



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101851207 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 25

(21) 申请号 201010197269. 5

(22) 申请日 2010. 06. 11

(73) 专利权人 扬州康伊尔医药科技有限公司
地址 225200 江苏省江都市江淮路 188 号

(72) 发明人 范尔康 孙智华 居小平 王竝
王涛 王广录

(74) 专利代理机构 扬州市锦江专利事务所
32106

代理人 江平

(51) Int. Cl.

C07D 231/14 (2006. 01)

审查员 胡振

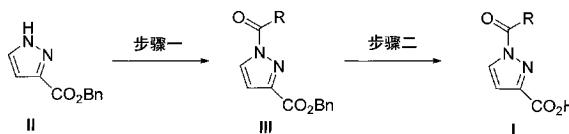
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

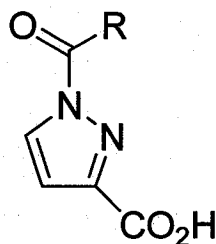
抗病毒化合物中间体 1- 酰基 - 吡唑 - 3- 羧酸及其制备方法

(57) 摘要

抗病毒化合物中间体 1- 酰基 - 吡唑 - 3- 羧酸及其制备方法, 涉及一种化合物的化学合成方法, 先将吡唑 - 3- 羧酸苄酯与酰化试剂和含氮的有机碱反应, 生成 1- 酰化衍生物, 再将 1- 酰化衍生物在氢气氛和钯催化剂作用下发生氢解脱去苄基, 得到 1- 酰基 - 吡唑 - 3- 羧酸。可作为抗乙肝病毒药物和抗病毒农药生产的中间体, 与其他核苷类化合物一样具有特异性的结合 NDA 和 RNA 的能力, 并且具有更好的伪饰性, 能够阻断 RNA 聚合酶的活性, 对于病毒的复制有很好的阻断作用, 同时具有好的抗耐药性, 利于长期使用。



1. 抗病毒药物化合物中间体 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸, 分子结构式为:



式中, R 为叔丁基氧基。

2. 如权利要求 1 所述抗病毒药物化合物中间体 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸的制备方法, 其特征在于先将吡唑 -3- 羧酸叔丁酯与酰化试剂和含氮的有机碱反应, 生成 1- 酰化衍生物, 再将 1- 酰化衍生物在酸的作用下脱去叔丁基, 得到 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于包括以下步骤:

1) 将吡唑 -3- 羧酸叔丁酯溶于溶剂, 加入含氮的有机碱、酰化试剂和催化剂 N,N- 二甲基吡啶, 在 0°C 至溶剂沸点的温度条件下, 发生 1-N- 酰化反应生成 1- 酰化衍生物;

2) 在 0°C 至溶剂沸点温度的条件下, 将 1- 酰化衍生物与酸发生脱保护反应, 生成 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸;

3) 将步骤 2) 反应液的 pH 调整至 2 ~ 4, 取有机相, 依次经水和盐水洗涤, 再经干燥、过滤, 得到 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸;

所述酰化试剂为酰氯 RCOCl 或氯甲酸酯 RCOCl ; 所述酰氯 RCOCl 中的 R 基团为叔丁基氧基; 所述氯甲酸酯 RCOCl 中的 R 基团为叔丁基氧基;

所述含氮的有机碱为三乙胺、二异丙基乙基胺、三丁胺、1,8- 二氮杂环 [5,4,0] 十一烯 -7 或 1,5- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬 -5- 烯的中任一种;

所述溶解吡唑 -3- 羧酸叔丁酯的溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、乙醚、甲基四氢呋喃、叔丁基甲基醚、二氧六环、乙酸乙酯、苯、甲苯中的任一种;

所述酸为 1 ~ 12M 盐酸、0.5 ~ 6M 硫酸或体积百分数为 50 ~ 100% 的三氟乙酸水溶液中的任一种。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于溶解吡唑 -3- 羧酸叔丁酯的溶剂为二氯甲烷。

5. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于将 1- 酰化衍生物洗涤后, 经过干燥、过滤, 得到 1- 酰化衍生物纯品, 再将 1- 酰化衍生物纯品与酸发生脱保护反应。

6. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于在所述步骤 1) 中吡唑 -3- 羧酸叔丁酯与酰化试剂的投料摩尔比为 1 : 1 ~ 1.5; 吡唑 -3- 羧酸叔丁酯与含氮的有机碱的投料摩尔比为 1 : 1.2 ~ 2。

7. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于在所述步骤 2) 中 1- 酰化衍生物与酸的投料摩尔比为 1 : 1.5 ~ 10。

抗病毒化合物中间体 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种化合物的化学合成方法,特别是具有抗病毒化合物的中间体的制备方法,属于有机合成领域。

背景技术

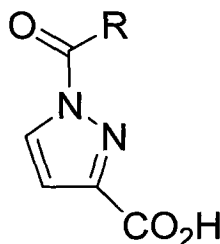
[0002] 作为抗病毒药物的核苷类化合物一般都以嘌呤,鸟嘌呤,嘧啶以及其类似物等为碱基,他们作为抗病毒药物常常在最初的使用阶段有较好的抗病毒效果,但随着用药时间的增加,会产生不同程度的耐药性,或停药后出现病情的反弹。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供可作为抗病毒药物或农药合成的一种低耐药性的中间体化合物——1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸。

[0004] 本发明所述 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸的分子结构式为:

[0005]



[0006] 式中,R为:C1-C20的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃基,或者C1-C20的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃氧基。

[0007] 本发明所述化合物可作为抗乙肝病毒药物和抗病毒农药生产的中间体,例如,它是烟酸受体 GPR109a 的高亲和力的激动剂 (Skinner, P. J ;BMCL ;17 (20) ;5620 ;2007), 另外对 DNA 片段具有特殊的结合能力 (Laemmli, Ulrich ;US2002169296 ;07/11/2001)。由于 R 基团的多种选择,在组合化学中本发明化合物可用来引入多样性;由于杂环的取代具有加速药物分子新陈代谢作用,在药物化学中本发明化合物可用来进行构效关系的研究。本发明产品与其他核苷类化合物一样具有特异性的结合 NDA 和 RNA 的能力,并且具有更好的伪饰性,能够阻断 RNA 聚合酶的活性,对于病毒的复制有很好的阻断作用,同时具有好的抗耐药性,利于长期使用。

[0008] 本发明的另一目的是提供上述化合物的制备方法。

[0009] 先将吡唑 -3- 羧酸苄酯与酰化试剂和含氮的有机碱反应,生成 1- 酰化衍生物,再将 1- 酰化衍生物在氢气氛和钯催化剂作用下发生氢解脱去苄基,得到 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸。

[0010] 具体操作步骤是:

[0011] 1) 将吡唑 -3- 羧酸苄酯溶于溶剂,加入含氮的有机碱、酰化试剂,在催化剂 N,N-二甲基吡啶的作用下,于 0℃ 至溶剂沸点的温度条件搅拌下反应;

[0012] 2) 将以上反应液洗涤后,经干燥、过滤后,得到 1- 酰化衍生物,经重结晶或柱层析分离纯化得到 1- 酰化衍生物纯品;

[0013] 3) 将 1- 酰化衍生物纯品溶于溶剂,加入钯催化剂,在氢气氛和 22°C 至溶剂沸点的温度条件下,搅拌反应;

[0014] 4) 将步骤 3) 的反应液经过滤后,得到 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸。

[0015] 其中,所述步骤 1) 的溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、乙醚、甲基四氢呋喃、叔丁基甲基醚、二氧六环、乙酸乙酯、苯、甲苯中的任一种。

[0016] 所述酰化试剂为二叔丁基二碳酸酯、酰氯 RCOCl 和氯甲酸酯 RCOCl 中的任一种;所述酰氯 RCOCl 中的 R 基团为 C1-C20 的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃基;所述氯甲酸酯 RCOCl 中的 R 基团为 C1-C20 的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃氧基。

[0017] 所述含氮的有机碱为三乙胺、二异丙基乙基胺、三丁胺、1,8- 二氮杂环 [5,4,0] 十一烯 -7 (DBU)、1,5- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬 -5- 烯 (DBN) 中的任一种。

[0018] 所述钯催化剂为钯碳或氢氧化钯碳。

[0019] 所述步骤 3) 的溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氧六环、甲醇、乙醇、异丙醇中的任一种。

[0020] 考虑溶剂的类型(质子或非质子溶剂)和溶解度有关,当所述溶解吡唑 -3- 羧酸苄酯的溶剂为二氯甲烷时,优选的酰化试剂为氯甲酸酯。

[0021] 同理,当所述溶解吡唑 -3- 羧酸苄酯的溶剂为乙腈时,优选的酰化试剂为二叔丁基二碳酸酯。

[0022] 为了节约生产成本,投料时,所述步骤 1) 中吡唑 -3- 羧酸苄酯与酰化试剂的投料摩尔比为 1 : 1 ~ 1.5,吡唑 -3- 羧酸苄酯与含有机碱的投料摩尔比为 1 : 1.2 ~ 2。

[0023] 所述步骤 3) 中钯催化剂占总反应液的质量百分数为 1 ~ 15%。

[0024] 从 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸的母体吡唑 -3- 羧酸可看作一种氨基酸,但由于其芳香性,1- 位 N 的碱性和亲核性弱于普通的胺基。由于吡唑 -3- 羧酸的上述特殊性,以及分子中游离羧基的存在,吡唑 -3- 羧酸直接酰化无法得到 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸。例如,按照公知技术保护氨基酸的方法,吡唑 -3- 羧酸在碱存在下用二叔丁基二碳酸酯处理,只能回收原料,检测不到 1- 叔丁氧羰基 - 吡唑 -3- 羧酸的生成。

[0025] 通过研究,发现一种 1- 酰化 - 吡唑 -3- 羧酸酯的正交脱保护方法,即羧基由苄基保护的吡唑 -3- 羧酸酯酰化生成的 1- 酰化衍生物可在氢解条件下高选择性脱去苄基,得到游离羧酸——1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸,即以上制备的技术方案。该制备方法适用的 R 基团范围包括 :C1-C20 直链、支链或环状的饱和或不饱和烃基;以及 C1-C20 直链、支链或环状的饱和或不饱和烃氧基,但不包括苄氧基等对氢解敏感的基团。

[0026] 本发明制备过程的优越性和产品的优越性体现在:

[0027] 从本发明的化合物出发,合成抗病毒有效的先导化合物,合成步骤短,操作条件温和便捷,同时可以通过本发明的化合物出发合成不同的该类活性的化合物,可用于进一步合成。另外,该化合物的制备涉及到正交水解冲突的问题,本发明通过可在氢解条件下高选择性脱去苄基,得到游离羧酸——1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸。

附图说明

[0028] 图 1 为本发明的两步反应步骤。

具体实施方式

[0029] 一、本发明 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸的两步反应制备方法, 见图 1 所示。

[0030] 步骤一具体方法:

[0031] 1、将吡唑 -3- 羧酸苄酯 (II) 溶于溶剂, 加入含氮的有机碱、酰化试剂, 在催化剂 N, N- 二甲基吡啶的作用下, 于 0°C 至溶剂沸点的温度条件搅拌下反应。投料时, 吡唑 -3- 羧酸苄酯与酰化试剂的摩尔比为 1 : 1 ~ 1.5, 吡唑 -3- 羧酸苄酯与含有机碱的摩尔比为 1 : 1.2 ~ 2。

[0032] 2、将以上反应液洗涤后, 经干燥、过滤后, 得到 1- 酰化衍生物 (III) 粗品, 经重结晶或柱层析分离纯化得到 1- 酰化衍生物 (III) 纯品。

[0033] 步骤二具体方法:

[0034] 1、将 1- 酰化衍生物 (III) 纯品溶于溶剂, 加入钨催化剂, 在氢气氛和 22°C 至溶剂沸点的温度条件下, 搅拌反应。

[0035] 2、将制得的反应液经过滤后, 得到 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸 (I) 粗产品, 经重结晶或柱层析分离得到产物 1- 酰基 - 吡唑 -3- 羧酸 (I) 纯品。

[0036] 实施例:

[0037] 1、制备 1- 叔丁氧羰基 - 吡唑 -3- 羧酸苄酯 (III)

[0038] 将 0.142 克吡唑 -3- 羧酸苄酯溶于 3 毫升乙腈, 室温下加入 0.07 克含氮的有机碱三乙胺、0.229 克酰化试剂二叔丁基二碳酸酯和 0.009 克催化剂 N, N- 二甲基吡啶, 搅拌反应 40 分钟, 薄层层析显示原料消失, 反应结束。

[0039] 以上反应液依次用稀酸、稀碱、水和盐水洗涤后, 再经过干燥、过滤, 得到浓缩的 1- 叔丁氧羰基 - 吡唑 -3- 羧酸苄酯 (III) 粗产品。

[0040] 将 1- 叔丁氧羰基 - 吡唑 -3- 羧酸苄酯 (III) 粗产品经重结晶或柱层析分离纯化得到产物 1- 叔丁氧羰基 - 吡唑 -3- 羧酸苄酯纯品 0.204 克, 96% 产率, 白色晶体。

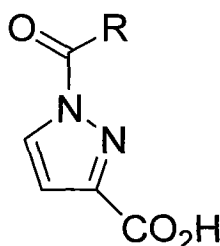
[0041] 以上产物通过核磁氢谱鉴定, 各项指标为:

[0042] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.11 (d, 1H, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.50-7.30 (m, 5H), 6.88 (d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 5.39 (s, 2H), 1.66 (s, 9H)。

[0043] 进一步地证实了通过将吡唑 -3- 羧酸苄酯 (II) 与酰化试剂和含氮的有机碱反应, 已生成 1- 酰化衍生物——1- 叔丁氧羰基 - 吡唑 -3- 羧酸苄酯。

[0044] 以同样的方法, 采用不同的含氮的有机碱、溶剂和酰化试剂可制备不同的 1- 酰化衍生物 (III), 分子结构式为:

[0045]



[0046] 式中, R 为 :C1-C20 的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃基, 或者 C1-C20 的直链

或支链或环状的饱和或不饱和烃氧基。

[0047] 含氮的有机碱可以选用为三乙胺、二异丙基乙基胺、三丁胺、1,8-二氮杂环 [5,4,0] 十一烯 -7 (DBU)、1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬 -5-烯 (DBN) 的任一种。

[0048] 吡唑 -3-羧酸苄酯的溶剂可以用二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、四氢呋喃、乙醚、甲基四氢呋喃、叔丁基甲基醚、二氧六环、乙酸乙酯、苯、甲苯中的任一种替代。

[0049] 酰化试剂可以为二叔丁基二碳酸酯、酰氯 RCOCl 和氯甲酸酯 RCOCl 中的任一种。酰氯 RCOCl 中的 R 基团可以为 C1-C20 的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃基；氯甲酸酯 RCOCl 中的 R 基团可以为 C1-C20 的直链或支链或环状的饱和或不饱和烃氧基。

[0050] 另一优选方案是：当溶剂为二氯甲烷时，酰化试剂采用氯甲酸酯。

[0051] 2、制备 1-叔丁氧羰基 - 吡唑 -3-羧酸

[0052] 将以上获得的 0.199 克 1-叔丁氧羰基 - 吡唑 -3-羧酸苄酯溶于 6 毫升甲醇，22℃ 至 26℃ 的温度条件下加入 0.020 克 10% 钨碳催化剂钨碳或氢氧化钨碳，常压氢气氛下搅拌反应 45 分钟，薄层层析显示原料消失，反应结束。其中，投料时，钨催化剂占总反应液的质量百分数为 1 ~ 15%。

[0053] 以硅藻土过滤反应液，使滤液浓缩，再经重结晶或柱层析分离，得产物 1-叔丁氧羰基 - 吡唑 -3-羧酸 0.140 克，100% 产率，白色晶体。

[0054] 以同样的方法，采用乙酸乙酯、四氢呋喃、二氧六环、甲醇、乙醇、异丙醇中的任一种作为溶剂可制备不同的 1-酰基 - 吡唑 -3-羧酸 (I)。

[0055] 二、应用：

[0056] 化合物 1-叔丁氧羰基 - 吡唑 -3-羧酸可作为药物和农药生产的中间体，例如，它是烟酸受体 GPR109a 的高亲和力的激动剂 (Skinner, P. J.; BMCL; 17 (20); 5620; 2007)，另外对 DNA 片段具有特殊的结合能力 (Laemml, Ulrich; US2002169296; 07/11/2001)，它的衍生物具有抗丙肝病毒 NS5B RNA 聚合酶的作用，其 ID50 可以达到 0.3 μm ，具有很好的抗病毒活性 (Deng, Yongqi; Shipp, Gerald W.; Wang, Tong; Popovici-Muller, Janeta; Rosner, Kristin E.; Siddiqui, M. Arshad; Duca, Jose; Cooper, Alan B.; Cable, Michael. Discovery of 4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones as potent inhibitors of hepatitis C virus polymerase. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters* (2009), 19(18), 5363-5367.), (Paruch, Kamil; Guzi, Timothy J.; Dwyer, Michael P.; Shipp, Gerald W. Preparation of a novel class of pyrazolopyrimidines as inhibitors of protein and checkpoint kinases useful in treatment and prophylaxis of HCV infection and other diseases such as cancer. U. S. Pat. Appl. Publ. (2006), 240pp., Cont.-in-part of U. S. Ser. No. 452,400), (Shipp, Gerald W., Jr.; Rosner, Kristin E.; Popovici-Muller, Janeta; Deng, Yongqi; Wang, Tong; Curran, Patrick J. Preparation of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds as antiviral agents against hepatitis C virus (HCV) infection. PCT Int. Appl. (2003), 249pp. CODEN: PIXXD2W0 2003101993A120031211)。在使用该化合物片段运用在抗乙肝病毒的活性测试中，也发现有很好的生物活性，且其耐药性低，利于长期使用。

[0057] 由于 R 基团的多种选择，在组合化学中化合物 I 可用来引入多样性；由于杂环的取代具有加速药物分子新陈代谢作用，在药物化学中 I 可用来进行构效关系的研究。

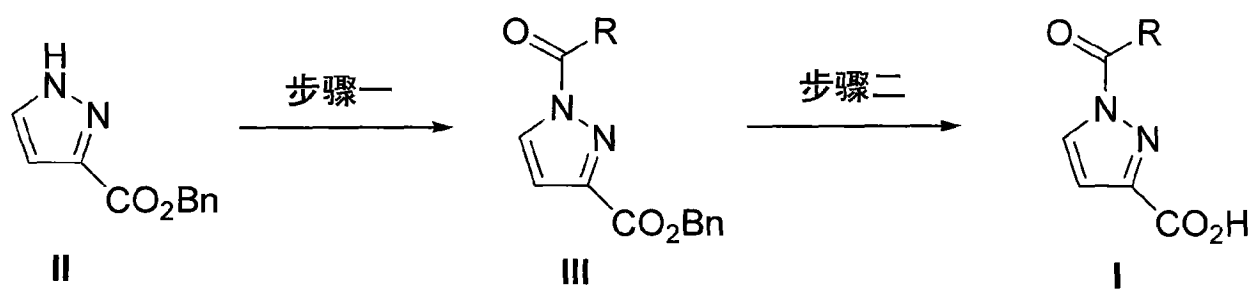


图 1