

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00814464.8

C07C211/38

C07C217/56

A61K 31/137

A61P 25/00

A61P 11/00

A61P 13/12

A61P 1/00

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210251C

[22] 申请日 2000.12.1 [21] 申请号 00814464.8

[30] 优先权

[32] 1999.12.14 [33] DE [31] 19960204.2

[86] 国际申请 PCT/EP2000/012107 2000.12.1

[87] 国际公布 WO2001/044164 德 2001.6.21

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.18

[71] 专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 U·海奈尔特 H-J·朗

H-W·克里曼 J-R·施瓦克

K·沃斯 H-W·詹森

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

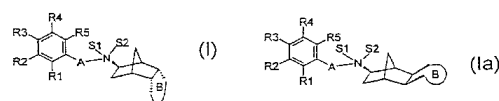
代理人 刘明海

权利要求书 10 页 说明书 53 页

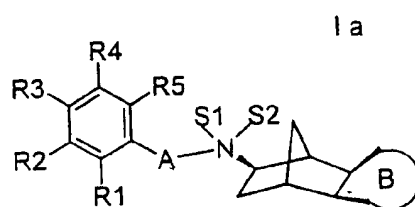
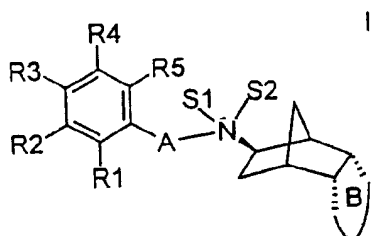
[54] 发明名称 取代的降冰片基氨基衍生物,其制备
和用途以及包含它们的药物

[57] 摘要

本发明涉及含有式(I)的外型的氮与内型稠合的五元环和式(Ia)的外型的氮与外型稠合的五元环的取代的降冰片基氨基衍生物,其中,R₁,R₂,R₃,R₄,R₅,A,B,S₁和S₂具有权利要求引述的含义。所述的衍生物特别适合作为用于减小或预防局部出血诱发的损害的抗高血压剂,作为用于治疗神经系统,脑血管意外伤害和大脑水肿局部出血的外科方法的药物。该衍生物还适于治疗中风,受损的呼吸脉冲,打鼾,或用作轻泻药,用作预防胆石的抗外寄生物剂,用作抗动脉粥样硬化剂,用于治疗糖尿病晚期并发症的试剂,或用于治疗癌性疾病,纤维变性病,内皮性机能障碍和器官肥大增生。该衍生物用作细胞钠-质子-反向转运抑制剂。它们还影响血清脂蛋白并因此可以用于预防和逆转动脉粥样硬化病变。



1.一种取代的降冰片基氨基衍生物,该化合物具有式 I 的外型的氮与内型稠合的五,六或七元环,或具有式 Ia 的外型的氮与外型稠合的五,六或七元环,



其中:

A 为(C₁-C₄)-亚烷基;

S1 为自由电子对或(C₁-C₄)-烷基;

S2 为(C₁-C₄)-烷基或 H;

其中,当 S1 和 S2 为烷基时,则所得基团[-N⁺(S1S2)-X⁻]中的 X⁻对应于药学上可接受的阴离子;

B 为饱和或不饱和的五,六或七元碳环,此碳环可以被以下基团单取代或彼此独立地多取代:氧,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基和(C₁-C₄)-烷基;

而

R1, R2, R3, R4 和 R5 彼此独立地为 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, 腈基, -CO₂R11, -CONR11R12, -SO_rR11, -SO_sNR11R12, (C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷氧基, 羟基-(C₁-C₄)-烷基, (C₃-C₇)-环烷氧基或苯氧基,

其中,苯基未被取代或被至多三个取代基取代,这些取代基彼此独立地为 F, Cl, Br 或甲氧基;

氨基, (C₁-C₄)-烷基氨基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基, 氨基-(C₁-C₄)-烷基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷

基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

R11 和 R12

彼此独立地为 H 或(C₁-C₄)-烷基, 其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

r 为 0, 1 或 2;

s 为 1 或 2;

或者

R1 和 R2, R2 和 R3, R3 和 R4 或 R4 和 R5 在每一种情况下一起形成基团-O-(CH₂)_n-O-;

n 为 1 或 2;

和

每种情况剩余的基团 **R1, R2, R3, R4 或 R5:**

彼此独立地为 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, 脒基, -CO₂R11, -CONR11R12, -SO_rR11, -SO_sNR11R12, (C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基, (C₃-C₇)-环烷氧基, 羟基-(C₁-C₄)-烷基, 氨基, (C₁-C₄)-烷基-氨基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基, 氨基-(C₁-C₄)-烷基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₄)-烷基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

R11 和 R12

彼此独立地为 H 或(C₁-C₄)-烷基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

r 为 0, 1 或 2;

s 为 1 或 2;

其中苄基(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺除外,

或其药学上可接受的盐。

2.如权利要求 1 所要求的式 I 或 Ia 的化合物, 该化合物具有式 I

的外型的氮与内型稠合的五或六元环,或具有式 Ia 的外型的氮与外型稠合的五或六元环, 其中:

A 为(C₁-C₂)-亚烷基;

S1 为自由电子对或甲基;

S2 为 H;

B 为饱和或不饱和的五或六元碳环;

R1, R2, R3, R4 和 R5 彼此独立地为 H, 氨基, 羟基甲基, OH, 甲氧基, F, Cl, Br 或碘;

或者

R2 和 R3 一起形成-O-CH₂-O-;

和

剩余基团 R1, R4 和 R5 彼此独立地为 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, (C₁-C₂)-烷氧基, 氨基, (C₁-C₂)-烷基氨基或二-(C₁-C₂)-烷基氨基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

或其药学上可接受的盐。

3.如权利要求 1 或 2 所要求的式 I 或 Ia 的化合物, 该化合物具有式 I 的外型的氮与内型稠合的五或六元环,或具有式 Ia 的外型的氮与外型稠合的五或六元环, 其中:

A 为(C₁-C₂)-亚烷基;

S1 为自由电子对;

S2 为 H;

B 为饱和或不饱和五或六元碳环;

R1, R3 和 R5 为氢;

而 R2 和 R4 彼此独立地为 H, 甲氧基, F 或 Cl;

或者

R2 和 R3 一起形成-O-CH₂-O-;

和

R1, R4 和 R5 为氢;
或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求 1 或 2 所要求的式 I 或 Ia 的化合物, 该化合物具有式 I 的外型的氮与内型稠合的五或六元环, 或具有式 Ia 的外型的氮与外型稠合的五元环, 其中它们是以以下化合物:

外型/内型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/内型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/内型-苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲基(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,
外型/内型-(外消旋)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,
外型/内型-(+)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/内型-(-)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/内型-[1-(3-甲氧基苄基)乙基](八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,
外型/内型-(3-氟苄基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/内型-(3-氟苄基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/内型-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)(3-甲氧基苄基)胺,
外型/内型-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基)(3-甲氧基苄基)胺,
外型/内型-(十氢-1,4-亚甲基萘-2-基)(3-甲氧基苄基)-胺,
外型/内型-(3,5-二氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
外型/外型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,或
外型/外型-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,
或其药学上可接受的盐。

5.如权利要求 1 或 2 所要求的式 I 的化合物,该化合物具有外型的胺和内型稠合的 5 或 6 元环,它们是以下化合物:

外型/内型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苄基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苄基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

外型/内型-苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲基(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-胺,

外型/内型-(外消旋)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

外型/内型-(+)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

外型/内型-(十氢-1,4-亚甲基萘-2-基)(3-甲氧基苄基)-胺,

外型/内型-(-)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

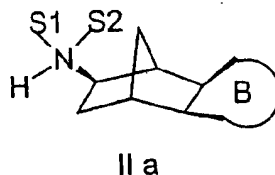
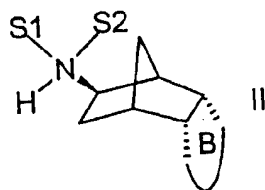
和

外型/内型-(3,5-二氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺,

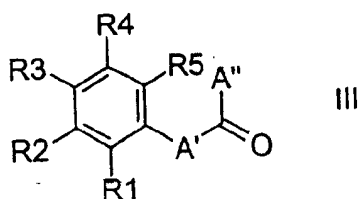
或其药学上可接受的盐。

6.一种制备权利要求 1 所要求的式 I 或 Ia 的化合物的方法,该方法包括:

a)使式 II 或 IIa 的化合物



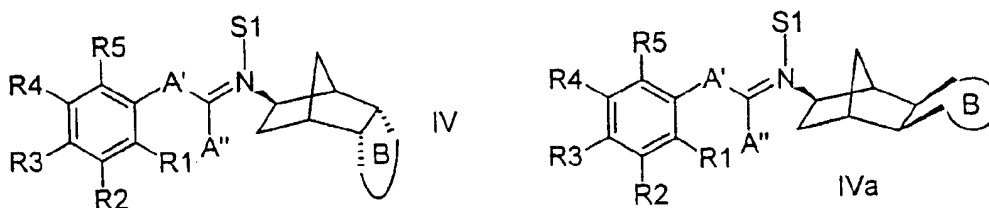
与式 III 的化合物在适宜的还原剂和可选择的路易斯酸存在下直接反应得到式 I 或 Ia 的化合物



其中 S1, S2, B, R1, R2, R3, R4 和 R5 如权利要求 1 所定义, 同时彼此独立地, A' 为键或(C₁-C₃)-亚烷基, A'' 为 H 或(C₁-C₃)-烷基, 且 A' 和 A'' 与羰基的碳原子一起代表与 A 相同的碳原子数, 其中 A 如权利要求 1 所定义;

或者

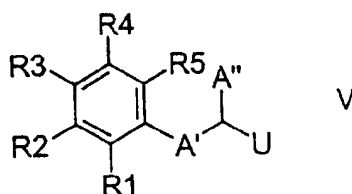
b) 分离出由式 II 或 IIa 和 III 的化合物形成的式 IV 或 IVa 的中间产物,



其中, 当 S1 为(C₁-C₄)-烷基时, 则形成与抗衡离子有关的鎓氮, 然后用适宜的还原剂将中间产物转化成式 I 或 Ia 的化合物,

或者

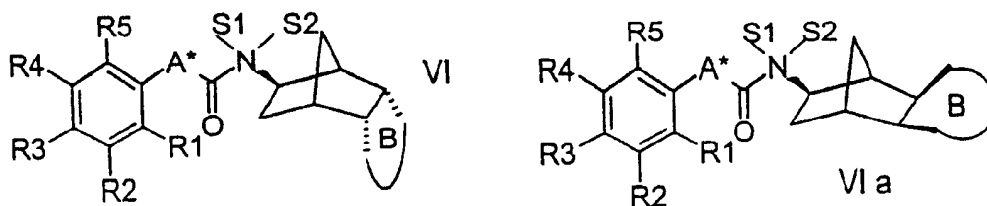
c) 使式 II 或 IIa 的化合物与式 V 的烷化剂反应



其中, U 为可亲核取代的基团, A' 和 A'' 定义同上, 而其它基团如权利要求 1 所定义, 但其中的与 U 结合的碳原子对应于羰基的碳原子,

或者

d) 将式 VI 或 VIa 的酰胺还原成对应的胺



其中, A*为键或(C₁-C₃)-亚烷基, 而其它基团如权利要求 1 所定义, 或者

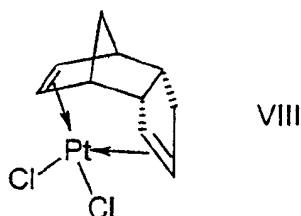
e) 将式 I 或 Ia 的化合物, 其中 S1 为自由电子对, 而 S2 为氢, 使用式 VII 的烷基化试剂单或双烷基化



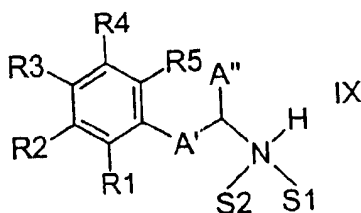
其中 S*为(C₁-C₄)-烷基, 而 U 定义同上, 从而该反应得到叔胺或季铵盐,

或者

f) 使式 VIII 的二环戊二烯基铂配合物



与式 IX 的类型的胺反应



其中, S1, S2, R1, R2, R3, R4 和 R5 如权利要求 1 所定义, 而彼此独立地, A'为键或(C₁-C₃)-亚烷基, A''为 H 或(C₁-C₃)-烷基, 且 A'和 A''与结合氮原子的碳原子一起代表与 A 相同的碳原子数, 其中 A 如权利要求 1 所定义,

然后还原形成的中间产物得到式 I 的化合物；
可选择随后转化为药学上可接受的盐。

7.如权利要求 6 的方法，其中在步骤 b)中所述抗衡离子为氯化物或甲苯磺酸盐；在步骤 c)中所述可亲核取代的基团为氯、溴、碘、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐，步骤 c)中的反应在非亲核性碱存在下进行。

8.如权利要求 7 的方法，其中步骤 c)中所述的非亲核性碱为二异丙基乙基胺。

9.如权利要求 1 所要求的化合物 I 或 Ia 用于生产治疗或预防呼吸驱动疾病的药物的用途。

10.如权利要求 9 的用途，用于生产治疗或预防与睡眠相关的呼吸疾病的药物。

11.如权利要求 9 的用途，用于生产治疗或预防睡眠性呼吸暂停的药物。

12.如权利要求 9 的用途，用于生产治疗或预防打鼾的药物。

13.如权利要求 1 所要求的化合物 I 或 Ia 用于生产治疗或预防急性或慢性肾病的药物的用途。

14.如权利要求 13 的用途，用于生产治疗或预防急性肾衰或慢性肾衰的药物。

15.如权利要求 1 所要求的化合物 I 或 Ia 用于生产治疗或预防受损

的肠功能的药物的用途。

16.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产治疗或预防受损的胆囊功能的药物的用途。

17.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产治疗或预防外周和中枢神经系统局部缺血症的药物的用途。

18.如权利要求17的用途，用于生产治疗中风或休克症的药物。

19.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产治疗或预防外周器官和四肢局部缺血症的药物的用途。

20.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产用于外科手术和器官移植的药物的用途。

21.如权利要求20的用途，用于生产用于防腐和贮藏外科手术移植物的药物。

22.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产治疗细胞增殖是其原发性和继发性病因的疾病的药物的用途。

23.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产治疗或预防受损的脂类代谢的药物的用途。

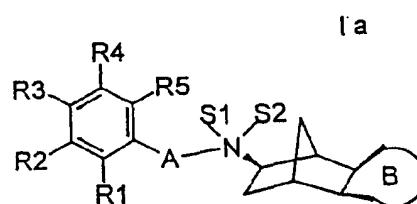
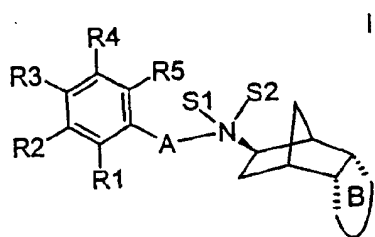
24.如权利要求1所要求的化合物I或Ia用于生产治疗或预防外寄生物感染的药物的用途。

25.一种药物，包含有效量的权利要求1-5之一所要求的化合物I

或 Ia.

取代的降冰片基氨基衍生物，其制备和用途 以及包含它们的药物

本发明涉及取代的降冰片基氨基衍生物，该化合物具有式 I 的外型的氮与内型稠合的五，六或七元环，或具有式 Ia 的外型的氮与外型稠合的五，六或七元环，



其中：

A 为(C₁-C₄)-亚烷基；

S1 为自由电子对或(C₁-C₄)-烷基；

S2 为(C₁-C₄)-烷基或 H；

其中，如果 S1 和 S2 为烷基，在所得基团[-N⁺(S1S2)-X⁻]中的 X⁻对应于药学上可接受的阴离子或三氟乙酸盐；

B 为饱和或不饱和的五，六或七元碳环，此碳环可以被以下基团单取代或彼此独立地多取代：氧，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基和(C₁-C₄)-烷基；
而

R1, R2, R3, R4 和 R5 彼此独立地为 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, 脒基, -CO₂R(11), -CONR(11)R(12), -SO_rR(11), -SO_sNR(11)-R(12), (C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷氧基, 羟基-(C₁-C₄)-烷基, (C₃-C₇)-环烷氧基或苯氧基，

其中，苯基未被取代或被至多三个取代基取代，这些取代基彼此独立地为 F, Cl, Br 或甲氧基；

氨基, (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 氨基- (C_1-C_4) -烷基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基- (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -烷基氨基- (C_1-C_4) -烷基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

R11 和 R12

彼此独立地为 H 或 (C_1-C_4) -烷基, 其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

r 为 0, 1 或 2;

s 为 1 或 2;

或者

R1 和 R2, R2 和 R3, R3 和 R4 或 R4 和 R5 在每一种情况下一起形成基团 $-O-(CH_2)_n-O-$;

n 为 1 或 2;

和

每种情况剩余的基团 R1, R2, R3, R4 或 R5:

彼此独立地为 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, 肟基, $-CO_2R(11)$, $-CONR(11)R(12)$, $-SO_rR(11)$, $-SO_sNR(11)-R(12)$, (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -烷氧基, (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基, (C_3-C_7) -环烷氧基, 羟基- (C_1-C_4) -烷基, 氨基, (C_1-C_4) -烷基-氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 氨基- (C_1-C_4) -烷基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基- (C_1-C_4) -烷基, (C_1-C_4) -烷基氨基- (C_1-C_4) -烷基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

R11 和 R12

彼此独立地为 H 或 (C_1-C_4) -烷基,

其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代;

r 为 0, 1 或 2;

s 为 1 或 2;

其中苺基(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺除外,

和其药学上可接受的盐和三氟乙酸盐。

优选的化合物具有式 I 的外型的氮和内型稠合的五或六元环，或具有式 Ia 的外型的氮和外型稠合的五或六元环，其中：

A 为 (C_1-C_2) -亚烷基；

S1 为自由电子对或甲基；

S2 为 H；

B 为饱和或不饱和五或六元碳环；

R1, R2, R3, R4 和 R5 彼此独立地为 H, 氨基, 羟基甲基, OH, 甲氧基, F, Cl, Br 或碘；

或

R2 和 R3 一起形成 $-O-CH_2-O-$ ；

和

剩余基团 R1, R4 和 R5 彼此独立地为 H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , (C_1-C_2) -烷氧基, 氨基, (C_1-C_2) -烷基氨基或二- (C_1-C_2) -烷基氨基, 其中, 这些烷基中的一些或全部的氢原子可被氟取代；

其中苺基(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺除外, 和其药学上可接受的盐或三氟乙酸盐。

特别优选具有式 I 的外型的氮与内型稠合的五或六元环, 或具有式 Ia 的外型的氮与外型稠合的五或六元环的化合物, 其中：

A 为 (C_1-C_2) -亚烷基；

S1 为自由电子对；

S2 为 H；

B 为饱和或不饱和五或六元碳环；

R1, R3 和 R5 为氢；

和 R2 和 R4 彼此独立地为 H, 甲氧基, F 或 Cl；

或

R2 和 R3 一起形成 $-O-CH_2-O-$ ；

和

R1, R4 和 R5 为氢；

其中苺基(八氢)-4,7-亚甲基茛-5-基)胺除外,
和其药理学上可接受的盐或三氟乙酸盐。

特别优选以下化合物, 这些化合物具有式 I 的外型的氮和内型稠合的五或六元环, 或者具有式 Ia 的外型的氮和外型稠合的五元环:

外型/内型-(3-氟苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲基(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,

外型/内型-(外消旋)-(3-甲氧基苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,

外型/内型-(+)-(3-甲氧基苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(-)-(3-甲氧基苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-[1-(3-甲氧基苺基)乙基](八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,

外型/内型-(3-氟苺基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苺基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)(3-甲氧基苺基)胺,

外型/内型-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基)(3-甲氧基苺基)胺,

外型/内型-(十氢-1,4-亚甲基萘-2-基)(3-甲氧基苺基)-胺,

外型/内型-(3,5-二氟苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/外型-(3-氟苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,和

外型/外型-(3-甲氧基苺基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

和其药理学上可接受的盐或三氟乙酸盐。

最优选以下化合物, 这些化合物具有式 I 的外型的氮和内型稠合的五或六元环:

外型/内型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苄基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(3-氟苄基)(3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲基(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺,

外型/内型-(外消旋)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(+)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

外型/内型-(十氢-1,4-亚甲基萘-2-基)(3-甲氧基苄基)-胺,

外型/内型-(-)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

和

外型/内型-(3,5-二氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺,

和其药学上可接受的盐或三氟乙酸盐。

适宜的酸加成盐为所有药学上可接受的酸的盐,如卤化物,特别是盐酸盐,乳酸盐,硫酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,乙酸盐,磷酸盐,甲磺酸盐,对甲苯磺酸盐,己二酸盐,延胡索酸盐,葡萄糖酸盐,谷氨酸盐,磷酸甘油酯,马来酸盐和扑酸盐。该组还对应于药学上可接受的阴离子。但是三氟乙酸盐也是适宜的。

如果式 I 或 Ia 的化合物含有一或多个不对称中心,则它们可以是 S-或 R-构型。这些化合物可以光学异构体,非对映异构体,外消旋体或其混合物存在。但是,氨基取代基必须在外型位置,而环必须是内型或外型稠合的。

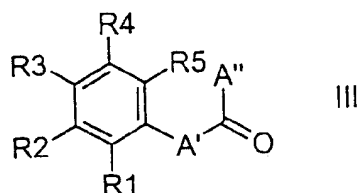
所述的烷基或亚烷基可以是直链或支链的。

本发明进一步涉及式 I 或 Ia 的化合物的制备方法,该方法包括:

a) a)使式 II 或 IIa 的化合物

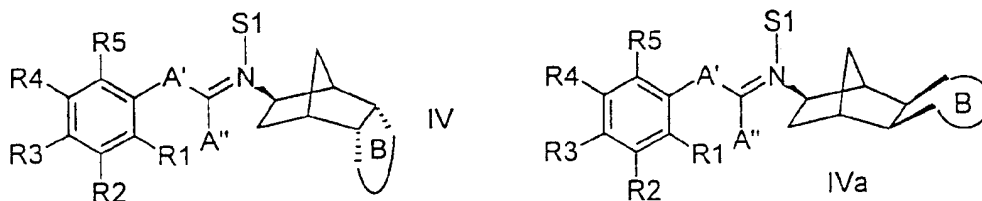


与式 III 的化合物在适宜的还原剂和可选择的路易斯酸存在下直接反应得到式 I 或 Ia 的化合物



其中 S1, S2, B, R1, R2, R3, R4 和 R5 如上述, 彼此独立地, A' 为键或 (C₁-C₃)-烷基, A'' 为 H 或 (C₁-C₃)-烷基, 且 A' 和 A'' 与羰基的碳原子一起代表与 A 相同的碳原子数;

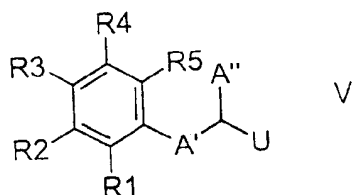
b) 将由式 II 或 IIa 和 III 的化合物形成的式 IV 或 IVa 的中间产物分离,



其中, 如果 S1 为 (C₁-C₄)-烷基, 则形成与抗衡离子如氯化物或甲磺酸盐有关的鎓氮,

然后用适宜的还原剂将中间产物转化成式 I 或 Ia 的化合物,
或者

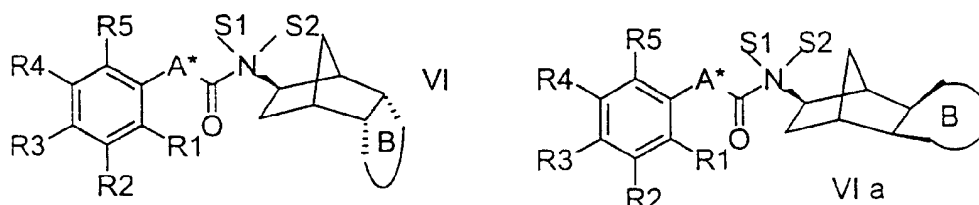
c) 使式 II 或 IIa 的化合物与式 V 的烷化剂反应



其中, U 为可亲核取代的基团 - 如氯, 溴和碘, 还为甲磺酸盐, 甲苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐或其它容易离去的基团, 而其它基团如以上定义, 但其中的与 U 结合的碳原子对应于羰基的碳原子,

该反应优选在非亲核性碱如二异丙基乙基胺存在下进行,
或者

d) 将式 VI 或 VIa 的酰胺还原成对应的胺



其中, A* 为键或 (C₁-C₃)-烷基, 而其它基团如以上定义,

或者

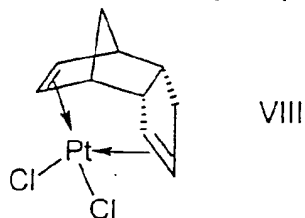
e) 将式 I 或 Ia 的化合物, 其中 S1 为自由电子对, 而 S2 为氢, 使用式 VII 的烷基化试剂进行单或双烷基化



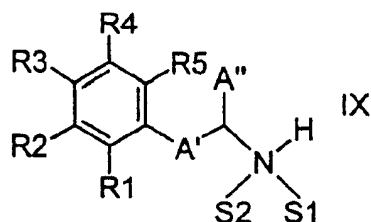
其中 S* 为 (C₁-C₄)-烷基, 而 U 为上述含义, 从而由该反应得到叔胺或季铵盐,

或者

f) 使式 VIII 的二环戊二烯基铂配合物



与式 IX 的类型的胺反应



其中, S1, S2, R1, R3, R4 和 R5 如以上定义, 彼此独立地, A'为键或(C₁-C₃)-烷基, A''为 H 或(C₁-C₃)-烷基, 且 A'和 A''与结合氮原子的碳原子一起代表与上述 A 相同的碳原子数,

然后还原形成的中间产物得到式 I 的化合物 (J.K. Stille, D.B. Fox JACS 1970(92), 1274) ;

可选择随后转化为药学上可接受的盐或三氟乙酸盐。

美国专利 4,024,274 (Hoe 74/F018)描述了具有类似结构类型, 但未知空间结构的降冰片基胺, 此胺具有良好的利尿和促尿食盐排泄活性。

在筛选该专利提供的大量实施例期间, 令人惊奇地发现这种结构类型的某些化合物是有效的钠/质子交换剂的抑制剂, 亚型 3(NHE3)。然后检查最有效化合物的促尿食盐排泄活性, 意外发现没有促尿食盐排泄活性, 从而未能表明 NHE3 活性和利尿之间的关系。

由于未知此三环的空间结构, 因此在四种可能的对映体对之间存在某种选择, 即总共八种不同的空间结构。关于这些对映体对, 发现仅有两对具有有效的 NHE3-抑制活性, 而其它两对对映体几乎没有任何 NHE3-阻滞性质。采用 X 射线分析法阐明最有活性的结构, 表明最高 NHE3 活性的对映体对为具有确定的外型氮和确定的内型稠合的五元环的化合物。活性较小的对映体对具有确定的外型氮和确定的外型稠合的五元环。两个剩余的对映体对分别具有确定的内型/外型和内型/内型构型, 几乎没有显示出任何 NHE3 阻滞活性。

此外, 令人惊奇的是, 具有确定的外型氮和确定的内型稠合的五元环的实施例化合物之一的确定的分离的对映体在 NHE3 上具有类似的活性。由于对映体的呈镜像的空间排列, 可以预期相当的活性差异。

相对于根据 EP-A 825 178 (HOE 96/F226) 的已知钠/质子交换剂的抑制剂, 亚型 3, 它表示相对极性的结构并对应于酰基胍类型 (J. -R. Schwark 等人 Eur. J. Physiol (1998) 436:797), 本发明的化合物为令人惊奇的亲脂性物质, 它并非酰基胍类型, 且代表全新的 NHE3 抑制作用结构。根据我们的研究, 它们只是刚才所述的酰基胍和迟延作用的角鲨胺 (M. Donowitz 等人 Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136-C144; 活性在 1 小时后被看到) 之后的迄今所公开的第三类 NHE3 抑制剂物质。与上述已知的 NHE3 抑制剂相比, 它们能更好地穿透膜, 并且不表现出其抑制作用开始的迟延。

发现 NHE3 在不同种的体内, 优选在胆囊, 肠和肾 (Larry Fliegel 等, Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1998), 还可以在大脑内检测到它 (E. Ma 等人 Neuroscience 79: 591-603)。

本发明的式 I 或 Ia 的化合物适于用作治疗原发性和继发性高血压的抗高血压药。而且, 这些化合物本身或与其它亚型特异性的 NHE 抑制剂组合可以通过降低或防止缺血诱导的损害而保护急性或慢性供氧不足的器官。因此它们适于作为药物, 如用于外科手术 (如用在肾和肝脏器官移植中, 其中, 这些化合物可以用于保护在切除之前或期间的供体的器官, 以在生理溶液中处理和保存期间保护切除的器官; 和用在转移到达受体时) 或者急性或慢性肾衰。特别有利的, 它们可以用于保护缺血诱导的肠损害。

与其对缺血诱导的损害的保护作用相一致的是, 这些化合物还有效地用作治疗神经系统, 特别是 CNS 的局部缺血的药物, 其中, 这些化合物适于治疗中风或大脑水肿。而且本发明的式 I 或 Ia 的化合物同样适于治疗休克形态, 如变应性, 心源性, 血容量减少性和细菌性休克。

这些化合物还导致呼吸驱动的改善, 并因此用于在以下临床症状和疾病中的呼吸症状的治疗: 受损的中枢呼吸驱动 (如中枢睡眠性呼吸暂停, 婴儿猝死, 术后低氧症), 肌肉相关的呼吸疾病, 长期呼吸后的呼吸疾病, 在高山区域适应期间的呼吸疾病, 阻碍性或混合类型

的睡眠性呼吸暂停，兼有低氧症和高钙酸血症的急性和慢性肺疾病。

此外，这些化合物增加上呼吸道的肌肉音调，从而抑制打鼾。

NHE 抑制剂与碳酸脱水酶抑制剂（如乙酰唑胺）的组合由于活性化合物的作用增加而使用量减少证明是有利的，其中，后者产生代谢性酸中毒，并因此增大呼吸活动。

已发现本发明的化合物具有轻微的通泻作用，因而它们可以有利地用作通泻剂和用于紧迫的肠梗阻，其中，与肠区域的梗塞有关的局部缺血损害的预防是特别有利的。

它还可能防止形成胆结石。

本发明的式 I 或 Ia 的化合物还可以具有抑制细胞增殖的作用，例如成纤维细胞增生和血管平滑肌细胞增殖。式 I 或 Ia 的化合物还适于作为细胞增殖为其原发性或继发性病因的有用治疗剂，并因此可以用作抗动脉粥样硬化剂和抗以下疾病的试剂：晚期糖尿病综合症，癌症，纤维变性疾病，如肺纤维变性，肝纤维变性，或肾纤维变性，内皮机能障碍，和器官肥大与增生，特别是前列腺增生或前列腺肥大。

本发明的化合物为细胞钠/质子反向转运剂的有效抑制剂，这些反向转运剂在多数疾病中（特发性高血压，粥样硬化，糖尿病等）增加，即使在易于测定的细胞中，如在红细胞，血小板或白细胞中。因此，本发明的化合物适于作为杰出的和简单的科学工具，如其用作确定和区别某些类型高血压的诊断剂，还可用于粥样硬化，糖尿病，增生性疾病等。而且，式 I 或 Ia 的化合物适于用于预防高血压发生的预防治疗，如特发性高血压。

还发现 NHE 抑制剂具有对血清脂蛋白的有利影响。一般认为动脉硬化性血管变化的形成，特别是冠心病，过度的高血脂值，所谓的高血脂蛋白症，是重要的风险因素。因此，升高的脂蛋白的降低对于预防和消退动脉粥样硬化变化非常重要。因此本发明的化合物还用于预防和消退动脉粥样硬化变化，是通过它们排除了原因风险因素。由于对内皮机能障碍综合症的血管保护作用，式 I 或 Ia 的化合物是预防和治疗冠状血管痉挛，动脉粥样化形成和动脉粥样硬化，左室肥大和膨

胀性心肌病，以及血栓形成性疾病的有用药物。

因此，所述的化合物有利地用于生产用于预防和治疗睡眠性呼吸暂停和与肌肉相关的呼吸疾病的药物；用于生产预防和治疗打鼾的药物；用于生产降低血压的药物；用于生产具有预防和治疗肠梗阻的通泻作用的药物；用于生产预防和治疗由局部缺血和中枢与外周器官的再灌注导致的疾病的药物，如急性肾衰，中风，内源性休克症，肠疾病等的药物；用于生产治疗血胆固醇过多的药物；用于生产预防动脉粥样化形成和动脉粥样硬化的药物；用于生产预防和治疗由升高的胆固醇水平导致的疾病；用于生产预防和治疗由内皮机能障碍导致的疾病的药物；用于生产治疗外寄生虫感染的药物；和用于生产与低血压物质组合，优选与血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张肽受体拮抗剂组合用于治疗所述疾病的药物。式 I 或 Ia 的 NHE 抑制剂与血脂水平降低活性化合物的组合，优选与 HMG-CoA 还原酶抑制剂（如洛伐地丁或 pravastatin（普拉伐地丁））的组合由于活性化合物的作用增加而使用量减少证明是有利的，其中后者产生低脂血作用并因此增大式 I 或 Ia 的 NHE 抑制剂的低脂血性质。

本申请要求施用式 I 或 Ia 的钠/质子交换抑制剂作为使升高的血脂水平降低的新药物，还要求钠/质子交换抑制剂与低血压和/或低血脂药物的组合。

含有化合物 I 或 Ia 的药物可以口服，肠道外，静脉内，直肠或吸入给药，优选的给药取决于关于疾病的具体临床症状。式 I 或 Ia 的化合物可以独立地使用或与药学辅料一起使用，可以用于兽医和人类医学。

本领域技术人员根据其专业知识熟悉辅料，这些辅料适用期望的药剂。除了溶剂，胶凝剂，栓剂基质，片剂辅料和其它活性化合物赋形剂以外，可以使用抗氧剂，分散剂，乳化剂，止泡剂，矫味剂，防腐剂，加溶剂或着色剂。

对于口服给药剂型，将活性化合物与适于此目的添加剂混合，如赋形剂，稳定剂或惰性稀释剂，并采用常规的方法将其变成适宜的给

药剂型，如片剂，包衣片，硬凝胶胶囊，或水，醇或油性溶液。可以使用的惰性赋形剂为阿拉伯胶，氧化镁，碳酸镁，磷酸钾，乳糖，葡萄糖或淀粉，尤其是玉米淀粉。在这种情况下，可以进行干或湿颗粒制备。适宜的油性赋形剂或溶剂是植物或动物油，如向日葵油或鳕鱼肝油。

对于皮下或静脉内给药，将活性化合物制成溶液，悬浮液或乳剂，如果需要的话，使用用于此目的的常规物质，如加溶剂，乳化剂或其它辅料。可能的溶剂是：水；生理盐水溶液或醇，如乙醇，丙醇，甘油；或糖溶液，如葡萄糖或甘露糖醇溶液；或可选择上述各种溶剂的混合物。

适宜的气溶胶或喷雾形式给药药剂为式 I 或 Ia 的化合物的溶液，悬浮液或乳剂，这些药剂处在药学上可接受的溶剂中，如特别是在乙醇或水，或者这些溶剂的混合物中。

如果需要，此制剂还可以含有其它药学辅料，如表面活性剂，乳化剂和稳定剂，以及抛射剂。这种制剂所含的活性化合物的浓度一般约为 0.1-10，特别是 0.3-3%重量。

式 I 或 Ia 的活性化合物的给药剂量和给药频率取决于所用化合物的效力和作用持续时间，此外还取决于治疗疾病的性质和严重性，以及接受治疗的哺乳动物的性别，年龄，体重和个体反应。

一般来说，当患者的体重大约为 75kg 时，式 I 或 Ia 的化合物的日剂量至少为体重的 0.001 mg/kg，优选 1-10mg/kg，到至多 100 mg/kg。在疾病的急性发作中，即便是更高和尤其更为频繁的剂量也是必须的，例如至多四个单独剂量每天。特别是在静脉注射给药中，例如在强化护理单元中的梗死患者的情况下，可以需要至多 200mg 每天。

实验部分：

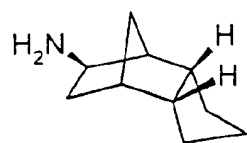
所用的缩写:

CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CI	化学电离
DIP	二异丙醚
EA	乙酸乙酯
ES	电喷雾
HOAc	乙酸
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	过氧化氢
Bp	沸点
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸镁
Mp	熔点
MS	质谱
MTB	甲基叔丁基醚
NaBH ₄	氢硼化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
RT	室温
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸
Hcl	盐酸

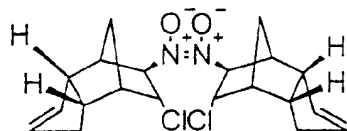
某些胺合成的说明:

胺 1)

外型/内型的八氢-4,7-亚甲基茚-5-基胺的合成:



a1) 双-(6-氯-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-二氮烯 N, N'-二氧化物和异构体



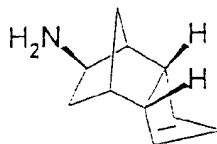
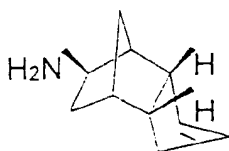
将 167g 的亚硝酸异戊酯加到 167 g 二环戊二烯, 160 ml 冰醋酸和 160 ml 乙醇的混合物中, 然后在-10℃下搅拌滴加入在乙醇中的 420 ml 15%浓度的氯化氢溶液。再在室温下搅拌混合物 3 小时。加入 500ml 二异丙醚, 再将混合物搅拌 10 分钟, 然后滤出结晶。基本上无色结晶, mp. 177-178℃。

b1) 八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基胺

在 100℃和 100atm 的 H₂ 压力条件下, 氢化 10 g 双-(6-氯-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)二氮烯 N, N'-二氧化物, 60 ml 甲醇和阮内镍的悬浮液 10 小时。滤去催化剂, 减压下使用旋转蒸发器蒸发溶剂, 将半结晶残余物与水混合, 加入 10N NaOH 使混合物为强碱性。用甲基叔丁基醚提取混合物 3-4 次, 并用硫酸钠干燥有机相, 然后蒸馏掉溶剂, 并减压精馏此油。Bp_{5mm} 86-91℃。

或

a2) 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺和 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺



将 20 g 外型-5-异氰硫基-5, 6-二氢内型二环戊二烯 (Maybridge International) 溶于 60ml 的蚁酸, 回流下将溶液煮沸 27 小时。减压除去挥发性组分, 加入 5ml 20%浓度的 NaOH 水溶液, 并在每种情况下用 100ml 的 CH₂Cl₂ 萃取三次。用 MgSO₄ 干燥萃取物, 减压下除去溶剂。

得到 13.4 g 灰黄色油。

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{O} \ 32:8:1:1)=0.57$; MS (ES⁺): 150 (M+H)⁺

b2) (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-氨基甲酸叔丁酯和 (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-氨基甲酸叔丁酯

将 12.8 g 的 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺和 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺的混合物溶于 200 ml 的 THF, 并在 RT 下, 与在 200ml 的 THF 中的 18.7g 的二叔丁基碳酸氢酯混合, 然后滴加入 12ml 的三乙胺, 并在 RT 下搅拌混合物 2 小时。减压除去挥发性组分, 并用 DIP 在硅胶上色谱处理残余物。得到 15g 无色油, 从正庚烷将其结晶; mp 94℃。

$R_f(\text{DIP})=0.68$ MS (C1⁺): 250 (M+H)⁺

C2) (八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基)-氨基甲酸叔丁酯

将 500 mg (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-氨基甲酸叔丁酯和 (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-氨基甲酸叔丁酯的混合物溶于 20 ml 甲醇和 2 ml 乙酸, 并在氢气氛下 (1bar), 在 200 mg Pd/C 10% (50% 水) 的辅助下氢化 6 小时。滤掉催化剂, 并在减压下除去挥发性组分。得到 470 mg 树脂样无定形固体。

$R_f(\text{DIP})=0.70$ MS (C1⁺): 252 (M+H)⁺

d2) 八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基胺三氟乙酸盐

将 460 mg (八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基)-氨基甲酸叔丁酯溶于 5 ml 三氟乙酸, 并在 RT 下搅拌混合物 24 小时。然后减压下除去挥发性组分, 得到 390mg 灰黄色泡沫。

$R_f(\text{EA}/\text{HEP}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{饱和的 NH}_3 \text{ 水溶液} \ 10:5:5:5:1)=0.30$

MS (C1⁺): 152 (M+H)⁺

或

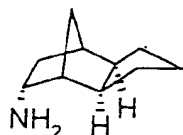
a3) 八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基胺

将 3.3 g 的 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺和 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺 (实例胺 1, a2) 的混合物溶于 30 ml 甲醇, 并在氢气氛下, 在 0.5 g Pd/C (10%) 存在下进行还原。4 小时后, 滤掉催化剂并用甲醇洗涤。真空浓缩滤液得到 3 g 目标产物, 为一种油。

MS (ES⁺): 152 (M+H)⁺

胺 2)

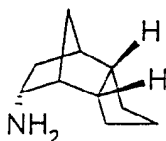
内型/外型-八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基胺的合成:



在加入阮内镍之后, 将事先已在 10℃ 下用 NH₃ 饱和的处在 60ml 甲醇中的 15g 三环[5, 2, 1, 0^{2,6}]癸-8-酮溶液在 90℃ 下和 100bar 的氢气压下, 在高压釜中氢化 10 小时。滤去催化剂, 减压下蒸馏掉溶剂, 然后用 10N 的 NaOH 使混合物成为强碱性, 并用乙酸乙酯或二异丙醚萃取 2-3 次。干燥混合的有机相, 并在减压下进行级分蒸馏。Bp6-7mm 86-88℃。

胺 3)

内型/内型-八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基-胺的合成



a) 1, 3a, 4, 6, 7, 7a-六氢-4, 7-亚甲基茚-5-酮肟

将 10 g 的来自胺 1, a1) 的双-(6-氯-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-二氮烯 N, N'-二氧化物悬浮在 75 ml 的异戊醇中, 并搅拌将悬浮液缓慢加热至回流。一旦所有的物质已被溶解, 则用冰浴将混合物冷却至室温, 加入 25 ml 的无水乙醇, 12.5 ml 的冰醋酸和 6 g 的锌粉。保持混合物回流 1 小时, 然后冷却, 滤去锌,

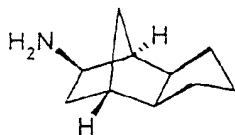
并在减压下蒸发乙醇。将残余物与 300ml 醚搅拌，并静置过夜。然后从沉淀物中洗脱掉醚，并用碳酸钠溶液洗涤三次，用水洗涤二次。用硫酸镁干燥有机相并过滤，然后浓缩滤液。随后减压下蒸馏得到 3.3 g 油，其进一步直接反应。

b) 八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺

将 2.2 g 的 1,3a,4,6,7,7a-六氢-4,7-亚甲基茛-5-酮肟溶于 50ml 的甲醇，并加入溶于 50%水中的约 10%的阮内镍。在 100bar 和 100 °C 下氢化混合物 20 小时，然后滤掉催化剂，减压下蒸发溶剂。残余物在醚和 6N 氢氧化钠水溶液中处理，分离相，用醚萃取水相三次，用硫酸镁干燥合并的有机相，过滤并浓缩滤液。得到 1.8 g 无色，用球管蒸馏法纯化此油。得到 0.96 g 目标胺，为一种油。MS (Cl^+): 152.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

胺 4)

外型/外型的八氢-4,7-亚甲基茛-5-基-胺的合成



a) 八氢-4,7-亚甲基茛-5-醇

将 25 g 的三环[5.2.1.0(2,6)]癸-8-酮(Aldrich)溶于 100 ml 甲醇，并在室温下，轻微冷却和搅拌下，在 2 小时内分批与 6.3g 的固体氢硼化钠混合。然后再次搅拌混合物 2 小时，并静置过夜。接着冷却下滴加入约 40 ml 2 N HCl，然后加入 20 ml 水。浓缩混合物，残余物与乙酸乙酯混合，乙酸乙酯相用水洗涤一次，并用碳酸氢钠溶液洗涤一次。用硫酸镁干燥乙酸乙酯相，然后过滤并浓缩。得到 26 g 油，减压下蒸馏法纯化此油。如此得到 20.7 g 油状液体($\text{bp}_{0.5}$ 76 °C)。

b) 2-(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)异吲哚-1,3-二酮

搅拌下将用 5ml 的 THF 稀释的 1.7g 偶氮二甲酸二乙酯加到在 15ml THF 中的 1.66 g 八氢-4,7-亚甲基茛-5-醇, 1.47 g 邻苯二甲酰亚胺, 和 2.62 g 三苯基磷化氢的溶液。使反应混合物静置过夜, 然后浓缩, 残余物与醚一起搅拌, 抽滤掉沉淀物, 并将滤液浓缩。在硅胶上用甲苯纯化残余物。如此得到 1.36 g 黄色油。

MS (Cl^+): 282.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

c) 外型/外型-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺

将 0.4 g 胍水合物滴加到 1.12 g 2-(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)异吲哚-1,3-二酮和 15 ml 乙醇的溶液中, 并在 65℃ 下将混合物搅拌 2 小时。用浓 HCl 调节至 PH 1-2, 并与 10ml 乙醇混合, 滤掉沉淀物, 浓缩滤液。通过制备型 HPLC 在 RP-18 上采用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 纯化残余物。冻干得到 567mg 的三氟乙酸盐产物。用氢氧化钠水溶液和乙酸乙酯处理得到 322 mg 游离胺。

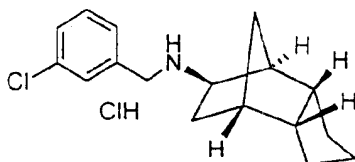
MS (Cl^+): 152.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例

除非另外指明, 本文给出的实施例为消旋体。

实施例 1

(外型/内型)-(3-氯苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺盐酸盐

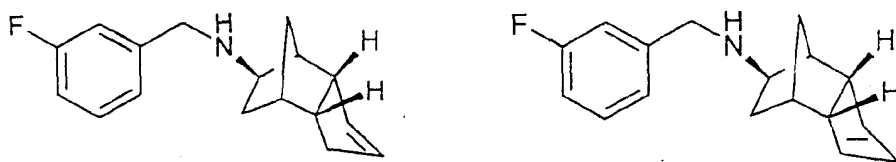


往在 20ml 的甲苯中的 0.54 g 外型/内型的八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 1) 和 0.562 g 3-氯苯甲醛的溶液加入小催化量的对甲苯磺酸后, 将此溶液煮沸加热 5 小时, 然后在室温下静置过夜, 随后滤去

溶剂。将残余物溶于甲醇，然后搅拌下分小部分将 0.181g 的氢硼化钠 (boranate) 加到冰冷的黄色溶液中。室温下搅拌混合物数小时，然后用过量的甲醇盐酸盐溶液使溶液成强酸性。简短地搅拌混合物，滤掉沉淀，并从滤液中蒸馏掉溶剂。残余物形成无色至浅黄色结晶状物质，mp 241℃。

实施例 2

(外型/内型)-(3-氟苄基)-(3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-胺和 (外型/内型)-(3-氟苄基)-(3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基)-胺



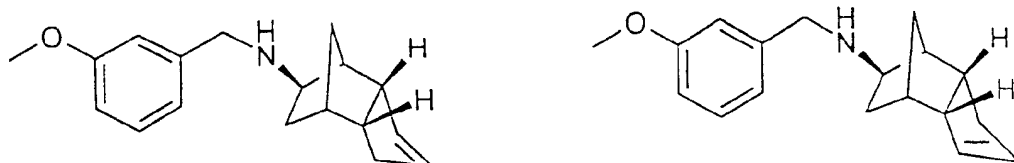
将 300 mg 的 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺和 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基胺 (见胺 1, a2) 的混合物, 315 μ l 3-氟苯甲醛和 10 mg 对甲苯磺酸溶于 5 ml 甲苯 (无水), 并将混合物在回流下煮沸 5 小时。然后在减压下除去挥发性组分, 残余物在 20ml MeOH 中处理, 加入 152 mg NaBH_4 , 并将混合物在 RT 下静置 15 小时。然后用 200ml 的 EA 稀释反应混合物, 并在每一种情况下用 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤两次。用 MgSO_4 干燥混合物并在减压下除去溶剂。在 RP-18 上使用乙腈/水 (梯度: 5:95-95:5) 的制备型 HPLC 得到 150 mg 无色油。

$R_f(\text{EA})=0.40$; MS (Cl^+): 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

实施例 3

(外型/内型)-(3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4, 7-亚甲基茚-5-基)(3-甲氧基苄基)胺和 (外型/内型)-(3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲

基茛-5-基)(3-甲氧基苄基)胺

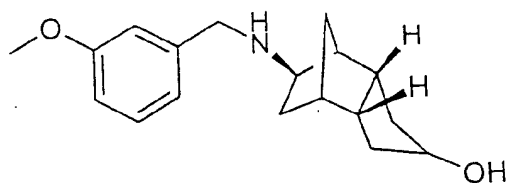


与实施例 2 类似地合成实施例 3 的化合物。

$R_f(\text{EA})=0.35$; MS (CI^+): 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 4

(外型/内型)-5-(3-甲氧基苄基氨基)八氢-4,7-亚甲基茛-2-醇



a) (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)-氨基甲酸叔丁基酯和 (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基)氨基甲酸叔丁基酯

将 12.8 g 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基胺和 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4,7-亚甲基茛-5-基胺的混合物溶于 200 ml THF, 并在 RT 下与在 200 ml THF 中的 18.7 g 二叔丁基碳酸氢酯溶液混合。然后滴加 12 ml 三乙胺, 并在 RT 下搅拌混合物 2 小时。减压下除去挥发性组分。在硅胶上使用 DIP 色谱处理得到 15 g 无色油。从正庚烷中结晶得到 4.9 g 无色结晶, mp 94℃。

$R_f(\text{DIP})=0.68$; MS (ES^+): 250 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

b) (2-羟基八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)氨基甲酸叔丁基酯

将 4.87 g (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-1H-4,7-亚甲基茛-5-基)氨基甲

酸叔丁酯和 (3a, 4, 5, 6, 7, 7a-六氢-3H-4, 7-亚甲基茚-5-基) 氨基甲酸叔丁酯的混合物溶于 30 ml 甲苯 (无水), 并在 RT 下注射加入在甲苯中的 20 ml 2 M 硼烷/二甲基硫化物配合物溶液, 在 RT 下搅拌 24 小时, 再注射加入在甲苯中的 10 ml 2 M 硼烷/二甲基硫化物配合物的溶液, 并在 RT 下再搅拌混合物 6 小时。然后在减压下除去挥发性组分, 加入 200 ml CH_2Cl_2 和 33 ml 3 N NaOH 水溶液, 并将混合物与 7 ml 30% 浓度的 H_2O_2 水溶液缓慢混合。RT 下搅拌混合物 10 分钟, 再加入 100 ml 3N NaOH 水溶液和 20ml 30%浓度的 H_2O_2 水溶液。再在 RT 下搅拌反应混合物 10 分钟, 然后在每一种情况下用 200 ml CH_2Cl_2 萃取三次。用 MgSO_4 干燥萃取物并在减压下除去溶剂。在硅胶上用 MTB 色谱处理得到 2.9g 无定形固体, 此固体仍混杂有区域异构体。

$R_f(\text{MTB})=0.47$; MS (Cl^+): 268 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

c) 5-氨基八氢-4, 7-亚甲基茚-2-醇三氟乙酸盐

将 300 mg (2-羟基八氢-4, 7-亚甲基茚-5-基) 氨基甲酸叔丁酯溶于 3 ml 三氟乙酸, RT 下搅拌溶液 30 分钟。然后减压下除去挥发性组分。如此得到 340 mg 树脂样固体, 此固体本身进一步被使用。

$R_f(\text{EA/HEP/MeOH/CH}_2\text{Cl}_2/\text{饱和氨水溶液 } 10:5:5:5:1)=0.28$; MS (ES^+): 168 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

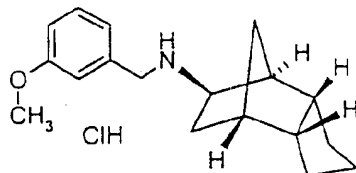
d) 5-(3-甲氧基苄基氨基)八氢-4, 7-亚甲基茚-2-醇

将 309 mg 的 5-氨基八氢-4, 7-亚甲基茚-2-醇三氟乙酸盐和 225 mg 的 3-甲氧基苯甲醛溶于 10ml 甲苯(无水), 回流煮沸混合物 5 小时。然后在减压下除去挥发性组分。残余物在 10ml 的 MeOH 中处理, 与 108mg 的 NaBH_4 混合, 并在 RT 下搅拌 16 小时。用 100ml 的 EA 稀释混合物, 并在每一种情况下用 30ml 10%浓度的 NaHCO_3 水溶液洗涤两次。用 MgSO_4 干燥有机相, 并在减压下除去溶剂。在硅胶上用 EA/MeOH 2:1 色谱处理得到 100 mg 无定形固体。

$R_f(\text{EA/MeOH } 2:1)=0.20$; MS (ES^+): 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 5

外消旋-(外型/内型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

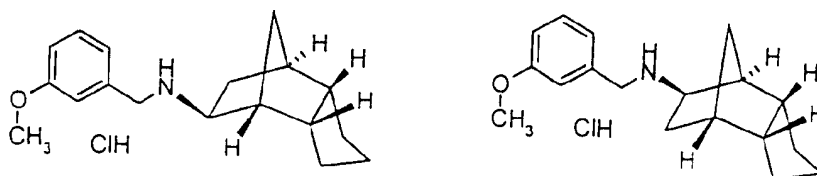


将 1.08 g 的 3-甲氧基苯甲醛, 1.1 g 的(外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺(胺 1), 催化量的对甲苯磺酸, 和 20 ml 无水甲苯的混合物回流煮沸 3 小时, 减压下蒸馏掉甲苯, 将残余物溶于 20ml 甲醇。冷却下将 0.36 g 氢硼化钠分小部分加至此甲醇溶液中, 室温下搅拌混合物 18 小时。加入在甲醇中的氯化氢溶液, 滤掉沉淀物, 并在减压下蒸馏掉溶剂。在乙醇中煮沸残余物并滤去, 搅拌下将 150 ml 二乙醚加至滤液。将混合物置于冰箱中数小时, 然后滤掉结晶状物质。无色晶体, mp. 190-194℃。

实施例 6

(+)-(外型/内型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐
和

(-)-(外型/内型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐



在购自 Diacel Chemicals (CSP-Chiralpak-AS 250x25, 10μ) 的制备柱上, 将来自实施例 5) 的 500 mg 外消旋-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐进行数轮的分离。采用的条件如下: 流

速: 3 ml/min; 温度: 24℃; 洗脱剂混合物: 正己烷/乙醇/异丙醇/TFA 10/1/1/0.1; 和波长: 230 nm.

冻干得到:

(+)-对映体: 198 mg, HPLC 法纯化: 98%

(-)-对映体: 218 mg, HPLC 法纯化: 99%

为了将这些化合物转化为盐酸盐, 将所述的 75mg 对映体与碳酸钾溶液和乙酸乙酯混合, 并良好地摇晃混合物。相分离后, 用乙酸乙酯萃取含水相两次。用硫酸镁干燥混合的有机相并过滤, 并在减压下浓缩滤液。残余物在乙酸乙酯中处理并在 5g 硅胶上过滤, 浓缩滤液, 将残余物与 2N 的盐酸混合并冻干。

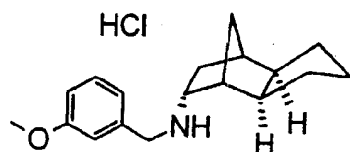
冻干得到:

(+)-对映体: 53 mg, 旋光: +33°, (Na, 589 nm), MS (ES⁺): 272.2 (M+H)⁺

(-)-对映体: 51 mg, 旋光: -32°, (Na, 589 nm), MS (ES⁺): 272.2 (M+H)⁺

实施例 7

(内型/外型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

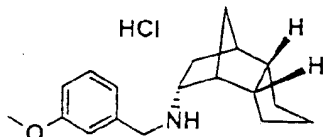


在高压釜中, 在 80℃ 和 6×10^6 Pa (60bar) 的氢压力下, 将 2.2 g 3-甲氧基苯甲醛, 40 ml 甲醇, 3.3g(内型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺(胺 2), 和阮内镍催化剂的混合物氢化 6 小时。将残余物溶于乙酸乙酯, 滤掉催化剂, 减压下蒸馏掉溶剂, 用硫酸钠干燥混合物, 再一次用旋转蒸发器除去溶剂。将残余物溶于少量的乙酸乙酯, 并与过量的盐酸醚溶液混合, 搅拌下形成沉淀。无色结晶状物质(来自二异丙醚/甲醇),

mp. 206-208℃.

实施例 8

(内型/内型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

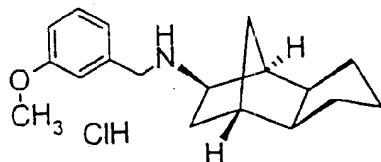


最初在排出湿气的条件下, 在 5ml 的无水 CH_2Cl_2 中处理 190 mg 3-甲氧基苯甲醛, 211 mg (内型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 3), 和 423 mg 三乙胺。利用隔膜搅拌下滴加 0.7ml 1 摩尔浓度的四氯化钛甲苯溶液。室温下 18 小时后, 加入 887 mg 三乙酰氧基氢硼化物, 并再次搅拌混合物 1 小时。然后加入 3 ml 5 N 氢氧化钠溶液和 10ml 水, 混合物用 20ml 的乙酸乙酯萃取三次, 干燥萃取物, 过滤并减压浓缩。将残余物溶于 2 N 盐酸并用醚萃取溶液。蒸发浓缩水相并用制备型 HPLC 在 RP-18 上采用乙腈/水对残余物进行纯化。合并纯馏分, 用旋转蒸发器除去乙腈, 用碳酸钾调节残余物为 pH11, 并用 CH_2Cl_2 萃取, 干燥混合相并浓缩。在 2 N 盐酸和少量乙腈中处理残余物并冻干。如此得到 10 mg 盐酸盐, 为白色固体。

MS (ES⁺): 272.2 (M+H)⁺

实施例 9

(外型/外型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐



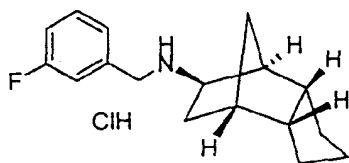
回流下将 150 mg 3-甲氧基苯甲醛, 167 mg (外型/外型)-八氢-4,7-

亚甲基茛-5-基胺(胺 4), 催化量的对甲苯磺酸, 和 15 ml 的无水甲苯的混合物煮沸 3 小时, 减压下蒸馏掉甲苯, 将残余物溶于 10 ml 甲醇。冷却下将 50 mg 氢硼化钠分小部分加至此甲醇溶液中, 然后将混合物加热至室温。加入在甲醇中的盐酸溶液, 滤掉沉淀物, 并在减压下蒸馏掉溶剂。用制备型 HPLC 在 RP-18 上采用乙腈/水(0.05%三氟乙酸)对残余物进行纯化。冻干后得到三氟乙酸盐, 用氢氧化钠水溶液/乙酸乙酯将其转化成游离胺, 然后用 2N HCl 将其转化为盐酸盐。如此得到 125 mg 白色产物。

MS ($C1^+$): 272.2 ($M+H$)⁺

实施例 10

(外型/内型)-(3-氟苄基)(八氢-4, 7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

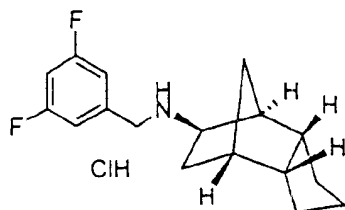


最初在排出湿气的条件下, 在 10ml 的无水 CH_2Cl_2 中处理 124 mg 3-氟苄甲醛, 151mg(外型/内型)-八氢-4, 7-亚甲基茛-5-基胺(胺 1), 和 303mg 三乙胺。利用隔膜, 搅拌下滴加 0.5ml 1 摩尔浓度的四氯化钛甲苯溶液。室温下 18 小时后, 加入在 THF 中的 3ml 1 摩尔浓度氰基氢硼化钠溶液, 并再次搅拌混合物 15 分钟。然后加入 5 ml 5 N 氢氧化钠溶液和 15ml 水, 混合物用 25ml 的乙酸乙酯萃取三次, 干燥萃取物, 过滤并减压浓缩。在硅胶上(CH_2Cl_2 /甲醇 97:3)上过滤残余物, 并再次蒸发至干, 用制备型 HPLC 在 RP-18 上采用乙腈/水对残余物进行纯化。合并纯馏分, 用旋转蒸发器除去乙腈, 用碳酸钾调节残余物为 pH11, 并用 CH_2Cl_2 萃取, 干燥混合相并浓缩。在 2 N 盐酸和少量乙腈中处理残余物并冻干。如此得到 144mg 白色固体。

MS ($C1^+$): 260 ($M+H$)⁺

实施例 11

(外型/内型)-(3,5-二氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐



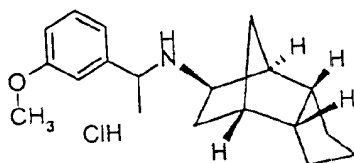
将 200 mg 3,5-二氟苯甲醛和 151 mg (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺(胺 1)溶于 15 ml 甲苯(无水), 并与 11 mg 对甲苯磺酸混合, 回流下将混合物煮沸 3 小时。然后在减压下除去挥发性组分。残余物在 10ml 的甲醇中处理, 并在冰冷却和搅拌下与 64 mg NaBH₄ 混合, 并将混合物静置过夜。

用 HCl 甲醇液将溶液调节至 pH 1-2, 滤掉沉淀物, 并浓缩溶液。将残余物溶于热乙醇, 过滤溶液并搅拌冷却。加入二乙醚沉淀产物, 抽滤, 用醚洗涤并干燥。如此得到 212 mg 白色固体。

MS (Cl⁺): 278.3 (M+H)⁺

实施例 12

(外型/内型)-[1-(3-甲氧基苄基)乙基](八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

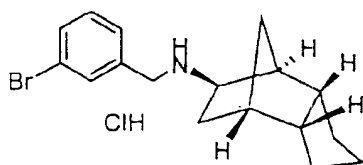


在 5-10℃ 下, 10 分钟内将 0.73g 四氯化钛和 3 ml 正戊烷的混合物滴加到在 15 ml 正戊烷中的 0.75 g 3-甲氧基苯乙酮和 2.7g (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺(胺 1)的溶液。5-10℃ 下再次搅拌混合物 1 小时, 然后在室温下静置过夜。滤掉沉淀物, 然后用旋转蒸

发器蒸馏掉溶剂。然后将残余物溶于 20 ml 甲醇, 在 5-10℃ 的冷却下分批与 0.96 g 氢硼化钠混合。室温下搅拌混合物 15-20 小时; 然后蒸馏掉溶剂。残余物与水混合, 用盐酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取, 沉淀出结晶, 将此结晶滤出并从少量中重结晶 (mp. 257-259℃)。用 2 N NaOH 使含水滤液调为强碱性并用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥有机溶液, 并滤掉溶剂。将残余物溶于少量乙酸乙酯, 然后用在二乙醚中的盐酸溶液将此溶液强酸化, 滤掉结晶并从少量水中重结晶 (mp. 257-259℃)。

实施例 13

(外型/内型)-(3-溴苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐

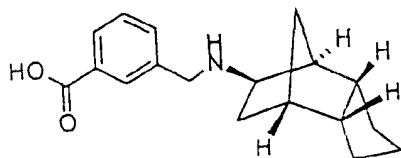


将 1.9 g 3-溴苯甲醛, 1.5 g (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茚-5-基胺 (胺 1), 和 60 mg 对甲苯磺酸溶于 180 ml 无水甲苯, 并将混合物回流煮沸 5 小时。减压下除去挥发性组分并将残余物溶于 120ml 甲醇。加入 530 mg NaBH_4 并在 RT 下搅拌混合物 2 小时。将混合物于 RT 下静置 18 小时, 然后在减压下除去挥发性组分。在 200ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中处理残余物, 然后在每种情况下用 200ml 的 EA 萃取混合物三次。用 MgSO_4 干燥萃取物并在减压下除去溶剂。在 12 ml 10%浓度的 HCl 水溶液中处理残余物, 并在减压下除去挥发性组分。在 50ml 的 EA 中搅拌残余物, 得到 3.0g 结晶状盐酸盐, mp 248℃。

$R_f(\text{EA})=0.44$; MS (Cl^+): 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 14

(外型/内型)-3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)-甲基]苯甲酸



a) 3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)甲基]苯甲酸丁酯

将来自实施例 13 的 1g (3-溴苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐, 115mg 1,3-双(二苯基膦基)丙烷, 63 mg Pd(II) 乙酸盐, 和 4 ml 三-正丁胺溶于 10ml 的 1-丁醇和 2 ml 的 DMF, 并在 110℃ 下, 于 CO 气氛(大气压)下搅拌 8 小时。然后再加入 115 mg 1,3-双(二苯基膦基)丙烷和 63 mg Pd(II) 乙酸盐, 并在 110℃ 下再搅拌混合物 7 小时。冷却, 然后加入 100ml 饱和 Na₂CO₃ 水溶液, 并在每种情况下用 100ml 的 EA 萃取混合物三次。用 MgSO₄ 干燥萃取物并在减压下除去溶剂。在硅胶上采用 DIP/2% 三乙胺进行色谱处理得到 600mg 无色油。

R_f(DIP/2% 三乙胺)=0.42; MS (ES⁺): 342 (M+H)⁺

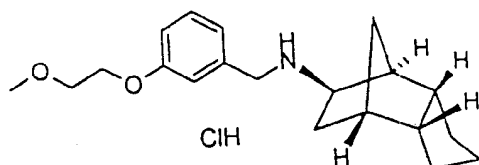
b) 3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)甲基]苯甲酸

将 600 mg 3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)甲基]苯甲酸丁酯溶于 1 ml 正丁醇, 并加入 2.1 ml 1 N NaOH 水溶液。RT 下搅拌混合物 18 小时, 然后在 60℃ 下搅拌 4 小时。然后在减压下除去挥发性组分, 随后在减压下, 每种情况下用 5ml 水两次共沸蒸馏掉残余的正丁醇。在 5 ml 10% 浓度的 HCl 溶液中处理残余物, 在减压下除去挥发性组分, 并在减压下, 每种情况下使用 5ml 甲苯两次共沸蒸馏掉水。由于产物仍含有相当量的原料, 因而再次将其溶于 6 ml 甲醇, 并与 1ml 2N NaOH 水溶液混合。RT 下搅拌混合物 3 小时, 然后再次加入 5 ml 2 N NaOH 水溶液, 并在回流下将混合物煮沸 4 小时。减压下除去挥发性组分, 在 20ml 水中处理残余物, 并用稀 HCl 水溶液调节混合物至 PH=7。RT 下搅拌混合物 1 小时, 抽滤掉产物并在减压下干燥。如此得到 260 mg 结晶状固体, mp 258-261℃。

MS (CI⁺): 286 (M+H)⁺

实施例 15

(外型/内型)-[3-(2-甲氧基乙氧基)苄基](八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐



a) 3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛

40℃下在 10 ml DMF (无水)中将 1.0g 3-羟基苯甲醛, 1.1g 1-溴-2-甲氧基乙烷, 和 10.7g Cs_2CO_3 搅拌 4 小时。用 100ml 水稀释混合物, 并在每种情况下用 50ml 的 EA 萃取两次。用 MgSO_4 干燥萃取物, 并在减压下除去溶剂。如此得到 1.3 g 无色油。

$R_f(\text{DIP})=0.24$; MS (Cl^+): 181 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

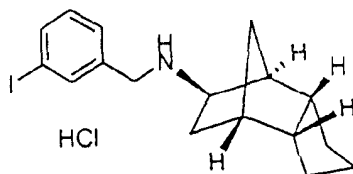
b) [3-(2-甲氧基乙氧基)苄基](八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

将 300mg 3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛, 253 mg (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 1), 和 10 mg 对甲苯磺酸溶于 30ml 无水甲苯中, 回流下将混合物煮沸 5 小时。减压下除去挥发性组分并将残余物溶于 20ml 甲醇。加入 90 mg NaBH_4 并在 RT 下搅拌混合物 2 小时。使混合物在 RT 下静置 18 小时, 然后在减压下除去挥发性组分。在 50 ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中处理残余物, 在每种情况下用 50ml 的 EA 将混合物萃取三次。用 MgSO_4 干燥萃取物并在减压下除去溶剂。在 2 ml 10%浓度的 HCl 水溶液中处理残余物, 并在减压下除去挥发性组分。在 10ml 二乙醚中搅拌残余物, 得到 163mg 结晶状盐酸盐, mp 134℃。

$R_f(\text{EA})=0.30$; MS (Cl^+): 316 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 16

(外型/内型)-(3-碘苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺盐酸盐



a) 1-溴甲基-3-碘苯

将 4.4 g 3-碘甲苯溶于 10ml 的氯苯, 并在 132℃ 下分批与 3.6 g N-溴-琥珀酰亚胺和 100 mg 二苯甲酰过氧化物的混合物混合。在 132℃ 将混合物再搅拌 1 小时, 冷却后用 100ml EA 稀释, 然后先用 100ml 饱和 Na_2SO_3 水溶液洗涤, 接着用 100ml 饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤。用 MgSO_4 干燥有机相并减压除去溶剂。如此得到 5.3 g 灰黄色油。

$R_f(\text{EA/HEP } 1:8)=0.44$; MS (ES⁺): 298 (M+H)⁺

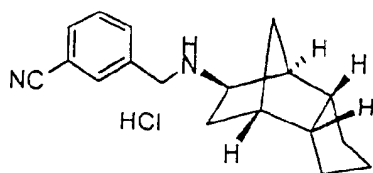
b) (3-碘苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐

将 755 mg (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 1) 和 830 μl 三乙胺溶于 20 ml 无水 THF, 并在 0℃ 下缓慢地与 2.8 g 1-溴甲基-3-碘苯混合。0℃ 下搅拌混合物 30 分钟, 然后在 RT 下搅拌 5 天。接着加入 100ml 饱和 Na_2CO_3 水溶液, 在每种情况下用 100ml 的 EA 萃取混合物两次。用 MgSO_4 干燥萃取物并在减压下除去溶剂。将残余物溶于 20 ml 甲醇, 并用 10% 浓度的 HCl 水溶液将溶液调节至 $\text{pH} < 2$ 。然后在减压下除去挥发性组分, 在 10ml 的 EA 中搅拌残余物, 并减压下干燥。如此得到 1.74 g 无色结晶, mp 220-224℃ (分解)

MS (CI⁺): 368 (M+H)⁺

实施例 17

(外型/内型)-3-[(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基氨基)-甲基]苄腈盐酸盐



最初在排除湿气的条件下, 在 30 ml 无水 CH_2Cl_2 中处理 750 mg 3-氰基苯甲醛, 865mg(外型/内型)-8-氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 1), 和 1.74g 三乙胺。利用隔膜, 搅拌下滴加 2.86 ml 1 摩尔浓度的四氯化钛甲苯溶液。室温下 18 小时后, 加入在 THF 中的 17.2 ml 1 摩尔浓度氰基氢硼化钠溶液, 并将混合物再搅拌 15 分钟。然后加入 20 ml 5 N 氢氧化钠溶液和 60ml 水, 随后用 50ml 乙酸乙酯萃取混合物三次, 并干燥萃取物, 过滤并减压浓缩。通过硅胶(CH_2Cl_2 /甲醇 97:3)过滤残余物, 并再次蒸发至干, 在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 残余物借助制备型 HPLC 进行纯化。冻干得到 1.1 g 目标产物, 为三氟乙酸盐。如实施例 9 中所述, 将 250 mg 的该粉末转化成盐酸盐。得到 175 mg 白色固体。

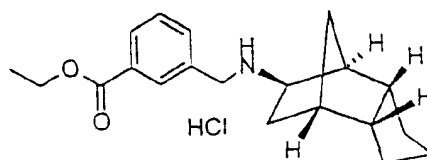
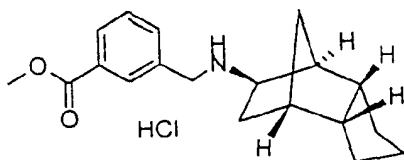
MS (Cl^+): 267.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 18

(外型/内型)-3-[(8-氢-4,7-亚甲基茛-5-基-氨基)甲基]苯甲酸甲酯盐酸盐

和

(外型/内型)-3-[(8-氢-4,7-亚甲基茛-5-基-氨基)甲基]-苯甲酸乙酯盐酸盐



a) (外型/内型)-3-[(8-氢-4,7-亚甲基茛-5-基-氨基)甲基]苯甲亚氨酸乙酯二盐酸盐

将来自实施例 17 的 500 mg 3-[(8-氢-4,7-亚甲基茛-5-基-氨基)

甲基]苄腈三氟乙酸盐溶于 20 ml 无水乙醇(用 5%甲醇和 5% 异丙醇变性),并在搅拌和冰冷下使氯化氢气体通入此溶液 3 小时。混合物室温下静置过夜,第二天用氮冲洗出过量的氯化氢气体,并浓缩残余物。如此得到 587mg 苯甲亚氨酸乙酯,为一种白色粉末,其混有少量的苯甲酰胺甲酯。

粗产物直接进一步反应。

b) (外型/内型)-3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)甲基]-苯甲酸甲酯盐酸盐

和

(外型/内型)-3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)甲基]-苯甲酸乙酯盐酸盐

将来自 a) 的 100 mg 产物溶于 6 ml 水和三氟乙酸 (5:1) 的混合物,并在室温下将混合物搅拌 3 小时。使混合物静置过夜,然后除去溶剂,在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 对残余物用制备型 HPLC 进行纯化。在碳酸钾溶液中处理所得的三氟乙酸乙酯和甲酯化合物,并用乙酸乙酯萃取。干燥萃取物并在减压下除去乙酸乙酯,然后将残余物与 2 N 盐酸混合并冻干。

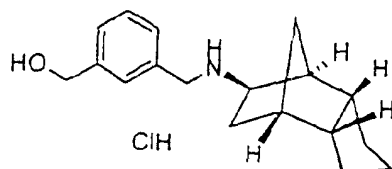
如此得到 28 mg 乙酯和 7 mg 甲酯。

甲酯: MS (ES+). 300.2 (M+H)⁺

乙酯: MS (ES+): 314.3 (M+H)⁺

实施例 19

(外型/内型)-{3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)-甲基]苯基}甲醇盐酸盐



搅拌和排除湿气下将如实施例 18b) 所述制备并溶于 5 ml THF 的

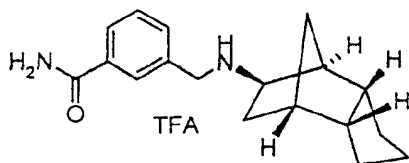
50 mg 甲酯/乙酯混合物滴加到在 THF 中的 0.43ml 1 摩尔浓度的氢化锂铝溶液。室温下搅拌混合物并静置一个周末，然后在冰冷却下缓慢地加入水，抽滤出所得的沉淀，并用乙酸乙酯进行完全洗涤。含水相用乙酸乙酯萃取，并用硫酸镁干燥混合的有机相。滤去干燥剂，然后在减压下除去溶剂，用制备型 HPLC 在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 对残余物进行纯化。然后如实施例 10 所述，将产物转化成盐酸盐。

冻干得到 7mg 产物。

MS (ES⁺): 272.2 (M+H)⁺

实施例 20

(外型/内型)-3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)-甲基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

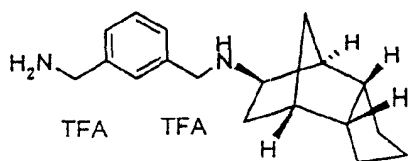


60℃下将来自实施例 18 a) 的 45mg 3-[(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基氨基)甲基]-苯甲亚胺酸乙酯二盐酸盐加热 8 小时，然后在室温下静置 3 周。随后在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 对此固体借助制备型 HPLC 进行纯化。冻干后，分离 4 mg 目标产物。

MS (ES⁺): 285.2 (M+H)⁺

实施例 21

(外型/内型)-(3-氨基甲基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺双三氟乙酸盐

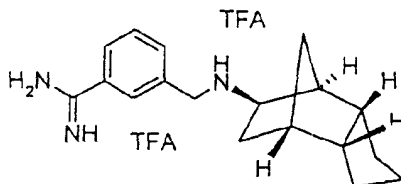


将来自实施例 17 的溶于 5 ml 无水 THF 的 100 mg 3-[(八氢-4,7-亚甲基莛-5-基氨基)甲基]苄脒三氟乙酸盐,滴加至在 THF 中的 5 ml 1 摩尔浓度的氯化锂铝溶液。然后在 80℃ 下将混合物加热 5 小时。然后在冰冷却下,缓慢地滴加水,将此混合物与氢氧化钠溶液混合。滤去沉淀并用醚洗涤。萃取含水相,然后干燥混合的有机相,滤掉干燥剂。浓缩有机相,并在 RP-18 上用乙腈/水(0.05% 三氟乙酸)对残余物借助制备型 HPLC 进行纯化。冻干后分离 26 mg 产物。

MS (ES⁺): 271.2 (M+H)⁺

实施例 22

(外型/内型)-3-[(八氢-4,7-亚甲基莛-5-基氨基)-甲基]苄脒双三氟乙酸盐

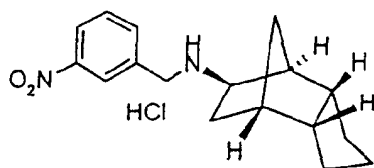


将来自实施例 18a) 的 200 mg 3-[(八氢-4,7-亚甲基莛-5-基氨基)甲基]苄甲亚胺酸乙酯二盐酸盐溶于 15ml 无水乙醇,并将约 20ml 的氨冷凝至该混合物中。回流下在氨中将此化合物煮沸 3 小时,然后使氨蒸发过夜。浓缩残余物,随后在 RP-18 上用乙腈/水(0.05%三氟乙酸)对其借助制备型 HPLC 进行纯化。冻干得到 89 mg 目标产物。

MS (CI⁺): 284.3 (M+H)⁺

实施例 23

(外型/内型)-(3-硝基苄基)(八氢-4,7-亚甲基莛-5-基)-胺盐酸盐

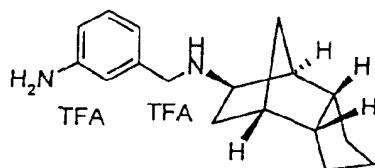


最初在排除湿气下, 在 30 ml 无水 CH_2Cl_2 中处理 750mg 3-硝基苯甲醛, 751 mg (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺(胺 1), 和 1.5 g 三乙胺。利用隔膜, 搅拌下滴加在甲苯中的 2.48 ml 1 摩尔浓度四氯化钛溶液。室温下 18 小时后, 加入在 THF 中的 14.89 ml 1 摩尔浓度氟基氢硼化钠溶液, 再将混合物搅拌 15 分钟。然后加入 20 ml 5 N 氢氧化钠溶液和 60ml 水, 混合物用 50 ml 乙酸乙酯萃取三次, 干燥萃取物, 过滤并减压浓缩。通过硅胶(CH_2Cl_2 /甲醇 95:5)过滤残余物并再次蒸发至干, 粗产物在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 借助制备型 HPLC 进行纯化。在乙酸乙酯和碳酸钾溶液(pH 11)之间分配所得的(3-硝基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺三氟乙酸盐的一部分。含水相用乙酸乙酯萃取三次, 干燥混合的有机相并浓缩。在 2 N 盐酸和少量乙腈中处理残余物并冻干。如此得到 300 mg 白色固体。

MS (ES⁺): 287.2 (M+H)⁺

实施例 24

(外型/内型)-(3-氨基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺双三氟乙酸盐



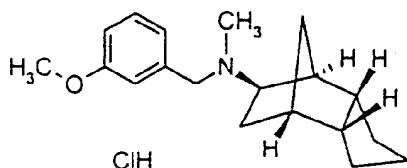
将来自实施例 23 的 100 mg (3-硝基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺三氟乙酸盐溶于含有 5 ml 乙醇和 5 ml 冰醋酸的混合物中。然后加入 57 mg 锌粉, 并在 60℃ 将混合物搅拌 4 小时。随后再加入 25g 的锌粉, 再将混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时。浓缩反应混合物, 在乙酸乙酯中处理残余物, 并用碳酸钾溶液洗涤有机相三次, 干燥, 过滤并

浓缩。在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 对残余物借助制备型 HPLC 进行纯化。冻干得到 23 mg 目标产物。

MS (ES⁺): 257.2 (M+H)⁺

实施例 25

(外型/内型)-(3-甲氧基苄基)甲基(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺
盐酸盐

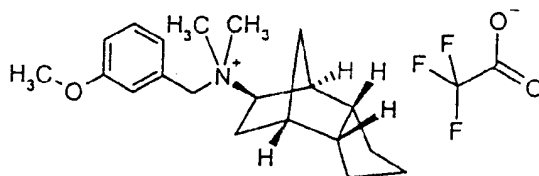


最初在 5 ml 无水丙酮中处理来自实施例 5 的 50 mg (外型/内型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-胺, 加入 20mg 碳酸钾, 将混合物搅拌 30 分钟, 然后滴加 9 μ l 碘甲烷。使反应混合物静置过周末, 然后浓缩, 在水和乙酸乙酯中处理残余物, 分离相, 用乙酸乙酯萃取含水相两次, 干燥混合的有机相, 过滤并浓缩。在硅胶上用乙酸乙酯/庚烷对残余物进行色谱处理。在 2 N 盐酸中处理所得的胺并冻干。如此得到 14 mg 目标产物。

MS (Cl⁺): 286.4 (M+H)⁺

实施例 26

(外型/内型)-(3-甲氧基苄基)二甲基(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)
铵三氟乙酸盐



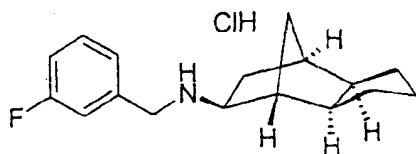
最初在 5ml 无水丙酮中处理来自实施例 5 的 53 mg (外型/内型)-(3-甲氧基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-胺, 然后滴加 61 μ l 碘甲烷。使混合物静置过周末, 然后再加入 50 μ l 碘甲烷。混合物静置过夜, 加入 3 滴 N-乙基二异丙基胺, 然后再将混合物搅拌 5 小时。

随后浓缩反应混合物并在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 借助制备型 HPLC 进行纯化。冻干得到 53 mg 目标产物。

MS (ES⁺): 300.3 (M⁺)

实施例 27

(外型/外型)-(3-氟苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)-胺盐酸盐

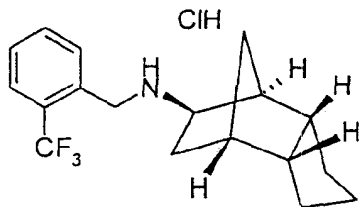


将 80mg 3-氟苯甲醛, 97 mg (外型/外型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 4), 催化量的对甲苯-磺酸, 和 7.5 ml 无水甲苯的混合物回流煮沸 3 小时, 减压下蒸馏掉甲苯, 将残余物溶于 5 ml 甲醇。冰冷却下, 将 29 mg 氢硼化钠分小部分加至此甲醇溶液, 并将混合物加热至室温。加入 2 N HCl, 并滤掉沉淀, 将其溶于热乙醇, 冷却, 并与醚混合。在 2 N NaOH 和二氯甲烷中处理所得的沉淀, 分离出含水相, 并用 2 N NaOH 洗涤有机相。然后用 MgSO₄ 干燥有机, 过滤并浓缩。然后用 2 N HCl 将残余物转化成盐酸盐。如此得到 35mg 白色产物。

MS (Cl⁺): 260.0 (M+H)⁺

实施例 28

(外型/内型)-(2-三氟甲基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茛-5-基)胺盐酸盐



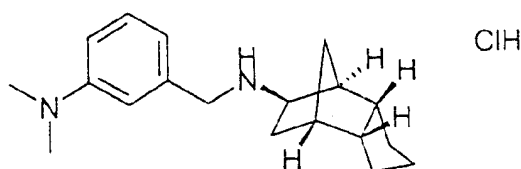
搅拌下将溶于 2 ml 二氯甲烷中的 158 mg 2-(三氟甲基)苄基溴缓慢滴加至 98 mg (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茛-5-基胺 (胺 1), 103

mg 二异丙基乙基胺, 和 2 ml 二氯甲烷的混合物中。然后将混合物静置过夜, 随后在减压下除去溶剂, 并在 RP-18 上用乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸) 对残余物借助制备型 HPLC 进行纯化。合并含有产物的馏分, 在旋转蒸发器中除去乙腈, 并用碳酸钾溶液调至 pH11 和加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取含水相, 将混合的有机相干燥并浓缩。在 2 N 盐酸和少量乙腈中处理残余物, 并冻干。冻干得到 127 mg 目标产物。

MS (Cl^+): 310.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 29

(外型/内型)-(3-二甲基氨基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺
盐酸盐



a) (外型/内型)-3-二甲基氨基-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-苯甲酰胺

将 1.78 g (0.011 mol) N,N-羰基二咪唑加到在 40 ml 无水 THF 中的 1.65g (0.01 mol) 3-N,N-二甲基氨基苯甲酸溶液。室温下于氩气氛下搅拌混合物 3 小时, 然后与 1.82 g (0.012 mol) (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茚-5-基胺(胺 1)混合。室温下搅拌混合物 1 小时并静置过夜, 然后蒸馏掉溶剂。残余物与水混合并用 2 N HCl 调节至 pH 3-4。磁搅拌混合物约 30 分钟, 然后滤出无色结晶状(外型/内型)-3-二甲基氨基-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)苯甲酰胺, 用水洗涤, 并在气流下干燥。mp.: 152-156°C;

MS (Cl^+): 299.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

b) (外型/内型)-(3-二甲基氨基苄基)(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-胺盐酸盐

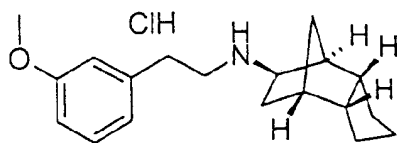
首先将在 100 ml 无水 1,2-二甲氧基乙烷中的 2 g (0.0067 mol)

(外型/内型)-3-二甲基氨基-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)苯甲酰胺溶液与 1.38 g (0.0097 mol) 三氯化硼混合, 然后在 10-15℃ 下分批与 1.13g (0.03 mol) 氢硼化钠混合。70℃ 下加热混合物数小时, 然后在 90℃ 下加热, 并静置过夜。随后蒸馏掉溶剂, 将残余物与水混合, 并用 2 N NaOH 使其呈强碱性。用乙酸乙酯萃取混合物 4 次, 用水洗涤有机相并干燥, 蒸发溶剂。残余物在硅胶柱上用 1 份乙酸乙酯和 3 份甲苯的混合物进行色谱处理, 然后与含有过量盐酸的溶液混合。滤出沉淀物(外型/内型)-(3-二甲基氨基苄基)-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐并干燥。无色结晶状固体, mp.: 166-170℃ (分解)。

MS (Cl^+): 285.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

实施例 30

(外型/内型)-[2-(3-甲氧基苄基)乙基](八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐



a) (外型/内型)-2-(3-甲氧基苄基)-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-乙酰胺

与实施例 29a) 给出的方法类似, 由 3-甲氧基苄基乙酸, $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑, 和 (外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茚-5-基胺(胺 1) 得到 (外型/内型)-2-(3-甲氧基苄基)-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-乙酰胺。黄色粘油。

MS (Cl^+): 300.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

b) (外型/内型)-[2-(3-甲氧基苄基)乙基](八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐

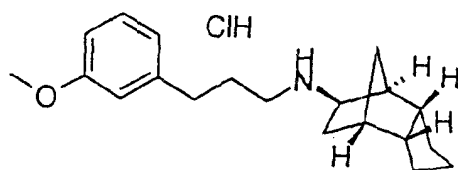
与实施例 29b) 给出的方法类似, 通过还原 (外型/内型)-2-(3-甲

氧基苯基)-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)乙酰胺而得到(外型/内型)-[2-(3-甲氧基苯基)乙基](八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-胺盐酸盐。无色结晶状固体, mp.: 222-225℃;

MS (ES⁺): 286.3 (M+H)⁺

实施例 31

(外型/内型)-[3-(3-甲氧基苯基)丙基](八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐



a) (外型/外型)-3-(3-甲氧基苯基)-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-丙酰胺

与实施例 29a) 给出的方法类似, 由 3-甲氧基苯基丙酸, N,N'-羰基二咪唑, 和(外型/内型)-八氢-4,7-亚甲基茚-5-基胺(胺 1)得到(外型/外型)-3-(3-甲氧基苯基)-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-丙酰胺。浅黄色油状产物。

MS (Cl⁺): 314.0 (M+H)⁺

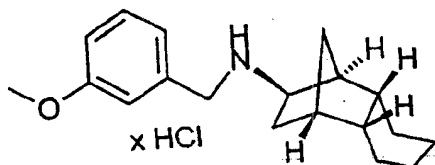
b) (外型/内型)-[3-(3-甲氧基苯基)丙基](八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)胺盐酸盐

与实施例 29b) 给出的方法类似, 通过还原(外型/外型)-3-(3-甲氧基苯基)-N-(八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)丙酰胺而得到(外型/内型)-[3-(3-甲氧基苯基)丙基](八氢-4,7-亚甲基茚-5-基)-胺盐酸盐。无色结晶状固体, mp.: 186-188℃。

MS (ES⁺): 300.3 (M+H)⁺

实施例 32

(外型/内型)-十氢-1,4-亚甲基萘-2-基)-(3-甲氧基苄基)胺盐酸盐



a) 双-(3-氯-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基萘-2-基)二氮烯 N,N'-二氧化物

将 3.34g 亚硝酸异戊酯加到在 6 ml 冰醋酸和 6 ml 乙醇中的 3.56 g 苯并降冰片二烯[L. Friedman 和 F. M. Logullo, J.Org.Chem. 34: 3089-3092, (1969)]溶液中, 然后滴加在乙醇中的 8.5 ml 15% 浓度的氯化氢气体溶液。室温下搅拌所得的悬浮液 2 个半小时, 然后与 20 mg 二异丙醚混合。再将混合物搅拌 30 分钟, 然后滤出固体。澄清的结晶状固体; mp. 187-188℃。

MS (FAB): 415.1 (M+H)⁺

b) (外型)-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基萘-2-基胺

将 3g 双-(3-氯-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基萘-2-基)二氮烯 N,N'-二氧化物悬浮在 150ml 甲醇中, 并在高压釜中, 采用 1×10^7 Pa (100 bar) 的氢, 100℃ 的条件, 用阮内镍催化剂氢化 20 小时。滤掉催化剂, 蒸发溶剂, 残余物与水混合, 用 NaOH 使其成强碱性, 并重复用甲基叔丁基醚萃取。干燥有机相, 得到期望的胺, 为浅黄色液体。

MS (ES⁺): 160.0 (M+H)⁺

c) (外型/内型)-十氢-1,4-亚甲基萘-2-基胺

在高压釜中, 采用 1×10^7 Pa (100 bar) 的氢, 90℃ 的条件, 用 0.4 g RuO₂ 将在 10 ml 甲醇和 30 ml 2 N 盐酸中的 1 g 外型-1,2,3,4-四氢-1,4-亚甲基萘-2-基-胺溶液氢化 10 小时。分离出催化剂, 并将混合物蒸发至其原始体积一半。用 10 N NaOH 使所得的水溶液成为强碱性, 并用甲基叔丁基醚重复萃取。干燥萃取物并分离溶剂, 得到外型-十氢-1,4-亚

甲基萘-2-基-胺，为无色油，此油优选在氩下贮藏。

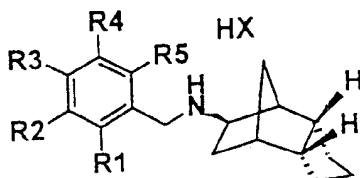
MS (CI⁺): 166.2 (M+H)⁺

d) (外型/内型)-(十氢-1,4-亚甲基萘-2-基)-(3-甲氧基苄基)-胺盐酸盐

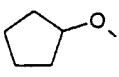
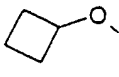
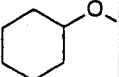
将 0.97 g (外型/内型)-十氢-1,4-亚甲基萘-2-基胺溶于 25 ml 无水 甲苯，并在加入 0.8 g 3-甲氧基苯甲醛和小催化量的对甲苯磺酸后，回流煮沸 3 小时。蒸发溶剂，残余物溶于 50 ml 甲醇，搅拌下分批加入 0.26g 氢硼化钠，并在室温下搅拌混合物约 20 小时。然后在甲醇中的氯化氢气体溶液酸化混合物，并搅拌 30 分钟，滤去沉淀的盐。浓缩滤液，并从二异丙醚和乙醇的混合物中重结晶残余物。无色结晶状物质；mp. 234-236℃。

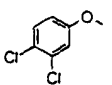
MS (ES⁺): 286.3 (M+H)⁺

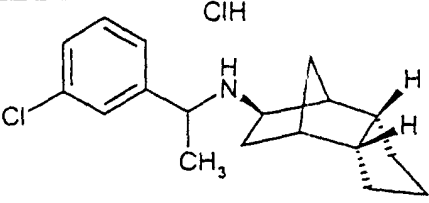
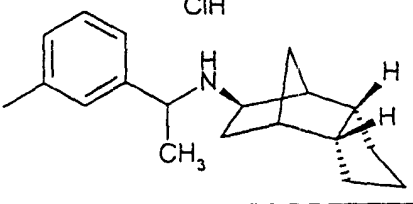
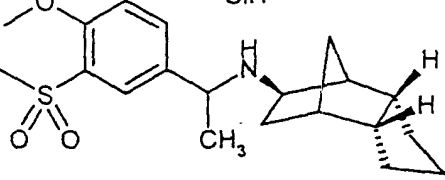
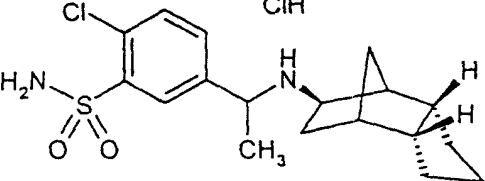
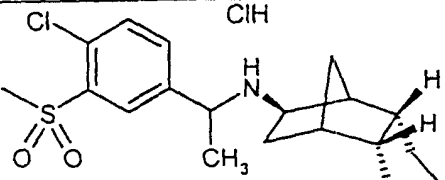
根据所述的实施例制备以下所述的化合物：



实施例	类似于 实施例	R1	R2	R3	R4	R5	HX	MS
33	5	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 272.3
34	5	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 272.3
35	5	-H	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 302.2
36	5	-H	-OCH ₂ O-		-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 286.2
37	5	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-	Cl+ (M+H) ⁺ 302.4
38	5	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 302.3
39	5	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 290.3
40	5	-H	-OH	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 258.2
41	10	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 326.2
42	10	-H	-OEt	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 286.3
43	10	-H	-OCF ₂ - CF ₂ H	-H	-H	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 358.2

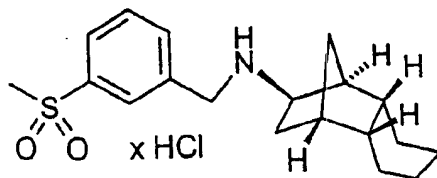
44	10	-H	-OPr ⁱ	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 300.3
45	10	-H	-OEt	-OCH ₃	-H	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 316.3
46	5	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 256.3
47	10	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 310.3
48	5	-OCH ₃	-CO ₂ CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 360.2
49	11	-H	-F	-F	-F	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 296.3
50	5	-H	-Cl	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 276.2
51	5	-H	-SO ₂ NH ₂	-Cl	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 355.1
52	5	-H		-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 326.2
53	5	-H		-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 312.2
54	5	-H		-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 340.2
55	28	-H	-F	-F	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 278.2

56	28	-H	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 302.3
57	5	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 270.1
58	28	-F	-H	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 260.2
59	28	-SCF ₃	-H	-H	-H	-H	HCl	Cl+ (M+H) ⁺ 342.0
60	28	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 326.2
61	5	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 288.2
62	28	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	HCl	ES+ (M+H) ⁺ 310.2
63	9	-OH	-OCH ₃	-H	-NO ₂	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 333.2
64	9	-H		-H	-H	-H	TFA	ES+ (M+H) ⁺ 402.2 (³⁵ Cl)

实施例		类似于 实施例	MS
65		12	ES+ (M+H) ⁺ 290.1
66		12	ES+ (M+H) ⁺ 270.2
67		12	ES+ (M+H) ⁺ 364.2
68		12	ES+ (M+H) ⁺ 369.1
69		12	ES+ (M+H) ⁺ 368.2

实施例 70

(外型/内型)-(十氢-1,4-亚甲基-萘-2-基)-(3-甲磺酰基-苄基)-胺盐酸盐



将 65mg 来自实施例 61 的产物溶于 3ml 甲醇。然后加入 4ml 的乙酸钠缓冲液，将混合物冷却至 0℃。缓慢加入 617 mg OXONE[®]，然后室温下搅拌混合物 3 小时。滤出沉淀并真空浓缩滤液。用碳酸氢钠溶液处理残余物并用乙酸乙酯萃取。干燥和过滤后，真空浓缩有机混合物得到 60 mg 粗原料，在 RP-18 上用乙腈/水(0.05% 三氟乙酸)对此原料借助制备型 HPLC 进行纯化。合并含有产物的馏分，在旋转蒸发器上除去乙腈，用碳酸钾溶液调至 pH 11 和加入乙酸乙酯。含水相用乙酸乙酯萃取三次，干燥混合的有机相并浓缩。在 2 N 盐酸和少量乙腈中处理残余物并冻干。冻干得到 8 mg 目标产物。

MS (Cl⁺): 320.1 (M+H)⁺

药理学数据:

利尿实验的说明

方法

采用重量为 155-175g 的雄性 Wistar 大鼠进行该利尿实验。在实验开始前 16 小时，给动物禁食但不禁饮水。将大鼠随机放置于利尿笼中。将来自实施例 5 的物质溶于饮水中并以在 10ml/kg 体积中的 20 mg/kg 体重的剂量口服给药。对照组口服相应体积的作为赋形剂的饮水。测量各组在头 5 小时和 6-24 小时的尿的排泄。火焰光度测定法(火焰光度计 Eppendorf, Hamburg)测定尿电解质钠和钾，并测定氯化物电位(氯化物测量器 Eppendorf)。采用凝固点降低法(渗透压力计 Vogel, Gießen)测定尿的同渗重量莫耳浓度。尿和电解质排泄以同渗

重量莫耳浓度分别表示为 ml/kg, mmol/kg, 和 mosmol/kg 体重. Na^+/K^+ 的比率为利尿效果的数量指示. 表中的结果为带标准偏差的数学平均.

结果:

			尿	Na	K	Cl	同渗重量莫耳 浓度	Na/K
			ml/kg	mmol/kg			mosmol/kg	
赋形剂 对照饮水 10ml/kg 体重 p. o. n=5	平均	1-5 小时	9.73	0.26	0.48	0.38	6.48	0.61
	SD		3.69	0.14	0.20	0.23	1.33	0.36
	平均	6-24 小时	26.84	1.75	3.95	1.44	32.32	0.45
	SD		6.44	0.47	0.93	0.40	7.17	0.12
	平均	总和	36.57	2.01	4.42	1.82	38.81	0.47
	SD	1-24 小时	9.08	0.37	0.97	0.26	7.00	0.11
实施例 5 50mg 在 10ml 饮 水/kg 体重 p. o. n=5 中	平均	1-5 小时	12.39	0.31	0.75	0.60	7.82	0.47
	SD		8.03	0.27	0.43	0.37	3.08	0.31
	平均	6-24 小时	22.57	1.29	3.57	1.57	30.51	0.37
	SD	6.00	0.66	0.60	0.54	5.06	0.18	
	平均	总和	34.96	1.60	4.31	2.17	38.33	0.38
	SD	1-24 小时	9.14	0.64	0.61	0.41	3.47	0.16

评价: 在 50 mg/kg 的口服剂量处, 来自实施例 5 的物质与对照组相比, 不表现出对大鼠的利尿作用.

Caco 2 模型的说明

从美国模式培养物保藏所(ATCC)得到 Caco 2 细胞系, 并将其保持在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基(高葡萄糖含量), 此培养基添加有非基本氨基酸, L-谷酰胺, 青霉素/链霉素, 和 10%浓度的胎牛血清, 处在 10% CO₂ 气氛, 95%相对大气湿度和 37℃ 下的恒温箱中。细胞在细胞培养瓶(175 cm²) 中生长。为进行转运研究, 将 Caco 2 细胞以 6.5×10^4 细胞/cm² 的细胞密度接种到聚碳酸酯细胞培养插入片断上(COSTAR TRANSWELLS[®], 孔尺寸: 3 μm, 表面: 4.71 cm²), 并在 6 孔培养盘上进行温育, 4 小时和 8 天后, 以及随后的每两天改变培养基。将 21-25 天大的单分子层用于实验。

在各试验系列中, 用 ³H-葡聚糖作为渗透性标记物测试 21 天大的单分子层。120 分钟后的转移速率(累积)必须在 2%的范围内。

除去顶端和底端的生长培养基, 然后用转运缓冲剂(Hank's 平衡盐溶液 pH 7.8; 含有 2.8 g/l 葡萄糖)冲洗单分子层, 37℃ 下于 10% CO₂ 气氛下将细胞平衡 15 分钟。然后除去 HBSS 缓冲剂。

将受试化合物溶于 HBSS 缓冲剂和 DMSO 的混合物中, 并将其加至顶端缓冲剂, 得到 1%浓度(v/v)的 DMSO 溶液。第一次实验的试验浓度为 1mM, 第二次实验的浓度为 100 μM。实验在 37℃ 下进行, 并通过在供体侧(顶端)加入 1.5ml 试验溶液开始实验。将不含化合物的转运缓冲剂加到受体侧(底端, 2.5ml)。在不同的时间点从底面取走试样(1 ml)并用温度为 37℃ 的新鲜缓冲液替换。从开始和结束(120 分钟)时取底端试样, 从而可以利用这些浓度和累积的底端浓度测得化合物的回收率。用 HPLC 法分析化合物。

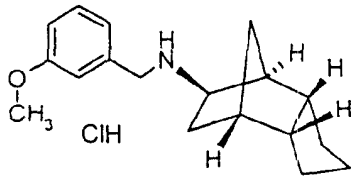
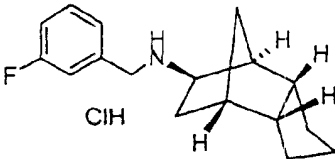
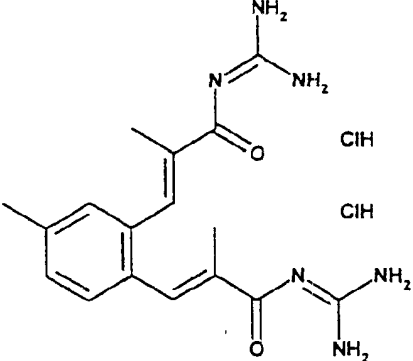
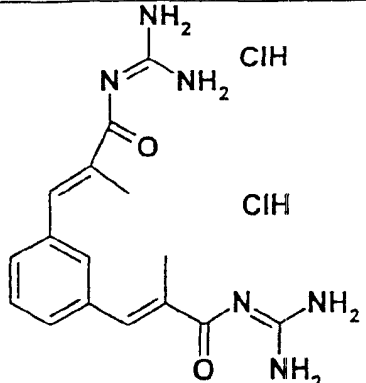
采用以下方程式计算表观渗透系数(P_{app}):

$$P_{app} = \frac{d_c \cdot V}{d_t \cdot A \cdot c_0}$$

其中, dc/dt 指通过单分子层的流量(μg 化合物/(ml x s)), V 指在收集室中液体的体积(ml), A 指单分子层的表面积(cm²), 而 c₀ 指在供给室中的最初浓度(μg 化合物/ml)。在利用最初的线性数据曲线(直

至 60 分钟的线性) 的对应的时间点上, 由累积的底端浓度计算通过单分子层的流量. 所有的测定重复三次, 从而使 Papp 的计算值为这些测量值的平均数. 所选择的化合物的 Papp 值用文献中已知的吸收值校正, 提供了乙状标准曲线. 根据 Artursson 的研究 (Artursson P., Karlsson J.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 1991;175/3: 880-885), 该曲线可用于评价化合物的吸收分数.

结果:

		吸收分数 [%]
实施例 5		100
实施例 10		100
S 3226		<5
S 2120		<1

式 I 或 Ia 的化合物穿透膜的能力明显优于文献(J. -R. Schwark 等人, Eur. J. Physiol (1998) 436:797)中已知的酰基胍型的 NHE3 活性化合物。

NHE 活性测定的说明

大部分的分子生物技术依据以下著作的方案: "Current Protocols in Molecular Biology (eds. Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Seidman, J. G., Smith, J. A. 和 Struhl, K.; John Wiley & Sons)" 或: "Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrock, J., Fritsch, E. F. 和 Maniatis, T.; Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989))". 在我们的研究中, 生产了稳定转染的细胞系, 这些细胞系在每种情况下表达以下一种 NHE 亚型: 人 NHE1 (Sardet 等人 Cell 56, 271-280 (1989)), 兔 NHE2 (Tse 等人 J. Biol. Chem. 268, 11917-11924 (1993)), 人 NHE3 (Brant 等人 Am. J. Physiol. 269 (Cell Physiol. 38), C198-C206 (1995)) 或大鼠 NHE3 (Orlowski 等人; J. Biol. Chem. 267, 9331-9339 (1992)).

在加入适宜的连接体序列以后, 将由 Pouyssegur 教授得到的各 NHE 亚型的 cDNA 克隆克隆至表达质粒 pMAMneo (可从通过 CLONTECH, Heidelberg 得到), 从而使在质粒的 NheI 限制核酸内切酶识别序列位于各个 NHE 亚型的起始密码子之前大约 20-100 碱基对, 而整个编码序列存在于该构建体中。在通过 RT-PCR 从人肾脏 mRNA 上得到的人 NHE3 中, 选择 RT-PCR 底物以使所得的 cDNA 带具有与 pMAMneo 匹配的末端限制位点。

采用所谓的 "磷酸钙方法" (在 "当代分子生物学方案 (Current Protocols in Molecular Biology)" 第 9.1 章中描述), 用含有各种 NHE 亚型编码序列的质粒转染 NHE 缺陷细胞系 LAP1 (Franchi 等人; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9388-9392 (1986)). 通过在含有 G418 的培养基 (只有作为转染结果含有新基因的细胞才能够在这些条件下存活) 中生长的方法选择转染的细胞, 然后对功能性 NHE 表达进行

选择。为此, 使用 Sardet 所述的“酸性加样”技术(Sarde 等人; Cell 56, 271-280 (1989))。表达功能 NHE 亚型的细胞还可以在 CO_2 和 HCO_3^- 存在下补偿在此试验期间进行的酸化, 但未转染的 LAP1 细胞则不能。在重复“酸性加样”选择数次之后, 将存活的细胞接种至微滴定平皿中, 从而使每孔应该基本有一个细胞, 大约 10 天后检查每种生长的菌落数。然后采用 XTT 扩增试剂盒(Boehringer Mannheim), 根据“酸性加样”后的存活能力调查各菌落的细胞总数。最好的细胞系用于进一步的试验并在含有 G418 的培养基上, 在连续选择压力下培养, 避免转染序列损失。

为了通过具体的物质测定各 NHE 亚型抑制作用的 IC_{50} 值, 对 Faber 提出基于“酸性加样”技术的试验(Faber 等人; Cell. Physiol. Biochem. 6, 39-49 (1996))稍微进行了改动。

在该试验中, 测定酸化后细胞内 pH (pHi) 的恢复, 这种恢复即使在不含碳酸氢盐的条件下也用于功能性 NHE。为此, 用 PH 敏感性荧光染料 BCECF (Calbiochem, 使用前物 BCECF-AM) 测定 pHi 。首先往细胞加入 BCECF。在 505 和 440 nm 的激发波长和 535 nm 的发射波长下, 在“放射荧光光谱计”(Photon Technology International, South Brunswick, N. J., USA) 中测定 BCECF 荧光, 并通过标准曲线转化为 Phi 。与所述的方案不同的是, 细胞即使在 BCECF 加样期间已在 NH_4Cl 缓冲剂 (pH 7.4) 中温育 (NH_4Cl 缓冲剂: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgSO_4 , 20 mM HEPES, 5 mM 葡萄糖, 1 mg/ml BSA; 用 1M NaOH 调至 pH 7.4)。细胞内酸化是通过将 975 μl 不含 NH_4Cl 的缓冲剂加至在 NH_4Cl 中温育的 25 μl 等分试样的细胞而进行的。随后的 PH 恢复时间在 NHE1 的情况下记录为 2 分钟, 在 NHE2 的情况下记录为 5 分钟, 而在 NHE3 的情况下记录为 3 分钟。为了计算受试物质的抑制效力, 首先在缓冲剂中研究细胞, 其中, PH 完全恢复或根本没有恢复。为完全 pH 恢复 (100%), 在含有 Na^+ 的缓冲剂 (133.8 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.25 mM CaCl_2 , 1.25 mM MgCl_2 , 0.97 mM Na_2HPO_4 , 0.23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM 葡萄糖; 用 1 M NaOH 调至 pH 7.0)

中温育细胞。为了测定 0% 值, 在不含 Na^+ 的缓冲剂 (133.8 mM 胆碱盐酸盐, 4.7 mM KCl, 1.25 mM CaCl_2 , 1.25 mM MgCl_2 , 0.97 mM K_2HPO_4 , 0.23 mM KH_2HPO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM 葡萄糖; 用 1 M NaOH 调至 pH 7.0) 中温育细胞。在含 Na^+ 的缓冲剂中制备受试物质。在每种受试物质浓度下的细胞内 PH 的恢复表示为最大恢复百分率。根据 pH 恢复的百分率数值, 通过程序 SigmaPlot 计算各 NHE 亚型的具体物质的 IC_{50} 值。

NHE3 活性

实施例	大鼠 NHE3 IC_{50} [μM]
5	0.81
(+)-6	0.5
(-)-6	1
10	0.9
9	5
8	70
7	31