙酯 (400 mL) 和水 (100 mL) 之间, 用 NaOH 水溶液 (14 mL, 45%) 将 pH 调节至 11。分离各相, 水相用乙酸乙酯 (150 mL) 再萃取, 合并的有机层用盐水 (100 mL) 洗。将有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 减压除去溶剂, 得到 68 g 粗产物。在硅胶上用柱层析法纯化, 用乙酸乙酯/三乙胺 (100:1) 作洗脱剂, 得到 45 g (产率 85 %) 标题化合物, 为浅黄色油: EIMS (70 eV) m/z (相对强度) 504 和 505 (0.8 和 0.6, M<sup>+</sup>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +25° (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>)。

### 25 实施例 74

(R)-2-N,N-二苄氨基-5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二苄氨基-5-溴-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 (16 g, 0.31 mol) 于氮气下溶在刚馏出的四氢呋喃 (300 mL) 中并冷却到 -78 °C。于 45 分钟内向此溶液中滴加正丁基锂 (19 mL, 1.6 M 己烷溶液, 0.31 mol), 保持温度不超过 -76 °C。将此深绿色溶液再搅拌 20 分钟。在 25 分钟内逐滴加入碘

甲烷 ( 1.9 mL, 0.31 mol ) 在刚馏出的四氢呋喃 ( 10 mL ) 中的溶液, 保持温度不超过 -74 °C, 结果绿色消失。将反应混合物在 -78 °C 下搅拌 50 分钟, 在 0 °C 搅拌 50 分钟。如异丙醇 ( 3 mL ) 使反应停止, 减压蒸除溶剂。残余物分配在乙酸乙酯 ( 300 mL ) 和水 ( 30 mL ) 之间, 分离各相, 有机层用盐水 ( 30 mL ) 洗。经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后, 减压蒸除溶剂, 得到 15 g 粗产物。用乙酸乙酯/三乙胺 ( 100:1 ) 作洗脱剂, 在硅胶上柱层析纯化, 得到 11 g ( 收率 82 % ) 棕色油状标题化合物: EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 439 ( 5, M<sup>+</sup> ); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +86° ( c 0.05, CHCl<sub>3</sub> ) 。

#### 10 实施例 75

(R)-2-氨基-5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘

将(R)-2-N,N-二甲氨基-5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢化萘 ( 28 g, 64 mmol ) 溶于乙酸 ( 280 mL ) 中并装入 Büchi 玻璃高压釜 ( 1 L )。加入 10 % 钨/碳 ( 2.8 g, 含 50 % H<sub>2</sub>O )。将反应混合物在 70 °C 和 5 巴氢压下搅拌 3.5 小时。滤除催化剂, 将溶剂减压蒸发。残余物分配在乙酸乙酯 ( 400 mL ) 和水 ( 100 mL ) 中, 在冰浴上冷却。加入 NaOH 水溶液 ( 45 % ), 将 pH 调节至 12, 分离各相。水相用乙酸乙酯 ( 2 × 100 mL ) 再萃取, 合并的有机相用盐水 ( 50 mL ) 洗涤用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂, 得到 18 g ( 产率 99 % ) 棕色油状标题化合物。EIMS ( 70 eV ) m/z ( 相对强度 ) 259 ( 34, M<sup>+</sup> ); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -1.1° ( c 0.09, CHCl<sub>3</sub> ) 。

#### 实施例 76

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺的盐

所有熔点均用差示扫描量热计 ( DSC ) 测定。温度扫描速度为由室温开始每分钟 10 °C。样品在铝盘中于氮气下松盖测试。

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺 ( 2S, 3S ) - 酒石酸氢盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺 ( 150 mg, 0.33 mmol ) 经加热溶在四氢呋喃 ( 3 mL ) 中, 滴加溶在四氢呋喃 ( 3 mL ) 中

的 D - ( - ) - 酒石酸 ( 110 mg, 0.69 mmol )。滤出白色沉淀物, 用四氢呋喃洗涤, 得 180 mg ( 产率 86 % )。将此粗盐自 3 % 丙酮水溶液 ( 30 mL ) 中重结晶, 室温下放置 3 小时后将烧瓶放入冰箱中 65 小时。滤出固体, 用冷丙酮洗, 得 120 mg ( 61 % 产率 ) 白色晶体: mp 142-148 °C。元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_4H_6O_6 \times 2H_2O$ : C, 58.7; H, 7.0; N, 8.8; 实验值: C, 58.6; H, 7.1; N, 8.8。

#### 实施例 77

(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺 ( 2R, 3R ) - 酒石酸氢盐

10 将(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺 ( 150 mg, 0.33 mmol ) 经加热溶在四氢呋喃 ( 3 mL ) 中, 滴加溶在四氢呋喃 ( 3 mL ) 中的 L - ( + ) - 酒石酸 ( 110 mg, 0.69 mmol )。滤出白色沉淀物, 用四氢呋喃洗涤, 得到 180 mg ( 产率 86 % )。粗盐 ( 180 mg ) 自 3 % 丙酮水溶液 ( 48 mL ) 中重结晶 ( 滤掉一些不溶性物质 ), 在室温下放置过夜后滤出固体, 得到 8 mg。用温和的氮气流从母液中除去溶剂, 剩下 4 mL。将烧瓶在室温下放置 65 小时后置入冰箱中 5 小时。滤出固体, 用冷丙酮洗涤, 得到 61 mg ( 产率 29 % ) 白色晶体: mp 120-130 °C。元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_4H_6O_6 \times 2H_2O$ : C, 58.7; H, 7.0; N, 8.8; 实验值: C, 58.9; H, 7.1; N, 8.6。

#### 实施例 78

(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺苯磺酸盐

25 将(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 2 - 萘基] - 4 - 吗啉代苯甲酰胺 ( 100 mg, 0.22 mmol ) 经加热溶在四氢呋喃 ( 2 mL ) 中, 滴加溶在 4 mL 四氢呋喃中的苯磺酸 ( 40 mg, 0.24 mmol )。加入乙醚并研磨形成的油状物。滤出固体, 用乙醚洗涤, 得到白色固体, 将其存放在装有蓝硅胶的干燥器中: mp > 250 °C。元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_6H_6O_3S \times H_2O$ : C, 63.4; H, 6.8; N, 9.0; 实验值: C, 63.1; H, 7.0; N, 8.7。

#### 实施例 79

(R) - N - [5 - 甲基 - 8 - ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) - 1, 2, 3, 4 -

四氫-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺 1,2-乙二磺酸氫盐

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺 (100 mg, 0.22 mmol) 经加热溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 逐滴加入溶在四氢呋喃 (2 mL) 中的 1,2-乙二磺酸二水合物 (55 mg, 0.24 mmol)。加入乙醚 (2 mL), 滤出固体, 用四氢呋喃/乙醚洗涤, 得到白色固体, 存放在装有蓝硅胶的干燥器中: mp 220 °C (分解)。元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_2H_6O_6S_2 \times 4H_2O$ : C, 48.9; H, 7.1; N, 7.9; 实验值: C, 49.1; H, 6.8; N, 7.6。

## 10 实施例 80

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺马来酸氢盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)经  
15 加热溶在四氢呋喃(2 mL)中,滴加溶在1 mL四氢呋喃中的马来  
酸(29 mg, 0.24 mmol)。向此透明溶液中加入5 mL乙醚,得到油  
状物。倒掉溶剂,生成的油状物在乙醚中研磨。滤出固体,用乙醚洗  
涤,得白色固体,存放在装有蓝硅胶的干燥器中: mp 160 °C(分解)。  
元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_4H_4O_4 \times H_2O$ : C, 63.8; H, 6.9; N, 9.6;  
20 实验值: C, 63.7; H, 7.2; N, 9.3。

### 实施例 81

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺硫酸氢盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)经加热溶在四氢呋喃(2 mL)中, 滴加溶在四氢呋喃(1 mL)中的硫酸(25 mg, 0.24 mmol)。滤出白色沉淀, 用四氢呋喃洗涤, 得到110 mg(89%产率)。由水(12 mL)中重结晶粗盐(80 mg), 令其在冰箱中放置过夜。将固体过滤, 用冷水洗涤, 得到28 mg(产率31%)白色固体: 熔点230℃(分解)。元素分析理论值: C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> × H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S × H<sub>2</sub>O; C, 57.4; H, 7.1; N, 9.9; 实验值: C, 57.7; H, 7.4; N, 9.9。

### 实施例 82

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺葡萄糖酸盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)溶  
 5 在乙醇(3 mL)中,滴加50% D-葡萄糖水溶液(80  $\mu$ L, 0.24 mmol)。减压蒸除溶剂,得到白色的粘稠油。将粗制油自5%的水/丙酮溶液(3 mL)和10%水/丙酮溶液(3 mL)中重结晶,倾析,然后在室温下放置65小时。滤出固体,用冷的3%水/丙酮溶液洗,  
 10 得到95 mg(产率65%)白色固体: mp 130-140  $^{\circ}$ C。元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_6H_{12}O_7 \times H_2O$ : C, 59.8; H, 7.6; N, 8.5; 实验值: C, 60.0; H, 7.4; N, 8.3。

### 实施例 83

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺丁二酸氢盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)经加热溶在四氢呋喃(2 mL)中,滴加溶在四氢呋喃(2 mL)中的丁二酸(56 mg, 0.46 mmol)。加入乙醚(4 mL)直到  
 20 溶液变混。将溶液加热回流,放置冷却。滤出固体,得到42 mg(产率34%)白色固体,将其存放在装有蓝硅胶的干燥器中: mp 150  $^{\circ}$ C(分解)。

### 实施例 84

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺甲磺酸盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中,滴加溶在四氢呋喃(5 mL)中的甲磺酸(42 mg, 0.44 mmol)。将溶剂减压蒸发得到白色固体,  
 30 依次自丙酮(5 mL)和15%  $H_2O$ /丙酮溶液(7 mL)中重结晶。滤出晶体得到37 mg(产率31%)浅黄色结晶,将其存放在装有蓝色硅胶的干燥器中: mp 250  $^{\circ}$ C(分解)。元素分析理论值:

$C_{27}H_{36}N_4O_2 \times CH_4O_3S \times 2H_2O$ : C, 57.9; H, 7.6; N, 9.7; 实验值: C, 58.1; H, 7.4; N, 9.6。

#### 实施例 85

5 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(S)-苹果酸氢盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)溶在四氢呋喃(20 mL)中,滴加溶在3 mL四氢呋喃中的L-(-)-苹果酸(59 mg, 0.44 mmol)。滤出沉淀,将固体物  
10 质自15%水/丙酮溶液(7 mL)中重结晶。滤出固体,得到100 mg(产率77%)白色晶体:熔点200℃(分解)。元素分析理论值:  
 $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_4H_6O_5 \times 2H_2O$ : C, 57.9; H, 7.6; N, 9.7; 实验值: C, 58.1; H, 7.4; N, 9.6。

#### 实施例 86

15 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺柠檬酸二氢盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中,滴加溶在10% H<sub>2</sub>O/四氢呋喃(5 mL)  
20 中的柠檬酸(51 mg, 0.27 mmol)。滤出固体物质,自20%水/乙醇(5 mL)中重结晶。将固体过滤,得出88 mg(产率62%)白色晶体: mp 160℃(分解)。元素分析理论值:  $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_6H_8O_7 \times 2H_2O$ :  
C, 57.9; H, 7.6; N, 9.7; 实验值: C, 58.1; H, 7.4; N, 9.6。

#### 实施例 87

25 (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺盐酸盐

将(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,3,4-四氢-2-萘基]-4-吗啉代苯甲酰胺(100 mg, 0.22 mmol)溶于无水四氢呋喃(15 mL)中,滴加4 M的HCl/无水乙  
30 醚,直到溶液呈酸性。滤出白色沉淀,用乙醚洗,得到白色晶体标题化合物。

| Age Group | Male | Female |
|-----------|------|--------|
| 0-14      | 10   | 10     |
| 15-24     | 80   | 70     |
| 25-34     | 60   | 50     |
| 35-44     | 40   | 30     |
| 45-54     | 20   | 10     |
| 55-64     | 10   | 5      |
| 65-74     | 5    | 2      |
| 75+       | 2    | 1      |

### [<sup>3</sup>H]-5-HT 自豚鼠枕骨皮质中释放的电场激发

通过电场激发由豚鼠枕骨皮质切片中释放出 $[^3\text{H}]\text{-5-HT}$ ，该切片已经用 $[^3\text{H}]\text{-5-HT}$ 预温育过。依赖于培养介质中 $\text{Ca}^{2+}$ 的存在，这种释放类似于由神经刺激引起的释放，即，由血清素激活的神经末端的胞外释放。5-HT的释放在神经末端的水平上受豚鼠中（与人相似）属于 $\text{h5-HT}_{1\text{B}}$ 受体亚型的自身受体的调控。因此， $\text{h5-HT}_{1\text{B}}$ 受体的激动剂减少由电场激发释放的 $[^3\text{H}]\text{-5-HT}$ 的数量，而该类型受体的拮抗剂则增加这种释放。因此，用这种方法试验化合物是一种测定新的 $\text{h5-HT}_{1\text{B}}$ 受体激动剂和拮抗剂的效力和功能作用的方便的筛选方法。

## 方法和材料

15 缓冲剂成分 ( mM )  $\text{NaHCO}_3$  (25),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1.2),  $\text{NaCl}$  (117),  $\text{KCl}$  (6),  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1.2),  $\text{CaCl}_2$  (1.3),  $\text{EDTA Na}_2$  (0.03)。此缓冲剂在使用前先充气至少 30 分钟。缓冲剂在室温下的 pH 约为 7.2, 但在 37 °C 升至约 7.4。

### 枕骨皮质切片制备

20 将豚鼠 ( 200 - 250 g ) 切头宰杀, 取出全脑。剖解枕骨皮质, 用 McIlwain 切片机切成  $0.4 \times 4$  mm 的薄片。切片前应该用镊子小心地除掉该组织的白色部分。将切片在含 5 mM 盐酸帕吉林的 5 mL 缓冲液中培养。在用 0.1 mM [ $^3$ H]-5-HT 再培养 30 分钟之后, 将切片转移到试管中, 用相同体积的缓冲液洗三次。将切片用塑料吸管转移到  
25 过冷室中, 在  $2.5 \mu\text{M}$  的吸收抑制剂西酞普兰存在下用缓冲液洗 40 分钟, 流速  $0.5 \text{ mL/分}$ 。

### 电激发 5-HT 释放

按 2 mL 一份收集过冷的缓冲液。在第 4 和第 13 级分时用一连串  
30 频率 3 Hz、持续时间 2 ms、电流 30 mA 的脉冲电激发切片 3 分钟。  
从第 8 级分至实验结束加入试验药物。

## 结果

第一次电（或  $K^+$ ）激发造成标准数量 $[^3H]$ -5-HT 的释放（ $S_1$ ）。在第一和第二次激发之前向培养基中加入  $h5-HT_{1B}$  拮抗剂，造成第二次激发后与剂量有关的释放增加（ $S_2$ ）。见图 1。

- 5 使用第二次激发时释放出的 $[^3H]$ -5-HT 百分数（ $S_2$ ）除以第一次激发时的数值（ $S_1$ ）之比（ $S_2/S_1$ ）来评价药物对递质释放的影响。

# 说明书附图

3-H-5HT 释放

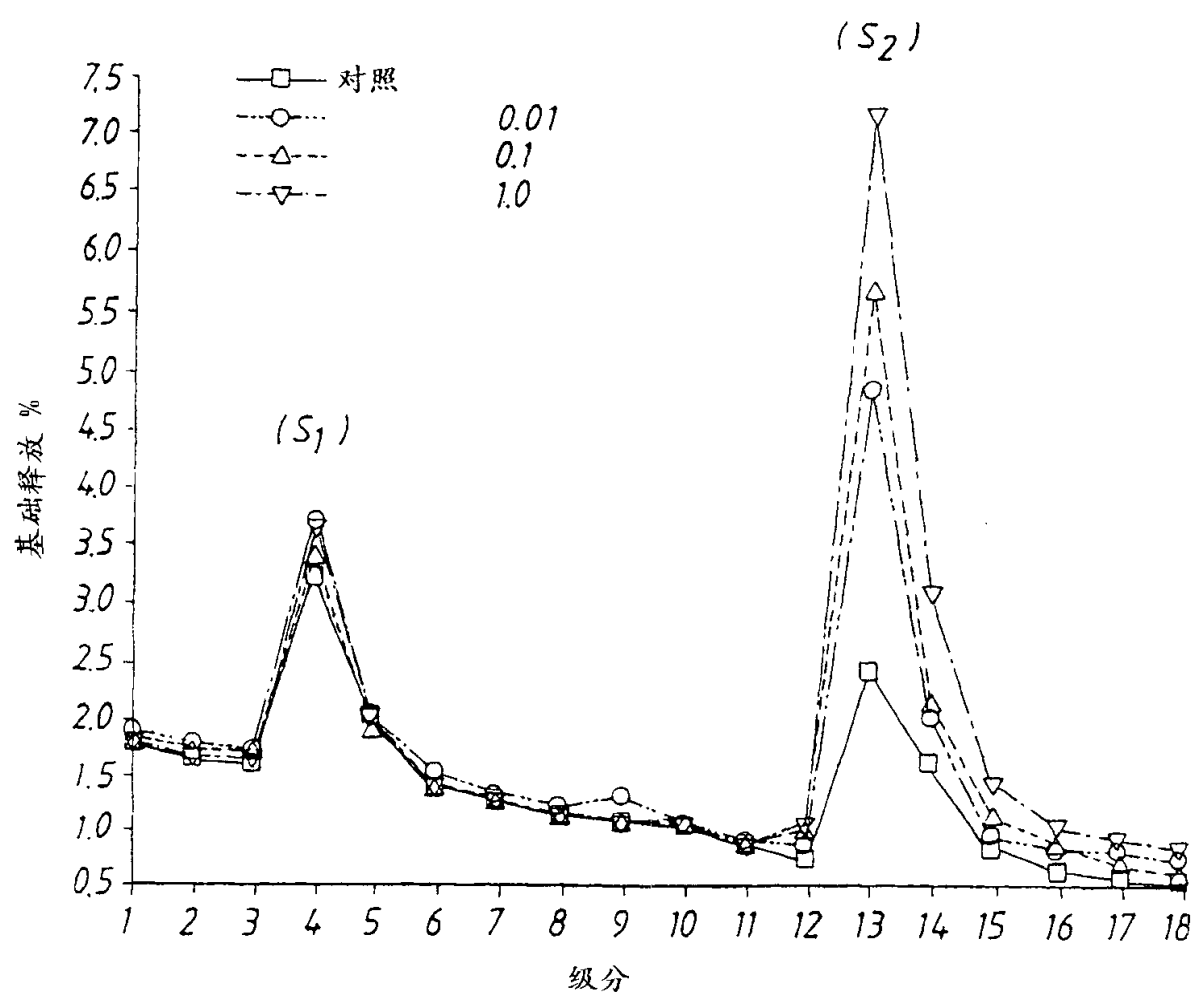


图 1