



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111620868 B

(45) 授权公告日 2021.08.31

(21) 申请号 202010468536.1

(22) 申请日 2020.05.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111620868 A

(43) 申请公布日 2020.09.04

(73) 专利权人 爱斯特(成都)生物制药股份有限公司
地址 610000 四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园科林路西段488号

(72) 发明人 李显军 庄明晨 罗建业 郭鹏

(74) 专利代理机构 成都玖和知识产权代理事务所(普通合伙) 51238
代理人 胡琳梅

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2008147822 A1, 2008.12.04

CN 105473590 A, 2016.04.06

WO 2015122504 A1, 2015.08.20

WO 2019143994 A1, 2019.07.25

US 2018311255 A1, 2018.11.01

US 2020131178 A1, 2020.04.30

审查员 蒋薇薇

权利要求书2页 说明书4页

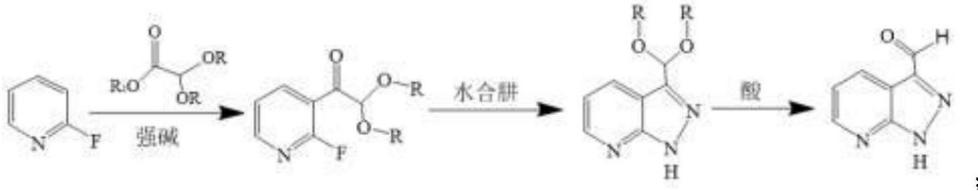
(54) 发明名称

一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及有机合成技术领域,公开了一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,包括以下步骤:S1.使2-氟吡啶与2,2-二烷氧基乙酸酯在碱的作用下反应得到1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮;S2.使1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与水合肼反应得到3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;S3.使3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶在酸性条件下水解,得到1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛;该方法具有原料易得、成本低、工艺操作方便、安全、总收率高、不涉及到超高温反应等特种设备需求、生产安全系数高、对环境友好以及适用于工业化生产等优点。

1. 一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,合成路线为:



其中,R选自甲基或乙基,R₁选自甲基或乙基;

包括以下步骤:

S1. 使2-氟吡啶与2,2-二烷氧基乙酸酯在强碱的作用下反应得到1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮;

S2. 使1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与水合肼反应得到3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

S3. 使3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶在酸性条件下水解,得到1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛。

2. 根据权利要求1所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,步骤S1具体包括:将2-氟吡啶溶解于有机溶剂I中,在强碱的作用下,于-60℃~-80℃下滴加2,2-二烷氧基乙酸酯,保温反应1~2h,最后经淬灭反应、分离和纯化,得到1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮。

3. 根据权利要求2所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂I为四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或两种;所述强碱为正丁基锂、二异丙基氨基锂和叔丁基锂中的一种或两种。

4. 根据权利要求2所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,所述2-氟吡啶与有机溶剂I的质量比为1:5~15;所述2-氟吡啶、强碱与2,2-二烷氧基乙酸酯的摩尔比为1:1.0~1.5:1.0~1.5。

5. 根据权利要求1所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,步骤S2具体包括:将所述1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮溶于有机溶剂II中,滴加水合肼,升温至50℃~60℃,反应8~10h,最后经淬灭反应、分离和纯化,得到3-(二乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

6. 根据权利要求5所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂II为四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或两种;所述1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与有机溶剂II的质量比为1:1~10,所述1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与水合肼的摩尔比为1:1.0~3.0。

7. 根据权利要求1所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,步骤S3具体包括:将所述3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶溶于有机溶剂III,加入酸,升温至50℃~60℃,反应2~3h,最后经淬灭反应、分离和纯化,得到1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛。

8. 根据权利要求7所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂III为四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、二氯乙烷、丙酮和乙腈中的一种或两种;所述酸为盐酸、醋酸和硫酸中的一种或两种。

9. 根据权利要求7所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,所述3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶与有机溶剂Ⅲ的质量比为1:1~10,所述酸与3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶的摩尔比为1~5:1。

10. 根据权利要求2、5或7所述的一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,其特征在于,所述淬灭反应为用水淬灭。

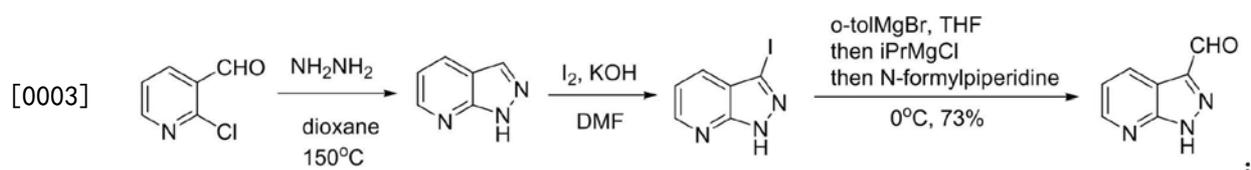
一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,具体是一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法。

背景技术

[0002] 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛(cas号:1010073-87-6)可作为一种PIM3抑制剂的医药中间体,临床用于治疗胰腺癌,目前现有文献报道的合成方法甚少,W02008147822报道了采用2-氯烟醛为原料,先与水合肼关环得到1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,碘化后再进行格氏化反应得到目标产物,其合成路线如下:



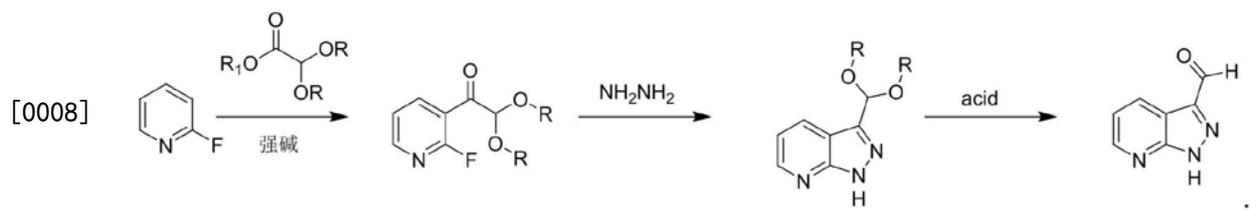
[0004] 该反应虽然收率较高,但是由于2-氯烟醛、格氏试剂和N-哌啶甲醛等原料较为昂贵,因此存在生产成本很高的问题。

[0005] 因此,亟需一种能够降低成本的1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术中原辅料价格昂贵、使用到贵重催化剂、反应条件苛刻、合成难度大、生产效率低或生产排污量大等不足,提供一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,以至少达到成本低、原料廉价易得、反应过程简单、操作方便、安全、总收率高和环境友好的效果。

[0007] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的:一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,合成路线为:



[0009] 其中,R选自甲基或乙基,R₁选自甲基或乙基;

[0010] 包括以下步骤:

[0011] S1.使2-氟吡啶与2,2-二烷氧基乙酸酯在碱的作用下反应得到1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮;

[0012] S2.使1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与水合肼反应得到3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0013] S3.使3-(二烷氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶在酸性条件下水解,得到1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛。

[0014] 通过上述技术方案,提供了一种全新的制备1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的路线,将2-氟吡啶、2,2-二烷氧基乙酸酯和水合肼等作为起始原料,依次合成了1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮、3-(二烷氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶和1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛,仅需3步反应,达到了原料易得、成本低、工艺操作方便、安全、不涉及到超高温反应等特种设备需求、生产安全系数高以及对环境友好的效果;同时,本发明实施例所得数据显示,该合成路线的产物收率达到89%以上,达到了总收率高以及适用于工业化生产的效果。

[0015] 进一步地,步骤S1具体包括:将2-氟吡啶溶解于有机溶剂I中,在碱的作用下,于-60℃~-80℃下滴加2,2-二烷氧基乙酸酯,保温反应1~2h,最后经淬灭反应、分离和纯化,得到1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮。

[0016] 进一步地,所述有机溶剂I包括四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或两种;所述碱包括正丁基锂、二异丙基氨基锂和叔丁基锂中的一种或两种,优选为仅有强碱性,但无亲核性的二异丙基氨基锂。

[0017] 进一步地,所述2-氟吡啶与有机溶剂I的质量比为1:5~15;所述2-氟吡啶、碱与2,2-二烷氧基乙酸酯的摩尔比为1:1.0~1.5:1.0~1.5。

[0018] 进一步地,步骤S2具体包括:将所述1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮溶于有机溶剂II中,滴加水合肼,升温至50℃~60℃,反应8~10h,最后经淬灭反应、分离和纯化,得到3-(二乙氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。

[0019] 进一步地,所述有机溶剂II包括四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷和二氯乙烷中的一种或两种,优选为能够稳定强碱的四氢呋喃;所述1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与有机溶剂II的质量比为1:1~10,所述1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二烷氧基乙酮与水合肼的摩尔比为1:1.0~3.0。

[0020] 进一步地,步骤S3具体包括:将所述3-(二烷氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶溶于有机溶剂III,加入酸,升温至50℃~60℃,反应2~3h,最后经淬灭反应、分离和纯化,得到1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛。

[0021] 进一步地,所述有机溶剂III包括四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、二氯乙烷、丙酮和乙腈中的一种或两种,优选为能够使反应效率和收率达到最高的四氢呋喃;所述酸包括盐酸、醋酸、硫酸和氯化氢中的一种或两种,优选为盐酸。

[0022] 进一步地,所述3-(二烷氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶与有机溶剂III的质量比为1:1~10,所述酸与3-(二烷氧基甲基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的摩尔比为1~5:1。

[0023] 进一步地,所述淬灭反应为用水淬灭。

[0024] 本发明的有益效果是:

[0025] 本发明的一种1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,以2-氟吡啶、2,2-二烷氧基乙酸酯、水合肼等为起始原料,仅仅通过3步反应就能得到1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛,具有原料易得、成本低、工艺操作方便、安全、总收率高、不涉及到超高温反应等特种设备需求、生产安全系数高、对环境友好以及适用于工业化生产等优点。

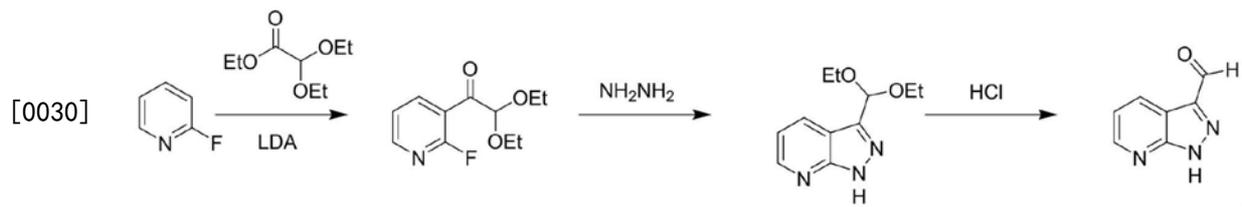
[0026] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

具体实施方式

[0027] 下面进一步详细描述本发明的技术方案,但本发明的保护范围不局限于以下所述。

[0028] 实施例1

[0029] 一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,合成路线为:



[0031] 包括以下步骤:

[0032] S1.1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二乙氧基乙酮的制备:

[0033] 将2-氟吡啶(50g,0.51mol,1.0eq)和四氢呋喃(500g)加到三口瓶中,在 $-60^{\circ}\text{C}\sim-80^{\circ}\text{C}$ 下,滴加含有2.0mol/L二异丙基氨基锂的环己烷溶液(330.0mL,0.66mol,1.3eq),滴加完毕后,保温反应1~2h;再在 $-60^{\circ}\text{C}\sim-80^{\circ}\text{C}$ 下,滴加2,2-二乙氧基乙酸乙酯(134.8g,0.76mol,1.5eq),保温反应1~2h,中控原料已经反应完毕,用水淬灭反应,分液,并浓缩有机相,得到1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二乙氧基乙酮(99.5g,收率为85%)。

[0034] S2.3-(二乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备:

[0035] 将1-(2-氟吡啶-3-基)-2,2-二乙氧基乙酮(50g,0.22mol,1.0eq)溶于四氢呋喃(250g)中,缓慢滴加水合肼(16.3g,0.44mol,2.0eq),加料完毕后,升温至 $50^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$,反应8~10h,用水淬灭反应,加入甲基叔丁基醚(500g)萃取有机相,并将有机相浓缩至干,经柱层析(PE:MTBE=2:1),得到3-(二乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(43.8g,收率为90%)。

[0036] 核磁检测: ^1H NMR(400MHz,(CD₃)₂SO): δ 8.60(1H,d),7.78(1H,d),7.38(1H,t),5.78(1H,s),3.60(4H,q),1.16(6H,t)。

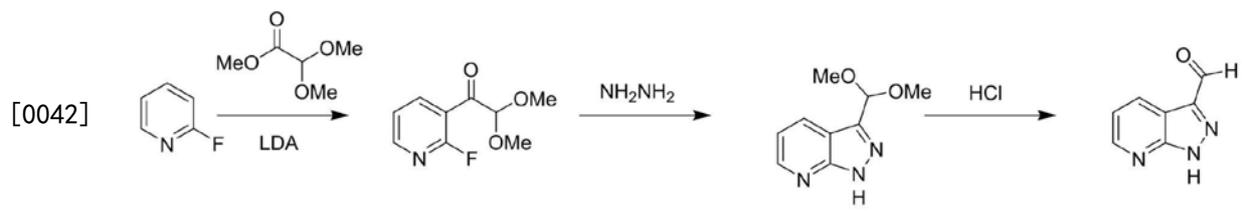
[0037] S3.1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备:

[0038] 将3-(二乙氧基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(50g,0.23mol,1.0eq)溶于四氢呋喃(500g)和氯化氢(24.8g,0.68mol,3.0eq),将体系温度升至 $50^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$,直至原料反应完毕,用水淬灭反应,用甲基叔丁基醚(500g)萃取,分离有机相,并将有机相浓缩至干,经柱层析(PE:MTBE=1:1)得到1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛(29.9g,收率为90%)。

[0039] 核磁检测: ^1H NMR(400MHz,(CD₃)₂SO): δ 13.23(1H,s),9.75(1H,s),8.51(1H,d),8.39(1H,d),7.36(1H,t)。

[0040] 实施例2

[0041] 一种1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法,合成路线为:



[0043] 包括以下步骤:

[0044] S1.1- (2-氟吡啶-3-基) -2,2-二乙氧基乙酮的制备:

[0045] 将2-氟吡啶 (50g, 0.51mol, 1.0eq) 和四氢呋喃 (500g) 加到三口瓶中, 在 -60°C ~ -80°C 下, 滴加含有2.0mol/L二异丙基氨基锂的环己烷溶液 (330mL, 0.66mol, 1.3eq), 滴加完毕后, 保温反应1~2h; 再在 -60°C ~ -80°C 下, 滴加2,2-二甲氧基乙酸甲酯 (101.9g, 0.76mol, 1.5eq), 保温反应1~2h, 中控原料已经反应完毕, 用水淬灭反应, 分液, 并浓缩有机相, 得到1- (2-氟吡啶-3-基) -2,2-二甲氧基乙酮 (87.4g, 收率为86%)。

[0046] S2.3- (二甲氧基甲基) -1H-吡啶并[3,4-b]吡啶的制备:

[0047] 将1- (2-氟吡啶-3-基) -2,2-二甲氧基乙酮 (50g, 0.25mol, 1.0eq) 溶于四氢呋喃 (250g) 中, 缓慢滴加水合肼 (16.3g, 0.50mol, 2.0eq), 加料完毕后, 升温至 50°C ~ 60°C , 反应8~10h, 用水淬灭反应, 加入甲基叔丁基醚 (500g) 萃取有机相, 并将有机相浓缩至干, 经柱层析 (PE:MTBE=2:1), 得到3- (二甲氧基甲基) -1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (44.4g, 收率为92%)。

[0048] 核磁检测: ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.51 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.36 (1H, t), 6.38 (1H, s), 3.3 (6H, s)。

[0049] S3.1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备:

[0050] 将3- (二甲氧基甲基) -1H-吡啶并[3,4-b]吡啶 (50g, 0.26mol, 1.0eq) 溶于四氢呋喃 (500g) 和氯化氢 (24.8g, 0.68mol, 3.0eq), 将体系温度升至 50°C ~ 60°C , 直至原料反应完毕, 用水淬灭反应, 用甲基叔丁基醚 (500g) 萃取, 分离有机相, 并将有机相浓缩至干, 经柱层析 (PE:MTBE=1:1) 得到1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛 (33.9g, 收率为89%)。

[0051] 核磁检测: ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 13.23 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.39 (1H, d), 7.36 (1H, t)。

[0052] 综上所述, 本发明的一种1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-甲醛的制备方法, 能够达到成本低、原料廉价易得、反应过程简单、操作方便、安全、总收率高和环境友好的效果。

[0053] 以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当理解本发明并非局限于本文所披露的形式, 不应看作是对其他实施例的排除, 而可用于各种其他组合、修改和环境, 并能够在本文所述构想范围内, 通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离本发明的精神和范围, 则都应在本发明所附权利要求的保护范围内。