



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104093718 B

(45) 授权公告日 2016.05.04

(21) 申请号 201380006265.6

(22) 申请日 2013.02.07

(30) 优先权数据

12154786.3 2012.02.09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/052362 2013.02.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/117610 EN 2013.08.15

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 比约恩·巴特尔斯

塞雷娜·玛丽亚·凡塔西亚

亚历山大·弗洛尔

库尔特·普恩特内尔 王少宁

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 贺卫国 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006.01)

(56) 对比文件

JP 2011032225A, 2012.02.17,

JP 2011032225A, 2012.02.17,

Satoshi Ueda et al.. Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Addition-Oxidative Cyclization.

《Journal of American Chemical Society》. 2009, 第 131 卷 15080-15081.

Satoshi Ueda et al.. Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Addition-Oxidative Cyclization.

《Journal of American Chemical Society》. 2009, 第 131 卷 15080-15081.

审查员 王欢

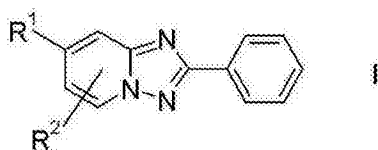
权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

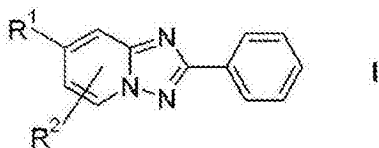
用于 2- 苯基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶衍生物的制备的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于式 I 的 2- 苯基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶衍生物或其盐的制备的新方法, 其中 R¹ 表示氢、卤素, 表示任选地被保护的羟基或表示任选地被保护的氨基, 并且 R² 是氢或卤素。具有它们的 1,2,4- 三唑核的式 I 的 2- 苯基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶衍生物建立药物化学中大量官能化分子的结构核心。



1. 一种用于式I的2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物或其盐的制备的方法，

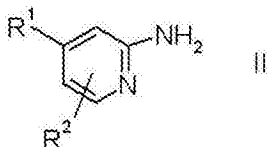


其中，

R^1 表示氢、卤素、表示任选地被保护的羟基或表示任选地被保护的氨基，并且

R^2 是氢或卤素，

所述方法包括式II的吡啶化合物或其盐



其中， R^1 和 R^2 与上面相同，

与苯甲腈在Cu催化剂、1,10-菲咯啉衍生物和混合物 O_2/N_2 的存在下的转化，其特征在于反应温度在 $80^\circ C$ 至 $170^\circ C$ 之间选择，在所述方法中不存在除反应物苯甲腈之外的其他溶剂，并且不存在碘化锌。

2. 权利要求1所述的方法，其特征在于反应温度在 $110^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 之间选择。

3. 权利要求1所述的方法，其特征在于反应压力在1至100巴之间选择。

4. 权利要求1所述的方法，其特征在于式II的吡啶化合物在苯甲腈中的浓度是2重量%至30重量%。

5. 权利要求4所述的方法，其特征在于式II的吡啶化合物在苯甲腈中的浓度为5重量%至20重量%。

6. 权利要求1所述的方法，其特征在于使用具有1体积%至21体积% O_2 的混合物 O_2/N_2 。

7. 权利要求6所述的方法，其特征在于使用具有3体积%至8体积% O_2 的混合物 O_2/N_2 。

8. 权利要求1所述的方法，其特征在于1,10-菲咯啉衍生物是1,10-菲咯啉单水合物。

9. 权利要求1所述的方法，其特征在于所述Cu催化剂

在式II的吡啶化合物中的 R^1 表示溴、表示任选地被保护的羟基或表示任选地被保护的氨基的情况下是CuBr，

在式II的吡啶化合物中的 R^1 表示氢并且 R^2 表示溴或氢的情况下是CuBr，

在式II的吡啶化合物中的 R^1 表示氯的情况下是CuCl，或者

在式II的吡啶化合物中的 R^1 表示碘的情况下是CuI。

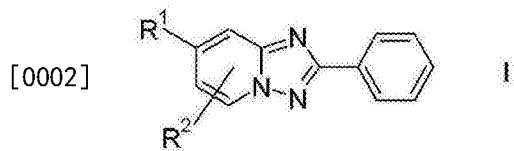
10. 权利要求9所述的方法，其特征在于所述Cu催化剂是CuBr。

11. 权利要求1所述的方法，其特征在于式II的吡啶化合物中的 R^1 表示溴。

12. 权利要求1所述的方法，其特征在于 R^2 是氢。

用于2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物的制备的方法

[0001] 本发明涉及用于式I的2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物或其盐的制备的新方法，



[0003] 其中

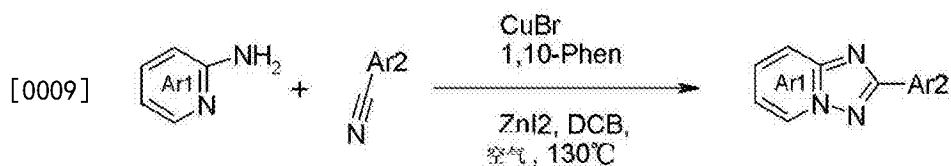
[0004] R¹表示氢、卤素、表示任选地被保护的羟基或表示任选地被保护的氨基，并且

[0005] R²是氢或卤素。

[0006] 具有它们的1,2,4-三唑核的式I的2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物建立药物化学中大量官能化的分子的结构核心(J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 15080-15081)。

[0007] 对于实际合成这些重要的分子已经描述了大量的尝试。

[0008] 一种十分先进的方法由Nagasawa等描述在J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 15080-15081中，其用下面的示意图描述。

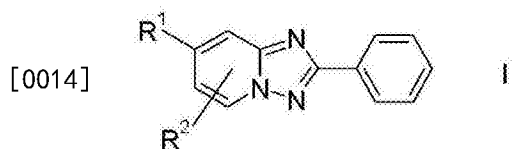


[0010] 他们发现碘化锌的加入显著地提高反应功效，即加倍它们的目标产物的产率。1,2-二氯苯据报道是给出最佳产率的溶剂。

[0011] 然而，发现该反应难以移植至大规模生产。一方面，1,2-二氯苯-CFC(氯氟烃)-作为溶剂的使用由于其臭氧消耗活性而在工业规模的生产中是不适宜的。另一方面，发现碘化锌在式I的2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物的7-溴衍生物的合成中的使用给出大量的不可分离的7-碘衍生物副产物。此外，需要粗制物的冗长的色谱提纯以分离纯产物。

[0012] 因此本发明的目的是找到一种合成方法，其可应用在大规模上，并且 没有在由现有技术已知的合成中所遭遇的缺点。

[0013] 该目标可以用本发明的用于式I的2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物或其盐的制备的方法实现。

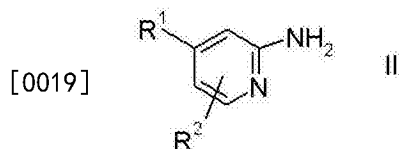


[0015] 其中，

[0016] R¹表示氢、卤素、表示任选地被保护的羟基或表示任选地被保护的氨基，并且

[0017] R²是氢或卤素，

[0018] 该方法包括式II的吡啶化合物或其盐，



[0020] 其中，

[0021] R¹和R²与上面相同，与苯甲腈在Cu催化剂、1,10-菲咯啉衍生物和混合物O₂/N₂的存在下的转化，其特征在于在该方法中不存在除反应物苯甲腈之外的其他溶剂。

[0022] 给出以下定义以说明和限定在本文中用于描述本发明的多个术语的含义和范围。

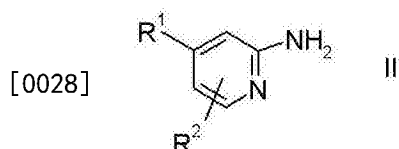
[0023] 术语“盐”包括式I的化合物与无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、水杨酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸等形成的盐。优选的与酸形成的盐是甲酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和甲磺酸盐，其中盐酸盐和氢溴酸盐是尤其优选的。

[0024] 术语“被保护的氨基”是指被传统用于阻碍氨基的反应性的任何取代基保护的氨基。合适的氨基保护基团描述在Green T., “有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)”, 第4版, Wiley Interscience 出版, 2007, 第7章, 696ff. 中。合适的氨基保护基团可以选自Boc、Fmoc、Cbz、Moz、Troc、Teoc或Voc, 更具体地使用Boc。

[0025] 术语“被保护的羟基”是指被传统用于阻碍羟基的反应性的任何取代基保护的羟基。合适的羟基保护基团描述在Green T., “有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)”, 第4版, Wiley Interscience 出版, 2007, 第2章, 16ff. 中。适宜地使用三氟甲磺酰基(Tf)、三甲基甲硅烷基(TMS)或苄基(Bn)。

[0026] 术语卤素是指氯、溴或碘。

[0027] 式II的吡啶化合物



[0029] 或其盐，其中R¹和R²与上面相同，是通常可商购的化合物，否则它们可用本领域技术人员公知的合成方法得到。

[0030] 在本发明的特别的实施方案中，R¹表示卤素并且R²表示氢，更具体地R¹表示溴。

[0031] 本发明的方法的特征在于反应物苯甲腈是唯一的溶剂并且不使用另外的溶剂。

[0032] 该反应的特征还在于反应温度在80°C至170°C之间选择，在更特别的实施方案中，反应温度在110°C至150°C之间并且再更特别的在约130°C。

[0033] 反应压力可以在1至100巴之间选择。在更特别的实施方案中，压力在1至60巴之间，并且再更特别的在1至20巴之间选择。

[0034] 所发现的是提高式II的吡啶化合物在苯甲腈中的浓度正面地影响目标产物的产率。

[0035] 因此式II的吡啶化合物在苯甲腈中的浓度可以在2重量%至30重量%之间选择。

[0036] 在本发明的特别的实施方案中，式II的吡啶化合物在苯甲腈中的浓度为5重量%至20重量%，再更特别地7重量%至15重量%。

[0037] 该方法可以用具有1体积%至21体积%O₂的O₂含量的混合物O₂/N₂进行。因此应理解如之前定义的混合物O₂/N₂包括空气。

[0038] 在更特别的实施方案中,混合物O₂/N₂中的O₂含量在3体积%至8体积%O₂之间,再更特别的,在5体积%至8体积%O₂之间。

[0039] 本发明的方法的特征在于存在Cu-催化剂。

[0040] 通常,在式II的吡啶化合物中的R¹表示溴、表示任选地被保护的羟基或表示任选地被保护的氨基的情况下选择CuBr。

[0041] 在式II的吡啶化合物中的R¹表示氢并且R²表示溴或氢的情况下也选择CuBr。

[0042] 在式II的吡啶化合物中的R¹表示氯的情况下选择CuCl,并且在式II的吡啶化合物中的R¹表示碘的情况下选择CuI。

[0043] 在上面提到的其中式II的吡啶化合物中的R¹表示溴的本发明的特别的实施方案中,Cu催化剂是CuBr。

[0044] Cu催化剂通常相对于式II的吡啶化合物以0.1摩尔%至20摩尔%的量,更具体地以1摩尔%至5摩尔%的量施加。

[0045] 本发明的方法的特征还在于存在1,10菲咯啉衍生物。通常,使用1,10菲咯啉的可商购的单水合物。

[0046] 1,10菲咯啉衍生物通常相对于式II的吡啶化合物以0.1摩尔%至20摩尔%的量,更具体地以1摩尔%至5摩尔%的量施加。

[0047] 虽然本领域技术人员充分理解反应时间可以随着选择的反应参数而变化,该反应通常在约20h至30h之后完成。

[0048] 所需的式I的2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物从反应混合物的分离通常可以通过过滤发生。粗产物的进一步提纯可以通过产物溶液(例如在合适的溶剂如乙酸乙酯中)的活性炭处理和随后的结晶进行。

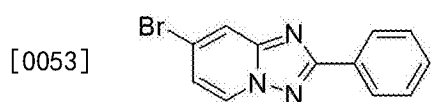
实施例

[0049] 缩写:

[0050] r. t. = 室温,DCM = 二氯甲烷,THF = 四氢呋喃,TBME = 叔丁基甲基醚,EtOAc = 乙酸乙酯,NCMe = 乙腈。

[0051] 比较例1(采用ZnI₂,但没有附加溶剂)

[0052] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

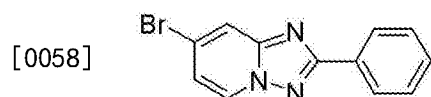


[0054] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g, 28.9mmol)、溴化铜(I)(207mg, 1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(289mg, 1.44mmol)、碘化锌(923mg, 2.89mmol)和苯甲腈(125mL)的混合物在250mL3颈烧瓶中加热至130°C。在23h的过程中,将空气的平缓气流鼓泡通过反应混合物(93%转化率,HPLC方法参见实施例1.3)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.36g, 51%),为绿色固体,具有76.0%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。主要副产物:7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(13.0%)。

[0055] 粗产物用Norit SA II(1.1g)在EtOAc(200mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.71g, 40%),为白色固体,具有90.4%纯度(HPLC面积%,HPLC方法见下文),含有8.6%的7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶作为不可分离杂质(HPLC方法:X-Bridge苯基柱,50x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe,C:甘氨酸(glycine)缓冲溶液pH9;流速:2.5ml/分钟;梯度:在4分钟内从90/5/5(A/B/C)至10/85/5(A/B/C),等度10/85/5(A/B/C)1分钟;保留时间:1.37分钟(2-氨基-4-溴吡啶),2.54分钟(7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶),2.67分钟(7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0056] 比较例2(根据JACS,2009,131,15080-15081)

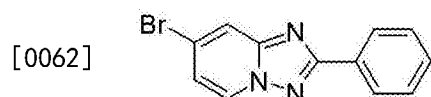
[0057] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0059] 将2-氨基-4-溴吡啶(0.50g,2.89mmol)、溴化铜(I)(20.7mg,0.14mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(28.9mg,0.14mmol)、碘化锌(92.3mg,0.29mmol)、苯甲腈(298mg,0.29mL,2.89mmol)和1,2-二氯苯(25mL)的混合物在100mL3颈烧瓶中加热至130°C。在22h的过程中,将空气的平缓气流鼓泡通过反应混合物(69%转化率,HPLC方法参见实施例1.3)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用EtOAc(30mL)洗涤,并且将合并的滤液在真空浓缩以使得将大部分EtOAc蒸除。之后将所得到的粗产物在1,2-二氯苯中的溶液装载在硅胶柱上,在色谱(己烷/EtOAc从9:1至7:3)之后产生7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(345mg,41%),为灰白色固体,具有97.6%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见比较例1),含有1.4%的7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶作为不可分离杂质。

[0060] 实施例1.1

[0061] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



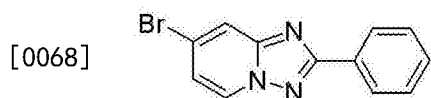
[0063] 将2-氨基-4-溴吡啶(10.0g,56.6mmol)、溴化铜(I)(400mg,2.70mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(560mg,2.80mmol)和苯甲腈(130mL)的混合物在350mL4颈烧瓶中加热至130°C。在45h的过程中,将O₂/N₂(5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥,产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(11.6g,75%),为绿色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,HPLC方法见下文)。

[0064] 粗产物用Norit SAII(2.5g)在EtOAc(400mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(9.81g,63%),为白色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:Onyx单块C18柱,100x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe;流速:2ml/分钟;在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B)的梯度,等度15/85(A/B)2.5分钟,在2分钟内15/85(A/B)至95/5(A/B)的梯度;保留时间:2.50分钟(2-氨基-4-溴吡啶),3.39分钟(7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0065] EI-MS:m/z=273.99(M+H)⁺。

[0066] 实施例1.2a-d

[0067] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0069] 将2-氨基-4-溴吡啶(1.00g, 5.66mmol)、溴化铜(I)(41.5mg, 0.28 mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(56.7mg, 0.28mmol)和苯甲腈(13mL)的混合物在100mL4颈烧瓶中加热至110℃。在23h的过程中,将O₂/N₂(5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法参见实施例1.1)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.21g, 79%),为绿色固体,具有99.0%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.1)。

[0070] 根据上面描述的程序但是在升高的反应温度进行表1中的反应:

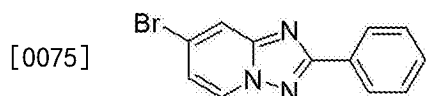
[0071] 表1:

[0072]

实施例	反应温度	23h之后的转化率	产率	纯度(HPLC面积%)
1.2b	130℃	100%	73%	100%
1.2c	150℃	77%	44%	100%
1.2d	175℃	29%	分解	-

[0073] 实施例1.3

[0074] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

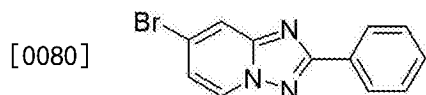


[0076] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g, 28.9mmol)、溴化铜(I)(207mg, 1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(289mg, 1.44mmol)和苯甲腈(125mL)的混合物在250mL3颈烧瓶中加热至130℃。在23h的过程中,将空气的平缓气流鼓泡通过反应混合物(80%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥,以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4.87g, 60%),为绿色固体,具有97.3%纯度(HPLC面积%,HPLC方法见下文)。

[0077] 粗产物用Norit SAI(1.0g)在EtOAc(200mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.97g, 50%),为白色固体,具有98.9%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:X-Bridge C18柱,150x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe,C:NBu₄HSO₄缓冲溶液pH3-4;流速:1.5ml/分钟;梯度:在6分钟内从90/0/10(A/B/C)至5/85/10(A/B/C),等度5/85/10(A/B/C)4分钟;保留时间:2.25分钟(2-氨基-4-溴吡啶),3.00分钟(N-(4-溴-吡啶-2-基)-苯甲腈),6.40分钟(7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶),6.62分钟(7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0078] 实施例1.4

[0079] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

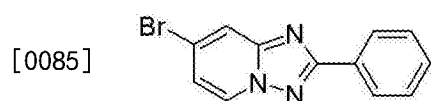


[0081] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g, 28.9mmol)、溴化铜(I)(207mg, 1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(289mg, 1.44mmol)和苯甲腈(65mL)的混合物在100mL4颈烧瓶中加热至130℃。在23h的过程中,将空气的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法参见实施例1.3)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥,产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(6.13g, 75%),为绿色固体,具有97.1%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。

[0082] 粗产物用Norit SA II(1.2g)在EtOAc(220mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.23g, 65%),为白色固体,具有98.8%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。

[0083] 实施例1.5

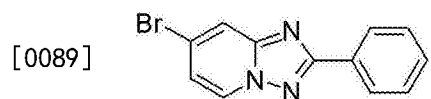
[0084] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0086] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g, 28.9mmol)、溴化铜(I)(207mg, 1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(289mg, 1.44mmol)和苯甲腈(40mL)的混合物在100mL4颈烧瓶中加热至130℃。在23h的过程中,将空气的平缓气流鼓泡通过反应混合物(91%转化率,HPLC方法参见实施例1.3)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(6.39g, 72%),为绿色固体,具有89.4%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。

[0087] 实施例1.6

[0088] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

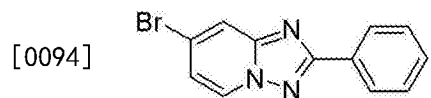


[0090] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g, 28.3mmol)、溴化铜(I)(207mg, 1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(284mg, 1.44mmol)和苯甲腈(60mL)的混合物在380mL高压釜中加热至130℃并在20巴的O₂/N₂(5:95)下搅拌23h。在将高压釜排气并打开之后(100%转化率,HPLC方法参见实施例1.3),之后将深棕色反应悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(40mL)洗涤并干燥,以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.12g, 64%),为绿色固体,具有97.0%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。

[0091] 粗产物用Norit SAII(1.0g)在EtOAc(200mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4.18g, 53%),为白色固体,具有99.2%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。

[0092] 实施例1.7

[0093] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



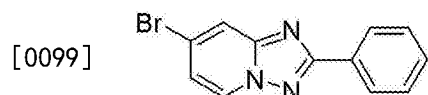
[0095] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g, 28.3mmol)、溴化铜(I)(207mg, 1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(284mg, 1.44mmol)和苯甲腈(125mL)的混合物在380mL高压釜中加热至130℃并

在20巴的空气下搅拌23h。在将高压釜排气并打开之后(100%转化率,HPLC方法参见实施例1.3),之后将深棕色反应悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用TBME(40mL)洗涤并干燥,以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(4.74g,60%),为绿色固体,具有97.7%纯度(HPLC面积%,HPLC方法参见实施例1.3)。

[0096] 粗产物用Norit SA II(0.9g)在EtOAc(200mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.76g,48%),为白色固体,具有99.4%纯度(HPLC面积%,方法参见实施例1.3)。

[0097] 实施例1.8

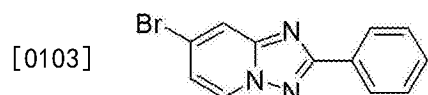
[0098] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0100] 将2-氨基-4-溴吡啶(5.00g,28.3mmol)、溴化铜(I)(207mg,1.44mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(284mg,1.44mmol)和苯甲腈(60mL)的混合物在380mL高压釜中加热至130°C并在60巴的O₂/N₂(5:95)下搅拌23h。在将高压釜排气并打开之后(100%转化率,GC方法见下文),之后将深棕色反应悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用TBME(40mL)洗涤并干燥以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(5.71g,74%),为绿色固体,具有100%纯度(GC面积%,GC方法:柱J&W113-5432SE-54(30m, ID0.32mm),烘箱80°C至140°C(5°C/分钟,加5分钟保持),之后至280°C(10°C/分钟&5分钟保持),注射器250°C,检测器300°C,载气H₂(66kPa),分流比1/20。样品制备:将1-1.5mg的样品溶解在1mL甲醇中,注入2μL。保留时间:10.4分钟(2-氨基-4-溴吡啶),12.1分钟(苯甲酰胺),26.9(3,5-二苯基-1,2,4-噁二唑),29.8分钟(7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0101] 实施例1.9

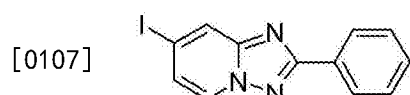
[0102] 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0104] 将2-氨基-4-溴吡啶(100.0g,0.566mol)、溴化铜(I)(4.15g,28.3mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(5.67g,28.3mmol)和苯甲腈(600mL)的混合物在1.5L高压釜中加热至130°C并在200mL/分钟(恒定压力:20巴)的连续气流(O₂/N₂8:92)下搅拌23h。在将高压釜排气并打开之后(100%转化率,GC方法参见实施例1.8),将深棕色反应悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用MeOH(600mL)洗涤并干燥以产生粗7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(120.6g,78%),为绿色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,GC方法参见实施例1.8)。

[0105] 实施例2

[0106] 7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0108] 将2-氨基-4-碘吡啶(2.60g,11.8mmol)、碘化铜(I)(115mg,0.60mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(120mg,0.60mmol)和苯甲腈(33mL)的混合物在100mL4颈烧瓶中加热至130°C。在23h的过程中,将O₂/N₂(5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(99%转化率,HPLC方法见

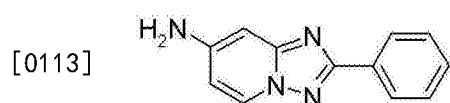
下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(10mL)洗涤并干燥,以产生粗7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.31g,61%),为绿色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,HPLC方法见下文)。

[0109] 粗产物用Norit SA II(0.6g)在EtOAc(100mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.82g,48%),为白色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,方法:Onyx单块C18柱,100x4.6mm;移动相,A:水/NcMe(95:5),B:NcMe;流速:2ml/分钟;在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B)的梯度,等度15/85(A/B)2.5分钟,在2分钟内15/85(A/B)至95/5(A/B)的梯度。保留时间:2.77分钟(2-氨基-4-碘吡啶),3.51分钟(7-碘-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0110] EI-MS:m/z=321.98(M+H)⁺。

[0111] 实施例3

[0112] 7-氨基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

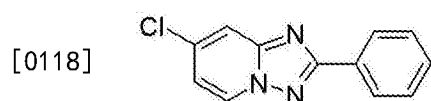


[0114] 将2,4-二氨基-吡啶(1.26g,11.5mmol)、溴化铜(I)(82.8mg,0.57mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(114.0mg,0.57mmol)和苯甲腈(13mL)的混合物在50mL3颈烧瓶中加热至150℃。在41h的过程中,将O₂/N₂(5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(转化率42%,HPLC方法见下文)。之后将反应混合物过滤。将所得到的清澈棕色溶液蒸发至干燥并将粗产物通过硅胶色谱(己烷/EtOAc2:8)提纯以产生7-氨基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.72g,29%),为淡黄色固体,具有99.0%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:X-Bridge C18柱,150x4.6mm;移动相,A:水/NcMe(95:5),B:NcMe,C:NBu₄HSO₄缓冲溶液pH3-4;流速:1.5ml/分钟;梯度:在6分钟内从90/0/10(A/B/C)至5/85/10(A/B/C),等度5/85/10(A/B/C)4分钟。保留时间:0.95分钟(2,4-二氨基-吡啶),4.08分钟(7-氨基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0115] EI-MS:m/z=211.09(M+H)⁺。

[0116] 实施例4

[0117] 7-氯-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0119] 将2-氨基-4-氯吡啶(5.00g,38.9mmol)、氯化铜(I)(195mg,1.97mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(390mg,1.97mmol)和苯甲腈(65mL)的混合物在100mL4颈烧瓶中加热至130℃。在23h的过程中将O₂/N₂(5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5℃并过滤。将滤饼用TBME(50mL)洗涤并干燥以产生粗7-氯-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(7.09g,79%),为绿色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,方法见下文)。

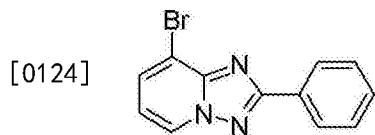
[0120] 粗产物用Norit SA II(1.50g)在EtOAc(240mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出7-氯-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(6.25g,70%),为白色固体,具有100%纯度(HPLC面积%,方法:Onyx单块C18柱,100x4.6mm;移动

相,A:具有5%NCME的水,B:NCMe;流速:2ml/分钟;在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B)的梯度,等度15/85(A/B)2.5分钟,在2分钟内15/85(A/B)至95/5(A/B)的梯度。保留时间:2.53分钟(2-氨基-4-氯吡啶),3.31分钟(7-氯-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0121] EI-MS:m/z=230.3(M+H)⁺。

[0122] 实施例5

[0123] 8-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



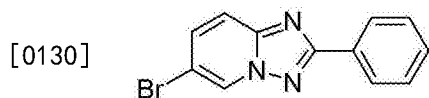
[0125] 将2-氨基-3-溴吡啶(2.00g,11.2mmol)、溴化铜(I)(240mg,1.64mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(336mg,1.68mmol)和苯甲腈(25mL)的混合物在50mL3颈烧瓶中加热至130°C。在4d的过程中,将(O₂/N₂5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用TBME(10mL)洗涤并干燥,以产生粗8-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.85g,60%),为浅棕色固体,具有97.5%纯度(HPLC面积%,HPLC方法见下文)。

[0126] 粗产物用Norit SA II(0.4g)在EtOAc(65mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出8-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.07g,35%),为灰白色固体,具有>99.9%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:0nyx单块C18柱,100x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe;流速:2.0ml/分钟;梯度:在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B),等度15/85(A/B)2.5分钟。保留时间:2.34分钟(2-氨基-3-溴吡啶),3.32分钟(8-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0127] EI-MS:m/z=274.00(M+H)⁺。

[0128] 实施例6

[0129] 6-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



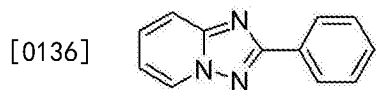
[0131] 将2-氨基-5-溴吡啶(2.00g,11.6mmol)、溴化铜(I)(160mg,1.09mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(225mg,1.12mmol)和苯甲腈(25mL)的混合物在50mL3颈烧瓶中加热至130°C。在24h的过程中,将(O₂/N₂5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>97%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤饼用TBME(10mL)洗涤并干燥以产生粗6-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.14g,36%),为浅棕色固体,具有99.7%纯度(HPLC面积%,HPLC方法见下文)。

[0132] 粗产物用Norit SAII(0.25g)在EtOAc(40mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发)给出6-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.83g,26%),为白色固体,具有>99.9%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:0nyx单块C18柱,100x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe;流速:2.0ml/分钟;梯度:在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B),等度15/85(A/B)2.5分钟。保留时间:2.34分钟(2-氨基-5-溴吡啶),3.45分钟(6-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0133] EI-MS: $m/z=274.00(M+H)^+$ 。

[0134] 实施例7

[0135] 2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



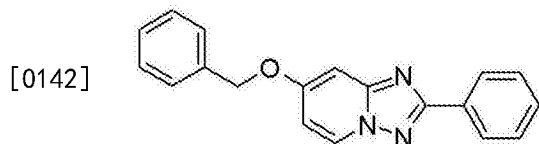
[0137] 将2-氨基-吡啶(2.00g, 21.0mmol)、溴化铜(I)(160mg, 1.09mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(225mg, 1.12mmol)和苯甲腈(25mL)的混合物在50mL3颈烧瓶中加热至130°C。在27h的过程中,将(O₂/N₂5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色悬浮液冷却至0-5°C并过滤。将滤液在60°C/0.1毫巴蒸发至干燥并将深棕色残留物溶解在DCM(30mL)中。将有机溶液用水(30mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发以产生6.07g的粗2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶,含有大约4g的残留苯甲腈。

[0138] 粗产物用Norit SA II(0.90g)在EtOAc(140mL)中在回流下的活性炭处理和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发和庚烷的加入)给出2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.00g, 48%),为微黄色固体,具有>99.9%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:Onyx单块C18柱,100x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe;流速:2.0ml/分钟;梯度:在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B),等度15/85(A/B)2.5分钟。保留时间:1.63分钟(2-氨基-吡啶),2.85分钟(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0139] EI-MS: $m/z=196.09(M+H)^+$ 。

[0140] 实施例8

[0141] 7-苄氧基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



[0143] 将2-氨基-4-苄氧基吡啶(2.00g, 9.49mmol)、溴化铜(I)(70mg, 0.05mmol)、1,10-菲咯啉单水合物(95mg, 0.05mmol)和苯甲腈(25mL)的混合物在50mL3颈烧瓶中加热至130°C。在23h的过程中,将(O₂/N₂5:95)的平缓气流鼓泡通过反应混合物(>99%转化率,HPLC方法见下文)。之后将深棕色溶液在60°C/0.1毫巴蒸发至干燥并将深棕色残留物溶解在DCM(30mL)中。将有机溶液用水(30mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发以产生深色油,其含有粗7-苄氧基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和残留苯甲腈。

[0144] 粗产物用Norit SA II(0.90g)在EtOAc(120mL)中在回流下的活性炭处理,过滤和随后的结晶(经由EtOAc的部分蒸发和庚烷的加入)给出7-苄氧基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.78g, 62%),为灰白色固体,具有>99.9%纯度(HPLC面积%,HPLC方法:Onyx单块C18柱,100x4.6mm;移动相,A:水/NCMe(95:5),B:NCMe;流速:2.0ml/分钟;梯度:在3分钟内从95/5(A/B)至15/85(A/B),等度15/85(A/B)2.5分钟。保留时间:3.40分钟(2-氨基-4-苄氧基吡啶),3.60分钟7-苄氧基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶))。

[0145] EI-MS: $m/z=302.13(M+H)^+$ 。