



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110698395 B

(45) 授权公告日 2021.05.25

(21) 申请号 201911004466.8

CN 106699596 A, 2017.05.24

(22) 申请日 2019.10.22

CN 101910168 A, 2010.12.08

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110698395 A

Helio G. Bonacorso, 等. Convergent synthesis and cytotoxicity of novel trifluoromethyl-substituted (1H-pyrazol-1-yl) (quinolin-4-yl) methanones. 《Journal of Fluorine Chemistry》. 2016, 31-40.

(43) 申请公布日 2020.01.17

(73) 专利权人 杭州百诚医药科技股份有限公司

地址 311103 浙江省杭州市余杭区余杭经济技术开发区振兴东路9号一号楼 B203

Takahiro Sato, 等. Discovery of 3-(3-cyano-4-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole, FYX-051-a xanthine oxidoreductase inhibitor for the treatment of hyperuricemia. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2009, 第16卷 6225-6229.

(72) 发明人 李召勇 赵新正 杨美玲 李艳芹

审查员 王茜

(51) Int. Cl.

C07D 213/86 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107652271 A, 2018.02.02

CN 104803879 A, 2015.07.29

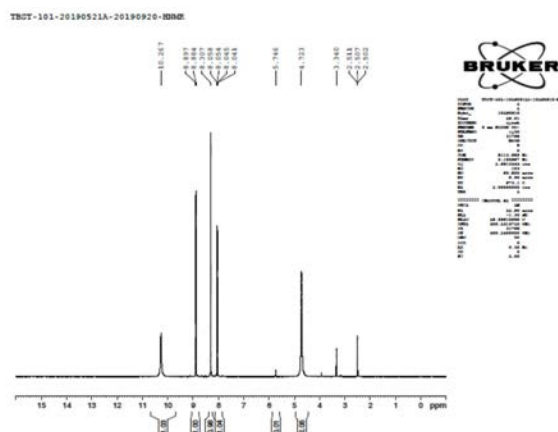
权利要求书1页 说明书5页 附图6页

(54) 发明名称

一种托吡司特的中间体的制备方法

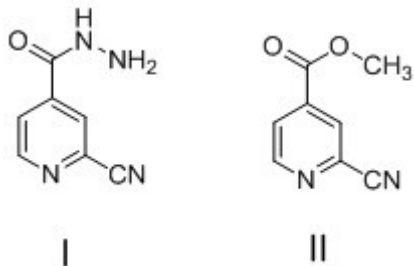
(57) 摘要

本发明公开了一种托吡司特中间体的制备方法, 该中间体为2-氰基异烟肼, 所述方法为是将2-氰基异烟酸R酯与肼酸盐在碱作用下发生取代反应, 生成托吡司特的中间体2-氰基异烟肼。本发明所提供的方法的有益效果主要体现在操作方便、原料便宜易得、收率及纯度较高。



1. 一种托吡司特中间体的制备方法,所述中间体为2-氰基异烟肼,其结构式如式(I)所示,其特征在于,包括如下步骤:

将如式(II)所示的2-氰基异烟酸R酯溶于反应溶剂A中,在0℃下一次性加入肼单盐酸盐,搅拌2.5小时,控温0~5℃下滴加氢氧化钠,保温反应2~10小时,反应结束后,抽滤,滤饼用溶剂B打浆,抽滤,干燥,得式(I)所示的2-氰基异烟肼;



其中,所述的2-氰基异烟酸R酯为2-氰基异烟酸甲酯;所述的溶剂A、溶剂B均选自乙醇;所加入的2-氰基异烟酸R酯与肼单盐酸盐的摩尔比为1:1。

一种托吡司特的中间体的制备方法

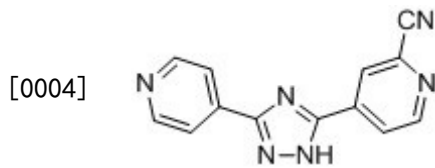
技术领域

[0001] 本发明涉及一种托吡司特中间体的制备方法。

背景技术

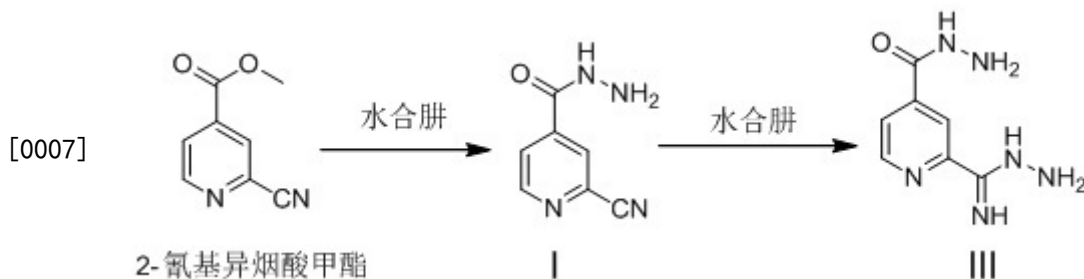
[0002] 托吡司特(Topiroxostat)是日本富士药品株式会社和三和化学研究所研发的一种非嘌呤型选择性黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,可选择性、可逆性地抑制黄嘌呤氧化还原酶,降低血清尿酸值。2013年8月被日本PMDA批准上市。用于治疗痛风、高尿酸血症。

[0003] 托吡司特的化学名:(5-(2-氰基-4-吡啶基)-3-(4-吡啶基)-1,2,4-三唑),结构式如下:



[0005] 托吡司特(Topiroxostat)

[0006] 目前CN201710939134.3、Chinese Journal of Pharmaceuticals 2016,47(7)等文献报道了以2-氰基异烟甲酯与水合肼制备托吡司特中间体2-氰基异烟肼。其中专利CN201710939134.3中路线存在的缺点为后处理繁琐,能耗高,收率为76.5%~85%,收率较低,易发生如下副反应,生成副产物III,后续影响托吡司特的纯度与收率;Chinese Journal of Pharmaceuticals 2016,47(7)的路线中存在的缺点为水合肼用量较大和收率低。因此,寻找一条操作方便、能耗低、收率高的一种托吡司特中间体2-氰基异烟肼(I)的制备方法。



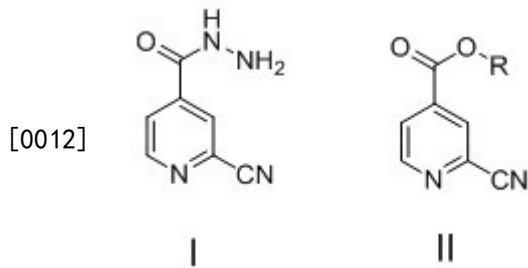
发明内容

[0008] 针对现有工艺的不足,本发明提供一种操作方便、能耗低、收率及纯度高的一种托吡司特中间体2-氰基异烟肼(I)的制备方法。

[0009] 本发明的技术方案如下:

[0010] 所述中间体为2-氰基异烟肼,其结构式如式(I)所示,其特征在于包括如下步骤:

[0011] 1)将如式(II)所示的2-氰基异烟酸R酯溶于反应溶剂A中,在-10~50℃下一次性加入肼酸盐,搅拌1~10小时,在-10~30℃下滴加碱保温反应2~10小时,反应结束后,抽滤,滤饼用溶剂B打浆,抽滤,干燥得式(I)所示的2-氰基异烟肼。



[0013] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的2-氰基异烟酸R酯(II)选择2-氰基异烟酸甲酯、2-氰基异烟酸乙酯、2-氰基异烟酸异丙酯、2-氰基异烟酸丁酯的任意一种或几种。

[0014] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的反应溶剂A选择甲醇、乙醇、异丙醇、特戊醇、丁醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜的任意一种或几种,有机溶剂A的体积为2-氰基异烟酸R酯的质量2~30倍,优选为3~10倍。

[0015] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的胍酸盐选自二盐酸胍、胍单盐酸盐、一氢溴酸胍、胍硫酸盐、乙酸胍、叔丁基胍盐酸盐的任意一种或几种。

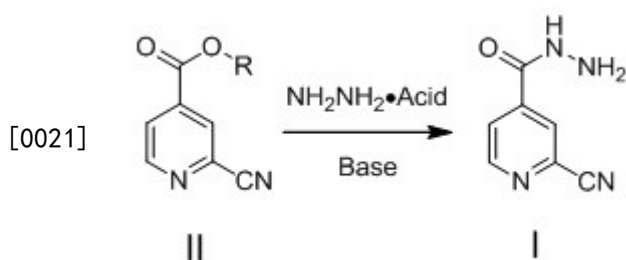
[0016] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的碱选自氨水、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾、吡啶、三乙胺、三正丙胺、三正戊胺、N,N-二异丙基乙胺的任意一种或几种。

[0017] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的2-氰基异烟酸R酯:胍酸盐:碱的摩尔比为1:(1~3):(1~4)。

[0018] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的打浆溶剂B选自甲醇、乙醇、异丙醇、特戊醇、丁醇、四氢呋喃、水的任意一种或几种,打浆溶剂B的体积为2-氰基异烟酸R酯的质量2~10倍,优选为2~7倍。

[0019] 所述的托吡司特中间体的制备方法,其特征在于步骤1)中的反应温度为-10~30℃,反应时间为2~10小时。

[0020] 本发明的反应路线如下:



[0022] 本发明所提供的一条种托吡司特中间体2-氰基异烟胍的制备方法,以解决副产物多与收率低的问题。

附图说明

[0023] 图1为化合物(I) ¹H NMR图谱。

[0024] 图2-1、图2-2、图2-3均为化合物(I) LC-MS图谱。

[0025] 图3为化合物(III) ¹H NMR图谱。

[0026] 图4-1、图4-2均为化合物(III) LC-MS图谱。

[0027] 具体实例方式

[0028] 以下实施例有助于理解本发明,但不限于本发明的内容。

[0029] 实施例1:

[0030] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mL乙醇、2-氰基异烟酸甲酯(30.0g,0.19 mol),在0℃下一次性加入胍单盐酸盐(12.67g,0.19 mol),在0℃下搅拌2.5小时,在0℃下滴加150.0mL水,滴加3%氢氧化钠溶液,调节pH值为7~8,保温搅拌2小时,减压抽滤,用60.0mL乙醇打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)28.4g,黄色固体,收率:94.6%,HPLC:97.1%。

[0031] 实施例2:

[0032] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mL乙醇、2-氰基异烟酸甲酯(30.0g,0.19mol),在0℃下一次性加入胍单盐酸盐(14.4g,0.21mol),在0℃下搅拌2.5小时,移至冰水浴中,控温0~5℃,滴加3%氢氧化钠溶液,调节pH值为7~8,保温搅拌2小时,减压抽滤,用60.0mL乙醇打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)28.9g,黄色固体,收率:96.3%,HPLC:98.6%。

[0033] 实施例3:

[0034] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mLDMF、2-氰基异烟酸甲酯(30.0g,0.17mol),室温搅拌,在0℃下一次性加入胍单盐酸盐(14.4g,0.21mol),在0℃下搅拌2.5小时,在0℃下滴加150.0mL水,滴加3%氢氧化钠溶液,调节pH值为7~8,保温搅拌2小时,减压抽滤,用60.0mL乙醇打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)26.7g,黄色固体,收率:90.0%,HPLC:99.2%。

[0035] 实施例4:

[0036] 向250mL的三口烧瓶中,加入130mL甲醇、2-氰基异烟酸乙酯(30.0g,0.17mol),室温搅拌,室温下一次性加入胍单盐酸盐(13.0g,0.19 mol),在25℃下搅拌3小时,移至冰水浴中,控温0~5℃,滴加150.0mL水,滴加3%氢氧化钾溶液,控温0~5℃,PH值为7~8,保温搅拌3小时,减压抽滤,用60.0mL水打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)26.7g,黄色固体,收率:97.0%,HPLC:99.2%。

[0037] 实施例5:

[0038] 向250mL的三口烧瓶中,加入90mLDMF、2-氰基异烟酸乙酯(30.0g,0.17mol),在0℃下一次性加入胍单盐酸盐(12.3g,0.18mol),在0℃下搅拌2小时,控温5~10℃,滴加三乙胺,滴加150.0mL甲醇,控温5~10℃,pH值为7~8,保温搅拌3小时,减压抽滤,用55.0mL水打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)27.3g,黄色固体,收率:91.1%,HPLC:99.0%。

[0039] 实验例6:

[0040] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mL四氢呋喃、2-氰基异烟酸丙酯(30.0g,0.16mol),室温搅拌,室温下一次性加入一氢溴酸胍(17.8g,0.17mol),25℃下搅拌4小时,控温0~5℃,滴加正丙胺,滴加150.0mL水,控温0~5℃,pH值为7~8,保温搅拌5小时,减压抽滤,用70.0mL四氢呋喃打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)25.6g,黄色固体,收率:92.7%,HPLC:98.5%。

[0041] 实验例7:

[0042] 向250mL的三口烧瓶中,加入100mL甲醇、2-氰基异烟酸乙酯(30.0g,0.17mol),室温搅拌,室温下一次性加入胍硫酸盐(23.8g,0.18mol),25℃下搅拌1小时,控温5~10℃,滴加N,N-二异丙基乙胺,滴加150.0mL水,控温5~10℃,pH值为7~8,保温搅拌4小时,减压抽滤,用80.0mL水打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)25.7g,黄色固体,收率:93.4%,HPLC:98.8%。

[0043] 实验例8:

[0044] 24.6g,黄色固体,收率:89.4%,HPLC:93.1%。

[0045] 向250mL的三口烧瓶中,加入130mL异丙醇、2-氰基异烟酸乙酯(30.0g,0.17mol),在25℃下一次性加入乙酸胍(23.9g,0.26mol),保温搅拌7小时,控温5~10℃,滴加3%碳酸钠溶液,调pH为7~8,保温搅拌9小时,减压抽滤,用75.0mL水打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)

[0046] 实验例9:

[0047] 向250mL的三口烧瓶中,加入100mL特戊醇、2-氰基异烟酸丙酯(30.0g,0.16mol),在15℃下一次性加入一氢溴酸胍(27.1g,0.24mmol),保温搅拌3小时,控温0~5℃,滴加三乙胺,pH值为7~8,滴加120mL水,保温搅拌7小时,减压抽滤,用80.0mL水打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)24.6g,黄色固体,收率:95.7%,HPLC:98.5%。

[0048] 对比例1

[0049] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mL乙醇、2-氰基异烟酸甲酯(30.0g,0.19 mol),在-15℃下滴加9.5g水合胍(12.67g,0.19 mol),30分钟滴毕,在-15℃下搅拌反应2.5小时,TLC监测反应终点,停止反应,在-10℃下滴加150.0mL水,保温搅拌2小时,减压抽滤,用60.0mL乙醇水打浆,减压抽滤,在45℃真空干燥箱中干燥,得2-氰基异烟胍(I)21.6g,黄色固体,收率:72.0%,HPLC:93.5%。

[0050] 对比例2

[0051] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mL乙醇、2-氰基异烟酸甲酯(30.0g,0.19mol),在60℃下一次性加入胍单盐酸盐(14.4g,0.21mol),在60℃下搅拌2.5小时,在0℃下滴加150.0mL水,滴加3%氢氧化钠溶液,调节pH值为7~8,保温搅拌2小时,减压抽滤,用60.0mL乙醇打浆,减压抽滤,得2-氰基异烟胍(I)20.4g,黄色固体,收率:68.0%,HPLC:89.7%。

[0052] 对比例3

[0053] 向250mL的三口烧瓶中,加入150mL乙醇、2-氰基异烟酸甲酯(30.0g,0.19mol),在0℃下一次性加入胍单盐酸盐(39.1g,0.57mol),在0℃下搅拌2.5小时,在0℃下滴加150.0mL水,滴加3%氢氧化钠溶液,调节pH值为7~8,保温搅拌2小时,减压抽滤,用60.0mL乙醇打浆,减压抽滤,得2-氰基异烟胍(I)14.3g,黄色固体,收率:47.7%,HPLC:74.9%。

[0054] 分析实验例1、实验例2、实验例3、对比例1、对比例2与对比例3所得到的反应产物,结果如表1所示:

[0055] 表1

实验例	用量	反应温度	反应溶剂	收率	HPLC 纯度
实验例 1	胍单盐酸盐 (1.0)	0°C	乙醇	94.6%	97.1%
实验例 2	胍单盐酸盐 (1.1)	0°C	乙醇	96.3%	98.6%
[0056] 实验例 3	胍单盐酸盐 (1.1)	0°C	DMF	90.0%	99.2%
对比例 1	水合胍 (1.0)	-15°C	乙醇	72.0%	93.5%
对比例 2	胍单盐酸盐 (1.1)	60°C	乙醇	68.0%	89.7%
对比例 3	胍单盐酸盐 (3.0)	0°C	乙醇	47.7%	74.9%

[0057] 化合物(I)的图谱表征:

[0058] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.72 (2H, s), 8.05 (1H, dd), 8.31 (1H, dd), 8.88 (1H, dd), 10.27 (1H, brs).

[0059] MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 163.2.

[0060] 化合物(III)的图谱表征:

[0061] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) : 4.62 (2H, brs), 5.43 (2H, brs), 5.78 (2H, s), 7.62-7.64 (1H, dd), 8.28 (1H, s), 8.58-8.59 (1H, d), 10.13 (1H, s).

[0062] MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195.3.

TEST-101-20190521A-20190920-HNMR

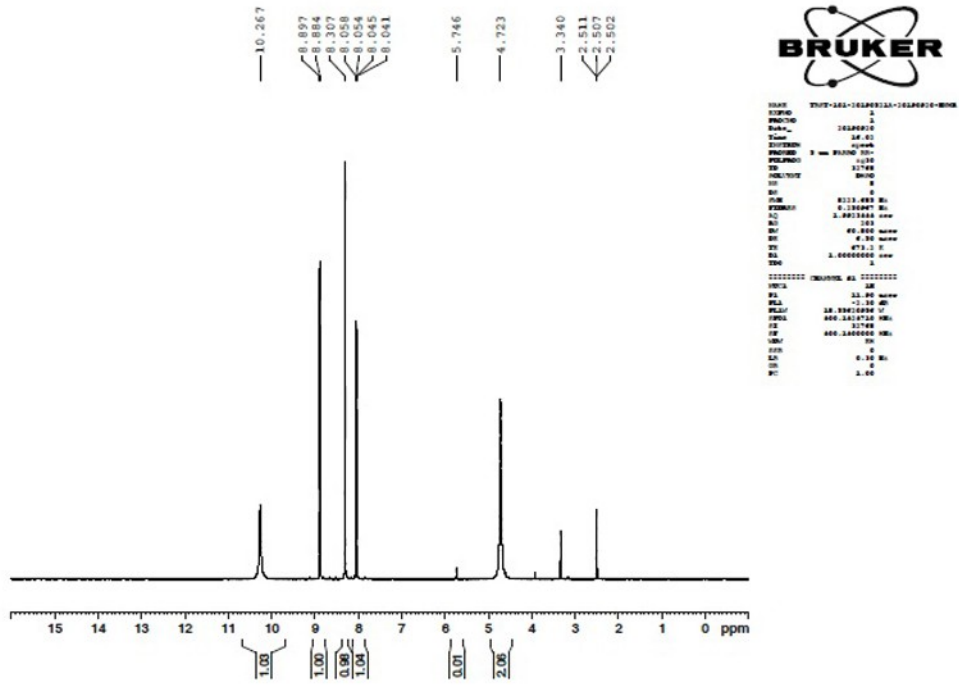


图1

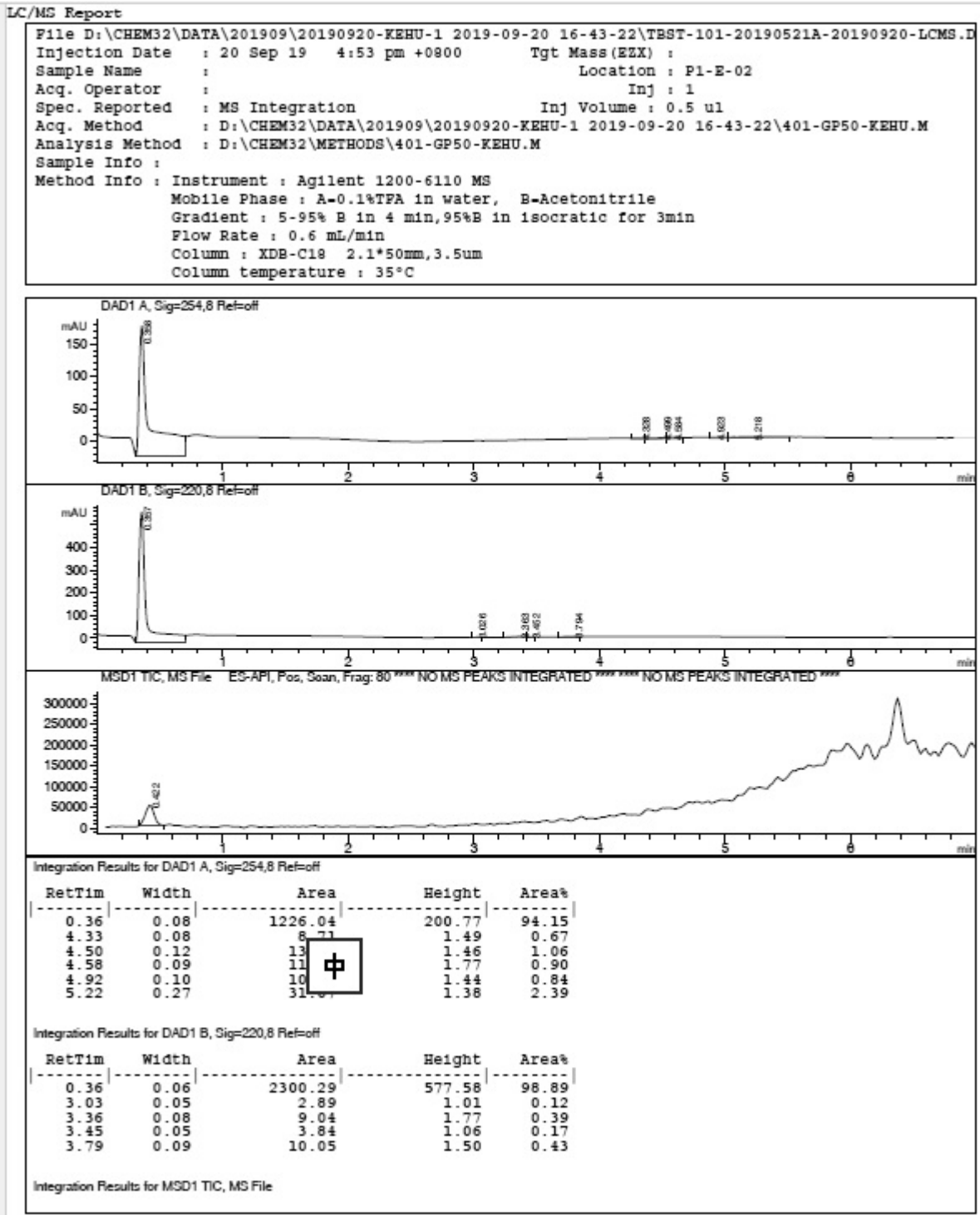


图2-1

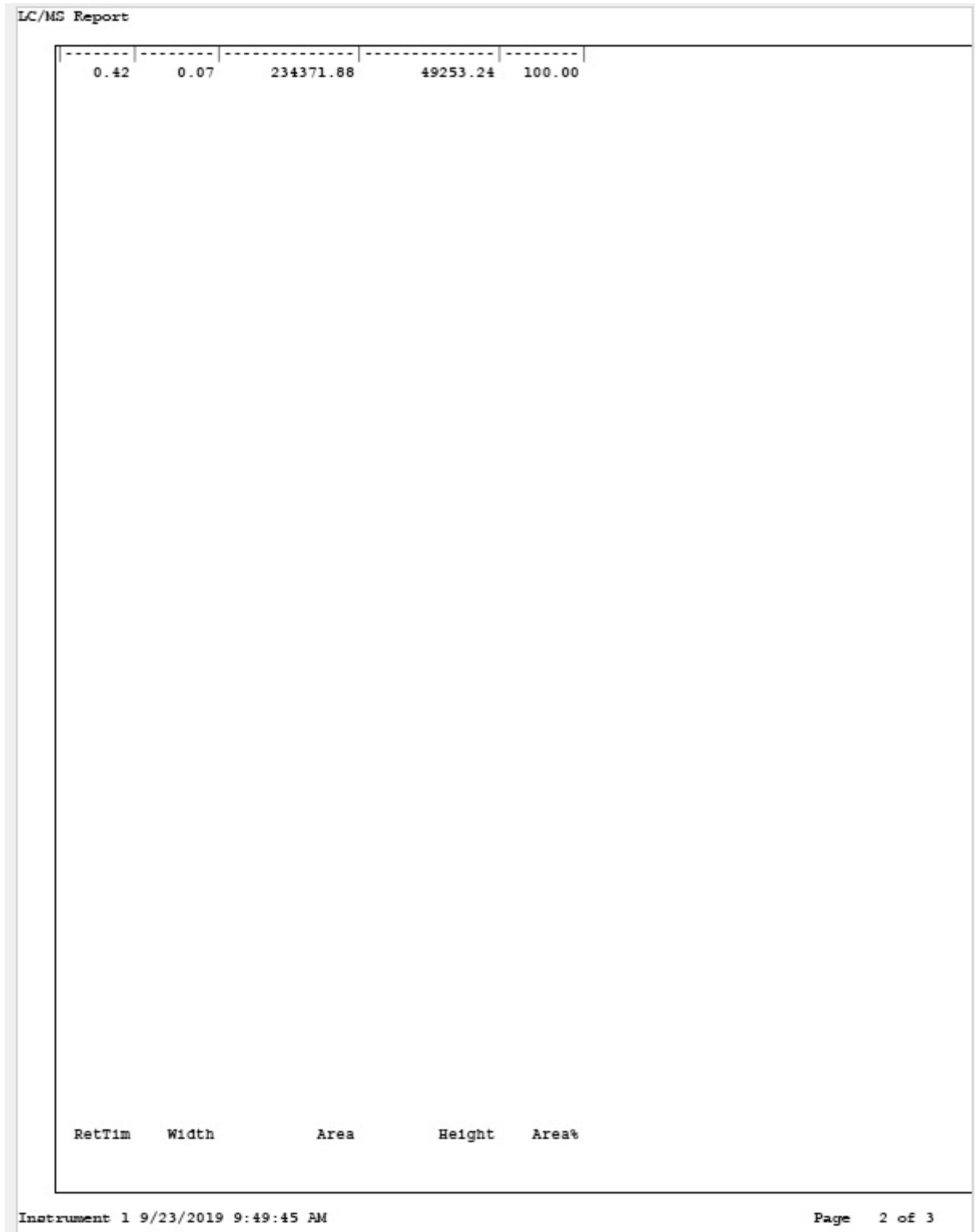


图2-2

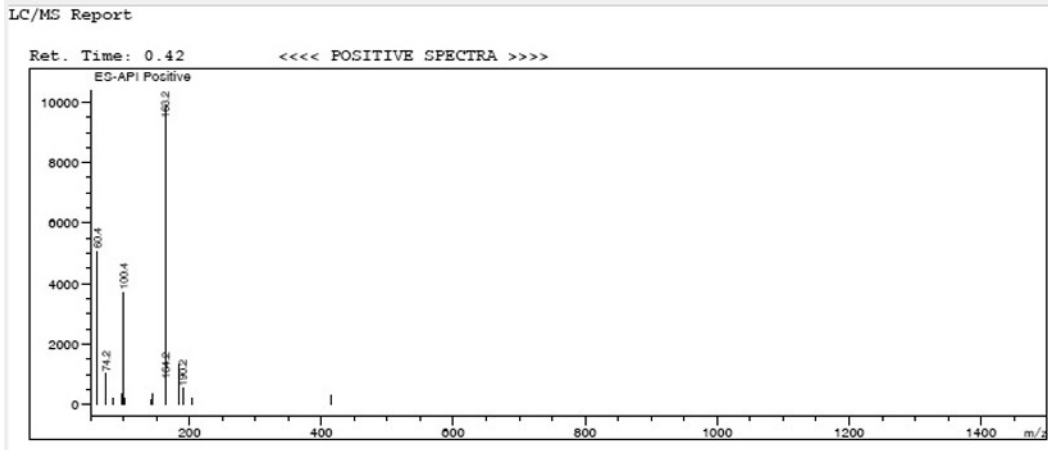


图2-3

TBST-101-Z3-20190122-20190124-HNMR

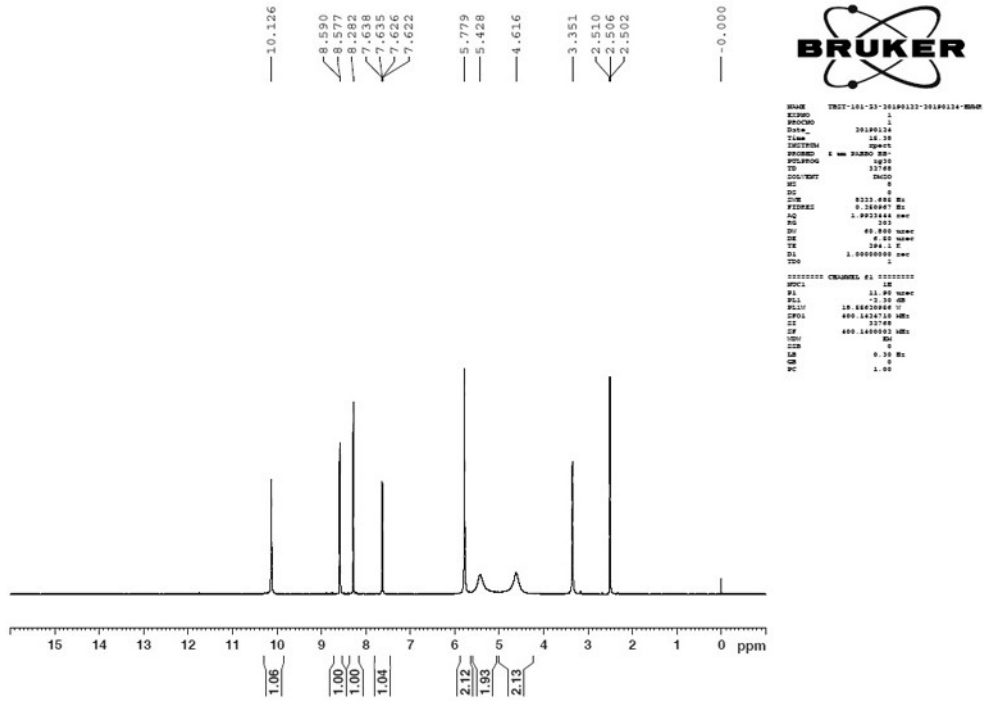


图3

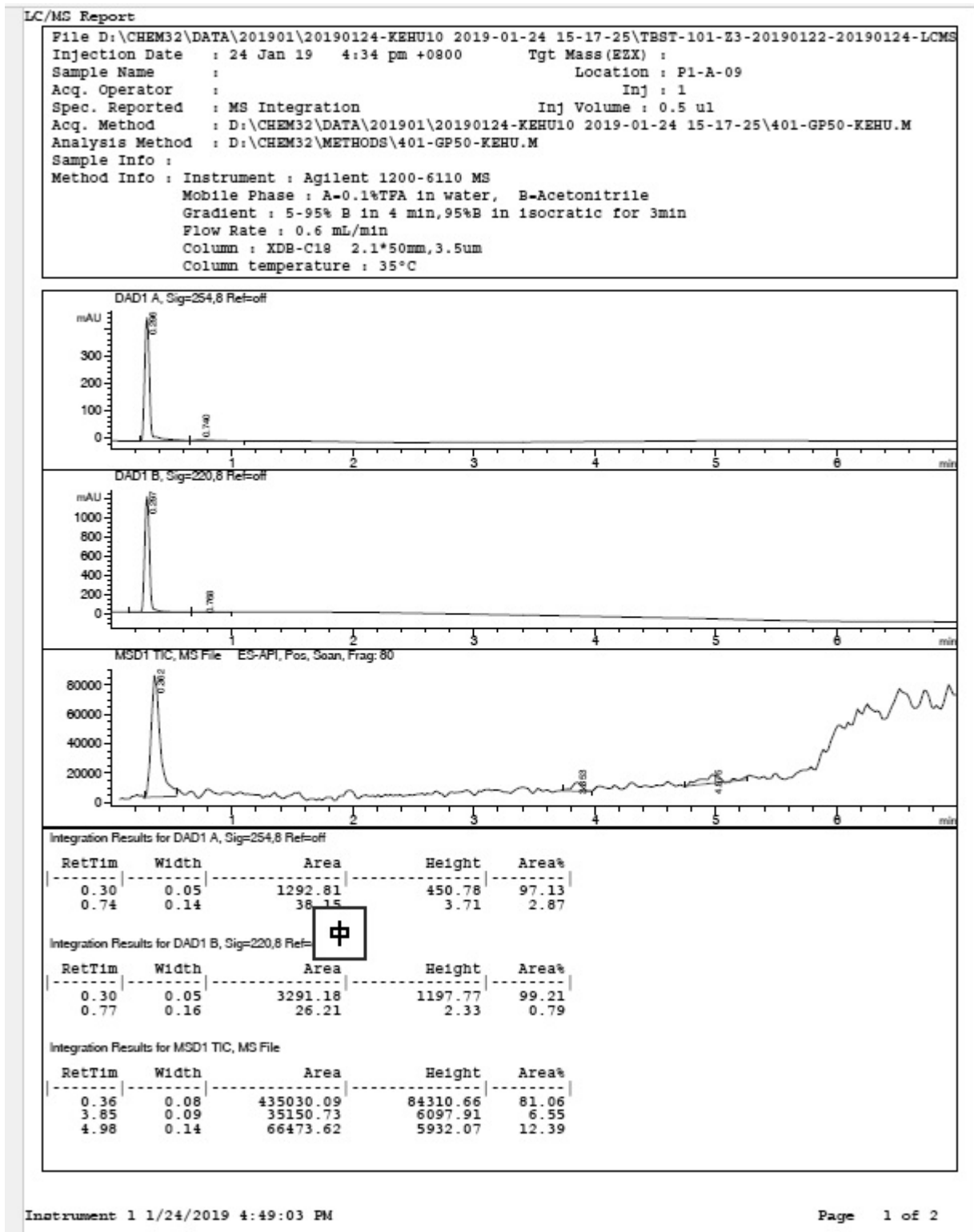


图4-1

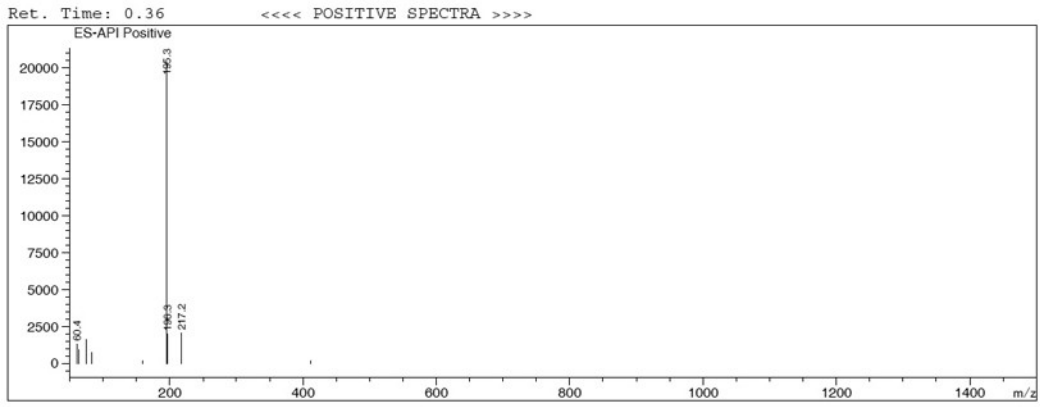


图4-2