



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043595 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099105514

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07C43/20 (2006.01)

C07C43/235 (2006.01)

A61K31/09 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/13 歐洲專利局 09155076.4

(71)申請人：歐嘉隆藥廠 (荷蘭) N. V. ORGANON (NL)

荷蘭

(72)發明人：史達克 赫曼 STOCK, HERMAN THIJS (NL)；提爾胡斯 尼爾帖 TEERHUIS, NEELTJE MIRANDA (NL)；凡尼曼 葛瑞特 VEENEMAN, GERRIT HERMAN (NL)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 89 頁

(54)名稱

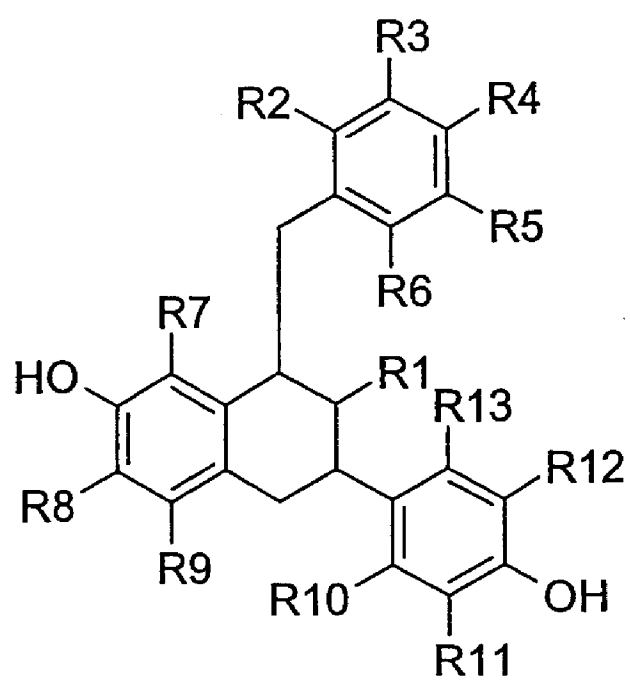
四氫萘-2-醇衍生物

TETRAHYDRONAPHTHALEN-2-OL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係有關新穎的四氫萘-2-醇衍生物、有關包含此等化合物之醫藥組成物且有關其於治療上之用途，尤其是用以製造供預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌用之醫藥品的用途。

式 1



式 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043595 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099105514

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 25 日

(51)Int. Cl.：

C07C43/20 (2006.01)

C07C43/235 (2006.01)

A61K31/09 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/13 歐洲專利局 09155076.4

(71)申請人：歐嘉隆藥廠 (荷蘭) N. V. ORGANON (NL)

荷蘭

(72)發明人：史達克 赫曼 STOCK, HERMAN THIJS (NL)；提爾胡斯 尼爾帖 TEERHUIS, NEELTJE MIRANDA (NL)；凡尼曼 葛瑞特 VEENEMAN, GERRIT HERMAN (NL)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 89 頁

(54)名稱

四氫萘-2-醇衍生物

TETRAHYDRONAPHTHALEN-2-OL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係有關新穎的四氫萘-2-醇衍生物、有關包含此等化合物之醫藥組成物且有關其於治療上之用途，尤其是用以製造供預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌用之醫藥品的用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎之四氫萘-2-醇衍生物、有關包含此等化合物之醫藥組成物且有關其於治療之用途，尤其是有關其用以製造預防或治療下尿道症候群之醫藥品的用途，尤其有關其用於製造預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大及前列腺癌的醫藥品之用途。

【先前技術】

雌激素受體(ER)係為配位體活化轉譯因子，屬於核激素受體超家族。雌激素在數種生理過程之調節上扮演著重要之角色，雌性及雄性皆然。在人類體內，已知有兩種不同之ER亞型：ER α 及ER β ，各具有不同之組織分布且具有相異之生物角色。ER α 高度存在於子宮內膜、乳癌細胞、卵巢基質細胞及於下視丘細胞中。已有文件證實ER β 蛋白質在臟、腦、骨骼、心、肺、腸黏膜、前列腺、膀胱、卵巢、睪丸及內皮細胞中之表現。亞型選擇性配位體因此可於此等組織及器內中具有引人注目的治療應用(評論參見：J.W. Ullrich and C.P. Miller, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16 (2006) 559-572)。

良性前列腺肥大(BPH)，一種前列腺之非癌性增大，為年長男性常見之病症。該病況之特徵為前列腺組織之漸進式增大，導致近端尿道之阻塞且造成尿流紊亂。BPH與阻塞性及刺激性排尿症候群兩者皆有關，最主要之症狀係

膀胱出口阻塞。阻塞性症候群包括應變、停滯、尿流力道及口徑減小、尿流斷續、感覺未完全排空，及滴尿。刺激症候群包括頻尿、尿急及夜尿。推論前列腺變大之發生與許多因素有關，但前列腺中存在雄激素係為先決條件。此外，雌激素亦於前列之增殖中扮演重要之角色。J. Cheng 等人於 *FEBS Lett.* 566 (2004) 169-172，建議 ER β -選擇性促效劑可藉由抑制細胞增殖而用於治療良性前列腺肥大 (BPH) 及前列腺癌。老化 β ERKO (ER β 基因剔除) 小鼠發展前列腺肥大 (O. Imamov 等人，*PNAS* 101 (2004) 9375-9380)，在雌二醇治療時，此等 β ERKO 小鼠發展前列腺腫瘤 (PIN) 損傷 (前列腺癌之前驅物)。另一方面， α ERKO (ER α 基因剔除) 小鼠在雌二醇治療時不發展前列腺肥大及 PIN 損傷 (G.P. Risbridger 等人，*J. Molecular Endocrinology* 39 (2007) 183-188)。此項發現確認 ER β 於前列腺中之保護性角色。

芳香酶基因剔除 (ARKO) 小鼠發展出明顯之前列腺肥大。最近，已證實以 ER β -選擇性促效劑治療 ARKO 小鼠減輕前列腺肥大之損傷 (參見 S.J. Ellem and G.P. Risbridger, *Nature Rev. Cancer*, 7 (2007) 621-627)。作者亦指出 ER β -選擇性促效劑於前列腺癌中之可能保護性角色。實際上，以雌二醇治療 ARKO 小鼠增加 PIN 損傷，而以 ER β -選擇性促效劑治療不會造成 PIN 損傷。前列腺癌之前驅物損傷係高階 PIN，一種於前列腺之邊緣區域中的增殖形式。因此，ER β -選擇性促效劑亦可用為具有高階 PIN 之患者的治療

，以防止或延遲前列腺癌之開始。而且，另一項研究係證明 ER β 之存在於臨床前前列腺癌模型中預防前列腺癌 (I.M. Coleman 等人，*Neoplasia* 8 (2006) 862-878)。亦描述 ER β 係於前列腺癌轉移中表現，尤其是骨骼，顯示 ER β 於前列腺癌骨骼轉移中之保護性角色 (I. Leav 等人，*Am. J Pathol.* 159 (2001) 79-92)。

前列腺癌是男性最常診斷出之癌症。前列腺癌係起於前列腺之邊緣區域。形成癌瘤之過程係發生於表皮組織，且在表皮細胞受到基因傷害後開始發生。性類固醇於前列腺癌進展中扮演關鍵性角色，尤其是 17 β -雌二醇 / 睪固酮 (E2/T) 比例。

前列腺形成癌瘤之過程的潛伏期極長。已於年輕男性中觀察到前列腺上皮內腫瘤 (PIN)，此瘤係為前列腺癌之前驅物。PIN 進展到高階 PIN 可能花費另外 10 年。之後，可能花費數年發展轉移性癌症。高階 PIN 主要發生於前列腺之邊緣區域中，有 70% 前列腺癌發生於此處。長潛伏期為預防侵襲性轉移癌症提供重要之機會 (骨癌係常見之前列腺癌轉移)。然而，因為長潛伏期，故有些男性可能永遠不曾治療前列腺癌且最終係因為其他因素而死亡。藥物治療主要針對於雄激素 - 相依性腫瘤生長之抑制，防止其發展成激素 - 相依性轉移階段。已證實雄激素消融療法在患有激素 - 反應性前列腫瘤 (第 III 階且轉移性腫瘤) 之患者身上產生最有益之效果。然而，激素療法經常在治療約 3 至 5 年後造成激素抗拒性前列腺腫瘤。

因此，雖然有許多針對BPH前列腺癌之治療，但仍需要替代性化合物及治療。

亦有人提出ER β -選擇性配位體在其他治療適應症之用途。已描述ER β 在調整熱潮紅之比活性(E.E. Opas等人，*Maturitas*, 53 (2006) 210-216；D. Grady等人，*Menopause*, 16 (2009) 458-465)。

已對ER β 之專一性抗焦慮行為效果有所描述(A.A. Waif and C.A. Frye, *Neuropsychopharmacology*, 30 (2005) 1598-1609)。而且，觀察到ER β 對於憂鬱行為之潛在有益效果(A.A. Waif等人，*Pharmacol. Biochem. Behav.*, 78 (2004) 523-529)。

將ER β 導入乳癌細胞系T47D內，顯然藉由抑制血管生成而抑制腫瘤生長(J. Hartman等人，*Cancer Res.*, 66 (2006), 11207-11213)。

使ER陰性甲狀腺髓質癌TT細胞感染ER β 抑制此等細胞生長。此外，於受到ER β -感染之細胞中偵測細胞凋亡(M.A. Cho等人，*Journal of Endocrinology*, 195 (2007) 255-263)。

亦已描述ER β 在濾泡生成中的角色，因為ER β 基因剔除小鼠展現較其野生型配對物少的黃體(H.A. Harris, *Mol. Endocrinol.*, 21 (2007) 1-13)。

在卵巢癌中，於ER β 表現損傷及惡性轉變之間製造關連。ER β 表現在第I期疾病中遠高於第II至IV階之疾病。已發現較高ER β 表現係明顯與較長之無疾病存活率以及整

體存活率相關 (K.K.L. Chan 等人, *Obstet. Gynecol.*, 111 (2008) 144-151)。而且, 將 ER β 導入卵巢癌細胞系減少增殖及入侵, 且增加細胞凋亡 (G. Lazennec, *Cancer Lett.*, 231 (2006), 151-157)。

已證實 ER β -選擇性配位體治療 HLA-B27 小鼠之慢性腸發炎, 且於佐劑誘發類風濕性關節炎模型中有效降低關節腫脹 (H. A. Harris 等人, *Endocrinology*, 144 (2003) 4241-4249), 因此在發炎性腸疾及/或關節炎中具有治療潛力。

亦已於另一個慢性發炎模型中證實 ER β -選擇性配位體之抗發炎效果。ER β -選擇性化合物降低實驗誘發子宮內膜異位模型中之子宮內膜損傷 (H. A. Harris 等人, *Hum. Reprod.*, 20 (2005) 936-941)。

ER β 於結腸癌中之保護角色亦已由 O. Wada-Hiraike 等人於 *Biochem. Soc. Trans.*, 34 (2006) 1114-1116) 中加以描述。

選擇性雌激素受體 β (ER β) 化合物係先前技術已知。WO 01/64665 揭示色滿衍生物, 其顯示係為 ER β 相對於 ER α 的選擇性促效劑。此等化合物係描述為可用於與雌激素受體有關之醫學治療, 諸如用於避孕或用於治療或預防良性前列腺肥大、心血管病症、停經投訴、骨質疏鬆症、雌激素相依性腫瘤控制或中樞神經系統病症諸如憂鬱或阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)。其特別適用於治療骨質疏鬆症、心血管病症、前列腺病症及中樞神經系統

病症，諸如憂鬱或阿茲海默氏症，但未對此等治療適應症中任一種提供生物活性數據。

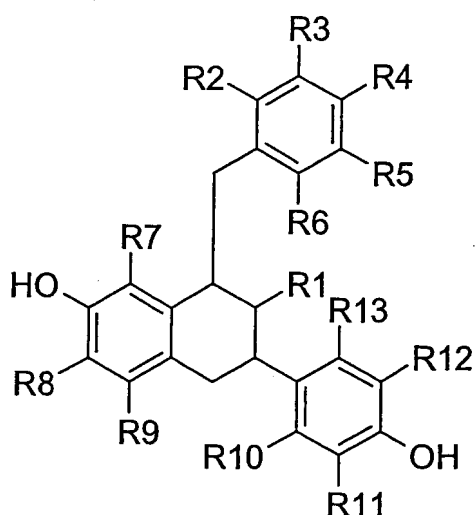
EP 00200713.6已提及具有1-苄基-3-苯基-四氫萘酮(或四氫萘)骨架之化合物與WO 01/64665揭示之色滿衍生物，但其中並未實際揭示該等化合物之特定實例。

WO 03/044006揭示作為選擇性雌激素受體 β 促效劑之經取代苯並苯並哌喃，其係描述為可用於治療前列腺癌、良性前列腺肥大、睪丸癌、卵巢癌、肺癌、心血管疾病、神經退化性病症、尿失禁、中樞神經系統(CNS)病症、腸胃(GI)道病症及骨質疏鬆症。該等苯並哌喃對ER β 相對於ER α 之選擇性低。未出示體內數據。

WO 2006/088716揭示經取代四氫萘作為選擇性雌激素受體 β 促效劑，其據描述可用於治療良性前列腺肥大、肥大、失智、高血壓、失禁、結腸癌、前列腺癌、不孕、憂鬱、白血病、發炎性腸疾及關節炎。未出示針對該四氫萘對於ER β 高於ER α 之選擇性的數據及體內數據。

【發明內容】

本發明提供一系列下式1之四氫萘-2-醇衍生物，尤其是6-(4-羥基苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇衍生物，其係選擇性ER β 促效劑，且其尤其可用於預防或治療LUTS、BPH及前列腺癌



式 1

其中

R1係為(C1-C4)烷基、(C2-C4)烯基或(C2-C4)炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代，R1相對於位在骨架之6-位置的環外苯基及8-位置之苺基兩者皆具有順式取向；

R2至R13係獨立地為H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基；或其前藥或以同位素標記之衍生物。

本發明化合物含有三個對掌性中心，因為在四氫萘-2-醇骨架之C6、C7及C8之取代基的順式取向，故可存在為含有實質等量之兩種鏡像異構物的鏡像異構物消旋混合物形式、任一比例之鏡像異構物混合物形式或為純鏡像異構物形式。本發明包括在其範圍內之前述混合物及消旋混合物，及實質上各不含其他鏡像異構物之個別(+)及(-)鏡像異構物，即一鏡像異構物結合低於5%，較佳低於2%，尤其是低於1%之另一種鏡像異構物。

本發明化合物於人類肝細胞中顯示意料外之高度新陳代謝安定性，尤其是與對應之色滿化合物比較時，其中有

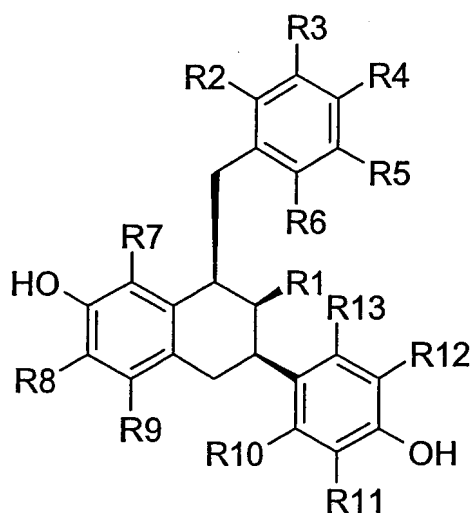
些化合物係揭示於 WO 01/64665。藥物最常藉生物轉變及 / 或排入膽汁或尿液中而自人體清除。肝臟係異質物之生物轉變的主要器官。生物轉變係於肝臟中經由兩種主要酶催化性路徑達成：結構修飾(第 I 期新陳代謝)或共軛(第 II 期新陳代謝)。新陳代謝速率減低(即較高代謝安定性)會導致較高且更長時間之藥物血漿濃度。

本發明化合物係為具有高於雌激素受體 α (ER α) 之選擇性的亞型選擇性雌激素受體 β (ER β) 促效劑。藥物中存在 ER α 促效活性會造成不需要之 ER α - 中介副作用，如女性化。當藥物具有較低之 ER α 相對 ER β 促效選擇性時，在較低劑量下之 ER α - 中介副作用變得明顯。因此，藥物較佳係相對於 ER α 具有最高 ER β 促效選擇性。

本發明化合物骨架含有三個對掌性中心，所有中心皆為順式構型。該等化合物可存在為兩種不同鏡像異構物形式，其彼此為 3 維鏡像。於一鏡像異構物中，該三個對掌性中心相對於支架平面皆指向上，在另一鏡像異構物中係皆指向下。對生物標的具有最高活性之單一鏡像異構物係定義為該標的之優鏡像異構物；具有最低活性之鏡像異構物係定義為(該標的之劣鏡像異構物)，具有最低活性之鏡像異構物係定義為該標的之劣鏡像異構物。優鏡像異構物及劣鏡像異構物之活性比係稱為優劣比。吾人觀察到就本發明化合物而言，優鏡像異構物對於 ER β 具有相對低之 ER α 促效活性，而劣鏡像異構物對於 ER β 具有相對高之 ER α 促效活性。換言之，就本發明化合物而言，吾人意料

外地發現對於ER β 之優劣比係為(遠)高於ER α 。因此，出乎意料地，優鏡像異構物相對於ER α 具有高於劣鏡像異構物之ER β 促效選擇性。

因此，本發明另一具體實施態樣中，提出一系列下式2之四氫萘-2-醇衍生物，具有所示之絕對立體化學。



式 2

其中

R1係為(C1-C4)烷基、(C2-C4)烯基或(C2-C4)炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代，R1相對於位在骨架之6-位置的環外苯基及8-位置之苄基兩者皆具有順式取向；

R2至R13係獨立地為H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基；或其前藥或以同位素標記之衍生物。

烷基、烯基及炔基可為直鏈或分支鏈。適當之實例包括甲基、乙基、異丙基、第三丁基、乙烯基、丙烯-2-基、乙炔基及丙炔基。鹵素意指氟、氯、溴及碘，尤其是氟及氯。經一或多個鹵素取代之特別適當的(C1-C4)烷基係為三氟甲基。

本發明之一具體實施態樣中，R1係為隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基。

前藥係定義為在受藥者體內轉化成式1定義之化合物的化合物。顯然，位於6-苯基取代基或位於式1骨架之2-位置之羥基可例如經以下基團取代：烷基、烯基、醯基、芳醯基、烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基胺基磺酸酯基、芳基胺基磺酸酯基、磷酸酯基或糖基，因此，並不認為碳鏈長度需嚴格地定界，而芳醯基及芳基通常包含苯基、吡啶基或嘧啶基，該等基團可具有習用於技術界之取代，諸如烷基、羥基、鹵素、硝基、氰基及(單-或二烷基)胺基。碳鏈長度係視前藥所需性質來選擇，因此，具有例如月桂基或己醯基鏈之較長鏈前藥更適用於持續性釋藥及儲藥型製劑。已知該等取代基係自發性地水解或酶催化性水解成位在化合物骨架上之游離羥基取代基。該等前藥會具有等同於其於受藥者體內轉化所得化合物之生物活性。前藥轉化所得之活性化合物係稱為母體化合物。作用起點及作用之歷程時間以及前藥於體內之分布與母體化合物之該等性質相異。在投予前藥後，形成之母體化合物血漿濃度亦可能異於直接投予母體化合物後形成之血漿濃度。就其他類型前藥而言，應瞭解式1化合物中羥基可藉由受藥者之代謝系統而安置於定位。羥基對於針對雌激素受體之親和性給言重要之貢獻。因此，式1所定義但缺少一或兩羥基之化合物亦可成為有效之本發明化合物，該等化合物係稱為前藥。

於一具體實施態樣中，位於6-苯基取代基及/或位於式1骨架之2-位置的羥基係經以下基團取代：(C1-C8)烷基、(C1-C18)醯基、糖基或葡萄糖醛酸基，另一具體實施態樣中係(C1-C4)烷基、(C1-C8)醯基或葡萄糖醛酸基。該等前藥之代表性實例係描述於下表2及4中。

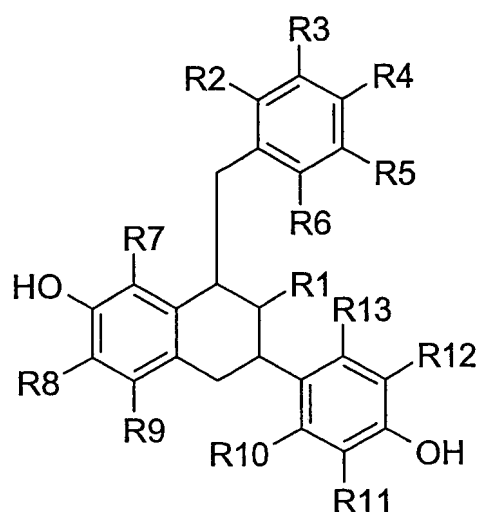
可製備式1之四氫萘-2-醇衍生物以增加其水性溶解度，以幫助醫藥調配且/或改善依循各種投藥路徑之生物可利用性(例如，經口投藥後之腸道吸收)。該等促溶性前藥係熟習此技術者所熟知。此項研究之代表性實例可見於V.J. Stella and W.N.-A. Kwame, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59 (2007) 677-694。

本發明亦涵蓋經同位素標記之式1化合物的任一種衍生物，其與本發明所列者相同，但一或多個原子被具有異於一般自然界所發現之原子量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物內之同位素的實例係包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘，個別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{123}I 。

特定經同位素標記之式1化合物衍生物(例如，標有 ^3H 及 ^{14}C 之化合物)可使用於化合物及/或基質組織分布檢測中。氚化(即， ^3H)及碳-14(即， ^{14}C)同位素因為其製備及偵測簡易性而特別有利。特定以同位素標記之式1化合物可用於醫療成像目的。例如，以發射正子之同位素如 ^{11}C 或 ^{18}F 標記者可使用於正子發射斷層造影術(PET)之應用中，而以放射 γ 射線之同位素如 ^{123}I 標記者可用於單光子放射

電腦斷層攝影術 (SPECT) 之應用中。此外，較重同位素之取代，諸如氘 (即， ^2H) 可因較高代謝安定性 (例如增加體內半衰期或降低劑量需求) 而產生特定治療效果，因此在某些情況下可能較為有利。以同位素標記之式 1 化合物，尤其是含有全衰期較長 ($T_{1/2} > 1$ 日) 之同位素者，通常可藉以下類似以下流程圖及 / 或實施例所揭示程序藉由以適當之同位素標記試劑取代非同位素標記試劑而製備。

另一具體實施態樣中，本發明提供式 1 之四氫萘-2-醇衍生物



式 1

其中

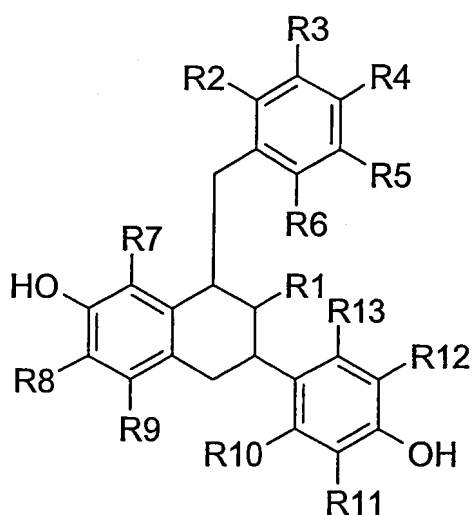
R^1 係為 (C1-C4) 烷基、(C2-C4) 烯基或 (C2-C4) 炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代， R^1 相對於位在骨架之 6-位置的環外苯基及 8-位置之苄基兩者皆具有順式取向；

R^2 至 R^6 係獨立地為 H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之 (C1-C4) 烷基或 (C1-C2) 烷氧基，最多有兩個 OH 基團；

R^7 至 R^{13} 係獨立地為 H、鹵素、CN、隨意經一或多個

鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基；
或其前藥。

再另一具體實施態樣中，本發明提供式1之四氫萘-2-醇衍生物



式 1

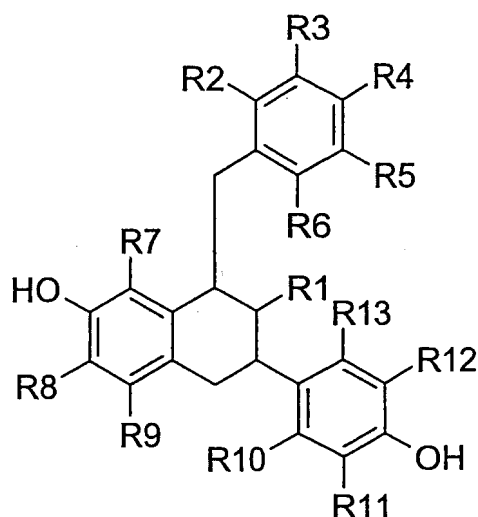
其中

R1係為(C1-C4)烷基、(C2-C4)烯基或(C2-C4)炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代，R¹相對於位在骨架之6-位置的環外苯基及8-位置之苺基兩者皆具有順式取向；

R2至R13係獨立地為H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基，最多五個R2至R13基團不等於H。

本發明另一具體實施態樣中，有零至三個R2至R13基團不等於H，尤其是一至三個R2至R13基團不等於H。

另一具體實施態樣中，本發明提供式1之四氫萘-2-醇衍生物



式 1

其中

R1係為甲基、乙基或丙基；

R2係為H、氯、氟、CN、甲氧基或甲基；

R3至R7及R10係為H或氟；

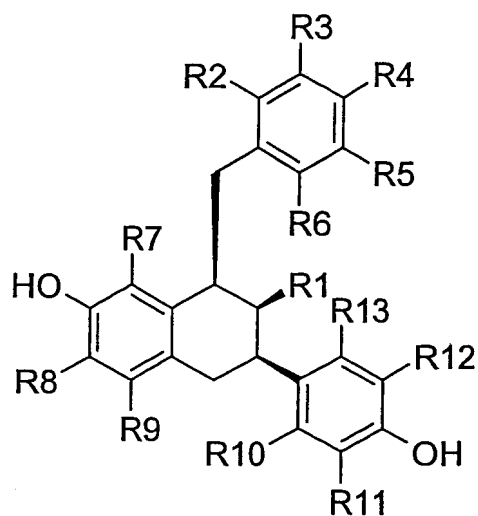
R8、R9、R11及R13係為H；

R12係為H、氟或甲基。

本發明另一具體實施態樣中，四氫萘-2-醇衍生物係選自式1化合物之群，其中R1係為甲基，R2係為氟，且R3至R13係為H；R1係為乙基，R2係為氟，且R3至R13係為H；R1係為甲基，R2及R6係為氟，且R3至R5且R7至R13係為H；R1係為甲基，R2係為CN，且R3至R13係為H；R1係為乙基，R2及R12係為氟，且R3至R11及R13係為H；且R1係為乙基，R4係為氟，且R2至R3及R5至R13係為H。本發明再另一具體實施態樣中，四氫萘-2-醇衍生物係為式1化合物，其中R1係為甲基，R2係為氟，且R3至R13係為H(即化合物9a)。

另一具體實施態樣中，本發明提供具有所示絕對立體

化學之式 2 之四氫萘-2-醇衍生物



式 2

其中

R1 係為甲基、乙基或丙基；

R2 係為 H、氯、氟、CN、甲氧基或甲基；

R3 至 R7 及 R10 係為 H 或 氟；

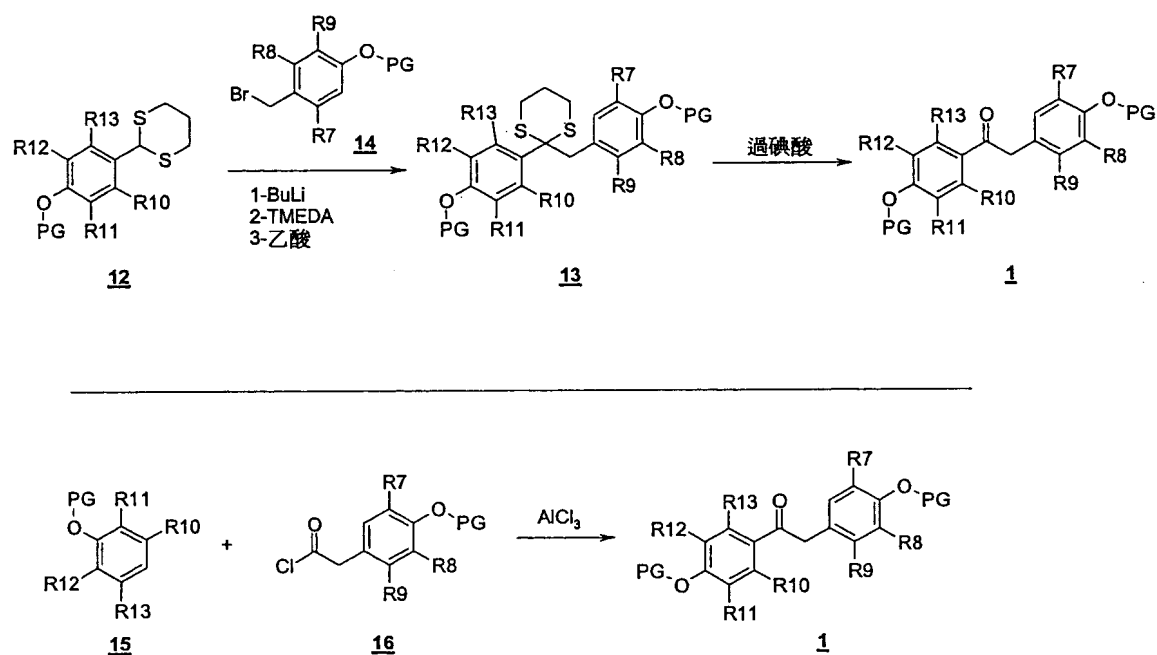
R8、R9、R11 及 R13 係為 H；

R12 係為 H、氟或甲基。

本發明另一具體實施態樣中，四氫萘-2-醇衍生物係選自式 2 化合物之群，其中 R1 係為甲基，R2 係為氟，且 R3 至 R13 係為 H；R1 係為乙基，R2 係為氟，且 R3 至 R13 係為 H；R1 係為甲基，R2 及 R6 係為氟，且 R3 至 R5 且 R7 至 R13 係為 H；R1 係為甲基，R2 係為 CN，且 R3 至 R13 係為 H；R1 係為乙基，R2 及 R12 係為氟，且 R3 至 R11 及 R13 係為 H；且 R1 係為乙基，R4 係為氟，且 R2 至 R3 及 R5 至 R13 係為 H。本發明再另一具體實施態樣中，四氫萘-2-醇衍生物係為式 2 化合物，其中 R1 係為甲基，R2 係為氟，且 R3 至 R13 係為 H (即化合物 11a)。

本發明化合物可藉由有機化學技術界已知之各種方法製得。用以製備以下實施例所述之化合物的一般合成方法係說明於下列反應流程圖中。熟習此技術者可輕易地就此等流程圖進行改變。以下流程圖中，PG係表示任何適當之保護基，且R基係如前式1或2所定義，若需要，則R基於合成期間罩有適當之保護基。

流程圖1 脫氧大茴香偶姻衍生物之製備



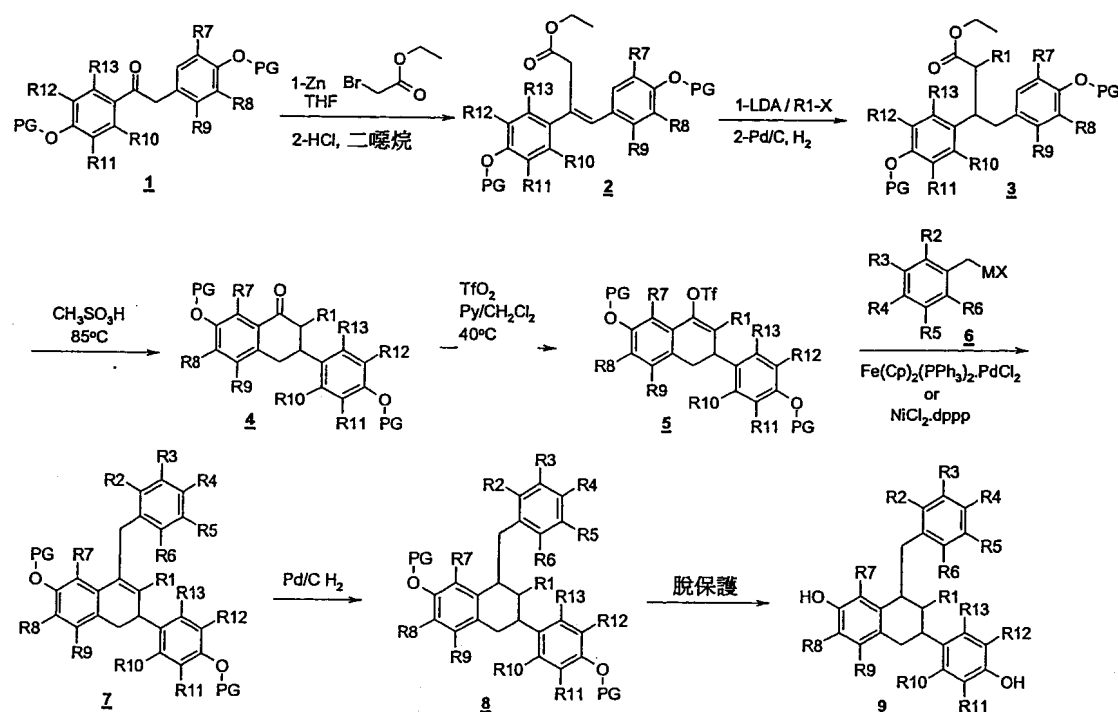
8-苄基四氫萘-2-醇可根據流程圖2以消旋混合物形式製備，自適當經取代之4,4'-二甲氧基苄基苯基酮(其亦稱為脫氧大茴香偶姻衍生物)。脫氧大茴香偶姻衍生物可依如同流程圖1中所說明般以各種方式製備。在一種方法中，將1,3-二噻環己烷衍生物12脫保護，之後添加苄基溴衍生物14，導致形成化合物13。在與過碘酸反應時，1,3-二

噻環己烷原子團轉化成羰基，導致形成脫氧大茴香偶姻衍生物 1。在替代研究中，(未)經取代甲氧基苯 15 與醯基氯衍生物 16 以 Friedel-Crafts 反應進行反應，產生脫氧大茴香偶姻衍生物 1。

脫氧大茴香偶姻衍生物 1 可依 Reformatsky 反應與溴乙酸烷酯進行反應，在脫水後產生化合物 2 (參見流程圖 2)。

之後，相對於羰基為 α 之位置可藉著以鹼及烷基化劑 (X=鹵素、烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基或其他脫離基) 處理而加以烷基化。在將二苯乙烯型雙鍵還原後，得到化合物 3。

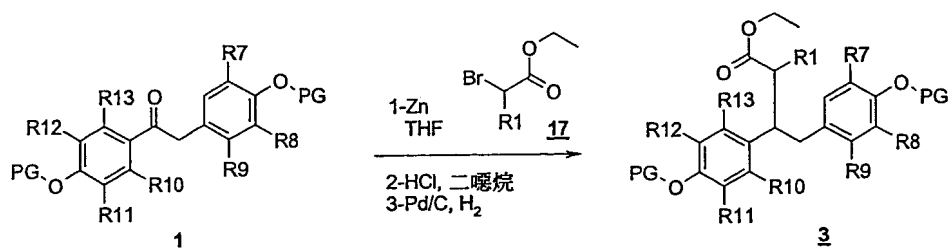
流程圖 2 8-苄基-四氫萘-2-醇之製備



或者，化合物 3 可藉著與已含有取代基 R₁之 α -溴， α -烷基酯 17 進行反應，之後消去水，且將二苯乙烯型雙

鍵還原，而直接自化合物 1 製備，如流程圖 3 所示。

流程圖 3 化合物 3 之替代製備法

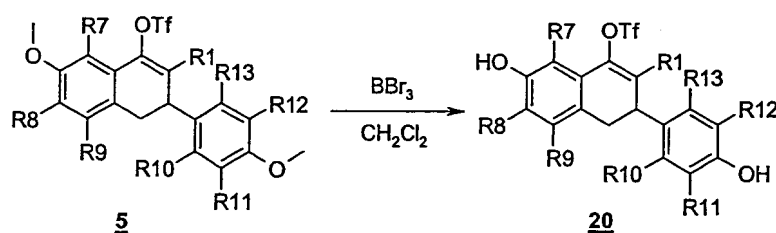


在酸性條件下，化合物 3 可環化成四氫萘酮 4（參見流程圖 2）。四氫萘酮 4 可藉由與三氟甲磺酸酐進行反應而轉化成烯醇三氟甲磺酸酯 5。烯醇三氟甲磺酸酯 5 可藉由與有機金屬試劑 6（ $M = \text{Zn}, \text{Mg}$ ； $X = \text{鹵素}$ ）進行鈀-或鎳-催化偶聯反應而轉化成化合物 7。7 中之非芳族雙鍵之還原可藉 Pd-催化氫化達成，產生化合物 8。化合物 8 中之保護基可藉有機化學技術中已知之方法移除，視所施加之保護基的性質而定。例如，當 PG=甲基時，可藉由與三溴化硼反應達成保護基之移除，產生雙-酚性化合物 9 之鏡像異構物的消旋混合物。

化合物 9（其中 R1 係為 (C2-C4) 烯基或 (C2-C4) 炔基）可自對應之化合物 9 製備，其中 R1 係為 2-氟乙基，其可根據流程圖 2 合成。氟乙基可隨之藉由有機化學技術已知之各種方法轉化成烯基或炔基，例如將 2-氟乙基轉化成 2-溴乙基，接著消去 HBr，產生其中 R1 為乙烯基之化合物 9。或者，2-溴乙基取代基可與有機金屬試劑進行置換反應，導入烯基或炔基。或者，烯基可藉由氧化方法轉化成炔基。

流程圖 1、2 及 3 中之反應通常係在以適當之保護基 (PG) 保護酚 OH 基團之情況下執行。例如，可使用甲基作為保護基。可於最終步驟中移除 PG 而導致化合物 9 (如流程圖 2) 或可於合成序列之較早階段移除。例如，可在化合物 5 之階段執行脫保護。當 PG=甲基時，化合物 5 之脫保護可藉由與三溴化硼反應，產生未經保護雙酚 20 (參見流程圖 4) 而達成。化合物 20 可如流程圖 2 所示之方式般轉化成化合物 7 (PG=H)，且之後為化合物 8 (PG=H)。

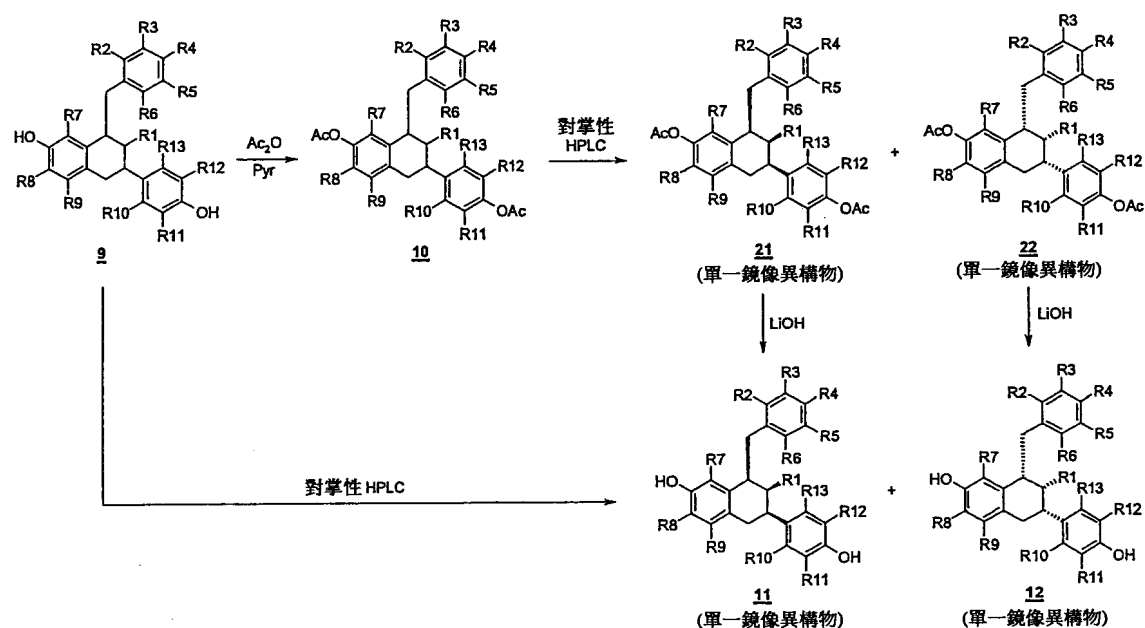
流程圖 4 化合物 (20) 之製備



化合物 9 之鏡像異構物可依習用方式，藉對掌性 HPLC，使用適當之對掌性 HPLC 管柱 (例如 Chiralpak AD、OD 或 AS 管柱) 分離，產生單一種鏡像異構物 11 及 12，如流程圖 5 所示。

替代研究中，消旋化合物 9 先轉化成雙-乙醯基化合物 10，之後藉對掌性 HPLC 分離，產生單一鏡像異構物 21 及 22。將化合物 21 及 22 之乙醯基官能性皂化，例如藉由與氫氧化鋰或氫氧化鈉反應，產生雙酚 11 (優鏡像異構物) 及 12 (劣鏡像異構物) 之單一鏡像異構物 (參見流程圖 5)。

流程圖 5 鏡像異構物之分離

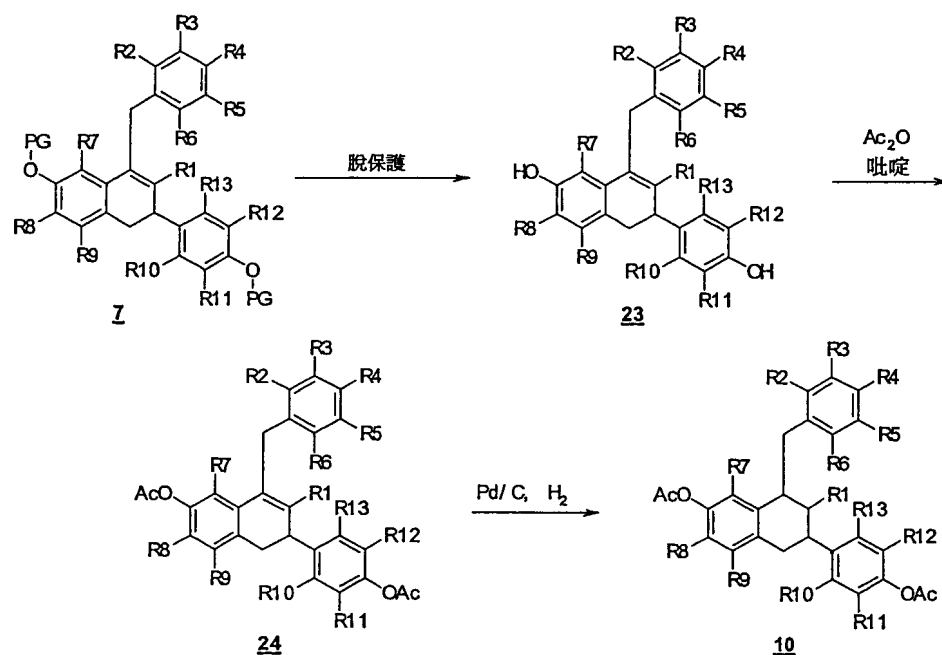


如流程圖 2 及 5 所示，自化合物 7 開始，產生化合物 11 及 12 之反應步驟順序亦可改變，其中化合物 7 亦可先脫保護產生雙酚型化合物 23，其可隨後經乙醯化，產生化合物 24，接著氫化，產生化合物 10 之消旋物 (參見流程圖 6)。

可藉由將游離羥基酯化，例如藉由於吡啶中與適當之酸酐反應，自母體化合物製得酯前藥。因此，化合物 21 及 22 係為雙酚 11 及 12 之酯前藥。

本發明四氫萘-2-醇衍生物係為選擇性 $\text{ER}\beta$ 促效劑 (參見下表 7)。優鏡像異構物化合物 11 顯示最高受體活性。

流程圖 6 化合物 10 之替代製備法



另一態樣中，本發明四氫萘-2-醇衍生物及其前藥或經同位素標記之衍生物皆可使用於治療。因為該種本發明四氫萘-2-醇衍生物可用於製造用以預防或治療以下病症之醫藥品：下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌。於一具體實施態樣中，本發明四氫萘-2-醇衍生物可用於製造供預防或治療以下病症之醫藥品：下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、子宮內膜異位及結腸癌。另一具體實施態樣中，本發明四氫萘-2-醇衍生物可用於製造供預防或治療以下病症之醫藥品：下尿道症候群、良性前列腺肥大及前列腺癌，尤其是預防或治療前列腺癌。

本發明進一步包括一種用以治療患有或易患有任一種

前述疾病或病症之哺乳類(包括人類及動物)的方法，其包含將治療有效量之本發明四氫萘-2-醇衍生物或其前藥或以同位素標記之衍生物投予有需要之哺乳類。"有效量"或"治療有效量"係表示本發明化合物或組成物可有效抑制前述疾病且因而產生所需治療、舒緩、抑制或預防效果的量。

本發明亦有關一種預防或治療以下病症之方法：下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌，尤其是下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、子宮內膜異位及結腸癌，尤其是下尿道症候群、良性前列腺肥大及前列腺癌，更特別是前列腺癌，其包含將治療有效量之本發明四氫萘-2-醇衍生物投予有需要之哺乳類。

再另一態樣中，本發明係有關一種醫藥組成物，其包含與醫藥上可接受之賦形劑摻合之本發明四氫萘-2-醇衍生物。醫藥上可接受之賦形劑係表示一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

本發明亦有關一種預防或治療以下病症之方法：下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌，尤其是下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、子宮內膜異位及結腸癌，尤其是下尿道症候群、良性前列

腺肥大及前列腺癌，更特別是前列腺癌，其包含將治療有效量之包含與醫藥上可接受之賦形劑摻合之四氫萘-2-醇衍生物的本發明醫藥組成物投予有需要之哺乳類。

較佳具體實施態樣中，本發明係有關式2之四氫萘-2-醇衍生物的用途，其中R1係為甲基，R2係為氟，且R3至R13係為H(即化合物11a)，其係用以製造供預防或治療前列腺癌使用之醫藥品。

達成治療效果所需本發明四氫萘-2-醇衍生物(本發明亦稱為活性成份)之量當然隨特定化合物、投藥路徑、受藥者年齡及狀況及所治療之特定病症或疾病而改變。

活性組份或其醫藥組成物之實際劑量及投藥方案可隨特定化合物、投藥路徑及待投予醫藥之個別個體而改變。

通常，非經腸投藥需要較其他更依賴吸收之投藥方法低的劑量。然而，適於人類之劑量可為0.0001-5 mg/kg體重，尤其是0.001至1 mg/kg體重。所需劑量可呈現單一劑量形式或多個次劑量形式，在一日內於適當之時間間隔下投藥或於適當之日數間隔下投藥的劑量形式。亦可每週投藥一次或每月投藥一次。雌性及雄性受藥者之劑量及投藥方案可不相同。

雖然活性成份可單獨投藥，但較佳係呈現醫藥組成物形式。本發明因此亦提供一種醫藥組成物，其包含與一或多種醫藥上可接受之賦形劑摻合的本發明四氫萘-2-醇衍生物，諸如 Gennaro 等人於 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott, Williams

and Wilkins, 2000所述之賦形劑；尤其參見第5部：醫藥製造。適當之賦形劑係描述於例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P.J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994中。組成物包括適於經口、經鼻、經肺、局部(包括經頰、舌下及經皮)、非經腸(包括皮下、靜脈內及肌內)或直腸投藥。

本發明四氫萘-2-醇衍生物及一或多種醫藥上可接受之賦形劑的混合物之混合物可壓製成固體劑量單元，諸如錠劑，或加工成膠囊或栓劑。藉著醫藥上適當之液體，化合物亦可於溶液、懸浮液、乳液(以注射製劑形式使用)或以噴劑(例如以鼻藉頰噴劑形式使用)形式施用。製造劑量單元時，例如錠劑，預期使用習用添加劑諸如填料、著色劑、聚合黏合劑及諸如此類者。通常，任何醫藥上可接受之添加劑皆可使用。本發明化合物亦適用於植入物、貼劑、凝膠或任何其他用於即時且/或持續性釋藥之製劑。

可用以製備及投予醫藥組成物之適當填料係包括乳糖、澱粉、纖維素及其衍生物及諸如此類者或其於適量下使用的混合物。就非經腸投藥而言，可使用水性懸浮液、等張鹽水溶液及無菌注射溶液，含有醫藥上可接受之分散劑及/或潤濕劑，諸如丙二醇或丁二醇。

本發明進一步包括前文所述之醫藥組成物，結合適用於該組成物之包裝材料，該包裝材料係包括如前文所述的

組成物之使用說明。

以下列實施例闡釋本發明。

【實施方式】

以下實施例中，化合物編號係依循前文發明說明中流程圖 1 至 6 所示之化合物編號。

實施例 1

2-(3-氟-4-甲氧基苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻環己烷(化合物 13a)之製備方法

一般方法 A (參見流程圖 1，頂部組)

市售 2-(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻環己烷 12 (3.94 g, 17.39 mmol) 溶於 THF (100 ml) 中以得到澄清無色溶液。將此溶液冷卻至 -78 °C，因而隨著添加 1.6N 正丁基鋰之己烷溶液 (10.87 ml, 17.39 mmol)，產生黃色溶液。混合物於 -78 °C 攪拌 30 min，之後緩緩添加溶於 THF (50 ml) 之 3-氟-4-甲氧基苄基溴 (3.81 g, 17.39 mmol)，接著添加四甲基乙二胺 (2.62 ml, 17.39 mmol)。此混合物以 2h 使達到室溫。之後，添加乙酸 (20 ml)，反應混合物於室溫攪拌 1h。添加水 (250 ml)，混合物以乙酸乙酯 (2x 250 ml) 萃取，且結合之有機相以硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物以冷二異丙醚研磨，產生化合物 13a 之白色固體 (5.94 g, 94% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.85-1.98 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 3.17 (s,

1H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.38 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 6.53 (ddd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2/J_3=2.4$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J_1/J_2=9.6$ Hz, 1H), 7.22 (AB, $J_1=312$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 4H)。

實施例 2

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(化合物 1a)
之製備方法

一般方法 B (參見流程圖 1, 頂部組)

化合物 13a(5.94 g, 16.30 mmol)溶於二氯甲烷(20 ml), 產生無色溶液。添加過碘酸(1.857 g, 8.15 mmol)溶於水/甲醇 1:1 混合物(100 ml)中之溶液。混合物攪拌 3h 且隨之添加碳酸氫鈉(1 g)、硫代硫酸鈉(1 g)及水(200 ml)。此混合物以乙酸乙酯萃取(2x 200 ml), 結合之有機相以鹽水洗滌, 以硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物自乙酸乙酯/二異丙醚 1:1 (20 ml)再結晶, 產生化合物 1a 之白色固體(1.98 g, 44% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.88-7.02 (m, 3H), 7.46 (AB, $J_1=412$ Hz, $J_2=9.6$ Hz, 4H)。

實施例 3

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮(化合物 1c)
之製備方法

一般方法 C (參見流程圖 1，底部組)

1-氟-3-甲氧基苯 (2.243 ml, 19.63 mmol) 及 4-甲氧基苯基乙醯基氯 (3.00 ml, 19.63 mmol) 溶於二氯甲烷 (50 ml) 以得到棕色溶液。逐批添加氯化鋁 (3.14 g, 23.56 mmol)，反應混合物開始回流。混合物於室溫攪拌 2h，倒入冰水 (200 ml) 中，以乙酸乙酯 (2x 250 ml) 萃取。結合之有機相以硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物藉管柱層析純化 (庚烷 / 乙酸乙酯 85:15)，產生化合物 1c 之黃色油 (3.52 g, 65% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.17 (d, J=3 Hz, 2H), 6.60 (dd, J₁=13 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J₁=10 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 7.00 (AB, J₁=115 Hz, J₂=10 Hz, 4H), 7.87 (dd, J₁/J₂=10 Hz, 1H)。

根據一般方法 C，合成以下化合物：

1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮 (化合物 1d) 48% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.97 (dd, J₁/J₂=9 Hz, 1H), 7.02 (AB, J₁=113 Hz, J₂=9 Hz, 4H), 7.74 (dd, J₁=12 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J₁=9 Hz, J₂/J₃=2 Hz, 1H)。

1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮 (化合物 1e) 68% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 2.23 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.83 (d, J₁=9 Hz, 1H), 7.02 (AB, J₁=121 Hz, J₂=9 Hz, 4H), 7.83 (d, J=2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J₁=9 Hz, J₂=2 Hz, 1H)。

實施例 4

製備 (E)-3,4-雙-(4-甲氧基-苯基)-丁-3-烯酸乙酯 (化合物 2a)

一般方法 D (參見流程圖 2)

將市售脫氧大茴香偶姻 (化合物 1f, 50.43 g, 197 mmol) 及溴乙酸乙酯 (49.30 g, 295 mmol) 溶於 THF (100 ml)。混合物稍微溫熱以得到澄清無色溶液 (溶液 A)。將 10 ml 此溶液添加至鋅粉 (25.70 g, 394 mmol)。將此混合物加熱至 85°C，隨後謹慎地添加碘 (0.499 g, 1.968 mmol)，之後以 60 min 時間逐滴添加其餘溶液 A。混合物回流 3h，形成綠色 / 灰色溶液，使其冷卻至室溫，隨後謹慎倒入鹽酸溶液 (4N, 500 ml) 內。混合物以乙酸乙酯萃取 (2x 400 ml)，結合之有機相以硫酸鈉乾燥並濃縮，產生 66.80 g 之粗製橙色油。

將粗產物 (66.80 g, 194 mmol) 溶於二噁烷 (100 ml)。添加鹽酸 (6N 於異丙醇中之溶液；3.23 ml, 19.40 mmol)，產生橙色溶液。溶液於 80°C 攪拌 2h。添加水 (500 ml)，溶液以乙酸乙酯萃取 (2x 300 ml)。結合之有機相以水洗滌 (3x 200 ml)，以硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物藉管柱層析純化 (甲苯 / 乙酸乙酯 95:5)，產生化合物 2a 之黃色油 (57.87 g, 91% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.17 (t, J=7 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.82 (2x s, 6H), 4.11 (q, J=7 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.12 (AB, J₁=167 Hz, J₂=9 Hz, 4H), 7.16 (AB, J₁=214 Hz, J₂=9 Hz, 4H)。

根據一般方法 D，合成以下化合物：

3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯酸乙酯(化合物 2b)42%產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.19 (t, $J=7$ Hz, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.13 (q, $J=7$ Hz, 2H), 7.12 (AB, $J_1=160$ Hz, $J_2=10$ Hz, 4H)。

3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯酸乙酯(化合物 2c)

69%產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.16 (t, $J=7$ Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (q, $J=7$ Hz, 2H)。

實施例 5

3,4-雙(4-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯(化合物 3a)之製備方法

一般方法 E (參見流程圖 2)

將二異丙基胺(8.24 g, 81 mmol)溶於四氫呋喃(100 ml)。將溶液冷卻至 -50°C ，緩緩添加 1.6N 正丁基鋰之己烷溶液(50.9 ml, 81 mmol)。此混合物攪拌 30 min，隨後冷卻至 -78°C (溶液 A)。將化合物 2(26.59 g, 81 mmol)溶於四氫呋喃(150 ml)且以 30 min 週期時間逐滴添加至溶液 A。黃色反應混合物在 -78°C 攪拌 30 min。添加碘甲烷(57.8 g, 407 mmol)，混合物於 3h 內達到室溫。完成反應(因為起始物質及產物具有相同之 R_f ，故以 NMR 檢測)。將水(200 ml)及乙酸乙酯(100 ml)添加至反應混合物，所分離之有機相

以水 (100 ml) 洗滌，以硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，產生粗製中間物之棕色油 (28.0 g, 101%)。

粗製中間物溶於乙酸乙酯 (250 ml) 中，添加乙酸 (0.494 g, 8.23 mmol) 及鈹 (10% 於活性碳上；0.974 g, 8.23 mmol)，產生黑色懸浮液。氫泡騰通經反應混合物歷經 48h。混合物以得卡石 (decelite) 過濾。將濾液濃縮，產生粗製化合物 (非鏡像異構物之混合物) 之黃色油 (27.0 g, 79 mmol, 96% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7Hz, 3H), 1.28 (d, J=7Hz, 6H), 3.75 (4x s, 6H), 3.90 (q, J=7Hz, 2H)。

根據一般方法 E，合成以下化合物：

2-乙基-3,4-雙(4-甲氧基苯基)-丁酸乙酯(化合物 3b)

97% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.67-1.88 (m, 2H), 3.70-3.78 (4x s, 6H), 6.62-6.95 (m, 8H)。

3,4-雙(4-甲氧基苯基)-2-丙基丁酸乙酯(化合物 3c)
62% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.64-3.69 (4x s, 6H), 6.57-6.99 (m, 8H)。

2-乙基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)丁酸乙酯(化合物 3d)

38% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.79 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.74 (dd, J₁=10Hz, J₂=13Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.11 (dd, J₁=56Hz, J₂=13Hz, 1H), 3.88 (m, 3H), 4.12 (q, J=7Hz, 3H), 6.64-6.95 (m, 7H)。

2-乙基-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)丁酸

乙酯(化合物 3e)

69%產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.78 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 6.42-6.70 (m, 7H)。

實施例 6

4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯
(化合物 3f)之製備方法

一般方法 F (參見流程圖 3)

市售鋅(1.892 g, 28.9 mmol)懸浮於 THF (25 ml)中。添加氫化二異丁基鋁(0.598 ml, 0.723 mmol)，懸浮液攪拌 15 min，隨後添加化合物 1a (1.984 g, 7.23 mmol)，將反應溫度帶至 60 °C。添加乙基-2-溴丙酸酯(1.879 ml, 14.47 mmol)，一段時間後，反應變成放熱，溫度增加至回流。此混合物於回流下攪拌 2 小時且隨後冷卻至室溫。添加 4N HCl (100 ml)，混合物攪拌 5 min，隨後以乙酸乙酯(2x 100ml)萃取。將有機層結合，以 4N HCl (2x 100 ml)、水洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮，產生黃色油(2.8 g, 103%粗產率)。

此粗產物(2.8 g, 7.44 mmol)及鹽酸(6N於異丙醇中之溶液；0.595 ml, 2.98 mmol)溶於二噁烷(20 ml)，產生橙色溶液。形成之溶液於 90 °C 攪拌 4h。將溶液濃縮，產生粗製中間物(2.08 g, 78%產率)之紅色油。將此二苯乙烯衍生物(2.08 g, 5.80 mmol)溶於乙酸乙酯(30 ml)，產生橙色溶液

。將此溶液脫氣，隨後添加於活性碳上之鉀 (0.069 g, 0.580 mmol) 及乙酸 (0.033 ml, 0.580 mmol)，產生黑色懸浮液。氫泡騰通經反應混合物歷經 3h。混合物以得卡石 (decelite) 過濾。將濾液濃縮，產生粗製化合物 (非鏡像異構物之混合物) 之黃色油 (2.02 g, 97% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.04 (t, J=7Hz, 3H), 1.27 (d, J=7Hz, 3H), 2.75-3.10 (m, 4H), 3.75-3.81 (4x s, 6H), 4.19 (q, J=7Hz, 2H), 6.56-7.08 (m, 7H)。

根據一般方法 F 合成下列化合物：

3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯 (化合物 3g)

71% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.05 (t, J=7Hz, 3H), 1.24 (d, J=7Hz, 3H), 2.65-3.10 (m, 4H), 3.72-3.78 (4x s, 6H), 4.17 (q, J=7Hz, 2H), 6.62-6.97 (m, 7H)。

實施例 7

7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (化合物 4a) 之製備方法

一般方法 G (參見流程圖 2)

將化合物 3a (27.0 g, 79 mmol) 溶於甲磺酸 (100 ml)，產生黑色溶液。混合物加熱 (90 °C) 歷經 1h，隨後使其達到室溫。將溶液倒入水 (500 ml) 中，混合物以乙酸乙酯萃取 (2x 250 ml)。結合之有機相以水洗滌 (2x 200 ml)，以硫

酸鈉乾燥並濃縮。粗產物藉管柱層析純化(甲苯/乙酸乙酯 98:2)，產生化合物 4a 之黃色油 (13.4 g, 57% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06 (d, J=7 Hz, 3H), 2.72-3.23 (m, 2H), 3.33 (dd, J1=17 Hz, J2=10 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.79-3.86 (s, 6H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.06-7.22 (m, 4H), 7.54-7.57 (m, 1H)。

根據一般方法 G，合成以下化合物：

2-乙基-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4b)

59% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 0.78-0.92 (m, 3H), 1.34-1.55 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.62-3.65 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 6H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.05-7.21 (m, 4H), 7.54-7.57 (m, 1H)。

7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4c)

89% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 0.73-0.87 (m, 3H), 1.14-1.78 (m, 5H), 2.72-3.65 (m, 3H), 3.78-3.87 (m, 6H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.05-7.22 (m, 4H), 7.54-7.57 (m, 1H)。

2-乙基-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4d)

100% 產率。此化合物在不純化下使用於後續合成步驟。

3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4e)

100% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.78-0.92 (m, 3H), 2.83-3.50 (m, 3H), 3.78-3.85 (m, 6H), 6.59-6.73 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 1H)。

2-乙基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4f)

53% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.80-0.91 (m, 3H), 1.35-1.70 (m, 2H), 2.63-3.35 (m, 3H), 3.81-3.92 (m, 6H), 6.83-7.26 (m, 6H), 7.54-7.57 (m, 1H)。

7-甲氧基-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4g)

53% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 6H), 6.75-7.24 (m, 5H), 7.54-7.57 (dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, 1H)。

8-氟-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(化合物 4h)

124% 粗產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H), 2.70-3.60 (m, 4H), 3.78-3.94 (m, 6H), 6.73-7.18 (m, 6H), 7.66 (dd, $J_1=J_2=8\text{Hz}$, 1H)。

實施例 8

三氟甲磺酸 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 5a)之製備方法

一般方法 H (參見流程圖 2)

將化合物 4a (13.00 g, 43.9 mmol)及 2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶 (20.98 g, 110 mmol)及三氟甲磺酸酐 (24.75 g, 88 mmol)溶於二氯甲烷 (200 ml)中，產生棕色溶液。反應於 N₂下在室溫攪拌 16h，以 TLC 檢測。反應混合物以二氯甲烷 (150 ml)稀釋，有機相以 2N HCl (200 ml)、水 (200 ml)洗滌兩次並濃縮。粗製棕色油藉矽膠層析純化 (庚烷/乙酸乙酯 9/1)，產生化合物 5a 之黃色油 (15.04 g, 82%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.87 (s, 3H), 2.84 (dd, J₁ = 15, J₂ = 5 Hz, 1H), 3.29 (dd, J₁ = 15Hz, J₂ = 7Hz, 1H), 3.60 (dd, J₁ = 5Hz, J₂ = 7Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.73 (dd, J₁ = 9Hz, J₂ = 2Hz, 1H), 6.86 (AB, J₁ = 84Hz, J₂ = 18Hz, 4H), 6.93 (d, J = 9Hz, 1H)。

根據一般方法 H，合成以下化合物：

三氟甲磺酸 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-乙基-3,4-二氫萘-1-基酯 (化合物 5b)

89% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06 (t, J=8Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.82 (dd, J₁=15Hz, J₂=3Hz, 1H), 3.29 (dd, J₁=15Hz, J₂=7Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.69-7.00 (Ar, 7H)。

三氟甲磺酸 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙基-3,4-二氫萘-1-基酯 (化合物 5c)

81% 產率。¹H NMR (CDCl₃): δ 0.78 及 0.90 (2 x t, 3H), 3.73-3.85 (6 x s, 6H), 6.69-7.20 (Ar, 7H)。

三氟甲磺酸 2-乙基-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-

3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 5d)

64% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.01-1.17 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.73-3.87 (m, 6H), 6.36-7.00 (Ar, 6H)。

三氟甲磺酸 3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 5e)

63% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.87 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.73-3.84 (s, 6H), 4.05 (m, 1H), 6.42-6.98 (m, 6H)。

三氟甲磺酸 2-乙基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-7-甲氧基-3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 5f)

53% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.07 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.07, 2.54 (m, 1H), 2.80 (dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, 1H), 3.21 (dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 6H), 6.71-7.13 (Ar, 6H)。

三氟甲磺酸 7-甲氧基-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 5g)

36% 產率 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.87 (s, 3H), 2.84 (dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=15\text{Hz}$, 1H), 3.27 (dd, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=15\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 6.64-7.01 (m, 6H)。

三氟甲磺酸 8-氟-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 5h)

42% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.87 (s, 3H), 2.80 (dd,

$J1=5\text{ Hz}$, $J2=15\text{ Hz}$, 1 H), 3.29 (dd, $J1=7\text{ Hz}$, $J2=15\text{ Hz}$, 1 H), 3.58 (dd, $J1=5\text{ Hz}$, $J2=7\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), $6.74\text{--}7.14$ (m, 6 H)。

實施例 9

三氟甲磺酸 7-羥基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯(化合物 20)之製備方法(參見流程圖 4)

將化合物 5a (0.315 g , 0.735 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)以得到澄清無色溶液。將此溶液冷卻至 0°C 且隨之謹慎地添加三溴化硼(0.283 ml , 2.94 mmol)，產生棕色溶液。混合物於室溫攪拌 2 h 且隨之倒入冰水(25 ml)內並以二氯甲烷($2 \times 10\text{ ml}$)萃取。將有機相結合，以飽和碳酸氫鈉溶液(50 ml)及水(50 ml)洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物藉管柱層析純化(甲苯/乙酸乙酯 $90:10$)，產生化合物 20 之黃色油(0.206 g , 70% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.86 (s, 3 H), 2.80 (dd, $J1=5\text{ Hz}$, $J2=16\text{ Hz}$, 1 H), 3.26 (dd, $J1=7\text{ Hz}$, $J2=16\text{ Hz}$, 1 H), 3.57 (dd, $J1=5\text{ Hz}$, $J2=7\text{ Hz}$, 1 H), 6.66 (dd, $J1=2\text{ Hz}$, $J2=8\text{ Hz}$, 1 H), 6.79 (AB, $J1=10\text{ Hz}$, $J2=90\text{ Hz}$, 4 H)。

實施例 10

4-(2-氟苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-二氫萘(化合物 7a)之製備方法

一般方法 I (參見流程圖 2)

將化合物 5a (35.00 g, 82 mmol) 溶於 THF (400 ml) 以得到澄清無色溶液。將此溶液脫氣且隨之添加氯化 1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵鈀(II)二氯甲烷 (3.30 g, 4.08 mmol) 及氯化 2-氟苄基鋅 (327 ml, 163 mmol)，產生棕色溶液。混合物回流隔夜，使之冷卻至室溫，隨後倒入飽和氯化銨溶液 (500 ml) 內。混合物以乙酸乙酯萃取 (2x 300 ml) 且結合之有機相以硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物藉管柱層析純化 (庚烷 / 乙酸乙酯 8:2)，產生化合物 7a 之黃色油 (29.6 g, 93% 產率)。
 ^1H NMR (CDCl_3): 參見下表。

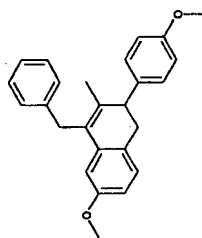
根據一般方法 I 合成表 1 中化合物：

表1. 根據一般方法I製備之化合物

化合物	名稱	結構	產率	¹ H NMR
<u>7a</u>	4-(2-氟苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-二氫萘		93%	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.84 (s, 3H), 2.82 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.95 (q, J = 17 Hz, 2H), 6.57 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (AB, J1 = 113 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6.93-7.17 (m, 4H)。
<u>7b</u>	4-(2-氟苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-乙基-1,2-二氫萘(naphthalene)		100% (±)	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.82 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 3.29 (dd, J1 = 16 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (AB, J = 16 Hz, J = 36 Hz, 2H), 6.83 (AB, J1 = 8 Hz, J2 = 84 Hz, 4H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H)。
<u>7c</u>	4-(2-氟苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1,2-二氫萘(naphthalene)		62%	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 0.90 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.83 (dd, J1= 2 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3.28 (dd, J1 = 7 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.95 (AB, J = 16 Hz, J2 = 41 Hz, 2H), 6.56 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6.71-6.99 (AB, J1 = 109 Hz, J2 = 9 Hz, 4H)。

7d

4-苄基-6-甲氧基-
2-(4-甲氧基苯
基)-3-甲基-1,2-
二氢萘

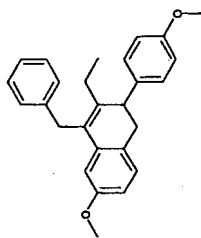


84%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.87 (s, 3H), 2.81 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.95 (AB, $J = 17$ Hz, $J = 55$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.86 (AB, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 114$ Hz, 4H), 6.87 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H)。

7e

4-苄基-3-乙基-6-
甲氧基-2-(4-甲氧
基苯基)-1,2-二氢
萘

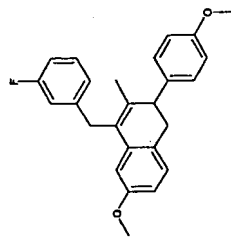


100%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.83 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (AB, $J = 16$ Hz, $J = 65$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.85 (AB, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 117$ Hz, 4H), 7.18-7.38 (m, 4H)。

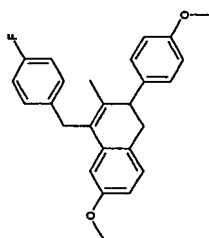
7f

4-(3-氟苄基)-6-甲
氧基-2-(4-甲氧基
苯基)-3-甲基-1,2-
二氢萘



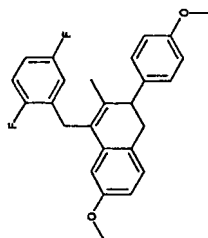
93%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 2.82 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.95 (AB, $J = 17$ Hz, $J = 46$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.88 (AB, $J_1 = 107$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 4H)。

7g4-(4-氟苄基)-6-甲
氧基-2-(4-甲氧基
苯基)-3-甲基-1,2-
二氢萘

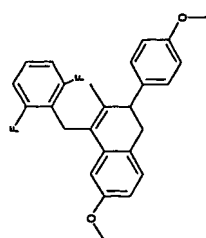
75%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 2.82 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (AB, $J = 16$ Hz, $J = 46$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.88 (AB, $J_1 = 105$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 4H), 6.95 (dd, $J_1, 2 = 9$ Hz, 2H), 7.19 (m, 2H)。

7h4-(2,5-二氟苄基)-
6-甲氧基-2-(4-甲
氧基苯基)-3-甲基
-1,2-二氢萘

52%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.83 (s, 3H), 2.83 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (AB, $J = 18$ Hz, $J = 40$ Hz, 2H), 6.59 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4$ Hz), 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.88 (AB, $J_1 = 107$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 4H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H)。

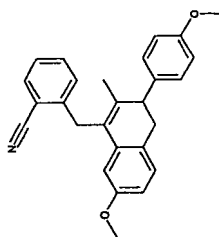
7i4-(2,6-二氟苄基)-
6-甲氧基-2-(4-甲
氧基苯基)-3-甲基
-1,2-二氢萘

89%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H), 2.71 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 14$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.03 (AB, $J = 17$ Hz, $J = 28$ Hz, 2H), 6.54 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.83 (AB, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 106$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 3$ Hz, 1H)。

7j

2-((7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3,4-二氮萘-1-基)甲基)苯甲腈

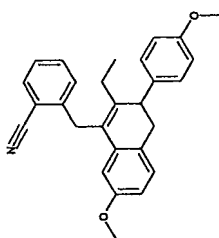


90%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1 = 4\text{ Hz}$, $J_2 = 15\text{ Hz}$, 1H), 3.31 (dd, $J_1 = 15\text{ Hz}$, $J_2 = 7\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (dd, $J_1 = 4\text{ Hz}$, $J_2 = 7\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.18 (AB, $J_1 = 19\text{ Hz}$, $J_2 = 37\text{ Hz}$, 2H), 6.59 (dd, $J_1 = 2\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (AB, $J_1 = 9\text{ Hz}$, $J_2 = 105\text{ Hz}$, 4H), 6.91 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.16-7.68 (m, 4H)。

7k

2-((7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-乙基-3,4-二氮萘-1-基)甲基)苯甲腈

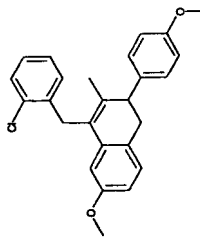


31%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.04 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.87 (dd, $J_1 = 3\text{ Hz}$, $J_2 = 15\text{ Hz}$, 1H), 3.30 (dd, $J_1 = 15\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J_1 = 3\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (AB, $J = 18\text{ Hz}$, $J = 38\text{ Hz}$, 2H), 6.57 (dd, $J_1 = 8\text{ Hz}$, $J_2 = 3\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (AB, $J_1 = 9\text{ Hz}$, $J_2 = 109\text{ Hz}$, 4H), 6.88 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.68 (m, 4H)。

7l

4-(2-氮苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-二氮萘

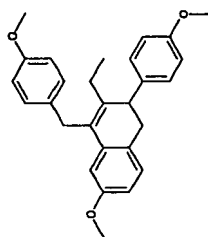


20%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.81 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1 = 4\text{ Hz}$, $J_2 = 16\text{ Hz}$, 1H), 3.31 (dd, $J_1 = 16\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 3.48 (dd, $J_1 = 4\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (AB, $J_1 = 18\text{ Hz}$, $J_2 = 37\text{ Hz}$, 2H), 6.58 (dd, $J_1 = 3\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (AB, $J_1 = 9\text{ Hz}$, $J_2 = 113\text{ Hz}$, 4H), 6.91 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)。

7m

3-乙基-6-甲氧基-
4-(4-甲氧基苄基)-
2-(4-甲氧基苄基)-
1,2-二氢萘

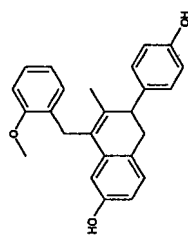


99%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.82 (dd, $J_1 = 2\text{ Hz}$, $J_2 = 14\text{ Hz}$, 1H), 3.26 (dd, $J_1 = 14\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J_1 = 2\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (AB, $J = 17\text{ Hz}$, $J = 65\text{ Hz}$, 2H), 6.54 (dd, $J_1 = 8\text{ Hz}$, $J_2 = 3\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (AB, $J_1 = 9\text{ Hz}$, $J_2 = 116\text{ Hz}$, 4H), 7.09 (AB, $J_1 = 9\text{ Hz}$, $J_2 = 162\text{ Hz}$, 4H)。

7n(S)

6-(4-羟基苄基)-8-
(2-甲氧基苄基)-7-
甲基-5,6-二氢萘-
2-醇

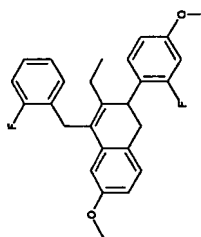


56%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.78 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.85 (AB, $J_1 = 17\text{ Hz}$, $J_2 = 38\text{ Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.30-7.19 (m, 11H)。

7o

3-乙基-2-(2-氟-4-
甲氧基苄基)-4-(2-
氟苄基)-6-甲氧基-
1,2-二氢萘

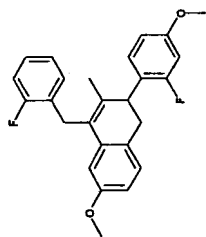


87%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (t, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.98 (AB, $J = 16\text{ Hz}$, $J = 46\text{ Hz}$, 2H)。

7p

2-(2-氟-4-甲氧基
苯基)-4-(2-氟苄基)-
6-甲氧基-3-甲基-
1,2-二氢萘

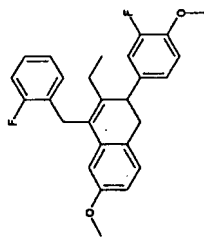


87%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 2.82 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (AB, $J = 16$ Hz, $J = 46$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.88 (AB, $J_1 = 105$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 4H), 6.95 (dd, $J_1, 2 = 9$ Hz, 2H), 7.19 (m, 2H)。

7q

3-乙基-2-(3-氟-4-
甲氧基苯基)-4-(2-
氟苄基)-6-甲氧基-
1,2-二氢萘

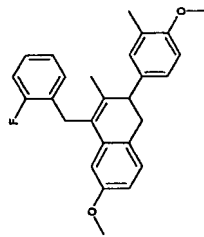


69%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.04 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (AB, $J = 17$ Hz, $J = 44$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J_1 = 14$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 3$ Hz, 1H)。

7r

4-(2-氟苄基)-6-
甲氧基-2-(4-甲氧
基-3-甲基苯基)-3-
甲基-1,2-二氢萘

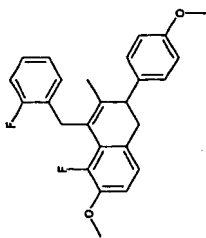


41%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.83 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (AB, $J = 16$ Hz, $J = 36$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3$ Hz, 1H)。

7s

5-氟-4-(2-氟苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-二氢萘

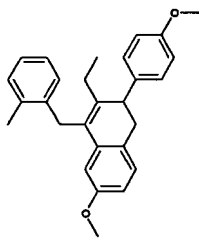


77%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.89 (s, 3H), 2.77 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (q, $J = 17$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.88 (AB, $J_1 = 104$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 4H), 6.77-7.20 (m, 5H)。

7v

3-乙基-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(2-甲氧基苄基)-1,2-二氢萘

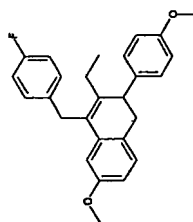


100%

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.03 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.86 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (AB, $J = 17$ Hz, $J = 44$ Hz, 2H), 6.87 (AB, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 124$ Hz, 4H), 6.88 (d, $J = 9$ Hz, 1H)。

7w

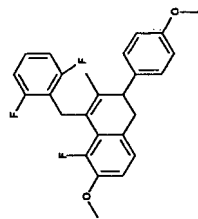
3-乙基-4-(4-氟苄基)-6-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-1,2-二氢萘

105%
(±)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.84 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (AB, $J = 17$ Hz, $J = 57$ Hz, 2H), 6.56 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.83 (AB, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 110$ Hz, 4H)。

7v

4-(2,6-二氟苄基)-
5-氟-6-甲氧基-2-
(4-甲氧基苯基)-
3-甲基-1,2-二氫
-萘



96%

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.89 (s, 3H), 2.66 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (q, J = 18 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.84 (AB, J1 = 91 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6.78-7.19 (m, 5H)。

註：(S) 始自化合物 **20**; (±) 粗產率；化合物於原樣使用於後續步驟。

實施例 11

1-(2-氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫萘(化合物 8a)之製備方法

一般方法 J (參見流程圖 2)

將鈀(於活性碳上 10% 4.85 g, 4.09 mmol)懸浮於乙酸乙酯(200 ml)中，且將 H₂ 氣體導引通經懸浮液 30 min。將化合物 7a (15.90 g, 40.9 mmol)及 2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶(20.98 g, 110 mmol)溶於 100 ml 乙酸乙酯且以 2h 時間分 6 個部分添加。反應混合物於連續 H₂ 泡騰下攪拌 16h。將氮導引通經反應混合物歷經 30 min。反應混合物以得卡石過濾。將濾液濃縮，產生無色油。NMR 顯示 72% 所有順式產物，21% 反式產物，及 7% 萘產物。粗製油藉矽膠層析純化(庚烷/乙酸乙酯 9/1)，產生化合物 8a 之無色油(15.04 g, 52%)。¹H NMR (CDCl₃): 參見表 2。

根據一般方法 J 合成表 2 中化合物：

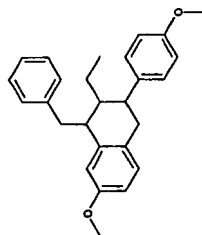
表2. 根據一般方法I製備之化合物

化合物	名稱	結構	產率	^1H NMR
8a	1-(2-氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫萘		52%	^1H NMR (CDCl_3): δ 0.66 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.87 (m, 1H), 3.29 (dd, J1" = 15 Hz, J2" = 7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.73 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6.86 (AB, J1 = 84 Hz, J2 = 18 Hz, 4H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 1H)。
8c	1-(2-氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙基-1,2,3,4-四氫萘		68%	^1H NMR (CDCl_3): δ 0.65 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 7.01 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 116 Hz, 4H)。
8d	1-(苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫萘		100%	^1H NMR (CDCl_3): δ 0.63 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

8e

1-(苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-乙基-1,2,3,4-四氢萘

60%

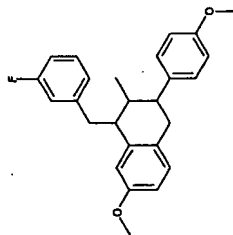


^1H NMR (CDCl_3): δ 0.58 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.81 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 14 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。

8f

1-(3-氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

54%

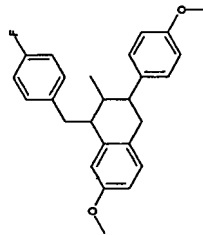


^1H NMR (CDCl_3): δ 0.62 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.71 (dd, J_1 = 11 Hz, J_2 = 16 Hz, 1H), 2.89 (d, J_1 = 14 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.77 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 7.00 (AB, J_1 = 9 Hz, J_2 = 116 Hz, 4H)。

8g

1-(4-氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

55%

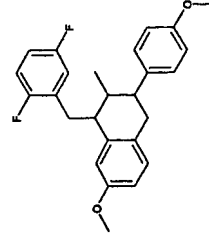


^1H NMR (CDCl_3): δ 0.62 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 11 Hz, J_2 = 16 Hz, 1H), 2.89 (dd, J_1 = 14 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 6.57 (dd, J_1 = 13 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H)。

8h

1-(2,5-二氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

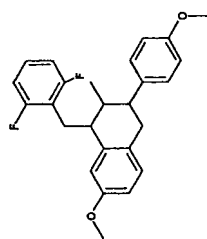
100%



^1H NMR (CDCl_3): δ 0.65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.76 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 14 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.60-7.35 (m, 10H)。

8j

1-(2,6-二氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

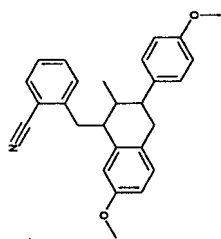


81%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.68 (d, J = 6Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.75-7.20 (m, 10H)。

8j

2-((2-甲基-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)苯甲腈

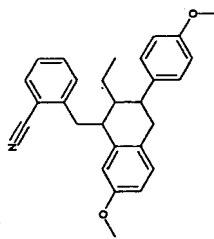


21%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.71 (d, J = 7Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.01 (dd, J_1 = 12Hz, J_2 = 16Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.78 (dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2Hz, 1H), 7.01 (AB, J_1 = 9Hz, J_2 = 120Hz, 4H), 7.31-7.70 (m, 4H)。

8k

2-((2-乙基-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)苯甲腈

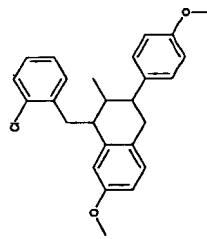


4%

(±)

8l

1-(2-氯苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

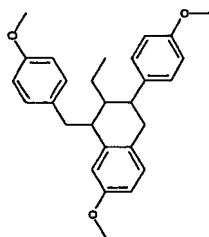


100%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.71 (d, J = 7Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

8m

7-甲氧基-1-(4-甲氧基苄基)-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

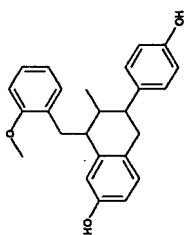


73%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.55 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.30 (m, 2H), 2.03 (m, 1H)。

8n

6-(4-羟基苄基)-8-(2-甲氧基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇

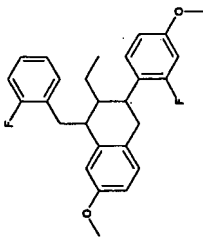


9%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.66 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.71 (dd, $J_1 = 10\text{Hz}$, $J_2 = 14\text{Hz}$, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.92 (AB, $J_1 = 9\text{Hz}$, $J_2 = 128\text{Hz}$, 4H), 7.00 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (m, 2H)。

8o

2-乙基-3-(2-氟-4-甲氧基苄基)-1-(2-氟苄基)-1,2,3,4-四氢萘

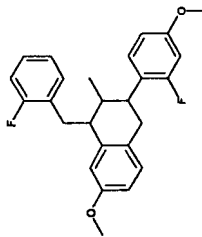


60%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.64 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.50-7.30 (m, 10H)。

8p

3-(2-氟-4-甲氧基苄基)-1-(2-氟苄基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘

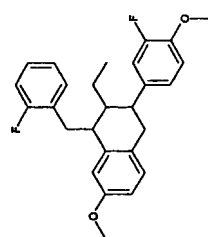


49%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.64 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 2.00 (m, 1H), 6.50-7.36 (m, 10H)。

8q

2-乙基-3-(3-氟-4-甲
氧基苯基)-1-(2-氟苄
基)-7-甲氧基-1,2,3,4-
四氢萘

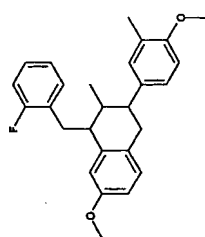


65%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.60 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.60-7.25 (m, 10H)。

8r

1-(2-氟苄基)-7-甲氧
基-3-(4-甲氧基-3-甲
基苯基)-2-甲基
-1,2,3,4-四氢萘

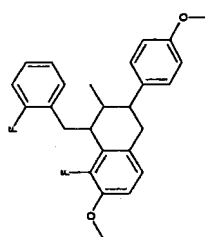


55%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.68 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.80 (m, 6H)。

8s

8-氟-1-(2-氟苄
基)-1,2,3,4-四氢-7-甲
氧基-3-(4-甲氧基苯
基)-2-甲基萘

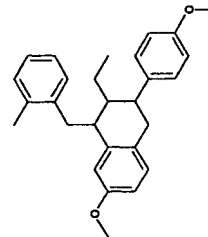


94%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.66 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.55 (dd, $J_1 = J_2 = 13\text{Hz}$, 1H), 2.75 – 3.88 (m, 11H), 6.73 – 7.35 (m, 10H)。

8v

2-乙基-7-甲氧基-
3-(4-甲氧基苯
基)-1-(2-甲基苄
基)-1,2,3,4-四氢萘

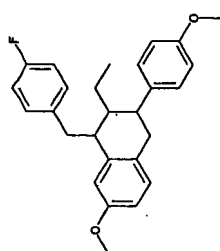


11%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.71 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.81 (ddd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 14\text{Hz}$, $J_3 = 77\text{Hz}$, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.41 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J_1 = 3\text{Hz}$, $J_2 = 9\text{Hz}$, 1H), 7.03 (AB, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 152\text{Hz}$, 4H), 7.10-7.17 (m, 5H)。

8w

2-乙基-1-(4-氟苄基)-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氫萘

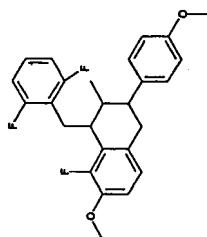


57%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.57 (t, $J = 6\text{Hz}$, 3H), 1.32 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 6.64 (m, 11H)。

8v

1-(2,6-二氟苄基)-8-氟-1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基萘

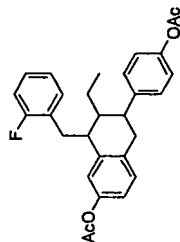


82%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.66 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.73 (dd, $J_1 = J_2 = 11\text{Hz}$, 1H), 2.79 – 3.18 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.75 – 7.23 (m, 10H)。

10b (S)

乙酸4-(6-乙氧基-3-乙基-4-(2-氟苄基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)苯酯



24%

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.48 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1.32 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (dd, $J_1 = 14\text{Hz}$, $J_2 = 9\text{Hz}$, 1H), 3.09 – 3.39 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 6.86 – 7.27 (m, 11H)。

註：§)自化合物24開始製備；(‡)粗產物；化合物於原樣使用於後續步驟。

實施例 12

8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇 (化合物 9a) 之製備方法

一般方法 K (參見流程圖 2)

將化合物 8a (11.40 g, 29.20 mmol) 溶於二氯甲烷 (250 ml) 以得到澄清無色溶液。將此溶液冷卻至 0℃ 且隨之謹慎地添加三溴化硼 (25.3 ml, 263 mmol)，產生棕色溶液。混合物於室溫攪拌 2h 且隨之倒入冰水 (250 ml) 內並以二氯甲烷 (2x 200 ml) 萃取。將有機相結合，以飽和碳酸氫鈉溶液 (250 ml) 及水 (250 ml) 洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。粗產物藉管柱層析純化 (甲苯 / 乙酸乙酯 95:5)，產生化合物 9a 之黃色油 (7.80 g, 73% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): 參見表 3。

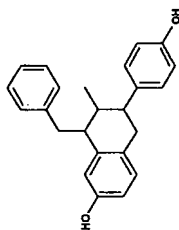
根據一般方法 K (除非另有陳述) 合成表 3 中化合物：

表3. 根據一般方法K合成之化合物

化合物	名稱	結構	產率	純度 (%)	R _f (min)	¹ H NMR
<u>9a</u>	8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		73%	100	9.74 (♂ a)	¹ H NMR: δ 0.63 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.74 (dd, J1 = 14 Hz, J2 = 10 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 5.06 (s, OH), 5.07 (s, OH), 6.68 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6.93 (AB, J1 = 126 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (t, 1H)。
<u>9b</u>	8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苯基)-7-乙基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		99.6	99.6	15.38 (♂ a)	¹ H NMR (DMSO): δ 0.32 (t, J = 8Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 2.75 (dd, J1 = 9Hz, J2 = 16Hz, 1H), 2.86 (d, J = 10Hz, 1H), 3.10 – 3.27 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 6.57 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6.63 – 7.33 (9H), 7.39 (m, 1H)。
<u>9c</u>	8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苯基)-7-丙基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		31%	98.6	6.01 (♂ a)	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 0.62 (t, J = 6Hz, 3H), 0.76 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.81 (dd, J1 = 8Hz, J2 = 14Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3, 1H), 6.68 (dd, J1 = 7Hz, J2 = 3Hz, 1H), 6.91 (AB, J1 = 9Hz, J2 = 141Hz, 4H)。

9d

8-苄基-6-(4-羟基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



(S)

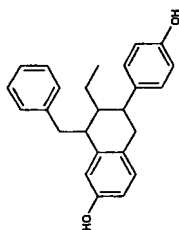
99.1

14.54
(J e)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.62 (d, J = 7Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.68 (dd, J1 = 11Hz, J2 = 15Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.68 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6.91 (AB, J1 = 9Hz, J2 = 129Hz, 4H), 7.06 (d, J = 8Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H)。

9e

8-苄基-7-乙基-6-(4-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



18%

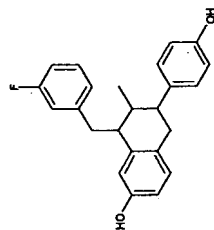
97.3

17.70
(J d)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.53 (t, J = 8Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.78 (dd, J1 = 8Hz, J2 = 15Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.92 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 149Hz, 4H), 7.07 (d, J = 8Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H)。

9f

8-(3-氟苄基)-6-(4-羟基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



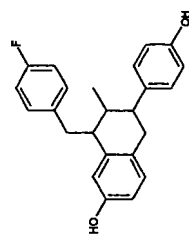
94%

85 (*)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.61 (d, J = 7Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.67 (dd, J1 = 11Hz, J2 = 15Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 6.69 (dd, J1 = 7Hz, J2 = 3Hz, 1H), 6.93 (AB, J1 = 9Hz, J2 = 122Hz, 4H)。

9g

8-(4-氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



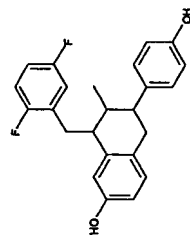
100%

95 (*)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.60 (d, J = 7Hz, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 6.68 (dd, J_1 = 7Hz, J_2 = 3Hz, 1H), 6.91 (AB, J_1 = 9Hz, J_2 = 120Hz, 4H), 6.92 (d, J = 3Hz, 1H)。

9h

8-(2,5-二氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



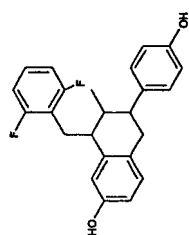
96%

8.34
(f b)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.64 (d, J = 7Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.72 (dd, J_1 = 9Hz, J_2 = 14Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 6.69 (dd, J_1 = 7Hz, J_2 = 3Hz, 1H), 6.91 (AB, J_1 = 9Hz, J_2 = 122Hz, 4H), 6.92 (d, J = 3Hz, 1H)。

9i

8-(2,6-二氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



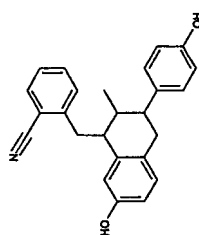
40%

10.00
(f a)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.67 (d, J = 7Hz, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.92 (dd, J_1 = 11Hz, J_2 = 14Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.40 (dd, J_1 = 5Hz, J_2 = 14Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.69 (dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 6.88 (dd, J_1 = J_2 = 8Hz, 2H), 6.93 (AB, J_1 = 9Hz, J_2 = 130Hz, 4H), 6.99 (d, J = 2Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8Hz, 1H)。

9j

2-(7-羟基-3-(4-羟基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基苯甲腈



90%

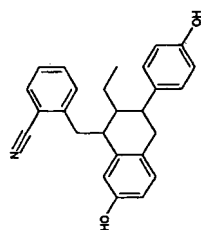
13.94
(a)

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.70 (d, J = 7Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 6.70 (dd, J_1 = 2Hz, J_2 = 8Hz, 1H), 6.92 (AB, J_1 = 9Hz, J_2 =

126Hz, 4H), 6.96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7$ Hz, 1H)。

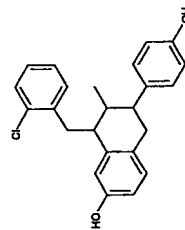
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.64 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.41 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.99 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 15$ Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.23 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H), 6.94 (AB, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 168$ Hz, 4H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.63 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 6.68 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, 1H), 6.95 (AB, $J_1 = 131$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 2H)。



2-((2-乙基-7-羟基-3-(4-羟基苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)苯甲腈

9k

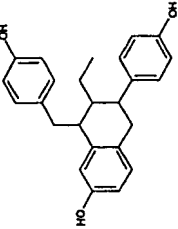


8-(2-氯苯基)-6-(4-羟基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇

9l

9m

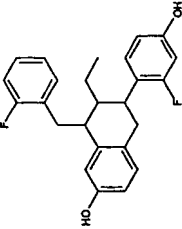
7-乙基-8-(4-羟基苄基)-6-(4-羟基苄基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



9% 97.2 11.90 1H NMR (CDCl₃): δ 0.53 (t, J = 8Hz, 3H), 1.41 (# a) (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.35 (m, 1H)。

9o

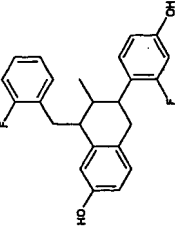
7-乙基-6-(2-氟-4-羟基苄基)-8-(2-氟苄基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



16% 98.2 5.30 1H NMR (CDCl₃): δ 0.50 (t, J = 7Hz, 3H), 1.95 (\$ a) (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 6.50 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 11Hz, 1H), 6.56 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 9Hz, 1H), 6.68 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 9Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3Hz, 1H), 7.3 (dt, J₁ = 2Hz, J₂ = 6Hz)。

9p

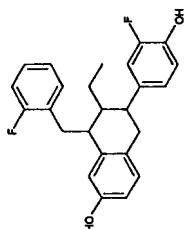
6-(2-氟-4-羟基苄基)-8-(2-氟苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



35% 96 4.52 1H NMR (CDCl₃): δ 0.62 (d, J = 7Hz, 3H), 1.95 (\$ a) (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 6.50 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 11Hz, 1H), 6.56 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 9Hz, 1H), 6.68 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 9Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3Hz, 1H), 7.3 (dt, J₁ = 2Hz, J₂ = 6Hz, 2H)。

9q

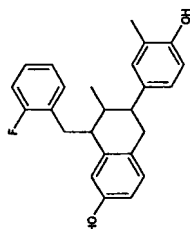
7-乙基-6-(3-氟-4-羟
基苄基)-8-(2-氟苄
基)-5,6,7,8-四氢萘
-2-醇



7% 96.1 12.30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.54 (t, J = 7Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.82 (dd, J1 = 8Hz, J2 = 14Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 4.47 (s, OH), 4.94 (s, OH), 6.61 (d, J = 3, 1H), 6.68 (dd, J1 = 7Hz, J2 = 3Hz, 1H), 6.87 (m, 8H)。

9r

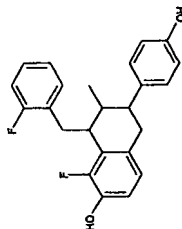
8-(2-氟苄基)-6-(4-羟
基-3-甲基苄基)-7-甲
基-5,6,7,8-四氢萘-2-
醇



8% 100% 10.50 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.62 (d, J = 8Hz, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.76 (dd, J1 = 14Hz, J2 = 11Hz, 1H), 2.84 (dd, J1 = 14Hz, J2 = 5Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.58 (s, OH), 4.64 (s, OH), 6.68 (dd, J1 = 3Hz, J2 = 9Hz, 1H), 6.7 (d, J1 = 9Hz, 1H), 6.93 (dd, J1 11Hz, J2 = 2Hz, 1H), 6.96 (d, J1 = 2Hz, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.3 (dt, J1 = 7Hz, J2 = 2Hz, 1H)。

9s

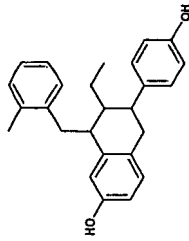
1-氟-8-(2-氟苄
基)-5,6,7,8-四氢-6-
(4-羟基苄基)-7-甲基
萘-2-醇



12% 99.3 14.79 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.63 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.38 – 3.52 (m, 7H), 6.91 (AB, J1 = 116 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6.87 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.02 – 7.33 (m, 5H)。

9v

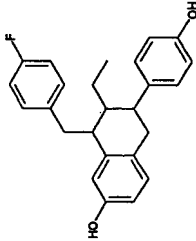
7-乙基-6-(4-羟基苯基)-8-(2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



50% 99.7 10.79 ¹H NMR (DMSO): δ 0.38 (t, J = 7Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.69 (dd, J1 = 9Hz, J2 = 16Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 6.55 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 9Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.85 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 151Hz, 4H), 6.98 (d, J = 9Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 4H)。

9w

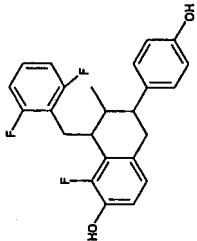
7-乙基-8-(4-氟苯基)-6-(4-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇



5% 99.4 4.64 ¹H NMR (DMSO): δ 0.31 (t, J = 7Hz, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.69 (dd, J1 = 9Hz, J2 = 15Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.27 (dd, J1 = 7Hz, J2 = 14Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 6.57 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 9Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.82 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 141Hz, 4H), 6.98 (d, J = 9Hz, 1H), 7.10 (dd, J1 = J2 = 8Hz, 2H), 7.36 (dd, J1 = 5Hz, J2 = 8Hz, 2H)。

9y

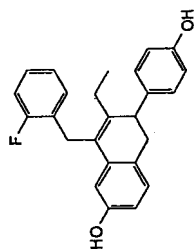
8-(2,6-二氟苯基)-1-氟-5,6,7,8-四氢-6-(4-羟基苯基)-7-甲基萘-2-醇



5% 98.2 14.89 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.64 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.82 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.89 (dd, J1 = 16, J2 = 11 Hz, 1H) 3.04 – 3.56 (m, 4H), 6.91 (AB, J1 = 118 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.84 – 7.21 (m, 4H)。

23

7-乙基-8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苯基)-5,6-二氫奈-2-醇



99%
(‡)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.03 (t, J = 8 Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.83 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 15 Hz, 1H), 3.27 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H), 3.83 (AB, J = 17 Hz, J = 44 Hz, 2H), 6.51 (dd, J_1 = 3 Hz, J_2 = 9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.78 (AB, J_1 = 9 Hz, J_2 = 130 Hz, 4H), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1H)。

註：(§)未決定產率；(‡)粗產率；化合物於原樣使用於後續步驟；(♢) HPLC於5 μ C18 luna管柱，於12 min在水中乙腈梯度(a)梯度30至90%；(b)梯度30至100%；(c)梯度20至100%；(d)梯度0至90%；(e)梯度0至75% (♣) HPLC於5 μ C18 luna管柱上，5 min等濃度，接著於12 min在水中乙腈梯度(a)梯度20至100%；(b)梯度30至90%；(c)梯度40至100%；(§) HPLC於5 μ C18 luna管柱上，於30 min在水中乙腈梯度(a)梯度60%至90%；(♠) HPLC於5 μ C18 luna管柱上，於30 min在水中乙腈梯度(a)梯度50至90%；(✕) HPLC於5 μ C18 luna管柱上，15 min等濃度(50%乙腈)接著經10 min於水中乙腈梯度(a)梯度50至90%；(*)基於NMR之純度

實施例 13

分離化合物 9 鏡像異構物，產生單一鏡像異構物 11 及 12 的方法

一般方法 L (參見流程圖 5)

化合物 9j 之鏡像異構物係於對掌性 HPLC 管柱上分離 (Chiralpak AS 5μ ; 22% 於庚烷中異丙醇)。分離 90 mg 消旋物 9j 產生單一鏡像異構物 11j (18 mg, 化學純度 95.1%) 及 12j (26 mg, 化學純度 97.9%)。鏡像異構物之鏡像異構過量 (e.e.) 係於分析型對掌性 HPLC 管柱上測定 (Chiralpak AS 5μ ; 於庚烷中 20% 異丙醇)：化合物 11j：滯留時間 33.67 min；e.e. 97.8%；化合物 12j：滯留時間 19.67 min；e.e. 100%。

實施例 14

經由轉化成雙乙醯基類似物 10 而分離化合物 9 鏡像異構物的方法

一般方法 M (參見流程圖 5)

將化合物 9a (5.3 g, 14.62 mmol) 溶於吡啶 (59 ml)，產生無色溶液。添加乙酸酐 (41 ml)，反應混合物於室溫攪拌 16h。將反應混合物倒入 4N 鹽酸內 (250 ml) 且以乙酸乙酯萃取 (3x50 ml)。中間物自乙醇 (25 ml, 加熱至 80°C 且於攪拌下緩緩冷卻) 結晶，產生化合物 10a 之白色結晶 (4.68 g,

72%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.66 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.76 (dd, $J_1=11\text{Hz}$, $J_2=14\text{Hz}$, 1H), 2.94 (dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=14\text{Hz}$, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.51 (dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=14\text{Hz}$, 1H), 3.60 (m, 1H), 6.91-7.31 (m, 11H)。

消旋物 10a (4.6 g)之鏡像異構物係於對掌性 HPLC 管柱上分離 (Chiralpak OD 5μ ; 5%於庚烷中異丙醇)產生單一鏡像異構物

21a (1.95 g ; 化學純度 98%)及 22a (2.04 g ; 化學純度 95%)。所分離之鏡像異構物的鏡像異構過量 (e.e.)係於分析型對掌性 HPLC 管柱 (Chiralpak OD 5μ , 4%異丙醇/庚烷)上決定：化合物 21a：滯留時間 11.80 min ; e.e. 100% ; 化合物 22a：滯留時間 22.59 min ; e.e. 97.9%。

化合物 21a (1.95 g)溶於四氫呋喃 (60 ml)。添加溶於水中 (2 ml)之氫氧化鋰單水合物 (1.10 g, 26.2 mmol)，反應混合物於室溫在氮下攪拌 2h。添加劑水 (100 ml)，且中間物以乙酸乙酯萃取 (3x 50 ml)。有機層以硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉製備型 HPLC 純化 (逆相乙腈/水 40 至 60)並冷凍乾燥，產生化合物 11a 之白色固體 (1.22 g, 3.36 mmol, 100% ee)。化合物 11a 之絕對立體化學係藉 Vibrational Circular Dichroism (VCD)光譜測定為 (6*S*, 7*S*, 8*S*)。

實施例 15

乙酸 4-(6-乙醯氧基-3-乙基-4-(2-氟苄基)-1,2-二氫萘-2-基) 苯酯 (化合物 24)

根據一般方法 M 自化合物 23 開始製備：62% 產率。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.03 (t, $J=9\text{Hz}$, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.93 (dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=17\text{Hz}$, 1H), 3.34 (dd, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=17\text{Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (AB, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=42$, 2H), 6.77 (dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 6.98 (AB, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=82$, 4H)。

根據一般方法 M (除非另有陳述) 製備表 4 中化合物

表4. 如一般方法M所述般地製備化合物。

化合物 (消旋物)	名稱	結構	對掌性 滯留時間 鏡像異構物 <u>21</u>	HPLC e.e. (%)	對掌性 滯留時間 鏡像異構物 <u>22</u>	HPLC e.e. (%)
<u>10a</u>	乙酸4-(6-乙醯氧基 -4-(2-氟苄基)-3-甲基 -1,2,3,4-四氫萘-2-基) 苯酯		<u>21a</u> : 11.80 (S)	100	<u>22a</u> : 22.59 (S)	97.9
<u>10b</u> (Δ)	乙酸4-(6-乙醯氧基 -4-(2-氟苄基)-3-乙基 -1,2,3,4-四氫萘-2-基) 苯酯		<u>21b</u> : 13.36 (#)	100	<u>22b</u> : 19.92 (#)	93.7
<u>10i</u>	乙酸(4-(6-乙醯氧基 -4-(2,6-二氟苄基)-3-甲 基-1,2,3,4-四氫萘-2- 基)苯酯		<u>21i</u> : 10.85 (#)	100	<u>22i</u> : 16.94 (#)	100

註：

(S) 於Chiralpak OD 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(4 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)

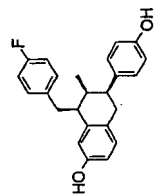
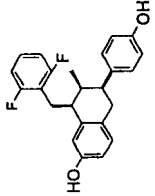
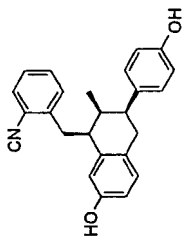
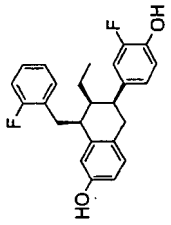
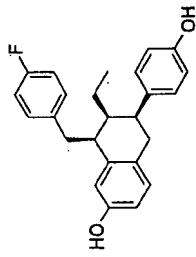
(#) 於Chiralpak OD 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(3 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)

(♣) 自化合物24根據一般方法J製備，接著根據方法H進行鏡像異構物之對掌性HPLC分離。

根據一般方法L或M製備以下化合物11i及12：

表5. 化合物11係如一般方法L或M所述般製備。

化合物	名稱	結構	一般方法	純度 (%)	對掌性HPLC 滯留時間	e.e. (%)
<u>11a</u>	(6S,7S,8S)-8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		M	99.7 (@)	16.25 (£)	100
<u>11b</u>	(6S,7S,8S)-7-乙基-8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苄基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		M	99.6 (\$)	12.29 (♣)	97.0
<u>11f</u>	(6S,7S,8S)-8-(3-氟苄基)-6-(4-羥基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		M	97.2	16.31 (‡)	95.6

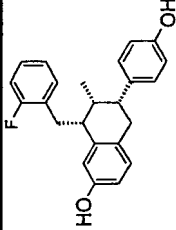
<u>11g</u>	(6S,7S,8S)-8-(4-氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇 	M	99.8	28.93 (‡)	98.4
<u>11i</u>	(6S,7S,8S)-8-(2,6-二氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇 	M	99.3 (*)	10.85 (‡)	100
<u>11j</u>	2-(((1S,2S,3S)-7-羟基-3-(4-羟基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)苯甲醇 	L	97.9 (※)	19.67 (§)	100
<u>11q</u>	(6S,7S,8S)-7-乙基-6-(3-氟-4-羟基苄基)-8-(2-氟苄基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇 	L	96.1	13.91 (‡)	97.7
<u>11w</u>	(6S,7S,8S)-7-乙基-8-(4-氟苄基)-6-(4-羟基苄基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇 	L	99.4 (*)	12.77 (#)	100

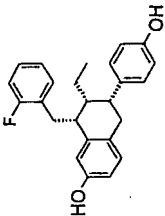
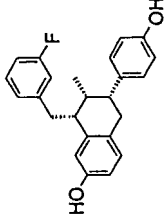
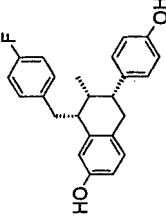
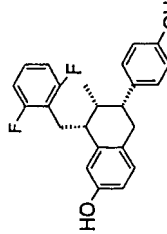
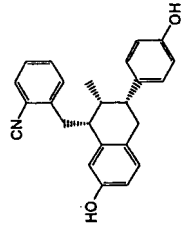
註：

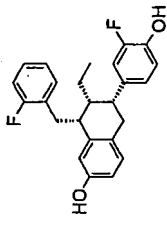
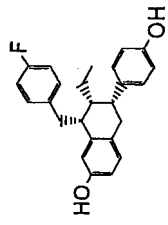
§) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(20 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)

- £) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(16 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- ±) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(15 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- ♣) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(12 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- #) 於Chiralpak AD 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(11 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- b) 於Chiralpak AD 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(9 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- ✕)：基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，於12 min在水中乙腈梯度20至100%；
- *): 基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，於12 min在水中乙腈梯度30至90%；
- \$): 基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，5 min等濃度，接著於12 min在水中乙腈梯度20至100%
- @): 基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，於12 min在水中乙腈梯度10至90%

表6. 化合物12係如一般方法L或M所述般製備。

化合物	名稱	結構	一般方法	純度 (%)	對掌性 HPLC 滯留時間	e.e. (%)
12a	(6R,7R,8R)-8-(2-氟苄基)-6-(4-羥基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-醇		M	99.8 (@)	12.2 (£)	100

<u>12b</u>	(6R,7R,8R)-7-乙基-8-(2-氟苄基)-6-(4-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇		M	99.6 (*)	10.38 (Δ)	100
<u>12f</u>	(6R,7R,8R)-8-(3-氟苄基)-6-(4-羟基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇		M	99.9	28.15 (‡)	99.2
<u>12g</u>	(6R,7R,8R)-8-(4-氟苄基)-6-(4-羟基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇		M	98.4	46.99 (‡)	88.8
<u>12i</u>	(6R,7R,8R)-8-(2,6-二氟苄基)-6-(4-羟基苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇		M	98.3 (\$)	9.43 (‡)	100
<u>12j</u>	2-(((1R,2R,3R)-7-羟基-3-(4-羟基苯基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基)苯甲醇		L	95.1 (⊙)	33.67 (\$)	98.9

12g	(6R,7R,8R)-7-乙基-6-(3-氟-4-羟基苯基)-8-(2-氟苄基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇		L	95.7	24.91 (#)	97.6
12q	(6R,7R,8R)-7-乙基-8-(4-氟苄基)-6-(4-羟基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇		L	93.9 (\$)	15.84 (#)	100

註：

- §) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(20 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- £) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(16 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- ‡) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(15 %異丙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- ♣) 於Chiralpak AS 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(12 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- #) 於Chiralpak AD 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(11 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- b) 於Chiralpak AD 5 μ 管柱4.6 $\times$ 250 mm上之HPLC滯留時間(9 %乙醇/庚烷，流速1 ml/min)
- @)：基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，於12 min在水中乙腈梯度10至90%；
- ⦿)：基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，於12 min在水中乙腈梯度20至100%；
- \$)：基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，於12 min在水中乙腈梯度30至90%；
- *)：基於在5 μ C18 luna管柱上之HPLC的純度，5 min等濃度，接著於12 min在水中乙腈梯度20至100%

實施例 16

測試化合物 9、10、11 及 12 之雌激素受體親和性，作為促效劑及作為拮抗劑兩者皆進行測試。

競爭型結合之測定係使用來自重組 CHO 細胞之細胞質人類雌激素受體 α 或 β ，估計試驗化合物對於存在穩定轉染人類雌激素受體 α (hER α) 或 β 受體 (hER β) 之重組中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞之細胞液中相對於雌二醇 (E2) 的雌激素受體 (相對) 親和性。

化合物之雌激素及抗雌激素活性係於體外生物檢測中使用穩定共轉染人類雌激素受體 α (hER α) 或 β 受體 (hER β)、大鼠催產素啟動子 (RO) 及螢光素酶報導基因 (LUC) 之重組中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞測定。試驗化合物經由雌激素受體 hER α 或 hER β 刺激螢光素酶中介轉活化之雌激素活性係以 nM 表示。此檢測係由 De Gooyer 等人，*Steroids* 68 (2003), 21-30 所描述般地進行。

表 7. ER β 及 ER α 轉活化數據

化合物	ER β 促效性 EC50 (nM)	ER β /ER α 比例	ER β 優劣比 比例	ER α 優劣比 比例
<u>8n</u>	2.5	>40		
<u>9a</u>	0.45	193		
<u>9b</u>	0.35	77		
<u>9c</u>	0.40	33		
<u>9d</u>	0.68	51		
<u>9e</u>	0.42	18		

<u>9f</u>	3.0	>33		
<u>9g</u>	2.3	>43		
<u>9h</u>	0.60	>167		
<u>9i</u>	0.98	>102		
<u>9j</u>	0.56	605		
<u>9k</u>	0.49	>204		
<u>9l</u>	0.33	339		
<u>9m</u>	31	2		
<u>9o</u>	0.17	42		
<u>9p</u>	0.30	>333		
<u>9q</u>	1.5	>67		
<u>9r</u>	1.2	>83		
<u>9s</u>	4.7	>21		
<u>9v</u>	1.6	>63		
<u>9w</u>	0.91	12		
<u>9y</u>	12	>8		
<u>10i</u>	1.3	>77		
<u>11a</u>	0.38	189	>263	>1.4
<u>11b</u>	0.15	167	93	0.9
<u>11f</u>	1.2	21	13	>4
<u>11g</u>	1.4	19	9	>4
<u>11i</u>	0.47	>213	>212	NM
<u>11j</u>	0.14	>714	143	NM
<u>11q</u>	0.59	>169	7	<0.3
<u>11w</u>	0.36	61	42	0.4
<u>11x</u>	1.3	19	>77	>4

NM = 無意義

實施例 17

所選擇之化合物係於去勢大鼠之短期前列腺細胞凋亡及增殖模型中進行測試。

將未去勢 Wistar 雄性成鼠 (350-400 g) 去勢，且使其復原 1 週。去勢後 7 日，去勢大鼠接受單一皮下注射睪固酮丁環甲酸鹽 (TB) -- 一種長效型睪固酮酯 -- 於花生油中 (20 mg/kg) 體積 1 ml/kg 之注射，隨後每日以試驗物質在 0 及 1000 μ g/kg 之間劑量下每日經口治療一次歷經 3 日 (溶於明膠/甘露糖醇中，且投藥體積為 1 ml/kg)。

實驗結束時，實驗大鼠被處以安樂死，取出前列腺，稱重並加以處理以進行組織學研究。

腹部前列腺之腺泡表皮的凋亡係以 TUNEL (末端非計劃頸末端標記) 著色法測定。凋亡細胞顯示核 DNA 斷裂，藉由在 3'-OH DNA 末端使用酶終端脫氧核糖核酸轉移酶 (TdT) 併入生物素化 dUTP 探以 TUNEL 檢測末端標記斷裂之 DNA。計數在腹部前列腺中每個腺泡 (腺體單元) 之陽性著色細胞。腹部前列腺之腺泡表皮的增殖係由抗體導向對抗 Ki67 (細胞系 Mib5) 之免疫組織化學著色加以決定。計數在腹部前列腺中每個腺泡 (腺體單元) 之陽性著色細胞。藉單向 ANOVA 在與單獨使用 TB 下決定統計顯著性。

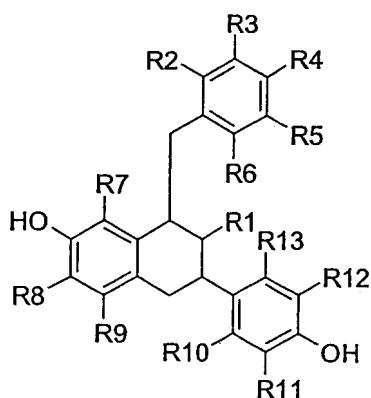
就化合物 11a 而言，在此檢測中觀察到表皮細胞凋亡中統計顯著性 ($p < 0.01$) 增加，最小活性劑量 (MAD) 為 3 μ g/kg。於此劑量下，觀察到表皮細胞增殖較僅經 TB 處理之大鼠減少。

實施例 18

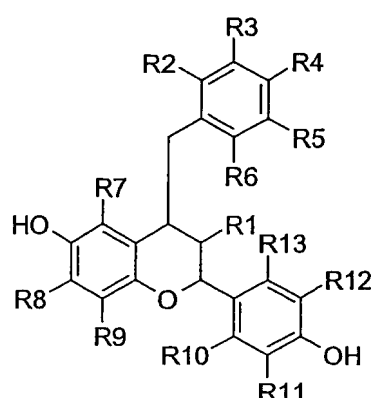
測試多個化合物 9、11 及 12 於人類肝細胞中之代謝安定性。肝安定性係與對應之色滿化合物 25、26 或 27 比較 (參見以下結構)。

試驗化合物於培育介質中稀釋至 $3 \mu\text{M}$ 。之後將 $40 \mu\text{l}$ 之 $3 \mu\text{M}$ 試驗化合物吸量至 96 孔微滴定板 (平底) 內。

肝細胞 (儲存於 -140°C) 於 37°C 水浴中解凍。細胞再懸浮於預先溫熱之解凍介質中，於室溫下在 50g 下離心 5 分鐘。丟棄上清液，其餘細胞片粒再懸浮於溫培育介質中且稀釋至 7.5×10^5 個細胞/毫升。於含有試驗化合物之 96 孔微滴定板的每一孔內添加 $80 \mu\text{l}$ 之細胞懸浮液。形成之混合物於 37°C 培育且於 $t=0$ 、5、30、60 及 120 min 採樣。試樣藉 LC-MS/MS 分析測定未改變試驗化合物之含量。基於試驗化合物含量隨時間減少之速率，計算半衰期 ($T_{1/2}$)。肝安定性總列於表 8。



9 (消旋物)
11 (優鏡像異構物)
12 (劣鏡像異構物)



25 (消旋物)
26 (優鏡像異構物)
27 (劣鏡像異構物)

表 8. 人類肝細胞中代謝安定性

四氫- 萘-2-醇	人類 肝細胞 T1/2 (min)	色滿 (‡)	人類 肝細胞 T1/2 (min)
<u>9b</u>	70.0	<u>25b</u>	44.8
<u>9j</u>	37.4	<u>25j</u>	40.4
<u>9o</u>	73.2	<u>25o</u>	71.5
<u>9p</u>	>120	<u>25p</u>	48.5
<u>9r</u>	57.9	<u>25r</u>	24.0
<u>9s</u>	96.5	<u>25s</u>	56.9
<u>9v</u>	69.8	<u>25v</u>	53.6
<u>9y</u>	109.6	<u>25y</u>	58.7
<u>11a</u>	40.5	<u>26a</u>	35.3
<u>11b</u>	40.7	<u>26b</u>	35.6
<u>11j</u>	29.4	<u>26j</u>	26.2
<u>11q</u>	82.2	<u>26q</u>	45.5
<u>12a</u>	66.9	<u>27a</u>	33.4
<u>12i</u>	67.1	<u>27i</u>	45.2
<u>12j</u>	33.7	<u>27j</u>	24.1
<u>12q</u>	>120	<u>27q</u>	47.4

註：(‡)色滿 25、26及 27多出的 一個字母係表示化合物之
取代模式。化合物 25、26或 27之取代模式 R1-R13係與對應
之四氫萘-2-醇 9、11或 12多出同一字母者相同之取代模式

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99105514

※申請日：99年02月25日

※IPC分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

四氫萘-2-醇衍生物

Tetrahydronaphthalen-2-ol derivatives

C07C 43/20 (2006.01)
C07C 43/235 (2006.01)
A61K 31/09 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

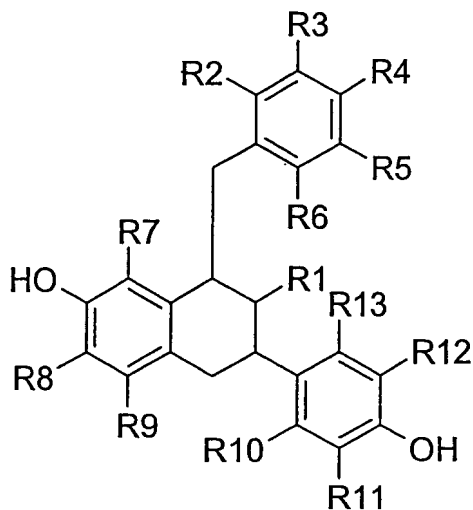
本發明係有關新穎的四氫萘-2-醇衍生物、有關包含此等化合物之醫藥組成物且有關其於治療上之用途，尤其是用以製造供預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌用之醫藥品的用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to novel tetrahydronaphthalen-2-ol derivatives, to pharmaceutical compositions comprising these compounds and to their use in therapy, in particular to their use for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of lower urinary tract symptoms, benign prostate hyperplasia, prostate cancer, hot flushes, anxiety, depression, breast cancer, medullary thyroid carcinoma, ovarian cancer, inflammatory bowel disease, arthritis, endometriosis, and colon cancer.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 1 之四氫萘-2-醇衍生物



式 1

其中

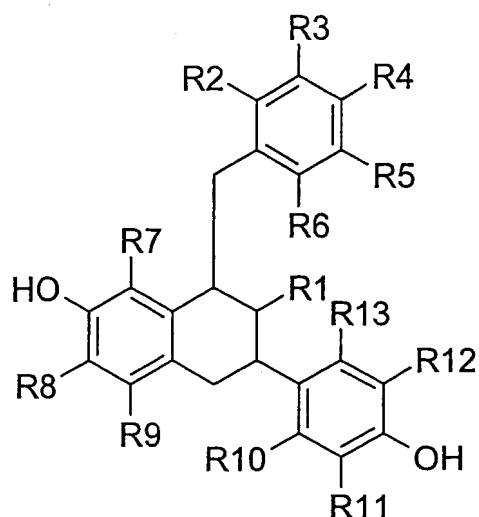
R1 係為 (C1-C4) 烷基、(C2-C4) 烯基或 (C2-C4) 炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代，R1 相對於位在骨架之 6-位置的環外苯基及 8-位置之苄基兩者皆具有順式取向；

R2 至 R13 係獨立地為 H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之 (C1-C4) 烷基或 (C1-C2) 烷氧基；

或其前藥或以同位素標記之衍生物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之四氫萘-2-醇衍生物，其中 R1 係為隨意經一或多個鹵素取代之 (C1-C4) 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之式 1 的四氫萘-2-醇衍生物



式 1

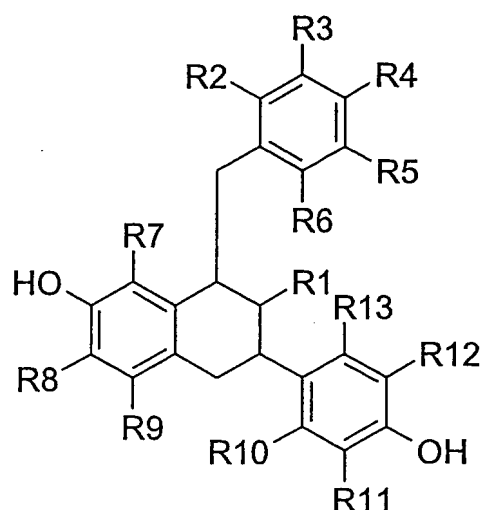
其中

R1係為(C1-C4)烷基、(C2-C4)烯基或(C2-C4)炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代，R1相對於位在骨架之6-位置的環外苯基及8-位置之苄基兩者皆具有順式取向；

R2至R6係獨立地為H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基，最多有兩個OH基團；

R7至R13係獨立地為H、鹵素、CN、隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基；
或其前藥。

4.如申請專利範圍第1項之式1的四氫萘-2-醇衍生物



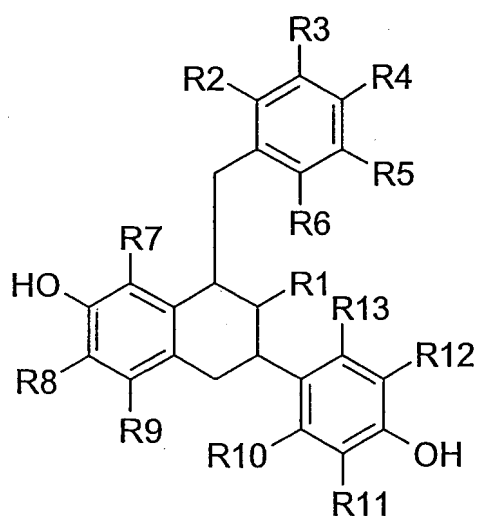
式 1

其中

R1係為(C1-C4)烷基、(C2-C4)烯基或(C2-C4)炔基，獨立地隨意經一或多個鹵素取代，R1相對於位在骨架之6-位置的環外苯基及8-位置之苄基兩者皆具有順式取向；

R2至R13係獨立地為H、鹵素、CN、OH、隨意經一或多個鹵素取代之(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷氧基，最多五個R2至R13基團不等於H。

5.如申請專利範圍第1項之式1的四氫萘-2-醇衍生物



式 1

其中

R1係為甲基、乙基或丙基；

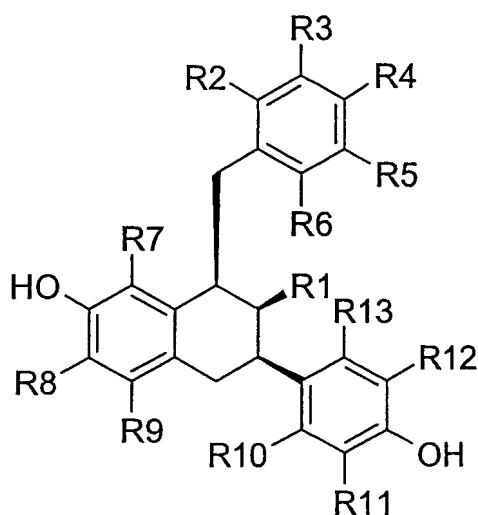
R2係為H、氫、氟、CN、甲氧基或甲基；

R3至R7及R10係為H或氟；

R8、R9、R11及R13係為H；

R12係為H、氟或甲基。

6.如申請專利範圍第1項之式2的四氫萘-2-醇衍生物



式2

其中

R1係為甲基、乙基或丙基；

R2係為H、氫、氟、CN、甲氧基或甲基；

R3至R7及R10係為H或氟；

R8、R9、R11及R13係為H；

R12係為H、氟或甲基。

7.如申請專利範圍第6項之四氫萘-2-醇衍生物，其係選自定義如下的式2化合物：其中R1係為甲基，R2係為氟，且R3至R13係為H；R1係為乙基，R2係為氟，且R3至R13係為H；R1係為甲基，R2及R6係為氟，且R3至R5及R7至R13係為H；R1係為甲基，R2係為CN，且R3至R13係為H

；R1係為乙基，R2及R12係為氟，且R3至R11及R13係為H；以及R1係為乙基，R4係為氟，且R2至R3及R5至R13係為H。

8.如申請專利範圍第7項之四氫萘-2-醇衍生物，其中R1係為甲基，R2係為氟，且R3至R13係為H。

9.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至8項中任一項之四氫萘-2-醇衍生物及醫藥上可接受之賦形劑。

10.如申請專利範圍第1至8項中任一項之四氫萘-2-醇衍生物，其係用於治療。

11.一種如申請專利範圍第1至8項中任一項之四氫萘-2-醇衍生物的用途，其係用於製造供預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌用之醫藥品。

12.如申請專利範圍第11項之用途，其係用於製造供預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、乳癌、甲狀腺髓質癌、卵巢癌、子宮內膜異位及結腸癌用的醫藥品。

13.如申請專利範圍第11項之用途，其係用於製造供預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大及前列腺癌用的醫藥品。

14.如申請專利範圍第1至8項中任一項之四氫萘-2-醇衍生物，其係用於預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大、前列腺癌、熱潮紅、焦慮、憂鬱、乳癌、甲狀腺髓

質癌、卵巢癌、發炎性腸疾、關節炎、子宮內膜異位及結腸癌。

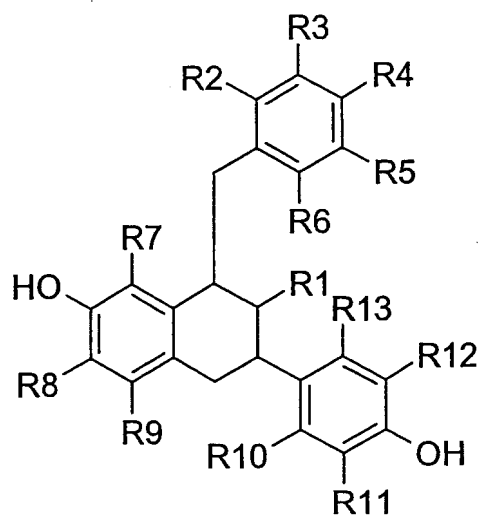
15.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之四氫萘-2-醇衍生物，其係用於預防或治療下尿道症候群、良性前列腺肥大及前列腺癌。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 1



式 1