

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 213/55 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480009687.X

[45] 授权公告日 2008年7月2日

[11] 授权公告号 CN 100398518C

[22] 申请日 2004.3.5

[21] 申请号 200480009687.X

[30] 优先权

[32] 2003.3.7 [33] EP [31] 03290568.9

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003052 2004.3.5

[87] 国际公布 WO2004/078725 英 2004.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.11

[73] 专利权人 赛诺菲安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 J·弗罗斯特

[56] 参考文献

A. THENAPPAN, D. J. BURTON. TETRAHEDRON LETTERS, Vol. 30 No. 45. 1989

Oxidation of fluoroalkyl - substituted carbinols by theDress - Martin reagent. LINDERMAN, RUSSELL J. journal of organic chemistry, Vol. 54 No. 3. 1989

审查员 代庆伟

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范征

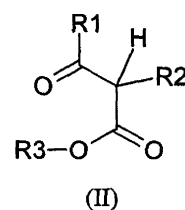
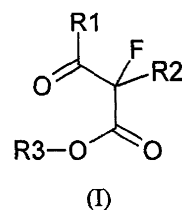
权利要求书 3 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

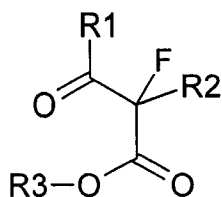
制备吡啶基和嘧啶基单氟化的 β - 酮酯的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备通式(I)的吡啶基和嘧啶基单氟化的 β - 酮酯的方法, 其中: R1 代表吡啶环或嘧啶环, 这些环可任选地被 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基或卤原子取代; R2 代表氢原子、 C_{3-6} 烷基或卤原子; R3 代表 C_{1-6} 烷基; 通过用氟与通式(II)的化合物反应, 其中 R1、R2 和 R3 的定义如上述。本发明还涉及通式(I)的吡啶基和嘧啶基单氟化的 β - 酮酯。



1. 通式(I)的吡啶基和嘧啶基单氟化的 β -酮酯的制备方法:



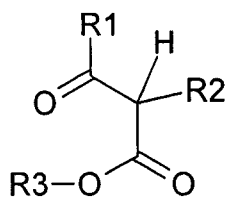
(I)

其中, R₁ 代表 2, 3 或 4-吡啶基或 2, 4 或 5-嘧啶基, 这些吡啶或嘧啶基任选地被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或氯、溴或碘原子取代;

R₂ 代表氢原子、C₁₋₆ 烷基或氯、溴或碘原子; 以及

R₃ 代表 C₁₋₆ 烷基;

通过下式(II)化合物与氟气在一种或多种酸存在下进行反应



(II)

其中, R₁、R₂ 和 R₃ 与上述定义相同。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述酸选自甲酸、三氟乙酸、硫酸、三氟甲烷磺酸和氢氟酸。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 在不存在任何溶剂的条件下进行反应。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 反应在惰性溶剂乙腈或氯仿存在下进行。

5. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 反应在氢氟酸存在和无任何溶剂的条件下进行。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 进行反应以制备化合物(I), 其

中:

R1 代表 3 或 4-吡啶基或 4-或 5-嘧啶基, 这些吡啶基或嘧啶基任选地被 C₁₋₂ 烷基取代;

R2 代表氢原子或 C₁₋₃ 烷基; 以及

R3 代表 C₁₋₃ 烷基。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 进行反应以制备以下化合物 (I):

2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯, 或

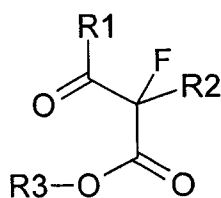
2-氟-3-氧代-3-嘧啶-4-基丙酸乙酯。

8. 如权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于, 前提是化合物 (I) 不是 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。

9. 如权利要求 1 所述的通式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于, 该化合物是 2-氟-3-氧代-3-嘧啶-4-基丙酸乙酯。

10. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的制备方法, 其特征在于, R1 代表 2, 4 或 5-嘧啶基, 该嘧啶基任选地被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或氯、溴或碘原子取代。

11. 通式 (I) 的吡啶基和嘧啶基单氟化的 β-酮酯:



(I)

其中, R1 代表 2, 3 或 4-吡啶基或 2, 4 或 5-嘧啶基, 这些吡啶或嘧啶基任选地被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或氯、溴或碘原子取代;

R2 代表氢原子、C₁₋₆ 烷基或氯、溴或碘原子; 以及

R3 代表 C₁₋₆ 烷基;

所述化合物不是 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于所述化合物是 2-氟-3-氧代-3-嘧啶-4-基丙酸乙酯。

13. 是如权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于 R1 代表 2, 4 或 5-嘧啶基, 该嘧啶基任选地被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或氯、溴或碘原子取代。

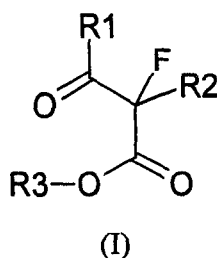
制备吡啶基和嘧啶基单氟化的 β -酮酯的方法

技术领域

本发明涉及制备吡啶基和嘧啶基单氟化的 β -酮酯的方法，该 β -酮酯可用作药物化合物的中间体。

发明内容

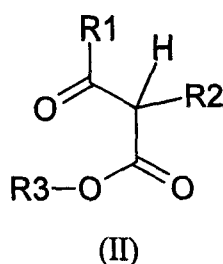
因此，本发明的目的是提供制备下式(I)的吡啶基和嘧啶基单氟化的 β -酮酯的方法：



其中：R₁ 代表吡啶环或嘧啶环，这些环可任选地被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或卤原子取代；

R₂ 代表氢原子、C₁₋₆ 烷基或卤原子；以及

R₃ 代表 C₁₋₆ 烷基；通过下式(II)化合物与氟气反应



其中 R₁、R₂ 和 R₃ 与上述定义相同。

本发明的另一个目的是提供通式(I)的化合物，其中 R₁、R₂ 和 R₃ 与上述定义相同，前提是通式(I)化合物不是 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。

通式(I)化合物可包含一个或多个不对称碳原子。因此它们可以对映体或非对映体的形式存在。这些对映体和非对映体以及它们的混合物，包括外消旋混合物，构

成本发明的一部分。

通式(I)化合物可以游离碱的形式或以酸加成盐的形式提供,它们也构成本发明的一部分。这些盐可按本领域公知的方法制备。

通式(I)化合物可用作中间体,制备如 PCT/EP02/11127 和 PCT/EP02/11128 所述的药物化合物。

按照本发明,下列的术语具有以下的含义:

- 吡啶环代表 2, 3 或 4-吡啶基;
- 嘧啶环代表 2, 4 或 5-嘧啶基;
- 卤原子相应于氯、溴或碘原子;
- C₁₋₆烷基代表有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、正己基、异己基等;
- C₃₋₆环烷基代表有 3-6 个碳原子的环烷基。例子如下:环丙基、甲基环丙基、环丁基,
- 烷氧基相应于 O-烷基,其中烷基如上定义。

按照本发明的另一个目的,实施本发明方法来制备通式(I)的化合物,其中:

R1 代表 3 或 4-吡啶基,更优选 4-吡啶基;或 4-或 5-嘧啶基,更优选 4-嘧啶基,这些环任选地被 C₁₋₂烷基取代,和/或

R2 代表氢原子或 C₁₋₃烷基;和/或

R3 代表 C₁₋₃烷基;

更优选制备通式(I)的化合物,其中:

R1 代表未取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基;和/或

R2 代表氢原子;和/或

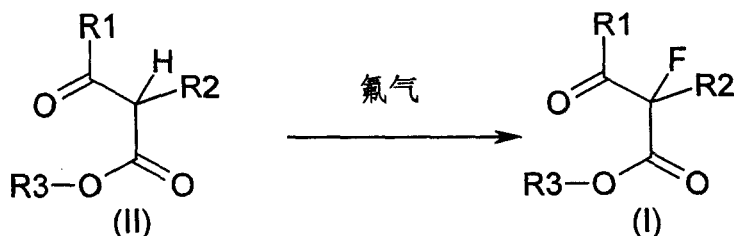
R3 代表甲基。

按照本发明的又一个目的,实施本发明方法制备通式(I)的化合物:

- 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯,和
- 2-氟-3-氧代-3-嘧啶-4-基丙酸乙酯。

按照本发明，氟化方法可按以下流程 1 进行：

流程 1:



在流程 1 中，起始化合物 (II) 和反应试剂，除非另外指明，可以购买或在文献中已有叙述，或者可按照文献方法或本领域已知的方法制备。

例如，通式 (II) 化合物可按照 PCT/EP02/11127 和 PCT/EP02/11128 所述的方法制备。

按照流程 1，通式 (II) 化合物（其中 R1、R2 和 R3 如通式 (I) 化合物的定义）可用氟气在一种或多种酸的存在下进行氟化。这些酸最好选自甲酸、三氟乙酸、硫酸、三氟甲烷磺酸和氢氟酸。该反应可在惰性溶剂（如乙腈或氯仿）中进行，或者不使用溶剂。优选该反应在氢氟酸存在下不用任何溶剂进行。

用于本发明的氟气优选用惰性气体如氮气或氩气稀释。氟在惰性气体中的浓度在 1-50 体积%，优选在 2-25 体积%，更优选 5-15 体积%的范围。氟对化合物 (II) 的比例取决于实验条件。摩尔比的范围在例如 0.5-2，更优选 0.7-1.5（氟：化合物 (II)）的范围。

反应可在以下的温度范围内进行：-78°C 到 50°C，优选 -50°C 到 0°C，更优选 -25°C 到 -7°C。

通式 (I) 化合物可按照本领域公知的方法分离和提纯。例如，当使用氢氟酸时，过量的酸可通过蒸发除去。可中和过量的酸，然后提取和蒸馏。

本发明的进一步的目的是提供通式 (I) 的化合物（其中 R1、R2 和 R3 如上述定义），前提是通式 (I) 的化合物不是 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。更具体地，通式 (I) 的化合物是 2-氟-3-氧代-3-嘧啶-4-基丙酸乙酯。这些化合物可用作中间体，制备在 PCT/EP02/11127 和 PCT/EP02/11128 中叙述的药物化合物如 GSK3 β 抑制剂。

以下实施例叙述本发明方法。这些实施例不是限制性的，只是用来说明本发明。

具体实施方式

实施例 1: 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯

1.1. 程序 A

冷却下将 3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯 (49.13g, 0.25moles) 加入到无水氟化氢 (AHF) (440g) 中。在 -20°C 冰浴中使在氮气中的氟 (10%) (67 升, 0.28moles, 1.12 当量) 在 325 分钟过程中通过混合物。AHF 大部分通过真空蒸发除去。反应获得褐色半固体。将粗混合物加到饱和碳酸钠溶液 (800ml) 中, 如果需要, 可加入更多的固体碳酸钠。用二氯甲烷 (4 x 500ml) 提取溶液。提取物合并, 干燥 (MgSO₄)。在减压下除去溶剂得到褐色的油 (45g)。

气体色谱显示 90% 的 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。

1.2. 程序 B

冷却并搅拌下将 3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯 (340.1g, 1.76moles) 加入到无水氟化氢 (AHF) (7.0kg) 中。在冷却到 -9°C 的混合物中搅拌通过氮气中的氟 (10%) (420 升, 1.75moles, 1.0 当量), 为时 130 分钟。从反应器取出样品, 处理, 然后分析, 表明起始材料已完全转化。

蒸发除去 AHF。得到的液体 (613g) 转移到容器中。容器用饱和碳酸钠溶液洗涤。这些洗涤液用来中和剩下的产物。粗产物再蒸发到氮气中过夜, 使得 60g 的 HF 被蒸发出来。产物混合物用碳酸钠和水中和。加入更多的水使得体积达到 9 升。用二氯甲烷 (5 x 2 升已够) 分步提取混合物。合并提取物, 干燥 (MgSO₄), 除去溶剂, 得到褐色液体 (218.5g)。

气体色谱分析显示 88% 的 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。

1.3. 粗产物的蒸馏

合并 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯 (397.6g, 含一些溶剂), 并在真空下蒸馏 (蒸馏头温度 125°C, 0.12mbar - 0.4mbar)。回收的产物重量为 258.4g。

气体色谱分析显示 83%的 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯。放置时混合物开始结晶。

实施例 2: 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯

冷却下将 3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯 (9.98g, 0.051moles) 加入到无水氟化氢 (AHF) (130g) 中。在 -20°C 冰浴中使在氮气中的氟 (10%) (19 升, 0.079moles, 1.54 当量) 在 1.5 小时过程中通过混合物。样品分析表明反应已经完成 (处理后的样品的气体色谱表明 72%的 2-氟-3-氧代-3-吡啶-4-基丙酸乙酯), 氟化在此时停止。AHF 大部分通过真空蒸发除去。反应获得褐色固体 (13.9g)。冷却下加入水接着加入碳酸钠中和。用二氯甲烷 (3 x 250ml) 提取溶液。提取物合并, 干燥 (MgSO₄)。减压除去溶剂, 得到褐色的油 (3.35g)。

按照实施例 1.3 所述的方法, 回收最终产物。