



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115872995 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 31

(21) 申请号 202211713710.X

(22) 申请日 2022.12.27

(71) 申请人 上海凌凯医药科技有限公司
地址 201321 上海市浦东新区康新公路
3399号5号楼

(72) 发明人 陆茜 匡逸 程宏涛 吴林茂
赵瀚宇

(74) 专利代理机构 哈尔滨市阳光惠远知识产权
代理有限公司 23211
专利代理师 张勇

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

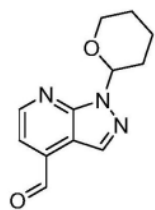
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种吡唑并吡啶化合物及一种羧酸衍生物的
制备方法

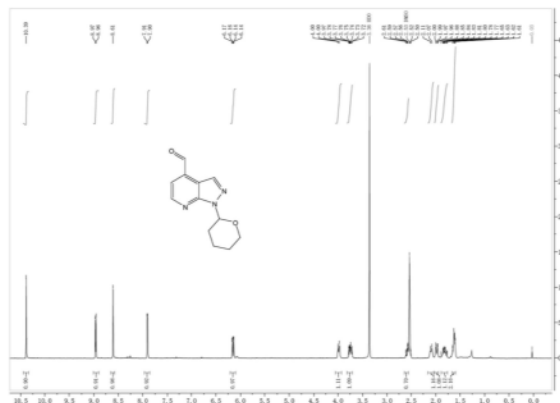
(57) 摘要

本发明提供了一种吡唑并吡啶化合物及一
种羧酸衍生物的制备方法,属于有机合成领域。
本发明提供的吡唑并吡啶化合物的结构式为

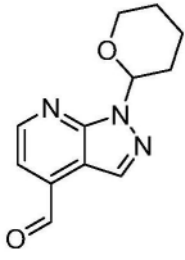


上式所示的化合物能够作为分子

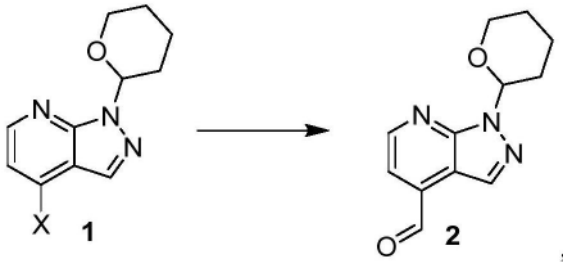
砌块,高效地合成药物中间体1H-吡唑并[3,4-b]
吡啶4-羧酸。



1. 一种吡唑并吡啶化合物,其特征在于,结构式为:



2. 一种吡唑并吡啶化合物的合成方法,用于合成权利要求1所述的吡唑并吡啶化合物,其特征在于,反应式如下:



在上式中,X为I或Br,

包括如下步骤:

向化合物1的溶液中,依次加入碱试剂以及N,N-二甲基甲酰胺,反应完全后,后处理,纯化,即得化合物2。

3. 根据权利要求2所述的吡唑并吡啶化合物的合成方法,其特征在于:

其中,所述碱试剂为 RMgX_1 ,R为C1-C10的烷基, X_1 为Cl或Br。

4. 根据权利要求3所述的吡唑并吡啶化合物的合成方法,其特征在于:

其中,所述碱试剂为异丙基溴化镁。

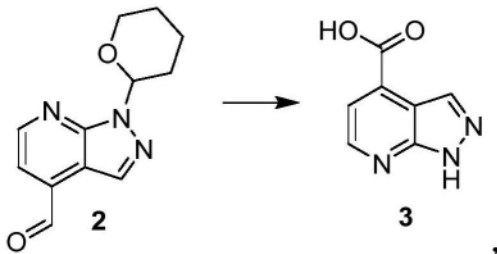
5. 根据权利要求2所述的吡唑并吡啶化合物的合成方法,其特征在于,包括如下反应步骤:

在 $-40^\circ\text{C} \sim -5^\circ\text{C}$ 下,将碱试剂加入到化合物1的有机溶液中,再加入N,N-二甲基甲酰胺,反应完全后,淬灭反应,后处理,纯化,即得。

6. 根据权利要求2所述的吡唑并吡啶化合物的合成方法,其特征在于,

其中,化合物1、碱试剂与N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为1:(1-1.5):(1-1.5)。

7. 一种羧酸衍生物的制备方法,其特征在于,反应式如下:



包括如下步骤:

化合物2在氧化剂以及酸试剂的作用下得到化合物3。

8. 根据权利要求7所述的羧酸衍生物的制备方法,其特征在于,

其中,所述氧化剂选自重铬酸钾、高锰酸钾、过氧化物或氧化银中的任意一种或多种。

9. 根据权利要求7所述的羧酸衍生物的制备方法,其特征在于,

其中,所述酸试剂为硫酸溶液、高锰酸钾溶液、盐酸溶液、硝酸溶液或醋酸溶液中的任意一种或多种。

10. 根据权利要求7所述的羧酸衍生物的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

将一价水溶性银盐加入到碱性水溶液中,得氧化银试剂;

将化合物2加入到所述氧化银试剂中进行反应,得反应液;

将所述酸试剂与所述反应液混合,取固体,即得。

一种吡唑并吡啶化合物及一种羧酸衍生物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体涉及一种吡唑并吡啶化合物及一种羧酸衍生物的制备方法。

背景技术

[0002] 吡唑并吡啶类化合物是多种药物分子制备过程中的重要原料。

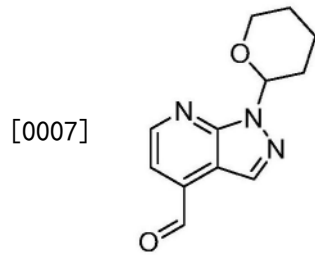
[0003] 如,中国专利CN 113164459A记载了1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-羧酸作为原料可以制备一种治疗MGL(单酰基甘油脂肪酶)调节相关的疾病的药物。

[0004] 然而,在现有技术中,未有任何文献记载1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-羧酸的制备方法。

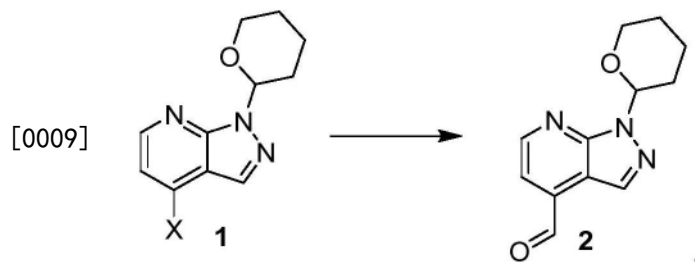
发明内容

[0005] 本发明是为了解决上述问题而进行的,目的在于提供一种重要的分子砌块吡唑并吡啶化合物、该吡唑并吡啶化合物的合成方法及一种使用该分子砌块制备新型药物中间体羧酸衍生物的方法。

[0006] 本发明提供了一种吡唑并吡啶化合物,具有这样的特征,结构式为:



[0008] 本发明提供了一种吡唑并吡啶化合物的合成方法,用于合成上述吡唑并吡啶化合物,具有这样的特征,反应式如下:



[0010] 在上式中,X为I或Br,

[0011] 包括如下步骤:

[0012] 向化合物1的溶液中,依次加入碱试剂以及N,N-二甲基甲酰胺,反应完全后,后处理,纯化,即得化合物2。

[0013] 在本发明提供的吡唑并吡啶化合物的合成方法中,还可以具有这样的特征:其中,碱试剂为 RMgX_1 ,R为C1-C10的烷基, X_1 为Cl或Br。

[0014] 在本发明提供的吡唑并吡啶化合物的合成方法中,还可以具有这样的特征:其中,碱试剂为异丙基氯化镁。

[0015] 在本发明提供的吡唑并吡啶化合物的合成方法中,还可以具有这样的特征,包括如下反应步骤:

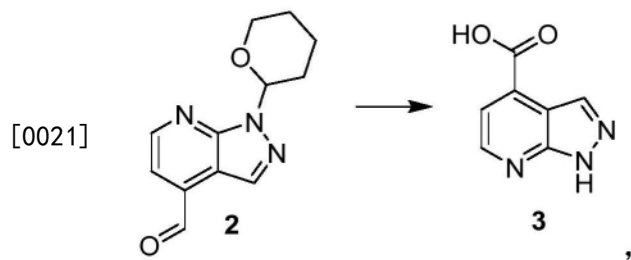
[0016] 在 $-40^{\circ}\text{C}\sim-5^{\circ}\text{C}$ 下,将碱试剂加入到化合物1的有机溶液中,再加入N,N-二甲基甲酰胺,反应完全后,淬灭反应,后处理,纯化,即得。

[0017] 在本发明提供的吡唑并吡啶化合物的合成方法中,还可以具有这样的特征,包括如下反应步骤:

[0018] 在 $-35^{\circ}\text{C}\sim-25^{\circ}\text{C}$ 下,向化合物1的四氢呋喃溶液中滴加异丙基氯化镁,反应完全后,升温至 $-15^{\circ}\text{C}\sim-5^{\circ}\text{C}$,加入N,N-二甲基甲酰胺,反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,乙酸乙酯萃取,合并有机相,减压浓缩,即得。

[0019] 在本发明提供的吡唑并吡啶化合物的合成方法中,还可以具有这样的特征,包括如下反应步骤:化合物1、碱试剂与N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比为1:(1-1.5):(1-1.5)。

[0020] 本发明提供了一种羧酸衍生物的制备方法,用于合成上述吡唑并吡啶化合物,具有这样的特征,反应式如下:



[0022] 包括如下步骤:

[0023] 化合物2在氧化剂以及酸试剂的作用下得到化合物3。

[0024] 在本发明提供的羧酸衍生物的制备方法中,还可以具有这样的特征,其中,氧化剂选自重铬酸钾、高锰酸钾、过氧化物或氧化银中的任意一种或多种。

[0025] 在本发明提供的羧酸衍生物的制备方法中,还可以具有这样的特征,其中,酸试剂为硫酸溶液、高锰酸钾溶液、盐酸溶液、硝酸溶液或醋酸溶液中的任意一种或多种。

[0026] 在本发明提供的羧酸衍生物的制备方法中,还可以具有这样的特征,包括如下步骤:

[0027] 将一价水溶性银盐加入到碱性水溶液中,得氧化银试剂;将化合物2加入到氧化银试剂中进行反应,得反应液;将酸试剂与反应液混合,取固体,即得。

[0028] 在本发明提供的羧酸衍生物的制备方法中,还可以具有这样的特征,包括如下步骤:

[0029] 将硝酸银加入到氢氧化钠水溶液中,得氧化银试剂;将化合物2加入到氧化银试剂中,升温至 $40^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$,搅拌反应,反应完全后得反应液;向反应液中滴加盐酸水溶液,在滴加过程中会有固体析出,待固体析出完全,过滤,取固体,洗涤,即得。

[0030] 发明的作用与效果

[0031] 根据本发明所涉及的吡唑并吡啶化合物,因为在1号位上引入四氢吡喃基作为保护基,所以,本发明提供的吡唑并吡啶化合物可以作为高效的制备1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

4-羧酸的原料。

[0032] 根据本发明所涉及的羧酸衍生物的制备方法,因为采用了1-(2-四氢吡喃基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶4-甲醛作为起始反应原料的方法,所以本发明开辟了一条全新的制备1H-吡唑并[3,4-b]吡啶4-羧酸的反应路线。

附图说明

[0033] 图1是本发明的实施例4中1-(2-四氢吡喃基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶4-甲醛的氢谱图。

具体实施方式

[0034] 为了使本发明实现的技术手段、创作特征、达成目的与功效易于明白了解,以下结合实施例及附图对本发明作具体阐述。

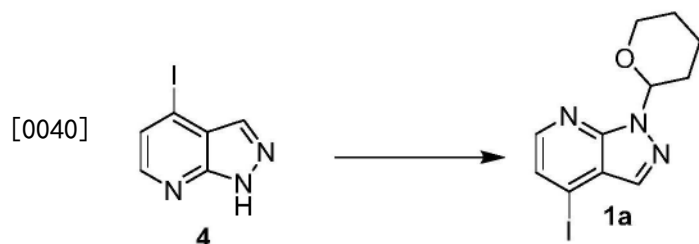
[0035] 在下述实施例中,除另有说明外,各化学试剂均为市售产品。

[0036] 在下述实施例中,Trt为三苯基甲基。

[0037] <实施例1>

[0038] 化合物1a的制备方法

[0039] 本实施例提供了一种化合物1a的制备方法,反应式如下:



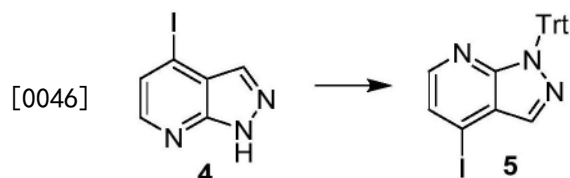
[0041] 包括如下步骤:

[0042] 向反应容器中,依次加入4g化合物4(16.3mmol,1.0eq),0.62g对甲苯磺酸一水合物(3.27mmol,0.2eq),3.43g 3,4-二氢吡喃(40.75mmol,2.5eq)以及40mL四氢呋喃,反应容器内置换氮气,升温至60℃搅拌反应6h,加入40mL5wt%氯化钠水溶液淬灭反应,搅拌30min后分液,取有机相,减压浓缩,柱层析,得4.9g化合物1a,收率91.3%,纯度94%。

[0043] <实施例2>

[0044] 化合物5的制备方法

[0045] 本实施例提供了一种化合物5的制备方法,反应式如下:



[0047] 包括如下步骤:

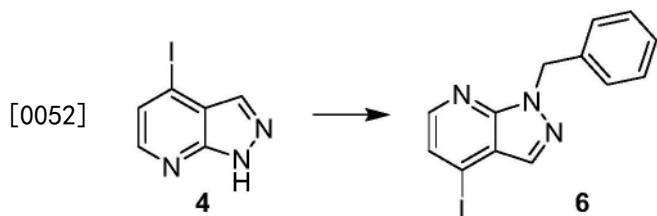
[0048] 在冰水浴下,将5g化合物4(20.4mmol,1.0eq)溶解在50mL DMF中,将1.06g NaH(60%纯度,26.5mmol,1.3eq)均分成三批加入反应体系中,相邻两批的加入的时间间隔为20min,继续保持在冰水浴下,搅拌1h后,逐滴加入6.55g三苯基氯甲烷(23.5mmol,1.15eq)

的50mLDMF溶液,继续搅拌反应2h,减压浓缩,加入50mL乙酸乙酯和50mL饱和碳酸钠水溶液萃取,取有机相,50mL饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析,得3.1g化合物5,收率31.2%,纯度95%。

[0049] <实施例3>

[0050] 化合物6的制备方法

[0051] 本实施例提供了一种化合物6的制备方法,反应式如下:



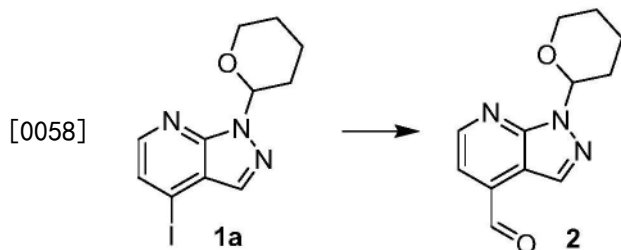
[0053] 包括如下步骤:

[0054] 在冰水浴下,将5g化合物4 (20.4mmol, 1.0eq) 溶解在50mL丙酮中,加入2.45g氢氧化钠 (61.2mmol, 3.0eq), 搅拌10min后,继续在冰水浴下逐滴滴加3.88g苄氯 (30.6mmol, 1.5eq), 自然回至室温,搅拌反应6h,过滤,取滤液,柱层析,得3.2g化合物6,收率46.8%,纯度95%。

[0055] <实施例4>

[0056] 化合物2的制备方法

[0057] 本实施例提供了一种化合物2的制备方法,反应式如下:



[0059] 包括如下步骤:

[0060] 向反应容器中加入5g化合物1a (15.2mmol, 1.0eq) 以及50mL无水四氢呋喃,降温至-30℃,滴加9.1mL异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液 (2mol/L, 18.2mmol, 1.2eq), 滴加完成后,继续控温在-30℃下搅拌反应2h,控温至-10℃,滴加1.33g N,N-二甲基甲酰胺 (18.2mmol, 1.2eq), 滴加完成后,继续控温在-10℃下搅拌反应2h,加入40mL饱和氯化铵水溶液淬灭反应,萃取,取有机相,减压浓缩,柱层析,得3.0g化合物2,收率85.5%。

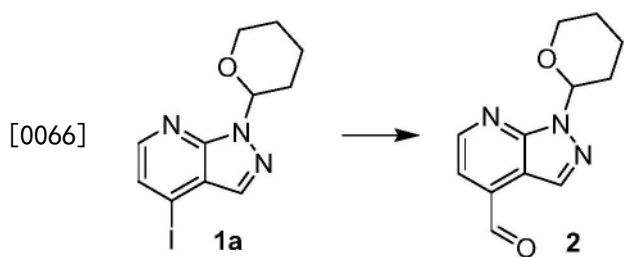
[0061] 化合物2的氢谱图如表1所示。

[0062] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.96 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.15 (dd, J=10.4, 2.5Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.58-1.67 (m, 2H) .

[0063] <实施例5>

[0064] 化合物2的制备方法

[0065] 本实施例提供了一种化合物2的制备方法,反应式如下:



[0067] 包括如下步骤:

[0068] 向反应容器中加入5g化合物1a (15.2mmol, 1.0eq) 以及50mL无水四氢呋喃, 降温至-78℃, 滴加11.4mL正丁基锂的四氢呋喃溶液 (1.6mol/L, 18.2mmol, 1.2eq), 滴加完成后, 继续控温在-78℃下搅拌反应2h, 滴加1.33g N,N-二甲基甲酰胺 (18.2mmol, 1.2eq), 滴加完成后, 继续控温在-78℃下搅拌反应2h, 加入40mL饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 萃取, 取样送HPLC检测, 未能检测到目标化合物。

[0069] <实施例6>

[0070] 反应底物的筛选

[0071] 分别使用化合物5以及化合物6作为反应底物, 分别参照实施例4或实施例5中的方法进行酰化反应, 反应结果如下表所示。

[0072] 表1反应底物的筛选

序号	反应底物	碱试剂	反应方法	反应结果
1	化合物5	正丁基锂	参照实施例5的步骤进行	未检测到目标产物
2	化合物6			未检测到目标产物
3	化合物5	异丙基氯化镁	参照实施例4的步骤进行	未检测到目标产物
4	化合物6			未检测到目标产物

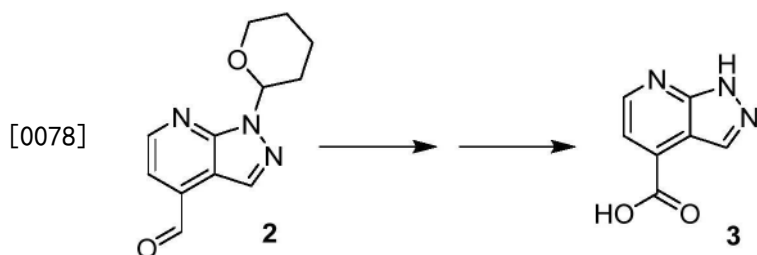
[0073]

[0074] 由表1可知, 并非所有的4-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的衍生物都能顺利制得相应的4号位酰化产物, 酰化反应能否顺利进行与1号位上连接的保护基团有着较为密切的关系。具体而言, 当4-碘-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的衍生物的4号位上连接有2-四氢吡喃基时, 酰化反应能够较为顺利地进行, 而连接有三苯基甲基或苄基时, 酰化反应则较难进行。

[0075] <实施例7>

[0076] 化合物3的制备

[0077] 本实施例提供了一种化合物3的制备方法，反应式如下：



[0079] 包括如下步骤：

[0080] 将7.3g硝酸银加入到150mL 5wt%氢氧化钠水溶液中，得氧化银试剂。取5g化合物2加入到氧化银试剂中，升温至60℃搅拌反应12h，冷却至室温后，过滤，取滤液，加入2mol/L盐酸水溶液，调节体系pH至7~8，有固体析出，过滤，取固体，乙醇重结晶，得2.75g化合物3，收率78.1%。

[0081] 实施例的作用与效果

[0082] 根据上述实施例所涉及的吡唑并吡啶化合物，因为在1号位上引入四氢吡喃基作为保护基，所以，本发明提供的吡唑并吡啶化合物可以作为高效的制备1H-吡唑并[3,4-b]吡啶4-羧酸的原料。

[0083] 根据上述实施例所涉及的吡唑并吡啶化合物的合成方法，因为选用了异丙基氯化镁作为碱试剂，所以能够使1-(2-四氢吡喃基)-4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶能够顺利地在4号位上发生酰化反应，以较高收率得到目标产物。

[0084] 根据上述实施例所涉及的羧酸衍生物的制备方法，因为采用了1-(2-四氢吡喃基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶4-甲醛作为起始反应原料的方法，所以本发明开辟了一条全新的制备1H-吡唑并[3,4-b]吡啶4-羧酸的反应路线。

[0085] 上述实施方式为本发明的优选案例，并不用来限制本发明的保护范围。

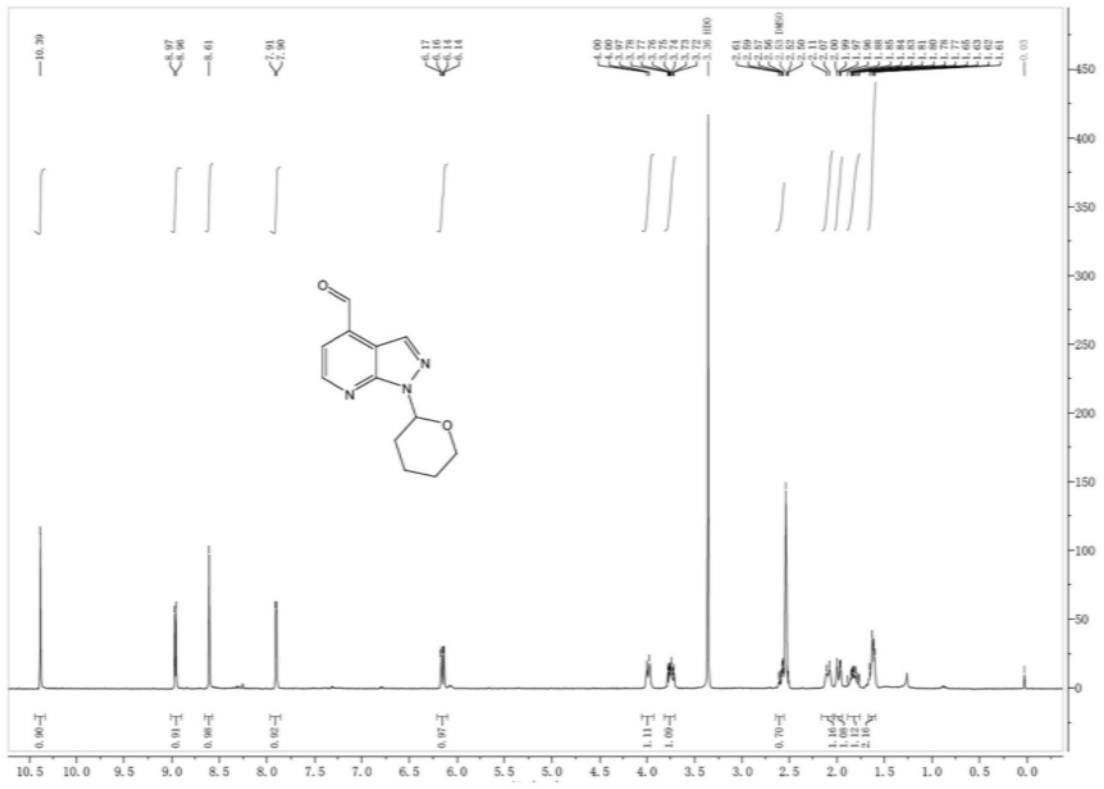


图1