

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99811926.1

C07D211/24
A61K 31/445 C07C255/57
C07C235/66 C07D417/12
C07D211/26 C07F 9/59
C07D413/10 C07D401/04
C07D211/22 C07D211/34
C07D211/20
[11] 公开号 CN 1322196A

[43] 公开日 2001 年 11 月 14 日

[22] 申请日 1999.10.4 [21] 申请号 99811926.1

[30] 优先权

[32] 1998.10.7 [33] GB [31] 9821699.7

[32] 1999.3.17 [33] GB [31] 9906278.8

[32] 1999.4.30 [33] GB [31] 9909839.4

[86] 国际申请 PCT/GB99/03274 1999.10.4

[87] 国际公布 WO00/20389 英 2000.4.13

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.9

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 P·R·博恩斯坦 R·F·德蒂纳斯

C·J·奥恩马克特 K·鲁塞尔

S·A·舍伍德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

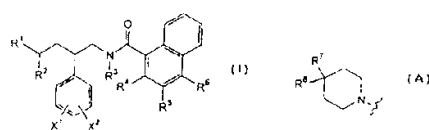
代理人 罗宏 杨九昌

权利要求书 5 页 说明书 85 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 作为速激肽受体拮抗剂的萘甲酰胺

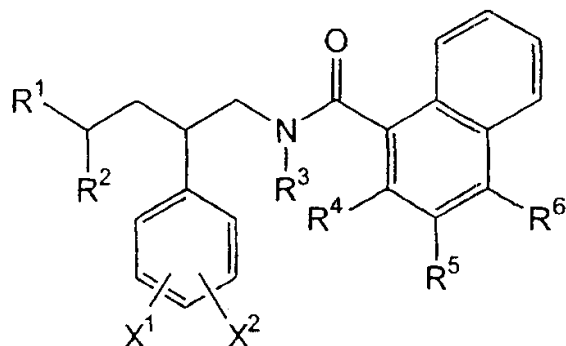
[57] 摘要

其式(I)的化合物,其中R¹是氧代,-OR^a,-OC(=O)R⁶;或(A);R²是H;或R¹是-OR^e以及R²是-OR^d,或R¹和R²共同形成-O(CH₂)_mO-,和其可药用盐,以及它们在治疗下列疾病中的应用:抑郁症,焦虑症,气喘病,风湿性关节炎,阿茨海默病,癌症,精神分裂症,水肿,过敏性鼻炎,炎症,疼痛,胃肠运动过强,焦虑症,呕吐,亨廷顿病,包括抑郁症的精神病,高血压,偏头痛,膀胱运动过强,或荨麻疹。以及制备该化合物的方法,和含有这些化合物的组合物。



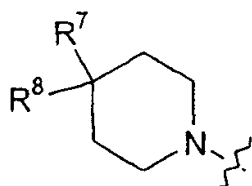
权 利 要 求 书

1. 一种化合物，通式为



5 其中:

R^1 是氧代, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$; 或



R^2 是 H; 或

10 R^1 是 $-OR^c$ 及 R^2 是 $-OR^d$; 或

R^1 和 R^2 共同形成 $-O(CH_2)_mO-$;

R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

15 R^4 独立选自羟基, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基, 氰基 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{1-6} 烷酰基氨基及氨基磺酰基;

20 R^5 独立选自羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲氧基, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{1-6} 烷酰基氨基, 氨基磺酰基, 及取代的 C_{1-6} 烷基; 或

R^4 和 R^5 共同形成 $-OCH_2O-$ 或 $-OC(CH_3)_2O-$;

R^6 选自氢, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲氧基, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基, 氰基 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{1-6} 烷酰基氨基, 氨基磺酰基, 以及取代的 C_{1-6} 烷基;

R^7 是取代的苯基;

R^8 选自氢, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷酰基氧基, C_{1-6} 烷酰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷酰基氨基, C_{1-6} 烷基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 以及二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基;

R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^b 是 C_{1-6} 烷基, 芳基或芳基 C_{1-6} 烷基;

R^c 和 R^d 独立选自 C_{1-6} 烷基;

M 是 2, 3 或 4; 以及

X^1 和 X^2 独立为 H 或卤素, 其中至少 X^1 和 X^2 之一是卤素; 以及任何其药学可接受的盐。

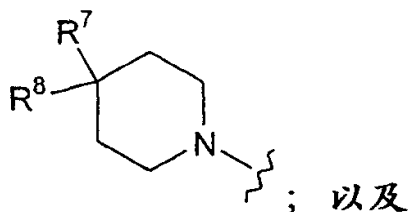
2. 一种权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 是氧代, $-OR^a$, 或 $-OC(=O)R^b$; 或

R^1 是 $-Orc$ 和 R^2 是 $-OR^d$ 。

3. 一种权利要求 1 的化合物, 其中:

R^1 是



R^2 是 H。

4. 一种权利要求 3 的化合物, 其中:

R^7 是邻位被一个取代基取代的苯基, 取代基选自 C_{1-6} 烷基硫代, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 三氟甲基硫代, 三氟甲基亚磺酰基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基, C_{1-6} 烷酰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 琥珀酰氨基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{1-6} 烷酰基氨基, 脲基, C_{1-6} 脲基, 二- C_{1-6} 烷基

脲基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基及二- C_{1-6} 烷基氨基, 以及对位被一个取代基取代的苯基, 取代基选自氢, 甲基, 甲氧基, 乙酰基, 乙酰基氨基, 甲氧基羰基, 甲基磺酰基氨基, 甲基亚磺酰基, 甲基磺酰基, 三氟甲基, 三氟甲基硫代, 三氟甲基亚磺酰基, 溴, 氟, 氯, 羟基, 氨基甲酰基, 5 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基甲基脲基以及二甲基脲基; 以及
 R^8 选自氢, 羟基, 甲氧基羰基, 甲基氨基甲酰基以及二甲基氨基甲酰基。

5. 一种权利要求 4 的化合物, 其中:

10 R^7 是甲基亚磺酰基, 甲基磺酰基, 甲基脲基, 二甲基脲基, 氨基, 甲基氨基或二甲基氨基;

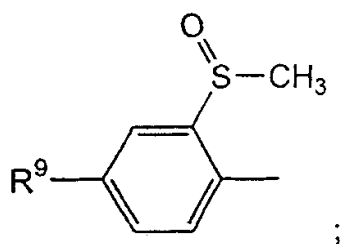
R^8 是羟基或氢; 以及

R^9 是氢, C_{1-6} 烷氧基, 卤素, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, 或羧基。

6. 一种权利要求 5 的化合物, 其中:

R^7 是

15



R^8 是氢; 以及

R^9 是氢, 甲氧基或氟。

7. 权利要求 2, 3, 4 或 6 之任何一个中的化合物, 其中:

20 R^3 是氢, 甲基或乙基;

R^4 是 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基, 卤素, 卤素代 C_{1-2} 烷氧基, 卤素代 C_{1-4} 烷基, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_3$, 或 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

R^5 是氰基, 氮, 氢或卤素;

R^6 是氢, 甲氧基, 氰基或硝基; 以及

25 n 是 0, 1 或 2。

8. 一种权利要求 7 的化合物, 其中:

R^3 是氢, 甲基或乙基;

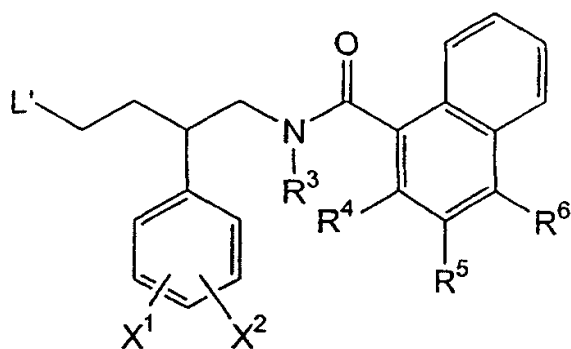
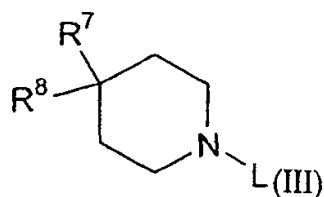
R^4 是甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 羟基或氟;

R^5 是氰基或硝基; 以及

R^6 是氢。

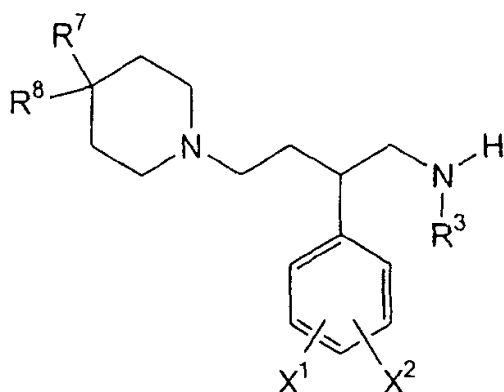
9. 一种权利要求 3 的化合物的制备方法包括:

- 5 在还原胺化作用条件下, 一种式 (III) 化合物与一种式 (IV) 化合物反应:

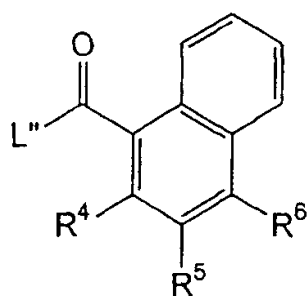


(IV)

- 10 其中 R^3 到 R^8 , X^1 和 X^2 如权利要求 3; L 和 L' 是这样的基团, 能使式 (III) 和 (IV) 化合物还原胺化成一个 $N-C$ 键; 或一种式 (V) 化合物与一种式 (VI) 化合物反应:



(V)

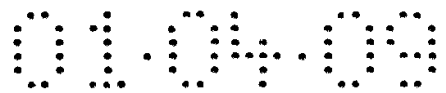


(VI)

其中 R^3 到 R^8 , X^1 和 X^2 如权利要求 3 所定义; L'' 是一个离去基团。

10. 一种药物组合物, 其中包括任何一个权利要求 1 到 8 中的一种化合物。

11. 一种治疗下列疾病的方法: 抑郁症, 焦虑症, 气喘病, 风湿性关节炎, 阿茨海默病, 癌症, 精神分裂症, 水肿, 过敏性鼻炎, 炎症, 疼痛, 胃肠运动过强, 焦虑症, 呕吐, 亨廷顿病, 包括抑郁症的精神病, 高血压, 偏头痛, 膀胱运动过强, 或荨麻疹。该治疗方法包括一种权利要求 1 到 8 之任何一个中的有效量的 NK_1 拮抗剂。



说明书

作为速激肽受体拮抗剂的萘甲酰胺

发明背景

5 哺乳动物组织的神经激肽发现于周围神经系统和中枢神经系统，是一类肽类神经递质。其中物质 P (SP)、神经激肽 A (NKA) 和神经激肽 B (NKB) 是三种主要的神经激肽。

至少是 NKA 亦存在着数种 N-末端延长的形式，就三种主要的神经激肽而言，已知至少有三种不同的受体。基于它们对于神经激肽激动剂
10 SP、NKA、NKB 相对选择性所做的研究表明，受体可以被分别分为神经激肽 1 (NK₁)、神经激肽 2 (NK₂) 和神经激肽 3 (NK₃)。在周围神经组织，SP 和 NKA 位于 C-传入神经感觉神经元，这些神经元的特征是具有称之为 C-纤维的无鞘神经末梢。SP 和 NKA 的释放是通过这些神经元的
15 选择性去极化或者通过 C-纤维的选择性刺激而实现的。C-纤维分布于呼吸道、上皮、而速激肽被认为可以产生明显的与哮喘病患者多种症状类似的效应。速激肽在哺乳动物呼吸道释放或应用后，能够收缩支气管、增加微血管通透性、舒张血管、促进粘液分泌及激活肥大细胞。因此，速激肽与哮喘病患者的病理生理过程及呼吸道的高反应性有关。在哮喘病及相关疾病的治疗时，阻断速激肽释放后的作用将非常有效。
20 对 NK₁ 和 NK₂ 受体均具选择性的环肽拮抗剂 (FK-224) 在治疗哮喘病及慢性支气管炎方面具有临床应用价值。M. Ichinese, et al., Lancet, 1992, 340, 1248.

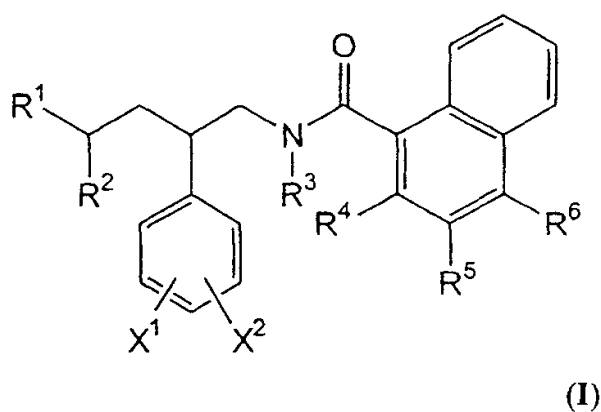
发明描述

25 本发明涉及由取代的苯基哌啶基丁基 N-取代的萘甲酰胺、含有此类化合物的药物组合物及其应用和制备方法。这些化合物可拮抗内源性被称之为神经激肽的速激肽的药理作用，特别是 NK₁ 和 NK₂ 受体。无论何时欲获得拮抗效果，此类化合物均有效。因此，此类化合物在治疗那些与物质 P 和神经激肽 A 有关的疾病时具有价值，如哮喘病、焦虑症、
30 抑郁症、呕吐、尿失禁以及相关的多种疾病。

本发明的 N-取代的萘甲酰胺化合物具有高度的 NK₁ 和 NK₂ 受体拮抗活性。此外，通过改造其分子结构中的萘环和哌啶环上的取代基，即

可按要求改变式 (I) 化合物对于 NK_1 和 NK_2 受体活性的比值, 得到对 NK_1 受体或 NK_2 受体作用占优势的化合物, 或者获得对两个受体作用均衡的化合物, 这在同时需要两种受体的拮抗作用时尤其有效。特别是, 本发明化合物在口服后对 NK_1 受体和/或 NK_2 受体也具有高度的拮抗作用。

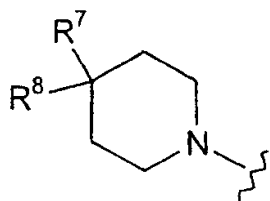
5 因此, 本发明提供式 (I) 化合物



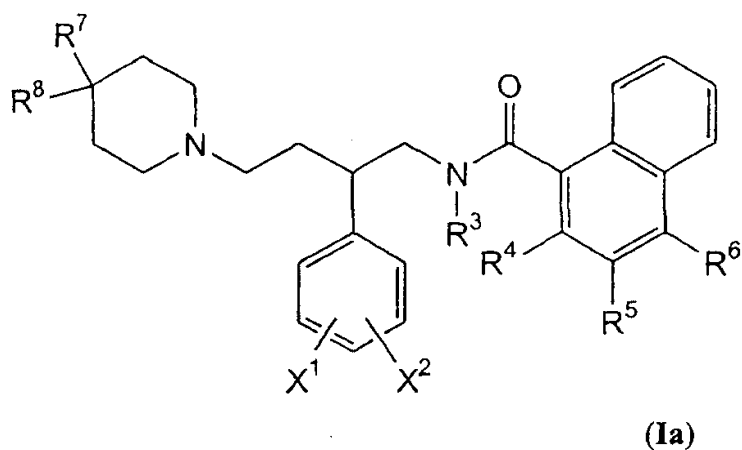
其中:

R^1 , 一方面, 具有式

10



其中 R^7 和 R^8 如下文所定义给出通式 (Ia)。



中间体本身也是活性化合物，其中 R^1 是氧代(=O，形成一个醛基，-CHO)或 R^1 是 OR^a 。

在另一方面， R^1 是 $-OR^a$ ，其中 R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基。优选 R^a 为氢，甲基或乙基，更优选 R^a 为氢。而另一方面 R^a 可代表酯基，形成基团 -C(=O) R^b ，其中 R^b 是 C_{1-6} 烷基如甲基，芳基如苯基或芳基 C_{1-6} 烷基如苄基。

R^2 是 H 或 R^1 和 R^2 共同代表如式 $(R^cO)CH(OR^d)$ — 一种醛的缩醛，其中 R^c 和 R^d 独立选自 C_{1-6} 烷基，或共同形成 C_{2-4} 亚甲基链，因此形成一个二氧杂环。更合适的是， R^c 和 R^d 相同，都是甲基或都是乙基。

R^1 是如上式 (Ia) 所述的吡啶子基时， R^2 是氢。

R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基如甲基，乙基，正丙基或环丙基。优选 R^3 是甲基。

R^4 ， R^5 和 R^6 各自独立为羟基；氟基；硝基；三氟甲氧基；三氟甲基； C_{1-6} 烷基磺酰基如甲基磺酰基；卤素如氟，溴，氯或碘； C_{1-6} 烷氧基如甲氧基，乙氧基或丙氧基； C_{1-6} 烷基如甲基或乙基；氟基 C_{1-6} 烷基如氟基甲基； C_{1-6} 链烯基如乙烯基，丙-1-烯基或丙-2-烯基； C_{2-6} 炔基如乙炔基；羧基； C_{1-6} 烷氧基羰基如甲氧基羰基；氨基甲酰基； C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基或乙基氨基甲酰基；二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如二-甲基氨基甲酰基； C_{1-6} 烷酰基如乙酰基或丙酰基； C_{1-6} 烷酰基氨基如乙酰基氨基或丙酰基氨基；氨基磺酰基；以及取代的 C_{1-6} 烷基如被任何上述取代基取代的甲基。另外， R^6 可以是氢。

可取的 R^4 为 C_{1-6} 烷基如甲基或乙基； C_{1-6} 烷氧基如甲氧基或乙氧基；或卤素如氟，氯，溴或碘。优选 R^4 为甲基，乙基，甲氧基，乙氧基或氟。更优选 R^4 为甲氧基或乙基，最优选为甲氧基。

优选 R^5 为氟基或硝基；更优选 R^5 为氟基。

优选 R^6 为氢，甲氧基，氟基或硝基。

R^7 是苯基或取代的苯基。“取代的苯基”是指至少在邻位被下列基团取代： C_{1-6} 烷基硫代如甲基硫代； C_{1-6} 烷基亚磺酰基如甲基亚磺酰基，乙基亚磺酰基或丙基亚磺酰基； C_{1-6} 烷基磺酰基如甲基磺酰基或乙基磺酰基；三氟甲基硫代；三氟甲基亚磺酰基； C_{1-6} 烷烃磺酰氨基如甲烷磺酰氨基； C_{1-6} 烷酰基如乙酰基或丙酰基； C_{1-6} 烷氧基-羰基如甲氧基羰基；琥珀酰氨基，氨基甲酰基； C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基；

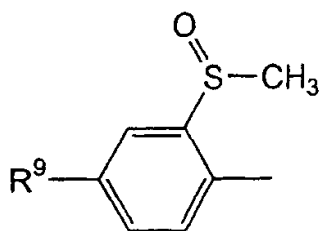
二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如二甲基氨基甲酰基; C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如 N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基; C_{1-6} 烷酰基氨基如乙酰基氨基; 脲基, C_{1-6} 脲基如甲基脲基; 二- C_{1-6} 烷基脲基如二甲基脲基; 氨基; C_{1-6} 烷基氨基如甲基氨基或乙基氨基; 或二- C_{1-6} 烷基氨基如二甲基氨基。优选的邻位取代基是甲基亚磺酰基, 乙基亚磺酰基, 丙基亚磺酰基, 甲基磺酰基, 三氟甲基硫代, 三氟甲基亚磺酰基, 甲烷磺酰氨基, 乙酰基, 甲氧基羰基, 琥珀酰氨基, 氨基甲酰基, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, N-甲氧基, N-甲基氨基甲酰基, 乙酰基氨基, 脲基, 甲基脲基, 二甲基脲基, 氨基, 甲基氨基或二甲基氨基。特别是邻位取代基为甲基亚磺酰基, 甲基磺酰基, 甲基脲基, 二甲基脲基, 氨基, 甲基氨基或二甲基氨基。其中甲基亚磺酰基特别优选。取代的苯基 R^7 任选地具有更多的取代基。

对于 R^7 中苯环的邻位优选的取代基, 任选的, 包括 C_{1-6} 烷基如甲基或乙基; C_{1-6} 烷基硫代如甲基硫代或乙基硫代; C_{1-6} 烷基亚磺酰基如甲基亚磺酰基, 乙基亚磺酰基或丙氧基亚磺酰基; C_{1-6} 烷基磺酰基如甲基磺酰基或乙基磺酰基; C_{1-6} 烷氧基如甲氧基, 乙氧基或丙氧基; 卤素如溴, 氟, 氯或碘; 羧基; C_{1-6} 烷氧基羰基如甲氧基羰基; C_{1-6} 烷酰基如乙酰基或丙酰基; 硝基; 氨基; C_{1-6} 烷基氨基如甲基氨基或乙基氨基; 二- C_{1-6} 烷基氨基, 此处的烷基可同可不同, 如二甲基氨基; 三氟甲基; $CF_3S(O)_n$ 其中 n 是 0, 1 或 2, 如, 三氟甲基硫代, 三氟甲基亚磺酰基或三氟甲基磺酰基; C_{1-6} 烷酰基氨基如乙酰基氨基或丙酰基氨基; C_{1-6} 烷基磺酰氨基如甲基磺酰氨基; 脲基; C_{1-6} 烷基脲基如甲基脲基 ($MeNHC(=O)NH-$), 二- C_{1-6} 烷基脲基如二甲基脲基 ($Me_2NC(=O)NH-$); 氨基甲酰基; C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基; 二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, 此处的烷基可同可不同, 如二甲基氨基甲酰基, 以及 C_{1-6} 烷基如被任何上文取代基取代的甲基。

对于邻位取代的苯环, 若存在的话, 更优选的取代基是: 甲基, 甲氧基, 乙酰基, 乙酰基氨基, 甲氧基羰基, 甲烷磺酰基氨基, 甲基亚磺酰基, 甲基磺酰基, 三氟甲基, 三氟甲基硫代, 三氟甲基亚磺酰基, 溴, 氟, 氯, 羧基, 氨基甲酰基, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, 甲基脲基以及二甲基脲基。特别是这些优选的取代基可以在苯环的 4-位。

最优选的邻位取代的苯环不被进一步取代或被最多可达三种任选的取代基取代。特别是邻位取代的苯环不被进一步取代或在 4-位取代，也就是对位与哌啶环键合，形成 2,4-二取代的苯基，优选为 2-MeSO, 4-取代的苯基。

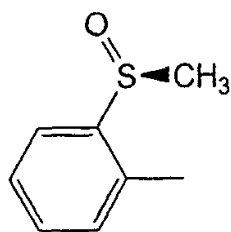
5 因此优选的一类化合物是这样的，其中 R^7 具有式 (Ib) 的结构：



(Ib)

其中 R^9 是氢， C_{1-6} 烷氧基如甲氧基或乙氧基，卤素如溴，氯或氟， C_{1-6} 烷基亚磺酰基如甲基亚磺酰基或羧基。特别是 R^9 为氢， C_{1-6} 烷氧基或卤素。优选 R^9 为氢，甲氧基或氟。

10 本发明化合物具有很多手性中心。优选的邻-甲基亚磺酰基取代基，若存在的话，有式 (Ic) 描绘的立体化学结构：



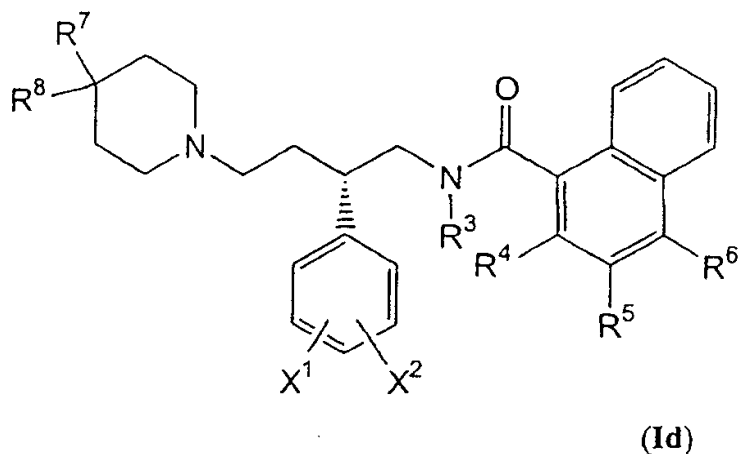
(Ic)

15 R^8 是氢；羟基； C_{1-6} 烷氧基如甲氧基或乙氧基； C_{1-6} 烷酰基氧基如乙酰基氧基或丙酰基氧基； C_{1-6} 烷酰基如乙酰基或丙酰基； C_{1-6} 烷氧基羰基如甲氧基羰基或乙氧基羰基； C_{1-6} 烷酰基氨基如乙酰基氨基； C_{1-6} 烷基如甲基或乙基；氨基甲酰基； C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基或乙基氨基甲酰基或二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基如二甲基氨基甲酰基。

20 优选 R^8 是氢，羟基，甲氧基羰基，甲基氨基甲酰基或二甲基氨基甲酰基。更优选 R^8 为氢或羟基；最优选 R^8 为氢。

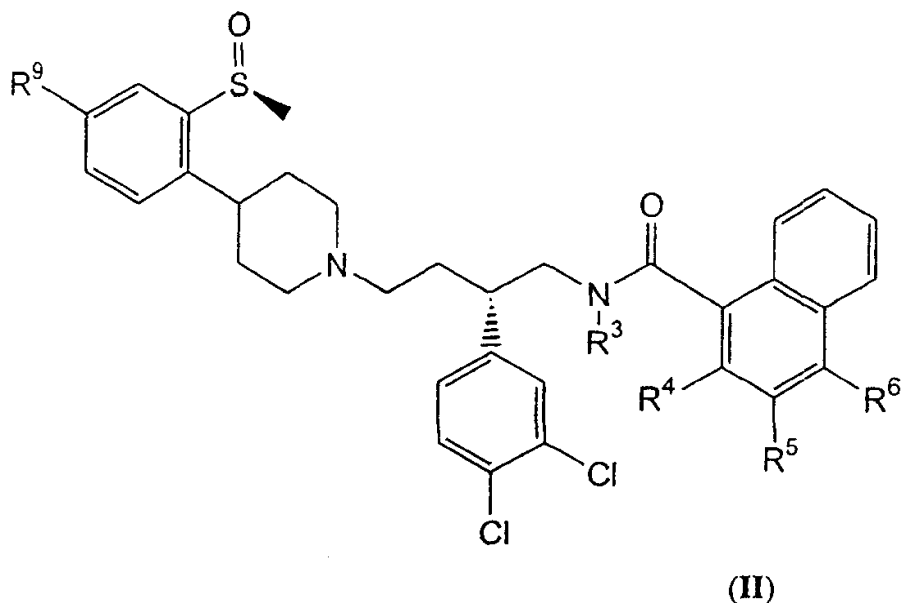
本发明化合物有很多手性中心，在 $-\text{CH}(\text{Ph}-\text{X}^1, \text{X}^2)-$ 上，且可能在苯基和萘-1-基基团之一（或两者）上任选的取代基（如 $\text{MeSO}-$ 取代基）中。本发明化合物包括所有拮抗 NK_1 和/或 NK_2 的异构体、非对映异构体及它们的混合物。

5 优选 $-\text{CH}(\text{Ph}-\text{X}^1, \text{X}^2)-$ 的构型如下文式 (Id)：



X^1 和 X^2 独立为氢或卤素，若至少 X^1 或 X^2 之一为卤素。 X^1 和 X^2 都是氯较好。优选的 $\text{Ph}-\text{X}^1, \text{X}^2$ 是 3,4-二氯苯基。

10 优选的一类化合物为式 (II) 化合物：

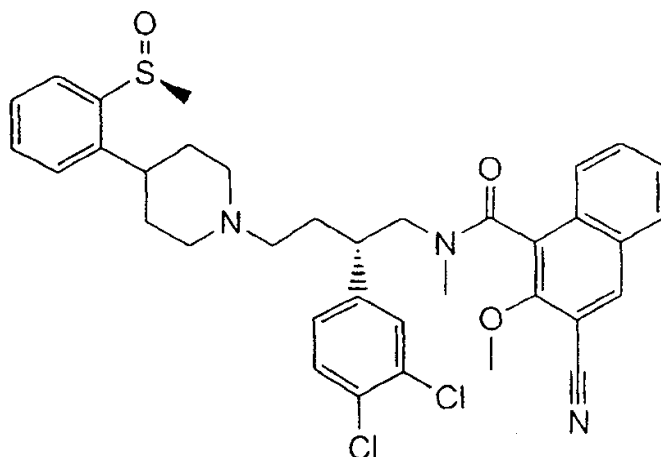


其中 R^3 如上文所定义以及 R^4-R^6 选自氢，氟基，硝基，甲氧基和氟。在式 (II) 化合物中，优选 R^9 为氢，甲氧基或氟， R^4 是氢或氟， R^6 是氢，

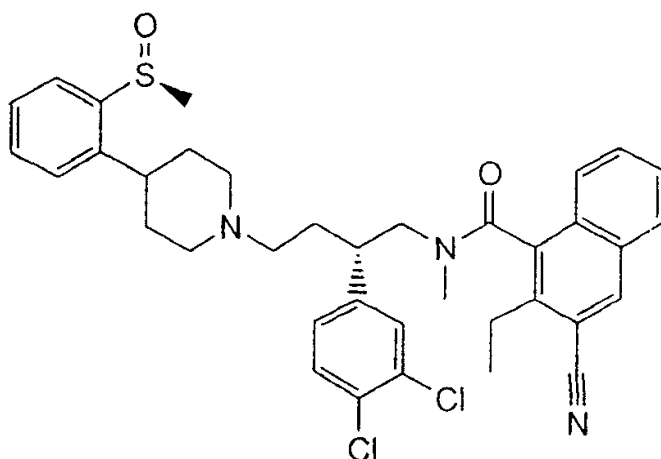
及 R^5 是氨基或硝基。更优选 R^3 是氢，甲氧基或氟， R^4 和 R^5 是氢，及 R^6 是氰基或硝基。最优选 R^9 是氢，甲氧基或氟， R^4 是甲氧基， R^6 是氢，以及 R^5 是氰基或硝基。

更优选的结构为：

5

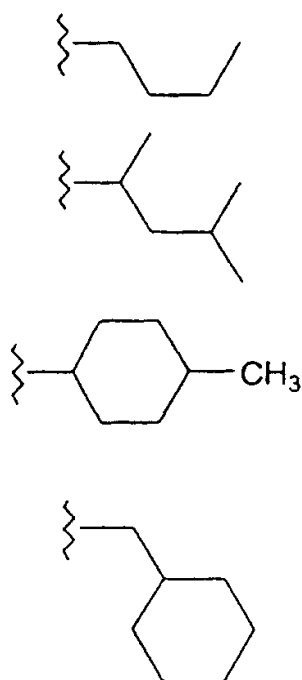


和



本发明的优选化合物如下文实施例中提供。

除非另外说明， C_{Y-Z} 烷基是含有全部碳原子最小为 Y 及全部碳原子最大为 Z 的烷基链。这些烷基链是支链或无支链的，环的，无环的或环的和无环的联合。例如，下面的取代基将被包括在“ C_{4-7} 烷基”的总述中：



药學可接受的鹽用常規的方法可從相應的酸制得。非藥學可接受的鹽可被用作中間體及本發明的其它方面。

- 5 本發明化合物能與各種無機和有機酸及鹼成鹽，並且這些鹽也屬本發明範圍之內。這些酸加成鹽包括乙酸盐，己二酸盐，抗坏血酸，苯甲酸盐，苯磺酸盐，硫酸氢盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，柠檬酸盐，环己基氨基磺酸盐，乙基磺酸盐，及丁烯二酸盐，谷氨酸盐，甘醇酸盐，半硫酸盐，2-羟基乙基磺酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢氯盐盐酸盐，
- 10 氢溴酸盐，氢碘酸盐，羟基马来酸盐，乳酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，甲基磺酸盐，2-萘磺酸盐，硝酸盐，草酸盐，棕榈酸盐，过二硫酸盐，苯基乙酸盐，磷酸盐，苦味酸盐，新戊酸盐，丙醇盐，奎尼酸盐，水杨酸盐，硬脂酸盐，琥珀酸盐，氨基磺酸盐，对氨基苯磺酸盐，硫酸盐，酒石酸盐，甲苯磺酸盐，（对-甲苯磺酸盐），及十一烷酸盐。碱盐包
- 15 括铵盐，碱金属盐如钠、锂及钾盐，碱土金属盐如铝、钙和镁盐，有机碱盐如二环己基胺盐，N-甲基-D-葡萄糖胺，以及氨基酸盐如精氨酸盐，赖氨酸盐，鸟氨酸盐，等等。而且，含氮的碱性基团可与如下试剂发生季铵化作用：较低级的烷基卤素化物，如甲基、乙基、丙基、和丁基卤素化物；二烷基硫酸酯象二甲基、二乙基、二丁基、二戊基硫酸酯；长
- 20 链卤素化物；芳烷基卤素化物如苄基溴化物及其它。无毒的药理可接受

的盐优选，尽管其它盐也用于诸如分离或纯化产品。

5 盐可用常规的方法得到，如在一种盐不溶的溶剂或介质中，产物以游离的碱形式与等量或更多量的适当酸反应，或在一种溶剂如水中反应。然后减压或冷冻干燥除去溶剂或介质，或用合适的离子交换树脂用另一种阴离子交换存在于盐中的阴离子。

为了应用一种式 (I) 化合物或其药学可接受的盐给包括人类的哺乳动物作治疗（包括预防治疗），根据标准的制药惯例制定药物组合的配方。

10 因此在另一方面本发明提供一种药物组合物，包括式 (I) 化合物或药学可接受有盐及药学可接受的载体。

本发明的药物组合物可根据要治疗的疾病的状况用标准的方式服用，如口服，局部用药，非肠道给药，口腔给药，鼻腔给药，阴道给药或直肠给药或通过吸入或吹入给药。为此本发明的化合物可用本领域已知的方法制成制剂，例如，片剂，胶囊，水或油溶液，悬浮液，乳剂，
15 霜剂，软膏，凝胶，鼻腔喷雾剂，栓剂，用于吸入的给药的细碎的粉剂或是雾剂或喷雾剂，及用于非肠道给药（包括静脉注射，肌肉注射或输注）的无菌水或油，溶液或悬浮液或无菌乳剂。

除本发明的化合物之外，本发明的药物组合物也可含有，或被联合服用（同时或相继），一种或多种有益于治疗一种或多种这里提到的疾病的药理学制剂。
20

本发明的药物组合物将给人服用，例如，可承受的每日剂量为 0.01 - 25mg/kg 体重（及优选为 0.1 - 5mg/kg 体重）。如果必要，每日剂量可均分多个剂量服用，根据本领域已知的原则，可承受的化合物的精确量及给药途径取决于被治疗病人的体重，年龄及性别以及要治疗的疾病的状况。
25

典型的单位剂量含有约 1 - 500mg 的一种本发明化合物。例如口服用的一片或一个胶囊可含有高达 250mg（典型的为 5 - 100mg）一种式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。又例如，通过吸入给药，一种式 (I) 化合物或其药理可接受的盐可按每日剂量 5 - 100mg 服用，一次服用或均分二到四次服用。再例如，静脉注射或肌肉注射或输注给药，应用的无菌溶液或悬浮液含有高达 10% w/w（典型的为 5% w/w）的一种式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。
30

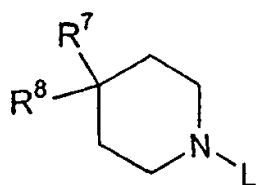
因此, 在另一方面, 本发明提供一种式 (I) 化合物或其药学可接受的盐用于治疗人或动物的疗法中。

再者本发明提供一种治疗疾病的方法, 其中 NK_1 和/或 NK_2 受体的拮抗作用是有利的, 该方法包括给温血动物服用有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。本发明也提供式 (I) 化合物或其药学可接受的盐在药物制剂中的应用, 该制剂用于 NK_1 和/或 NK_2 受体拮抗作用有利的疾病。

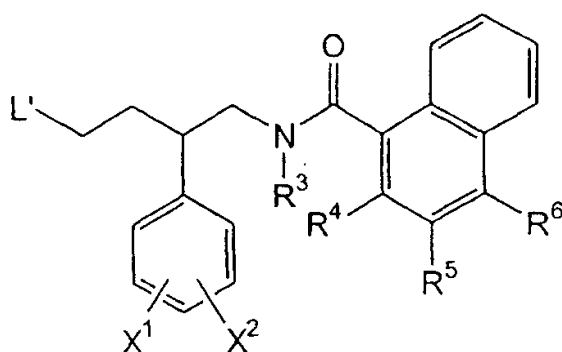
式 (I) 化合物及其药学可接受的盐的制备可通过这里描述和列举的方法和与其类似的方法, 以及在化学领域已知的方法。如果上述方法中的原料无法商购, 可通过选自化学领域中的步骤用类似于已知化合物的合成技术制得。

另一方面本发明提供一种制备式 (I) 化合物或其药学可接受的盐的方法, 它包括:

a) 式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应:



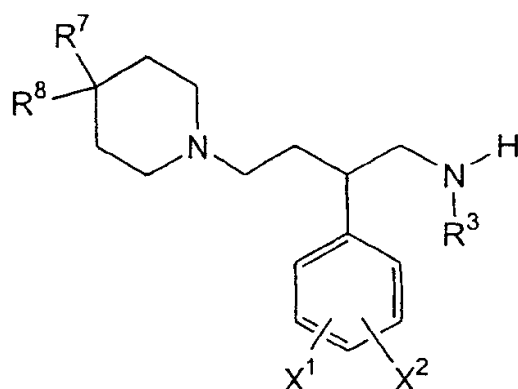
(III)



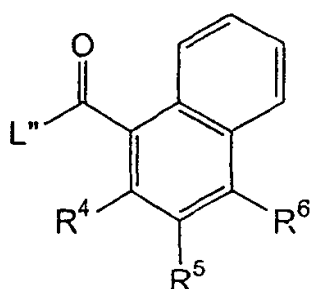
(IV)

其中 $R^3 - R^8$, X^1 和 X^2 如上文所定义; 并且 L 和 L' 是这样的基团, 使式 (III) 和 (IV) 化合物的还原胺化作用形成一个 N-C 键; 或

b) 式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物反应:



(V)



(VI)

其中 $R^3 - R^8$, X^1 和 X^2 如上文所定义; 并且 L'' 是一个离去基团; 如有必要, 要保护其中任何其它的功能基, 并:

- 5 i) 脱去任何保护基;
- ii) 任选地形成一种药学可接受的盐。

一般地, 保护基可选自文献中所述的或熟练的化学家已知的适于保护上述基团的任何基团, 并用常规方法引入和脱去保护基; 如见 *Protecting Groups in Organic Chemistry*; Theodora W. Greene.
 10 要选择那些能有效脱掉保护基又最小地干扰分子中其它基团的脱保护方法。

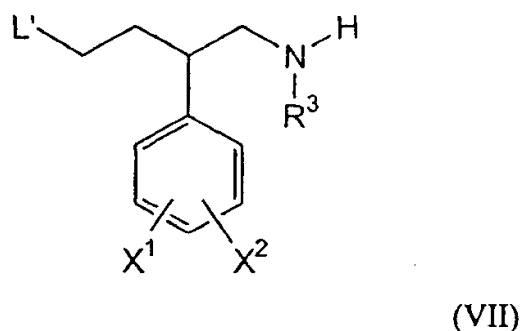
也应当理解式 (I) 化合物中各种可选择的取代基中的某些取代基可通过标准的芳香取代反应引入, 或通过常规的功能基团修饰法产生, 这一步骤或者在上述反应之前, 或者紧随上述反应。这一步骤中的试剂
 15 和反应条件在化学领域中众所周知。

式 (III) 和 (IV) 化合物在还原胺化作用条件下反应。在式 (III) 化合物中有代表性的 L 为氢。

在式 (IV) 化合物中有代表性的 L' 是桥氧基, 这样就形成了醛部分,

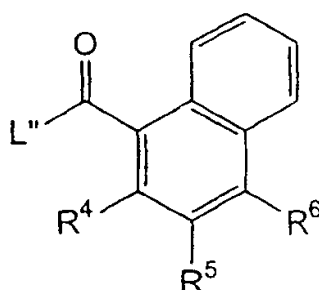
反应进行的条件有代表性的为：在非极端温度下，例如 0-100℃，在基本惰性的溶剂中如二氯甲烷，适宜的室温下。有代表性的还原剂包括氢硼化物如氰基氢硼化钠。

式 (III) 化合物为已知或用常规方法制得。式 (IV) 化合物的制备方法，例如通过式 (VI) 化合物与式 (VII) 化合物在常规的酰化条件下反应制得：



其中 R^3 , L' , X^1 和 X^2 如上文所定义。

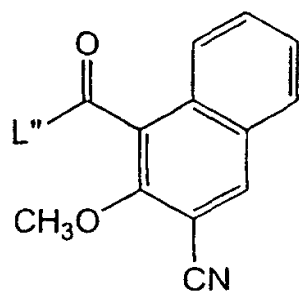
式 (V) 和 (VI) 化合物在常规的酰化条件下反应，其中



是酸或活性酸衍生物。该活性酸衍生物在文献中周知，可以从酸就地而得，或制备、分离并随后反应。有代表性的 L'' 是氯，因此化合物为酰氯。典型的酰化反应条件为：在非亲核碱如二异丙基乙胺存在下，非极端温度下基本惰性的溶剂中。

式 (VII) 化合物为已知或用常规方法制得。式 (IV) 和 (VI) 的某些化合物是新化合物，构成本发明部分。特别是式 (VI) 化合物中的萘-1-基被甲氧基在 2-位取代及被氰基在 3-位取代时形成的化合物是新化合物。

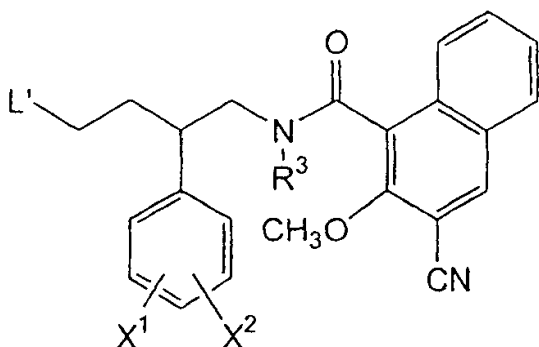
因此，在另一方面本发明提供式 (VIII) 化合物：



(VIII)

其中 L'' 如上文所定义；优选 L'' 为氢或一个离去基团如氯。

在另一方面本发明提供式 (IX) 化合物：



(IX)

其中 R³, X¹, X² 和 L' 如上文所定义。

在本领域众所周知怎样制备光学活性型（例如，拆分外消旋型或从光学活性原料合成）以及怎样用本领域已知的和下文描述的标准试验来测定 NK₁ 和 NK₂ 拮抗剂性能。

本发明范围内一些个别化合物可能含有双键。本发明中双键存在就意味着包含双键的 E 和 Z 异构体。另外，本发明范围内的一些物质可能含有一个或多个不对称中心。本发明包括任何光学纯立体异构体以及任何立体异构体混合物的应用。

下面的生物试验方法，数据及实施例是用来说明和进一步描述本发明的。

本发明化合物或其药物学上可接受的盐（在此后合并称为本发明化合物）的实用性可用标准试验和临床研究证实，包括下述出版物中公开的那些试验和研究方法。

SP 受体结合试验 (测试 A)

用在小鼠红白血病细胞表达的人类 NK_1 受体确证本发明的一种化合物在 NK_1 受体拮抗 SP 结合的效能。人类 NK_1 受体的分离及特征描述见:

5 B. Hopkins, et al. "Isolation and characterization of the human lung NK_1 receptor CDNA" Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991, 180: 1110-1117; 利用与下面测试 B 中类似的方法即可在小鼠红白血病细胞表达 NK_1 受体。

神经激肽 A (NKA) 受体结合试验 (测试 B)

10 用在小鼠红白血病细胞表达的人类 NK_2 受体确证某一化合物在 NK_2 受体拮抗 NKA 结合的效能。其方法介绍见: Aharony, D., et al. "Isolation and Pharmacological Characterization of a Hamster Neurokinin A Receptor CDNA" Molecular Pharmacology, 1994, 45: 9-19.

15 利用标准分析法测定某一化合物在其它受体的结合状况, 便可说明该化合物对 NK_1 和 NK_2 受体结合的选择性。例如, 利用氘标记的 NKB 的衍生物在组织制品中对 NK_3 受体结合的选择性。一般地, 所测试的本发明化合物在测试 A 和测试 B 中具有显著的结合活性, 其 K_i 值为 1mM 或比经典的测定值要小得多。

兔肺动脉: NK_1 体外功能试验 (测试 C)

20 一种本发明化合物在肺动脉血管组织拮抗 AC [Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] 物质 P (6-11), ASMSP 的激动作用可根据下列方法确证。

通过耳缘静脉注射 60mg/kg 戊巴比妥钠 (50mg/ml) 将新西兰大白兔处以安死术。在注射戊巴比妥钠以前, 先注射肝素 (1000units/ml) 0.0025ml/kg 以达抗凝目的。兔子从肋骨至胸骨行开胸手术后, 去除心、25 肺及部分气管, 自组织中分离出肺动脉并切成两半。

为了避免内皮损伤, 血管段悬挂于不锈钢镹之间, 并置于 37℃ 含有生理盐液的水浴中。盐液的组成如下 (mM): NaCl 118.0; KCl 4.7; CaCl₂ 1.8; MgCl₂ 0.54; NaH₂PO₄ 1.0; NaHCO₃ 25.0; 葡萄糖 11.0; 消炎痛 0.005 (抑制环氧合酶); 心得安 (阻断 β 受体); 以 95 % 30 O₂ - 5 % CO₂ 连续给盐液充气。血管的反应性用 Grass FT-03 多导仪测定。

每一血管组织最初的张力设定为 2g, 可持续 1.0 小时平衡期。每

间隔 15min 用生理盐液冲洗组织。在 30min 及 45min 冲洗时，加进下列成份： 1×10^{-6} M Thiorphan（阻断 E. C. 3. 4. 24. 11）， 3×10^{-8} M (S) - N - [2 - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - [4 - (2 - 氧代全氢化嘧啶 - 1 - 基) 哌啶基] 丁基] - N - 甲基苯甲酰胺（阻断 NK_2 受体），并测定给定浓度的化合物。在平衡 1.0h 后，持续补加盐的去氧肾上腺素 1.0h。1.0h 后，作出 ASMSP 的松弛曲线。每一组织均作独立样本处理，且在两个连续剂量不能进一步舒张时，实验即告结束。当一血管组织完整时，加 1×10^{-3} M 罂粟碱使之最大程度地舒张。

当被测试的化合物产生显著的抑制血管舒张时 ($p < 0.05$)，按罂粟碱的舒张作用作为 100% 计算该化合物的抑制百分率。利用标准方程计算每一浓度的表观解离常数 (K_B) 即可获知化合物的作用强度。

$$K_B = [\text{拮抗剂}] / [\text{剂量比} - 1]$$

此处，剂量比 = [(激动剂 - 无拮抗剂化合物时摩尔 EC_{50} 的对数) - (-有拮抗化合物存在时的摩尔 EC_{50} 的对数)] 的反对数。 K_B 值可以转变为负对数，并可以 $-\log(\text{摩尔 } K_B)$ (即 pK_B) 表示。通过这种估算即可用成对肺动脉环获得激动剂在无或有测试化合物存在下完整的浓度 - 回应曲线。在每一曲线中，激动剂的活性是在其最大舒张度 50% 时测定的。将 EC_{50} 值转变为负对数并表示为 $-\log(\text{摩尔 } EC_{50})$ 。

NK_2 体外功能试验 (测试 D)

一种本发明的化合物在肺动脉组织中拮抗激动剂 [β - ala8] NKA (4 - 10)，BANK 作用的能力可通过如下方法确定。雄性新西兰大白兔在耳缘静脉注射戊巴比妥钠 60mg/kg (50mg/ml) 后处以安死术，在注射戊巴比妥钠前，注射肝素 (1000 单位/ml) 0.0025ml/kg 抗凝。从肋骨顶端至胸骨行开胸手术后，在心脏作一小切口，以便左右肺动脉可以插聚乙烯管 (分别为 PE260 和 PE190)。分离肺动脉，摩擦血管内膜表面以去除内皮，切成两半配成一对。肺动脉段悬挂于不锈钢镡之间并置于含有生理盐溶液的 37℃ 水浴中。盐溶液组成为 (mM)：NaCl, 118.0; KCl, 4.7; $CaCl_2$, 1.8; $MgCl_2$, 0.54; NaH_2PO_4 , 1.0; $NaHCO_3$, 25.0; 葡萄糖 11.0; 消炎痛 0.005 (抑制环氧合酶)；连续通入 95% O_2 - 5% CO_2 的混合气，用 Grass FT-03 多导仪测定其回应。

每一血管段的最初张力设定为 2g，持续平衡 45 分钟，每间隔 15min 用生理盐溶液冲洗血管段，平衡 45min 后，加入 3×10^{-2} M KCl 60min

以测试血管的活度。然后充分冲洗血管 30min, 然后加入一定浓度的待测化合物 30min。在 30min 末, 将一累积剂量回应曲线存入数据库。每一血管组织作为一独立样本, 当两个连续剂量不再引起收缩时即结束实验。如果血管组织完整, 应用 $3 \times 10^{-2} \text{M}$ BaCl_2 以达到最大程度的收缩。

- 5 当测试化合物可致总收缩显著降低时 ($p < 0.05$), 将 BaCl_2 引起的总收缩作为 100% 来计算该化合物抑制作用的百分率。这些化合物的作用强度可用标准方程

$$K_B = [\text{拮抗剂}] / [\text{剂量比} - 1]$$

- 10 计算每一测试浓度下的表观解离常数来确定。此处的剂量比 = [(激动剂 - 无测试化合物时摩尔 EC_{50} 的对数) - (-有测试化合物时摩尔 EC_{50} 的对数)] 的反对数。 K_B 值可转变成负对数并用 $-\log(\text{摩尔 } K_B)$ (即 $\text{p}K_B$) 表示。通过这种估计即可用成对肺动脉环获得激动剂在无或有测试化合物存在下完整的浓度 - 回应曲线。激动剂的活性在其最大舒张作用的 50% 处测定。将 EC_{50} 值转变为负对数并用 $-\log(\text{摩尔 } \text{EC}_{50})$ 表示。

- 15 NK_1 和 NK_2 体内功能试验 (测试 E)

NK_1 和/或 NK_2 受体拮抗剂的活性也可在实验动物体内根据下面描述的方法测定:

Buckner et al. "Differential

Blockade by Tachykinin NK_1 and NK_2 Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anesthetized Guinea Pig." *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1993, Vol 267(3), pp.1168-1175.

- 20 试验按下面步骤进行。

用麻醉的豚鼠测试时, 先给动物静脉注射消炎痛 (10mg/kg, 20min), 心得安 (0.5mg/kg, 15min) 和 thiorphan (10mg/kg, 10min)。

在增加激动剂的浓度前的 30min 和 120min 分别静脉注射和口服拮抗剂或空载体。在此类研究中所用的激动剂为

- 25 ASMSP ($\text{Ac}-[\text{Arg}^6, \text{Sar}^9, \text{Met}(\text{O}_2)^{11}]\text{-SP}(6-11)$) and BANK ($\beta\text{-ala-8 NKA4-10}$).

通过静脉给药, ASMSP 选择性作用于 NK_1 受体, 而 BANK 则选择性作用于 NK_2 受体。最大回应定义为零导率 (G_L , $1/\text{Rp}$)。计算 EC_{50} 值 (导

致 G_L 降低到基线 50% 时激动剂的剂量), 并转变成负对数 ($-\log EC_{50}$)。在有 (P) 和无 (A) 拮抗剂存在时测得的 EC_{50} 值用以计算剂量比 (P/A), 该比值是活性的一种表示。数据都用均数 ($\bar{X}$) $\pm$ SEM 表示, 并利用 ANVOA/Tukey-Kramer 和 Student's t -test 确定其显著性差异, 当 $p < 0.05$ 时, 认为有显著性差异。

在前述的试验中, 本发明化合物具有显著的活性并被认为可用于治疗那些与 NK_1 和/或 NK_2 受体有关的疾病, 如哮喘及相关疾病。以上述方法测试而得的本发明代表性化合物的测试结果在表 I 中给出。

表 I
兔肺动脉

实施例	NK_1 pK_b (Test C)	NK_2 pK_b (Test D)
1	9.5	7.3
18	9.6	7.3

临床研究

确定一种本发明化合物活性的临床研究可通过标准方法进行。例如, 一种化合物防止或治疗哮喘或哮喘样疾病的能力可以在吸入冷空气或过敏原后通过标准的肺动脉测定方法, 如 FEV_1 (一秒钟强制呼气体积) 和 FVC (强制肺活量), 标准的数据统计方法确定。

应指出, 在上面所述试验中一种化合物活性的含义并不局限于哮喘, 而是这些试验证明该化合物对 SP 和 NK_A 都有广泛的拮抗作用。SP 与 NK_A 与多种疾病有关, 这些疾病包括: 类风湿性关节炎, 阿尔茨海默病, 癌症, 精神分裂症, 水肿, 过敏性鼻炎, 炎症, 疼痛, 胃肠蠕动加快, 焦虑症, 呕吐, 亨廷顿病及多种精神性疾病, 如抑郁症, 高血压, 偏头痛, 尿频和荨麻疹等。

因此本发明的一个特点是将一种式 I 化合物或其药物学上可用盐用于治疗人类或其它哺乳动物的疾病, 在这些疾病中, SP 或 NK_A 参与了发病, 需要拮抗其作用。

哮喘的特征是有慢性炎症和呼吸道高反应性。 NK_1 受体被认为可调节呼吸道的炎症和粘液分泌过多。 NK_2 受体与支气管平滑肌张力的调控有关。因此能够作用于 NK_1 和 NK_2 受体拮抗 SP 和 NK_A 作用的制剂可以减轻哮喘的症状 - 慢性炎症和呼吸道的高反应性。有学者建议, 同时具有

NK₁ 和 NK₂ 受体的拮抗作用的拮抗剂在治疗学上比单一多体选择性拮抗剂更有效。 C.M. Maggi "Tachykinin Receptors and Airway

Pathophysiology" EUR. Respir. J., 1993, 6, 735-742 at 739. 而且也有人建议, 抗支气管收缩的协同作用可能是由于 NK₁ 拮抗剂和 NK₂ 拮抗剂同时使用引起的。

5 D.M. Foulon, 等 "NK₁ and NK₂ Receptors

Mediated Tachykinin and Resiniferatoxin-induced Bronchospasm in Guinea Pigs" American Review of Respiratory Disease, 1993, 148, 915-921. (原文 P20)。因此本发明的另一特征是一种式 (I) 化合物或其药理学上的可受盐用于治疗人类及哺乳动物的哮喘。物质 P 拮抗剂可能用于治疗抑郁症。因此本发明的另外一个特征是一种式 (I) 化合物及其药理学上的可受盐在治疗人类或其它哺乳动物抑郁症时的应用。

10 一个特征是一种式 (I) 化合物及其药理学上的可受盐在治疗人类或其它哺乳动物抑郁症时的应用。

因为治疗范围与 SP 和 NK_A 的作用有关, 故能阻断其作用的化合物可用作进一步评价速激肽家族中其它神经递质生物学作用的工具。所以本发明的另一特征是将一种式 (I) 化合物或其盐用作药理学标准以发展标准化新的疾病模型, 或用于开发新的治疗与 SP 或 NK_A 有关疾病的药物, 或用于其诊断试验。

15 展标准化新的疾病模型, 或用于开发新的治疗与 SP 或 NK_A 有关疾病的药物, 或用于其诊断试验。

实施例:

在此用下列非限制性实施例来说明本发明, 除非另有说明, 其中 (i) 温度给出摄氏温度 (°C), 若无其它说明, 操作是在室温或环境温度下进行, 即在 18-25°C 下进行;

20 温度下进行, 即在 18-25°C 下进行;

(ii) 有机溶液用无水硫酸镁干燥, 蒸溶剂是用旋转蒸发仪, 在减压 (600-4000 帕斯卡, 4.5-30 mmHg) 下进行, 浴温低于 60°C;

(iii) 色谱指硅胶柱闪式色谱, 薄层色谱 (TLC) 是在薄硅胶板上进行的;

25 (iv) 一般地, 反应过程用 TLC 追踪, 给出的反应时间仅作为说明;

(v) 熔点未校正并且 (dec) 表明分解;

(vi) 最终产物有令人满意的质子核磁共振 (NMR) 光谱;

(vii) 给出 NMR 数据时, 对于主要鉴定的质子以 δ 值的形式给出, 相对于内标四甲基硅烷 (TMS) 的百分之几, 用氘代的氯仿 (CDCl₃) 作溶剂在 300MHz 下测定, 信号形状用常规的缩写; 对于 AB 光谱给出直接得到的位移; 偶合常数 (J) 以 Hz 给出; 在描述时 Ar 代表芳香质子;

30 到的位移; 偶合常数 (J) 以 Hz 给出; 在描述时 Ar 代表芳香质子;

(viii) 减压以绝对压力用帕斯卡 (Pa) 给出; 升压以表压用巴给出;

(ix) 溶剂比例以体积比给出：体积 (v/v) 术语；以及

(x) 质谱 (MS) 的测定采用具有大气压力化学电离 (APCI) 的自动体系。一般地，只给出得到母离子峰的光谱。分子中最低质量的主要离子给出同位素分裂导致的多重质谱峰 (例如当氯存在时)。

- 5 术语和缩写：溶剂混合物组成的体积百分数或体积比给出。当 NMR 谱复杂时，只给出鉴定信号。atm；大气压，Boc；叔丁氧基羰基，Cbz；苄基氧基羰基，DCM；二氯甲烷，DIPEA；二异丙基乙胺，DMF；N,N-二甲基甲酰胺，DMSO；二甲亚砜，Et₂O；乙醚，EtOAc；乙酸乙酯，h；小时，HPLC；高压液相色谱，min；分钟，NMR；核磁共振，psi；每平方英寸磅数，TFA；三氟乙酸，THF；四氢呋喃。

标准还原胺化作用是指在典型压力下，胺 (1-1.2 当量)、醛 (1-1.2 当量) 和乙酸 (2 当量) 的溶液在加入 NaBH₃CN (1.7 当量) 之前在甲醇中搅拌 5-60min。1-16h 之后，任选地浓缩反应，溶于 DCM 中，并用饱和的碳酸氢钠洗涤，然后用色谱纯化。

- 15 标准 Swern 氧化条件为：按照 Mancuso, AJ; Huang, SL; Swern, D; J. Org. Chem; 1978, 2840 把醇氧化为相应的醛。

标准的酰基氯制备是按典型方法进行的，其中萘甲酸或取代的萘甲酸的 DCM 溶液与 1-1.2 当量的乙二酰及催化量的 DMF 搅拌 1-12h，减压浓缩，未经纯化用之。

- 20 标准的酰化作用是在按典型的方法进行的，其中酰基氯 (1-1.2 当量) 加入到搅拌着的胺 (1-1.2 当量) 和三乙胺 (2 当量) 的 DCM 溶液中。1-16h 后反应液任意浓缩，溶于 DCM 中，并用饱和的碳酸氢钠洗涤，然后用色谱纯化。

- 25 应当指出，最终化合物转化为柠檬酸盐的方法为：游离碱与甲醇中的柠檬酸 (1.0 当量) 合并，减压浓缩并真空干燥 (25-70℃)。当化合物从 Et₂O 中过滤分离出来时，该化合物的柠檬酸盐在 Et₂O 中搅拌 12-18h，过滤，用 Et₂O 洗涤，并在 25-70℃ 下真空干燥。

- 30 应当指出，最终化合物转化为盐酸盐的方法为：将盐酸的 Et₂O 溶液边搅拌边加到纯化的游离碱的 DCM 或甲醇溶液中。过滤收集沉淀并真空干燥。具有 2-取代的萘甲酰胺的每一化合物以构象异构体 (atropisomers) 混合物形式存在；这被认为是由于酰胺键和/或芳基的慢转动。这些化合物在 HPLC 色谱和高度复杂的 NMR 谱中有多重峰。

在某些情况下，构象异构体混合物的单一组分可用反相 HPLC 法纯化并可单独评价其性质。

实验例 1

5 N-[(S) - 2 - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - [4 - [(S) - 2 - 甲基亚磺酰基苯基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 甲基 - 2 - 甲氧基 - 3 - 氟基 - 1 - 萘甲酰胺柠檬酸盐。

10 搅拌 2 - 甲氧基 - 3 - 氟基 - 1 - 萘甲酸 (0.065g), 草酰氯 (0.039g) 和 DMF (约 5 μ l) 的溶液 1.5h, 然后浓缩得白色残余物 2 - 甲氧基 - 3 - 氟基 - 1 - 萘甲酰氯, 该酰氯直接用于后面反应。2 - 甲氧基 - 3 - 氟基 - 1 - 萘甲酰氯 (0.065g) 与 N - [(S) - 2 - (3, 4 - 二氯苯基) - 4 - [4 - [(S) - 2 - 甲基亚磺酰基苯基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 甲基胺 (0.136g) 在常规酰化条件下反应生成产物, 将产物游离碱 (0.170g) 转化成柠檬酸盐。

¹H NMR (DMSO-

d₆): δ 8.71-8.63 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.85-7.33 (m, 8.68, 1H), 7.11-6.85 (m, 0.6H), 6.31-6.28 (m, 0.47 1H), 4.57-0.96 (m, 22H); MS m/z 662 (M+H).

15

所需要的 2 - 甲氧基 - 3 - 氟基 - 1 - 萘甲酸按下面方法制备。

(a) 3 - 羟基 - 4 - 碘 - 2 - 萘甲酸

20 搅拌 NaOH (2.12g) 和甲醇 (100ml) 的混合物直到溶液均相。加入碘化钠 (3.98g) 和 3 - 羟基 - 2 - 萘甲酸 (5.00g) 并搅拌 30min. 冷却所得悬浮液至 0℃, 滴加 5.25% (w/v) 的次氯酸钠水溶液并继续搅拌 1h. 加入饱和硫代硫酸钠 (25ml), 5 分钟后用 6N HCl 酸化到 pH 2 得黄色沉淀, 过滤所得沉淀, 用水 (50ml) 洗。将沉淀物移至一个圆底烧瓶中, 用甲醇 (70ml) 和甲苯 (100ml) 溶解, 浓缩, 再溶于甲醇 (70ml) 中, 浓缩, 再重新溶于甲醇 (70ml) 和甲苯 (100ml) 中, 浓缩得一黄色固体状产物 (6.26g)。MS m/z 313 (M - 1)。

25

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.41 (宽峰, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.05-7.97 (m, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.42 (m, 1H).

(b) 3-甲氧基-4-碘-2-萘甲酸甲酯

5 加热 3-羟基-4-碘-2-萘甲酸 (8.0g), 硫酸二甲酯 (8.03g), 粉状碳酸钾 (8.80g) 和无水丙酮 (150ml) 的溶液回流 18h. 冷却至室温, 加入三乙胺 (15ml) 并继续搅拌 30min. 所得反应液经 Celite 滤膜过滤并用无水丙酮 (50ml) 洗. 滤液浓缩得一黄色油状物, 将油状物用乙酸乙酯稀释依次用 1N HCl (100ml) 饱和碳酸氢钠溶液 (100ml), 盐水 (100ml) 洗涤. 有机相经干燥 (碳酸钠), 过滤, 浓缩和色谱纯化 (0-10% 的乙酸乙酯/己烷洗脱) 得黄色油状产物 (5.53g).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1 H), 8.09 (m, 2 H), 7.74 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H).

(c) 1-碘-2-甲氧基-3-氟基萘

15 按 Wood, JL; Khatri, NA; Weinreb, SM; Tetrahedron Lett. 51, 4907 (1979) 的方法, 将 3-甲氧基-4-碘-2-萘甲酸甲酯 (5.0g) 悬浮于二甲苯中 (100ml) 并冷却到 0℃, 加入氯化二甲基铝溶液 (约 37mmol) 并加热回流 2.5h. 将反应液冷至 0℃, 用 1 N HCl 酸化到 pH 2, 用乙酸乙酯 (3 × 100ml) 萃取, 合并乙酸乙酯萃取液, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (150ml) 和盐水 (150ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤, 浓缩
20 并经色谱纯化(先用 1:1 的 EtOAc: DCM 洗脱, 再用 10-20% 的 EtOAc/DCM 洗脱) 得白色固体产物 (3.29g).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.69 (s, 1 H), 8.24-8.04 (m, 2 H), 7.91-7.81 (m, 1 H), 7.76-7.65 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H); MS m/z 311 (M+H).

(d) 2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酸甲酯

25 向 1-碘-2-甲氧基-3-氟基萘 (0.250g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.018g), 三乙胺 (0.081g) 和甲醇 (20ml) 的悬浮液中通一氧化碳 25min, 然后在一氧化碳气氛 (1 atm) 下 70℃ 搅拌 18h. 溶液冷却后过滤, 用甲醇

(20ml) 和 DCM (20ml) 漂洗, 浓缩, 预先吸附到硅胶 (1g) 上并进行色谱纯化 (用 0-10% 的 EtOAc 己烷溶液洗脱) 得白色固体产物 (0.113g)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.78 (s, 1 H), 8.12-8.09 (m, 1 H), 7.84-7.78 (m, 2 H), 7.70-7.63 (m, 1 H), 4.02-4.01 (m, 6 H); IR (cm^{-1}): 2228, 1724, 1296, 1236, 1208, 1017.

5

(e) 2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酸

在室温下, 搅拌 2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酸甲酯, $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.0196g), THF (3ml), 水 (1ml) 和甲醇 (1ml) 的溶液过夜。所得溶液用饱和的碳酸钠溶液稀释, 用乙醚萃取。水相用 1 N HCl 酸化到 pH 2 并用乙醚萃取。有机相用水 (30ml) 和盐水 (40ml) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 过滤并浓缩得白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 14.06 (宽峰, 1 H), 8.08-8.02 (m, 1 H), 7.83-7.76 (m, 2 H), 7.69-7.63 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H); MS m/z : 226 (M-1).

所需要的 N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基胺按下面方法制备。

(f) N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基-N-Boc-胺

将 (S)-N-[2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基]-N-甲基-N-Boc-胺 (Miller, SC; WO 9505377) (512.7g, 149.3mmol), 4-[4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-哌啶 (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA., WO 9516682) (36.7g, 164.3mmol), 和冰醋酸 (9.9g, 165.0 mmol) 溶于甲醇 (1000ml) 中, 搅拌所得溶液 15min。在 30 分钟以上分批加入氟基硼氢化钠 (10.4g, 165.5 mmol) 固体。搅拌反应 3 混合物 20h, 然后用饱和碳酸氢钠溶液 (500ml) 处理。减压蒸出甲醇, 残余物水溶液用 DCM (4 × 400ml) 萃

取。有机层用盐水 (300ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。残余物经色谱纯化 (0-6% 的甲醇 DCM 溶液洗脱) 得一白色泡沫物 (77.2g, 93%)。MS: 553 ($\text{M} + \text{H}$)。

$^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H, $\text{t-C}_4\text{H}_9$); 1.61-2.04 (m, 9H, CH); 2.14-2.23 (m, 2H, CH); 2.62-2.79 (m, 6H, NCH_3 , SOCH_3); 2.91-3.00 (m, 3H, CH); 3.27-3.54 (m, 2H, CH); 7.00-7.09 (m, 1H, 芳香族); 7.21-7.53 (m, 5H, 芳香族); 7.95-8.04 (m, 1H, 芳香族)。

5

(g) N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基胺

将 N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基胺-N-Boc-胺 (77.0g, 139.0mmol) 溶于 DCM (1200ml) 中。在 15min 以上且搅拌下滴加三氟乙酸 (160.0g, 1.40 mmol)。加完后搅拌 4h, 再加入三氟乙酸 (80.0g, 0.70 mmol) 并继续搅拌 1.5h。该反应混合物用碳酸钠水溶液 (225g, 1500 ml 水), 水 (2×500ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩得黄色胶状粗产品。粗产品经色谱纯化 (0-20% 甲醇/DCM) 得淡黄色泡沫物 (61.8g, 98%)。MS: 453 ($\text{M} + \text{H}$)。

10

15

$^1\text{H-}$

NMR (CDCl_3) δ 1.64-2.09 (m, 7H, CH); 2.27-2.35 (m, 2H, CH); 2.46 (s, 3H, NCH_3); 2.68 (s, 3H, SOCH_3); 2.74-3.05 (m, 7H, CH); 3.39-3.78 (bs, 1H, NH); 7.07-7.10 (m, 1H, 芳香族); 7.23-7.50 (m, 5H, 芳香族); 7.95-7.99 (m, 1H, 芳香族)。

实施例 2

N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基-2,3-二甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

20

在标准的酰化条件下 N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲胺和 2,3-二甲氧基-1-萘甲酰氯反应, 将产物转变成其柠檬酸盐。MS m/z

667 (M+H), 元素分析 $C_{36}H_{40}N_2O_4S \cdot 1.2H_2O$; 计算值: C, 57.23; H, 5.76; N, 3.14; 实测值: C, 57.22; H, 5.76; N, 3.18.

所需要的羧酸按下列方法制备

(a) 2,3-二羟基-1-萘甲醛在 0℃ 下, 向 2,3-二羟基萘 (6.0g, 37.4 mmol) 和氯化锌 (6.6g, 56.1 mmol) 的无水乙醚 (28ml) 混合物中通 HCl 气 20min, 生成一不溶性的黄色油状物。在 0℃ 下继续搅拌 1h, 然后在室温下搅拌 1h. 分出黄棕红油状物并用乙醚洗涤。加入水 (120ml) 并在 60℃ 加热 10min. 过滤生成的黄色固体并用水洗得到标题化合物 (5.48g, 含 20% 的原料)。MS m/z 187 (M-H)。

10 (b) 2,3-二甲氧基-1-萘甲醛

59℃ 下, 加热 2,3-二羟基-1-萘甲醛 (4.87g, 25.8 mmol) 和碳酸钾 (14.2g, 102.9 mmol), CH_3I (16ml, 258 mmol) 在丙酮 (180ml) 中的混合物 29h. 蒸去溶剂并用 EtOAc 稀释残余混合物。有机相经干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 浓缩并经色谱纯化得白色固体状产物 (3.7g, 66%)。

15

1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.82

(s, 1H), 9.10 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H). MS m/z 217 (M+H).

(c) 2,3-二甲氧基-1-萘甲酸

向 2,3-二甲氧基-1-萘甲醛 (3.7g, 17.1mmol) 的丙酮溶液中加入碳酸钠 (1.81g, 17.1mmol) 的水 (9ml) 溶液。分批加入高锰酸钾 (2.7g, 17.1mmol) 并在室温下搅拌 3h, 由过滤, 浓缩滤液并用 EtOAc 萃取, 水层用 1N HCl 酸化到 pH 1, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机相经干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩得到黄色固体状产物 (2.41g, 61%)。

1H NMR (DMSO) δ 13.46 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (s, 1H),

7.42 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS m/z 231 (M-H).

25 实施例 3

N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[(S)-2-甲基亚磺酰基]-1-哌啶基苯基]丁基]-N-甲基-2-乙氧基-1-萘甲酰胺

柠檬酸盐水合物

搅拌下，向 2-乙氧基-1-萘甲酸（106.5mg, 0.492mmol）的无水 DCM（2ml）中加入草酰氯（75.7mg, 0.595mmol）和 DMF（5 ul）室温下搅拌 3h 后减压蒸去 DCM 得 2-乙氧基-1-萘甲酰氯。在标准的酰化条件下（但加入顺序相反）2-乙氧基-1-萘甲酰氯与 N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺（203mg, 0.448mmol）反应，将产物转变成柠檬酸盐并从乙醚中过滤分离得到白色粉末状标题化合物（301.3mg） $C_{36}H_{40}Cl_2N_2O_3S \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ ；计算值：C, 58.53；H, 5.85；N, 3.25；实测值：C, 58.70；H, 5.65；N, 3.17。

实施例 4

N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

按实施例 1 中描述的方法，2-甲氧基-1-萘甲酸（0.071g）被转化成酰氯，2-甲氧基-1-萘甲酰氯。因标准的酰化条件下 N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基胺（0.238g）与 2-甲氧基-1-萘甲酰氯反应，并将产物的游离碱（0.149g）转变成柠檬酸盐 MS m/z: 637（M+H）。

实施例 5

N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-2-甲基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐

按实施例 1 中描述的方法，将 2-甲氧基-1-萘甲酸（0.100g）转化成酰氯，并在标准的酰化条件下与 N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺（0.2435g）反应。将生成的产物游离碱转化成柠檬酸盐。MS m/z: 621（M+H）。

实施例 6

N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-2-氯-1-萘甲酰胺柠檬

酸盐

在标准条件下, 用 2-氯-1-萘甲酸 (Chatterjea, JN; et al., J. Indian Chem. Soc, 35, 41, (1958) 与草酰氯反应制备 2-氯-1-萘甲酰氯, 该酰氯 (0.10g) 与 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺 (0.219g) 在标准酰化条件下反应, 并将产品的游离碱 (0.174g) 转变成柠檬酸盐。MS m/z 641 ($M+H$)。

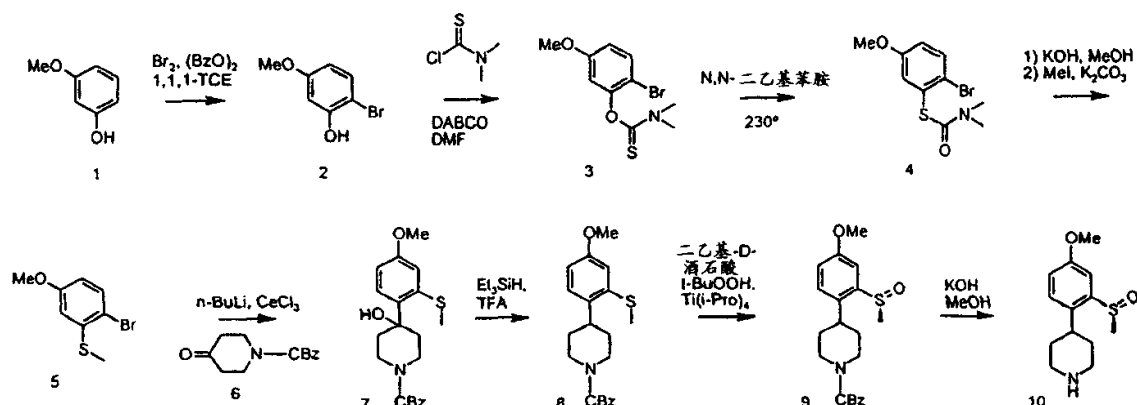
实施例 7

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氰基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准的还原氨化反应条件下, N-〔2-(S)(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基-N-甲基-3-氰基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺 (0.939g) 与 4-〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-哌啶 (0.525g) 反应, 并将产物转变为柠檬酸盐。MS: m/z 692 ($M+$);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75-8.60 (m), 8.20-6.70 (m), 6.31 (d), 4.54 (t), 4.10-3.65 (m), 3.60-3.00 (m), 2.90-2.30 (m), 2.20-1.60 (m); analysis for $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot 1.0$ citric acid $\cdot 1.5$ $\text{H}_2\text{O}\cdot 0.50$ Et_2O : calculated; C, 56.96; H, 5.84; N, 4.43; found; C, 56.78; H, 5.52; N, 4.39.

所需要的〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-哌啶按下述方法制备:



(a) 2-溴-5-甲氧基苯酚 (2)

在 1h 以上, 向 3-甲氧基苯酚 (129.03g) 和过氧化苯甲酰 (1.00g) 的 500ml 1,1,1-三氯乙烷 (TCE) 溶液中缓慢加入溴 (1.67.90g 的 150ml 1,1,1-TCE 溶液)。在滴加过程中, 用 -GE 日光灯 (275 瓦, 120 伏) 照射反应瓶使反应液慢慢回流, 生成的 HBr 用装有 126.02g NaHCO₃ 的 800ml 水溶液的烧杯吸收。溴加完后, 向反应混合物中通氮气洗 20min。用饱和 NaHCO₃ 水溶液萃取反应混合物直到水相萃取液呈中性。有机相用无水 NO₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得微红色油状物。粗产物经真空蒸馏 (150℃, 150 毫托) 得 161.78g 粘状液体。

¹H NMR (CDCl₃) δ

3.77 (s, 3), 5.57 (s, 1), 6.42 (m, 1), 6.60 (d, 1), 7.30 (d, 1).

(b) 2-溴-5-甲氧基-(N,N-二甲基硫代氨基甲酰基氧基)苯酚 (3)

在 30min 以上, 搅拌下, 向 2-溴-5-甲氧基苯酚 (161.78g) 和 1,4-二氯杂双环 [2,2,2] 辛烷 (180.03g) 的 1 L DMF 溶液中, 分四次慢慢 (每次 50g) 加入 200g 二甲基硫代氨基甲酰氯。加完后在氮气氮下搅拌反应混合物过夜 (18h), 然后在快速搅拌下将反应混合物倒入 4 升蒸馏水中。沉出的产物经过滤收集, 水洗, 粗产物在空气中干燥 4h 并用甲醇重结晶得白色晶体 (139.19g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

3.38 (s, 3), 3.47 (s, 3), 3.79 (s, 3), 6.71 (m, 2), 7.45 (m, 1); MS: m/z 290 (M+H).

(c) 4-溴-3-(N,N-二甲基氨基甲酰基硫代)甲氧基苯 (4)

2-溴-5-甲氧基-(N,N-二甲基硫代氨基甲酰基氧基)苯酚 (139.19g) 和 N,N-二乙基苯胺 (350ml) 的溶液先脱水 (4 循环), 然后在氮气氮下加热回流 3.5h。浓缩 (短程蒸馏) 所得棕色溶液至约 100ml, 在快速搅拌下将残余物倒入 500ml 冰冷却的 6N HCl 中。冷却混合物至室温, 加入 100ml Et₂O, 过滤收集形成的深色沉淀。该褐色沉淀物 (粗产品) 通过短时空气干燥并搁置一边。滤液用 Et₂O 萃取, 合并 Et₂O 萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得棕色固体 (附加粗产品)。

粗产品用甲醇重结晶得米色结晶 (82.04g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (br s, 3), 3.12 (br s, 3), 3.79 (s, 3), 6.82 (dd, 1), 7.19 (d, 1), 7.55 (d, 1); MS: 290 (M+H).

(d) 4-溴-3-(甲基硫代)-甲氧基苯 (5)。

5 在搅拌下, 向 KOH (120.01g) 的 500ml 甲醇溶液中加入 82.04g 4-溴-3-(N,N-二甲基氨基甲酰基硫代)甲氧基苯, 所得混合物在氮气氛下加热回流 2h, 然后冷至 0℃, 并用 400ml 6N 的 HCl 中和。冷却所得混合物至 0℃, 用 DCM 萃取, 合并有机相, 用 NO_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩得淡棕色液体, 将该液体溶于 600ml 无水 DMF 并用 80.90g 无
10 水 K_2CO_3 处理。搅拌所得混合物 20min, 然后在 15min 以上慢慢加入 68.40g 碘甲烷, 所得混合物在室温、氮气氛下搅拌过夜 (18h), 然后将反应混合物倒入 2.8L 蒸馏水中, 用 Et_2O 萃取。合并有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩得淡黄色液体 (65.03g)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.45 (s, 3), 3.80 (s, 3), 6.55 (dd, 1), 6.66 (d, 1), 7.39 (d, 1).

15

(e) 4-羟基-4-(4-甲氧基-2-甲基硫代苯基)-N-Cbz-哌啶 (7)。

在高真空下, 100℃, 加热七水氯化铈 (III) 2 天, 然后在 140℃ 下加热 2 天。将该原料转移至带有机械搅拌的干燥烧瓶中, 并在 -78℃ 搅拌下悬浮于 700ml 无水 THF 中。将 4-溴-2-(甲基硫代)甲氧基
20 苯的 500ml 无水 THF 溶液冷至 -78℃, 并在 1 小时以上滴加正丁基锂 (2.5M 的己烷溶液 111.5ml), 在滴加过程中维持反应瓶温度在 -70℃ 以下。在 -78℃ 下搅拌该混合物 1.5h, 并在 -78℃ 搅拌下通过粗孔保温导管导入装有 CeCl_3 悬浮液的烧瓶中。在 -78℃ 下搅拌所得桃红色
25 悬浮液 1.5h, 然后在 30min 以上通过导管加入 1-苄基氧基羰基-4-哌啶酮 (65.10g 的 200ml 无水 DMF 溶液), 加完后将反应混合物温热至室温并搅拌过夜 (18h)。向反应混合物中加入 500ml 饱和的 NH_4Cl 溶液中止反应并搅拌 30min。滗出有机层, 减压浓缩并放置一边。向剩

余灰色悬浮溶液中加入 1 L DCM 并搅拌, 经 Celite 滤膜过滤并用 DCM 洗涤 Celite 滤饼。合并所有有机萃取液, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩得粘油状物, 该油状物经硅胶色谱纯化 (1: 1 的 EtOAc: 己烷) 得 85.00g 油状物。

5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1.99 (m,2), 2.12 (m, 2), 2.52 (s, 3), 3.39 (m, 2), 3.81 (s, 3), 4.10 (m, 3), 5.15 (s, 2), 6.71 (dd, 1), 6.95 (d, 1), 7.24 (d, 1), 7.37 (m, 5); MS: 387 (M+H).

(f) 4- (4- 甲氧基- 2- 甲基硫代苯基) - N- Cbz- 哌啶 (8)

在冰冷却和快速搅拌下, 向 4- 羟基- 4- (4- 甲氧基- 2- (甲基硫代) 苯基) - N- Cbz- 哌啶 (50.09g) 的三乙基硅烷 (29.12g) 的浆状混合物中慢慢加入三氟乙酸 (29.60g)。加完后温热反应混合物至室温并搅拌过夜 (18h)。然后将该混合物倒入 300ml 饱和碳酸氢钠溶液中并用 DCM 萃取。合并萃取液, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩得一油状物。该产物经硅胶色谱纯化 (40: 1 到 20: 1 的 DCM: EtOAc 梯度洗脱) 得 42.50g 油状产物。

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (m,2), 1.83 (d,2), 2.46 (s,3), 2.91 (m,2), 3.06 (tt,1), 3.80 (s,3), 4.33 (m,2), 5.14 (s,2), 6.68 (dd,1), 6.76 (d,1), 7.04 (d,1), 7.36 (m,5); MS: m/z 394 (M+Na).

(g) 4- (4- 甲氧基- 2- (S) - 甲基亚磺酰基苯基) - N- Cbz- 哌啶 (9)。

在 - 500ml 烧瓶中加入 11.56g D- 酒石酸二乙酯, 140ml 无水 DCM, 7.96g 异丙氧基钛 (IV) 和 0.50g 水。搅拌该淡黄色溶液 30min, 然后用 10.78g 4- (4- 甲氧基- 2- 甲基硫代苯基) - N- Cbz- 哌啶的 40ml DCM 溶液处理。将反应混合物浸入到 - 30℃ 的水/乙二醇浴中, 搅拌 30min (浴温 - 36℃) 后慢慢加入 5.6ml 6M 的叔- 丁基过氧化氢的壬烷溶液, 并在氮气氛下搅拌 6 天 (浴温 - 38℃)。加入 50ml 水中止反应并剧烈搅拌 1h 温至室温。然后加入 100ml 2.5M NaOH, 继续搅拌 20min, 经 Celite 滤膜过滤并分离, 滤饼用 DCM 洗两次, 每次的 DCM 都用于萃取水相。合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。所得

25

淡黄色油状物经硅胶色谱纯化 (4: 1, EtOAc: DCM) 得产物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62 (m, 2), 1.79 (m, 2), 2.86 (m, 3), 2.87 (s, 3), 4.34 (m, 2), 5.16 (s, 2), 7.00 (dd, 1), 7.18 (d, 1), 7.36 (m, 5), 7.52 (d, 1); MS: m/z 410 ($m+\text{Na}$).

(h) 4- (4- 甲氧基- 2- (S) - 甲基亚磺酰基苯基) 哌啶 (10)

5 将 KOH (1.50g) 溶于 20ml 1: 1 EtOH: 水中, 加入 1.23g 4- (4- 甲氧基- 2- (S) - 甲基亚磺酰基苯基) - N- Cbz - 哌啶。所得混合物在氮气氛下加热回流 18h, 减压浓缩, 残余物溶于 10ml 水中并用 CHCl_3 萃取。合并有机萃取液, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物经硅胶色谱纯化 (19: 1, DCM: MeOH 含 0.5% 氨水) 得 0.38g 10 白色固体。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (m,2), 1.82 (m,2), 2.38 (m,1), 2.70 (s,3), 2.75 (m,2), 3.22 (m,2), 3.88 (s,3), 7.01 (dd,1), 7.28 (d,1), 7.51 (d,1); MS: 254 ($M+\text{H}$).

(I) N- [2- (S) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- 氧代丁基] - N- 甲基- 3- 氟基- 2- 甲氧基- 1- 萘甲酰胺

15 在 Schotten Baumann 反应条件下, N- [(S) - 2- (3, 4- 二氯苯基) - 4- 羟基丁基] 胺 (Miller, SC; WO 95/2577) 与 3- 氟基- 2- 甲氧基- 1- 萘甲酸反应, 得 N- [2- (S) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- 羟基丁基] - N- 甲基- 3- 氟基- 2- 甲氧基- 1- 萘甲酰胺

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+).

20

该醇在标准的 Swern 条件下被草酰氯和 DMSO 氧化得目的产物醛 N- [2- (S) - (3, 4- 二氯苯基) - 4- 氧代丁基] - N- 甲基- 3- 氟基- 2- 甲氧基- 1- 萘甲酰胺。

[^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+)].

实施例 8

5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-吡啶基〕丁基〕-N-甲基-2-乙氧基-3-氰基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

10 将 2-乙氧基-3-氰基-1-萘甲酸(0.106g)、乙二酰氯(0.067g)及 DMF (约 $5\mu\text{l}$) 的溶液搅拌 1.5h, 然后浓缩得到白色残余物 2-乙氧基-3-氰基-1-萘甲酰氯, 并可直接应用。在标准酰化作用条件下, 2-乙氧基-3-氰基-1-萘甲酰氯(0.114g)与 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-吡啶基〕丁基〕-N-甲胺(0.220g)反应得到游离碱(0.264g), 然后转化为柠檬酸盐。

^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.62 (m), 8.08-6.25 (m), 4.64-4.56 (m), 4.23-3.91 (m), 3.17-1.79 (m), 1.37-1.32 (t, $-\text{CH}_3$), 1.24-1.17 (t, $-\text{CH}_3$); MS APCI, m/z = 676 (M^+).

15

所需要的 2-乙氧基-3-氰基-1-萘甲酸按如下方法制备。

(a) 3-乙氧基-4-碘-2-萘甲酸乙酯。

20 将 3-羟基-4-碘-2-萘甲酸(2.0g)、硫酸二乙酯(2.94g)、粉末状碳酸钾(3.52g)及无水丙酮(150ml)的溶液回流加热 18h。将溶液冷至室温, 加入三乙胺(5ml), 并继续搅拌 30min。溶液用 Celite 滤膜过渡, 并用无水丙酮(50ml)洗涤。浓缩滤液得到黄色油状物, 用 EtOAc 稀释, 依次用 1 N HCl(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)及盐水(100ml)洗涤。干燥有机相(硫酸钠), 过滤, 浓缩, 经色谱(0-10% EtOAc 的己烷溶液)纯化得到黄色油状产物(2.29g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 4.35 (m), 4.04 (q), 1.39 (m); MS APCI, m/z = 393 ($M+\text{Na}$).

(b) 1-碘-2-乙氧基-3-氟基萘

根据 Wood, JL; Khatri, NA; Weinreb, SM; Tetrahedron Lett; 51, 4907(1979)的步骤, 将 3-乙氧基-4-碘-2-萘甲酸乙酯(2.29g) 5 浮在二甲苯(100ml)中, 冷至 0℃, 加入氯化二乙基铝(约 15.4mmol) 溶液, 并回流加热 2.5h. 然后将溶液冷至 0℃ 并加入 1 N HCl 酸化至 pH 2, 用 EtOAc 萃取(3×100ml)。合并的 EtOAc 萃取液用饱和的碳酸氢 10 钠水溶液(150ml)和盐水(150ml)洗涤, 干燥(硫酸钠), 过滤, 浓缩, 经色谱(1: 1 EtOAc: DCM, 然后用 10-20% EtOAc 的 DCM 溶液) 纯化得到白色固体产物(0.778g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

(c) 2-乙氧基-3-氟基-1-萘甲酸甲酯。

15 向 1-碘-2-乙氧基-3-氟基萘(0.650g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.045g)、三乙胺(0.305g)及甲醇(30ml)的悬浮液中鼓泡通入一氧化碳 25min, 然后于 70℃ 并在一氧化碳气氛下(1 atm)搅拌 18h. 过滤冷却的溶液, 用甲醇(20ml)和 DCM(20ml)冲洗, 浓缩, 在硅胶(3g)上预吸附并 20 经色谱(0-10% EtOAc 己烷溶液)纯化得到白色固体产物(0.252g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.37 (t, 3H).

(d) 2-乙氧基-3-氟基-1-萘甲酸。

25 将 2-乙氧基-3-氟基-1-萘甲酸甲酯(0.252g)及 LiOH(0.024g), THF(5ml), 水(2ml)和甲醇(2ml)的溶液于室温下 搅拌过夜。溶液用饱和的碳酸氢钠稀释并用 Et_2O 萃取。水层用 1 N HCl 酸化至 pH 2, 并用 Et_2O 萃取。有机层用水(30ml)和盐水(40ml)洗

涂，干燥（硫酸钠），过滤，并浓缩得白色固体（0.141g）。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.00

(b, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

实施例 9

- 5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔2-甲基磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

按照标准还原胺化作用方法，4-(2-甲基磺酰基苯基)哌啶 (Shenvi, AB; Jacobs, RJ; Miller, SC; Chnmacht, CA, Veale, CA. 10 WO 9516682) 与 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺反应，得到游离碱，并转化为标题化合物。

^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74-8.64 (m), 8.08-7.98 (m), 7.94-7.90 (m), 7.81-7.70 (m), 7.67-7.48 (m), 7.39-7.34 (t), 7.10-7.05 (m), 6.90-6.83 (m), 6.31-6.28 (d), 4.59-4.51 (t), 4.04 (s), 4.01 (s), 3.95 (s), 3.96 (s), 3.89-3.65 (m), 3.27 (s), 3.23-3.08 (m), 2.72-2.57 (m), 2.44-2.07 (m), 1.88-1.61 (m), 0.84-0.81 (m); MS APCI, m/z = 678 (M^+).

15 实施例 10

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-乙基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

按照标准酰化作用方法，N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N- 20 乙胺与 3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰氯反应，得到标题化合物，并转化为盐酸盐；mp 160-180°C (dec)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (br., 1H), 8.67 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.8-6.4 (m, 9H), 3.4 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.0 (m, 6H), 1 (m, 3H); MS APCI, m/z = 676 (M^+).

5 所需要的 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-乙胺按如下方法制备。在典型条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕胺 (Miller, SC; WO 9512577) 在 DCM 中用乙酰氯乙酰化。用氢化铝锂将乙酰胺还原为 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕-N-乙胺。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.0 (d,d, 1H, J = 10, 5 Hz), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.9-2.6 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.5 (m, 3H); MS APCI, m/z = 262 (M^+).

10

用碳酸二(叔丁基)酯将胺转化为 N-Boc 保护的加合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.15-7.0 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.0 (br s, 3H); MS APCI, m/z = 262 ($M-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$).

在标准 Swern 条件下, 用乙二酰氯与 DMSO 将醇氧化为醛

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.7 (s, 1H), 7.4 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.2-7.0 (m, 2H), 3.6-2.9 (m, 6H), 1.0 (br., 3H); MS APCI, m/z = 242 ($M-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$).

20 该醛在标准还原烷基化条件下与 4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-哌啶 (Shenvi, AB; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ, Jr.; Veale, CA. WO 9516682) 反应得到 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-乙基-N-叔丁基氨基甲酸酯

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (m, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H), 7.0 (m, 1H), 3.0 (m, 7H), 2.7 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 10H), 1.4 (s, 9H), 1.0 (m, 3H); MS APCI, m/z = 597 (M^+).

该物质在标准条件下用三氟乙脱去 Boc 保护基转化为所需要的胺: N-
 〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰
 5 基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-乙胺

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (br., 1H), 8.3 (br., 1H), 7.95 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.5 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.4 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.3 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.05 (d,d, 1H, J = 10, 5 Hz), 3.85 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.2 (m, 4H), 1.4 (t, 3H, J = 10 Hz); MS APCI, m/z = 567 (M^+);

该物质未经纯化用之。

实施例 11

10 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕-N-甲胺
 (Miller, SC; WO 9512577) 的 DCM 溶液与 10% 的碳酸氢钠水溶液混
 合。混合物冷至 0℃ 并在 30min 以上滴加 3-氟基-2-甲氧基-1-萘
 15 甲酰氯的 DCM 溶液。室温下搅拌过夜后, 浓缩有机相并经柱色谱纯化得
 到 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕-N-甲基-3-
 -氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

^1H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M^+).

20 实施例 12

N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-3-

氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

在标准 Swern 条件下, 用乙二酰氯和 DMSO 将实施例 11 的产物氧化, 得到标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

9.70-9.64 (m), 8.67-8.57 (m), 8.07-7.97 (m), 7.80 (s), 7.72-7.55 (m), 7.52-7.48 (m), 7.40-7.33 (m), 7.12-7.10 (d), 7.04-7.02 (d), 6.87-6.83 (m), 6.37-6.29 (d), 4.53-4.44 (t), 4.11-4.00 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91-3.73 (m), 3.71 (s), 3.45-3.38 (m), 3.33 (s), 3.14 (s), 2.97-2.95 (d), 2.63 (s), 2.60 (s); MS APCI, m/z = 455 (M $^+$).

5

实施例 13

N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4,4-(二甲氧基)丁基]-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

10 按照 Lorette et al., J. Org. Chem., 1960, 25, 521 的方法, 实施例 12 的产物 (300mg) 与 2,2-二甲氧基丙烷 (0.16ml) 和 4-甲苯磺酸 (6mg) 在 DCM (5ml) 中反应, 得到标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

8.64-8.62 (m), 8.08-7.98 (m), 7.75-7.58 (m), 7.39-7.37 (m), 7.13-7.06 (m), 6.96-6.92 (d), 6.88-6.84 (m), 6.35-6.32 (d), 4.50-4.42 (t), 4.14-4.11 (m), 3.94 (s), 3.92-3.75 (m), 3.69 (s), 3.45-3.39 (m), 3.23 (s), 3.16 (s), 3.05-3.00 (m), 2.93-2.85 (m), 2.60 (s), 2.04-1.92 (m); MS APCI, m/z = 471 (M-OCH $_3$).

实施例 14

15 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-甲氧基丁基]-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

实施例 11 的产物 (130mg) 与 60% 氢氧化钠的分散体和碘甲烷 (0.019ml) 在 DMF (2ml) 中反应得到标题化合物。

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64-8.62 (m), 8.08-7.97 (m), 7.73-7.68 (m), 7.65-7.33 (m), 7.07-7.04 (m), 6.93-6.90 (d), 6.83-6.80 (m), 6.33-6.30 (d), 4.54-4.46 (t), 4.08-4.01 (m), 3.94 (s), 3.79-3.76 (m), 3.68 (s), 3.44-3.23 (m), 3.19 (s), 3.16-2.89 (m), 2.60 (s), 2.02-1.82 (m), 1.36-0.83 (m); MS APCI, m/z = 471 (M⁺).

实施例 15

5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲苯-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

10 在标准酰化作用条件下, 3-氟基-2-甲基-1-萘甲酰氯 (0.109g) (在标准条件下由 3-氟基-2-甲基-1-萘甲酸和乙二酰氯制得) 与 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺 (0.200g) 反应, 并转化为柠檬酸盐淡黄色粉末状标题化合物 (0.138g)。

MS APCI, m/z = 646 (M+H); ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.17 (m), 8.01-7.96 (m), 7.84-7.80 (m), 7.62-7.29 (m), 7.10 (d), 6.96 (d), 6.79 (d), 6.50 (d), 4.60-4.52 (m), 4.19-4.11 (m), 3.85-3.79 (m), 3.56-3.50 (m), 3.34-3.15 (m), 3.04-2.88 (m), 2.74-2.53 (m), 2.32-1.60 (m); analysis calculated for C₃₆H₃₇Cl₂N₃O₂S, 1 C₆H₈O₇, 1.3 H₂O, C 58.51, H 5.56, N 4.87, found C 58.50, H 5.46, N 4.82.

所需要的 3-氟基-2-甲基-1-萘甲酸按如下方法制备。

15 (a) 3-氟基-2-羟基-1-萘甲酸甲酯。

20 在用以烘干的 250ml 三颈瓶中装入金属镁 (2.42g, 99.5mmol)。冷至室温后, 加入乙醚 (80ml), 苯 (30ml) 及碘 (12.62g, 49.7mmol)。将反应混合物回流加热 2h 以及碘颜色分散。冷至室温后, 用注射器将溶液转移至 3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酸甲酯 (10g, 41.4mmol) 的苯 (30ml) 的溶液中。用苯 (15ml) 洗涤烧瓶, 在填加苯期间形成黄色沉淀。反应混合物再回流加热 1h。加入 1N HCl 和 EtOAc, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用饱和的 Na₂S₂O₄、NaCl、水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经色谱 (DCM) 纯化得到黄色固体产物 (6.88g, 73

% 收率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 12.82 (s, 1H), 8.81-8.78 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.16 (s, 3H). MS (APCI, negative ion mode) m/z 225.92 (M $^-$).

(b) 3-氟基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸甲酯。

5 0℃下向 3-氟基-2-羟基-1-萘甲酸甲酯 (6.24g, 27.5mmol) 在 DCM (140ml) 的溶液中, 先加入三乙胺 (4.21ml, 30.2mmol), 再加入三氟甲烷磺酸酐 (5.05ml, 30.2mmol)。室温下将反应混合物搅拌 30min。加入饱和的 NaHCO_3 , 用 DCM 萃取水层。合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经色谱 (用 DCM 洗脱) 纯化得到黄色油状产
10 物 (9.6g, 97% 收率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.29-8.04 (d, 1H), 7.01-7.98 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.10 (s, 3H).

(c) 3-氟基-2-甲基-1-萘甲酸甲酯。

15 将 3-氟基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸甲酯 (0.28g, 0.779mmol)、 K_3PO_4 (0.33g, 1.55mmol)、甲硼酸 (0.096g, 1.55mmol) 及 (1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁)-二氯钯 (II) CH_2Cl_2 (64mg, 0.078mmol) 在 THF (8ml) 的溶液在 66℃ 搅拌加热 4.5h。加入饱和的 NaHCO_3 水溶液, 混合物用 EtOAc 萃取 (3X)。合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经色谱 (用 5%, 8% EtOAc/己烷洗脱) 纯化
20 得到白色固体产物 (0.139g, 78% 收率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). MS m/z 226 (M $^+$).

(d) 3-氟基-2-甲基-1-萘甲酸。

将 3-氯基-2-甲基-1-萘甲酸甲酯 (0.139g) 在 THF (7.55ml) 和水 (3ml) 中的溶液用 NaOH 溶液 (1.3ml, 1N) 处理。加入甲醇 (0.5ml), 混合物搅拌回流 27 小时。浓缩混合物并加水处理, 用 DCM 萃取。用 1N HCl 酸化水层并用 EtOAc 萃取。萃取液经干燥、过滤, 除去溶剂得到白色固体产物 (0.1g, 77% 收率)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

14.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87-7.62 (m, 3H), 2.59 (s, 3H); MS APCI (negative ion mode) m/z 210.

实施例 16

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准酰化作用条件下, 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酰氯 (0.212g) (在标准条件下由 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸和乙二酰氯制得) 与 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺 (0.271g) 反应, 转化为柠檬酸盐, 并经过滤从乙醚分离得到淡黄色粉末状标题化合物 (0.433g)。MS APCI, m/z = 747 (M + H);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08-7.97

(m), 7.57-7.20 (m), 7.01-6.93 (m), 6.60-6.56 (m), 4.46-4.38 (m), 4.04-3.57 (m), 3.37-2.94 (m), 2.74-2.60 (m), 2.33-1.61 (m); analysis calculated for C₃₆H₃₉BrCl₂N₂O₄S, 1 C₆H₈O₇, 0.8H₂O, C 52.93, H 5.14, N 2.94, 实测值: C 52.96, H 5.01, N 2.93.

所需要的 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸按如下方法制得。

(a) 3-溴-2,4-二羟基-1-萘甲酸乙酯。

向 2,4-二羟基-1-萘甲酸乙酯 (A. Bruggink and A. Mckillop Tetrahedron Vol. 31, 2607, 1975) (0.1g, 0.43mmol) 的乙腈 (2ml) 的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (84mg, 0.47mmol)。混合物在室温下搅拌 30min。蒸除乙腈并加入 CCl₄。过滤和浓缩溶液。粗产物经色谱 (用 DCM 洗脱) 纯化得到白色固体产物 (0.13g, 93% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 13.61 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (q, 2H), 1.55 (t, 3H). MS APCI (模式) m/z 310.84.

(b) 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸乙酯。

向 3-溴-2,4-二羟基-1-萘甲酸乙酯 (5.8g, 18.6mmol) 的丙酮 (93ml) 的溶液中加入碳酸钾 (6.43g, 46.6mmol) 和硫酸二甲酯 (4.4ml, 46.6mmol)。混合物加热回流过夜并蒸去溶剂。加入水和 EtOAc, 有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经色谱 (用 3-5% EtOAc/己烷洗脱) 纯化得到淡黄色油状产物 (6.23g, 99% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.13 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

(c) 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸。

用 LiOH-水合物 (0.16g) 处理 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸乙酯在 THF (6ml) 和水 (4ml) 中的溶液。加入甲醇 (0.5ml), 混合物搅拌回流 40h。浓缩混合物, 加水处理并用 DCM 萃取。用 1N HCl 酸化水层并用 EtOAc 萃取。萃取液经干燥、过滤, 并除去溶剂得到白色固体产物 (0.33g, 59% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.73 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71-7.56 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

实施例 17

N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基-3-氰基-2-乙基-4-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准酰化作用条件下, 3-氰基-2-乙基-4-甲氧基-1-萘甲酰氯 (0.15g) (在标准条件下由 3-氰基-2-乙基-4-甲氧基-1-萘甲酸和乙二酰氯制得) 与 N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-

[4-[(S)-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-吡啶基]丁基]-N-甲胺(0.23g)反应, 转化为柠檬酸盐, 并从乙醚中过滤中分离得到白色粉末状标题化合物(0.117g)。

MS APCI, m/z = 690 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34-8.13 (m), 8.00-7.30 (m), 7.10-6.99 (m), 6.81-6.51 (m), 4.53-4.22 (m), 4.70-2.56 (m), 2.30-1.08 (m);

分析: 计算值 $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 1 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 1.6 H_2O , C 57.97, H 5.77, N 4.61, 实测值: C 57.98, H 5.62, N 4.46.

5

所需要的 3-氟基-2-乙基-4-甲氧基-1-萘甲酸按如下方法制备。

(a) 3-氟基-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸乙酯。

10 向 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸乙酯(实施例 16)(11.2g, 33.0mmol)的 DMF (88ml)的溶液中加入 CuCN (3.00g, 33.5mmol) 和 2 滴吡啶。将反应混合物放入一预热的油浴(185℃)中加热 6h。将热溶液倾倒入含 130g 冰的浓 NH_4OH (130ml) 中。所得的悬浮液用 DCM 萃取, 用 1N HCl 冰洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经色谱(用 3-8% EtOAc/己烷洗脱)纯化得到白色固体产物(3.81g, 40%
15 收率)。

^1H NMR

(CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 4.52 (q, 2H), 4.36 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 1.48 (t, 3H).

(b) 3-氟基-2-羟基-4-甲氧基-1-萘甲酸乙酯。

20 按照实施例 15 步骤 (a) 所述方法, 将 3-氟基-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸乙酯(3.71g, 13.0 mmol) 转化为黄色固体标题化合物(1.89g, 54% 收率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 13.37 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.49 (s, 3H), 1.54 (t, 3H); MS m/z 272.02 (M+).

(c) 3-氟基-4-甲氧基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸乙

酯。

按照实施例 15 步骤 (b) 所述方法, 将 3-氟基-2-羟基-4-甲氧基-1-萘甲酸乙酯 (1.89g, 6.97mmol) 转化为黄色油状标题化合物 (2.85g, 定量的)。

5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.31 (t, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 4.54 (q, 2H), 4.45 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

(d) 3-氟基-4-甲氧基-2-乙烯基-1-萘甲酸乙酯。

向 3-氟基-4-甲氧基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸乙酯 (1.84g, 4.56mmol) 的 21 ml 无水二噁烷的溶液中加入三丁基乙烯基锡 (1.47ml, 5.03mmol)、LiCl (0.58g, 13.7mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.11g, 0.09 mmol) 及几粒 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚的晶体。将所得悬浮液加热回流 3h。混合物冷至室温, 用饱和的 KF 溶液 (30ml) 处理并搅拌 30min。用 EtOAc 稀释后, 过滤混合物用水和饱和的 NaCl 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。经色谱 (己烷, 3% 和 4% EtOAc/己烷) 纯化后得到白色固体产物 (1.09g, 85% 收率)。

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.24 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.48 (q, 2H), 4.28 (s, 3H), 1.41 (t, 3H). MS m/z 282.04 (M^+).

(e) 3-氟基-2-乙基-4-甲氧基-1-萘甲酸乙酯。

向 3-氟基-4-甲氧基-2-乙烯基-1-萘甲酸乙酯 (1.09g, 3.87mmol) 的 75ml 乙醇的溶液中加入 5% Pd/c (0.16g)。室温下将溶液在氢气 50 psi 气氛下振摇 2h。过滤溶液并用乙醇洗涤, 蒸发得到黄色固体产物 (1.09g, 99% 收率)。

20

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 8.20 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.53 (q, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.35 (t, 3H); MS m/z 284.04 (M^+).

25 (d) 3-氟基-2-乙基-4-甲氧基-1-萘甲酸。

用 LiOH-水合物 (0.34g) 处理 3-氟基-2-乙基-4-甲氧基-

1- 萘甲酸乙酯 (1.09g) 在 THF (13ml) 和水 (9ml) 中的溶液。加入甲醇 (0.5ml), 混合物搅拌回流 22h。浓缩混合物, 加水处理并用 DCM 萃取。用 1N HCl 酸化水层并用 EtOAc 萃取。萃取液经干燥过滤, 并除去溶剂得到粗产物。粗产物经色谱 (用 1-5% MeOH 在含 1% HOAc 的 DCM 的溶液洗脱) 纯化得到黄色固体产物 (0.14g, 14% 收率)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.86 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 1.31 (t, 3H). MS APCI (负性模式) m/z 253.88.

实施例 18

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准酰化作用条件下, 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰氯 (1.33g) (在标准条件下, 由 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸和乙二酰氯制备) 与 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺 (2.29g) 反应, 并转化为柠檬酸盐得到淡黄色粉末状标题化合物 (3.57g)。MS APCI, m/z = 660 ($M+H$);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.19 (m), 7.99-7.82 (m), 7.57-7.31 (m), 7.14-7.11 (d), 7.00-6.98 (m), 6.80 (d), 6.53-6.50 (m), 4.60 (t), 4.38 (t), 3.69-3.49 (m), 3.32-2.55 (m), 2.37-1.61 (m), 1.39-1.10 (m); 分析: 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 1 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 1.35 H_2O , C 58.88, H 5.71, N 4.79, 实测值: C 58.86, H 5.57, N 4.70.

所需要的 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸按如下方法制备。

(a) 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸乙酯。

向 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸甲酯 (实施例 24) (5.98g, 25.2mmol) 的 500ml 乙醇溶液里加入 5% Pd/c (1.5g)。于室温下将溶液在氢气 50psi 气氛下振摇 6h。过滤溶液并用乙醇洗涤。蒸发乙醇得到黄色固体产物 (5.39g, 89% 收率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 1.37 (t, 3H); MS m/z 239.98 ($M+H$).

3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸甲酯的制备也可选择按照实施例 15 (b) 所述的步骤, 经 3-氟基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸甲酯(实
5 施例 15 (b) 的反应, 除了用三乙基甲硼烷代替甲硼酸之外。

(b) 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸

于 75°C 将 3-氟基-2-乙基-1-萘甲酸乙酯的 10g 三甲基甲硅基
碘的溶液加热过夜。加入 1N HCl, 混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机
层经干燥、过滤和浓缩。粗产物经色谱 (5% MeOH/DCM 含 1% HOAc) 纯
10 化得到黄色固体产物 (4.35g, 95% 收率)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17-8.09 (dd, 1H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 2.91 (q, 2H), 1.29 (t, 3H); MS (APCI 负性模式) m/z 223.90.

实施例 19

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔2-甲基亚磺酰基苯
15 基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺
柠檬酸盐。

在标准还原酰化作用条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)
-4-〔4-氧代丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺
(0.301g) 与 4-(2-甲基磺酰基苯基)-1-哌啶 (0.162g) 反应,
20 并转化为柠檬酸盐得到白色粉末状标题化合物 (0.359g)。

MS APCI $m/z=577$ ($M+H$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25-8.19 (m), 8.06 (m), 7.84-7.82 (m), 7.63-7.34 (m), 7.13 (d), 7.00-6.97 (d), 6.81-6.80 (d), 6.52-6.45 (m), 4.61(t), 4.44-4.35 (m), 3.68-3.64 (m), 3.50-2.55 (m), 2.32-1.74 (m), 1.59 (s), 1.39-1.07 (m); 分析: 计算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 1.0 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 0.8 H_2O , C 58.47, H 5.55, N 4.76, 实测值: C 58.54, H 5.44, N 4.62.

所需要的化合物 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-

氧代丁基]-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺按如下方法制备。

(a) N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺。

- 5 在冷却(0℃)及搅拌下,向(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基-N-甲胺(0.882g, 3.55mmol)在DCM(25ml)和1N NaOH(4,44ml)的混合物中滴加式3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰氯(0.866g, 3.55mmol)的DCM(10ml)溶液。于0℃搅拌混合物2.5h,加入H₂O和DCM,混合物用DCM萃取。合并的有机层经干燥、过滤及浓
10 缩。经色谱(0%, 50%, 100% EtOAc 在 Et₂O 中的溶液)纯化得到白色固体标题化合物(1.25g, 77%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.18 (m), 7.86-7.79 (m), 7.61-7.45 (m), 7.37-7.31 (m), 7.08-7.05 (d), 6.96-6.94 (d), 6.76 (d), 6.50-6.44 (m), 4.64-4.56 (m), 4.42 (m), 3.71-3.03 (m), 2.73-2.69 (m), 2.58-2.55 (d), 2.05-1.63 (m), 1.52-1.16 (m); MS m/z 455.23 (M+H).

- (b) N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基]-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺。
15

- 在冷却(-78℃)及搅拌下,向乙二酰氯(0.33ml, 3.78mmol)的DCM(10ml)溶液中滴加DMSO(0.54ml, 7.58mmol)的DCM(5ml)溶液。于-78℃搅拌溶液5min,并滴加N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-N-甲基-3-氟基-2-乙基-1-萘甲酰胺
20 (1.15g, 2.52mmol)的DCM(6.0ml)溶液及DMSO(2.9ml)。于-78℃继续搅拌30min,然后于室温下搅拌2h。加入1N HCl(75ml)和DCM(75ml),有机层经干燥(MgSO₄)、过滤和浓缩。经色谱(50% Et₂O 在 DCM 中的溶液)纯化得到白色糊状固体标题化合物(1.01g, 89%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s), 9.57 (s), 8.28-8.19 (m), 7.92-7.78 (m), 7.61-7.46 (m), 7.39-7.29 (m), 6.99-6.97 (d), 6.94-6.91 (d), 6.73 (d), 6.51-6.47 (dd), 6.38 (d), 4.68-4.54 (m), 3.82-3.80 (m), 3.61-3.45 (m), 3.34-3.27 (m), 3.08-2.91 (m), 2.71-2.52 (m), 2.06-2.02 (m), 1.35-1.29 (m), 1.08-1.03 (t); MS m/z 453.15 ($M+H$).

实施例 20

5 N-〔2- (S) - (3,4-二氯苯基) - 4-〔4-〔(S) - 2-甲基亚磺酰基苯基〕 - 1-哌啶基〕丁基〕 - 3-氟基 - 2-甲氧基 - 1-萘甲酸柠檬酸盐。

10 在标准作用条件下, 3-氟基 - 2-甲氧基 - 1-萘甲酸 (155mg) 与乙二酰氯反应得到酰氯, 未纯化用之。在标准酰化作用条件下, 酰氯与 N-〔(S) - 2- (3,4-二氯苯基) - 4-〔4-〔(S) - 2-甲基亚磺酰基苯基〕 - 1-哌啶基〕丁基〕 - 胺 (300mg) 和三乙胺混合, 经萃取和色谱纯化 (5% 甲醇在 DCM 中的溶液) 后得到白色粉末状产物 (300mg, 67%), 并在标准条件下转化为柠檬酸盐。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76-8.61 (m), 8.56 (s), 8.02-8.00 (d), 7.84-7.80 (m), 7.69-7.55 (m), 7.53-7.47 (m), 7.45-7.25 (m), 7.19-7.17 (d), 3.89 (s), 3.86-3.75 (m), 3.56-3.50 (m), 3.44-3.27 (m), 3.07-3.04 (m), 2.94-2.90 (m), 2.82-2.79 (m), 2.65 (s), 2.22-2.15 (m), 2.13-1.92 (m), 1.76-1.39 (m); MS APCI, m/z = 648 ($M+$).

15 所需要的 N-〔(S) - 2- (3,4-二氯苯基) - 4-〔4-〔(S) - 2-甲基亚磺酰基苯基〕 - 1-哌啶基〕丁基〕 - 胺按如下方法制得。
(a) 〔2- (S) - (3,4-二氯苯基) - 4-〔4-〔(S) - 2- (甲基亚磺酰基) 苯基〕 - 1-哌啶基〕丁基〕 - 邻苯二甲酰胺。

20 在标准还原胺化作用条件下, 在氟基硼氢化钠存在下, 4-〔(S) - 2-甲基亚磺酰基苯基〕 - 哌啶 (5.06g) 与 N-〔(S) - 2- (3,4-二氯苯基 - 4-氧代丁基) - 邻苯二甲酰胺 (Bernstein, PR; Miller, SC. EP 709376, 1996) (8.2g) 反应, 经萃取和色谱纯化 (5% 甲醇在 DCM 中的溶液) 后得到产物 (6.0g, 46%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.78 (m), 7.57-7.56 (d), 7.53-7.46 (m), 7.41-7.38 (m), 7.24-7.19 (dd), 3.86-3.75 (m), 3.39-3.34 (m), 3.19-3.16 (m), 2.89-2.85 (d), 2.79-2.75 (d), 2.64 (s), 2.62-2.57 (m), 2.19-2.15 (m), 2.10-2.08 (m), 1.90-1.79 (m), 1.69-1.54 (m); MS APCI, m/z = 569 (M⁺).

(b) N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-胺。

- 5 将〔2-(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-(S)-2-(甲基亚磺酰基)苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-邻苯二甲酰亚胺(6.13g)溶于甲醇(100ml)中,滴加胼(0.8ml),混合物加热回流30min。将反应混合物冷至室温并用水终止反应,用DCM稀释,用热水萃取,干燥(MgSO₄),并浓缩,萃取和色谱纯化(5-10%甲醇,1%NH₄OH在DCM
10 中的溶液)后得到玻璃状固体(4.7g,定量的)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.81 (m), 7.56-7.40 (m), 7.25-7.19 (dd), 3.39-3.20 (m), 2.93-2.89 (m), 2.82-2.71 (m), 2.65 (s), 2.30-2.07 (m), 1.93-1.87 (m), 1.71-1.57 (m); MS APCI, m/z = 439 (M⁺).

实施例 21

- 15 N-〔2-(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-(1-丙烯基)-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

- 在标准酰化作用条件下,3-氟基-2-(1-丙烯基)-1-萘甲酰氯(0.028g)(在标准条件下由3-氟基-2-(1-丙烯基)-1-萘甲酸和乙二酰氯制得)与N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺
20 (0.055g)反应,并转化为柠檬酸盐得到白色粉末状标题化合物。

MS APCI, m/z = 672 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d), 7.93-7.80 (m), 7.51 (m), 6.61-6.47 (m), 3.49 (m), 3.43-3.21 (m), 2.72-2.36 (m), 2.00-1.93 (m); mp 112 °C.

所需要的 3-氟基-2-(1-丙烯基)-1-萘甲酸按如下方法制备。

(a) 3-氟基-2-烯丙基-1-萘甲酸甲酯。

将 3-氟基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸甲酯 (实施例 15) (0.310g, 0.86mmol)、无水氯化锂 (0.307g, 7.25mmol)、三苯基膦 (0.136g, 0.52mmol) 及二氯双(三苯基膦)钨(II) (0.073g, 0.10mmol) 的 DMF (10ml) 溶液搅拌, 加入烯丙基三丁基锡 (0.535ml, 1.73mmol)。加入 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚晶体, 于 120℃ 氮气氛下加热混合物 45min。加入水 (15ml) 和乙醚 (15ml), 有机相依次用 1N HCl (3×50ml) 和饱和的 KF 水溶液 (3×50ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 经柱色谱纯化 (15% 醚/己烷) 后得到无色油状产物 (0.040g, 14%)。

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.04-5.91 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (m, 2H).

15 (b) 3-氟基-2-(1-丙烯基)-1-萘甲酸。

用 LiOH-水合物 (0.020g, 0.48mmol) 和 MeOH (3ml) 处理 3-氟基-2-烯丙基-1-萘甲酸甲酯 (0.040g, 0.16mmol) 的 THF (3ml) 和水 (1ml) 的溶液, 并加热回流 72h。浓缩混合物, 并加入水和 1N NaOH 处理, 用 DCM (3×25ml) 萃取。酸化 (1N HCl) 水层, 所得的白色沉淀用 DCM (3×50ml) 萃取。干燥合并的有机萃取液, 过滤并浓缩得到黄色油状产物 (0.026, 70%)。

MS APCI, m/z = 236 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.44 (m, 1H), 1.95 (m, 3H).

实施例 22

25 N-[(S) - (3,4-二氯苯基) - 4-[4-[(S) - 2-甲基亚磺酰基苯基] - 1-吡啶基] 丁基] - N-甲基-3-溴-2-甲氧基-1-萘

甲酰胺柠檬酸盐。

在标准酰化作用条件下，3-溴-2-甲氧基-1-萘甲酰氯 (0.149g, 0.50mmol) (在标准条件下由3-溴-2-甲氧基-1-萘甲酸和乙二酰氯反应制得) 与 N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-N-甲胺 (0.226g, 0.50mmol) 反应，并转化为柠檬酸盐得到淡色粉末状标题化合物 (0.150g, 4.2%)。

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (m), 7.92-7.75 (m), 7.56-7.40 (m), 6.27 (m), 3.82 (s), 3.59-3.10 (m), 2.89-2.50 (m), 1.81 (m); MS APCI, m/z = 717 (M⁺).

所需要的3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酸按如下方法制备。

10 (a) 2-羟基-1-萘甲酸甲酯。

向2-羟基-1-萘甲酸 (15.40g, 0.082mol) 的丙酮 (400ml) 溶液中先加入 NaHCO₃ (6.88g, 0.082mol)，再加入硫酸二甲酯 (23.23ml, 0.246mol)，并加热回流 1h。将混合物冷至室温并用水 (150ml) 终止反应，用 DCM 萃取，干燥并浓缩得到产物 (16.05g, 97%)。

15

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.94 (s, 3H); MS APCI, m/z = 201 (M⁺).

(b) 2-羟基-5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸甲酯。

向2-羟基-1-萘甲酸甲酯 (16.50g, 0.082mol) 的乙酸 (225ml) 溶液中加入 10% Pd/c (1.65g, 10wt%)，于 60℃ 在氢气氛 (50 psi) 下振荡混合物 48h。混合物经过滤、干燥和浓缩得到产物 (15.99g, 95%)。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.73 (m, 4H); MS (APCI, 负离子模式), m/z = 205 (M⁻).

(c) 3-溴-2-羟基-5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸甲酯。

25 向2-羟基-5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸甲酯 (10.40g, 0.050mol)

和乙酸钠 (7.44g, 0.090mol) 的乙酸 (180ml) 溶液中滴加溴 (10.47g, 0.066ml) 的乙酸 (72ml) 溶液。80℃加热 1h 后反应混合物经冷却, 浓缩, 残余物用水稀释, 用 EtOAc 萃取, 干燥有机相, 浓缩并经色谱纯化 (2% EtOAc 的己烷溶液) 得白色固体产物 (11.13g, 77%)。

5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ

9.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.66 (m, 4H); MS APCI, $m/z = 283$ (M^+).

(d) 3-溴-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸甲酯

向 3-溴-2-羟基-5,6,7,8-四氢-1-萘甲酸甲酯 (11.13g, 0.039mol) 的丙酮 (250ml) 溶液中加入硫酸二甲酯 (4.43ml, 0.047mol) 和碳酸钾 (6.48g, 0.047mol), 加热回流反应混合物过夜。冷却反应混合物至室温, 加入三乙胺 (25ml), 搅拌 0.5h 后反应混合物经过滤, 浓缩, 用 EtOAc (100ml) 稀释, 依次用 1N HCl, 饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 并用 EtOAc 萃取。合并有机相, 干燥, 过滤, 浓缩并经色谱纯化 (3% EtOAc 的己烷溶液) 得白色固体产物 (7.3g, 63%)。

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.75 (m, 4H).

(e) 3-溴-2-甲氧基-1-萘甲酸甲酯

在回流温度下搅拌 3-溴-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘基-1-羧酸甲酯 (1.00g, 3.34mmol), N-溴代琥珀酰亚胺 (1.31g, 7.35mmol) 和 2,2'-偶氮二异丁腈 (500g) 的 10ml 四氯化碳混合物 18h。从冷却后的混合物中过滤出琥珀酰亚胺并用四氯化碳充分洗涤, 滤液经浓缩得一黄色油状物, 该油状物主要含有 3,5,8-三溴-2-甲氧基-5,6,7,8-四氢基-1-羧酸甲酯。

$[\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.33

(d,2, $J=9\text{Hz}$), 2.68 (d,2, $J=12\text{Hz}$), 3.89 (s,3), 3.99 (s,3), 5.54 (bs,1), 5.83 (bs,1), 7.62 (s,1)].

25

将该油状物溶于 10ml 二甲苯中，加热回流 11h，在此过程中有 HBr 放出。反应混合物冷却后减压浓缩，残余物溶于 DCM 中并经色谱纯化（0 - 5% EtOAc 的己烷溶液）得产物（0.48g，48%）

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.98 (s,3), 4.06 (s,3), 7.46 (t,1, $J=9$ Hz), 7.53 (t,1, $J=9$ Hz), 7.73 (d,1, $J=9$ Hz), 8.15 (s,1). MS APCI, $m/z = 297$ (M^+).

5

(f) 3-溴-2-甲氧基-1-萘甲酸

用 LiOH 单水物（0.079g，1.88mmol）和 MeOH（3ml）处理 3-溴-2-甲氧基-1-萘甲酸甲酯（0.250g，0.85mmol）的 THF（6ml）和水（2ml）溶液，加热反应混合物回流 48h。浓缩该混合物，用水和 1N NaOH 稀释，用 DCM 萃取。水层酸化（1N HCl）得白色沉淀，用 DCM 萃取。合并有机萃取液，干燥，过滤并浓缩得黄色油状产物（0.230g，97%）。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.8 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); MS APCI (负性离子模式), $m/z = 281$ (M^-).

实施例 23

15 N-〔2-（S）-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔2-（S）-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-（2,2,2-三氟乙氧基）-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准条件下，用草酰氯将 2-（2,2,2-三氟乙氧基）-3-氟基-1-萘甲酸转化成相应的酰氯。该原料（0.063g）与 N-〔（S）-2-（3,4-二氯苯基）-4-〔4-〔（S）-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺（0.096g）在标准的酰化条件下反应，并将产物转变成柠檬酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78-8.73 (m), 8.14-6.85 (m), 6.20-6.17 (m), 4.84-4.43 (m), 4.072-1.78 (m); MS APCI, $m/z = 730$ (M^+).

25 所需要的 2-（2,2,2-三氟乙氧基）-3-氟基-1-萘甲酸按下述方法制备。

(a) 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-氟基-1-萘甲酸甲酯

将 3-氟基-2-羟基-1-萘甲酸甲酯(实施例 15, 步骤(a)) (0.050g) 和粉状碳酸钾 (0.060g) 与 4ml 无水丙酮混合。加入 2,2,2-三氟乙基 triplate (0.102g) 并加热所得悬浮液回流 2h。冷却后过滤, 减压浓缩得一白色固体。将该固体溶于 EtOAc 并经一小硅胶柱过滤。所得溶液经减压浓缩得白色固体产物 (0.075g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s), 7.92-7.88 (m), 7.75-7.69 (dd), 7.65-7.60 (dd), 4.65-4.57 (q), 4.07 (s); ^{19}F NMR (282 MHz, 1H decoupled, CFCl_3) δ -72.37 (s).

(b) 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-氟基-1-萘甲酸盐

将 2-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-氟基-1-萘甲酸甲酯 (0.075g) 和 LiOH 单水物 (0.015g) 溶于 3ml THF, 1ml 水和 1ml MeOH 的混合溶剂中。加热所得溶液回流 4h, 然后冷却至室温, 用 1N HCl 酸化到 pH 2。用饱和 NaHCO_3 溶液调酸化后的溶液至碱性 (pH 8) 并搅拌过夜。将溶液移至分液漏斗中, 加入 15ml 水并用 30ml 乙醚萃取。水相用 1N HCl 酸化到 pH 2, 用 EtOAc 萃取白色悬浮液。EtOAc 相用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩得白色固体产物 (0.057g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.30 (b), 8.79 (s), 8.18-8.12 (d), 7.94-7.91 (d), 7.86-7.81 (dd), 7.75-7.69 (dd), 4.90-4.79 (q).

实施例 24

N-[(S) - 2 - (3,4-二氯苯基) - 4 - [4 - [(S) - 2 - 甲基亚磺酰基苯基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 甲基 - 3 - 氟基 - 2 - 乙烯基 - 1 - 萘甲酰胺柠檬酸盐

3-氟基-2-乙烯基-1-萘甲酰氯 (0.056g) (用 3-氟基-2-乙烯基-1-萘甲酸和草酰氯在标准条件下制得) 与 N-[(S) - 2 - (3,4-二氯苯基) - 4 - [4 - [(S) - 2 - 甲基亚磺酰基苯基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 甲胺 (0.167g) 在标准的酰化条件下反应, 并将产物转变成柠檬酸盐得一淡色粉末状标题化合物 (0.220g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72-8.64 (m), 8.11-5.41 (m), 4.57-4.49 (m), 4.29-4.06 (m), 4.06 (b), 3.69-1.78 (m); MS APCI, m/z = 658 (M^+).

所需要的 3- 氟基 - 2 - 乙烯基 - 1 - 萘甲酸按下述方法制备。

(a) 3- 氟基 - 2 - 乙烯基 - 1 - 萘甲酸甲酯。

- 5 向 3- 氟基 - 2 - 三氟甲磺酰基氧基 - 1 - 萘甲酸甲酯 (实施例 15) (0.15g, 0.417mmol) 的 4ml 无水二噁烷溶液中加入三丁基乙烯基锡 (0.134ml, 0.459mmol), LiCl (0.053g, 1.252mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.020mmol) 和少量 2,6- 二叔丁基 - 4 - 甲基苯酚晶体。所得悬浮液加热回流 2h, 然后冷却至室温, 用 KF 溶液 (1g KF, 10 ml 水) 处理并
- 10 搅拌 30min。用 EtOAc 稀释, 过滤, 并用水和饱和 NaCl 洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩并经色谱纯化 (0 - 19 % EtOAc 的己烷溶液) 得白色固体产物 (0.088g, 88 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s), 7.89-7.84 (d), 7.81-7.78 (d), 7.72-7.66 (dd), 7.64-7.56 (dd), 7.07-6.97 (dd), 5.90-5.84 (d), 5.75-5.71 (d), 4.01 (s).

15 (b) 3- 氟基 - 2 - 乙烯基 - 1 - 萘甲酸盐

- 将 3- 氟基 - 2 - 乙烯基 - 1 - 萘甲酸甲酯 (0.087g, 0.366mmol) 和 LiOH 单水合物 (0.23g, 0.550mmol) 与 3ml THF, 1ml 水, 和 1ml MeOH 的混合溶剂混合。所得溶液加热回流 6h, 然后冷却, 加入 10ml 饱和 NaHCO_3 溶液, 用 20ml Et_2O 萃取。然后水相用 1N HCl 酸化到 pH 2 并用 EtOAc
- 20 萃取。有机相经盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩得一白色固体。该固体用 MeOH 和甲苯处理并减压浓缩。所得固体再用 MeOH 和甲苯处理并减压浓缩得白色固体产物 (0.075g, 91 %)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.08 (b), 8.73 (s), 8.14-8.11 (d), 7.89-7.70 (m), 7.06-6.96 (dd), 5.96-5.90 (d), 5.81-5.77 (d).

25 实施例 25

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔2-噻唑-2-基氧基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

5 在标准还原胺化作用条件下, 4-〔2-噻唑-2-基氧基苯基〕-哌啶三氟乙酸盐与 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺反应, 并转化为柠檬酸盐 (25% 收率)。

¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d), 8.03 (m), 7.78-7.19 (m), 7.08-6.80 (m), 6.31 (d), 4.52 (t), 4.06-3.94 (m), 3.93 (d), 3.92-3.70 (m), 3.54-1.60 (m). MS APCI, m/z = (M⁺); 699.

10 所需要的 4-〔2-噻唑-2-基氧基苯基〕-哌啶按如下方法制备。
(a) 4-〔2-〔(5-溴噻唑-2-基)氧基〕苯基〕-1-N-Cbz-1-哌啶。

15 在氮气氛下, 将 2,5-二溴噻唑 (430mg) 溶于 DMF 中, 并加入 4-(2-羟基苯基)-N-Cbz-哌啶 (500mg) 和碳酸钾 (670mg)。反应加热至 100℃ 过夜, 然后冷却。用 EtOAc 稀释; 用水、盐水洗涤; 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经色谱 (15% EtOAc 的环己烷溶液) 纯化得到油状的目的产物 (500mg)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.13 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.63 (m, 2H). MS APCI, m/z = (M⁺); 473.

20 (b) 4-〔2-〔噻唑-2-基氧基〕苯基〕-哌啶三氟乙酸盐。

25 在氮气氛下, 将 4-〔2-〔5-溴噻唑-2-基)氧基〕苯基〕-1-N-Cbz-1-哌啶 (500mg) 溶于 2-丙醇 (20ml) 中, 并加入 10% 的钯炭 (220mg)。混合物在氢气 (50psi) 氛下振摇过夜。过滤并减压浓缩。将残余物溶于 TFA (10ml) 中, 回流加热 10min, 冷却并减压浓缩。将残余物分配在 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液之中, 分离并干燥有机层, 过滤并减压浓缩得到黄色固体状目的化合物 (370mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.16 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.02 (m, 4H). MS APCI, $m/z = (M^+)$; 261.

实施例 26

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-3-氟基-2-甲基磺酰基氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准还原胺化作用条件下, 4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基-苯基〕 (0.215g, 0.900mmol) 在氟基氢硼化钠存在下与 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-3-氟基-2-甲基磺酰基氧基-1-萘甲酰胺 (0.454g, 0.900mmol) 反应。粗产品经梯度色谱 (用 2-4% MeOH/DCM 洗脱) 纯化得到白色固体产品 (0.513g, 80% 收率)。

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.16 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.03-1.70 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.31 (m, 3H); MS APCI, $m/z = 712 (M^+)$;

的计算值: $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}_2$, 1.0 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, 1.0 水, C 53.36, H 4.91, N 4.55, 实测值: C 53.31, H 4.86, N 4.49.

(a) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

在 Schotten Baumann 条件下, 3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰氯 (3.99g, 16.29mmol) 与 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕胺反应, 经色谱纯化 (0.5-5% MeOH/DCM) 得到白色固体产物 (5.51g, 77% 收率)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65-7.32 (m, 5H), 7.14 (dd, 1H), 6.18 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.8-3.68 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.77 (m, 1H); MS APCI, $m/z = 443 (M^+)$.

(b) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-叔丁基二甲基甲硅烷

基氧基丁基]-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

在典型条件下, N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺 (5.51g, 12.46mmol) 与叔丁基二甲基氯甲硅烷 (2.81g, 18.69mmol) 和三乙胺 (2.02g) 在 DCM 中反应, 经色谱 (用 50-70% Et₂O 的环己烷溶液洗脱) 纯化得到白色固体产物 (6.48g, 94% 收率)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62-7.36 (m, 5H), 7.16 (dd, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.016 (s, 6H); MS APCI, m/z = 557 (M⁺).

(c) N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基丁基]-3-氟基-2-羟基-1-萘甲酰胺。

将盛有磁搅拌子和镁屑 (0.68g, 27.96mmol) 的 250ml 三颈瓶用火烤干并在氩气氛下冷至室温。加入乙醚 (30ml)、苯 (15ml) 及碘 (3.55g, 13.98mmol) 后, 反应混合物回流加热 2h。冷却后, 将溶液经套管转移至盛有 N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基丁基]-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺 (6.48g, 11.65mmol) 的 108ml 苯溶液的烧瓶中。继续回流加热 1h, 然后冷却室温。加入 1N HCl 和 DCM 并搅拌 15min。混合物用水洗两次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩得到定量收率的淡黄色固体。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.91 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.45-7.13 (m, 6H), 6.28 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.62-3.25 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.70 (s, 9H), .011 (s, 6H); MS APCI, m/z = 543 (M⁺).

(d) N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基丁基]-3-氟基-2-甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酰胺。

在典型条件下, N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基丁基]-3-氟基-2-羟基-1-萘甲酰胺 (2.40g, 4.42mmol) 与甲烷磺酰氯 (0.51g, 4.95mmol) 和三乙胺 (1.13g) 在 DCM 中反应, 然后经色谱 (用 40% 环己烷/Et₂O 洗脱) 纯化得到白色固体产

物 (1.82g, 67% 收率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.47-7.4 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 6.27 (t, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.028 (s, 6H); MS APCI, m/z = 621 (M^+).

5 (e) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-3-氟基-2-甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酰胺。

10 在一个圆底烧瓶中盛有 5% HF 的 CH_3CN 溶液 (含 44.2ml 49% 的 HF 水溶液及 397.6ml CH_3CN)，加入 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基丁基]-3-氟基-2-甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酰胺 (2.74g, 4.42mmol) 的 40ml CH_3CN 溶液。室温下搅拌 4h 后，加入 DCM、水终止反应，然后加入 NaHCO_3 调节至 pH 7。收集有机层，用水洗两次，干燥，过滤，并浓缩。残余物经色谱 (0.5-2.0 % MeOH/DCM) 纯化得到白色固体产物 (2.14g, 96% 收率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.64 (m, 1H); MS APCI, m/z = 507 (M^+).

15 (f) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基]-3-氟基-2-甲基磺酰基氧基-1-萘甲酰胺。

20 在标准 Swern 氧化条件下，N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-3-氟基-2-甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酰胺与乙二酰氯和 DMSO 在 DCM 中反应。然后 DCM 层用水洗，并经梯度色谱 (1%, 20%, 及 50% $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$) 纯化得到白色固体产物 (24% 收率)。

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H); MS APCI, m/z = 505 (M⁺).

实施例 27

5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔2-(甲氧基-1,2-二氧代乙基氨基)苯基]-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

10 在标准还原胺化作用条件下, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)]-4-氧代丁基-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺与 4-(2-(甲氧基-1,2-二氧代乙基氨基)苯基)哌啶盐酸盐反应。将产物转化为柠檬酸盐并得到白色粉末。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (m),

8.04 (m), 7.80-6.83 (m), 6.33 (m), 4.52 (m), 3.95 (s), 3.85 (s), 3.33 (m), 3.20-2.60 (m), 2.65-2.40 (m), 2.30-1.65 (m); MS APCI, m/z = 701 (M+H).

所需要的 4-(2-(甲氧基-1,2-二氧代乙基氨基)苯基)哌啶盐酸盐按下法制得。

15 (a) 4-(2-氨基苯基)哌啶。

20 将 4-(2-硝基苯基)哌啶盐酸盐(根据 Shimizu, N.; Kitamura, T.; Watanabe, K; Yamaguchi, T.; Shigyo, H.; Ohta, T.; Tetrahechmon Letters 34 1993, 3421)的方法, 用 2-硝基溴苯与 4-溴哌啶进行 (illmann 偶联制得) (6.90g) 溶于乙酸 (100ml) 中, 加入二氧化铂 (1.60g), 混合物在 Parr 摇动器上在 50psi 氢气压下氢化 4h。溶液经过滤和蒸发得到黄色油状目的化合物, 该化合物直接用于下面的反应中。MS APCI, m/z = 177 (M+H)。

(b) 4-(2-氨基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯。

25 加入碳酸钾将 4-(2-氨基苯基)哌啶 (4.04g) 的水 (200ml) 溶液调至 pH 9 并在冰-水浴中冷却。滴加碳酸二叔丁基酯 (5.20g) 的

1,4-二噁烷 (80ml) 溶液。搅拌溶液 3h 以上逐渐温至室温。再加碳酸钾至维持 pH 9。用乙醚萃取, 干燥有机萃取物并蒸发。残余物经色谱纯化, 用洗脱剂 3: 1 环己烷: EtOAc 洗脱, 得到目的化合物 (3.26g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 6.87 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.91 (s, 2H, NH₂), 4.04 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (m, 2H); MS APCI, m/z = 177 (M-Boc), 299 (M+Na).

5

(c) 4-(2-(甲氧基-1,2-二氧代乙基氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯

将甲基乙二酰氯 (0.094g) 加到 4-(2-氨基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.172g) 和三乙胺 (0.073g) 的 DCM (4ml) 溶液中, 搅拌过夜并用 1N 盐酸稀释。干燥有机相并蒸发得到油状目的化合物 (0.207g)。

MS APCI, m/z = 362

(M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.30 (br, 1H, NH), 4.24 (m, 2H), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

(d) 4-(2-(甲氧基-1,2-二氧代乙基氨基)苯基)哌啶盐酸盐。

在 0℃ 下 5min 内将氯化氢气体缓慢鼓泡通过含有 4-(2-(甲氧基-1,2-二氧代乙基氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.140g) 的 EtOAc 溶液 (8ml)。反应溶液经蒸发得到目的化合物的白色固体, 并直接用于下面的反应。

实施例 28

20 N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-[4-[2-(N,N-二甲基氨基羰基氨基)苯基]-1-哌啶基]丁基]-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

25 N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺在标准还原胺化作用条件下与 4-[2-(N,N-二甲基氨基羰基氨基)苯基]-哌啶盐酸盐反应。将产物转化为柠檬酸盐并得到其白色粉末。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (m), 8.02 (m), 7.87-7.19 (m), 6.33 (m), 4.53 (m), 3.95 (s), 3.33 (m), 2.92 (m), 2.65-2.49 (m), 1.85 (m), 1.75 (m); MS APCI, m/z = 686 (M+H).

所需要的 4-〔2- (N,N-二甲基氨基羰基氨基) 苯基〕-哌啶盐酸盐按如下方法制备。

- 5 (a) 4-〔2- (N,N-二甲基氨基羰基氨基) 苯基〕-哌啶-1-羧酸叔丁基酯。

将三光气 (0.305g) 加到 4- (2-氨基苯基) -哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (实施例 27) (0.260g) 的 DCM (25ml) 溶液中。强烈搅拌下快速加入三乙胺 (0.115g)。15min 后加入 2M 二甲基胺的 THF (5ml) 溶液并搅拌混合物 1h。用 1N HCl 稀释并用 DCM 萃取。干燥有机萃取液并蒸发，得到无色油状目的化合物 (0.415g)。

MS APCI, m/z = 248 (M-Boc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

(b) 4-〔2- (N,N-二甲基氨基羰基氨基) 苯基〕-哌啶盐酸盐。

- 15 在 0℃ 下 5min 内将氯化氢气体缓慢鼓泡通过含有 4- (2- (N,N-二甲基氨基羰基氨基) 苯基) 哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.297g) 的 EtOAc 溶液 (10ml)。反应液经蒸发得到目的化合物的白色固体 (0.240g)。MS APCI, m/z = 246 (M+H)。

实施例 29

- 20 N-〔(S)-2- (3,4-二氯苯基) -4-〔4-〔2- (N-氧代-N,N-二甲基氨基) 苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺三氟乙酸盐。

- 25 在标准还原胺化作用条件下，4- (2- (N-氧代-N,N-二甲基氨基) -苯基哌啶与 N-〔2- (S)- (3,4-二氯苯基) 〕-4-氧代丁基-N-甲基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺反应，产物经制备 HPLC 纯化并得到三氟乙酸盐。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.10 (m), 8.00-7.00 (m), 6.95-6.55 (m), 4.45-4.10 (m), 4.09 (s), 4.02 (s), 3.96 (m), 3.91 (s), 3.72 (m), 3.50-2.75 (m), 2.58 (s), 2.54 (s), 2.50-1.90 (m); MS APCI, m/z = 659 (M+H).

所需要的 4- (2- (N-氧代-N,N-二甲基氨基) 苯基) 哌啶按如下方法制备。

5 (a) 4- [2- N,N- 二甲基氨基苯基] - 哌啶羧酸叔丁基酯。

将甲醛 (37% 在水中的重量) 加到 4- (2- 氨基苯基) 哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (实施例 27, 步骤 (b)) (0.065g) 的甲醇 (2ml) 溶液中。加入乙酸 (0.01ml), 搅拌混合物 5min, 然后加入氰基硼氢化钠 (0.100g) 的甲醇 (2ml) 溶液。然后, 蒸发溶剂, 残余物在乙醚和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机相经干燥并蒸发得到目的化合物的蜡状固体 (0.071g)。

MS: m/z =305

(M+H). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.26 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.62 (s, 6H, N- CH_3), 1.62 (m, 6H), 1.54 (s, 9H).

(b) 4- (2- (N-氧代-N,N-二甲基氨基) 苯基) 哌啶。

15 将 3- 氯过氧苯甲酸 (0.125g) 的 DCM (2ml) 溶液加到 4- [2- N,N- 二甲基氨基苯基] 哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.220g) 的 DCM (10ml) 的溶液中并搅拌 1h。反应混合物依次用亚硫酸钠和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机相经干燥及蒸发得到 4- [2- (N-氧代-N,N-二甲基氨基) 苯基] 哌啶-1-羧酸叔丁基酯的泡沫状白色固体 (0.206g)。MS: m/z = 321 (M+H)。该物质用 HCl 去 N 保护 (按实施例 27 的步骤) 得到 4- [2- (N-氧代-N,N-二甲基氨基) 苯基] 哌啶盐酸盐, 产物未经纯化而用之。

实施例 30

25 N- [2- (S) - (3,4- 二氯苯基) - 4- [4- [2- 甲基亚磺酰基-4- 甲氧基羰基苯基] - 1- 哌啶基] 丁基] - N- 甲基-2- 甲氧基-3- 氟基-1- 萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准还原胺化作用条件下, N-[2-(S)-(3,4-二氯苯基)]-4-氧代丁基-N-甲基-2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酰胺 (0.160g) 与 4-[2-甲基亚磺酰基-4-甲氧基羰基苯基]哌啶 (0.093g) 反应并转化为柠檬乙酸盐。

5

MS m/z 720 (M+); ^1H NMR (DMSO d_6) δ 8.77-8.55 (m), 8.20-6.70 (m), 6.34 (d), 4.53 (t), 4.10-3.65 (m), 3.60-3.00 (m), 2.90-2.30 (m), 2.20-1.60 (m).

所需要的 4-[2-甲基亚磺酰基-4-甲氧基羰基苯基]哌啶按如下方法制备。

(a) 4-[2-甲基亚磺酰基-4-溴苯基]哌啶。

10 搅拌下向溶于 5ml 乙酸的 4-(2-甲基亚磺酰基苯基)哌啶 (Jacobs, R; Shenvi, A; EP 630887) (0.496g) 的溶液中加入溴的溶液 (0.715g 的 15ml 乙酸溶液)。混合物在 75°C 加热 80 分钟。冷却的混合物用 3ml 水终止反应, 蒸发溶剂, 残余物溶于水中。混合物水溶液加入 KOH 碱化剂 pH 14 并用 CHCl_3 (3 $\times$ 15ml) 萃取。合并有机萃取
15 液, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 经色谱 (19: 1 DCM: 含 0.5% NH_4OH 水溶液的甲醇) 纯化得到浅黄色固体产物 (0.421g)。

MS m/z 302 (M+H). ^1H

NMR (CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.08-2.60 (m, 7H), 2.04-1.61 (m, 4H).

(b) 4-[2-甲基亚磺酰基-4-甲氧基羰基苯基]哌啶。

20 用碳酸氢二(叔丁基)酯, 以二噁烷为溶剂、NaOH 水溶液为碱, 将 4-[2-甲基亚磺酰基-4-溴苯基]哌啶进行 N 保护, 然后萃取分离。将 N-Boc-4-[2-甲基亚磺酰基-4-溴苯基]哌啶 (1.17g)、三乙胺 (0.39g)、乙酸钡 (0.092g) 及 1,3-双(二苯基膦基)丙烷 (0.184g) 共溶于 1: 1 甲醇: DMSO (50ml) 中, 所得的溶液在一氧化碳 (1 atm)
25 下于 70°C 搅拌 16h。冷却混合物, 并用 EtOAc 稀释, 有机层用水洗, 干燥, 经色谱纯化得到 N-Boc-4-[2-甲基亚磺酰基-4-甲氧基羰基苯基]哌啶 (0.52g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ

8.15-8.05 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95-2.65 (m, 3H),
2.73 (s, 3H), 1.95-1.45 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

在标准条件下, 用 TFA 将 4-〔2-甲基亚磺酰基-4-甲氧基羰基苯基〕
哌啶去 N 保护, 得到 4-〔2-甲基亚磺酰基-4-甲氧基羰基苯基〕哌
5 啶。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15-8.03 (m,

3H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.90-2.65 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 4H); MS
m/z 282 (M+H).

实施例 31

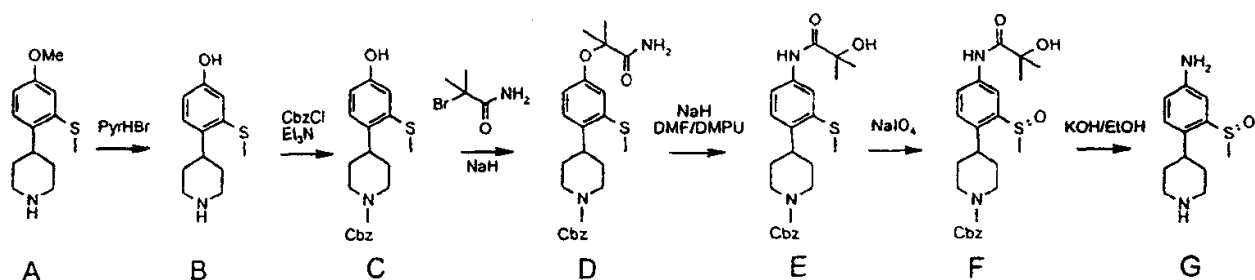
N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔2-甲基亚磺酰基-4-
10 -氨基苯基〕-1-哌啶基〕-丁基〕-N-甲基-2-甲氧基-3-氰基
-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准还原胺化作用条件下, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)〕
-4-氧代丁基-N-甲基-3-氰基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺
0.091g) 与 4-〔2-甲基亚磺酰基-4-氨基苯基〕-哌啶 (0.048g)
15 反应并转化为柠檬酸盐。

MS m/z

677 (M+); ¹H NMR (DMSO d₆) δ 8.75-8.55 (m), 8.20-7.25 (m), 7.15-6.00 (m), 4.51 (t), 4.10-
3.20 (m), 3.18-2.30 (m), 2.15-1.60 (m).

所需要的 4-〔2-甲基亚磺酰基-4-氨基苯基〕-哌啶按如下方
法制备。



(a) 4-〔4-甲氧基-2-甲基硫代苯基〕哌啶。

于 80℃ 在 TFA 中将 1-Cbz-4-〔4-甲氧基-2-甲基硫代苯基〕
5 哌啶 (实施例 7, 步骤 f) 搅拌 1h 去 N 保护。混合物加入 KOH 中和, 然后萃取到氯仿中得到产物。

¹H NMR (CDCl₃) δ

7.15 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dm, 2H), 3.01 (tt, 1H), 2.78 (td, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (qd, 2H); MS m/z 238 (M+H).

(b) 4-〔4-羟基-2-甲基硫代苯基〕哌啶氢溴酸盐。

10 将吡啶氢溴酸盐 (20.76g) 和 4-〔4-甲氧基-2-甲基硫代苯基〕
哌啶 (6.16g) 的混合物加热到 225℃ 18h。冷却反应混合物, 并溶于 200ml
水中, 用 1N KOH 调至 pH 7, 用己烷萃取。减压浓缩水层得到油状物。
将其溶于 200ml EtOH 中并搅拌 0.5h。过滤沉淀并用 EtOH 洗涤。合并
EtOH 滤液, 减压浓缩并用色谱 (9: 1 DCM: MeOH) 纯化, 得到 6.06g
15 产物。

¹H NMR (DMSO d₆) δ 9.44 (s,

1H), 8.49 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.43-3.30 (dm, 2H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.91-1.61 (m, 4H); MS m/z 225 (M+H).

(c) 1-Cbz-4-〔4-羟基-2-甲基硫代苯基〕哌啶。

在 10min 以上, 快速搅拌下, 向 4-〔4-羟基-2-甲基硫代苯基〕
20 哌啶氢溴酸盐 (2.57g) 和三乙胺 (4.00ml) 的 200ml THF 的淤浆中慢慢加入 2.50ml 氯甲酸苄基酯。加入 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 浓缩成为油, 再重新溶于 160ml 1: 1THF: 水中。加入 0.26g LiOH 并搅拌混合物

18h. 减压蒸出 THF, 残余物的水溶液用 15ml 1N HCl 酸化, 并用 DCM 萃取, 干燥, 减压浓缩得到油状物, 经色谱 (2: 3 EtOAc: 环己烷纯化) 得到 1.71g 固体产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 6.99 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.04 (tt, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H); MS m/z 358 (M+H).

5

(d) 1-Cbz-4-[4-氨基羧基(二甲基)甲氧基]-2-甲基硫代苯基]哌啶。

室温下, 1-Cbz-4-[4-羟基-2-甲基硫代苯基]哌啶 (0.951g) 与 NaH (0.160g, 60% 的矿物油分解体) 在二噁烷溶剂中 (15ml) 反应 2h. 然后用 2-溴-2-甲基丙酰胺 (0.662) 处理 (Coutts and Southcott; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, 767) 并在 100℃ 加热 2h. 将混合物倾到入 30ml 饱和的 NaHCO_3 水溶液中并用 DCM 萃取, 干燥, 减压浓缩得到油状物, 经色谱 (40: 1 DCM: MeOH) 纯化得到 0.835g 固体产物。

15

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 3.06 (tt, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H), 1.54 (s, 6H); MS m/z 443 (M+H).

(e) 4-[4-(2-羟基-2-甲基丙酰基氨基)-2-甲基硫代苯基]-N-Cbz-哌啶。

在 10ml 含有 1.0ml 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮的 DMF 中, 4-[4-氨基羧基(=甲基)甲氧基-2-甲基硫代苯基]-N-Cbz-哌啶 (0.835g) 与 NaH (0.106g, 60% 的矿物油分解体) 反应, 在 100℃ 加热到 2h. 将混合物倾到入 50ml 水中并用 1:1 EtOAc: Et_2O 萃取, 用水洗涤, 干燥, 减压浓缩得到油状物, 经色谱 (40: 1 DCM: MeOH) 纯化得到 0.491g 固体产物;

¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.65 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.17 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 3.09 (t, 1H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); MS m/z 443 (M+H).

(f) 4-〔4-(2-羟基-2-甲基丙酰氨基)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-N-Cbz-哌啶。

5 在搅拌下, 向 NaIO₄ (1.56g) 的 100ml 1: 1 THF: 水溶液中加入 4-〔4-(2-羟基-2-甲基丙酰基氨基)-2-甲基硫代苯基〕-N-Cbz-哌啶 (0.65g)。然后, 减压除去 THF, 残余物用 60ml 饱和的 NaHCO₃ 稀释并用 DCM 萃取, 干燥并蒸去溶剂, 经色谱 (20: 1 DCM: MeOH) 纯化后得到 0.585g 油状物。

10

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.92 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS m/z 459 (M+H).

(g) 4-〔4-氨基-2-甲基亚磺酰基苯基〕哌啶。

向 KOH (0.72g) 的 40ml 1: 1 EtOH: 水溶液中加入 0.585g 4-〔4-(2-羟基-2-甲基丙酰基氨基)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-N-Cbz-哌啶。所得混合物在氮气下回流加热 36h, 蒸发浓缩, 残余物溶于 10ml 水中, 并用 CHCl₃ 萃取, 干燥, 过滤, 并减压浓缩。所得残余物经色谱 (9: 1, DCM: MeOH 含 2% NH₄OH 水溶液) 纯化得到 0.148g 白色固体。根据 ¹H NMR 数据, 纯化后的产物是 4-〔4-(2-羟基-2-甲基丙酰基氨基)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-哌啶的 2: 3 混合物。

20 该混合物直接用于随后的反应。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.67 (m), 8.06 (dd), 7.82 (d), 7.35 (d), 7.13 (d, 1H), 6.76 (dd), 3.82 (m), 3.30-3.10 (m), 2.90-2.60 (m), 2.71 (s), 2.67 (s), 1.90-1.45 (m); MS m/z 239 (M+H).

实施例 32

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔5-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕-丁基〕-N-甲基-3-氰基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

5 在标准还原胺化作用条件下, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)〕-4-氧代丁基-N-甲基-3-氰基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺(0.242g)与4-〔5-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶(0.134g)反应并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 692 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.75-8.60 (m), 8.20-6.70 (m), 6.33 (d), 4.54 (t), 4.10-3.60 (m), 3.55-3.00 (m), 2.98-2.30 (m), 2.20-1.60 (m).

10 用4-甲氧基苯酚代替3-甲氧基苯酚,按实施例7中描述的步骤制备所需要的4-〔5-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶;因此,4-甲氧基苯酚(11.38g)与溴(14.89g)反应得到18.54g 2-溴-4-甲氧基苯酚粗品。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).

15 所有其它中间体的分析数据如下。2-溴-4-甲氧基-(N,N-二甲基硫代氨基甲酰基)苯酚;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/z 290 (M⁺).

20 5-甲氧基-2-(N,N-二甲基硫代氨基甲酰基)溴苯;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20-1.92 (m, 6H); MS m/z 290 (M⁺).

5-甲氧基-2-(甲基硫代)溴苯;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

4-羟基-4-(5-甲氧基-2-甲基硫代苯基)-1-N-Cbz-哌啶;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (d, 1H), 7.43-7.25 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H); MS m/z 370 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$).

5

4-(5-甲氧基-2-甲基硫代苯基)-1-N-Cbz-哌啶;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50-7.28 (m, 6H), 6.80-6.65 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (tt, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05-1.50 (m, 4H); MS m/z 372 ($\text{M}+\text{H}$).

4-(5-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基)-1-N-Cbz-哌啶;

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (d, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.98 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45-4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (tt, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.98-1.55 (m, 4H); MS m/z 388 ($\text{M}+\text{H}$).

4-(5-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基)-哌啶;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.92 (tt, 3H), 2.74 (td, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.88 (dm, 2H), 1.76 (qd, 2H); MS m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$).

15 实施例 33

N-[(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-[4-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-哌啶基]丁基]-N-甲基-3-氟基-2-甲基磺酰基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准还原胺化作用条件下, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)]-4-氧代丁基-N-甲基-3-氟基-2-甲基磺酰基-1-萘甲酰胺(0.255g)与4-〔4-甲氧基-2-甲基亚磺酰基苯基]-1-吡啶(0.132g)反应,并转化为柠檬酸盐。

5

MS: m/z 740 (M⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.00-8.82 (m), 8.32-6.80 (m), 6.47 (d), 4.66 (t), 4.20-3.00 (m), 2.95-2.21 (m), 2.20-1.60 (m); analysis for C₃₇H₃₉Cl₂N₃O₅S₂•1.0 citric acid•1.0 H₂O: calculated; C, 54.31; H, 5.19; N, 4.42; found; C, 54.03; H, 5.05; N, 4.36.

所需要的, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)]-4-氧代丁基-N-甲基-3-氟基-2-甲基磺酰基-1-萘甲酰胺按如下方法制备。

(a) 3-氟基-2-甲基硫代-1-萘甲酸甲酯。

10 按照 Zheng; J. Org. Chem., 1998, 63, 9606 的方法, 3-氟基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸甲酯(6.25g)与硫代甲醇钠(2.46g)在甲苯中反应,但此处所用的是,化学计算的 Pd(OAc)₂(0.42g)和(S)-(-)-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(1.25g)。该混合物在100℃加热66h,用200ml EtOAc和100ml DCM稀释,用20%的K₂CO₃,以及盐水洗涤,干燥,并减压浓缩得到油状物,经色谱(DCM)纯化得到3.40g固体产物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.33

(s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.78-7.60 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

(b) 3-氟基-2-甲基硫代-1-萘甲酸。

20 3-氟基-2-甲基硫代-1-萘甲酸甲酯与20g三甲基碘硅烷共搅,并在70℃加热2h。慢慢加入20ml水终止反应,用300ml DCM稀释,用150ml 5% NaHSO₄洗涤。干燥有机层并减压浓缩得到黄色固体。

¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

25 (c) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)]-4-羟基丁基-N-甲基

- 3- 氟基 - 2- 甲基硫代 - 1- 萘甲酰胺。

在标准酰化作用条件下, 3- 氟基 - 2- 甲基硫代 - 1- 萘甲酰氯 (2.36g) (在标准条件下用乙二酰氯由 3- 氟基 - 2- 甲基硫代 - 1- 萘甲酸制得) 与 N- [2- (S) - (3,4- 二氯苯基) - 4- 羟基丁基] - N- 甲胺 (2.58g) 及三乙胺反应, 经色谱 (4: 1 EtOAc: DCM) 纯化后得到固体产物 (4.24g)。

MS: m/z 473 (M+); ¹H NMR (CDCl₃) δ

8.45-8.20 (m), 8.00-7.20 (m), 7.05-6.40 (m), 4.47 (m), 4.20-3.05 (m), 2.70-2.22 (m), 2.18-1.40 (m).

(d) N- [2- (S) - (3,4- 二氯苯基)] - 4- 羟基丁基 - N- 甲基 - 3- 氟基 - 2- 甲基磺酰基 - 1- 萘甲酰胺。

向 N- [2- (S) - (3,4- 二氯苯基)] - 4- 羟基丁基 - N- 甲基 - 3- 氟基 - 2- 甲基硫代 - 1- 萘甲酰胺 (0.804g) 的 50ml HOAc 溶液中加入 3.2ml 30% 的 H₂O₂。在 50℃ 加热混合物 5h, 减压蒸去 HOAc, 残余物慢慢与 30ml 饱和的 N₂HCO₃ 混合, 用 DCM 萃取, 干燥, 减压浓缩, 经色谱 (40: 1 DCM: MeOH) 纯化后得到固体 (0.604g);

MS: m/z 505 (M+); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55-8.38 (m),

8.10-7.10 (m), 7.00-6.50 (m), 4.69 (dd), 4.20 (dd), 3.81-3.15 (m), 2.75-2.55 (m), 2.22-1.40 (m).

(e) N- [2- (S) - (3,4- 二氯苯基)] - 4- 氧代丁基 - N- 甲基 - 3- 氟基 - 2- 甲基磺酰基 - 1- 萘甲酰胺。

在标准 Swern 氧化条件下, N- [2- (S) - (3,4- 二氯苯基)] - 4- 羟基丁基 - N- 甲基 - 3- 氟基 - 2- 甲基磺酰基 - 1- 萘甲酰胺 (0.604g) 与乙二酰氯及 DMSO 在 DCM (35ml) 中反应, 用 DCM 萃取, 经色谱 (1: 1 DCM: EtOAc) 纯化后得到固体产物 (0.512g);

MS: m/z 503

(M+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.77 (s), 8.55-8.38 (m), 8.10-7.10 (m), 7.00-6.55 (m), 4.67 (dd), 4.20-4.00 (m), 3.85-3.55 (m), 2.70 (s), 2.60 (s), 3.40-2.40 (m).

实施例 34

5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔4-氯-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-吡啶基〕-丁基〕-N-甲基-3-氯基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

10 在标准还原胺化作用条件下, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)〕-4-氧代丁基-N-甲基-3-氯基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺 (0.310g) 与 4-〔4-氯-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-吡啶 (0.179g) 反应, 得到白色粉末状产物并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 696 (M+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75-8.60 (m), 8.15-7.92 (m), 7.82-6.75 (m), 6.32 (d), 4.53 (t), 4.15-3.65 (m), 3.60-2.91 (m), 2.90-2.30 (m), 2.20-1.50 (m); 对于 $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot 1.0$ 柠檬酸 $\cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$: calculated; C, 55.60; H, 5.11; N, 4.63; 实测值: C, 55.82; H, 5.00; N, 4.75.

15 所需要的 4-(4-氯-2-(R, S)-甲基亚磺酰基苯基)吡啶按照实施例 7 中描述的步骤用 3-氯苯酚代替 3-甲氧基苯酚制得, 甲基硫代加合物的氧化按照实施例 31(f) 中描述的步骤进行。3-氯苯酚 (24.28g) 与溴反应, 经柱色谱 (10: 1 己烷: EtOAc) 纯化后得到 6.15g 2-溴-5-氯苯酚 (次要异构体) 及 24.60g 4-溴-3-氯苯酚 (主要异构体); 次要异构体:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.55 (s, 1H).

20 主要异构体:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.75 (s, 1H).

所有其它中间体的分析数据如下。2-溴-5-氯-(N,N-二甲基硫代氨基甲酰基)苯酚;

5

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/z 296 (M^+).

4-氯-2-(N,N-二甲基硫代氨基甲酰基)-溴苯;

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.68-7.55 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (s, 3H); MS m/z 296 (M^+).

10 4-氯-2-(硫代甲基)溴苯;

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H).

1-苄基氧基羰基-4-羟基-4-(4-氯-2-甲基硫代苯基)哌啶;

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 6H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) 5.15 (s, 2H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 4H); MS m/z 414 ($M+\text{Na}$).

15

1-苄基氧基羰基-4-(4-氯-2-甲基硫代苯基)哌啶;

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 3.07 (tt, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91-1.45 (m, 4H); MS m/z 398 ($M+\text{Na}$).

1-苄基氧基羰基-4-(4-氯-2-(R, S)-甲基亚磺酰基苯基)哌

啉;

¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.98 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43-4.21 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.92-1.51 (m, 4H).

4- (4- 氯- 2- (R, S) - 甲基亚磺酰基苯基) 哌啉;

5

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.83-2.61 (m, 3H), 1.92-1.51 (m, 5H); MS m/z 258 (M+H).

实施例 35

10 N- [(S) - 2- (3, 4- 二氯苯基) - 4- [4- [4- (2- 羟基- 2- 甲基丙酰氨基) - 2- 甲基亚磺酰基苯基] - 1- 哌啉基] 丁基] - N- 甲基- 3- 氰基- 2- 甲氧基- 1- 萘甲酰胺柠檬酸盐。

15 在标准还原胺化作用条件下, N- [2- (S) - (3, 4- 二氯苯基)] - 4- 氧代丁基- N- 甲基- 3- 氰基- 2- 甲氧基- 1- 萘甲酰胺 (0.137g) 与 4- [(2- 羟基- 2- 甲基丙酰氨基) - 2- 甲基亚磺酰基苯基] - 哌啉 (0.098g) (按照实施例 31, 步骤 (g) 所描述的条件, 将 4- [4- (2- 羟基- 2- 甲基丙酰氨基) - 2- 甲基亚磺酰基苯基] - N- Cbz- 哌啉 [实施例 31, 步骤 (f)] 经去 N 保护制得) 反应, 得到白色粉末状产物 (0.068g), 并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 763 (M+); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.90-9.80 (m), 8.77-8.60 (m), 8.35-8.22 (m), 8.15-7.98 (m), 7.90-6.75 (m), 6.32 (d), 5.71 (s), 4.54 (t), 4.15-3.65 (m), 3.60-3.00 (m), 2.98-2.30 (m), 2.25-1.55 (m), 1.35 (s).

20 所需要的 4- [(2- 羟基- 2- 甲基丙酰氨基) - 2- 甲基亚磺酰基苯基] - 哌啉按实施例 31 所述方法制备。

实施例 36

N- [(S) - 2- (3, 4- 二氯苯基) - 4- [4- [4- 甲氧基- (S) - 2- 甲基亚磺酰基苯基] - 1- 哌啉基] 丁基] - N- 甲基- 3- 氰基- 2-

- 甲基硫代-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

- 5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺(0.270)与3-氟基-2-甲基硫代-1-萘甲酰氯(0.143g)(由3-氟基-2-甲基硫代萘甲酚〔实施例33〕和乙二酰氯制得)和三乙胺在标准酰化作用条件下反应得到白色粉末(0.388g),并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 708 (M+); ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 8.78-8.70 (m), 8.17-7.97 (m), 7.86-6.77 (m), 6.42 (d), 4.48 (t), 4.15-3.65 (m),

3.63-2.91 (m), 2.90-1.50 (m); 分析 C₃₇H₃₉Cl₂N₃O₃S₂•1.0 柠檬酸•0.5 H₂O:

计算值; C, 56.76; H, 5.32; N, 4.62; 实测值; C, 56.95; H, 5.26; N, 4.59.

实施例 37

- 10 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲基硫代-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

- 15 在标准酰化作用条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺(0.248g)与3-氟基-2-硫代甲基-1-萘甲酰氯(0.145g)和三乙胺反应得到白色粉末(0.351g),并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 678 (M+); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ

8.79-8.69 (m), 8.20-8.00 (m), 7.91-6.73 (m), 6.42 (d), 4.48 (t), 4.18 (dd), 3.71 (dd), 3.60-2.95,

(m), 2.94-1.55 (m); 分析 C₃₆H₃₇Cl₂N₃O₃S₂•1.0 柠檬酸•0.5 H₂O: 计算值; C,

57.33; H, 5.27; N, 4.78; 实测值; C, 57.44; H, 5.26; N, 4.82.

实施例 38

- 20 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲基亚磺酰基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

- 25 在标准还原胺化作用条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-甲基亚磺酰基苯基-3-氟基-1-萘甲酰胺(0.213g)与4-(2-(S)-甲基亚磺酰基苯基)哌啶(0.108g)

反应, 得到白色粉末状产物 (0.254g), 并转化为柠檬酸盐。(数据 P69 7-9 行)。

所需要的醛按如下方法制备。

(a) N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-甲基硫代-3-氰基-1-萘甲酰胺。

在标准 Swern 氧化条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基〕-N-甲基-2-甲基硫代-3-氰基-1-萘甲酰胺 (1.40g) 与乙二酰氯及 DMSO 在 DCM (80ml) 中反应, 从水洗涤 DCM 层, 经色谱 (10: 1 DCM: EtOAc) 纯化得到 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-硫代甲基-3-氰基-1-萘甲酰胺固体 (1.31g);

MS: m/z 471 (M⁺); ¹H NMR

(CDCl₃) δ 9.85-9.72 (m), 8.40-8.18 (m), 8.10-7.21 (m), 7.10-6.95 (m), 6.92 (d), 6.76 (d), 6.24 (d), 6.54 (dd), 4.40 (dd), 4.25 (dd), 3.98-3.41 (m), 3.40-2.80 (d), 2.72-2.30 (m).

(b) N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-甲基亚磺酰基-3-氰基-1-萘甲酰胺。

向 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-甲基硫代-3-氰基-1-萘甲酰胺 (1.31g) 的 30ml HOAc 溶液中加入 4.5ml 30% 的水溶液。在 35℃ 加热混合物 2h, 减压蒸去 HOAc, 将残余物缓慢地与 30ml 饱和的 NaHCO₃ 水溶液混合, 用 DCM 萃取, 经色谱 (20: 1 DCM: MeOH) 纯化后得到固体 (1.35g);

MS: m/z

487 (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.85-9.52 (m), 8.60-8.20 (m), 8.18-6.57 (m), 6.61 (d), 6.37 (d), 4.69 (qm), 4.24 (dd), 3.37 (ddd), 4.50-2.40 (m), 2.25-1.80 (m).

实施例 39

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氰基-2-甲基亚磺酰基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准还原胺化作用条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-甲基亚磺酰基-3-氟基-1-萘甲酰胺(0.215g)与 4-(4-甲氧基-2-(S)-甲基亚磺酰基苯基)哌啶(0.112g)反应, 得到白色粉末状产物(0.320g), 并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 724 (M⁺); ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 9.00-8.78 (m), 8.25-8.03 (m), 7.91-6.80 (m), 6.57 (d), 6.43 (d), 4.51 (q), 4.33 (dd), 3.82 (s), 3.65 (dd), 3.60-2.30, (m), 2.29-1.55 (m).

实施例 40

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氟基-2-甲基亚磺酰基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

在标准还原胺化作用条件下, N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基〕-N-甲基-2-甲基磺酰基-3-氟基-1-萘甲酰胺(0.256g) (实施例 33) 与 4-(2-(S)-甲基亚磺酰基苯基)哌啶(0.117g)反应, 得到白色粉末状产物(0.268g), 并转化为柠檬酸盐。

MS: m/z 710 (M⁺); ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 9.06-8.83 (m), 8.34-6.80 (m), 6.47 (d), 4.66 (t), 4.17-4.05 (m), 3.63-3.00 (m), 2.98-1.52 (m); 分析 C₃₆H₃₇Cl₂N₃O₄S₂•1.0 柠檬酸•1.0 H₂O: 计算值; C, 54.78; H, 5.04; N, 4.52; 实测值; C, 54.78; H, 5.04; N, 4.52.

实施例 41

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲基-3-氨基羰基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-甲胺(0.267g)与 3-氨基羰基-2-甲氧基-1-萘甲酸(0.288g)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺反应并转化为柠檬酸盐。

MS m/z 680 (M^+); ^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) δ 8.25-8.20 (m, 1H), 8.1-6.8 (m, 10H), 6.2 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 4.6 (t, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.2-1.6 (m, 5H); mp 160-170 (d).

所需要的 2-甲氧基-3-氨基羧基-1-萘甲酸按如下方法制得。

(a) 1-碘代-2-甲氧基-3-萘甲酸。

5 先后用氢氧化钾 (7.27g) 的水 (50ml) 溶液及甲醇 (100ml) 处理 1-碘代-2-甲氧基-3-甲氧甲酰萘 (22.2g) (实施例 1) 的二噁烷 (200ml) 溶液。反应混合物搅拌 2h, 用水稀释, 用盐酸酸化并用 DCM 萃取。干燥有机层并浓缩得到产物。MS (APCI, 负离子模式) $m/z = 328$ (M^-)。

10 (b) 1-碘代-2-甲氧基-3-萘甲酰胺。

将 1-碘代-2-甲氧基-3-萘甲酸 (20.68g) 的 DCM 溶液冷至 0℃, 并先后用 5 滴 DMF 及乙二酰氯 (11ml) 处理, 反应混合物于室温下搅拌 16h。然后减压浓缩, 溶于 THF 中, 冷至 0℃并用氨水 (100ml) 处理。反应混合物用 EtOAc 稀释, 水洗, 干燥, 并减压浓缩得到产物。

15

MS

APCI, $m/z = 328$ (M^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 7.9 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 6 (br, 1H), 3.9 (s, 3H)。

(c) 2-甲氧基-3-氨基羧基-1-萘甲酸甲酯

20 用乙酸钡 (0.108g) 和三乙胺 (1ml) 处理 1-碘代-2-甲氧基-3-萘甲酰胺 (1.57g) 的甲醇溶液, 并在一氧化碳气氛下加热 16h。然后用 celite 滤膜过滤反应混合物, 减压浓缩, 经色谱纯化得到产物。

MS APCI, $m/z = 260$ (M^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 7.8 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 7.6 (m, 2H), 7.5 (t, 1H, $J=10\text{Hz}$), 6.0 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (s, 3H)。

(d) 2-甲氧基-3-氨基羧基-1-萘甲酸。

用氢氧化钾 (0.36g) 的水 (5ml) 溶液处理 2-甲氧基-3-氨基

羧基-1-萘甲酸甲酯 (0.79g) 在甲醇中的溶液。反应混合物加热回流 72h, 用水稀释并用醚萃取。用盐酸酸化水层并用 EtOAc 萃取。干燥, 减压浓缩得到目的产物;

MS APCI, $m/z = 244$

(M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 4.0 (m, 3H).

5

实施例 42

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-乙基-3-氨基羧基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺柠檬酸盐。

10 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔(S)-2-乙基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-N-乙胺 (0.63g) (实施例 10) 与 3-氨基羧基-2-甲氧基-1-萘甲酸 (0.26g) 及 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺反应, 然后转化为柠檬酸盐。

MS m/z 694 (M⁺); ¹H NMR (DMSO d₆) δ 8.25-8.15 (m, 1H), 8.0-6.8 (m, 10H), 6.4(d, J= 10Hz, 1H), 4.4(t, J = 10Hz, 1H), 3.8(s, 3H), 2.2-1.6(m, 5H); mp 160-170 (d).

15

实施例 43

N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-3-氨基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

20 在标准还原胺化作用条件下, N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)〕-4-氧代丁基-3-氨基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺和 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基-N-甲氧甲酰基甲基-2-甲氧基-3-氨基-1-萘甲酰胺 (1.14g) 的混合物与 4-〔4-甲氧基-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶 (0.696g) 反应。所得反应混合物经色谱纯化得到目的化合物。

25

MS

m/z 678 (M^+); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.2 (s, 1H), 7.8(d, $J=10Hz$, 1H), 7.7 (d, $J=10Hz$, 1H), 7.6-7.4 (m, 6H), 7.2 (d,d, $J_1=3Hz$, $J_2=10Hz$, 1H), 6.95 (d,d, $J_1=3Hz$, $J_2=10Hz$, 1H), 6.7 (d, $J=10Hz$, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 6H); mp 120-130 (d).

含有 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺和 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基-N-甲氧甲酰基甲基-2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酰胺的混合物按如下方法制得。

(a) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-N-甲氧甲酰甲基胺-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

用 2-羟基-2-甲氧基乙酸甲酯 (2.2ml)、乙酸 (2.36ml) 及氟基硼氢化钠 (2.0g) 处理 (S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁胺 (4.68g) 的甲醇 (50ml) 溶液。反应混合物搅拌 16h 后减压浓缩, 溶于 DCM 中并用碳酸钾溶液洗涤, 干燥并浓缩得到 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-N-甲氧甲酰基甲胺。该物质用三乙胺 (4.2ml)、3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰氯及二甲基氨基吡啶 (0.28g) 处理。于室温下搅拌 16h 后, 反应混合物用 DCM 稀释, 先用 5% 盐酸洗涤, 再用水洗, 干燥并浓缩, 经色谱纯化得到目的产物。

MS APCI, $m/z = 515 (M^+)$; 1H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.25 (m, 1H), 7.4 (m, 7H), 4.0 (m, 6H).

(b) N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-氧代丁基]-N-甲氧甲酰基甲胺-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

于 $-78^\circ C$, 向乙二酰氯 (0.76ml) 的 DCM (100ml) 溶液中加入 DMSO (1.06ml)。5min 后, 再加入 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)-4-羟基丁基]-N-甲氧甲酰基甲胺-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺 (3.75g) 的 DCM (100ml) 溶液。30min 后, 反应混合物用三乙胺 (4.2ml) 处理, 并温至室温。搅拌 1h, 反应混合物用水稀释, 干燥有机层并减

压浓缩得到粗产物。经柱色谱纯化得到目的产物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.5 (m, 7H), 4.0 (m, 6H).

实施例 44

- 5 N-〔(S)-2-(3,4-二氯苯基)-4-〔4-〔4-氟-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶基〕丁基〕-3-氟基-2-甲氧基-1-萘甲酰胺。

按照实施例 43 所述步骤, 含有 N-〔2-(S)-(3,4-二氯苯基)]-4-氧代丁基-N-(甲氧甲酰基甲基)-2-甲氧基-3-氟基-1-萘甲酰胺的混合物与 4-〔4-氟-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶反应得到产物。

MS (APCI, 负性离子模式) m/z 666 (M⁻); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.2 (s, 1H), 7.8 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.7 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.6-7.4 (m, 6H), 7.2 (d, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 1.7-1.2 (m, 6H); mp 125-140 (d).

- 15 所需要的 4-〔4-氟-(S)-2-甲基亚磺酰基苯基〕-1-哌啶按照实施例 7 所述步骤制备, 其中的 2-溴-5-甲氧基苯酚用 2-溴-5-氟苯酚代替。

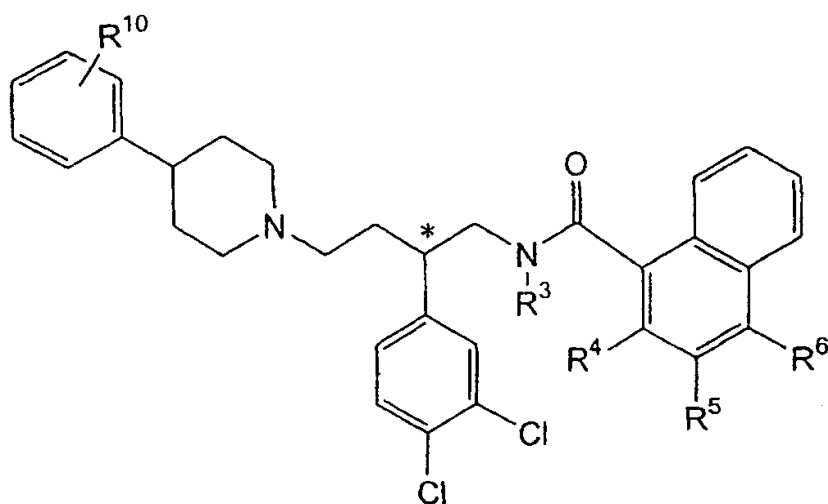


表 1. 速激肽拮抗剂的合成与选择实施数据。除非特别说明, 2-二氯苯基-丁基手性中心具有(S)构型。将含有碱性氮的化合物转化为柠檬酸盐。

	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ¹⁰	MS (m/z)	Synth
45	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(P(O)(OEt) ₂)	736	B (1)
46	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(2-噁唑啉)	669	B (2)
47	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(2-吡啶酮)	693	B
48	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-F	680	B
49	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-S(O)Me	724	B
50	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-OH	678	B
51	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-C(O)NH ₂	705	B
52 [†]	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	662	B
53	-Et	-OMe	-CN	-H	4-S(O)Me	676	
54	-tBu	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	704	A (3)
55	-tBu	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-OMe	734	A (3)
56	-Et	-OMe	-CN	-H	2-(R)-S(O)Me	676	A
57	-Et	-OMe	-CN	-H	2-S(O) ₂ Me	692	A
58	-Me	-O-2-丙基	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	692	A (4)
59	-Me	-OMe	-Me	-H	2-(S)-S(O)Me	651	A (5)
60	-Me	-OMe	-CH ₂ CN	-H	2-(S)-S(O)Me	676	A (6)
61	-Me	-Et	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me, 4-F	678	B
62	-Me	-Et	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me,	690	B

	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ¹⁰	MS (m/z)	Synth
					4-OMe		
63	-Me	-CH ₂ CH(Me) ₂	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	688	A (7)
64	-Me	-Et	-CN	-H	2-(R)-S(O)Me	660	B
65	-Me	-C(CH ₂)Me	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	672	A (8)
66	-Me	-Me	-CN	-OMe	2-(S)-S(O)Me	676	A (10)
67	-Me	-OMe	-CN	-OMe	2-(S)-S(O)Me	692	A (11)
68	-Et	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 4-OMe	706	A
69 [†]	-环丙基	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	688	A (3)
70 [†]	-环丙基	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me,	732	A (3)
					4-OMe		
71 [†]	-甲基环丙基	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	688	A (3)
72 [†]	-甲基环丙基 propyl	-OMe	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me,	732	A (3)
					4-OMe		
73	-Me	-OH	-H	-H	2-(S)-S(O)Me	623	A
74	-Me	-OH	-CN	-H	2-S(O)Me	648	A (12)
75	-Me	-Ph	-CN	-H	2-(S)-S(O)Me	708	A
76 [†]	-Me	-OMe	-CN	-H	2-(R)-S(O)Me	663	A
77	-Me	-OMe	-CN	-H	2-S(O)Me, 5-CH ₂ Ph	767	B (13)
78	-Me	-OCH ₂ -		-H	2-(S)-S(O)Me	651	A (14)

- A: 按照规定的标准酰化作用条件, 化合物由合适取代的萘甲酰氯与合适取代的胺反应而制得。B: 按照规定的标准还原胺化作用条件, 化合物由合适取代的哌啶与合适取代的醛反应而制得。2-二氯苯基-丁基的手性中心具有(R)构型。*该化合物是含有(R)和(S)2-二氯苯基-丁基异构体的差向异构混合物。(1)按照 Petrakis, et al.; J. Am. Chem. Soc., 1987, 2831 所述条件, 4-(2-三氟甲烷磺酰基氧基苯基)-1-N-Cbz-哌啶与二乙基亚磷酸酯反应, 得到 4-(2-(二乙

基膦酰基) 苯基) - 1-N-Cbz-哌啶, 该物质经氢化去 N 保护得到所需要的 4-(2-(二乙基膦酰基) 苯基)-哌啶。(2) 按照 Elwerthy, et al., J. Med. Chem., 1997, 2674 所述条件用乙二酰氯将 4-(2-羧基苯基)-1-N-Boc-哌啶转化为相应的酰氯, 并与 2-溴乙胺
 5 反应得到取代的噁唑啉。该物质用 10% TFA 的 DCM 溶液处理去 N 保护, 得到所需要的 4-(2-噁唑啉-2-基苯基)-哌啶。(3) 物质的制备方法是: 合适的环丙基或叔丁基取代的胺与 3,4-二氯- α -2-丙烯基苯乙醛 (Shenvi, A; Jacobs, RT; Miller; SC; Ohnmacht, CJ; Veale, (A. EP 680962) 发生还原胺化作用, 然后在标准酰化作用条件下与合
 10 适取代的萘甲酰氯发生酰化作用, 再用高碘酸钠进行烯烃氧化裂解, 用四氧化钼将所得的一元醇氧化为相应的醛, 然后与合适取代的哌啶发生还原胺化作用。(4) 3-氟基-2-异丙基氧基-1-萘甲酸甲酯的制备方法是: 将 3-氟基-2-羟基-1-萘甲酸甲酯与碳酸钾和异丙基溴在丙酮中加热, 然后皂化得到 3-氟基-2-异丙基氧基-1-萘甲酸。(5)
 15 2-甲氧基-3-甲基-1-萘甲酸甲酯的制备方法是: 用三氟甲磺酸处理 2-羟基-3-甲氧基萘 (Ansink, HRW; Zelvelder, E; Cerfontain, H.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1993, 216), 然后按照实施例 15 (C) 的方法与甲基硼酸反应得到 2-甲基-3-甲氧基-萘。该物质与 N-溴代琥珀酰亚胺反应得到 1-溴-2-甲氧基-3-甲基-萘, 然
 20 后按照实施例 1 (d) 的条件进行反应。再将甲酯皂化得到 2-甲氧基-3-甲基-1-萘甲酸盐。(6) 2-甲氧基-3-甲基-1-萘甲酸甲酯与 N-溴代琥珀酰亚胺在四氯化碳中反应, 然后与氟化钾在乙醇-水中反应, 皂化得到 2-甲氧基-3-氟基甲基萘甲酸盐。(7) 3-氟基-2-异丁基-1-萘甲酸甲酯是按照实施例 15 所述的步骤制备的, 其中用 2
 25 -甲基丙基硼酸代替甲基硼酸。该物质经皂化得到 3-氟基-2-异丁基-1-萘甲酸。(8) 3-氟基-2-丙烯基-1-萘甲酸甲酯是按照实施例 15 所述的步骤制备的, 其中用丙烯基硼酸代替甲基硼酸。该物质经皂化得到 3-氟基-2-(丙烯基)-1-萘甲酸。(10) 3-氟基-4-甲氧基-2-三氟甲烷磺酰基氧基-1-萘甲酸乙酯按实施例 15 所述
 30 步骤与甲基硼酸反应, 经皂化得到 3-氟基-2-甲基-4-甲氧基-1-萘甲酸。(11) 按实施例 17 (a) 的步骤, 3-溴-2,4-二甲氧基-1-萘甲酸乙酯 (实施例 (b) 与 CuCN 反应, 经皂化得到 3-氟基-2,4

-二甲氧基-1-萘甲酸。(12)按实施例15(a)所述条件,将实施例1的物质去甲基化得到产物。(13)N-Cbz-4-(4-溴-2-(R, S)-甲基亚磺酰基苯基)哌啶是按实施例34中关于制备N-Cbz-4-(4-氯-2-(R, S)-甲基亚磺酰基苯基)哌啶所述步骤制备的,其中用3-溴苯酚代替3-氯苯酚。该物质根据Wisansky, WA; Ansbacher, S; J. Am. Chem. Soc., 1941, 2532的步骤与苄胺, CuI及K₂CO₃在回流的DMF中反应2h,然后于100℃在TFA中加热2h去Cbz保护;得到4-(4-溴-甲基亚磺酰基苯基)哌啶。(14)萘并[2,3-d]-1,3-间二氧杂环戊烯-4-羧酸是按照Dallcker, F.; et al.; Z. Naturforsch; 1979, 1434的方法制备的。

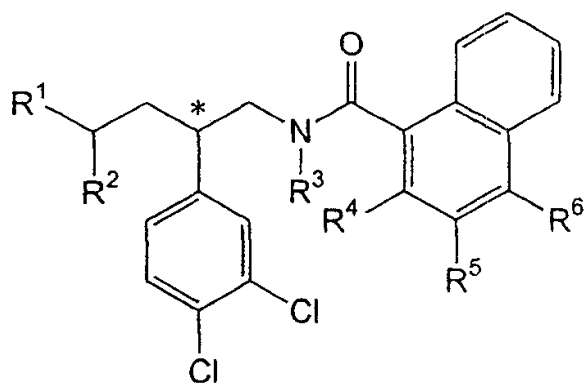


表2. 速激肽拮抗剂的选择实验数据。除非另外具体说明,2-二氯苯基-丁基手性中心具有(S)构型。这些物质的制备是应用上文或别处描述的步骤和中间体。将含碱性氮的化合物转化为柠檬酸盐。

	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ¹	R ¹²	MS (m/z)
79	-H	-OSO ₂ Me	-CN	-H	-OH	-H	507
80	-Me	-SMe	-CN	-H	-OH	-H	473
81	-Me	-S(O)Me	-CN	-H	-OH	-H	489
82	-Me	-SO ₂ Me	-CN	-H	-OH	-H	505
83 [‡]	-Me	-OMe	-CN	-H	-OH	-H	457
84 [‡]	-Me	-OMe	-CN	-H	=O	-H	455
85	-tBu	-OMe	-CN	-H	-OH	-H	499
86	-Me	-Et	-CN	-H	-OH	-H	455
87	-Me	-OMe	-H	-H	=O	-H	430

2-二氯苯基-丁基手性中心具有(R)构型。