

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102101861 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201110066022. 4

US 5468742 A, 1995. 11. 21, 说明书第 1 栏第 6 行 - 第 52 栏第 64 行.

(22) 申请日 2008. 07. 01

审查员 薛建强

(62) 分案原申请数据

200810043577. 5 2008. 07. 01

(73) 专利权人 韶远化学科技(上海)有限公司

地址 201318 上海市浦东新区广丹路 222 弄 21 号

(72) 发明人 吴勇 齐铭

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6861425 B2, 2005. 03. 01, 说明书第 36 栏 实施例 20.

WO 01/53273 A1, 2001. 07. 26, 说明书第 228-229 页实施例 A27.

EP 0603887 A2, 1994. 06. 29, 说明书第 15 页 参考实施例 6-8.

权利要求书 1 页 说明书 3 页

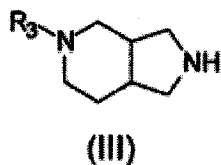
(54) 发明名称

含氮双杂环医药中间体的合成及工艺方法

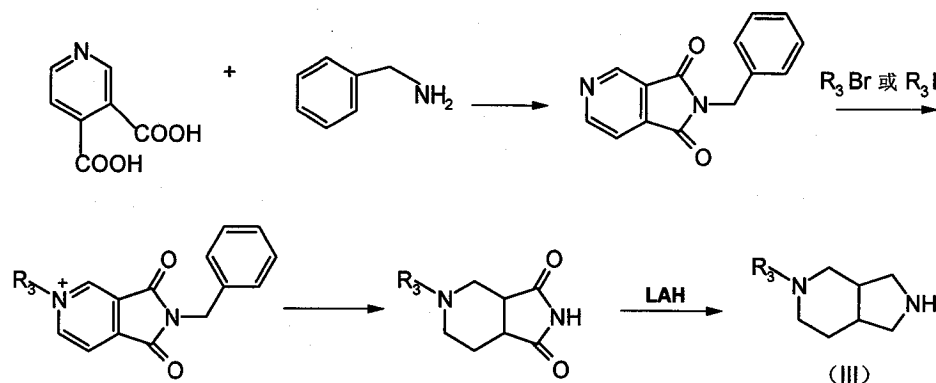
(57) 摘要

本发明提供了一类喹啉酮羧酸和萘啶酮羧酸类抗菌类、及治疗前列腺增生等新型药物中间体多氮杂环的合成及工艺方法。利用便宜和易得的吡啶二羧酸为原料, 经过 4 步反应, 得到含氮双杂环化合物。本方法原料易得, 成本低, 反应简单, 易于控制, 处理简单, 收率高, 并且易于放大生产, 包括但不限于脂肪族, 芳香族和杂环类多氮杂环, 本发明为绿色化工提供了一条切实可行的喹啉酮羧酸和萘啶酮羧酸类药物中间体的合成及工艺方法。

1. 一类具有结构式 (III) 3,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷类的医药中间体多氮杂环的合成及工艺方法,



其中 R_3 为氢、烷基、苯基、苄基、环丙基、杂环基 ; 所述烷基选自甲基、乙基、异丙基、异丁基 ; 所述杂环基选自吡啶基、噻吩基 ; 其特征在于该方法包含下列步骤 :



(1) 吡啶二羧酸和苄胺反应制得内酰胺 ; (2) 内酰胺与 R_3Br 或 R_3I 反应得吡啶盐 ; (3) 氢化还原吡啶盐制备内酰胺的桥环化合物 ; 和 (4) 用氢化锂铝将内酰胺还原成胺 (III) 3,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷类。

2. 根据权利要求 1 的合成及工艺方法, 其中 R_3 为氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、或环丙基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的合成及工艺方法, 其中第三步氢化还原步骤使用的催化剂为 Pd/C 、 $Pd(OH)_2/C$ 或 Rh/C , 反应压力 $1-50kg/cm^2$ 。

含氮双杂环医药中间体的合成及工艺方法

[0001] 分案说明：本发明申请是根据国家知识产权局审查意见通知书（发文序号 2010112500608890）对韶远化学科技（上海）有限公司于 2008 年 7 月 1 日申请的《新型多氮杂环医药中间体的合成及工艺方法》（申请号 200810043577.5）的审核意见提出的分案申请。除本案《含氮双杂环医药中间体的合成及工艺方法》外，新分案有《多氮杂环医药中间体的合成及工艺方法》、《氮杂双环医药中间体的合成及工艺方法》，保留优先日期 2008 年 7 月 1 日，并申请提前公开和实质审查。

[0002] I. 背景综述

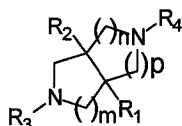
[0003] 近年来多氮杂环成为新型药物的 (US5202337, US5071999, US20050234031, US5179090, US5468742, US 20050101602, US20050197333, US6114531, US5298629, US2004242641, TL46(42), 2005, 7179-7200, US5654318, JMC36(16), 1993, 2311-2320, W02004/832) 重要的中间体, 此类化合物合成引起广泛兴趣, 是近年来研究热点。一般的合成路线较长, 后处理烦琐困难, 原料成本高和不易得到, 三废多, 污染大。因此科研人员仍在不断寻求更为简易和成本较低的合成方法。

[0004] 本发明的目的是提供一个从简单易得原料开始经较短路线合成多氮杂环新型药物中间体的合成、工艺方法。本方法原料易得, 成本较低, 三废少, 处理简单, 收率高, 而且易于工业化生产。

[0005] II. 本发明的主要内容

[0006] 本发明涉及一类医药中间体含氮双杂环的合成及工艺方法, 其分子式如下图所示。本发明的方法合成路线短, 原料易得, 易于纯化, 成本低, 易于工业化。

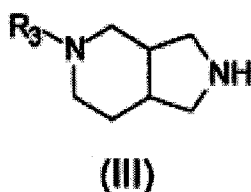
[0007]



[0008] 其中 R1 为甲基、氢、苯基, 优先为氢、甲基; R2 为甲基、氢、苯基, 优先为氢、甲基; R3 为氢、烷基、芳基、杂环基, 优先为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、异丁基、苄基、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、噻吩基; R4 为氢、烷基、芳基、杂环基, 优先为氢、甲基、乙基、异丙基、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基; m = 1-3, 优先为 1 和 2; n = 1, 2; p = 0, 1。

[0009] 为有助于进一步理解本发明, 这类化合物的结构式可进一步表示为结构式 (III) [m = 2, n = p = 1]。

[0010]

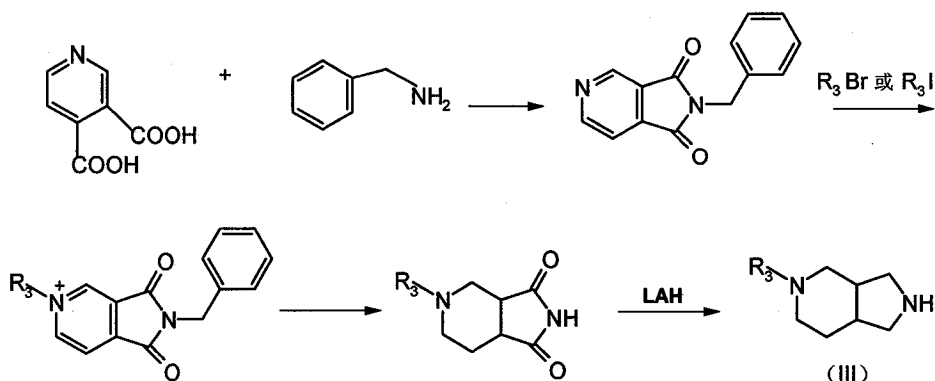


[0011] 其中 R3 为氢、烷基、芳基、杂环基, 优先为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、异丁基、苄基、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、噻吩基。

[0012] 本发明的典型合成方法反应式如下所示,但并不限制本发明的内容。

[0013] 合成路线如下:

[0014]



[0015] 合成的方法可进一步描述如下:

[0016] 第一步吡啶二羧酸和苄胺反应制得内酰胺,第二步内酰胺与卤代烷反应得吡啶盐,内酰胺与卤代烷摩尔比 1 : 3,推荐摩尔比 1 : 1.2,推荐所用溶剂为苯、甲苯、二甲苯等小极性溶剂,第三步还原吡啶环,推荐催化剂为 Pd/C、Pd(OH)₂/C、Rh/C 等等,推荐压力 1-50kg/cm²,反应温度 20-100 度,第四步用氢化锂铝将内酰胺还原成胺,羰基化合物与氢化锂铝摩尔比 1 : 6,推荐摩尔比是 1 : 3。

[0017] 本发明的合成路线方法反应温和,易于控制,易于放大生产,原料易得,产率高,产品纯化简单。

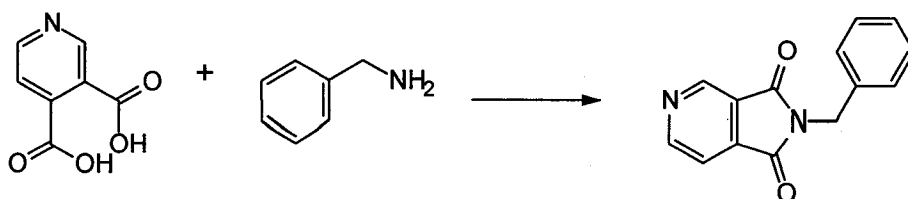
[0018] III. 发明实例

[0019] 通过以下实例将有助于更进一步理解本发明;它们仅为举例实际应用范围不受实例限制。

[0020] 实例结构式 (III) 类化合物 3-甲基-3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷类的合成

[0021] 第一步

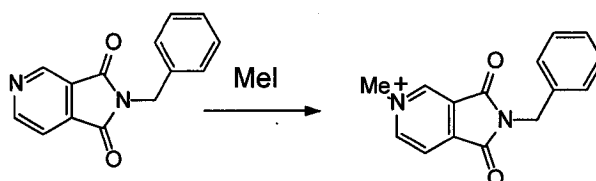
[0022]



[0023] 在室温下,将 170mL 的醋酸酐加到 100g (0.6mol, 1eq) 的 3,4-吡啶二羧酸中,滴加完毕后,加热到 110 度,搅拌 4 小时,冷却至室温,减压浓干,200mL 的乙醚加入到残夜中,过滤,滤饼用乙醚洗涤 (4*100),得 86g 的酸酐。在冷却下将酸酐分批加入到 76mL (0.7mol, 1.17eq) 的苄胺中,加热至 180 度搅拌 30 分钟,再将此反应的混合物冷却至 0 度,滴加 170mL 醋酸酐,在 110 度搅拌 2 小时,TLC 检测反应完毕,自然冷却至室温,向反应混合物中加入 500mL 无水乙醇,过滤,得 89g 产品 (62%), MS (M+H)⁺ = 239

[0024] 第二步

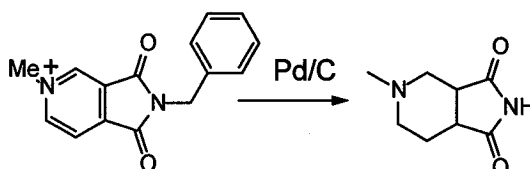
[0025]



[0026] 将 10g (0.042mol) 的上一步产品、7.2g (0.0504mol, 1.2eq) 碘甲烷和 90mL 甲苯加入封管中, 加热至 110 度反应过夜, 冷却至室温, 过滤, 得 15g 纯品 (94%), $MS(M+H)^+ = 253$

[0027] 第三步

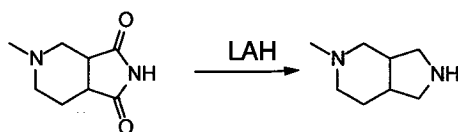
[0028]



[0029] 将 10g (26.3mmol) 的第二步产物溶解在 10mL 的甲醇中, 加入 0.2g Pd/C, 室温下 15atm 氢化过夜, TLC 控制反应终点, 过滤, 旋干, 残液加入 20mL 2M 的氢氧化钠溶液, 在室温下搅拌 30min, 用乙酸乙酯萃取 (3*50mL), 硫酸镁干燥, 过滤, 旋干得 4.2g 纯品 (95%), $MS(M+H)^+ = 169$

[0030] 第四步

[0031]



[0032] 氮气保护下, 在 200mL 三瓶中加入 2.05g 锂铝氢 (54mmol, 3eq) 和 30mL 无水 THF, 冷却至 0 度, 将 3g (18mmol) 第三步的产物溶解在 50mL 无水 THF 中, 滴加到反应瓶中, 滴加完毕后, 自然升至室温, 搅拌 30min, 然后回流 6h, 冷却至 0 度, 依次滴加 2.05g 水、4.1g 15% 氢氧化钠水溶液和 2.5g 水, 过滤, 滤饼用乙醚洗涤 (3*200mL), 滤液用乙醚萃取 (3*200mL), 合并有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤旋干, 减压蒸馏得 2.24g 纯品 (89%), $MS(M+H)^+ = 141$ 。

[0033] IV. 小结

[0034] 本发明提供了一类新型药物中间体多氮杂环的合成及工艺方法。利用便宜和易得的吡啶二羧酸为原料, 经过 4 步反应, 得到含氮双杂环化合物。本方法原料易得, 成本低, 反应简单, 易于控制, 处理简单, 收率高, 并且易于放大生产, 包括但不限于脂肪族, 芳香族和杂环类多氮杂环, 本发明为绿色化工提供了一条切实可行的药物中间体的合成及工艺方法。