



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116783167 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 19

(21) 申请号 202180077224.0

(22) 申请日 2021.11.16

(30) 优先权数据

2020-191118 2020.11.17 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/042049 2021.11.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/107755 JA 2022.05.27

(71) 申请人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

申请人 日商盐野义法玛股份有限公司

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 219/06 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

B01J 35/00 (2006.01)

(72) 发明人 马岛翔平

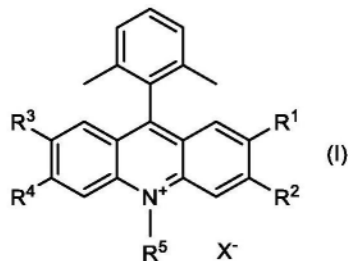
权利要求书5页 说明书27页

(54) 发明名称

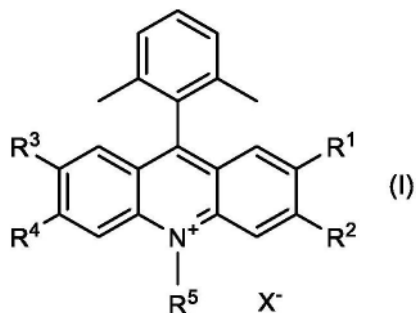
新颖吡啶鎓盐及其制造方法

(57) 摘要

本发明提供式(I)所示的新颖吡啶鎓盐及其制造方法(式中,R¹为C1-C6烷基或C1-C6烷氧基,R²为氢原子或C1-C6烷氧基,R³为氢原子,卤素,C1-C6烷基或C1-C6烷氧基,R⁴为氢原子,C1-C6烷氧基,卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基,R⁵为C1-C3烷基,X⁻为阴离子)。



1. 一种式(I)所示的吡啶鎓盐:



式(I)中,

R¹为C1-C6烷基或C1-C6烷氧基,

R²为氢原子或C1-C6烷氧基,

R³为氢原子, 卤素, C1-C6烷基或C1-C6烷氧基,

R⁴为氢原子, C1-C6烷氧基, 卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基,

R⁵为C1-C3烷基,

X⁻为阴离子。

2. 根据权利要求1所述的吡啶鎓盐, 其中R¹为C1-C3烷氧基。

3. 根据权利要求1或2所述的吡啶鎓盐, 其中R²为氢原子或C1-C3烷氧基。

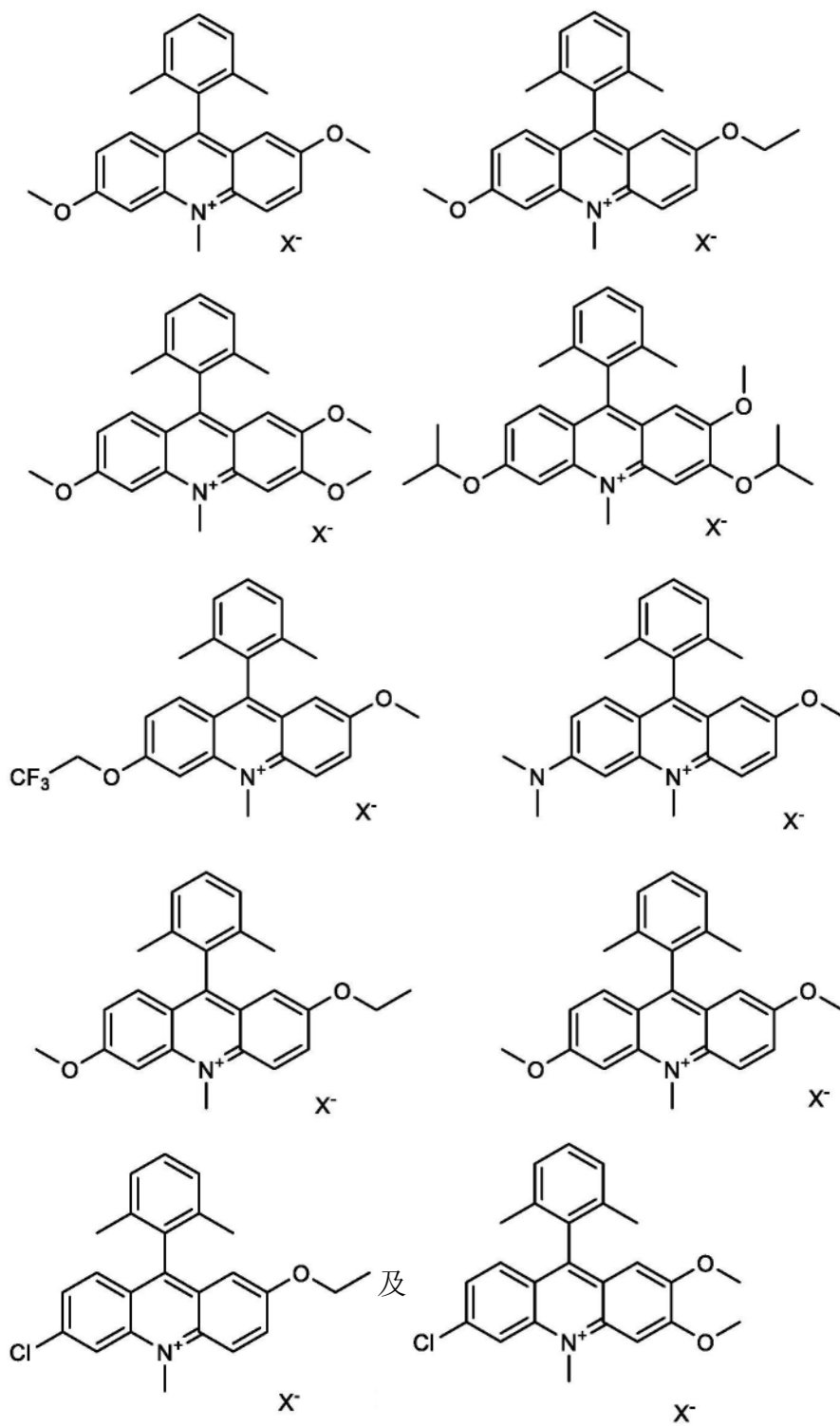
4. 根据权利要求1~3中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R³为氢原子, 卤素, C1-C3烷基或C1-C3烷氧基。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R⁴为C1-C3烷氧基, 卤代C1-C3烷氧基或二甲基氨基。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R⁵为甲基。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R¹为C1-C3烷氧基, R⁴为C1-C3烷氧基。

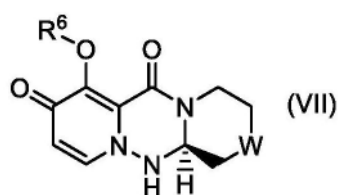
8. 根据权利要求1所述的化合物的吡啶鎓盐, 其选自以下:



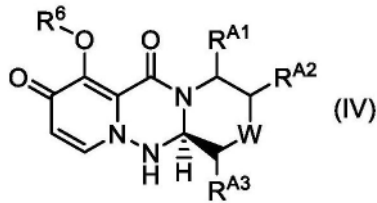
式中, X^- 与权利要求1同义。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中 X^- 为 BF_4^- 或 ClO_4^- 。

10. 一种式(VII)所示的化合物或其盐的制造方法,



其特征在于,在根据权利要求1~9中任一项所述的吡啶鎓盐存在下,使RA从式(IV):

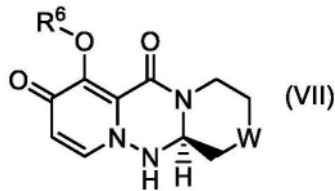


所示的化合物脱离,

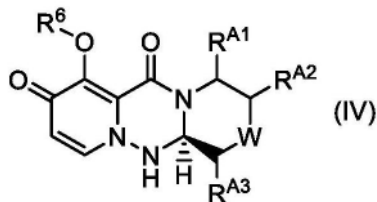
其中,式(IV)中, R^6 为氢原子或羟基的保护基; R^{A1} 为氢原子或RA; R^{A2} 为氢原子或RA; R^{A3} 为氢原子或RA;W为O, CH_2 或CHRA;RA为能够脱离的官能团,该RA所结合的碳原子是光学活性的;条件是, R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 中任一个为RA,另两个为氢原子,且W为O或 CH_2 ,或者 R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 为氢原子,且W为CHRA,

式(VII)中,W为O或 CH_2 ; R^6 与上述同义。

11.一种式(VII)所示的化合物或其盐的制造方法,



其特征在于,在选自乙醇及二氯甲烷的1种以上溶剂中,在吡啶鎓盐,咪唑及4-异丙基苯磺酐存在下,通过光照射,使RA从式(IV):



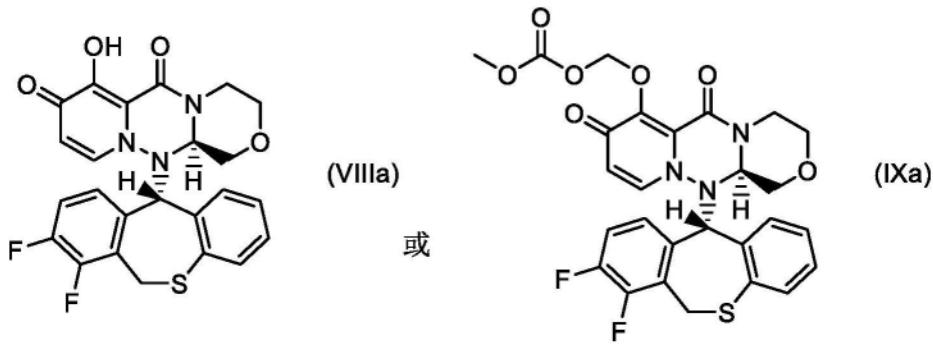
所示的化合物脱离,

其中,式(IV)中, R^6 为氢原子或羟基的保护基; R^{A1} 为氢原子或RA; R^{A2} 为氢原子或RA; R^{A3} 为氢原子或RA;W为O, CH_2 或CHRA;RA为能够脱离的官能团,该RA所结合的碳原子是光学活性的;条件是, R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 中任一个为RA,另两个为氢原子,且W为O或 CH_2 ,或者 R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 为氢原子,且W为CHRA,

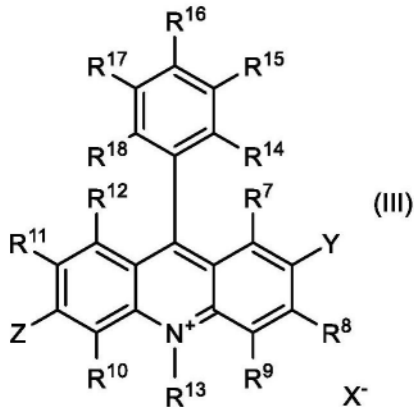
式(VII)中,W为O或 CH_2 ; R^6 与上述同义。

12.根据权利要求11所述的制造方法,其特征在于,在根据权利要求1~9中任一项所述的吡啶鎓盐存在下进行脱离。

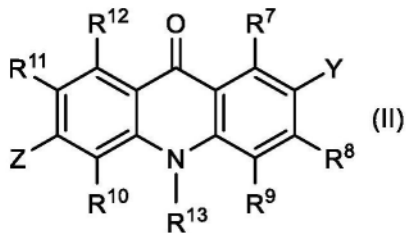
13.一种式(VIIIa)或式(IXa)所示的化合物或其盐的制造方法,其包含根据权利要求10~12中任一项所述的制造方法:



14. 一种式(III)所示的吡啶鎓盐的制造方法，



其特征在于，使式(II)：



所示的化合物或其盐与单环芳基金属试剂进行反应后，用酸进行处理，

其中，式(II)中， $R^7 \sim R^{12}$ 各自独立地为氢原子，C1-C6烷氧基，卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基，

R^{13} 为取代或非取代的C1-C6烷基或芳香族碳环式基团，

Y为C1-C6烷氧基，

Z为离去基团，

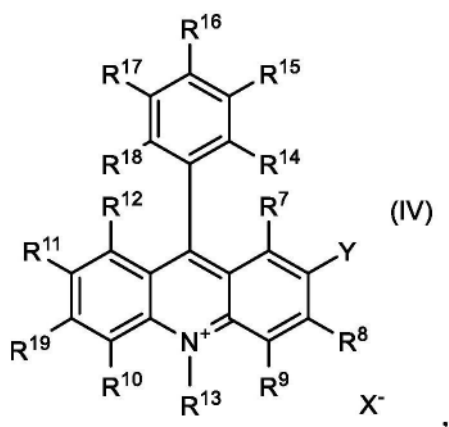
式(III)中， $R^{14} \sim R^{18}$ 各自独立地为氢原子，卤素，C1-C6烷氧基，卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基，

$R^7 \sim R^{12}$ ， R^{13} ，Y及Z与上述同义，

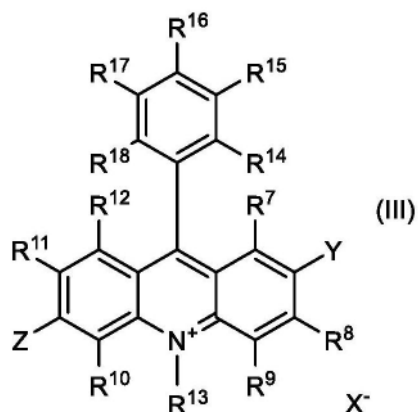
X^- 为阴离子。

15. 根据权利要求14所述的制造方法，其中所述单环芳基金属试剂为单环芳基格式试剂。

16. 一种式(IV)所示的吡啶鎓盐的制造方法，



其特征在于使式(III)：



所示的吡啶鎓盐与亲核试剂进行反应，

其中，式(III)中， $R^7 \sim R^{12}$ 各自独立地为氢原子，C1-C6烷氧基，卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基，

R^{13} 为取代或非取代的C1-C6烷基或芳香族碳环式基团，

$R^{14} \sim R^{18}$ 各自独立地为氢原子，卤素，C1-C6烷氧基，卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基，Y为C1-C6烷氧基，

Z为离去基团，

X为阴离子，

式(IV)中， R^{19} 为C1-C6烷氧基，其它的符号与上述同义。

17. 根据权利要求16所述的制造方法，其中该亲核试剂为金属C1-C6烷氧化物或C1-C6烷基胺。

18. 根据权利要求16或17所述的制造方法，其中使用根据权利要求14或15所述的方法得到的式(III)所示的吡啶鎓盐。

新颖吡啶鎊盐及其制造方法

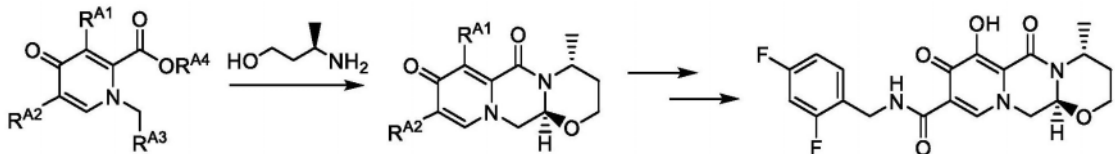
技术领域

[0001] 本发明涉及作为光催化剂有用的新颖吡啶鎊盐及其制造方法。

背景技术

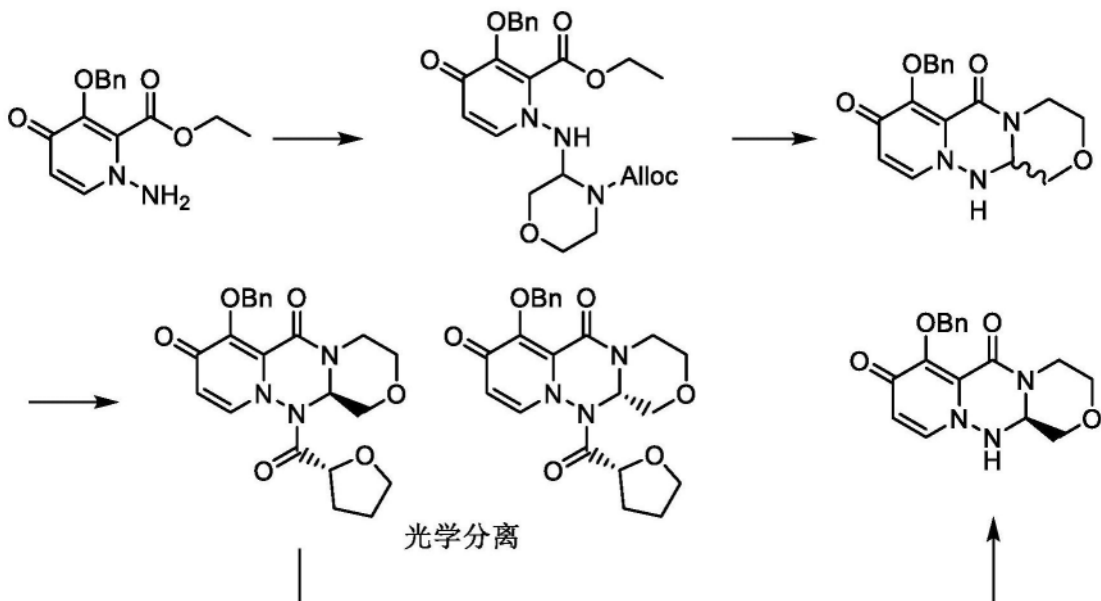
[0002] 已知7-羟基-3,4,12,12a-四氢-1H-[1,4]噁嗪酮[3,4-c]吡啶酮[2,1-f][1,2,4]三嗪-6,8-二酮等3环吡啶酮衍生物作为具有帽依赖性核酸内切酶抑制活性的取代多环吡啶酮衍生物的母核骨架,此外,也已知其与作为具有HIV整合酶抑制活性的化合物等其它药物而有用的化合物共通的骨架。正在开发用于合成这些作为药物有用的化合物的共通的骨架部分的更适合工业生产的方法。

[0003] 专利文献1-14描述了如下所述的使用(R)-氨基醇生产度鲁特韦(dolutegravir)的立体选择性方法。



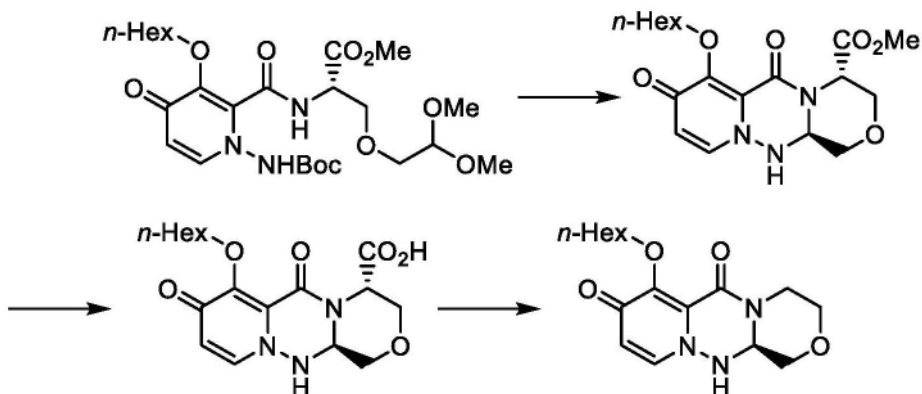
(式中, R^{A1} 为羟基,烷氧基或卤素等; R^{A2} 为氢,二氟苄基氨基甲酰基,烷氧基羰基或羧基等; R^{A3} 为醛或醛等价物; R^{A4} 为烷基等。)

专利文献15~16中记载了合成7-(苄氧基)-3,4,12,12a-四氢-1H-[1,4]噁嗪酮[3,4-c]吡啶酮[2,1-f][1,2,4]三嗪-6,8-二酮的以下对映体混合物,然后进行光学分离以合成光学活性物的下述制造方法。然而,这种合成方法并不高效,原因在于其是在合成了对映体混合物(1:1)之后再得到具有所需立体构型的化合物。



专利文献17描述了一种立体选择性环化的方法,如下所示,通过在与酰胺相邻的碳上设置一个光学活性的酯基,在立体选择性环化之后,然后将酯基水解为羧基,再在吡啶

鎏盐的存在下通过光照射使羧基脱离。该脱离反应的反应时间长达14小时,作为商业化生产方法来说存在问题。



现有技术文献

专利文献

- [0004] 专利文献1:国际公开第2010/011812号小册子
 专利文献2:国际公开第2010/011819号小册子
 专利文献3:国际公开第2010/068253号小册子
 专利文献4:国际公开第2010/068262号小册子
 专利文献5:国际公开第2010/110409号小册子
 专利文献6:国际公开第2012/018065号小册子
 专利文献7:国际公开第2014/128545号小册子
 专利文献8:国际公开第2015/009927号小册子
 专利文献9:国际公开第2015/019310号小册子
 专利文献10:国际公开第2015/110897号小册子
 专利文献11:国际公开第2015/111080号小册子
 专利文献12:国际公开第2015/177537号小册子
 专利文献13:国际公开第2016/092527号小册子
 专利文献14:国际公开第2016/125192号小册子
 专利文献15:国际公开第2016/175224号小册子
 专利文献16:国际公开第2017/104691号小册子
 专利文献17:国际公开第2019/070059号小册子

发明内容

发明要解决的课题

[0005] 本发明的目的在于找到一种可以在短时间内通过光照射使羧基等能够脱离的官能团脱离,并具有高产率的制造方法。具体而言,本发明的目的在于找到能够高效地制造对于制造取代的多环性吡啶酮衍生物,例如本说明书中式(VIIIa)或式(IXa)所示的化合物或盐的中间体所需要的催化剂。另一个目的在于提供一种高效的制造该催化剂的制造方法。

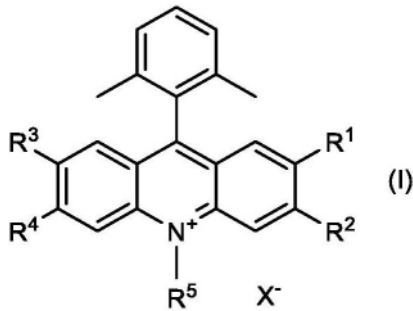
解决课题的方法

[0006] 本发明人等发现了一种用于高效制造作为对制造式(VIIIa)或式(IXa)所示的化

合物的重要的中间体的式 (VII) 所示的化合物的催化剂及其制造方法。即, 制造在不对称碳原子具有能够脱离的官能团 (例如, 羧基) 的式 (IV) 所示的化合物, 之后, 通过使该能够脱离的官能团脱离, 从而能够以高对映体选择性且高产率地在短时间内得到式 (VII) 所示的光学活性取代3环性吡啶酮衍生物的。进一步, 发现了能够通过光照射而使羧基在短时间内以高产率脱离的反应条件。另外, 发现了式 (I) 所示的吡啶鎓盐的高效的制造方法。还发现了一种生产根据式 (I) 的吡啶鎓盐的有效方法。

[0007] 即, 作为本发明, 提供以下。

(1) 式 (I) :



(式中,

R¹为C1-C6烷基或C1-C6烷氧基,

R²为氢原子或C1-C6烷氧基,

R³为氢原子, 卤素, C1-C6烷基或C1-C6烷氧基,

R⁴为氢原子, C1-C6烷氧基, 卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基,

R⁵为C1-C3烷基,

X⁻为阴离子。)所示的吡啶鎓盐。

(2) 上述(1)所述的吡啶鎓盐, 其中R¹为C1-C3烷氧基,。

(3) 上述(1)或(2)所述的吡啶鎓盐, 其中R²为氢原子或C1-C3烷氧基,。

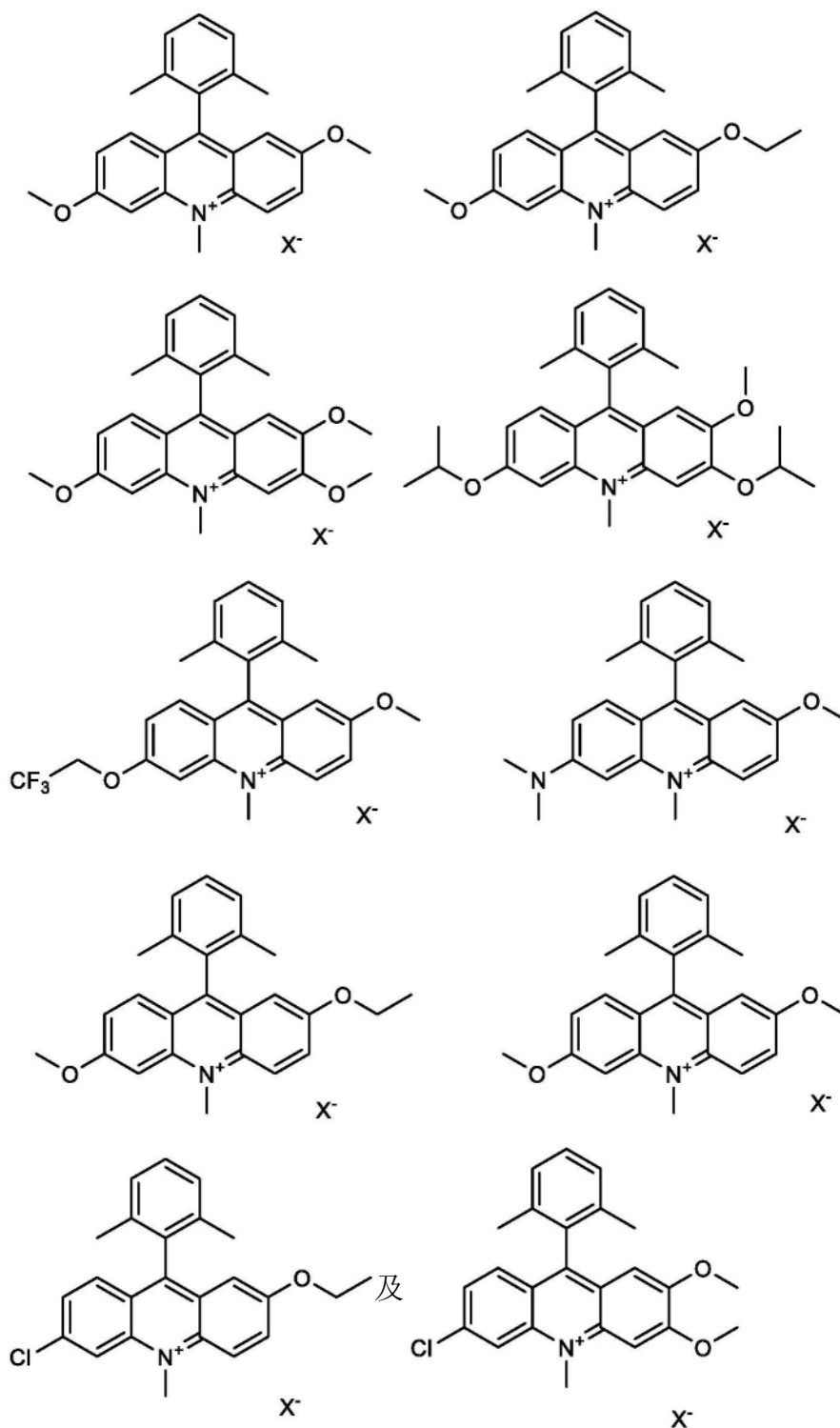
(4) 上述(1)~(3)中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R³为氢原子, 卤素, C1-C3烷基或C1-C3烷氧基,。

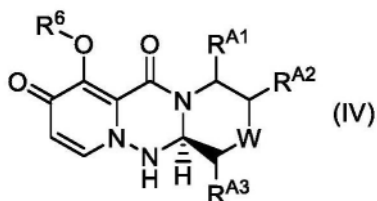
(5) 上述(1)~(4)中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R⁴为C1-C3烷氧基, 卤代C1-C3烷氧基或二甲基氨基,。

(6) 上述(1)~(5)中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R⁵为甲基,。

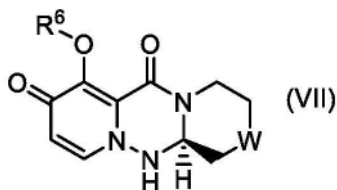
(7) 上述(1)~(6)中任一项所述的吡啶鎓盐, 其中R¹为C1-C3烷氧基, R⁴为C1-C3烷氧基,。

(8) 上述(1)所述的吡啶鎓盐, 其选自以下,。



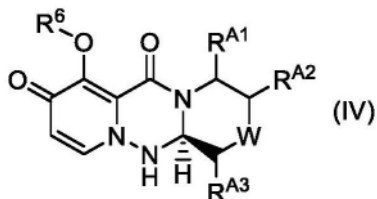


(式中, R^6 为氢原子或羟基的保护基; R^{A1} 为氢原子或RA; R^{A2} 为氢原子或RA; R^{A3} 为氢原子或RA; W 为O, CH_2 或CHRA; RA为能够脱离的官能团, 该RA所结合的碳原子是光学活性的。条件是, R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 中任一个为RA, 另两个为氢原子, 且 W 为O或 CH_2 , 或者 R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 为氢原子, 且 W 为CHRA)所示的化合物脱离,

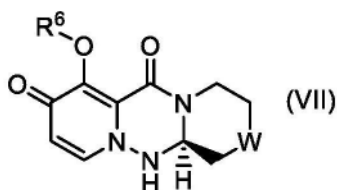


(式中, W 为O或 CH_2 ; R^6 与上述同义。)

(11) 一种式(VII)所示的化合物或其盐的制造方法, 其特征在于, 在选自乙醇及二氯甲烷的1种以上溶剂中, 在吡啶鎓盐, 咪唑及4-异丙基苯硫酚存在下, 通过光照射, 使RA从式(IV):



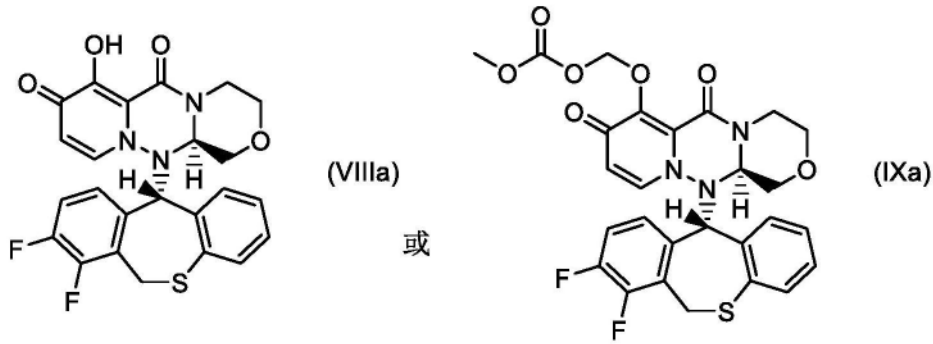
(式中, R^6 为氢原子或羟基的保护基; R^{A1} 为氢原子或RA; R^{A2} 为氢原子或RA; R^{A3} 为氢原子或RA; W 为O, CH_2 或CHRA; RA为能够脱离的官能团, 该RA所结合的碳原子是光学活性的。条件是, R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 中任一个为RA, 另两个为氢原子, 且 W 为O或 CH_2 , 或者 R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 为氢原子, 且 W 为CHRA)所示的化合物脱离



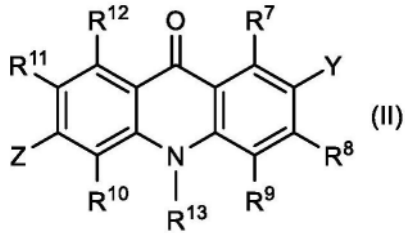
(式中, W 为O或 CH_2 ; R^6 与上述同义。)

(12) 根据上述(11)所述的制造方法, 其特征在于, 在上述(1)~(9)中任一项所述的吡啶鎓盐存在下进行脱离。

(13) 一种式(VIIIa)或式(IXa)所示的化合物或其盐的制造方法, 所述方法包含上述(10)~(12)中任一项所述的制造方法:



(14) 一种式(III)所示的吡啶鎓盐的制造方法,其特征在于,使式(II):

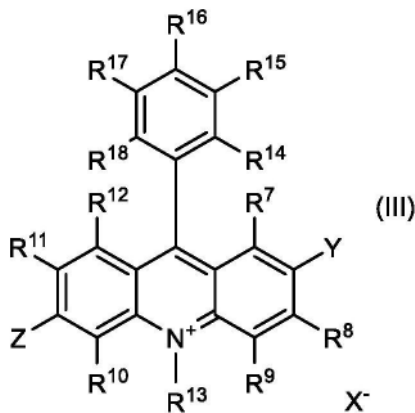


(式中, $R^7 \sim R^{12}$ 各自独立地为氢原子,C1-C6烷氧基,卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基,

R^{13} 为取代或非取代的C1-C6烷基或芳香族碳环式基团,

Y为C1-C6烷氧基,

Z为离去基团。)所示的化合物或其盐与单环芳基金属试剂进行反应后,用酸进行处理:



(式中, $R^{14} \sim R^{18}$ 各自独立地为氢原子,卤素,C1-C6烷氧基,卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基,

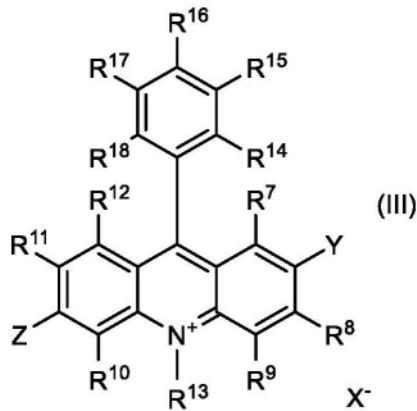
$R^7 \sim R^{12}$, R^{13} , Y及Z与上述同义,

X⁻为阴离子。)

(15) 根据上述(14)所述的制造方法,其中所述单环芳基金属试剂为单环芳基格式试剂。

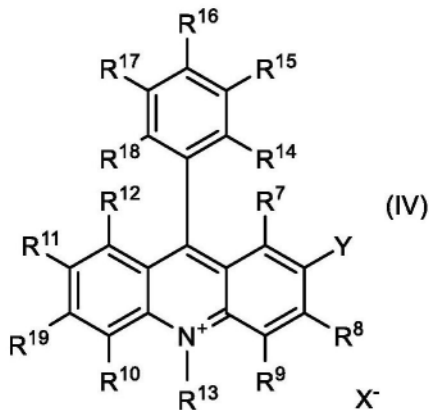
(16) 上述(14)或(15)所述的制造方法,其特征在于,在氯化镧·双氯化锂络合物存在下进行反应。

(17) 一种式(IV)所示的吡啶鎓盐的制造方法,其特征在于,使式(III):



(式中的符号与上述(14)同义。)

所示的吡啶鎓盐与亲核试剂进行反应:



(式中, R¹⁹为C1-C6烷氧基,其它的符号与上述同义。)

(18) 根据上述(17)所述的制造方法,其中该亲核试剂为金属C1-C6烷氧化物或C1-C6烷基胺。

(19) 根据上述(17)或(18)所述的制造方法,其中使用通过上述(14)或(15)所述的方法得到的式(III)所示的吡啶鎓盐。

发明的效果

[0008] 通过使用本发明,能够通过光照射使羧基等能够脱离的官能团短时间内以高产率脱离。进一步,不限于羧基,该吡啶鎓盐也能够用于其它能够脱离的官能团的脱离反应。进一步不限于脱离反应,该吡啶鎓盐也能够用于在吡啶鎓盐存在下进行的反应。另外,能够高效地制造难以合成的2,6-二烷氧基吡啶鎓盐。

具体实施方式

[0009] 以下对本说明书中使用的各术语的含义进行说明。对各术语而言,只要没有特殊定义,无论在单独使用的情况下还是在与其它术语组合使用的情况下均用作同一含义。

所述“由……构成”的术语,是指仅具有构成要素。

所述“含”“包含”的术语,表示不限于构成要素,不排除未记载的要素

[0010] “卤素”意指包含氟原子,氯原子,溴原子及碘原子。优选为氟原子及氯原子,特别优选为氟原子。

[0011] “C1-C6烷基”意指碳原子数1~6的直链或支链烷基,包含碳原子数1~4的烷基,碳

原子数1~3的烷基等。例如可举出甲基、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、己基、异己基、等。

“C1-C3烷基”意指碳原子数1~3的直链或支链烷基。例如可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

作为R¹³中“取代或非取代的C1-C6烷基”的“C1-C6烷基”，优选为“C1-C3烷基”，可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基等。特别优选为甲基。

作为R¹³中“取代或非取代的C1-C6烷基”的取代基、可举出卤素，任选被选自取代基组α(取代基组α:卤素,氰基、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及卤代C1-C6烷氧基)的1个以上的取代基取代的芳香族碳环式基团,任选被选自取代基组α的1个以上的取代基取代的芳香族杂环式基团,任选被选自取代基组α的1个以上的取代基取代的非芳香族碳环式基团,任选被选自取代基组α的1个以上的取代基取代的非芳香族杂环式基等。优选可举出任选被选自取代基组α的1个以上的取代基取代的芳香族碳环式基团。优选可举出芳香族碳环式基团,特别优选为苯基。

“卤代C1-C6烷基”意指上述“C1-C6烷基”被1个以上卤素取代的基团,例如可举出,一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、三氟丁基、三氟戊基、三氟己基等。

“卤代C1-C3烷基”意指上述“C1-C3烷基”被1个以上卤素取代的基团,例如可举出,三氟甲基、三氟乙基等。

“C1-C6烷基氨基”意指在氨基的氮原子上有1或2个上述“烷基”取代而成的基团,2个烷基可以相同也可以不同。例如可举出,甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基等。

[0012] “碳环式基团”意指“芳香族碳环式基团”或“非芳香族碳环式基团”。

[0013] “碳环”意指由上述“碳环式基团”导出的环。

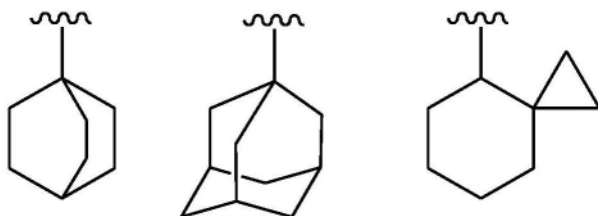
[0014] “杂环式基”意指“芳香族杂环式基”或“非芳香族杂环式基”。

[0015] “杂环”意指由上述“杂环式基”导出的环。

[0016] “芳香族碳环式基团”意指单环或2环以上的环状芳香族烃基。例如可举出,苯基,萘基,蒽基,菲基等。作为“芳香族碳环式基团”的优选方面,可举出苯基或萘基。

[0017] “芳香族碳环”意指由上述“芳香族碳环式基团”导出的环。

[0018] “非芳香族碳环式基团”意指单环或2环以上的,环状饱和烃基或环状非芳香族不饱和烃基。2环以上的“非芳香族碳环式基团”也包含单环或2环以上的非芳香族碳环式基团与上述“芳香族碳环式基团”中的环稠合而成的那些。此外,“非芳香族碳环式基团”也包含如以下的桥连的基,或形成螺环的基团。



作为单环的非芳香族碳环式基团,碳原子数优选为3~16,更优选碳原子数3~12,进一步优选碳原子数4~8。例如可举出,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环壬基,环癸基,环丙烯基,环丁烯基,环戊烯基,环己烯基,环庚烯基,环己二烯基。作为2环

以上的非芳香族碳环式基团,碳原子数优选为8~20,更优选碳原子数8~16。例如可举出,茛满基,茛基,茛基,四氢萘基,茛基等。

[0019] “非芳香族碳环”意指由上述“非芳香族碳环式基团”导出的环。

[0020] “芳香族杂环式基”意指环内具有1个以上相同或不同的任意选自O,S及N中的杂原子的单环或2环以上的芳香族环式基。2环以上的芳香族杂环式基也包含单环或2环以上的芳香族杂环式基与上述“芳香族碳环式基团”中的环稠合而成的那些,可以在任意的环中具有该键合臂。

作为单环的芳香族杂环式基团,优选为5~8元,更优选为5元或6元。作为5元芳香族杂环式基团,例如可举出,吡咯基,咪唑基,吡唑基,三唑基,四唑基,呋喃基,噻吩基,异噻唑基,噁唑基,噁二唑基,异噻唑基,噻唑基,噻二唑基等。作为6元芳香族杂环式基团,例如可举出,吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,三嗪基等。

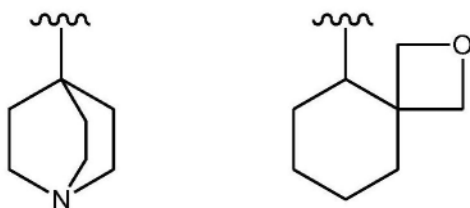
作为2环的芳香族杂环式基团,优选为8~10元,更优选为9元或10元。例如可举出、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲哚嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、茶啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并哒嗪基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。

作为3环以上的芳香族杂环式基,优选为13~15元。例如可举出,呋唑基,吡啶基,咕吨基,吩噻嗪基,吩噻嗪基,吩噻嗪基,二苯并呋喃基等。

[0021] “芳香族杂环”意指上述“芳香族杂环式基”导出的环。

[0022] “非芳香族杂环式基”意指环内具有1个以上相同或不同的任意选自O,S及N中的杂原子的单环或2环以上的非芳香族环式基。2环以上的非芳香族杂环式基是单环或2环以上的非芳香族杂环式基与上述“芳香族碳环式基团”,“非芳香族碳环式基团”,和/或“芳香族杂环式基”中的各自的环稠合而成的那些,此外,也包含单环或2环以上的非芳香族碳环式基团与上述“芳香族杂环式基”中的环稠合而成的那些,可以在任意的环中具有该键合臂。

此外,“非芳香族杂环式基”也包含如以下的桥连的基,或形成螺环的基团。



作为单环的非芳香族杂环式基团,优选为3~8元,更优选为5元或6元。

作为3元非芳香族杂环式基,例如可举出,硫杂丙环基,环氧乙烷基,氮丙啶基。作为4元非芳香族杂环式基,例如可举出,氧杂环丁基,氮杂环丁基。作为5元非芳香族杂环式基,例如可举出,氧硫杂环戊基,四氢噻唑基,吡咯烷基,吡咯啉基,咪唑烷基,咪唑啉基,吡唑烷基,吡唑啉基,四氢呋喃基,二氢噻唑基,四氢异噻唑基,二氧戊环基,间二氧杂环戊烯基(dioxolyl),硫杂环戊烷基等。作为6元非芳香族杂环式基,例如可举出,二噁烷基,硫杂环己基(thianyl),哌啶基,哌嗪基,吗啉基(morpholinyl),吗啉代(morpholino),硫代吗啉基(thiomorpholinyl),硫代吗啉代(thiomorpholino),二氢吡啶基,四氢吡啶基,二氢噻嗪

基,四氢吡嗪基,六氢嘧啶基,二氧杂环己基,亚硫酰基(thiiny),噻嗪基(thiazinyl)等。作为7元非芳香族杂环式基,例如可举出,六氢吡啶基,四氢二氮杂卓基,氧杂环庚基。作为2环以上的非芳香族杂环式基,优选为8~20元,更优选为8~10。例如可举出,吡啶基,异吡啶基,色满基,异色满基等。

[0023] “非芳香族杂环”意指由上述“非芳香族杂环式基”导出的环。

[0024] “羟基的保护基”意指取代羟基的氢原子的基团,且能够通过Protective Groups in Organic Synthesis,Theodora W Green(John Wiley&Sons)等所述的一般的方法脱保护而生成羟基的基团。例如,任选被取代基组B取代的芳香族碳环烷基(例如,苄基,对甲氧基苄基等),任选被取代基组A取代的烷基羰基(例如,乙酰基,特戊酸基,氯乙酰基等),甲酰基,任选被取代基组B取代的芳香族碳环羰基(例如,苯甲酰基等),任选被取代基组A取代的烷氧基羰基(例如,甲氧基羰基,异丁氧基羰基,苄氧基羰基,烯氧基羰基等),取代基组B任选被取代的芳香族碳环氧基羰基(例如,苯氧基羰基等),取代基组A任选被取代的烷基磺酰基(例如,甲烷磺酰基等),取代基组B任选被取代的芳香族碳环磺酰基(例如,对甲苯磺酰基等),三烷基硅烷基(例如,三甲基硅烷基,三乙基硅烷基,叔丁基二甲基硅烷基等),取代基组A任选被取代的烷氧基烷基(例如,甲氧基甲基,苄氧基甲基,甲氧基乙氧基甲基等),2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基,丙烯基,苯甲酰甲基,四氢吡喃基,烷基等。

取代基组A:卤素,氨基,烷基氨基,烷基磺酰基,芳香族碳环磺酰基,烷基亚磺酰基,芳香族碳环亚磺酰基,硝基,烷氧基,烷氧基羰基,烷基氨基甲酰基,及芳香族碳环式基团。

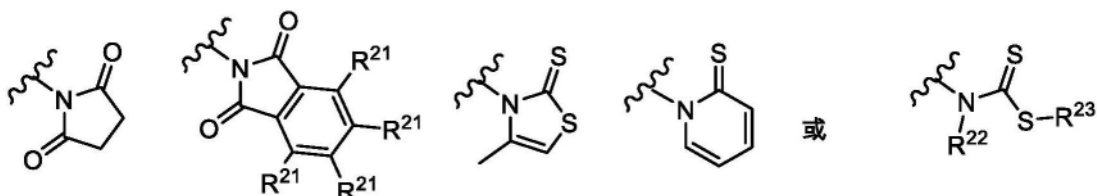
取代基组B:卤素,氨基,烷基氨基,烷基磺酰基,芳香族碳环磺酰基,烷基亚磺酰基,芳香族碳环亚磺酰基,硝基,烷基,卤代烷基,烷氧基,烷氧基羰基,烷基氨基甲酰基,及芳香族碳环式基团。

“任选被选自取代基组A的取代基取代的”意指任选被选自取代基组A的1或2个以上的相同或不同的取代基在可取代的任意的位点取代。“任选被选自取代基组B的取代基取代的”也是同样的。

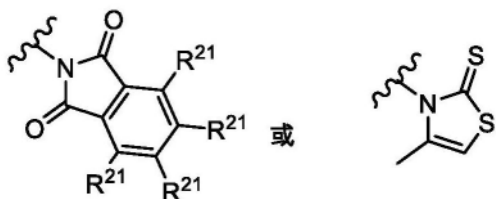
[0025] “能够脱离的官能团”意指离去基团或能够转化为离去基团的官能团。例如可举出任选被保护的羧基,任选被保护的氨基,任选被保护的羟基,氯,溴,碘,硅烷基系官能团等。优选为任选被保护的羧基,进一步优选为被保护的羧基。

“任选被保护的羧基”意指羧基,或通过Protective Groups in Organic Synthesis,Theodora W Green(John Wiley&Sons)等所述的一般方法脱保护而生成羧基的基团。优选可举出任选被选自取代基组A的取代基取代的烷氧基羰基(例如,甲氧基羰基,乙氧基羰基等)。需要说明的是,“任选被保护的羧基”既可以在根据需要进行脱保护,衍生为羧基后,使该羧基脱离,也可以在得到“活性酯”之后使其脱离。

作为“活性酯”可以使用现有的那些。特别是,作为脱离能高的酯,可举出式: $-C(=O)-O-R^{20}$ (式中, R^{20} 为以下基团:



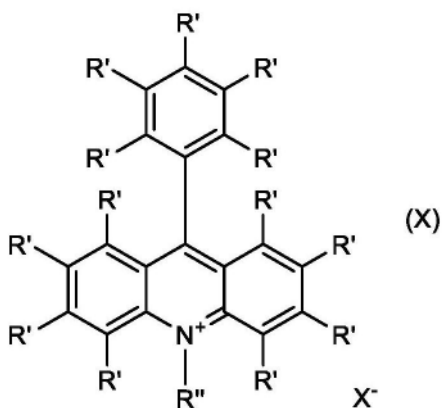
(式中, R²¹各自独立地为氢或卤素; R²²为任选被选自取代基组A的取代基取代的烷基, 或任选被选自取代基组B的取代基取代的芳香族碳环式基团; R²³为任选被选自取代基组A的取代基取代的烷基, 或任选被选自取代基组B的取代基取代的芳香族碳环式基团。) 所示的基等。进一步优选可举出以下的基团。



(式中, 各符号与上述同义。)

[0026] “硅烷基官能团”为通过氟化物离子试剂脱离的那些即可, 例如可举出式: -Si(R^{A4})₃ (式中, R^{A4}各自独立地为任选被选自取代基组A的取代基取代的烷基, 或任选被选自取代基组B的取代基取代的芳香族碳环式基团)。

[0027] “吡啶鎓盐”意指以下式(X):

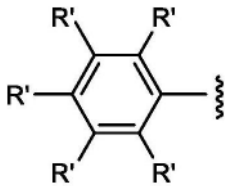


(式中, R'各自独立地为氢原子, 卤素, C1-C6烷基, 卤代C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基, R''为C1-C6烷基, 被芳香族碳环式基团取代的C1-C6烷基, 被芳香族杂环式基团取代的C1-C6烷基, X⁻为阴离子。) 所示的化合物的盐, 只要是不阻碍反应的即可。

[0028] “离去基团”意指包含卤素, 对甲苯磺酰基, 三氟甲烷磺酰基及甲烷磺酰基。例如可举出卤素。

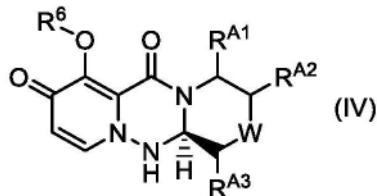
“金属试剂”可举出有机镁化合物, 有机锌化合物, 有机铜化合物, 有机锂化合物等。优选可举出有机镁化合物, 进一步优选可举出格式试剂(Grignard reagent), 碘化有机镁。特别优选为格式试剂。

“单环芳基金属试剂”的“单环芳基”意指包含

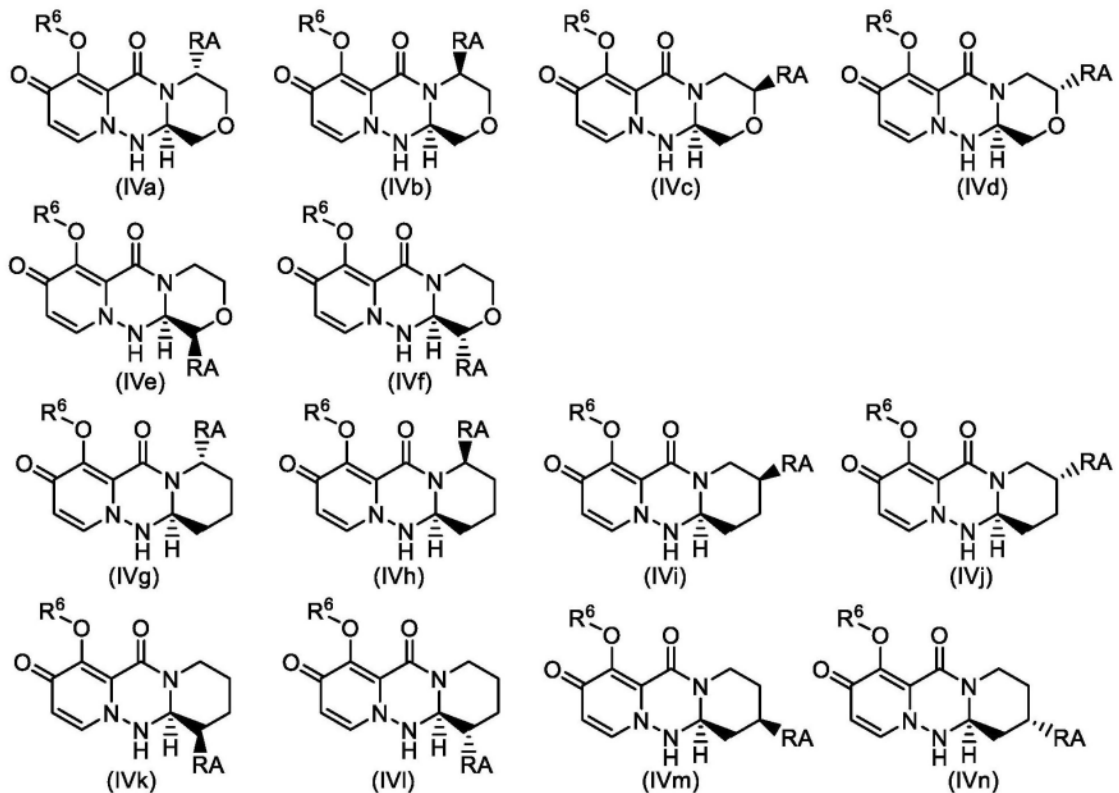


(式中, R' 各自独立地为氢原子, 卤素, C1-C6烷基, 卤代C1-C6烷基, C1-C6烷氧基, 卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基。)所示的基。

[0029] 式(IV):

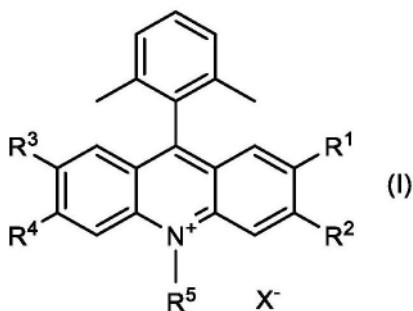


所示的化合物中, “ R^{A1} 为氢或RA; R^{A2} 为氢或RA; R^{A3} 为氢或RA; W为O, CH_2 或CHRA; RA为能够脱离的官能团, 该RA所结合的碳原子是光学活性的。条件是, R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 中任一个为RA, 另两个为氢, 且X为O或 CH_2 , 或者 R^{A1} , R^{A2} 及 R^{A3} 为氢, 且X为CHRA。”意指包含以下式所示的化合物。



特别地, 优选 R^{A1} 为RA, 进一步优选为式(IVa)所示的化合物, 式(IVb)所示的化合物, 式(IVg)所示的化合物, 式(IVh)所示的化合物。最优选为式(IVa)所示的化合物。

[0030] 式(I):



所示的吡啶鎓盐中, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 , 及 X^- 的优选方面在以下示出。作为式 (I) 所示的吡啶鎓盐, 例示出以下所示的具体例的全部组合方面。

作为 R^1 的方面, 可举出 C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基。

作为 R^1 的优选方面, 可举出 C1-C6 烷基。

作为 R^1 的进一步优选方面, 可举出 C1-C3 烷基。

作为 R^1 的另外的优选方面, 可举出 C1-C6 烷氧基。

作为 R^1 的进一步优选方面, 可举出 C1-C3 烷氧基。

作为 R^1 的进一步优选方面, 可举出 C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

作为 R^1 的特别优选方面, 可举出甲氧基或乙氧基。

[0031] 作为 R^2 的方面, 可举出氢原子或 C1-C6 烷氧基。

作为 R^2 优选方面, 可举出氢原子。

作为 R^2 的另外的优选方面, 可举出 C1-C6 烷氧基。

作为 R^2 的进一步优选方面, 可举出 C1-C3 烷氧基。

作为 R^2 的特别优选方面, 可举出氢原子, 甲氧基或异丙氧基。

[0032] 作为 R^3 的方面, 可举出氢原子, 卤素, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基。

作为 R^3 的优选方面, 可举出氢原子, 卤素, C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

作为 R^3 的进一步优选方面, 可举出氢原子, 卤素, 异丙基, 叔丁基或甲氧基。

作为 R^3 的特别优选方面, 可举出氢原子。

[0033] 作为 R^4 的方面, 可举出氢原子, C1-C6 烷氧基, 卤代 C1-C6 烷氧基或 C1-C6 烷基氨基。

作为 R^4 的优选方面, 可举出氢原子, 卤素, C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基。

作为 R^4 的进一步优选方面, 可举出卤素, 甲氧基, 异丙氧基, 卤代乙氧基或二甲基氨基。

作为 R^4 的特别优选方面, 可举出甲氧基或异丙氧基。

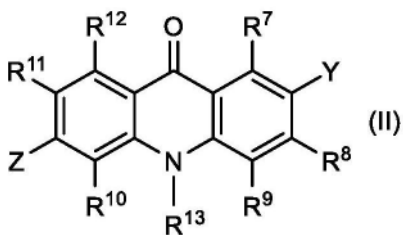
[0034] 作为 R^5 的方面, 可举出 C1-C3 烷基。

作为 R^5 的优选方面, 可举出甲基, 乙基或丙基。

作为 R^5 的进一步优选方面, 可举出甲基。

[0035] X^- 的方面, 可举出阴离子。 X^- 的优选方面, 可举出 BF_4^- , $C10_4^-$ 或 Cl^- 。 X^- 的进一步优选方面, 可举出 BF_4^- 或 $C10_4^-$ 。 X^- 的特别优选方面, 可举出 BF_4^- 。

[0036] 式 (II) :



所示的化合物中, R⁷~R¹², R¹³, Y及Z的优选方面在以下示出。

作为式(II)所示的化合物, 例示出以下所示的具体例的全部组合方面。

作为R⁷~R¹²的方面, 可举出各自独立地为氢原子, C1-C6烷氧基, 卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基。

作为R⁷~R¹²的优选方面, 可举出各自独立地为氢原子, C1-C3烷氧基, 卤代C1-C3烷氧基或C1-C3烷基氨基。

作为R⁷~R¹²的进一步优选方面, 可举出各自独立地为氢原子, 甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基, 卤代甲氧基, 卤代乙氧基, 甲基氨基。

作为另外的方面, 可举出R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹及R¹²为氢原子, R⁸为氢原子, 甲氧基或异丙氧基。

[0037] 作为R¹³的方面, 可举出取代或非取代的C1-C6烷基或芳香族碳环式基团。

作为R¹³的优选方面, 可举出C1-C6烷基。

作为R¹³的进一步优选方面, 可举出C1-C3烷基。

作为R¹³的特别优选方面, 可举出甲基。

[0038] 作为Y的方面, 可举出C1-C6烷氧基。

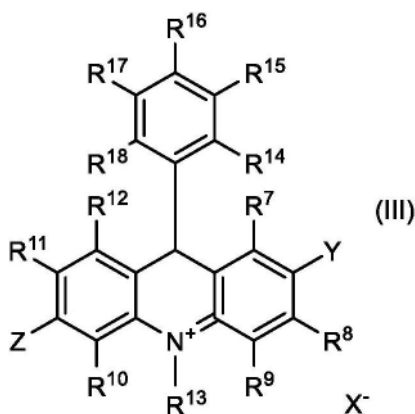
作为Y的优选方面, 可举出C1-C3烷氧基。

作为Y的进一步优选方面, 可举出甲氧基, 乙氧基或异丙氧基。

[0039] 作为Z的方面为离去基团。

作为Z的优选方面, 可举出卤素, 对甲苯磺酰基, 三氟甲烷磺酰基及甲烷磺酰基。

[0040] 式(III):



所示的吡啶鎓盐中, R⁷~R¹², R¹³, Y及Z, 以及R¹⁴~R¹⁸的优选方面在以下示出。作为式(III)所示的化合物, 例示出以下所示的具体例的全部组合方面。需要说明的是, 对于R⁷~R¹², R¹³, Y, 与式(II)所示情况相同。

作为R¹⁴~R¹⁸的方面, 可举出各自独立地为氢原子, 卤素, C1-C6烷氧基, 卤代C1-C6烷氧基或C1-C6烷基氨基。

作为R¹⁴~R¹⁸的优选方面,可举出各自独立地为氢原子或C1-C3烷基。

作为R¹⁴~R¹⁸的进一步优选方面,可举出R¹⁴及R¹⁸为各自独立地为C1-C3烷基,R¹⁵及R¹⁷为氢原子,R¹⁶为氢原子或C1-C3烷基。

作为R¹⁴~R¹⁸的特别优选方面,可举出R¹⁴及R¹⁸为甲基,R¹⁵~R¹⁷为氢原子。

[0041] 本发明的一般制造方法在以下流程中示出。

本说明书中,“实线楔形”及“虚线楔形”示出绝对立体构型。

需要说明的是,本说明书中,化合物与化合物反应也包括使其盐或其溶剂合物发生反应。另外,以下的反应可以不进行分离而“连续进行步骤”。“连续进行步骤”包括不分离前一步骤的反应生成的化合物,而进行下一步骤。例如,可举出用一锅法进行两个步骤。

[0042] 式(VIIIa)所示的化合物或式(IXa)所示的化合物也可以以盐的形式作为药物使用。例如可举出式(VIIIa)所示的化合物或式(IXa)所示的化合物和碱金属(如锂,钠,钾等),碱土金属(如钙,钡等),镁,过渡金属(如锌,铁等),氨,有机碱(如三甲胺,三乙胺,二环己胺,乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,葡甲胺,二乙胺,吡啶,甲基吡啶,喹啉等)及氨基酸的盐,或无机酸(例如,盐酸,硫酸,硝酸,碳酸,氢溴酸,磷酸,氢碘酸等),及有机酸(例如,甲酸,乙酸,丙酸,三氟乙酸,柠檬酸,乳酸,酒石酸,草酸,马来酸,富马酸,苦杏仁酸,戊二酸,苹果酸,苯甲酸,苯二甲酸,抗坏血酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,甲磺酸,乙磺酸等)的盐。特别是可举出与盐酸,硫酸,磷酸,酒石酸,甲磺酸的盐等。这些盐可通过通常进行的方法而形成。

[0043] 各术语的含义如下。

ABCN:1,1'-偶氮双(环己烷甲腈)

acac:乙酰丙酮化物

AIBN:偶氮双(异丁腈)

Boc:叔丁氧基羰基

COD:1,5-环辛二烯

DABCO:1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

dba:二亚苄基丙酮

DBDMH:1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲

DBU:二氮杂双环十一烯

DDDS:4,4'-二氯二苯基二硫醚

DMA:N,N-二甲基乙酰胺

DMF:N,N-二甲基甲酰胺

EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

HATU:0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

HF:氟化氢

n-Hex:正己基

NBS:N-溴琥珀酰亚胺

NCS:N-氯琥珀酰亚胺

NIS:N-碘琥珀酰亚胺

TBAF:四丁基氟化铵

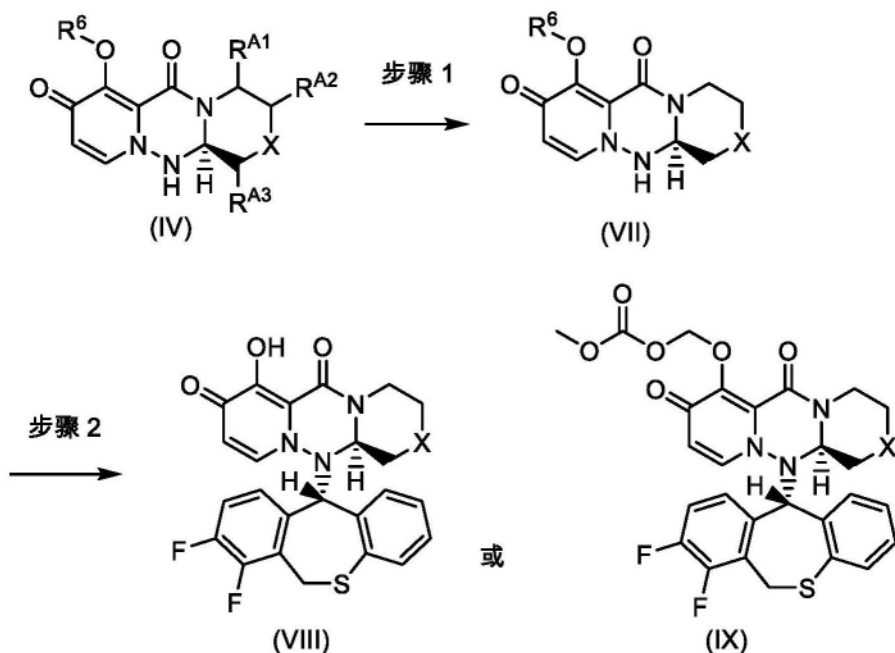
THF:四氢呋喃

T3P: 丙基膦酸酐 (环状三聚物)

V-70: 2,2'-偶氮双(4-甲氧基-2,4-二甲基戊腈)

WSCD·HCl: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0044] (制法1)



(式中,各符号与上述同义)

[0045] 步骤1

本步骤为式 (VII) 所示的化合物的制造方法,其特征在于从式 (IV) 所示的化合物使RA脱离。

RA为任选被保护的羧基的情况下,可使式 (IV) 所示的化合物在一般脱保护条件下,将羧基的保护基脱保护以得到羧酸。RA为羧基的情况下,该羧酸可按原样使用。需要说明的是,保护基的脱保护反应可通过,Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora WGreen (John Wiley&Sons) 等所述的一般方法进行。上述羧酸在碱存在下和光照射下使用吡啶鎓盐及硫醇或二硫化物进行反应,得到式 (VII) 所示的化合物。

作为溶剂只要能够使上述步骤高效进行即可没有特别限制。可举出甲醇,乙醇,水,二氯甲烷,二氯乙烷等,可以单独或混合使用。优选可举出乙醇及二氯甲烷的混合溶剂。

作为碱可举出2,6-二甲基吡啶,吡啶,DBU,二异丙基乙胺,三乙胺,N-甲基咪唑,咪唑,DABCO等。优选可举出咪唑。

作为吡啶鎓盐,可举出式 (X) 所示的化合物的盐等。优选可举出式 (I) 所示的吡啶鎓盐。只要在光照射下反应进行就没有特别限定。

作为硫醇或二硫化物可举出以下定义的那些,优选为硫醇。

作为二硫化物,可举出具有二硫基作为官能团的化合物,例如可举出,二芳香族碳环二硫化物。优选可举出二苯基二硫化物或4,4'-二氯二苯基二硫化物。

作为硫醇,可举出具有-SH基作为官能团的化合物,例如可举出取代或非取代的芳香族碳环硫醇。优选可举出4-异丙基苯硫酚。

作为光优选可举出蓝色LED。

反应温度没有特别限制,通常约0℃~约50℃,优选可在室温进行。反应时间没有特别限制,通常为0.1小时~48小时,优选为0.1~12小时。

[0046] 步骤2

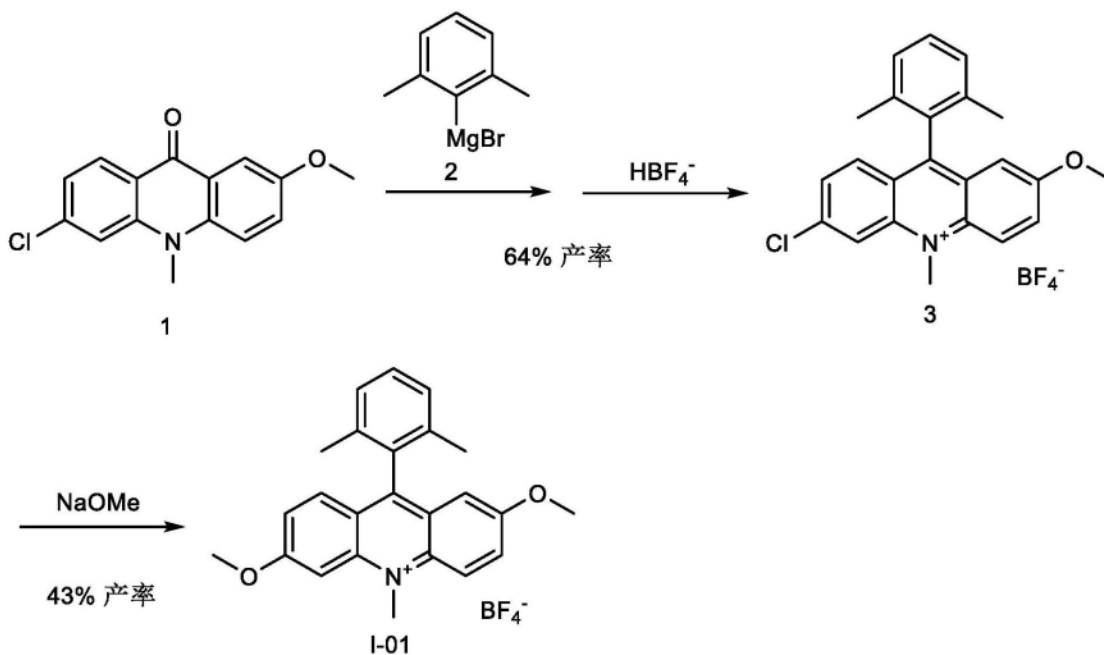
按照专利文献15~17中任一项所述的方法,可得到式(VIII)或式(IX)所示的化合物。

[0047] 以下举出实施例更详细地解释本发明,但本发明并不限于这些实施例。

实施例

[0048] 实施例中得到的NMR分析使用了Bruker公司的产品。¹H(400MHz)及¹³C(101MHz)NMR使用溶剂峰作为参比。对于¹⁹F NMR(376MHz),不使用参比,原样记载测定装置得出的值。

[0049] 实施例1吡啶鎓盐I-01的制造方法



步骤1吡啶鎓盐3的制造方法

氮气气氛下,化合物2(200.0mg,0.73mmol),THF(6mL),化合物2的1M THF溶液(1.1mL,1.1mmol)的混合物在60℃搅拌5小时后,加入化合物2的1M THF溶液(0.1mL,0.1mmol)再搅拌1.5小时。反应液冷却至室温后,加入42%四氟硼酸水溶液(400μL),水及二氯甲烷进行萃取。水层用二氯甲烷提取与之前的有机层混合浓缩后,残渣溶解于二氯甲烷,用水清洗。有机层浓缩后,得到的残渣用硅胶柱色谱(乙酸乙酯-己烷→二氯甲烷-甲醇)进行纯化,加入乙酸乙酯和甲基叔丁基醚的混液固体化。过滤取得固体,得到吡啶鎓盐3(211.6mg,产率64%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.79(s,6H) 3.78(s,3H) 5.00(s,3H) 6.84(d,J=2.9Hz,1H) 7.35(d,J=8.0Hz,2H) 7.50(t,J=8.0Hz,1H) 7.62-7.70(m,2H) 8.08(dd,J=9.9,2.9Hz,1H) 8.60(d,J=1.2Hz,1H)

¹⁹F-NMR(CDCl₃) δ:-153.56.

¹³C NMR(CDCl₃) δ:19.97,39.50,56.04,104.18,118.37,121.39,124.32,127.65,128.44,129.60,129.68,130.44,132.16,133.51,136.04,138.76,140.11,144.87,158.56,

159.10.

[0050] 步骤2吡啶鎓盐I-01的制造方法

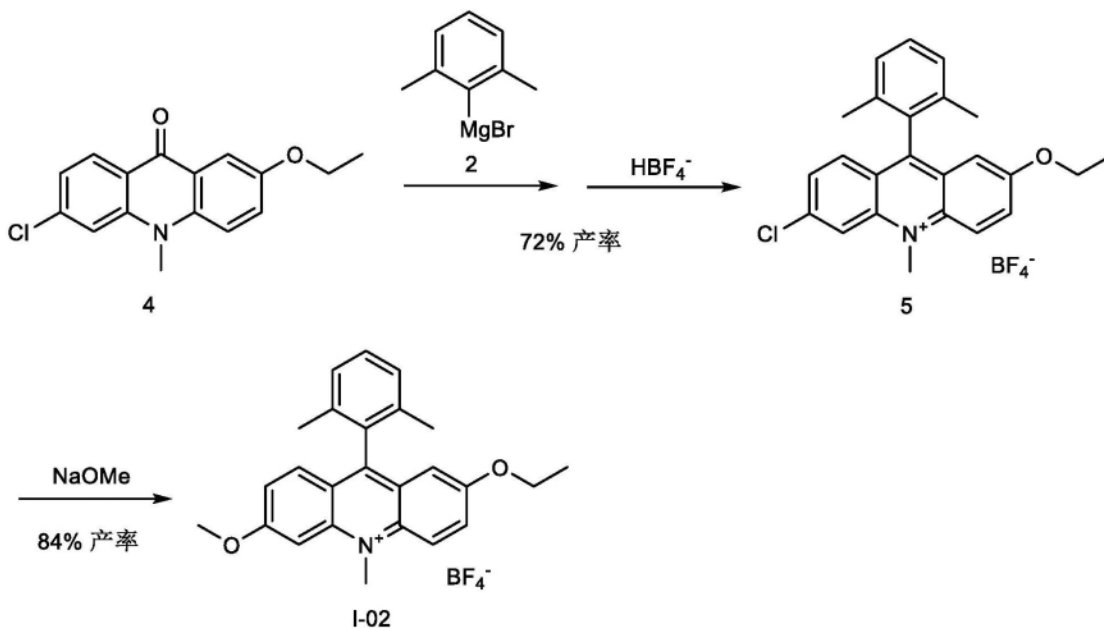
吡啶鎓盐3 (19.59mg, 0.044mmol), 甲醇 (644 μ L), 及28%甲醇钠甲醇溶液 (9 μ L) 的混合液在室温搅拌36分钟。反应液加入42%四氟硼酸水溶液 (10 μ L), 二氯甲烷, 及四氟硼酸钠水溶液进行萃取。水层用二氯甲烷提取与之前的有机层混合, 得到的有机层用四氟硼酸钠水溶液清洗。有机层用硫酸钠干燥后, 用乙酸乙酯进行溶剂取代, 析出固体。溶剂用甲基叔丁基醚进行溶剂取代, 过滤取得固体, 用甲基叔丁基醚清洗。得到的固体进行减压干燥, 得到吡啶鎓盐I-01 (8.41mg, 产率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.30 (s, 3H), 4.94 (s, 3H), 6.83 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=9.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.49 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=9.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H) .

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.39.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 19.97, 39.12, 55.90, 57.79, 97.25, 105.22, 120.21, 122.25, 123.68, 125.52, 128.34, 129.66, 130.15, 130.46, 132.61, 135.89, 137.10, 143.78, 156.80, 158.13, 168.12.

实施例2吡啶鎓盐I-02的制造方法



步骤1吡啶鎓盐5的制造方法

氮气气氛下, 化合物4 (1002.1mg, 3.5mmol), 吡啶 (10mL), 化合物2的1M THF溶液 (13mL, 13mmol) 的混合物在55 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌6小时后, 加入化合物2的1M THF溶液 (5mL, 5mmol) 在58 $^{\circ}\text{C}$ 加热9小时。反应液冷却至室温后, 加入甲酸 (1120 μ L, 30mmol) 及水 (20mL), 浓缩至16.19g。在浓缩液中加入二氯甲烷 (15mL), 水 (5mL), 42%四氟硼酸水溶液 (2mL) 进行萃取。水层用二氯甲烷 (2mL) 提取与之前的有机层进行混合, 用水 (10mL) 和42%四氟硼酸水溶液 (1mL) 的混液, 以及水 (5mL) 和四氟硼酸钠 (191.2mg, 1.7mmol) 的混液清洗。将得到的有机层浓缩后, 用乙酸乙酯进行溶剂取代, 浓缩至8.00g浓缩后, 过滤取得析出的固体, 用乙酸乙酯

(5mL)清洗。得到的固体减压干燥下,得到吡啶鎓盐5(1170mg,产率72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.79 (s, 6H), 2.24 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.99 (s, 3H), 6.82 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.50 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H), 8.07 (dd, $J=9.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 8.76 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -153.49。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.21, 19.98, 39.46, 64.69, 104.74, 118.39, 121.32, 124.28, 127.70, 128.44, 129.59, 129.64, 130.42, 132.23, 133.81, 136.05, 138.65, 140.06, 144.79, 158.42, 158.45。

步骤2吡啶鎓盐I-02的制造方法

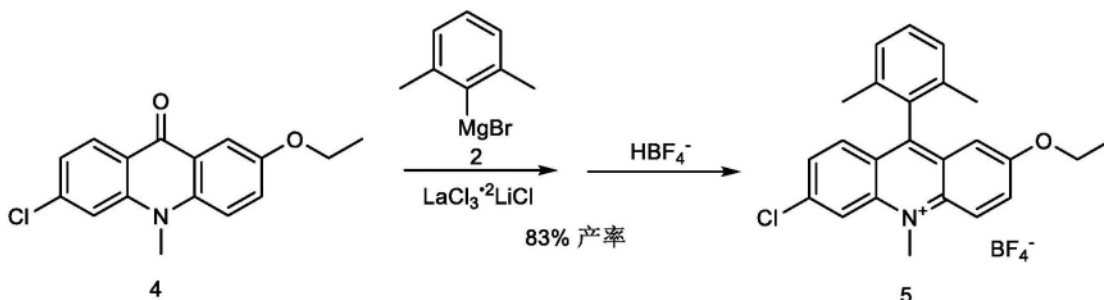
吡啶鎓盐5(6.04g, 13.0mmol), 甲醇(240mL)的混合物冷却至 5°C , 加入28%甲醇钠甲醇溶液(3.00g, 15.5mmol)以甲醇(6mL)稀释而成的液体。在 3°C 搅拌1小时后, 升温至 13°C , 搅拌1小时。反应液加入42%四氟硼酸水溶液(3.27g, 15.6mmol), 浓缩至62.4g后, 加入水(60mL), 浓缩至73.06g。加入二氯甲烷(60mL)进行萃取。水层用二氯甲烷(30mL)提取与之前的有机层混合, 用水(16.77g)和四氟硼酸钠(1.72g, 15.7mmol)的混液清洗。将得到的有机层浓缩后, 用乙酸乙酯进行溶剂取代, 浓缩至16.89g, 添加少量的种晶, 使固体析出。在其中加入乙酸乙酯40mL后, 浓缩至27.52g, 过滤取得固体, 用乙酸乙酯(24mL)清洗。将得到的固体减压干燥, 得到吡啶鎓盐I-02(5.02g, 产率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.79 (s, 6H), 2.04 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.94 (s, 3H), 6.82 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=9.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=9.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.45。

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.27, 19.96, 39.08, 57.78, 64.44, 97.23, 105.82, 120.10, 122.21, 123.63, 125.56, 128.32, 129.63, 130.11, 130.73, 132.65, 135.89, 136.97, 143.71, 156.71, 157.46, 168.07。

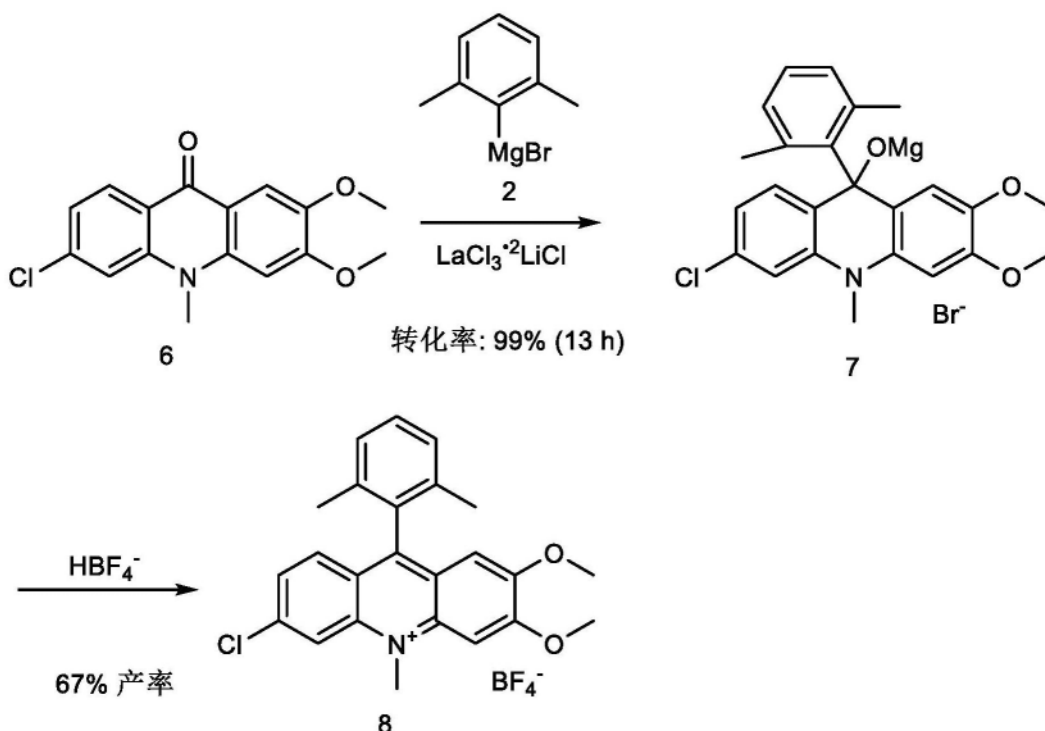
实施例3吡啶鎓盐5的制造方法



氮气气氛下, 将化合物4(6.10g, 21.20mmol), 吡啶(90mL), 化合物2的1M THF溶液(36mL, 36mmol), 氯化镧·双氯化锂络合物的0.6M THF溶液(3.5mL, 2.1mmol)的混合物80分钟加热至 43°C 后, 在该温度下搅拌230分钟。反应液冷却至室温后, 加入甲酸(1.93g, 41.9mmol)及水(49mL), 四氢呋喃(50mL), 浓缩至63.84g。浓缩液中加水(50mL), 浓缩至59.33g。浓缩液加水(50mL), 浓缩至93.71g。浓缩液中加入二氯甲烷(70mL), 水(50mL), 浓盐

酸(12mL)进行萃取。水层用二氯甲烷(50mL)提取,与之前的有机层混合,用水(50mL)清洗。得到的有机层用水(50mL)和四氟硼酸钠(2.33g,21.2mmol)的混液清洗2次,用水(25mL)和四氟硼酸钠(1.21g,11.0mmol)的混液清洗1次。得到的有机层用硫酸钠(25.01g)干燥,将固体过滤后浓缩,用乙酸乙酯进行溶剂取代,浓缩至40.90g后,过滤取得析出的固体,用乙酸乙酯(42mL)清洗。将得到的固体进行减压干燥,得到吡啶鎓盐5(8.20g,产率83%)。

实施例4吡啶鎓盐8的制造方法



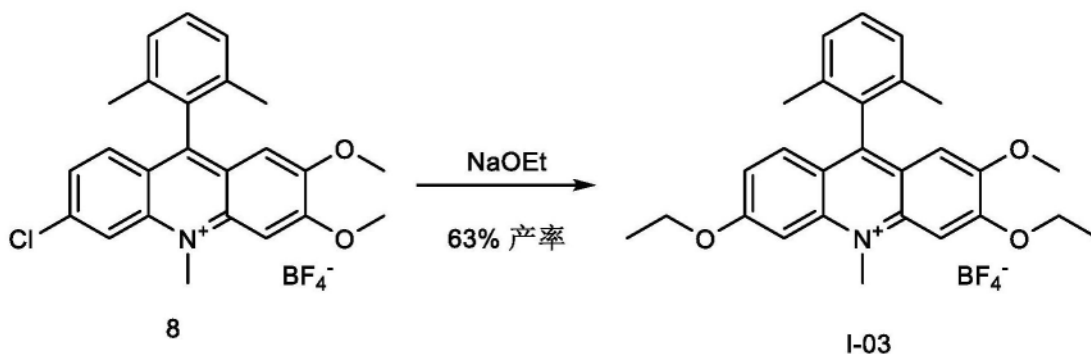
氮气气氛下,将化合物6(154.2mg,0.51mmol),吡啶(3.85mL),化合物2的1M THF溶液(1mL,1mmol),氯化镧·双氯化锂络合物的0.6M THF溶液(0.25mL,0.15mmol)的混合物在40℃下搅拌13小时。反应液冷却至室温后,加入甲酸(0.2mL)及水进行浓缩,将溶剂替换为水。在浓缩液中加入二氯甲烷和浓盐酸进行萃取。水层用二氯甲烷提取与之前的有机层混合,用四氟硼酸水溶液和四氟硼酸钠水溶液清洗。将得到的有机层进行浓缩,加入乙酸乙酯(2mL)和甲基叔丁基醚(1.5mL),过滤取得析出的固体,用乙酸乙酯和甲基叔丁基醚的:1混液清洗。将得到的固体进行减压干燥,得到吡啶鎓盐8(162.7mg,产率67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.43 (s, 3H), 4.90 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.50 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.43 (t, $J=1.1\text{Hz}$, 1H) .

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.26.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 19.94, 39.36, 56.39, 58.89, 98.80, 103.59, 117.72, 122.58, 122.98, 128.47, 129.55, 130.38, 132.26, 135.87, 139.48, 142.33, 143.24, 151.88, 155.44, 162.44.

实施例5吡啶鎓盐I-03的制造方法



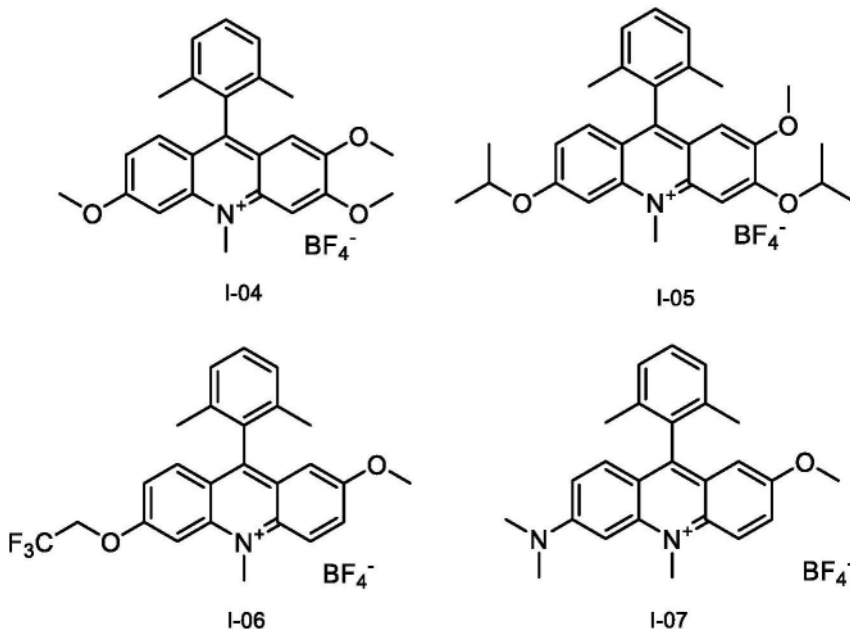
吡啶鎓盐8 (96.9mg, 0.20mmol), 乙醇 (2mL), 20%乙醇钠乙醇溶液 (148 μ L) 的混合液在冰浴冷却搅拌3小时。反应液中加入42%四氟硼酸水溶液 (90 μ L), 二氯甲烷和活性炭并过滤, 将滤液溶剂替换为水, 析出的晶体用二氯甲烷溶解, 用硅胶柱色谱 (二氯甲烷-甲醇) 进行纯化, 加入乙酸乙酯和甲基叔丁基醚的混液固体化。过滤取得固体, 得到吡啶鎓盐 I-03 (64.0mg, 产率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.65 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 6H) 3.74 (s, 3H) 4.46 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.61 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H) 4.80 (s, 3H) 6.68 (s, 1H) 7.22 (dd, $J=9.4, 2.1\text{Hz}$, 1H) 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 7.44-7.51 (m, 2H) 7.64 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) 7.78 (s, 1H)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.49.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.31, 14.43, 19.90, 39.00, 56.20, 65.94, 67.18, 97.68, 98.59, 104.26, 119.91, 120.24, 121.55, 128.29, 129.64, 129.98, 132.86, 135.85, 140.66, 142.68, 150.68, 154.58, 159.79, 166.05.

对于以下的吡啶鎓盐也通过上述的制造方法来合成。



[0051] 吡啶鎓盐 I-04

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.84 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.33 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.32.

[0052] 吡啶鎓盐I-05

$^1\text{H-NMR}$ (丙酮- d_6) δ : 1.49 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.54 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 6H), 1.85 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.87 (s, 3H), 5.24 (sept, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.24 (sept, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=9.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (丙酮- d_6) δ : -151.96.

吡啶鎓盐I-06

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.98 (s, 3H), 5.02 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.40 (dd, $J=9.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=9.7, 3.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H).

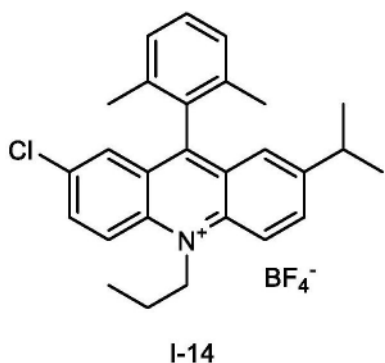
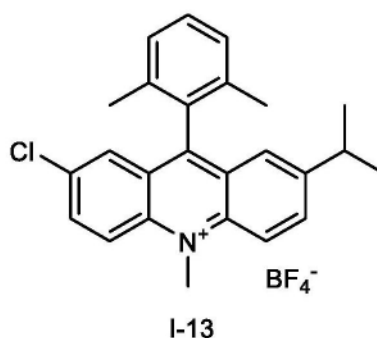
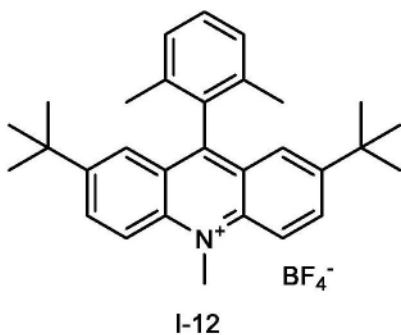
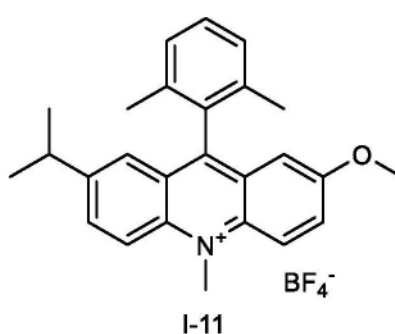
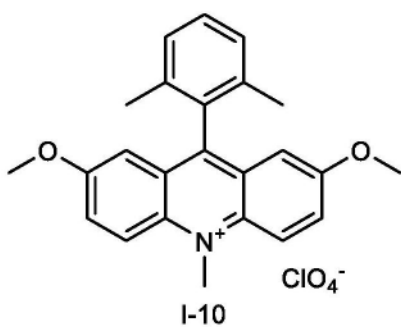
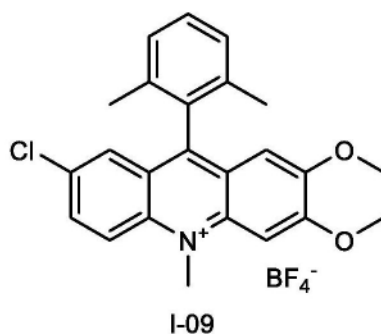
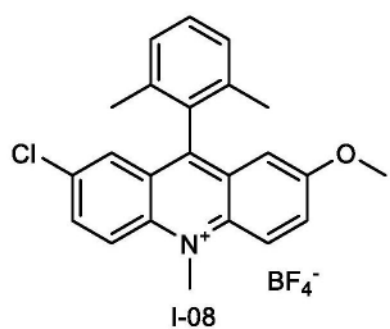
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -73.42, -151.65.

[0053] 吡啶鎓盐I-07

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.60 (s, 3H), 5.02 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=9.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (brd, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=9.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.82.

对于以下的化合物,按照J.AM.CHEM.SOC.2004,126,15999等所述的方法来制造。



[0054] 吡啶鎓盐I-08

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.07 (s, 3H), 6.82 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.53 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=10.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=10.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.72 (dd, $J=10.0, 4.8\text{Hz}$, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -153.32.

[0055] 吡啶鎓盐I-09

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (s, 3H), 4.94 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.52 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (dd, $J=9.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -152.31.

[0056] 吡啶鎓盐I-10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (s, 6H), 3.77 (s, 6H), 5.06 (s, 3H), 6.79 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.50 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=9.9, 2.8\text{Hz}$, 2H), 8.62 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H).

[0057] 吡啶鎓盐I-11

高效液相色谱的保留时间: 6.1分

测定条件

柱: XSelect CSH C18 (3.5 μm , i.d. 4.6x100mm) (Waters)

流速: 1.2mL/分; UV检测波长: 254nm; 柱温箱温度 37 $^\circ\text{C}$;

流动相: [A] 为含 0.1% 甲酸水溶液, [B] 为乙腈

梯度: 4分钟内 15% - 40% 溶剂, 之后的 2分钟内 40% - 95% 溶剂 [B] 的线性梯度, 95% 溶剂 [B] 维持 1.5分钟。

[0058] 吡啶鎓盐I-12

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (s, 18H), 1.77 (s, 6H), 5.04 (s, 3H), 7.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.52 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 8.44 (dd, $J=9.6, 2.2\text{Hz}$, 2H), 8.70 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -153.32.

[0059] 吡啶鎓盐I-13

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.78 (s, 6H), 3.09 (sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.08 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J=9.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J=9.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -153.25.

[0060] 吡啶鎓盐I-14

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.78 (s, 6H), 2.24-2.35 (m, 2H), 3.08 (sept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.52 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J=9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=9.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) δ : -153.32.

实施例6在吡啶鎓盐存在下的脱离反应



实施例6-1

氮气气氛下,将化合物10(19.63mg,0.054mmol),4-异丙基苯硫酚(0.8mg,5 μ mol),9-二甲苯基-2,7-二甲氧基10-甲基吡啶鎓四氟硼酸盐(0.250mg,0.56 μ mol),咪唑(3.752mg,0.055mmol)溶解于乙醇(50 μ L)和二氯甲烷(450 μ L)混液。将该溶液在耗电2.8W的蓝色LED照射下于室温搅拌。用HPLC确认转化到化合物11的转化率,反应45分为99%。

实施例6-2

氮气气氛下,将化合物10(19.63mg,0.054mmol),4-异丙基苯硫酚(0.8mg,5 μ mol),吡啶鎓盐I-01(0.250mg,0.56 μ mol),咪唑(3.752mg,0.055mmol)溶解于乙醇(50 μ L)和二氯甲烷(450 μ L)混液。将该溶液在耗电2.8W的蓝色LED照射下于室温搅拌。用HPLC确认转化到化合物11的转化率,反应45分为99%。

实施例6-3

氮气气氛下,将化合物10(19.93mg,0.055mmol),4-异丙基苯硫酚(0.8mg,5 μ mol),吡啶鎓盐I-02(0.264mg,0.57 μ mol),咪唑(3.685mg,0.054mmol)溶解于乙醇(50 μ L)和二氯甲烷(450 μ L)混液。将该溶液在耗电2.8W的蓝色LED照射下于室温搅拌。用HPLC确认转化到化合物11的转化率,反应58分为98%。将反应液浓缩后,加入二氯甲烷(10mL)和水(5mL)进行萃取。有机层浓缩后,将得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇)进行纯化,得到化合物11(16.66mg,产率95%)。

实施例6-4

氮气气氛下,将化合物10(19.60mg,0.054mmol),4-异丙基苯硫酚(0.8mg,5 μ mol),吡啶鎓盐I-03(0.263mg,0.55 μ mol),咪唑(3.633mg,0.054mmol)溶解于乙醇(50 μ L)和二氯甲烷(450 μ L)混液。将该溶液在耗电2.8W的蓝色LED照射下于室温搅拌。用HPLC确认转化到化合物11的转化率,反应35分为98%。

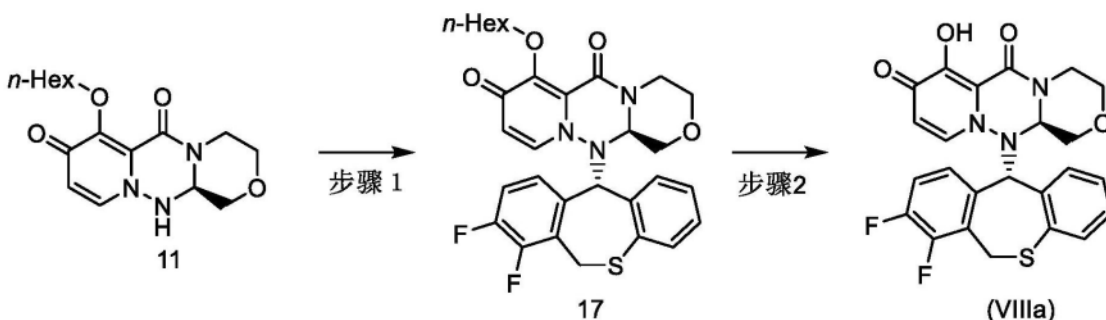
实施例6-5

氮气气氛下,将化合物10(19.84mg,0.054mmol),4-异丙基苯硫酚(0.8mg,5 μ mol),吡啶鎓盐I-04(0.300mg,0.56 μ mol),咪唑(3.711mg,0.054mmol)溶解于乙醇(50 μ L)和二氯甲烷(450 μ L)混液。将该溶液在耗电2.8W的蓝色LED照射下于室温搅拌。用HPLC确认转化到化合物11的转化率,反应35分为98%。

参考例

氮气气氛下,将化合物10(19.88mg,0.054mmol),4-异丙基苯硫酚(0.8mg,5 μ mol),9-均三甲苯基-2,7-二甲基10-甲基吡啶鎓高氯酸盐(0.244mg,0.55 μ mol),咪唑(3.712mg,0.055mol)溶解于乙醇(50 μ L)和二氯甲烷(450 μ L)混液。将该溶液在耗电2.8W的蓝色LED照射下于室温搅拌。用HPLC确认转化到化合物11的转化率,反应45分为72%,反应60分为84%,反应90分为97%。

[0061] 实施例7



步骤1

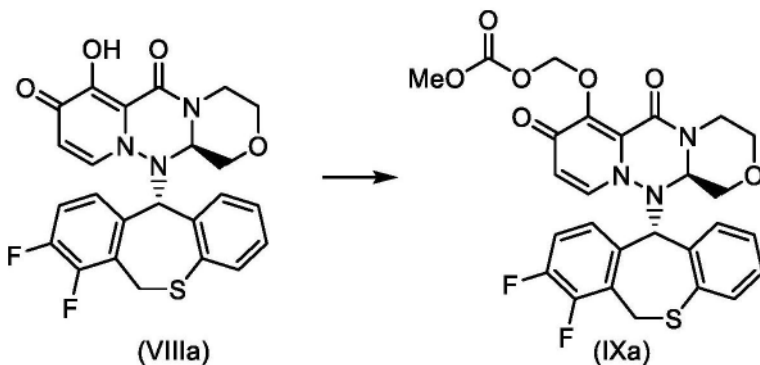
向化合物11 (12.0g, 24.3mmol) 加入7,8-二氟-6,11-二氢二苯并硫杂卓--11-醇 (8.0g, 30.3mmol), 乙酸乙酯 (48.7g) 及环己烷 (14.1g) 在25℃搅拌。加入50(w/w) %T3P乙酸乙酯溶液 (20.91g, 32.9mmol), 之后加入甲磺酸 (3.5g, 36.4mmol)。升温至60℃, 搅拌24小时。在25℃冷却后, 加入THF (32.0g) 及水 (24.0g)。慢慢加入24%氢氧化钠水溶液 (30.8g), 静置后, 分离有机层和水层。有机层用7%食盐水 (60.0g) 清洗2次。在得到的溶液中加入环己烷 (9.3g), 乙酸乙酯 (32.1g) 及甲磺酸 (2.80g, 29.1mmol) 的混合溶液。在25℃搅拌2小时, 过滤取得产生的白色沉淀。用乙酸乙酯 (43.3g), 清洗得到的固体后, 干燥得到化合物17的甲磺酸盐 (13.65g, 产率84.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.29-1.36 (4H, m), 1.39-1.49 (2H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.94 (1H, br s), 3.30 (1H, td, $J=11.6, 2.4\text{Hz}$), 3.51 (1H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 3.66 (1H, dd, $J=11.2, 2.8\text{Hz}$), 3.92-4.01 (2H, m), 4.07 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.20 (1H, s), 4.42-4.52 (1H, m), 5.43 (1H, dd, $J=14.4, 2.1\text{Hz}$), 5.79-5.83 (2H, m), 6.81 (1H, td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$), 7.12-7.18 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.37-7.49 (2H, m)

步骤2

向化合物17 (15.0g, 22.6mmol) 加入N-甲基吡咯烷酮 (52.4g) 搅拌。加入氯化锂 (8.6g, 203.3mmol) 升温至75℃。在75℃搅拌20小时, 之后冷却至40℃。加入乙腈 (20.0g), 再加入水 (11.6g)。冷却至30℃, 搅拌30分钟后, 慢慢加入水 (142.5g)。在30℃搅拌1.5小时后, 过滤取得产生的白色沉淀。用2-丙醇 (60.1g) 清洗得到的固体后, 干燥得到化合物(VIIIa) (9.91g, 产率90.7%)。

[0062] 实施例8



向化合物(VIIIa) (1.00g, 2.07mmol) 的DMA (5ml) 悬浊液加入氯甲基甲基碳酸酯 (0.483g, 3.10mmol) 及碳酸钾 (0.572g, 4.14mmol), 碘化钾 (0.343g, 2.07mmol), 升温至50℃

搅拌6小时。再向反应液加入DMA (1ml) 搅拌6小时。将反应液冷却至室温, 加入DMA (6ml) 在50℃搅拌5分钟, 过滤。在冰浴冷却下向得到的滤液滴加1mol/L盐酸水(10ml) 及水(4ml), 搅拌1小时。过滤取得析出的固体, 在60℃减压干燥3小时, 得到化合物(IXa) (1.10g, 1.93mmol, 产率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.91-2.98 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 3.69 (1H, dd, $J=11.5, 2.8\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, dd, $J=10.8, 2.9\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.40 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.45 (1H, dd, $J=9.9, 2.9\text{Hz}$), 5.42 (1H, dd, $J=14.4, 1.8\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.72-5.75 (3H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 7.14-7.18 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.37-7.44 (2H, m)。

工业实用性

[0063] 本发明作为用于制造具有帽依赖性核酸内切酶抑制活性的取代多环性吡啶酮衍生物及其制造中间体的催化剂有用。