



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109503473 A

(43)申请公布日 2019.03.22

(21)申请号 201910010991.4

(22)申请日 2019.01.07

(71)申请人 上海慧川生物医药科技有限公司

地址 201512 上海市金山区金山卫镇秋实
路688号1号楼3单元219室D座

(72)发明人 唐本刚 何伟华

(74)专利代理机构 上海上谷知识产权代理有限
公司 31342

代理人 陆凤

(51)Int.Cl.

C07D 213/73(2006.01)

C07D 213/75(2006.01)

C07D 213/80(2006.01)

C07D 213/803(2006.01)

C07F 5/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页

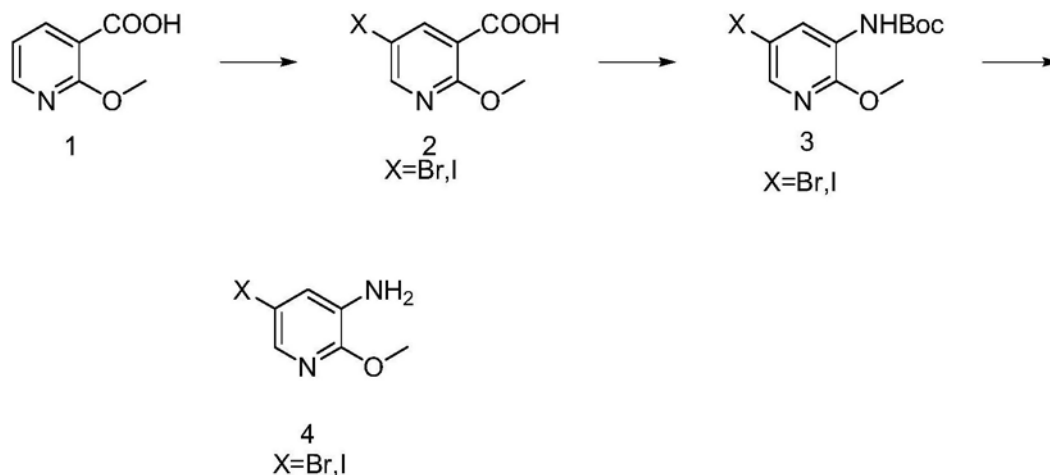
(54)发明名称

2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯及
其中间体的合成方法

(57)摘要

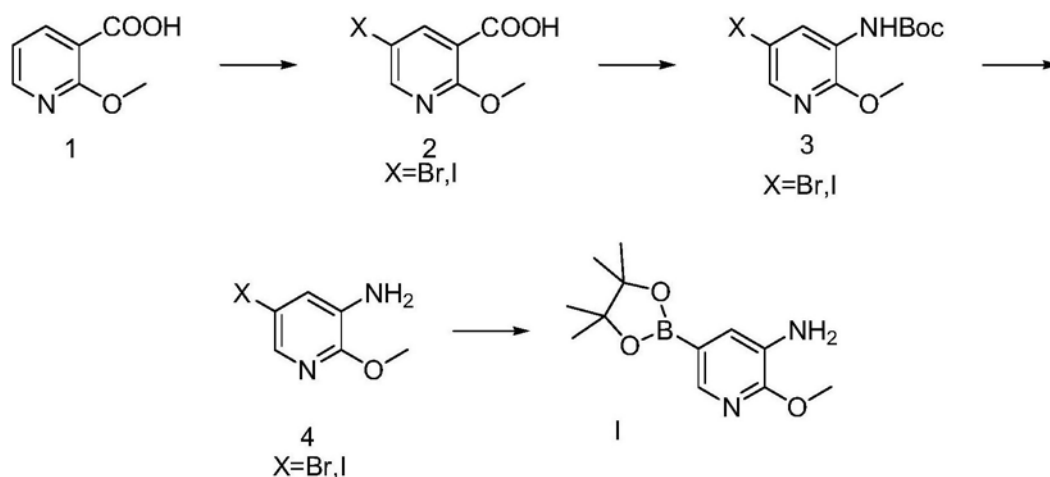
本发明涉及2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯及其中间体的合成方法,具体地,所述合成方法以2-甲氧基烟酸为起始原料,经过卤化、降解、脱保护和偶联的步骤制得了2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯。本发明的方法合成路线短、方法简便且经济成本低,非常适合工业化生产。

1. 一种化合物4的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括步骤:



- (1) 在卤化试剂存在下,将化合物1进行卤化反应,从而得到化合物2;
 - (2) 在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2进行降解反应,从而得到化合物3;
 - (3) 将化合物3进行脱保护反应,从而得到化合物4;
- 其中,X为溴或碘。

2. 一种化合物I的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括步骤:



- (1) 在卤化试剂存在下,将化合物1进行卤化反应,从而得到化合物2;
- (2) 在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2进行降解反应,从而得到化合物3;
- (3) 将化合物3进行脱保护反应,从而得到化合物4;
- (4) 在钯催化剂和配体存在下,将化合物4与双联频哪醇酯进行偶联反应,从而得到化合物I;

其中,X为溴或碘。

3. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述卤化试剂为溴化试剂或碘化试剂;其中,所述溴化试剂选自下组:NBS、溴素、二溴海因;所述碘化试剂为NIS。

4. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述卤化试剂和化合物1的摩尔比为2:1~1.2:1。

5. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述叠氮化试剂为DPPA。

6. 如权利要求1或2所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述叠氮化试剂和化合

物2的摩尔比为2:1~1.1:1。

7.如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,所述配体选自下组:三叔丁基膦、三环己基膦、2-(二叔丁基膦)联苯、三(2-呋喃基)膦、三苯基膦、三(2-磺酸)苯基膦、三(3-磺酸)苯基膦、三(2-磺酸钠盐)苯基膦、三(3-磺酸钠盐)苯基膦、三(2-磺酸钾盐)苯基膦、三(3-磺酸钾盐)苯基膦或其组合。

8.如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,所述钯催化剂为双(二亚苄基丙酮)钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、四(三苯基膦)钯、醋酸钯或Pd(dppf)Cl₂。

9.如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,所述钯催化剂与化合物4的质量比为1:200~1:500。

10.如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,所述钯催化剂与配体的质量比为1:5~1:25。

2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯及其中间体的合成方法

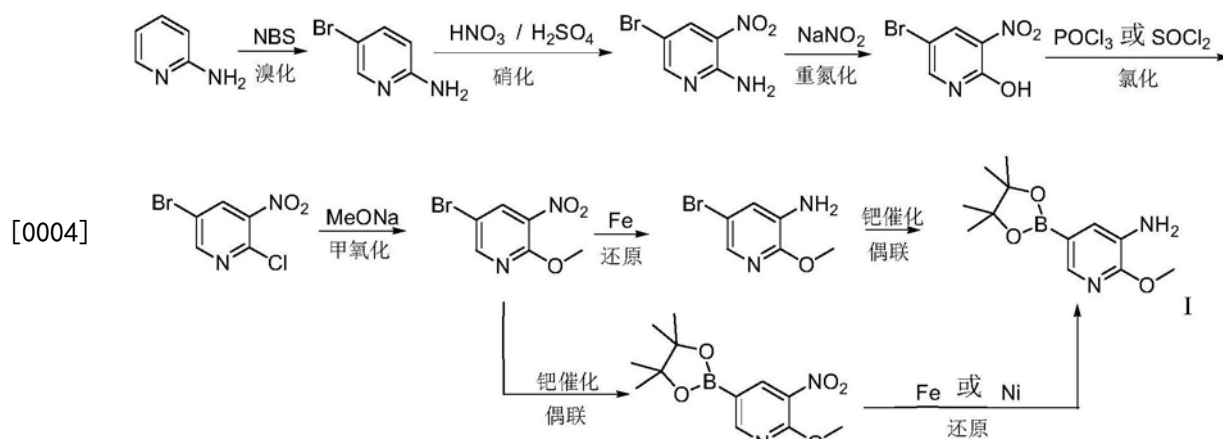
技术领域

[0001] 本发明属于医药中间体合成领域,具体涉及一种2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯及其中间体的合成方法。

背景技术

[0002] 2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯(结构如下式I所示)是一种重要的医药中间体。

[0003] 目前,传统的合成方法其工艺大多是以2-氨基吡啶为原料,经过溴化、硝化、重氮化、氯化、甲氧基化、硝基还原化成氨基,最后在贵金属钯的催化下偶联得到硼酯;或者先在贵金属钯的催化下偶联得到硼酯,再还原硝基得到硼酯(参见Tetrahedron,2014,70,5,1077-1083页;W02014/22128;W02012/34526;Organic and Biomolecular Chemistry,2014,12,2,307-315页;EP2108641A1;W02012174312;Org.Process Res.Dev.2018,22,368-376页等等)。其工艺路线如下:



[0005] 然而,如果进入工业化生产,现有的方法具有明显的缺点,例如,(1)合成路线长,要制得最终产物,要经历7个步骤;而且路线中涉及了高危反应(如重氮化反应),导致现有方法在工业生产中难以放大实施。(2)以上方法不仅路线长,且其中有几步还会产生大量的废酸水和废气等污染物,例如硝化、重氮化和氯化这几步,会用到大量的无机酸,不仅在生产中会产生大量废水,还会严重腐蚀反应设备,对车间生产的环境要求也很高;在铁粉还原那一步也会产生大量铁泥,导致该工艺对环境的污染极大。(3)偶联步骤的钯催化剂的使用量大,由于钯催化剂昂贵,导致生产成本偏高。

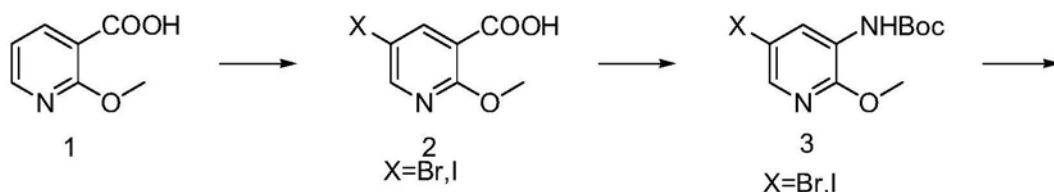
[0006] 因此,本领域技术人员仍然在开发更简单、环保、低成本的2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯的合成方法。

发明内容

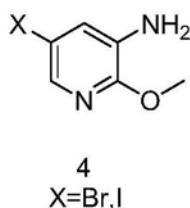
[0007] 为了克服现有生产工艺技术的不足,本发明的目的是提供一种新的更简单、环保的2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯的合成方法。

[0008] 为了实现上述目的,本发明提供了以下技术方案:

[0009] 提供了化合物4的制备方法,所述制备方法包括步骤:



[0010]



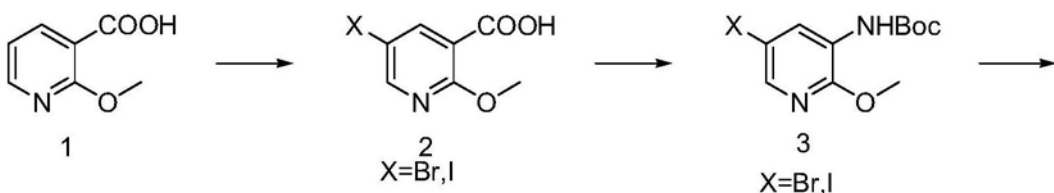
[0011] (1) 在卤化试剂存在下,将化合物1进行卤化反应,从而得到化合物2;

[0012] (2) 在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2进行降解反应,从而得到化合物3;

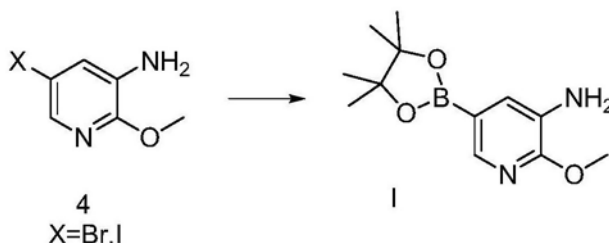
[0013] (3) 将化合物3进行脱保护反应,从而得到化合物4;

[0014] 其中,X为溴或碘。

[0015] 提供了一种化合物I的制备方法,所述制备方法包括步骤:



[0016]



[0017] (1) 在卤化试剂存在下,将化合物1进行卤化反应,从而得到化合物2;

[0018] (2) 在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2进行降解反应,从而得到化合物3;

[0019] (3) 将化合物3进行脱保护反应,从而得到化合物4;

[0020] (4) 在钯催化剂和配体存在下,将化合物4与双联频哪醇酯进行偶联反应,从而得到化合物I;

[0021] 其中,X为溴或碘。

[0022] 在另一优选例中,步骤(1)中,所述卤化试剂为溴化试剂或碘化试剂;其中,所述溴化试剂选自下组:NBS、溴素、二溴海因;所述碘化试剂为NIS。

[0023] 在另一优选例中,步骤(1)中,所述卤化试剂和化合物1的摩尔比为2:1~1.2:1。

[0024] 在另一优选例中,步骤(1)中,所述卤化反应结束后,将反应混合物过滤或离心,收集固体,固体烘干后得到化合物2,直接用于步骤(2)中。

[0025] 在另一优选例中,步骤(1)中,所述卤化反应结束后,可以在反应混合物中加入水,然后降温至0-2度后保温析晶,收集固体后得到化合物2,直接用于步骤(2)中。

[0026] 在另一优选例中,步骤(2)中,所述叠氮化试剂为DPPA。

[0027] 在另一优选例中,步骤(2)中,所述叠氮化试剂和化合物2的摩尔比为2:1~1.1:1。

[0028] 在另一优选例中,步骤(2)中,所述降解反应进行时还加入了碱。

[0029] 在另一优选例中,步骤(2)中,所述降解反应结束后还包括以下步骤:首先,浓缩反应液,然后在浓缩物中加入有机溶剂进行萃取,收集有机相并浓缩,收集浓缩物得到化合物3后,用于步骤(3)。

[0030] 在另一优选例中,步骤(4)中,所述配体选自下组:三叔丁基膦、三环己基膦、2-(二叔丁基膦)联苯、三(2-呋喃基)膦、三苯基膦、三(2-磺酸)苯基膦、三(3-磺酸)苯基膦、三(2-磺酸钠盐)苯基膦、三(3-磺酸钠盐)苯基膦、三(2-磺酸钾盐)苯基膦、三(3-磺酸钾盐)苯基膦或其组合。

[0031] 在另一优选例中,步骤(4)中,所述钯催化剂为双(二亚苄基丙酮)钯($\text{Pd}(\text{dba})_2$)、三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 。

[0032] 在另一优选例中,步骤(4)中,所述钯催化剂与化合物4的质量比为1:200~1:500。

[0033] 在另一优选例中,步骤(4)中,所述钯催化剂与配体的质量比为1:5~1:25。

[0034] 在另一优选例中,步骤(4)中,所述偶联反应中还加入了碱。

[0035] 在另一优选例中,所述碱选自下组:醋酸钾、醋酸钠或其组合。

[0036] 在另一优选例中,步骤(4)中,所述偶联反应结束后还包括以下步骤:首先将反应液降温(如降至30-40度),然后加入有机溶剂(如叔丁基甲醚)和水,收集有机相;然后在有机相中加入非极性溶剂(例如,正庚烷、正己烷、石油醚)进行析晶,收集固体并干燥,得到化合物I。

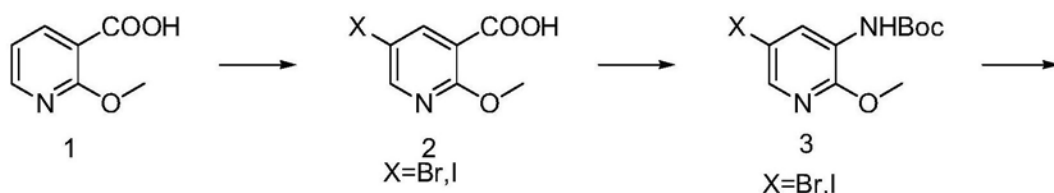
[0037] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

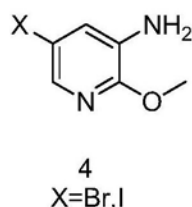
[0038] 本发明人经过长期深入的研究,意外地发现了一种路线短、工艺简单、安全和环保的合成2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯的方法。

[0039] 本发明的制备方法以2-甲氧基烟酸(即化合物1)为起始原料,经卤化、降解和脱保护三步反应制得了高纯度的中间体2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶(化合物4),并进一步优化了偶联反应的条件,以相对很低的成本制得了高纯度2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯。

[0040] 本发明中化合物4的制备方法包括如下步骤(1)至(3):



[0041]



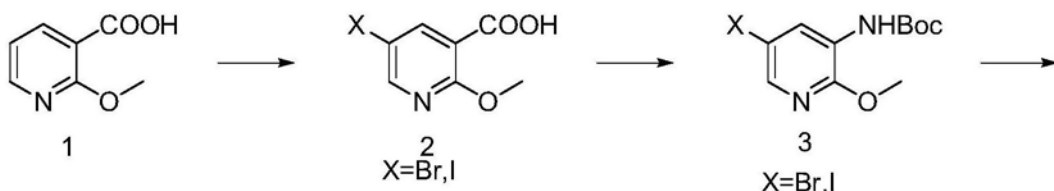
[0042] (1) 在卤化试剂存在下,将化合物1进行卤化反应,从而得到化合物2;

[0043] (2) 在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2进行降解反应,从而得到化合物3;

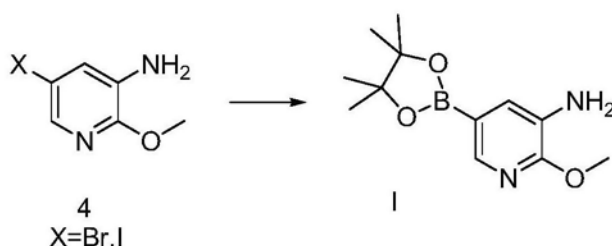
[0044] (3) 将化合物3进行脱保护反应,从而得到化合物4;

[0045] 其中,X为溴或碘。

[0046] 本发明中化合物I的制备方法包括如下步骤(1)至(4):



[0047]



[0048] (1) 在卤化试剂存在下,将化合物1进行卤化反应,从而得到化合物2;

[0049] (2) 在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2进行降解反应,从而得到化合物3;

[0050] (3) 将化合物3进行脱保护反应,从而得到化合物4;

[0051] (4) 在钯催化剂和配体存在下,将化合物4与双联频哪醇酯进行偶联反应,从而得到化合物I。

[0052] 各个步骤的反应均在惰性溶剂中进行。各个步骤的反应溶剂可参照本领域中这些反应所采用的溶剂进行常规选择。所谓惰性溶剂即表示该溶剂仅作为反应媒介而不参与该反应。

[0053] 优选地,步骤(1)中的溶剂可选自下组:水、DMF、DMA、NMP、二氧六环、醋酸或其组合。

[0054] 优选地,步骤(2)中的溶剂可选自下组:叔丁醇、甲苯、叔丁醇和甲苯的混合溶剂(例如该混合溶剂中,叔丁醇和甲苯的质量体积比为1:1~1:3)。

[0055] 步骤(2)中,叔丁醇既可以作为反应溶剂,也可以作为反应的原料。叔丁醇优选

用无水叔丁醇。

[0056] 优选地,步骤(3)中的溶剂可选自下组:甲醇、四氢呋喃、二氧六环、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯或其组合。

[0057] 优选地,步骤(4)中的溶剂可选自下组:DMF、DMSO、二氧六环或其组合。步骤(4)中的溶剂优选为无水溶剂。

[0058] 各个步骤的反应温度可参照本领域中这些反应所采用的反应温度进行常规选择。

[0059] 优选地,步骤(1)中,卤化反应的温度可以为0-80度或0-35度。

[0060] 优选地,步骤(2)中,降解反应的温度可以为首先采用20-30度,然后升温至70-80度。

[0061] 优选地,步骤(3)中,脱保护反应的温度可以为10-30度。

[0062] 优选地,步骤(4)中,偶联反应的温度可以为70-100度。

[0063] 各个步骤的反应时间一般是以反应原料消失或基本消失为准。可采用常用的监测方法(例如TLC、HPLC等方法)进行监测。

[0064] 优选地,步骤(1)中,卤化反应的温度可以为5-25小时;优选4-16小时。

[0065] 优选地,步骤(2)中,降解反应的温度一般为1-10小时。

[0066] 优选地,步骤(3)中,脱保护反应的温度可以为1-10小时。

[0067] 优选地,步骤(4)中,偶联反应的温度可以为5-25小时;优选15-25小时。

[0068] 优选地,步骤(1)为在溶剂(如水或DMF或醋酸)中,在卤化试剂存在下,将化合物1在一定温度(如0-80度或0-35度)下,进行卤化反应一段时间(如5-25小时;优选4-16小时),从而得到化合物2;

[0069] 优选地,步骤(2)为在溶剂(如无水叔丁醇或无水叔丁醇和甲苯)中,在叠氮化试剂和叔丁醇存在下,将化合物2在一定温度下进行降解反应一段时间(如首先在20-30度下反应1小时,然后升温至70-80度反应3小时),从而得到化合物3;

[0070] 优选地,步骤(3)为在溶剂(如乙酸乙酯)中,将化合物3在一定温度(如10-30度)下,进行脱保护反应一段时间(如1-10小时),从而得到化合物4;

[0071] 优选地,步骤(4)为在溶剂(如DMF)中,在钯催化剂和配体存在下,将化合物4与双联频哪醇酯在一定温度(如70-100度)下,进行偶联反应一段时间(如5-25小时;优选15-25小时),从而得到化合物I。

[0072] 优选地,步骤(1)中,所述卤化试剂是溴化试剂或碘化试剂。所述溴化试剂或碘化试剂可以是本领域中常用的溴化试剂或碘化试剂。例如,所述溴化试剂可选自下组:NBS、溴素、二溴海因。所述碘化试剂可以为NIS。

[0073] 优选地,步骤(1)中,卤化试剂和化合物1的摩尔比为2:1~1.2:1。

[0074] 优选地,步骤(1)中,所述卤化反应结束后,可以将反应混合物过滤或离心,收集固体,固体烘干后得到化合物2,直接用于步骤(2)中。

[0075] 优选地,步骤(1)中,所述卤化反应结束后,可以在反应混合物中加入水,然后降温至0-2度后保温析晶,收集固体后得到化合物2,直接用于步骤(2)中。

[0076] 优选地,步骤(2)中,所述叠氮化试剂可以是本领域常用的叠氮化试剂,例如DPPA。

[0077] 优选地,步骤(2)中,所述降解反应进行时还加入了碱。所述碱可以是本领域常用的碱,例如可选自下组:三乙胺、DBU、三丁胺、二异丙基乙基胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺、四

甲基乙二胺或其组合。

[0078] 优选地,步骤(2)中,叠氮化试剂和化合物2的摩尔比为2:1~1.1:1。

[0079] 优选地,步骤(2)中,所述降解反应结束后还包括以下步骤:首先,浓缩反应液(用于除去反应液中的溶剂),然后在浓缩物中加入有机溶剂(如乙酸乙酯和正庚烷的混合溶剂、乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂、乙酸乙酯和正己烷的混合溶剂、甲苯、甲基叔丁基醚等)进行萃取,收集有机相并浓缩,收集浓缩物得到化合物3后,直接用于步骤(3)。

[0080] 优选地,步骤(3)中,所述脱保护反应在酸存在下进行,所述酸为氯化氢溶液。所述氯化氢溶液可以是氯化氢甲醇溶液、氯化氢乙醇溶液、氯化氢四氢呋喃溶液、氯化氢二氧六环溶液等。

[0081] 优选地,步骤(3)中,所述脱保护反应结束后还包括以下步骤:过滤反应液,滤饼用碱性水溶液(如碳酸钠水溶液、氢氧化钠溶液、碳酸钾溶液等)碱化后,用有机溶剂(如二氯甲烷等)萃取,收集有机相;浓缩有机相后,浓缩物用非极性溶剂(例如,正庚烷、正己烷、石油醚或其组合)搅拌,然后过滤,收集滤饼得到化合物4,用于步骤(4)。

[0082] 优选地,浓缩物用非极性溶剂搅拌后,过滤,滤饼用该非极性溶剂淋洗,然后烘干,得到化合物4,直接用于步骤(4)。

[0083] 优选地,所述搅拌进行5-15分钟。

[0084] 优选地,所述烘干在35-40度下进行。

[0085] 优选地,所述烘干在真空烘箱中进行。

[0086] 优选地,步骤(3)得到的化合物4为(纯)白色固体。优选地,步骤(3)得到的化合物4的纯度 $\geq 99\%$;较佳地, $\geq 99.5\%$;更佳地, $\geq 99.9\%$ 。

[0087] 优选地,步骤(4)中,所述配体可选自下组:三叔丁基膦、三环己基膦、2-(二叔丁基膦)联苯、三(2-呋喃基)膦、三苯基膦、三(2-磺酸苯基)膦、三(3-磺酸苯基)膦、三(2-磺酸钠盐)苯基膦、三(3-磺酸钠盐)苯基膦、三(2-磺酸钾盐)苯基膦、三(3-磺酸钾盐)苯基膦或其组合。

[0088] 优选地,步骤(4)中,所述钯催化剂为双(二亚苄基丙酮)钯($\text{Pd}(\text{dba})_2$)、三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 。

[0089] 优选地,步骤(4)中,所述钯催化剂与化合物4的质量比为1:200~1:500;较佳地为1:300~1:400。

[0090] 优选地,步骤(4)中,所述钯催化剂与配体的质量比为1:5~1:25;较佳地为1:8~1:15。

[0091] 优选地,步骤(4)中,所述偶联反应中还加入了碱。所述碱可以是本领域常用的碱,例如可选自下组:醋酸钾、醋酸钠或其组合。

[0092] 优选地,步骤(4)中,所述偶联反应结束后还包括以下步骤:首先将反应液降温(如降至30-40度),然后加入有机溶剂(如叔丁基甲醚)和水,收集有机相;然后在有机相中加入非极性溶剂(例如,正庚烷、正己烷、石油醚)进行析晶,收集固体并干燥,得到化合物I。

[0093] 优选地,所述析晶包括以下步骤:加入非极性溶剂后,降温至-5-0度,搅拌析晶。所述搅拌析晶进行1-5小时;优选地进行2-3小时。

[0094] 优选地,有机相和非极性溶剂的体积或质量用量比为1:0.5~1:2。

[0095] 本发明制备方法中,最后产品的纯度超过99.5%。

[0096] 本发明的主要优点在于：

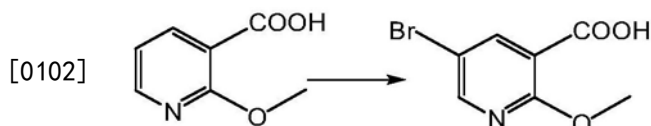
[0097] 本发明的制备方法具有起始原料易得、合成路线步骤少、操作简便、整个工艺环保、成本低、质量稳定，无高危反应等优点，适合于工业上放大生产。

[0098] 首先，以市售易得的2-甲氧基烟酸为起始原料仅仅需要经卤化、降解、脱保护和偶联四步反应即可制得高纯的最终产品2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯。其次，尤其是在偶联步骤中，采用本发明前三步制得的中间体化合物4，则可以大大减少贵金属钯催化剂的使用量，(例如醋酸钯，每公斤产品仅需3克)，从而使偶联成本大大降低。再加上本发明减少偶联之前的制备步骤，大大降低了最终产物2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯的生产成本。

[0099] 综上所述，本发明的制备方法安全、绿色且成本低，非常适合工业化生产。

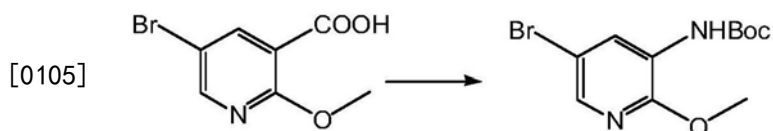
[0100] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。本发明化合物结构的鉴定可以和该结构化合物的标准样品通过本领域已知的方法(如核磁、HPLC等)进行比较确定。

[0101] 实施例1制备2-甲氧基-5-溴烟酸



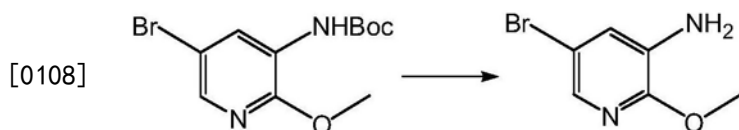
[0103] 向200升釜中加入100公斤水和20公斤2-甲氧基烟酸，然后再加入32公斤NBS，在0-35度温度下，反应16小时后取样HPLC检测，当HPLC检测原料小于2%可以结束反应。反应结束后离心甩干，固体烘干即得产品2-甲氧基-5-溴烟酸，重25.78公斤，收率85%，纯度97.5%。

[0104] 实施例2制备2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶



[0106] 向200升釜中加入50公斤无水叔丁醇，再加入15公斤前述步骤得到的2-甲氧基-5-溴烟酸和8公斤三乙胺，搅拌。将内温降至10度，再加入20公斤DPPA(叠氮磷酸二苯酯)。然后将釜内温度控制在20至30度，搅拌1小时，然后升温至80度，最后在80度搅拌3小时，TLC点板确认原料反应完全。减压蒸馏反应液，将叔丁醇浓缩完，釜内剩余物用乙酸乙酯和正庚烷的混合溶剂(乙酸乙酯和正庚烷体积比为1:10)萃取三次，每次20公斤。合并萃取的有机相，用水(20公斤)洗涤一次。最后有机相用1公斤无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩干即得降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶。产品重18.6公斤，收率95%。

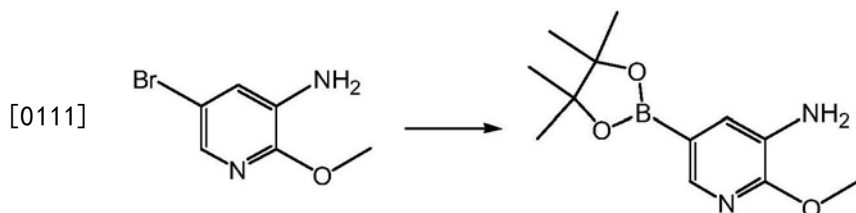
[0107] 实施例3制备2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶



[0109] 向200升釜中加入40公斤乙酸乙酯，然后再加入26.8公斤25%的氯化氢甲醇溶液，

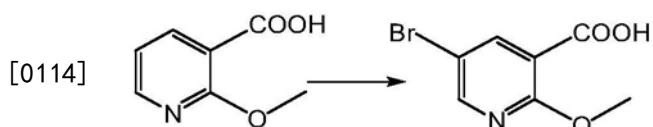
再向釜中加入18公斤前述步骤得到的降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶,然后在20到30度下搅拌8小时,TLC点板确认原料反应完全,将釜内温度降至0到5度,过滤反应液,滤饼用乙酸乙酯淋洗,滤饼彻底抽干。将滤饼加入到200升釜中,首先加入40公斤水,再加入6公斤碳酸钠,然后再加入40公斤二氯甲烷萃取,分出二氯甲烷相,用1公斤无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干滤液,最后向浓缩物中加入10升正庚烷,搅拌10分钟,过滤,滤饼用3升正庚烷淋洗,最后滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置35度),得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶6.75公斤,为白色固体。收率56%,纯度99.9%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.92 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0110] 实施例4制备2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯



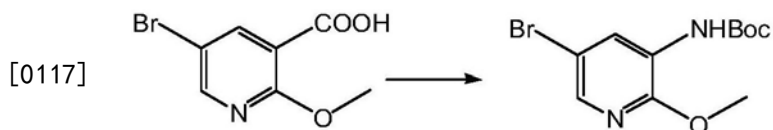
[0112] 依次向200升釜中加入38公斤无水DMF、8.12公斤前述步骤制得的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶、15公斤双联频哪醇酯和15公斤无水醋酸钾。然后向釜中加入250克配体三(2-磺酸钠盐苯基)膦和25克醋酸钯,加完再用2公斤无水DMF淋洗漏斗和釜口。然后釜内用氮气置换3次。最后内温控制在80到90度之间搅拌20小时。次日TLC点板或HPLC监控2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶原料反应完全,开始降温。将内温降至30到40度。将30公斤甲基叔丁基醚和40公斤水加入到釜中搅拌20分钟,过滤,滤液转移至干净的200升釜中,搅拌10分钟,静置分层,上层有机相转移至另一个200升釜中,水相再用甲基叔丁基醚萃取二次,每次30公斤。合并所有甲基叔丁基醚,再用30公斤水洗一次,分出有机相,用1公斤无水硫酸钠干燥。过滤,滤液加入90公斤正庚烷,降温至-5度,搅拌析晶2小时。过滤,滤饼用正庚烷淋洗,滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置40度)5小时,得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯8.4公斤,收率84%,纯度为99.6%,产品外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (s, 12H) 3.88 (s, 3H) 4.93 (s, 2H) 7.14 (d, J=1.60Hz, 1H) 7.66 (d, J=1.60Hz, 1H)。

[0113] 实施例5制备2-甲氧基-5-溴烟酸



[0115] 向250毫升三口瓶中加入100毫升水和20克2-甲氧基烟酸,然后再加入32克NBS,在20-25度温度下,反应16小时后取样HPLC检测,当HPLC检测原料小于2%可以结束反应。反应结束后过滤,固体烘干即得产品2-甲氧基-5-溴烟酸,重量26.36克,收率87%。

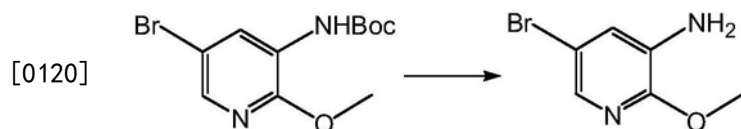
[0116] 实施例6制备2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶



[0118] 向250毫升三口瓶中加入60克无水叔丁醇,再加入18克前述步骤制得的2-甲氧基-5-溴烟酸和10克三乙胺,搅拌。将内温降至10度,再加入24克DPPA(叠氮磷酸二苯酯)。将温

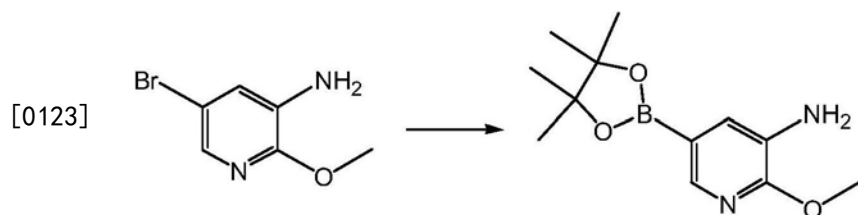
度控制在20至30度,搅拌1小时,然后升温至80度,最后在80度搅拌3小时,TLC点板确认原料反应完全。减压蒸馏反应液,将叔丁醇浓缩完,剩余物用乙酸乙酯和正庚烷的混合溶剂(乙酸乙酯和正庚烷体积比为1:10)萃取三次,每次20毫升。合并萃取的有机相,用水(20毫升)洗涤一次。最后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩干即得降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶。产品重22.3克,收率95%。

[0119] 实施例7制备2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶



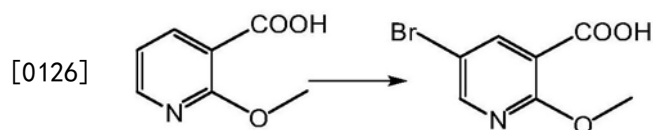
[0121] 向250毫升三口瓶中加入40克乙酸乙酯,然后再加入25克25%的氯化氢甲醇溶液,再向釜中加入18克前述步骤制得的降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶,然后在20到30度下搅拌8小时,TLC点板确认原料反应完全,将釜内温度降至0到5度,过滤反应液,滤饼用乙酸乙酯淋洗,滤饼彻底抽干。将滤饼加入到250毫升三口瓶中,加入50毫升水,再加入6克碳酸钠,然后再加入35毫升二氯甲烷萃取,分出二氯甲烷相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干滤液,最后向浓缩物中加入15毫升正庚烷,搅拌10分钟,过滤,滤饼用少量正庚烷淋洗,最后滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置35度),得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶6.6克。收率55%,纯度99.9%。

[0122] 实施例8制备2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯



[0124] 依次向250毫升三口瓶中加入40毫升DMF、8克前述步骤制得的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶、15克双联频哪醇酯和15克无水醋酸钾。然后向釜中加入0.25克配体三(3-磺酸钠盐苯基)膦和0.025克醋酸钯,加完再用少量DMF淋洗漏斗。然后用氮气置换3次。最后内温控制在80到90度之间搅拌20小时。次日TLC点板或HPLC监控2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶原料反应完全,开始降温。将内温降至30到40度。将40毫升甲基叔丁基醚和40毫升水加入到反应瓶中搅拌5分钟,过滤,滤液静置分层,收集上层有机相,水相再用甲基叔丁基醚萃取二次,每次40毫升。合并所有甲基叔丁基醚,再用30毫升水洗一次,分出有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,滤液加入100毫升正庚烷,降温至-5度,搅拌析晶2小时。过滤,滤饼用正庚烷淋洗,滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置40度)5小时,得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯8.47克,收率86%,纯度为99.7%。

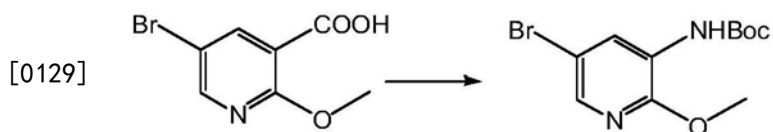
[0125] 实施例9制备2-甲氧基-5-溴烟酸



[0127] 向250毫升三口瓶中加入60毫升DMF和15.3克2-甲氧基烟酸,然后搅拌下降温至0-5度。将17.2克二溴海因溶解于40毫升DMF,在0-5度温度下滴加入反应瓶中,滴加结束后保

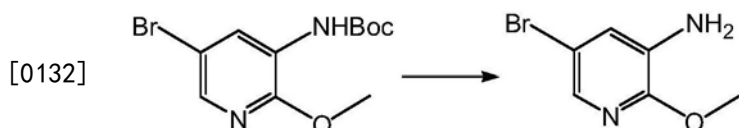
温0-5度反应4小时后取样HPLC检测,当HPLC检测原料小于2%可以结束反应。反应结束后加入200毫升水,降温至0-2度,保温析晶2小时,过滤,固体烘干即得产品2-甲氧基-5-溴烟酸,重量16.9克,收率73%。

[0128] 实施例10制备2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶



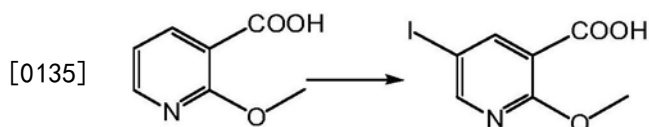
[0130] 向250毫升三口瓶中加入30克无水叔丁醇和30毫升甲苯,再加入18克前述步骤制得的2-甲氧基-5-溴烟酸和10克三乙胺,搅拌。将内温降至10度,再加入24克DPPA(叠氮磷酸二苯酯)。将温度控制在20至30度,搅拌1小时,然后升温至80度,最后在80度搅拌3小时,TLC点板确认原料反应完全。减压蒸馏反应液,将叔丁醇浓缩完,剩余物用甲苯和正庚烷的混合溶剂(甲苯和正庚烷体积比为1:10)萃取三次,每次20毫升。合并萃取的有机相,用水(20毫升)洗涤一次。最后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩干即得降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶。产品重20.4克,收率87%。

[0131] 实施例11制备2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶



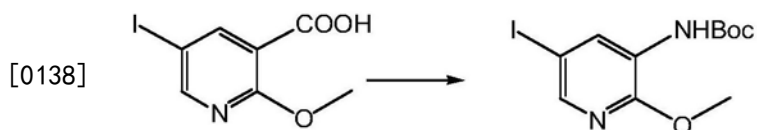
[0133] 向250毫升三口瓶中加入40克乙酸乙酯,然后再加入25克25%的氯化氢甲醇溶液,再向釜中加入18克前述步骤制得的降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-溴吡啶,然后在20到30度下搅拌8小时,TLC点板确认原料反应完全,将釜内温度降至0到5度,过滤反应液,滤饼用乙酸乙酯淋洗,滤饼彻底抽干。将滤饼加入到250毫升三口瓶中,加入50毫升水,再加入6克碳酸钠,然后再加入35毫升二氯甲烷萃取,分出二氯甲烷相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干滤液,最后向浓缩物中加入15毫升正庚烷,搅拌10分钟,过滤,滤饼用少量正庚烷淋洗,最后滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置35度),得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶6.6克。收率55%,纯度99.9%。

[0134] 实施例12制备2-甲氧基-5-碘烟酸



[0136] 向250毫升三口瓶中加入100醋酸和20克2-甲氧基烟酸,然后再加入35.26克NIS,在35度温度下,反应16小时后取样HPLC检测,当HPLC检测原料小于2%可以结束反应。反应结束后过滤,固体烘干即得产品2-甲氧基-5-碘烟酸,重量32.8克,收率90%,纯度98.5%。

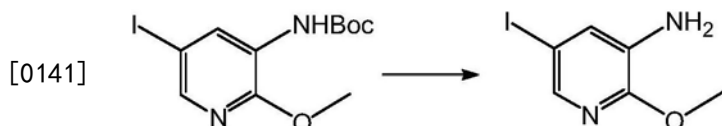
[0137] 实施例13制备2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-碘吡啶



[0139] 向250毫升三口瓶中加入60克无水叔丁醇,再加入21.6克前述步骤制得的2-甲氧基-5-碘烟酸和10克三乙胺,搅拌。将内温降至10度,再加入24克DPPA(叠氮磷酸二苯酯)。将

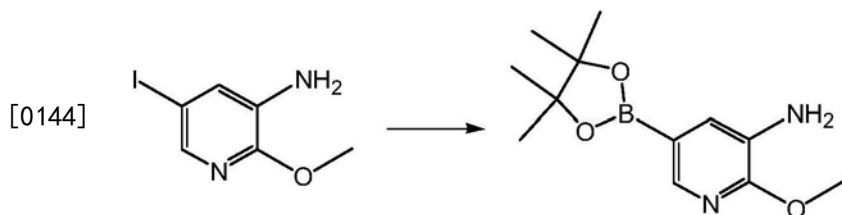
温度控制在20至30度,搅拌1小时,然后升温至80度,最后在80度搅拌3小时,TLC点板确认原料反应完全。减压蒸馏反应液,将叔丁醇浓缩完,剩余物用乙酸乙酯和正庚烷的混合溶剂(乙酸乙酯和正庚烷体积比为1:10)萃取三次,每次20毫升。合并萃取的有机相,用水(20毫升)洗涤一次。最后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩干即得降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-碘吡啶。产品重23.8克,收率88%。

[0140] 实施例14制备2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶



[0142] 向250毫升三口瓶中加入40克乙酸乙酯,然后再加入25克25%的氯化氢甲醇溶液,再向釜中加入20.8克前述步骤制得的降解产物2-甲氧基-3-叔丁氧羰基-氨基-5-碘吡啶,然后在20到30度下搅拌8小时,TLC点板确认原料反应完全,将釜内温度降至0到5度,过滤反应液,滤饼用乙酸乙酯淋洗,滤饼彻底抽干。将滤饼加入到250毫升三口瓶中,加入50毫升水,再加入6克碳酸钠,然后再加入35毫升二氯甲烷萃取,分出二氯甲烷相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩干滤液,最后向浓缩物中加入15毫升正庚烷,搅拌10分钟,过滤,滤饼用少量正庚烷淋洗,最后滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置35度),得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-碘吡啶9.2克。收率62%,纯度99.8%。

[0143] 实施例15制备2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯

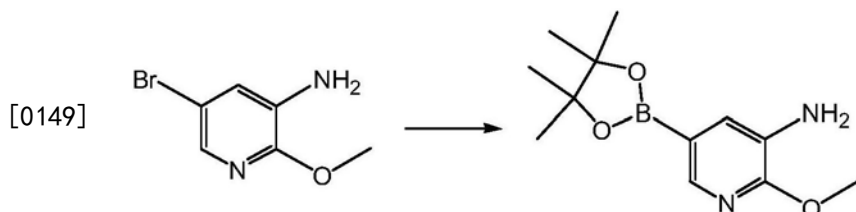


[0145] 依次向250毫升三口瓶中加入40毫升DMF、9.85克前述步骤制得的2-甲氧基-3-氨基-5-碘吡啶、15克双联频哪醇酯和15克无水醋酸钾。然后向釜中加入0.25克三苯基膦和0.025克醋酸钯,加完再用少量DMF淋洗漏斗。然后用氮气置换3次。最后内温控制在70到90度之间搅拌6小时。TLC点板或HPLC监控2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶原料反应完全,开始降温。将内温降至30到40度。将40毫升甲基叔丁基醚和40毫升水加入到反应瓶中搅拌5分钟,过滤,滤液静置分层,收集上层有机相,水相再用甲基叔丁基醚萃取二次,每次40毫升。合并所有甲基叔丁基醚,再用30毫升水洗一次,分出有机相,用无水硫酸钠干燥。过滤,滤液加入100毫升正庚烷,降温至-5度,搅拌析晶2小时。过滤,滤饼用正庚烷淋洗,滤饼用真空烘箱烘干(烘箱温度设置40度)5小时,得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯8.27克,收率84%,纯度为99.6%,产品外观为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28 (s, 12H) 3.90 (s, 3H) 4.93 (s, 2H) 7.16 (d, J=1.60Hz, 1H) 7.68 (d, J=1.60Hz, 1H)。

[0146] 对比例1

[0147] 首先,根据文献方法从2-氨基吡啶经过溴化、硝化、重氮化,氯化得到2-氯-3-硝基-5-溴吡啶(Tetrahedron, 2014, 70, 5, 1077-1083页,),再从2-氯-3-硝基-5-溴吡啶经过甲氧基化、铁粉还原制备2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶(WO2014/22128,第44页),得到黄色固体,纯度98.9%。

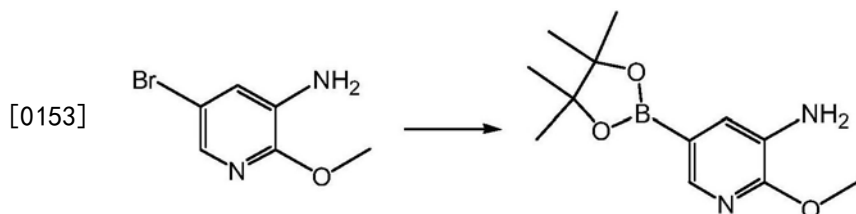
[0148] 然后进行偶联反应：



[0150] 依次向250毫升三口瓶中加入40毫升DMF、8克上述根据文献方法制得的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶(黄色固体)、15克双联频哪醇酯和15克无水醋酸钾。然后向釜中加入0.25克配体三(3-磺酸苯基)膦和0.025克醋酸钯,加完再用少量DMF淋洗漏斗。然后用氮气置换3次。最后内温控制在80到90度之间搅拌20小时后TLC点板分析,发现还有约50%的原料未反应,并出现明显杂质点继续保温反应8小时,TLC点板分析,2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶原料还有,杂质点变大。继续保温10小时,原料未消失,杂质点大于产品点。

[0151] 可见,若采用文献方法制备的中间体2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶进行偶联反应,甚至可能导致反应失败。

[0152] 实施例16 2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯



[0154] 依次向250毫升三口瓶中加入200毫升二氧六环、8克实施例3制备的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶、12克双联频哪醇酯和15克无水醋酸钾。然后向三口瓶中加入1.6克Pd(dppf)Cl₂二氯甲烷络合物,加完再用少量二氧六环淋洗漏斗。然后用氮气置换3次。最后内温控制在98到102度之间搅拌24小时。次日TLC点板或HPLC监控2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶原料反应完全,开始降温。将内温降至30度。过滤,滤饼用少量乙酸乙酯洗涤,浓缩干溶剂,残留物用二氯甲烷溶解,硅胶柱层析,得到9.2克淡褐色产品,收率93.4%,纯度95.1%。

[0155] 该产品用200毫升甲基叔丁基醚溶解,加1.5克活性炭,搅拌30分钟,过滤,浓缩至约50毫升,加入50毫升正庚烷,搅拌30分钟,过滤,滤饼烘干,得到产品2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯8.41克,收率85.4%,纯度为99.8%。

[0156] 本实施例中用实施例3制备的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶替换了文献方法制备的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶,结果发现,可以将Pd(dppf)Cl₂二氯甲烷络合物的用量减少50%。

[0157] 综上所述可知：

[0158] 将根据本发明制备方法中步骤(1)至步骤(3)制备的中间体2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶用于与双联频哪醇酯的偶联反应,相对于采用根据文献方法制得的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶产品,偶联步骤中钯催化剂的使用量明显减少,从而显著降低了2-甲氧基-3-氨基-5-吡啶硼酸频哪醇酯的生产总成本。

[0159] 而且,文献方法中合成中间体2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶的路线长(需要进行6步反应才能制备该产品)且涉及了高危反应,导致该方法难以工业放大实施;而且文献方法还

会产生大量废酸和废气等污染物,尤其是铁粉还原步骤会产生大量铁泥,对环境的污染极其大;另外,大量废酸还会严重腐蚀反应设备,对车间生产的环境要求也很高。而本发明的制备方法仅仅采用了三步即可制得高纯度的2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶,且每一步骤的操作均安全、简便且易于操作,非常适合工业化放大,而且没有过多的污染物产生,符合绿色化工艺的需求。

[0160] 另外,本发明制备方法制得的最终产品纯度很高,超过99.5%。

[0161] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。