[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680053376.2

[43] 公开日 2009 年 5 月 6 日

[11] 公开号 CN 101426372A

[22] 申请日 2006.12.21
[21] 申请号 200680053376.2
[30] 优先权
[32] 2006. 1. 6 [33] US [31] 60/756,555
[86] 国际申请 PCT/US2006/049069 2006.12.21
[87] 国际公布 WO2007/081542 英 2007.7.19
[85] 进入国家阶段日期 2008.8.25
[71] 申请人 塞普拉柯公司
地址 美国马萨诸塞
[72] 发明人 邵黎明 王凤江 S·C·玛尔科姆 M·C·赫维特 L·R·布什 M·瓦内 U·坎贝尔 S·R·恩格尔 L·W·哈迪 P·考什 马建国
[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 王 健
权利要求书 6 页 说明书 90 页

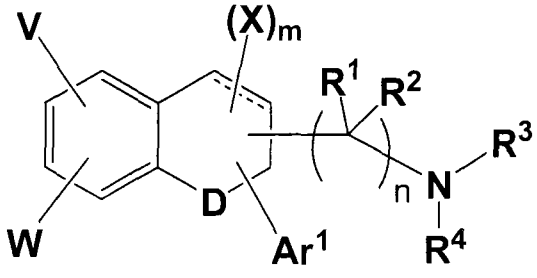
[54] 发明名称

基于四氢萘酮的单胺再摄取抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及新颖的基于四氢萘酮的胺和它们在治疗中枢神经系统(CNS)病症症的应用，所述中枢神经系统病症例如抑郁症、注意力缺乏活动过强病症(ADHD)和帕金森氏病。 本发明另外涉及包含本发明的化合物和组合物的药物组合物，以及抑制从突触间隙再摄取一种或多种单胺多巴胺和去甲肾上腺素的方法，和调节一种或多种单胺转运蛋白的方法。

1. 具有式(I)的结构的化合物:



(I)

其中

n为选自0到2的整数;

D为选自以下组的成员: CX_2、CX-Ar^1、CX-$(CR^1R^2)_nNR^3R^4$、N-Ar^1和N-$(CR^1R^2)_nNR^3R^4$;

m为选自0到6的整数,条件是在D为N-Ar^1或N-$(CR^1R^2)_nNR^3R^4$时,则m不大于5;

每个X是独立地选自以下组的成员: H、卤素、CN、CF_3、OR^5、SR^5、$S(O)_2R^5$、NR^6R^7、$NR^6S(O)_2R^5$、$NR^6C(O)R^5$、酰基、$=X^1$、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基,

其中

X^1为选自以下组的成员: O、S、和$NOR^{5'}$,其中$R^{5'}$为选自以下组的成员: H、被取代或未被取代的烷基、和被取代或未被取代的杂烷基;

每个R^5、R^6和R^7为独立地选自以下组的成员: H、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基,

其中R^5、R^6和R^7中的两个与它们所连接的原子一起任选地结合以形成3-到7-元环;

Ar^1为选自以下组的成员: 被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和稠环系统;

V和W为独立地选自以下组的成员: H、卤素、CF_3、CN、OR^9、SR^9、$S(O)_2R^9$、$NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}S(O)_2R^9$、$NR^{10}C(O)R^9$、酰基、被取代或未被取代的

烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基，

其中

V和W与它们所连接的原子一起任选地结合以形成5-到7-元环；

每个R^9、R^{10}和R^{11}是独立地选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环烷基；

其中R^9、R^{10}和R^{11}中的两个与它们所连接的原子一起任选地结合以形成3-到7-元环；

每个R^1和R^2是独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN、CF_3、OR^{12}、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基，

其中

R^{12}为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基；

R^3和R^4为独立地选自以下组的成员：H、OR^{13}、酰基、$S(O)_2R^{14}$、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基，

其中

R^{13}为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基；

R^{14}为选自以下组的成员：被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基；和

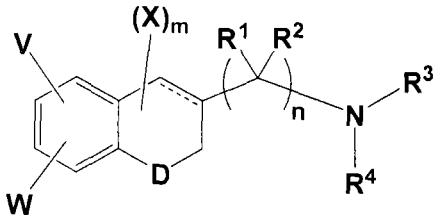
其中R^1、R^2、R^3和R^4中的至少两个与它们所连接的原子一起任选

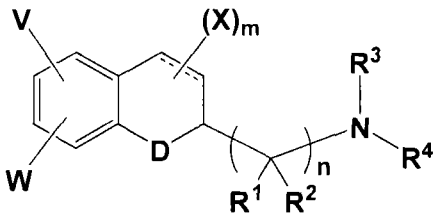
地结合以形成 3-到 7-元环，

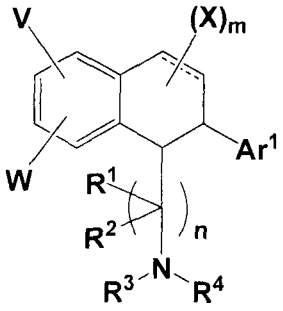
及其任何对映异构体、非对映异构体、外消旋混合物、对映体富集的混合物、和对映纯形式。

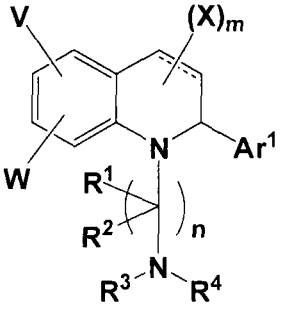
2. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是手性的。

3. 权利要求 1 的化合物，具有选自以下组的成员的结构：式(II)、式(III)、式(IV)和式(V)：


(II)；

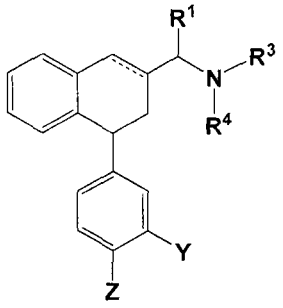

(III)；

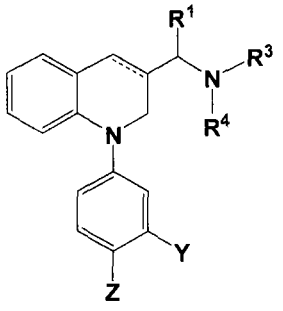

(IV)和

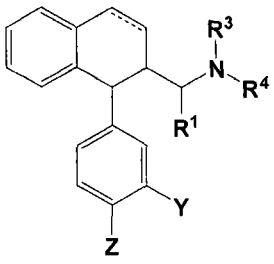

(V)

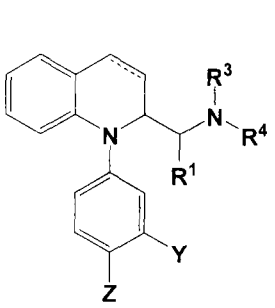
其中 D 为 CX-Ar^{1}或 N-Ar^1。

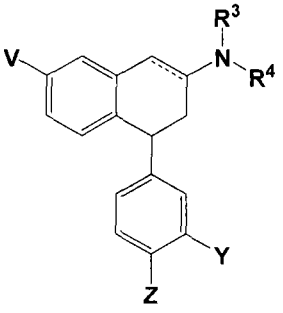
4. 权利要求 3 的化合物，具有选自以下成员的结构：

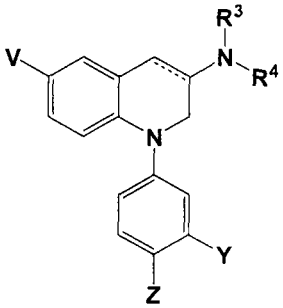

；

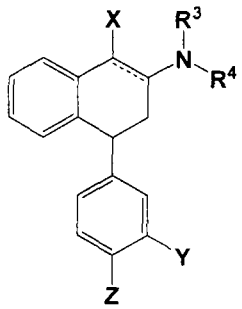

；

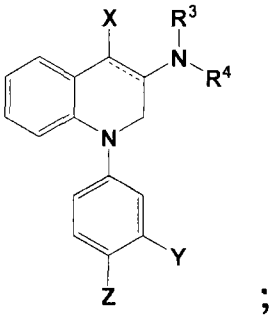
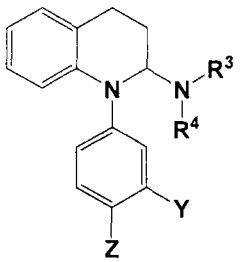
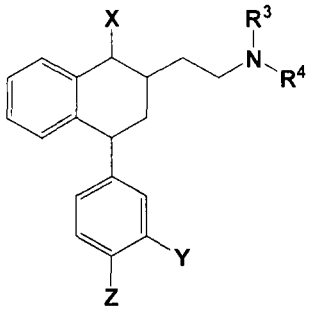
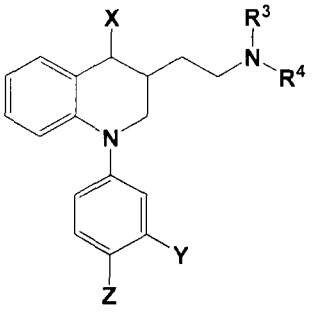
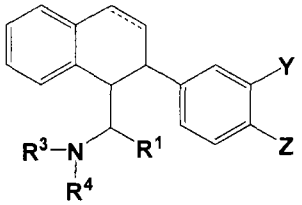

；


；


；


；

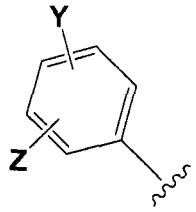

；

；和 。

5. 权利要求 3 的化合物，其中 Ar^1 为选自以下组的成员：被取代或未被取代的苯基和被取代或未被取代的萘基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 Ar^1 具有以下结构：



其中

Y 和 Z 为独立地选自以下组的成员：H、卤素、CF_3、CN、OR^{16}、$NR^{17}R^{18}$、$NR^{17}S(O)_2R^{16}$、$NR^{17}C(O)R^{16}$、$S(O)_2R^{16}$、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基，

其中

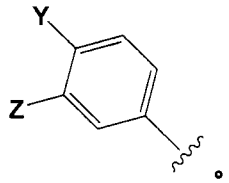
Y 和 Z 与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 5-到 7-元环；且

每个 R^{16}、R^{17} 和 R^{18} 是独立地选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基，

其中 R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 3-到 7-元环。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 Y 和 Z 为独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN 和 CF_3。

8. 权利要求 6 的化合物，其中 Ar^1 具有以下结构：



。

9. 权利要求 8 的化合物，其中 m 为 1，X 为 H 或 OR^5，且 R^3 和 R^4 独立地为 H 或被取代或未被取代的 C_1-C_4 烷基。

10. 组合物，其包括权利要求 1 的化合物的第一立体异构体和至少一种另外的立体异构体，其中所述第一立体异构体以相对于所述至少一种另外的立体异构体为至少 80%的非对映体过量存在。

11. 药物组合物，包含权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物，和药学可接受的载体、媒介物或稀释剂。

12. 治疗中枢神经系统病症的方法，所述方法包括对有此需要的受试者给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述中枢神经系统病症为选自以下组的成员：抑郁症、纤维肌痛、疼痛、睡眠呼吸暂停、注意力缺陷障碍(ADD)、注意缺乏活动过强病症(ADHD)、腿多动综合征、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后的精神紧张性障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前期烦躁和神经变性疾病。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述神经变性疾病是帕金森氏病。

15. 权利要求 13 的方法，其中所述疼痛是神经性疼痛。

16. 抑制从突触间隙再摄取一种或多种单胺的方法，所述方法包括对哺乳动物受试者给予权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述单胺是 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素或其组合。

18. 调节一种或多种单胺转运蛋白的方法，所述方法包括对哺乳

动物受试者给予权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述单胺转运蛋白是 5-羟色胺转运蛋白(SERT)、多巴胺转运蛋白(DAT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)或其组合。

基于四氢萘酮的单胺再摄取抑制剂

相关申请的交叉引用

[0001] 根据 35 U.S.C. §119(e)，本申请要求 2005 年 1 月 5 日提交的美国临时专利申请 60/756,555 的优先权，所述申请被全文并入本文用于所有目的。

发明领域

[0002] 本发明涉及用于治疗中枢神经系统(CNS)病症的化合物和组合物。

发明背景

[0003] 精神性障碍是以产生认知、感情、情绪、或情感异常的可识别症状为特征的脑的病理学状况。这些病症可以在症状的严重程度、持续时间、和功能性损害方面有所不同。精神性障碍在全世界有数百万的患者，由于生产能力丧失和依赖性护理而产生巨大的痛苦和经济负担。

[0004] 在过去的几十年，药理学活性剂治疗精神性障碍的应用大幅增加，主要是由于在神经科学和分子生物学二者方面的研究的进展。另外，化学家在创制更有效的治疗剂方面变得越来越成熟，所述治疗剂具有更少副作用，目的在于纠正伴随精神错乱的生化改变。

[0005] 然而，尽管已经出现了许多进步，但是使用目前的药学活性剂仍不能治疗许多精神病学疾病或治疗不充足。另外，许多当前的活性剂与精神病学疾病无关的分子靶相互作用。这种无选择的结合可以产生副作用，所述副作用可以极大地影响治疗的整个结果。在一些情况中，副作用如此严重，以至于需要停止治疗。

[0006] 抑郁症是一种情感障碍，不能通过任何单一的原因或理论解释其发病机理。其特征在于持续的情绪低落或对自身环境兴趣减弱，伴随有以下症状的至少几种：活力和动机降低、难以集中精力、睡眠

和食欲改变，并且有时有自杀的想法(*American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed.* 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994)。重症抑郁症涉及高比例的发病率和死亡率，有 10-25%的自杀比例(Kaplan H I, Sadock B J(eds): *Synopsis of Psychiatry.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 866)。

[0007] 抑郁症被认为是由去甲肾上腺素能或 5-羟色胺能系统的功能异常引起，更具体地，是由功能上重要的肾上腺素能或 5-羟色胺能受体的某些神经递质(NT)不足引起的。

[0008] 神经递质由于与特异性受体相互作用而产生它们的作用。包括去甲肾上腺素(NE)和/或血清素(5-羟色胺，或 5-HT)的神经递质在脑神经元中合成并且储存在泡囊中。在神经冲动时，NT 被释放到突触间隙中，在那里它们与各种突触后受体相互作用。5-HT 和/或 NE 突触水平的区域性不足被认为与抑郁症的病因学、觉醒、和注意力有关。

[0009] 去甲肾上腺素涉及调节觉醒、梦、和情绪。去甲肾上腺素还可以通过收缩血管和增加心率而有助于调节血压。

[0010] 5-羟色胺(5-HT)涉及各种病症的病因学或治疗。对 5-HT 的最广泛研究是关于 CNS。5-HT 的功能众多，包括控制食欲、睡眠、记忆和学习、温度调节、情绪、行为(包性行为和致幻行为)、心血管功能、平滑肌收缩、和内分泌调节。在外周，5-HT 似乎是在血小板动态平衡和胃肠道活动性方面起到主要作用。5-HT 的作用通过三个主要的机制终止：扩散、代谢、和再摄取。终止 5-HT 作用的主要机制是通过突触前膜的再摄取。在 5-HT 作用于其各种突触后受体之后，通过摄取机制将其从突触间隙移开回到神经末端，所述摄取机制涉及特异性膜转运蛋白，以与其它生物胺相似的方式进行。选择性抑制这种摄取的活性剂增加突触后受体的 5-HT 浓度，并且已经被认为可用于治疗各种精神性障碍，特别是抑郁症。

[0011] 近几年来治疗抑郁症的方法已经涉及使用通过抑制 NE 和 5-HT 的代谢(例如，单胺氧化酶抑制剂)或再摄取(例如，三环抗抑郁

药或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI))来增加 NE 和 5-HT 水平的活性剂。

[0012] 在美国有超过二十(20)种获批的抗抑郁药。现用的经典的三环抗抑郁药(TCA)主要阻断 NE 的摄取，并且在不同程度上阻断 5-HT 的摄取，取决于它们是否是仲胺或叔胺。与仲胺类例如地昔帕明相比，叔胺类例如丙米嗪和阿米替林是比儿茶酚胺类更有选择性的 5-HT 摄取抑制剂。

[0013] 已经研究了选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂作为可能的抗抑郁药。氟西汀(PROZAC®)、舍曲林(ZOLOFT®)、和帕罗西汀(PAXIL®)是目前在美国市场上的 SSRI 的三个实例。这些活性剂似乎不具有比 TCA 更大的效力，而且它们通常不具有更快的作用起效；然而它们确实具有引起较少副作用的优点。在这三种 SSRI 中，帕罗西汀是最有效的 5-HT 摄取抑制剂，氟西汀效力最低。舍曲林具有最大的 5-HT 对 NE 摄取选择性，氟西汀的选择性最小。氟西汀和舍曲林产生活性代谢物，而帕罗西汀代谢为无活性的代谢物。通常，SSRI 只影响 5-羟色胺的摄取并且表现出很少或没有对各种受体系统(包括毒蕈碱受体、肾上腺素能受体、多巴胺受体、和组胺受体)的亲合力。

[0014] 除治疗抑郁症之外，已经研究了 SSRI 的几个其它可能的治疗应用。它们包括用于治疗阿尔茨海默氏病、攻击行为、经前期综合征、糖尿病性神经病变、慢性疼痛、纤维肌痛、和酒精滥用。例如，氟西汀获批用于治疗强迫症(OCD)。具有特别重要性的是观察到 5-HT 通过增加食物诱导的饱满感和降低饥饿感而减少食物消耗，而不产生与安非他明样药物有关的滥用倾向的特性作用。因此，有兴趣将 SSRI 用于治疗肥胖症。

[0015] 文拉法辛(EFFEXOR®)是双重再摄取抗抑郁药，其在化学上和药理学上不同于经典的 TCA 和 SSRI，在于它作为 5-HT 和 NE 二者的有效的摄取抑制剂起作用。文拉法辛及其主要代谢物都不具有显著的对肾上腺素 α-1 受体的亲合力。文拉法辛具有相当于 TCA 的效力，并且具有与 SSRI 相似的温和的副作用特征。

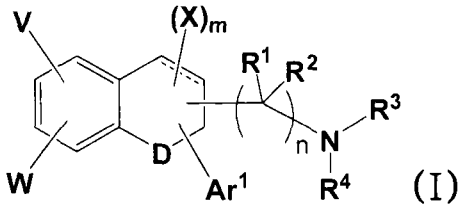
[0016] 多巴胺被猜测在精神病和某些神经变性疾病例如帕金森氏病中起主要作用，其中多巴胺能神经元缺乏被认为是其病理学基础。多巴胺影响脑的控制运动、情绪反应、和体验愉快和疼痛的能力的过程。DA 的调节在人的精神和身体健康方面起到决定性的作用。某些药物通过在突触中防止 DA 再摄取、释放更多的 DA 来增加 DA 浓度。一个实例是哌甲酯(RITALIN®)，治疗上用于治疗儿童运动机能亢进和精神分裂症的症状。多巴胺异常被认为是急性精神分裂症中看到的某些中心注意异常的基础。

[0017] 使用这些药物涉及治疗滞后。在实现临床意义上的症状解除之前，患者必须服药至少三(3)周。此外，很多患者对当前的治疗根本没有响应。例如，目前估计最多 30%的临床确诊的抑郁症病例对所有的药物治疗形式有抗性。

发明内容

[0018] 本发明涉及新颖的基于四氢萘酮的胺及其盐。另外涉及新颖的药物组合物及其在治疗 CNS 病症中的应用，所述 CNS 病症例如抑郁症(例如，重症抑郁病症、双相性精神障碍)、纤维肌痛、疼痛(例如，神经性疼痛)、睡眠呼吸暂停、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺乏活动过强病症(ADHD)、腿多动综合征、精神分裂症、焦虑症、强迫症、创伤后的精神紧张性障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前期烦躁以及神经变性疾病(例如，帕金森氏病、阿尔茨海默氏病)。

[0019] 因此，在本发明的第一方面中，提供具有式(I)的结构的化合物：



(I)

[0020] 在式(I)中，n 为选自 0 到 2 的整数。D 为选自以下组的成员：CX_2、$CX-Ar^1$、$CX-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$、$N-Ar^1$ 和 $N-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$。整数 m 选自 0 到 6，条件是在 D 为 $N-Ar^1$ 或 $N-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$ 时，则 m 不大于 5。每个 X 是独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN、CF_3、OR^5、SR^5、$S(O)_2R^5$、

NR^6R^7、$NR^6S(O)_2R^5$、$NR^6C(O)R^5$、酰基、$=X^1$、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基。X^1为选自以下组的成员：O、S、和$NOR^{5'}$，其中$R^{5'}$为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基和被取代或未被取代的杂烷基。每个R^5、R^6和R^7是独立地选自以下组的成员：H、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基，其中R^6和R^7与它们所连接的原子一起任选地结合以形成3-到7-元环。

[0021] 式(I)中的Ar^1为选自以下组的成员：被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和稠环系统。V和W为独立地选自以下组的成员：H、卤素、CF_3、CN、OR^9、SR^9、$S(O)_2R^9$、$NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}S(O)_2R^9$、$NR^{10}C(O)R^9$、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基，其中V和W与它们所连接的原子一起任选地结合以形成5-到7-元环。每个R^9、R^{10}和R^{11}是独立地选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环烷基，其中R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起任选地结合以形成3-到7-元环。

[0022] 在式(I)中，每个R^1和R^2是独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN、CF_3、OR^{12}、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基，其中R^{12}为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基。

[0023] R^3和R^4为独立地选自以下组的成员：H、OR^{13}、酰基、$S(O)_2R^{14}$、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未

被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基，其中 R^{13} 为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基。R^{14} 为选自以下组的成员：被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基。

[0024] R^1、R^2、R^3和 R^4 中的至少两个与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 3-到 7-元环。

[0025] 本发明的化合物可以是手性的、外消旋的或作为包括一种或多种立体异构体的组合物存在，例如对映体或非对映体富集的混合物。

[0026] 在第二方面中，本发明提供药物组合物，包括本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物，和药学可接受的载体、媒介物、稀释剂或其组合。

[0027] 在第三方面中，本发明提供治疗中枢神经系统病症的方法。该方法包括对有此需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。

[0028] 在另一个方面中，本发明涉及抑制从突触间隙再摄取一种或多种单胺的方法。该方法包括对哺乳动物受试者给予本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。

[0029] 在又一个方面中，本发明提供调节一种或多种单胺转运蛋白的方法。该方法包括对哺乳动物受试者给予本发明的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。

发明详述

I. 定义

[0030] 除非另有说明，术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分，是指直链或支链的或环状的烃原子团或其组合，其可为完全饱和的，单或多不饱和的，并且可以包括二价和多价的原子团，具有

所示碳原子数(即 C_1-C_{10} 表示一到十个碳)。饱和烃原子团的实例包括但不限于基团例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基,(环己基)甲基、环丙基甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物和异构体、等等。不饱和的烷基基团为具有一个或多个双键或三键的基团。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基、和更高级的同系物和异构体。除非另作说明，术语“烷基”还意味着包括以下更详细地定义的那些烷基衍生物，例如“杂烷基”。限于烃基的烷基基团被称为“同素烷基(homoalkyl)”。

[0031] 术语“亚烷基”本身或者作为另一个取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价原子团，例如但不限于-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-，并且另外包括如下描述为“亚杂烷基”的那些基团。典型地，烷基(或亚烷基)基团具有 1 到 24 个碳原子，在本发明中优选具有 10 个或更少碳原子数的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是指更短链的烷基或亚烷基，通常具有八个或更少的碳原子。

[0032] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫(或硫代烷氧基)”以其常规的意义使用，是指分别通过氧原子、氨基、或硫原子连接于分子的其余部分的那些烷基。

[0033] 除非另有说明，术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合是指由所述数目的碳原子和至少一个选自 O、N、Si 和 S 的杂原子组成的稳定的直链或支链、或环状的烃原子团或其组合，并且，其中氮和硫原子可以任选地被氧化，并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子 O、N 和 S 和 Si 可以位于杂烷基任何内部位置，或者位于该烷基连接于分子的其余部分的位置。实例包括但不限于-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2、-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH=CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3、和-CH=CH-N(CH_3)-CH_3。最多两个杂原子可以是连续的，诸如例如，-CH_2-NH-OCH_3和-CH_2-O-Si(CH_3)$_3$。类似地，术语“亚杂

烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指衍生自杂烷基的二价原子团，例如但不限于-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-和-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-。对于亚杂烷基，杂原子还可以占据链末端的任一个或其二者(例如，亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基、等等)。另外，对于亚烷基和亚杂烷基连接基，连接基没有取向意思是其中书写连接基化学式的方向。例如，式-CO_2R'-表示-C(O)OR′和-OC(O)R′二者。

[0034] 除非另有说明，术语 “环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。另外，对于杂环烷基，杂原子可以占据杂环连接于分子其余部分的位置。环烷基的实例 包括但不限于 环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、等等。杂环烷基的实例包括但不限于 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、等等。

[0035] 除非另有说明，术语 “卤代”或“卤素”本身或作为另一个取代基的一部分是指氟、氯、溴、或碘原子。另外，术语例如“卤代烷基,”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不限于 三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、等等。

[0036] 除非另有说明，术语“芳基”意思指可为单环或稠合或共价链接的多环(优选 1 到 3 个环)的多不饱和芳香族取代基。术语“杂芳基”是指包含一到四个选自 N、O、S、Si 和 B 的杂原子的芳基基团(或环)，其中氮和硫原子任选地被氧化，并且氮原子任选地被季铵化。杂芳基可以通过杂原子连接于分子的其余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括 苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、

4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基、和 6-喹啉基。用于每个上述芳基和杂芳基环状系统的取代基选自如下所述的可接受的取代基。

[0037] 为了简便起见，术语“芳基”在用于与其它术语组合时(例如，芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基)包括上述定义的芳基和杂芳基环。因此术语“芳基烷基”意在包括其中芳基连接于烷基的那些原子团(例如，苄基、苯乙基、吡啶基甲基等等)，包括其中烷基中的碳原子(例如，亚甲基基团)已经被例如氧原子代替的那些基团(例如，苯氧甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘基氧基)丙基、等等)。

[0038] 上述术语(例如，“烷基”“杂烷基”“芳基”和“杂芳基”)中的每一个都意在包括所述原子团的被取代和未被取代的形式。对于每种类型原子团的优选的取代基在以下提供。

[0039] 用于烷基和杂烷基原子团(包括经常称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基、和杂环烯基)的取代基一般地称为“烷基取代基”，并且它们可以是选自但不限于以下各种基团的一种或多种：被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环烷基、-OR′、=O、=NR′、=N-OR′、-NR′R″、-SR′、-卤素、-SiR′R″R‴、-OC(O)R′、-C(O)R′、$-CO_2R'$、-CONR′R″、-OC(O)NR′R″、-NR″C(O)R′、-NR′-C(O)NR″R‴、$-NR''C(O)_2R'$、-NR-C(NR′R″R‴)=NR⁗、-NR-C(NR′R″)=NR‴、-S(O)R′、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R''$、$-NRSO_2R'$、-CN 和$-NO_2$，所述取代基的数目为 0 到(2m′+1)，其中 m′ 是这种原子团中的碳原子总数。R′、R″、R‴和 R⁗“优选各自独立地指氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基(*例如*，被 1-3 个卤素取代的芳基)、被取代或未被取代的烷基、烷氧基或硫烷氧基基团、或芳基烷基基团。当本发明的化合物包括例如超过一个 R 基团时，每个 R 基团独立地独立地选择，与每个 R′、R″、R‴和 R⁗基团在这些基团存在有超过一

个时一样。在 R′和 R″连接于相同的氮原子时，它们可以与氮原子结合在一起形成 5-、6-、或 7-元环。例如，-NR′R″包括但不限于 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。从以上对取代基的讨论，本领域技术人员应该理解，术语“烷基”意在包括其中碳原子结合于不同于氢的基团的那些基团，例如 卤代烷基(*例如*，$-CF_3$和$-CH_2CF_3$)和酰基(*例如*，$-C(O)CH_3$、$-C(O)CF_3$、$-C(O)CH_2OCH_3$、等等)。

[0040] 与对于烷基原子团所述的取代基相似，用于芳基和杂芳基的取代基一般地称为“芳基取代基”。所述取代基选自例如：被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环烷基、-OR′、=O、=NR′、=N-OR′、-NR′R″、-SR′、-卤素、-SiR′R″R‴、-OC(O)R′、-C(O)R′、$-CO_2R'$、-CONR′R″、-OC(O)NR′R″、-NR″C(O)R′、-NR′-C(O)NR″R‴、$-NR''C(O)_2R'$、-NR-C(NR′R″R‴)=NR⁗、-NR-C(NR′R″)=NR‴、$-S(O)R'$、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R''$、$-NRSO_2R'$、-CN和$-NO_2$、-R′、$-N_3$、$-CH(Ph)_2$、氟(C_1-C_4)烷氧基、和氟(C_1-C_4)烷基，所述取代基的数量为从零到芳香环系统上开放原子价的总数；并且其中 R′、R″、R‴和 R⁗优选独立地选自氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括例如超过一个 R 基团时，每个 R 基团独立地独立地选择，与每个 R′、R″、R‴和 R⁗基团在这些基团存在有超过一个时一样。

[0041] 芳基或杂芳基环上相邻原子上的两个取代基可以任选地被式-T-C(O)-$(CRR')_q$-U-的取代基代替，其中 T 和 U 独立地为-NR-、-O-、-CRR′-或单键，并且 q 为 0 到 3 的整数。或者，芳基或杂芳基环上相邻原子上的两个取代基可以任选地被式-A-$(CH_2)_r$-D-的取代基代替，其中 A 和 D 独立地为-CRR′-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、$-S(O)_2NR'$-或单键，和 r 为 1 到 4 的整数。如此形成的新的环的一个单键可以任选地被双键代替。或者，芳基或杂芳基环上相邻原子上的两个取代基可以任选地被式-$(CRR')_s$-X″-$(CR''R''')_d$-的取代基代替，

其中 s 和 d 独立地为 0 到 3 的整数，和 X″为-O-、-NR′-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、或-S(O)$_2$NR′-。取代基 R、R′、R″和 R‴优选独立地选自氢或被取代或未被取代的(C_1-C_6)烷基。

[0042] 如本文中使用的，术语“酰基”描述包含羰基残基的取代基 C(O)R。示例性的 R 包括 H、卤素、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基。

[0043] 如本文中使用的，术语“稠环系统”是指至少两个环，其中每个环具有至少两个与另一个环共用的原子。“稠环系统”可以包括芳香的和非芳香的环。“稠环系统”的实例是萘、吲哚、喹啉、苯并吡喃等等。

[0044] 如本文中使用的，术语“杂原子”包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)和硼(B)。

[0045] 符号“R″是表示取代基团的一般缩写，其选自被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基。

[0046] 如本文中使用的短语“治疗有效量”意思指本发明的化合物或包括化合物的组合物的量，其有效地产生某些期望的治疗作用(例如，通过抑制从哺乳动物的突触间隙再摄取单胺，从而调节被治疗生物体中该途径的生物学后果)，具有适用于任何医学治疗的合理的利益/风险比。

[0047] 如本文中使用的短语“药学可接受的”是指那些化合物、材料、组合物和/或剂型在合理的医学判断范围内适合用于人类和动物而没有过多的毒性、刺激性、变态反应、或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

[0048] 如本文中使用的短语“药学可接受的载体”是指药学可接受的材料、组合物或媒介物，例如液体或固体的填料、稀释剂、赋形剂、或溶剂包囊材料，用于从一个器官或身体部分携带或转运本发明的化合物到另一个器官或身体部分。每种载体必须在与制剂的其它成

分相容并且不对患者有害的意义上是“可接受的”可以用作药学可接受的载体的材料的一些实例包括：(1)糖类，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2)淀粉类，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；(4)粉末黄蓍胶；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石粉；(8)赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；(9)油类，例如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；(10)二醇类，例如丙二醇；(11)多元醇类，例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12)酯类，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原的水；(17)等渗盐水；(18)林格氏液；19)乙醇；(20)pH缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；和(22)用于药物制剂的其它无毒的相容性物质。

[0049] 如上所述，本发明化合物的某些实施方案可以包含碱性官能团，例如氨基或烷基氨基，并且因此能够与药学可接受的酸形成药学可接受的盐。术语“药学可接受的盐”在这方面是指本发明的化合物的相对无毒的无机和有机的酸加成盐。这些盐可以在给药媒介物或剂型生产过程原地制备，或者单独地使纯化的游离碱形式的本发明的化合物与适合的有机或无机酸反应，并且在随后的纯化过程中分离由此形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸酯、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘磺酸盐(napthylate)、甲磺酸盐、羟基马来酸盐、苯基乙酸盐、谷氨酸盐、葡萄糖酸盐、水杨酸盐、磺胺酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、草酸盐、异硫化羟酸盐、乳糖酸盐、和月桂基磺酸盐等等。参见，例如，Berge 等人，(1977)"Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19。

[0050] 术语“药学可接受的盐”包括与相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐，取决于本文中所述化合物上的具体取代基。在本发

明的化合物包含相对酸性的官能度时，可以通过使这种化合物的中性形式在不用溶剂的情况下或在适合的惰性溶剂中接触充分量的期望的碱得到碱加成盐。药学可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基、或镁盐，或类似的盐。在本发明的化合物包含相对碱性的官能度时，可以通过使这种化合物的中性形式在不用溶剂的情况下或在适合的惰性溶剂中接触充分量的期望的酸得到酸加成盐。药学可接受的酸加成盐的实例包括衍生自以下无机酸和有机酸的盐：无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸、或含磷的酸性等等，有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、等等。还包括氨基酸的盐例如精氨酸盐等等，和有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸(galactunoric acid)等等的盐(参见，例如，Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1-19(1977))。本发明的某些特定的化合物同时包含碱性和酸性的官能度，其允许将化合物转化为碱或酸加成盐。

[0051] 优选通过使盐接触碱或酸并且以常规的方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性能方面不同于各种盐形式，例如在极性溶剂中的溶解度、然而对于本发明的目的来说，盐在其它方面等价于化合物的母体形式。

[0052] 除了盐形式之外，本发明提供前体药物形式的化合物。本文所述的化合物的前体药物是在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外，前体药物可以在离体环境中通过化学或生化方法转化为本发明的化合物。例如，在置于具有适合的酶或化学试剂的透皮贴片储库中时，前体药物慢慢地转化本发明的化合物。

[0053] 本发明的某些化合物可以以非溶剂合物以及溶剂合物形式存在，包括水合形式。通常，溶剂合物形式等价于非溶剂合物形式，并且被包含在本发明范围内。本发明的某些化合物可以以多种结晶或

无定形的形式存在。通常，所有物理形式对于本发明考虑的用途来说是等价的，并且意在包括在本发明范围内。“化合物或化合物的药学可接受的盐或溶剂合物”意在包括“或”的包括在内的含义，在于包含既是盐又是溶剂合物的物质。

[0054] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键；外消旋物、非对映体、几何异构体、和单独的异构体都被包含在本发明范围内。可以使用手性的合成子或手性试剂，或者使用常规方法拆分来制备光学活性的(R)-和(S)-异构体。在本文中所述的化合物包含烯属双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，意在该化合物同时包括 E 和 Z 几何异构体。同样地，还意在包括所有的互变异构形式。

[0055] 本文中使用的外消旋化合物、ambiscalemic 和 scalemic 或对映纯化合物的图解表示法取自 Maehr, J. *Chem. Ed.*, 62: 114-120(1985)：实和虚的楔形用于表示手性元素的绝对构型； 波形线表示其表示的键可以产生任何立体化学；实和虚的粗线是表示所示相对构型但是没有暗示任何绝对立体化学的几何描述符；和楔形轮廓线和点划线或虚线表示不确定绝对构型的对映纯化合物。

[0056] 术语 “对映体过量”和“非对映体过量”在本文中可互换使用。具有一个立构中心的化合物称为以“对映体过量”存在，具有至少两个立构中心的化合物称为以“非对映体过量”存在。

[0057] 本发明的化合物还可以在构成这种化合物的一个或多个原子包含非天然比例的原子同位素。例如，化合物可以用放射性同位素放射性标记，诸如例如氚(^{3}H)，碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素变体，无论是否是放射性的，意在都被包括在本发明范围内。

[0058] 术语“ 中枢神经系统病症”是指哺乳动物中枢神经系统的任何反常情况。中枢神经系统病症包括神经变性疾病如阿尔茨海默氏病和帕金森氏病、神经精神病学疾病(例如精神分裂症)、焦虑症、睡眠障碍、抑郁症、痴呆、运动障碍、精神病、酒精中毒、创伤后精

神紧张性障碍等等。“中枢神经系统病症”还包括与该病症有关的任何状况，例如记忆丧失和/或认知丧失。例如，治疗神经变性疾病的方法还包括治疗或预防作为这种疾病的特征的神经元功能丧失。“中枢神经系统病症”还包括至少部分地涉及单胺(例如，去甲肾上腺素)信号途径的任何疾病或病况(例如，心血管疾病)。

[0059] 术语“疼痛”是指所有类别的疼痛，包括以刺激或神经应答方面描述的疼痛，例如，身体的疼痛(对有害刺激的正常神经应答)和神经性疼痛(受损或改变的感觉传导路的异常应答，经常没有明确的有害输入)；按照时间分类的疼痛，例如，慢性的疼痛和急性疼痛；根据严重程度分类的疼痛，例如，轻度、中度、或重度的疼痛；和作为疾病状态或综合症的症状或结果的疼痛，例如，炎症性疼痛、癌疼痛、AIDS 疼痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心脏局部缺血、和糖尿病性神经病变(参见，例如，Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson 等人，eds., 12th ed. 1991)；Williams 等人，*J. of Med. Chem.* 42: 1481-1485(1999)，其各自被全文并入本文作为参考)。“疼痛”还意在包括混合病因学的疼痛、双重机制的疼痛、触摸痛、灼痛、中枢性疼痛、感觉过敏、疼痛性触觉过敏、感觉迟钝、和痛觉过敏。

II. 引言

[0060] 开发有效治疗的一个策略是使用广谱的抗抑郁药，其同时抑制超过一种生物胺的再摄取，例如 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)。这种方法的基本原理基于临床和临床前的证据，表明多巴胺能功能的缺乏可能与作为抑郁的中心症状的快感缺乏有关。Baldessarini, R.J., “Drugs 和 the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression 和 Mania, in Goodman 和 Gilman' s The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459(9th ed 1996)Hardman 等人编辑。

[0061] 本发明的化合物和组合物的优点在于它们通过抑制 NE、5-HT 和 DA 从突触间隙再摄取而增加三种神经递质的突触可用性的能

力。Skolnick和合作者报告了一组临床前证据，表明同时增加DA、NE和5-HT的突触可用性的抗抑郁药的治疗特征与只抑制NE和/或5-HT的化合物不同。Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," *Eur. J. Pharm.* 2003, *461*, 103。

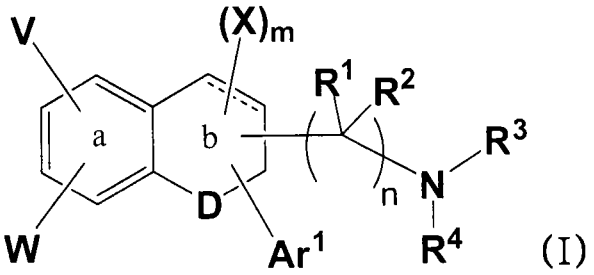
[0062] 例如，Skolnick和合作者已经报告了化合物DOV 21,947((+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷)抑制表达相应人重组转运蛋白的人类胚肾(HEK293)细胞中5-羟色胺、去甲肾上腺素、和多巴胺的再摄取(IC_{50} 值分别为12, 23和96 nM)。Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," *Eur. J. Pharm.* 2003, *461*, 99。另外，DOV 21,947缩短(大鼠)强迫游泳检验中不活动的持续时间并且还在尾部悬挂试验中产生剂量依赖性的不活动减少。Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S., *Eur. J. Pharm.* 2003, *461*, 99。另外的证据可以在关于新的三重再摄取抑制剂例如DOV 21,947的临床前数据中找到，例如，美国专利6,372,919，其中公开了DOV 21,947具有比外消旋化合物(±)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷显著更大的对去甲肾上腺素和5-羟色胺摄取位置的亲合力。

[0063] 合起来，化合物例如DOV 21,947的临床前数据显示，双重的或三重的再摄取抑制剂具有作为临床上抑郁症的新的治疗的可能性。

III. 组合物

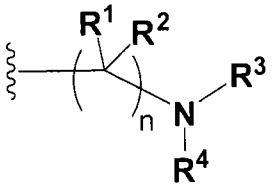
A. 基于四氢萘酮的胺类

[0064] 在本发明的第一方面中，提供具有式(I)的结构的化合物：



(I)

[0065] 式(I)的每种化合物包括连接于环 b 的至少一个取代基 $-Ar^1$ 和至少一个含氮取代基:



[0066] 在式(I)中，n 为选自 0 到 2 的整数。D 为选自以下组的成员：CX_2、$CX-Ar^1$、$CX-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$、$N-Ar^1$ 和 $N-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$。式(I)的 6 元非芳香环 b 可以是在该环的不是环 a 的一部分的每个位置被单取代或二取代。在示例性实施方案中，环 b 包括最多 6 个取代基 X，优选最多 4 个取代基 X，更优选最多 2 个取代基 X，其中每个 X 独立地选择。因此，m 为选自 0 到 6 的整数，条件是在 D 为 $N-Ar^1$ 或 $N-(CR^1R^2)_nNR^3R^4$ 时，则 m 不大于 5。

[0067] 每个 X 是独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN、CF_3、OR^5、SR^5、$S(O)_2R^5$、NR^6R^7、$NR^6S(O)_2R^5$、$NR^6C(O)R^5$、酰基、$=X^1$、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基。X^1 为选自以下组的成员：O、S、和 $NOR^{5'}$，其中 $R^{5'}$ 为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基和被取代或未被取代的杂烷基。每个 R^5、R^6 和 R^7 是独立地选自以下组的成员：H、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基，其中 R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 3-到 7-元环。

[0068] 式(I)中的 Ar^1 为选自以下组的成员：被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和稠环系统。V 和 W 为芳基取代基。在示例性实施方案中，V 和 W 为独立地选自以下组的成员：H、卤素、

CF_3、CN、OR^9、SR^9、$S(O)_2R^9$、$NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}S(O)_2R^9$、$NR^{10}C(O)R^9$、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基，其中 V 和 W 与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 5-到 7-元环。每个 R^9、R^{10}和 R^{11}是独立地选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、被取代或未被取代的杂环烷基，其中 R^{10}和 R^{11}与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 3-到 7-元环。

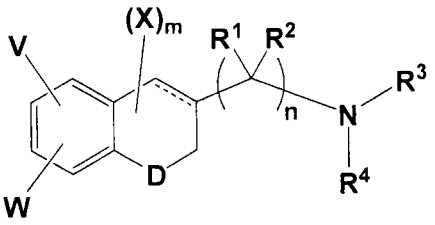
[0069] 在式(I)中，每个 R^1和 R^2是独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN、CF_3、OR^{12}、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基，其中 R^{12}为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基。

[0070] R^3和 R^4为独立地选自以下组的成员：H、OR^{13}、酰基、$S(O)_2R^{14}$、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基，其中 R^{13}为选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基。R^{14}为选自以下组的成员：被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基和被取代或未被取代的杂环烷基。

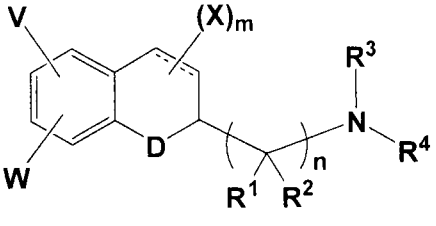
[0071] R^1、R^2、R^3和 R^4中的至少两个与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 3-到 7-元环。

[0072] 本发明的化合物可以是手性的、外消旋的或作为包括一种或多种立体异构体的组合物存在。

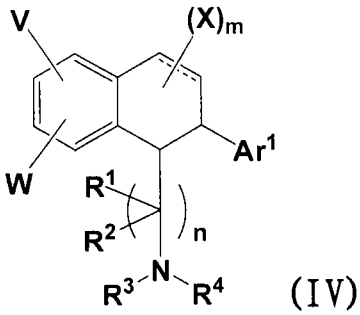
[0073] 在示例性的实施方案中，本发明的化合物具有以下的结构，所述结构为选自式(II)、式(III)、式(IV)和式(V)的成员：



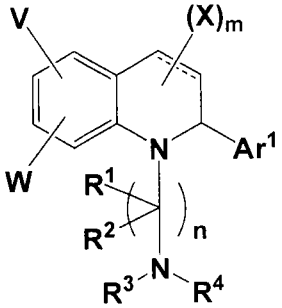
(II)



(III)



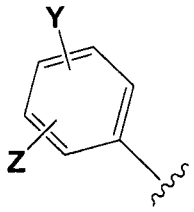
(IV)



(V)

，其中 D 为 CX-Ar^1 或 N-Ar^1。在式(II)到(V)中，Ar^1、X、V、W、D、R^1、R^2、R^3、R^4和整数 m 和 n 如上定义。

[0074] 在优选的实施方案中，式(I)到(V)中的 Ar^1 是选自以下的成员：被取代或未被取代的苯基和被取代或未被取代的萘基。特别优选的是其中 Ar^1 具有以下结构的那些本发明的化合物：

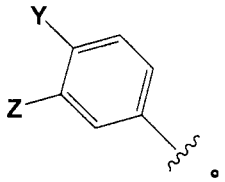


，其中 Y 和 Z 为芳基取代基。在一个实施方案中，Y 和 Z 为独立地选自以下组的成员：H、卤素、CF_3、CN、OR^{16}、$NR^{17}R^{18}$、$NR^{17}S(O)_2R^{16}$、$NR^{17}C(O)R^{16}$、酰基、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基，其中 Y 和 Z 与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 5-到 7-元环。

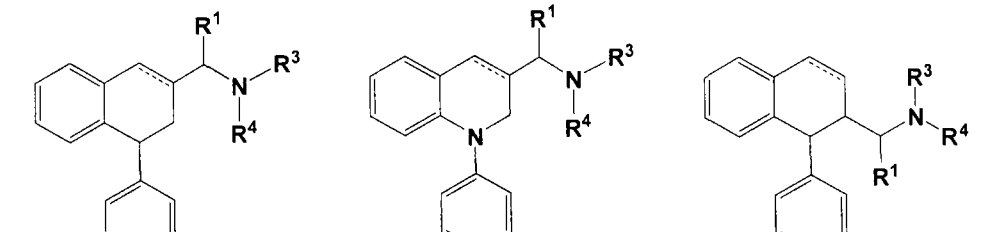
[0075] 每个 R^{16}、R^{17}和 R^{18}是独立地选自以下组的成员：H、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的杂芳基、和被取代或未被取代的杂环烷基。R^{17}和 R^{18}与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 3-到 7-元

环。在示例性的实施方案中，Y 和 Z 为独立地选自以下组的成员：H、卤素、CN 和 CF_3。

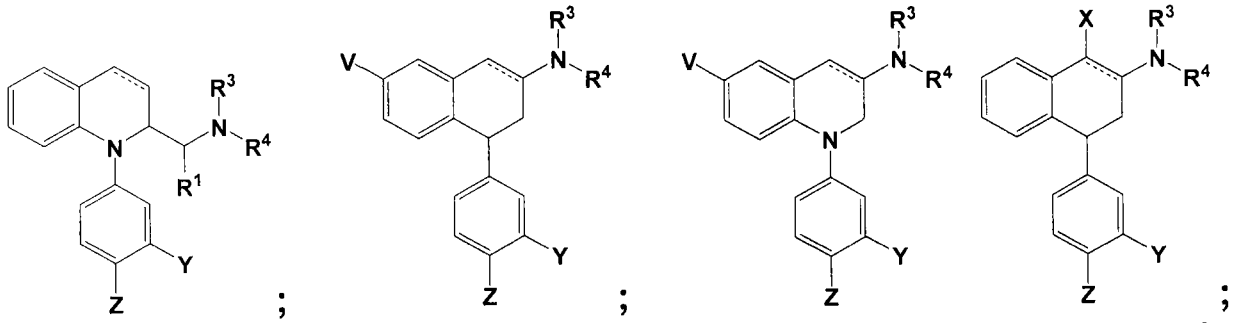
[0076] 在另一个示例性的实施方案中，Ar^1 为具有以下结构的 4,3-取代的苯基部分：



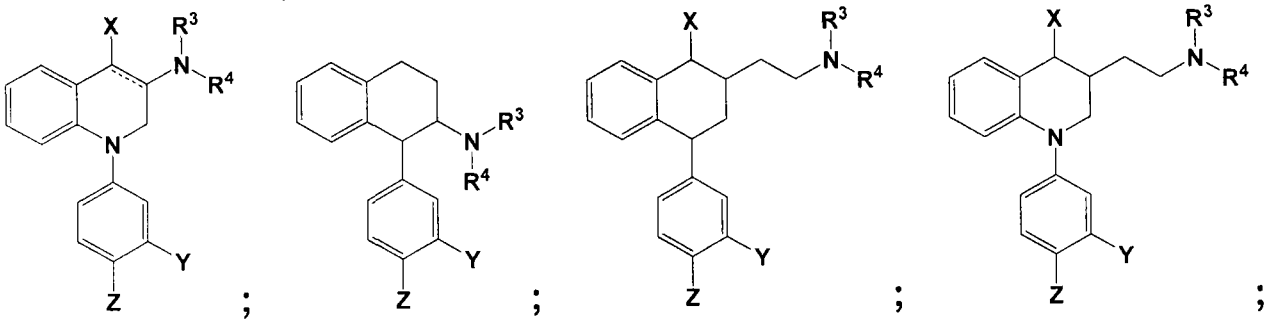
[0077] 这个实施方案的示例性化合物在以下提供：



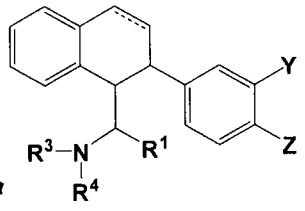
；



；



；



和

其中 R^1、R^2 和 R^3 中的至少两个与它们所连接的原子一起任选地结合以形成 5-到 7-元环，例如吗啉、哌啶、吡咯烷或 N-烷基-哌嗪 部分。

[0078] 在优选的实施方案中，Y和Z为独立地选自以下的成员：H、卤素、CN、CF_3和OR^{16}。在特别优选的实施方案中，Y和Z都是卤素。在示例性的实施方案中，式(I)到(V)中的Ar^1为3,4-二氯苯基。

[0079] 在另一个优选的实施方案中，式(I)到(V)中的m为1；X为H或OR^5(例如，OH)。在示例性的实施方案中，R^3和R^4独立地为H或被取代或未被取代的C_1-C_4烷基或C_1-C_4杂烷基。

B. 包括立体异构体的组合物

[0080] 本发明的化合物可以具体的几何形式或立体异构形式存在。本发明所有这种化合物，包括顺反异构体、(-)-和(+)-对映异构体、非对映体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物、和其它混合物，例如对映体或非对映体富集的混合物，其都在本发明的范围内。另外的不对称碳原子可能存在于取代基例如烷基中。意在所有这种异构体及其混合物都被包括在本发明中。

[0081] 例如，如果需要本发明化合物的具体对映异构体，其可以通过不对称合成制备，或者通过用手性助剂衍生化、分离得到的非对映体混合物并将助剂基团裂解掉以提供纯的所需对映异构体。或者，在分子包含碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基时，可以用适当的光学活性的酸或碱形成非对映体盐，随后通过本领域中已知的分级结晶或色谱手段将如此形成的非对映体拆分，并且随后回收纯的对映异构体。另外，经常使用色谱法实现对映异构体和非对映体的分离，所述色谱法采用手性的固定相，任选地与化学衍生化相结合(例如，从胺形成氨基甲酸酯)。

[0082] 如本文中使用的，术语“对映体富集的”或“非对映体富集的”是指化合物具有大于约50%的对映体过量(ee)或非对映体过量(de)，优选大于约70%，更优选大于约90%。通常，特别优选比约90%更高的对映体或非对映体纯度，例如，具有大于约95%、大于约97%、和大于约99% ee或de的那些组合物。

[0083] 术语“对映体过量”和“非对映体过量”在本文中可互换使用。具有一个立构中心的化合物称为以“对映体过量”存在，具有

至少两个立构中心的化合物称为以“非对映体过量”存在。

[0084] 例如，术语“对映体过量”为本领域中公知的并且定义为：

$$ee_a = \left(\frac{conc.\ of\ a - conc.\ of\ b}{conc.\ of\ a + conc.\ of\ b} \right) x\ 100$$

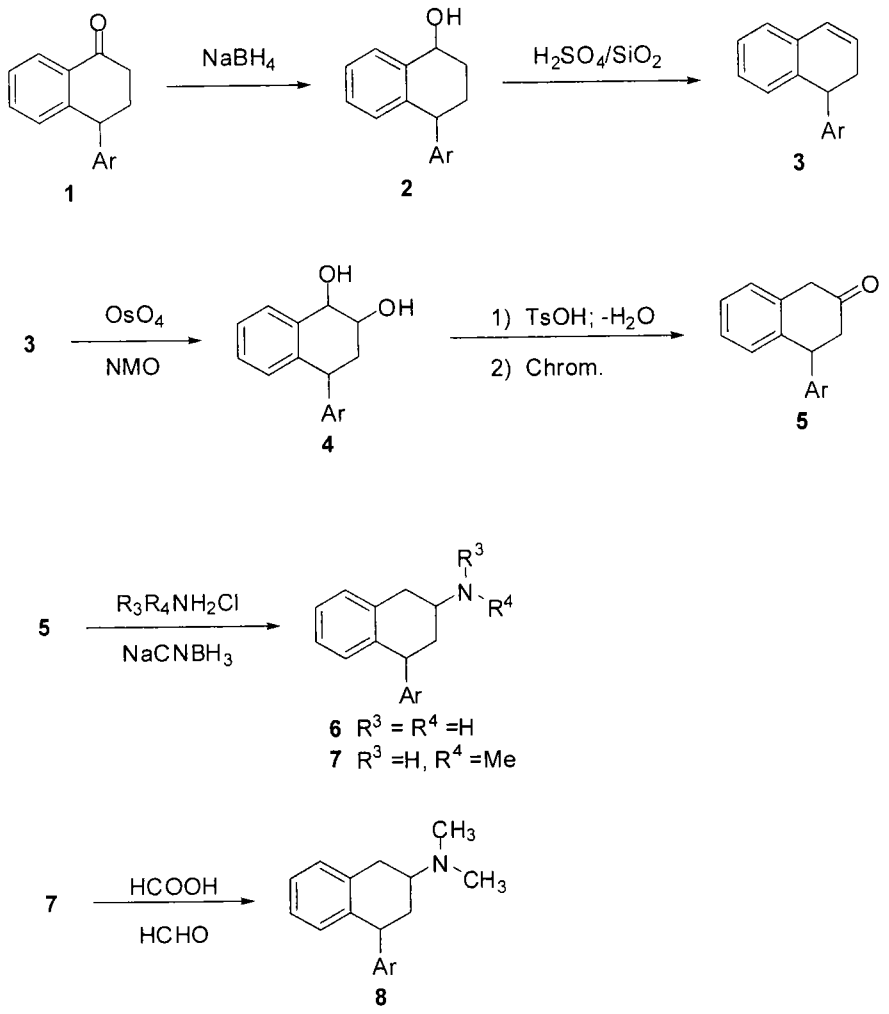
术语“对映体过量”与更久远的术语“光学纯度”有关，在于二者是同一现象的度量。ee 的数值为 0 到 100 的数字，0 为外消旋的，100 是对映纯的。过去可能称为 98%光学纯的化合物现在更确切地表征为 96% ee。90% ee 表示所讨论的物质中有 95%的一种对映异构体和 5%的另一种对映异构体。

[0085] 因此，在一个实施方案中，本发明提供包括本发明化合物的第一立体异构体和至少一种另外的立体异构体的组合物。第一立体异构体可以以至少约 80%的非对映体过量或对映体过量存在，优选为至少约 90%，并且更优选为至少约 95%。在特别优选的实施方案中，第一立体异构体以至少约 96%、至少约 97%、至少约 98%、至少约 99%、或至少约 99.5%的非对映体过量或对映体过量存在。对映体过量或非对映体过量可以相对于刚好一种其它立体异构体测定，或者可以相对于至少两种其它立体异构体的来测定。在示例性的实施方案中，相对于存在于混合物中的所有其它可检测的立体异构体测定对映体过量或非对映体过量。如果一种立体异构体在被分析混合物中的浓度可以使用常见的分析方法例如手性 HPLC 测定，则这种立体异构体是可检测的。

C. 化合物的合成

[0086] 本发明的化合物可以根据以下方案 1 到 11 合成。选择适当的替代试剂代替方案 1-11 中所示的示例性试剂以合成所需的本发明化合物在本领域技术人员的能力范围内。在必要时省略或加入合成步骤也在本领域技术人员的能力范围内。作为非限制性实例，方案 1 到 11 中的 Ar 为 3,4-二氯苯基。示例性的汇合编号是基于 Ar 为 3,4-二氯苯基。

方案 1：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线

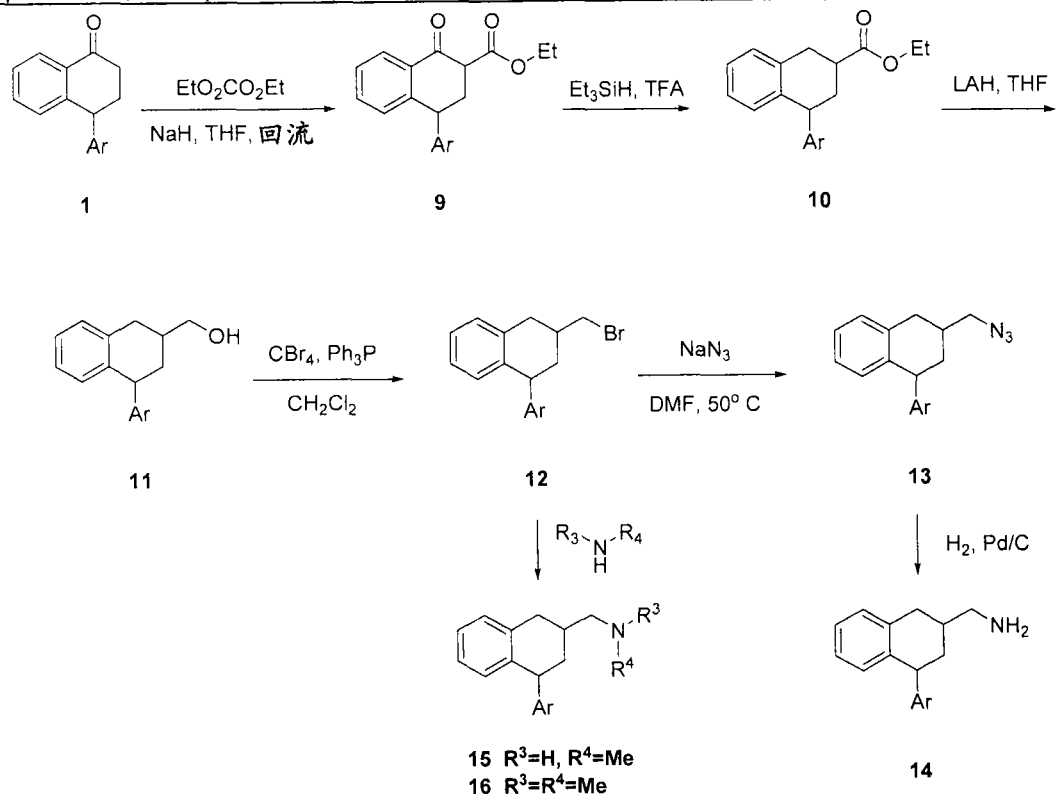


[0087] 参考方案 1，以四个步骤从α-四氢萘酮 1 衍生β-四氢萘酮类似物 5。将还原的酮(化合物 2)脱水并将得到的烯(化合物 3)转化为二醇(化合物 4)。从二醇消除水得到β-四氢萘酮(化合物 5)。然后使化合物 5 在还原胺化条件下与氯化铵缩合，得到化合物 6，本发明的化合物(例如，使用例如优选的 3,4-二氯苯基，得到[4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-胺)。或者，化合物 5 在相同的条件下与甲基胺盐酸盐缩合，得到本发明的化合物[4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-甲基-胺(化合物 7)。另外，单甲基胺(化合物 7)可以在 Eschweiler-Clark 条件下(使用甲酸(HCO_2H)和甲醛(HCHO))进一步加工，得到本发明的化合物[4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-二甲基-胺(化合物 8)。化合物 6、7、或 8 可以作为顺式和反式的外消旋混合物合成，或者可以分离，得到其四个异构体之一的对映体富集或对映纯的形式。*顺式和反式的指定可以使用本领域已知的方法进行(例如，基于 NMR 偶联模式)*。可以例如

通过从已知构型的前体合成来决定绝对构型，或者通过使用化合物的适合的结晶进行 X 射线结晶测定。

[0088] 在另一个示例性的实施方案中，本发明的化合物可以根据以下方案 2 合成：

方案 2：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线

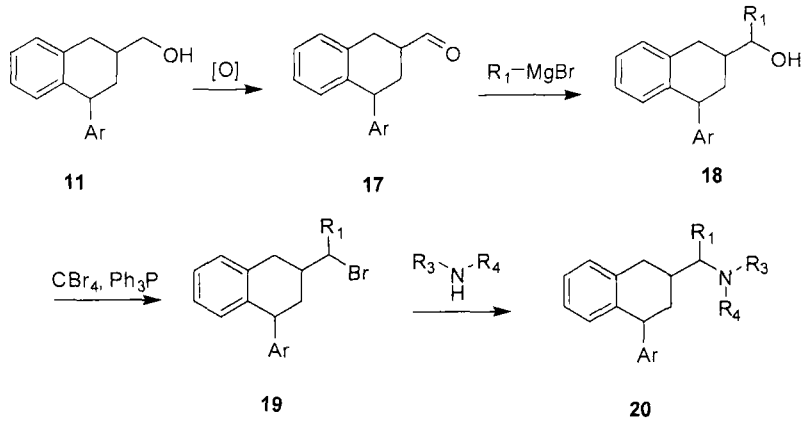


[0089] 参考方案 2，α-四氢萘酮 4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(化合物 1)用碳酸二乙酯酰化，随后用三乙基甲硅烷还原，得到 4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-羧酸 乙基酯(化合物 10)。还原并且转化为 3-溴甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘(化合物 12)，随后在 DMF 中用叠氮化钠烷基化，得到 3-叠氮基甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘(化合物 13)。将化合物 13 手性分离，随后氢化，得到本发明的化合物 *C*-[4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-甲基胺(化合物 14)。或者，还原并且转化为 3-溴甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘(化合物 12)，随后用取代的胺烷基化，得到 1-苯基-3-氨基烷基-1,2,3,4-四氢萘(化合物 15)。

[0090] 在又一个示例性实施方案中，本发明的化合物根据以下方

案 3 合成:

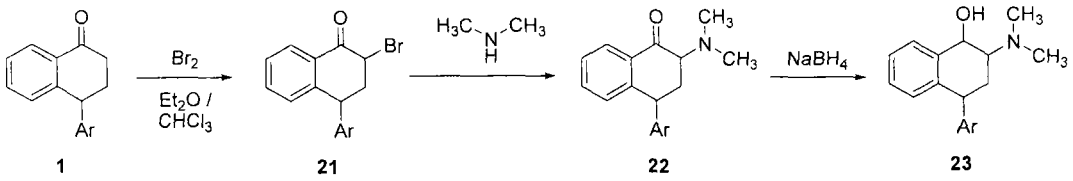
方案 3: 可用于制备本发明化合物的示例性合成路线



[0091] 参考方案 3,将[4-(3,4-二氯-苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-甲醇(方案 2 中的化合物 11)氧化,随后加入烷基格氏试剂并且溴化,得到取代 3-溴甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘(化合物 19)。用取代的胺取代得到期望的α-取代的胺(化合物 20)。

[0092] 或者,本发明的化合物可以根据以下方案 4 合成:

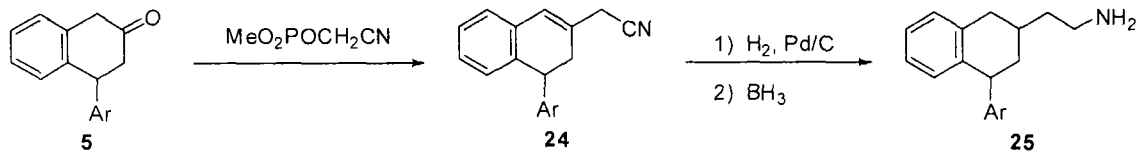
方案 4: 可用于制备本发明化合物的示例性合成路线



[0093] 参考方案 4,氨基醇的合成从化合物 1 开始。使酮接触溴,以定量的收率得到溴代酮(化合物 21)。溴代酮与二甲基胺反应,得到化合物 22,将其用硼氢化钠还原,得到氨基醇(化合物 23)的非对映体混合物。在一个实施方案中,使用硅胶和手性柱色谱法的组合实现非对映体的分离。

[0094] 或者,本发明的化合物可以根据以下方案 5 合成:

方案 5: 可用于制备本发明化合物的示例性合成路线

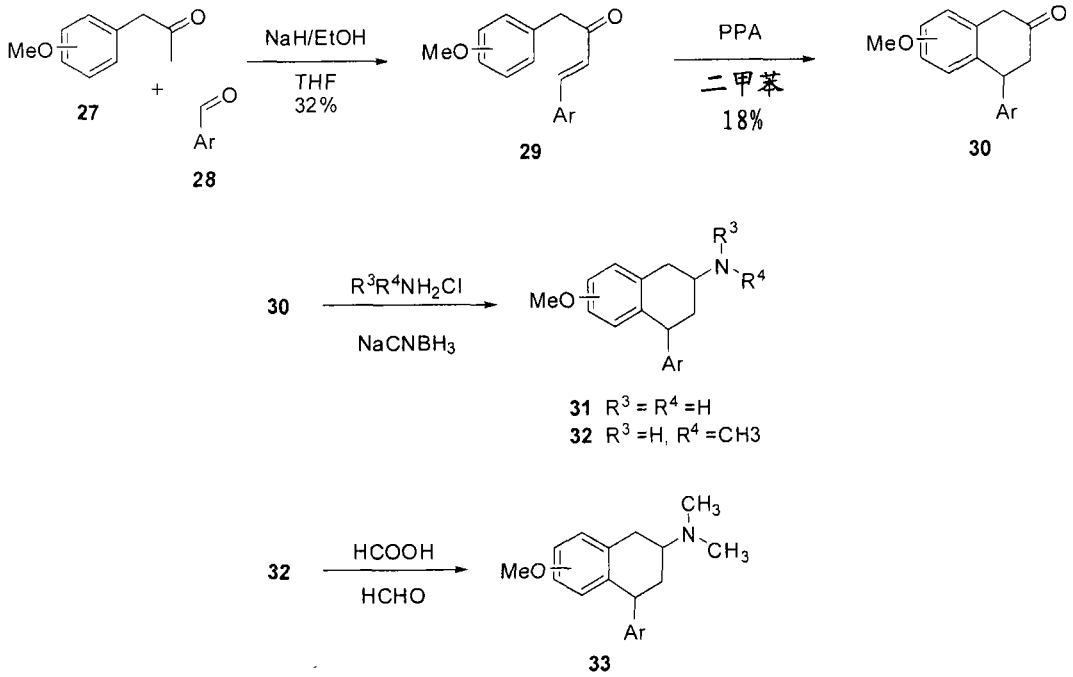


[0095] 参考方案 5,将β-四氢萘酮 5 烷基化并且还原,得到 2-(1,3-顺式)-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-3-基)乙胺(化合物 25)。可以使用手性柱将化合物 25 的两种非对映体作为例如它们的

BOC 衍生物分离。

[0096] 在又一个实例中，本发明的化合物可以根据以下方案 6 合成：

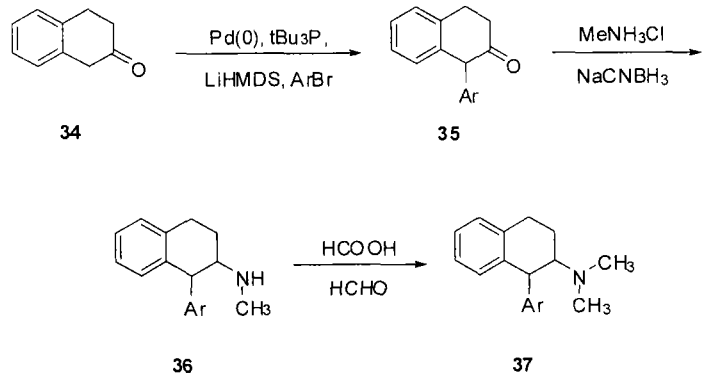
方案 6：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线



[0097] 参考方案 6，甲氧基二苯甲酮与芳基醛缩合并且在 PPA 的作用下将得到的烯酮环化。取代的 β-四氢萘酮 30 可以在还原胺化条件下用氯化铵或甲基胺盐酸盐处理，得到胺 31 和 32。可以通过使用 Eschweiler-Clark 条件通过甲基胺的甲基化制备二甲基胺 33。

[0098] 或者，本发明的化合物可以根据以下方案 7 合成：

方案 7：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线

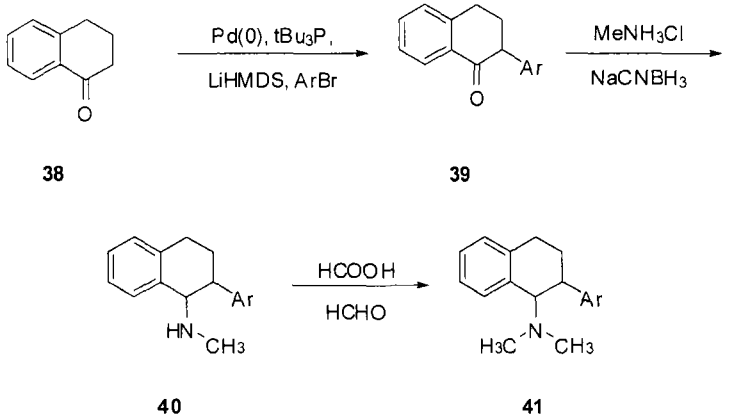


[0099] 参考方案 7，β-四氢萘酮 34 与芳基溴化物缩合。如此产生的取代的 β-四氢萘酮可以在还原胺化条件下用氯化铵或甲基胺盐酸盐处理，得到胺 36。使用 Eschweiler-Clark 条件通过甲基胺的甲

基化制备二甲基胺 37。

[0100] 或者，本发明的化合物可以根据以下方案 8 合成：

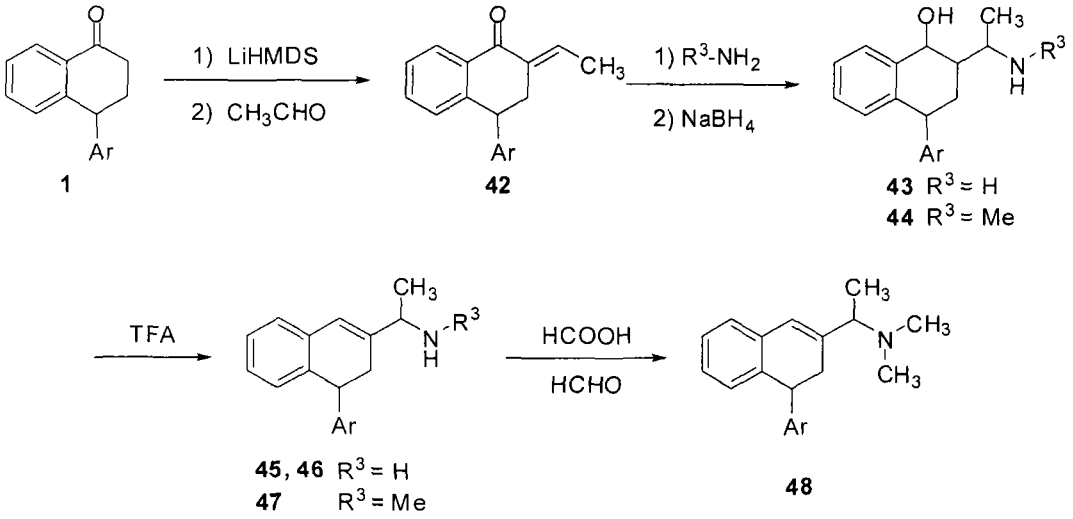
方案 8：可用于制备本发明化合物的示例性合成方法



[0101] 参考方案 8，α-四氢萘酮 38 用芳基溴化物缩合。如此产生的 α-四氢萘酮可以在还原胺化条件下用氯化铵或甲基胺盐酸盐处理，得到胺 40。使用 Eschweiler-Clark 条件用甲基胺甲基化制备二甲基胺 41。

[0102] 在又一个实施方案中，本发明的化合物可以根据以下方案 9 合成：

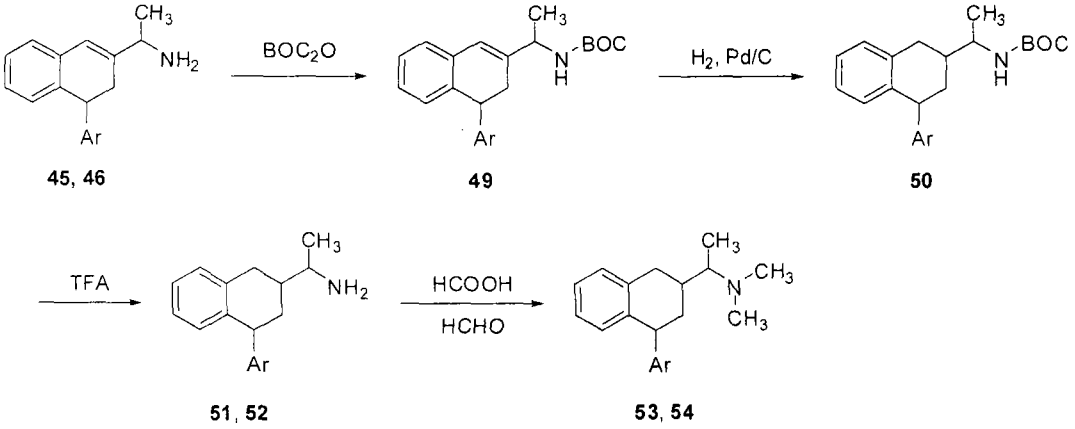
方案 9：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线



[0103] 参考方案 9，α-四氢萘酮类似物 1 与乙醛缩合，产生取代的 α-四氢萘酮 42，其可以用氯化铵或甲基胺盐酸盐处理，随后还原，得到氨基醇 43 和 44。可以消除苄醇，以形成不饱和的胺 45/46 和 47。使用 Eschweiler-Clark 条件通过甲基胺的甲基化制备二甲基胺 48。

[0104] 或者，本发明的化合物可以根据以下方案 10 合成：

方案 10：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线



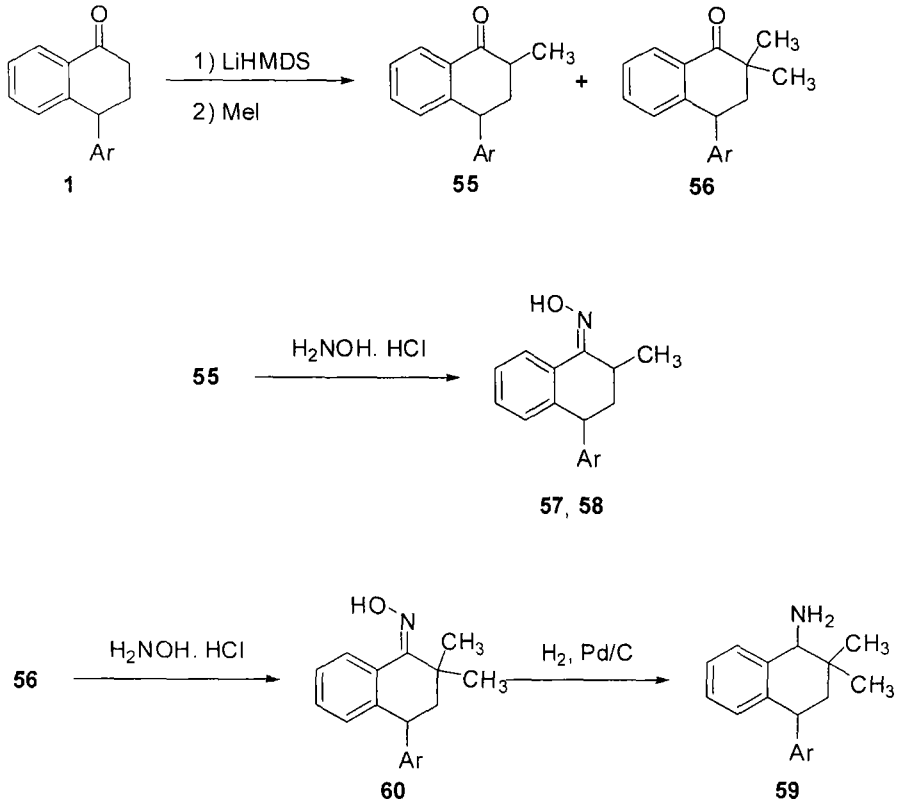
45, 46　　49　　50

51, 52　　53, 54

[0105] 参考方案 10，伯胺 45 和 46 与 Boc-酸酐缩合。然后将双键氢化并且用 TFA 除去 Boc 基团，得到饱和的胺 51 和 52。使用 Eschweiler-Clark 条件通过甲基胺的甲基化制备二甲基胺 53 和 54。

[0106] 或者，本发明的化合物可以根据以下方案 11 合成：

方案 11：可用于制备本发明化合物的示例性合成路线



[0107] 参考方案 11，α-四氢萘酮 1 被去除质子化并且与碘甲烷反应，得到单和二甲基化的酮 55 和 56，可将其分离。单甲基化的酮 55 与羟胺缩合，得到肟。非对映体分离得到肟 57(顺式非对映体)和

58(反式非对映体)。二甲基化的酮 56 以类似方式处理，得到肟 60。肟可以进一步用氢气还原得到胺 59。

D. 药物组合物

[0108] 在另一个方面中，本发明提供药物组合物，包括本发明的化合物(例如，式(I)到(IV)的化合物)或其药学可接受的盐或溶剂合物，和可一种或多种药学可接受的载体、添加剂、媒介物、稀释剂或其组合。

[0109] 如以下详述的，本发明的药物组合物可以特别地配制用于以固体或液体形式给药，包括适合于口服给药的那些，例如，片剂、灌服剂(含水的或非水的溶液或悬浮液)、非肠道给药(包括静脉内和肌肉内)、或硬膜外注射例如无菌溶液或悬浮液、或持续释放制剂。本发明的药物组合物还可以特别地配制用于经皮给药。

[0110] 本发明的药物组合物可以口服、非肠道、皮下、经皮、鼻、或通过肛门栓剂给药。本发明的药物组合物还可以使用控制递送装置给药。

[0111] 本发明的制剂包括适合于口服和非肠道给药的那些，特别是适合于肌肉内、静脉内和皮下给药的那些。制剂可以方便地以单元剂型存在，并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。可以与载体物质组合生产单一剂型的活性成分的量取决于治疗的宿主和具体的给药方式而改变。可以与载体物质组合以产生单元剂型的活性成分的量通常是产生治疗作用并且对患者没有毒性的化合物量。通常，在百分之百中，这个量为约 1 %到约 99 %的活性成分。

[0112] 在某些实施方案中，本发明的制剂包括赋形剂(其选自环糊精、脂质体、胶束形成剂(例如，胆汁酸)、和聚合物载体(例如，聚酯和聚酐))；和本发明的化合物。在某些实施方案中，上述的制剂图像再现程序使得本发明的化合物为口服生物可利用的。

[0113] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的化合物与载体和任选的一种或多种助剂结合的步骤。通常，通过使本发明的化合物与液体载体、细分散的固体载体或其二者均匀地和紧密地结合、

然后如有必要使产物成形而制备制剂。

[0114] 适合于口服给药的本发明的制剂可为胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、囊片、菱形片(使用调味的基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉剂、颗粒剂、或作为在含水或非水液体中的溶液或悬浮液、或作为水包油或油包水型液体乳剂、或作为酏剂或糖浆、或作为软锭剂(使用惰性基质，例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)，各自包含预定量的本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以作为浓集注射、干药糖剂或糊剂给药。

[0115] 在用于口服给药的本发明的固体剂型(胶囊、片剂、囊片、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等)中，将活性成分与一种或多种药学可接受的载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙、和/或任何以下的物质混合：(1)填料或补充剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和/或硅酸；(2)粘合剂，诸如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3)湿润剂，例如甘油；(4)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸酯、和碳酸钠；(5)溶液阻滞剂；(6)吸收促进剂，例如季铵化合物；(7)润湿剂，诸如例如，鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、和非离子型表面活性剂；(8)吸收剂，例如高岭土和膨润土；(9)润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂硫酸酯钠、及其混合物；和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，药物组合物还可以包括缓冲剂。类似类型的固体组合物还可以作为在软和硬壳胶囊中的填充物，使用赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugars)，以及高分子量的聚乙二醇等等。

[0116] 片剂可以通过压缩或模制来制备，任选地使用一种或多种辅助成分。压制片可以使用粘合剂(例如，明胶或羟丙甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如，淀粉羟基乙酸钠或交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。可以通过在适当的机器中模制用惰性的液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物制备模制片。

[0117] 片剂、和本发明药物组合物的其它固体剂型例如糖衣丸、

胶囊、丸剂和颗粒剂可以任选地刻痕或制备有包衣和壳材料，例如肠溶衣和药物配制领域公知的其它包衣。它们还可以配制为提供其中的活性成分的慢速或控制释放，使用例如不同比例的羟丙甲基纤维素来提供期望的释放特征、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体。它们可以配制用于快速释放，例如冷冻干燥的。它们可以通过例如过滤通过细菌保留过滤器、或并入无菌固体组合物形式的杀菌剂来灭菌，所述无菌的固体组合物可以在即将使用之前溶解于无菌水，或者某些其它无菌的可注射介质。这些组合物还可以任选地包含遮光剂并且可以是只在或优选在胃肠道的某一部分释放活性成分，并且任选以延迟的方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。如果适合，活性成分还可以为微囊包囊的形式，具有一种或多种上述的赋形剂。

[0118] 用于口服给药本发明化合物的液体剂型包括药学可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性成分之外，液体剂型可以包含通常用于本领域的惰性稀释剂，诸如例如水或其它溶剂、增溶剂、和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油、和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。

[0119] 除惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括助剂例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0120] 除活性化合物之外，悬浮液可以包含助悬剂，诸如例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯基山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏铝酸(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂、和黄蓍胶、及其混合物。

[0121] 适合于非肠道给药的本发明的药物组合物包括与一种或多种药学可接受的无菌的等渗的含水或非水溶液、分散体、悬浮液或乳剂结合的一种或多种本发明的化合物，或可以在即将使用之前重构为无菌的可注射溶液或分散体的无菌的粉剂，其可以包含糖、醇、抗

氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预定接受者的血液为等渗的的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0122] 可用于本发明的药物组合物的适合的含水和非水的载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇、等等)、及其适合的混合物、植物油例如橄榄油、和可注射的有机酯例如油酸乙酯。可以通过例如包衣材料例如卵磷脂、通过在分散体的情况中保持期望的粒径、和通过利用表面活性剂保持适当的流动性。

[0123] 这些组合物还可以包含助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过结合各种抗菌剂和抗真菌剂来保证防止微生物对本发明化合物的作用，例如对羟基苯甲酸酯铝丁醇、苯酚山梨酸、等等。还可能期望在组合物中包括等渗剂，例如糖、氯化钠、等等。另外，可以通过包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶产生可注射的药学形式的延长吸收。

[0124] 在一些情况中，为了延长药物的作用，期望延缓药物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用具有差的水溶解度的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。然后药物的吸收速率取决于其溶解速度，溶解速度又取决于晶体大小和结晶形式。或者，非肠道给药的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮在油性媒介物中实现。

[0125] 通过形成本发明化合物在可生物降解的聚合物例如聚交酯-聚乙醇酸交酯(polylactide-polyglycolide)中的微囊基质生产可注射的储库形式。取决于药物与聚合物的比例，采用的具体聚合物的性质，可以控制药物释放的速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备储库型可注射制剂。延长作用片剂形式的本发明的药物组合物或单位剂型可以包含配制为用于以某种方式释放药物物质在一段时间提供药物的压制片。有许多片剂类型包括延迟作用的片剂，其中在给药之后的一段时间防止药物物质释放或在出现某种生理条件之后释放。可以形成复效片(Repeat action tablets)，其定期释放一完全剂量的药物物质到胃肠液中。另外，可以形成延迟释

放片剂，其连续释放包含的药物物质的增量到胃肠液中。

[0126] 本发明的化合物还可以通过控制释放方式给药，或者通过本领域技术人员公知的递送装置给药。其实例包括但不限于在美国专利：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；和4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、和5,733,566中描述的那些，其每个都被全文并入本文作为参考。这种剂型可使用例如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球体、或其组合用于提供一种或多种活性成分的慢速或控制释放，以提供期望的不同比例的释放特征。包括本文中所述那些控制释放制剂的本领域技术人员已知的适合的控制释放制剂可以容易地选择用于本发明的化合物。因此，本发明包含适合于口服给药的单个单位剂型，例如但不限于适合于控制释放的片剂、胶囊、软明胶胶囊、和囊片。

[0127] 所有的控制释放药学产品都有相对于非控制释放对应物得到改善药物治疗的共同目标。理想地，在治疗中使用最佳设计的控制释放制剂的特征在于采用最少的药物物质在最短的时间内治疗或控制病况。控制释放制剂的优点包括扩展药物活性、减少剂量给药频率、和增加患者顺从性。另外，控制释放制剂可用于影响作用开始的时间或其它特征例如药物的血液水平，因此可以影响副作用(不良作用)的发生。

[0128] 大多数控制释放制剂设计成能最初释放迅速地产生所需治疗作用的药物(活性成分)量，并且逐渐地和连续地释放药物的其它量，用以长时间保持这个治疗或预防作用的水平。为了保持药物在身体内的这个恒定水平，药物必须以补充被代谢并且从身体排泄的药物量的速率从剂型释放。活性成分的控制释放可以由各种状况刺激，包括但不限于pH、温度、酶、水、或其它生理条件或化合物。

[0129] 本发明的化合物还可以配制作为透皮、局部和粘膜剂型，所述形式包括但不限于眼用溶液、喷雾剂、气雾剂、乳膏剂、洗液、

软膏、凝胶剂、溶液、乳剂、悬浮液、或本领域技术人员已知的其它形式。*参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th 和 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990); 和 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia(1985)。透皮剂型包括“储库型”或“基质型”，可将其施用于皮肤并且佩带特定的时间，以允许渗透所需量的活性成分。

[0130] 可用于提供本发明包含的透皮、局部、和粘膜剂型的适合的赋形剂(例如，载体和稀释剂和其它材料为药学领域技术人员公知的，并且取决于施用给定的药物组合物或剂型的具体组织。

[0131] 取决于药治疗的具体组织，可以在用本发明的活性成分治疗之前、之后、或与本发明的活性成分相结合使用另外的组分。例如，渗透增强剂可用于帮助将活性成分递送到组织。

[0132] 还可以调整药物组合物或剂型的 pH 或施用该药物组合物或剂型的组织的 pH 以改善一种或多种活性成分的递送。类似地，可以调节溶剂载体的极性、其离子强度、或张性以改善递送。还可以向药物组合物或剂型加入化合物例如硬脂酸盐，以便有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲油性，以便改善递送。在这方面，硬脂酸盐可以用作制剂的脂质媒介物、作为乳化剂或表面活性剂、和作为递送增强剂或渗透增强剂。可以使用活性成分的不同的盐、水合物或溶剂合物，以便进一步调节产生的组合物的性质。

[0133] 在本发明的化合物作为药物对人和动物给药时，它们可以作为本身给予，或者作为包含与药学可接受的载体结合的例如 0.1 到 99.5%活性成分的药物组合物给予。

[0134] 本发明的制剂可以口服或非肠道给予。当然，它们以适合于各自给药途径的形式给予。例如，它们以片剂或胶囊形式、通过注射、和通过静脉内给药给药。在一个实施方案中，优选口服给药。

[0135] 如本文中使用的短语“非肠道给药”和“非肠道给药的”是指不同于肠内给药和局部给药的的给药方式，通常通过注射给药，

并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、和 intrastemal 的注射和输注。

[0136] 所选择的剂量水平取决于多种因素，包括采用的具体的本发明化合物或其酯、盐或酰胺的活性；给药途径；给药的时间；采用的具体化合物的排泄或代谢速率；治疗的持续时间；用于与采用的具体化合物组合的其它药物、化合物和/或材料；被治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和病史；和医疗领域公知的同样的因素。

[0137] 本领域的医生或兽医可以容易地决定和指定所需的药物组合物的有效量。例如，医生或兽医可以从用于药物组合物的本发明化合物的比实现期望治疗影响所需的水平更低的剂量开始，并且逐渐增加剂量，直到实现预期效果。

[0138] 通常，本发明化合物的适合的日剂量为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这种有效剂量通常取决于上面描述的因素。通常，用于患者的本发明化合物的静脉内、脑室内和皮下剂量为每天每公斤体重约 0.005mg 到约 5mg。

[0139] 术语 “治疗”或“处理”意在包含治疗、预防、防止复发、和改善急性症状。指出的是，“治疗”是指改善症状和消除病况基础的任一种或其二者。在本发明的许多状况中，给予本发明的化合物或组合物可能不是直接作用于疾病状态，而是作用于有害的症状，该症状的改善引起疾病状态的全面的和所希望的改善。

[0140] 接受这种治疗的患者是有此需要的任何动物，通常包括灵长类动物，特别是人，和其它哺乳动物例如马、牛、猪和羊；和禽类和宠物。

[0141] 本发明的化合物和药物组合物可以与其它药学活性剂联合给药，例如抗微生物剂例如青霉素、头孢菌素、氨基糖苷和糖肽。因此，联合治疗包括活性化合物的顺序的、同时的和分离的给药，给药方式为在给予随后的活性剂时第一次给予的活性剂的治疗效果尚未

完全消失。

IV. 方法

A. CNS 病症的治疗

[0142] 在另一个方面中，本发明提供治疗中枢神经系统病症的方法。该方法包括对有此需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或组合物，例如，式(I)到(IV)的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。这种治疗方法特别适合于人类和其它哺乳动物。

[0143] 在示例性的实施方案中，中枢神经系统病症为选自以下组的成员：抑郁症(例如，重症抑郁病症、双相性精神障碍)、纤维肌痛、疼痛(例如，神经性疼痛)、包括由精神病学状况产生的那些睡眠障碍的睡眠相关病症(例如，睡眠呼吸暂停、失眠、发作性睡病、猝倒)、慢性疲劳综合症、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺乏活动过强病症(ADHD)、腿多动综合征、精神分裂症、焦虑症(例如 广泛性焦虑症、社会焦虑病症、恐慌)、强迫症、创伤后的精神紧张性障碍、季节性情感障碍(SAD)、经前期烦躁、绝经后的血管舒缩症状(例如，潮红、盗汗)、和神经变性疾病(例如，帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和肌萎缩性侧索硬化)、躁狂状况、心境恶劣病症、和循环性精神病。

[0144] 中枢神经系统病症包括脑功能障碍，包括但不限于老年性痴呆、阿尔茨海默氏型痴呆、认知、记忆损失、健忘症/遗忘综合征、癫痫症、意识障碍、昏迷、注意力降低、语病、Lennox 综合症、孤独症、和运动过度综合征。

[0145] 神经性疼痛包括但不限于疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、反射交感性营养不良/灼痛或神经创伤、假肢痛、腕管综合征、和周围神经病(例如糖尿病性神经病变或由长期服用酒精引起的神经病)。

[0146] 可使用本发明的方法治疗的其它示例性疾病和病况包括肥胖症；偏头痛；尿失禁，包括但不限于无意识排尿、滴尿或漏尿、应激性尿失禁(SUI)、欲望性尿失禁、用力性尿失禁、反射性失禁、被动式失禁、和溢流性失禁；以及男性和女性的性功能异常，包括但不限于由心理学和/或生理学因素引起性功能异常、勃起功能异常、早泄、

阴道干燥、缺少性冲动、不能获得高潮、和性心理功能异常(psycho-sexual dysfunction)，包括但不限于受抑制的性欲、受抑制的性冲动、受抑制的女性高潮、受抑制的男性高潮、功能性性交疼痛、功能性阴道痉挛、和非典型性性心理功能异常。

B. 抑制单胺再摄取

[0147] 在另一个方面中，本发明提供抑制从突触间隙再摄取一种或多种单胺的方法。该方法包括对有此需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或组合物，例如，式(I)到(IV)的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。这种治疗方法特别适合于人类和其它哺乳动物。在示例性的实施方案中，单胺是多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素或其组合。

C. 调节单胺转运蛋白

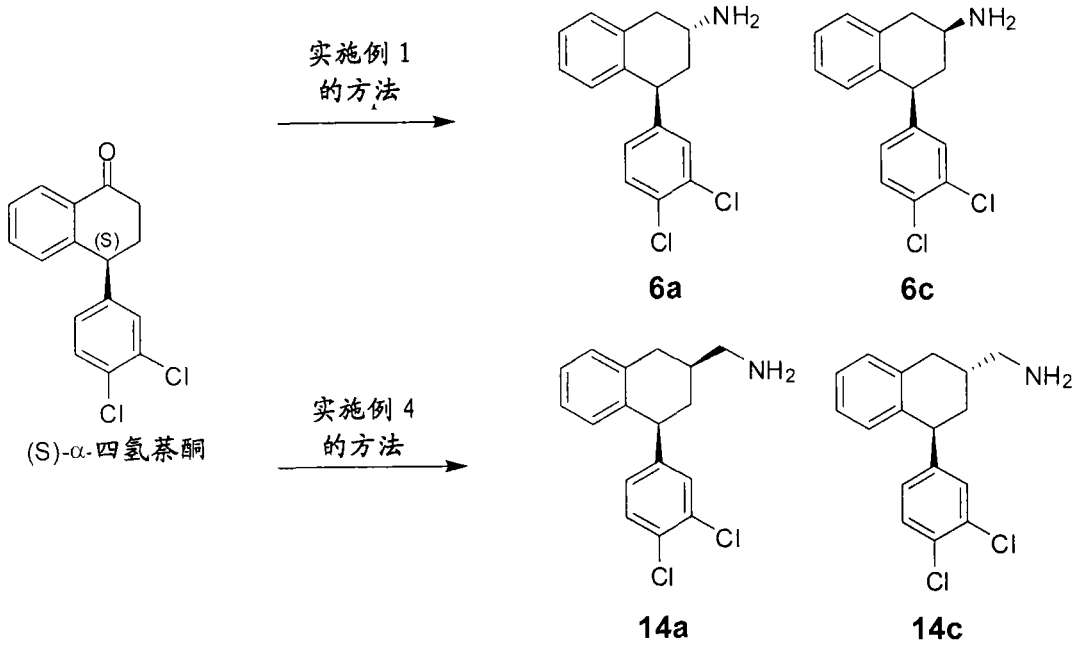
[0148] 在又一个方面中，本发明提供调节一种或多种单胺转运蛋白的方法。该方法包括对有此需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或组合物，例如，式(I)到(V)的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物。这种治疗方法特别适合于人类和其它哺乳动物。在示例性的实施方案中，单胺转运蛋白是多巴胺转运蛋白(DAT)、5-羟色胺转运蛋白(SERT)或去甲肾上腺素转运蛋白(NET)。

实施例

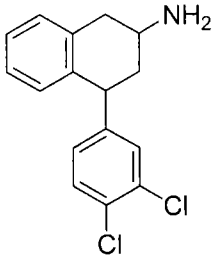
概述：绝对立体化学的确定

[0149] 在本申请中，除非另有说明，采用相对的立体化学。相对立体化学的指定试验 NMR 技术进行(顺式和反式构型的确定，任选地使用类似化合物的文献报告)。所选择的化合物的绝对立体化学如以下方案 12 中所述通过从得自市售的(S)-α-四氢萘酮的关键中间体合成。使用手性 HPLC 分析产生相关性。例如，将可信样品掺入对映体和/或非对映体混合物中允许保留时间和结构的相关性。

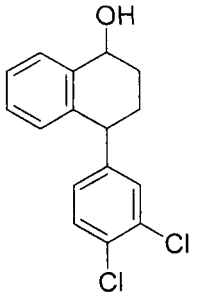
方案 12：从市售的(S)-α-四氢萘酮合成可信样品



实施例 1: [4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-胺(6a-d)的合成



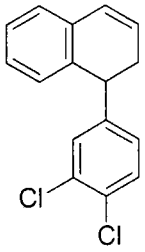
1.1. 4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-1-醇(2)的合成



[0150] 向搅拌的α-四氢萘酮 4-(3,4-二氯-苯基)-3,4-二氢-2*H*-萘-1-酮 1(53 g, 182 mmol)在甲醇(400 mL)中的混合物分批加入硼氢化钠(12 g)。将混合物在环境温度搅拌三小时。加入水并且真空除去挥发性组分。含水的残余物用乙酸乙酯提取。将有机相分离,用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并且蒸发到干燥,得到粗的醇(53 g)。TLC R_f(25EA/hex)= 0.25, 0.18。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.39(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.3-7.2(m, 4H), 7.0-6.9(m, 2H), 4.42(t, J = 6.4Hz, 1 H),

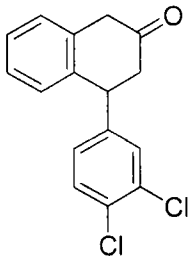
3.62(q, J = 20Hz, 2H), 2.9(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 146.9(0), 146.8(0), 139.6(0), 138.9(0), 138.3(0), 137.7(0), 132.3(0), 132.2(1), 130.6(1), 130.5(1), 130.3(1), 130.2(1), 129.8(1), 129.7(1), 129.0(1), 128.2(1), 128.1(1), 128.1(1), 128.0(1), 127.9(1), 127.1(1), 127.0(1), 68.1(1), 67.7(1), 45.0(1), 44.4(1), 30.0(2), 29.9(2), 28.9(2), 28.1(2)。

1.2. 1-(3,4-二氯苯基)-1,2-二氢萘(3)的合成



[0151] 向粗的醇 2(53 g)的甲苯(500 mL)溶液 加入涂有硫酸的硅胶(3%, 14 g)。将混合物加热到 100℃并且通过 TLC(prod R_f(25EA/hex)= 0.58)检测。在三小时之后，将混合物过滤。有机相用水和碳酸氢钠溶液洗涤，干燥(Na_2SO_4)并且蒸发，得到烯 3(42 g, 84%)，为浅棕色固体。TLC R_f(25EA/hex)= 0.58。GC-MS R_t = 13.55min, m/z = 274(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6.7(m, 7H), 6.54(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.0(m, 1H), 4.08(t, J=8.0 Hz, 1H), 2.7(m, 1H), 2.5(m, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 143.6, 136.3, 133.8, 132.2, 130.2, 130.2, 128.1, 127.7, 127.2, 126.4, 129.7, 127.4, 42.8(1), 31.6(2)。

1.3. 4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢-1H-萘-2-酮(5)的合成



[0152] 向搅拌的烯 3(3 g, 10.8 mmol)的丙酮(40 mL)溶液 加入 NMO(2 g, 1.6 eq)和水(10 mL)。在 NMO 溶解之后，加入 四氧化锇(1.3 mL, 0.1 M, 在甲苯中, 5mol%)并将溶液在环境温度搅拌 40 分钟。加

入 硫酸氢钠(10 mL, 10%的水溶液)并将混合物搅拌另外的 30 分钟。在这段时间之后,真空除去溶剂并将得到的油性固体在 MTBE 与顺序的水和盐水之间分配。将有机溶剂蒸发,得到粗的二醇(3.6g),为棕色玻璃状物。TLC R_f(50 EA/hex)= 0.14。将粗的二醇(4)充分纯化抑郁随后步骤,和可以通过在 ^{1}H NMR 中可辨别的三个特征峰证实(4.8, 4.4, 4.2 ppm)。

[0153] 将二醇 4 溶解于甲苯(200 mL)。加入对甲苯磺酸(600 mg, 30 mol%)并将溶液在 Dean-Stark 分水器中加热到回流直到二醇耗尽。在三小时之后,将反应混合物冷却并且除去 大部分的甲苯。剩余的液体在 MTBE 与顺序的 10%KOH 水溶液、水、和盐水之间分配。将有机层蒸发并将粗的绿色油状物在硅胶上分离,得到 β-四氢萘酮 5(1.46 g, 46%),为浅黄色油状物。TLC R_f(50 EA/hex)= 0.39。GC-MS R_t = 13.54 min, m/z = 290(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-7.2(m, 4H), 7.0-6.9(m, 2H), 4.42(t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.62(q, J = 20 Hz, 2H), 2.9(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 208.2(0), 141.7(0), 137.7(0), 133.0(0), 132.8(0), 131.0(0), 130.6(1), 129.8(1), 128.7(1), 127.8(1), 127.5(1), 127.1(1), 45.4(2), 44.5(2), 43.8(1)。

1.4. [4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-胺(6a-d)的合成

[0154] 通过加热到 50℃使氯化铵(643 mg, 10 eq)溶解于甲醇(24 mL)。在将其冷却之后,加入酮 5(350 mg, 1.202 mmol)的 THF(18 mL)溶液,随后加入 氰基硼氢化钠(6.0 mL, 5eq)。混合物在 50℃油浴中加热过夜。然后将反应冷却,用碳酸氢钠水溶液猝灭,并且用 MTBE 提取。合并的有机层用盐水洗涤并且蒸发,得到棕色-绿色油状物。油状物在硅胶上分离,得到伯胺 6(145mg, 41%),为浅绿色油状物。

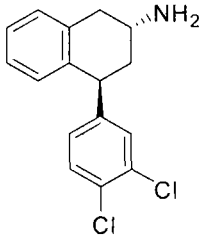
[0155] 在分离时,胺是可以使用手性柱分离的四种立体异构体的混合物。首先,将混合物在 Chiracel OD 柱(90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)上分离,得到三个级分。对称手性(Symchiral)反式(化合物 6a)在 11.9

min，外消旋的顺式在 14.7 min，和对称手性反式(化合物 6b)在 22.3 min。然后将外消旋的顺式再次进行 Chiracel AD 柱 95:2:3:0.1 Hex/MeOH/EtOH/DEA)，得到对称手性顺式(化合物 6c)，在 11.1 min 和对称手性顺式(化合物 6d)，在 13.9 min。保留时间总结在以下表 1 中。

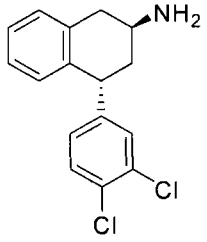
表 1: 每种非对映体的保留时间 [min]

	6a	6c	6d	6b
	反式	*顺式*	*顺式*	*反式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)	11.9	14.7	14.7	22.3
HPLC R_t(Chiracel AD, 95:2:3:0.1 Hex/MeOH/EtOH/DEA)		11.1	13.9	

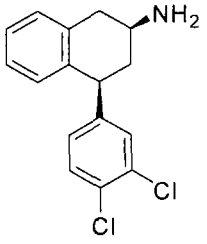
[0156] 使用 NMR 技术(测定顺式和反式构型)和使用可信样品的手性 HPLC 分析的组合测定化合物 6a-d 的绝对立体化学，所述可信样品如上述从市售的(S)-α-四氢萘酮制备(另外对照“概述”)。表示绝对立体化学的所得结构显示如下:



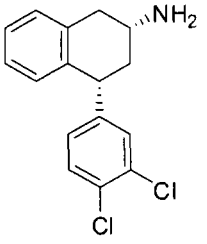
6a



6b



6c



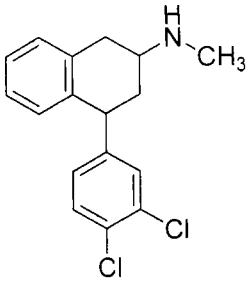
6d

[0157] *反式异构体* 6a 和 6b: GC-MS R_t = 13.52 min, m/z = 291(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6.8(m, 7H), 4.32(t, J =5.4 Hz, 1H), 3.3(m, IH), 3.17(dd, J = 4.9, 16.3 Hz, 1H), 2.7(m, 3H), 2.1(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 160.3(0), 147.2(0), 136.0(0), 135,2(0), 132.3(0), 130.5(1), 130.1(1), 130.0(1), 129.5(1), 128.0(1), 126.9(1), 126.5(1), 43.2(1), 42.9(1), 40.2(2), 38.2(2)。

[0158] *顺式异构体* 6c 和 6d: GC-MS R_t = 13.61min, m/z = 291(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6,7(m, 7H), 4.11(dd, J =5.5, 12.1 Hz, IH), 3.26(ddt, J = 3.1, 4.9, 11.3 Hz, IH), 3.07(ddd, 2.2,

4.8, 15.9 Hz, 1H), 2.2(m, 1H), 1.6(m, 3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 146.7(0), 137.8(0), 135.9(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.5(1), 129.1(0), 129.1(1), 128.1(1), 126.5(1), 126.2(1), 130.2(1), 47.6(1), 46.0(1), 44.4(2), 40.2(2)。

实施例 2: 4-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(7a-d)的合成



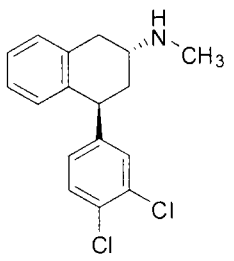
[0159] 向酮 5(350 mg, 1.202 mmol)在 THF(18 mL)和甲醇(24 mL)中的溶液加入甲基胺盐酸盐(980 mg, 10 eq)。在固体溶解之后，一次性加入氰基硼氢化钠(6.0 mL, 1 M, 在 THF 中, 5eq)。混合物在 50℃油浴中加热过夜，然后用碳酸氢钠水溶液猝灭并且用 MTBE 提取。合并的有机层用盐水洗涤并且蒸发，得到棕色-绿色油状物。将油状物溶解于 MTBE 并且提取到 10%盐酸中。水层用 KOH 碱化并且用 MTBE 提取。真空除去挥发性组分并将粗的绿色油状物在硅胶上分离，得到甲基胺(0.20 g, 54%)，为浅绿色油状物。

[0160] 在分离时，胺是可以在手性柱上分离的四种立体异构体的混合物。首先，将混合物在 Chiracel OD 柱(98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)上分离，得到三个级分。对称手性反式(化合物 7a)，在 12.4 min，外消旋的顺式，在 15.8 和 17.6 min，和对称手性反式(化合物 7b)，在 29.7 min。外消旋的顺式然后再次进行 Chiracel AD 柱(98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)，得到对称手性顺式(化合物 7c)，在 20.2 min 和对称手性顺式(SME 化合物 7d)，在 27.7 min。保留时间总结在以下表 2 中。

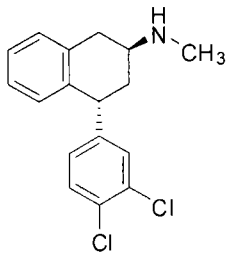
表 2: 每种非对映体的保留时间[min]

	7a	7c	7d	7b
	反式	*顺式*	*顺式*	*反式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)	12.4	15.8	17.6	29.7
HPLC R_t(Chiracel AD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)		20.2	27.7	

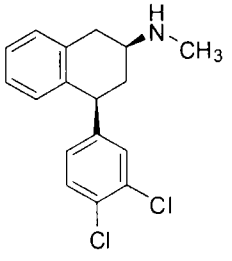
[0161] 使用 NMR 技术(测定顺式和反式构型)和使用可信样品的手性 HPLC 分析的组合测定化合物 7a-d 的绝对立体化学，所述可信样品如上述从市售的(S)-α-四氢萘酮制备(另外对照“概述”)。表示绝对立体化学的所得结构显示如下:



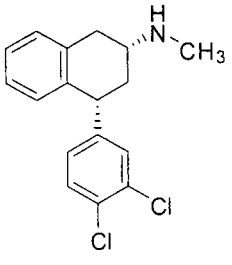
7a



7b



7c

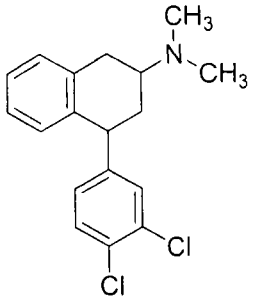


7d

[0162] *反式异构体*7a 和 7b: LC-MS R_t = 8.3 min, m/z = 306(M+1)。GC-MS R_t = 13.64 min, m/z = 305(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6.8(m, 7H), 4.26(t, J=5.8 Hz, 1H), 3.15(dd, J = 4.6, 16.2 Hz, IH), 2.9(m, 1H), 2.66(dd, J = 7.8, 16.2 Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.3(bs, 1 H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 147.5(0), 136.8(0), 135.6(0), 132.2(0), 130.6(1), 130.1(1), 129.9(0), 129.8(1), 129.5(1), 128.1(1), 126.7(1), 126.2(1), 51.1(1), 42.5(1), 37.8(2), 36.0(2), 33.7(3)。

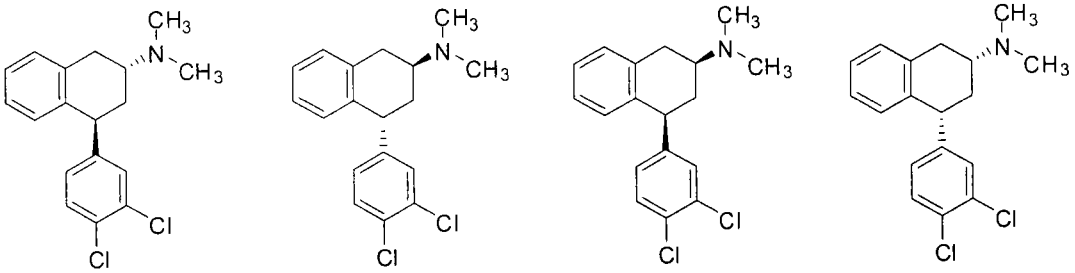
[0163] *顺式异构体* 7c 和 7d: LC-MS R_t = 8.5min, m/z = 306(M+1)。GC-MS R_t = 13.82 min, m/z = 305(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6.7(m, 7H), 4.08(dd, J =5.4, 12.2 Hz), 3.12(ddd, J = 2.2, 4.7, 15.7 Hz, 1 H), 2.93(ddt, J = 2.9, 4.8, 11.2 Hz, 1H), 2.70(dd, J = 11.1, 15.7 Hz, 1H), 2, 52(s, 3H), 2.3(m, IH)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 146.8(0), 138.2(0), 135.8(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.5(1), 130.2(0), 129.2(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.4(1), 126.1(1), 55.5(1), 45.8(1), 40.5(2), 37.4(2), 33.6(3)。

实施例 3: [4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-二甲基胺(8a-d)的合成



[0164] 将各自的甲基胺 7(例如，28.4 mg，0.0927 mmol)溶解于96%甲酸(0.5mL)和 37%甲醛水溶液(0.5mL)并且在 100℃加热两小时。在冷却之后，将溶液碱化(aq KOH)并且用 MTBE 提取。有机相用硫酸钠干燥，过滤并且蒸发，得到二甲基胺(例如，27.1 mg，93%)，为澄清的油状物。

[0165] 测定化合物 8a-d 的绝对立体化学并且表示如下:

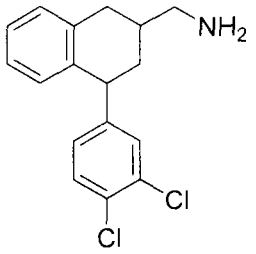


8a 8b 8c 8d

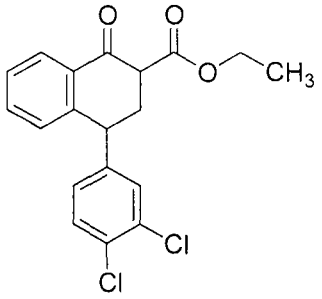
[0166] *反式异构体* 8a 和 8b: LC-MS R_t = 9.0min, m/z = 320(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6.8(m, 7H), 4.32(t, J =5.4 Hz, 1 H), 3.02(dd, J = 4.8, 16.3 Hz, 1H), 2.84(dd, J = 9.3, 16.3 Hz, 1H), 2.6(m, 1H), 2.27(s, 6H), 2.1(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 147.3(0), 136.6(0), 136.3(0), 132.1(0), 130.5(1), 130.0(1), 129.8(0), 129.5(1), 128.1(1), 126.7(1), 126.2(1), 129.9(1), 56.0(1), 43.3(1), 41.9(3), 34.9(2), 32.1(2)。

[0167] *顺式异构体* 8c 和 8d: LC-MS R_t = 9.1min, m/z = 320(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4-6.7(m, 7H), 4.07(dd, J =5.3, 12.2 Hz, 1H), 3.1-2.9(m, 2H), 2.80(ddt, J = 2.5, 4.9, 11.4 Hz, 1H), 2.37(s, 6H), 2.3(m, 1H), 1.65(q, J = 12.2 Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 146.9(0), 138.0(0), 136.3(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.5(1), 130.3(0), 129.5(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.4(1), 126.1(1), 60.3(1), 46.4(1), 41.4(3), 36.8(2), 32.8(2)。

实施例 4: (4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲胺(14a-d)的合成

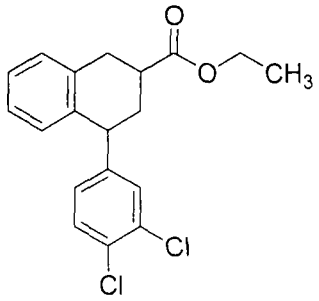


4.1. 4-(3,4-二氯苯基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-萘-2-羧酸 乙基酯(9)的合成



[0168] 在室温下在N_2下向搅拌的NaH(60%矿物油悬浮物, 1.69 g, 42 mmol)在 THF(80 ml)中的悬浮液滴加 碳酸二乙酯(4.85ml, 40 mmol), 随后滴加含 4-(3',4'-二氯苯基)-3,4-二氢-1-(2H)-四氢萘酮 1(5.82 g, 20 mmol)的 THF(20 ml)。混合物回流 48 小时, 然后冷却到 0℃。滴加乙酸(10 ml), 苯基混合物用 Et_2O 提取。Et_2O 提取液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并且蒸发。残余物 通过色谱法纯化, CombiFlash 硅胶柱(己烷: CH_2Cl_2 =50:50), 得到化合物 9, 为澄清的油状物(5.81 g, 80%)。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ 1.30(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.77(dd, *J*= 16 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.91(dd, *J*= 15.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.10(dd, *J* = 12 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.19-4.30(m, 2H), 6.87(d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 7.00(dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.36(m, 5H), 7.89(dd, *J*= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 12.50(s, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$)δ 14.5, 29.1, 43.4, 61.0, 95.6, 125.0, 127.6, 127.9, 128.1, 130.2, 130.6, 130.7, 131.0, 131.3, 132.8, 140.4, 143.9, 164.8, 172.6。

4.2. 4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-羧酸 乙基酯(10)的合成

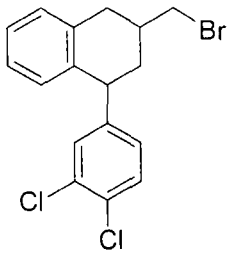


[0169] 在 0℃向 9(2.81 g, 7.74 mmol)的 TFA(30 ml)溶液滴加 Et_3SiH(7.42 ml, 46.44 mmol)。在 0℃继续搅拌 2 小时。然后，将溶剂蒸发，并且残余物 通过色谱法纯化，CombiFlash 硅胶柱，己烷/CH_2Cl_2, CH_2Cl_2从 0%到 50%，得到化合物 10，为澄清的油状物(*顺式和反式非对映异构体的混合物*，2.63 g, 97%)。^1H NMR($CDCl_3$)δ 1.18-1.34(m, 3H), 1.88(dd, *J*= 25.2 Hz, 12.4 Hz)和 2.14-2.19(m, total 1H), 2.25-2.33(m)和 2.43-2.55(m, total 1H), 2.67-2.74(m)和 2.82-2.92(m, total 1H), 3.00-3.18(m, 2H), 4.08-4.29(m, 3H), 6.72-7.42(m, 7H)。

4.3. [4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-甲醇(11)的合成

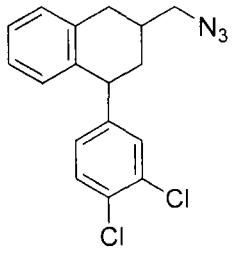
[0170] 将 10(2.55g, 7.3 mmol)的 THF(40 ml)溶液滴加到在 0℃搅拌的 $LiAlH_4$(0.304 g, 8.0 mmol)在 THF(20 ml)中的混合物中。得到悬浮液室温搅拌 3 小时，然后，将混合物冷却到 0℃，并且滴加水(0.15ml)以破坏过量的氢化物。将混合物过滤并且真空蒸发溶剂，得到无色油状物。残余物 通过色谱法纯化，CombiFlash 硅胶柱，MeOH/CH_2Cl_2, MeOH 从 0%到 3%，得到 11，为澄清的油状物(*顺式和反式非对映异构体的混合物*，1.80 g, 80%)。^1H NMR($CDCl_3$)δ 1.31-1.54(m, 1H), 1.92-1.98(m, 2H), 2.10-2.26(m, 1H), 2.54-2.71(m, 1H), 2.92-3.03(m, 1H), 3.53-3.75(m, 2H), 4.07(dd, *J* = 12 Hz, 5.2 Hz)和 4.25(t, *J*= 3.6 Hz, total 1 H), 6.72-7.38(m, 7H)。^{13}C NMR($CDCl_3$)δ 32.0, 32.5, 33.4, 34.6, 37.5, 37.6, 43.3, 46.3, 67.5, 67.9, 126.3, 126.4, 126.6, 127.0, 128.4, 128.5, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 132.4, 132.7, 136.7, 136.9, 138.8, 147.5, 147.9。

4.4. 3-溴甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘(12)的合成



[0171] 在 0℃向化合物 11(1.25g, 4.07 mmol)和 CBr_4(2.33 G, 7.04 mmol)在 CH_2Cl_2(15ml)中的溶液加入含 Ph_3P(1.82 g, 6.92 mmol)的 CH_2Cl_2(15ml)。时孵育回温到室温过夜，然后倾倒在水(40 ml)中，用 CH_2Cl_2(75ml)提取，用 Na_2SO_4干燥并且蒸发溶剂。残余物 通过色谱法纯化，CombiFlash 硅胶柱，EtOAC 己烷，EtOAc 从 0%到 15%，得到化合物 12，为澄清的油状物(顺式和反式非对映异构体的混合物，1.50 g, 99%)。^{1}H NMR. ($CDCl_3$)δ 1.52-1.62(m)和 1.97-2.15(m, total 2H), 2.25-2.30(m, 1H), 2.64-2.77(m, 1H), 3.02-3.12(m, 1H), 3.34-3.47(m, 2H), 4.08(dd, *J*= 12 Hz, 5.2 Hz)和 4.26(t, *J*= 3.6 Hz, total 1H), 6.72-7.39(m, 7H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$)δ 31.8, 34.6, 35.6, 36.8, 37.2, 39.2, 39.3, 39.4, 43.3, 46.4, 126.5, 126.8, 126.9, 127.2, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 129.4, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 132.5, 132.8, 136.1, 136.3, 138.3, 147.0, 147.5。

4.5. 3-叠氮基甲基-1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘(13)的合成



[0172] 将化合物 12(0.293 g, 0.79 mmol)和叠氮化钠(0.154 g, 2.38 mmol)在 DMF(5ml)中的混合物在 60℃搅拌 24 小时。将反应混合物过滤并且真空蒸发。残余物在水和 EtOAc 之间分配。将有机层分离，用洗涤水，用 Na_2SO_4干燥并且蒸发，得到化合物 13，为浅黄色油状物

(顺式和反式非对映异构体的混合物，比例 = 1:1.1, 0.18 g, 68%)。使用制备性手性 HPLC 方法分离非对映异构体(ChiralPak OD column; 己烷:MeOH = 98:2; μ = 8 ml/min; 和λ = 225nm)，得到化合物 13a-13d(保留时间分别为 9.8 min, 12.0 min, 14.5min 和 20.1 min)。

[0173] *顺式异构体* 13a 和 13b: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.92-2.09(m, 3H), 2.61(dd, *J*= 16.4 Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.00(dd, J = 16.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.29(d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 4.25(t, *J*= 4.8 Hz, 1H), 6.81-6.92(m, 2H), 7.08-7.15(m, 2H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.32(d, *J*= 6.0 Hz, 1H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 30.2, 33.4, 35.5, 43.2, 56.8, 126.6, 127.2, 128.3, 128.9, 129.6, 130.4, 130.5, 130.8, 132.5, 136.2, 136.6, 147.5。

[0174] *反式异构体* 13c 和 13d: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.53(dd, *J*= 24.8 Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.13-2.25(m, 2H), 2.67-2.74(m, 1H), 2.94-3.00(m, 1H), 3.32-3.41(m, 2H), 4.08(dd, *J*= 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.74(d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 7.14-7.18(m, 2H), 7.27(d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.38(d, *J*= 12.4 Hz, 1H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 34.3, 35.4, 38.3, 46.2, 57.3, 126.5, 126.8, 128.4, 129.4, 129.6, 130.6, 130.7, 130.8, 132.7, 136.0, 138.4, 147.1。

4.6. (4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲胺(14a-d)的合成

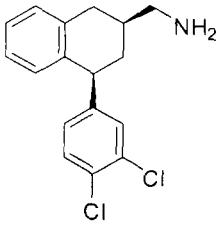
[0175] 向化合物 13a(36 mg, 0.108 mmol)的 EtOH(5ml)溶液加入 Pd/C(10%, 13 mg)。连接氢气球并将反应混合物室温搅拌 15min。将混合物过滤并且真空浓缩。残余物通过 HPLC 纯化，AD 柱，己烷: IPA: DEA = 90:10:0.05。得到化合物 14a，为澄清的油状物(23 mg, 70%)。

[0176]化合物 14b 根据上述方法从化合物 13b(32 mg, 0.096 mmol)制备，并且作为澄清的油状物(19 mg, 63%)得到。LRMS m/z 306.2。

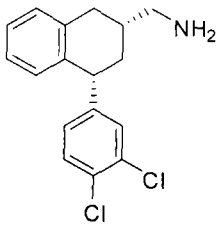
[0177]化合物 14c 根据上述方法从化合物 13c(33 mg, 0.099 mmol)制备并且作为澄清的油状物(26 mg, 86%)得到。

[0178] 化合物 14d 根据上述方法从 13d(32 mg, 0.096 mmol)制备并且作为澄清的油状物(20 mg, 70%)得到。LRMS m/z 306.2。

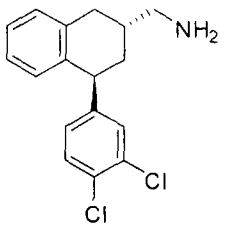
[0179] 使用 NMR 技术(测定顺式和反式构型)和使用可信样品的手性 HPLC 分析的组合测定化合物 14a-d 的绝对立体化学,所述可信样品如上述从市售的(S)-α-四氢萘酮制备(另外对照“概述”)。表示绝对立体化学的所得结构显示如下:



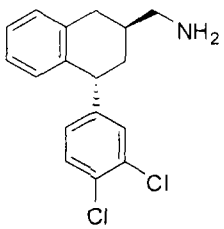
14a



14b



14c

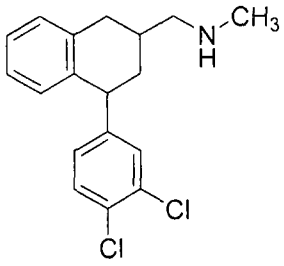


14d

[0180] *顺式异构体* 14a 和 14b: ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ 1.33(brs, 2H), 1.75-1.97(m, 3H), 2.51(dd, *J*= 16.8 Hz, 9.8 Hz, 1H), 2.61-2.70(m, 2H), 3.02(dd, *J*= 16.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.24(t, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.81-6.91(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.16-7.20(m, 2H), 7.29(d, *J*= 6.0 Hz, 1H)。^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ 32.5, 33.8, 35.8, 43.5, 47.8, 126.4, 127.0, 128.4, 129.6, 130.1, 13 0.2, 1305, 130.9 132.4, 137.1, 148.1。LRMS m/z 306.2。

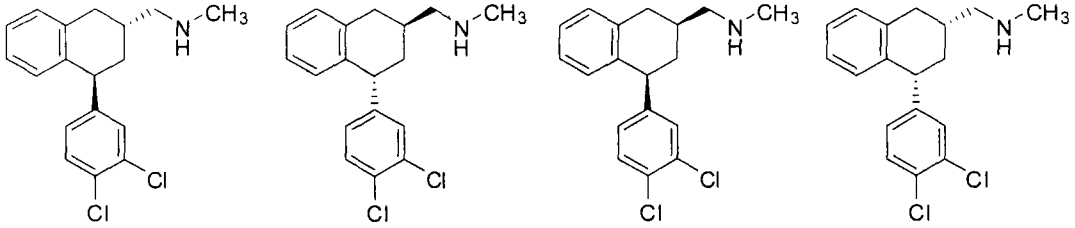
[0181] *反式异构体* 14c 和 14d: ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ 1.45(dd, *J*= 24.9 Hz, 12.3 Hz, 1H), 1.75(brs, 2H), 1.92-2.00(m, 1H), 2.18-2.24(m, 1H), 2.69-2.80(m, 2H), 2.94-3.01(m, I H), 4.06(dd, *J* = 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.72(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.27(d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.36(d, *J*= 12.4 Hz.: 1H)。^{13}C NMR(CDCl$_3$)δ 34.7, 38.2, 38.7, 46.5, 48.2, 126.3, 126.6, 128.4, 129.4, 129.5, 130.4, 130.7, 130.8, 132.7, 136.9, 138.9, 147.6。LRMS m/z 306.2。

实施例 5: [4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基甲基]-甲基胺(15a-d)的合成



[0182] 将化合物 12(0.342 g, 0.92 mmol)和甲基胺(2.0 M, 在 THF 中, 4.6 ml, 9.24 mmol)的混合物在密封管中加热到 100℃, 维持 5 小时。将反应混合物真空蒸发。残余物 通过色谱法纯化,CombiFlash 硅胶柱, MeOH/CH_2Cl_2, MeOH 从 0%到 5%, 得到化合物 15, 为澄清的油状物(顺式和反式非对映异构体的混合物, 比例 = 1:1.2, 0.201 g, 68%)。使用制备性手性 HPLC 方法分离对映体化合物 15(a)、15(b)、15(c)、和 15(d) (ChiralPak OD 柱; 己烷: IPA: DEA = 96: 10: 0.05; μ = 8 ml/min; 和λ = 225nm), 得到 15a-15d(保留时间分别为 11.2 min, 14.7 min, 16.3 min, 和 21.2 min)。

[0183] [0184] 使用 NMR 技术(测定顺式和反式构型)和使用可信样品的手性 HPLC 分析的组合测定化合物 15a-d 的绝对立体化学,所述可信样品如上述从市售的(S)-α-四氢萘酮制备(另外对照"概述")。表示绝对立体化学的所得结构显示如下:



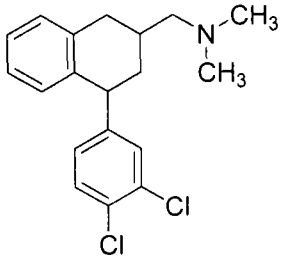
15a 15b 15c 15d

[0185]*反式*-非对映异构体 15a 和 15b: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.04 (brs, 1H), 1.88-1.97 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.47-2.56 (m, 3H), 3.21 (dd, *J*= 12.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (t, *J*= 3.6 Hz, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 29.6, 34.5, 36.4, 37.1, 43.5, 58.0, 126.4, 126.9, 127.3, 128.4, 129.6, 130.0, 130.2, 130.5, 132.4, 137.1, 137.2, 148.0。LRMS m/z 320.3。

[0186]*顺式*-非对映异构体 15c 和 15d: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.35 (brs,

1H), 1.47(dd, *J*= 24.9 Hz, 12.3 Hz, 1H), 2.03-2.13(m, 1H), 2.17-2.24(m, 3H), 2.48(s, 3H), 2.58-2.67(m, 1H), 2.94-3.11(m, 1H), 4.06(dd, *J*= 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.73(d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 6.97-7.05(m, 2H), 7.09-7.18(m, 2H), 7.26(d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.35(d, *J*= 12.4 Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$)δ 35.2, 35.3, 37.1, 39.3, 46.5, 58.5, 126.3, 126.6, 128.5, 129.5, 129.6, 130.3, 130.7, 130.9, 132.6, 137.2, 139.0, 147.6。LRMS m/z 320.3。

实施例 6: [4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基甲基]-二甲基胺(16a, 16b)的合成

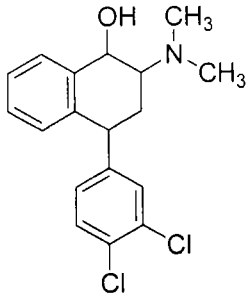


[0187] 将化合物 12(0.40 g, 1.08 mmol)和二甲基胺(2.0 M, 在 THF 中, 5.4 ml, 10.8 mmol)的混合物在密封管中加热到 100℃, 维持 5 小时。将反应混合物真空蒸发。残余物通过色谱法纯化, CombiFlash 硅胶柱, MeOH/CH_2Cl_2, MeOH 从 0%到 5%, 得到 16, 为澄清的油状物(顺式和反式非对映异构体的混合物, 比例 = 1:1.2, 0.253 g, 70%)。使用制备性 HPLC 方法分离(ChiralPak OD 柱; 己烷: EtOH:MeOH:DEA = 96:2:2:0.05; μ = 8 ml/min;和λ = 225nm)顺式-和反式-非对映异构体, 得到顺式对映体的混合物(16a)和反式对映体的混合物(16b)。

[0188] *顺式*-非对映异构体 16a: ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ 1.42(dd, *J*= 24.9 Hz, 12.3 Hz, 1H), 2.03-2.13(m, 1H), 2.15-2.22(m, 3H), 2.23(s, 6H), 2.51-2.61(m, 1H), 2.94-3.10(m, 1H), 4.06(dd, *J*= 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.73(d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 6.97-7.05(m, 2H), 7.09-7.18(m, 2H), 7.26(d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.35(d, *J*= 12.4 Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$)δ 33.3, 35.6, 39.7, 46.3, 46.6, 66.6, 126.3, 126.6, 128.5, 129.5, 129.6, 130.3, 130.7, 130.9, 132.6, 137.2, 139.0, 147.7。LRMS m/z 334.3。

[0189] 反式-非对映异构体 16b: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.82-2.05 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.50 (dd, *J*= 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 4.22 (t, *J*= 3.6 Hz, 1H), 6.8-1-6.91 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.3 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 27.3, 34.6, 36.2, 43.3, 46.0, 65.4, 126.4, 126.9, 127.3, 128.4, 129.6, 130.0, 130.2, 130.5, 132.4, 137.1, 137.2, 148.1。LRMS m/z 334.3。

实施例 7: 4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇 (23a-d) 的合成



[0190] 在 0℃向 4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (2g, 6.8mmol) 在乙醚 (30mL) 和氯仿 (10mL) 中的溶液滴加溴 (0.4mL, 1.1 eq)。在一小时之后，反应用硫酸氢钠水溶液和碳酸钾猝灭。将有机层分离并且用盐水洗涤，然后蒸发，得到粗的溴代酮 21 (2.5g, 100%)，为浅棕色油状物。NMR 显示为反式和顺式异构体的 4:1 的混合物。可以通过从乙醚反复结晶从混合物分离反式-异构体。然后将溴代酮 (150mg, 0.305mmol) 与二甲基胺 (800uL, 2M, 在 THF 中, 4 eq) 合并在密封管中并且在环境温度搅拌 16 小时。真空除去挥发物并将残余物溶解于乙醇 (1mL)。向这个溶液中加入碳酸钾 (110 mg) 并将混合物搅拌 10 分钟。在这段时间之后，加入更多的乙醇和 100mg 硼氢化钠。在搅拌一小时之后，反应用碳酸氢钠水溶液猝灭并且用 MTBE 提取。将溶剂蒸发并将残余的油状物在二氧化硅上分离，得到两个级分。第一个级分包含一对对映体，将其在 Chiracel OD 柱上分离，得到化合物 23a 和 23b。将另一个级分在 Chiracel OD 上分离，得到，得到 23c 和 23d。未指定立体化学。

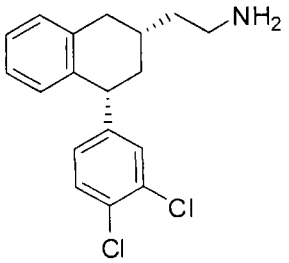
[0191] 对映体 23a 和 23b: GCMS Rt = 14.26 min, m/z = 335 (M+)。

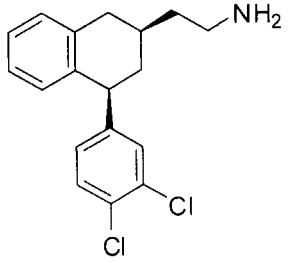
1H NMR(CDCl$_3$, δ): 7.70(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.3(m, 2H), 7.19(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.13(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.88(d, J = 7.7Hz, 1H), 6.81(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 4.64(d, J = 9.7Hz, 1H), 4.36(dd, J = 2.8, 6.2Hz, 1H), 2.6(m, 1H), 2.21(s, 6H), 2.08(td, J = 6.3, 12.4Hz, 1H), 1.96(dt, J = 3.0, 13.0Hz, 1H)。

[0192] 23c: GCMS Rt = 14.55min, m/z = 335(M+)。1H NMR(CDCl$_3$, δ): 7.68(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.2(m, 2H), 7.11(t, J = 7.5Hz, 1H), 6.99(dd, J = 2.0, 8.2Hz, 1H), 6.72(d, J = 7.8Hz, 1H), 4.74(d, J = 10.1Hz, 1H), 4.12(dd, J =5.7, 11.9Hz, 1H), 2.8(m, 1H), 2.36(s, 6H), 2.23(ddd, J = 2.4, 5.8, 12.8Hz, 1H), 1.59(q, J = 12.4Hz, 1H)。

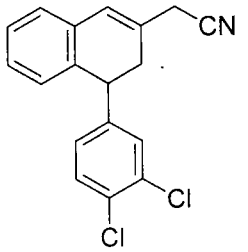
[0193] 23d: GCMS Rt = 14.31 min, m/z = 335(M+)。1H NMR(CDCl$_3$, δ): 7.51(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.4-7.2(m, 3H), 7.00(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.97(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.75(dd, J = 2.0, 8.3Hz, 1H), 4.83(s, 1H), 4.4(m, 1H), 2.34(s, 6H), 2.3(m, 2H), 2.0(m, 1H)。

实施例 8: 2-(1,3-*顺式*)-1-(3,4-二氯苯基)-(1,2,3,4-四氢萘-3-基)乙胺(25a, 25b)的合成





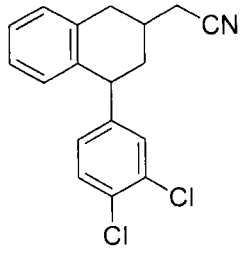
8.1 2-(-1-(3,4-二氯苯基)-1,2-二氢萘-3-基)乙腈(24)的合成



[0194] 向搅拌的磷酸 氰基甲基二乙基酯 EtO_2POCH_2CN(0.324mL, 2eq)的 THF(2mL)溶液分批加入氢化钠(60mg, 60%, 在油中)。在 30 分钟之后, 加入 4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(β-四氢萘

酮)(291mg, 1 mmol), 为 THF 溶液(3mL)。在将混合物在 0℃搅拌 2 小时之后, 反应用氯化铵溶液猝灭, 用 MTBE 提取, 用硫酸钠干燥并且蒸发。残余物在二氧化硅上分离, 得到不饱和的腈(0.24g, 77%), 为浅绿色油状物。GC-MS R_t = 14.59 min, m/z = 313(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.37(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.3(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.00(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.84(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.64(bs, 1H), 4.17(t, J = 8.1Hz, 1H), 3.21(bs, 2H), 2.69(dd, J = 6.9, 17.3Hz, 1H), 2.52(dd, J = 8.4, 17.2Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ mult): 143.9(0), 135.2(0), 132.9(0), 132.5(0), 130.7(1), 130.5(1), 130.0(1), 128.2(1), 127.7(1), 127.5(1), 126.8(1), 126.4(1), 116.5(0), 43.1(1), 35.1(2), 25.1(2)。

8.2.2-(4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙腈的合成



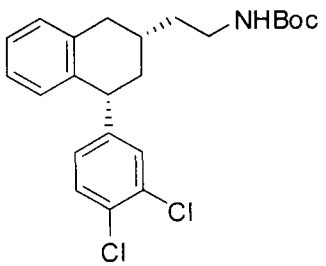
[0195]向不饱和的腈(210mg, 0.6683mmol)在 1% 含水甲醇(28mL)中的溶液加入 5% Pd/C(21mg)。将气氛真空下抽空并且回填来自气球的氢气。反应通过 HPLC 监控并且在 220 分钟之后终止。通过过滤(硅藻土)除去催化剂并且真空除去溶剂。残余物用 DCM 稀释并且过滤通过氨基丙基滤筒。除去溶剂, 得到中间体(201mg, 95%), 为浅黄色油状物。TLC R_f(50% EA/hex)= 0.56。HPLC R_t(5-100-8)= 11.1 min。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.40(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.3(, 1H), 7.2(m, 2H), 7.1(m, 1H), 7.02(dd, J = 2.1, 8.2Hz, 1H), 6.76(d, J = 7.7Hz, 1H), 4.12(dd, J =5.4, 12.1Hz, 1H), 3.06(ddd, J = 2.4, 4.3, 16.2Hz, 1H), 2.80(dd, J = 12.4, 15.6Hz, 1H), 2.48(dd, J = 2.6, 6.5Hz, 2H), 2.3(m, 2H), 1.66(q, J = 12.6Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ mult): 146.3(0), 137.6(0), 135.1(0), 132.6(0), 130.6(1), 130.6(1), 129.3(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.7(1), 126.6(1),

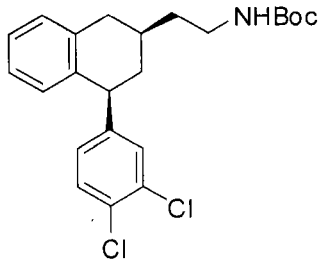
118.1(0), 45.9(1), 39.6(2), 35.8(2), 31.9(1), 24.2(2)。

8.3. 2-(4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙胺(25)的合成

[0196] 在环境温度向搅拌的腈(200mg, 0.6324mmol)和 THF(8mL)的溶液滴加硼烷-THF(4mL, 6eq)。在微波(最大温度 130℃)中加热五分钟之后，将反应冷却，用 6N HCl 猝灭并且用 MTBE 洗涤。将水层冷却，用 KOH 碱化，并且用 MTBE 提取。将有机层蒸发，用 DCM 稀释，用硫酸钠干燥，过滤 通过氨基丙基滤筒并且蒸发，得到纯的胺(101mg, 50%)，为浅黄色油状物。LCMS R_t = 9.41 min, m/z = 320(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.36(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.1(m, 2H), 7.0(m, 2H), 6.72(d, J = 7.7Hz, 1H), 4.05(dd, J =5.3, 12.0Hz, 1H), 2.92(dd, J = 2.4, 16.4Hz, 1H), 2.83(t, J = 7.3Hz, 2H), 2.60(m, 1H), 2.1(m, 1H), 2.0(M, 1H), 1.6-1.4(m, 3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ mult): 147.4(0), 138.5(0), 137.0(0), 132.3(0), 130.6(1), 130.4(1), 130.1(0), 129.3(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.2(1), 125.9(1), 46.5(1), 41.0(2), 40.8(2), 39.6(2), 36.9(2), 32.3(1)。

8.4.25 的对映体分离; 2-(4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(26a, 26b)的合成





[0197] 向伯胺(100mg, 0.3122mmol)的乙醚(3mL)溶液 加入 10% KOH(1mL)和 BOC 酸酐(136mg, 2eq)。在环境温度下 2 小时之后，溶液用 MTBE 提取。分离有机相并且真空除去挥发物，得到粗的氨基甲酸酯(208mg)，为与过量 BOC 酸酐的 1:1 混合物。通过用 1M HCl 洗涤粗产物的 MBTE 溶液除去大部分的酸酐。将这个物质在 Chiracel OD 半制备柱上分离 (90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)，得到快速移动的对映异构体

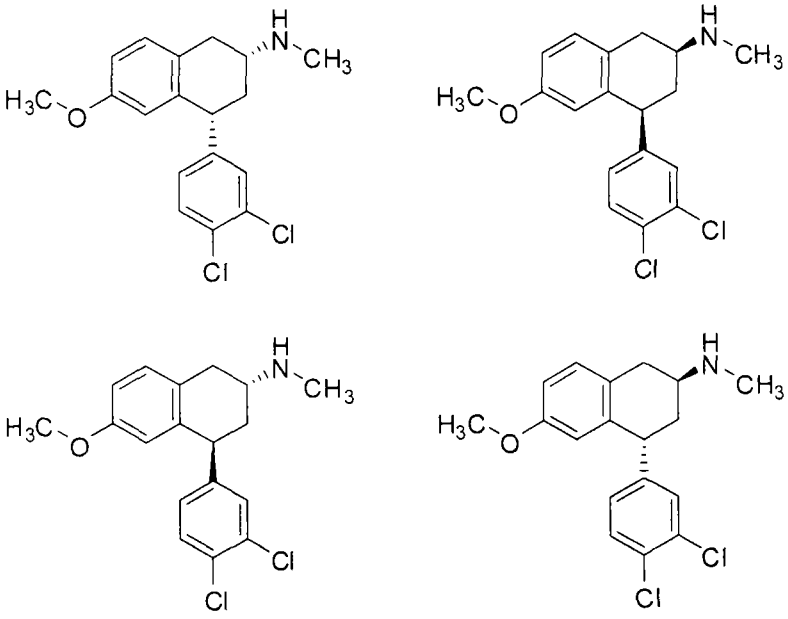
26a(56.2mg, 50%)和慢速移到的对映异构体 26b(55.7mg, 50%)。NMR 分析显示，形成的对映体为顺式构型。TLC R_f(50% EA/hex)= 0.48。LCMS R_t = 11.16 min。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.36(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.3(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.0(m, 2H), 6.72(d, J = 7.7Hz, 1H), 4.56(bs, 1H), 4.04(dd, J =5.4, 12.0Hz, 1H), 3.2(m, 2H), 2.93(dd, J = 2.6, 16.3Hz, 1H), 2.60(dd, J = 12.0, 16.1Hz, 1H), 2.2(m, 1H), 1.9(m, 1H), 1.57(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ, mult): 155.9(0), 147.3(0), 138.4(0), 136.7(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.4(1), 130.1(0), 129.3(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.3(1), 126.0(1), 46.4(1), 40.8(2), 38.1(2), 37.0(2), 36.7(2), 32.3(1), 28.4(3)。

8.5.顺式和反式-2-(1-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-3-基)乙腈(25a和25b)的合成

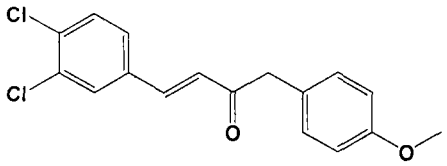
[0198] 向氨基甲酸酯 26a(20mg, 0.05585mmol)的 $CDCl_3$ 溶液加入 HCl(1mL, 4M 在二氧杂环己烷中)。在 1 小时之后，将混合物冷却，用 KOH(1mL, 5M, 在 H_2O 中)猝灭，用 MTBE 提取并且蒸发。粗的油状物在 DCM 中稀释，过滤 通过氨基丙基滤筒并且蒸发，得到纯的伯胺 25a(11.5mg, 64%)，为澄清的油状物。

[0199] 使用上述方法从 26b 制备第二对映体，得到对映体胺 25b(11.1 mg, 62%)，为澄清的油状物。

实施例 9: 4-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(32a.1, 32a.2, 32a.3, 32a.4)

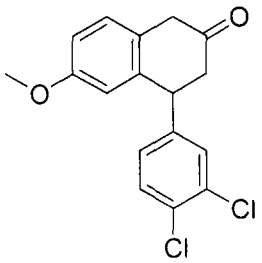


9.1. (E)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯-2-酮(29a)的合成



[0200] 向冷却的 NaH(40%，在矿物油中，1.0g，25mmol)的THF(30mL)溶液 加入乙醇(0.3mL)。在 5 分钟之后，快速滴加作为在 12 mL THF 中的溶液的 1-(4-甲氧基苯基)丙烷-2-酮(2.0g，12.2mmol)。在 30 分钟之后，一次性加入作为在 24mL THF 中的溶液的 3,4-二氯苯甲醛(2.4g，13.7mmol)。在 2 小时之后，反应混合物用氯化铵水溶液猝灭并将挥发性部分蒸发。水相残余物用 MTBE 提取，将其在硅胶上蒸发。将固体材料加载在 redisep 卫柱上并且在硅胶上分离，得到烯酮，为浅黄色油状物(32% 收率)。TLC R_f(25% EA/Hex)= 0.35。GCMS R_t = 14.42 min m/z = 320(M+)。TLC R_f(25% EA/Hex)= 0.26。GCMS R_t = 14.5min m/z = 320(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.58(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.49(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.32(dd, J = 1.9, 8.3Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.5Hz, 2H), 6.89(d, J = 8.6Hz, 2H), 6.73(d, J = 16.0Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.80(s, 3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 196.9, 158.7, 140.3, 140.3, 140.2, 134.4, 134.3, 133.1, 130.8, 130.4, 129.7, 127.3, 126.3, 125.8, 114.2, 55.2, 47.8。

9.2. 4-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(30a)的合成



[0201] 在三口圆底烧瓶中将酮 29a(2.0g, 6.23mmol)溶解于二甲苯(50mL)并且用机械搅拌器搅拌。为烧瓶制备冷凝器并且加热到165℃。在反应升温时，通过注射器尽可能迅速地加入 PPA(40g)。然后将反应混合物迅速搅拌并且通过 HPLC 检测。在三小时之后，将反应冷却并且将二甲苯层倾析掉。蒸发并且在 redisep 卫柱上分离粗的残余物，回收一些起始的烯酮(0.34g, 17%)和所需的四氢萘酮(0.36g, 18%)，为澄清的油状物。TLC R_f(25% EA/Hex)= 0.25。GCMS R_t = 14.26 min m/z = 320(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.40(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.21(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.96(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.84(dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 6.53(d, J = 2.4Hz, 1H), 4.38(t, J = 6.3Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.56(dd, J = 20.3, 42.4Hz, 2H), 2.89(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 208.6, 158.6, 141.7, 138.9, 132.8, 131.1, 130.7, 129.8, 129.7, 127.2, 125.0, 113.8, 112.8, 55.2, 45.5, 44.0, 43.8。

9.3. 4-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(32a)

[0202] 向四氢萘酮 30a 在 THF 和甲醇中的溶液加入甲基胺盐酸盐。在溶解之后(10 min)，一次性加入氰基硼氢化钠。得到的混合物在 50℃搅拌三小时。在冷却之后，混合物用碳酸氢钠溶液稀释并且用 MTBE 提取。将有机层蒸发，得到粗的胺 32a(160mg)，为四种结构异构体的混合物。

[0203] 使用 Chiracel OD 柱 (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) 和 AD(95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)柱的组合将这些胺分离。洗脱顺序在两个

柱之间有所不同，并且基于OD柱的顺序定义为峰E1、E2、E3、和E4。保留时间总结在以下表3中。

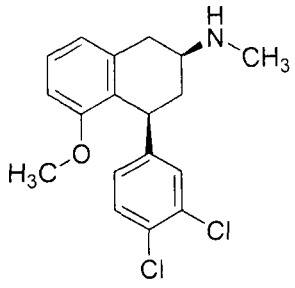
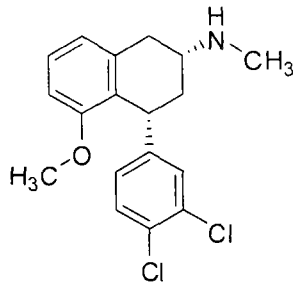
表3: 每种非对映体的保留时间 [min]

	32a.1	32a.2	32a.3	32a.4
	E1	E2	E3	E4
	反式	*顺式*	*反式*	*顺式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)	14.1	15.4	17.2	18.6
HPLC R_t(Chiracel AD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)	11.0	11.9	9.2	10.2

[0204] *顺式异构体* 32a.2和32a.4: LCMS R_t = 7.00 min m/z = 336(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.37(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.29(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.01(dd, J = 2.1, 8.2Hz, 1H), 6.72(dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 6.24(d, J = 2.4Hz, 1H), 4.04(dd, J =5.4, 12.3Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.06(ddd, J = 2.0, 4.6, 15.4Hz, 1H), 2.89(tdd, J = 2.9, 4.7, 11.2Hz, 1H), 2.62(dd, J = 11.1, 15.3Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 2.32(m, 1H), 1.55(dd, J = 12.3, 24.0Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 158.0, 146.9, 139.3, 132.6, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.3, 114.3, 112.7, 60.7, 55.4, 46.8, 41.7, 37.0, 32.2。

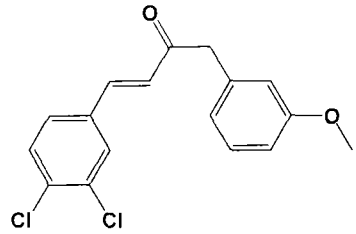
[0205] *反式异构体* 32a.1和32a.3: LCMS R_t = 7.17 min m/z = 336(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.32(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.14(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.88(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.77(dd, J = 2.7, 8.4Hz, 1H), 6.38(d, J = 2.6Hz, 1H), 4.23(t, J =5.8Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.10(dd, J = 4.8, 16.0Hz, 1H), 2.9(m, 1H), 2.61(dd, J = 7.9, 16.0Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.9(bs, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 158.1, 147.4, 137.9, 132.4, 130.7, 130.6, 130.4, 130.2, 128.3, 127.8, 114.6, 113.5, 55.4, 51.5, 43.1, 37.8, 35.2, 33.7。

实施例10: 4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(32b.1, 32b.2)的合成

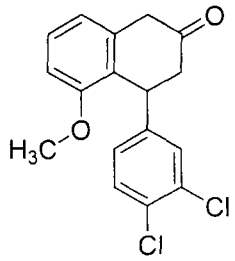
和

10.1. (E)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(3-甲氧基苯基)丁-3-烯-2-酮(29b)的合成



[0206] 根据上述实施例 9.1 中所述的方法以 36% 收率从 1-(3-甲氧基苯基)丙烷-2-酮和 3,4-二氯苯甲醛制备标题化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.56(d, J = 2.0Hz, 1H)7.48(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.3(m, 2H), 6.8(m, 3H), 6.73(d, J = 16.0Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 3.79(s, 3H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 196.5, 159.8, 140.4, 135.3, 134.4, 134.3, 133.1, 130.8, 129.8, 129.7, 127.3, 126.2, 121.7, 115.1, 112.5, 55.1, 48.7。

10.2. 4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(30c)



[0207] 2-甲氧基芳基烯酮 29b 根据实施例 9.2 中所述的方法环化，得到四氢萘酮的混合物。产物通过硅胶色谱法分离，得到 5-甲氧基四氢萘酮 30c(24%)，随后得到 7-甲氧基四氢萘酮 30b(32%)。

[0208] 分离的 5-甲氧基四氢萘酮 30c 似乎是旋转异构体的混合物，其在 NMR 时序表上缓慢地互变。例如，在 4.9(dd)和 4.4(t)ppm 都出现特征性双苄基质子偶联图。两个峰的比例是 85:15。^{1}H NMR($CDCl_3$,

δ): 7.4-6.5(m, 6H), 4.95(dd, J = 1.9, 6.1Hz, 0.85H), 4.37(t, J = 6.2Hz, 0.15H), 3.80(s, 3H), 3.6(m, 0.30H) 3.53(dd, J = 21.0, 59.6Hz, 1.7H), 2.9(m, 1.7H), 2.2(m, 0.30H)。

10.3. 4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(32b.1, 32b.2)的合成

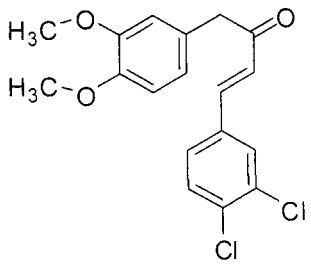
[0209] 标题化合物根据实施例 9.3 中所述的方法从 30c 制备。反应选择性地得到顺式非对映异构体(顺式:反式>10:1)。通过反相 HPLC 从粗的混合物分离胺组分，然后先用 Chiracel OD(90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)柱，再用 Chiracel AD(2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/IPA)分离顺式对映体，得到对映体 32b.1 和 32b.2。两种对映体的保留时间增加在以下表 4 中。

表 4: 每种顺式-对映异构体的保留时间[min]

	32b.1	32b.2
	E1	E2
	顺式	*顺式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)	9.3	11.8
HPLC R_t(Chiracel AD, 2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/DEA)	7.60	8.3

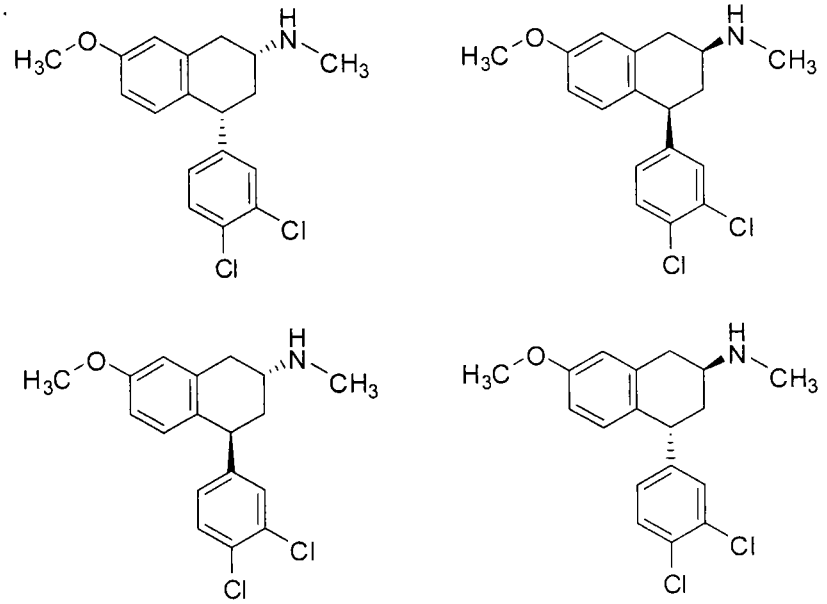
[0210] *顺式*-对映体(32b.1 和 32b.2): LCMS R_t = 7.5min m/z = 336(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.26(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.16(m, 2H), 6.88(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.79(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.64(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.17(dd, J = 7.9, 10.2Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.02(dt, J = 3.2, 15.2Hz, 1H), 2.79(tt, J = 3.5, 11.0Hz, 1H), 2.64(dd, J = 11.0, 14.8Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.44(m, 1H), 1.4(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 157.6, 149.3, 138.2, 131.6, 129.9, 128.8, 128.7, 127.6, 126.3, 126.3, 121.6, 108.9, 55.3, 55.0, 41.3, 41.2, 37.6, 33.6。

实施例 11: (E)-4-(3,4-二氯苯基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)丁-3-烯-2-酮(29c)的合成

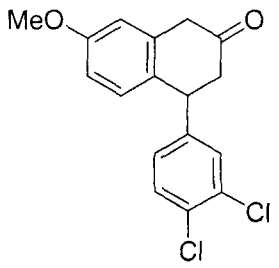


[0211] 标题化合物根据上述实施例 9.1 中所述的方法以(37% 收率)制备。TLC R_f(10% EA/Hex)= 0.19。GCMS R_t = 15.06 min m/z = 350(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.57(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.49(d, J = 16.0Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.31(dd, J = 2.0, 8.3Hz, 1H), 6.85(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.80(dd, J = 1.9, 8.2Hz, 1H), 6.75(d, J = 1.8Hz, 1H), 6.74(d, J = 16.0Hz, 1H)3.86(s, 6H), 3.85(s, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 197.0, 149.1, 148.1, 140.4, 134.4, 134.3, 133.2, 130.8, 129.7, 127.3, 126.2, 126.1, 121.6, 112.3, 111.4, 55.8, 48.4。

实施例 12: 4-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(32c.1, 32c.2, 32c.3, 32c.4)的合成



12.1. 4-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(30b)



[0212] 2-甲氧基芳基烯酮29b根据上述实施例9.1中所述的方法环化，得到四氢萘酮的混合物。产物通过硅胶柱色谱法纯化，得到5-甲氧基四氢萘酮 30c(24%)，随后得到7-甲氧基四氢萘酮 30b(32%)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.36(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.19(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.94(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.74(m, 2H), 4.36(t, J = 6.3Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.57(dd, J = 20.4, 37.5Hz, 2H), 2.85(m, 2H)。

12.2. 4-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(32c.1, 32c.2, 32c.3, 32c.4)的合成

[0213] 标题化合物根据实施例9.3中所述的方法从30b制备。通过反相 HPLC 从粗的混合物分离胺组分，然后使用 Chiracel OD(90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)和 AD(95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)柱的组合分离所有的四种异构体。基于从OD柱的洗脱顺序将这些异构体命名为E1、E2、E3、和E4。在AD柱上的洗脱顺序不同。异构体的保留时间总结在以下表5中。

表5: 每种异构体的保留时间[min]

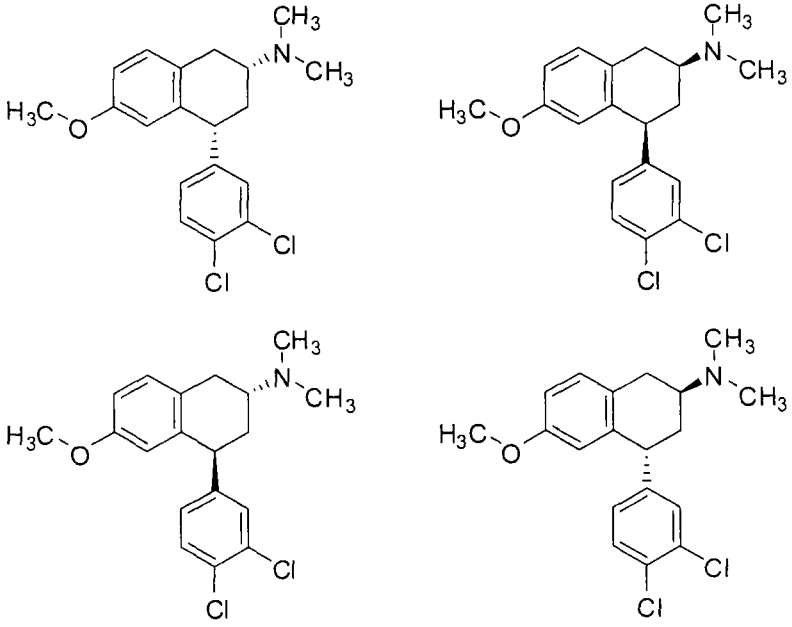
	32c.1	32c.2	32c.3	32c.4
	E1	E2	E3	E4
	顺式	*反式*	*反式*	*顺式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)	7.1	8.2	8.8	12.2
HPLC R_t(Chiracel AD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)	15.0	15.0	18.3	13.6

[0214] *顺式异构体* 32c.1(E1)和32c.4(E4): LCMS R_t = 7.1min m/z = 336(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.32(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.12(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.88(dd, J = 2.0, 8.3Hz, 1H), 6.78(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.7(m, 2H), 4.21(t, J =5.8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.13(dd,

J = 4.8, 16.3Hz, 1H), 2.90(m, 1H), 2.67(dd, J = 7.9, 16.3Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.8(bs, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 158.2, 147.7, 136.7, 132.1, 130.9, 130.5, 130.1, 129.9, 128.8, 128.0, 113.7, 112.8, 55.2, 51.1, 41.8, 37.8, 36.1, 33.5。

[0215] *反式异构体* 32c.2(E2)和 32c.3(E3): LCMS R_t = 7.1min m/z = 336(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.37(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.28(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.01(dd, J = 2.0, 8.2Hz, 1H), 6.6(m, 3H), 4.02(dd, J =5.3, 12.1Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.08(ddd, J = 2.0, 4.6, 15.8Hz, 1H), 2.92(tdd, J = 2.9, 4.7, 11.2Hz, 1H), 2.69(dd, J = 11.1, 15.6Hz, 1H), 2.53(s, 3H), 2.32(m, 1H), 1.54(dd, J = 12.2, 24.0Hz, 1H), 1.4(bs, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 158.0, 147.0, 137.1, 132.3, 130.5, 130.4, 130.1, 130.1, 128.0, 113.5, 112.5, 55.5, 55.2, 45.1, 40.6, 37.6, 33.6。

实施例 13: 4-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(33a.1, 33a.2, 33a.3, 33a.4)

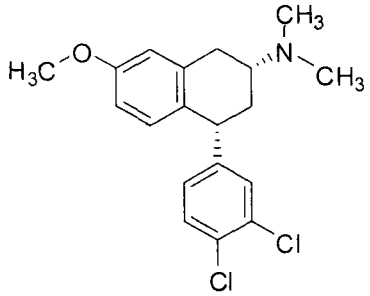


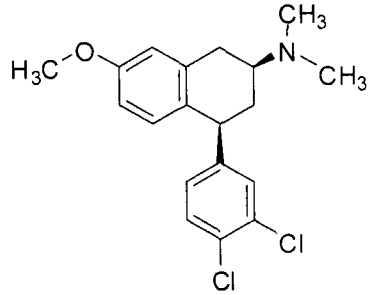
[0216] 将分别的甲基胺 32a(实施例 9)(例如, 16mg)在甲酸(例如, 1mL)和甲醛(例如, 1mL)中的溶液 100℃在搅拌 2 小时。在冰上冷却之后, 溶液用氢氧化钠水溶液猝灭并且用 MTBE 提取。将溶剂蒸发并将残余物过滤通过氨基丙基滤筒, 得到所需的二甲基胺, 为澄清的油状物(例如, 11.5mg)。

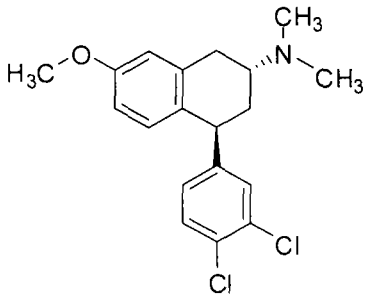
[0217] *顺式*-对映体 33a.2 和 33a.4: LCMS R_t = 7.87min m/z = 350(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.38(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.28(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.01(dd, J = 2.0, 8.2Hz, 1H), 6.73(dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 6.23(d, J = 2.4Hz, 1H), 4.03(dd, J =5.3, 12.2Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 2.96(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.75(tdd, J = 2.4, 4.3, 11.3Hz, 1H), 2.36(s, 6H), 2.29(m, 1H), 1.62(dd, J = 12.2, 23.8Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 158.0, 146.9, 139.3, 132.6, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.3, 114.3, 112.7, 60.7, 55.4, 46.8, 41.7, 37.0, 32.2。

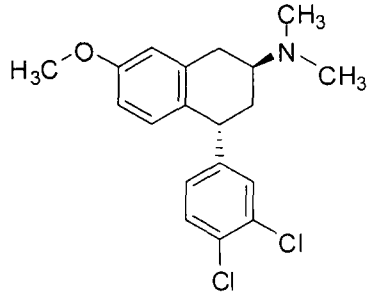
[0218] *反式*-对映体 33a.1 和 33a.3: LCMS R_t = 7.85min m/z = 350(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.32(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.1(m, 2H), 6.86(dd, J = 1.9, 8.3Hz, 1H), 6.77(dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 6.41(d, J = 2.5Hz, 1H), 4.28(t, J =5.2Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 2.96(dd, J = 4.8, 16.0Hz, 1H), 2.77(dd, J = 9.3, 15.9Hz, 1H), 2.54(sep, J = 4.5Hz, 1H), 2.26(s, 6H), 2.1(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 158.1, 147.3, 137.8, 132.4, 130.7, 130.6, 130.3, 128.6, 128.3, 114.4, 114.4, 113.5, 56.4, 55.4, 55.4, 43.8, 42.1, 35.1, 31.5。

实施例 14: 4-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(33c.1, 33c.2, 33c.3, 33c.4)







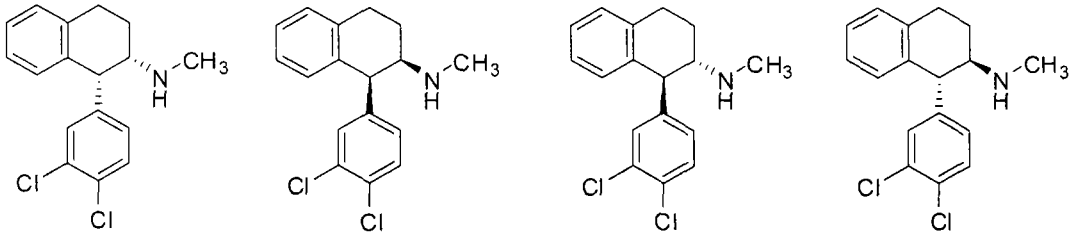


[0219] 标题化合物根据实施例 13 中所述的方法分别从 32c.1, 32c.2, 32c.3 和 32c.4 制备。得到所有的四种对映体。

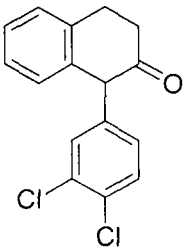
[0220] *顺式*-对映体 33c.1 和 33c.4: LCMS R_t = 8.65min m/z = 350(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.31(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.09(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.86(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.80(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.7(m, 2H), 4.27(t, J =5.2Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.98(dd, J = 4.9, 16.4Hz, 1H), 2.82(dd, J = 9.3, 16.4Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.27(s, 6H), 2.1(m, 2H)。

[0221] *反式*-对映体 33c.2 和 33c.3: LCMS R_t = 8.72min m/z = 350(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.38(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.27(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.01(dd, J = 2.0, 8.2Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.62(bs, 2H), 4.00(dd, J = 4.9, 12.4Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 2.9(m, 2H), 2.78(tdd, J = 2.3, 5.2, 11.3Hz, 1H), 2.37(s, 6H), 2.28(m, 1H), 1.61(dd, J = 12.1, 24.0 Hz, 1H)。

实施例 15: 1-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(36a-d)的合成



15.1. 1-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(35)的合成



[0222] 向搅拌的 β-四氢萘酮(34)(1.00g, 6.84mmol)和 $pd(dba)_2$(39mg, 1mol%)的甲苯 溶液加入 t-Bu_3P(228uL, 10 wt%在己烷中, 1.1%)。将溶液冷冻(干冰浴), 然后加入 LiHMDS(7.5mL, 1M, 在己烷中, 1.1 eq), 随后加入 1-溴-3,4-二氯苯(1 mL, 1.1eq)。然后使溶液回温到环境温度并且在微波辐射下加热 5 分钟(最高温度 140

℃)。在冷却之后，反应用氯化铵水溶液猝灭并且用 MTBE 提取。有机层用硫酸钠干燥，过滤通过硅藻土，并且蒸发。粗的油状物在硅胶上分离，得到标题化合物(1.45g, 73%)，为浅棕色油状物。这个物质经测定为 90%纯。TLC R_f(25% EA/Hex)= 0.42。GCMS R_t = 13.21min m/z = 290(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.37(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.3-7.2(m, 3H), 7.17(d, J = 2.1Hz, 1H), 6.9(m, 2H), 4.68(s, 1H), 3.1(m, 2H), 2.7(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 208.4, 137.7, 136.7, 135.3, 132.7, 131.5, 130.7, 130.5, 129.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 58.6, 37.1, 28.0。

15.2. 1-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(36a-d)的合成

[0223] 向四氢萘酮 35(400mg, 1.374mmol)在 THF(10mL)和甲醇(15mL)中的溶液加入甲基胺 盐酸盐(1.12g, 10eq)。将得到的混合物在 50℃搅拌。在溶解之后(10 min)，一次性加入氰基硼氢化钠(6.9mL, 1M, 在 THF 中, 5eq)。在 20 小时之后，将有机层蒸发，过滤 通过二氧化硅和氨基丙基滤筒。粗的油状物然后用碳酸氢钠溶液稀释并且用 MTBE 提取，得到胺(280mg, 66%)，为四种立体异构体的混合物(1:1:1:1)。

[0224] 将这些胺使用 Chiracel OD(98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)柱分离，得到三个级分。第一个级分为纯的 E1; 第二个级分为 E2 和 E3; 第三个级分为纯的 E4。混合物进一步使用 Chiracel OD(2:3:95:0.1 MeOH/EtOHHex/DEA)柱分离。中间级分的洗脱顺序在这些柱之间有所改变，并且基于 OD 98:2:0.1 条件定义。保留时间总结在以下表 6 中。

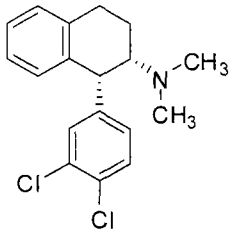
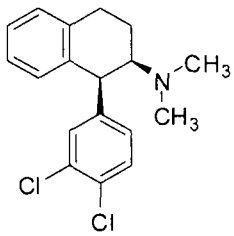
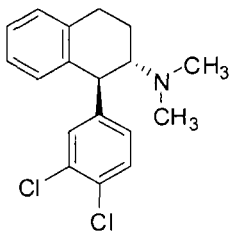
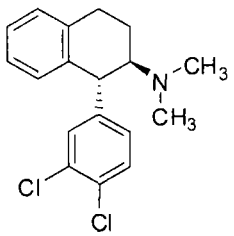
表 6: 每种异构体的保留时间 [min]

	36c	36a	36d	36b
	E1	E2	E3	E4
	反式	*顺式*	*反式*	*顺式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)	6.0	6.7	7.9	13.7
HPLC R_t(Chiracel OD, 2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/DEA)	5.5	6.2	7.0	10.5

[0225] *顺式*-对映体 36a(E2)和 36b(E4): LCMS R_t = 8.83 min m/z = 306(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.31(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.2-7.1(m, 3H), 7.1-7.0(m, 1H), 6.9(m, 2H), 4.32(d, J =5.1Hz, 1H), 3.1-2.8(m, 3H), 2.50(s, 3H), 1.9(m, 1H), 1.6(m, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 142.5, 137.4, 136.4, 132.0, 131.9, 130.5, 129.7, 129.6, 128.8, 126.7, 126.0, 58.5, 48.3, 33.9, 28.1, 23.7。

[0226] *反式*-对映体 36c(E1)和 36d(E3): LCMS R_t = 9.12 min m/z = 306(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.37(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.2(m, 1H), 7.1(m, 1H), 7.0(m ,1H), 6.97(dd, J = 2.0, 8.2Hz, 1H), 6.69(d, J = 7.8Hz, 1H), 3.91(d, J = 7.7Hz, 1H), 2.94(t, J = 6.5Hz, 2H), 7.51(td, J = 1.4, 7.5Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.2(m, 1H), 1/7(m, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 145.1, 137.0, 136.4, 132.5, 131.4, 131.4, 130.8, 130.0, 129.9, 128.4, 126.7, 126.0, 62.3, 51.4, 33.7, 27.1, 25.5。

<u>实施例 16:</u> 1-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(37a-d)的合成

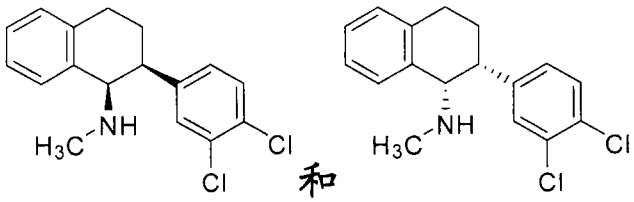
[0227] 将搅拌的分别的甲基胺 36(例如, 20-25mg)在甲酸(例如, 1mL)和甲醛(例如, 1mL)中的溶液 100℃在搅拌 3 小时。在冰上冷却之后, 溶液用饱和氢氧化钠水溶液(2mL)猝灭并且用 MTBE 提取。将溶剂蒸发并将残余物过滤通过氨基丙基滤筒, 得到所需的二甲基胺, 为澄清的油状物。

[0228] *顺式*-对映体 37a 和 37b: LCMS R_t = 11.3min m/z = 320(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.26(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.2-7.1(m, 3H), 7.1-7.0(m, 1H), 6.9(m, 2H), 4.34(d, J = 4.9Hz, 1H), 3.08(dd, J = 6.4, 17.4Hz, 1H), 2.9(m, 1H), 2.78(ddd, J = 3.0, 5.0, 12.8Hz,

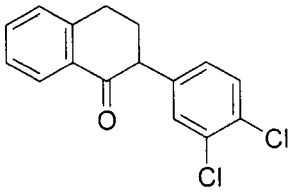
1H), 2.19(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.71(ddd, J = 6.5, 12.9, 24.7Hz, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 143.7, 138.4, 135.9, 132.3, 131.4, 130.5, 130.0, 129.9, 129.2, 128.7, 126.6, 126.0, 64.8, 47.7, 43.1, 29.2, 19.6。

[0229] 反式-对映体 37c 和 37d: LCMS R_t = 11.3min m/z = 320(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.32(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.17(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.1(m, 2H), 7.0(m, 1H), 6.91(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 6.72(d, J = 7.8Hz, 1H), 4.12(d, J = 8.3Hz, 1H), 2.97(dt, J =5.4, 16.7Hz, 1H), 2.9(m, 1H), 2.75(td, J = 2.3, 9.0Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 2.0(m, 1H), 1.7(m, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 146.6, 137.9, 136.9, 132.0, 131.0, 130.4, 130.0, 129.9, 128.6, 126.2, 126.0, 67.3, 48.2, 41.4, 28.4, 20.5。

实施例 17: 2-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(40a, 40b)的合成



17.1. 2-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(39)的合成



[0230] 向搅拌的 α-四氢萘酮 38(1.00g, 6.84mmol)和 pd(dba)$_2$(39mg, 1mol%)在甲苯中的溶液加入 t-Bu_3P(228uL, 10 wt%, 在己烷中, 1.1%)。将溶液冷冻(干冰浴), 然后加入 LiHMDS(7.5mL, 1M, 在己烷中, 1.1 eq), 随后加入 1-溴-3,4-二氯苯(1 mL, 1.1eq)。然后使溶液回温到环境温度并且在微波辐射下加热 5 分钟(最高温度 140℃)。在冷却之后, 反应用氯化铵水溶液猝灭并且用 MTBE 提取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤通过硅藻土, 并且蒸发。粗的油状物在硅胶上分离, 得到标题化合物(1.46g, 73%), 为白色固体。TLC R_f(25%

EA/Hex)= 0.26。GCMS R_t = 13.82 min m/z = 290(M+)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 8.06(dd, J = 1.1, 7.8Hz, 1H), 7.51(td, J = 1.4, 7.5Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.29(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.03(dd, J = 2.1, 8.3Hz, 1H), 3.7(m, 1H), 3.2-3.0(m, 2H), 2.4(m, 2H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 196.9, 143.7, 139.8, 133.7, 132.4, 132.3, 130.9, 130.5, 130.3, 128.8, 128.0, 127.8, 126.9, 53.6, 30.9, 28.9。

17.2. 2-(3,4-二氯苯基)-N-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(40a, 40b)的合成

[0231] 向四氢萘酮 39(1.00g, 3.43mmol)在 THF(25mL)和甲醇(40mL)中的溶液加入甲基胺盐酸盐(2.4g, 10eq)。得到的混合物在 50℃搅拌。在溶解之后(10 min),在 2 天内分 4 个部分加入硼氢化钠(2.0g, 15eq)。在冷却之后,混合物用 5% NaOH 稀释并且搅拌 1 小时。在蒸发之后,粗的残余物在 MTBE 和水和盐水之间分配。将有机层蒸发,得到粗的胺,为起始物质、醇、和胺的混合物。胺通过反相 HPLC 纯化,得到标题化合物(0.33g, 31%)。

[0232] 将对映体使用 Chiracel OD(98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)柱分离。每种异构体的保留时间总结在以下表 7 中。

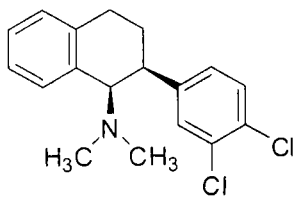
表 7: 两种顺式-对映体的保留时间 [min]

	40a	40b
	E1	E2
	顺式	*顺式*
HPLC R_t(Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)	4.3	5.6

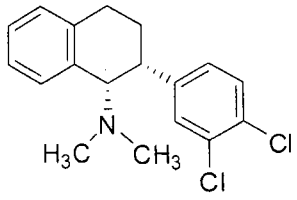
[0233] *顺式*-对映体 40a(E1)和 40b(E2): LCMS R_t = min m/z = 306(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4(m, 2H), 7.2(m, 5H), 3.65(d, J = 3.5Hz, 1H), 3.11(dt, J = 3.3, 12.2Hz, 1H), 3.03(ddd, J = 2.3, 6.4, 17.3Hz, 1H), 2.40(ddd, J = 6.5, 12.4, 23.8Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 1.95(sep, J = 3.2Hz, 1H), 0.92(bs, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 144.2, 138.5, 135.9, 132.2, 130.2, 130.0, 129.4, 129.2, 127.5,

127.3, 125.4, 114.8, 62.7, 44.0, 36.0, 28.7, 22.6。

实施例 18: *顺式*-2-(3,4-二氯苯基)-N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(41)的合成



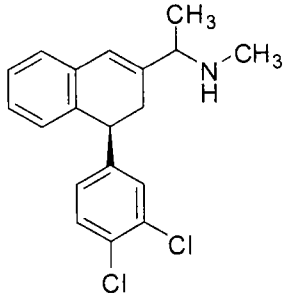
和



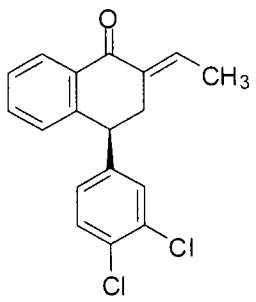
[0234] 将分别的甲基胺 40(例如，20-25mg)在甲酸(例如，1mL)和甲醛(例如，1mL)中的溶液 100℃在搅拌 3 小时。在冰上冷却之后，溶液用饱和氢氧化钠水溶液(2mL)猝灭并且用 MTBE 提取。将溶剂蒸发并将残余物过滤通过氨基丙基滤筒，得到所需的二甲基胺，为澄清的油状物。

[0235] *顺式*-对映体 41a 和 41b: LCMS R_t = 10.33 min m/z = 320(M+1)。^{1}H NMR($CDCl_3$, δ): 7.4(m, 2H), 7.2(m, 5H), 3.8(m, 1H), 3.0(m, 3H), 2.4(m, 1H), 1.97(s, 6H), 1.9(m, 1H)。^{13}C NMR($CDCl_3$, δ): 145.1, 136.4, 136.3, 131.5, 130.5, 130.4, 129.6, 129.5, 129.1, 128.0, 127.1, 125.0, 66.5, 45.9, 45.8, 29.0, 22.6。

实施例 19: 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)-N-甲基乙胺(47)的合成

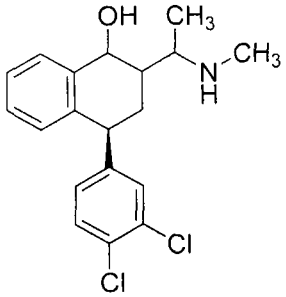


19.1. (S,E)-4-(3,4-二氯苯基)-2-亚乙基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(42)的合成



[0236] 在-78℃向(*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮1(3.0 g, 10.3 mmol)的THF(50 mL)溶液 加入LiHMDS(1.0 M, 12.4 mL, 12.4 mmol)。将反应混合物搅拌20 min，然后加入乙醛(0.55g, 0.70 mL, 12.41 mmol)。将反应混合物搅拌并且在2小时内回温到0℃，然后用饱和的NH_4Cl溶液(10 mL)猝灭。产物用乙酸乙酯提取，干燥并且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1:7至1:5)纯化，得到(*S*,*E*)-4-(3,4-二氯苯基)-2-乙叉基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮42(2.9 g, 88%)。

19.2. (4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(1-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(44)的合成



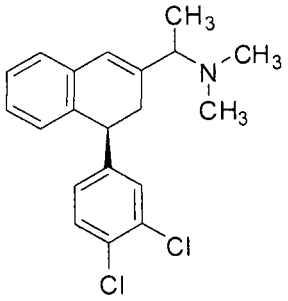
[0237] 在环境温度 向42(0.80 g, 2.52 mmol)的THF(10 mL)溶液加入甲基胺 溶液(2.0 M，在THF中，3.78 mL, 7.56 mmol)。将反应混合物搅拌4 h，然后加入$NaBH_4$(0.44 g, 11.49)。反应混合物搅拌3 h，然后用NH_4Cl饱和溶液(10 mL)猝灭。产物用乙醚提取，干燥并且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷/0.1% DEA=1:7至1:5)纯化，得到(4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(1-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(44)(493 mg, 56%)。

19.3. 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)-N-甲基乙胺(47)的合成

[0238] 向44(480 mg, 1.37 mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液加入TFA(5mL)。反应混合物搅拌2 h，然后浓缩。残余物经过手性的AD柱色谱法(乙醇/MeOH/己烷/DEA=3:2:93:0.1)，得到47，为单独的非对映体。没有测定47侧链中立构中心的绝对立体化学。形成了第二种立体异构体，但是不能分离为纯的形式。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.25(d, *J*= 2.4 Hz, 1 H), 7.19(d, *J*= 7.2

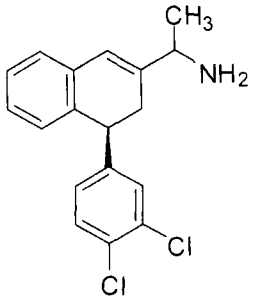
Hz, 1 H), 7.15-7.07(m, 2 H), 6.94(dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.82(d, *J*= 7.2 Hz, 1 H), 6.47(s, 1 H), 4.01(t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.64(q, *J*=6.4 Hz, 1 H), 2.71(dd, *J*=7.6, 16.8 Hz, 1 H), 2.48(dd, *J*=8.0, 16.8 Hz, 1 H), 2.09(broad, 2 H), 1.16(d, *J*=8.0 Hz, 3 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.95, 143.12, 136.21, 134.01, 132.87, 130.42, 130.21, 128.02, 127.60, 127.62, 127.44, 126.78, 121.12, 52.47, 43.21, 32.58, 20.98; ESI MS *m/z* 318.0。

实施例 20: 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)-N,N-二甲基乙胺(48)的合成

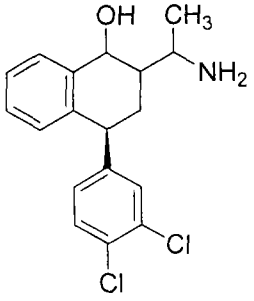


[0239] 向 47(200 mg, 0.60 mmol) 的 MeOH(5mL) 溶液加入 HCHO(35mg, 37%, 1.20 mml)、HCO_2H(0.3 mL)和 $NaB(CN)H_3$(75mg, 1.20 mmol)。将反应混合物搅拌 20 min，然后浓缩。将残余物溶解于 MeOH(2 mL)并且经过反相柱色谱法(CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%)，得到 48(188 mg, 91%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.25(m, 2 H), 7.20(m, 2 H)7.12(m, 2 H), 7.0(dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.83(d, *J*=7.6Hz, 1 H), 6.40(s, 1 H), 4.10(t, *J*=8.4Hz, 1 H), 2.65(d, t, *J*=6.4, 13.2 Hz, 1 H), 2.65(dd, *J*=6.8, 16.4 Hz, 1 H), 2.54(dd, *J*=9.2 , 16.4 Hz, 1 H), 2.21(s, 6 H), 1.01(d, *J*=6.8 Hz, 1 H); ^{13}C NMR(100m Hz, $CDCl_3$) δ 144.87, 142.04, 136.44, 134.67, 132.42, 130.61, 130.45, 128.16, 127.78, 127.53, 177.43, 126.61, 124.19, 124.12, 67.03, 43.72, 43.83, 43.50, 32.36, 16.45; ESI MS *m/z* 346.1

实施例 21: 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺(45)的合成



21.1. (4S)-2-(1-氨基乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(43)的合成

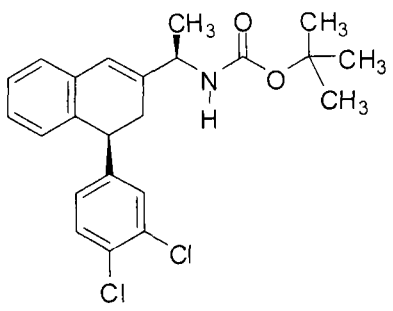
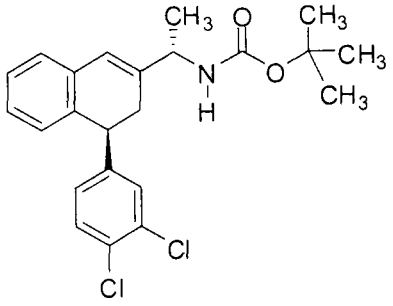


[0240] 在环境温度 向(*S,E*)-4-(3,4-二氯苯基)-2-乙基idene-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(42)(0.60 g, 1.89 mmol)的 THF(8 mL)溶液加入氨溶液(2.0 M, 在MeOH中, 2.83 mL, 5.67 mmol)。将反应混合物搅拌 4 h, 然后加入 $NaBH_4$(0.14 g, 3.78 mmol)。将反应混合物搅拌 2 h, 然后用 NH_4Cl 饱和溶液(8 mL)猝灭。产物用乙醚提取(30 mL x 2), 干燥并且浓缩。残余物 通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷/0.1% DEA=1:7 至 1:5)纯化, 得到(4*S*)-2-(1-氨基乙基)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(43)(0.50 g, 50%)。

21.2. 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺(45)的合成, 为45和46非对映体的混合物

[0241] 向 43(400 mg, 1.19 mmol)的 CH_2Cl_2(5mL)溶液 加入 TFA(5mL)。将反应混合物搅拌 2 h, 然后浓缩。残余物经过反相柱色谱法(CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%), 得到 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺(0.31 g, 77.5%), 为两种非对映异构体(45和 46)的混合物。

21.3. 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(49a, 49b)的合成

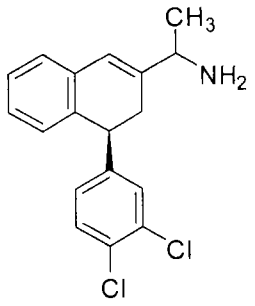
[0242] 向上述混合物(R)-和(S)-1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺(45, 46)(0.3 g, 0.94 mmoL)的CH_2Cl_2(10 mL)溶液加入Et_3N(140 mg, 0.20 mL, 1.42 mmol)和$(BOC)_2O$(250 mg, 1.13 mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌 2 h 然后用NH_4Cl饱和溶液(10.0 mL)猝灭。产物用CH_2Cl_2提取(2 x 15mL)。合并的提取液用饱和盐水洗涤,干燥并且浓缩。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1:5)纯化,得到 1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(339 mg, 86%)的混合物。非对映异构体使用手性的 AD 柱(乙醇/甲醇/己烷/DEA=3:2:95:0.1)分离,得到 1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 49a(快速移动的非对映体,160 mg)和 49b(慢速移到的非对映体,120 mg)。

21.4. 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺(45)的合成

[0243] 向 1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 49b(100 mg, 0.24 mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液 加入 TFA(5mL)。将反应混合物搅拌 2 h,然后浓缩。残余物经过反相柱色谱法(CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%),得到 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺 45(65mg, 85%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33(d, *J*=8.0Hz, 1 H), 7.23(d, *J*= 2.4 Hz, 1 H), 7.19(d, *J*= 7.2 Hz, 1 H), 7.14-7.08(m, 2 H), 6.98(dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.82(d, *J*= 7.2 Hz, 1 H), 6.46(s, 1 H), 4.08(t, *J*=8.4Hz, 1 H), 3.61(q, *J*=6.4 Hz, 1 H), 2.69(dd, *J*=7.6, 16.8 Hz, 1 H), 2.46(dd, *J*=8.8, 16.8 Hz, 1 H), 2.10(宽, 2 H), 1.14(d, *J*=8.0 Hz, 3 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.75, 143.04, 136.16, 134.41, 132.52,

130.53, 130.41, 127.96, 127.80, 127.62, 127.52, 126.80, 121.07, 52.17, 43.68, 32.41, 21.53; ESI MS *m/z* 318.0。

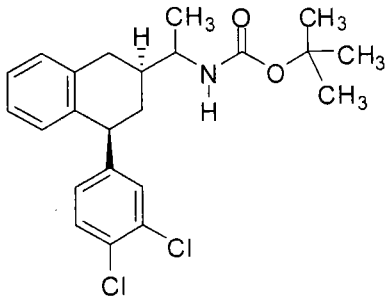
实施例 22: 1-((S)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙胺(46)的合成



[0244] 向 1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 49a(实施例 21.3)(100 mg, 0.24 mmol)的 CH_2Cl_2(2 mL)溶液加入 TFA(2 mL)。将反应混合物搅拌 1 h, 然后浓缩。残余物经过反相柱色谱法(CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%),得到 46(66 mg, 86%)。^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.26(d, *J*= 2.0 Hz, 1 H), 7.20(m, 1 H), 7.16-7.08(m, 2 H), 7.01(dd, *J*=1.6, 8.0Hz, 1H), 6.80(d, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 4.09(t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.59(q, *J*=6.0 Hz, 1 H), 2.60(dd, *J*=6.8, 16.4 Hz, 1 H), 2.53(dd, *J*=8.4, 16.4 Hz, 1 H), 1.38(宽, 2 H), 1.14(d, *J*=6.8 Hz, 3 H); ^{13}CNMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.81, 144.36, 136.15, 134.67, 132.51, 130.52, 130.41, 127.98, 127.77, 127.60, 127.34, 126.70, 120.93, 120.90, 51.91, 43.77, 32.86, 22.11; ESI MS *m/z* 318.0。

实施例 23: 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙胺(51)的合成

23.1. 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(50b)的合成

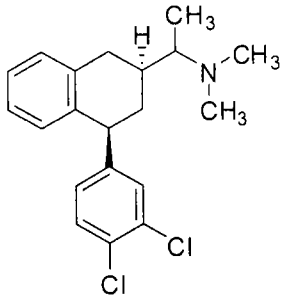


[0245] 向 1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸*叔丁基*酯 49b(实施例 21.3)(60 mg, 0.14 mmol)的乙酸乙酯(6 mL)溶液加入炭载钯(30 mg, 5%)。然后将混合物在氢气(1 atm)下搅拌 1 h。通过硅藻土垫除去催化剂。将滤液浓缩。手性的 AD 柱分离(乙醇/甲醇/己烷/DEA=3:2:95:0.1)得到 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(36 mg, 60%)。

23.2. 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙胺(51)的合成

[0246] 向上述 1-((2*S*,4*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸*叔丁基*酯 50b(50 mg, 0.12 mmol)的 CH_2Cl_2(3 mL)溶液加入 TFA(2 mL)。将反应混合物搅拌 1 h,然后浓缩。残余物经过反相柱色谱法(CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%),得到 51(34 mg, 90%)。^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36(d, *J*= 8.0 Hz, 1 H), 7.26(d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.12(m, 2 H), 7.03(m, 1 H), 7.00(dd, *J*= 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 6.71(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 4.04(dd, *J*=5.2, 12.0 Hz, 1 H), 2.92(m, 2 H), 2.72(dd, *J*=12.4, 16.0 Hz, 1 H), 2.22(m, 2 H), 1.85(m, 1 H), 1.48(q, *J*=12.0 Hz, 1 H), 1.20(d, *J*= 6.0 Hz, 3 H); ^{13}CNMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.45, 138.65, 136.88, 132.65, 130.87, 130.69, 130.46, 129.54, 129.43, 128.43, 126.02, 126.26, 77.45, 51.35, 40.70, 41.77, 37.10, 32.94, 20.25; ESI MS *m/z* 320.0。

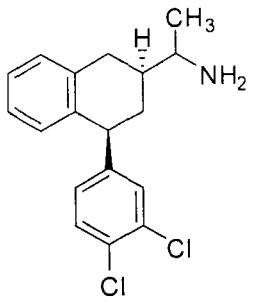
实施例 24: 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-N,N-二甲基乙胺(53)的合成



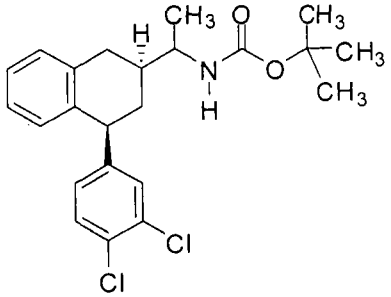
[0247] 向 51(20 mg, 0.063 mmol)的 MeOH(4 mL)溶液加入 HCHO(7.5mg, 37%, 0.25mmol)、HCO_2H(0.10 mL)和 NaB(CN)H_3(19.6 mg, 0.31 mmol)。将反应混合物搅拌 20 min,然后浓缩。将残余物溶解于

MeOH(1 mL)并且经过反相柱色谱法(CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到100%)，得到53(18 mg, 85%)。^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34(d, *J*= 8.4Hz, 1 H), 7.26(d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.12(m, 2 H), 7.04(m, 1 H), 7.00(dd, *J*= 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.73(d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.02(dd, *J*=5.6, 12.4 Hz, 1 H), 2.90(m, 1 H), 2.45(m, 1 H), 2.35(m, 1 H), 2.56(s, 6 H), 2.0(m, 1 H), 1.42(q, *J*=12.0 Hz, 1 H), 1.01(d, *J*= 6.8 Hz, 1 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.77, 139.09, 137.36, 132.50, 130.96, 130.55, 130.23, 129.56, 129.49, 128.49, 126.47, 126.18, 64.10, 46.94, 41.30, 38.71, 38.16, 37.74, 9.19; ESI MS *m/z* 348.2。

实施例25: 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙胺(52)的合成



25.1. 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(50a)的合成



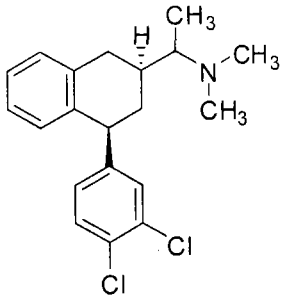
[0248] 向(*S*)-1-((*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 49a(实施例21.3)(60 mg, 0.14 mmol)的乙酸乙酯(8 mL)溶液加入炭载钯(30 mg, 5%)。然后将混合物在氢气(1 atm)下搅拌1 h。通过硅藻土垫滤掉催化剂。将滤液浓缩。手性的AD柱分离(乙醇/甲醇/己烷/DEA=3:2:95:0.1)得到 1-((2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(异构体 2)(40

mg, 67%)。

25.2. (S)-1-((2S, 4S)-4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基)乙胺(52)的合成

[0249] 向上述 1-((2S, 4S)-4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 50a (40 mg, 0.096 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液 加入 TFA (2 mL)。将反应混合物搅拌 1 h, 然后浓缩。残余物经过反相柱色谱法 (CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%), 得到 52 (32.7 mg, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J*= 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 6.72 (d, *J*= 7.6 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J*=5.2, 12.0 Hz, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.78 (dd, *J*=12.0, 15.6 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.51 (q, *J*=12.4 Hz, 1 H), 1.35 (宽, 1 H), 1.14 (d, *J*= 6.4 Hz, 3 H); ^{13}CNMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.67, 138.79, 137.29, 132.64, 130.88, 130.68, 130.41, 129.57, 129.43, 128.43, 126.58, 126.15, 51.16, 46.91, 42.31, 37.48, 32.60, 21.20; ESI MS *m/z* 320.1。

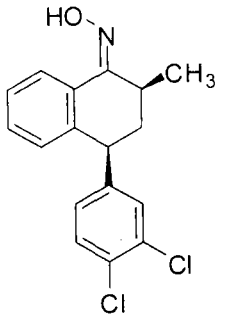
实施例 26: 1-((2S, 4S)-4-(3, 4-二氯苯基)-1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基)-N, N-二甲基乙胺(54)的合成

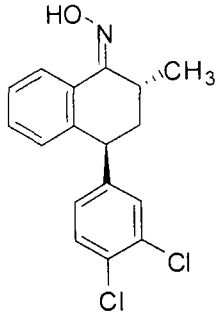


[0250] 向 52 (20 mg, 0.063 mmol) 的 MeOH (3 mL) 溶液 加入 HCHO (7.5mg, 37%, 0.25mmol)、HCO_2H (0.20 mL) 和 $NaB(CN)H_3$ (19.6 mg, 0.31 mmol)。将反应混合物搅拌 10 min, 然后浓缩。将残余物溶解于 MeOH (1.5mL) 并且经过反相柱色谱法 (CH_3CN/H_2O/0.1%甲酸=5%到 100%), 得到 54 (17 mg, 86%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, *J*= 8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*= 1.2 Hz, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.05 (dd, *J*=5.2, 12.0 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.65 (dd, *J*=11.6,

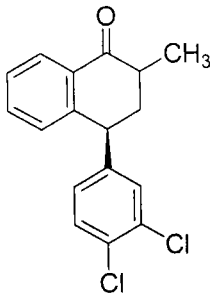
16.4 Hz, 1 H), 2.36(m, 1 H), 2.18(m, 1 H), 1.92(m, 1 H), 1.42(q, *J*=12.4 Hz, 1 H), 0.97(d, *J*= 6.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.79, 138.80, 137.82, 132.61, 130.91, 130.67, 129.57, 129.31, 128.43, 127.03, 126.54, 126.06, 63.90, 47.00, 40.96, 38.74, 38.24, 35.11, 8.90; ESI MS *m/z* 348.2。

实施例 27: (4S,Z)-4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟(57 和 58)的合成





27.1. (4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(55)的合成



[0251] -78℃向(*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(1)(2.0 g, 6.89 mmol)的 THF(50 mL)溶液在 加入 LiHMDS(1.0 M, 在 THF 中, 8.27 mL, 8.27 mmol)。将反应在-78℃混合物搅拌 20 min, 然后加入 MeI(1.17 g, 0.52 mL, 8.27 mmol)。将反应混合物搅拌并且在 2 小时内回温到 0℃。然后用 NH_4Cl 饱和溶液(20 mL)猝灭。产物用乙酸乙酯提取(100 mL x 2), 干燥并且浓缩。残余物 通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1:7 至 1:5)纯化, 得到(*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(56)(0.33 g, 15%)和(4*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(55)(1.25g, 60%)。

27.2. (4S,Z)-4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-

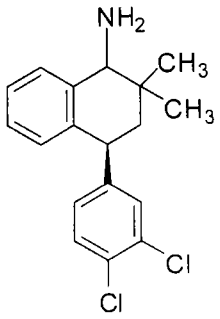
酮肟(57和58)的合成

[0252] 向(4*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(55)(1.2 g, 3.92 mmol)在CH_2Cl_2(30 mL)和MeOH(20 mL)中的溶液加入$NH_2OH \cdot HCl$(0.41 g, 5.92 mmol)和Et_3N(1.19 g, 11.84 mmol)。将反应混合物加热回流。在1 h之后，加入H_2O(10 mL)并将得到的混合物加热回流5h，然后浓缩。残余物 通过纯化硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1:7至1:5)。肟57首先从柱洗脱(0.51 g, 41%)，随后是肟58(0.49, 39%)。

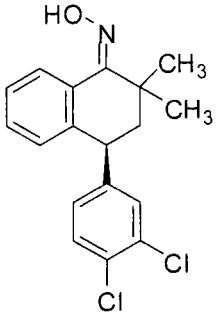
[0253] 异构体57: ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75(dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.44(d, *J*= 8.4 Hz, 1 H), 7.32(d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.26(m, 2 H), 7.06(dd, *J*= 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 6.40(d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 4.10(dd, *J*=7.2, 14.0 Hz, 1 H), 3.45(m, 1 H), 2.30(m, 1 H), 1.75(m, 1 H), 1.30(d, *J*=6.8 Hz, 3 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.59, 143.46, 142.69, 132.96, 131.56, 130.83, 129.61, 128.43, 127.44, 126.81, 125.78, 99.29, 44.01, 38.69, 30.51, 18.43; ESI MS *m/z* 320.2。

[0254] 异构体58: ^1HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49(s, 1 H), 7.97(dd, *J*=2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.38(d, *J*= 8.0 Hz, 1 H), 7.30-7.20(m, 3 H), 6.99(dd, *J*=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.80(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 4.18(dd, *J*=4.4, 11.6 Hz, 1 H), 3.74(m, 1 H), 2.13(d, t, *J*=4.8, 13.6 Hz, 1 H), 1.97(d, t, *J*=4.4, 13.6 Hz, 1 H), 1.64(s, 1 H), 1.30(d, *J*=7.2 Hz, 1 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.72, 145.87, 140.35, 132.83, 130.99, 130.85, 130.16, 129.74, 129.43, 128.40, 127.31, 124.87, 41.09, 38.51, 26.74, 15.85; ESI MS *m/z* 320.2。

实施例28: (4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(59)的合成



28.1. (S,Z)-4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟(60)的合成



[0255] 向(*S*)-4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(56)(0.8 g, 2.51 mmol)在CH_2Cl_2(20 mL)和MeOH(15mL)-H_2O(5mL)柱的溶液加入$NH_2OH \cdot HCl$(0.35g, 5.04 mmol)和Et_3N(1.01 g, 10.1 mmol)。将得到的混合物加热回流5h，然后浓缩。残余物 通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/己烷=1:7至1:5)纯化，得到(*S,Z*)-4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟(60)(0.72 g, 84%)。

28.2. (1R,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-胺(59)的合成

[0256] 向60(30 mg, 0.089 mmol)的乙酸(3 mL)溶液加入炭载钯(30 mg, 5%)。然后将混合物在氢气(1 atm)下搅拌1 h。通过硅藻土垫过滤掉催化剂。将滤液浓缩。得到的残余物通过手性的OJ柱(乙醇/甲醇/己烷/DEA=3:2:95:0.1)纯化，得到59(12.5mg, 44%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.44-7.38(m, 2 H), 7.38-7.24(m, 2 H), 6.81(d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.03(dd, *J*=1.6, 8.0 Hz, 1 H), 4.28(dd, *J*=4.4, 12.4 Hz, 1 H), 2.19(dd, *J*=13.6, 12.4 Hz, 1 H), 2.06(dd, *J*=13.6, 4.4 Hz, 1 H), 1.58(s, 1 H), 1.27(s, 6 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.39, 144.92, 133.53, 133.01,

133.68, 131.19, 131.09, 131.01, 129.24, 128.51, 128.31

实施例 29: 单胺摄取试验的实验条件

[0257] 检验本发明化合物对从大鼠的完整的脑、下丘脑、或纹状体制备的突触体中 5-HT、NE、或 DA 的功能性摄取的抑制作用。最初将化合物以 10μM 一式两份试验，并且如果观察到≥50%的摄取抑制，则将它们一式两份以 10 个不同的浓度试验，以便获得完整的抑制曲线。然后通过抑制曲线的非线性回归分析测定 IC_{50} 值(抑制对照活性50%的浓度)并且列表如下。

29.1. 对于大鼠再摄取转运蛋白的 5-羟色胺功能性摄取试验

[0258] 使用从雄性 Wistar 大鼠的脑皮层分离的在 0.32M 蔗糖缓冲液中的突触体进行 5-HT 摄取的量化。通过在试验化合物和[^{3}H]5-羟色胺(血清素; 0.1 μCi/点)的存在下将突触体(100μg 蛋白质/点)和放射性标记的 5-HT 在 37℃孔中孵育 15 分钟使突触体摄取放射性标记的 5-HT。

[0259] 突触体和[^{3}H]5-羟色胺在包含 25mM $NaHCO_3$、11 mM 葡萄糖和 50μM 抗坏血酸的 pH 7.4 的 Krebs 缓冲液中制备。在孵育之前的 5 分钟过程中，将这个孵育的缓冲液氧化。在 4℃孵育基础对照 15 分钟，以避免任何摄取。在这个孵育之后，通过过滤通过用包含 25mM $NaHCO_3$ 的 Krebs 缓冲液洗涤的 unifilter 96 孔 GFB Packard 板终止摄取，以便除去游离的[^{3}H]5-羟色胺。然后使用闪烁流体用微板闪烁计数器(Topcount, Packard)测量相当于摄取的保留在unifilter上的与突触体结合的放射性。在过量的冷的未标记配体的存在下测量非特异性的结合。通过从总的结合减去非特异性结合得到特异性结合。

[0260] 参考化合物是丙米嗪，其以 10^{-11} M 到 10^{-5}M 的 10 个浓度进行试验以便得到 IC_{50} 值。参见，Perovics 和 Müller, "Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors," *Arzeim. Forsch./Drug Res.*, 45:1145-1148(1995)。

29.2. 对于人再摄取转运蛋白的 5-羟色胺功能性摄取试验

[0261] 使用公开的方法(Gu H, Wall S, Rudnick G. Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence. J Biol Chem. 269(10): 7124-7130, 1994))用 HEK-293 细胞中表达的重组人 5-羟色胺转运蛋白试验对人 5-羟色胺再摄取转运蛋白的抑制。在试验之前将表达人 5-羟色胺转运蛋白的 HEK-293 细胞铺板。将试验化合物和/或媒介物与细胞在改进的 HEPES 缓冲液 pH 7.1 或 pH 7.4 中在 18 到 25℃预孵育 20 分钟，然后加入 65nM 的[^{3}H]5-羟色胺，进行另外的孵育时间(十到三十分钟)。将具有内在化的[^{3}H]5-羟色胺的细胞洗涤并且使用液体闪烁计数器计算摄取到细胞中的氚的量，以测定[^{3}H]5-羟色胺摄取。在包含 10μM 氟西汀的对照反应中测量氚的非特异性结合，并且将其从试验的计数中减去，以修正氚的非特异性结合。相对于未受抑制的对照反应的 50 %或更大(≥50%)的[^{3}H]5-羟色胺摄取减少表示显著的抑制活性。化合物以 10、1、0.1、0.01 和 0.001μM 进行筛选。试验的参考化合物是氟西汀，在典型的实验中得到其 IC_{50} 值为 7.1 nM。

29.3. 对于大鼠再摄取转运蛋白的多巴胺功能性摄取试验

[0262] 使用从雄性 Wistar 大鼠的纹状体分离的在 0.32M 蔗糖缓冲液中的突触体进行多巴胺摄取的量化。通过在试验化合物和[^{3}H] 多巴胺(0.1 μCi/点)的存在下将突触体(20μg 蛋白质/点)和放射性标记的多巴胺在 37℃孵育 15 分钟使突触体摄取放射性标记的多巴胺。实验在深孔中进行。

[0263] 突触体和[^{3}H] 多巴胺在包含 25mM $NaHCO_3$、11 mM 葡萄糖和 50μM 抗坏血酸的 pH 7.4 的 Krebs 缓冲液中制备。在孵育之前的 5 分钟，将这个孵育缓冲液氧化。在 4℃孵育基础对照 15 分钟，以避免任何摄取。在这个孵育之后，通过过滤通过用包含 25mM $NaHCO_3$ 的 Krebs 缓冲液洗涤的 unifilter 96 孔 GFB Packard 板终止摄取，以便除去游离的[^{3}H] 多巴胺。然后使用闪烁流体用微板闪烁计数器(Topcount, Packard)测量相当于摄取的保留在 unifilter 上的与突触体结合的放

射性。

[0264] 参考化合物是GRB12909，其以 10^{-11} M到 10^{-6}M的8个浓度进行试验以便得到 IC_{50}值。参见，Jankowsky等人，"Characterization of sodium-dependent [^{3}H]GBR-12935 binding in brain: a radioligand for selective labeling of the dopamine transport complex," *J. Neurochem*, 46:1272-1276(1986)。

29.4. 对于人再摄取转运蛋白的多巴胺功能性摄取试验

[0265] 使用公开的方法(Pristupa, Z.B., Wilson, J.M., Hoffman, B.J., Kish, S.J. and Niznik, H.B. Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [^{3}H]GBR 12,935 binding. Mol. Pharmacol. 45: 125-135, 1994)使用在CHO-K1或HEK293细胞中表达的重组人多巴胺转运蛋白试验对人多巴胺再摄取转运蛋白的抑制。在试验之前将表达人重组体多巴胺转运蛋白的CHO-K1或HEK293细胞铺板。将试验化合物和/或媒介物与细胞在改进的HEPES缓冲液pH 7.1或pH 7.4中在18到25℃预孵育20分钟，然后加入50 nM的[^{3}H]多巴胺，进行另外的孵育时间(10到30分钟)。在洗涤细胞以除去未内在化的[^{3}H]多巴胺之后，将细胞溶解，并且使用液体闪烁计数器测量裂解液中氚的量，以测定[^{3}H]多巴胺摄取。在包含10μM诺米芬辛的对照反应中测量氚的非特异性结合，并且将其从试验的计数中减去，以修正氚的非特异性结合。相对于未受抑制的对照反应的50%或更大(≥50%)的[^{3}H]多巴胺摄取减少表示显著的抑制活性。化合物以10, 1, 0.1, 0.01和0.001μM进行筛选。试验的参考化合物是诺米芬辛，在典型的实验中得到其 IC_{50}值为11 nM。

29.5. 对于大鼠再摄取转运蛋白的去甲肾上腺素功能性摄取试验

[0266] 使用从雄性Wistar大鼠的下丘脑分离的在0.32M蔗糖缓冲液中的突触体进行去甲肾上腺素摄取的量化。通过在试验化合物和[^{3}H]-去甲肾上腺素(0.1 μCi/点)的存在下将突触体(100μg蛋白质/

点)和放射性标记的去甲肾上腺素在37℃孵育20分钟使突触体摄取放射性标记的去甲肾上腺素。实验在深孔中进行。

[0267] 突触体和[^{3}H]-去甲肾上腺素在包含 25mM $NaHCO_3$、11 mM葡萄糖和50μM抗坏血酸的pH 7.4的Krebs缓冲液中制备。在孵育之前的5分钟，将这个孵育缓冲液氧化。在4℃孵育基础对照20分钟，以避免任何摄取。在这个孵育之后，通过过滤通过用包含25mM $NaHCO_3$的Krebs缓冲液洗涤的unifilter 96孔GFB Packard板终止摄取，以便除去游离的[^{3}H]-去甲肾上腺素。然后使用闪烁流体用微板闪烁计数器(Topcount, Packard)测量相当于摄取的保留在unifilter上的与突触体结合的放射性。

[0268] 参考化合物是普罗替林，其以 10^{-11} M到 10^{-5}M的13个浓度进行试验以便得到 IC_{50} 值。参见，Perovics 和 Muller, "Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors," *Arzeim. Forsch./Drug Res.*, 45:1145-1148(1995)。

29.6. 对于人再摄取转运蛋白的去甲肾上腺素功能性摄取试验

[0269] 使用公开的方法(Galli A, DeFelice LJ, Duke BJ, Moore KR, Blakely RD. Sodium dependent norepinephrine-induced currents in norepinephrine-transporter-反式 fected HEK-293 cells blocked by cocaine and antidepressants. *J. Exp. Biol.* 198: 2197-2212, 1995)用在HEK293或MDCK细胞中表达的重组人去甲肾上腺素转运蛋白试验对人去甲肾上腺素再摄取转运蛋白的抑制。在试验之前将细胞铺板。将试验化合物和/或媒介物与细胞在改进的 HEPES缓冲液pH 7.1或pH 7.4中在18到25℃预孵育20分钟。在预孵育之后，加入25nM [^{3}H]去甲肾上腺素，保持另外的孵育时间(10到20分钟)。在洗涤细胞以除去未内在化的[^{3}H]去甲肾上腺素之后，将细胞溶解，并且使用液体闪烁计数器测量裂解液中氚的量，以测定[^{3}H]去甲肾上腺素摄取。在包含10μM丙米嗪(或10μM尼索西汀)的对照反应中测量氚的非特异性结合，并且将其从试验的计数中减去，以修正

氚的非特异性结合。相对于未受抑制的对照反应的 50 %或更大(≥ 50%)的[^{3}H]去甲肾上腺素摄取减少表示显著的抑制活性。化合物以 10、1、0.1、0.01 和 0.001 μM 进行筛选。试验的参考化合物是地昔帕明和尼索西汀，在典型的实验中得到其 IC_{50} 值分别为 1.9 nM 和 5.3 nM。

29.7. 结果

[0270] 单胺摄取试验的结果总结在以下表 6 中。

表 6: 单胺摄取试验的体外结果

化合物编号	人 IC_{50} (nM)		
	SERT	NET	DAT
6a	46	124	350
6b	1830	731	408
6c	84	855	894
6d	108	174	175
7a	6	27	114
7b	125	117	62
7c	8	45	281
7d	107	73	72
8a	7	167	454
8b	108	174	176
8c	3	164	273
8d	20	98	319
14a	2	28	11
14b	19	257	111
14c	1	92	45
14d	61	371	92
15a	9	72	125
15b	54	126	103
15c	23	210	111
15d	16	372	484

化合物编号	人 IC_{50}(nM) SERT	NET	DAT
16a 顺式对映体的混合物	311	565	332
16b 反式对映体的混合物	970	309	339
23a	117	710	371
23b	1300	48	67
23c	2360	36	21
23d	48	65	48
25a	1	26	32
25b	79	158	50
32a.1	162	1210	1080
32a.2	130	467	415
32a.3	4380	1050	1500
32a.4	958	786	1680
32b.1	359	2328	83
32b.2	307	2315	496
32c.1	68	571	18
32c.2	29	112	109
32c.3	105	198	92
32c.4	209	111	78
33a.1	475	2310	781
33a.2	156	2260	396
33a.3	207	1170	2290
33a.4	808	1700	1410
33c.1	24	943	194

化合物编号	人 IC_{50}(nM)		
	SERT	NET	DAT
33c.2	8	684	67
33c.3	616	906	83
33c.4	92	1899	224
36a	1090	3454	511
36b	2521	7087	1603
36c	26	745	88
36d	868	1615	204
37a	355	2379	235
37b	742	499	106
37c	70	1186	284
37d	3153	1005	36
40a	2468	>10,000	3407
40b	7725	>10,000	1792
41a	3165	>10,000	2276
41b	9737	>10,000	1124
45	876	53	174
46	50	580	1660
47	44	1180	1140
48	134	2720	2440
51	2	12	30
52	8	122	622
53	58	399	495
54	815	1700	1900
57	3180	3890	997
58	1700	2840	436
59	5502	>10000	1083

[0271] 在表 6 中，化合物编号相当于用于上述方案和实施例中的那些。另外，在表 I 中使用以下缩写：SERT，5-羟色胺转运蛋白；NET 去甲肾上腺素转运蛋白；和 DAT，多巴胺转运蛋白。

[0272] 这些结果显示，本发明的化合物对 NE、DA、和/或 5-HT 的神经元摄取表现出有效的抑制，并且有利地可以与各种现有治疗剂的效力相比较。例如，报告的被批准和上市的药物的效力(IC_{50} 或 K_i 值)为：氟西汀(PROZAC®)，对于人 5-HT reuptake 转运蛋白的抑制为 7 nM；哌甲酯(RITALIN®)，对于人多巴胺和去甲肾上腺素再摄取转运

蛋白的抑制分别为 193 nM 和 38 nM; 阿米替林(ELAVIL®)，对于人去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取转运蛋白的抑制分别为 13 和 3 nM; 和文拉法辛(EFFEXOR®，所谓的 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂，或 SNRI)，对于人 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取转运蛋白的抑制分别为 145 和 1420 nM。本发明的化合物表现出的对 NE、DA 和/或 5-HT 的神经元摄取的多重抑制通过同时并且用相同的剂量范围提高脑中的各种单胺水平而无需滴定单独的药物为临床医生提供了更有效治疗 CNS 病症的能力，所述 CNS 病症包括但不限于情感障碍、脑功能障碍、焦虑症、神经性疼痛、和偏头痛。

[0273] 本发明的范围不受在实施例中公开的具体实施方案的限制，所述具体实施方案意在说明本发明的几个方面，并且功能上等价的任何实施方案都在本发明的范围内。实际上，除了本文中表示和描述的那些之外的各种修饰对于本领域技术人员来说是显而易见的并且意在都被包括在随后的权利要求的范围内。