

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 213/70 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02814639.5

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1269802C

[22] 申请日 2002.5.30 [21] 申请号 02814639.5

[30] 优先权

[32] 2001.5.31 [33] US [31] 09/871,429

[86] 国际申请 PCT/US2002/017027 2002.5.30

[87] 国际公布 WO2002/096878 英 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.20

[71] 专利权人 北卡罗莱纳州立大学

地址 美国北卡罗莱纳州罗利

[72] 发明人 D·L·科明斯 S·黄

审查员 何小平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 郭广迅

权利要求书 4 页 说明书 9 页

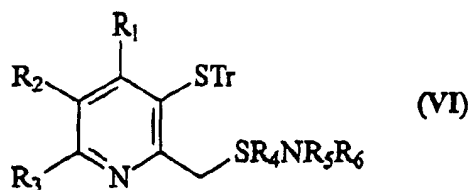
[54] 发明名称

在 2 - 和 3 - 位含硫的吡啶骨架药物中间体的
少量合成法

[57] 摘要

制备式 VI 化合物的方法: 其中 Tr 是三苯基甲基; R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基; R_4 是 C_{2-6} 烷基, 和 R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基, 包含式 V 的化合物与 Tr-OH 反应制得式 VI 的化合物。式 VI 的化合物用作制备抗菌素的中间体。也描述了式 V 化合物的制备方法和上述方法中使用的中间体的制备方法。

1. 制备式 VI 化合物的方法:



其中:

5 Tr 是三苯基甲基;

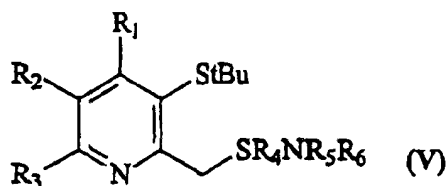
R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

R₄ 是 C₂₋₆ 亚烷基, 和

R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基,

10 包含:

式 V 的化合物与 Tr-OH 反应制得式 VI 的化合物。



2. 权利要求 1 的方法, 其中所说的反应步骤是在强有机酸的存在下进行。

15 3. 权利要求 1 的方法, 其中所说的反应步骤是在选自甲磺酸和芳基磺酸的酸的存在下进行。

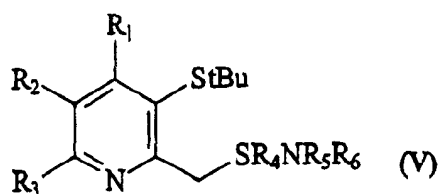
4. 权利要求 1 的方法, 其中所说的反应步骤是在极性溶剂中进行。

5. 权利要求 1 的方法, 其中所说的反应步骤是在乙酸中进行。

20 6. 权利要求 1 的方法, 其中所说的反应步骤是在室温下进行。

7. 权利要求 1 的方法, 其中所说的反应步骤是单罐, 两步反应步骤。

8. 制备式 V 的化合物的方法:



其中:

tBu 是叔丁基;

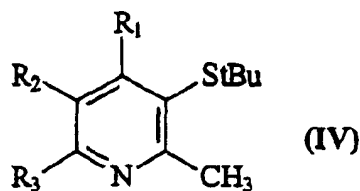
R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

R₄ 是 C₂₋₆ 亚烷基, 和

R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基,

此方法包括:

在强酰胺碱存在下将式 IV 化合物与 R₆R₅NR₄SSR₄NR₅R₆ 反应制备式 V 的化合物。



9. 权利要求 8 的方法, 其中所说的反应步骤是在醚类溶剂中进行。

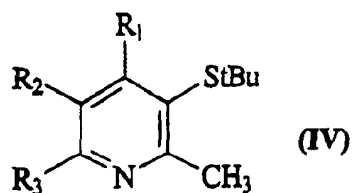
10. 权利要求 8 的方法, 其中所说的反应步骤是在选自二烷基醚、二甲氧基乙烷、四氢呋喃或它们联合使用的溶剂中进行。

11. 权利要求 8 的方法, 其中所说的强的酰胺碱是选自氨基化锂、氨基化钠和氨基化钾碱。

12. 权利要求 8 的方法, 其中所说的酰胺碱是二烷基酰胺碱。

13. 权利要求 8 的方法, 其中所说的反应步骤是在 -80 至 0℃ 下进行。

14. 制备式 IV 的化合物的方法:



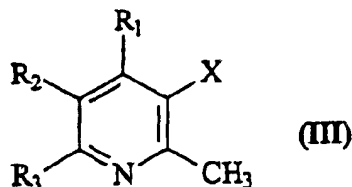
其中:

tBu 是叔丁基; 和

- R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

此方法包括:

其中 X 是卤素的式 III 的化合物与叔丁基硫羧酸钠或叔丁基硫羧酸钾反应制备式 IV 化合物。



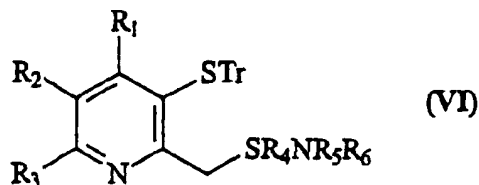
15. 权利要求 14 的方法, 其中所说的反应步骤是在极性非质子溶剂中进行。

16. 权利要求 14 的方法, 其中所说的反应步骤是在非水溶剂中进行。

17. 权利要求 14 的方法, 其中所说的反应步骤是在选自二甲基甲酰胺和二甲基亚砷的溶剂中进行。

18. 权利要求 14 的方法, 其中所说的反应步骤是在 20-130℃ 的温度下进行。

19. 式 VI 的化合物:



20 其中:

Tr 是三苯基甲基;

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂

芳基和芳烷基;

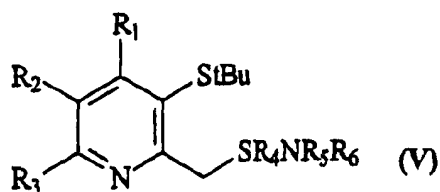
R_4 是 C_{2-6} 亚烷基, 和

R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基;

前提是 (i) R_1 、 R_2 和 R_3 不同时是 H, 或 (ii) R_4 不是 C_2 , 或 (iii)

5 R_5 和 R_6 不同时是 H.

20. 式 V 的化合物:



其中:

10 tBu 是叔丁基;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

R_4 是 C_{2-6} 亚烷基, 和

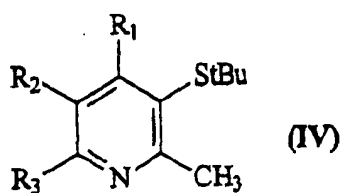
R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基。

15 21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 是氢。

22. 权利要求 20 的化合物, 其中 R_4 是 C_2 亚烷基。

23. 权利要求 20 的化合物, 其中 R_5 和 R_6 同时是 H。

24. 式 IV 的化合物:



20 其中:

tBu 是叔丁基; 和

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基。

在 2-和 3-位含硫的吡啶骨架药物中间体的少量合成法

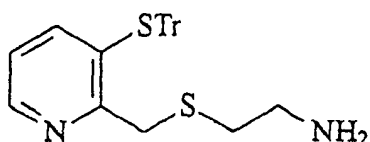
发明领域

- 5 本发明涉及吡啶骨架化合物合成的方法,此化合物用作制备药物化合物的中间体。

发明背景

- 10 在过去的三十年间,已经获得大量的可供临床使用的抗菌素。不幸地是,由于广泛的使用抗菌素,使对于现有的抗菌素具有耐受性的菌株数量迅速增长。

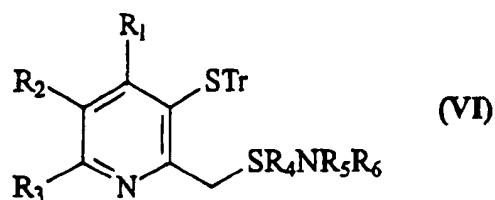
- 15 S. Hecker 等 PCT 专利申请 WO 01/21623 (2001 年 3 月 29 日公开) 中描述了 7-酰氨基-3-杂芳基硫-3-头孢菌素 (cephem) 羧酸抗菌素和其前药。这些化合物作为抗菌素,对于包括对 β -内酰胺抗菌素有耐受性的生物在内的广谱生物具有活性。但是,在此描述的化合物是复杂的,并需要各种分离的基团的合成。一个基团必须合成以使这些化合物具有 C3 侧链,其中间体在其中的 51 页说明并如下所示:



- 20 但是,此 C3 侧链基团的合成在 S. Hecker 等人的方法中超过了 6 步(见 49-52 页)。因此需要新途径制备用于 S. Hecker 等人描述的抗菌素化合物的中间体的制备。

发明概述

- 25 因此,本发明的首要方面是制备式 VI 化合物的方法:



其中:

Tr 是三苯基甲基;

5 R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

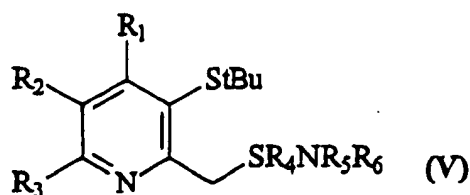
R₄ 是 C₂₋₆ 亚烷基, 和

R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基,

该方法包含:

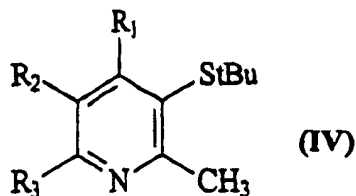
式 V 的化合物与 Tr-OH 反应制得式 VI 的化合物。

10



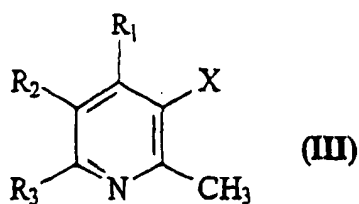
本发明的第二方面是制备上述式 V 的化合物的方法, 此方法包括在强酰胺碱存在下将式 IV 化合物 (其中 tBu 是叔丁基或其他适宜的离去基团) 与 R₆R₅NR₄SSR₄NR₅R₆ 反应制备式 V 的化合物。

15

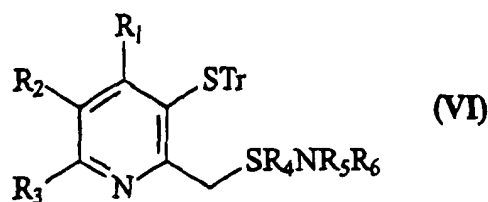


本发明的第三方面是制备上述式 IV 的化合物的方法, 此方法包括将式 III 的化合物 (其中 X 是卤素) 与叔丁基硫羟酸钠或叔丁基硫羟酸钾反应制备式 IV 化合物。

20



本发明是第四方面是式 VI 的化合物:



5 其中:

Tr 是三苯基甲基;

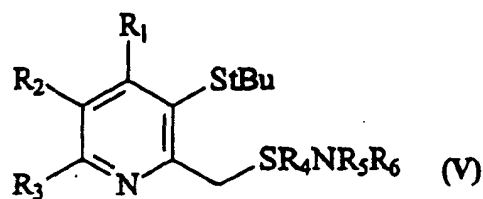
R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

R₄ 是 C₂₋₆ 亚烷基, 和

10 R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基;

前提是 (i) R₁、R₂ 和 R₃ 不同时是 H, 或 (ii) R₄ 不是 C₂, 或 (iii) R₅ 和 R₆ 不同时是 H。

本发明是另一方面是式 V 的化合物:



15

其中:

tBu 是叔丁基或其他适宜的离去基团;

R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、芳基、杂芳基和芳烷基;

20 R₄ 是 C₂₋₆ 亚烷基, 和

R₅ 和 R₆ 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

上述式 VI 的化合物作为制备抗菌素化合物的中间体是有用的。

上述式 V 的化合物作为制备式 VI 化合物的中间体是有用的。

本发明的上述和其他目的和方面将在以下说明书的详述部分更详细地解释。

5

优选实施方案的详述

本文所用“烷基”是指直链或支链烷基，优选直链烷基，包括但不限于甲基、乙基、丙基和丁基 (Bu)。

本文所用“卤”是指任何适宜的卤素基团，如氟、氯、溴或碘。

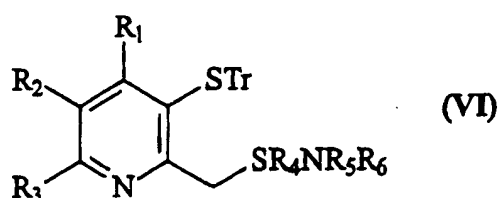
10 本文所用“芳基”是指任意适合的芳族基团，如苯基，此芳族基团可是取代的或未取代的。

本文所用“芳烷基”是指任意适合的共价偶合至一烷基的芳基，如苄基。

本文所用“三苯基”可以是未取代的或被另外的基团如

15 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素取代一次或多次。优选对位取代基，但是也可以是 1-5 的任意数目的取代基和在任意位置取代，优选单或二取代。

如上所述，本发明的首要方面是制备式 VI 化合物的方法：



20 其中：

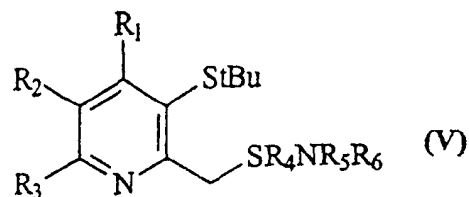
Tr 是三苯基甲基；

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳基、杂芳基或芳烷基 (优选 H)；

R_4 是 C_{2-6} 亚烷基 (优选 C_2)，和

25 R_5 和 R_6 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基 (优选 H)。

此方法包含将式 V 的化合物与 Tr-OH 反应制得式 VI 的化合物。



此反应步骤可以单罐，两步反应来进行。反应步骤优选在强有机酸的存在下进行，强有机酸的实例包括但不限于甲磺酸和芳磺酸（如对甲

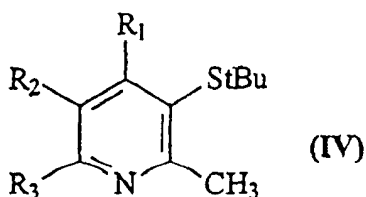
5 苯磺酸）。反应步骤一般在极性溶剂如醋酸中进行，此溶剂优选无水物，并可以在任意适合的温度如室温下进行。

式 VI 的化合物是有用的，尤其作为具有 C-3 侧链的中间体在 S. Hecker 等人 PCT 专利申请 WO 01/21623（2001 年 3 月 29 日）（见 49-50 页）中所示的 7-酰氨基-3-杂芳基硫-3-头孢菌素（cephem）羧

10 酸抗菌素和其前药的制备中是有用的。特别是本发明的化合物可以用作但不限于 *Staphylococcus aureus*、*Enterobacteriaceae* 和 *Pseudomonas* 生物。此类化合物可以通过（例如）口服、胃肠外给药或局部给药作为内服药物使用，或可以作为例如局部或表面抗菌素外用。

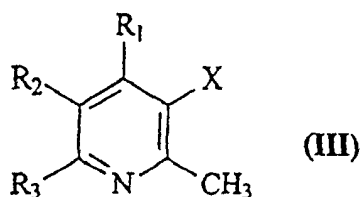
15 上述式 V 的化合物可以优选在强的酰胺碱的存在下，通过将式 IV 化合物与 $R_6R_5NR_4SSR_4NR_5R_6$ （其可以按已知的技术制备）反应制备。此反应步骤可以在任意的合适的溶剂中进行，典型的是醚溶剂如二烷基醚（如乙醚）、二甲氧基乙烷、四氢呋喃或它们的混合物。可以使用任意的适合的强酰胺碱，如氨基化锂、氨基化钠和氨基化钾碱。可以

20 使用任意适合的酰胺如二烷基酰胺（如二乙基酰胺）。进行此反应步骤的温度不苛求，但优选在低于室温下进行（如从 -80 至 20 或甚至 0 °C 下进行）。



25 式 IV 的化合物可以通过式 III 的化合物（其中 X 是卤素）与叔丁

基硫羧酸钠或叔丁基硫羧酸钾反应制备式 IV 化合物。

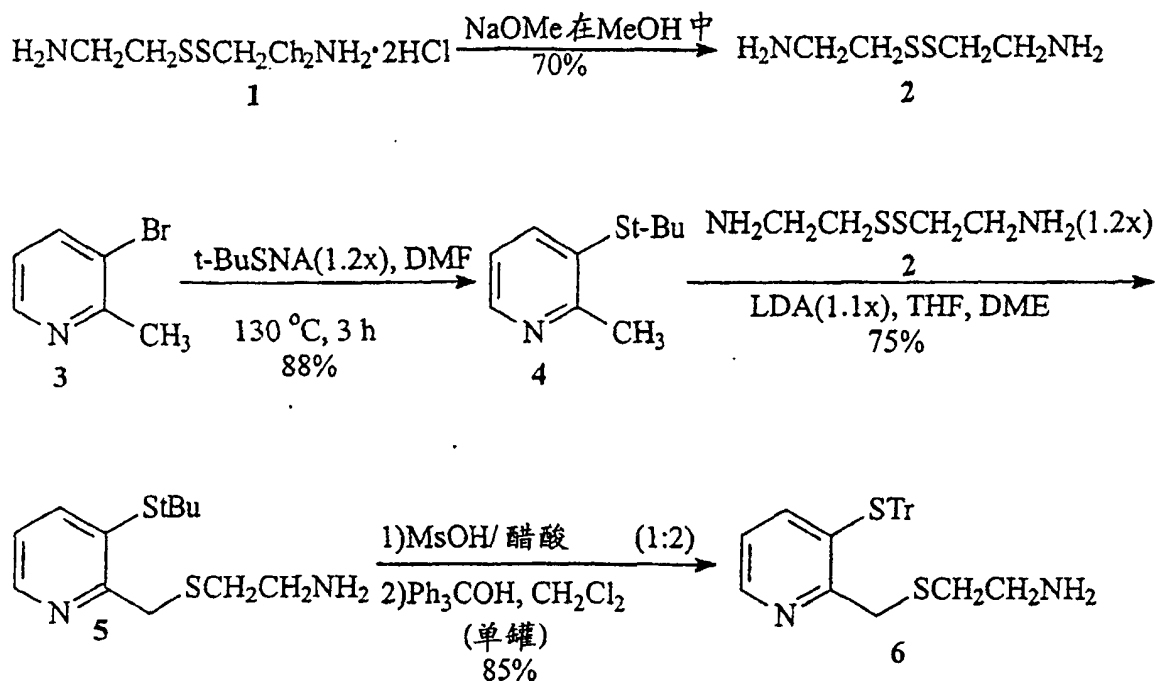


5 此反应步骤可以在任意适合的溶剂中进行，优选非水溶剂，如极性非质子溶剂（如二甲基甲酰胺和/或二甲亚砜）。该反应步骤可以在适合的温度下进行，如从 20-120 或 130℃。式 III 的化合物是已知的或可以按已知的技术制备。

本发明在以下非限制性的实施例中更具体地解释说明。

实施例 1-4

实施例 1-4 将在以下流程 2 所示的一系列反应解释说明。



实施例 1

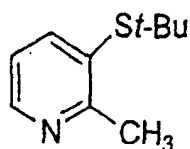
肱桡 (2)



- 向在无水甲醇 (20ml) 中的脘胺二盐酸化物 (1) 悬浮液中缓慢加入 NaOMe (20ml, 88.8mmol, 25%重量甲醇溶液)。将此混合物搅拌 0.5 小时并通过多孔漏斗过滤。在不加热下真空除去溶剂 (注意: 加热溶液可引起脘胺分解)。将残余物溶解在乙醚中并过滤。真空浓缩滤液并将残余物吹干蒸馏 (120℃, 0.5mmHg) 得到 4.8g (70%) 所需产物 2, 为无色液体。将此油状物溶于 DME 并直接用于下步反应。

实施例 2

10 3-叔丁基硫基-2-甲基吡啶 (4)



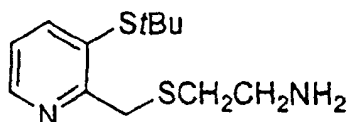
- 在氮气气氛下, 向 3-溴-2-甲基-吡啶 (3) (15.0g, 87.1mmol) 的 DMF (100ml) 溶液中加入叔丁基硫羧酸钠 (11.7g, 104.5mmol)。将此混合物在 130℃ 加热 3 小时。冷却后, 倾倒入乙酸乙酯 (200ml) 并用水 (3 × 100ml) 洗涤。在硫酸镁上干燥有机层并真空除去溶剂。将残余物蒸馏 (90℃, 0.5mmHg) 得到 13.9g (88%) 所需产物, 为无色液体。FTIR (薄膜)

2962, 1559, 1419, 1364, 1168 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 9 H), 2.77 (s, 3 H), 7.10 (t, $J=4.7$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.3, 30.8 (异构体), 31.0, 47.7, 120.9, 123.0 (异构体), 128.5, 144.7 (异构体), 146.0, 149.0, 156.3 (异构体), 163.7. HRMS 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 182.1003. 实测值: 182.1006 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

实施例 3

2-[(3-叔丁基硫)吡啶-2-基甲基硫]乙胺 (5)



- 在 -78°C 下,向装备有机械搅拌棒的三颈烧瓶中加入 THF(200ml)、正丁基锂(17.4ml, 43.5mmol, 2.5M 在己烷中)和异丙胺(5.7ml, 43.5mmol)。30 分钟后,滴加化合物 4(7.1g 在 20ml THF 中, 39.5mmol)。搅拌 15 分钟后,一次加入脘胺(2)(7.2g 在 20ml DME 中, 47.3mmol)。
- 5 将此混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。将其倾倒入水(100ml)中并用乙酸乙酯($3 \times 100\text{ml}$)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥,真空除去溶剂。将残余物蒸馏(150°C , 0.5mmHg)得到 7.5g (75%) 所需产物,为棕色液体。FTIR (薄膜)

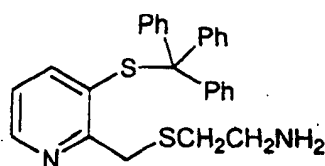
3357, 2961, 1560, 1458, 1364

cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 9 H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 7.16 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.2, 36.2, 36.3, 41.3, 47.9, 121.9, 128.6, 146.1, 149.3, 163.6. HRMS 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: 257.1146. 实测值: 257.1143 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

10

实施例 4

2-[3-(三苯基甲基硫)吡啶-2-基甲基硫]乙胺(6)



- 向氩气吹扫的烧瓶中加入化合物 5 (0.36g, 1.40mmol)、甲磺酸
- 15 (2ml) 和乙酸(4ml)。将此混合物加热回流 20 小时并真空除去溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷(20ml)并加入三苯基甲醇(0.44g, 1.68mmol)。于室温搅拌 1 小时后,将此混合物小心地倾倒入碳酸氢钠水溶液中,然后用二氯甲烷($2 \times 50\text{ml}$)萃取。在硫酸镁上干燥合并的有机层并真空除去溶剂。将残余物通过径向 PLC (甲醇) 提纯,得到
- 20 0.52g (85%) 所需产物,为粘稠的白色油状物。FTIR (薄膜)

3363, 3055, 1599, 1489 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.93 (br s, 2 H), 2.51 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 6.70 (m, 1 H), 7.12-7.37 (m, 16 H), 8.19 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 31.1, 35.5, 41.0, 71.6, 121.4, 126.9, 127.0,

127.2, 127.8, 129.8, 130.7, 141.6, 143.6, 147.4, 161.5. HRMS 计算值 $C_{27}H_{26}N_2S_2$:
443.1616 (M+H)⁺. 实测值: 443.1618 (M+H)⁺.

以上内容是为解释本发明, 但不限制本发明。本发明通过以下权利、
要求定义, 等同的权利要求也包括在本文中。