



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102356063 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201080011948. 7

(22) 申请日 2010. 03. 11

(30) 优先权数据

MI2009A000397 2009. 03. 16 IT

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 09. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/001519 2010. 03. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/105761 EN 2010. 09. 23

(73) 专利权人 EOS 伦理肿瘤学公司(简称“EOS 公司”)

地址 意大利米兰

(72) 发明人 S·斯皮纳利 V·利维

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.

C07C 271/24(2006. 01)

C07D 215/22(2006. 01)

审查员 李占成

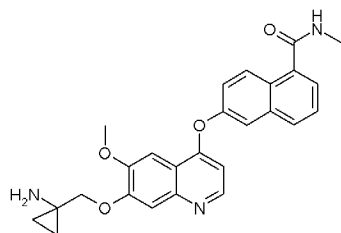
权利要求书4页 说明书13页

(54) 发明名称

制备 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺的方法及其合成中间体

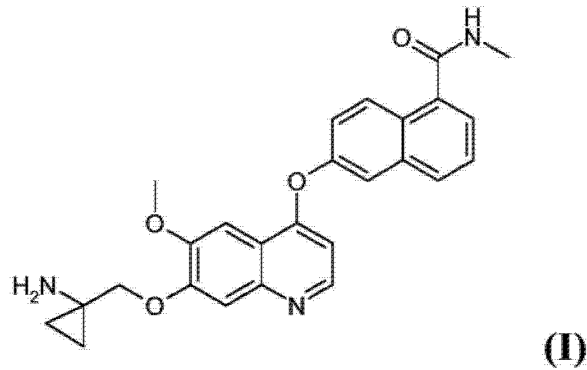
(57) 摘要

本发明描述了以高收率和纯度制备式 (I) 化合物 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺及其可药用盐的方法。该方法与以前描述的那些方法相比具有各种优点,尤其是它避免使用酰叠氮中间体及其 Curtius 重排。本发明还记载了用于制备化合物 (I) 的新中间体。



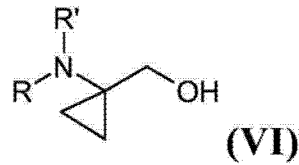
(I)

1. 制备式 (I) 化合物 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺或其可药用盐的方法：

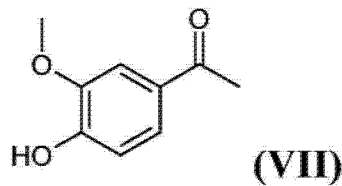


该方法包括以下步骤：

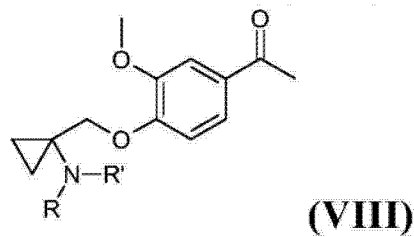
a) 将式 (VI) 的氨基保护的 1-氨基-1-羟基甲基环丙烷：



其中 R 和 R' 与它们所连接的氮原子一起代表保护的伯氨基，与式 (VII) 的 4-羟基-3-甲氧基苯乙酮：

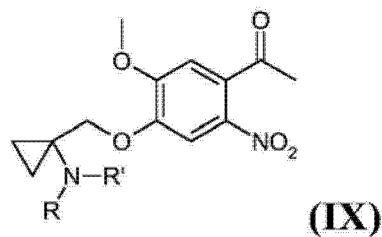


在 Mitsunobu 反应条件下反应以得到式 (VIII) 化合物：



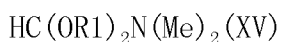
其中 R 和 R' 如以上所定义；

b) 将式 (VIII) 化合物硝化以得到式 (IX) 化合物：

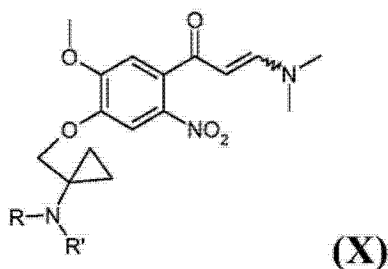


其中 R 和 R' 如以上所定义；

c) 将式 (IX) 化合物与式 (XV) 化合物反应：

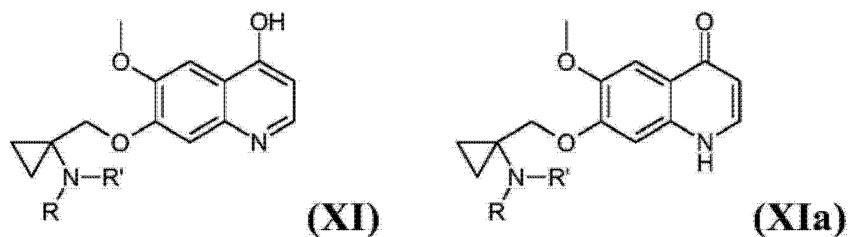


其中 R1 是直链或支链 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆- 环烷基，
以得到式 (X) 化合物：



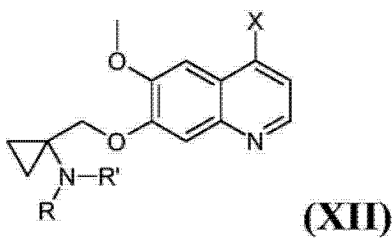
其中 R 和 R' 如以上所定义并且线 表示 β-烯氨基酮基团的双键可以是顺式或反式构型；

d) 将式 (X) 化合物的硝基还原并同时环化以得到式 (XI) 化合物, 该化合物可与其互变异构形式 (XIa) 平衡：



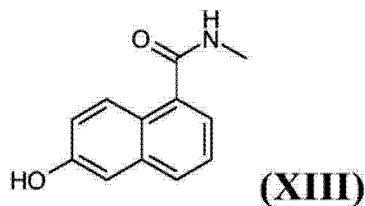
其中 R 和 R' 如以上所定义；

e) 将式 (XI) 或 (XIa) 化合物转化成式 (XII) 化合物：

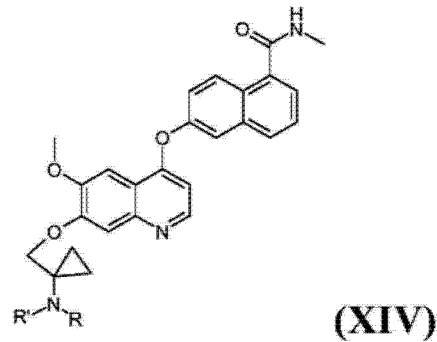


其中 X 选自 Cl、Br 或 I 且 R 和 R' 如以上所定义；

f) 将式 (XII) 化合物与式 (XIII) 的 6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺反应：



以得到式 (XIV) 化合物：



其中 R 和 R' 如以上所定义；

g) 将式 (XIV) 化合物的保护的伯氨基脱保护以得到式 (I) 化合物；

h) 任选地通过已知的方法将化合物 (I) 转化成其可药用盐。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R' 是氢且 R 选自任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄基; C₁-C₃ 酰基、C₇-C₁₁ 芳氧基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₆-C₁₀ 芳基磺酰基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄氧基羰基。

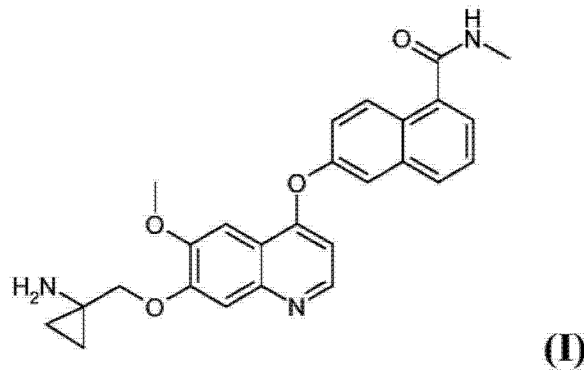
3. 权利要求 2 的方法, 其中 R 选自苄基、乙酰基、苯甲酰基、三氟甲磺酰基、苯磺酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基。

4. 权利要求 1 的方法, 其中 R' 是三 (C₁-C₃ 烷基) 甲硅烷基且 R 是 C₁-C₄ 烷氧基羰基或任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄氧基羰基。

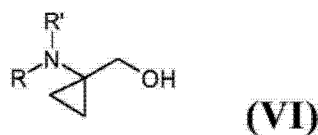
5. 权利要求 4 的方法, 其中 R' 是三甲基甲硅烷基且 R 是叔丁氧基羰基。

6. 权利要求 1 的方法, 其中 R 和 R' 与它们所连接的氮原子一起形成苯二酰亚氨基。

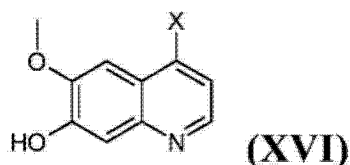
7. 制备式 (I) 化合物 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺或其可药用盐的方法：



该方法包括将式 (VI) 化合物

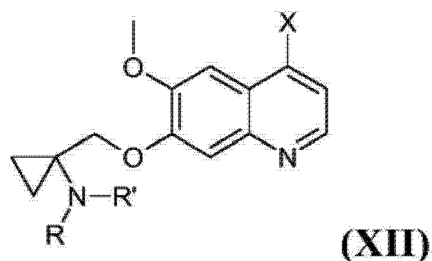


其中 R 和 R' 与它们所连接的氮原子一起代表保护的伯氨基，
与式 (XVI) 化合物：



其中 X 选自 Cl、Br 或 I,

在 Mitsunobu 反应条件下反应以得到式 (XII) 化合物:



其中 X、R 和 R' 如以上所定义。

8. 权利要求 7 的方法, 其中在式 (VI) 化合物中, R' 是氢且 R 选自任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄基; C₁-C₃ 酰基、C₇-C₁₁ 芳酰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、C₆-C₁₀ 芳基磺酰基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄氧基羰基。

9. 权利要求 8 的方法, 其中 R 选自苄基、乙酰基、苯甲酰基、三氟甲磺酰基、苯磺酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基、苄氧基羰基。

10. 权利要求 7 的方法, 其中在式 (VI) 化合物中, R' 是三 (C₁-C₃ 烷基) 甲硅烷基且 R 是 C₁-C₄ 烷氧基羰基或任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄氧基羰基。

11. 权利要求 10 的方法, 其中 R 是叔丁氧基羰基。

12. 权利要求 7 的方法, 其中在式 (VI) 化合物中, R 和 R' 与它们所连接的氮原子一起形成苯二酰亚氨基。

13. 权利要求 7 的方法, 其中在式 (XVI) 化合物中, X 是氯。

制备 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺的方法及其合成中间体

发明领域

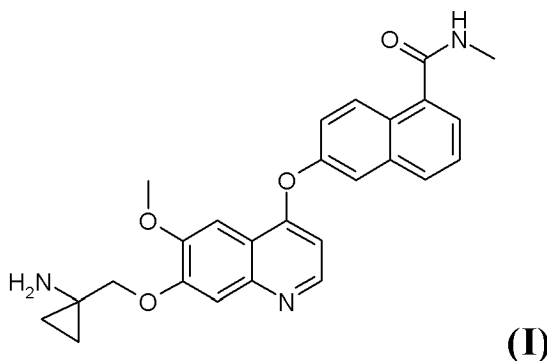
[0001] 本发明涉及制备式 (I) 的 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺及其可药用盐的方法。本发明的另一个目的是用于制备化合物 (I) 的新中间体。

背景技术

[0002] WO 2008/112408 A1 和 US 2008/0227812 A1 公开了用于治疗瘤形成的具有喹啉结构的血管生成抑制剂。

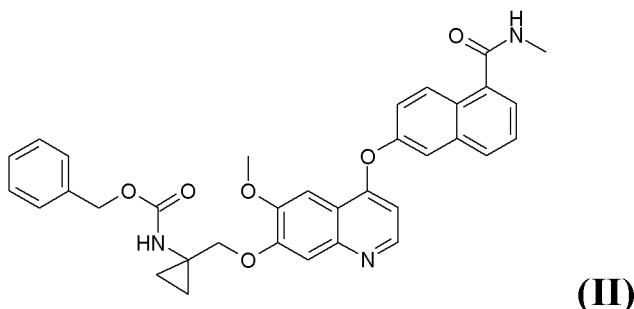
[0003] 所公开的产物之一是上述专利申请的实施例 3 所述的式 (I) 的 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺。

[0004]



[0005] 根据所述的文献,化合物 (I) 通过在酸介质中或通过氢解将苄氧基羰基保护基从化合物 1-((6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)-萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)环丙基氨基甲酸苄基酯 (II) 除去来制备:

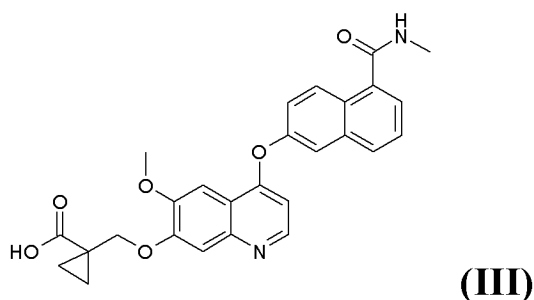
[0006]



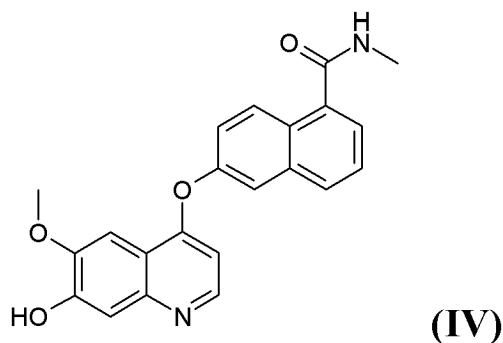
[0007] 以得到化合物 (I)。

[0008] 化合物 (II) 在多个步骤中用不同的方法得到,其中将苄氧基羰基保护的 1-氨基-1-环丙基甲基部分通过以下方法引入:将从式 (III) 的 1-((6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)-萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)环丙烷甲酸得到的酰叠氮:

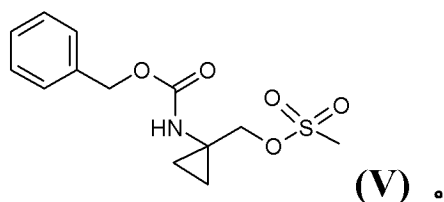
[0009]



- [0010] 在苯醇的存在下进行 Curtius 重排，
 [0011] 或通过式 (IV) 的 6-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺：
 [0012]



- [0013] 用式 (V) 的 1-苄氧基羰基氨基-1-甲基甲磺酰基氧基甲基-环丙烷烷基化
 [0014]



[0015] 上述申请没有提供通过以上所述的这两种反应制备化合物 (II) 以及将化合物 (II) 转化成 (I) 收率。

[0016] 化合物 (III) 通过以下方法制得：将 1-羧基-1-环丙基甲基部分在 4-羟基-3-甲氧基苯乙酮中以乙酯的形式引入，随后形成 4-羟基喹啉环，最后引入 1-萘基羧基酰氨基片段。

[0017] 众所周知的是，需要使用叠氮化物的反应例如酰叠氮的形成或后者的 Curtius 重排具有潜在的危险，因为它们有爆炸的风险，因此它们不适用于大规模的制备。

[0018] WO 2008/112408 和 US 2008/0227812 所报道的合成方法包括一种通用的合成流程，其中产物的环烷基-烷基部分通过环烷基-烷基甲磺酸酯和羟基或氨基苯乙酮之间的反应来引入，然后硝化以得到硝基苯乙酮，将硝基还原成氨基，形成 4-羟基喹啉环，将后者进一步后处理以得到终产物。上述申请没有提供将该方法用于化合物 (I) 或其它所述产物的实例。

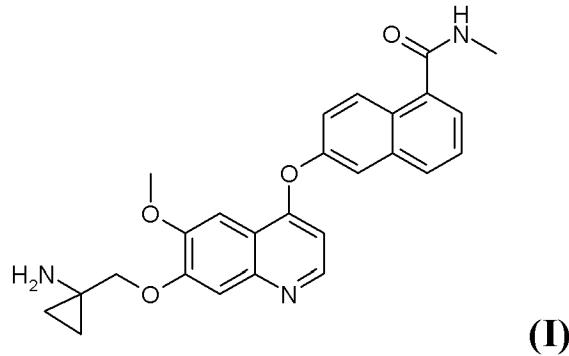
[0019] 发明的公开

[0020] 本发明涉及以高收率和纯度制备化合物 (I) 及其可药用盐的方法。该方法与以上所述的那些方法相比具有各种优点，尤其是它避免了形成相当于产物 (III) 的酰叠氮及其

Curtius 重排以得到产物 (II) 的步骤。此外,本发明还提供了用于制备化合物 (I) 的新中间体。

[0021] 本发明的一个方面是制备式 (I) 化合物 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺或其可药用盐的方法:

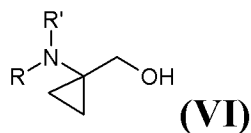
[0022]



[0023] 该方法包括以下步骤:

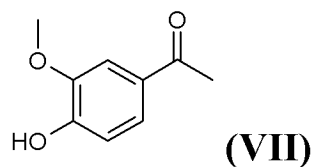
[0024] a) 将式 (VI) 的氨基-保护的 1-氨基-1-羟基甲基环丙烷:

[0025]



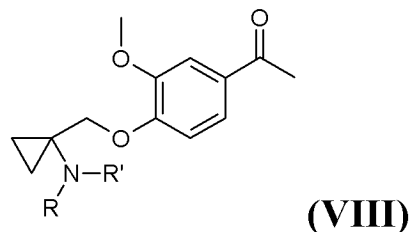
[0026] 其中 R 和 R' 与它们所连接的氮原子一起代表保护的伯氨基,与式 (VII) 的 4-羟基-3-甲氧基苯乙酮:

[0027]



[0028] 在 Mitsunobu 反应条件下反应以得到式 (VIII) 化合物:

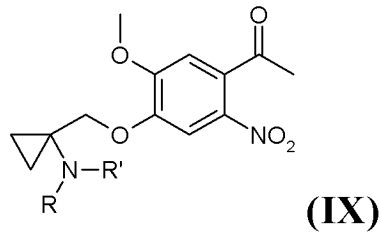
[0029]



[0030] 其中 R 和 R' 如以上所定义;

[0031] b) 将式 (VIII) 化合物硝化以得到式 (IX) 化合物:

[0032]



[0033] 其中 R 和 R' 如以上所定义；

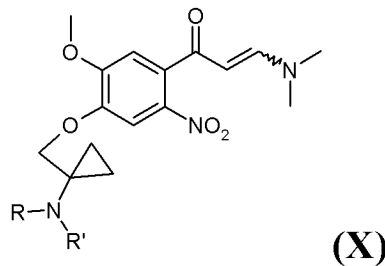
[0034] c) 将式 (IX) 化合物与式 (XV) 化合物反应：

[0035] $\text{HC}(\text{OR}_1)_2\text{N}(\text{Me})_2$ (XV)

[0036] 其中 R1 是直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ - 环烷基，

[0037] 以得到式 (X) 化合物：

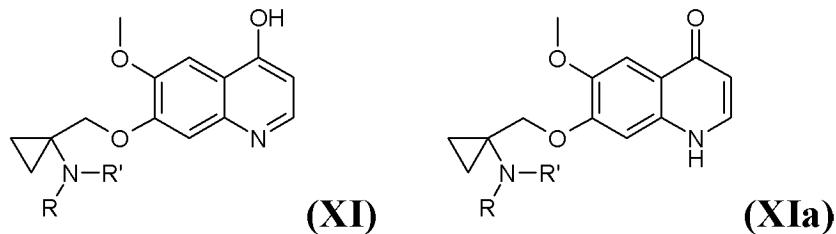
[0038]



[0039] 其中 R 和 R' 如以上所定义并且线 $\sim\sim\sim$ 表示 β -烯氨基酮基团的双键可以是顺式或反式构型；

[0040] d) 将式 (X) 化合物的硝基还原并同时环化以得到式 (XI) 化合物, 该化合物可与其互变异构形式 (XIa) 平衡：

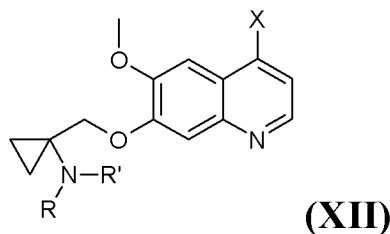
[0041]



[0042] 其中 R 和 R' 如以上所定义；

[0043] e) 将式 (XI) 或 (XIa) 化合物转化成式 (XII) 化合物：

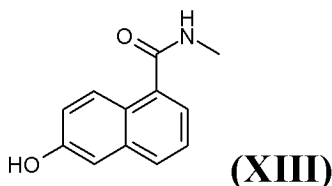
[0044]



[0045] 其中 X 选自 Cl、Br 或 I 且 R 和 R' 如以上所定义；

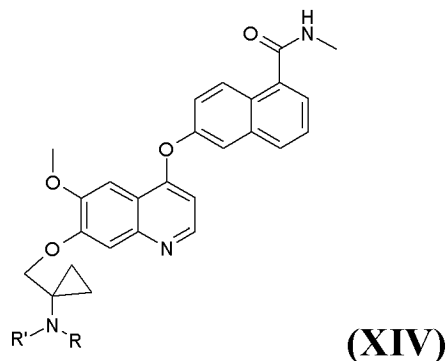
[0046] f) 将式 (XII) 化合物与式 (XIII) 的 6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺反应：

[0047]



[0048] 以得到式 (XIV) 化合物：

[0049]



[0050] 其中 R 和 R' 如以上所定义；

[0051] g) 将式 (XIV) 化合物的保护的伯氨基脱保护以得到式 (I) 化合物；

[0052] h) 任选地通过已知的方法将化合物 (I) 转化成其可药用盐。

[0053] 化合物 (VI) 和 (VIII)-(XII) 中存在的伯胺官能团可通过利用已知的并且与以上所述化合物所进行的反应条件相容的任何保护基进行保护。可使用的优选保护基的实例是其中在化合物 (VI) 和 (VIII)-(XII) 中 R' 是氢且 R 选自：任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄基；C₁-C₃ 酰基或 C₇-C₁₁ 芳酰基例如乙酰基和苯甲酰基；C₁-C₃ 磺酰基或 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基例如三氟甲磺酰基、苯磺酰基、对甲苯磺酰基；C₁-C₄ 烷氧基羰基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基；任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄氧基羰基，例如苄氧基羰基；或 R' 是三 (C₁-C₃ 烷基) 甲硅烷基衍生物且 R 是 C₁-C₄ 烷氧基羰基或任选地在芳环上被最多三个选自卤素、氰基、三氟甲基的取代基所取代的苄氧基羰基，以与它们所连接的氮原子一起形成 N-甲硅烷基化的氨基甲酸酯例如叔丁基 N-三甲基甲硅烷基氨基甲酸酯 (Tetrahedron Lett., 1997, 38, 191)；或 R' 和 R 与它们所连接的氮原子一起形成苯二酰亚氨基。

[0054] 化合物 (VI) 是已知的或可用已知的方法制备。某些化合物例如其中的 R 是苄氧基羰基的式 (VI) 化合物也可以购买到 (China Gateway)。

[0055] 化合物 (VI) 和 4-羟基-3-甲氧基苯乙酮 (VII) 之间的生成化合物 (VIII) 的反应在通常用于 Mitsunobu 反应的条件下进行，Mitsunobu 反应是一种众所周知的反应 (Synthesis 1981, 1-28; Org. React. 1992, 42, 335-656)，可用于在温和条件下制备烷基芳基醚。化合物 (VIII) 可利用任何通常用于酚和醇之间的 Mitsunobu 反应的试剂来制备。化合物 (VIII) 的制备通常利用相对于 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮和化合物 (VI) 等摩尔量或稍微摩尔过量的可用于 Mitsunobu 反应的膦和偶氮二甲酸酯或偶氮二酰胺来进行。

[0056] 后者的用量相对于 3-羟基-4-甲氧基苯乙酮通常是等摩尔量或过量最多 30% 化合物 (VI)。反应通常在有机溶剂、例如四氢呋喃、二恶烷、二氯甲烷或其混合物中进行。可使用的膦的实例是三烷基膦、例如三丁基膦和三叔丁基膦；二烷基芳基膦、例如二乙基苯基

膦；二芳基烷基膦、例如二苯基异丙基膦；三芳基膦、例如三苯基膦、(4-二甲基氨基苯基)二苯基膦和二苯基(2-吡啶基)膦。

[0057] 偶氮二甲酸酯的实例是偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯和偶氮二甲酸二苄基酯。偶氮二酰胺的实例是N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧基酰胺和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶。优选使用三芳基膦、例如三苯基膦作为膦。偶氮二甲酸酯优选使用偶氮二甲酸二异丙酯。反应优选在四氢呋喃中在-10°C至10°C、优选在0°C下进行，首先将三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯接触，然后加入4-羟基-3-甲氧基苯乙酮，最后加入化合物(VI)。

[0058] 由化合物(VIII)生成化合物(IX)的硝化反应可利用硝化芳族衍生物的常规条件进行。反应通常在-5°C至5°C下、优选在0°C下进行，利用浓硝酸和乙酸酐的混合物作为硝化剂。

[0059] 化合物(IX)和化合物(XV)之间的生成化合物(X)的反应通常在选自甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或其混合物的有机溶剂中、用摩尔过量的化合物(XV)在50°C至溶剂沸点的温度下反应1小时至24小时来进行。化合物(XV)是已知的并且是可购买的。反应优选在N,N-二甲基甲酰胺中在约100°C下反应约2小时，相对于化合物(IX)使用2摩尔当量的N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛。

[0060] 化合物(X)转化成4-羟基喹啉衍生物(XI)或转化成具有4-喹啉酮结构的(XI)的互变异构形式(XIa)的反应可通过还原环化利用经修改的Leimgruber-Batcho反应来进行，该反应通常用于合成吡啶(Organic Syntheses, 1985, vol. 63, 314)，但也可用于合成4-羟基喹啉/4-喹啉酮衍生物，如Tetrahedron Letters, 2005, Vol. 46, 735-737所述。所有能够将芳族硝基还原成氨基的步骤和试剂均可使用，例如催化氢化；氢转移氢化，例如在钨碳的存在下使用甲酸铵；用金属例如锌的乙酸溶液、铁的乙酸溶液、氯化亚锡还原；连二亚硫酸钠。对于本发明的目的而言，优选使用铁粉作为还原剂，反应通常在80°C下在作为溶剂的乙酸的存在下进行。

[0061] 将化合物(XI)/(XIa)通过已知的用于将4-羟基喹啉/4-喹啉酮衍生物转化成4-卤代喹啉衍生物的反应来转化成化合物(XII)。可使用的优选反应条件包括使用相对于式(XI)/(XIa)化合物摩尔过量的三卤氧化磷例如POCl₃或POBr₃，并且任选地在溶剂例如氯仿或二氯甲烷的存在下以及在有机叔碱例如三乙胺或二乙基异丙基胺的存在下进行。反应优选使用POCl₃作为反应溶剂在约60°C至约100°C下、更优选在约80°C下进行。

[0062] 化合物(XII)与6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺(XIII)生成化合物(XIV)的反应可通过将相对于化合物(XII)等摩尔量或稍微过量的化合物(XIII)在有机溶剂例如乙酸乙酯、四氢呋喃、二恶烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、吡啶、2,6-二甲基吡啶中、任选地在有机碱例如碱金属或碱土金属氢氧化物或碱金属碳酸盐或碳酸氢盐的存在下或在有机碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶或4-二甲基氨基吡啶的存在下反应来进行。反应通常在二恶烷或2,6-二甲基吡啶中在回流温度下、在相对于化合物(XII)10-20%摩尔过量的化合物(XIII)的存在下、在相对于化合物(XII)5%摩尔过量的4-二甲基氨基吡啶的存在下进行。

[0063] 化合物(XIII)是已知的并且可按照已知的方法、例如W02008/112408中所公开的方法制备。

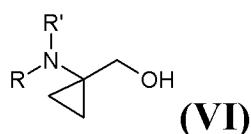
[0064] 由化合物 (XIV) 生成化合物 (I) 的反应包括利用特定的、公知的方法从化合物 (XIV) 除去伯氨基保护基,这取决于所存在的保护基。例如,当 R' 是氢且 R 基团是甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基时,优选采用在酸介质中的水解,例如将化合物 (XIV) 用无机酸例如盐酸或氢溴酸处理,或者,对于叔丁氧基羰基,用有机酸例如三氟乙酸处理。苄氧基羰基还可在氢解条件下通过催化氢化或通过氢转移氢化来除去。优选将苄氧基羰基在酸性条件下用氢溴酸的乙酸溶液在约 20°C 至约 50°C、优选在约 30°C 下除去。

[0065] 任选地将化合物 (I) 通过常规方法转化成其可药用盐。

[0066] 本发明的另一方面是制备式 (I) 化合物 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺或其可药用盐的方法,该方法包括以下步骤:

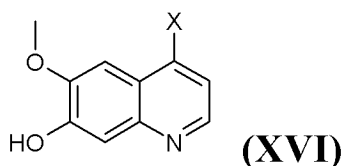
[0067] i) 将式 (VI) 化合物:

[0068]



[0069] 其中 R 和 R' 与它们所连接的氮原子一起代表保护的伯氨基,与式 (XVI) 化合物:

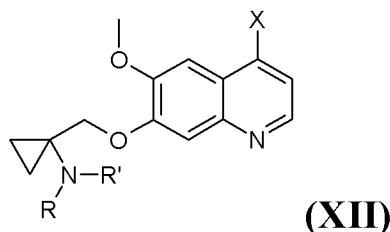
[0070]



[0071] 其中 X 选自 Cl、Br 或 I,

[0072] 在 Mitsunobu 反应条件下反应以得到式 (XII) 化合物:

[0073]



[0074] 其中 X、R 和 R' 如以上所定义,然后

[0075] ii) 将式 (XII) 化合物通过已知方法转化成式 (I) 化合物。

[0076] 化合物 (VI) 和化合物 (XVI) 之间的 Mitsunobu 反应可在以上关于化合物 (VI) 和 4-羟基-3-甲氧基苯乙酮 (VII) 之间的反应所述的条件下进行。优选使用其中的 X 是 Cl 或 Br 的化合物 (XVI)。

[0077] 化合物 (XVI) 可用已知方法制备。例如,其中的 X 是 Cl 的化合物 (XVI) 可按照 J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779 所述的方法制备。其中的 X 是 Cl 的化合物 (XVI) 还可以购买到。

[0078] 化合物 (VIII)、(IX)、(X)、(XI) 和 (XII) 是新的并且是本发明的另一方面。

[0079] 本发明的另一方面是式 (VIII)、(IX)、(X)、(XI) 或 (XII) 的化合物在制备化合物 (I) 或其可药用盐的方法中的应用。

[0080] 用 Mitsunobu 反应制备化合物 (VIII) 与 WO 2008/112408 A2 和 US2008/0227812

所公开的用从化合物 (VI) 得到的甲磺酸酯烷基化化合物 VII 相比具有许多优点,例如更温和的反应条件(例如较低的反应温度和减少的反应时间)、提高的收率、容易纯化和所得中间体 (VIII) 的纯度提高。此外,利用化合物 (VI) 和化合物 (XVI) 之间的 Mitsunobu 反应制备化合物 (XII) 能够容易地得到化合物 (XII),该方法比上述专利申请所公开的用从化合物 (VI) 得到的甲磺酸酯作为原料的多步法从总体上来说更加方便。

[0081] 本发明将通过下面的实施例进行解释说明。

实施例

[0082] 在实施例中使用以下所列的缩写词。所有其他的缩写词是化学式的常规表示法。

[0083] ACN :乙腈, AcOH :乙酸, Ac₂O :乙酸酐, DEAD :偶氮二甲酸二乙酯, DIAD :偶氮二甲酸二异丙酯, DIPEA :二异丙基乙胺, DCM :二氯甲烷, DMF :N, N- 二甲基甲酰胺, DMAP :4- 二甲基氨基吡啶, DMSO :二甲基亚砷, AcOEt :乙酸乙酯, EtOH :乙醇, MeOH :甲醇, THF :四氢呋喃, TEA :三乙胺, TFA :三氟乙酸。

[0084] ¹H NMR 波谱在所示的溶剂中利用分别在 500MHz 和 300MHz 下操作的 Bruker AVIII500 波谱仪(软件:TOPSPIN VERSION 2.1;探针:5mm PABBO BB-1H/D Z-GRD) 或 Varian Mercuryplus300 波谱仪(软件:Vnmr6.1C;探针:ID_PFG) 进行记录。使用下列缩写词:s,单峰;d,双峰;m,多重峰。

[0085] LC- 波谱 MS 在如下条件下记录:

[0086] 仪器:Agilent 1200&6110MS, ELSD Varian 380-LC。

[0087] 柱:Waters Sunfire C-18 50mm×4.6mm, 3.5 μ m, 在 40℃ 下恒温。

[0088] 流动相 A :0.05% TFA 的水溶液

[0089] 流动相 B :0.05% TFA 的 ACN 溶液

[0090] 梯度:

[0091]

| | | | | |
|----------|-----|------|------|------|
| 时间 (min) | 0.1 | 1.70 | 2.60 | 2.70 |
| % B | 1 | 99 | 99 | 1 |

[0092] 流速:3.0mL/min.

[0093] 检测器:UV@214nm/bw4nm

[0094] UV@254nm/bw4nm

[0095] MS

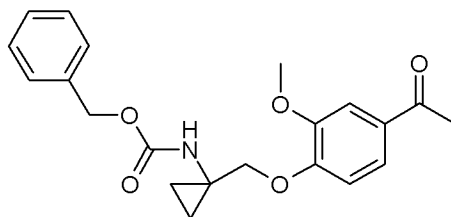
[0096] ELSD

[0097] 注射:1 μ l。

[0098] 分析时间:2.7min。

[0099] 实施例 1 :1-[(4-乙酰基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷的制备

[0100]



[0101] 向配备有机械搅拌器的 10L 反应器中加入三苯基膦 (340.0g, 1.296mol) 和 THF (2L) 并将悬浮液用冰浴冷却。然后于 30 分钟内向搅拌着的悬浮液中加入 DIAD (264g, 1.296mol)。在 0℃ 下搅拌 30 分钟后, 向搅拌着的悬浮液中滴加 4-羟基-3-甲氧基苯乙酮 (180g, 1.08mol) 和 DIPEA (210g, 1.62mol) 的 THF (1500mL) 溶液。将悬浮液在 0℃ 下搅拌 45 分钟, 然后向其中滴加 1-苄氧基羰基氨基-1-羟基甲基环丙烷 (China Gateway) (240g, 1.08mol) 的 THF (1500mL) 溶液。1 小时后, 反应混合物样品的 LC-MS 分析表明 1-苄氧基羰基氨基-1-羟基甲基环丙烷完全消失。将反应混合物蒸发, 将粗产物用 EtOH 95% (4000mL) 重结晶得到白色固体状的 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷 (214g, 收率: 53.5%)。

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ : 7.41-7.45 (m, 2H), 7.26 (s, 5H), 6.77 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 0.92 (m, 4H)。

[0103] LC-MS: M+H⁺: 370.4

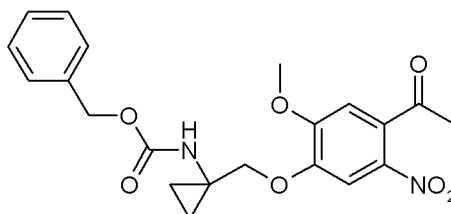
[0104] 类似地制得下列化合物:

[0105] 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-N-乙氧基羰基-1-氨基环丙烷;

[0106] 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基苯氧基)甲基]-N-叔丁氧基羰基-1-氨基环丙烷。

[0107] 实施例 2: 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷的制备

[0108]



[0109] 将 HNO_3 (65%, 3mL) 的 Ac_2O (2mL) 溶液在 0℃ 下缓慢加入到实施例 1 的化合物 (1.1g, 2.9mmol) 的 Ac_2O (3mL) 悬浮液中。在 0℃ 下搅拌 2 小时后, 将反应混合物倒入 50mL 冰/水中并将沉淀物通过过滤回收。将形成的黄色固体用 95% EtOH (5mL) 重结晶得到黄色固体状的 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷 (0.69g, 收率: 56%)。

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ : 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 5H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 0.94 (m, 4H)。

[0111] LC-MS: M+H⁺: 414.41

[0112] 类似地制得下列化合物:

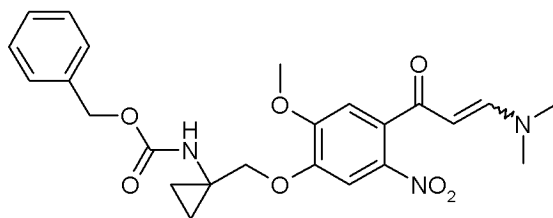
[0113] 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-乙氧基羰基-1-氨基环丙烷;

[0114] 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-(叔丁氧基羰基)-1-氨基

环丙烷。

[0115] 实施例 3:1-[(4-(3-二甲基氨基丙烯酰基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷的制备

[0116]



[0117] 将实施例 2 的化合物 (1.7g, 4.1mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (0.9g, 8.2mmol) 在 DMF (6mL) 中的混合物在 100℃ 下搅拌 2 小时。冷却至室温后,将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用 AcOEt 萃取 (3×50mL)。将合并的有机相用盐水洗涤 (2×50mL),干燥并蒸发得到黄色固体状的 1-[(4-(3-二甲基氨基丙烯酰基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷 (1.9g, 收率:95%)。

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ : 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.11 (br, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.78-3.00 (m, 6H), 0.94 (m, 4H)

[0119] LC-MS :M+H⁺:470.49

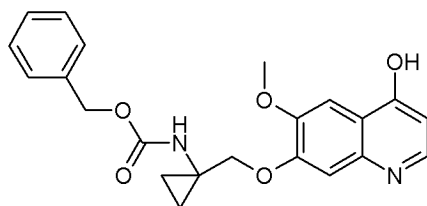
[0120] 类似地制得下列化合物:

[0121] 1-[(4-(3-二甲基氨基丙烯酰基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-乙氧基羰基-1-氨基环丙烷;

[0122] 1-[(4-(3-二甲基氨基丙烯酰基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基)甲基]-N-叔丁氧基羰基-1-氨基环丙烷。

[0123] 实施例 4:1-[(4-羟基-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷的制备

[0124]



[0125] 将实施例 3 的化合物 (1.5g, 3.2mmol) 和铁粉 (1.8g, 32mmol) 在 AcOH (15mL) 中混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,用 AcOEt (150mL) 稀释,过滤并用 50ml AcOEt 洗涤。将滤液合并,用水 (2×100mL) 和 NaHCO_3 饱和溶液 (2×100mL) 洗涤,干燥并蒸发得到黄色固体状的 1-[(4-羟基-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷 (1.2g, 收率:95%)。

[0126] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, MeOD): δ : 7.75 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 (m, 5H), 6.80 (br, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.87 (m, 4H)。

[0127] LC-MS :M+H⁺:395.

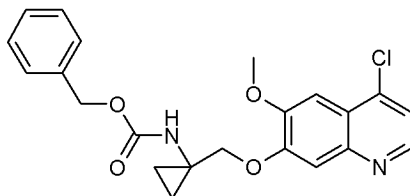
[0128] 类似地制得下列化合物:

[0129] 1-[(4-羟基-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-乙氧基羰基-1-氨基环丙烷;

[0130] 1-[(4-羟基-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-叔丁氧基羰基-1-氨基环丙烷。

[0131] 实施例 5:1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷的制备

[0132]



[0133] a) 通过将实施例 4 的化合物氯化

[0134] 向配备有磁力搅拌器、温度计、冷凝器并保持在氮气氛下的 50ml 圆底烧瓶中在 20° /25°C 下加入 3.90g (9.89mmol) 实施例 4 的化合物和 25ml POCl₃。所形成的悬浮液在搅拌几分钟后变成溶液。将溶液在 85°C 内部温度下加热,30 分钟后通过 TLC 监测反应,显示起始产物消失。将溶液冷却并在约 30 分钟内以及保持在 10°C 以下将其滴加到在 0°C 下冷却的 250ml DCM 和 250ml 水的混合物中。加入完成后,在 0° -10°C 下继续搅拌 30 分钟。分相并将水相用 150ml DCM 洗涤;分相并将有机相合并。向合并的有机相中加入 150ml 水,在 20° /25°C 下搅拌 15 分钟,将 pH 用碳酸氢钠饱和溶液调节至 7-8。分相并将有机相用 150ml 水洗涤;分相并将有机相用硫酸钠干燥,过滤并通过减压蒸馏蒸发溶剂。用乙醚汽提得到 3.8g 棕色固体。将固体残余物溶于 20ml 叔丁基甲基醚,在 20° /25°C 下搅拌 1 小时,过滤并用叔丁基甲基醚洗涤,然后干燥得到 1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷 (3.4g;收率:87%), (¹H-NMR) 纯度 95%。

[0135] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm :8.61 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 0.87 (m, 4H)。

[0136] b) 通过 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉和 1-苄氧基羰基氨基-1-羟基甲基环丙烷之间的 Mitsunobu 反应

[0137] 向 20ml DCM 中加入 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉 (300mg, 1.43mmol; 购买自 China Gateway)、1-苄氧基羰基氨基-1-羟基甲基环丙烷 (412mg, 1.87mmol, 1.3eq; 购买自 China Gateway) 和三苯基膦 (490mg, 1.87mmol, 1.3eq)。向所形成的溶液中滴加 DEAD (378mg, 1.87mmol, 1.3eq) 的 3ml DCM 溶液,在 0°C 下保持 2 小时。然后将混合物在 10°C 下静置 20 小时,然后过滤以回收未反应的 4-氯-7-羟基-6-甲氧基喹啉。将滤液真空蒸发,向所形成的残余物中加入 20ml 95% EtOH 并搅拌 30 分钟。将固体通过过滤收集,用 5ml 95% EtOH 洗涤并真空干燥得到 1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-苄氧基羰基-1-氨基环丙烷 (273mg;收率:46%)。

[0138] LC-MS :M+H⁺ :413.1

[0139] 类似地制得下列化合物:

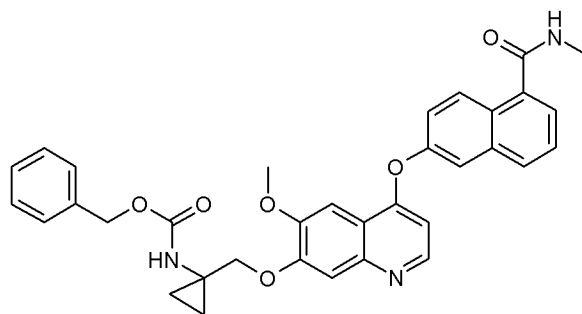
[0140] 1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-乙氧基羰基-1-氨基环丙烷;

[0141] 1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基]-N-叔丁氧基羰基-1-氨基环丙烷。

[0142] 实施例 6:1-[(6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基

氧基) 甲基)] 环丙基氨基甲酸苄基酯 (II) 的制备

[0143]



[0144] 向保持在 20° /25°C 及氮气气氛下的 0.51g (2.53mmol) 根据 W02008/112408 制备的 6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺、2.7ml 2,6-二甲基吡啶和 0.3g (2.42mmol) DMAP 的溶液中加入实施例 5 的化合物 (1.0g, NMR 纯度 95%, 2.30mmol)。将悬浮液在 140°C 内部温度下加热 6 小时, 然后冷却至 20° /25°C, 向其中加入 80ml 水并在 20° /25°C 下搅拌 1 小时; 将悬浮液过滤并用水洗涤得到 0.88g (收率: 66%) 1-[(6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)] 环丙基氨基甲酸苄基酯 (II)。

[0145] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: δ : 8.56 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.56 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 0.87 (m, 4H)。

[0146] LC-MS :M+H⁺ :578.3

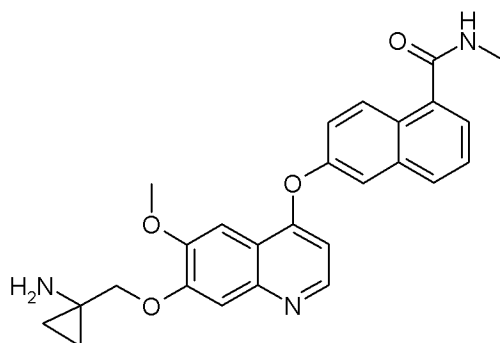
[0147] 类似地制得下列化合物:

[0148] 1-[(6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)] 环丙基氨基甲酸乙酯;

[0149] 1-[(6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)] 环丙基氨基甲酸叔丁酯。

[0150] 实施例 7: 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺 (I) 的制备

[0151]



[0152] 将实施例 6 的化合物 (0.24g, 0.42mmol) 在 2ml 40% HBr 的乙酸溶液中的混合物在 30°C 下搅拌 3 小时, 然后加入 10ml 水并将反应混合物用 AcOEt 萃取 (2×10ml)。除去有机相。向水溶液中滴加 50% NaOH 溶液以达到 pH 10。将混合物用 DCM 萃取 (3×20ml), 将合并的有机相干燥并蒸发得到含有 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺 (I) 的粗产物, 通过 LC-MS 分析其纯度大于 > 94%。将该粗产

物进一步通过硅胶柱色谱纯化,用 DCM/MeOH(10 : 1) 洗脱得到 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺 (I),通过 LC-MS 分析其纯度大于 98% (140mg, 收率 :76%)。

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm :8.47 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.12 (d, 3H), 2.09 (m, 2H), 0.80 (m, 4H)。

[0154] LC-MS : $\text{M}+\text{H}^+$:444.0。