

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C211/58
C07C209/24
C07D311/74

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95106177.1

[45]授权公告日 2000 年 5 月 3 日

[11]授权公告号 CN 1051990C

[22]申请日 1990.2.26 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 95106177.1

分案原申请号 90100962.8

[30]优先权

[32]1989.2.27 [33]US [31]315752

[73]专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 M·E·弗洛 J·M·肖斯

R·D·泰特斯

[56]参考文献

EP0052932 1982. 6. 2

EP0272534 1988. 6. 29

EP0279150 1988. 8. 24

审查员 黄 赤

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

权利要求书 3 页 说明书 47 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备环取代的 2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘的方法

[57]摘要

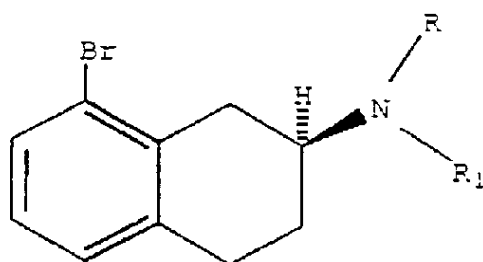
本发明提供了一种制备对 5-羟色胺 1A 受体具有结合活性的新型环取代 2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘类化合物的方法,该方法包括用具有光学活性的对硝基苯乙胺使相应的 2-四氢萘酮还原胺化,将所得的 N-(α -甲基 对硝基苄基)-2-氨基四氢化萘分离为其光学异构体,以及从该异构体上脱除对硝基苄基,从而得到具有光学活性的四氢化萘产物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

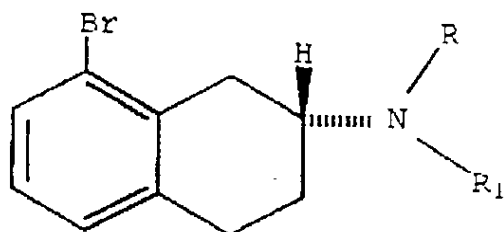
1. 一种制备具有光学活性的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的方法, 该方法包括用具有光学活性的对硝基苯乙胺使相应的 2-四氢萘酮还原胺化, 将所得的 N-(α -甲基对硝基苄基)-2-氨基四氢化萘分离为其光学异构体, 以及从该异构体上脱除对硝基苄基, 从而得到具有光学活性的四氢化萘产物。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中具有光学活性的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘具有下式:



其中 R 和 R₁ 为氢。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中具有光学活性的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘具有下式:



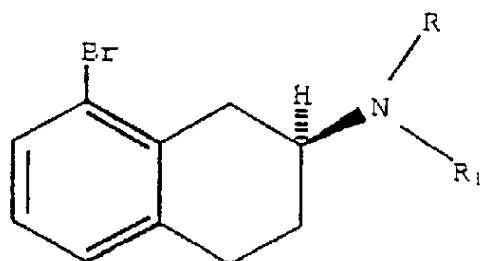
其中 R 和 R₁ 为氢。



4. 如权利要求 1 所述的方法, 该方法进一步包括用式 R₄-C-X

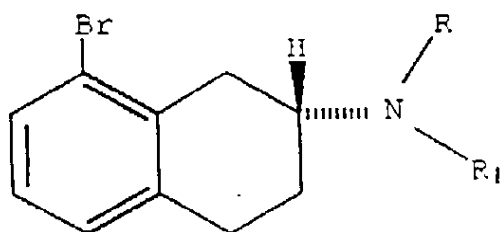
的化合物使 N- (α - 甲基对硝基苄基) - 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘酰化, 其中 R_4 为 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 $C_1 - C_3$ 烷基、乙烯基或环丙基, X 为氯、溴或碘; 然后使所得的酰胺还原; 每个步骤独立地在脱除对硝基苄基之前进行。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中具有光学活性的 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘具有下式:



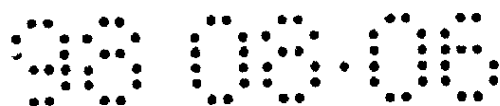
其中 R 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基、环丙基甲基或苯基 ($C_1 - C_4$ 烷基); R_1 为氢。

6. 如权利要求 4 所述的方法, 其中具有光学活性的 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘具有下式:



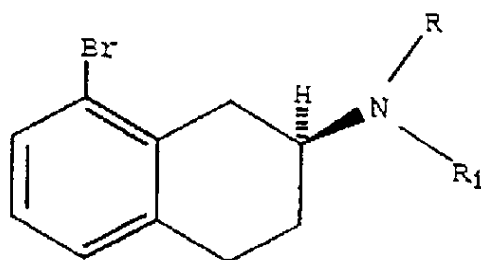
其中 R 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基、环丙基甲基或苯基 ($C_1 - C_4$ 烷基); R_1 为氢。

7. 如权利要求 4 所述的方法, 该方法进一步包括用式 $R_1 - X$ 的化合物使具有光学活性的 2 - 氨基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘烷基化,



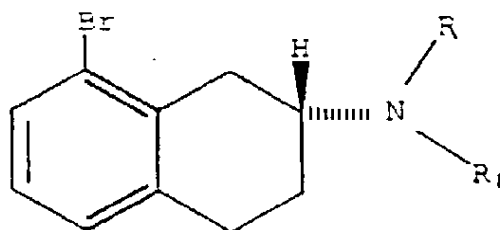
其中 R_1 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基、环丙基甲基或苯基 ($C_1 - C_4$ 烷基),
X 为氯、溴或碘。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中具有光学活性的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘具有下式:



其中 R 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基、环丙基甲基或苯基 ($C_1 - C_4$ 烷基);
 R_1 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基或环丙基甲基。

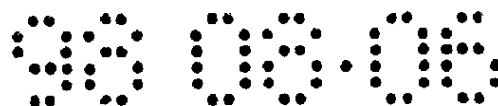
9. 如权利要求 7 所述的方法, 其中具有光学活性的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘具有下式:



其中 R 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基、环丙基甲基或苯基 ($C_1 - C_4$ 烷基);
 R_1 为 $C_1 - C_4$ 烷基、烯丙基或环丙基甲基。

10. 如权利要求 7、8 或 9 中任一项所述的方法, 其中 R 和 R_1 为 $C_1 - C_4$ 烷基。

11. 如权利要求 10 所述的方法, 其中 R 和 R_1 为丙基。



说明书

制备环取代的 2-氨基-1, 2, 3, 4- 四氢化萘的方法

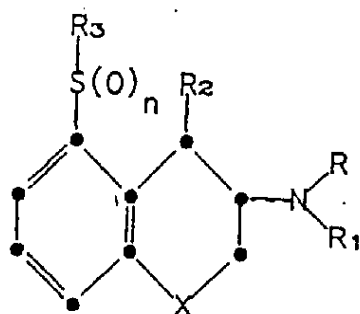
在过去的几年中, 人们已经越来越清楚地了解到, 神经递质 5-羟色胺 (5-HT) 直接或间接地与许多生理现象有关, 这些现象包括食欲、记忆力、温度调节、睡眠、性行为、焦虑、抑郁和致幻行为 (Glennon . R. A., J. Med. Chem. 30:1, 1987) .

现已认识到, 5-HT 受体有多种类型。这些受体已被分类为 5-HT₁、5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体, 前者又可分为 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C} 和 5-HT_{1D} 几个亚类。

现在, 我们已发现了对 5-HT_{1A} 受体具有高度结合亲和性的一类化合物。这些化合物由于具有 5-HT_{1A} 激动活性, 可用于治疗如性功能障碍、焦虑、抑郁及饮食失调 (如厌食) 等疾病。

本发明提供新的环取代的 2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘和 3-氨基苯并二氢吡喃类化合物, 这些化合物对 5-HT_{1A} 受体是具有选择性的激动剂。

更具体地说, 本发明涉及具有下式的一类化合物及其可药用的酸加成盐:



其中 R 为 C_1-C_4 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基
(C_1-C_4 烷基)；

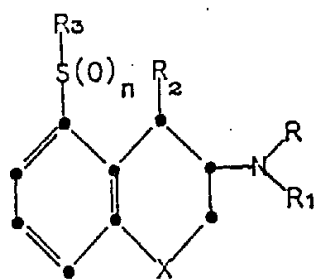
R_2 为氢或甲基；

X 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

R_3 为 C_1-C_8 烷基、芳基、取代芳基、芳基(C_1-C_4 烷基)、
取代芳基(C_1-C_4 烷基)、或 C_5-C_7 环烷基；

n 为 0、1 或 2。

本发明还提供一种药物制剂，该制剂含有与可药用载体、稀释剂
或赋形剂结合的具有下式的化合物及其可药用酸加成盐：



其中 R 为 C_1-C_4 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基
(C_1-C_4 烷基)；

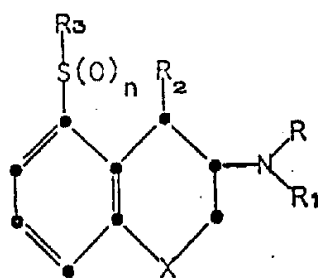
R_2 为氢或甲基；

X 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

R_3 为 C_1-C_8 烷基、芳基、取代芳基、芳基(C_1-C_4 烷基)、
取代芳基(C_1-C_4 烷基)、或 C_5-C_7 环烷基；

n 为 0、1、或 2。

本发明的另一个具体方案是一种在 5-H T₁A 受体处产生生物反应的方法。更具体地说，另一些具体方案是一些治疗与哺乳动物 5-H T₁A 部位激活减弱有关的多种疾病的方法。这些疾病包括焦虑、抑郁、性功能障碍、及饮食失调。这些方法中的任一种都应用一种具有下式的化合物及其可药用的酸加成盐：



其中 R 为 C₁ - C₄ 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

R₁ 为氢、C₁ - C₄ 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基 (C₁ - C₄ 烷基)；

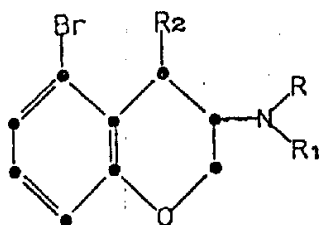
R₂ 为氢或甲基；

X 为 -CH₂- 或 -O-；

R₃ 为 C₁ - C₈ 烷基、芳基、取代芳基、芳基 (C₁ - C₄ 烷基)、取代芳基 (C₁ - C₄ 烷基)、或 C₆ - C₇ 环烷基；

n 为 0、1、或 2。

本发明的另一个具体方案是一类新的苯并二氢吡喃类化合物，这些化合物可用作制备某些本发明化合物过程中的中间体。这些化合物具有下式：



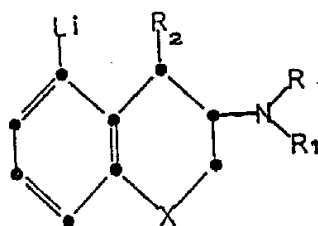
其中 R 为 C_1-C_4 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基
(C_1-C_4 烷基)；

R_2 为氢或甲基。

本发明的另一具体方案是一类新的含锂中间体及一种使用这些中间体的方法，这些中间体可用于制备本发明的化合物。

这些含锂化合物具有下式：



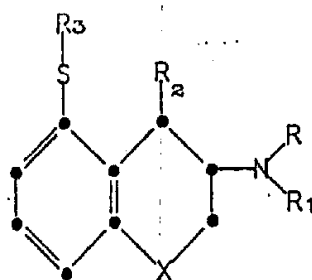
其中 R 为 C_1-C_4 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基
(C_1-C_4 烷基)；

R_2 为氢或甲基；

X 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ 。

本发明应用含锂中间体的方法是一种制备具有下式的化合物的方法：



其中 R 为 C_1-C_4 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

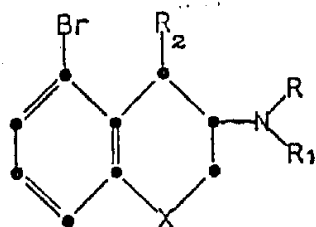
R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基
(C_1-C_4 烷基)；

R_2 为氢或甲基；

X 为 $-CH_2-$ 或 $-O-$ ；

R_3 为 C_1-C_8 烷基、芳基、取代芳基、芳基(C_1-C_4 烷基)、
取代芳基(C_1-C_4 烷基)、或 C_6-C_7 环烷基；

该方法包括：使具有下式的化合物与烷基锂反应生成相应的 8-
锂化合物，



其中 R、 R_1 、 R_2 和 X 如上所限定，

再使 8-锂化合物与式 $R_3-S-S-R_3$ (其中 R_3 如上所限定) 的化
合物反应。

在上述各结构式中，术语“ C_1-C_4 烷基”指含有 1-4 个碳原
子的直链或支链烷基链。这样的 C_1-C_4 烷基有甲基、乙基、正丙基、
异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

术语“芳基”指不论是碳环还是杂环的芳香结构。这类环结构的
例子有苯基、萘基、呋喃基、吡啶基、噻吩基等。

该芳基可以含有一个环取代基。典型环取代基的例子有 C_1-C_3
烷基、 C_1-C_3 烷氧基、卤素、羟基、 C_1-C_3 烷硫基、三氟甲基等。

在前面的叙述中，术语“ C_1-C_3 烷氧基”指甲氧基、乙氧基、

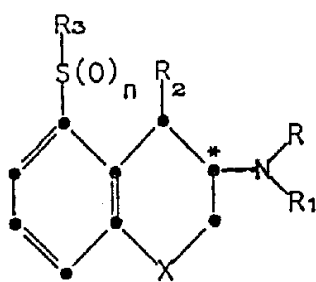
正丙氧基和异丙氧基中的任意一个；术语“卤素”指氟、氯、溴、碘中的任意一个；术语“ $C_1 - C_3$ 烷硫基”指甲硫基、乙硫基、正丙硫基和异丙硫基中的任意一个。

虽然所有本发明化合物都可用于治疗与哺乳动物 5-H T₁A 受体激活减弱有关的多种疾病，但可优选某些化合物。例如， R_2 优选为氢。

R 和 R_1 优选都为 $C_1 - C_4$ 烷基，更为优选的是都为正丙基。此外， n 优选为 0。

R_3 优选为 $C_1 - C_3$ 烷基、取代芳基、或取代芳基（ $C_1 - C_4$ 烷基），最优选为甲基。

本发明化合物具有一个不对称碳，此不对称碳体是在下式中标以星号的碳原子：



因此，每个化合物都以其各自的 *d* 和 *l* 立体异构体及这两种异构体的外消旋混合物存在。因此，本发明化合物不仅包括 *d* *l* 外消旋体，而且包括它们各自的光学活性 *d* 和 *l* 异构体。

此外，在 R_2 为甲基时，在 R_2 取代基处出现了第二个不对称碳，产生了另一类立体异构体。

如上所述，本发明包括由上式限定的化合物的可药用酸加成盐。因为本发明化合物为胺类化合物，所以本质上为碱性，因而可以与多

种无机和有机酸中的任一种酸反应而形成可药用的酸加成盐。因为本发明化合物的游离胺在室温下一般为油状物，所以最好将游离胺转化为其相应的可药用酸加成盐以便于处理和服用，因为后者在室温下通常为固体。常用来形成这类盐的酸有无机酸，如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等；以及有机酸，如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。因此这类可药用盐的例子有硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的可药用酸加成盐是与诸如盐酸和氢溴酸等无机酸形成的盐，以及与诸如马来酸等有机酸形成的盐。

此外，这些盐中有些可与水或有机溶剂如乙醇形成溶剂化物。这些溶剂化物也包括在本发明化合物中。

下列化合物进一步举例说明包括在本发明范围内的化合物：

1-甲基-2-(二正丙基氨基)-8-甲硫基-1,2,3,4-四氢化萘；

2-乙氨基-8-乙硫基-1,2,3,4-四氢化萘；

2-(N-甲基-N-苄基氨基)-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-二烯丙基氨基-8-乙硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

1-甲基-2-二乙基氨基-8-乙亚磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

1-甲基-2-(二正丙基氨基)-8-乙磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

1-甲基-2-苄基甲基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

1-甲基-2-(正丙基氨基)-8-正丙硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-二甲基氨基-8-苯磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-(二环丙基甲基氨基)-8-(对甲苯磺酰基)-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-(二正丙基氨基)-8-(对氯苯磺酰基)硫-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-乙氨基-8-正丙硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-正丁氨基-8-乙硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-(二正丙基氨基)-8-正辛硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

2-(二正丙基氨基)-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘;

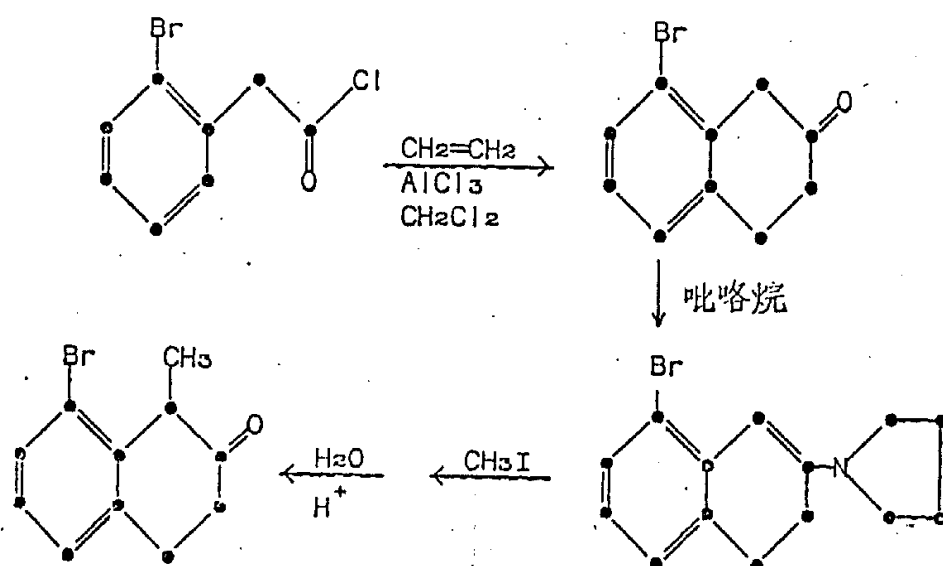
3-(二正丙基氨基)-5-甲硫基苯并二氢吡喃; 等等。

本发明化合物可以用本领域普通技术人员熟知的方法来制备。X

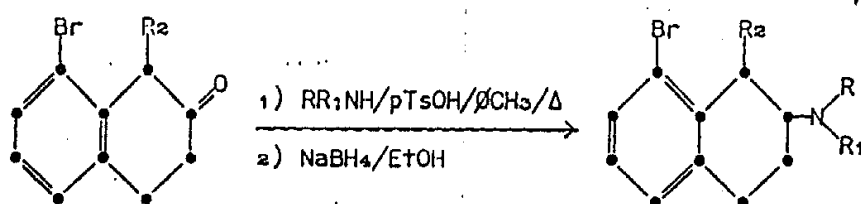
为 $-\text{CH}_2-$ 的化合物最好是通过制备 8-溴-2-四氢萘酮来合成。然后用所需的胺使 8-溴-2-四氢萘酮还原胺化，之后再用所需的硫取代基置换溴取代基。

这些反应的反应式如下：

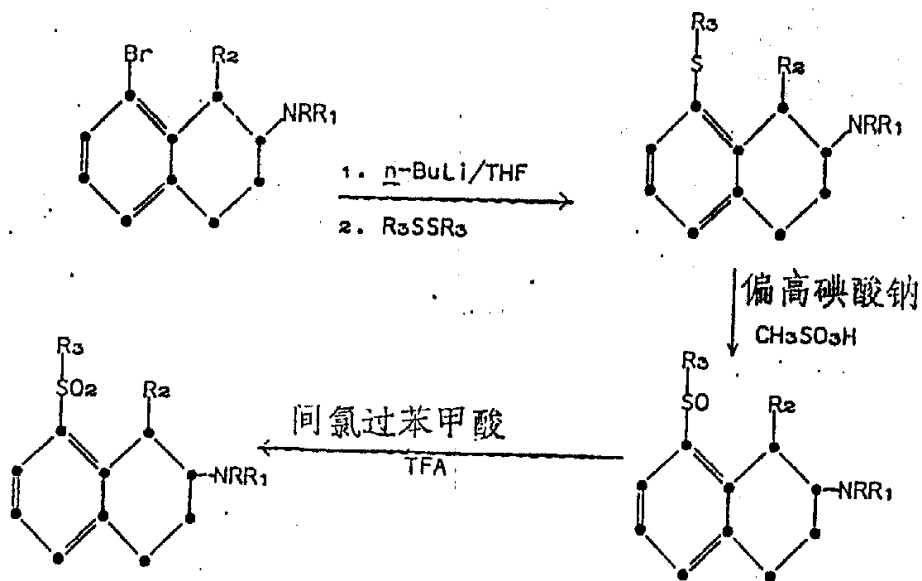
A. 8-溴-2-四氢萘酮和 8-溴-1-甲基-2-四氢萘酮的合成



B. 还原胺化



C. 通过锂化置换溴环取代基



如上所示，8-溴-2-四氢萘酮是一种中间体，该中间体在经过还原胺化及用适当的二硫化物处理后，生成本发明化合物和/或可作为中间体而用于制备本发明化合物的化合物。

四氢萘酮类化合物可以利用多种公认方法中的任意一种来得到。例如，它们可以由适当环取代的苯乙酰氯与乙烯在氯化铝存在下进行弗瑞德-克来福特反应来制备。

当本发明化合物中的R₂为甲基时，甲基取代的8-溴-2-四氢萘酮可以由相应的未取代的8-溴-2-四氢萘酮来制备。首先用吡咯烷处理8-溴-2-四氢萘酮，生成相应的1,2-二氢-3-吡咯烷基萘。后者经甲基碘和酸水解处理即生成所要的8-溴-1-甲基-2-四氢萘酮。

四氢萘酮一经形成，即可通过用经过选择的胺进行简单的还原胺化而使其转化为2-氨基-8-溴-1,2,3,4-四氢化萘，后者可用作本发明化合物的中间体。首先使四氢萘酮与胺反应形成相应的烯胺，然后用硼氢化钠将该烯胺还原为四氢化萘。

用 2-氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘来制备本发明化合物的方法是通过用烷基锂（最好是正丁基锂）进行锂化反应而形成新的含锂中间体。然后用适当的二硫化物处理活泼的含锂中间体，生成本发明的 8-硫化合物。这些中间体和方案都是本发明的又一方面。

也可以先对 8-溴-2-四氢萘酮进行保护，然后再进行锂化和用适当二硫化物处理。新得到的 8-硫-2-四氢萘酮在脱保护后即可还原胺化为本发明化合物。

X 为氧的本发明化合物可以通过如上所述的还原胺化和溴置换来得到，但要使用 5-溴-3-苯并二氢吡喃酮。该分子可以通过以间溴苯酚起始的顺序复杂的一系列反应制得。详细的反应顺序将在下面的实例中给出。简言之，就是在碳酸钾存在下用烯丙基溴处理间溴苯酚，生成烯丙基 3-溴苯基醚。在 N, N-二甲基苯胺存在下加热该醚使其转化为 2-烯丙基-3-溴苯酚。该苯酚经过与氯乙酸乙酯反应而转化成 2-烯丙基-3-(羧基甲氧基)溴苯的乙基酯。用臭氧进行氧化而后进行还原后处理，就将烯丙基转化成甲酰基甲基取代基，然后用琼斯试剂将该取代基进一步氧化成羧甲基取代基，所得产物为 (2-羧甲基-3-溴)苯氧基乙酸乙酯。用乙醇和氯化氢气体把这个部分酯转化为二乙酯。在叔丁醇钾存在下，把这个二酯环化为 4-乙氧羰基-5-溴-3-苯并吡喃酮和 2-乙氧羰基-5-溴-3-苯并吡喃酮的混合物。后者经过在酸存在下加热，即转化为 5-溴-3-苯并二氢吡喃酮。

8-硫化合物经过用偏高碘酸钠处理后，可被氧化成相应的 8-亚磺酰基化合物，它们也是本发明的化合物。另一些本发明化合物即

8-磺酰基化合物，可以通过用间氯过苯甲酸处理8-亚磺酰基化合物而得到。

本发明外消旋体中的各光学活性异构体也被看作是本发明的一部分。这些光学活性异构体可以由它们各自的光学活性前体通过上述方法来制备，也可以通过拆分外消旋混合物来制备。这种拆分可以在拆分试剂存在下通过层析或重复结晶来进行。特别有用的拆分试剂有d和l酒石酸、d和l苯二甲酰基酒石酸等。

本发明的另一方面涉及本发明化合物的光学活性异构体的一种特殊制备方法。如上所述，本发明化合物一般而简便地是通过8-取代的2-四氢萘酮或5-取代的3-苯并二氢吡喃酮来制备的。这两个中间体都可以用光学活性的 α -苯乙胺进行还原烷化，然后用公认的方法如层析将所得的非对映体混合物分开。切下 α -苯乙基部分，即生成相应取代的、具有光学活性的2-氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘或3-氨基苯并二氢吡喃。

除去苯乙基部分的必要条件较为苛刻，并且有可能会破坏核心四氢化萘或苯并二氢吡喃分子的完整性。现已发现，如果所用的特定 α -苯乙胺是对硝基- α -苯乙胺，则切除反应可以以简便而有效得多的方式进行，只需要温和的切除反应条件。正是这样一种方法构成了本发明的另一方面。

本发明的对硝基- α -苯乙基部分的切除，是通过还原对位硝基而后对生成的对氨基- α -苯乙基部分进行酸催化的溶剂分解而实现的。硝基的还原可以利用许多种还原剂或利用催化加氢来进行，还原剂包括例如三氯化钛、氢化铝锂或锌/乙酸。当在室温或（在某些情况下）更高温度下用水或醇处理还原产物的单盐酸盐（或其它一价盐）

时，即发生溶剂分解切除反应。除去对硝基- α -苯乙基部分的一个特别简便的条件是，在甲醇中用铂催化剂进行胺的单盐酸盐的加氢反应。

作为本发明化合物的中间体，特别有用的是相应的8-溴四氢化萘类。现已发现，光学活性形式的8-溴化合物不能用常规方法得到，但可用上述应用对硝基- α -苯乙胺的方法制得。因此，本发明的另一方面涉及具有光学活性的8-溴四氢化萘类化合物。这些化合物具有下列二式之一：



在上式中，R为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、或环丙基甲基；

R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、烯丙基、环丙基甲基、或芳基
(C_1-C_4 烷基)。

在本发明化合物的合成中用作起始原料的化合物是熟知的，并且易于用本领域普通技术人员常用的标准方法来完成。

本发明的可药用酸加成盐一般是通过使本发明的1, 2, 3, 4-四氢化萘或苯并二氢吡喃与等摩尔量或过量的酸反应而形成的。一般将反应物混合在互溶剂如乙醚或苯中，通常在约1小时至10天内从溶液中沉淀出盐，可以通过过滤进行分离。

下列实例进一步说明本发明化合物及其合成方法。这些实例决不是要限制本发明的范围，请不要误解。

除非另外指出，下列实例中出现的 NMR 数据均为主题化合物游离碱的数据。

实 例 1

2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的制备。

A. 2-二正丙基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘

向 8-溴-2-四氢萘酮 (3.0 g, 13.3 mmol) 的甲苯 (25 ml) 溶液中加入二正丙胺 (3.5 ml, 26 mmol) 和对甲苯磺酸 (100 mg, 0.52 mmol)。将反应物加热回流，以迪安-斯达克榻分水器收集水。4 小时后，真空浓缩反应物得深色液态的 8-溴-2-二丙基氨基-3, 4-二氢化萘，将其立即溶解于甲醇 (50 ml) 和乙酸 (5 ml) 中。然后在该溶液中加入硼氢化钠 (2.0 g, 52.9 mmol)，混合物在室温下搅拌 18 小时。

然后用 6 N 盐酸稀释反应混合物，室温下搅拌 1 小时后真空浓缩。将残余物溶于水中并用乙醚洗一次。剩下的水相用氢氧化铵使其呈强碱性，并用二氯甲烷充分萃取。合并这些有机相，干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩得深色油状的粗制标题化合物。在碱性氧化铝上进行层析 (二氯甲烷) 纯化，得无色油状产物。形成盐酸盐。重结晶 (乙醇/乙醚) 后得无色结晶固体 (1.30 g, 28%, mp = 155°C)。

另一种方法是，向 8-溴-2-二丙基氨基-3, 4-二氢化萘 (44.4 mmol) 的四氢呋喃 (100 ml) 溶液中，加入氰基硼氢化钠 (2.86 g, 45.5 mmol)，该悬浮液用氯化氢饱和。搅拌 4 小时后，将反应混合物倾入 15% 氢氧化钠水溶液 (500 ml) 中，再搅拌 2 小时。该混合物用乙醚萃取，合并醚萃取液，用水洗，

用饱和氯化钠水溶液洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得浅橙色油状的粗制标题化合物。经碱性氧化铝层析 (二氯甲烷) 纯化, 得浅黄色油状产物 (7.8 g, 57%)。

元素分析: 计算 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NBr}\cdot\text{HCl}$:
理论值: C, 55.42; H, 7.27; N, 4.04;
实测值: C, 55.53; H, 7.22; N, 3.84.

MS: 311(17), 309(16), 282(100), 280(100), 211(30),
209(32), 130(92), 129(54), 128(40), 115(32), 72(43).

NMR (CDCl_3): 7.6-7.25(m, 1H), 7.2-6.9(m, 2H), 3.35-2.80(m, 5H), 2.80-2.40(m, 4H), 2.40-1.20(m, 6H),
1.19-0.80(t, $J=7$ Hz, 6H).

B. 2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

于 -78°C 下, 向 8-溴-2-二正丙基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (600 mg, 1.93 mmol) 的四氢呋喃 (20 ml) 溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (1.6 M, 1.9 ml, 3.04 mmol)。在 -78°C 搅拌该溶液 1 小时, 形成浅橙色溶液。加入二甲基二硫化物 (0.24 ml, 3.00 mmol), 使反应混合物逐渐升温至室温。将该无色溶液用水稀释并用二氯甲烷萃取。合并二氯甲烷萃取液, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得浅黄色油状的粗产物。经闪式层析 (3% 甲醇在二氯甲烷+微量 NH_4OH 中的溶液) 纯化后, 得无色粘稠油状产物 (430 mg, 80%), 形成盐酸盐。重结晶 (乙醇/乙醚) 后得无色结晶固体 ($\text{mp}=185^\circ\text{C}$)。

元素分析：计算 $C_{17}H_{27}NS \cdot HCl$ ：
理论值：C, 65.04; H, 8.99; N, 4.46;
实测值：C, 65.25; H, 9.13; N, 4.47.

MS: 277(31), 251(10), 250(29), 248(100), 177(90),
132(15), 130(69), 128(50), 127(48).

NMR ($CDCl_3$): 7.13-6.68(m, 3H), 3.20-2.68(m, 4H),
2.62-2.33(m, 4H), 2.44(s, 3H),
2.12-1.81(m, 1H), 1.72-1.20(m, 6H),
1.00-0.86 (6, J=7 Hz, 6H).

实例 2

2-二正丙基氨基-8-乙硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的
制备。

利用实例 1 所述方法, 使 8-溴-2-二正丙基氨基-1, 2,
3, 4-四氢化萘 (930 mg, 3.0 mmol) 与二乙基二硫化物
(0.40 ml, 3.3 mmol) 反应, 得到浅黄色油状的粗制标题
化合物。经闪式层析 (33% 乙醚在己烷+微量 NH_4OH 中的溶液)
纯化, 得所要的无色油状产物 (650 mg, 74%)。形成富马酸
盐。经重结晶 (乙醇/乙醚) 后得无色结晶固体 (mp = 105 -
107°C)。

元素分析：计算 $C_{18}H_{29}NS \cdot C_4H_4O_4$ ：
理论值：C, 62.09; H, 8.28; N, 2.83;
实测值：C, 61.87; H, 8.42; N, 3.11.

MS: 292(3), 290(16), 281(2), 280(8), 278(29), 250(18),
249(11), 207(5), 134(26), 119(10), 74(56), 59(88),
44(78).

NMR (CDCl_3): 7.08-6.72(m, 3H), 3.24-2.70(m, 6H),
2.70-2.36(m, 4H), 2.16-1.86(m, 1H),
1.76-1.20(m, 9H), 1.08-0.76(t, $J=7$ Hz, 6H).

实 例 3

2-二正丙基氨基-8-苄硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的
制备。

利用实例1所述方法, 使8-溴-2-二正丙基氨基-1, 2,
3, 4-四氢化萘(930 mg, 3.0 mmol)与二苄基二硫化物
(720 mg, 3.3 mmol)反应, 得无色油状的标题化合物。形
成富马酸盐。重结晶(丙酮/乙醚)后得无色结晶物(270 mg,
20%, $m.p.=133-135^\circ\text{C}$)。

元素分析: 计算 $\cdot \text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:
理论值: C, 68.54; H, 7.30; N, 3.07;
实测值: C, 68.37; H, 7.24; N, 3.09.

MS: 339(16), 311(7), 310(25), 309(100), 239(24), 237(22),
161(28), 130(35), 129(40), 128(35).

NMR (CDCl_3): 7.18(s, 5H), 7.04-6.80(m, 3H), 3.08-2.72(m,
4H), 2.32-2.27(m, 4H), 2.11-1.63(m, 1H),
1.63-1.18(m, 6H), 1.04-0.68(t, $J=7$ Hz, 3H).

实 例 4

2-二正丙基氨基-8-苄硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的
制备。

利用实例1所述的方法, 使8-溴-2-二正丙基氨基-1, 2,
3, 4-四氢化萘(930 mg, 3.0 mmol)与二苄基二硫化物
(840 mg, 3.3 mmol)反应, 得浅黄色油状的粗制标题化合

物。经闪式层析(3%甲醇在二氯甲烷+微量 NH_4OH 中的溶液)纯化得所要的无色油状产物(630mg, 60%)。形成马来酸盐。重结晶(乙醇/乙醚)后得无色结晶固体($\text{mp}=137-138.5^\circ\text{C}$)。

元素分析: 计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NS}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$:

理论值: C, 69.05; H, 7.51; N, 2.98;

实测值: C, 69.28; H, 7.47; N, 2.86.

MS: 353(10), 325(17), 324(63), 262(21), 253(8), 203(10),
161(10), 129(25), 127(19), 91(100).

NMR (CDCl_3): 7.32-6.68(m, 8H), 4.06(s, 2H),
3.16-2.62(m, 4H), 2.62-2.24(m, 4H),
2.16-1.80(m, 1H), 1.71-1.18(m, 6H),
1.08-0.72(t, $J=7\text{ Hz}$), 6H).

实例 5

2-二正丙基氨基-8-甲亚磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的制备。

向含有甲磺酸(0.16ml, 2.33mmol)的水(60ml)溶液中加入2-二丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘(630mg, 2.33mmol)。向该溶液中加入偏高碘酸钠(550mg, 2.57mmol)水(10ml)溶液, 反应混合物在室温下搅拌2天。使反应混合物成为碱性(NH_4OH)并用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩, 得浅黄色油状的粗制标题化合物。经闪式层析(3%甲醇在二氯甲烷和微量 NH_4OH 中的溶液)纯化, 得到所要的无色油状产物(580mg,

85%)。形成富马酸盐。重结晶(乙醇/乙醚)后得吸湿性极强的无色结晶固体。在真空干燥器中干燥(60℃, 18小时)得无色玻璃状物(260mg, mp=63℃)。

元素分析: 计算 $C_{17}H_{27}NOS \cdot C_4H_4O_4$:

理论值: C, 61.59; H, 7.63; N, 3.42;

实测值: C, 61.38; H, 7.48; N, 3.57.

MS: 294(3), 293(4), 291(1), 278(10), 277(14), 276(60),
266(12), 265(33), 264(100), 250(7), 249(28), 248(8),
193(46).

NMR ($CDCl_3$): 7.80-7.76(m, 1H), 7.36-7.00(m, 2H),
3.28-2.20(m, 8H), 2.76-2.62(d, J=3 Hz, 3H),
2.20-1.85(m, 1H), 1.80-1.20(m, 6H), 1.04-
0.72(t, J=7 Hz, 6H).

实例 6

2-二正丙基氨基-8-甲磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的制备。

向2-二丙基氨基-8-甲亚磺酰基-1, 2, 3, 4-四氢化萘(350mg, 1.19mmol)的三氟乙酸(20ml)溶液中, 加入间氯过苯甲酸(80%, 518mg, 2.38mmol)的三氟乙酸(5ml)溶液。该溶液在室温下搅拌18小时后倾到冰上。使所得混合物成为碱性(NH_4OH)并用二氯甲烷充分萃取。合并有机萃取液, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩, 得棕色油状的粗制标题化合物。经闪式层析(3%甲醇在二氯甲烷+微量 NH_4OH 中的溶液)纯化得到所要的浅橙色油状产物(110mg, 30%)。形成马来酸盐。重结晶(乙醇/乙醚)后得无色固体(70mg, mp=113

-114℃)。

元素分析：计算 $C_{17}H_{27}NO_2S \cdot C_4H_4O_4$ ：

理论值：C, 59.27; H, 7.34; N, 3.29;

实测值：C, 59.19; H, 7.35; N, 3.18.

MS: 309(3), 283(1), 282(8), 281(18), 280(100), 209(11),
130(45).

NMR ($CDCl_3$): 7.88-7.76(dd, $J=3$ Hz, 7 Hz, 1H),
7.36-7.12(m, 2H), 3.20-2.78(m, 4H),
3.08(s, 3H), 2.64-2.38(m, 4H),
2.20-1.84(m, 1H), 1.80-1.14(m, 6H),
1.08-0.86(t, $J=7$ Hz, 6H).

实 例 7

2-二甲基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的制备。

A. 2-二甲基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘

向8-溴-2-四氢萘酮(4.5 g, 20 mmol)的乙腈(100 ml)溶液中, 加入乙酸钠(9.9 g, 120 mmol)、氰基硼氢化钠(880 mg, 120 mmol)、二甲胺盐酸盐(9.8 g, 120 mmol)和4 Å分子筛(2.0 g)。该混合物在室温下搅拌3天。然后用硅藻土床过滤反应混合物, 滤液倾入冰水混合物中。使该溶液成为酸性(HCl)并用乙醚充分萃取。使留下的水相成为碱性(NH_4OH)并用二氯甲烷充分萃取。合并这些有机相, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩, 得深色油状物。经闪式层析(5%甲醇在二氯甲烷+微量 NH_4OH 中的溶液)纯化得黄色油状的标题化合物(1.5 g, 30%)。

MS: 257(2), 256(10), 255(42), 254(18), 253(42), 252(8),
240(7), 238(8), 174(13), 130(18), 129(40), 128(24),
115(20), 103(21), 84(43), 71(100), 70(68).

NMR (CDCl_3): 7.55-7.18(m, 1H), 7.16-6.85(m, 2H), 3.2-
2.43(m, 6H), 2.4(s, 6H), 2.0-1.8(m, 1H).

B. 2-二甲基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘
于-78℃下, 向2-二甲基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-
四氢化萘(760 mg, 3 mmol)的四氢呋喃(20 ml)溶液中
加入正丁基锂的己烷溶液(1.6 M, 3.0 ml, 4.8 mmol)。
该溶液于-78℃下搅拌1小时。然后向该溶液中加入二甲基二硫化
物(0.33 ml, 4.1 mmol), 使所得混合物升温至室温。把
这个浅黄色溶液用水稀释, 使其成为酸性(HCl), 并用乙醚充分萃
取。使留下的水相成为碱性(NH_4OH)并用二氯甲烷充分萃取。合
并这些有机相, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩得到浅黄色油状物。经
闪式层析(3%甲醇在二氯甲烷+微量 NH_4OH 中的溶液)纯化得到
所要的浅黄色油状的化合物(420 mg, 63%)。形成盐酸盐。
重结晶(丙酮/乙醚)后得无色结晶固体($\text{mp} = 170^\circ\text{C}$)。

元素分析: 计算 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NS}\cdot\text{HCl}$:

理论值: C, 60.56; H, 7.82; N, 5.43;

实测值: C, 60.87; H, 7.94; N, 5.43.

MS: 223(4), 222(10), 221(100), 220(6), 219(1), 206(9),
177(33), 71(52).

NMR (CDCl_3): 7.2-6.8(m, 3H), 3.05-2.48(m, 5H),
2.45(s, 3H), 2.40(s, 6H), 2.15-2.00(m, 1H),
1.7-1.5(m, 1H).

实 例 8

顺-1-甲基-2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘的制备。

A. 1-甲基-8-溴-2-四氢萘酮

向8-溴-2-四氢萘酮(10 g, 4.4 mmol)的甲苯(175 ml)溶液中加入吡咯烷(6.6 ml), 该溶液搅拌回流3小时。真空除去挥发物, 得到棕色油状的8-溴-3-吡咯烷基-1, 2-二氢化萘。向该油状物在对二噁烷(60 ml)中的溶液中加入甲基碘(20 ml, 32.2 mmol), 所得溶液搅拌回流18小时。用水(60 ml)和乙酸(3.2 ml)稀释反应混合物, 再继续加热3小时。此后, 将溶液冷却至室温并真空除去挥发物。将残余物悬浮于水中并用乙醚充分萃取。合并有机相, 用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得橙色油状物。经闪式层析(33%乙醚的己烷溶液)纯化, 得到浅橙色油状的标题化合物(6.88 g, 65%)。

NMR (CDCl₃): 7.48-7.28(m, 1H), 7.20-6.80(m, 2H), 4.0-3.67(q, J=7.2 Hz, 1H), 3.40-2.16(m, 4H), 1.48-1.28(d, J=7.2 Hz, 3H).

B. 顺-1-甲基-2-正丙基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘

向8-溴-1-甲基-2-四氢萘酮(4.05 g, 16.9 mmol)的二氯甲烷(60 ml)溶液中加入硫酸镁(3.0 g, 25 mmol)和正丙胺(2.0 ml, 24.4 mmol)。该混合物于室温下搅拌20小时。用硅藻土床过滤反应混合物, 真空浓缩滤液, 得到深色残

余物 1-甲基-2-正丙亚氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘。

NMR (CDCl_3): 7.56-7.24(m, 1H), 7.20-6.80(m, 2H),
4.20-3.88(q, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.56-2.0(m, 6H), 1.88-1.52(六重峰, $J=5.4$ Hz, 2H),
1.44-1.32(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16-0.84(t, $J=5.4$ Hz, 3H)。

向前述深色残余物在四氢呋喃 (60 ml) 中的溶液中加入氰基硼氢化钠 (1.8 g, 29 mmol), 将该溶液用氯化氢饱和。所得混合物在室温下搅拌 18 小时。然后将反应混合物倾入冷水 (200 ml) 中, 使其成为强碱性 (NaOH) 并搅拌 2 小时。然后使反应混合物成为酸性 (HCl) 并用乙醚充分萃取。使留下的水相成为碱性 (NH_4OH) 并用二氯甲烷充分萃取。合并这些有机相, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得浅黄色油状物。经闪式层析 (20% 己烷在乙醚+微量 NH_4OH 中的溶液) 纯化得到无色油状的标题化合物 (1.47 g, 31%)。

NMR (CDCl_3): 7.4-7.19(m, 1H), 7.04-6.78(m, 2H),
3.60-3.08(m, 1H), 3.00-2.41(m, 4H),
1.90-1.35(m, 4H), 1.35-0.70(m, 8H)。

(标题化合物的反式异构体也作为无色油状物 (680 mg, 14%) 而被分离出来。)

C. 顺-1-甲基-2-二正丙基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘

向顺-1-甲基-2-正丙基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (1.47 g, 5.2 mmol) 的乙腈 (30 ml) 溶液中加入1-碘丙烷 (0.59 ml, 5.8 mmol) 和质子海绵 (2.2 g, 10.4 mmol), 混合物于50℃下搅拌18小时。过滤该无色悬浮液, 滤液真空浓缩得浅黄色油状物。经闪式层析 (20% 乙醚在己烷+微量 NH_4OH 中的溶液) 纯化, 得到所要的无色玻璃状化合物 (330 mg, 20%)。

NMR (CDCl_3): 7.40-7.15(dd, $J=3.2$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.0-6.68(m, 2H), 3.50-3.12(m, 1H), 3.0-2.40(m, 6H), 2.0-1.68(m, 2H), 1.68-1.20(m, 5H), 1.20-1.04(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.00-0.72(t, $J=5.4$ Hz, 6H)。

D. 顺-1-甲基-2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘

于-78℃下, 向顺-1-甲基-2-二正丙基氨基-8-溴-1, 2, 3, 4-四氢化萘 (330 mg, 1.02 mmol) 的四氢呋喃 (10 ml) 溶液中, 加入正丁基锂的己烷溶液 (1.6 M, 1.1 ml, 1.8 mmol), 该溶液于-78℃下搅拌1小时。向这个黄色溶液中加入二甲基二硫化物 (0.11 ml, 1.22 mmol), 并使溶液升温至室温。将已变成无色的溶液倾入水中, 使其成为酸性 (HCl), 用乙醚充分萃取。使留下的水相成为碱性 (NH_4OH) 并用二氯甲烷充分萃取。合并这些有机萃取液, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩, 得无色油状物。经闪式层析 (20% 乙醚在己烷+微量 NH_4OH 中的溶液) 纯化, 得到所要的无色粘稠油状化合物 (240 mg,

81%)。形成氢溴酸盐。重结晶(丙酮/己烷)后得无色结晶固体
(mp = 149 - 150°C)。

元素分析：计算 $C_{13}H_{29}NS \cdot HBr$ ：

理论值：C, 58.05; H, 8.12; N, 3.76;

实测值：C, 57.84; H, 8.12; N, 3.92.

MS: 293(1), 292(3), 291(10), 290(2), 266(1), 265(6),
264(20), 262(100) 192(10), 191(65), 151(25), 144(66),
115(28), 72(42).

NMR ($CDCl_3$): 7.16-6.66(m, 3H), 3.56-3.12(m, 1H),
3.00-2.44(m, 6H), 2.40(s, 3H), 2.00-1.68(m,
2H), 1.68-1.19(m, 5H), 1.19-1.10(d, J=7.2
Hz, 3H), 1.00-0.70(t, J=7.2 Hz, 6H).

实例 9

(R)-2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4-四
氢化萘和(S)-2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2, 3, 4
-四氢化萘的制备。

A. N-[1-(4'-硝基苯基)乙基]-N-(8-溴-2
-四氢化萘基)胺。

用50g Na_2CO_3 在300ml水中的溶液将66g (0.30
mol) (S)-()- α -甲基-4'-硝基苄胺的盐酸盐转化为
其游离碱。将该游离碱萃取到 CH_2Cl_2 中。然后真空除去该溶剂,
将残余物溶于700ml乙腈中。向此溶液中依次加入4.5ml
(0.08mol) HOAc、4.9g (0.08mol) $NaCNBH_3$ 、65g
(0.29mol) 8-溴-2-四氢萘酮、20g 3 Å 分子筛。将该混合

物在氮气下搅拌 16 小时。再加入 31.4 g (0.50 mol) NaCNBH_3 , 而后加入 13.5 ml (0.24 mol) HOAc 。再过 4 小时后, 再加入 2 ml HOAc , 而后以 2 小时的间隔再这样加两次。再搅拌 16 小时后, 过滤混合物, 真空除去大部分乙腈。将残留的混合物倾入冷 Na_2CO_3 溶液中并用 CH_2Cl_2 萃取。萃取液用 NaCl 溶液洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。蒸出 CH_2Cl_2 , 留下粘稠棕色油状的粗产品。将粗产品溶于 300 ml 乙醚中, 然后将其萃取到 50 g 酒石酸在 1.5 升 30% 甲醇水溶液中的溶液中。水层用新鲜乙醚洗两次, 然后用饱和 Na_2CO_3 溶液碱化并用 CH_2Cl_2 萃取。此萃取液用 NaCl 溶液洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂, 得到 84.9 g (产率 78%) 琥珀色油状产品, 该产品经 NMR 测定为纯净物质。

B. N-[1-(4'-硝基苯基)乙基]-N-(8-溴-2-四氢化萘基)丙酰胺。

将得自 A 节的化合物 (84.9 g, 0.23 mol) 溶于 1 升 CH_2Cl_2 中。此溶液用 71 ml (0.51 mol) 三乙胺处理, 然后用 42 ml (0.48 mol) 丙酰氯缓慢处理。该混合物搅拌 16 小时, 然后用冷 Na_2CO_3 溶液处理。剧烈搅拌 3 小时后分出 CH_2Cl_2 层。此溶液用酒石酸水溶液洗涤, 然后用 Na_2CO_3 溶液洗涤。用 Na_2SO_4 干燥后, 蒸出 CH_2Cl_2 , 留下 101 g 粗制非对映酰胺混合物。以 20-30 g 为一批在 HPLC 系统上进行层析分离非对映体, 此 HPLC 系统采用了装有约 400 g 硅胶 ("Prep 500") 的层析柱。溶剂系统为纯甲苯至 20% 乙酸乙酯的甲苯溶液梯度。从柱中流出的第一个非对映体 (S, R) 总重为 49.6 g。第二个非对映体 (S, S) 重 40.6 g。这两个非对映体都是粘性油状物, 都含

有约 2% 甲苯。取小样充分干燥后，对 S, S 非对映体获得了满意的分析结果。在 S, R 非对映体样品中，碳的百分含量略高，而溴的百分含量略低，提示即使在干燥后也仍有微量溶剂存在。这两个非对映体的产率分别约为 48% 和 40%。

(S, R) 非对映体：

旋光度 $[\alpha]_D^{25} +9.4^\circ$ (C=10, MeOH)

元素分析：计算 $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$ ：
理论值：C, 58.48; H, 5.38; N, 6.49; Br, 18.53;
实测值：C, 60.07; H, 5.61; N, 6.28; Br, 17.76.

MS: 433(1), 431(1), 361(3), 359(3), 210(100), 208(100),
129(67), 57(54).

UV (EtOH): λ_{max} 271 nm (ϵ 9600)
IR (CHCl₃): λ_{max} 1642 cm⁻¹

(S,S) 非对映体

旋光度 $[\alpha]_D^{25} -114^\circ$ (C=10, MeOH)

元素分析：计算 $C_{21}H_{23}BrN_2O_3$ ：
理论值：C, 58.48; H, 5.38; N, 6.49; Br, 18.53;
实测值：C, 58.66; H, 5.43; N, 6.37; Br, 18.33.

MS: 433(1), 431(1), 361(5), 359(5), 210(100), 208(100),
129(99), 57(92).

UV (EtOH): λ_{max} 273 nm (ϵ 9000)
IR (CHCl₃): λ_{max} 1642 cm⁻¹

C. (S, R) - N - [1 - (4' - 硝基苯基) 乙基] - N - (8 - 溴 - 2 - 四氢化萘基) - 1 - 丙胺

将 4.9 g (0.114 mol) 得自 B 节的 S, R 非对映体在 200 ml THF 中的溶液逐渐加到 230 ml 冰冷的 1 M 甲硼烷的 THF 溶液中。然后使该溶液在氮气下回流 2 小时。使溶液冷却后, 用 100 ml MeOH 小心处理。将此溶液搅拌 1 小时。真空蒸发溶剂, 残余物溶于 250 ml DMSO 和 30 ml 水的混合物中。将此溶液在蒸气浴上加热 1 小时, 然后冷却并用 CH_2Cl_2 萃取。萃取液用 NaCl 溶液洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。蒸出 CH_2Cl_2 , 将粗制游离碱溶于 1 升乙醚中并加入 50 ml 2.6 M HCl 的乙醚溶液, 使该游离碱转化为其盐酸盐。收集此盐并用新鲜乙醚洗涤。干燥后的盐重 50.4 g (产率为 97%), 分析得到满意结果。

旋光度 $[\alpha]_D^{25} +28^\circ$ (C=10, MeOH)

元素分析: 计算 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$:

理论值: C, 55.58; H, 5.78; N, 6.17; Cl, 7.81;
Br, 17.61;

实测值: C, 55.32; H, 5.94; N, 5.97; Cl, 7.61;
Br, 17.33.

MS: 418(14), 416(15), 389(73), 387(71), 240(61), 238(68),
130(100), 104(59).

UV (EtOH): λ_{max} 267 nm (ϵ 10,000)

D. (S, S) - N - [1 - (4' - 硝基苯基) 乙基] - N - (8 - 溴 - 2 - 四氢化萘基) 丙胺。

利用 C 节所述的还原法还原 4.0 g (0.093 mol) 类似酰胺的

S, S 非对映体。元素分析表明粗制盐酸盐 (产率为 98%) 略有不纯。

旋光度 $[\alpha]_D^{25} -94^\circ$ (C=10, MeOH)

元素分析：计算 $C_{21}H_{25}BrN_2O_2 \cdot HCl$ ：

理论值：C, 55.58; H, 5.78; N, 6.17;

实测值：C, 55.13; H, 5.94; N, 5.69.

MS: 418(21), 416(20), 389(79), 387(78), 240(54), 238(57),
130(100), 104(74).

UV (EtOH): λ_{max} 269 nm (ϵ 10,000)

E. (R) - 8 - 溴 - 2 - (N - 丙基氨基) 四氢化萘。

在 40 磅/英寸² 的压力下, 用 0.5 g 硫化 5% 钨碳作催化剂, 使 12.5 g (27.6 mmol) C 节得到的盐酸盐 (S, R 非对映体) 在 200 ml MeOH 中的溶液加氢 8 小时。滤掉催化剂后, 在不加热条件下真空蒸发掉大部分甲醇。用乙醚彻底洗涤剩余的含甲醇浆状物, 得到 6.55 g (产率为 78%) 标题化合物的盐酸盐。不经进一步纯化即得到满意的分析结果。

旋光度 $[\alpha]_D^{25} +54^\circ$ (C=8, MeOH)

元素分析：计算 $C_{13}H_{18}BrN \cdot HCl$ ：

理论值：C, 51.25; H, 6.29; N, 4.60; Br, 26.23;
Cl, 11.64;

实测值：C, 51.48; H, 6.41; N, 4.47; Br, 26.25;
Cl, 11.63.

MS: 269(24), 267(23), 240(63), 238(66), 211(30), 209(34),
130(85), 56(100).

NMR (DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3H), 1.71 (六重峰, 2H), 1.79 (六重峰, 1H), 2.27 (宽 d, 1H), 2.75 (qt, 1H), 2.88 (宽 t, 2H), 2.96 (多重峰, 2H), 3.25 (qt, 1H), 3.48 (宽多重峰, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 9.19 (宽 s, 2H).

F. (S)-8-溴-2-(N-丙基氨基)四氢化萘。

以与上述方式类似的方式, 对得自D节的S, S非对映体胺的盐酸盐进行加氢反应, 得到产率为94%的标题化合物盐酸盐。这一次的粗产品显示有少量杂质。取小样由异丙醇重结晶供作分析。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -54° (C=10, MeOH)

元素分析: 计算 $C_{13}H_{18}BrN \cdot HCl$:

理论值: C, 51.25; H, 6.29; N, 4.60; Br, 26.23; Cl, 11.64;

实测值: C, 51.31; H, 6.30; N, 4.41; Br, 26.44; Cl, 11.81.

MS: 269(24), 267(23), 240(63), 238(66), 211(30), 209(34), 130(85), 56(100).

NMR (DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3H), 1.71 (六重峰, 2H), 1.79 (六重峰, 1H), 2.27 (宽 d, 1H), 2.75 (qt, 1H), 2.88 (宽 t, 2H), 2.96 (多重峰, 2H), 3.25 (qt, 1H), 3.48 (宽多重峰, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 9.19 (宽 s, 2H).

G. (S)-8-溴-N, N-二丙基-2-氨基四氢化萘。

向F节制得的(S)-8-溴-N-丙基-2-氨基四氢化萘

(5.0 g, 18.6 mmol) 的乙腈 (75 ml) 溶液中, 加入正丙基碘 (3.0 ml, 31 mmol), 而后加入碳酸钾粉末 (4.0 g, 29 mmol), 将反应混合物于 50 °C 下搅拌两天三夜。然后将反应混合物冷却至室温并过滤。滤液真空浓缩得到黄色油状物。经闪式层析 (2 : 1 己烷 : 乙醚 + 微量 NH_4OH) 纯化得到无色油状的标题化合物 (3.6 g, 62%)。

NMR(CDCl_3): δ 7.39(d, $J=8.01$ Hz, 1H), 6.98(m, 2H), 2.90(m, 4H), 2.53(m, 5H), 2.02(m, 1H), 1.50(m, 5H), .91(t, $J=7.30$ Hz, 6H).

H. (R) - 8 - 溴 - N, N - 二丙基 - 2 - 氨基四氢化萘。

如 G 节所述处理 E 节制得的 (R) - 8 - 溴 - N - 丙基 - 2 - 氨基四氢化萘 (10.5 g, 39.2 mmol), 得到无色油状的标题化合物 (9.6 g, 80%)。对此化合物测得的 NMR 光谱与对 G 节的化合物测得的光谱相同。

I. (S) - 8 - 甲硫基 - N, N - 二丙基 - 2 - 氨基四氢化萘盐酸盐。

于 -78 °C 下, 向得自 G 节的 (S) - 8 - 溴 - N, N - 二丙基 - 2 - 氨基四氢化萘 (16.4 g, 52.9 mmol) 的四氢呋喃 (400 ml) 溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (1.6 M, 39.7 ml, 63.5 mmol), 使该溶液在此温度下搅拌 1.5 小时。然后向该溶液中加入二甲基二硫化物 (9 ml, 100 mmol), 使反应混合物逐渐升温至室温。然后将反应混合物用水稀释并用 10% 盐酸使其成为酸性。然后将该水溶液混合物用乙醚萃取一次并弃去醚相。

留下的水相用氢氧化铵使其成为强碱性，然后用二氯甲烷充分萃取。合并有机萃取液，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩，得黄色油状物。经闪式层析（2：1 己烷：乙醚+微量 NH_4OH ）纯化得浅黄色油状物。将乙醚中的该油状物转化成盐酸盐。结晶（乙醇/乙醚）后得到无色结晶固体状的标题化合物（11.7 g, 70%, $\text{mp} = 178.5 - 180^\circ\text{C}$ ）。

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} (\text{H}_2\text{O}) = -65.14^\circ$

元素分析：计算 $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NS} \cdot \text{HCl}$ ：

理论值：C, 65.04; H, 8.99; N, 4.46;

实测值：C, 65.32; H, 9.13; N, 4.48.

MS: 278(6), 277(19), 250(7), 249(20), 248(100), 179(18), 178(23), 177(67), 130(47), 129(39), 128(32).

NMR(CDCl_3) δ 7.13(t, $J=9$ Hz, 1H), 7.00(d, $J=9$ Hz, 1H), 6.90(d, $J=9$ Hz, 1H), 2.95(m, 4H), 2.50(m, 5H), 2.48(s, 3H), 2.03(m, 1H), 1.54(m, 5H), .92(t, $J=6$ Hz, 6H).

J. (R)-8-甲硫基-N, N-二丙基-2-氨基四氢化萘盐酸盐。

如 I 节所述处理得自 H 节的 (R)-8-溴-N, N-二丙基-2-氨基四氢化萘（17 g, 54.8 mmol），得到无色结晶固体状的标题化合物（10.5 g, 61%, $\text{mp} = 177.5 - 178.5^\circ\text{C}$ ）。

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} (\text{H}_2\text{O}) = +64.85^\circ$

元素分析：计算 $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NS} \cdot \text{HCl}$ ：

理论值：C, 65.04; H, 8.99; N, 4.46;

实测值：C, 65.32; H, 9.02; N, 4.50.

实 例 10

3-(二正丙基氨基)-5-甲硫基苯并二氢吡喃盐酸盐的制备

A. 烯丙基 3-溴苯基醚。

利用文献所述方法 (Journal of Organic Chemistry, 26:3631, 1961) 由 3-溴苯酚合成标题化合物, 产率为 91%。

B. 2-烯丙基-3-溴苯酚。

如文献所述 (Helvetica Chimica Acta, 56(1):14, 1973), 利用二甲基苯胺的邻位克来森重排由烯丙基 3-溴苯基醚来合成标题化合物。

C. 2-烯丙基-3-(羧基甲氧基)溴苯。

向 B 节产物 (15.2 g, 71.4 mmol) 的乙腈 (350 ml) 溶液中加入氯甲酸乙酯 (9.6 g, 78.5 mmol) 和碳酸钾 (19.7 g, 143 mmol)。将反应混合物于 60℃ 下搅拌 66 小时。此后将反应混合物过滤并真空浓缩, 得浅黄色油状的产物。经闪式层析 (1:1 己烷:乙醚) 纯化得到所要的无色油状的化合物 (16.6 g, 78%)。

NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, J=8.05 Hz, 1H), 7.03(t, J=8.12 Hz, 1H), 6.70(d, J=8.26 Hz, 1H), 6.00(m, 1H), 5.02(m, 2H), 4.64(s, 2H), 4.27(q, J=7.22 Hz, 2H), 3.67(d, J=6.25 Hz, 2H), 1.30(t, J=7.08 Hz, 3H)。

D. 2-甲酰甲基-3-(羧基甲氧基)溴苯。

将 C 节产物 (16.6 g, 55.5 mmol) 在无乙醇 (500 ml) 中的溶液冷却至 -78℃, 然后向反应混合物中通入

臭氧。20分钟后，溶液变成浅蓝色。所有原料都已消耗完（TLC 1:1 己烷:乙醚）。使反应混合物逐渐升温至室温。此时已沉淀出无色固体，将该悬浮液再冷却至 -78°C 。滴加二甲基硫化物（7.3 ml, 100 mmol），然后使反应混合物逐渐升温至室温。真空除去挥发物，得到浅黄色油状的标题化合物（18.3 g, 100+%）。

IR(薄膜): 1022.5, 1073.1, 1189.7, 1203.7, 1725.4, 1754.7 cm^{-1} .

MS(FD): 302(100), 300(90).

NMR(CDCl_3): δ 9.70(s, 1H), 7.25(d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.11(t, $J=8.16$ Hz, 1H), 6.74(d, $J=8.13$ Hz, 1H), 4.62(s, 2H), 4.22(q, $J=7.14$ Hz, 2H), 4.00(s, 2H), 1.26(t, $J=6.81$ Hz, 3H).

E. 2-羧甲基-3-(乙氧羰基甲氧基)溴苯。

向约55 mmol的D节粗产品的丙酮（300 ml）溶液中加入琼斯试剂，直到溶液保持亮橙色。随着温度逐渐升高至回流，形成深绿色固体。加入异丙醇破坏所有过量三氧化铬，然后将反应混合物用水稀释，再用乙醚充分萃取。合并醚相，然后用水充分洗涤。留下的醚相用饱和碳酸氢钠水溶液（100 ml）萃取三次。然后用盐酸（10%）使这些萃取液成为强酸性，并用氯仿:异丙醇（3:1）充分萃取。合并有机萃取液，然后用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥并真空浓缩，得到黄色粘性油状的标题化合物（12.3 g, 71%）。

IR(薄膜): 1191.1, 1205.8, 1278.8, 1449.3, 1465.3, 1574.6, 1171.1, 1739.3, 1754.8 cm^{-1} .

MS(FD): 318(100), 316(90).

NMR(CDCl_3): δ 7.26(d, $J=8.14$ Hz, 1H), 7.12(t, $J=8.17$ Hz, 1H), 6.75(d, $J=8.12$ Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 4.25(q, $J=6.84$ Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 1.29(t, $J=7.22$ Hz, 3H).

F. 2-羧甲基-3-(羧基甲氧基)溴苯二乙酯。

将E节产物(12.3 g, 38.8 mmol)在无水乙醇(400 ml)中的溶液用氯化氢饱和, 使该溶液在室温下搅拌18小时。真空除去挥发物得浅棕色油状物。经闪式层析(1:1己烷:乙醚)纯化得到所要的无色油状化合物(12.4 g, 93%)。

NMR(CDCl_3): δ 7.24(d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.10(t, $J=8.53$ Hz, 1H), 6.73(d, $J=8.13$ Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 4.21(m, 4H), 3.97(s, 2H), 1.27(m, 6H).

G. 4-乙氧羰基-5-溴-3-苯并二氢吡喃酮与2-乙氧羰基-5-溴-3-苯并二氢吡喃酮的混合物。

将F节制得的二酯(6 g, 17.4 mmol)在四氢呋喃(50 ml)中的溶液滴加到叔丁醇钾(3.90 g, 34.8 mmol)在四氢呋喃(200 ml)中的溶液中。然后立即把反应混合物倾到冰上, 用10%盐酸使该溶液成为酸性。然后用乙醚充分萃取该混合物。合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得黄色油状物。经闪式层析(1:1己烷:乙醚)纯化得到两个化合物。所回收的无色结晶为2-乙氧羰基-5-溴-3-苯并二氢吡喃

酮 (1.3 g)。

NMR(CDCl₃): δ 7.25(d, J=8.10Hz, 1H), 7.05(m, 2H),
4.42(q, J=6.84 Hz, 2H), 3.70(s, 2H),
1.58(br s, 1H), 1.42(t, J=7.10 Hz, 3H)。

所回收的浅黄色粘性油状物为 4-乙氧羰基-5-溴-3-苯并二氢吡喃酮 (1; 7 g)。

NMR(CDCl₃): δ 7.26(d, J=8.14 Hz, 1H), 7.18(t, J=8.18 Hz, 1H), 7.04(d, J=8.12 Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 4.75(d, J=16 Hz, 1H), 4.22(m, 3H), 1.27(t, J=7.05 Hz, 3H)。

环化产物的总产量为 3.0 g (产率为 58%)。

H. 5-溴-3-苯并二氢吡喃酮。

将 2-乙氧羰基-5-溴-3-苯并二氢吡喃酮 (300 g, 1 mmol) 在甲醇 (5 ml) 和 10% 盐酸 (3 ml) 中的悬浮液加热回流 2 小时。并非所有固体都已溶解, 因此加入三氟乙酸 (1ml) 并继续加热 18 小时。将反应混合物用水稀释并用乙醚充分萃取。合并醚相, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到黄色玻璃状物, 用闪式层析 (1:1 己烷:乙醚) 纯化得到黄色玻璃状标题化合物 (120mg, 53%)。

NMR(CDCl₃): δ 7.32(d, J=8.08 Hz, 1H), 7.12(t, 8.19 Hz, 1H), 7.02(d, J=8.05 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.69(s, 1H)。

I. 5-溴-3-二正丙基-3-氨基苯并二氢吡喃。

向 H 节产物 (620 mg, 2.73 mmol) 在甲苯 (20 ml)

中的溶液中加入二丙胺 (0.7 ml, 6 mmol) 和对甲苯磺酸 (100 mg, 0.52 mmol), 将该混合物加热回流并持续脱水 (迪安-斯达克榻分水器)。3 小时后将反应混合物冷却至室温, 真空除去挥发物, 得到深红橙色残余物。将该物质溶于四氢呋喃 (40 ml) 中, 加入氟基硼氢化钠 (400 mg, 6.4 mmol) 并用氯化氢使该溶液饱和。反应混合物于室温下搅拌 18 小时。然后将反应混合物倾入 15% 氢氧化钠 (100 ml) 中并剧烈搅拌 2 小时。然后将反应混合物用乙醚充分萃取。合并有机相, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物悬浮于 10% 盐酸中, 水相用乙醚萃取一次。弃去此醚萃取液, 留下的水相用浓氢氧化铵使其成为碱性, 然后用二氯甲烷充分萃取。合并有机相并用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得浅黄色油状物。经闪式层析 (4:1 己烷: 乙醚 + 微量 NH_4OH) 纯化, 得到无色油状的标题化合物 (420 mg, 50%)。

NMR(CDCl_3): δ 7.16(d, $J=7.77$ Hz, 1H), 6.98(t, $J=7.85$ Hz, 1H), 6.80(d, $J=8.16$ Hz, 1H), 4.28(m, 1H), 3.78(t, $J=8.30$ Hz, 1H), 3.17(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.53(t, $J=7.42$ Hz, 4H), 1.49(六重峰, $J=7.32$ Hz, 4H), .91(t, $J=7.28$ Hz, 6H)。

J. 3-二正丙基氨基-5-甲硫基苯并二氢吡喃盐酸盐。

于 -78°C 下, 向 I 节产物 (420 mg, 1.35 mmol) 在四氢呋喃 (25 ml) 中的溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (1.6M, 2 ml, 3.2 mmol), 所得溶液于 -78°C 下搅拌 1 小时。然后向混合物中加入二甲基二硫化物 (0.25 ml, 2.5 mmol), 使反应混合物逐渐升温至室温。将反应混合物用水稀释并用盐酸使其

成为酸性。然后用乙醚充分萃取该水溶液，弃去醚萃取液。留下的水相用浓氢氧化铵使其成为碱性并用二氯甲烷充分萃取。有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩，得无色油状物。经闪式层析（1：1 己烷：乙醚 + 微量 NH_4OH ）纯化得无色粘性油状物（290 mg，77%）。形成盐酸盐。重结晶（乙醇/乙醚）后得到无色结晶状的标题化合物（ $\text{mp} = 181 - 183^\circ\text{C}$ ）。

元素分析：计算 $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOS} \cdot \text{HCl}$ ：
理论值：C, 60.83; H, 8.30; N, 4.43;
实测值：C, 61.09; H, 8.32; N, 4.44.

MS: 280(6), 279(28), 252(8), 251(23), 250(100), 179(74), 98(50).

NMR(CDCl_3): δ 7.10(t, $J=8.01$ Hz, 1H), 6.75(d, $J=7.89$ Hz, 1H), 6.63(d, $J=7.97$ Hz, 1H), 4.30(m, 1H), 3.78(t, $J=8.30$ Hz, 1H), 3.20(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.56(m, 5H), 2.45(s, 3H), 1.48(六重峰, $J=7.32$ Hz, 4H), .91(t, $J=7.31$ Hz, 6H).

如前面所指出的，本发明化合物对 5-HT_{1a} 受体具有激动性结合亲和性。因此本发明的另一个具体方案是一种对 5-HT_{1a} 受体产生激动作用的方法，包括给需要这种激动作用的哺乳动物服用药物有效量的本发明化合物。

此处所用的术语“药物有效量”，代表能够与 5-羟色胺 1a 受体结合的本发明化合物的量。当然，所服用的本发明化合物的具体剂量，将根据与病性有关的具体条件来确定。这些条件包括例如所服用的化合物、服用途径及所治疗的病症。典型日剂量一般应含有约

0.01-20 mg/kg 的本发明活性化合物。优选日剂量一般应为约 0.05-10 mg/kg, 理想的是约 0.1-5 mg/kg。

这些化合物可以用多种途径服用, 包括口服、经直肠、经表皮、皮下、静脉内、肌肉内、鼻内等途径。本发明化合物的一个特殊特征是, 它们在对 5-羟色胺 1A 受体产生激动作用时, 相对于其它 5-羟色胺受体具有极强的选择性。

现已证明, 许多生理功能都受到大脑 5-羟色胺能神经系统的影响。因此, 本发明化合物被认为具有治疗哺乳动物的多种 5-HT 介导的状态和疾病的能力, 这些疾病如性功能失调、饮食失调、抑郁、酒精中毒、疼痛、老年性痴呆、焦虑和吸烟。因此, 本发明还提供以上述对哺乳动物 5-HT 受体产生激动作用的剂量治疗上述疾病的方法。

进行下列实验证实本发明化合物对 5-羟色胺 1a 受体产生激动作用的能力。这种一般方法由 Wong 等人叙述 (J. Neural Transm. 71: 207-218, 1988)。

取购自 Harlan Industries (Cumberland, IN) 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (体重 110~150g), 不定时喂以 Purina Chow 饲料至少 3 天后用于实验。去头处死大鼠, 于 4℃ 下迅速摘取大脑并剖出大脑皮质。

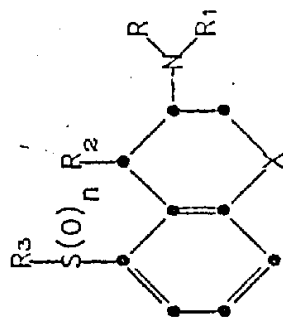
将脑组织置 0.32 M 蔗糖中匀浆。以 1000×g 离心 10 分钟, 然后以 17000×g 离心 20 分钟后, 沉降出粗制突触体部分。将沉淀物悬浮于 100 倍体积的 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中, 于 37℃ 下保温 10 分钟, 再以 50000×g 离心 10 分钟。重复此过程并将最终沉淀物悬浮于冰冷的 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中。

利用放射配体结合法，已鉴定出被氟化 8-羟基-2-二丙基氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘 ($^3\text{H}-8-\text{OH}-\text{DPAT}$) 特异标记的部位为 5-HT_{1A} 受体。

$^3\text{H}-8-\text{OH}-\text{DPAT}$ 的结合按前人叙述的方法进行 (Wong et al., J. Neural Transm. 64:251-269, 1985)。简单地说，就是从大脑皮质中分离出的突触体膜于 37℃ 下保温 10 分钟，保温混合物中含有 2 ml 50 mM Tris-HCl, pH 7.4; 10 μM 优降宁; 0.6 mM 抗坏血酸; 0.4 nM $^3\text{H}-8-\text{OH}-\text{DPAT}$ 。用玻璃纤维 (GFB) 滤膜减压过滤样品使结合停止。将滤膜用 5 ml 冰冷的缓冲液洗两次，并置于装有 10 ml PCS (Amersham/Searle) 闪烁液的闪烁瓶中。用液闪光度计测量放射性。此外还加进了 10 μM 的未标记 8-OH-DPAT 作为独立样品以建立非特异性结合。 $^3\text{H}-8-\text{OH}-\text{DPAT}$ 的特异性结合，定义为在没有和有 10 μM 未标记 8-OH-DPAT 存在下所结合的放射性之差。

各种不同的本发明化合物的测定结果示于下面的表 I。表 I 中第一栏给出所测化合物的实例号；以下六栏指出了所测化合物在被视为标题中所示结构时的结构；再后一栏指出了所测化合物的盐形式；最后一栏给出了试验化合物的量，以抑制 $^3\text{H}-8-\text{OH}-\text{DPAT}$ 结合 50% 所需的毫微摩尔浓度表示，在表 I 中标为 IC₅₀。

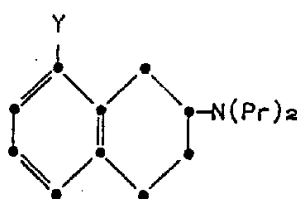
表 I

体外与 5HT_{1a} 的结合

化合物实例号	R	R ₁	R ₂	R ₃	n	X	盐形式	IC ₅₀ (nM) 5HT _{1a}
1	Pr	Pr	H	CH ₃	0	CH ₂	盐酸盐	0.3
2	Pr	Pr	H	CH ₂ CH ₃	0	CH ₂	富马酸盐	30.7
3	Pr	Pr	H	苯基	0	CH ₂	富马酸盐	22.2
4	Pr	Pr	H	苄基	0	CH ₂	马来酸盐	2.8
5	Pr	Pr	H	CH ₃	1	CH ₂	富马酸盐	71.1
6	Pr	Pr	H	CH ₃	2	CH ₂	马来酸盐	10
7	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	0	CH ₂	盐酸盐	21
8	Pr	Pr	CH ₃	CH ₃	0	CH ₂	氢溴酸盐	297
9	Pr	Pr	H	对甲苯基	0	CH ₂	草酸盐	59
10	Pr	Pr	H	2-吡啶基	0	CH ₂	草酸盐	9
11	Pr	Pr	H	CH ₃	0	O	盐酸盐	2.5

测定本发明化合物口服时的活性，并与结构上与本发明化合物相关的文献化合物作比较。为此，给雄性 Sprague-Dawley 大鼠口服试验化合物，每个试验组使用 5 只大鼠。口服两小时后处死大鼠，测定大脑 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 的浓度，5-HIAA 是 5-HT 的一种代谢物。大脑 5-HIAA 浓度的下降示于下表 II。

表 II
化合物的口服效力



Y	剂量 (mg/Kg)	全脑中的 5-HIAA 浓度 (nmol/g)	比对照下降 百分比
-	0	1.67 ± 0.08	-
OH	0.1	1.62 ± 0.07	0
OH	1	1.75 ± 0.05	0
OH	10	1.40 ± 0.06	16
SCH ₃	0.1	1.56 ± 0.04	0
SCH ₃	1	1.45 ± 0.03	13
SCH ₃	10	1.25 ± 0.06	25

由上表可见，羟基化合物 (8-OH-DPAT) 口服时的最低有效剂量约为 10 mg/kg，而本发明化合物 (Y = SCH₃) 的最低有效剂量约低 10 倍，即约 1 mg/kg。

这些结果应与化合物皮下服用时的最低有效剂量区别开来。

8-OH-DPAT 看来在约 0.03 mg/kg 的剂量时有效，而本发明

化合物 ($Y = SCH_3$) 的效力大约低 10 倍, 最低有效剂量约为 0.3 mg/kg 。

本发明化合物最好在服用前配成制剂。因此, 本发明化合物的另一具体方案是一种药物制剂, 其中含有本发明化合物及其可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的药物制剂是采用熟知而易得的成分用已知方法制备的。制备本发明组合物时, 一般要将活性成分与载体混合, 或用载体稀释, 或包在载体内, 载体的形式可以是胶囊、香囊、纸或其他容器。当载体起稀释剂作用时, 它可以是对活性成分起载体、赋形剂或介质作用的固体、半固体或液体物质。因此, 组合物的剂型可以是片剂、丸剂、粉剂、糖锭剂、香囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂 (固体或在液体介质中)、含例如至多 10% (重量) 活性化合物的软膏剂、软硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射液、无菌包装粉剂等。

合适的载体、赋形剂和稀释剂的例子有: 乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、木糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯类、羟基苯甲酸丙酯类、滑石、硬脂酸镁、矿物油。这些制剂还可以含有润滑剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、增甜剂、调味剂等。可以应用本领域熟知的方法配制本发明组合物, 使其在给患者服用后, 造成活性成分的快速、持续或延迟释放。

最好把组合物配成单位剂型, 每个剂型一般含有约 $0.1-500 \text{ mg}$ 活性成分, 优选约 $1-250 \text{ mg}$ 。术语“单位剂型”指适于作为人体和其它哺乳动物的单元剂量的、物理上独立的单位, 每个单位含有

经计算能产生所需疗效的、预定量的活性物质，以及适当的药用载体。

下列制剂实例仅仅是举例，决不是要限制本发明的范围。

制 剂 1

用下列成分制备硬明胶胶囊：

	量 (mg/胶囊)
2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2,	
3, 4-四氢化萘盐酸盐二水合物	250
干燥淀粉	200
硬脂酸镁	10
总计	460 mg

将上述成分混合后装入硬明胶胶囊，每胶囊460 mg。

制 剂 2

利用下列成分制备片剂：

	量 (mg/片)
2-二正丙基氨基-8-甲硫基-1, 2,	
3, 4-四氢化萘盐酸盐	250
微晶纤维素	400
煅制二氧化硅	10
硬脂酸	5
总计	665 mg

将各成分掺混后压成每片重665 mg的片剂。

制 剂 3

制备含下列成分的气雾剂溶液：

	重量%
2-二正丙基氨基-8-甲亚磺酰基- 1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐	0.25
乙醇	29.75
抛射剂 22 (氯代二氟甲烷)	70.00
总计	100.00

将活性化合物与乙醇混合，将混合物加至一部分抛射剂 22 中，冷却至 -30°C 后送入装填机中。然后将所需的量加到不锈钢容器中并用剩余的抛射剂稀释。然后给容器装上阀装置。

制 剂 4

如下制备每片含 60 mg 活性成分的片剂：

2-甲基乙基氨基-8-苯硫基-1, 2, 3, 4-四氢化萘马来酸盐	60 mg
淀粉	45 mg
微晶纤维素	35 mg
聚乙烯吡咯烷酮 (10% 水溶液)	4 mg
羧甲基淀粉钠	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
滑石	1 mg
总计	150 mg

使活性成分、淀粉和纤维素通过 45 目美国筛并充分混合。将含聚乙烯吡咯烷酮的水溶液与所得粉末混合，然后使该混合物通过 14

目美国筛。所制得的颗粒于 50℃ 下干燥后穿过 18 目美国筛。然后在该颗粒中加入已预先通过 60 目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石，混合后在压片机上压制成每片重 150 mg 的片剂。

制 剂 5

如下制备每胶囊含 80 mg 活性成分的胶囊剂：

2-丙氨基-8-苯磺酰基-1, 2,

3, 4-四氢化萘盐酸盐

80 mg

淀粉

5.9 mg

微晶纤维素

5.9 mg

硬脂酸镁

2 mg

总计

200 mg

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁掺合在一起，使其穿过 45 目美国筛，并装入硬明胶胶囊，每胶囊 200 mg。

制 剂 6

如下制备每剂含 225 mg 活性成分的栓剂：

1-甲基-2-二正丙基氨基-8-苯磺基-

1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐

225 mg

饱和脂肪酸甘油酯

2,000 mg

总计

2,225 mg

使活性成分通过 60 目美国筛，并悬浮于预先用必需最低热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后把混合物倒入公称容量为 2 g 的栓剂模具中并使其冷却。

制 剂 7

如下制备每 5 ml 剂量中含 50 mg 活性成分的悬浮剂：

2-二烯丙基氨基-8-对苯甲酰硫基-

1, 2, 3, 4-四氢化萘盐酸盐	50 mg
羧甲基纤维素钠	50 mg
糖浆剂	1.25 mg
苯甲酸溶液	0.10 mg
调味剂	适量
着色剂	适量
纯化水至总体积	5 ml

使活性成分通过45目美国筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形成均匀糊状物。用一部分水稀释苯甲酸溶液、调味剂和着色剂并在搅拌下加入。然后加入足够的水达到所要求的体积。

制 剂 8

可如下制备静脉用制剂：

2-二乙基氨基-8-甲亚磺酰基-1, 2,

3, 4-四氢化萘盐酸盐 100mg

等渗盐水 1000ml

上述各成分的溶液一般以每分钟1ml的速度静脉给予抑郁症患者。