



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 103608334 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201280029606. 7

(22) 申请日 2012. 06. 14

(30) 优先权数据

2011-133712 2011. 06. 15 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/065795 2012. 06. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/173280 EN 2012. 12. 20

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 川端洋一 泽井泰宏 菅野和明

泽田直隆

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

C07D 233/64(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1639130 A, 2005. 07. 13,

Shinji Kato et al. Non-cryogenic
metalation of aryl bromides bearing

proton donating groups: formation of a
stable magnesio-intermediate. 《Tetrahedron
Letters》. 2002, 第 43 卷 7315-7317.

Paul Knochel et al. Highly
Functionalized Organomagnesium Reagents
Prepared through Halogen-Metal Exchange.
《ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL
EDITION》. 2003, 第 42 卷(第 36 期), 4302-4320.

Atsushi Inoue et al. Selective
Halogen-Magnesium Exchange Reaction via
Organomagnesium Ate Complex. 《Journal of
Organic Chemistry》. 2001, 第 66 卷 4333-4339.

审查员 邵薇

权利要求书5页 说明书28页 附图2页

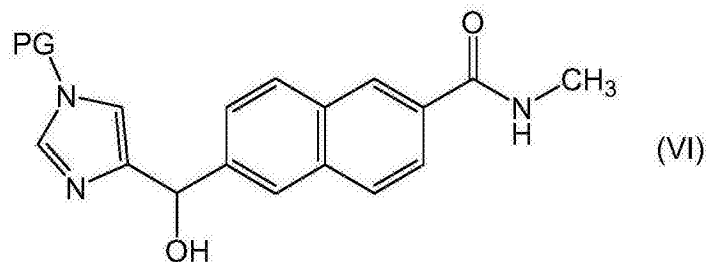
(54) 发明名称

咪唑衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明提供咪唑衍生物的优异制备方法, 该
方法适用于工业生产。化合物 (VI) 是通过将化
合物 (I) 与格氏试剂或镁试剂, 以及锂试剂反应,
然后将得到的化合物与化合物 (V) 反应而制备得
到。

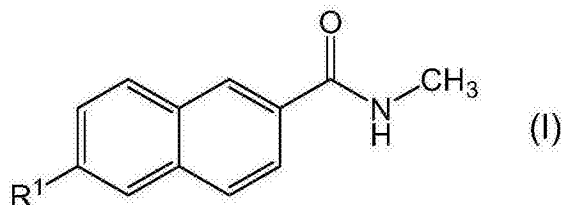
1. 制备下述通式代表的化合物或其盐的方法：



其中 PG 为保护基，

包括如下步骤：

步骤 (1)：将下述通式代表的化合物：



其中 R¹ 为碘原子或溴原子，

与下述通式代表的化合物：



其中 R² 为 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₂ 芳基；X 为氯原子、溴原子或碘原子，
或下述通式代表的化合物反应：



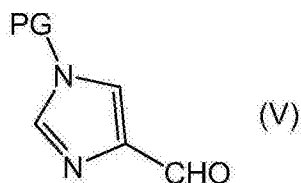
其中 R²' 为 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₂ 芳基；R² 如上定义，

然后使得到的化合物与下述通式代表的化合物反应：



其中 R³ 为 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₂ 芳基；

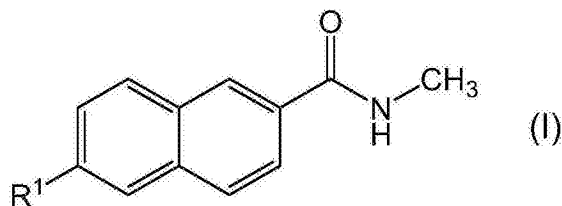
然后将得到的化合物与下述通式代表的化合物或其盐反应：



其中 PG 如上定义。

2. 制备 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的方法，包括如下步骤：

步骤 (1)：将下述通式代表的化合物：



其中 R^1 为碘原子或溴原子，
与下述通式代表的化合物：



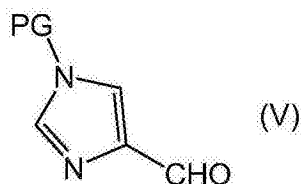
其中 R^2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-12} 芳基； X 为氯原子、溴原子或碘原子，
或下述通式代表的化合物反应：



其中 $R^{2'}$ 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-12} 芳基； R^2 如上定义，
然后使得到的化合物与下述通式代表的化合物反应：

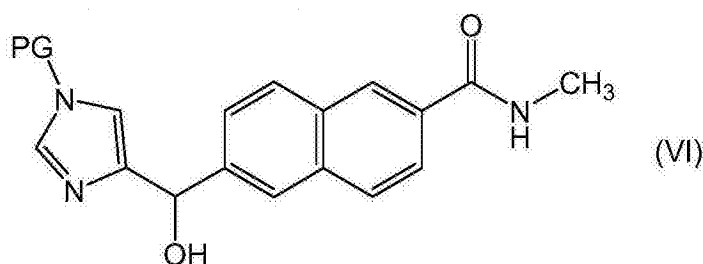


其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基或 C_{6-12} 芳基；
然后将得到的化合物与下述通式代表的化合物或其盐反应：



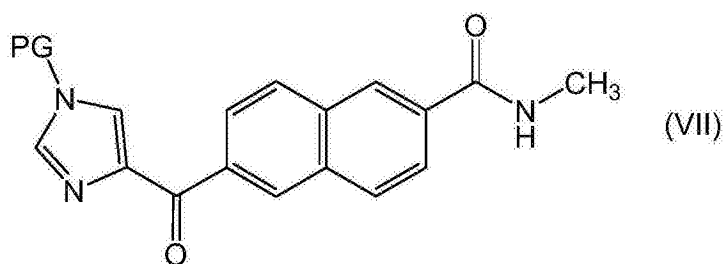
其中 PG 为保护基；

步骤 (2)：将步骤 (1) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行氧化反应：



其中 PG 如上定义；

步骤 (3)：将步骤 (2) 得到的下述通式代表的化合物或其盐：



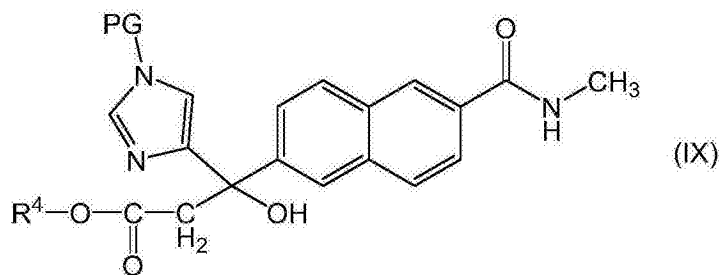
其中 PG 如上定义，

与下述通式代表的化合物反应：



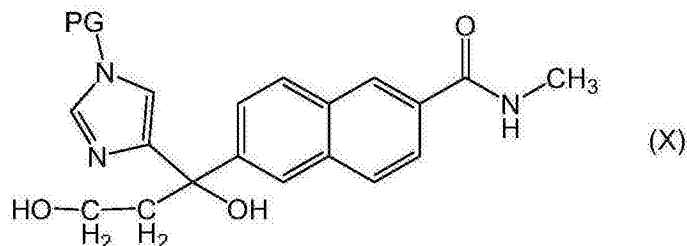
其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基；

步骤 (4)：将步骤 (3) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行还原：



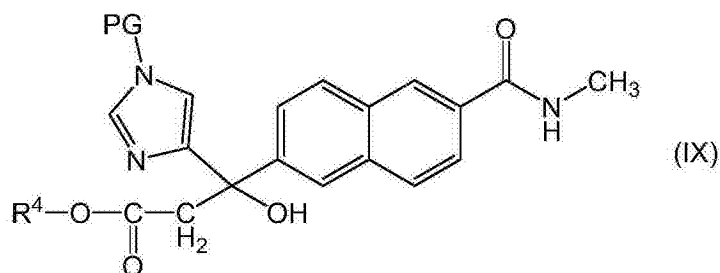
其中各符号如上定义 ; 和

步骤 (5) : 将步骤 (4) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行环化和脱保护 :



其中 PG 如上定义。

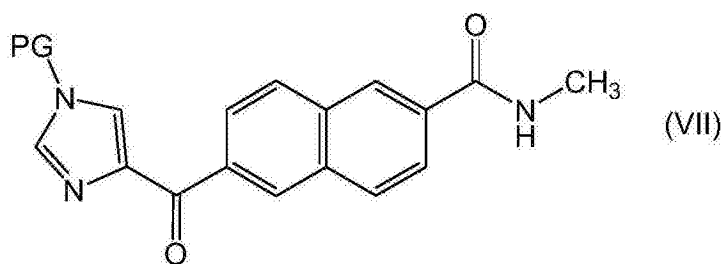
3. 制备下述通式代表的化合物或其盐的方法 :



其中 PG 为保护基 ; 和 R^4 为 C_{1-6} 烷基,

包括如下步骤 :

步骤 (3a) : 将下述通式代表的化合物或其盐 :



其中 PG 如上定义,

与下述通式代表的化合物反应 :

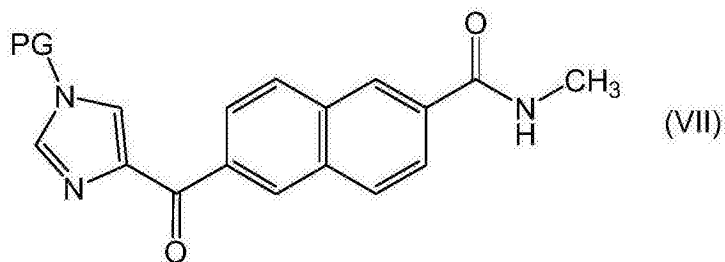


其中 R^4 如上定义,

然后向得到的反应混合物中加入柠檬酸。

4. 制备 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的方法, 包括如下步骤

步骤 (3a) : 将下述通式代表的化合物或其盐 :



其中 PG 为保护基，

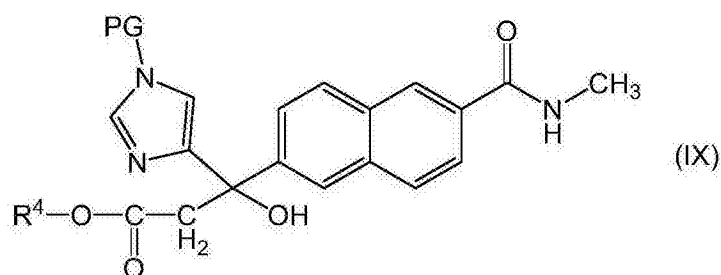
与下述通式代表的化合物反应：



其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基，

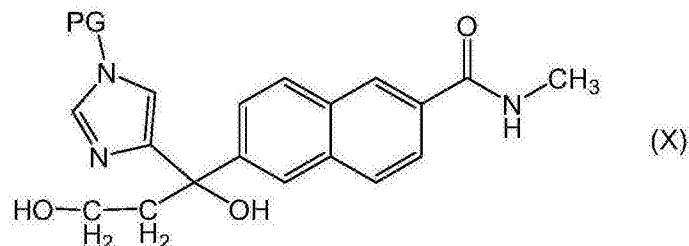
然后向得到的反应混合物中加入柠檬酸；

步骤 (4)：将步骤 (3a) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行还原：



其中各符号如上定义；和

步骤 (5)：将步骤 (4) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行环化和脱保护：

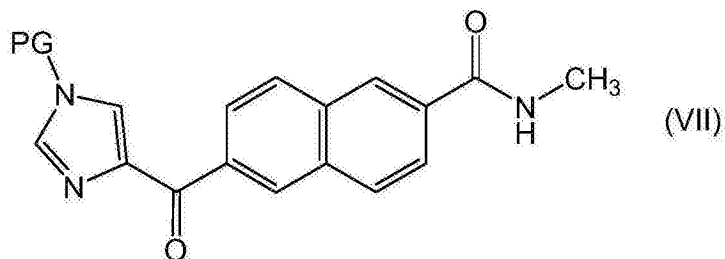


其中 PG 如上定义。

5. 权利要求 1-4 任一项的方法，其中 PG 为三苯甲基。

6. 权利要求 1-4 任一项的方法，其中 PG 为甲苯磺酰基、苯磺酰基或 N,N-二甲基氨基磺酰基。

7. 权利要求 2 的方法，其中步骤 (3) 为步骤 (3a)：将下述通式代表的化合物或其盐：



其中 PG 为保护基，

与下述通式代表的化合物反应：



其中 R^4 为 C_{16} 烷基，
然后向得到的反应混合物中加入柠檬酸。

咪唑衍生物的制备方法

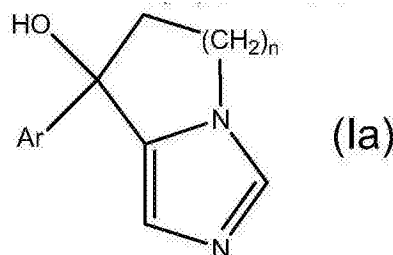
技术领域

[0001] 本发明涉及咪唑衍生物的工业上有利的制备方法。

背景技术

[0002] 已知通式 (Ia) 表示的咪唑衍生物或其盐：

[0003]



[0004] 其中 n 是 1 — 3 的整数, Ar 是任选被取代的芳环, 具有高的安全性和优异的甾族化合物 C_{17,20} 裂解酶抑制活性, 因此用于预防或治疗雄激素和雌激素是恶化因子的疾病 (专利文件 1)。

[0005] 作为上述咪唑衍生物的制备方法, 描述于专利文件 1 和专利文件 2 中的方法是已知的。

[0006] 但是, 需要一种适用于工业生产的制备咪唑衍生物的可利方法。

[0007] 参考文献

[0008] 专利文件

[0009] 专利文件 1 :W002/40484

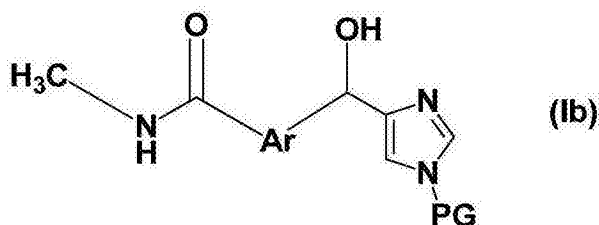
[0010] 专利文件 2 :W003/059889

[0011] 发明概述

[0012] 本发明解决的问题

[0013] 在专利文件 2 的制备方法中, 下列通式 (Ib) 的合成反应需要在有机锂化合物的存在下在超低温 -65℃ 进行：

[0014]



[0015] 其中 Ar 为任选具有取代基的芳香烃基 ; 和 PG 为咪唑 - 保护基,

[0016] 其中通式 (Ib) 是合成上述通式 (Ia) 的中间体。

[0017] 因此, 本发明目的为提供上述通式 (Ia) 表示的咪唑衍生物的新的制备方法, 特别是 6-(7- 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基) -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺或其盐

的新的制备方法,该方法适用于有效且便利的工业生产。此外,本发明另一目的为提供可用作合成 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的中间体的化合物的制备方法,特别是下述化合物(VI)和化合物(IX),该方法适用于有效且便利的工业生产。

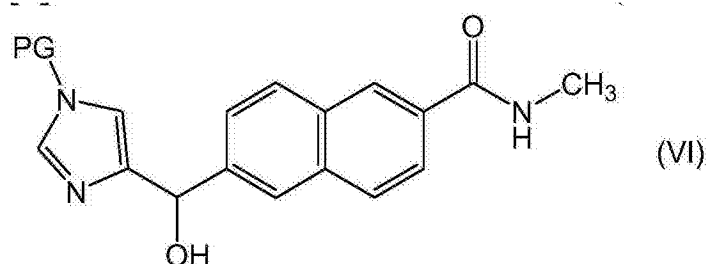
[0018] 解决技术问题的方案

[0019] 本发明的发明人对解决上述问题进行了深入研究,并发现上述通式(Ib)表示的化合物,特别是下述化合物(VI)的合成反应可通过一起使用有机镁化合物和有机锂化合物在温和的条件下进行,从而完成本发明。

[0020] 因此,本发明涉及:

[0021] [1] 制备下述通式代表的化合物或其盐(下文有时称为化合物(VI))的方法:

[0022]

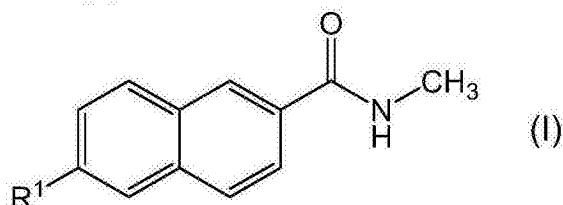


[0023] 其中 PG 为保护基,

[0024] 包括如下步骤

[0025] 步骤(1):将下述通式代表的化合物(下文有时称为化合物(I)):

[0026]



[0027] 其中 R¹为碘原子或溴原子,

[0028] 与下述通式代表的化合物(下文有时称为化合物(II)):

[0029] R²-MgX (II)

[0030] 其中 R²为 C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₂芳基;X 为氯原子、溴原子或碘原子,

[0031] 或下述通式代表的化合物(下文有时称为化合物(III)):

[0032] R²R^{2'}-Mg (III)

[0033] 其中 R^{2'}为 C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₂芳基;R²如上定义,

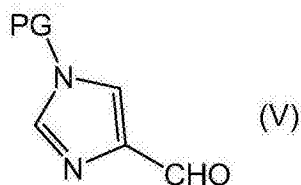
[0034] 以及下述通式代表的化合物(下文有时称为化合物(IV))反应:

[0035] R³-Li (IV)

[0036] 其中 R³为 C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₂芳基,

[0037] 然后将得到的化合物与下述通式代表的化合物或其盐(下文有时称为化合物(V))反应:

[0038]

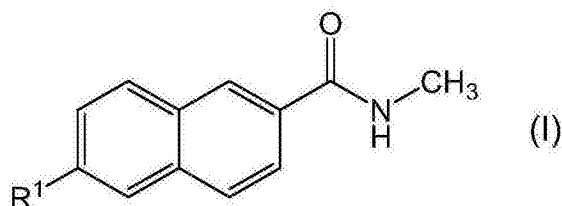


[0039] 其中 PG 如上定义。

[0040] [2] 制备 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的方法,包括如下步骤,

[0041] 步骤(1):将下述通式代表的化合物:

[0042]



[0043] 其中 R¹为碘原子或溴原子,

[0044] 与下述通式代表的化合物:

[0045] R²-MgX (II)

[0046] 其中 R²为 C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₂芳基;X 为氯原子、溴原子或碘原子,

[0047] 或下述通式代表的化合物:

[0048] R²R^{2'}-Mg (III)

[0049] 其中 R^{2'}为 C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₂芳基;R²如上定义,

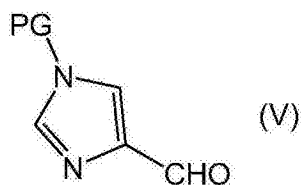
[0050] 以及下述通式代表的化合物反应:

[0051] R³-Li (IV)

[0052] 其中 R³为 C₁₋₆烷基或 C₆₋₁₂芳基,

[0053] 然后将得到的化合物与下述通式代表的化合物或其盐反应:

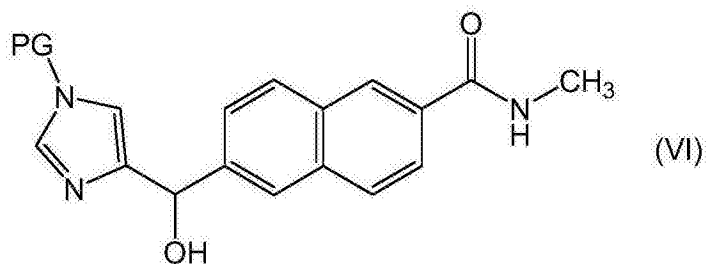
[0054]



[0055] 其中 PG 为保护基;

[0056] 步骤(2):将步骤(1)中得到的下述通式代表的化合物或其盐(下文有时称为化合物(VI))进行氧化反应:

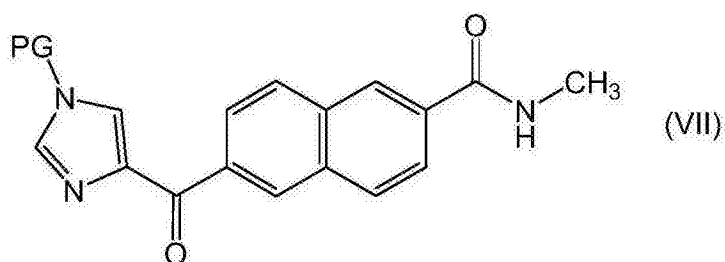
[0057]



[0058] 其中 PG 如上定义；

[0059] 步骤 (3) : 将步骤 (2) 中得到的下述通式代表的化合物或其盐 (下文有时称为化合物 (VII)) :

[0060]



[0061] 其中 PG 如上定义，

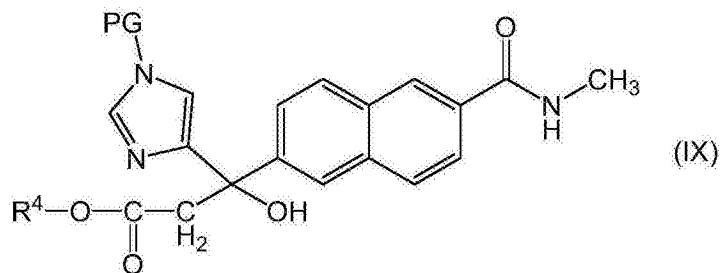
[0062] 与下述通式代表的化合物 (下文有时称为化合物 (VIII)) 反应：

[0063] $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$ (VIII)

[0064] 其中 R^4 为 C_{16} 烷基；

[0065] 步骤 (4) : 将步骤 (3) 中得到的下述通式代表的化合物或其盐 (下文有时称为化合物 (IX)) 进行还原：

[0066]

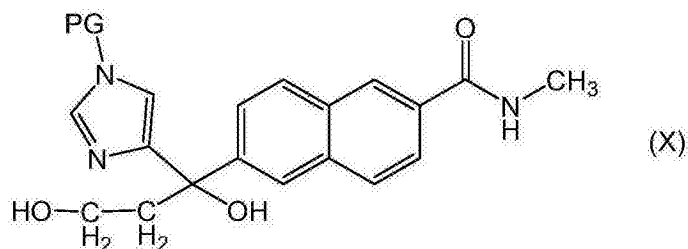


[0067] 其中各符号如上定义，

[0068] 和

[0069] 步骤 (5) : 将步骤 (4) 得到的下述通式代表的化合物或其盐 (下文有时称为化合物 (X)) 进行环化和脱保护：

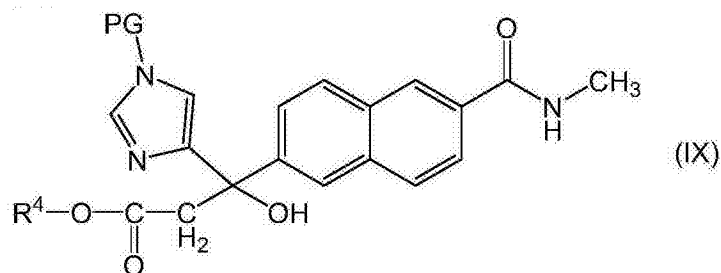
[0070]



[0071] 其中 PG 如上定义。

[0072] [3] 制备下述通式代表的化合物或其盐的方法,包括如下步骤:

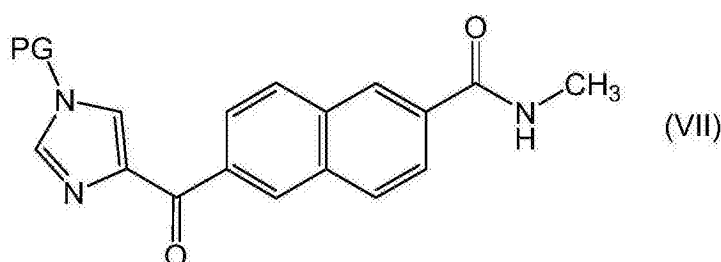
[0073]



[0074] 其中 PG 为保护基; R^4 为 C_{16} 烷基,

[0075] 步骤 (3a): 将下述通式代表的化合物或其盐:

[0076]



[0077] 其中 PG 如上定义,

[0078] 与下述通式代表的化合物反应:

[0079] $BrZnCH_2CO_2-R^4$ (VIII)

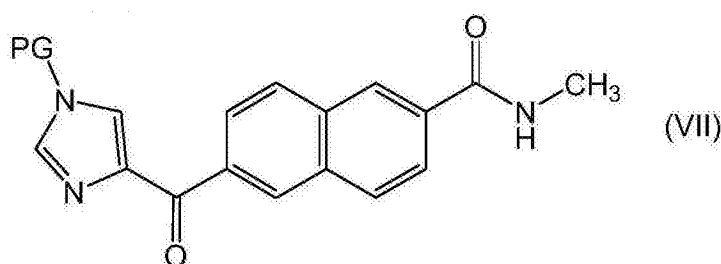
[0080] 其中 R^4 如上定义,

[0081] 然后向得到的反应混合物中加入柠檬酸。

[0082] [4] 制备 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的方法,包括如下步骤

[0083] 步骤 (3a): 将下述通式代表的化合物或其盐:

[0084]



[0085] 其中 PG 为保护基,

[0086] 与下述通式代表的化合物反应:

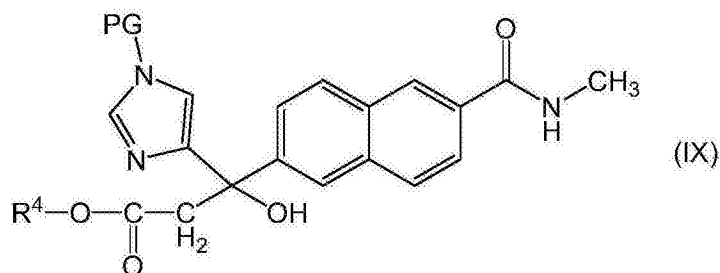
[0087] $BrZnCH_2CO_2-R^4$ (VIII)

[0088] 其中 R^4 为 C_{16} 烷基,

[0089] 然后向得到的反应混合物中加入柠檬酸;

[0090] 步骤 (4): 将步骤 (3a) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行还原:

[0091]

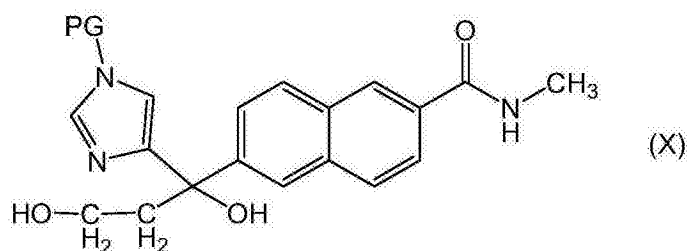


[0092] 其中各符号如上定义，

[0093] 和

[0094] 步骤 (5) :将步骤 (4) 得到的下述通式代表的化合物或其盐进行环化和脱保护：

[0095]



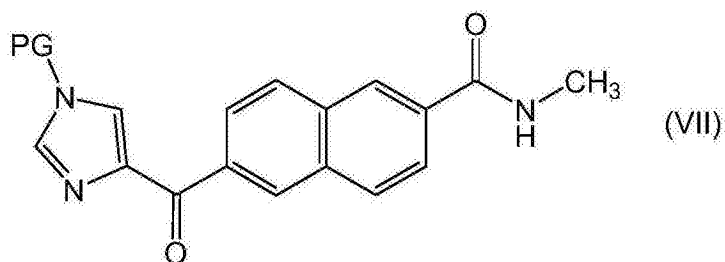
[0096] 其中 PG 如上定义。

[0097] [5] 上述 [1]–[4] 任一项的方法，其中 PG 为三苯甲基。

[0098] [6] 上述 [1]–[4] 任一项的方法，其中 PG 为甲苯磺酰基，苯磺酰基或 N,N-二甲基氨基磺酰基。

[0099] [7] 上述 [2] 的方法，其中步骤 (3) 为步骤 (3a) :将下述通式代表的化合物或其盐：

[0100]



[0101] 其中 PG 为保护基，

[0102] 与下述通式代表的化合物反应：

[0103] $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$ (VIII)[0104] 其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基，

[0105] 然后向得到的反应混合物中加入柠檬酸。

[0106] 发明效果

[0107] 本发明制备化合物 (VI) 的方法使用有机锂化合物和有机镁化合物作为有机金属试剂，使反应不需要在超低温（例如， -65°C ）进行。

[0108] 此外，化合物 (IX) 制备反应完成后，加入柠檬酸对反应混合物进行后处理，减少了化合物 (IX) 的分解以及残留在反应混合物中的锌的量，从而提高了化合物 (IX) 的产

率和纯度以及最终产物 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的产率和纯度,并且在直至最终产物的每个步骤中的目标产物也能得到改进。

[0109] 因此,本发明制备方法为制备 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐的方法,该方法适用于有效且便利的工业生产。

附图说明

[0110] 附图 1 显示了 6-((7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺 1 水合物的粉末 X-射线衍射图。

[0111] 附图 2 显示了无水的 6-((7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的粉末 X-射线衍射图。

[0112] 发明详述

[0113] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基”是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等,优选为 C₁₋₄烷基。

[0114] 在本说明书中,“C₁₋₄烷基”是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0115] 在本说明书中,“C₆₋₁₂芳基”是指苯基、1-萘基、2-萘基等。

[0116] 在本说明书中,“保护基”是指氮-保护基(如,甲酰基、C₁₋₆烷基-羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基(如,叔丁氧基羰基)、苯甲酰基、C₇₋₁₀芳烷基-羰基(如,苄基羰基)、C₇₋₁₄芳烷氧基-羰基(如,苄氧基羰基,9-苄基甲氧基羰基)、三苯甲基、邻苯二甲酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基、取代的甲硅烷基(如,三甲基甲硅烷基,三乙基甲硅烷基,二甲基苯基甲硅烷基,叔丁基二甲基甲硅烷基,叔丁基二乙基甲硅烷基)、C₂₋₆链烯基(如,1-烯丙基)、取代的 C₇₋₁₀芳烷基(如,2,4-二甲氧基苄基)、C₁₋₆烷基磺酰基(如,甲磺酰基)、C₆₋₁₂芳基磺酰基(如,苯磺酰基、甲苯磺酰基)、N,N-二 C₁₋₆烷基氨基磺酰基(如,N,N-二甲基氨基磺酰基)等)。保护基任选地被选自卤原子、C₁₋₆烷氧基和硝基的 1 至 3 个取代基取代。

[0117] R¹优选为溴原子。

[0118] R²优选为 C₁₋₆烷基,更优选为 C₁₋₄烷基,更优选为异丙基。

[0119] R^{2'} 优选为 C₁₋₆烷基,更优选为 C₁₋₄烷基。

[0120] R³优选为 C₁₋₄烷基,更优选为丁基。

[0121] R⁴优选为 C₁₋₄烷基,更优选为乙基。

[0122] X 优选为氯原子。

[0123] PG 优选为三苯甲基。在另一实施方案中,PG 优选为甲苯磺酰基、苯磺酰基或 N,N-二甲基氨基磺酰基。

[0124] 本发明制备方法的每个步骤详述如下。

[0125] [步骤 1]

[0126] 步骤 1 中,化合物(VI)是通过将化合物(I)与化合物(II)或化合物(III),以及化合物(IV)反应,然后将得到的化合物与化合物(V)反应而制备得到。

[0127] 首先化合物(I)与化合物(II)或化合物(III),以及化合物(IV)反应(步骤 1a)。

由于反应产生的中间体具有镁化的甲基酰胺基 (magnesiated methylamido group), 因此, 它得到稳定化, 与化合物 (V) 的下一步反应可以在温和的条件下进行。

[0128] 化合物 (II) 的实例包括 C_{1-6} 烷基卤化镁如甲基氯化镁、乙基氯化镁、异丙基氯化镁、甲基溴化镁、乙基溴化镁、异丙基溴化镁等; 和 C_{6-12} 芳基卤化镁如苯基氯化镁、苯基溴化镁等。其中, C_{1-4} 烷基卤化镁是优选的。卤化物是指氯化物、溴化物或碘化物, 优选为氯化物或溴化物, 更优选为氯化物。化合物 (II) 优选为异丙基氯化镁。

[0129] 化合物 (III) 的实例包括二 C_{1-6} 烷基镁。其中, 二 C_{1-4} 烷基镁是优选的。化合物 (III) 优选为二丁基镁。

[0130] 化合物 (IV) 的实例包括 C_{1-6} 烷基锂如正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等; 和 C_{6-12} 芳基锂。其中, C_{1-4} 烷基锂是优选的。化合物 (IV) 优选为正丁基锂。

[0131] 化合物 (II) 或化合物 (III) 的用量, 相对于化合物 (I), 一般为约 0.1 至约 10 当量, 优选为约 0.1 至约 3 当量。

[0132] 化合物 (IV) 的用量一般为约 1 至约 10 当量, 优选为约 1 至约 3 当量, 相对于化合物 (I)。

[0133] 为提高目标产物的产率和纯度, 反应优选以下列方式进行: 将化合物 (II) 或化合物 (III) 加入 (优选滴加) 到化合物 (I) 中, 然后向得到的混合物中加入 (优选滴加) 化合物 (IV)。

[0134] 反应一般在溶剂中进行。

[0135] 只要不负面影响反应, 用于本反应的溶剂没有特别限制, 其实例包括例如, 芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯等; 脂肪族烃如己烷、戊烷、庚烷等; 醚如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、环戊基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-三甲氧基乙基)醚等; 芳香卤代烃类如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等, 等等。这些溶剂可以单独使用或任何两种或更多种以合适的比例组合使用。其中, 前述的醚和脂肪族烃是优选的。四氢呋喃、己烷、庚烷、甲苯为更优选的。

[0136] 相对于化合物 (I), 溶剂的用量一般为 1 至 100 倍, 优选地 10 至 80 倍。

[0137] 反应温度一般为约 -40°C 至约 200°C , 优选为约 -40°C 至约 40°C 。在将化合物 (II) 或化合物 (III) 加入到化合物 (I) 中然后向得到的混合物中加入化合物 (IV) 时, 加入化合物 (II) 或化合物 (III) 的操作一般在约 -40°C 至约 200°C 进行, 优选在约 -10°C 至约 40°C 进行, 加入化合物 (IV) 的操作一般在 -40°C 至约 200°C 进行, 优选在约 -40°C 至约 10°C 进行。

[0138] 反应时间尽管取决于化合物 (I) - 化合物 (IV) 的种类和反应温度, 但是一般为约 5 分钟至约 48 小时, 优选为约 1 小时至约 12 小时。

[0139] 反应完成后, 反应产物作为反应混合物用于与化合物 (V) 的下一步反应。步骤 1a 优选为在惰性条件 (如氮气氛等) 下进行。

[0140] 作为原料的化合物 (I) - 化合物 (IV) 可通过本身已知的方法例如 W003/059889 中描述的方法制备。

[0141] 第二, 化合物 (VI) 通过使步骤 1a 得到的反应产物与化合物 (V) 反应 (步骤 1b) 而制备得到。

[0142] 相对于化合物 (I), 化合物 (V) 的用量一般为约 0.1 至约 10 当量, 优选为约 1 至约 3 当量。

[0143] 反应优选通过将化合物 (V) 加入 (优选滴加) 到步骤 1a 得到的反应产物中进行。

[0144] 反应一般在溶剂中进行。溶剂的实例包括与步骤 1a 中示例的溶剂相似的溶剂。

[0145] 反应温度一般为约 -40°C 至约 200°C , 优选为约 -40°C 至约 40°C 。

[0146] 反应时间尽管取决于化合物 (V) 的种类和反应温度, 但是一般为约 5 分钟至约 48 小时, 优选为约 1 小时至约 12 小时。

[0147] 反应完成后, 将得到的化合物 (VI) 可作为反应混合物或作为粗产物用于下一步反应, 或者也可通过常规方法从反应混合物中分离, 并且还可以通过常规分离方法 (如, 重结晶、蒸馏、色谱法) 很容易地进行纯化。

[0148] 化合物 (V) 可通过本身已知的方法制备。

[0149] [步骤 2]

[0150] 步骤 2 中, 通过将化合物 (VI) 进行氧化制备得到反应化合物 (VII)。

[0151] 氧化反应一般通过在溶剂中使用氧化剂来进行。

[0152] 氧化剂的实例包括铬酸-乙酸、Jones 试剂、无水铬酸-吡啶复合物、二氧化锰、碳酸银-Celite、二甲基亚砷-草酰氯、烷醇铝-酮、四丙基铵-过钨酸盐、四氧化钨、次氯酸-乙酸、高碘烷 (periodinane) 化合物; 二甲基亚砷-乙酸酐、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-1-氧自由基-次氯酸、苯亚磺酰胺-N-卤代琥珀酰亚胺、N-卤代琥珀酰亚胺、溴、氢化钠等。其中, 二氧化锰和氢化钠是优选的, 特别优选二氧化锰。

[0153] 相对于化合物 (VI), 氧化剂的用量一般为约 1 至约 30 当量, 优选为约 1 至约 10 当量。

[0154] 只要不负面影响反应, 用于本反应的溶剂没有特别限制, 其实例包括例如, 芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯等; 脂肪族烃如己烷、戊烷、庚烷等; 酯如乙酸乙酯, 乙酸正丁酯等; 醚如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、环戊基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷、双(2-三甲氧基乙基)醚等; 脂肪族卤代烃类如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等; 芳香卤代烃类如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等; 酮类如丙酮、甲基乙基酮等; 和非质子极性溶剂如乙腈、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷等。这些溶剂可以单独使用或任何两种或更多种以合适的比例组合使用。其中, 前述的脂肪族卤代烃类、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺和 N, N-二甲基乙酰胺是优选的。

[0155] 相对于化合物 (VI), 溶剂的用量一般为 1 至 100 倍, 优选地 5 至 80 倍。

[0156] 反应温度一般为约 -40°C 至约 200°C , 优选为约 0°C 至约 100°C 。

[0157] 反应时间尽管取决于化合物 (VI) 和氧化剂的种类和反应温度, 但是一般为约 5 分钟至约 48 小时, 优选为约 1 至约 12 小时。

[0158] 反应完成后, 反应产物可作为反应混合物或作为粗产物用于下一步反应, 或者也可通过常规方法从反应混合物中分离, 并且还可以通过常规分离方法 (如, 重结晶、蒸馏、色谱法) 很容易地进行纯化。

[0159] [步骤 3]

[0160] 步骤 3 中, 通过将化合物 (VII) 与化合物 (VIII) 反应制备化合物 (IX)。

[0161] 化合物 (VIII) 通过下述通式代表的化合物 (下文有时称为化合物 (VIIIa)) 和锌制备得到:

[0162] $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$ (VIIIa)

[0163] 其中 R^4 如上定义。

[0164] 该制备过程一般通过在溶剂中将化合物 (VIIIa) 与锌在活化剂存在下反应进行。

[0165] 锌以粉末、薄片、丝或箔的形式使用,特别优选地以粉末的形式使用。锌可通过用酸洗涤进行常规预处理,或市售产品可直接使用。

[0166] 锌的用量优选为相对于化合物 (VIIIa) 过量。具体地,相对于化合物 (VIIIa),优选为 1 当量或更多,更优选为 1 至 50 当量,还更优选为 1 至 5 当量,特别优选为 1 至 3 当量。

[0167] 活化剂的实例包括氢碘酸、1,2-二溴乙烷、卤化铜、卤化银、氯化三甲基甲硅烷、分子筛。其中,氯化三甲基甲硅烷为优选的。另外,还可以使用锌-铜偶、Rieke Zn、锌-银-石墨、氯化锌-锂、氯化锌-萘化锂以及各自用超声活化的锌和锌化合物等。

[0168] 相对于化合物 (VIIIa),活化剂的用量一般为约 0.01 至约 1 当量,优选为约 0.01 至约 0.2 当量。

[0169] 为提高目标产物的产率和纯度,优选地通过将活化剂加入到锌中,然后向得到的混合物中加入(优选滴加)化合物 (VIIIa) 而进行反应。

[0170] 只要不负面影响反应,用于本反应的溶剂没有特别限制,其实例包括例如,芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯等;脂肪族烃如己烷、戊烷、庚烷等;酯如乙酸乙酯,乙酸丁酯等;醚如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、环戊基甲基醚、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-甲氧基乙基)醚等;脂肪族卤代烃类如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等;芳香卤代烃类如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等;和非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜等。这些溶剂可以单独使用或任何两种或更多种以合适的比例组合使用。其中,前述的脂肪族烃、芳香烃类和醚是优选的,环戊基甲基醚和四氢呋喃为更优选的。溶剂中优选地含有少量的水,其含量特别优选为 0.005% 或更少。当使用醚如四氢呋喃等作为溶剂时,需要时可加入稳定剂(如,2,6-二叔丁基-4-甲基-苯酚等)。

[0171] 相对于化合物 (VIIIa),溶剂的用量一般为 1 至 100 倍,优选地 5 至 30 倍。

[0172] 加入活化剂一般在约 -40°C 至约 100°C 进行,优选地在 0°C 至约 60°C 进行。反应时间尽管取决于活化剂的种类和反应温度,但是一般为约 5 分钟至约 10 小时,优选为约 5 分钟至约 2 小时。

[0173] 加入化合物 (VIIIa) 一般在约 -40°C 至约 100°C 进行,优选地在约 0°C 至约 60°C 进行。反应时间尽管取决于化合物 (VIIIa) 的种类和反应温度,但是一般为约 5 分钟至约 10 小时,优选为约 5 分钟至约 2 小时。

[0174] 化合物 (VIIIa) 可通过本身已知的方法制备。

[0175] 由此制备的化合物 (VIII) 作为反应混合物用于下一步与化合物 (VII) 的反应。

[0176] 相对于化合物 (VII),化合物 (VIII) 的用量一般为约 1 至约 10 当量,优选为约 1 至约 5 当量。

[0177] 此外,可向化合物 (VIII) 中加入胺以促进反应。胺的实例包括芳香胺如吡啶、二甲基吡啶、喹啉、联吡啶等;和叔胺如三乙胺、三丙基胺、三丁基胺、环己基二甲基胺、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、N,N'-四甲基乙二胺等。

[0178] 相对于化合物 (VII),胺的用量一般为约 1 至约 20 当量,优选为约 1 至约 10 当量。

[0179] 只要不负面影响反应,用于本反应的溶剂没有特别限制,其实例包括例如,芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯等;脂肪族烃如己烷、戊烷、庚烷等;酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等;醚如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、环戊基甲基醚、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-甲氧基乙基)醚等;脂肪族卤代烃类如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等;芳香卤代烃类如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等;和非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷等。这些溶剂可以单独使用或任何两种或更多种以合适的比例组合使用。其中,前述的脂肪族烃,芳香烃类和醚是优选的,环戊基甲基醚和四氢呋喃为更优选的。

[0180] 反应温度一般为约-80℃至约150℃,优选地-40℃至约20℃。

[0181] 反应时间尽管取决于化合物(VII)和化合物(VIII)的种类和反应温度,但是一般为约5分钟至约20小时,优选为约30分钟至约5小时。

[0182] 反应完成后,优选地向反应混合物中加入酸。混杂在化合物(VIII)中的锌(在化合物(VIII)反应混合物中残留的锌)可通过向反应混合物中加入酸而去除。此外,通过向反应混合物中加入酸,化合物(IX)可以以高产率获得。

[0183] 酸的实例包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等;和有机酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、乙二酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。其中,柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、富马酸和马来酸是优选的,柠檬酸为特别优选的。由于与化合物(VIII)混杂的锌可有效地被去除,因此可避免反应产物化合物(IX)的分解。

[0184] 相对于化合物(VIII),酸的用量一般为约1至约100倍,优选为约5至约20倍。

[0185] 加入酸之后,得到的化合物(IX)可作为反应混合物或作为粗产物用于下一步反应,或者也可通过常规方法从反应混合物中分离,并且还可通过常规分离方法(如,重结晶、蒸馏、色谱法)很容易地进行纯化。

[0186] 通过使化合物(VII)与化合物(VIII)在不对称的配体存在下反应得到光学活性的化合物(IX)。

[0187] 不对称的配体的实例包括光学活性的氨基醇衍生物,光学活性的醇衍生和光学活性的胺衍生物。光学活性的氨基醇衍生物的实例包括金鸡纳生物碱如辛可宁(cinchonine)、辛可尼丁(cinchonidine)、奎尼丁、奎宁(kinin)等;N-甲基麻黄碱、降麻黄碱、3-氧代-(二甲氨基)异冰片醇、1-甲基-2-吡咯烷甲醇、1-苄基-2-吡咯烷甲醇、2-[羟基(二苯基)甲基]-1-甲基吡咯烷和2,2'-{苯-1,3-二基双[甲烷二基(甲基亚氨基)]}双(1-苯基丙-1-醇)(2,2'-{benzene-1,3-diyl bis[methanediyl(methyl imino)]}bis(1-phenylpropan-1-ol))。光学活性的醇衍生物的实例包括1,2-联萘酚。光学活性的胺衍生物的实例包括士的宁(strychnine)和鹰爪豆碱(sparteine)。根据所选择的不对称配体,可得到具有期望构型的化合物(IX)。

[0188] 相对于化合物(VII),不对称的配体的用量一般为约0.01至约5当量,优选为约0.01至约2当量。

[0189] 步骤3也可不使用化合物(VIII),而使用其中溴原子被碘原子代替的化合物(VIII)进行。

[0190] [步骤4]

[0191] 步骤 4 中,通过将化合物 (IX) 进行还原而制备化合物 (X)。

[0192] 反应一般在溶剂中在金属氢化物络合物的存在下进行。该反应可加入金属卤化物。

[0193] 金属氢化物络合物的实例包括碱金属氢化物络合物如硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化钾、氰基硼氢化钠等;以及硼氢化锌。其中,碱金属氢化物络合物如硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化钾等是优选的,硼氢化钠和硼氢化钾为更优选的,硼氢化钠为特别优选的。

[0194] 金属氢化物络合物的用量一般为 1 至 50mol,优选地 2 至 10mol,每 1mol 化合物 (IX)。

[0195] 金属卤化物的实例包括卤化铝如氯化铝、溴化铝等;卤化锂如碘化锂、氯化锂、溴化锂等;卤化镁如氯化镁、溴化镁等;卤化钙如氯化钙、溴化钙等;卤化锌如氯化锌、溴化锌等;氯化铁;氯化锡;氟化硼等。其中,卤化钙如氯化钙、溴化钙等;和卤化锌如氯化锌、溴化锌等是优选的;优选卤化钙如氯化钙、溴化钙等,特别优选氯化钙。

[0196] 金属卤化物的用量一般为 0.1 至 10mol,优选地 0.1 至 5mol,每 1mol 化合物 (IX)。

[0197] 只要不负面影响反应,用于本反应的溶剂没有特别限制,其实例包括例如,芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯等;脂肪族烃如己烷、戊烷、庚烷等;醚如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-甲氧基乙基)醚等;脂肪族卤代烃类如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等;芳香卤代烃类如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等;醇如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇等;和非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷等。这些溶剂可以单独使用或任何两种或更多种以合适的比例组合使用。前述的醚和醇是优选的,更优选醚-醇混合溶剂,特别优选四氢呋喃-乙醇混合溶剂、四氢呋喃-甲醇混合溶剂。

[0198] 相对于化合物 (IX),溶剂的用量为 1 至 50 倍,优选为 10 至 30 倍。

[0199] 反应温度一般为约 -80℃ 至约 200℃,优选为约 -40℃ 至约 40℃。

[0200] 反应时间尽管取决于化合物 (IX)、金属氢化物络合物、金属卤化物的种类和反应温度,但是一般为约 5 分钟至约 48 小时,优选为约 3 至约 24 小时。

[0201] 反应完成后,得到的化合物 (X) 可作为反应混合物或作为粗产物用于下一步反应,或者也可通过常规方法从反应混合物中分离,并且还可通过常规分离方法(如,重结晶、蒸馏、色谱法)很容易地进行纯化。

[0202] [步骤 5]

[0203] 步骤 5 中,将化合物 (X) 进行环化和脱保护制备得到 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺或其盐。

[0204] 反应一般在溶剂中进行,包括下列步骤:(i) 使化合物 (X) 与试剂反应,将羟基转化为离去基,和 (ii) 将得到的化合物与碱反应(环化和脱保护)。

[0205] 上述 (i) 和 (ii) 反应可同时或无特定次序地依次进行。

[0206] 将羟基转化为离去基的试剂的实例包括磺酰卤如甲磺酰氯、对-甲苯磺酰氯等;以及卤化剂如四氯化碳-三苯基膦、N-氯代琥珀酰亚胺-三苯基膦、亚硫酸氯、氯化锂、四溴化碳-三苯基膦、N-溴代琥珀酰亚胺-三苯基膦、三溴化磷、溴化磷、溴化钠、碘化钠、咪唑-碘-三苯基膦等。其中,磺酰卤如甲磺酰氯、对-甲苯磺酰氯等是优选的,特别优选甲磺酰氯。

[0207] 相对于化合物 (X), 将羟基转化为离去基的试剂的用量一般为 1 至 10 当量, 优选地 1 至 5 当量, 特别优选为 1 至 2 当量。

[0208] 碱的实例包括有机碱和无机碱。有机碱的实例包括叔胺如三乙胺、乙基二异丙胺、三(正丙基)胺、三(正丁基)胺、环己基二甲基胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等; 芳香胺如吡啶、二甲基吡啶、N,N-二甲基苯胺等。其中, 叔胺如三乙胺、乙基二异丙胺等是优选的。无机碱的实例包括碱金属或碱土金属的氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钡等; 碱金属或碱土金属的碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾等; 和磷酸盐如磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸钠、磷酸钾等。其中, 碳酸钠和碳酸氢钾是优选的。

[0209] 相对于化合物 (X), 碱的用量一般为 0.1 至 10 当量, 特别优选为 1 至 2 当量。碱可以单独使用, 或两种或更多种一起组合使用。例如, 两种或更多种碱一起组合使用时, 在化合物 (X) 与将羟基转化为离去基的试剂的反应中可加入胺, 在通过上述反应得到的反应产物与反应混合物中存在的碱的反应(环化和脱保护)中可加入无机碱。

[0210] 只要不负面影响反应, 用于本反应的溶剂没有特别限制, 其实例包括例如, 芳香烃类如苯、甲苯、二甲苯等; 脂肪族烃如己烷、戊烷、庚烷等; 醚如二乙基醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、环戊基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、双(2-甲氧基乙基)醚等; 脂肪族卤代烃类如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等; 芳香卤代烃类如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等; 醇如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇等; 非质子极性溶剂如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜等; 和水。这些溶剂可以单独使用或任何两种或更多种以合适的比例组合使用。其中, 前述的芳香烃类、醚类、非质子极性溶剂和水为优选的, 甲苯、四氢呋喃、乙腈和水为更优选的, 四氢呋喃、甲醇、乙腈和水为还更优选的, 特别优选四氢呋喃-水混合溶剂。

[0211] 相对于化合物 (X), 溶剂的用量为 1 至 50 倍, 优选地 5 至 30 倍。

[0212] 反应完成后, 得到的 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺可通过常规方法从反应混合物中分离, 并且还可通过常规分离方法(如, 重结晶、蒸馏、色谱法)很容易地进行纯化。

[0213] 例如, 可通过下述方式纯化: 将粗产物溶解于水-甲醇中, 然后在冷却的同时向得到的溶液中滴加水。

[0214] 在本说明书中, 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺包括 6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺和 6-[(7R)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺。

[0215] 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺可以以盐的形式存在, 优选为药物可接受盐。盐的实例包括与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐等。

[0216] 与无机碱形成的盐的优选的实例包括碱金属盐如钠盐、钾盐等; 碱土金属盐如钙盐、镁盐等; 铝盐; 以及铵盐。

[0217] 与有机碱形成的盐的优选的实例包括与三甲基胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇[即, 三(羟甲基)甲基胺]、叔丁基胺、环己基胺、苄胺、

二环己基胺或 N, N- 二苄基乙二胺等形成的盐。

[0218] 与无机酸形成的盐的优选的实例包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸或磷酸等形成的盐。

[0219] 与有机酸形成的盐的优选的实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、乙二酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸等形成的盐。

[0220] 与碱性氨基酸形成的盐的优选的实例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。

[0221] 与酸性氨基酸形成的盐的优选的实例包括与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0222] 在本说明书中, 6-(7- 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基) -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺可以以水合物或非水合物的形式存在。这些形式都包括在 6-(7- 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基) -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺的范围之内。

[0223] 化合物 (V)、化合物 (VI)、化合物 (VII)、化合物 (IX) 和化合物 (X) 可以以盐的形式存在, 其实例包括与 6-(7- 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基) -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺的盐类似的盐。

[0224] 根据 W02009/057795 等描述的方法, 由本发明制备方法得到的 6-(7- 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基) -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺或其盐可作为药物用于预防或治疗非雄激素依赖性前列腺癌等。

实施例

[0225] 在下文中通过参考例和实施例将更详细地说明本发明, 但本发明并不限制于此。

[0226] 在参考例和实施例中, 室温是指约 25℃。

[0227] 参考例 1

[0228] 向 4- 甲酰基咪唑 (30.0g, 0.30mol) 中加入甲苯 (300mL) 和三乙胺 (35.0g, 0.34mol), 然后在室温加入 N, N- 二甲基氨基磺酰氯 (50.0g, 0.34mol)。将混合物在 70℃ 搅拌 20 小时, 过滤收集不溶物, 用甲苯 (300mL) 洗涤得到的湿晶体。向得到的湿晶体中加入水 (100mL) 和乙酸乙酯 (300mL), 在室温搅拌下使晶体溶解。分离有机层和水层。将得到的水层用乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 然后分离有机层和水层。将得到的有机层和之前得到的有机层合并。重复这些操作两次, 将有机层完全减压浓缩得到粗晶体 (32.0g)。向粗晶体中加入乙酸乙酯 (90mL), 加热至约 60℃ 使晶体溶解。将溶液缓慢冷却至 30℃ 用于重结晶, 加入己烷 (180mL), 混合物在室温搅拌 2 小时得到晶体。过滤收集得到的晶体, 用乙酸乙酯 / 己烷 (1:2, 体积比) 混合溶剂 (45mL) 洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到 1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -4- 甲酰基 -1H- 咪唑 (29.4g, 0.14mmol)。产率 48%

[0229] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.93 (s, 6H), 7.90 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.3Hz, 1H), 9.95 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值 : 204.0365, 测得值 : 204.0438。

[0230] 参考例 2

[0231] 4- 甲酰基咪唑 (20.0g, 208.14mmol) 和对 - 甲苯磺酰氯 (43.7g, 229.0mmol) 悬浮于 N, N- 二甲基乙酰胺 (200mL) 中。在 10℃ 或更低的温度向得到的悬浮液中滴加三乙胺 (23.2g, 229.0mmol), 在 10℃ 或更低的温度搅拌混合物 1 小时或更长时间。在 30℃ 或更低的温度向反应混合物中加入正庚烷 (60mL)。在 30℃ 或更低的温度向得到的溶液中滴加水

(240mL) 用于重结晶。混合物在室温搅拌 1 小时或更长时间得到晶体。过滤收集得到的晶体,用水 (300mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度 50℃减压干燥,得到 1- 甲磺酰基 -4- 甲酰基 -1H- 咪唑 (44.2g, 176.6mmol)。产率 85%。

[0232] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 8.06–8.08 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[0233] 参考例 3

[0234] 装填 4- 甲酰基咪唑 (11.7g, 121.8mmol) 和乙腈 (59mL), 在 30℃或更低的温度加入三乙胺 (13.6g, 133.9mmol)。然后在 30℃或更低的温度滴加苯磺酰氯 (23.7g, 133.9mmol) 的 THF (35mL) 溶液。混合物在室温搅拌 1 小时或更长时间。反应之后, 在 30℃或更低的温度滴加水 (94mL) 用于重结晶。混合物在室温搅拌 1 小时或更长时间, 冷却至 10℃或更低的温度, 搅拌 1 小时或更长时间。过滤收集得到的晶体, 用乙腈 / 水 (1:2, 体积比) 混合溶剂 (35mL) 洗涤。将得到的湿晶体在外部温度 50℃减压干燥, 得到 1-(苯基磺酰基)-4- 甲酰基 -1H- 咪唑 (20.0g, 84.7mmol)。产率 70%。

[0235] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.74–7.77 (m, 2H), 7.88–7.89 (m, 1H), 8.19–8.21 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 9.76 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值 :237.0289, 测得值 :237.0330。

[0236] 参考例 4

[0237] 向 4- 甲酰基咪唑 (10.0g, 104.1mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中加入三乙胺 (12.6g, 124.9mmol) 和催化量的 4- 二甲基氨基吡啶 (2.5g, 20.8mmol)。在 30℃或更低的温度滴加二 - 叔丁基 - 二碳酸酯 (27.3g, 124.9mmol) 的 THF (50mL) 溶液, 混合物在室温搅拌 1 小时或更长时间。反应之后, 在 30℃或更低的温度滴加水 (100mL) 以停止反应, 然后加入乙酸乙酯 (200mL)。分离有机层, 减压浓缩至约 30mL 的体积。向残留物中加入二异丙基醚 (100mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 20mL。重复这些操作两次, 将体积调节至约 20mL。过滤收集晶体, 用二异丙基醚 (20mL) 洗涤, 然后用水洗涤两次 (50mL)。将得到的湿晶体在外部温度 50℃减压干燥, 得到 4- 甲酰基 -1H- 咪唑 -1- 羧酸叔丁基酯 (16.0g, 81.5mmol)。产率 78%。

[0238] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (s, 9H), 8.37–8.39 (m, 2H), 9.81 (s, 1H)。

[0239] 参考例 5

[0240] 在室温将 6-(7- 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基) -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺 (5.20kg, 16.9mol)、乙醇 (130L) 和活性炭 (260g) 进行搅拌, 滤出不溶物, 用乙醇 (15.6L) 洗涤。将上述操作重复 3 次。将滤液和洗涤液合并, 加入 (2S, 3S) - 苯胺酒石酰胺酸 (tartranilic acid) (15.95kg, 70.8mol) 和乙醇 (20.8L)。混合物加热至约 50℃, 冷却至室温, 搅拌约 4 小时, 冷却至约 0℃, 搅拌约 1 小时。过滤收集析出的晶体, 用乙醇 (31.2L) 洗涤。将得到的湿晶体 (约 23kg) 的乙醇 (156L) 溶液在室温搅拌约 2 小时, 将混合物冷却至约 0℃, 搅拌约 1 小时。过滤收集析出的晶体, 用乙醇 (31.2L) 洗涤。将得到的湿晶体 (约 20kg) 加入到 1mol/L 氢氧化钠水溶液 (104L) 中, 混合物在室温搅拌约 1 小时。过滤收集析出的晶体, 用水 (93.6L) 洗涤, 减压干燥至恒重, 得到 6-[(7S) - 羟基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1, 2-c] 咪唑 -7- 基] -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺 1 水合物 (4.11kg, 12.6mol)。产率 25%。含有 5.6wt% 水 (通过 Karl-Fisher 水检测法)。

[0241] 6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 1 水合物的粉末 X-射线衍射图见附图 1。

[0242] 参考例 6

[0243] 将 6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 1 水合物 (4.05kg, 12.4mol) 加入到 60% 甲醇水溶液 (118L) 中, 加热至约 70℃ 使其溶解。在相同温度下加入活性炭 (203g), 滤出不溶物, 用 60% 甲醇水溶液 (11.6L) 洗涤。将滤液和洗涤液合并, 加热至约 73℃ 以溶解析出的晶体。溶液冷却至约 55℃, 加入水 (25.9L)。冷却的同时, 混合物在室温搅拌约 1 小时, 然后在约 0℃ 搅拌约 2 小时。过滤收集析出的晶体, 用 50% 甲醇水溶液 (12.2L) 洗涤, 减压干燥至恒重, 得到无水的 6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 (3.13kg, 10.2mol)。产率 82%。

[0244] 无水的 6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺的粉末 X-射线衍射图见附图 2。

[0245] 参考例 7

[0246] 将 6-溴-2-萘甲酸 (10.1g, 40.1mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (4.75g, 65.0mmol) 加入到甲苯 (80mL) 中。在 45 至 50℃ 向反应混合物中滴加亚硫酸氯 (5.7g, 48.2mmol), 搅拌混合物 1 小时, 冷却至室温。在 10 至 25℃, 将反应混合物滴加至通过将三乙胺 (11.4g, 112.4mmol) 和 40% 甲胺甲醇溶液 (8.1g, 104.4mmol) 加入到甲苯 (80mL) 中制备得到的溶液中, 混合物在室温搅拌 1 小时。向反应混合物中滴加水 (50mL), 混合物在室温搅拌。过滤收集晶体, 用 (25mL) 的甲醇/水 (2:8) 混合溶剂洗涤得到湿晶体。将全部的湿晶体加入至 N,N-二甲基乙酰胺 (70mL) 中, 加热至 60℃ 使其溶解。反应混合物冷却至室温, 滴加水 (140mL)。过滤收集晶体, 用水 (80mL) 洗涤得到湿晶体。在室温搅拌下将全部的湿晶体悬浮于乙酸乙酯 (25mL)。过滤收集晶体, 用乙酸乙酯 (5mL) 洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (9.4g, 35.6mmol)。产率 89%。

[0247] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.84 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 7.71 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.93-8.03 (m, 3H), 8.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.62 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOBr}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 264.0024, 测得值: 264.0019; $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NOBr}$ 分析计算值: C, 54.57; H, 3.82; N, 5.30; Br, 30.25。测得值: C, 54.56; H, 3.70; N, 5.34; Br, 30.23。

[0248] 参考例 8

[0249] 氮气氛围下, 将邻-溴三氟甲基苯 (1.35kg, 6.00mol) 加入到四氢呋喃 (7.9L) 中。反应混合物冷却至 -70℃, 滴加 1.6mol/L 正丁基锂己烷溶液 (3.75L, 6.00mol), 将混合物在相同温度下搅拌约 30 分钟。在相同温度下, 将反应混合物滴加至通过在 -70℃ 氮气氛围下将 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (1.13kg, 4.28mol) 加入到 THF (62.2L) 而制备得到的溶液中。搅拌混合物 1.5 小时。在相同温度下, 向反应混合物中依次滴加 1.6mol/L 正丁基锂己烷溶液 (2.67L, 4.27mol) 和 1-三苯甲基-4-甲酰基-1H-咪唑 (1.21kg, 3.58mol) 的 THF (7.9L) 溶液。搅拌混合物 2 小时。反应混合物温热至 -10℃, 在 -10 至 0℃ 滴加 20w/v% 氯化铵水溶液 (17.0L)。将分离的有机层减压浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯 (11.3L)。混合物在室温搅拌。过滤收集晶体, 用乙酸乙酯 (11.3L) 洗涤。将得到的湿晶体减压干燥, 得到 6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 (1.31kg, 2.50mol)。产率 58%。

[0250] 参考例 9

[0251] 在 25℃向氨基葡萄糖盐酸盐 (200g, 0.928mol) 中加入水 (300mL) 和硫氰酸铵 (212g, 2.78mol, 3.0 当量)。将混合物在 80 至 89℃搅拌 8 小时。反应混合物冷却至 60℃, 加入水 (300mL) 和籽晶。在 25 至 40℃搅拌混合物 15 小时。过滤收集晶体, 用水 (100mL) 洗涤两次。真空干燥 (50℃) 至恒重, 得到 (1R, 2S, 3R)-1-(2-巯基-1H-咪唑-4-基) 丁烷-1, 2, 3, 4-四醇 (101.4g)。产率 50%。

[0252] 参考例 10

[0253] 在氮气流下, 向 (1R, 2S, 3R)-1-(2-巯基-1H-咪唑-4-基) 丁烷-1, 2, 3, 4-四醇 (10g, 45.4mmol) 中加入水 (40mL), 在 17 至 43℃, 用 10 分钟向得到的悬浮液中滴加 30% 过氧化氢 (15.4g, 136mmol, 3.0 当量) 在水 (40mL) 中的稀释水溶液 (化合物逐渐溶解得到均匀的浅黄色溶液)。反应混合物在 24 至 36℃搅拌 4 小时, 在 24 至 26℃用 5 分钟加入碳酸钡 (27g, 136mmol, 3.0 当量) (中和至 pH7)。将混合物在 25 至 26℃搅拌 1 小时 20 分钟。滤出不溶物, 用水 (40mL) 洗涤。用 5 分钟在 20 至 32℃向滤液和洗涤液中加入亚硫酸钠 (11.4g, 90.8mmol, 2.0 当量)。将得到的水溶液在 26 至 32℃搅拌 1 小时 30 分钟, 得到 (1R, 2S, 3R)-1-(1H-咪唑-4-基) 丁烷-1, 2, 3, 4-四醇水溶液。用 10 分钟在 12 至 30℃向水溶液中加入高碘酸钠 (29.1g, 136mmol, 3.0 当量)。将混合物在 27 至 30℃搅拌 1 小时 30 分钟。在 27 至 30℃向反应混合物中加入高碘酸钠 (2.91g, 13.6mmol, 0.3 当量)。将混合物在 27 至 30℃搅拌 2 小时。滤出不溶物, 用水 (10mL) 洗涤四次。向滤液和洗涤液中加入甲醇 (500mL)。滤出无机盐, 用甲醇 (50mL) 洗涤两次。向滤液和洗涤液中加入活性炭 (3g, SHIRASAGI A, 商品名)。将混合物在室温搅拌 1 小时。滤出不溶物, 用甲醇洗涤。将滤液和洗涤液减压浓缩得到粗化合物 (9.37g)。向粗化合物中加入水 (3mL) 和籽晶用于结晶, 将混合物在室温搅拌 24 小时, 然后在冰冷下搅拌 2 小时。过滤收集晶体, 用冷水 (1mL) 洗涤, 真空干燥 (50℃) 至恒重, 得到 4(5)-甲酰基咪唑 (2.35g)。产率 54%。

[0254] 参考例 11

[0255] 向 4(5)-甲酰基咪唑 (2g, 20.8mmol) 中加入 DMAc (30mL) 和三乙胺 (3.5mL, 25.0mmol, 1.2 当量), 然后在室温加入三苯甲基氯 (4.06g, 14.6mmol, 0.7 当量)。混合物在室温搅拌 24 小时, 在室温向反应混合物中加入水 (60mL)。混合物在室温搅拌 2 小时。过滤收集晶体, 用水洗涤, 真空干燥 (50℃) 至恒重, 得到粗化合物 (4.6g)。向粗化合物 (0.2g) 中加入甲醇 (1mL)。混合物在室温搅拌 2 小时。过滤收集晶体, 用甲醇 (0.2mL) 洗涤, 真空干燥 (50℃) 至恒重, 得到 1-三苯甲基-4-甲酰基-1H-咪唑 (0.14g)。产率 65%。

[0256] 实施例 1

[0257] 氮气氛下, 将 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (7.0g, 26.5mmol) 加入到四氢呋喃 (175mL) 中, 然后在室温滴加 2.0mol/L 异丙基氯化镁四氢呋喃溶液 (13.7mL)。反应混合物冷却至 -30℃, 滴加 1.6mol/L 正丁基锂己烷溶液 (26.6mL)。将混合物在相同温度下搅拌 2 小时。在 -20℃向反应混合物滴加 1-三苯甲基-4-甲酰基-1H-咪唑 (13.5g, 39.9mmol) 的四氢呋喃 (140mL) 溶液。将混合物在相同温度下搅拌 2 小时。反应混合物温热至 0℃, 搅拌 1 小时, 滴加 20w/v% 氯化铵水溶液 (105mL)。分离有机层, 减压浓缩至体积约 90mL。向残留物中加入四氢呋喃 (140mL)。将混合物的体积减压浓缩至约 90mL。向残留物中加入丙酮 (140mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 140mL。将上述操作重复 3 次。向残留物中加入丙

酮,调节体积至约 180mL。混合物在室温搅拌。过滤收集晶体,用丙酮(70mL)洗涤。将得到的湿晶体减压干燥,得到 6-[羟基(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(10.3g,19.7mmol)。产率 74%。

[0258] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 2.84(d, J=4.7Hz, 3H), 5.76(d, J=5.0Hz, 1H), 5.82(d, J=4.7Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.98-7.13(m, 6H), 7.28(d, J=1.6Hz, 1H), 7.32-7.50(m, 9H), 7.55(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.83-7.99(m, 4H), 8.37(s, 1H), 8.58(d, J=4.4Hz, 1H); HRMS(ESI)m/z $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值:524.2338,测得值:524.2325; $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ 分析计算值:C,80.28;H,5.58;N,8.02。测得值:C,80.17;H,5.80;N,7.81。

[0259] 实施例 2

[0260] 氮气氛下,6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺(1.0g,3.79mmol)加入到四氢呋喃(25mL)中,然后在室温滴加 1.0mol/L 二丁基镁庚烷溶液(2.0mL)。将得到的溶液冷却至 -13°C ,滴加 1.6mol/L 正丁基锂己烷溶液(2.6mL)。将混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时。在 -11°C 将 1-三苯甲基-4-甲酰基-1H-咪唑(1.4g,4.2mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液滴加至反应混合物中。将混合物在相同温度下搅拌 5 小时。用 2.5 小时将反应混合物温热至 6°C ,滴加 20w/v% 氯化铵水溶液(30mL)。分离有机层,定量得到 6-[羟基(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(1.2g,2.24mmol)。产率 71%。

[0261] 实施例 3

[0262] 将 6-[羟基(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(10.0g,19.1mmol)和二氧化锰(10.0g,115.0mmol)加入到 N,N-二甲基乙酰胺(25mL)和乙酸乙酯(63mL)混合溶剂中。将混合物在 60°C 搅拌 3 小时。在相同温度下滤出不溶物,用乙酸乙酯(60mL)洗涤。将滤液和洗涤液合并,减压浓缩至体积 30mL。向残留物中滴加二异丙基醚(100mL),混合物在室温搅拌。过滤收集得到的晶体,用二异丙基醚(30mL)洗涤,得到粗湿晶体(26.4g)。将粗湿晶体(10.8g)加入到乙酸乙酯(54mL)中。将混合物温热至 60°C ,搅拌 0.5 小时。将得到的混合物冷却至室温,滴加二异丙基醚(108mL)。搅拌混合物冷却至 5°C 。过滤收集得到的晶体,用二异丙基醚/乙酸乙酯(2:1,体积比)混合溶剂(27mL)洗涤。将得到的湿晶体减压干燥,得到 N-甲基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺(8.2g,15.7mmol)。产率 82%。

[0263] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 2.85(d, J=4.7Hz, 3H), 7.17-7.22(m, 6H), 7.40-7.50(m, 9H), 7.69(d, J=1.4Hz, 1H), 7.77(d, J=1.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 8.13(dd, J=18.4, 8.7Hz, 2H), 8.21(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.68(q, J=4.4Hz, 1H), 9.01(s, 1H); HRMS(ESI)m/z $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 计算值:522.2182;测得值:522.2177; $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 分析计算值:C,80.59;H,5.22;N,8.06。测得值:C,80.51;H,5.17, N, 8.10。

[0264] 实施例 4

[0265] 将 6-[羟基(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(10.0g,19.1mmol)和二氧化锰(6.6g,75.9mmol)加入到 N,N-二甲基乙酰胺(85mL)中。将混合物在 60°C 搅拌 2 小时。在相同温度下滤出不溶物,用 N,N-二甲基乙酰胺(40mL)洗涤。将滤液和洗涤液合并,冷却至 40°C ,滴加水(60mL)。混合物在室温搅拌。过滤收集得到的晶体,用水(50mL)洗涤。将湿晶体减压干燥得到粗晶体(9.5g)。将乙酸乙酯(100mL)温热至

40℃,将粗晶体(9.5g)加入其中。将得到的混合物温热至50℃,搅拌0.5小时。减压蒸发溶剂(20mL)。残留物冷却至室温,滴加二异丙基醚(80mL)。在相同温度下搅拌混合物。过滤收集得到的晶体,用(30mL)二异丙基醚/乙酸乙酯(1:1,体积比)混合溶剂洗涤。将得到的湿晶体减压干燥,得到N-甲基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺(8.9g,17.1mmol)。产率89%。

[0266] 实施例5

[0267] 氮气氛下,将6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(1.0g,1.91mmol)加入到N,N-二甲基乙酰胺(50mL)中,然后在室温加入氢化钠(油,0.15g,3.85mmol)。将混合物在相同温度下搅拌约60小时。在室温向反应混合物中滴加水(50mL)和1mol/L盐酸(5mL)。将混合物在相同温度下搅拌45分钟。然后将反应混合物冷却至0℃,搅拌2小时。过滤收集晶体,用水(30mL)洗涤。将得到的湿晶体减压干燥,得到N-甲基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺(0.89g,1.71mmol)。产率90%。

[0268] 实施例6

[0269] 氮气氛下,锌粉(15.0g,229.4mmol)悬浮于四氢呋喃(57mL),在室温加入氯化三甲基甲硅烷(1.5mL,11.5mmol)。搅拌混合物30分钟。将反应混合物加热至40℃,滴加溴乙酸乙酯(12.7mL,114.5mmol)的四氢呋喃(144mL)溶液。将混合物在相同温度下搅拌30分钟。反应混合物在室温静置,滤出过量的锌,得到的反应混合物含有(溴(2-乙氧基-2-氧代乙基)锌(以下简称为 Reformatsky 试剂))。将得到的 Reformatsky 试剂(89.6mL,相当于2.5当量)冷却至0℃,加入辛可宁(cinchonine)(7.1g,24.0mmol),吡啶(6.2mL,76.8mmol)和四氢呋喃(80mL)。将混合物在相同温度下搅拌30分钟。反应混合物冷却至-25℃,加入N-甲基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺(10.0g,19.2mmol)和四氢呋喃(20mL)。将混合物在相同温度下搅拌1小时45分钟。在相同温度下加入 Reformatsky 试剂(35.7mL,相当于1.0当量)。搅拌混合物1小时。在10℃或更低的温度向反应混合物中加入乙酸乙酯(140mL)和20w/v%柠檬酸水溶液(140mL)。分离有机层,在5℃用含10%氯化钠的20w/v%柠檬酸水溶液(100mL)洗涤(2次),5w/v%碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤(3次),水(100mL)洗涤。将有机层减压浓缩至体积60mL。向残留物中加入甲醇(100mL)。将混合物的体积减压浓缩至60mL。向残留物中加入甲醇调节体积至200mL。在室温加入水(20mL)。搅拌混合物1小时。在相同温度下滴加水(140mL)。搅拌混合物。过滤收集得到的晶体,用甲醇/水(1:3,体积比)混合溶剂(60mL)洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到(3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯(11.3g,18.5mmol)。产率:97%。对映体过量:96%ee。

[0270] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 0.93(t, J=7.1Hz, 3H), 2.84(d, J=4.4Hz, 3H), 3.20(d, J=14.2Hz, 1H), 3.29(d, J=14.5Hz, 1H), 3.86(t, J=6.9Hz, 2H), 5.86(s, 1H), 6.79(d, J=1.6Hz, 1H), 7.06(dd, J=7.9, 1.9Hz, 6H), 7.31(d, J=1.3Hz, 1H), 7.33-7.45(m, 9H), 7.73(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.82-7.95(m, 3H), 8.02(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.58(q, J=4.7Hz, 1H); HRMS(ESI)m/z $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 计算值:610.2706, 测得值:610.2698; $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ 分析计算值:C,76.83;H,5.79;N,6.89。测得值:C,76.79;H,5.95;N,6.81。

[0271] 实施例7

[0272] 在-7℃向无水氯化钙(4.55g,41.0mmol)的乙醇(62.5mL)溶液中加入硼氢化钠(3.11g,82.0mmol)。将混合物在-7℃搅拌30分钟。在-5℃向反应混合物中滴加(3S)-3-羟基-3-[6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基]-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯(10.0g,16.4mmol)的四氢呋喃(80mL)溶液,和四氢呋喃(20mL)。将反应混合物在5℃搅拌8小时,在5℃滴加水(80mL),1mol/L盐酸(82mL)和乙酸乙酯(200mL)。搅拌混合物。在5℃向分离的有机层中加入0.2mol/L盐酸(82mL),搅拌混合物,在相同温度下用0.5mol/L氢氧化钠水溶液调节pH至7.5。在5℃,向分离的有机层中再次加入0.2mol/L盐酸(82mL),搅拌混合物,在相同温度下用0.5mol/L氢氧化钠水溶液调节pH至7.5。向分离的有机层中加入水(100mL),用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将混合物pH调节至9.5。分离的有机层用10w/v%盐水(100mL)洗涤。向分离的有机层中加入水(120mL),混合物加热至60℃并搅拌4小时。在相同温度下将分离的有机层减压浓缩至体积约38mL。向残留物中加入乙酸乙酯(80mL),将混合物的体积减压浓缩至约38mL。将上述操作重复3次。向残留物中加入乙酸乙酯调节体积至约38mL。加入二异丙基醚(75mL)。搅拌混合物冷却至5℃。过滤收集晶体,用二异丙基醚/乙酸乙酯(2:1,体积比)混合溶剂(30mL)洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(8.7g,15.3mmol)。产率94%。对映体过量:94%ee。

[0273] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 2.19-2.35(m, 1H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.83(d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H), 3.38(ddd, $J=19.2, 8.8, 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.47(t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.7(s, 1H), 6.9(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.12(m, 6H), 7.32(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.45(m, 9H) 7.75(dd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.97(m, 3H), 8.00(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.6(q, $J=4.3\text{Hz}$, 1H); HRMS(ESI) m/z $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:568.2600, 测得值:568.2590。

[0274] 实施例8

[0275] 向THF(100mL)和水(63 μg , 3.5mmol)中加入6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(10.0g,17.6mmol)。反应混合物冷却至10℃,依次加入二异丙基乙胺(3.41g,26.4mmol)和甲磺酰氯(3.03g,26.4mmol)。混合物在室温搅拌1小时。向反应混合物中加入碳酸钠(3.73g,35.2mmol)的水(40mL)溶液,将混合物温热至57℃,搅拌5小时。将混合物减压浓缩调节残留物的体积至45mL。在45℃加入乙酸乙酯(50mL)。搅拌混合物。反应混合物搅拌冷却至室温然后冷却至5℃。过滤收集晶体,用乙酸乙酯(40mL)洗涤,冷却至5℃。将得到的湿晶体减压干燥得到粗6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(5.3g,17.3mmol)。产率98%。

[0276] 实施例9

[0277] 将实施例8中得到的粗6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(5.0g,16.3mmol)加入到甲醇(97.5mL)和纯水(38mL)中,加热至70℃使其溶解。加入活性炭(0.25g)。反应混合物在相同温度下搅拌20分钟,滤出活性炭,用72%甲醇(5mL)洗涤。将滤液和洗涤液合并,在55至60℃滴加纯水(35.5mL)。反应混合物搅拌冷却至30℃,在相同温度下加入纯水(35.5mL)。搅拌混合物。反应混合物搅拌冷却至2℃,过滤收集晶体,用45%甲醇(15mL)洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到6-[(7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(4.17g,

13.6mmol)。产率 83%。对映体过量:99%ee。

[0278] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 2.84(m, 1H), 2.88(d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.93(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.25(m, 1H), 6.26(s, 1H), 6.69(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.95(dd, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.09(宽的单峰, 1H), 8.45(宽的单峰, 1H), 8.65(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H); MS(EI)m/z 307[M] $^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 分析计算值: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67。测得值: C, 70.31; H, 5.50; N, 13.66。

[0279] 实施例 10

[0280] 向甲苯(100mL)、THF(20mL)和 1mol/L 盐酸(100mL)混合物中加入 6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(10.0g, 17.6mmol)。反应混合物在 60℃剧烈搅拌 2 小时。反应混合物冷却至室温。分离水层,将得到的水层用甲基叔丁基醚(100mL 和 50mL)洗涤两次。向将得到的水层中加入甲醇(10mL),然后加入碳酸盐(10.6g)和水(10mL)。将得到的浆液在室温搅拌过夜。过滤收集得到的晶体,用 10% 甲醇水溶液洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到粗晶体(5.56g)。向甲醇(30mL)和水(3mL)混合物中加入粗晶体(4g)。在 50℃搅拌 1 小时之后,在 50℃用 1 小时将水(50mL)加入到浆液中。将浆液在 50℃搅拌 1 小时,然后冷却至室温。在室温搅拌 3 小时,过滤收集晶体,用水洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到 6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(3.69g, 11.3mmol)。产率 89%。

[0281] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 2.33-2.39(m, 1H), 2.47-2.52(m, 1H), 2.83 和 2.79(d, $J=4.4\text{Hz}$, 共 3H), 3.33(宽的单峰, 1H), 3.47(宽的单峰, 1H), 4.54 和 4.59(宽的单峰, 共 1H), 5.58 和 5.97(s, 共 1H), 6.83 和 6.94(s, 共 1H), 7.47 和 7.58(s, 共 1H), 7.53 和 7.75(d, $J=8.5\text{Hz}$, 共 1H), 7.83-7.99(m, 3H), 8.03 和 8.06(s, 1H), 8.36 和 8.38(s, 1H), 8.57(d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 11.75 和 11.83(s, 共 1H); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ 分析计算值: C, 66.45; H, 5.89; N, 12.91; O, 14.75。测得值: C, 66.19; H, 5.99; N, 12.72。

[0282] 实施例 11

[0283] 在室温向 6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(1.0g, 3.1mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入 N-二异丙基乙胺(2.39g, 18.4mmol)和甲磺酰氯(2.11g, 18.4mmol)。将混合物在相同温度下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入碳酸钠(1.31g, 12.3mmol)的水(3mL)溶液。混合物加热至 60℃并搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至室温之后,加入乙酸乙酯(25mL)。分离有机层,减压浓缩。将甲醇(16.7mL)和水(6.4mL)加入到残留物中。混合物加热至 65℃,加入活性炭(45mg)。在相同温度下搅拌 30 分钟,滤出活性炭,用甲醇(1.1mL)洗涤。在 55℃将水(6.4mL)加入到滤液中。将得到的混合物冷却至室温并搅拌 30 分钟。在相同温度下向混合物中加入水(6.4mL),搅拌混合物 2 小时。将混合物冷却至 0℃并搅拌 2 小时。将析出的晶体过滤收集,用 45% 甲醇(3mL)水溶液洗涤,减压干燥得到 6-((7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺(540mg, 1.8mmol)。产率 57%。

[0284] 实施例 12

[0285] 氮气氛围下,将 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺(10.0g, 38mmol)加入到四氢呋喃(250mL)中,然后在室温滴加 2.0mol/L 异丙基氯化镁四氢呋喃溶液(19mL)。将得到的反应混合物冷却至 -20℃,滴加 1.6mol/L 正丁基锂己烷溶液(40mL)至反应混合物中。将混合物

在相同温度下搅拌 2 小时。在 -20℃ 向得到的反应混合物中滴加 1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -4- 甲酰基 -1H- 咪唑 (11.6g, 57mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液。将混合物在相同温度下搅拌 2 小时。得到的反应混合物温热至 0℃, 搅拌 1 小时, 向反应混合物中滴加 20w/v% 氯化铵水溶液 (150mL)。反应混合物分离出有机层和水层, 将得到的有机层减压浓缩至体积约 90mL。向得到的残留物中加入四氢呋喃 (140mL), 将得到的反应混合物减压浓缩至体积约 80mL。向得到的残留物中加入乙酸乙酯 (250mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 80mL。将上述操作重复 3 次。向得到的残留物中加入乙酸乙酯, 调节体积至约 200mL, 得到含有 6-[羟基 (1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲基]-N- 甲基 -2- 萘甲酰胺的乙酸乙酯溶液。

[0286] 得到的 6-[羟基 (1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲基]-N- 甲基 -2- 萘甲酰胺具有如下 NMR 数据。

[0287] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.76-2.88 (m, 9H), 5.82 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=8.5, 1.58\text{Hz}$, 1H), 7.84-8.02 (m, 4H), 8.07 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.59 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值 :389.1205, 测得值 :389.1273。

[0288] 实施例 13

[0289] 向实施例 10 得到的含有 6-[羟基 (1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -1H- 咪唑 -4- 基) 甲基]-N- 甲基 -2- 萘甲酰胺的乙酸乙酯溶液中加入二氧化锰 (20.6g, 237.2mmol) 和乙酸乙酯 (200mL), 将混合物在 60℃ 搅拌 10 小时。在相同温度下从反应混合物中滤出不溶物, 用乙酸乙酯 (200mL) 洗涤。将滤液和洗涤液合并, 减压浓缩调节体积至约 300mL。加入水 (150mL) 中, 分离有机层。重复这些操作两次。合并有机层, 在室温搅拌约 1 小时。向反应混合物中滴加二异丙基醚 (150mL), 混合物在室温搅拌 2 小时得到晶体。过滤收集得到的晶体, 用二异丙基醚 / 乙酸乙酯 (2:1, 体积比) 混合溶剂 (90mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体减压干燥得到 N- 甲基 -6-[(1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -1H- 咪唑 -4- 基) 羰基] -2- 萘甲酰胺 (8.9g, 22.9mmol)。根据 6- 溴 -N- 甲基 -2- 萘甲酰胺的总产率 :60%。

[0290] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.84-2.91 (m, 3H), 2.93 (s, 6H), 8.02 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.23 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.94 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值 :387.1049, 测得值 :387.1118。

[0291] 实施例 14

[0292] 氮气氛围下, 将锌粉 (15.0g, 229.4mmol) 悬浮于四氢呋喃 (57mL) 中, 在室温加入氯化三甲基甲硅烷 (1.5mL, 11.5mmol)。搅拌混合物 30 分钟。反应混合物加热至 40℃, 向反应混合物中滴加溴乙酸乙酯 (12.7mL, 114.5mmol) 的四氢呋喃 (144mL) 溶液。得到的反应混合物在 40℃ 搅拌 30 分钟, 在室温静置, 滤出过量的锌, 得到含有溴 (2- 乙氧基 -2- 氧代乙基) 锌 (以下简称为 Reformatsky 试剂) 的反应混合物。将得到的 Reformatsky 试剂 (49.7mL, 相当于 2.5 当量) 冷却至 0℃ 或更低的温度, 向 Reformatsky 试剂中加入辛可宁 (cinchonine) (3.8g, 12.9mmol), 吡啶 (3.4mL, 41.4mmol) 和四氢呋喃 (32mL)。得到的反应混合物搅拌 15 分钟, 冷却至 -20℃, 向反应混合物中加入 N- 甲基 -6-[(1-N, N- 二甲基氨基磺酰基 -1H- 咪唑 -4- 基) 羰基] -2- 萘甲酰胺 (4.0g, 10.4mmol) 和四氢呋喃 (12mL)。得到的反应混合物在 -20℃ 搅拌 1 小时。在 -20℃ 向得到的反应混合物中加入 Reformatsky 试剂

(25.0mL, 相当于 1.25 当量), 得到的反应混合物搅拌 30 分钟。在 10℃或更低的温度向得到的反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL) 和 20w/v% 柠檬酸水溶液 (100mL)。分离的有机层用含有 10% 氯化钠的 20w/v% 柠檬酸水溶液 (100mL) 在 5℃洗涤 (2 次), 5w/v% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 洗涤 (3 次), 然后用水 (100mL) 洗涤。有机层减压浓缩至体积 20mL 得到残留物。向得到的残留物加入甲醇 (50mL), 将混合物的体积减压浓缩至 20mL 得到残留物。重复上述操作。向得到的残留物中加入水 (8mL), 将得到的溶液搅拌 1 小时。向反应混合物滴水 (32mL), 搅拌混合物得到晶体。过滤收集得到的晶体, 用甲醇 / 水 (1:3, 体积比) 混合溶剂 (30mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体减压干燥得到 (3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-N, N-二甲基氨基磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯 (4.29g, 9.04mmol)。产率 87%。对映体过量: 85%ee。

[0293] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.84 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=8.7, 1.73\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.99 (m, 3H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值: 475.1573, 测得值: 475.1635。

[0294] 实施例 15

[0295] 在 -17℃向无水氯化钙 (2.05g, 18.5mmol) 的乙醇 (26.5mL) 溶液中加入硼氢化钠 (1.40g, 36.9mmol)。将混合物在 -16 至 -7℃搅拌 30 分钟。在 -20℃向得到的反应混合物中滴加 (3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-N, N-二甲基氨基磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯 (3.5g, 7.38mmol) 的四氢呋喃 (36mL) 溶液。得到的反应混合物在 0℃搅拌 6 小时, 在 5℃向反应混合物中滴加水 (36mL)、1mol/L 盐酸 (37mL) 和乙酸乙酯 (90mL), 搅拌混合物。在 5℃向分离的有机层中加入 0.2mol/L 盐酸 (37mL), 搅拌混合物, 在 5℃用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 至约 7.5。在 5℃向分离的有机层中再次加入 0.2mol/L 盐酸 (37mL), 搅拌混合物, 在相同温度下用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 至约 7.5。向分离的有机层中加入水 (45mL), 将混合物用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 9.5。分离的有机层用 10w/v% 盐水 (45mL) 洗涤。向分离的有机层中加入水 (54mL), 混合物加热至 60℃, 搅拌 4 小时。分离的有机层完全减压浓缩得到 6-[(1S)-1, 3-二羟基-1-(1-N, N-二甲基氨基磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 (2.1g, 4.83mmol)。产率 66%。对映体过量: 86%ee。

[0296] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.34-2.47 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.82-2.86 (m, 3H), 3.35-3.48 (m, 2H), 4.50 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.36 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.7, 1.73\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.98 (m, 3H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.57 (q, $J=4.3\text{Hz}$, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值: 433.1467, 测得值: 433.1535。

[0297] 实施例 16

[0298] 氮气氛围下, 将 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (10.0g, 37.9mmol) 加入到四氢呋喃 (250mL) 中。在室温向得到的溶液中滴加 2.0mol/L 异丙基氯化镁四氢呋喃溶液 (18.9mL)。将得到的反应混合物冷却至 -30℃, 滴加 1.65mol/L 正丁基锂己烷溶液 (37.9mL)。将混合物在相同温度下搅拌 1 小时或更长时间。在 -20℃向得到的反应混合物中滴加 1-甲苯磺酰基-4-甲酰基-1H-咪唑 (14.2g, 56.8mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液。将混合物在相

同温度下搅拌 2 小时。得到的反应混合物用 2 小时温热至 0℃,滴加 20w/v% 氯化铵水溶液 (150mL)。分离的有机层减压浓缩至体积约 130mL,得到残留物。向得到的残留物中加入四氢呋喃 (200mL),将混合物的体积减压浓缩至约 130mL 得到残留物。向得到的残留物中加入丙酮 (200mL),将混合物的体积减压浓缩至约 200mL。将上述操作重复 3 次得到残留物。向得到的残留物中加入丙酮,调节体积至约 260mL。将得到的溶液在室温搅拌 2 小时或更长时间。过滤收集得到的晶体,用丙酮 (100mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度 50℃减压干燥,得到 6-(羟基(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-萘甲酰胺 (8.5g, 19.5mmol)。产率 52%。

[0299] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 2.83 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.74 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.05 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 4H), 7.98-7.99 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58-8.59 (q, J=5.0Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值: 436.1286, 测得值: 436.1322。

[0300] 实施例 17

[0301] 将 6-(羟基(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-萘甲酰胺 (8.2g, 18.8mmol) 和二氧化锰 (14.7g, 169.1mmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (70mL) 中。将混合物在 60℃搅拌 7 小时。在 60℃从得到的反应混合物中滤出不溶物,用 N,N-二甲基乙酰胺 (33mL) 洗涤。将滤液和洗涤液合并,冷却至 40℃,滴加水 (49mL)。将混合物在相同温度下搅拌 0.5 小时或更长时间,然后在室温搅拌 1 小时或更长时间得到晶体。过滤收集得到的晶体,用水 (51mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度 50℃减压干燥,得到粗晶体 (6.6g)。将乙酸乙酯 (66mL) 温热至 40℃,加入粗晶体 (6.6g)。将得到的混合物温热至 50℃,搅拌 0.5 小时或更长时间,减压蒸发 13mL 溶剂。得到的残留物冷却至室温,在相同温度下滴加二异丙基醚 (53mL)。搅拌混合物得到晶体。过滤收集得到的晶体,用二异丙基醚/乙酸乙酯 (1:1, 体积比) 混合溶剂 (20mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度 50℃减压干燥,得到 N-甲基-6-[(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺 (6.5g, 15.0mmol)。产率 79%。

[0302] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 3H), 2.85 (d, J=5.0Hz, 3H), 7.55-7.56 (m, 2H), 8.01-8.02 (m, 1H), 8.12-8.17 (m, 5H), 8.49 (s, 1H), 8.61-8.64 (d, J=15.0Hz, 2H), 8.69 (q, 1H), 8.86 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值: 434.1130, 测得值: 434.1168。

[0303] 实施例 18

[0304] 根据实施例 14 的方法得到 Reformatsky 试剂。将得到的 Reformatsky 试剂 (27.1mL, 相当于 2.5 当量) 冷却至 0℃,加入辛可宁 (cinchonine) (2.1g, 7.2mmol) 和吡啶 (1.9mL, 23.0mmol)。将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。反应混合物冷却至 -25℃,加入 N-甲基-6-[(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺 (2.5g, 5.76mmol)。将混合物在相同温度下搅拌 1 小时。在 -25℃向得到的反应混合物中加入 Reformatsky 试剂 (10.9mL, 相当于 1.0 当量),搅拌混合物 1 小时。在 -25℃再次加入 Reformatsky 试剂 (5.4mL, 相当于 0.5 当量)。搅拌混合物 1 小时。在 10℃或更低的温度向得到的反应混合物中加入乙酸乙酯 (35mL) 和 20w/v% 柠檬酸水溶液 (35mL)。分离的有机层用含有 10% 氯化钠的 20w/v% 柠檬酸水溶液 (35mL) 在 5℃洗涤 (2 次),用 5w/v% 碳酸氢钠水溶液 (35mL) 洗涤 (3 次),然后用水 (35mL) 洗涤。分离的有机层减压浓缩得到 (3S)-3-羟基-3-[6-[(甲基

氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯(2.92g, 5.6mmol)。产率:97%。

[0305] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 0.79(t, J=7.1Hz, 3H), 2.39(s, 3H), 2.83(d, J=4.7Hz, 3H), 3.19(d, J=14.2Hz, 1H), 3.30(d, J=14.2Hz, 1H), 3.76(t, J=6.9Hz, 2H), 6.13(s, 1H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.68(dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.85-7.94(m, 3H), 7.97(d, J=8.2Hz, 2H), 8.00-8.03(m, 1H), 8.26-8.41(m, 2H), 8.57(d, J=4.7Hz, 1H)。

[0306] 实施例 19

[0307] 在 -10°C 向无水氯化钙(1.86g, 16.3mmol)的乙醇(32mL)溶液中加入硼氢化钠(1.27g, 33.6mmol)和乙醇(5mL),将混合物在 -10°C 搅拌30分钟。在 -10°C 向反应混合物中滴加(3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯(2.5g, 5.6mmol)的四氢呋喃(73mL)/乙醇(10mL)溶液,和四氢呋喃(5mL)。将得到的反应混合物在 5°C 搅拌6小时,在 10°C 或更低的温度向得到的反应混合物中滴加水(100mL)、1mol/L盐酸(40mL)和乙酸乙酯(200mL)。搅拌混合物。在 5°C 向分离的有机层中加入0.2mol/L盐酸(14mL),搅拌混合物。在 5°C 用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将反应混合物pH调节至7.5。在 5°C 向分离的有机层中再次加入0.2mol/L盐酸(14mL),搅拌混合物。在 5°C 用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将反应混合物pH调节至7.5。向分离的有机层中加入水(10mL),用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将混合物pH调节至9.5。向分离的有机层中加入水(120mL),混合物加热至 60°C ,搅拌3小时。在 60°C 将分离的有机层减压浓缩得到6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(2.9g, 6.1mmol)。

[0308] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 2.36-2.47(m, 1H), 2.38(d, J=2.5Hz, 3H), 2.59-2.71(m, 1H), 2.83(d, J=4.7Hz, 3H), 3.61-3.68(m, 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 4.45-4.47(m, 1H), 5.91(s, 1H), 7.42-7.45(m, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.68(dt, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.84-7.93(m, 2H), 7.93-8.03(m, 4H), 8.27-8.40(m, 2H), 8.48-8.65(m, 1H)。

[0309] 实施例 20

[0310] 在 -10°C 向无水氯化钙(1.86g, 16.3mmol)的乙醇(32mL)溶液中加入硼氢化钠(1.27g, 33.6mmol)和乙醇(5mL),将混合物在 -10°C 搅拌30分钟。在 -10°C 向反应混合物滴加(3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-甲苯磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯(2.5g, 5.6mmol)的四氢呋喃(73mL)/乙醇(10mL)溶液,和四氢呋喃(5mL)。将得到的反应混合物在 7°C 搅拌21小时,在 10°C 或更低的温度向得到的反应混合物中滴加水(100mL)、1mol/L盐酸(40mL)和乙酸乙酯(200mL),搅拌混合物。在 5°C 向分离的有机层中加入0.2mol/L盐酸(14mL),搅拌混合物。在 5°C 用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将反应混合物pH调节至7.5。在 5°C 向分离的有机层中再次加入0.2mol/L盐酸(14mL),搅拌混合物。在 5°C 用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将反应混合物pH调节至7.5。向分离的有机层中加入水(10mL),用0.5mol/L氢氧化钠水溶液将混合物pH调节至9.5。向分离的有机层中加入水(120mL),混合物加热至 60°C ,搅拌3小时。分离的有机层在 60°C 减压浓缩得到6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺(2.3g, 7.0mmol)。

[0311] 实施例 21

[0312] 向 THF (4.8mL) 中加入 6-[(1S)-1,3-二羟基-1-(1-甲基磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 (479.6mg, 1.0mmol)。反应混合物冷却至 10℃, 依次加入二异丙基乙胺 (505.9mg, 4.0mmol) 和甲磺酰氯 (458.8mg, 4.0mmol)。混合物在室温搅拌 2 小时。向反应混合物中加入碳酸钠 (530.0mg, 5.0mmol) 的水 (2mL) 溶液。将混合物温热至 57℃, 搅拌 5 小时。将分离的有机层减压浓缩。加入甲醇 (4mL) 和活性炭 (40mg)。反应混合物在相同温度下搅拌 20 分钟, 滤出活性炭, 用甲醇 (2mL) 洗涤。将滤液和洗涤液减压浓缩。将甲醇 (1mL)、乙酸乙酯 (5mL) 和 THF (10mL) 加入到残留物。将混合物用含有 10% 氯化钠的 5w/v% 碳酸氢钠水溶液 (15mL) 洗涤两次。分离的有机层减压浓缩得到 6-((7S)-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺 (135.4mg, 0.44mmol)。产率 44%。

[0313] 实施例 22

[0314] 氮气氛围下, 将 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (10.0g, 37.9mmol) 加入到四氢呋喃 (250mL) 中。在室温向得到的溶液中滴加 2.0mol/L 异丙基氯化镁四氢呋喃溶液 (18.9mL)。得到的反应混合物冷却至 -30℃, 滴加 1.65mol/L 正丁基锂己烷溶液 (37.9mL)。将混合物在相同温度下搅拌 1 小时或更长时间。在 -20℃ 向反应混合物中滴加 1-(苯基磺酰基)-4-甲酰基-1H-咪唑 (13.4g, 56.8mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液。将混合物在相同温度下搅拌 2 小时。反应混合物用 2 小时温热至 0℃, 滴加 20w/v% 氯化铵水溶液 (150mL)。分离的有机层减压浓缩至体积约 130mL, 得到残留物。向得到的残留物中加入四氢呋喃 (200mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 130mL, 得到残留物。向得到的残留物中加入乙酸乙酯 (200mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 200mL。将上述操作重复 3 次得到残留物。向得到的残留物中加入乙酸乙酯, 调节体积至约 200mL。得到的反应混合物在室温搅拌 2 小时或更长时间得到晶体。过滤收集晶体, 用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度 50℃ 减压干燥, 得到 6-(羟基(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-萘甲酰胺 (9.2g, 21.8mmol)。产率 58%。

[0315] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.83 (d, J=5.0Hz, 3H), 5.74 (d, J=5.0Hz, 1H), 6.06 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 4H), 8.11-8.13 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.57-8.59 (q, 1H)。

[0316] 实施例 23

[0317] 将 6-(羟基(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-萘甲酰胺 (8.8g, 20.88mmol) 和二氧化锰 (16.4g, 187.9mmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (75mL) 中, 将混合物在 60℃ 搅拌 9.5 小时。在 60℃ 从反应混合物中滤出不溶物, 用 DMAc (35mL) 洗涤。将滤液和洗涤液合并, 冷却至 40℃, 滴加水 (53mL)。将混合物在相同温度下搅拌 0.5 小时或更长时间, 然后在室温搅拌 1 小时或更长时间得到晶体。过滤收集得到的晶体, 用水 (44mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度 50℃ 减压干燥, 得到粗晶体 (6.3g)。乙酸乙酯 (63mL) 温热至 40℃, 将粗晶体 (6.3g) 加入其中。将得到的混合物温热至 50℃, 搅拌 0.5 小时或更长时间。减压蒸发 13mL 溶剂得到残留物。得到的残留物冷却至室温, 在相同温度下滴加二异丙基醚 (53mL)。搅拌混合物得到晶体。过滤收集得到的晶体, 用二异丙基醚/乙酸乙酯 (1:1, 体积比) 混合溶剂 (20mL) 洗涤得到湿晶体。将得到的湿晶体在外部温度

50℃减压干燥,得到 N-甲基-6-[(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺 (6.2g, 14.9mmol)。产率 72%。

[0318] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.86 (d, J=5.0Hz, 3H), 7.76 (t, J=10.0Hz, 2H), 7.88 (t, J=10.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.12 (q, J=5.0Hz, 2H), 8.18 (d, J=10.0Hz, 1H), 8.27 (d, J=10.0Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.67 (d, J=10.0Hz, 2H), 8.71 (q, J=5.0Hz, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[0319] 实施例 24

[0320] 根据实施例 14 的方法制备得到 Reformatsky 试剂。将得到的 Reformatsky 试剂 (27.3mL, 相当于 2.5 当量) 冷却至 0℃或更低的温度,加入辛可宁 (cinchonine) (2.6g, 8.9mmol), 吡啶 (2.3mL, 23.0mmol) 和 THF (24mL)。将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。反应混合物冷却至 -25℃,加入 N-甲基-6-[(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺 (3.0g, 7.2mmol)。得到的反应混合物在 -20℃搅拌 1 小时。在 -25℃向得到的反应混合物中加入 Reformatsky 试剂 (10.9mL, 相当于 1.0 当量)。搅拌混合物 1.5 小时。-25℃再次加入 Reformatsky 试剂 (10.9mL, 相当于 1.0 当量)。搅拌混合物 1.5 小时。在 10℃或更低的温度向得到的反应混合物中加入乙酸乙酯 (42mL) 和 20w/v% 柠檬酸水溶液 (42mL)。分离的有机层在 5℃用含有 10% 氯化钠的 20w/v% 柠檬酸水溶液 (30mL, 2 次), 5w/v% 碳酸氢钠水溶液 (30mL, 3 次), 和水 (30mL) 依次洗涤。有机层减压浓缩至体积 18mL, 得到残留物。向得到的残留物中加入甲醇 (30mL)。将混合物的体积减压浓缩至 18mL 得到残留物。向残留物中加入甲醇, 调节体积至 30mL。在室温加入水 (3mL), 搅拌混合物 1 小时。在相同温度下滴加水 (21mL)。搅拌混合物。过滤收集得到的晶体, 用甲醇/水 (1:3, 体积比) 混合溶剂 (9mL) 洗涤。将得到的湿晶体减压干燥得到 (3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯 (3.2g, 6.3mmol)。产率 88%。对映体过量: 61%ee。

[0321] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (t, J=5.0Hz, 3H), 2.82 (d, J=5.0Hz, 3H), 3.19 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.30 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.76 (q, J=5.0Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J=15.0, 10.0Hz, 3H), 7.79 (t, J=10.0Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.58 (q, J=5.0Hz, 1H)。

[0322] 实施例 25

[0323] 在 -15℃向无水氯化钙 (0.84g, 7.4mmol) 的乙醇 (9mL) 溶液中加入硼氢化钠 (0.57g, 14.8mmol)。将混合物在 -10℃搅拌 30 分钟。在 -10℃向反应混合物中滴加 (3S)-3-羟基-3-{6-[(甲基氨基)羰基]-2-萘基}-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯 (1.5g, 3.0mmol) 的四氢呋喃 (75mL)/乙醇 (15mL) 溶液。得到的反应混合物在 5℃搅拌 8 小时。在 10℃或更低的温度向得到的反应混合物中滴加水 (12mL)、1mol/L 盐酸 (15mL) 和乙酸乙酯 (30mL)。搅拌混合物。在 5℃向分离的有机层中加入 0.2mol/L 盐酸 (15mL), 搅拌混合物。在 5℃用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液将反应混合物 pH 调节至 7.5。在 5℃向分离的有机层中再次加入 0.2mol/L 盐酸 (15mL), 搅拌混合物。在 5℃用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液将反应混合物 pH 调节至 7.5。向分离的有机层中加入水 (15mL), 用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液将混合物 pH 调节至 9.5。分离的有机层用 10w/v% 盐水 (15mL) 洗涤。向分离的有机层中加入水 (18mL), 混合物加热至 60℃, 搅拌 3 小时。分离的有机层减压浓缩

得到 6-[(1S)-1, 3-二羟基-1-(1-苯基磺酰基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N-甲基-2-萘甲酰胺 (1.2g, 2.5mmol)。产率 83%。对映体过量:62%ee。

[0324] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.13-2.17 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.83 (d, J=5.0Hz, 3H), 3.52-3.54 (m, 2H), 4.49 (t, J=5.0Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.48 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J=10.0, 5.0Hz, 3H), 7.80 (t, J=10.0Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 3H), 8.04-8.12 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (q, J=5.0Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值:466.1392, 测得值:466.1436。

[0325] 实施例 26

[0326] 氮气氛围下, 将 6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (5.0g, 18.9mmol) 加入到四氢呋喃 (125mL) 中。在室温向得到的溶液中滴加 2.0mol/L 异丙基氯化镁四氢呋喃溶液 (9.5mL)。将得到的反应混合物冷却至 -30°C , 滴加 1.65mol/L 正丁基锂己烷溶液 (18.9mL)。将混合物在相同温度下搅拌 1 小时或更长时间。在 -20°C 向反应混合物中滴加 4-甲酰基-1H-咪唑-1-羧酸叔丁基酯 (6.7g, 34.1mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液。将混合物在相同温度下搅拌 2 小时。得到的反应混合物用 2 小时温热至 0°C 。滴加 20w/v% 氯化铵水溶液 (75mL)。分离的有机层减压浓缩至体积约 65mL, 得到残留物。向得到的残留物中加入四氢呋喃 (100mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 65mL, 得到残留物。向得到的残留物中加入丙酮 (100mL), 将混合物的体积减压浓缩至约 100mL。将上述操作重复 3 次得到残留物。得到的残留物浓缩至干, 得到 4-(羟基(6-甲基氨基甲酰基)萘-2-基)甲基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁基酯 (10.5g)。

[0327] HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4[\text{m}+\text{H}]^+$ 计算值:382.1722, 测得值:382.1759。

[0328] 实施例 27

[0329] 将 4-(羟基(6-甲基氨基甲酰基)萘-2-基)甲基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁基酯 (10.2g) 和二氧化锰 (15.0g, 172.5mmol) 加入到 N,N-二甲基乙酰胺 (35mL) 中。在 60°C 搅拌混合物 14 小时。在 60°C 从得到的反应混合物中滤出不溶物。用 N,N-二甲基乙酰胺 (25mL) 洗涤。将滤液和洗涤液合并, 减压浓缩, 向得到的残留物中加入乙酸乙酯 (100mL) 和水 (50mL)。分离的有机层减压浓缩得到 4-(6-(甲基氨基甲酰基)-2-萘甲酰基)-1H-咪唑-1-羧酸叔丁基酯 (11.4g)。

[0330] HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:380.1566, 测得值:380.1607。

[0331] 工业实用性

[0332] 根据本发明的制备方法, 可用于预防或治疗雄激素或雌激素是恶化因子的疾病的咪唑衍生物可在温和条件下进行有效的工业制备。

[0333] 本发明基于提交于日本的申请号为 2011-133712 的申请, 其内容以其全部涵盖在本文中。

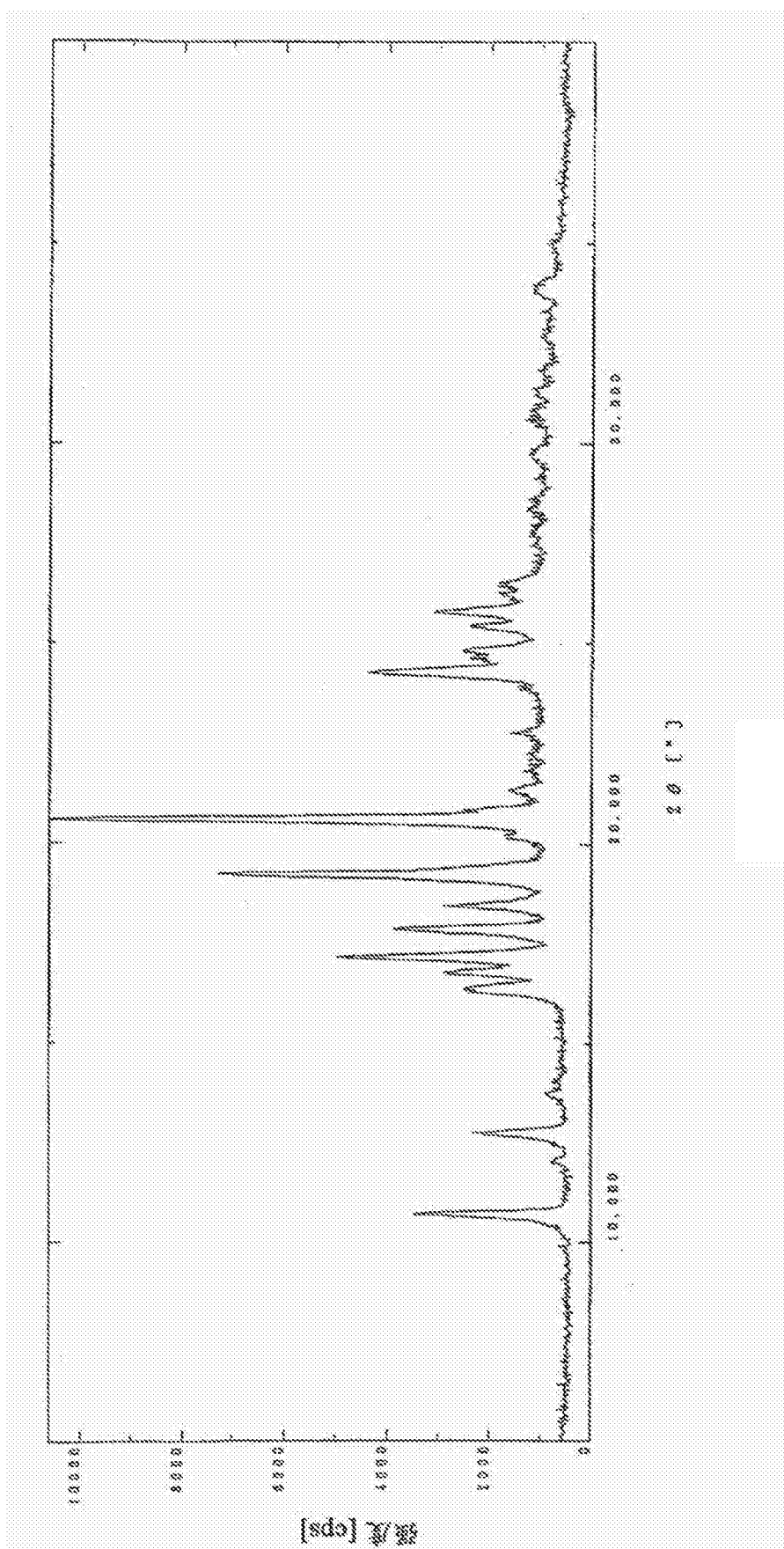


图 1

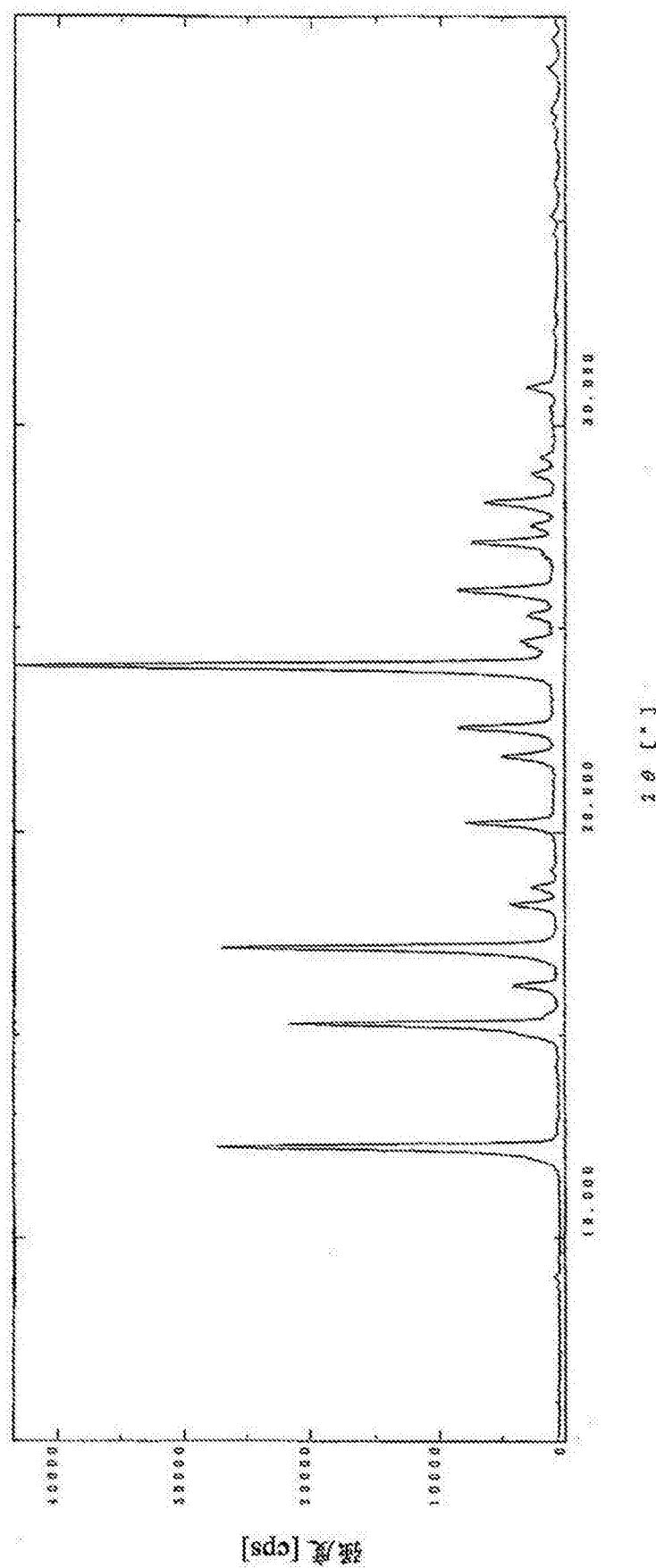


图 2