(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103649086 A
(43)申请公布日 2014.03.19

(21)申请号 201280019994.0
(22)申请日 2012.05.11
(30)优先权数据
2011901791 2011.05.12 AU
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.10.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2012/000533 2012.05.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/151640 EN 2012.11.15
(71)申请人 生态学有限公司
地址 澳大利亚南澳大利亚
(72)发明人 D·保罗 A·J·哈维 B·L·弗林
(74)专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有限公司 11012
代理人 王昭林
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)

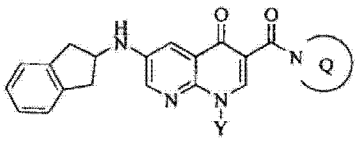
权利要求书5页 说明书19页

(54)发明名称

制备萘啶的方法

(57)摘要

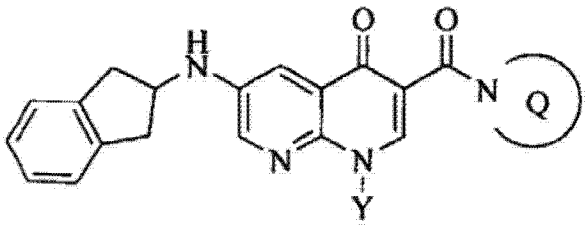
本发明提供了合成式(1)化合物及其中间体的方法。本发明还提供了用于合成式(1)化合物的中间体。



(I)

CN 103649086 A

1. 一种制备式(1)化合物的方法：

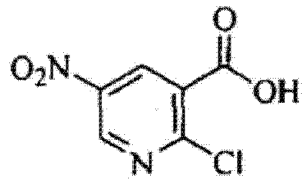


(1)

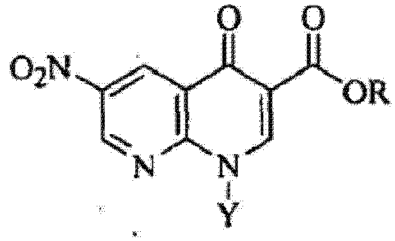
其中 Q 为任选取代的含 N 杂环基或任选取代的含 N 杂芳基，并且 Y 为低级烷基；

所述方法包括下述步骤：

a)在足以获得式(3)化合物的条件下，用酸活化剂、非亲核碱、N,N- 低级二烷基氨基丙烯酸低级烷基酯和低级烷基胺处理式(2)化合物：



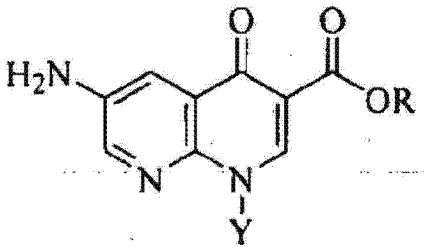
(2)



(3)

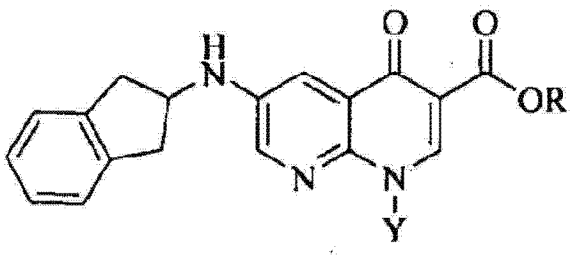
其中 R 为低级烷基，

b)还原来自步骤(a)的式(3)化合物的硝基以获得式(4)的化合物：



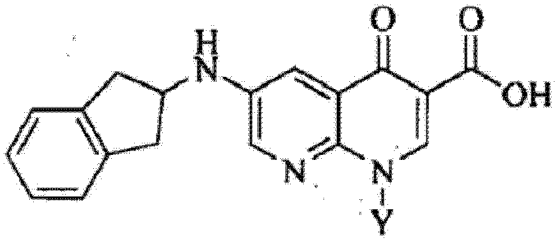
(4)

c)在足以获得式(5)化合物的条件下，用 2- 茚满酮和合适的还原剂处理来自步骤(b)的式(4)化合物：



(5)

d)使来自步骤(c)的式(5)化合物水解以获得式(6)化合物；以及



(6)

e）在足以获得式（1）化合物的条件下，使（6）与酸活化剂和 QH 反应。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：步骤 a）中的所述酸活化剂为亚硫酰氯，并且所述反应在氯化物溶剂中进行。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于：所述氯化物溶剂为氯仿，并且所述方法包括用约 2-4 当量的亚硫酰氯处理式（2）化合物。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于：反应在催化量的 DMF 的存在下进行。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的方法，其特征在于：所述非亲核碱为三乙胺（TEA）。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的方法，其特征在于：所述 N,N- 低级二烷基氨基丙烯酸低级烷基酯为 N,N- 二甲基氨基丙烯酸乙酯。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法，其特征在于：用约 4 摩尔当量的 TEA 和约 1.8 摩尔当量的 N,N- 二甲基氨基丙烯酸乙酯处理式（2b）化合物。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的方法，其特征在于：所述低级烷基胺为乙胺。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其特征在于：所述乙胺以大约 70wt% 的乙胺水溶液形式提供。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的方法，其特征在于：式（2b）化合物与低级烷基胺的摩尔比为约 1:2.5。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的方法，其特征在于：所述还原硝基的步骤包括使式（3）化合物经选自 Fe 或连二亚硫酸钠的合适的还原剂还原，或者使用钯（Pd）或雷尼镍作为催化剂对式（3）化合物加氢。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其特征在于：所述还原步骤包括使用 Pd/C 作为催化剂的加氢。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其特征在于：在大气压或介于约 1.8-2.4kg/cm^2 的压力下进行加氢。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的方法，其特征在于：步骤（c）以单罐反应进行。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的方法，其特征在于：步骤（c）中的还原剂为含硼还原剂，所述含硼还原剂选自硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂、吡啶硼烷、甲基吡啶硼烷、5- 乙基 -2- 甲基吡啶硼烷和叔丁胺硼烷。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的方法，其特征在于：步骤（c）在含有用作共溶剂的低级羧酸的有机溶剂存在下进行。

17. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的方法，其特征在于：步骤（c）以首先形成亚胺的两步法进行。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的方法，其特征在于：用约 1-2.5 摩尔当量的

2- 茚满酮处理步骤(b)中的式(4)化合物。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于 :采用相对于式(4)化合物为约 1-1.6 摩尔当量的所述还原剂。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的方法,其特征在于 :反应在含有乙酸(AcOH)和选自乙醇、甲醇、THF、二氯甲烷(DCM)和 1,2,- 二氯乙烷(DCE)中的溶剂的溶剂体系中进行。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的方法,其特征在于 :步骤 e)中的酸活化剂为氯甲酸烷基酯或酰氯化物。

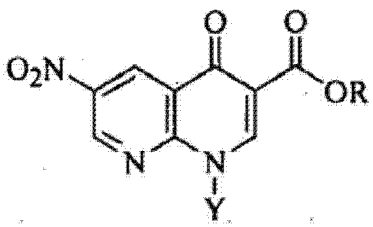
22. 根据权利要求 21 所述的方法,其特征在于 :反应步骤(e)在氯化物溶剂中在 TEA 的存在下进行。

23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的方法,其特征在于 :步骤(e)包括在 0-20℃的温度下用 1-2 摩尔当量的亚硫酰氯或草酰氯处理式(6)化合物的二氯甲烷溶液。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其特征在于 :所述溶液包括相对于所述二氯甲烷浓度为约 5-10% 的 DMF。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的方法,其特征在于 :QH 为吗啉。

26. 一种用于制备式(3)化合物的方法 :

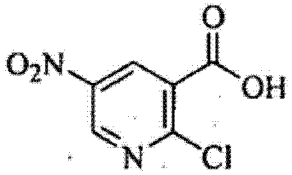


(3)

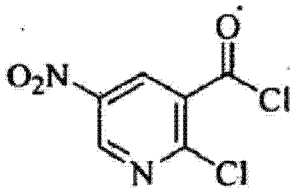
其中 Y 和 R 独立地为低级烷基 ;

所述方法包括 :

a)在足以获得式(2a)化合物的条件下,使式(2)化合物与氯化剂反应 :

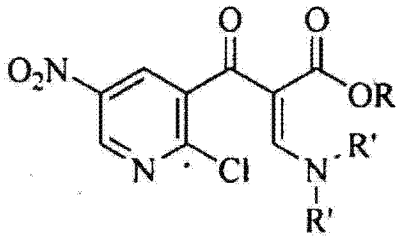


(2)



(2a)

b)用非亲核碱和 N,N- 低级二烷基氨基丙烯酸低级烷基酯处理来自步骤 a)的式(2a)化合物,以获得式(2b)化合物 :

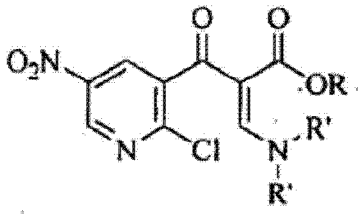


(2b)

其中 R 和 R' 独立地为低级烷基 ;以及

c) 在足以形成(3)的条件下,使来自步骤(b)的式(2b)化合物与低级烷基胺反应。

27. 一种式(2b)化合物或其盐 :



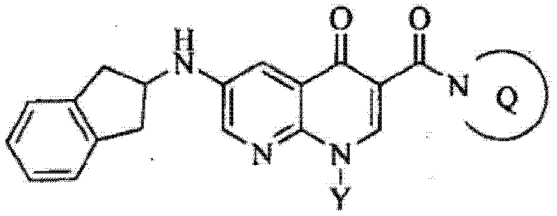
(2b)

其中 R 和 R' 独立地为低级烷基。

28. 根据权利要求 27 所述的化合物,其特征在于 :R 为乙基。

29. 根据权利要求 27 或权利要求 28 所述的化合物,其特征在于 :两个 R' 均为甲基。

30. 一种制备式(1)化合物的方法 :

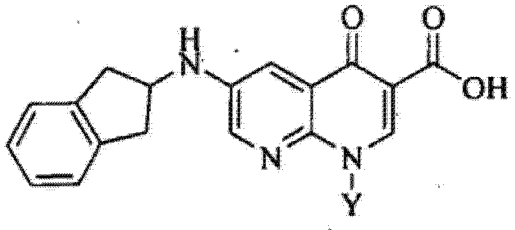


(1)

其中 Q 为任选取代的含 N 杂环基或任选取代的含 N 杂芳基,并且 Y 为低级烷基 ;

所述方法包括下述步骤 :

a)在非亲核碱的存在下、于合适的溶剂中使式(6)化合物与酸活化剂反应,并且在足以获得式(1)化合物的条件下使获得的产物与 QH 反应 ;以及



(6)

b) 通过用弱碱性溶液洗涤对来自步骤 a) 的式(1)化合物提纯。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其特征在于 :QH 为吗啉。

32. 根据权利要求 30 或 31 所述的方法,其特征在于 :所述酸活化剂为特戊酰氯。

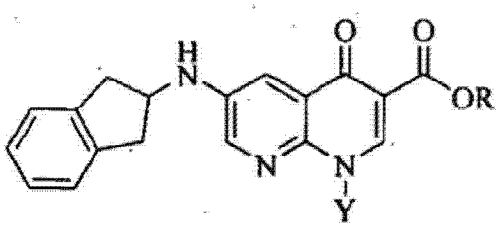
33. 根据权利要求 30 或 31 所述的方法,其特征在于 :所述酸活化剂为氯甲酸乙酯。

34. 根据权利要求 30-33 中任一项所述的方法,其特征在于 :所述非亲核碱为 N,N- 二甲基 -4- 氨基吡啶。

35. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的方法,其特征在于 :所述弱碱性溶液为 $NaHCO_3$

水溶液。

36. 一种制备式(5)化合物的方法

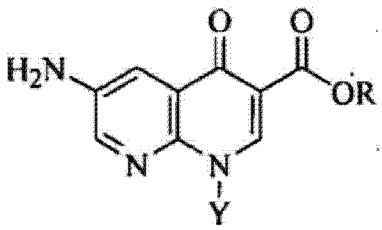


(5)

其中 R 和 Y 独立地为低级烷基，

所述方法包括下述步骤：

a)在足以获得式(5)化合物的条件下，用 2- 茚满酮和合适的还原剂处理式(4)化合物，



(4)

其中所述还原剂为 2- 甲基吡啶硼烷络合物。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，其特征在于：将式(4)化合物和 2- 茚满酮添加至低级羧酸：溶剂的混合物中。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其特征在于：所述低级羧酸选自乙酸、丙酸或丁酸，并且所述溶剂选自卤化物溶剂、醚或醇。

39. 根据权利要求 36 所述的方法，其特征在于，在惰性气氛下将式(4)化合物和 2- 茚满酮添加至 AcOH:EtOH (4:3)的溶剂体系中。

制备萘啶的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本发明要求 2011 年 5 月 12 日提交的澳大利亚专利申请 No. 2011901791 的权益，且该专利申请在此通过引用而全部并入。

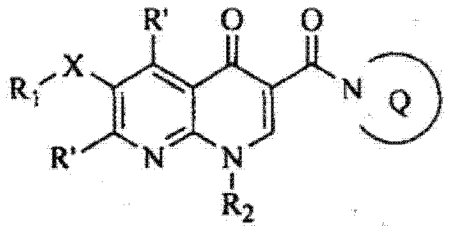
技术领域

[0003] 本发明涉及取代的 1,8- 萘啶化合物的合成。

背景技术

[0004] WO2008/046136(PCT/AU2007/001566) 特别披露了下述一大类取代的 1,8- 萘啶化合物：

[0005]



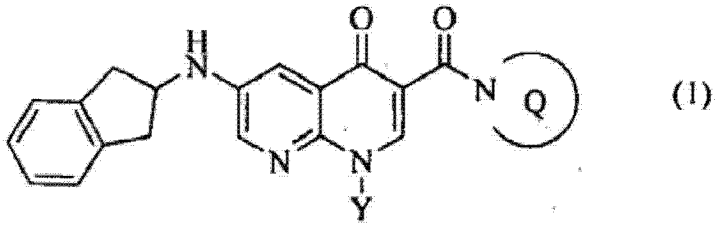
[0006] 已经表明这些化合物具有抗焦虑功效而无镇静剂副作用并且由此成为诸如安定(通常称为 Valium ®) 等 1,4- 苯二氮䓬类抗焦虑药的有吸引力的药物替代品。

[0007] 虽然实验室规模(即，毫克量级) 的 1,8- 萘啶的合成已经相当成功，但是已经证实使用这样的方法来生产大量(例如千克量级) 的具体类别的 1,8- 萘啶面临着挑战。这引得本发明的发明人设计出新的放大方法来克服目前存在于现有技术中的缺陷。本发明旨在消除这些缺陷以实现更大规模的 1,8- 萘啶的合成。

发明内容

[0008] 一方面，本发明提供了一种制备式(1) 的化合物的方法：

[0009]



(I)

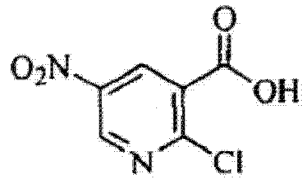
[0010] 其中 Q 为任选取代的含 N 杂环基或任选取代的含 N 杂芳基，并且 Y 为低级烷基；

[0011] 所述方法包括下述步骤：

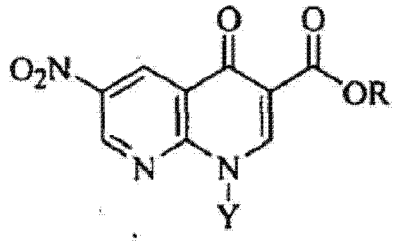
[0012] a) 在足以获得式(3) 化合物的条件下，用酸活化剂、非亲核碱、N,N- 低级二烷基氨

基丙烯酸低级烷基酯和低级烷基胺处理式(2)的化合物：

[0013]



(2)

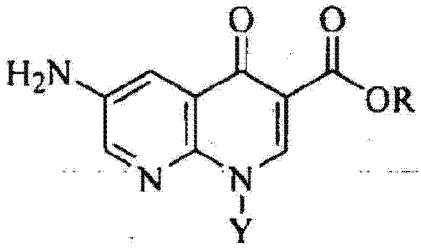


(3)

[0014] 其中 R 为低级烷基，

[0015] b)还原来自步骤(a)的式(3)化合物的硝基以获得式(4)化合物：

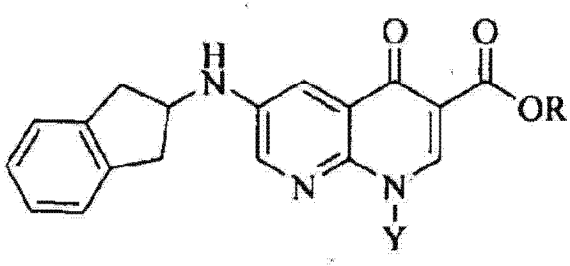
[0016]



(4)

[0017] c)在足以获得式(5)化合物的条件下，用 2- 茚满酮和合适的还原剂处理来自步骤(b)的式(4)化合物：

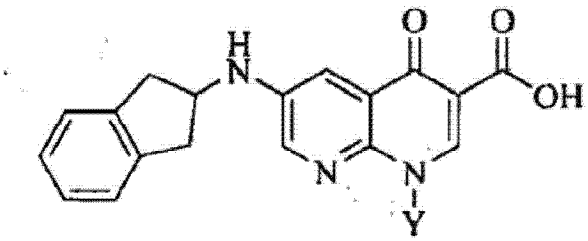
[0018]



(5)

[0019] d)使来自步骤(c)的式(5)化合物水解以获得式(6)化合物；以及

[0020]

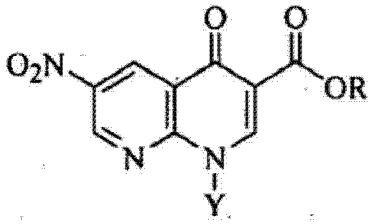


(6)

[0021] e)在足以获得式(1)化合物的条件下，使式(6)化合物与酸活化剂和 QH 反应。

[0022] 另一方面，本发明提供了用于制备式（3）化合物的方法：

[0023]



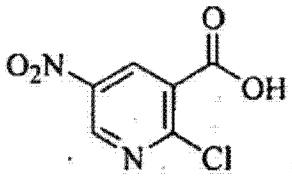
(3)

[0024] 其中 Y 和 R 独立地为低级烷基；

[0025] 所述方法包括：

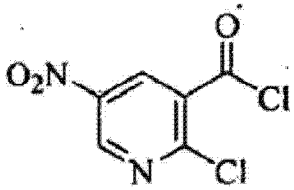
[0026] a）在足以获得式（2a）化合物的条件下，使式（2）化合物与氯化剂反应：

[0027]



(2)

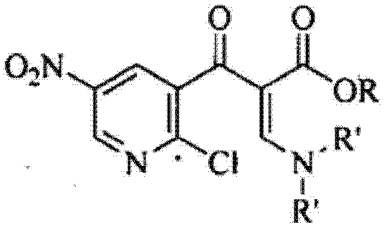
[0028]



(2a)

[0029] b）用非亲核碱和 N,N- 低级二烷基氨基丙烯酸低级烷基酯处理来自步骤 a）的式（2a）化合物，以获得式（2b）化合物：

[0030]



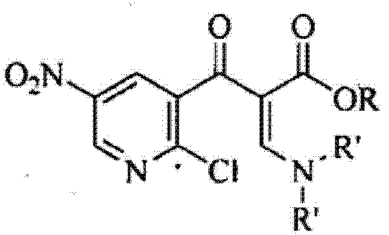
(2b)

[0031] 其中 R 和 R’ 独立地为低级烷基；以及

[0032] c）在足以形成（3）的条件下，使来自步骤（b）的式（2b）化合物与低级烷基胺反应。

[0033] 又另一方面，本发明提供了式（2b）化合物及其盐：

[0034]

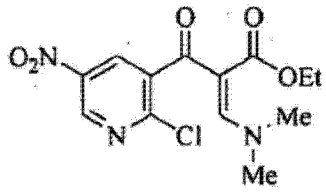


(2b)

[0035] 其中 R 和 R' 独立地为低级烷基。

[0036] 又另一方面，本发明提供了式（2c）化合物及其盐：

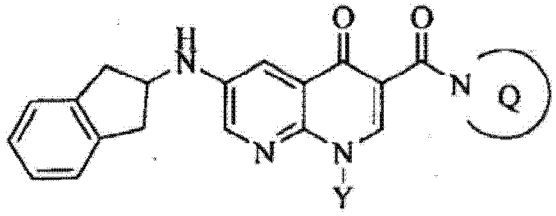
[0037]



(2c)

[0038] 再一方面，本发明提供了用于制备式（1）化合物的方法：

[0039]



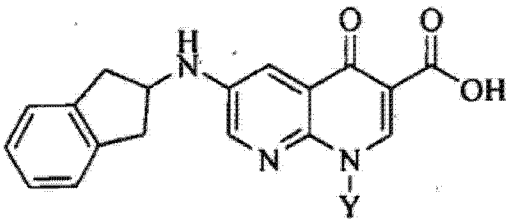
(1)

[0040] 其中 Q 为任选取代的含 N 杂环基或任选取代的含 N 杂芳基，并且 Y 为低级烷基；

[0041] 所述方法包括下述步骤：

[0042] a）在非亲核碱的存在下于合适的溶剂中使式（6）化合物与酸活化剂反应，并且在足以获得式（1）化合物的条件下使获得的产物与 QH 反应；以及

[0043]



(6)

[0044] b）通过用弱碱性溶液洗涤来提纯来自步骤 a）的式（1）化合物。

具体实施方式

[0045] 在说明书全文及所附的权利要求中，除非上下文中另有要求，词语“包括（comprises）”及其变型例如“comprises”、“comprising”将被理解为表示包括所声称的整体（integer）或步骤、或多个整体或步骤的组，但是也不排除任何其他的整体或步骤、或多个整体或步骤的组。

[0046] 本发明是基于下述发现：通过使用本文中所示出的新的先进方法，能高效地且对高收率有益地制备千克量级的如本文中所描述的式（1）化合物，该方法从化学效率和试剂安全性而言使大规模的化合物的生产成为可能。

[0047] 本文中单独使用或组合使用的术语“烷基”是指直链或支链的饱和烃基。术语“低级烷基”是指含有一至六个碳原子的这样的基团，例如甲基（“Me”）、乙基（“Et”）、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等等。

[0048] 术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp 叁键)的直链或支链的单价烃基,其优选具有 2 至 10 个碳原子且更具体地具有 2 至 6 个碳原子并且具有至少 1 个且具体具有 1-2 个碳-碳叁键。炔基的实例包括乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(-CH_2C≡CH)、2-戊炔基(-CH_2C≡CCH_2-CH_3)等等。

[0049] 术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp^2 双键)的单价烃基,其可以为直链或支链的,并且优选具有 2 至 10 个碳原子且更具体为 2 至 6 个碳原子,并且具有至少 1 个且具体具有 1-2 个碳-碳双键。烯基包括具有“顺式”和“反式”空间排列方式或者“E”和“Z”空间排列方式的基团。实例包括乙烯基(-CH=CH_2)、正丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、异丙烯基(-C(CH_3)=CH_2)、2-丁烯基(-CH_2CH=CHCH_3)等等。

[0050] 术语“环烷基”是指具有单环或多个稠环的环状烷基,其优选含有 3 至 11 个碳原子。举例来说,这样的环烷基包括,单环结构,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基等等。该术语还可以包括多环体系,其中所述环烷基环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环稠合,例如金刚烷基、茚满基(indanyl)、1,2,3,4-四氢萘基等等。

[0051] 术语“低级烷基胺”是指“低级烷基-NH_2”,其中低级烷基如上文定义。

[0052] 在部分实施方案中,Y 为 C_{1-3} 烷基。在某些实施方案中,Y 为甲基或乙基。在另外的实施方案中,Y 为乙基。

[0053] 术语“含 N 杂芳基”是指单价芳族杂环基团,在其环中优选具有 2 至 10 个碳原子以及 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中至少一个杂原子为氮。这样的杂芳基可以具有单环(例如吡啶基、吡咯基或咪唑基)或多个稠环(例如吲哚啉基或苯并咪唑基)。

[0054] 术语“含 N 杂环基”是指具有单环或多个稠环的单价饱和或不饱和基团,在其环中优选具有 1 至 8 个碳原子以及 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中至少一个杂原子为氮。

[0055] 五元单环含 N 杂环基和五元单环含 N 杂芳基的实例包括吡咯基、H-吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、呋咱基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、三唑基(包括 1,2,3-三唑基和 1,3,4-三唑基)和四唑基。

[0056] 六元单环含 N 杂环基和六元单环含 N 杂芳基的实例包括吡啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基和哌嗪基。

[0057] 上述杂环可以是未取代的,也可以被宽范围的取代基取代,所述取代基例如 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤素、羟基、巯基、C_{1-6} 卤代烷基、苯基、苯氧基、苯基烷基、苯基烷氧基、氨基、氰基、或单 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基。

[0058] 如上所提及的那样,所述含 N 杂环基或含 N 杂芳基可以稠合至碳环芳族环,例如苯基、萘基、茚基、薁基(azulenyl)、芴基和蒽基;或杂芳基环,例如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡咯基和咪唑。

[0059] 八元、九元、十元双环含 N 杂环基和含 N 杂芳基的实例包括 1H-噻吩并[2,3-c]吡唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、尿苷(uridinyl)、嘌呤基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并三唑基、蝶啶基、吡咯烷吡啶(pyrrolopyridine)等等。这些杂环可为未取代的,也可以被例如 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤素、羟基、巯基、C_{1-6} 卤代烷基、氰基、苯基、苯氧基、苯基烷基、苯基烷氧基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基取代。

[0060] 示例性的用于Q基团的含N杂环基或含N杂芳基包括(取代或未取代的)哌嗪基、哌

啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基(azetidinyl)、氮杂环庚烷基(azepanyl)、二氮杂环庚烷基(diazepanyl)、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基和吲哚啉基。这些基团可以是未取代的,也可以被例如 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤素、羟基、巯基、C_{1-6} 卤代烷基、氨基、苯基、苯氧基、苯基烷基、苯基烷氧基、氰基、或单 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基取代。

[0061] 在部分实施方案中,所述含 N 杂芳基环或含 N 杂芳基环基团 Q 为哌嗪基、吗啉基、哌啶基或吡咯烷基。

[0062] 在某些实施方案中,Q 为吗啉基。

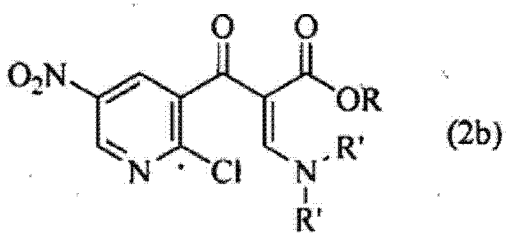
[0063] 如本文中所使用的那样,术语“任选取代的(或译为“取代或未取代的”)”表示基团可以包括一个或多个取代基。在该基团上的一个或多个氢原子可以独立地被取代基取代,所述取代基选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_p-C_{3-7}$ 环烷基、$-(CH_2)_p-C_{4-7}$ 环烯基、$-(CH_2)_p-$ 芳基、$-(CH_2)_p-$ 杂环基、$-(CH_2)_p-$ 杂芳基、$-C_6H_4S(O)_q-C_{1-6}$ 烷基、$-C(Ph)_3$、$-CN$、$-OR^a$、$-O(CH_2)_{1-6}-R^a$、$-O-(CH_2)_{1-6}-OR^a$、$-OC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)OR^a$、$-OC(O)NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NRC(O)R^b$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(S)NR^bR^c$、$-NRS(O)_2R^b$、$-NRC(O)OR^b$、$-C(NR)NR^bR^c$、$-C(=NOR^b)R^a$、$-C(=NOH)NR^bR^c$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(=NCN)-NR^bR^c$、$-C(=NR)NR^bR^c$、$-C(=NR^b)SR^c$、$-NR^bC(=NCN)SR^c$、$-CONR^aSO_2R^b$、$-C(S)NR^bR^c$、$-S(O)_qR^a$、$-SO_2NR^bR^c$、$-SO_2NR^aC(O)R^b$、$-OS(O)_2R^a$、$-PO(OR^a)_2$、$-NO_2$、$-CN$、巯基,其中,p 为 0-6,q 为 0-2,并且每个 R^a、R^b 和 R^c 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基、C_{4-7} 环烯基、芳基、杂环基、杂芳基、C_{1-6} 烷基芳基、C_{1-6} 烷基杂芳基和 C_{1-6} 烷基杂环基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基、C_{1-6} 烷基芳基、C_{1-6} 烷基杂芳基或 C_{1-6} 烷基杂环基可以任选地被一至六个相同或不同的基团取代,所述基团选自卤素、氢、低级烷基、低级烷氧基、$-CO_2H$、CF_3、CN、苯基、NH_2 和 $-NO_2$;或者当 R^b 和 R^c 连至相同的氮原子上时,它们可以同与其相连的原子一起形成五至七元含氮杂环。

[0064] 在某些实施方案中,Y 为乙基且 Q 为吗啉基。

[0065] 在某些实施方案中,本发明方法包括由 2-氯-5-硝基烟酸(式(2))的酰氯化物(式(2a))形成式(2b)的丙烯酸酯;以及随后的(原位)环化步骤以形成式(3)的 1,8-萘啶。式(2)化合物的制备详见 WO2008/046135 中。式(2)的取代吡啶可商购自上海丰华化学工业有限公司(Shanghai FWD Chemicals Limited)。

[0066] 又一方面,本发明提供了制备式(2b)化合物的方法:

[0067]



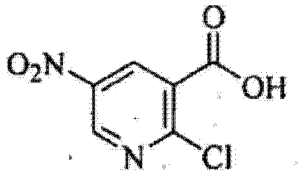
(2b)

[0068] 其中 R 和 R' 独立地为低级烷基;

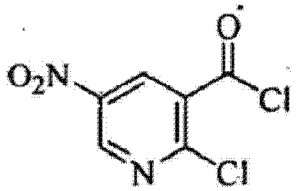
[0069] 所述方法包括:

[0070] a)在足以获得式(2a)化合物的条件下,用氯化剂处理式(2)化合物:

[0071]



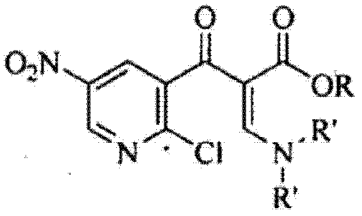
(2)



(2a)

[0072] b）用非亲核碱和 N,N- 低级二烷基氨基丙烯酸低级烷基酯处理来自步骤 a）的式（2a）化合物，以获得式（2b）化合物：

[0073]



(2b)

[0074] 在部分实施方案中，所述氯化剂选自亚硫酰氯、草酰氯、特戊酰氯、五氯化磷和氧氯化磷。在某些实施方案中，所述氯化剂为亚硫酰氯。

[0075] 在部分实施方案中，在氯化物溶剂中用 2 至 4 当量的亚硫酰氯处理式（2）的化合物。在某些实施方案中，所述氯化物溶剂为氯仿。在某些实施方案中，反应在回流下进行。在某些实施方案中，反应在催化量的 DMF（二甲基甲酰胺）的存在下进行。在某些实施方案中，添加约 1-10% 的 DMF（相对于氯仿），并且在另一个的实施方案中，添加约 2-5% 的 DMF，以及在再一个实施方案中，添加约 2.5% 的 DMF。

[0076] 在某些实施方案中，在回流下于氯仿中用约 2 至 4 当量的亚硫酰氯处理式（2）的化合物，其中所述氯仿包含约 2-5% 的 DMF，或者在另一个实施方案中，包含约 2.5% 的 DMF（相对于氯仿）。在某些实施方案中，反应的完成情况通过用甲醇处理反应混合物的等分试样（aliquot）以形成甲基酯且通过 HPLC 确定酯和酸的相对浓度来监测。

[0077] 在某些实施方案中，在形成酰氯化物以获得式（2a）化合物之后，在真空中或通过蒸馏（或通过真空蒸馏）除去未反应完的或过量的氯化剂（例如亚硫酰氯）或至少使未反应完的或过量的氯化剂（例如亚硫酰氯）的量降至最小来缩减反应混合物。

[0078] 然后使酰氯化物（2a）溶解在极性非质子溶剂（例如乙腈）中，并用 N,N- 低级二烷基氨基丙烯酸低级烷基酯和非亲核有机碱（例如三乙胺（TEA）、N,N- 二异丙基乙胺（Hünigs 碱）或 1,8- 二氮杂双环十一碳 -7- 烯（DBU））的溶液处理以形成式（2b）化合物。在某些实施方案中，所述丙烯酸酯为 N,N- 二甲基氨基丙烯酸乙酯（可商购自阿法埃莎（Alfa Aesar）公司）。在某些实施方案中，所述溶剂为乙腈。在另外的实施方案中，所述丙烯酸酯为 N,N- 二乙基氨基丙烯酸乙酯或 N,N- 二乙基氨基丙烯酸甲酯。因此，在某些实施方案中，两个 R’均为乙基。在另外的实施方案中，两个 R’均为甲基。在某些实施方案中，用约 2-6 摩尔当量

的 TEA 和约 1.5-3.0 摩尔当量的 N,N- 二甲基氨基丙烯酸乙酯处理式(2a)化合物。在另外的实施方案中,用约 4 摩尔当量的 TEA 和约 1.8 摩尔当量的 N,N- 二甲基氨基丙烯酸乙酯处理式(2a)的化合物。

[0079] 在某些实施方案中,通过用 TEA 和二甲基氨基丙烯酸乙酯处理酰氯化物(2a)形成式(2b)化合物的过程在室温下进行。在某些实施方案中,该反应在 15-40℃的温度范围,例如约 15℃、约 20℃、约 30℃或约 40℃下进行。在某些实施方案中,该反应在约 2.5-3 个小时内完成。用 MeOH 淬灭等分试样以通过 HPLC 监测。

[0080] 在部分实施方案中,使用低级烷基胺作为溶剂或者在相对于(2b)远远过量的溶剂混合物中,使式(2b)化合物发生环闭合(或环化步骤)以形成式(3)化合物。在某些实施方案中,在回流温度下发生从(2b)到(3)的环闭合(即环化步骤)。在某些实施方案中,该反应在乙腈回流下进行。在某些实施方案中,该反应在 50-100℃的温度范围,例如约 50℃、约 60℃、约 70℃、约 80℃、约 90℃或约 100℃下进行。所述形成式(3)化合物的反应进程可以通过标准技术,例如薄层色谱(TLC)、气相色谱、LCMS 监测等,进行跟踪。

[0081] 在部分实施方案中,通过用乙胺溶液处理(2b)进行从(2b)至(3)的反应步骤。在某些实施方案中,所述乙胺溶液为大约 70wt% 的乙胺水溶液。在某些实施方案中,环化步骤中的(2b)与低级烷基胺的摩尔比为 1:2.5。将被理解的是,当采用乙胺执行该步骤时,对应于最终产物(即式(1)化合物)中的 Y 为乙基。在某些实施方案中,将反应混合物冷却至约 25-30℃,加入大量过量的约 0-5℃的水中,并在约 0-25℃保持 2-4 小时,以获得固体。在某些实施方案中,过滤分离所述固体、用水洗涤并干燥。

[0082] 对式(3)的化合物的进一步优化提纯可以包括通过柱层析或重结晶提纯,因为式(3)的 1,8- 萘啶通常特征为固体。

[0083] 在某些实施方案中,使式(3)化合物的 6- 硝基经受还原条件以形成式(4)的 6- 氨基类似物。合适的还原剂包括 Fe 和连二亚硫酸钠。还可以通过使用钯(Pd)或雷尼镍作为催化剂进行加氢来促进还原。

[0084] 在某些实施方案中,所述还原步骤包括用 Fe 和酸(例如 HCl 或乙酸)的水溶液在介于 40-60℃的温度(例如约 50-60℃)下处理式(3)化合物。

[0085] 在另外的实施方案中,所述还原步骤包括在含水介质中用连二亚硫酸钠处理式(3)化合物。在某些实施方案中,所述含水介质为丙酮 / 水混合物或丙酮 /HCl 混合物。在某些实施方案中,在升高后的温度,例如约 50-70℃或如约 50-60℃,下进行还原。

[0086] 在某些实施方案中,通过在 Pd 或 Ni 基催化剂上进行加氢使式(3)化合物发生还原。在某些实施方案中,所述催化剂为钯催化剂(例如 Pd/C)。在另外的实施方案中,所述催化剂为雷尼 Ni。在某些实施方案中,在极性溶剂,如甲醇或酸化的甲醇中进行反应。在某些实施方案中,所述溶剂还可以含有催化量的酸,如乙酸或盐酸。在某些实施方案中,在环境温度(室温)下并使用大气压力或介于 1.8-2.4kg/cm^2 的压力下的氢气进行还原反应。

[0087] 一组示例性的还原条件包括 :

[0088] (i)Fe (3.0 当量)和 HCl (4.0 当量),50℃ ;

[0089] (ii)Fe (3.0 当量)和乙酸(13-15Vol),55-60℃ ;

[0090] (iii)雷尼 Ni、H_2、MeOH 或 DCM+MeOH (1:1)或含水 MeOH 或乙酸乙酯 ;

[0091] (iv)雷尼 Ni、H_2、TFA 或乙酸的 MeOH 溶液(15%) ;

[0092] (v)在 3:1 的丙酮 :水或丙酮 :HCl(1N 或 2N)中,连二亚硫酸钠(4.0eqs),55-60℃;

[0093] (vi)钯碳、H_2、(MeOH 或 MeOH+ 催化量的 1N HCl);以及

[0094] (vii)10% 钯碳(湿)、H_2 (压力为 2kg/cm^2)、MeOH,25-30℃。

[0095] 在某些实施方案中,所述还原步骤包括使用 Pd/C 作为催化剂将(3)加氢得到(4)。

[0096] 在某些实施方案中,制得了基本上纯的式(4)化合物,从而使(4)在进行下一个反应步骤之前不再需要另外提纯。从这个意义上说,处理来自反应介质的(4)只要通过相分离技术来分离(4)。式(4)化合物还可用柱层析和 / 或用例如乙醇重结晶而进一步提纯。

[0097] 在部分实施方案中,式(4)化合物通过还原胺化与 2- 茚满酮(商业可获自例如阿德里奇化学(Aldrich Chemicals)公司)反应。所述还原胺化反应可以使用含硼还原试剂在卤化物溶剂、醇、极性非质子溶剂或醚中进行单罐反应,其中,所述含硼还原试剂包括但不限于硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂、吡啶硼烷、甲基吡啶硼烷、5- 乙基 -2- 甲基吡啶硼烷、叔丁胺硼烷 ;所述卤化物溶剂例如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷 ;所述醇例如甲醇、乙醇或异丙醇 ;所述极性非质子溶剂例如二甲亚砜、乙腈或乙酸乙酯 ;所述醚例如四氢呋喃、二噁烷或 1,2- 二甲氧基乙烷。在某些实施方案中,低级羧酸,例如乙酸、丙酸或丁酸可以用作共溶剂。

[0098] 在某些实施方案中,所述还原胺化也可以分两步进行。首先,使用例如二氯甲烷、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,2- 二甲氧基乙烷或二甲亚砜作为溶剂,在酸(包括但不限于低级羧酸(例如乙酸、丙酸、丁酸或对甲苯磺酸)或 Amberlyst 树脂)以及在脱水试剂(例如但不限于硫酸镁、硫酸钠、分子筛或 $TiCl_4$)的存在下形成亚胺。在某些实施方案中,在迪恩斯塔克(Dean-Stark)装置中使用甲苯在 90-110℃下进行所述亚胺形成步骤。在第二步骤中,使用如上所述的含硼还原剂将亚胺转化为仲胺。

[0099] 在某些实施方案中,所述还原胺化反应在混合溶剂中进行,所述混合溶剂包括乙酸以及卤化物溶剂、醚或醇。

[0100] 在部分实施方案中,采用相对于(4)为约 1-2.5 摩尔当量的 2- 茚满酮进行反应。在某些实施方案中,采用相对于(4)为约 1-1.6 摩尔当量的硼氢化物或硼烷络合物。在某些实施方案中,反应在含有诸如乙酸、丙酸或丁酸的低级羧酸和诸如乙醇、甲醇、THF、二氯甲烷(DCM)或 1,2- 二氯乙烷(DCE)的溶剂的溶剂体系中进行。在某些实施方案中,所述低级羧酸为乙酸(AcOH)。在某些实施方案中,AcOH:DCE 为约 1:1,并且(4)的浓度为约 0.04-0.05M。在某些实施方案中,反应在惰性氛围(例如氮气或氩气)下在低于 40℃的温度进行。在另外的实施方案中,AcOH:EtOH 为约 4:3,并且(4)的浓度为约 0.1-0.2M。在另外的实施方案中,AcOH:THF 的比为约 5:2,并且(4)的浓度为约 0.05-0.15M。

[0101] 在某些实施方案中,在惰性气氛下将式(4)化合物和 2- 茚满酮添加至 AcOH:DCE(1:1)的溶剂体系。在某些实施方案中,所述还原剂(例如硼氢化物)一次性加入。可以通过 TLC 监测反应进程。

[0102] 在某些实施方案中,在惰性气氛下将式(4)化合物和 2- 茚满酮添加至 AcOH:EtOH(4:3)的溶剂体系。在某些实施方案中,所述还原剂(例如 1,2- 二甲基吡啶硼烷络合物)一次性加入。可以通过 LCMS 监测反应进程。

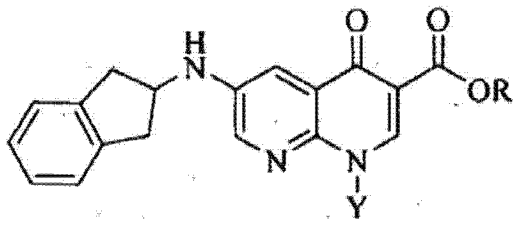
[0103] 需要时,可以添加额外量的 2- 茚满酮和还原剂以保证反应完全。

[0104] 一旦完成反应,可以淬灭(例如用碳酸氢钠溶液)该反应并用有机溶剂,例如氯化

物溶剂(例如 DCM)或醚萃取。获得的产物(5)通常的特征为固体,并通过重结晶和层析进一步提纯(如果需要的话)。

[0105] 因此,又一方面,本发明提供了一种制备式(5)化合物的方法 :

[0106]



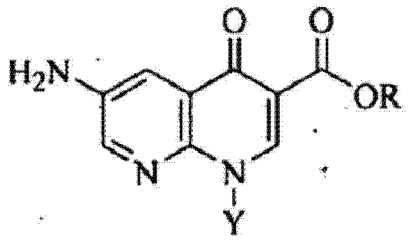
(5)

[0107] 其中 R 和 Y 独立地为低级烷基,

[0108] 所述方法包括 :

[0109] a)在足以获得式(5)化合物的条件下用 2- 茚满酮和合适的还原剂处理式(4)化合物,其中所述还原剂为 2- 甲基吡啶硼烷络合物

[0110]



(4)

[0111] 式(5)化合物水解生成式(6)化合物可以通过任意常规的方法实现。在部分实施方案中,所述水解可以在碱性条件(使用例如氢氧化钠)下在极性溶剂体系(例如甲醇或乙醇)中进行。在某些实施方案中,通过将式(5)化合物溶解在 NaOH/ 乙醇水溶液的溶剂体系中进行水解。在某些实施方案中,在室温至约 100℃范围内的温度下(例如约 50-90℃)进行水解。所述水解步骤可以使用 TLC 监测,并且一旦水解完成,则所述碱性溶剂体系可以通过添加合适的酸(例如柠檬酸)进行中和。

[0112] 一旦溶剂体系被中和,则产物酸(式(6)化合物)是典型不溶的,并由此可以通过简单的过滤从反应混合物中分离。需要时,可以通过重结晶或本领域已知的其他技术实现进一步的提纯。在另外的实施方案中,式(6)的化合物可以直接进行下一个工序步骤。

[0113] 又一方面,本发明的方法包括使式(6)化合物与酸活化剂和亲核性 QH 基团发生原位反应以制备式(1)化合物 1,8- 萘啶(其中 Q 为取代或未取代的含 N 杂环,或为取代或未取代的含 N 杂芳基)。

[0114] 合适的活化剂包括特戊酰氯、氯甲酸低级烷基酯、羰基二咪唑(CDI)、N,N'- 二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)、六氟磷酸苯并三唑 -1- 基 - 氧 - 三 -(二甲基氨基)鏻(BOP)、六氟磷酸苯并三唑 -1- 基 - 氧三吡咯烷基鏻(PyBOP)、羟基苯并三唑(HOBt)、O-(苯并三唑 -1- 基)-N,N,N',N'- 四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、O-(7- 偶氮苯并三唑 -1- 基)-N,N,N',N'- 四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)以及丙烷膦酸酸酐(T3P)。

[0115] 在某些实施方案中，所述活化剂为氯甲酸烷基酯，例如氯甲酸乙酯、氯甲酸正丙酯、氯甲酸异丙酯、氯甲酸叔丁酯、或酰氯化物例如特戊酰氯。

[0116] 在某些实施方案中，反应在非亲核碱(例如 TEA、Hünigs 碱或 4- 二甲基氨基吡啶(DMAP))的存在下在极性溶剂(包括但不限于 DCM、DCE、THF 或 CH_3CN)中进行。

[0117] 在另外的实施方案中，在与亲核性 QH 基团反应制备式(1)化合物 1,8- 萘啶之前，采用合适的条件将式(6)化合物转化为酰氯化物(其中 Q 为取代或未取代的含 N 杂环，或为取代或未取代的含 N 杂芳基)。然而，已经发现在这样的过程中需要注意保证任何氯代步骤不会在 4- 氧代 - 位点上发生氯代，否则会导致不需要的副产物并降低收率。

[0118] 在某些实施方案中，QH 为吗啉。

[0119] 合适的用于形成酰氯化物的条件包括在 0-20℃、二氯甲烷中用 1-2 摩尔当量的亚硫酰氯或草酰氯处理式(6)化合物。在某些实施方案中，在二甲基甲酰胺(相对于二氯甲烷为 5-10%)的存在进行反应。

[0120] 在某些实施方案中，该反应通过如下步骤进行：在低于环境温度(例如～ 0-15℃)下用活化剂处理式(6)化合物，然后加入 QH (优选相对于式(6)化合物为约 1-1.2 摩尔当量)，并将反应混合物加热至室温或稍微更高的温度，例如 50℃。可以通过 TLC 监测反应进程。

[0121] 另外，本发明的发明人已经发现通过用弱碱性溶液(例如 $NaHCO_3$ 水溶液)洗涤反应混合物来除去大部分未反应的酸(6)，能够从最终的反应步骤以高纯度回收式(1)化合物。

[0122] 需要时，可以通过常规的技术实施对(1)的进一步提纯。

[0123] 在某些实施方案中，当按克量级或更大量级实施时，本文中所描述的方法实现了至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、或至少 70% 的总收率。在某些实施方案中，当按十克量级或更大量级实施时，本文中所描述的方法实现了至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、或至少 70% 的总收率。在某些实施方案中，当按一百克量级或更大量级实施时，本文中所描述的方法实现了至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、或至少 70% 的总收率。在某些实施方案中，当按五百克量级或更大量级实施时，本文中所描述的方法实现了至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、或至少 70% 的总收率。在某些实施方案中，当按千克量级或更大量级实施时，本文中所描述的方法实现了至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、或至少 70% 的总收率。在某些实施方案中，当按一百千克量级或更大量级实施时，本文中所描述的方法实现了至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、或至少 70% 的总收率。

[0124] 对于前述量级的任意一个量级，所述还原胺化步骤实现了约 60-80% (例如约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、或约 80%)的分离收率。在某些实施方案中，所述还原胺化步骤实现了约 65%-80% 的分离收率。

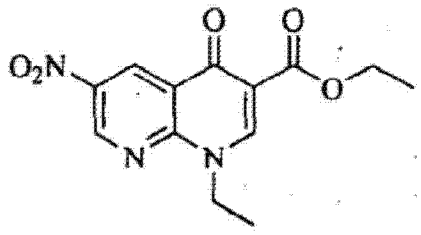
[0125] 在某些实施方案中，按几克量级实施本发明的方法。在某些实施方案中，按千克量级实施本发明的方法。在某些实施方案中，按几千克量级实施本发明的方法。在某些实施方案中，按工业量级(即超过几百千克)实施本发明的方法。

[0126] 下列实施例意在解释说明本发明并且不希望被认为是对本发明的限制。

[0127] 实施例

[0128] 1- 乙基 -6- 硝基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3- 羧酸乙酯 :

[0129]



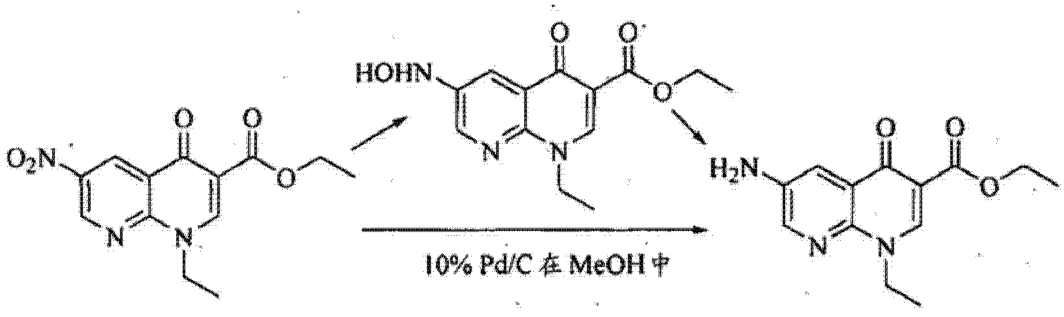
[0130] 步骤 1 :在氮气氛围下,在 25-30℃将 2- 氯 -5- 硝基烟酸(5.0kg)添加至氯仿(20.0L)中。在氮气氛围下,在 25-30℃依次将 N,N- 二甲基甲酰胺(500g)和亚硫酰氯(6.0kg)加入烧瓶中,并将反应混合物加热至回流。通过用 10.0mL 的甲醇淬灭 1.0mL 的反应混合物并记录 2- 氯 -5- 硝基烟酸的 HPLC 结果(应不超过 10%)来监测该反应。在反应完成后(～ 3h),使反应物料冷却至 40-45℃,然后在真空下在 45℃以下对有机溶剂进行蒸馏。然后使残余物冷却至 25-30℃,并在 25-30℃于搅拌作用下加入乙腈(10.0L)。

[0131] 步骤 2 :在 25-30℃将三乙胺(10.0kg)、3-(N,N- 二甲基氨基) 丙烯酸乙酯和乙腈(12.5L)加入玻璃烧瓶中。在 25-30℃将步骤 1 制得的酰氯化物加入反应烧瓶中,并将混合物搅拌 2.5h。通过用 0.5mL 的甲醇淬灭 0.5mL 的反应混合物并记录 2- 氯 -5- 硝基烟酸的甲基酯的 HPLC 结果(应当不超过 5.0%)来监测该反应。在反应完成后(～ 4h),缓慢地(～ 2.5h)加入 4.0L 的乙胺水溶液(70%),使反应温度保持在 25-30℃。将反应混合物加热回流 2.5h,并通过 HPLC 来监测中间体丙烯酸酯含量(应当不超过 2.0%)。发现该反应经 8h 后完成,然后使反应混合物冷却至 25-30℃并在此温度下保持 3h。

[0132] 步骤 3 :在玻璃衬里的反应器中使 300.0L 的水冷却至 0-5℃,然后将来自步骤 2 的反应混合物倒入其中,使反应器温度保持低于 5℃。使反应混合物在 0-5℃保持～ 3h,然后采用 Nutsche 过滤器对固体进行过滤分离。通过在真空下过滤除去溶剂。将湿滤饼悬浮在乙醚(25.0L)中,充分混合并采用 Nutsche 过滤器过滤。通过在真空下过滤除去溶剂,然后将物料装入干燥托盘中。采用热空气干燥器在 50-55℃干燥固体直至水含量低于 2.0%,然后使固体冷却至 25-30℃,获得收率为 68% 的固体状目标酯。^{1}HNMR(DMSO-d6,500MHz):1.31(3H,t,J=7.0Hz),1.40(3H,t,J=7.0Hz),4.27(2H,q,J=7.0Hz),4.54(2H,q,J=7.0Hz),8.96(1H,s),9.07(1H,d,J=2.5Hz),9.59(1H,d,J=2.5Hz).^{13}C NMR(DMSO-d6,125MHz):14.16,14.53,46.63,60.27,113.00,121.54,131.45,140.97,147.70,150.61,151.22,163.49,172.57。

[0133] 6- 氨基 -1- 乙基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3- 羧酸乙酯 :

[0134]



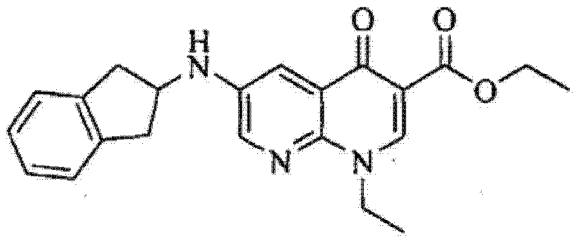
[0135] 连续地用氮气吹扫反应器 2-3 分钟。在氮气氛围下，在 25-30℃将甲醇（255.0L）添加至反应器中。在氮气氛围下，在 25-30℃依次将 306g 的钯碳（10.0%）和 1- 乙基 -6- 硝基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3- 羧酸乙酯（5.1kg）添加至反应器中。用氮气使反应器压力增至 1.0kg/cm^2，然后缓慢释压。将该过程重复三次。将氢气充入反应器并使压力增至 1.0kg/cm^2，然后缓慢释压。将该过程重复三次，并最后在 25-30℃使氢气压力增至 2.0kg/cm^2 并保持 60-72 小时。

[0136] 通过 HPLC 来监测反应进程中起始物料（应当不超过 2.0%）和中间体羟基胺（应当不超过 10.0%）的消耗。如果反应进展太慢，则缓慢地释放氢气压力并额外加入钯碳（10%）（50g）和甲醇（50.0L），然后重新获得氢气压力（2.0kg/cm^2）。在反应完成后（64-75h），缓慢地释放氢气压力，并将氮气充入反应器直至 1.0kg/cm^2。缓慢地释放氮气压力并加入二氯甲烷（128.0L）。

[0137] 在 Nutsche 过滤器中用 2.60kg 的 Hyflow 和 29.1L 的二氯甲烷制得 Hyflow 床。弃去滤液。然后在真空下使反应混合物通过 Hyflow 床进行过滤。用甲醇（38.3L）和二氯甲烷（38.3L）的混合物洗涤 Hyflow 床。再对过滤器施加真空。然后将滤液转移至蒸馏烧瓶中，在低于 50℃及真空下使溶剂蒸发。使烧瓶冷却至 25-30℃并在 25-30℃加入丙酮（25.5L）。在 25-30℃下搅拌反应混合物，然后在真空下通过 Nutsche 过滤器过滤。将物料均匀地转移至干燥托盘中并采用热空气干燥器在 40-45℃下干燥直至水含量低于 0.5%，然后使固体冷却至 25-30℃以获得收率 65% 的固体状目标化合物。^{1}H NMR(DMSO-d6,500MHz):1.29(3H,t,J=8.4Hz),1.35(3H,t,J=7.0Hz),4.23(2H,q,J=7.0Hz),4.43(2H,q,J=7.0Hz),5.80(2H,s),7.67(1H,s),8.26(1H,d,J=2.0Hz),8.67(1H,s).^{13}C NMR(DMSO-d6,125MHz):14.32,15.08,45.81,59.51,108.77,115.12,123.87,140.08,140.67,143.57,146.82,164.69,173.30。

[0138] 1- 乙基 -6-（茚满 -2- 基氨基）-4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸乙酯：

[0139]



[0140] 步骤 1：在氮气氛围下，在 25-30℃依次将 18.0L 的 1,2- 二氯乙烷（水含量不超过 0.1%）和硼氢化钠（785g）加入烧瓶中。使反应混合物冷却至 0-5℃，并向反应烧瓶中缓慢加入 4.30L 的乙酸（水含量不超过 0.1%），使温度保持在 0-10℃。将反应混合物加热至 25-30℃并在该温度下保持 12h。

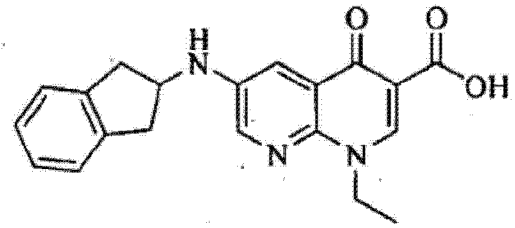
[0141] 步骤 2：在氮气氛围下，在 25-30℃依次将 1,2- 二氯乙烷（118.8L）、硫酸钠（19.3kg）和 6- 氨基 -1- 乙基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3- 羧酸乙酯（3.6kg）加入反应器中，然后冷却至 0-5℃。在搅拌作用下，在 0-5℃将 2- 茚满酮（1.80kg）加入反应混合物中，然后缓慢地加入乙酸（136.8L），使温度保持在 0-5℃。在 0-5℃将反应混合物搅拌 10-15 分钟。在 0-5℃分三部分（每部分 4.6L）缓慢地加入三乙酰氧基硼氢化钠溶液（在步骤 1 中制得）并在 0-5℃搅拌 2h。然后，在 0-5℃依次地将硫酸钠（10.1kg）和 2- 茚满酮（878g）添加至反应混

合物中。在0-5℃将8.0L的三乙酰氧基硼氢化钠溶液(在步骤1中制得)缓慢地加入至反应混合物中,并使反应混合物在0-5℃保持10-12h。通过TLC监测反应进程中起始物料的消失。在反应完成后(15h),在低于60℃及真空下除去溶剂并使反应物料冷却至25-30℃。在搅拌作用下,在25-30℃将二氯甲烷(72.0L)添加至反应混合物中,并且持续搅拌20-30分钟。然后,用碳酸氢钠水溶液(通过将36kg的碳酸氢钠溶于324L的水中制得)将反应混合物pH调节至7-8并将反应混合物在25-30℃搅拌15-20分钟。经过15-20分钟出现两层,然后分离出有机层。用36L的二氯甲烷洗涤水相层两次并合并所有的有机层,用水(2×36L)洗涤两次并用氯化钠水溶液(通过将7.2kg的氯化钠溶解在28.8L的水中制得)洗涤;最后在25-30℃通过搅拌15-20分钟在无水硫酸钠(1.8kg)上干燥。通过Nutsche过滤器对溶液进行过滤。将滤液转移至反应器中并在低于40℃及真空下对溶剂进行蒸馏。

[0142] 将硅胶(25.2kg)添加至塞紧的柱子中并将粗反应物料装载在柱子上。用二氯甲烷(1728.0L)、5%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(864L)、7.5%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(865L)和10%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液(1500L)洗脱柱子。通过TLC分析各级分,并将含有纯物质的级分合并在一个反应器中。在真空及低于45℃下将溶剂蒸馏出来,剩余的物质冷却至25-30℃。在25-30℃向反应器中加入乙醚(14.4L)并搅拌2.0h。通过Nutsche过滤器对反应物料进行过滤。将固体铺在干燥托盘上并在35-40℃采用热空气干燥器干燥,获得2.2kg固体状的目标产物。^{1}H NMR(DMSO-d6,500MHz):1.29(3H,t,J=7.0Hz),1.36(3H,t,J=7.0Hz),2.84-2.88(2H,m),3.5-3.39(2H,m),4.22(2H,q,J=7.0Hz),4.31-4.33(1H,m),4.44(2H,q,J=7.0Hz),6.73(1H,d,J=6.5Hz),7.16-7.17(2H.m),7.25-7.27(2H,m),7.59(1H,d,J=3.0Hz),8.35(1H,d,J=3.0Hz),8.68(1H,s).^{13}C NMR(DMSO-d6,125MHz):14.29,15.10,45.85,53.07,59.52,109.00,112.15,123.78,124.60,126.36,140.04,140.69,141.21,142.78,146.65,164.72,173.17。

[0143] 1-乙基-6-(茚满-2-基氨基)-4-氧代-1,8-萘啶-3羧酸:

[0144]

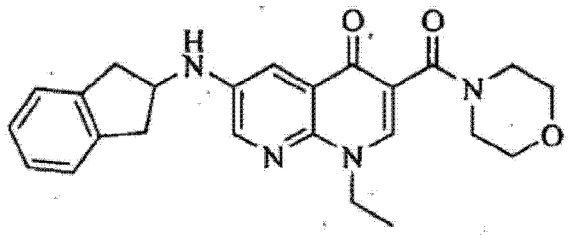


[0145] 在25-30℃将乙醇(42.0L)加入反应器中,然后在搅拌作用下加入1-乙基-6-(茚满-2-基氨基)-4-氧代-1,8-萘啶-3羧酸乙酯(4.20kg)。在25-30℃将氢氧化钠水溶液(通过将3.4kg氢氧化钠溶解在42.0L的水中制得)添加至反应混合物中,并将反应器温度升至50-55℃。在50-55℃将反应混合物搅拌2h,并通过TLC监测反应进程。在完成水解后(～3h),使反应物料冷却至25-30℃并通过加入柠檬酸溶液(通过将5.2kg柠檬酸溶解在47.0L水中制得)将pH调节至5-6。在25-30℃将反应物料搅拌20-25分钟,然后过滤,用水(42.0L)和丙酮(21.0L)洗涤固体物料。将物料转移至干燥托盘中并采用热空气干燥器在70-75℃下干燥直至水含量降至1.0%,获得固体状的目标化合物(90%)。^{1}H NMR(DMSO-d6,500MHz):1.40(3H,t,J=7.0Hz),2.86-2.90(2H,m),3.37-3.41(2H,m),4.38(1H,d,J=5.5Hz),4.62(2H,q,J=7.0Hz),7.06(1H,d,J=6.0Hz),7.17-7.18(2H.m),7.26-7.27(2H,m),7.60(

1H, d, J=2.5Hz), 8.52(1H, d, J=2.0Hz), 9.00(1H, s), 15.30(1H, s). ^{13}C NMR(DMSO-d6, 125MHz):15.19, 46.92, 52.92, 107.12, 109.42, 121.58, 124.63, 126.41, 140.11, 141.12, 143.33, 143.43, 145.93, 166.12, 177.53。

[0146] 6-(2,3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基氨基)-1- 乙基 -3-(吗啉 -4- 基羰基)-1,8- 萘啶 -4(1H)- 酮

[0147]

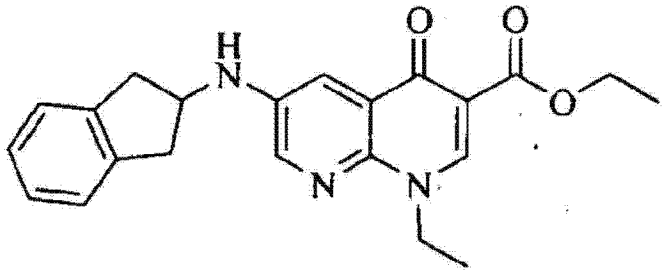


[0148] 步骤 1 :在氮气氛围下,在 25-30℃依次地将 160.0L 的二氯甲烷(水含量应当不超过 0.1%)、1- 乙基 -6-(茚满 -2- 基氨基)-4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸(4.0kg)和三乙胺(3.5kg)添加至反应器中,并使反应混合物冷却至 10-15℃。缓慢地将特戊酰氯(4.1kg)加入反应混合物中,使反应混合物保持在 10-15℃。然后,使反应温度升至 25-30℃并搅拌。通过 TLC 检测起始物料的消失来监测反应进程。在反应完成后(3-4h),再次将反应混合物冷却至 15-20℃并在搅拌作用下加入吗啉(6.0kg),使反应温度保持在 15-20℃。在 15-20℃将 N,N- 二甲基 -4 氨基吡啶(194g)和 DMF (2.0L)加入至反应混合物并加热至回流。通过 TLC 检测中间体特戊酰酯的消失来监测反应进程,并发现该反应在 12-13h 内完成。使反应混合物冷却至 15-20℃,然后在搅拌作用下通过加入碳酸氢钠水溶液(通过将 5.6kg 的碳酸氢钠溶解在 56.0L 的水中制得)淬灭。将有机层分离出来并用氯化钠水溶液(通过将 23.0kg 氯化钠溶解在 57.0L 水中制得)洗涤。分离出有机层并通过与无水硫酸钠(4.0kg)一起的搅拌而干燥。通过 Nutsche 过滤器对有机层进行过滤,并用二氯甲烷洗涤硫酸钠。将滤液转移至烧瓶中并在低于 40℃及真空下蒸发。将烧瓶中获得的物料冷却至 25-30℃并使其悬浮在乙醚(40.0L)中。分离的固体用 Nutsche 过滤器过滤并用乙醚(8.0L)洗涤,并将分离出的湿的固体溶解在二氯甲烷(20.0L)中。然后,该溶液(10.0L)采用硅胶柱(10.0kg)通过先二氯甲烷(36.0L)、然后是 10L 的 10% 甲醇的二氯甲烷溶液进行过滤。在真空下干燥该硅胶过滤器。同样,将溶液的其余部分(10.0L)通过另一个硅胶柱(10.0kg)过滤。在低于 40℃及真空下蒸发合并的滤液,然后在 25-30℃于搅拌作用下使残余的固体悬浮在乙酸乙酯(20.0L)中。使用 Nutsche 过滤器过滤分离出的固体并用乙酸乙酯(4.0L)洗涤。在真空下干燥过滤器,然后将物料转移至干燥托盘中并在 40-45℃干燥。 产 量(2.36kg)。^{1}H NMR(DMSO-d6, 500MHz):1.49(3H, t, J=7.2Hz), 2.91(2H, dd, J=3.5Hz, 16.0Hz), 3.42-3.47(4H, m), 3.80(6H, s), 4.25-4.26(1H, bd), 4.40-4.48(3H, m), 7.20-7.25(4H, m), 7.82(1H, d, J=3.0Hz), 8.09(1H, s), 8.18(1H, d, J=3.0Hz). ^{13}CNMR($CDCl_3$, 150MHz):15.27, 39.87, 43.05, 46.66, 48.09, 53.93, 66.80, 67.40, 113.27, 116.71, 123.22, 124.92, 126.78, 140.87, 141.46, 141.83, 141.90, 143.84, 166.27, 173.38。

[0149] 用于制备下述物质的可替代方法 :

[0150] 1- 乙基 -6-(茚满 -2- 基氨基)-4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸乙酯 :

[0151]



[0152] 方法 A. 将乙酸(6mL)加入悬浮于无水 THF (3mL)中的 6- 氨基 -1- 乙基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸乙酯(262mg,1.0mmol)悬浮液中,并搅拌混合物直至所有的固体都进入溶液中(可能需要加热至 40-45℃)。将 2- 茚满酮(210mg,1.6mmol)加入至反应混合物中并搅拌直至完全形成亚胺(通过 LCMS 由起始物料的消失指示)(～ 30min 至 1h)。将 2- 甲基吡啶硼烷络合物(140mg,1.3mmol)添加至反应混合物中,并剧烈搅拌以完成亚胺还原(通过 LCMS 监测亚胺的消失)。将反应混合物转移至烧杯中,用乙酸乙酯(20mL)稀释,加入冰冷的氢氧化钠水溶液(1.0M)(～ 90mL,足以淬灭几乎 90% 的乙酸),然后用固体碳酸氢钠碱化。分离出有机层,用卤水(brine)洗涤,在 $MgSO_4$ 上干燥并在减压下蒸发至干燥。将粗产物溶解在二氯甲烷(20mL)中并逐滴加入己烷(～ 20mL)至浑浊。将分离出的固体用 1/1 的乙醚和己烷的混合物洗涤以获得黄色固体状的目标化合物(收率 :70%,HPLC 纯度 :95%)。

[0153] 方法 B. 步骤 1 :将乙酸(8mL)添加至悬浮于 4mL 的 1,2- 二甲氧基乙烷中的 6- 氨基 -1- 乙基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸乙酯(261mg,1mmol)的悬浮液中,并搅拌混合物直至所有的固体都进入了溶液中(可能需要加热至 40-45℃)。将 2- 茚满酮(180mg,1.4mmol)加入至反应混合物中并搅拌 1h。用无水二乙醚(10mL)稀释反应混合物,将固体过滤分离,用冷的乙醚洗涤,并在真空下干燥,获得暗黄色固体状的亚胺(275mg,74%)。

[0154] 步骤 2 :将亚胺(275mg,0.74mmol)悬浮在 MeOH (5mL)和乙酸(5mL)中,加入氰基硼氢化钠(95mg,1.5mmol),并将混合物剧烈地搅拌 1h。将反应混合物转移至烧杯中,用乙酸乙酯(40mL)稀释,加入冰冷的氢氧化钠水溶液(35mL,2.0M)(足以淬灭几乎 90% 的乙酸),然后将反应混合物进一步用固体碳酸氢钠碱化至 pH 为 7-8。分离出有机层,用卤水洗涤,在 $MgSO_4$ 上干燥并在减压下蒸发至干燥成暗黄色固体(260mg,95%,HPLC 纯度 :87%)。

[0155] 其它替代方法 :将乙酸加入至悬浮于表 1 所示的溶剂中的 6- 氨基 -1- 乙基 -4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸乙酯的悬浮液中,并搅拌混合物直至所有的固体都进入了溶液中(可能需要加热至 40-45℃)。将 2- 茚满酮加入至反应混合物中并搅拌直至完全形成亚胺(用 LCMS 通过监测起始物料的消失指示)(～ 30min 至 1h)。将硼还原剂(如表 1 中所列)添加至反应混合物中并剧烈搅拌以完成亚胺还原(用 LCMS 检测亚胺消失)。将反应混合物转移至烧杯中,用乙酸乙酯(20mL)稀释,加入冰冷的氢氧化钠水溶液(1.0M)(足以淬灭几乎 90% 的乙酸),然后用固体碳酸氢钠碱化至 pH 为 7-8。分离出有机层,用卤水(brine)洗涤,在 $MgSO_4$ 上干燥并在减压下蒸发至干燥。如表 1 所示,使粗产物通过具有用浓度逐渐递增的 EtOAc 的 DCM 溶液洗脱的硅胶柱,获得暗黄色固体状的目标产物。

[0156] 表 1 :制备 1- 乙基 -6-(茚满 -2- 基氨基)-4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸乙酯的条件。

[0157]

	胺	2-茚满酮（当量）	溶剂		反应时间（h）	收率%
			溶剂（比例）	总体积		

[0158]

		/还原剂（当量）				
1.	262 mg	2.5 当量 / $Na(OAc)_3BH$ (2.5 当量)	THF/AcOH(2/5)	14 mL	2.5 h	65**
2.	100 mg	1.2 当量 / $Na(OAc)_3BH$ (2.5 当量)	THF/AcOH (1/2)	4.5 mL	2.5 h	64*
3.	100 mg	1.2 当量 / $Na(OAc)_3BH$ (2.5 当量)	DCM/AcOH (1/2)	4.5 mL	2.5 h	59*
4.	2.61 g	1.3 当量 / $NaCNBH_3$ (2.0 当量)	EtOH/AcOH(3/4)	70 mL	2.5 h	74**
5.	261 mg	1.5 当量 / $NaCNBH_3$ (1.2 当量)	1,2-DME/AcOH (1/1)	10 mL	2.5 h	78*
6.	261 mg#	1.5 当量 / $NaCNBH_3$ (1.2 当量)	1,2-DME/AcOH (1/1)	10 mL	2.5 h	73*
7.	150 mg	1.3 当量 / $NaCNBH_3$ (1.7 当量)	THF/AcOH (1/2)	6 mL	2.5 h	57*
8.	150 mg	1.7 当量 / $NaCNBH_3$ (1.2 当量)	EtOAc/MeOH/AcOH (1/1/3)	5 mL	2.0 h	75*
9.	261 mg	1.1 当量 s / $NaCNBH_3$ (1.7 当量)	MeOH/AcOH(2/3)	5 mL	1.0 h	70*

[0159] * 来自粗产物的 LCMS-HPLC 收率。

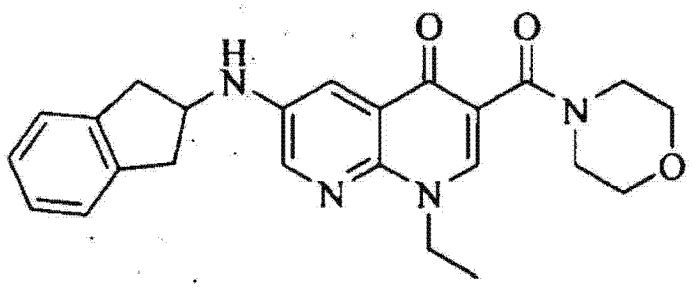
[0160] ** 经过柱提纯后的分离收率。

[0161] # 将无水 $MgSO_4$（10 当量）添加至反应混合物中。

[0162] 用于制备下述物质的可替代方法：

[0163] 6-(2,3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基氨基)-1- 乙基 -3-(吗啉 -4- 基羰基)-1,8- 萘啶 -4(1H)- 酮

[0164]



[0165] 方法 A. 将 NEt_3（280 μ l，2mmol）加入至悬浮在无水 DCM（16mL）中的 1- 乙基 -6-(茚满 -2- 基氨基)-4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸（350mg，1mmol）的悬浮液中，并使反应混合物在冰浴中冷却至 0℃。经由注射器将氯甲酸乙酯（143 μ L，1.5mmol）添加至反应混合物中，并搅拌 10min 进行反应。除去冰浴，并使反应温度上升至室温并搅拌至反应完成（～ 20min）。再次在冰浴中冷却反应混合物，并经由注射器加入吗啉（261mg，3mmol）。在室温下搅拌反应混合物直至完全形成酰胺（～ 30min）。再次在冰浴中冷却反应混合物，并通过加入数滴甲醇淬灭，然后用乙酸乙酯稀释。用 $NaHCO_3$（饱和水溶液（sat.aq.））、卤水洗涤有机层，分离，在 $MeSO_4$ 上干燥并蒸发至干燥。将粗产物溶解在 MeOH（5mL）中并向其中加入热水（7mL，在～ 70℃）。将分离的固体过滤，并在高度真空下干燥，获得浅黄色固体状的目标产物（350mg，84%，HPLC 纯度 :99%）。

[0166] 方法 B. 将吗啉（400 μ L，4.6mmol）加入悬浮于 1/1DCM/DMF（12mL）中的 1- 乙基 -6-（茚满 -2- 基氨基)-4- 氧代 -1,8- 萘啶 -3 羧酸（248mg，0.7mmol）的悬浮液中，然后一次性加入 HATU（305mg，0.8mmol）。将反应混合物加热至 50℃直至反应完成（～ 1h）。用 $NaHCO_3$（饱和水溶液（sat.aq.））淬灭反应，并用 DCM 萃取。将萃取物合并、用 H_2O 和卤水洗涤、在 $MeSO_4$ 上干燥、过滤并真空浓缩。使粗产物通过小的硅胶柱用递增梯度的 MeOH 的 DCM 溶液（1%-5%）洗脱，获得浅黄色固体状的目标产物（164mg，55%）。