



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113636973 A

(43) 申请公布日 2021.11.12

(21) 申请号 202111047083.6

(22) 申请日 2021.09.07

(71) 申请人 山东铂源药业有限公司

地址 251400 山东省济南市济阳县济北经济开发区强劲街

(72) 发明人 李太同 苏曼 梁辉 张庆涛

(74) 专利代理机构 济南诚智商标专利事务有限公司 37105

代理人 韩百翠

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法,该方法采用5-溴-2-硝基吡啶与哌嗪为起始原料,在醇类有机溶剂和水的混合溶剂中,以酸为催化剂通过亲核取代反应制备得到高纯度1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪,再与Boc酸酐在有机溶剂和水的存在下,以弱碱为缚酸剂,制备得到高纯度4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,再通过催化氢化,精制脱色,得到高纯度、浅色泽的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。该方法操作简便、对环境污染少、收率高、成本低、产品质量好,更适用于工业化生产。

1. 一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法,其特征是,包括以下步骤:

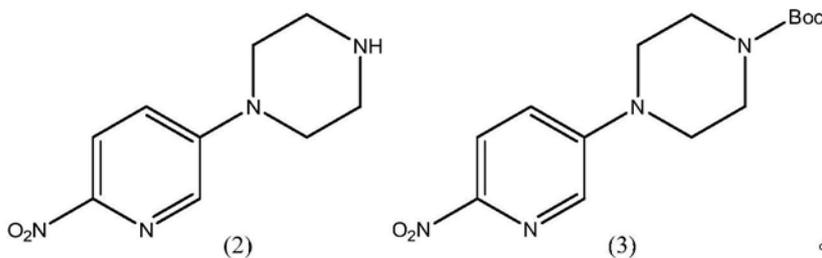
S1:在醇类有机溶剂与水的混合溶剂中,以酸为催化剂,5-溴-2-硝基吡啶和哌嗪反应生成化合物式(2)化合物的酸式盐,反应结束后,加水并通过共沸蒸馏回收溶剂,得到含有式(2)化合物酸式盐的水溶液,通过过滤除去不溶杂质,用碱调pH10以上,离心,得到高纯度的式(2)化合物湿品;

S2:式(2)化合物湿品在有机溶剂与水的混合溶剂中,在缚酸剂的存在下,与Boc酸酐反应,反应液后处理得到式(3)化合物;

S3:式(3)化合物在极性溶剂中,在催化剂和缚酸剂的存在下,催化氢化,后处理生成4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的粗品;

S4:将粗品加入水中,再加入酸以使固体溶解,活性炭脱色,用碱溶液调pH碱性,经过析晶、离心、洗涤、烘干,得到4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯纯品;

所述式(2)化合物、式(3)化合物的结构式如下:



2. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S1中,

所述酸为盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、醋酸、柠檬酸等的一种或两种的混合;

所述醇类有机溶剂为正丁醇、正戊醇、异戊醇、叔丁醇、仲丁醇、1-丙醇中的一种;其与水的体积比为10:0.3~5。

3. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S1中,

所述反应温度为50~100℃;

所述共沸回收溶剂,通过分批次补充水的方式,共沸蒸馏得到溶剂与水的混合物,通过分液分出有机溶剂和水,有机溶剂直接用于下一批反应,水用于下一批次物料共沸蒸馏。

4. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S2中,

所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、二异丙基乙胺、醋酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种;

所述有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、四氢呋喃、二氧六环中的一种。

5. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S2中的后处理为:升温至固体溶解后,静置分液,分出水层,有机层洗涤,减压浓缩,重结晶。

6. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S3中,

所述催化剂为钨碳、铂碳、雷尼镍中的一种;

所述缚酸剂为醋酸钠、醋酸钾、三乙胺、氨水、碳酸钠、碳酸氢钠中的一种。

7. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S3中,

所述极性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇中的一种;

反应温度为10~60℃。

8. 如权利要求1所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S3的后处理为:过滤,滤液减压浓缩至干,正庚烷重结晶。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的工业化制备方法,其特征是,步骤S4的酸为醋酸、甲酸、柠檬酸、草酸、丙酸中的一种。

一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法

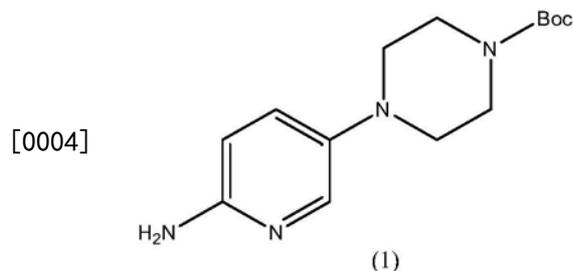
技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法。

背景技术

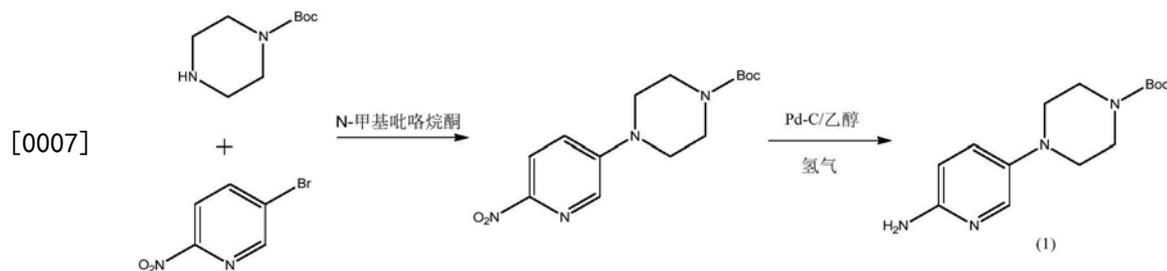
[0002] 帕布昔利布(Palbociclib),化学名为2-[(4-哌嗪基)苄基]-6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮,由辉瑞公司研制开发,2015年2月在美国率先批准上市,是一种周期蛋白-依赖激酶(CDK)4和6的抑制剂,主要通过调节细胞周期、抑制(CDK)4和6活性来阻止细胞由G1期到S期进而抑制DNA的合成,临床主要用于治疗晚期乳腺癌患者。

[0003] 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(式(1))是合成帕布昔利布的关键中间体,CAS号为571188-59-5,结构式为:



[0005] 文献报道的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成方法主要有以下两种:

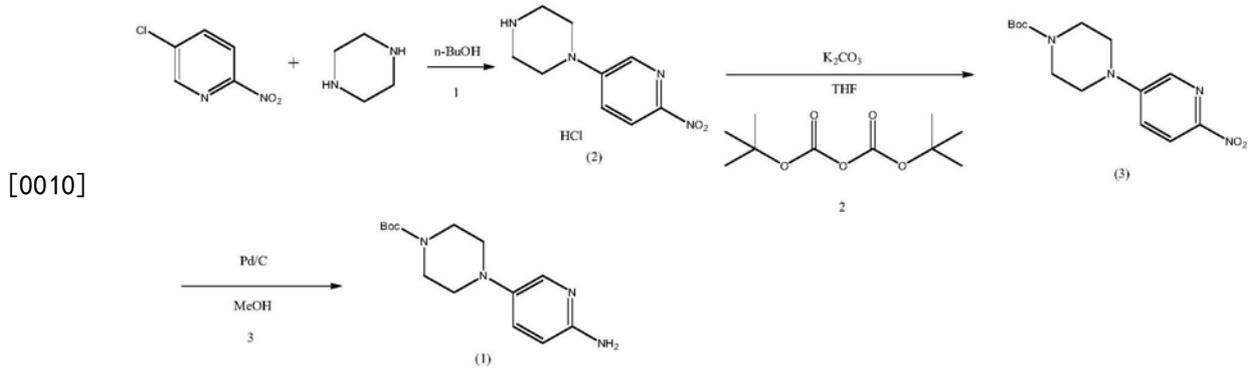
[0006] 方法一:Imaeda,Yasuhiro等人(Bioorganic&Medicinal Chemistry,16(6),3125-3140;2008)采用5-溴-2-硝基吡啶与1-Boc-哌嗪在N-甲基吡咯烷酮中反应,得到4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,再在乙醇中用钯碳催化氢化还原硝基得到目标产物,反应路线如下:



[0008] 该合成方法的路线短,收率尚可,但因制备1-Boc-哌嗪(哌嗪与Boc酸酐反应)的收率低,价格较高的Boc酸酐利用率低,三废多,不利于环保要求,造成1-Boc-哌嗪不仅价格高昂,而且含有大量的双-Boc-哌嗪,纯度低,致使上述反应成本高。

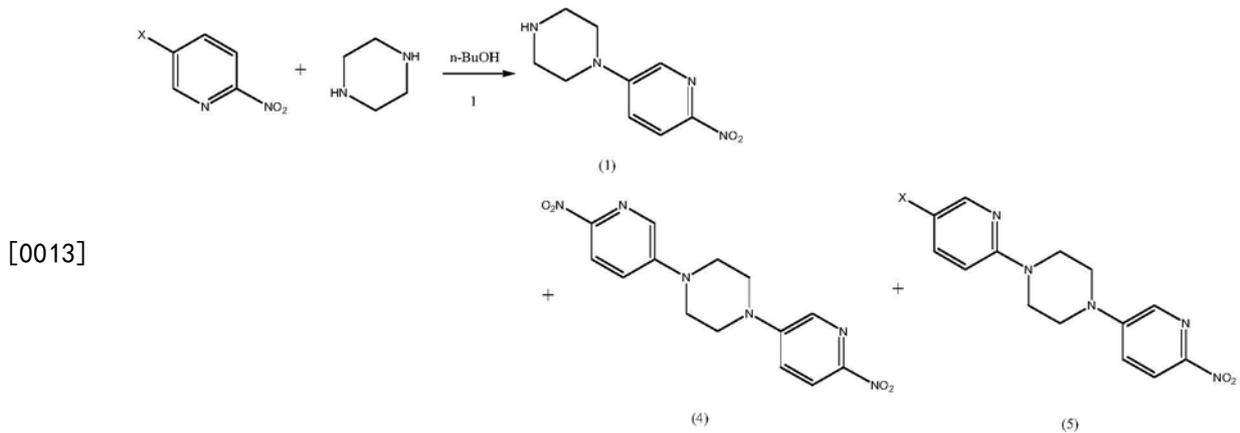
[0009] 方法二:JV卡列尼等人在中国专利CN105384741B中报道了5-氯-2-硝基吡啶首先与哌嗪在正丁醇中通过亲核取代反应得到1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪盐酸盐,再在四氢呋喃中,以碳酸钾做缚酸剂,与Boc酸酐反应,再通过催化还原,得到4-(6-氨基吡啶-3-基)哌

嗪-1-羧酸叔丁酯的工艺路线,反应路线如下:



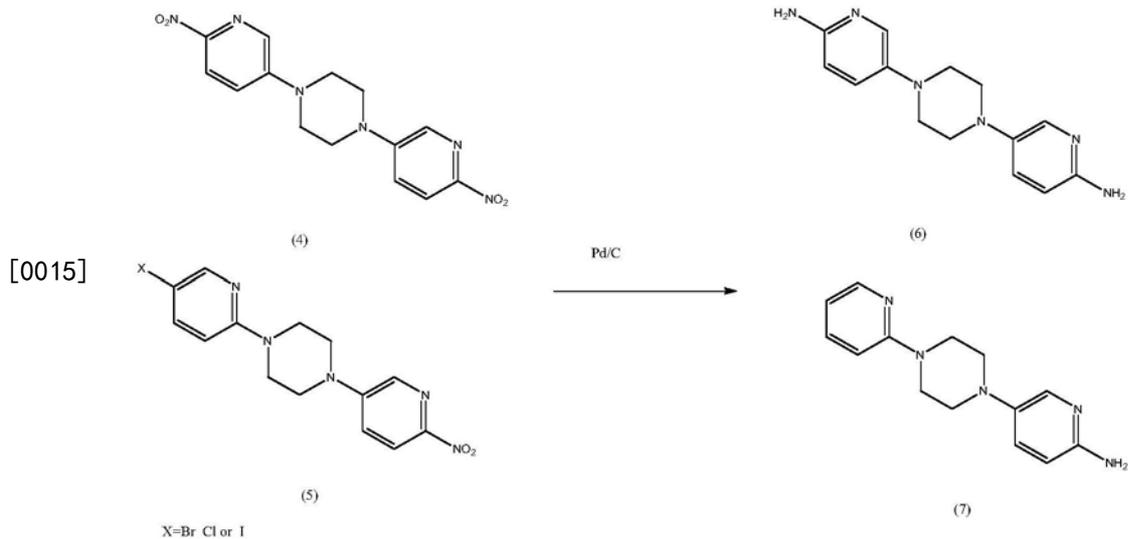
[0011] 该路线制备1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪盐酸盐的步骤,文献虽然给出了82.3%的收率和熔点范围 (mp>230℃),但在碱性条件下,哌嗪两端的氮容易与双分子卤代吡啶发生潜在副反应,生成双分子缩合副产物(Tetrahedron Letters 39(1998)617-620)。

[0012] 在实际制备过程中,我们观测到2个哌嗪双取代杂质,杂质式(4)和杂质式(5),其反应路线如下:



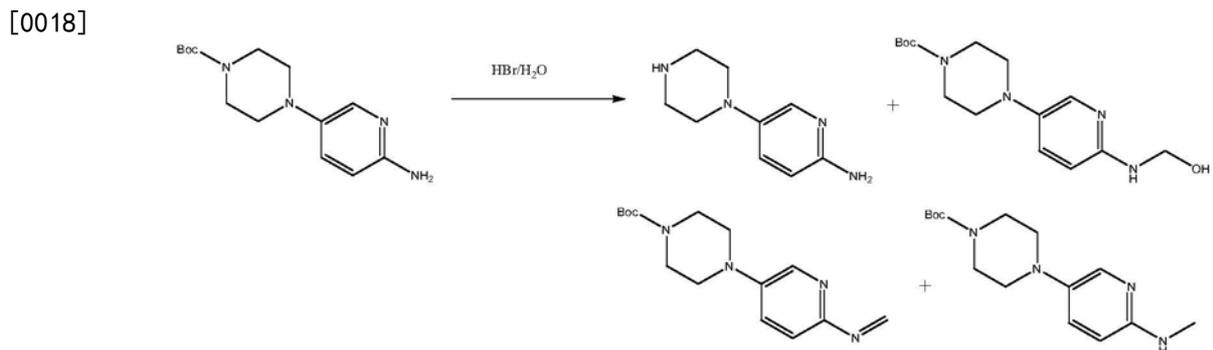
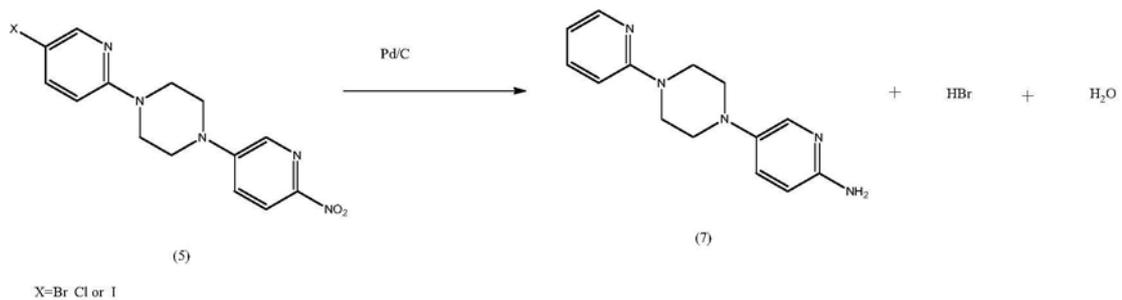
X=Br Cl or I

[0014] 虽然杂质式(4)和杂质式(5),均不与Boc哌嗪反应,但其在正丁醇和水中的溶解度均较小,虽然专利CN105384741B中通过步骤2的过滤,杂质式(4)和杂质式(5)均大部分去除,但因其在四氢呋喃中有一定的溶解度,带入4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯中,通过加氢还原,得到其衍生物杂质式(6)和杂质式(7):



[0016] 杂质式 (6) 和杂质式 (7) 在 4- (6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯中均难以去除, 从而无法得到高纯度的产品。

[0017] 我们在研究钯碳催化还原硝基的过程中, 发现微量的杂质式 (5), 在钯碳还原过程中因发生脱溴反应, 生成微量的氢溴酸, 进而促使 4- (6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的 Boc 基团水解, 生成一系列杂质, 其中包含具有潜在基因毒性的杂质, 进而影响产品的质量。



[0019] 另外, 文献报道的 4- (6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的色泽, 均为棕黄色固体, 未见白色至类白色固体的报道。但作为以医药原料药及中间体为主的企业, 客户给我们提出了浅黄色固体的要求。

[0020] 作为重磅炸弹级新药, 帕布昔利布的用量很大, 其关键中间体 4- (6-氨基-3-吡啶基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的用量也会逐年增多。随着医药化工企业对环境保护意识的逐年增强, 同时为了满足追求高品质产品客户的需求, 开发一种低成本、高收率、高纯度、低毒性、环境友好的 4- (6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成方法是当前需要解决的问题。

发明内容

[0021] 针对现有技术的不足,本发明提供了一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法,该方法采用5-溴-2-硝基吡啶与哌嗪为起始原料,在正丁醇和水的混合溶剂中,以酸为催化剂通过亲核取代反应制备得到高纯度1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪,再与Boc酸酐在有机溶剂和水的存在下,以弱碱为缚酸剂,制备得到高纯度4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,再通过催化氢化,精制脱色,得到高纯度、浅色泽的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。该方法操作简便、对环境污染少、收率高、成本低、产品质量好,更适合于工业化生产。

[0022] 本发明的技术方案是:一种4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的工业化制备方法,其特征是,包括以下步骤:

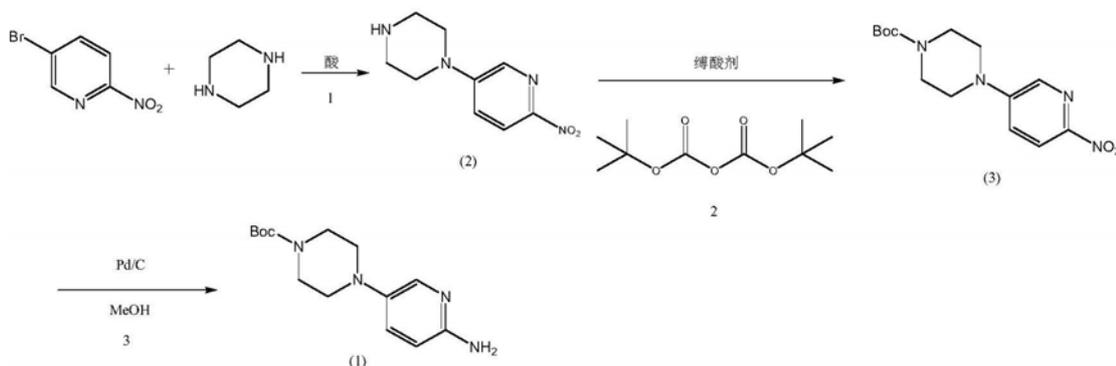
[0023] S1:在醇类有机溶剂与水的混合溶剂中,以酸为催化剂,5-溴-2-硝基吡啶和哌嗪反应生成化合物式(2)化合物的酸式盐,反应结束后,加水并通过共沸蒸馏回收溶剂,得到含有式(2)化合物酸式盐的水溶液,通过过滤除去不溶杂质,用碱调pH10以上,离心,得到高纯度的式(2)化合物湿品;

[0024] S2:式(2)化合物湿品在有机溶剂与水的混合溶剂中,在缚酸剂的存在下,与Boc酸酐反应,反应液后处理得到式(3)化合物;

[0025] S3:式(3)化合物在极性溶剂中,在催化剂和缚酸剂的存在下,催化氢化,后处理生成式(1)化合物粗品;

[0026] S4:将式(1)化合物粗品加入水中,再加入酸以使固体溶解,活性炭脱色,用氢氧化钠溶液调pH碱性,经过析晶、离心、洗涤、烘干,得到高纯度($\geq 99.8\%$),颜色为白色至浅黄色的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[0027] 合成路线如下:



[0029] 其中,

[0030] 步骤S1的酸为盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、醋酸、柠檬酸等的一种或两种混合,优选氢溴酸,所使用酸与哌嗪的摩尔比为0.5~1.5:1,进一步优选为1:1。通过哌嗪成单酸盐的方式,保护哌嗪的氨基的一端,防止双哌嗪取代产物的生成。

[0031] 步骤S1的醇类有机溶剂为正丁醇、正戊醇、异戊醇、叔丁醇、仲丁醇、1-丙醇中的一种,优选正丁醇;其与水的比例为10:0.3~5 (V/V),优选10:0.5~2,进一步优选为10:1。

[0032] 步骤S1中的5-溴-2-硝基吡啶、哌嗪的摩尔比为1:1.2~2,优选1:1.2。哌嗪用量增多,虽有利于哌嗪的单取代产物生成,减少哌嗪双取代产物,但从环保角度考虑,在不影响反应结果的前提下,尽量减少哌嗪的用量,有利于三废处理和环保要求。

[0047] 本发明的技术特点和优益效果:

[0048] 1、本发明利用5-溴-2-硝基吡啶与哌嗪,以正丁醇等有机溶剂与水为混合溶剂,以氢溴酸等为催化剂,制备得到1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪的酸式盐,通过共沸蒸馏,使溶剂实现回收利用,通过过滤去除产生的微量哌嗪双取代,再通过调碱,得到高纯度的1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪(式(2))。该步骤反应条件温和,后处理简洁,产品无需烘干,质量好,收率高,直接按100%投料。有机溶剂可重复利用,废水为无机盐类,易于处理,更适合工业化生产。

[0049] 2、本发明直接采用1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪湿品,在两相体系中与Boc酸酐反应,通过分液,洗涤去除无机物,减压蒸馏,再结晶得到高纯度的4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(式(3)),蒸出的有机溶剂可以直接回收套用。

[0050] 3、本发明通过加入醋酸钠等缚酸剂的方式,采用更廉价的铂碳等做催化剂进行硝基的氢化还原,制备4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(式(1))。缚酸剂的加入阻止了Boc基团的降解,阻碍了潜在的基因毒性杂质的产生,提高了产品的安全性,进一步的提高了帕布昔利布的安全性。

[0051] 4、本发明创造性的通过4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯在弱酸性溶解的特点,采用活性炭脱色的方式,去除影响色泽的高分子集团,通过调碱得到高纯度、浅色泽的4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[0052] 综合以上,本发明为4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成,提供了一条高质量、低成本、对环境友好、高收率($\geq 85\%$)、高纯度(纯度可达99.9%)的适合工业化生产的制备方法。

具体实施方式

[0053] 下面结合具体实施例对本发明作更进一步的说明,以便本领域的技术人员更了解本发明,但并不因此限制本发明。

[0054] 实施例1:1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪(式(2)化合物)的实验室制备

[0055] 2000ml反应瓶中,加入5-溴-2-硝基吡啶101.5g(0.5mol),无水哌嗪51.6g(0.6mol),正丁醇1000ml,水100ml及氢溴酸(48%)100g,控制60~65℃搅拌反应24h。反应毕,加入300ml水,减压蒸馏,再通过阶段补充的方式,补充1200ml水,蒸馏至馏出液变清。过滤除去不溶固体,母液用30%氢氧化钠调pH12,析出亮黄色固体。过滤,收集固体得1-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪湿品,以100%计算收率,直接投下一步反应,HPLC纯度 $\geq 99.5\%$ 。

[0056] 实施例2:4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(式(3)化合物)的实验室制备

[0057] 2000ml反应瓶中,加入上步制备的1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪湿品全部,甲苯1000ml,水500ml,碳酸钠79.5g(0.75mol),控制反应温度10~30℃,缓慢加入Boc酸酐131g(0.6mol),加毕继续反应1h,TLC检测至原料消失。反应毕,升温至95℃,固体溶解后,静置分液,分出水层,有机层加入500ml水,保持90~95℃,洗涤一次,减压蒸除约500ml甲苯,降温至0~10℃搅拌析晶,过滤,烘干得亮黄色固体142g,两步反应收率92.2%,纯度99.8%(HPLC)。

[0058] 实施例3:1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪(式(2)化合物)的工业化制备

[0059] 2000L搪玻璃反应釜中,依次投入正丁醇1000L,水100kg,氢溴酸(48%)100kg,5-

溴-2-硝基吡啶101.5kg,无水哌嗪51.6kg,保温60~65℃搅拌反应24h。反应毕,加入300kg纯化水,减压蒸馏,再补充1200kg纯化水,观察馏出液不再浑浊后,停止蒸馏。采用囊式过滤器压滤,50kg水洗涤,滤液用30%氢氧化钠调pH值至12,降温至0-10℃,离心,得亮黄色固体135kg(湿重),HPLC纯度99.7%,按100%计直接投下一步反应。

[0060] 实施例4:4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(式(3)化合物)的工业化制备

[0061] 2000L不锈钢反应釜中,依次投入二氯甲烷1000L,水500kg,碳酸钠80kg及上步制备的1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪湿品135kg,降温至10℃,缓慢加入131kg Boc酸酐,加毕继续反应1h,TLC控制反应终点。反应毕,静置分层,有机层用500kg水洗涤一次,常压蒸馏回收二氯甲烷,减压蒸馏残余溶剂。加入500L甲苯,升温至固体溶解,降温至0~10℃搅拌析晶,离心,烘干得145kg亮黄色固体,两步收率94.2%,纯度99.9%(HPLC)。

[0062] 实施例5:4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(式(1)化合物)的工业化制备

[0063] 2000L高压釜中,投入1000L无水甲醇,145kg 4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,醋酸钠0.77kg,通氮气置换3次,将5kg铂碳分散于100L甲醇中,打入高压釜。氮气置换三次,通氢反应3h。压滤,100L甲醇洗涤,收集铂碳回收套用,滤液减压浓缩至干,加入1000L正庚烷,降温至室温,搅拌析晶,离心,正庚烷洗涤,烘干得褐色固体126kg,收率96.3%,纯度99.7%。

[0064] 3000L反应釜中,加入2000kg水,126kg 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯粗品,30kg醋酸,室温搅拌至固体溶解,加入3kg活性炭(日本白鹭),继续搅拌1h,过滤,100kg水洗涤。母液用10%氢氧化钠调pH值至10,降温至0~10℃析晶2h,离心,水洗,烘干得类白色固体122kg,精制收率96.8%,纯度99.9%(HPLC)。