



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106928240 B

(45)授权公告日 2019.03.01

(21)申请号 201511017125.6

审查员 吴凤意

(22)申请日 2015.12.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106928240 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(73)专利权人 国药集团国瑞药业有限公司

地址 232001 安徽省淮南市淮南经济技术
开发区朝阳东路北侧

专利权人 上海医药工业研究院

(72)发明人 裘鹏程 张福利 潘林玉 余俊

蒋敏 王震宇

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦 王卫彬

(51)Int.Cl.

C07D 491/048(2006.01)

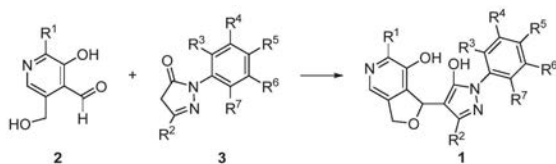
权利要求书2页 说明书8页

(54)发明名称

吡唑类化合物的制备方法

(57)摘要

本发明公开了吡唑类化合物的制备方法。本发明的吡唑类化合物的制备方法为方法(1)或方法(2),方法(1):将碱的水溶液加入到“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可;方法(2):将“化合物3和碱的水溶液”加入到“化合物2和酸的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可。该制备方法收率高、产品纯度高、成本低、操作方便。

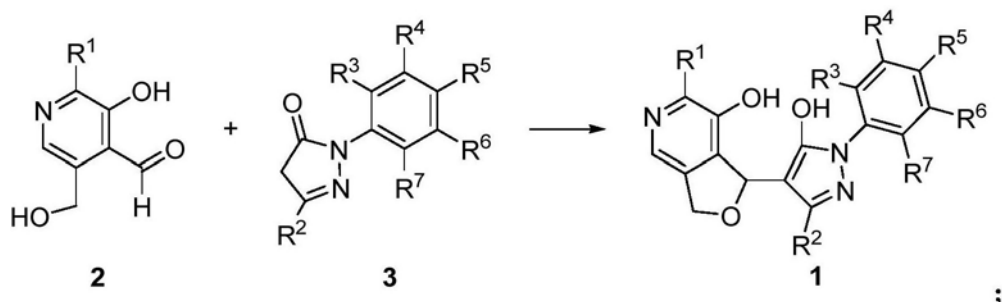


1. 一种如式1所述的吡唑类化合物的制备方法,其特征在于,其为方法(1)或方法(2):

方法(1):将碱的水溶液加入到“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可;

方法(2):将“化合物3和碱的水溶液”加入到“化合物2和酸的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可;

所述的缩合反应的反应液的pH为2.5~6.5,或者,所述的缩合反应的反应液的pH由1.5~2.5变为5.0~7.0;



其中, R^1 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 的烷基;

R^2 为三氟甲基、氨基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 的烷基;

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、卤素或氨基。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的 R^1 中,所述的 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基;

和/或,所述的 R^2 中,所述的 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 的烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基;

和/或,所述的 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中,所述的卤素为氟或氯;

和/或,所述的 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 为氢。

3. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,在所述的方法(1)中,所述的“碱的水溶液”和所述的“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比为3~20L/mol;

和/或,在所述的方法(2)中,所述的“化合物3和碱的水溶液”和所述的“化合物2和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比为3~20L/mol;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的化合物2与化合物3的摩尔比为1.00~1.25;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的酸为HCl、硝酸和硫酸中的一种或多种;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的酸与所述的化合物2的摩尔比为0.5~2.0;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的碱为无机碱和/或有机碱;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的碱与所述的酸的摩尔比为0.5~2.0;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入的过程中,所述的缩合反应的反应液的pH值每小时提升0.5~2.5;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入的过程中,所述的缩合反应的温度为0~30℃;

和/或,在所述的方法(1)中,所述的碱的水溶液的浓度为0.1mol/L~1mol/L;

和/或,在所述的方法(1)中,所述的“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度为0.1mol/L~1mol/L;

和/或,在所述的方法(2)中,所述的“化合物3和碱的水溶液”中所述的化合物3的浓度为 $0.1\text{mol/L}\sim 1\text{mol/L}$;

和/或,在所述的方法(2)中,所述的“化合物2和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度为 $0.1\text{mol/L}\sim 1\text{mol/L}$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入结束后,所述的缩合反应的温度为 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入结束后,当所述的化合物3的物质的量为 $0.02\sim 0.4\text{mol}$ 时,所述的缩合反应继续反应的时间为 $2\sim 6\text{h}$ 。

4.如权利要求3所述的制备方法,其特征在于,在所述的方法(1)中,所述的“碱的水溶液”和所述的“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比为 3.4L/mol 、 5.2L/mol 、 6L/mol 、 8.5L/mol 、 12.5L/mol 、 14.5L/mol 或 15.5L/mol ;

和/或,在所述的方法(2)中,所述的“化合物3和碱的水溶液”和所述的“化合物2和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比为 3.4L/mol 、 5.2L/mol 、 6L/mol 、 8.5L/mol 、 12.5L/mol 、 14.5L/mol 或 15.5L/mol ;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的化合物2与化合物3的摩尔比为 $1.05\sim 1.20$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的酸与所述的化合物2的摩尔比为 $0.5\sim 1.0$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的无机碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的有机碱为 NH_3 ;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的碱与所述的酸的摩尔比为 $0.5\sim 1.0$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入的过程中,所述的缩合反应的反应液的pH值每小时提升 $1.0\sim 2.0$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入的过程中,所述的缩合反应的温度为 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$;

和/或,在所述的方法(1)中,所述的碱的水溶液的浓度为 $0.2\text{mol/L}\sim 0.23\text{mol/L}$;

和/或,在所述的方法(1)中,所述的“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度为 $0.34\text{mol/L}\sim 0.49\text{mol/L}$;

和/或,在所述的方法(2)中,所述的“化合物3和碱的水溶液”中所述的化合物3的浓度为 0.27mol/L ;

和/或,在所述的方法(2)中,所述的“化合物2和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度为 0.49mol/L ;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入结束后,所述的缩合反应的温度为 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$;

和/或,在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入结束后,当所述的化合物3的物质的量为 $0.02\sim 0.4\text{mol}$ 时,所述的缩合反应继续反应的时间为 4h 。

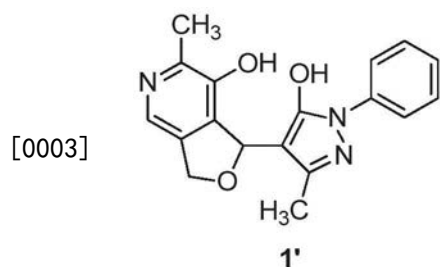
吡唑类化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及吡唑类化合物的制备方法。

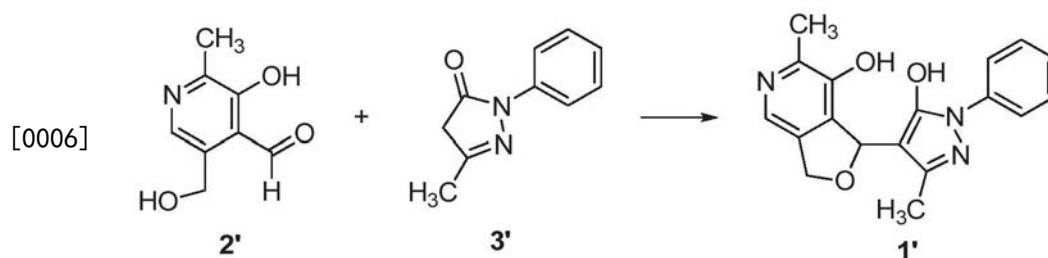
背景技术

[0002] 1-(5-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-7-醇(下文简称TM2002),是一种蛋白修饰生成抑制剂,其结构式如1'所示:



[0004] TM2002作为一种蛋白修饰物生成抑制剂,没有其他的蛋白修饰物生成抑制剂(如依达拉奉)的副作用(如维生素B6缺乏症),同时对肾起到保护作用。

[0005] 目前,TM2002的制备都是用吡哆醛(式2')或其盐酸盐,与依达拉奉(式3')反应来制备:



[0007] 吡哆醛和依达拉奉这两种原料的制备已经较为成熟,但上述的缩合反应的条件对TM2002成品的质量和收率影响很大:

[0008] 1、W02005054205报道,向依达拉奉溶于氢氧化钠水溶液中,滴加吡哆醛盐酸盐水溶液制备TM2002,但未提供产物的收率及纯度,仅提供了产物重结晶后的收率为6.8%。发明人重复该实验,发现产物的收率75%、纯度62.1%;

[0009] 2、Reaction of Pyridoxal with Phenols: Synthesis of Novel 1-Aryl-Substituted Furoypyridines[J] Synthesis; vol. 47; nb. 5; (2015); p. 721-725报道,在乙醇盐酸溶液中,依达拉奉和吡哆醛盐酸盐回流反应反应10h制备TM2002,其收率为93%,但该文献未提供产物纯度,发明人重复该实验,发现产物的纯度为96.5%。该方法用乙醇作溶剂,需回流反应较长的时间,且后处理繁琐,相对于W02005054205的方法成本与能耗更高。

发明内容

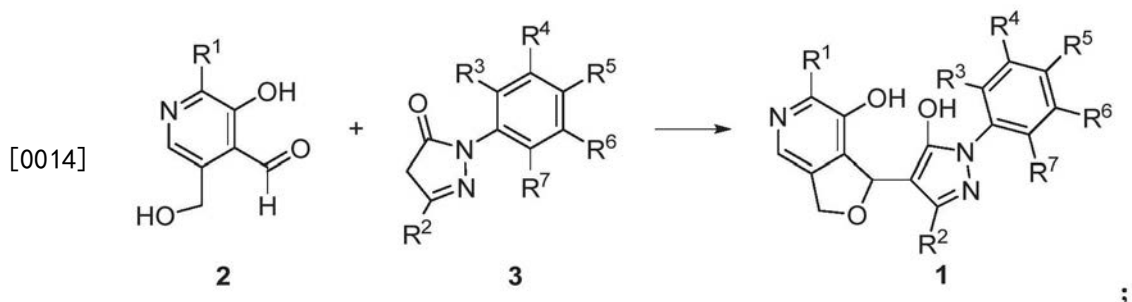
[0010] 本发明所要解决的技术问题是现有的吡唑类化合物的制备方法具有收率低、产品纯度低、成本高、能耗高等缺陷,因而,本发明提供了吡唑类化合物的制备方法。该制备方法

收率高、产品纯度高、成本低、操作方便。

[0011] 本发明还提供了一种如式1所述的吡唑类化合物的制备方法,其为方法(1)或方法(2):

[0012] 方法(1):将碱的水溶液加入到“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可;

[0013] 方法(2):将“化合物3和碱的水溶液”加入到“化合物2和酸的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可;



[0015] 其中, R^1 为 $C_1 \sim C_3$ 的烷基(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基),较佳地为甲基;

[0016] R^2 为三氟甲基、氨基或 $C_1 \sim C_3$ 的烷基(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基),较佳地为甲基;

[0017] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、卤素(例如氟或氯)或氨基,较佳地,所述的 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均为氢。

[0018] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的化合物1可全部或部分地以互变异构体的形式存在。

[0019] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的化合物3可全部或部分地以互变异构体的形式存在。

[0020] 在所述的方法(1)中,所述的“碱的水溶液”和所述的“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比可为该类缩合反应常规的体积摩尔比,例如3~20L/mol(再例如3.4L/mol、5.2L/mol、6L/mol、8.5L/mol、12.5L/mol、14.5L/mol或15.5L/mol)。

[0021] 在所述的方法(2)中,所述的“化合物3和碱的水溶液”和所述的“化合物2和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比可为该类缩合反应常规的体积摩尔比,例如3~20L/mol(再例如3.4L/mol、5.2L/mol、6L/mol、8.5L/mol、12.5L/mol、14.5L/mol或15.5L/mol)。

[0022] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的化合物2与化合物3的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比,例如1.00~1.25(再例如1.05或1.20)。

[0023] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的酸可为本领域常规的酸,例如HCl、硝酸和硫酸中的一种或多种。

[0024] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的酸与所述的化合物2的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比(例如0.5~2.0),可为所述的酸与所述的化合物2刚好中和的摩尔比,例如0.5或1.0。当所述的酸为硫酸时,所述的摩尔比可为大于等于0.5;当所述的酸为HCl和/或硝酸时,所述的摩尔比可为大于等于1.0。

[0025] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的碱可为本领域常规的碱,例如无机碱和/或有机碱。所述的无机碱可为本领域常规的无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳

酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种,较佳地为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种,更佳地为碳酸钾和/或碳酸钠。所述的有机碱可为本领域常规的有机碱,例如 NH_3 。

[0026] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的碱与酸的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比(例如0.5~2.0),较佳地为所述的碱和所述的酸刚好中和的摩尔比。例如,当所述的酸为HCl、所述的碱为碳酸钠时,所述的碱和所述的酸的摩尔比为0.5。

[0027] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入的速率一般以保持所述的缩合反应的反应液的pH平稳有序变化为准(例如平稳上升),例如每小时pH值提升0.5~2.5(再例如1.0、1.5或2.0)。

[0028] 在所述的方法(1)或(2)中,一般而言,反应液各处的pH均一(例如不出现局部pH与反应液平均pH的差值过大的情况)。

[0029] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入的过程中,所述的缩合反应的温度可为0-30℃(例如10-20℃)。

[0030] 在所述的方法(1)中,所述的碱的水溶液的浓度可为 $0.1\text{mol/L}\sim 1\text{mol/L}$,例如 0.2mol/L 或 0.23mol/L 。

[0031] 在所述的方法(1)中,所述的“化合物2、化合物3和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.34mol/L或0.49mol/L。

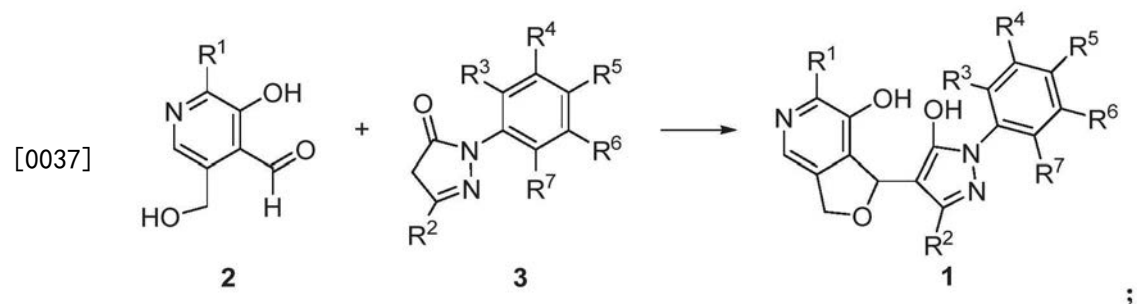
[0032] 在所述的方法(2)中,所述的“化合物3和碱的水溶液”中所述的化合物3的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.27mol/L。

[0033] 在所述的方法(2)中,所述的“化合物2和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.49mol/L。

[0034] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入结束后,所述的缩合反应的温度可为0-30℃(例如10-20℃)。

[0035] 在所述的方法(1)或(2)中,所述的加入结束后,所述的缩合反应的进程一般可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,一般以化合物3不再反应时为反应终点。经本发明特别优选,当所述的化合物3的物质的量为0.02~0.4mol时,所述的加入结束后,继续反应的时间可为2~6h(例如4h)。

[0036] 本发明还提供了一种如式1所述的吡唑类化合物的制备方法,其包括下述步骤:在水中,将化合物2与化合物3进行缩合反应,得到化合物1即可;所述的缩合反应的反应液的pH为2.5~6.5,或者,所述的缩合反应的反应液的pH由1.5~2.5变为5.0~7.0;



[0038] 其中, R^1 为 $C_1 \sim C_3$ 的烷基 (例如甲基、乙基、正丙基或异丙基), 较佳地为甲基;

[0039] R^2 为三氟甲基、氨基或 $C_1 \sim C_3$ 的烷基(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基),较佳地为

甲基;

[0040] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、卤素(例如氟、氯)或氨基,较佳地,所述的 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均为氢。

[0041] 本发明中,所述的化合物1可全部或部分地以互变异构体的形式存在。

[0042] 本发明中,所述的化合物3可全部或部分地以互变异构体的形式存在。

[0043] 本发明中,所述的水与化合物3的体积摩尔比可为该类缩合反应常规的体积摩尔比,例如3~20L/mol(再例如3.4L/mol、5.2L/mol、6L/mol、8.5L/mol、12.5L/mol、14.5L/mol、15.5L/mol)。

[0044] 本发明中,所述的化合物2与化合物3的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比,例如1.00~1.25(再例如1.05或1.20)。

[0045] 本发明中,所述的缩合反应的温度可为0~30℃(例如10~20℃)。

[0046] 本发明中,所述的缩合反应的进程一般可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,一般以化合物3不再反应时为反应终点。

[0047] 本发明中,所述的“缩合反应的反应液的pH为2.5~6.5”可以是指反应液的pH恒定地为2.5~6.5中的任一点(例如5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、6.0或6.5),也可以是指pH在2.5~6.5范围内波动(例如5.5~5.7或6.5~5.6)。

[0048] 其中,所述的“pH恒定为2.5~6.5中的任一点”可通过本领域常规的技术手段控制,例如加入缓冲盐(再例如邻苯二甲酸氢钾,其水溶液的浓度可为0.05mol/L)等。

[0049] 本发明中,所述的“缩合反应的反应液的pH由1.5~2.5变为5.0~7.0”里,所述的pH“1.5~2.5”可为2.0;所述的pH“5.0~7.0”可为5.3、5.4、5.5、5.6或6.0;所述的“pH由1.5~2.5变为5.0~7.0”可为由2.0变为5.3、由2.0变为5.4、由2.0变为5.5、由2.0变为5.6、或、由2.0变为6.0;其可通过本领域常规的技术手段控制。本发明特别优选通过下述任一的投料方式控制:

[0050] 投料方式(1):将碱的水溶液加入到“所述的化合物2、所述的化合物3和酸的水溶液”中;

[0051] 投料方式(2):将“所述的化合物3和碱的水溶液”加入到“所述的化合物2和酸的水溶液”中。

[0052] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,所述的酸可为本领域常规的酸,例如HCl、硝酸和硫酸中的一种或多种。

[0053] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,所述的酸与所述的化合物2的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比(例如0.5~2.0),例如所述的酸与所述的化合物2刚好中和的摩尔比(再例如0.5或1.0)。当所述的酸为硫酸时,所述的摩尔比可为大于等于0.5;当所述的酸为HCl和/或硝酸时,所述的摩尔比可为大于等于1.0。

[0054] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,所述的碱可为本领域常规的碱,例如无机碱和/或有机碱。所述的无机碱可为本领域常规的无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种,较佳地为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种,更佳地为碳酸钾和/或碳酸钠。所述的有机碱可为本领域常规的有机碱,例如 NH_3 。

[0055] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,所述的碱与酸的摩尔比可为该类缩合反应常

规的摩尔比(例如0.5~2.0),较佳地为所述的碱和所述的酸刚好中和的摩尔比。例如,当所述的酸为HCl、所述的碱为碳酸钠时,所述的酸和所述的碱的摩尔比为2。

[0056] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,所述的加入的速率一般以保持反应液的pH平稳有序变化为准(例如平稳上升),例如每小时pH值提升0.5~2.5(再例如1.0、1.5或2.0)。

[0057] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,一般而言,反应液各处的pH均一(例如不出现局部pH与反应液平均pH的差值过大的情况)。

[0058] 其中,所述的投料方式(1)或(2)中,所述的加入的过程中,所述的缩合反应的温度可为0~30℃(例如10~20℃)。

[0059] 其中,所述的投料方式(1)里,所述的碱的水溶液的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.2mol/L或0.23mol/L。

[0060] 其中,所述的投料方式(1)里,所述的“所述的化合物2、所述的化合物3和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.34mol/L或0.49mol/L。

[0061] 其中,所述的投料方式(2)里,所述的“所述的化合物3和碱的水溶液”中所述的化合物3的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.27mol/L。

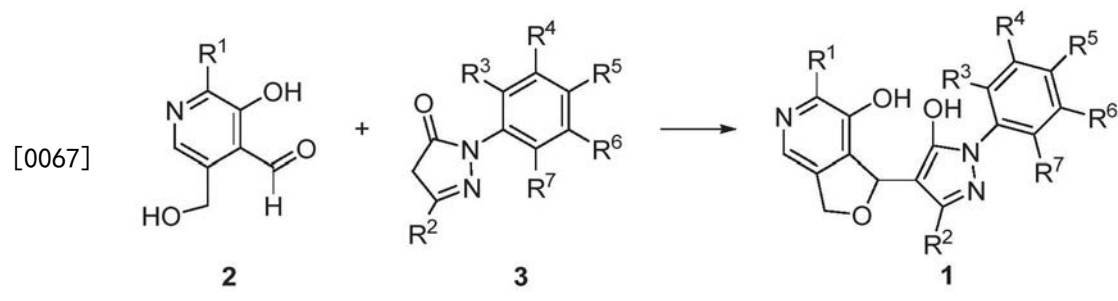
[0062] 其中,所述的投料方式(2)里,所述的“所述的化合物2和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.49mol/L。

[0063] 其中,当使用所述的投料方式(1)或(2)时,所述的加入结束后,所述的缩合反应的温度可为0~30℃(例如10~20℃)。

[0064] 其中,当使用所述的投料方式(1)或(2)时,所述的加入结束后,所述的缩合反应的进程一般可以采用本领域中的常规监测方法(例如TLC、HPLC或NMR)进行监测,一般以化合物3不再反应时为反应终点。经本发明特别优选,当所述的化合物3的物质的量为0.02~0.4mol时,所述的加入结束后,继续反应的时间为2~6h(例如4h)。

[0065] 发明人在研发中发现,室温下依达拉奉(70g,402mmol),吡哆醛盐酸盐(97.5g,479mmol)和水(1400ml)混合后(即实施例1的部分操作),并未检测到有明显的产物生成,也即在室温时pH为2.0条件下缩合反应不反应或者反应速率极慢。同时,实施例1~9的收率、纯度均较好,可以推知pH为2.5~6.5有利于缩合反应。

[0066] 本发明还提供了一种如式1所述的吡唑类化合物的制备方法,其包括下述步骤:将“化合物2和酸的水溶液”加入到“化合物3和碱的水溶液”中,并进行缩合反应,得到化合物1即可;所述的加入结束后,所述的缩合反应继续反应的时间为2小时;



[0068] 其中, R^1 为 $C_1\sim C_3$ 的烷基(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基),较佳地为甲基;

[0069] R^2 为三氟甲基、氨基或 $C_1\sim C_3$ 的烷基(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基),较佳地为甲基;

[0070] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、卤素(例如氟或氯)或氨基,较佳地,所述的 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 均为氢。

[0071] 在所述的缩合反应中,所述的化合物1可全部或部分地以互变异构体的形式存在。

[0072] 在所述的缩合反应中,所述的化合物3可全部或部分地以互变异构体的形式存在。

[0073] 在所述的缩合反应中,所述的“化合物3和碱的水溶液”和所述的“化合物2和酸的水溶液”中的水,与化合物3的体积摩尔比可为该类缩合反应常规的体积摩尔比,例如3~20L/mol(再例如3.4L/mol、5.2L/mol、6L/mol、8.5L/mol、12.5L/mol、14.5L/mol、15.5L/mol)。

[0074] 在所述的缩合反应中,所述的化合物2与化合物3的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比,例如1.00~1.25(再例如1.05或1.20)。

[0075] 在所述的缩合反应中,所述的酸可为本领域常规的酸,例如HCl、硝酸和硫酸中的一种或多种。

[0076] 在所述的缩合反应中,所述的酸与所述的化合物2的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比(例如0.5~2.0),可为所述的酸与所述的化合物2刚好中和的摩尔比,例如0.5或1.0。当所述的酸为硫酸时,所述的摩尔比可为0.5;当所述的酸为HCl和/或硝酸时,所述的摩尔比可为1.0。

[0077] 在所述的缩合反应中,所述的碱可为本领域常规的碱,例如无机碱和/或有机碱。所述的无机碱可为本领域常规的无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种,较佳地为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种,更佳地为碳酸钾和/或碳酸钠。所述的有机碱可为本领域常规的有机碱,例如 NH_3 。

[0078] 在所述的缩合反应中,所述的碱与酸的摩尔比可为该类缩合反应常规的摩尔比(例如0.5~2.0),较佳地为所述的碱和所述的酸刚好中和的摩尔比。例如,当所述的酸为HCl、所述的碱为碳酸钠时,所述的酸和所述的碱的摩尔比为2。

[0079] 在所述的缩合反应中,一般而言,反应液各处的pH均一(例如不出现局部pH与反应液平均pH的差值过大的情况)。

[0080] 在所述的缩合反应中,所述的加入时的温度可为0~30℃(例如10~20℃)。

[0081] 在所述的缩合反应中,所述的“化合物3和碱的水溶液”中所述的化合物3的浓度可为0.1mol/L~1mol/L,例如0.27mol/L。

[0082] 在所述的缩合反应中,所述的“化合物2和酸的水溶液”中所述的化合物2的浓度可为0.3mol/L~2.5mol/L,例如2.4mol/L。

[0083] 在所述的缩合反应中,所述的加入结束后,所述的缩合反应的温度可为0~30℃(例如10~20℃)。

[0084] 在所述的缩合反应中,所述的化合物3的物质的量为0.02mol。

[0085] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0086] 本发明中,反应温度是指反应液的温度。

[0087] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0088] 本发明的积极进步效果在于:该制备方法收率高、产品纯度高、成本低、操作方便。

具体实施方式

[0089] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0090] 本发明实施例中,产物纯度使用HPLC方法检测,面积归一法计算。

[0091] 本发明实施例中,各溶液的pH使用pH计测定。

[0092] 本发明实施例中,所述的室温是指20~30℃。

[0093] 本发明实施例中,产物的MS和NMR数据均如下所示:

[0094] EMS-MS m/z : 324.1 $[M+H]^+$ 。

[0095] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOH}$) δ : 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.68 (s, 3H, CH_3), 5.32-5.43 (m, 2H, CH_2), 6.64 (s, 1H, CH), 7.26-7.51 (m, 7H), 8.10 (s, 1H)。

[0096] 实施例1

[0097] 在3L反应瓶内加依达拉奉(70g, 402mmol), 吡哆醛盐酸盐(97.5g, 479mmol), 水(1400ml), 冰水浴下搅拌, 此时该溶液的pH为2.04, 在10~20℃滴加碳酸钠水溶液(25.4g溶于1040ml水中, 240mmol), 用时2~3h滴完, 此时反应液的pH为5.5, 升至室温搅拌2h, 过滤, 水洗滤饼, 烘干得粗品129.5g (400.5mmol), 纯度98.5%, 收率99%。

[0098] 实施例2

[0099] 在反应瓶内加依达拉奉(3.5g, 20mmol), 加吡哆醛盐酸盐(4.9g, 24mmol), 加水(70ml), 此时该溶液的pH为2.04, 冰水浴下(10~20℃)滴加0.1M氢氧化钠(0.96g, 24mmol, 溶于240ml水中), 滴加结束后反应液的pH为5.3, 室温继续搅拌2h, 过滤, 得粗品5.2g (16mmol), 纯度86.4%, 收率80%。

[0100] 实施例3

[0101] 在2L反应瓶内加依达拉奉(40g, 230mmol), 吡哆醛盐酸盐(56g, 275mmol), 水(560ml), 此时该溶液的pH为2.04, 冰水浴下搅拌, 在10~20℃滴加与碳酸氢钠水溶液(23.2g溶于1400ml水中, 276mmol)的混合液, 用时2~3h滴完, 此时反应液的pH为6.0, 升至室温搅拌2h, 过滤, 水洗滤饼, 烘干得粗品70.5g (218mmol), 纯度98.2%, 收率95%。

[0102] 实施例4

[0103] 在3L反应瓶内加依达拉奉(70g, 402mmol), 吡哆醛盐酸盐(97.5g, 479mmol), 水(1400ml), 冰水浴下搅拌, 此时该溶液的pH为2.04, 在10~20℃滴加碳酸钠水溶液(25.4g溶于1040ml水中, 240mmol), 用时2~3h滴完, 此时反应液的pH为6.0, 继续在10~20℃反应6h, 过滤, 水洗滤饼, 烘干得粗品126.0g (389.9mmol), 纯度95.2%, 收率97%。

[0104] 实施例5

[0105] 在2L反应瓶内加吡哆醛盐酸盐(56g, 275mmol), 水(560ml), 冰水浴下搅拌, 此时该溶液的pH为2.01, 在10~20℃滴加依达拉奉(40g, 230mmol)与碳酸钠水溶液(14.6g溶于840ml水中, 138mmol)的混合液(该溶液pH为8.7), 用时2~3h滴完, 反应液pH为5.6, 升至室温搅拌2h, 过滤, 水洗滤饼, 烘干得粗品71.1g (220mmol), 纯度98.1%, 收率96%。

[0106] 实施例6

[0107] 在反应瓶内加吡哆醛盐酸盐(4.9g, 24mmol), 加水(50ml), 此时该溶液的pH为2.01, 冰水浴下(10~20℃)滴加依达拉奉(3.5g, 20mmol)与0.1M氢氧化钠(0.96g溶于240ml

水中, 24mmol) 的混合液 (该溶液 pH 为 12.1), 滴加结束后, 反应液 pH 为 5.4, 室温搅拌 2h, 过滤, 得粗品 5.2g (16mmol), 纯度 88.7%, 收率 80%。

[0108] 实施例7

[0109] 在反应瓶内加吡哆醛盐酸盐 (4.9g, 24mmol), 加水 (50ml), 冰水浴下 (10~20℃) 先滴加氢氧化钠 (0.96g 溶于 24ml 水中, 24mmol), 此时溶液 pH 为 6.5, 再加入依达拉奉 (3.5g, 20mmol), 加完后反应液 pH 为 5.6, 室温搅拌 2h, 过滤, 得粗品 5.4g (16.7mmol), 纯度 75.8%, 收率 83%。

[0110] 实施例8

[0111] 在反应瓶内加依达拉奉 (3.5g, 20mmol), 水 (70ml), 冰水浴下 (10~20℃), 此时依达拉奉水溶液 pH 为 5.5, 滴加经碱中和的吡哆醛水溶液 < 事先将吡哆醛盐酸盐 (4.9g, 24mmol), 加水 (10ml) 加氢氧化钠 (0.96g 溶于 24ml 水中, 24mmol) 中和, 该溶液 pH 为 6.5 >, 加完后反应液 pH 为 5.7, 室温搅拌 2h, 过滤, 得粗品 5.5g (17mmol), 纯度 73.2%, 收率 85%。

[0112] 实施例9

[0113] 在反应瓶内加依达拉奉 (3.5g, 20mmol), 加 0.1M 氢氧化钠 (0.8g, 20mmol, 溶于 200ml 水中), 该溶液 pH 为 12.1, 室温搅拌 (20~30℃) 下滴加溶于水 (10ml) 的吡哆醛盐酸盐 (4.9g, 24mmol, 其 pH 为 2.01), 滴加结束后反应液 pH 为 6.2, 室温搅拌 2h, 过滤, 得粗品 5.4g (17mmol), 纯度 78.2%, 收率 85%。

[0114] 对比例1参照W02005054205方法

[0115] 在反应瓶内加依达拉奉 (3.5g, 20mmol), 加 0.1M 氢氧化钠 (0.8g, 20mmol, 溶于 200ml 水中), 该溶液 pH 为 12.1, 室温搅拌下 (20~30℃) 滴加溶于水 (10ml) 的吡哆醛盐酸盐 (4.9g, 24mmol, 其 pH 为 2.01), 滴加结束后反应液 pH 为 6.3, 搅拌 30min, 冷至 4℃ 冷却过夜, 次日过滤, 得粗品 5.1g (15mmol), 纯度 62.1%, 收率 75%。

[0116] 对比例2参照synthesis;vol.47;p.721-725方法

[0117] 在反应瓶内加依达拉奉 (3.5g, 20mmol), 加吡哆醛盐酸盐 (4.1g, 20mmol), 加乙醇 (40ml), 加浓盐酸 (4ml), 加热至回流 10h, 冷至室温, 过滤, 滤饼用乙醚 (40ml) 洗 1 次, 用丙酮 (40ml) 洗 1 次, 得 5.7g, 纯度 97.2%, 收率 80%。滤液减压浓缩, 再用乙醚 (40ml) 洗 3 次, 用丙酮 (40ml) 洗 3 次, 得 1.1g, 纯度 93.3%, 收率 15%。