



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107235982 B

(45)授权公告日 2019.03.26

(21)申请号 201710512807.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.06.29

C07D 487/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 张倩

申请公布号 CN 107235982 A

(43)申请公布日 2017.10.10

(73)专利权人 武汉药明康德新药开发有限公司

地址 430079 湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号

(72)发明人 徐学芹 周强 安自强 刘月领

何燕平 焦家盛 王瑞琪 吴艳

徐富军 于凌波 马汝建

(74)专利代理机构 上海浦东良风专利代理有限

责任公司 31113

代理人 张劲风

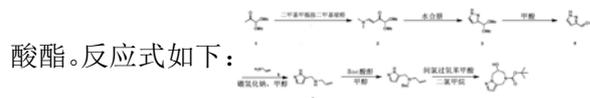
权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并二氮杂卓5(6H)羧酸酯的合成方法

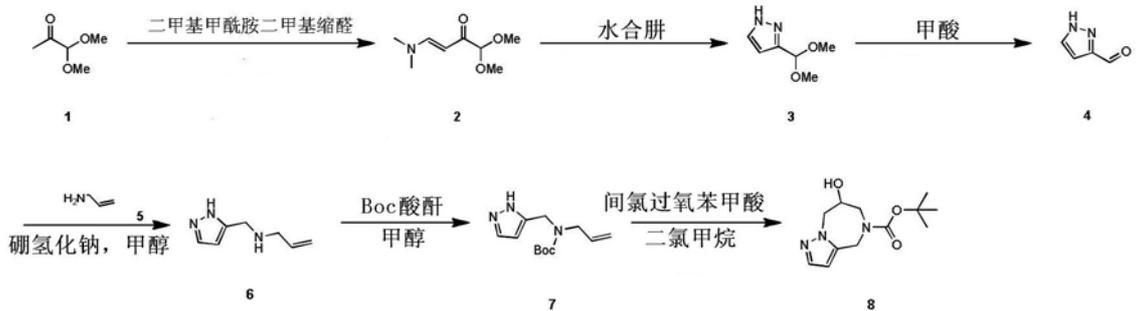
(57)摘要

本发明涉及叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法,主要解决现有的合成工艺中产路线不完善率低,反应不易于控制,实验操作不便等技术问题,本发明以1,1-二甲氧基丙烷-2-酮为起始原料,经过六步反应制备叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯。反应式如下:



,本发明获得产物二氮杂卓为许多药物合成的有用中间体或产品。

1. 一种叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法,其特征是,包括以下步骤:第一步,以1,1-二甲氧基丙烷-2-酮为起始原料通过二甲基甲酰胺二甲基缩醛得到(E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮;第二步,(E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮在水合肼条件下关环得到3-(二甲氧基甲基)-1H-吡唑;第三步,3-(二甲氧基甲基)-1H-吡唑通过甲酸可得到1H-吡唑-3-甲醛;第四步,1H-吡唑-3-甲醛与3-氨基丙烯还原胺化得到N-((1H-吡唑-5-基)甲基)丙-2-烯-1-胺;第五步,N-((1H-吡唑-5-基)甲基)丙-2-烯-1-胺通过Boc酸酐可得到叔丁基((1H-吡唑-5-基)甲基)(烯丙基)氨基甲酯;第六步,叔丁基((1H-吡唑-5-基)甲基)(烯丙基)氨基甲酯通过间氯过氧苯甲酸氧化关环可得到叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯;反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的一种叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法,其特征是:第一步反应温度为100℃。

3. 根据权利要求1所述的一种叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法,其特征是:第二步,反应温度为0-25℃,反应时间为16小时。

4. 根据权利要求1所述的一种叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法,其特征是:第三步,反应温度为25℃,反应时间12小时。

叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并二氮杂卓5(6H)羧酸酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并二氮杂卓5(6H)羧酸酯的合成方法,即叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的合成方法。

背景技术

[0002] 叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯(MDL: MFCD28119049)及相关的衍生物在药物化学及有机合成中具有重要应用,有极好前景。但目前暂无完整的合成路线报道。因此,开发一个便宜原料易得,操作方便,反应易于批量生产控制,总体收率适合的合成方法极具意义。

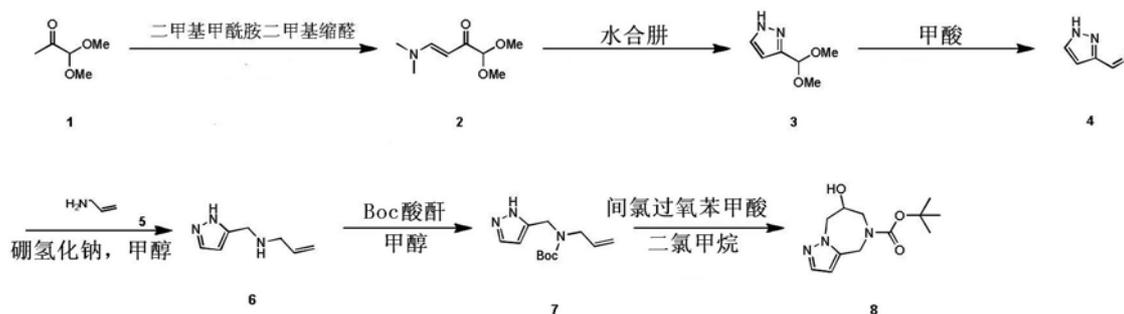
发明内容

[0003] 本发明的目的是开发一种具有原料便宜,操作方便,可以放大,六步较高收率叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法。主要解决目前该化合物没有适于工业化制备方法的技术问题。

[0004] 本发明的技术方案:一种叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的制备方法,包括以下步骤:采用6步法合成,第一步,以1,1-二甲氧基丙烷-2-酮为起始原料通过二甲基甲酰胺二甲基缩醛得到(E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮;第二步,(E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮在水合肼条件下关环得到3-(二甲氧基甲基)-1H-吡唑;第三步,3-(二甲氧基甲基)-1H-吡唑通过甲酸可得到1H-吡唑-3-甲醛;第四步,1H-吡唑-3-甲醛与3-氨基丙烯还原胺化得到N-((1H-吡唑-5-基)甲基)丙-2-烯-1-胺;第五步,N-((1H-吡唑-5-基)甲基)丙-2-烯-1-胺通过Boc酸酐可得到叔丁基((1H-吡唑-5-基)甲基)(烯丙基)氨基甲酯;第六步,叔丁基((1H-吡唑-5-基)甲基)(烯丙基)氨基甲酯通过间氯过氧苯甲酸氧化关环可得到叔丁基7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯;

[0005] 反应式如下:

[0006]



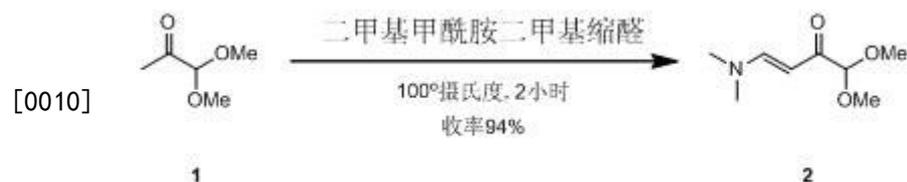
[0007] 上述工艺中,第一步:溶剂为二甲基甲酰胺二甲基缩醛,反应温度为100℃;第二

步,溶剂为水合肼,反应温度为0-25℃,反应时间为16小时;第三步,溶剂为甲酸,反应温度为25℃,反应时间12小时;第四步:溶剂为甲醇;第五步,溶剂为甲醇;第六步,溶剂为二氯甲烷。

[0008] 本发明的有益效果:本发明反应工艺设计合理,其采用了廉价易得、能规模化生产的原料1,1-二甲氧基丙烷-2-酮,通过六步合成了叔丁基 7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯,节约了合成成本,并可大规模进行生产。

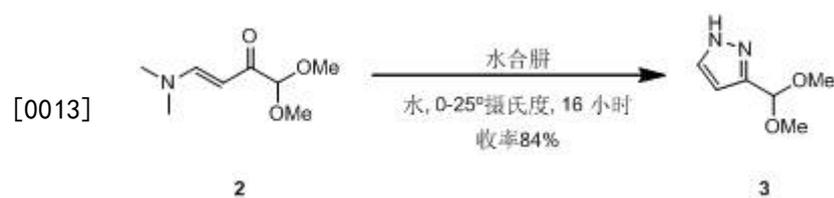
具体实施方式

[0009] (E)-4-(二甲氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮的合成



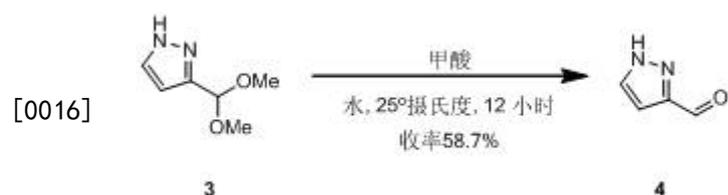
[0011] 将14.8 Kg化合物 1 溶于14.9 Kg二甲基甲酰胺二甲基缩醛中。混合物100摄氏度磁力搅拌2小时。反应结束后真空浓缩得到20.4 Kg粗品化合物2 直接用于下一步。

[0012] 3-(二甲氧基甲基)-1H-吡唑的合成



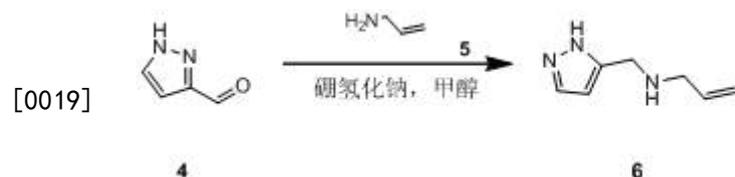
[0014] 将 10.5 kg水合肼0-25摄氏度逐滴加入到20.4 kg 化合物2 的35L水溶液中。随后混合物15摄氏度下磁力搅拌16小时。反应结束后用5L乙酸乙酯萃取反应液5次,有机相合并用饱和食盐水水洗一次,无水硫酸钠干燥真空浓缩得到13.8 kg粗品化合物 3 用于下一步反应。

[0015] 1H-吡唑-3-甲醛的合成



[0017] 将2.3 kg 甲酸0-15摄氏度缓慢的逐滴加入到13.8 kg 化合物 3 的15L水溶液中。随后反应液25摄氏度下磁力搅拌12小时,反应结束后浅黄色固体析出,过滤10L 水水洗滤饼干燥得到643 g 黄色固体化合物 4。

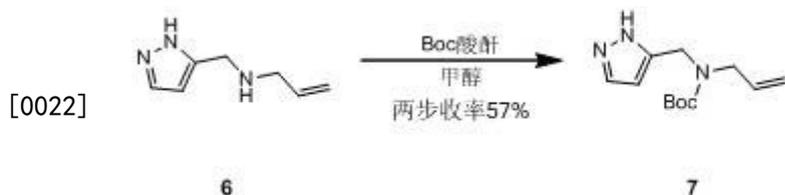
[0018] N-((1H-吡唑-5-基)甲基)丙-2-烯-1-胺的合成



[0020] 将748 g化合物 5 在25摄氏度下加入到1.2 kg 化合物 4 的12L甲醇溶液中。反

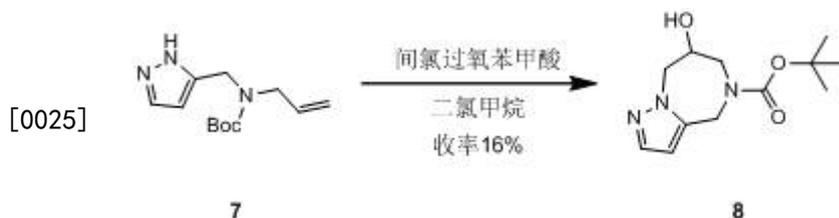
应液80摄氏度下磁力搅拌1 小时。随后反应液降温至5-20摄氏度295 g硼氢化钠缓慢加入到反应液中,反应液20摄氏度下磁力搅拌12小时。反应完全后未进行后处理直接进行下一步反应。

[0021] 叔丁基 ((1H-吡唑-5-基) 甲基) (烯丙基) 氨基甲酯的合成



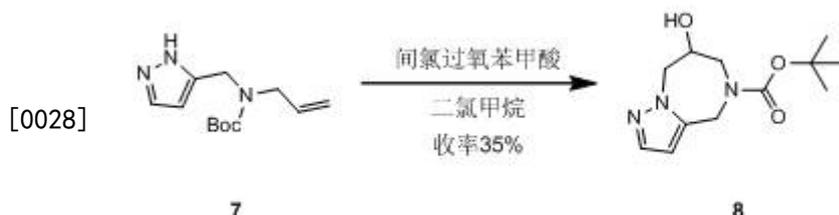
[0023] 将3.1 kg Boc酸酐5-15摄氏度下缓慢加入到化合物 6 的未处理反应液中。反应液在该温度下磁力搅拌10小时反应完全。随后将10L 水加入到反应液中,水相用4L 乙酸乙酯萃取三次,有机相合并用饱和食盐水水洗一次,无水硫酸钠干燥真空浓缩。粗品硅胶柱纯化得到1.7 kg黄色油状化合物 7 用于下一步反应。

[0024] 叔丁基 7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的合成



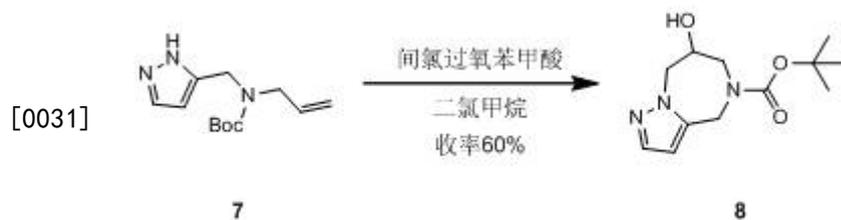
[0026] 将2.1 kg 间氯过氧苯甲酸加入到500 g 化合物 7 的7 L 二氯甲烷溶液中。随后反应液在15摄氏度下磁力搅拌5小时。反应结束后用10%质量百分浓度亚硫酸钠水溶液和饱和碳酸钾水溶液粹灭。反应液3L 二氯甲烷萃取8次,有机相合并饱和食盐水水洗一次,无水硫酸钠干燥真空浓缩。粗品层析柱硅胶纯化得到130 g 白色固体化合物 8。

[0027] 叔丁基 7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯合成



[0029] 将2.1 kg 间氯过氧苯甲酸加入到750 g 化合物 7 的7 L 二氯甲烷溶液中。随后反应液在15摄氏度下磁力搅拌5小时。反应结束后用10%质量百分浓度亚硫酸钠水溶液和饱和碳酸钾水溶液粹灭。反应液3L 二氯甲烷萃取8次,有机相合并饱和食盐水水洗一次,无水硫酸钠干燥真空浓缩。粗品层析柱硅胶纯化得到130 g 白色固体化合物 8。

[0030] 叔丁基 7-羟基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-5(6H)-羧酸酯的合成



[0032] 将2.1 kg 间氯过氧苯甲酸加入到750 g 化合物 7 的7 L 二氯甲烷溶液中。随后反应液在25摄氏度下磁力搅拌18小时。反应结束后用10%质量百分浓度亚硫酸钠水溶液和饱和碳酸钾水溶液粹灭。反应液3L 二氯甲烷萃取8次,有机相合并饱和食盐水水洗一次,无水硫酸钠干燥真空浓缩。粗品层析柱硅胶纯化得到130 g 白色固体化合物 8。

[0033] ^1H (CDC13 400MHz): δ = 1.35 (s, 9 H) 3.34 - 3.48 (m, 1 H) 3.64 (br. s., 2 H) 4.00 (br. s., 1 H) 4.23 - 4.59 (m, 4 H) 6.07 (br. s., 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H)。