

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610100666. X

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 24 日

[11] 公开号 CN 1900079A

[22] 申请日 2001. 11. 16

[21] 申请号 200610100666. X

分案原申请号 01819025. 1

[30] 优先权

[32] 2000. 11. 17 [33] JP [31] 351780/00

[32] 2001. 8. 17 [33] JP [31] 247618/01

[32] 2001. 11. 1 [33] JP [31] 336880/01

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 田坂昭弘 飞高武宪 松永伸之

日下雅美 安达万里 青木勋

王子田彰夫

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

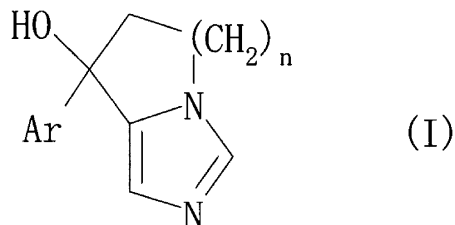
权利要求书 8 页 说明书 58 页

[54] 发明名称

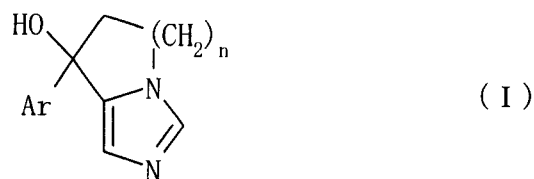
新咪唑衍生物、其制备方法及其用途

[57] 摘要

本发明提供了一种具有甾族化合物 $C_{17, 20}$ - 裂解酶抑制活性并能用于治疗 and 预防诸如前列腺癌、乳腺癌等肿瘤的化合物, 本发明还提供了一种从该化合物的旋光异构体混合物中有效分离出该化合物的旋光化合物的方法, 本发明涉及上式化合物、其盐或其前药, 其中, 各符号的定义同说明书中的定义, 本发明还涉及一种通过使用诸如酒石酸一酰胺等拆分剂对旋光异构体混合物进行旋光拆分来得到旋光化合物的方法。



1. 下式化合物或其盐:



其中

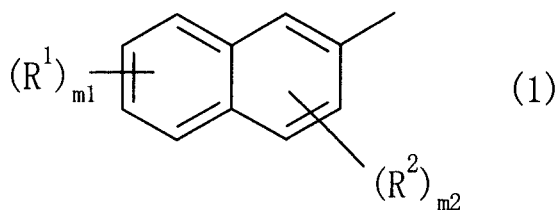
n 是 1-3 的整数; 和

Ar 是任选被取代的芳环。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中, Ar 是任选被取代的单环或二环芳香稠环。

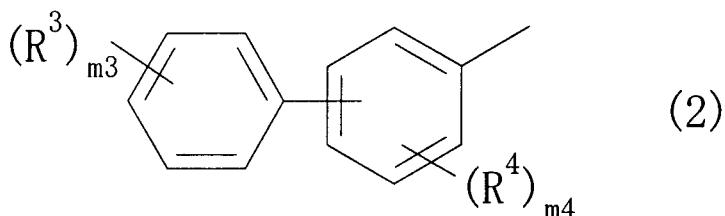
3. 权利要求 1 的化合物, 其中, Ar 是任选被取代的由 5-10 个原子构成的芳环, 所述 5-10 个原子中包括 0-4 个作为成环原子的杂原子, 所述芳环通过碳原子与式(I)中的稠合咪唑环相连。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中, Ar 是下式(1)基团,



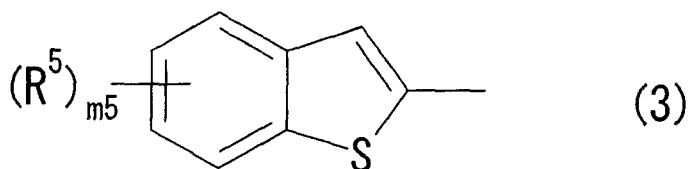
其中, m_1 是 1-4 的整数, m_2 是 0-3 的整数, R^1 和 R^2 可相同或不同, 各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基,

下式(2)基团,



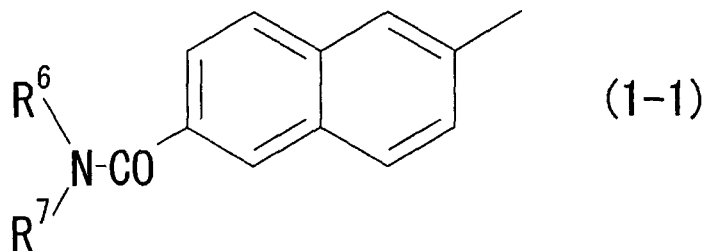
其中 m_3 是 1-5 的整数, m_4 是 0-4 整数, R^3 和 R^4 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基, 或

下式(3)基团,

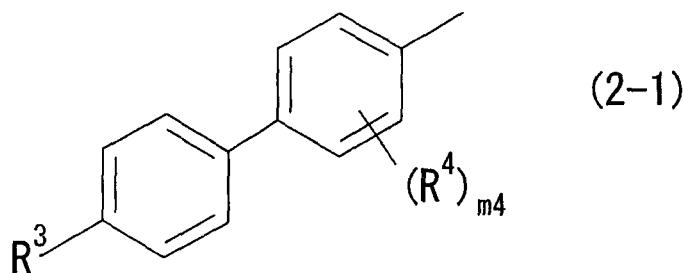


其中 m_5 是 1 - 4 整数, R^5 是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中, Ar 是下式基团,

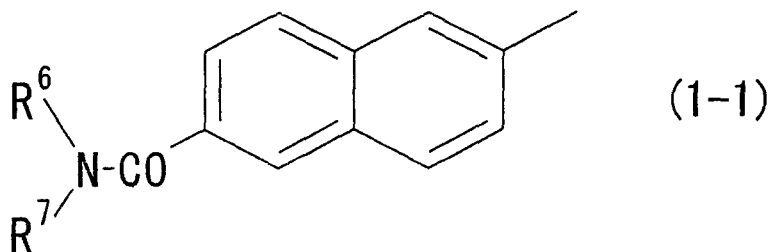


其中, R^6 和 R^7 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子或低级烷基, 或是下式基团,



其中, m_4 是 0 - 4 整数, R^3 和 R^4 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中, Ar 是下式基团,



其中 R^6 和 R^7 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子或低级烷基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中, 式 (I) 化合物选自下述化合物:

(±)-7-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇,

(±)-7-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑

-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-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、

(±)-N-乙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-异丙基-2-萘甲酰胺和

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

8. 权利要求1的化合物，其是空间构型为S构型的对映异构体。

9. 权利要求1的化合物，其是空间构型为R构型的对映异构体。

10. 权利要求1的化合物，其中，式(I)化合物选自下述化合物：

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

11. 权利要求1的化合物，其中，式(I)化合物选自下述化合物：

(+)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-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、

(-)-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、

(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺和

(-)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

12. 权利要求 1-11 中任一权利要求的化合物的前药。

13. 含有权利要求 1-12 中任一权利要求的化合物或其前药的药物组合物。

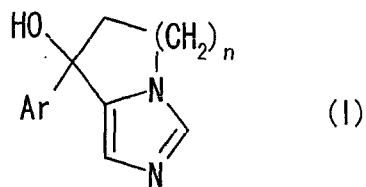
14. 根据权利要求 13 的药物组合物, 其是甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂。

15. 权利要求 13 的药物组合物, 其是抗肿瘤剂。

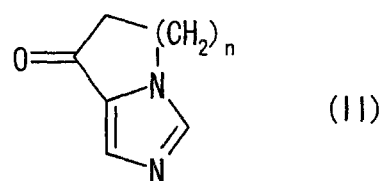
16. 权利要求 13 的药物组合物, 其是用于预防或治疗乳腺癌或前列腺癌的药剂。

17. 含有权利要求 1-12 中任一权利要求的化合物或其前药作为活性组分的用于降低雄性激素的试剂, 该试剂与 LHRH 受体调节剂联合使用。

18. 一种制备下式化合物或其盐的方法,



其中, Ar 是任选被取代的芳环, n 是 1-3 整数, 所述方法包括在金属或金属化合物存在下, 将下式化合物或其盐,

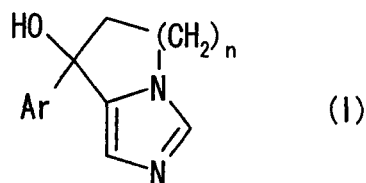


其中 n 定义同上，与下式化合物或其盐反应，



其中， X 是离去基团和 Ar 定义同上。

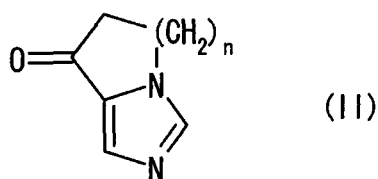
19. 一种制备下式化合物或其盐的方法，



其中， Ar 是任选被取代的芳环， n 是 1-3 整数，所述方法包括将下式化合物或其盐与金属化合物或金属反应，

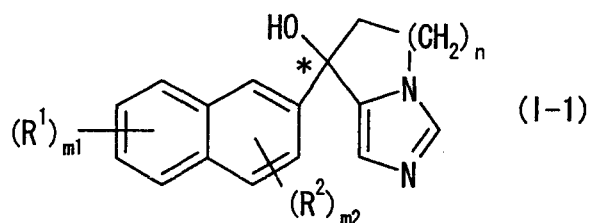


其中， X' 是氢原子或离去基团和 Ar 定义同上，然后再与下式化合物或其盐反应，



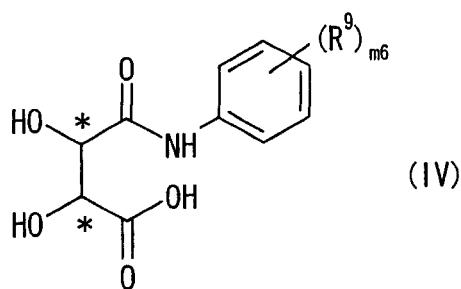
其中， n 定义同上。

20. 一种制备式 (I-1) 化合物或其盐的旋光化合物或其盐的方法，该方法包括将下式化合物的旋光异构体混合物，



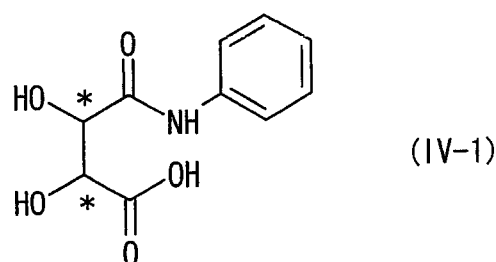
其中 n 是 1-3 的整数， m_1 是 1-4 的整数， m_2 是 0-3 的整数， R^1 和 R^2 可相同或不同，且各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基，和 * 表示不对称碳原子的位置，

与下式化合物的旋光化合物反应，



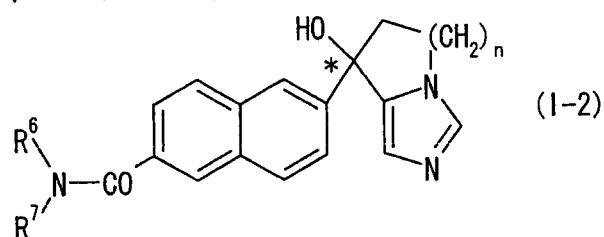
其中每个 R^9 可相同或不同，且各自独立地是氢原子、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、羟基、硝基、诸如氟、氯、溴和碘的卤原子等， R^9 可在苯环的任意位置进行取代， m_6 是 0 - 3 整数和 * 表示不对称碳原子的位置，得到非对映体盐，分离得到的非对映体盐，分离出式 (I-1) 化合物的旋光化合物。

21. 权利要求 20 的制备方法，其中式 (IV) 化合物是下式的酒石酸一酰苯胺，



其中 * 表示不对称碳原子的位置。

22. 权利要求 20 的制备方法，其中式 (I-1) 的旋光异构体混合物是用下式表示的旋光异构体混合物，



其中， n 是 1 - 3 整数， R^6 和 R^7 可相同或不同，且各自独立地是氢原子或低级烷基，* 表示不对称碳原子的位置。

23. 式 (I-1) 化合物和式 (IV) 化合物的非对映体盐。

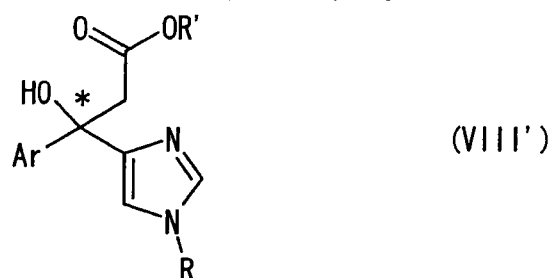
24. 式 (I-2) 化合物和式 (IV) 化合物的非对映体盐。

25. 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和旋光酒石酸一酰苯胺的非对映体盐。

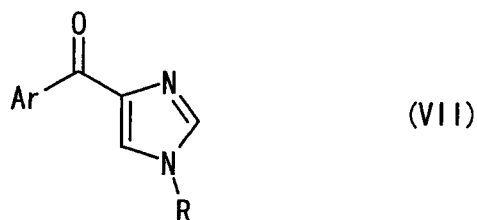
26. (+) 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和 (2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺的盐。

27. 含有式(I-1)化合物的旋光化合物作为活性组分的药物组合物。

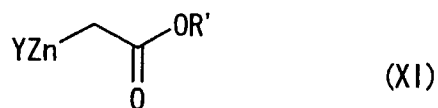
28. 一种制备下式旋光化合物的方法，



其中，R 是保护基团，Ar 是任选被取代的芳环，R' 是具有 1-6 个碳原子的低级烷基或芳烷基，所述方法包括在手性配体存在下，将下式化合物或其盐，



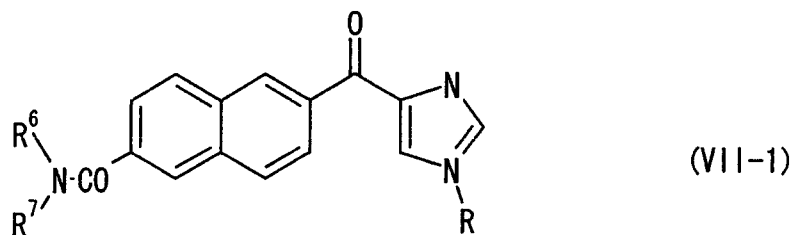
其中各符号的定义同上，与下式化合物反应，



其中，Y 卤原子，R' 是具有 1-6 个碳原子的低级烷基或芳烷基。

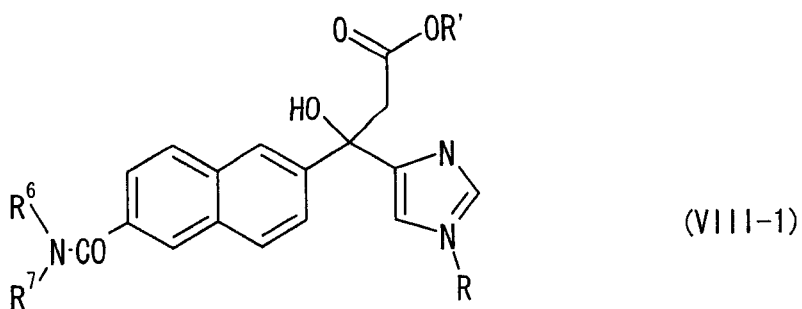
29. 权利要求 28 的制备方法，其中，手性配体是金鸡纳生物碱。

30. 下式化合物或其盐，



其中，R⁶和 R⁷可相同或不同，且各自独立地是氢原子或低级烷基，R 是保护基团。

31. 下式化合物或其盐，

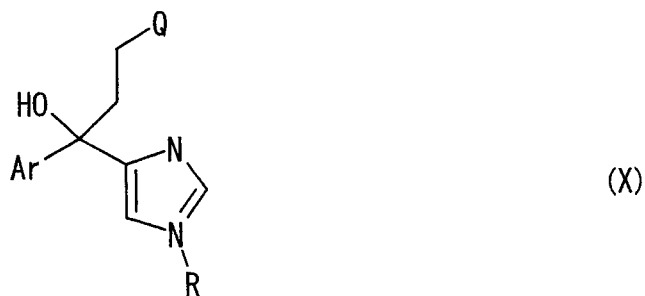


其中， R^6 和 R^7 可相同或不同，且各自独立地是氢原子或低级烷基， R 是保护基团， R' 是具有1-6个碳原子的低级烷基或芳烷基。

32. 一种制备下式化合物或其盐的方法，



其中 Ar 是任选被取代的芳环，所述方法包括将下式化合物或其盐进行环化反应，



其中， R 是保护基团， Q 是离去基团和 Ar 定义同上。

新咪唑衍生物、其制备方法及其用途

本申请是申请日为 20011116、申请号为 01819025.1、发明名称为“新咪唑衍生物、其制备方法及其用途”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及一种药物，尤其是，一种对甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶具有抑制活性的新稠合咪唑衍生物及其盐和其前药以及含有所述咪唑衍生物的药物组合物。本发明还涉及使用旋光拆分剂由新稠合咪唑衍生物的旋光异构体混合物制备旋光化合物的方法并涉及在该方法中制得的非对映异构体盐。本发明进一步涉及能有效合成新咪唑或稠合咪唑衍生物的旋光化合物的不对称合成方法。

背景技术

雄激素和雌激素，即性激素，表现出包括细胞分化和增殖在内的多种多样生理活性。另一方面，现已清楚，在某些疾病中，雄激素和雌激素起恶化因子作用。已知，甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶对体内雄激素生物合成的最后阶段起作用。也就是说，通过甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶使用由胆固醇产生的 17-羟孕烯醇酮和 17-羟孕酮作为底物来生产脱氢异雄甾酮和雄甾烯二酮。因此，抑制甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶的药剂可抑制雄激素的产生和抑制以雄激素作为底物而合成的雌激素的产生。这种药剂可用于预防和治疗雄激素和雌激素为恶化因子的疾病。雄激素和雌激素是恶化因子的疾病的实例包括前列腺癌、前列腺肥大、女子男性化、多毛症、男人型脱发、男性婴儿早熟、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、乳腺病、子宫肌瘤、子宫内膜异位、子宫的子宫内膜异位和多囊卵巢综合症等。

甾类化合物和非甾类化合物已被认为是甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂。例如，在 WO92/15404、WO93/20097、EP-A-288053 和 EP-A-413270 等中公开了甾类化合物。作为非甾类化合物，例如，JP-A-64-85975 公开了 (1H-咪唑-1-基)甲基-取代的苯并咪唑衍生物，WO94/27989、WO96/14090 和 WO97/00257 公开了咪唑衍生物，WO95/09157 公开了吡咯衍生物，US5,491,161 公开了 1H-苯并咪唑衍生物和 WO99/18075 公开了二氢萘衍生物。

一般而言,当药物制剂中含有的作为活性组分的化合物具有旋光异构体时,根据旋光异构体的不同,其药理学作用和药物动力学可以不同。在这种情况下,仅有其中一种旋光异构体被用作活性组分来达到加强活性的目的,以降低剂量或避免不期望的副作用等。为此,需要一种有效地选择性制备旋光化合物的方法,其中最适当的方法是通过使用旋光柱填料的液相色谱进行外消旋体的旋光拆分。当目标化合物是碱性或酸性化合物时,旋光拆分包括使用旋光酸或胺,通过酸-碱反应形成非对映异构体盐,并基于二者性质差异将形成的盐分离,这种旋光拆分方法是众所周知的一种工业方法,因为该方法比较容易获得高旋光纯度并能进行大规模生产。

此处使用的旋光性酸或胺全部作为旋光拆分剂报道。酒石酸一酰苯胺是其中一种酸性旋光拆分剂,是已知的能有效用于许多碱性化合物的旋光拆分的旋光拆分剂[J. Org. Chem., 33, 3993(1968)、JP-A-50-41870、JP-A-51-54566、JP-A-61-7238、JP-A-4-108773、JP-A-5-32620、JP-A-6-100502、JP-A-6-107602 和 JP-A-6-107604 等]。通过在,例如, J. Am. Chem. Soc., 70, 1352(1948); J. Org. Chem., 33, 3993(1968); JP-A-10-218847 和 JP-A-2001-89431 等中公开的方法,可以制得酒石酸一酰苯胺衍生物。

发明概述

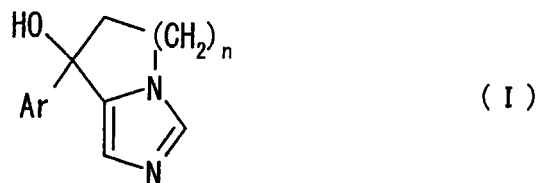
迄今为止,尚未得到适用于临床实践的甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂,需要对能非常有效地用作药物的甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂进行早期开发。因此,本发明的目的是提供一种用作药物的有效甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂和用作所述抑制剂的活性组分的化合物。本发明的目的还在于提供一种从旋光异构体混合物有效分离出预计高效的高旋光纯度化合物的方法,并通过该分离方法提供一种旋光化合物。本发明的目的还在于提供一种能有效合成所需旋光异构体的方法。

本发明的发明人进行了深入研究,试图发现一种优良的甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂,并找到了式(I)化合物,基于其独特的化学结构,该化合物出乎意料地具有优良的药物用途,特别是具有优异的甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制活性,并具有较低毒性和作为药品的良好特性。而且,他们还发现了一种通过使用旋光酸,从式(I)化合物的旋光异构体混合物中分离出

旋光化合物的方法，基于上述发现完成了本发明。

因此，本发明提供了：

[1] 下式化合物或其盐，



其中

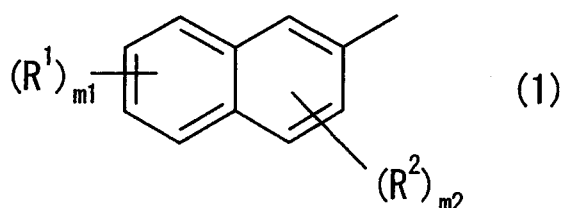
n 是 1-3 的整数；和

Ar 是任选被取代的芳环。

[2] 上述[1]的化合物，其中，Ar 是任选被取代的单环或双环芳稠环。

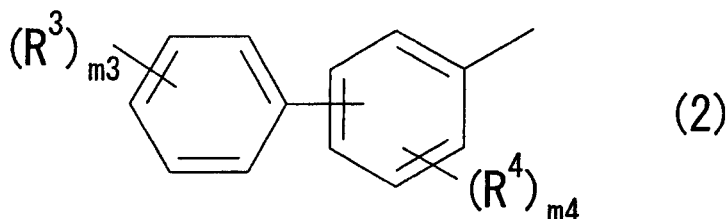
[3] 上述[1]的化合物，其中，Ar 是任选被取代的由 5-10 个原子构成的芳环，所述 5-10 个原子中包括 0-4 个作为成环原子的杂原子，所述芳环通过碳原子与式(I)中的稠合咪唑环相连。

[4] 上述[1]的化合物，其中，Ar 是下式基团，



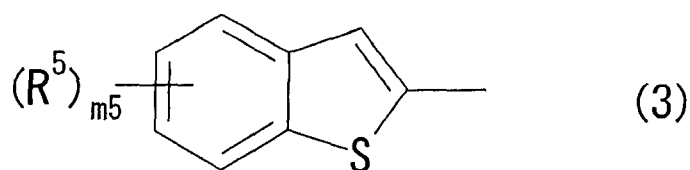
其中， m_1 是 1-4 的整数， m_2 是 0-3 的整数， R^1 和 R^2 可相同或不同，各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基；

下式(2)基团，



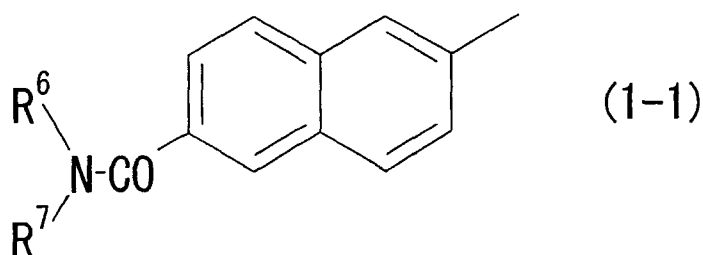
其中 m_3 是 1-5 的整数， m_4 是 0-4 整数， R^3 和 R^4 可相同或不同，且各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基；或

下式(3)基团，

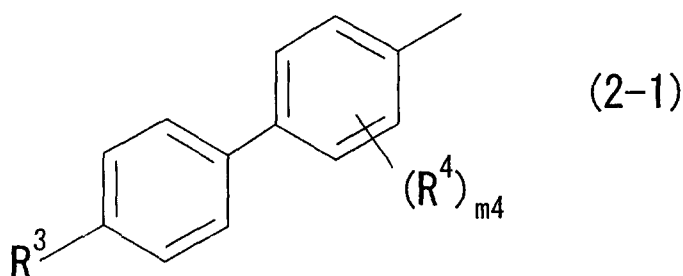


其中 m_5 是 1 - 4 整数, R^5 是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基。

[5] 上述[1]的化合物, 其中, Ar 是下式基团,

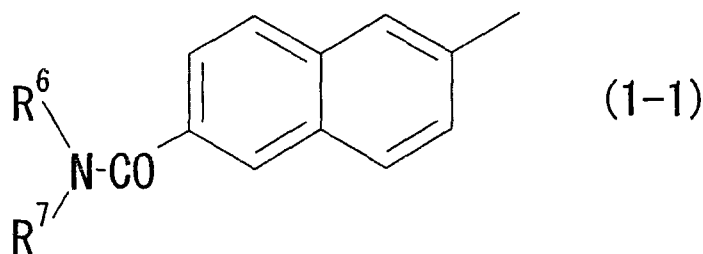


其中, R^6 和 R^7 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子或低级烷基; 或下式基团,



其中, m_4 是 0 - 4 整数, R^3 和 R^4 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基。

[6] 上述[1]的化合物, 其中, Ar 下式基团,



其中 R^6 和 R^7 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子或低级烷基。

[7] 上述[1]的化合物, 其中, 式(I)化合物选自下述化合物:

(±)-7-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇,

(±)-7-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-

醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-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、

(±)-N-乙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-异丙基-2-萘甲酰胺, 和

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

[8] 上述[1]的化合物, 其是空间构型为S构型的对映异构体。

[9] 上述[1]的化合物, 其是空间构型为R构型的对映异构体。

[10] 上述[1]的化合物, 其中, 式(I)化合物选自下述化合物:

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-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, 和

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

[11] 上述[1]的化合物, 其中, 式(I)化合物选自下述化合物:

(+)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-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、

(-)-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、

(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺, 和

(-)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

[12] 上述[1] - [11]化合物的前药。

[13] 含有上述[1] - [12]化合物或其前药的药物组合物。

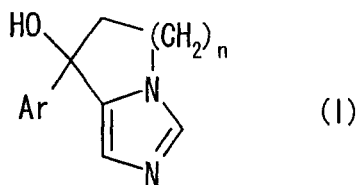
[14] 上述[13]的药物组合物, 其是甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制剂。

[15] 上述[13]的药物组合物, 其是抗肿瘤剂。

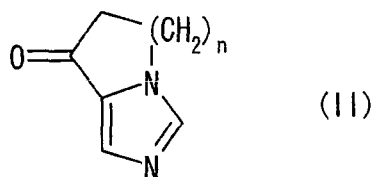
[16] 上述[13]的药物组合物, 其是用于预防或治疗乳腺癌或前列腺癌的药物。

[17] 含有上述[1] - [12]的化合物或其前药作为活性组分的用于降低雄激素的试剂, 该试剂与 LHRH 受体调制剂联合使用。

[18] 一种制备下式化合物或其盐的方法,



其中, Ar 是任选被取代的芳环, n 是 1 - 3 整数, 所述方法包括在金属或金属化合物存在下, 将下式化合物或其盐,

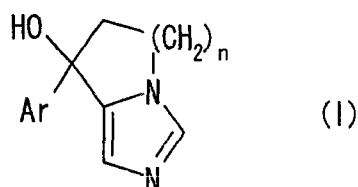


其中 n 定义同上, 与下式化合物或其盐反应,



其中, X 是离去基团且 Ar 定义同上。

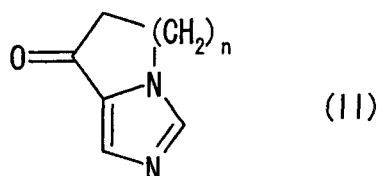
[19] 一种制备下式化合物或其盐的方法,



其中, Ar 是任选被取代的芳环, n 是 1-3 整数, 所述方法包括将下式化合物或其盐与金属化合物或金属反应,

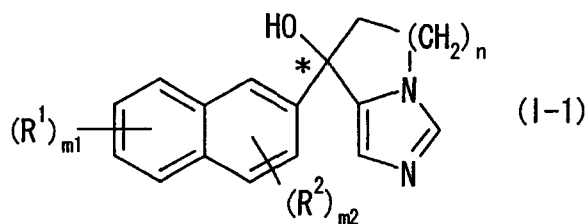


其中, X' 是氢原子或离去基团和 Ar 定义同上, 然后再与下式化合物或其盐反应,



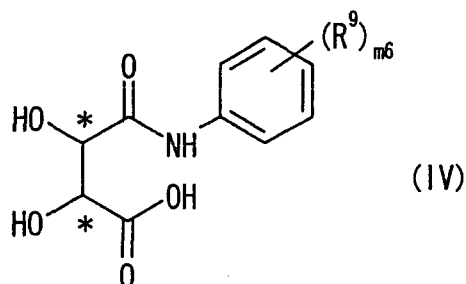
其中, n 定义同上。

[20] 一种制备式 (I-1) 化合物或其盐的旋光化合物的方法, 该方法包括将下式化合物的旋光异构体混合物,



其中 n 是 1-3 的整数, m1 是 1-4 的整数, m2 是 0-3 的整数, R¹ 和 R² 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子、任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子或任选被取代的烃基, 和 * 表示不对称碳原子的位置,

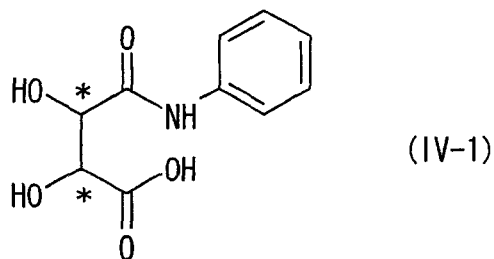
与下式化合物的旋光化合物反应,



其中每个 R⁹ 可相同或不同, 且各自独立地是氢原子, C₁₋₃ 烷基, C₁₋₃ 烷氧基, 羟基, 硝基, 诸如氟、氯、溴、碘的卤原子等, R⁹ 在苯环的任意位置进行取代, m6 是 0-3 整数和 * 表示不对称碳原子的位置,

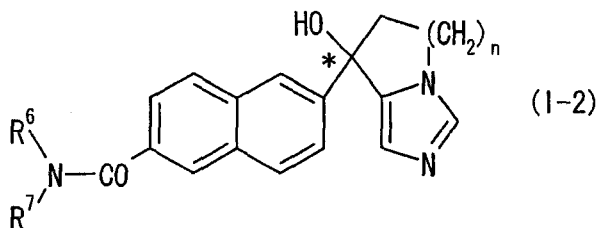
得到非对映体盐, 分离得到的非对映体盐, 分离出式 (I-1) 化合物的旋光化合物。

[21] 上述 [20] 的方法, 其中式 (IV) 化合物是下式的酒石酸一酰苯胺:



其中*表示不对称碳原子的位置。

[22] 上述[20]的方法，其中式(I-1)的旋光异构体混合物是用下式表示的旋光异构体混合物，



其中，n 是 1-3 整数， R^6 和 R^7 可相同或不同，且各自独立地是氢原子或低级烷基，*表示不对称碳原子的位置。

[23] 式(I-1)化合物和式(IV)化合物的非对映体盐。

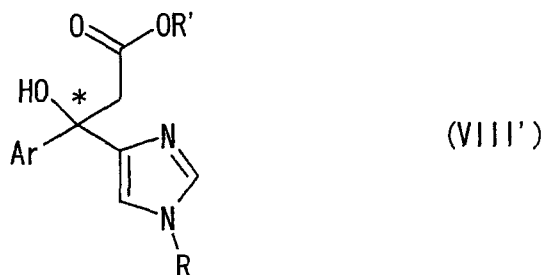
[24] 式(I-2)化合物和式(IV)化合物的非对映体盐。

[25] 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和旋光酒石酸一酰苯胺的非对映体盐。

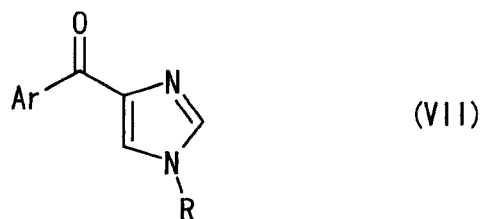
[26] (+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺的盐。

[27] 含有式(I-1)化合物的旋光化合物作为活性组分的药物组合物。

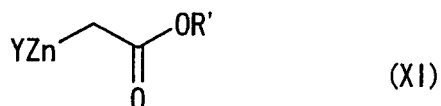
[28] 一种制备下式旋光化合物的方法，



其中，R 是保护基团，Ar 是任选被取代的芳环， R' 是具有 1-6 碳原子的低级烷基或是芳烷基，所述方法包括在手性配体存在下，将下式化合物或其盐，



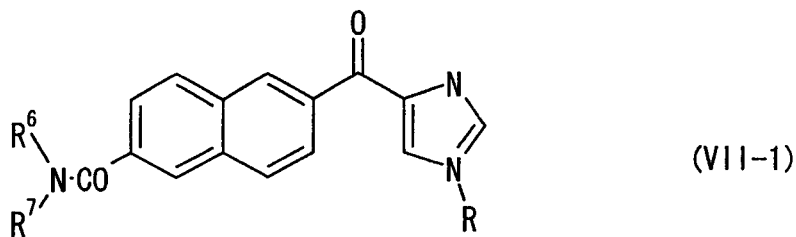
其中，各个符号的定义同上，
与下式化合物反应，



其中，Y 是卤原子，R' 定义同上。

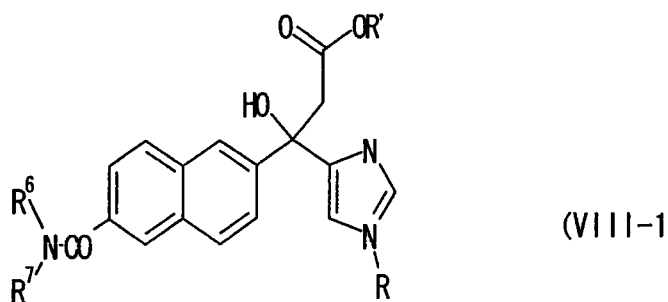
[29] 上述[28]的制备方法，其中手性配体是金鸡纳生物碱。

[30] 下式化合物或其盐，



其中，R⁶和 R⁷可相同或不同，且各自独立地是氢原子或低级烷基，R 保护基团。

[31] 下式化合物或其盐，

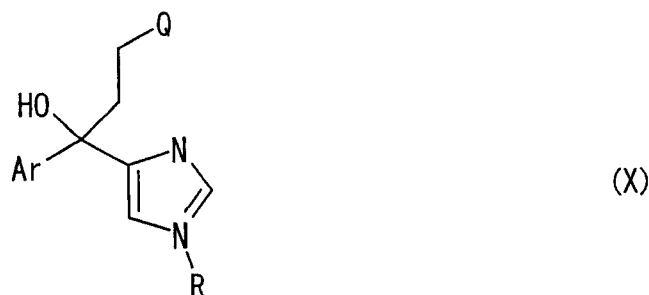


其中，R⁶和 R⁷可相同或不同，且各自独立地是氢原子或低级烷基，R 是保护基团，R 是具有 1 - 6 个碳原子的低级烷基或是芳烷基。

[32] 一种制备下式化合物或其盐的方法，



其中 Ar 是任选被取代的芳环，所述方法包括将下式化合物或其盐进行环化反应，



其中, R 是保护基团, Q 是离去基团和 Ar 定义同上。

发明详述

在本说明书中, 各结构式中的每个符号的定义如下。

n 是 1-3 的整数, 优选为 1。

m₁ 是 1-4 的整数, 优选为 1 或 2, 特别优选为 1。

m₂ 是 0-3 的整数, 优选为 0 或 1, 特别优选为 0。

m₃ 是 1-5 的整数, 优选为 1-3, 特别优选为 1。

m₄ 是 0-4 的整数, 优选为 0 或 1, 特别优选为 0。

m₅ 是 1-4 的整数, 优选为 1 或 2, 特别优选为 1。

m₆ 是 0-3 的整数, 优选为 0 或 1, 特别优选为 0。

由 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 表示的任选被取代的羟基的实例是未取代的羟基、低级烷氧基(例如, 诸如甲氧基、乙氧基和丙氧基的 C₁₋₄ 烷氧基)、低级烷酰氧基(例如, 诸如乙酰氧基和丙酰氧基的 C₁₋₄ 烷酰氧基)、任选取代的氨基甲酰氧基(例如, 未取代的氨基甲酰氧基和被 1 或 2 个 C₁₋₄ 烷基取代的氨基甲酰氧基, 如甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基、二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基和乙基甲基氨基甲酰氧基等)等。

由 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 表示的任选被取代的巯基的实例是未取代的巯基、低级烷硫基(例如, 诸如甲硫基、乙硫基和丙硫基的 C₁₋₄ 烷硫基)、低级烷酰硫基(例如, 诸如乙酰硫基和丙酰硫基的 C₁₋₄ 烷酰硫基)等。

由 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 表示的任选被取代的氨基的实例是未取代的氨基、低级烷基氨基(例如, 诸如甲基氨基、乙基氨基和丙基氨基的 C₁₋₄ 烷基氨基)、二(低级烷基)氨基(例如, 诸如二甲基氨基和二乙基氨基的二(C₁₋₄ 烷基)氨基)、C₁₋₄ 烷酰基氨基(例如, 乙酰基氨基和丙酰基氨基等)等。

由 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 表示的酰基实例是烷酰基(例如, 诸如甲酰基、乙酰基和丙酰基的 C₁₋₆ 烷酰基)、烷基磺酰基(例如, 诸如甲磺酰基和乙磺酰基)

基的 C_{1-4} 烷基磺酰基)、芳酰基(例如, 苯甲酰基、甲苯甲酰基、萘甲酰基等)、任选被取代的氨基甲酰基(例如, 诸如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基的一或二- C_{1-10} 烷基氨基甲酰基; 诸如苯基氨基甲酰基和二苯基氨基甲酰基的一或二- C_{6-14} 芳基氨基甲酰基; 诸如苄基氨基甲酰基和二苄基氨基甲酰基的一或二- C_{7-16} 芳烷基氨基甲酰基等)、任选被取代的氨磺酰基(例如, 诸如甲氨磺酰基、乙氨磺酰基、二甲氨磺酰基和二乙氨磺酰基等的单或二- C_{1-10} 烷基氨磺酰基; 诸如苯基氨磺酰基和二苯基氨磺酰基等的单或二- C_{6-14} 芳基氨磺酰基; 诸如苄基氨磺酰基和二苄基氨磺酰基等的单或二- C_{7-16} 芳烷基氨磺酰基等)等。

由 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 Y 表示的卤素实例是氟、氯、溴和碘。

由 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 表示的“任选被取代的烃基”的“烃基”的实例是链烃基或环烃基等。

链烃基的实例包括具有 1 - 10 个碳原子的直链或支链烃基等, 它们具体是烷基、烯基等。其中, 特别优选烷基。“烷基”的实例包括诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基和异己基等的 C_{1-10} 烷基等, 优选 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等)。“烯基”的实例包括诸如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基等 C_{2-10} 烯基等, 优选 C_{2-6} 烯基(例如, 乙烯基、1-丙烯基、烯丙基等)。“炔基”的实例包括诸如乙炔基、1-丙炔基和炔丙基等 C_{2-10} 炔基等, 优选为 C_{2-6} 炔基(例如, 乙炔基等)。

环烃基的实例包括具有 3 - 18 个碳原子的环烃基, 例如, 脂环烃基和芳烃基等。

“脂环烃基”的实例包括由 3 - 10 个碳原子构成的单环烃基和多环稠环烃基, 例如, 环烷基、环烯基以及它们与 C_{6-14} 芳基(例如, 苯等)的双环或三环稠环烃基。“环烷基”的实例包括诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基等的 C_{3-6} 环烷基等, “环烯基”的实例包括诸如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基等的 C_{3-6} 环烯基等。

“芳烃基”的实例包括由 6 - 18 个碳原子构成的单环芳烃基和稠合多环芳烃基等, 具体是诸如苯基、1-萘基、2-萘基、2-茚基和 2-蒎基等的 C_{6-14} 芳基, 优选 C_{6-10} 芳基(例如, 苯基等)等。

对于在“任选被取代的烃基”的“链烃基”中可能具有的取代基没有任何特别的限制。其实例包括卤原子、羟基、烷氧基、酰氧基、烷硫基、酰氨基、羧基、烷氧基羰基、氧代基、烷基羰基、环烷基、芳基和芳杂环基等。这些取代基在化学可接受的范围内在“链烃基”上进行取代，其中取代基的取代数为1-5，优选为1-3。当取代基的数目不小于2时，取代基可相同或不同。

对于在“任选被取代的烃基”的“环烃基”中可能具有的取代基没有任何特别的限制。其实例包括卤原子、羟基、烷氧基、酰氧基、烷硫基、烷基磺酰基、单或二烷基氨基、酰氨基、羧基、烷氧基羰基、炔基羰基、烷基、环烷基、芳基和芳杂环基等。这些取代基在化学上可接受的范围内在“环烃基”上进行取代，其中取代基的取代数为1-5，优选为1-3。当取代基的数目不小于2时，取代基可相同或不同。

“卤原子”的实例包括氟、氯、溴和碘等。“烷氧基”的实例包括诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基等的 C_{1-10} 烷氧基等。“酰氧基”的实例包括甲酰氧基和 C_{1-10} 烷基-羰基氧基(例如，乙酰氧基和丙酰氧基等)等。“烷硫基”的实例包括诸如甲硫基、乙硫基、丙硫基和异丙硫基等的 C_{1-10} 烷硫基等。“烷基磺酰基”的实例包括诸如甲磺酰基、乙磺酰基和丙磺酰基等的 C_{1-10} 烷基磺酰基等。“酰氨基”的实例包括甲酰基氨基、二甲酰基氨基和—或二- C_{1-10} 烷基-羰基氨基(例如，乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基和二乙酰氨基等)等。“—或二-烷基氨基”的实例包括类似于上述低级烷基氨基和二(低级)烷基氨基的基团实例。“烷氧基羰基”的实例包括诸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基和丁氧羰基等的 C_{1-10} 烷氧基-羰基等。“烷基羰基”的实例包括诸如乙酰基、丙酰基、丁酰基和戊酰基等的 C_{1-10} 烷基-羰基等。“炔基羰基”的实例包括诸如乙炔基羰基、1-炔丙基羰基和2-炔丙基羰基等的 C_{3-10} 炔基-羰基等。“环烷基”的实例包括诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基等的 C_{3-10} 环烷基等。“芳基”的实例包括诸如苯基、1-萘基和2-萘基等的 C_{6-14} 芳基等。“芳杂环基”的实例包括单环、双环或三环芳杂环基，所述芳杂环基除碳原子外，还含有1或2种杂原子，优选含有1-4个选自氮、氧和硫等的杂原子。具体地讲，可列举的芳杂环基是噁吩基、吡啶基、呋喃基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、

哒嗪基、四唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基等。“烷基”的实例包括诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基和戊基等的 C_{1-10} 烷基等。

上述“烃基”取代基可以在化学上可接收的范围内任选具有1-5个，优选1-3个下述取代基。该取代基的实例包括卤原子(例如，氟、氯和溴等)、羟基和 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基等)等。

由 R^6 和 R^7 表示的低级烷基的实例包括具有1-4个碳原子的直链、支链或环状烷基，它们具体是甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基和环丁基等。

由 R^9 表示 C_{1-3} 烷基的实例包括具有1-3个碳原子的直链或支链烷基，它们具体是甲基、乙基、正丙基和异丙基等。

由 R^9 表示 C_{1-3} 烷氧基的实例包括具有1-3个碳原子的直链或支链烷氧基，它们具体是甲氧基、乙氧基、正丙氧和异丙氧基等。

位于咪唑环R上的保护基可以是，例如，氨基保护基，其具体是 C_{7-10} 芳烷氧基甲基(例如，苄氧基甲基等)、 C_{1-6} 烷基羰基氧基甲基(例如，叔丁基羰基氧基甲基等)、 C_{6-12} 芳基磺酰基(例如，对甲苯磺酰基等)、二- C_{1-4} 烷基氨基磺酰基、三苯甲基等，每个氨基保护基实例可任选被取代，和甲酰基。保护基优选是苄氧基甲基和三苯甲基。保护基上的取代基可是卤原子(例如，氟、氯、溴和碘等)、 C_{1-6} 烷基-羰基(例如，乙酰基、丙酰基和戊酰基等)和硝基等，其中，取代基的数目为大约1-3。

位于R上的具有1-6个碳原子的低级烷基的实例包括具有1-6个碳原子的直链、支链或环状烷基，具体是甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基和环丁基等。

位于R上的芳烷基可以是苄基等。

位于X上的离去基团的实例包括卤原子(氯原子、溴原子和碘原子等)、烷基或芳基

磺酰基氧基(甲磺酰氧基、乙磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯磺酰氧基和对甲苯磺酰氧基等)等。

位于Q上的离去基团的实例是上文关于基团X所列举的那些离去基团。

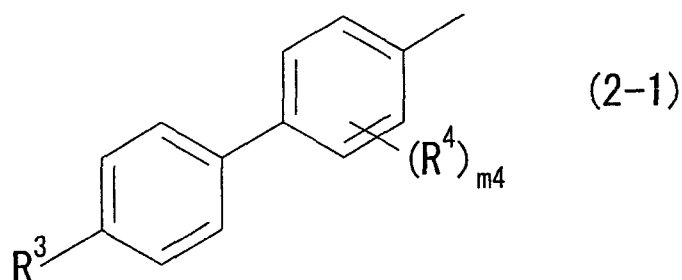
对于由Ar表示的任选被取代的芳环，可列举的是一个或多个任选被取代的单环或双环芳香稠环等。优选可列举的Ar是任选被取代的由5-10个原子构成的芳环，所述5-10个原子中包括0-4个杂原子作为成环原子，并且

所述芳环不是通过杂原子而是通过碳原子与式(I)中的稠合咪唑环相连。

对于由Ar表示的任选被取代的芳环上的取代基,可列举的是任选被取代的羟基、任选被取代的巯基、任选被取代的氨基、酰基、卤原子和任选被取代的烃基。对于“任选被取代的羟基”、“任选被取代的氨基”“酰基”、“卤原子”和“任选被取代的烃基”,各自可列举的实例是上文关于 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 所列举的基团。

在式(I)中,优选Ar是式(1)基团和式(2)基团,特别优选Ar是式(1)基团。在式(1)基团中,更优选式(1-1)基团,在式(1-1)基团中, R^6 和 R^7 同时是氢原子的式(1-1)基团和 R^6 和 R^7 中之一是氢而另一个是甲基或乙基的式(1-1)基团是特别优选的。

在式(2)基团中,更优选下式基团,



其中,每个符号的定义同上,且在式(2-1)基团中,特别优选 m_4 为0且 R^3 是卤原子的式(2-1)基团。

本发明化合物(I)的优选实例包括如下化合物:

(±)-7-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(±)-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、

(±)-N-环丙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(±)-N-乙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(±)-N-环丁基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-异丙基-2-萘甲酰胺、

(±)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(+)-7-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-7-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(+)-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、

(+)-N-环丙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(+)-N-乙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(+)-N-环丁基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-异丙基-2-萘甲酰胺、

(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(-)-7-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

(-)-7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇、

醇、

(-)-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、

(-)-N-环丙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(-)-N-乙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(-)-N-环丁基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺、

(-)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-异丙基-2-萘甲酰胺和

(-)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺。

本发明式(I)化合物可以形成盐,所述盐的实例是酸加成盐,例如,无机酸盐(例如,盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐和磷酸盐等)和有机酸盐(例如,乙酸盐、三氟醋酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐等)等。

式(I)化合物和其盐可以是水合物,其包括在本发明范围内。下文中,化合物(I)也包括其盐和水合物。

化合物(I)的前药是指一种化合物,该化合物在体内通过与酶、胃酸等反应,转化成具有甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶抑制作用的化合物(I)。

作为化合物(I)的前药,优选化合物(I)的咪唑氮被酰化或烷基化的化合物[例如,二甲基氨基磺酰化、乙酰氧基甲基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基甲基化、三甲基乙酰氧基甲基化或苄氧基甲基化的化合物等],和化合物(I)的羟基被酰化、烷基化、磷酸基化、硫酸化、硼酸化的化合物[例如,化合物(I)的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、三甲基乙酰化、丁二酰化、富马酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化等的化合物]等。这些化合物可用本身已知的方法制得。

化合物(I)的前药可以是其本身或是可药用盐。当化合物(I)的前药具有诸如羧基等酸性基团时,所述盐的实例包括其与无机碱(例如,诸如钠、钾等碱金属,诸如钙、镁等碱土金属,诸如锌、铁、铜等过渡金属等)形成的盐、其与有机碱(例如,诸如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、

二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、N, N' -二苄基乙二胺等有机胺, 诸如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸等)形成的盐等。

当化合物(I)的前药具有诸如氨基等碱性基团时, 所述盐的实例是其与无机酸和有机酸(例如, 盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、碳酸、重碳酸(bicarbonic acid)、甲酸、醋酸、丙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、丁二酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸等)形成的盐, 与诸如天冬氨酸和谷氨酸等酸性氨基酸形成的盐等。

化合物(I)的前药可以是水合物或非水合物。

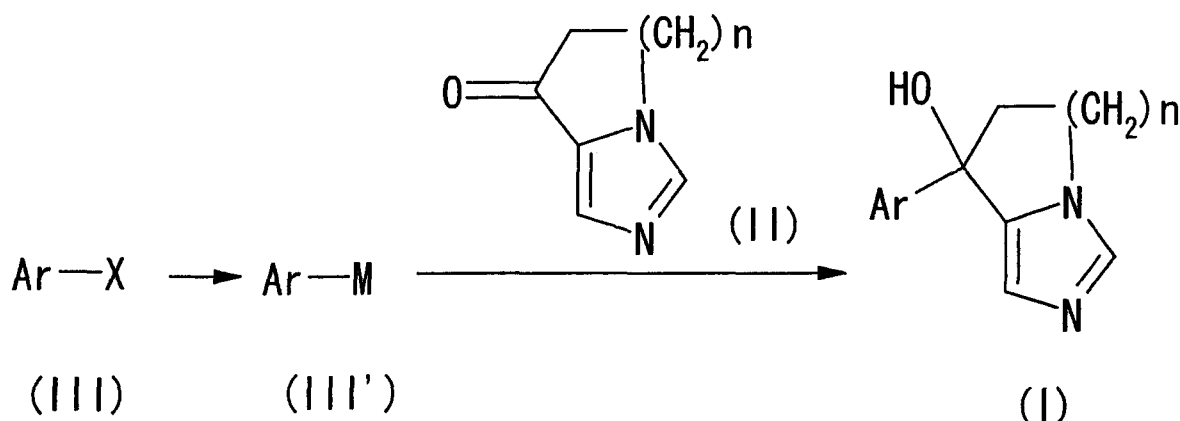
当分子中具有一个或多个不对称碳原子时, 本发明包括由不对称碳原子导致的R构型化合物和S构型化合物。

至于化合物(I), 其中与羟基相连的碳原子的绝对构型为S构型的化合物是优选化合物。

在本说明书各式所示的化合物中, 具有碱性基团或酸性基团的化合物可与酸或碱形成加成盐。所述与酸或碱形成的加成盐的实例是上文列举的化合物(I)的加成盐。下文中, 各式所示化合物, 包括其盐在内, 都简称为化合物(式符号)。例如, 式(II)化合物和其盐简称为化合物(II)。

化合物(I)可通过, 例如, 下述方法制得。

可使用如化合物(I)所列举的游离形式或盐形式的原料化合物和合成中间体, 或作为反应混合物或用已知方法分离后进行反应。



其中, M是金属或其盐, 其它符号定义同上。

M表示的金属的实例包括锂和镁等, 金属盐的实例包括诸如氯化镁和溴化镁等的金属卤化物等。

X表示的离去基团的实例是卤原子(氯原子、溴原子、碘原子等)、烷基或芳基磺酰基氧基(甲磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基、苯磺酰氧基和对甲苯

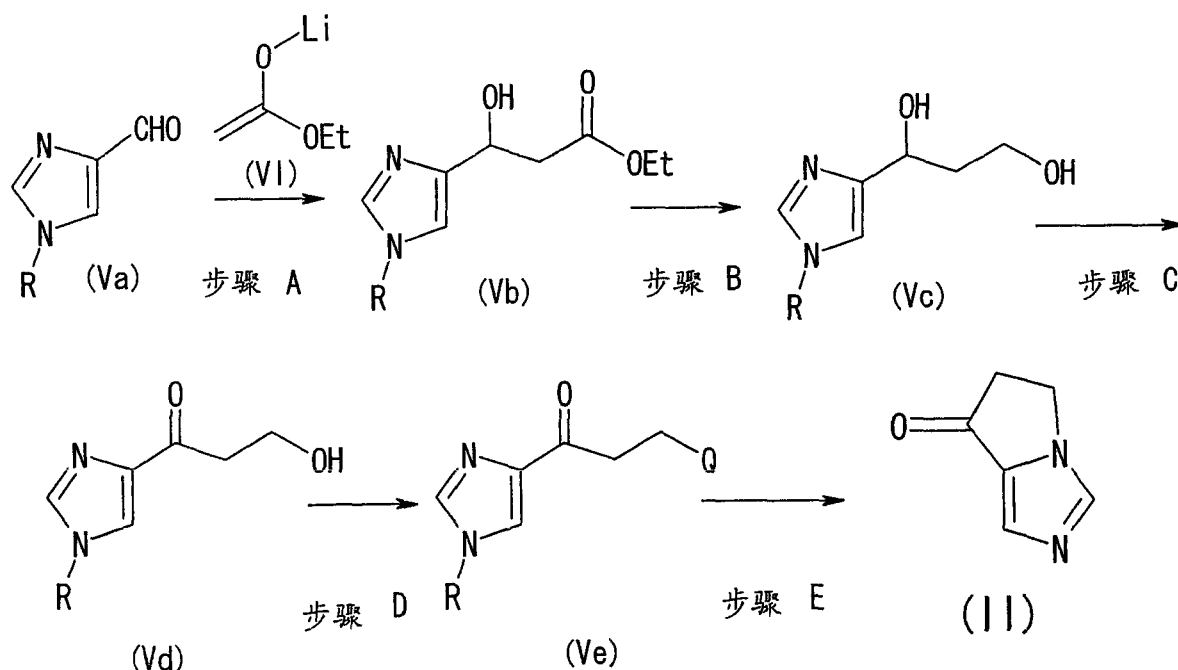
磺酰氧基等)等。

通过与诸如烷基锂等的金属化合物或与诸如镁等的金属反应,将化合物(III)转化成化合物(III'),然后与化合物(II)反应,可制得化合物(I)。

上述反应中使用的烷基锂的实例包括诸如正丁基锂、仲丁基锂和叔丁基锂等的 C_{1-4} 烷基锂,其中,特别优选正丁基锂。上述反应中烷基锂的用量为原料化合物(III)的1-2当量,优选为1-1.2当量。反应温度为 -120°C - 0°C ,优选为 -100°C - -20°C 。优选反应溶剂为THF和甲苯等。当X是卤原子时,与镁反应得到格利雅试剂(III'),该试剂与化合物(II)反应。当镁与化合物(III)反应时,反应温度为 -40°C - 60°C ,优选为 -20°C - 40°C 。反应时间为5分钟-约20小时。

在上述反应中,当使用烷基锂来制备化合物(III')时,烷基锂与三氟化2-溴苯反应产生阴离子(三氟化苯阴离子),该阴离子的存在提高了反应收率。

例如,可用下述方法合成化合物(II):

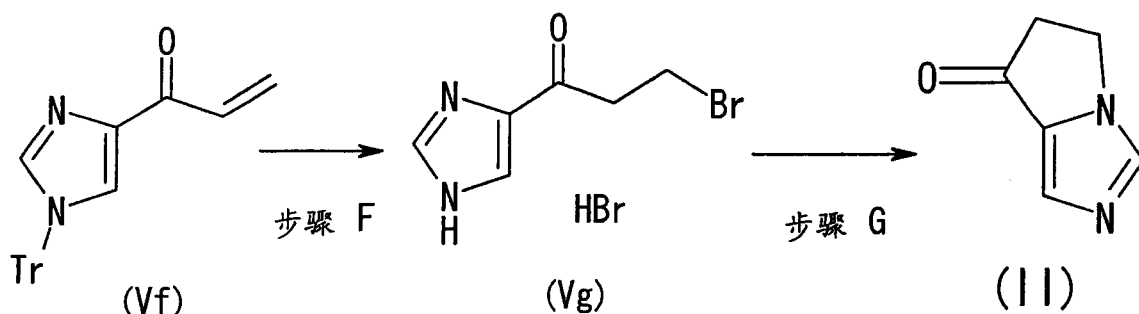


其中,R是保护基(例如,三苯甲基)和Q是离去基团(例如,甲磺酰氧基和对甲苯磺酰氧基等)。

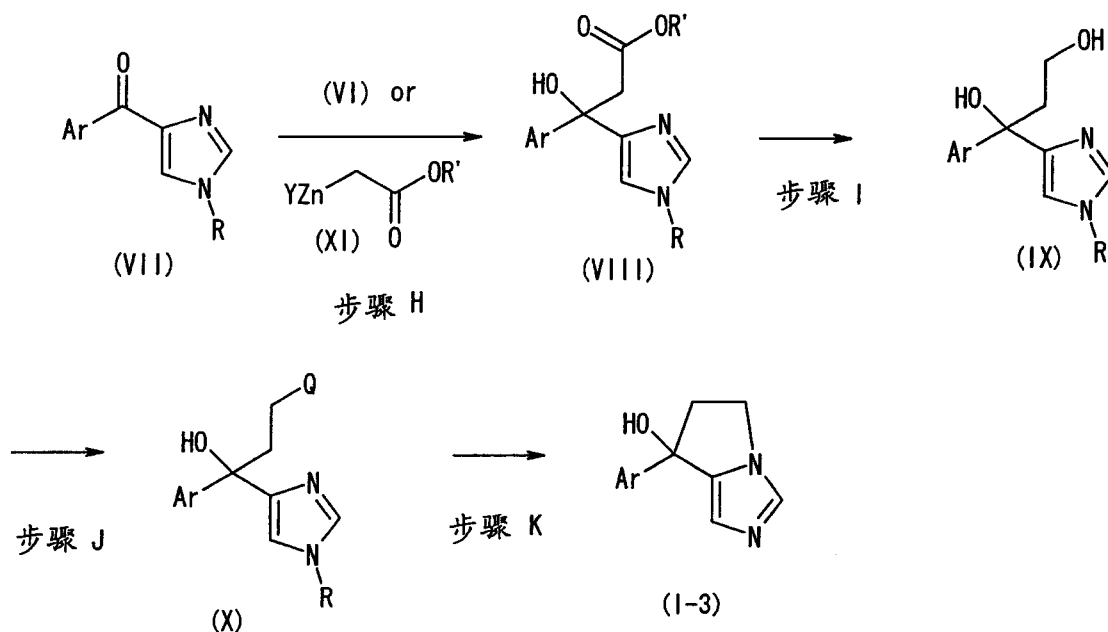
在步骤A中,将通过用二异丙基氨基化锂处理乙酸乙酯得到的锂盐(VI)与化合物(Va)反应,得到化合物(Vb)。反应温度为 -80°C - -40°C ,优选为 -80°C - -60°C 。还原酯基后,使用诸如二氧化锰等氧化剂,可得到化合物(Vd)。而且,通过将醇转化成诸如甲磺酸酯等离去基团,并在碱存在下进行加热

处理,可制得化合物(II)。

也可用下述方法制备化合物(II):



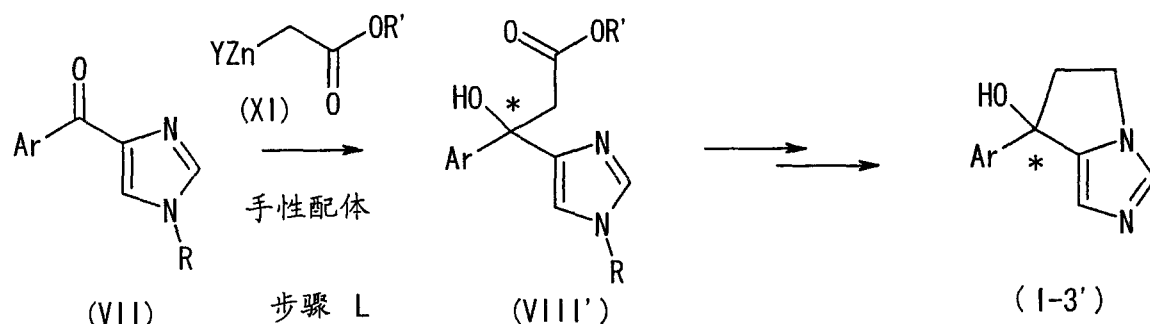
将期刊(Cristiane Poupat 等, Tetrahedron vol. 56, 2000, pp. 1837-1850)中描述的化合物(Vf)用氢溴酸处理,使其转化成化合物(Vg),并用碱处理,得到化合物(II)。至于碱,优选吡啶、三乙胺等。反应温度为 $0^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$, 优选为 $30^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ 。



其中, Y 是卤素(碘、溴、氯), R' 是具有 1-6 个碳原子的低级烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等)、芳烷基(例如, 苄基等), 其它符号定义同上。

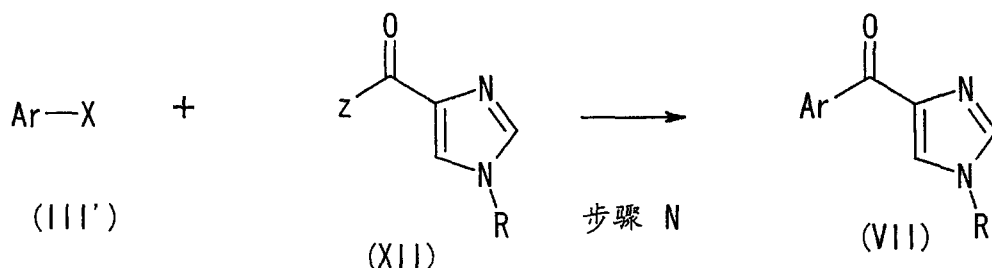
在步骤 H 中, 将化合物(VII)与锂盐(VI)或有机锌化合物(XI)反应得到化合物(VIII)。当与锂盐(VI)进行反应时, 反应温度为 $-80^{\circ}\text{C} - 0^{\circ}\text{C}$, 优选为 $-60^{\circ}\text{C} - -40^{\circ}\text{C}$ 。当化合物(VII)与有机锌化合物(XI: 雷福尔马茨基试剂)反应得到化合物(VIII)时, 反应温度为 $-80^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$, 优选为 $-40^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$ 。采用期刊(Alois Fürstner, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, vol. 32, pp. 164-189)中描述的方法, 可制得雷福尔马茨基试剂。通过还原化合物

(VIII)的酯基,可得到化合物(IX)。该反应使用的还原剂的实例是氢化铝锂、氢硼化钠和氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠[Red-Al™]等。反应温度为 -40°C – 30°C ,优选为 -20°C – 0°C 。而且,通过将化合物(IX)的醇基转化成诸如甲磺酸酯、卤素(溴、氯等)等离去基团,得到化合物(X),在有碱或无碱存在下,将所得化合物加热,可得到化合物(I-3)。上述环化反应中使用的碱优选为三乙胺、乙基二异丙基胺等。反应温度为 30°C – 120°C ,优选为 50°C – 80°C 。至于反应溶剂,优选甲苯、乙腈、甲醇、乙醇和其混合溶剂等。



在步骤H中,在合适的手性配体存在下,通过将化合物(VII)与有机锌化合物(XI)反应,制得旋光化合物(VIII')。至于手性配体,可列举的是旋光氨基醇衍生物和旋光胺衍生物。旋光氨基醇衍生物的实例包括诸如辛可宁、辛可尼定、奎尼定和奎宁等的金鸡纳生物碱,N-甲基麻黄碱,降麻黄碱,3-外-(二甲基氨基)异冰片,1-甲基-2-吡咯烷甲醇,1-苄基-2-吡咯烷甲醇和2-[羟基(二苯基)甲基]-1-甲基吡咯烷等。旋光胺的实例包括金雀花碱等。通过使用合适的手性配体,可制得所需空间构型的化合物(VIII')。在类似于将化合物(VIII)转化成化合物(I-3)的反应条件下,可将旋光化合物(VIII')转化成旋光化合物(I-3')。

根据W099/54309中描述的方法,可得到上述反应的原料化合物(VII)。也可通过化合物(III')和化合物(XII)的一步反应得到化合物(VII)。



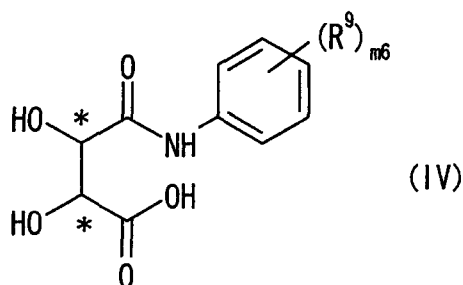
其中,Z是被取代的氨基(例如,二甲基氨基、N-甲基-N-甲氧基氨基、吗啉代、哌啶子基等),其它符号定义同上。

该反应可在化合物(II)与化合物(III')反应的相同反应条件下进行

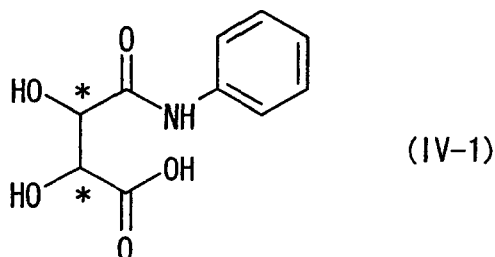
行。

通过使用手性柱(例如, CHIRALPAK AD, Daicel Chemical Industries, Ltd.), 可对化合物(I)进行有效旋光拆分。而且, 与旋光酸形成了非对映体盐, 利用其溶解度差异, 可分离出目标旋光化合物。

下文将详细描述一种优选分离本发明旋光化合物的方法, 即, 制备化合物(I)的旋光化合物, 尤其是制备式(I-1)化合物的旋光化合物的方法。本发明的特征在于, 使用下式(IV)的旋光化合物作为旋光拆分剂,



特别优选使用式(IV-1)酒石酸一酞苯胺(tartranilic acid),



下文说明将酒石酸一酞苯胺用作旋光拆分剂的情形。

采用已知方法, 例如, 采用 J. Am. Chem. Soc., 70, 1352 (1948), J. Org. Chem., 33, 3993 (1968), JP-A-10-218847 和 JP-A-2001-89431 中描述的方法, 或采用 JP-A-10-218847 中描述的方法, 可制得本发明使用的酒石酸一酞苯胺拆分剂的(-)-化合物和(+)-化合物。(-)-酒石酸一酞苯胺和(+)-酒石酸一酞苯胺都可用作拆分剂。

使用旋光酒石酸一酞苯胺, 通过下述步骤, 可对式(I)化合物, 特别是式(I-1)化合物的旋光异构体混合物进行旋光拆分。下文将详细描述的实例化合物, 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, 是作为式(I)化合物, 特别是式(I-1)化合物的一个例子来进行说明。本发明中, 旋光异构体混合物不仅包括含有等量(+)-化合物和(-)-化合物的外消旋混合物, 而且还包括含有一种旋光异构体的量大大超过另一种旋光异构体的量的混合物。

在合适溶剂中，首先由 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的旋光异构体混合物与旋光酒石酸一酰苯胺形成非对映体盐。此处沉淀出的几乎不溶解的盐含有摩尔比为 1:2 的 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和酒石酸一酰苯胺。

当用 (-)-酒石酸一酰苯胺作为拆分剂时，与 (+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺形成了几乎不溶解的盐，该盐可以结晶的形式分离出来。当用 (+)-酒石酸一酰苯胺作为拆分剂时，与 (-)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺形成的几乎不溶解的盐沉淀出来，除去沉淀后，(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺以游离形式或盐的形式从母液中分离出来。

酒石酸一酰苯胺的用量为 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺用量的 0.1 - 4 倍摩尔，优选为 1 - 2 倍摩尔。也可以将诸如盐酸、硫酸和磷酸等无机酸或诸如乙酸、丙酸、富马酸和马来酸等有机酸与拆分剂同时使用，以得到上述摩尔比。

用来溶解 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和酒石酸一酰苯胺的优选溶剂不会导致这些化合物产生化学变化，并使其中形成的一种非对映体盐较少溶解。例如，可单独或混合使用水，诸如甲醇、乙醇、1-丙醇和 2-丙醇等的醇，诸如乙醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、四氢吡喃和 1,2-二甲氧基乙烷等的醚，诸如丙酮和 2-丁酮等的酮，诸如乙腈等的腈，诸如乙酸甲酯和乙酸乙酯等的酯，诸如戊烷和己烷等的烃和诸如甲苯和二甲苯等的芳烃等。其用量一般为 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺用量的 1 - 500 倍，优选为 1 - 200 倍。温度一般为 15℃ 或更高，并可以是低于所用溶剂沸点的任何温度。

形成非对映体盐后，通过冷却或浓缩可以将其中一种盐结晶。根据情况，仅通过室温静置即可将较少溶解的盐沉淀出来，而无需进行冷却或浓缩。

采用诸如过滤、离心分离等常规固-液分离方法，易于将沉淀的非对映体盐分离出来。通过诸如重结晶等的已知方法，可使分离出的非对映体

盐结晶达到所需的较高纯度。在除去较少溶解的盐后，也可以游离形式或其盐的形成从母液中分离出旋光化合物。

用任何已知方法可将得到的盐分解。例如，用碱或酸的水溶液处理该盐可达到目的。一般，使用诸如氢氧化钠水溶液、碳酸氢钠水溶液等碱水溶液进行处理，并通过固-液分离法，如过滤和离心分离，或用有机溶剂萃取等，来处理释放出的旋光的 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。一般在-10℃ - 约 25℃用碱处理，碱用量为盐的 1-5 倍摩尔。碱浓度为 1-50 重量%，优选为 1-20 重量%。

在分离出 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺后，用酸，如盐酸、硫酸等，酸化碱性水层，可以回收利用的旋光酒石酸一酰苯胺拆分剂。

除了 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺外，用与上述相同的方法，将式(I)化合物，特别是式(I-1)化合物用诸如酒石酸一酰苯胺等式(VI)旋光拆分剂处理，得到旋光化合物。

当以游离形式得到本发明化合物时，可用常规方法将其转化成盐，当得到的是本发明化合物的盐时，可用常规方法将其转化成游离形式或转化成另一种盐。

根据已知方法，如相转移、浓缩、溶剂萃取、分馏、结晶、重结晶和色谱法等方法，可从反应混合物中分离和提纯得到的化合物及其旋光化合物。

在上述各反应中，保护基可用于保护所述化合物或其盐的氨基、羧基和羟基经历反应，但却不参与反应，其中，通过已知方法可接上或除去保护基。

作为氨基保护基，可列举的实例是甲酰基和 C₁₋₆烷基-羰基(例如，乙酰基、丙酰基等)、苯基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基等)、苯氧基羰基、C₇₋₁₀芳烷氧基-羰基(例如，苯基-C₁₋₄烷氧基-羰基，如苄氧基羰基等)、三苯甲基、邻苯二甲酰基和 N,N-二甲基氨基亚甲基，所有保护基任选被取代。取代基的实例包括卤素(例如，氟、氯、溴、碘等)、甲酰基、C₁₋₆烷基-羰基(例如，乙酰基、丙酰基、戊酰基等)、硝基等，其中取代基的数目约为 1-3。

作为羧基保护基，可列举的实例是 C₁₋₆烷基(例如，甲基、乙基、丙基、

异丙基、丁基、叔丁基等)、苯基、三苯甲基、甲硅烷基等,所有保护基任选被取代。取代基的实例包括卤原子(例如,氟、氯等)、甲酰基、 C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基、戊酰基等)、硝基等,其中取代基的数目约为1-3。

作为羟基保护基,可列举的实例是 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等)、苯基、 C_{7-10} 芳烷基(例如,诸如苄基等的苯基- C_{1-4} 烷基)、甲酰基、 C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基等)、苯氧基羰基、苯甲酰基、(C_{7-10} 芳烷基氧基)羰基(例如,诸如苄氧基羰基等的苯基- C_{1-4} 烷基氧基-羰基)、吡喃基、呋喃基或甲硅烷基等,所有保护基任选被取代。取代基的实例包括卤素(例如,氟、氯等)、 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基)、苯基、 C_{7-10} 芳烷基(例如,诸如苄基等的苯基- C_{1-4} 烷基)、硝基等,其中取代基的数目约为1-4。

为除去保护基,使用本身已知的方法或其类似方法。例如,一种方法,包括用酸、碱、还原、紫外线照射、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、氟化四丁基铵和醋酸钨等进行处理。

通过与酸形成盐,能以稳定结晶的形式得到化合物(I)。所述盐在水中溶解度高并具有优异的口服吸收性。至于所述酸,优选诸如富马酸、草酸、苹果酸等有机酸,特别优选富马酸。

化合物(I)和其前药(下文统称为本发明化合物)具有优异的药效并显示特别优异的甾族化合物 $C_{17,20}$ -裂解酶-抑制活性。本发明化合物具有低毒性和较低副作用。因此,可用于哺乳动物(例如,人类、小牛、马、猪、狗、猫、猴子、小鼠、大鼠等,特别是人类),例如,可用作(i)雄激素或雌激素降低剂或(ii)用于治疗或预防诸如与雄激素或雌激素有关的下述各种疾病的药剂,例如,(1)原发癌、恶性肿瘤(例如,前列腺癌、乳癌、子宫癌、卵巢癌等)的转移或复发、(2)伴随癌的各种症状(例如,疼痛、恶病质等)和(3)前列腺肥大、女子男性化、多毛症、男人型脱发、男性婴儿早熟、子宫内膜异位、子宫肌瘤、子宫的子宫内膜异位、乳腺病和多囊卵巢综合症等。

在本说明书中,雄激素或雌激素降低剂是指能抑制雄激素的形成和能抑制随后的雌激素(雌激素以雄激素作底物而合成)的形成的药物。

本发明化合物即使单独使用也具有优异的效果。当与不同的药剂或疗

法联合应用时，其效果还可以进一步加强。至于联合应用的药物和疗法，可列举(但不限于)，例如，“性激素剂(激素制剂)”、“烷基化剂”、“抗代谢物”、“制癌抗生素”、“植物生物碱”、“免疫治疗剂”和“对细胞生长因子和其受体具有抑制作用的药剂”等(下文简称为联合药物)。除了联合使用之外，也可将本发明化合物和那些与本发明化合物联合使用时能提供更好效力(具体讲，是下文列举的各种效力)的不同化合物包含在一个单一制剂中形成混合物。

“激素制剂”的实例包括磷雌酚、己烯雌酚、氯烯雌醚、甲羟孕酮醋酸酯、甲地孕酮醋酸酯、氯地孕酮、环丙孕酮醋酸酯、达那唑、烯丙雌醇、孕三烯酮、美帕曲星、雷洛昔芬、左美洛昔芬、抗雌激素(例如，柠檬酸他莫昔芬和柠檬酸托瑞米芬等)、避孕丸、美雄烷、睾内酯、氨鲁米特、LHRH受体调节剂[LH-RH受体激动剂(例如，醋酸戈舍瑞林、醋酸布舍瑞林和醋酸亮丙瑞林等)、LH-RH受体拮抗剂(例如，加尼瑞克、西曲瑞克和 abarelix 等)]、屈洛昔芬、环硫雄醇、磺酸炔雌醇、芳香酶抑制剂(例如，盐酸法罗唑啉、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、优罗唑、福麦斯坦等)、抗雄激素(例如，氟他胺、比卡鲁胺和尼鲁米特等)、 5α -还原酶抑制剂(例如，非那司提和依立雄胺等)、肾上腺皮质激素制剂(例如，氢化可的松、地塞米松、氢化泼尼松、倍他米松和氟羟泼尼松龙等)、雄激素合成抑制剂(例如，abiraterone 等)和类维生素 A 和延迟类维生素 A 代谢的药剂(例如，利阿唑等)等。

“烷基化剂”的实例包括氮芥、盐酸氮芥 N-氧化物、chlorambucil、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、卡波醌、英丙舒凡甲苯磺酸盐、白消安、盐酸尼莫司汀、二溴甘露醇、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、曲他胺、卡莫司汀、罗氮芥、链佐星、哌泊溴烷、依托格鲁、卡铂、顺铂、miboplatin、nedaplatin、奥沙利铂、六甲蜜胺、安巴司丁、二溴螺氯铵、福莫司汀、泼尼莫司汀、嘌嘧替派、ribomustin、替莫唑胺、曲奥舒凡、氯乙环磷酸胺、净司他丁 stimalamer、阿多来新、cystemstin 和 bizelesin 等。

“抗代谢物”的实例包括巯嘌呤、6-巯嘌呤苷、巯嘌呤苷、甲氧蝶呤、依诺他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷磷酸盐、盐酸安西他滨、5-FU 药剂(例如，氟尿嘧啶、替加氟、UFT、脱氧氟尿苷、卡莫氟、galocitabine、emitefur

等)、氨蝶呤、亚叶酸钙、硫鸟嘌呤、苄氨硫嘌呤、甲酰四氢叶酸钙、左旋甲酰四氢叶酸钙、克拉曲滨、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司它丁、吡曲克李、碘苷、米托胍脞、噻唑呋啉等。

“制癌抗生素”的实例包括放线菌素 D、放线菌素 C、丝裂霉素 C、色霉素 A₃、盐酸博莱霉素、硫酸博莱霉素、硫酸培洛霉素、盐酸道诺红菌素、盐酸阿霉素、盐酸阿柔比星、盐酸吡柔比星、盐酸表柔比星、新制癌菌素、光神霉素、肉瘤霉素、嗜癌素、米托坦、盐酸佐柔比星、盐酸米托蒽醌和盐酸伊达比星等。

“植物生物碱”的实例包括依托泊苷、磷酸依托泊苷、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、硫酸长春地辛、替尼泊苷、紫杉醇和长春瑞宾等。

“免疫治疗剂”(BRM)的实例包括溶链菌、云芝多糖、西佐喃、香菇多糖、乌苯美司、干扰素、白介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素、淋巴毒素、卡介苗、短小棒状杆菌、左旋咪唑、多糖 K、丙考达唑等。

作为在“抑制细胞生长因子和其受体的作用的药剂”中的“细胞生长因子”可以使用任何物质，只要该物质能够增强细胞增殖。一般，列举的上述因子实例为分子量不超过 20,000 且在低浓度结合受体时能够生效的肽。其具体实例包括(1)EGF(表皮生长因子)或与 EGF 具有基本相同活性的物质[例如，EGF、heregulin(HER2 配体)等]、(2)胰岛素或与胰岛素具有基本相同活性的物质[例如，胰岛素、IGF(胰岛素样生长因子)-1 和 IGF-2 等]、(3)FGF(成纤维细胞生长因子)或与成纤维细胞生长因子具有基本相同活性的物质[例如，酸性 FGF、碱性 FGF、KGF(角质细胞生长因子)、FGF-10 等]、(4)其它细胞生长因子[例如，CSF(集落刺激因子)、EPO(红细胞生成素)、IL-2(白介素-2)、NGF(神经生长因子)、PDGF(血小板源生长因子)、TGFβ(转化生长因子β)、HGF(肝细胞生长因子)、VEGF(血管内皮生长因子)等]等。

“细胞生长因子受体”可以是任何受体，只要该受体具有与上述细胞生长因子结合的能力。其具体实例包括 EGF 受体、HER2(heregulin 受体)、胰岛素受体、IGF 受体、FGF 受体-1、FGF 受体-2 等。

“抑制细胞生长因子作用的药剂”的实例包括抗细胞生长因子和其受体的抗体，例如，EGF 受体抗体(例如，cetuximab)和 HER2 抗体(例如，herceptin)；诸如 Iressa(EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂)、TAK-165(HER2 酪

氨酸激酶抑制剂)、GW2016 (EGF 受体/HER2 酪氨酸激酶抑制剂) 等的酪氨酸激酶抑制剂; 抑制细胞生长因子和其受体表达的核酶; 反义药剂等。

除了上述药剂外, 还可使用 L-天冬酰胺酶、醋葡醛内酯、盐酸甲基苄肼、原卟啉钴络合物、血卟啉钠汞剂、拓扑异构酶 I 抑制剂(例如, 伊立替康、托泊替康等)、拓扑异构酶 II 抑制剂(例如, 索布佐山等)、分化诱导剂(例如, 类维生素 A、维他命 D 等)、血管生成抑制剂、 α -阻断剂(例如, 盐酸他索罗辛等)等。

在给药本发明化合物进行化疗的同时, 例如, 可以联合应用除化疗法以外的治疗方法, 诸如包括睾丸切除术的手术、温热疗法、放射疗法等。

特别地, 当与诸如 LHRH 受体激动剂(例如, 乙酸戈舍瑞林、乙酸布舍瑞林、乙酸亮丙瑞林等)和 LHRH 受体拮抗剂(例如, 加尼瑞克、西曲瑞克、abarelix 等)的 LHRH 受体调节剂(LHRH 调节剂)联合使用时, 本发明化合物能更有效地除去血液中的雄激素或雌激素。

本发明化合物对甾族化合物 $C_{17, 20}$ -裂解酶具有高选择性并对诸如 CYP3A4 的药物代谢酶影响较小。因此, 本发明化合物可以很好地用作安全药剂, 其对联合药物的限制很少。

对于化合物(I)和联合药物的混合使用, 化合物(I)和联合药物的给药时间没有限制, 可以将化合物(I)和联合药物同时对给药对象给药或延迟给药。联合药物的剂量可类似于临床剂量, 并可根据给药对象、给药途径、疾病和各综合因素等, 适当决定剂量。

化合物(I)和联合药物的给药方式没有特别限制, 仅需在给药时将化合物(I)和联合药物联合即可。可列举的上述给药方式是(1)用化合物(I)和联合药物同时配制得到的单一药物制剂给药, (2)采用相同的给药途径, 将分别配制化合物(I)和联合药物得到的两种药物制剂同时给药, (3)采用相同的给药途径, 将分别配制化合物(I)和联合药物得到的两种药物制剂延迟给药, (4)采用不同的给药途径, 将分别配制化合物(I)和联合药物得到的两种药物制剂同时给药, 和(5)采用不同的给药途径, 将分别配制化合物(I)和联合药物得到的两种药物制剂延迟给药(例如, 按化合物(I)→联合药物的顺序给药和以相反的顺序给药)等。

作为本发明使用的可药用载体, 使用可用作常规生产材料的各种有机或无机载体材料, 并作为赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂和增稠剂适当

加入固体制剂中，作为溶剂、分散剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂和镇静剂适当加入液体制剂中等。如果需要，可根据常规方法，使用诸如防腐剂、抗氧剂、着色剂和甜味剂等添加剂。优赋形剂的选实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、淀粉、结晶纤维素和轻质无水硅酸等。润滑剂的优选实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体硅石等。粘合剂的优选实例包括结晶纤维素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。崩解剂的优选实例包括淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠等。增稠剂的优选实例包括天然树胶、纤维素衍生物、丙烯酸酯聚合物等。溶剂的优选实例包括注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油等。分散剂的优选实例包括 Tween80、HC060、聚乙二醇、羧甲基纤维素、藻酸钠等。增溶剂的优选实例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三-氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等。悬浮剂的优选实例包括诸如硬脂酰三乙醇胺、月桂基硫酸钠盐、氨基丙酸月桂酯、卵磷脂、苄扎氯铵、苄索氯铵、甘油一硬脂酸酯等表面活性剂和诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等亲水聚合物等。等渗剂的优选实例包括氯化钠、丙三醇、D-甘露糖醇等。缓冲剂的优选实例包括磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等的缓冲溶液。缓解剂的优选实例包括苄醇等。抗菌剂的优选实例包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等。抗氧剂的优选实例包括亚硫酸盐、抗坏血酸等。

用常规方法可制备本发明药物制剂，制剂中本发明化合物的含量一般为 0.1-100% (w/w)。具体实例如下：

(1) 片剂、粉剂、粒剂、胶囊：

将例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等加入到本发明化合物中，模压混合物，并且如果需要，进行掩味包衣、肠溶衣包衣或缓释包衣，从而制得上述制剂。

(2) 注射剂：

注射剂的制备是通过将本发明化合物与例如分散剂、防腐剂、等渗剂 etc 一起配制成含水注射剂，或将本发明化合物溶解、悬浮或乳化在诸如橄榄油、芝麻油、棉籽油、玉米油等植物油或丙二醇等中，得到油性注射剂。

(3) 栓剂:

通过将本发明化合物做成油性或含水固体、半固体或液体组合物,可制得栓剂。用于上述组合物的油性基质的实例包括高级脂肪酸甘油酯(例如,可可脂和 Witepsol 等)、中级脂肪酸(例如,米格列醇等)、植物油(例如,芝麻油、豆油、棉籽油等)等。含水凝胶基质的实例包括天然树胶、纤维素衍生物、乙烯基聚合物、丙烯酸酯聚合物等。

虽然上述制剂中本发明化合物的含量随制剂种类的不同而变化,但一般为 0.01-50%。

上述药剂中本发明化合物的含量随所选择的化合物、所选择的给药动物种类、给药频率等变化,并且化合物在宽剂量范围内发挥效力。例如,当对患有实体瘤的成年患者(例如,患有前列腺癌的患者)口服给药时,以本发明化合物的有效量表示的本发明药物制剂的日剂量一般为约 0.001 - 约 500mg/kg 体重,优选为约 0.1 - 40mg/kg 体重,更优选为约 0.5 - 20mg/kg 体重。当与其它抗癌剂联用进行肠胃外给药时,所述剂量一般小于上述剂量。当然,化合物的实际给药量根据所选择的化合物、不同的剂型、年龄、体重、患者性别、患病程度、给药途径、给药时间长短和给药时间间隔等来决定,且可根据医生的判断随时调整。

当然,上述药物制剂的给药途径不受各种情况的特别限制,例如,可口服或非肠道给药。在本发明中,“非肠道给药”是指静脉内、肌内、皮下、鼻内、皮内、滴注、颅内、直肠内、阴道内和腹膜内给药。

上述药物制剂的给药时间长短和给药时间间隔可根据不同情况进行调整,并根据医生的判断随时决定。给药方法包括,例如,分开给药、接连每日给药、间歇给药、短期大剂量给药和重复给药等。在口服给药的情况下,例如,最好将上述制剂划分剂量,每天给药一次至数次(尤其是每天 2 - 3 次)。也可以作为一种缓释制剂给药或在一段时间内进行静脉输注给药。

通过下述实施例,即制备实施例和试验实施例,进一步详细说明本发明。这些实施例仅是实施方案,无论如何不限制本发明,并且,只要不偏离本发明范围,可对上述实施例进行改变。

实施例

核磁共振波谱($^1\text{H-NMR}$)是使用四甲基硅烷作为内标在 JEOL Ltd. JMTCO400/54(400MHz)(或 Varian Gemini-200(200MHz))上测定。 δ 值用 ppm

表示。实施例和参照实施例中的符号以及实施例中的缩写含义如下:

s: 单峰, d: 双峰, t: 三重峰, q: 四重峰, dd: 双二重峰, dt: 双三重峰, dq: 双四重峰, m: 多重峰, br: 宽峰, J: 耦合常数, 室温(r. t.): 0-30℃, DMF: 二甲基甲酰胺, THF: 四氢呋喃。

使用旋光异构体分离柱, 通过高效液相色谱测定对映体过量(% ee)和非对映体过量(% de)。

《高效液相色谱条件》

色谱柱: CHIRALPAK AD, Daicel Chemical Industries, Ltd.;

流动相: 己烷/乙醇 50/50;

流速: 0.5ml/min;

检测: UV 254nm;

温度: r. t.

参照实施例 1

6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备

在氩气气氛下, 将 6-溴-2-萘甲酸(60.26g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(55.21g)和 1-羟基-1H-苯并三唑一水合物(44.1g)溶解在二甲基甲酰胺(960ml)中。在冰冷却条件下, 搅拌下加入 N-乙基二异丙胺(37.23g)。加入甲胺的 THF 溶液(2M; 192ml)并在室温搅拌混合物 18 小时。搅拌下, 将反应混合物倾入水(8L)中, 过滤收集沉淀。依次用水和异丙醚洗涤所得沉淀, 在 70℃用五氧化二磷干燥, 得到结晶粉末状标题化合物(60.6g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.04(3H, s)、7.60(1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.78(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.85(1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.6Hz)、8.03(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)、8.25(1H, s)。

IR (KBr): 3274、1638、1622、1559、1495、1408、1316、1159 cm^{-1} 。

参照实施例 2

6-溴-N-环丙基-2-萘甲酰胺的制备

在氩气气氛下, 将 6-溴-2-萘甲酸(1.01g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.92g)和 1-羟基-1H-苯并三唑一水合物(0.735g; HOBt)溶解在二甲基甲酰胺(16ml)中。用冰冷却条件下, 搅拌下加入 N-乙基二异丙胺(0.62g)。加入环丙基胺(0.37g), 并在室温搅拌混合物 18 小时。

将反应混合物倾入乙酸乙酯(0.15L)中。依次用水和饱和盐水洗涤混合物。用无水硫酸钠干燥该混合物并蒸出溶剂。过滤收集沉淀的结晶并干燥得到无色针状结晶标题化合物(0.817g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64-0.73 (2H, m)、0.87-0.97 (2H, m)、2.90-3.02 (1H, m)、6.42 (1H, br s)、7.60 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.82 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz)、8.03 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、8.21 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

IR (KBr): 3254、3061、1632、1618、1541、1491、1318、1138 cm^{-1} 。

参照实施例 3

6-溴-N-环丁基-2-萘甲酰胺的制备

通过类似于参照实施例 2 的反应, 使用 6-溴-2-萘甲酸(1.01g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.92g)、1-羟基-1H-苯并三唑一水合物(0.735g; HOBt)、二甲基甲酰胺(16ml)、N-乙基二异丙胺(0.62g)和环丁胺(0.45g), 得到无色针状结晶标题化合物(0.89g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.88 (2H, m)、1.90-2.15 (2H, m)、2.40-2.57 (2H, m)、4.56-4.76 (1H, m)、6.43 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、7.60 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.84 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、8.02 (1H, s), 8.23 (1H, s)。

IR (KBr): 3264、2976、1634、1620、1557、1491、1319、1186 cm^{-1} 。

参照实施例 4

6-溴-N-异丙基-2-萘甲酰胺的制备

通过类似于参照实施例 2 的反应, 使用 6-溴-2-萘甲酸(1.01g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.92g)、1-羟基-1H-苯并三唑一水合物(0.735g)、二甲基甲酰胺(16ml)、N-乙基二异丙胺(0.62g)和异丙胺(0.38g), 得到无色针状结晶标题化合物(0.80g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、4.27-4.44 (1H, m)、6.09 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、7.60 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.84 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、8.03 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)、8.22 (1H, s)。

IR (KBr): 3262、2973、1634、1620、1557、1468、1352、1186 cm^{-1} 。

参照实施例 5

6-溴-N-乙基-2-萘甲酰胺的制备

通过类似于参照实施例 2 的反应, 使用 6-溴-2-萘甲酸(1.01g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.92g)、1-羟基-1H-苯并三唑一水合物(0.735g)、二甲基甲酰胺(16ml)、N-乙基二异丙胺(0.62g)和盐酸乙胺(0.52g), 得到无色针状结晶标题化合物(0.67g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、3.56 (2H, dq, $J=5.6\text{Hz}$, 7.3Hz)、6.29 (1H, br s)、7.60 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.85 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.8Hz)、8.03 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)、8.24 (1H, s)。
 $\text{IR}(\text{KBr})$: 3275、2976、1638、1620、1555、1460、1314、1186 cm^{-1} 。

参照实施例 6

3-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯的制备

在氩气气氛下, 将二异丙胺(33.8ml)溶解在无水 THF(445ml)中。在冰(冰盐)冷却条件下, 在不超过 0°C , 搅拌下加入正丁基锂的己烷溶液(1.6M; 150ml), 并搅拌混合物 30 分钟。然后在无水冰-丙酮浴中将混合物冷却至 -70°C , 在不超过 -65°C 加入乙酸乙酯(23.5ml)/无水 THF(60ml)溶液。搅拌混合物 1 小时 20 分钟。在不超过 -60°C , 将反应混合物加入到已冷却至 -70°C 的 1-三苯甲基-4-甲酰基-1H-咪唑(67.7g)的无水 THF 溶液(1185ml)中, 并搅拌混合物 1 小时。加入 20%氯化铵水溶液(445ml)终止反应, 用 1 小时升温混合物至室温。加入等当量水, 将混合物分层。水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 混合物用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 将沉淀的结晶用己烷磨碎, 过滤收集并干燥, 得到无色结晶标题化合物(77.26g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、2.85 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、2.86 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$)、3.51 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)、4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$)、5.11 (1H, q, $J=5.6\text{Hz}$)、6.79 (1H, s)、7.06-7.17 (6H, m)、7.29-7.38 (9H, m)、7.39 (1H, s)。

$\text{IR}(\text{KBr})$: 3152、1725、1597、1493、1445、1368、1277、1127 cm^{-1} 。

参照实施例 7

1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-丙二醇的制备

在氩气气氛下, 将氢化铝锂(8.78g)悬浮在无水 THF(500ml)中, 冰(冰盐)冷却, 在相同温度搅拌下加入 3-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸乙酯(76g)/无水 THF(350ml)溶液。将混合物升至室温并搅拌 2 小时。再用冰冷却混合物, 加入水/THF(1/6; 58.4ml)终止反应。加入罗谢尔盐水

溶液(240 g/1.5L)并搅拌混合物 18 小时。分离出有机层,用饱和盐水洗涤和用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,残余物从乙酸乙酯-乙醚中重结晶,得到无色结晶粉末标题化合物(58.8g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.95-2.04 (2H, m)、3.79 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$)、4.85 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$)、6.78 (1H, s)、7.07-7.17 (6H, m)、7.28-7.38 (9H, m)、7.40 (1H, s)。

IR (KBr): 3500-3000、1597、1491、1445、1343、1130、1053 cm^{-1} 。

参照实施例 8

3-羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-1-丙酮的制备

将 1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-1,3-丙二醇(135.9g)溶解在二氯甲烷(1.76L)中,加入二氧化锰(262g),在室温下剧烈搅拌 66 小时。用硅藻土过滤除去不溶物,浓缩滤液至干。将残余物悬浮在乙酸乙酯(1.5L)中,加入罗谢尔盐水溶液(1M; 3.5L),然后机械搅拌 3 天。将反应混合物分层,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。水层再用乙酸乙酯萃取并用相同方式处理。合并有机层,蒸发溶剂,得到浅褐酱色标题化合物(129.3g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$)、3.67 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$)、3.93-4.05 (2H, m)、7.06-7.17 (6H, m)、7.33-7.42 (9H, m)、7.46 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)、7.62 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)。

IR (KBr): 3059、1674、1597、1532、1493、1447、1300、1136 cm^{-1} 。

参照实施例 9

5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮的制备

将 3-羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-1-丙酮(129g)溶解在乙酸乙酯(2L)中。用冰(冰盐)冷却并搅拌,加入三乙胺(65.8ml),然后,加入甲磺酰氯(34.2ml)的乙酸乙酯(50ml)溶液。在相同温度搅拌混合物 1 小时,向反应混合物中加入冰水(0.8L),然后分层。用水和饱和盐水洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂。将残余物溶解在乙腈(2.36L)中,并在 70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物 3 小时。使反应混合物达到室温。加入甲醇(0.8L)和三乙胺 61ml),在 70 $^{\circ}\text{C}$ 再搅拌混合物 1.5 小时。减压蒸发溶剂并向所得残余物中加入乙酸乙酯(200ml)。滤除不溶物。蒸发溶剂,用硅胶柱色谱法(洗脱剂: 甲醇/乙酸乙酯; 1/24-1/9)提纯残余物。将洗脱物从甲醇/乙酸乙酯中重结晶,得到浅棕色结晶标题化合物(18.84g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.24 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、4.41 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、7.60 (1H, s)、7.74 (1H, s)。

IR (KBr): 3121、1713、1537、1489、1412、1319、1204、1109 cm^{-1} 。

参照实施例 10

7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备

(i) 3-溴-4'-氟-1,1'-联苯的制备

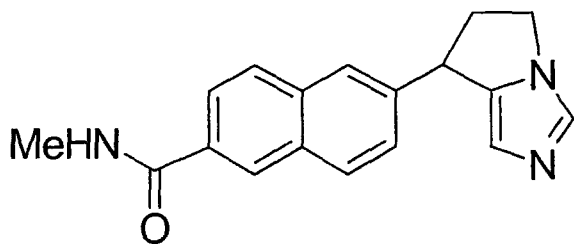
将 1,3-二溴苯 (25.3g)、4-氟苯基硼酸 (5.00g) 和 2M 碳酸钠水溶液 (35.7ml) 的 DMF (250ml) 悬浮液脱气。在氩气气氛下, 加入四(三苯基膦)合钯(0) (2.06g), 加热回流混合物 21 小时。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取混合物, 用水洗涤两次并用饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂并减压蒸馏, 得到无色油状标题化合物 (5.84g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.09-7.18 (2H, m)、7.31 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、7.44-7.55 (4H, m)、7.67-7.69 (1H, m)。

IR (KBr): 1607、1563、1514、1472、1235、1159、835、829、781 cm^{-1} 。

参照实施例 11

6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备



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 (77mg) 溶解在甲醇 (5ml) 中。加入 1N 盐酸 (0.5ml) 和 10% 钯碳 (50% 湿度, 39mg), 在 4kg/ cm^2 氢气压力下, 剧烈搅拌混合物 12 小时。滤除催化剂, 残余物用甲醇洗涤。合并滤液和洗液, 加入碳酸钾水溶液 (0.25 M; 1ml)。中和后, 减压蒸发溶剂, 残余物用快速硅胶柱色谱提纯 (洗脱液, 氯仿/含氨 (7%) 甲醇; 19/1)。将洗脱物在氯仿-乙醚中重结晶, 得到无色结晶标题化合物 (53mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55-2.74 (1H, m)、3.07 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$)、3.04-3.26 (1H, m)、4.01-4.27 (2H, m)、4.57 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、6.62 (1H, q, $J=5.0\text{Hz}$)、

6.79 (1H, s)、7.39 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.4Hz)、7.55 (1H, s)、7.70 (1H, s)、7.77-7.95 (3H, m)、8.29 (1H, s)。

IR (KBr): 3210、1644、1605、1553、1489、1410、1321 cm^{-1} 。

参照实施例 12

5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮的制备

(i) 3-溴-1-(1H-咪唑-4-基)-1-丙酮的制备

将 1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-2-丙烯-1-酮 (29.0g) 溶解在醋酸 (130ml) 中, 冷却该混合物至 10°C 。加入 25% 溴化氢的乙酸 (100ml) 溶液, 室温搅拌混合物 2 小时。向反应混合物中加入异丙醚, 过滤收集沉淀的结晶, 用异丙醚洗涤, 得到浅黄色粉末标题化合物 (22.3g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.54-3.81 (4H, m)、8.50 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)、9.15 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)。

(ii) 5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮的制备

将 3-溴-1-(1H-咪唑-4-基)-1-丙酮 (28.5g) 悬浮在乙腈 (1100ml) 中, 加热该悬浮液至 70°C 。缓慢滴加三乙胺 (15.3ml) 的乙腈 (25ml) 溶液, 在 70°C 搅拌混合物 2 小时。再加入三乙胺 (25ml), 搅拌混合物 30 分钟。冷却反应混合物至室温, 滤除不溶物。蒸发溶剂, 将残余物再溶解在乙酸乙酯中。滤除不溶物, 蒸发溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液, 二氯甲烷: 含氨 (5%) 甲醇 = 10: 1) 提纯得到的残余物, 得到无色粉末标题化合物 (6.67g)。

参照实施例 13

N,N-二异丙基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺的制备

(i) 6-溴-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺的制备

将 6-溴-2-萘甲酸 (100g)、亚硫酰氯 (37.7ml) 和 DMF (0.5ml) 在 THF (1000ml) 中的悬浮液在 60°C 搅拌加热 90 分钟。冷却至室温后, 减压蒸发溶剂。将得到的固体溶解在甲苯中并蒸发溶剂, 得到浅黄色粉末 6-溴-2-萘甲酰氯。

将 6-溴-2-萘甲酰氯溶解在无水 THF (400ml) 中, 冰冷却条件下, 将混合物滴加至二异丙胺 (112ml) 和三乙胺 (112ml) 的 THF (800ml) 溶液中。室温搅拌混合物 1 小时, 减压蒸发除去一半溶剂。残余物用乙酸乙酯稀释, 依次用水、1N 氢氧化钠溶液、水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥后, 蒸发溶剂, 用异丙醚洗涤得到的固体, 得到无色鳞片状标题化合物 (117g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (12H, br s)、3.71 (2H, br s)、7.44 (1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.58 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.70-7.79 (3H, m) 和 8.01 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)。

IR (KBr) : 2968、1620、1435、1369、1333、895、814 cm^{-1} 。

(ii) N,N-二异丙基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺的制备

向冷却至 -70°C 的无水甲苯(1000ml)中加入丁基锂(1.6M; 98.3ml), 然后滴加 6-溴-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺(50.0g)的无水 THF(250ml)溶液。在 -70°C 搅拌 20 分钟后, 向反应混合物中滴加 1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基甲醛(38.9g)的无水 THF(250ml)溶液。在 -70°C 搅拌混合物 20 分钟, 并在相同温度加入水终止反应。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用饱和盐水洗涤混合物, 硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到含有 6-[羟基(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺的黄色油状混合物。

将该混合物和二氧化锰(150g)悬浮在二氯甲烷(300ml)中, 在室温搅拌悬浮液 90 分钟。经硅藻土过滤悬浮液, 硅藻土层用 THF 洗涤。减压浓缩滤液, 将残余物从乙醇中重结晶, 得到无色粉末标题化合物(41.0g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.82 (12H, br d)、3.72 (2H, br s)、7.13-7.22 (6H, m)、7.34-7.42 (9H, m)、7.45 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$, 8.4Hz)、7.58 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)、7.79-7.80 (2H, m)、7.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.29 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.8Hz), 8.98 (1H, s)。

IR (KBr) : 2972、1643、1624、1520、1443、1371、1333、1175、756、704 cm^{-1} 。

参照实施例 14

N,N-二异丙基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺的制备

冷却无水甲苯(20ml)至 -70°C 并滴加正丁基锂(1.6M, 2.35ml)。向反应混合物中滴加 6-溴-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺(1.20g)的无水 THF(8ml)溶液。在 -70°C 搅拌混合物 20 分钟后, 向反应混合物中滴加 N-甲氧基-N-甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲酰胺(1.09g)的无水 THF(6ml)溶液。在 -70°C 搅拌混合物 20 分钟, 在相同温度加入水终止反应。用乙酸乙酯萃取混合物, 有机层用饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 用柱色谱(己烷: 乙

酸乙酯 = 2:1) 提纯残余物得到无色粉末标题化合物 (1.40g)。其物理和化学参数与参照实施例 13 获得的化合物的参数相同。

参照实施例 15

6,7-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮的制备

(i) 4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-1-酮的制备

将 4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-2-丁炔-1-酮 (29.63g) 溶解在乙酸乙酯 (200ml) 和四氢呋喃 (800ml) 的混合物中。加入 10% 的钨碳 (2.6g)，在氢气气氛下室温搅拌混合物 3 小时。滤除 10% 钨碳，减压浓缩滤液。用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯) 提纯残余物，得到棕色固体标题化合物 (28.53g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.4–1.7 (6H, m)、1.9–2.1 (2H, m)、3.08 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$)、3.4–3.55 (2H, m)、3.75–3.9 (2H, m)、4.55–4.6 (1H, m)、7.05–7.15 (6H, m)、7.3–7.4 (9H, m)、7.43 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)、7.57 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)。

(ii) 4-羟基-1-(1H-咪唑-4-基)丁-1-酮的制备

将 4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-1-酮 (28.51g) 和 6N 盐酸 (17.5ml) 溶解在四氢呋喃 (200ml) 中，并在室温搅拌混合物 3 小时。向反应混合物中加入碳酸氢钠 (8.82g)，过滤除去沉淀后，减压浓缩滤液。用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇 = 4:1) 提纯残余物，并从甲醇/乙酸乙酯/乙醚中重结晶，得到浅黄色粉末标题化合物 (9.38g)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93 (2H, m)、2.97 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、3.62 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$)、7.67 (1H, s)、7.72 (1H, s)。

(iii) 4-羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-1-酮的制备

将 4-羟基-1-(1H-咪唑-4-基)丁-1-酮 (9.23 g) 溶解在 $\text{N,N}'$ -二甲基甲酰胺 (120ml) 中，并加入三乙胺 (12.5ml) 和氯代三苯基甲烷 (16.69g)。室温搅拌混合物 2 小时。加入盐水，用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用硫酸镁干燥并减压浓缩。用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 9:1) 提纯残余物，得到橘色油状标题化合物 (25.22g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95–2.05 (2H, m)、3.10 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$)、3.2–3.3 (1H, m)、3.6–3.75 (2H, m)、7.05–7.15 (6H, m)、7.3–7.4 (9H, m)、7.45 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)、7.58 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)。

(iv) 6,7-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8(5H)-酮的制备

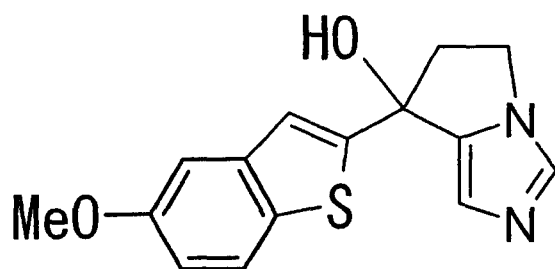
将 4-羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丁-1-酮 (25.22g) 溶解在四氢呋喃 (120ml) 中。加入三乙胺 (0.021ml) 和甲磺酰氯 (0.012ml)，室温搅拌混合物 1 小时。冰冷却条件下，加入水 (100ml)，用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用硫酸镁干燥并减压浓缩。加入乙腈 (100ml)，加热回流混合物 2 小时。浓缩反应混合物至干，用硅胶柱色谱 (洗脱液，乙酸乙酯: 甲醇 = 20:1 → 5:1) 提纯残余物，并用乙醚洗涤，得到浅棕色粉末标题化合物 (2.10g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25-2.35 (2H, m)、2.66 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$)、4.21 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$)、7.63 (1H, s)、7.83 (1H, s)。

IR (KBr) : 1485、1387、1265、1202、1028、856 cm^{-1} 。

实施例 1

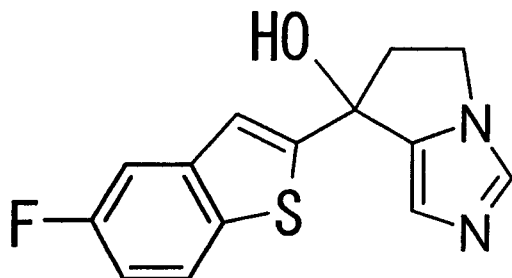
7-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备



将 5-甲氧基苯并[b]噻吩 (0.33g) 的 THF (8ml) 溶液冷却至 -78°C ，向该溶液中滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.6 M; 1.4ml)。在相同温度搅拌混合物 1 小时，向该溶液中加入 5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮 (0.18g) 的 THF (3ml) 溶液。在相同温度搅拌反应混合物 1 小时，加入饱和盐水。将混合物升温至室温，分离有机层。有机层用乙酸乙酯稀释，饱和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂。将残余物悬浮在乙酸乙酯中，过滤得到浅棕色结晶标题化合物 (0.24g)。将该结晶从 THF 中重结晶，得到无色结晶标题化合物 (0.13g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.02 (2H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 6.0Hz)、3.86 (3H, s)、4.09-4.37 (2H, m)、6.93 (1H, s)、6.97 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.6Hz)、7.16 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)、7.17 (1H, s)、7.49 (1H, s)、7.67 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

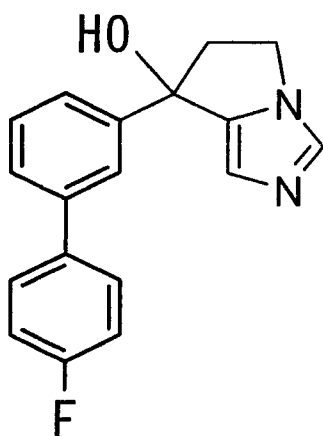
IR (KBr): 3115、1462、1223、1028、856、845、799、669 cm^{-1} 。

实施例2**7-(5-氟苯并[b]噻吩-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备**

用与实施例1相同的反应和提纯方法,使用5-氟苯并[b]噻吩(0.30g)和5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(0.18g),得到无色结晶标题化合物(0.14g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.03 (2H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 5.4Hz)、4.10-4.40 (2H, m)、6.93 (1H, s)、7.08 (1H, dt, $J=2.6\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.20 (1H, s)、7.37 (1H, dd, $J=9.6\text{Hz}$, 2.6Hz)、7.52 (1H, s)、7.74 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 4.8Hz)。

IR (KBr): 3121、1445、1215、1088、947、866、810、802 cm^{-1} 。

实施例 3**7-(4'-氟[1,1'-联苯]-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备**

在 -78°C ,将正丁基锂的己烷溶液(1.6M; 1.98ml)缓慢滴加到3-溴-4'-氟-1,1'-联苯(753mg)的THF(10ml)溶液中,在 -78°C 搅拌混合物30分钟。缓慢滴加5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(244mg)的THF(10ml)溶液,在 -78°C 搅拌混合物1小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,

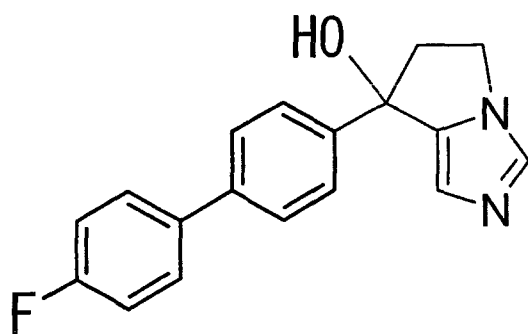
用乙酸乙酯萃取混合物，用饱和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，用硅胶柱色谱(洗脱液：乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 5:1)提纯残余物，并从丙酮-己烷中重结晶，得到无色针状结晶标题化合物(265mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.79-2.93 (2H, m)、4.14 (1H, ddd, $J=3.6\text{Hz}$, 7.2Hz, 10.6Hz)、4.25-4.38 (1H, m)、6.79 (1H, s)、7.16 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.39-7.58 (6H, m)、7.55 (1H, s)。

IR (KBr): 3058、1510、1217、837、820、808、795 cm^{-1} 。

实施例 4

7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备



(i) 7-(4-溴苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备

采用与实施例3相同的反应，使用对二溴苯(3.94g)，正丁基锂的己烷溶液(1.6M; 8.70ml)和5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(850mg)，得到无色片状结晶标题化合物(1.03g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67-2.94 (2H, m)、4.08 (1H, ddd, $J=2.6\text{Hz}$, 8.0Hz, 11.0Hz)、4.19-4.32 (1H, m)、5.47 (1H, br s)、6.52 (1H, s)、7.31 (1H, s)、7.39-7.51 (4H, m)。

IR (KBr): 1493、1395、1084、1011、914、829、806、733、654 cm^{-1} 。

(ii) 7-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇的制备

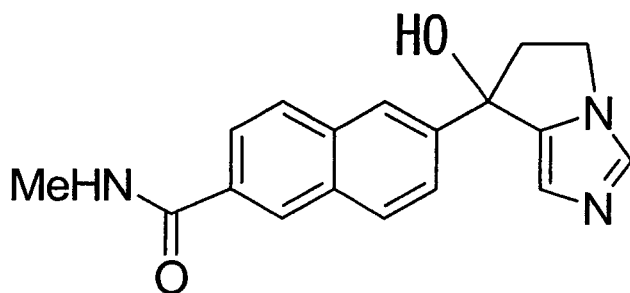
采用与参照实施例10相同的反应，使用7-(4-溴苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-醇(982mg)、4-氟苯基硼酸(738mg)、2M碳酸钠水溶液(3.52ml)和四(三苯基膦)合钯(0)(122mg)，得到无色粉末结晶标题化合物(393mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.79–2.99 (2H, m)、4.16 (1H, ddd, $J=4.0\text{Hz}$, 7.4Hz, 11.0Hz)、4.26–4.40 (1H, m)、6.82 (1H, s)、7.14 (2H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.53–7.64 (7H, m)。

IR (KBr): 1321、1495、1086、826、802 cm^{-1} 。

实施例 5

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备



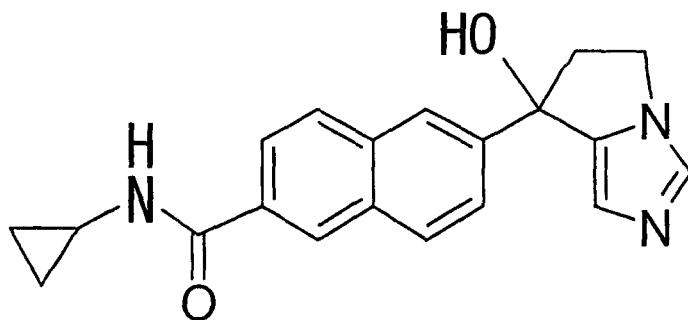
在氩气气氛下，将无水THF (150ml) 在冰-丙酮浴中冷却至 -65°C ，加入正丁基锂的己烷溶液 (1.6M; 45.2ml)。在不超过 -55°C 的条件下，向其中加入已冷却至 10°C 的6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺 (8.68g) 的无水THF (700ml) 溶液，搅拌混合物1小时。滴加5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮 (3.65g) 的无水THF (60 ml) 溶液。在相同温度搅拌混合物1.5小时，加入饱和氯化铵水溶液 (120ml) 终止反应。减压蒸发溶剂，从所得残余物中萃取可溶于乙醇的物质，并再次蒸发溶剂。用快速硅胶柱色谱 (洗脱液：氯仿/含氨 (7%) 甲醇，19/1 $\rightarrow$ 9/1) 提纯残余物。将洗脱物从甲醇中重结晶，得到无色结晶标题化合物 (3.36g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.89–3.02 (2H, m)、3.04 (3H, s)、4.12–4.25 (1H, m)、4.27–4.43 (1H, m)、6.79 (1H, s)、7.20 (1H, q, $J=4.6\text{Hz}$)、7.54 (1H, s)、7.63 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.83 (2H, s)、7.89 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.03 (1H, s)、8.28 (1H, s)。

IR (KBr): 3500–3000、1644、1605、1559、1497、1464、1318、1082 cm^{-1} 。

实施例 6

N-环丙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺的制备



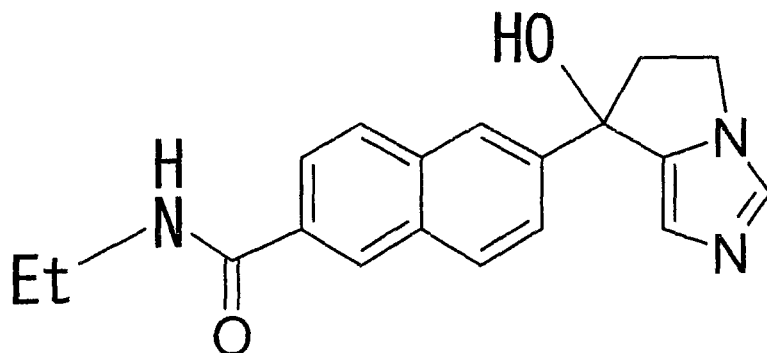
在氩气气氛下，将6-溴-N-环丙基-2-萘甲酰胺(320mg)溶解在无水四氢呋喃(11ml)中，在冰-丙酮浴中冷却混合物至 -70°C 。加入正丁基锂己烷溶液(1.6M; 1.52ml)，搅拌混合物1.5小时。滴加5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(123mg)的无水四氢呋喃溶液(3ml)。在相同温度搅拌混合物1.5小时，加入饱和氯化铵水溶液(4ml)终止反应。减压蒸发溶剂，从所得残余物中萃取溶于乙醇的物质，再次蒸发溶剂。用快速硅胶柱色谱(洗脱液：氯仿/含氨(7%)的甲醇；19/1)提纯所得的残余物。将洗脱物从甲醇中重结晶，得到无色结晶粉末标题化合物(100mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.58-0.79 (4H, m)、2.75-3.00 (3H, m)、4.12-4.32 (2H, m)、6.17 (1H, s)、6.66 (1H, s)、7.63 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.64 (1H, s)、7.90 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.98 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.05 (1H, s)、8.39 (1H, s)、8.61 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)。

IR (KBr): 3258、1644、1630、1603、1541、1495、1316、1080 cm^{-1} 。

实施例 7

N-乙基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺的制备

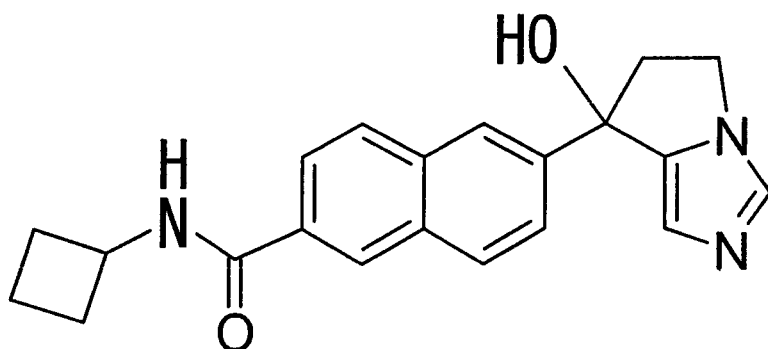


用与实施例6相同的反应，使用6-溴-N-乙基-2-萘甲酰胺(459mg)、正丁基锂己烷溶液(1.6M; 2.28ml)和5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(183mg)，得到无色结晶粉末标题化合物(142mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、2.85–3.06 (2H, m)、3.46–3.60 (2H, m)、4.10–4.24 (1H, m)、4.27–4.41 (1H, m)、6.88 (1H, s)、6.89 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$)、7.50 (1H, s)、7.62 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.81 (2H, s)、7.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.02 (1H, s)、8.26 (1H, s)。
 IR (KBr): 3283、1642、1605、1557、1495、1447、1316、1080 cm^{-1} 。

实施例 8

N-环丁基-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺的制备



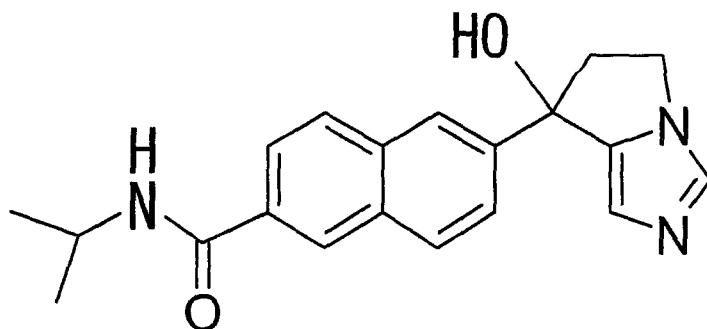
采用与实施例6相同的反应,使用6-溴-N-环丁基-2-萘甲酰胺(502mg)、1.6M正丁基锂/己烷(2.28ml)溶液和5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(183mg),得到无色结晶粉末标题化合物(203mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.73–1.90 (2H, m)、1.95–2.17 (2H, m)、2.38–2.55 (2H, m)、2.86–3.04 (2H, m)、4.10–4.24 (1H, m)、4.27–4.43 (1H, m)、4.53–4.73 (1H, m)、6.78 (1H, s)、6.95 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$)、7.52 (1H, s)、7.64 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.83 (2H, s)、7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.03 (1H, s)、8.26 (1H, s)。

IR (KBr): 3320、1626、1601、1549、1495、1314、1092 cm^{-1} 。

实施例 9

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-异丙基-2-萘甲酰胺的制备



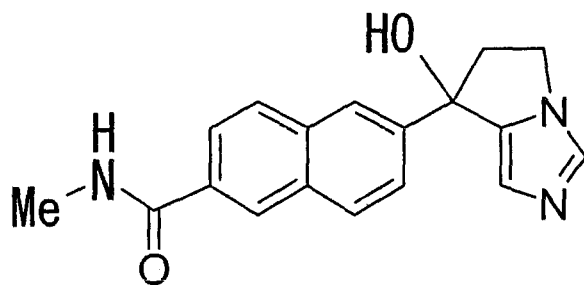
采用与实施例6相同的反应,使用6-溴-N-异丙基-2-萘甲酰胺(482mg)、1.6M正丁基锂/己烷溶液(2.28ml)和5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(183mg),得到无色结晶粉末标题化合物(187mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)、2.87-3.06 (2H, m)、4.12-4.26 (1H, m)、4.27-4.44 (1H, m)、6.56 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、6.78 (1H, s)、7.52 (1H, s)、7.64 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.82 (2H, s)、7.89 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、8.03 (1H, s)、8.25 (1H, s)。

IR (KBr): 3277、1640、1628、1603、1557、1493、1350、1080 cm^{-1} 。

实施例 10

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备



在氩气气氛下,将2-溴三氟甲基苯(2-bromobenzotrifluoride)(33.05g)溶解在无水THF(600ml)中,在无水冰-丙酮浴中冷却混合物至 -65°C 。搅拌下加入正丁基锂己烷溶液(1.6M; 93.7ml),在相同温度搅拌混合物30分钟。搅拌混合物后,在不超过 -55°C 的条件下,加入已冷却至 10°C 的6-溴-N-甲基-2-萘甲酰胺(38.03g)的无水THF(2.88L)溶液。搅拌混合物20分钟。在不超过 -65°C ,加入正丁基锂己烷溶液(1.6M: 94.5ml)。搅拌混合物30分钟,滴加5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(14.66g)的无水THF溶液(240ml)。在相同温度搅拌混合物1.5小时,加入饱和氯化铵水溶液(520ml)终止反应。减压蒸发溶剂,从所得残余物中萃取可溶解于乙醇的物

质，再次蒸发溶剂。用蒸硅胶柱色谱(洗脱液：氯仿/含氨(7%)的甲醇；19/1 → 9/1)提纯所得的残余物。将洗脱物从甲醇中重结晶，得到无色结晶标题化合物(16.44g)。该化合物的物理和化学参数与实施例5得到的化合物相同。

实施例 11

(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备(1)

使用旋光异构体分离柱(CHIRALPAK AD: Daicel Chemical Industries, Ltd. 生产)，将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺进行色谱(洗脱液：己烷-乙醇 = 1:1)分离。当第二次洗脱时，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。

对映体过量>99% ee。

$[\alpha]_D^{20} +83.1^\circ$ (C=0.997, 甲醇)

实施例 12

(+)-6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备(2)

将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的外消旋体(2.0g)和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺(2.9g)加入到乙醇(60ml)中，并加热(50℃)溶解。室温搅拌混合物15小时，过滤收集沉淀的盐，并喷洒乙醇(3.0ml)洗涤。

在50℃，将得到的盐减压干燥3小时，得到2.4g无色结晶(收率97%)。这时，6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺形成摩尔比为1:2的盐。HPLC分析结果表明非对映体过量为90%de。

将乙醇(25ml)加入到上述得到的结晶(1.0g)中，加热(50℃)溶解。室温搅拌混合物15小时，过滤收集沉淀的盐，并喷洒乙醇(2.0ml)洗涤。得到807mg产物(收率 81%)。HPLC分析结果表明，非对映体过量为99% de。

熔点：129-130℃

比旋： $[\alpha]_D^{26} = -39.4^\circ$ (c=0.5, 甲醇中)

将1N氢氧化钠(1.0ml)加入到上述结晶(100mg)中。室温搅拌混合物1小

时, 过滤并喷洒水(0.3ml)洗涤。在60℃减压干燥反应混合物3小时, 得到36.8mg结晶(收率91%, 总收率71%)。HPLC分析结果表明, 对映体过量为99%ee。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.84-2.95 (5H, m)、4.18-4.27 (2H, m)、6.15 (1H, s)、6.66 (1H, s)、7.62-7.64 (2H, m)、7.91-8.06 (4H, m)、8.41 (1H, s)、8.59 (1H, br)。

实施例 13

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺与(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺的非对映体盐的制备

将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺外消旋体(100mg)和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺(146.4mg)加入到乙醇(3.5ml)中, 并加热溶解。室温搅拌混合物过夜, 过滤分离沉淀产物, 得到114.1mg结晶(收率93%)。HPLC分析结果表明, 非对映体过量为71%de。在所得结晶中, 取其中113mg在乙醇(3.0ml)中重结晶, 得到79.0mg结晶(收率70%)。HPLC分析结果表明, 非对映体过量为96%de。在所得的结晶中, 取其中78.5mg从1-丙醇(3.0ml)中重结晶, 得到52.8mg结晶(收率67%, 总收率44%)。这时, (+) 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺形成摩尔比为1:2的盐。HPLC分析结果表明, 非对映体过量为98%de。

实施例 14

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺与(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺的非对映体盐的制备

通过加热将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺外消旋体(100mg)和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酰苯胺(146.4mg)溶解在2-丙醇(6.0ml)中。室温静置混合物过夜。过滤分离沉淀产物, 得到165.7mg结晶(收率134%)。HPLC分析结果表明非对映体过量为26%de。在所得结晶中, 取其中165mg在乙醇(4.0ml)中重结晶, 得到87.8mg结晶(收率53%)。HPLC分析结果表明, 非对映体过量为89%de。在所得结晶中, 取其中87mg从1-丙醇(3.5ml)中重结晶, 得到58.0mg结晶(收率67%, 总收率47%)。HPLC分析结果表明, 非对映体过量为97%de。

实施例 15

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺与(2S,3S)-(-)-酒石酸一酞苯胺的非对映体盐的制备

通过加热将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺外消旋体(100mg)和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酞苯胺(73.2mg)溶解在1-丙醇(4.0ml)中。加入98%de晶种,室温搅拌混合物过夜。过滤分离沉淀产物,得到100.3mg结晶(收率81%)。HPLC分析结果表明,非对映体过量为89%de。在所得结晶中,取其中86.8mg在乙醇(1.0ml)和2-丙醇(1.0ml)中加热回流20分钟,然后室温静置。3天后,滤出沉淀产物,得到72.4mg结晶(收率83%,总收率67%)。这时,6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酞苯胺形成摩尔比为1:2的盐。HPLC分析结果表明,非对映体过量为99%de。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84-2.94 (5H, m)、4.17-4.28 (2H, m)、4.38-4.40 (4H, m)、6.20 (1H, br)、6.70 (1H, s)、7.04-7.08 (2H, t, J=7.3Hz)、7.28-7.32 (4H, dd, J=7.3Hz, 7.6Hz)、7.62-7.70 (6H, m)、7.91-8.06 (4H, m)、8.40 (1H, s)、8.50 (1H, s)、9.55 (2H, s)。

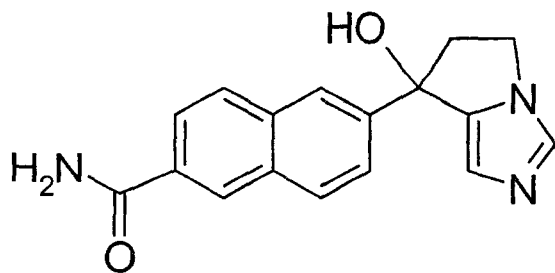
实施例 16

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺与(2S,3S)-(-)-酒石酸一酞苯胺的非对映体盐的制备

通过加热将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺外消旋体(50mg)和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酞苯胺(36.6mg)溶解在2-丙醇(0.5ml)和四氢呋喃(0.5 ml)中。室温搅拌混合物过夜。过滤分离沉淀产物,得到43.6mg结晶(收率71%)。这时,6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺和(2S,3S)-(-)-酒石酸一酞苯胺形成了摩尔比为1:2的盐。HPLC分析结果表明,非对映体过量为48%de。

实施例 17

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺的制备



(i) 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酸的制备

将6-溴-2-萘甲酸(1.51g)溶解在无水THF(50ml)中,将混合物在液氮/乙醚浴中冷却至 -100°C 。搅拌混合物,不超过 -95°C 条件下,用5分钟滴加正丁基锂己烷溶液(1.6M; 7.88ml)。在 -100°C 搅拌混合物30分钟,并在 -80°C 搅拌10分钟。然后,再次冷却混合物至 -100°C ,在不超过 -90°C 的条件下,用5分钟滴加5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-酮(0.61g)的无水THF(11ml)溶液。在相同温度搅拌混合物30分钟,并用30分钟将混合物升温至 -70°C 。加入饱和氯化铵水溶液(25ml)终止反应。搅拌混合物10分钟后,加入乙酸乙酯(50ml),分层。除去有机层,浓缩水层至干。用快速柱色谱提纯得到的残余物,并将目标馏份溶解在甲醇中。浓缩该溶液,向沉淀的粉末中加入乙醚,过滤,干燥,得到无色粉末标题化合物(180mg)。浓缩母液,得到含有标题化合物的残余物(449mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.87-3.13 (2H, m)、4.28-4.50 (2H, m)、6.94 (1H, s)、7.65 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、7.99 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.01 (1H, s)、8.06 (1H, dd, $J=1.4\text{Hz}$, 8.4Hz)、8.09 (1H, s)、8.57 (1H, s)。

IR (KBr): 3500-3000、1698、1609、1551、1480、1397、1325、1086 cm^{-1} 。
快速原子轰击-分子量: 295 (MH^+)。

(ii) 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酰胺的制备

将6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-2-萘甲酸(449mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二胺盐酸盐(321mg)和1-羟基-1H-苯并三唑-4-水合物(301mg)溶解在DMF(7.6ml)中,冰冷却搅拌下加入二异丙基乙胺(216mg)。升温反应混合物至室温,并搅拌18小时。向反应混合物中加入硅胶(3g),减压浓缩混合物至干。用硅胶柱色谱(洗脱液: 氯仿/

含氨水(7%)的甲醇: 19/1)提纯所得残余物, 并浓缩洗脱物至干。将残余物从乙醇中重结晶, 得到标题化合物(53mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.94–3.00 (2H, m)、4.15–4.40 (2H, m)、6.82 (1H, s)、7.58 (1H, s)、7.66 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.90 (2H, s)、7.95 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.07 (1H, s)、8.40 (1H, s)。

IR(KBr): 3345、1663、1618、1599、1493、1414、1080 cm^{-1} 。

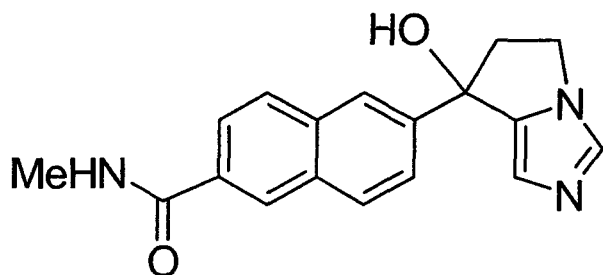
元素分析:

计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C65.58; H5.50; N13.50。

测定值: C65.63; H5.50; N13.73。

实施例 18

6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备



(i) 2-{6-[(二异丙基氨基)羰基]-2-萘基}-2-羟基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸乙酯的制备

将含有二异丙胺(21.3ml)的无水THF(600ml)冷却至 -70°C , 并滴加正丁基锂(1.6M; 95.0ml)。搅拌反应混合物10分钟, 滴加乙酸乙酯(14.9ml)。在相同温度搅拌混合物30分钟。在 -70°C , 滴加N,N-二异丙基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺(60.0g)的无水THF(150ml)溶液。在相同温度搅拌混合物30分钟, 逐渐升温反应混合物至 -30°C 。加水终止反应。分离有机层, 水层用THF-甲苯(1:1)混合物萃取。合并有机层, 用饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 定量得到浅黄色油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、1.34 (12H, br s)、3.17 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$)、3.50 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$)、3.72 (2H, br s)、3.08 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、5.15 (1H, s)、6.84 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)、7.07–7.14 (6H, m)、7.26–7.34 (9H, m)、7.378 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)、7.380 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 8.3Hz)、7.68 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.8Hz)、7.74–7.84 (3H, m)、8.03 (1H, d,

$J=1.0\text{Hz}$)。

IR (KBr) : 3454、2968、1705、1636、1371、1337、1213、746、704 cm^{-1} 。

(ii) 6-[1,3-二羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺的制备

将上述步骤得到的2-{6-[(二异丙基氨基)羰基]-2-萘基}-2-羟基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸乙酯溶解在无水甲苯(600ml)中并冷却至 -15°C 。保持反应混合物的温度不超过 0°C ，向反应混合物中滴加二氢-双(2-甲氧基乙氧基)铝钠(Red-Al™: 65%甲苯溶液; 110ml)。在 -10°C - 0°C ，搅拌混合物2.5小时。冷却反应混合物至 -10°C ，缓慢滴加水(12.5ml)。加入THF(300ml)，加入15%氢氧化钠水溶液(12ml)和水(36ml)，搅拌混合物10分钟。加入硅藻土，搅拌混合物10分钟。过滤悬浮液，硅藻土层用THF洗涤。依次用10%柠檬酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤滤液，硫酸镁干燥。蒸发溶剂，从己烷-乙酸乙酯中重结晶所得残余物，得到无色粉末标题化合物(63.7g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34(12H, br s)、2.27-2.40(1H, m)、2.48-2.61(1H, m)、3.70(2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.83(3H, br s)、4.54(1H, s)、6.78(1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)、7.08-7.17(6H, m)、7.28-7.40(11H, m)、7.51(1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.4Hz)、7.71-7.81(3H, m)、7.97(1H, s)。

IR (KBr) : 3497、3200、2964、1634、1445、1335、748、702 cm^{-1} 。

(iii) 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺的制备

将6-[1,3-二羟基-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基]-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺(63.0g)和乙基二异丙胺(34.5ml)溶解在无水THF(400ml)中并冷却至 0°C 。保持反应混合物温度不超过 10°C ，滴加甲磺酰氯(9.21ml)。在 0°C 搅拌混合物30分钟，加入水终止反应。用乙酸乙酯萃取反应混合物，有机层用饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到含有甲磺酸3-{6-[(二异丙基氨基)羰基]-2-萘基}-3-羟基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙基酯的微红无定形混合物。

将上述混合物溶解在乙腈(300ml)中，在 70°C 搅拌混合物20分钟。向反应混合物中加入甲醇(100ml)和乙基二异丙胺(34.5ml)，在 70°C 搅拌混合物6小时。蒸发溶剂使量至半，用水稀释，乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水

洗涤, 蒸发溶剂。加热, 将所得残余物溶解在乙酸乙酯(60ml)中, 然后静置。滤出结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 得到无色粉末标题化合物(32.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.50(12H, br d)、2.78-2.97(2H, m)、3.69-3.77(2H, br d)、4.01-4.09(1H, m)、4.18-4.28(1H, m)、6.58(1H, s)、7.26(1H, s)、7.36(1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.6Hz)、7.59(1H, dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.8Hz)、7.72-7.78(3H, m)、7.99(1H, s)。

IR (KBr): 3275、2964、1611、1487、1450、1371、1342、800 cm^{-1} 。

(iv) 6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N-甲基-2-萘甲酰胺的制备

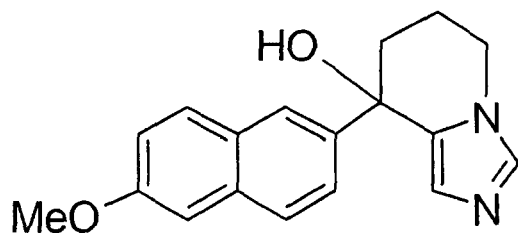
将甲胺(2M的THF溶液, 200ml)溶解在无水THF(300ml)中, 冷却混合物至 -70°C 。滴加正丁基锂(1.6M; 250ml), 并在相同温度搅拌混合物20分钟。冰冷却条件下, 用针状特氟隆搅拌混合物的同时, 将上述溶液加入到6-(7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-7-基)-N,N-二异丙基-2-萘甲酰胺(37.7g)的无水THF悬浮液(600ml)中, 并在室温搅拌混合物16小时。向反应混合物中加入饱和盐水和水, 并用乙酸乙酯稀释混合物。搅拌混合物10分钟, 滤出沉淀的结晶。分离滤液有机层, 水层用THF/乙酸乙酯(1:1)混合物萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 将残余物溶解在THF-乙酸乙酯(1:1)中。过滤收集沉淀的结晶, 得到无色粉末结晶。将得到的结晶合并, 从乙醇-乙酸乙酯中重结晶, 得到无色粉末结晶标题化合物(22.1g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.89-3.02(2H, m)、3.04(3H, s)、4.12-4.25(1H, m)、4.27-4.43(1H, m)、6.79(1H, s)、7.20(1H, q, $J=4.6\text{Hz}$)、7.54(1H, s)、7.63(1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.6Hz)、7.83(2H, s)、7.89(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.03(1H, s)、8.28(1H, s)。

IR (KBr): 3500-3000、1644、1605、1559、1497、1464、1318、1082 cm^{-1} 。

实施例 19

8-(6-甲氧基-2-萘基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的制备



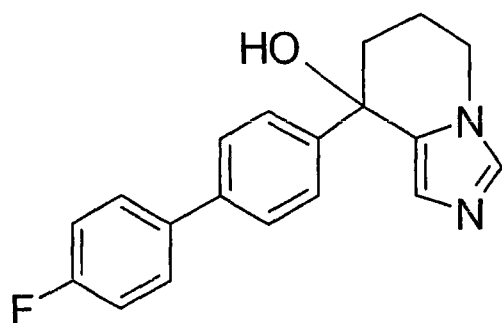
在氩气气氛下，将 2-溴-6-甲氧基萘 (356mg) 溶解在四氢呋喃 (6ml) 中，在 -78°C 滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.6M, 1.0ml)。在相同温度搅拌混合物 30 分钟，滴加 6,7-二氢咪唑并 [1,5-a] 吡啶-8(5H)-酮 (136 mg) 的四氢呋喃溶液 (6 ml)。将反应混合物逐渐从 -78°C 升温至室温，搅拌混合物 2 小时。再将反应混合物冷却至 -78°C ，加入饱和氯化铵水溶液 (10ml)，并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机层，硫酸镁干燥，减压浓缩。用硅胶柱色谱 (洗脱液，乙酸乙酯: 甲醇 = 5:1) 提纯残余物，并从乙酸乙酯-乙醚中重结晶，得到无色结晶标题化合物 (101mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.9-2.5 (4H, m)、3.93 (3H, s)、3.95-4.1 (1H, m)、4.2-4.35 (1H, m)、6.75 (1H, s)、7.1-7.2 (2H, m)、7.45-7.55 (2H, m)、7.65-7.75 (2H, m)、7.92 (1H, s)。

IR (KBr) : 1485、1387、1265、1202、1028、856 cm^{-1} 。

实施例 20

8-(4'-氟-1,1'-联苯-4-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇的制备



(i) 8-(4-溴苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-a] 吡啶-8-醇的制备

采用与实施例 19 相同的反应，使用 1,4-二溴苯 (4.53g)、正丁基锂的己烷溶液 (1.6M; 10.0ml) 和 6,7-二氢咪唑并 [1,5-a] 吡啶-8(5H)-酮 (1.09g)，得到浅黄色粉末标题化合物 (916mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.05 (2H, m)、2.1-2.25 (1H, m)、2.3-2.5 (1H, m)、3.85-4.05 (1H, m)、4.15-4.3 (1H, m)、6.67 (1H, s)、7.36 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、

7.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.47 (1H, s)。

IR (KBr): 1485、1453、1397、1208、1105、953、936、831、812 cm^{-1} 。

(ii) 8-(4'-氟-1,1'-联苯-4-基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇的制备

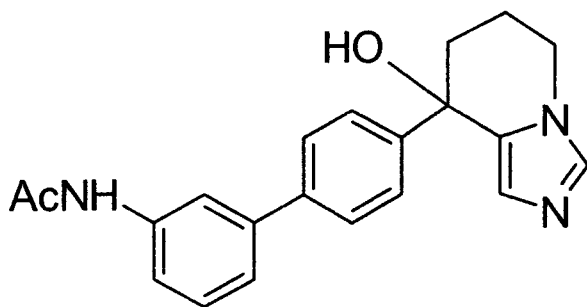
将4-苯基硼酸(285mg)和8-(4-溴苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(400mg)悬浮在甲苯(6ml)-乙醇(1ml)混合物中,在氩气气氛下,加入2N碳酸钠水溶液(1.36ml)和四(三苯基膦)合钯(52mg)。在90℃搅拌混合物16小时。加入水(20ml),混合物用乙酸乙酯-四氢呋喃混合物萃取。有机层用盐水洗涤,硫酸镁干燥,并减压浓缩。用硅胶柱色谱(洗脱液,乙酸乙酯:甲醇=5:1)提纯残余物,并从乙酸乙酯-甲醇-乙醚混合物中重结晶,得到无色结晶标题化合物(195mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.9-2.6 (4H, m)、3.9-4.1 (1H, m)、4.2-4.35 (1H, m)、6.76 (1H, s)、7.13 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$)、7.45-7.65 (7H, m)。

IR (KBr): 1497、1240、1213、1105、990、814 cm^{-1} 。

实施例 21

N-[4'-(8-羟基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-1,1'-联苯-3-基]乙酰胺的制备



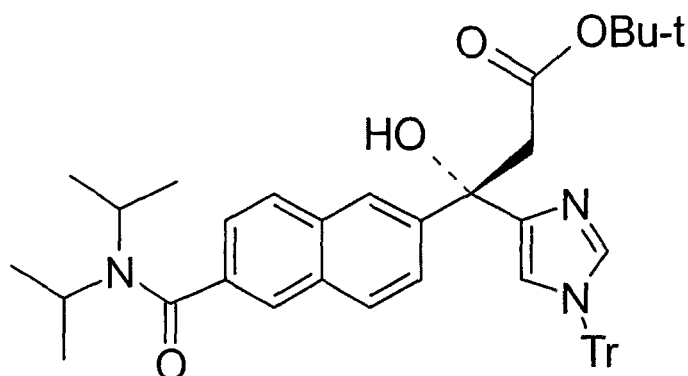
采用与实施例20-(ii)相同的反应,使用3-乙酰氨基苯基硼酸(365mg)、8-(4-溴苯基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-8-醇(400mg)、2N碳酸钠水溶液(1.36ml)和四(三苯基膦)合钯(52mg),得到浅黄色结晶标题化合物(77mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.9-2.5 (4H, m)、2.20 (3H, s)、3.9-4.1 (1H, m)、4.15-4.3 (1H, m)、6.75 (1H, s)、7.3-7.6 (8H, m)、7.72 (1H, s)。

IR (KBr): 1669、1557、1483、1395、1107、791 cm^{-1} 。

实施例 22

2-[6-[(二异丙基氨基)羰基]-2-萘基]-2(S)-羟基-2-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸叔丁酯的制备



将锌粉(1.04g)悬浮在无水THF(8ml)中,在室温加入三甲基氯硅烷(0.1ml)。搅拌混合物20分钟。加热反应混合物至50℃,保持反应温度不超过60℃,用20分钟滴加溴乙酸叔丁酯(2.36ml)。在60℃搅拌混合物20分钟,冷却,得到雷福尔马茨基试剂的溶液。

将辛可宁(1.55g)悬浮在无水THF(10ml)中,冰冷却条件下,滴加雷福尔马茨基试剂(0.35M; 48.2ml)和吡啶(1.37ml)。冰冷却,搅拌混合物20分钟,并在干冰-乙腈浴中冷却至-42℃。然后,用10分钟滴加N,N-二异丙基-6-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)羰基]-2-萘甲酰胺(2.50 g)的THF(20 ml)溶液。在相同温度搅拌混合物4小时,加入1N盐酸,用乙酸乙酯萃取。混合物用1N盐酸(两次)、水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥。蒸发溶剂,用快速色谱(洗脱液,己烷:乙酸乙酯 = 3:1 → 2:1)提纯残余物,得到无色无定形标题化合物(2.93g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s)、1.0-1.6 (12H, br d)、3.12 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$)、3.40 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$)、3.69 (2H, br s)、5.26 (1H, s)、6.86 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)、7.07-7.12 (6H, m)、7.25-7.32 (9H, m)、7.36-7.39 (2H, m)、7.70 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.7Hz)、7.73-7.78 (2H, m)、7.82 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)、8.03 (1H, s)。

IR: 3462、2972、1732、1705、1634、1445、1369、1337、1159 cm^{-1} 。

对映体过量: 92% ee

HPLC 分析条件

色谱柱: Chiralpak AD

流动相: 己烷:乙醇=85:15

流速: 0.8 ml/min

检测: UV (254 nm)

制备实施例1

胶囊

(1) 实施例2制得的化合物	10 mg
(2) 乳糖	90 mg
(3) 微晶纤维素	70 mg
(4) 硬脂酸镁	10 mg
1个胶囊	180 mg

将上述全部(1)、(2)和(3)和5mg(4)混合、制粒,并加入剩余的5 mg(4)。将全部物质包封在明胶胶囊中。

制备实施例 2

片剂

(1) 实施例11制得的化合物	10 mg
(2) 乳糖	35 mg
(3) 玉米淀粉	150 mg
(4) 微晶纤维素	30 mg
(5) 硬脂酸镁	5 mg
1颗片剂	230 mg

将全部上述(1)、(2)和(3)、20mg(4)和2.5mg(5)混合、制粒,加入剩余的10mg(4)和2.5mg(5)。压制混合物形成片剂。

试验实施例 1

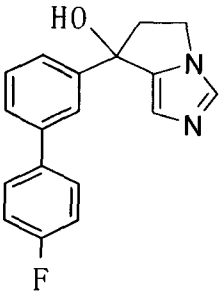
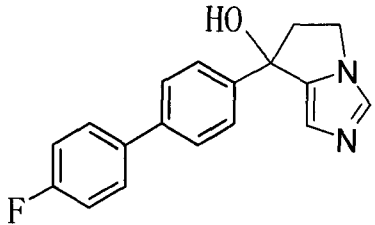
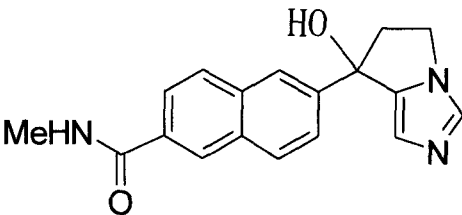
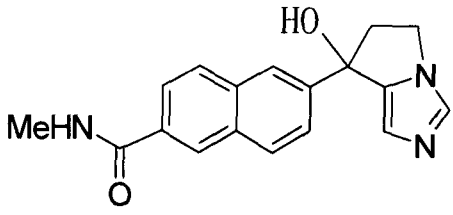
测定对大鼠甾族化合物C_{17,20}-1裂解酶的抑制活性

按照The Prostate, Vol. 26, 140-150 (1995)的方法进行试验。

取13周龄雄性SD大鼠睾丸。将睾丸匀化并离心制得微粒体。将最终浓度为10nM的[1,2-³H]-17 α -羟孕酮、NADPH溶液和试验化合物溶解在100 mM磷酸盐缓冲液(10 μ l, pH7.4)中。加入微粒体蛋白质(7 μ g/10 μ l),在37℃培养该混合物7分钟。加入乙酸乙酯(40 μ l),离心混合物,用硅胶薄层色谱法(TLC)分离上清液中的底物和产物(雄甾烯二酮和睾酮)。用BAS 2000生物显象分析仪检测和定量分析斑点。以未加入试验化合物时的产量(对照组)作为100%,计算相对于对照组使产物量抑制50%所需化合物的浓度

(IC₅₀)。结果参见表1。

表 1

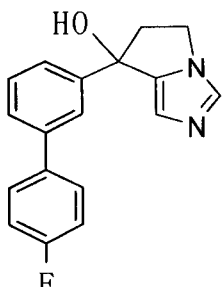
	试验化合物	IC ₅₀ (nM)
实施例 3		10
实施例4		25
实施例5		54
实施例11	 (+)-对映体	48

试验实施例2

测定对大鼠睾酮生物合成的抑制效果

给9周龄雄性SD (Sprague Dawley) 大鼠口服试验化合物 (25mg/kg)。在服用化合物2小时后采血，用放射免疫测定法分析所得血清中的睾酮浓度。相对于对照组的睾酮浓度，计算试验药物给药组的睾酮浓度比例 (T/C, %)，测得睾酮合成抑制活性。结果参见表2。

表 2

试验化合物		对睾酮生物合成的抑制效果 (T/C, %)
实施例3		4.4

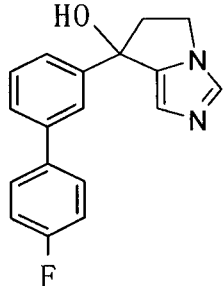
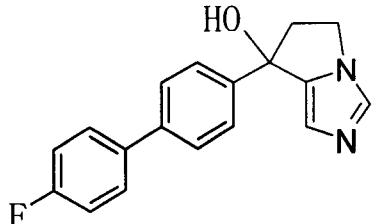
实验实施例3

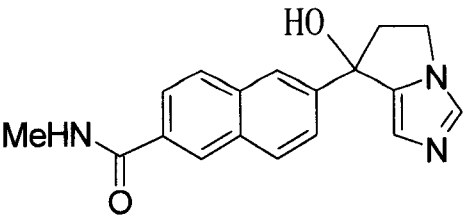
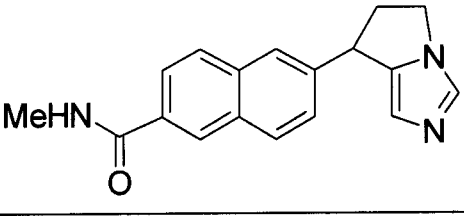
测定对人类CYP3A4的抑制活性

按照Journal of Biological Chemistry, vol. 256, 11937 (1983)中的方法进行试验。

将含有睾酮(最终浓度为100 μ M, 下同)、人类CYP3A4(10pmol/ml, GENTEST制备)、NADPH产生体系(0.5mM NADP、5mM葡萄糖-6-磷酸、5mM氯化镁、1.5单位/ml葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)和试验化合物的磷酸盐缓冲液(50mM, pH7.4)在37 $^{\circ}$ C培养30分钟。向反应混合物中加入乙腈, 搅拌反应混合物并离心。用高效液相色谱分析所得上清液中的6 β -羟睾酮。将未加入试验化合物的产量作为100%, 计算产生50%抑制所需的化合物浓度(IC₅₀)。结果参见表3。

表3

	试验化合物	IC ₅₀ (μ M)
实施例 3		9.6
实施例 4		>10

实施例 5		>10
参照实施例 11		<1.0

工业实用性

本发明化合物和其盐具有甾族化合物 C_{17,20}-裂解酶抑制活性，并可用于治疗和预防哺乳动物的各种疾病，例如，原发性、由性甾族和其代谢产物导致的恶性肿瘤的转移或复发、与这些癌有关的各种症状、前列腺肥大、女子男性化、多毛症、男人型脱发、男性婴儿早熟、子宫内膜异位、子宫肌瘤、乳腺病和多囊卵巢综合症等。

本申请是基于在日本提交的专利申请 351780/2000、247618/2001 和 336880/2001，所述专利的内容在本发明中引作参考。