



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110028442 B

(45)授权公告日 2020.07.17

(21)申请号 201810025674.5

(22)申请日 2018.01.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110028442 A

(43)申请公布日 2019.07.19

(73)专利权人 新发药业有限公司
地址 257500 山东省东营市垦利区同兴路1号

(72)发明人 戚聿新 鞠立柱 张明峰

(74)专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限公司 37219
代理人 陈桂玲

(51)Int.Cl.
C07D 213/64(2006.01)

(56)对比文件
US 6949571 B2,2000.06.12,
CN 1245386 C,2006.03.15,
WO 03047577 A2,2003.06.12,
CN 1984890 A,2007.06.20,

KR 939743 B1,2010.02.04,
WO 2007072869 A1,2007.06.28,
US 20160039759 A1,2016.02.11,
CN 104144933 A,2014.11.12,
CN 103980188 A,2014.08.13,
Charles J.McElhinny Jr.,et al..A
Practical, Laboratory-Scale Synthesis of
Perampanel.《SYNTHESIS》.2011,第44卷第57-62
页.

刘晶晶等.吡仑帕奈原料药有关物质研究.
《中国药物化学杂志》.2016,第26卷(第4期),
S. HIBI,et al..Synthesis of
perampanel.《Synfacts》.2013,第9卷(第3期),
第247页.

Jiabin Yang,et al..One step synthesis
of 1,5-diaryl pyridin-2(1H)-ones from 2-
aryl vinamidinium salts and N-aryl
cyanoacetamides.《Tetrahedron》.2014,第70卷
(第45期),

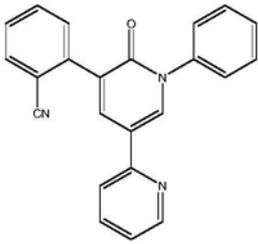
审查员 董华

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称
一种吡仑帕奈的简便制备方法

(57)摘要
本发明涉及一种吡仑帕奈的简便制备方法。本发明方法包括(1)于溶剂中或无溶剂条件下,使式II化合物和式III化合物经酰胺化反应制备式IV化合物;(2)于溶剂中和催化剂存在下,使化合物IV与甲叉化试剂缩合得到化合物V,再在碱性试剂作用下脱氰化氢或氯化氢成环制备吡仑帕奈。本发明的方法原料价廉易得,工艺操作简便,所涉及单元反应选择性高,产品收率和纯度高,三废量少,反应原子经济性高,绿色环保。

1. 一种式I所示吡仑帕奈的制备方法，

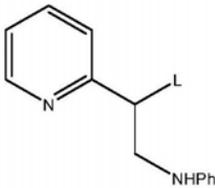


I

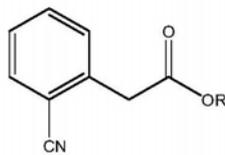
包括步骤：

(1) 于溶剂中或无溶剂条件下，使式II化合物和式III化合物经酰胺化反应制备式IV化合物；

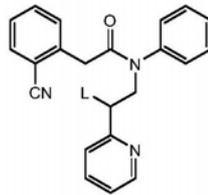
(2) 于溶剂中和催化剂存在下，使化合物IV与甲叉化试剂缩合得到化合物V，再在碱性试剂作用下脱氰化氢或氯化氢成环制备吡仑帕奈(I)；



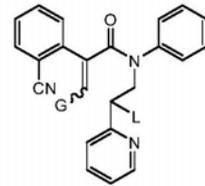
II



III



IV



V

其中，R=甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、正丁基或仲丁基；L=CN或Cl；G=二甲氨基、二乙氨基、甲氧基或乙氧基。

2. 如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法，其特征在于步骤(1)中，包括以下条件中任一项或多项：

B1: 所述溶剂为甲苯、二甲苯、氯苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜之一或其组合；

B2: 所述溶剂和式III化合物的质量比为(0-15):1；

B3: 所述式III化合物和式II化合物的摩尔比(1.0-1.5):1；

B4: 所述酰胺化反应温度为70~140℃；

B5: 所述酰胺化反应时间2-8小时。

3. 如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法，其特征在于步骤(1)中，所述酰胺化反应温度为95~110℃；酰胺化反应时间4-6小时。

4. 如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法，其特征在于，步骤(2)中，包括以下条件中任一项或多项：

C1: 所述溶剂为甲苯、二甲苯、氯苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜之一或其组合；

C2: 所述溶剂和式IV化合物的质量比为(2-15):1；

C3: 所述甲叉化试剂为N,N-二甲基甲酰胺缩二醇；

C4: 所述甲叉化试剂和式IV化合物的摩尔比为(1.0-3.0):1；

C5: 所述催化剂为哌啶、4-甲基哌啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯

(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯 (DBN) 之一或其组合;

C6:所述催化剂的用量为式IV化合物质量的0.5-3.0%;

C7:所述甲叉化试剂和式IV化合物的缩合反应温度为60~130℃;

C8:缩合反应时间为3~9小时。

5.如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述甲叉化试剂为N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇或N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇。

6.如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述碱为无机碱或有机碱,所述无机碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢钙、醋酸钾、醋酸钠、醋酸钙之一或组合,所述有机碱选自三甲胺、三乙胺、三正丁胺之一或组合。

7.如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述碱和式IV化合物的摩尔比为(1.0-3.0):1。

8.如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述脱氰化氢或氯化氢的反应温度为20~80℃。

9.如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,步骤(1)的产物不经分离,和步骤(2)“一锅法”完成。

10.如权利要求1所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,当L=CN时,式II化合物按如下步骤制备:于溶剂中、在催化剂存在下,吡啶-2-乙腈、甲醛和苯胺经Mannich反应制备苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁)。

11.如权利要求10所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,式II化合物的制备包括以下条件中任一项或多项:

A1:所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇、乙酸之一或其组合;

A2:所述溶剂与吡啶-2-乙腈的质量比为(2-20):1;

A3:所述催化剂选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、对甲基苯磺酸或甲基磺酸;

A4:所述催化剂用量为吡啶-2-乙腈质量的0.5-5.0%;

A5:所述甲醛为甲醛溶液、三聚甲醛或多聚甲醛;

A6:反应物摩尔比为吡啶-2-乙腈:醛:苯胺=1:(1.0-3.0):(1.0-2.0);

A7:所述Mannich反应温度为50~100℃;

A8:所述Mannich反应时间2-10小时。

12.如权利要求10所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,所述Mannich反应温度为70~85℃。

13.如权利要求10所述的吡仑帕奈的制备方法,其特征在于,所述催化剂为质量百分数20-30%的盐酸;所述甲醛为质量百分数20-30%的甲醛水溶液。

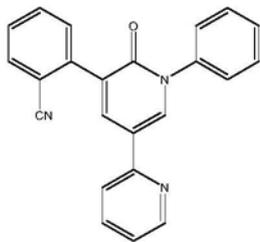
一种吡仑帕奈的简便制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种吡仑帕奈的简便制备方法,属于医药化学技术领域。

背景技术

[0002] 吡仑帕奈(I),英文名为Perampanel,商品名Fycompa,卫材(Eisai)公司研发上市。吡仑帕奈是FDA批准的首个、也是唯一一个非竞争性AMPA(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸)受体拮抗剂,通过抑制突触后AMPA受体谷氨酸活性,减少神经元过度兴奋而起作用。于2012年10月获得美国食品和药品监督管理局(FDA)批准上市,临床用于12岁及以上的癫痫部分性发作伴有或不伴有继发性全身性癫痫发作,以及原发性全身强直-阵挛性发作的辅助治疗。吡仑帕奈(Perampanel),化学名为3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮,化学结构式如下所示:



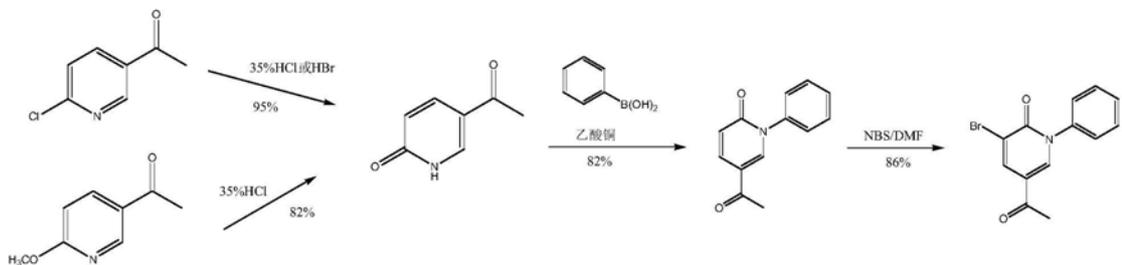
[0003]

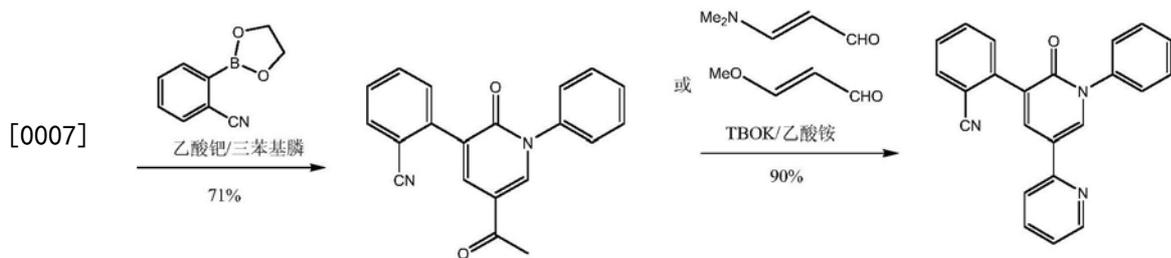
I

[0004] 目前,吡仑帕奈的合成路线主要有以下两种:

[0005] 1、CN103980188A以2-氯-5-乙酰基吡啶或2-甲氧基-5-乙酰基吡啶为原料制备5-乙酰基-1,2-二氢吡啶-2-酮,再与苯硼酸经乙酸铜催化反应制备1-苯基-5-乙酰基-1,2-二氢吡啶-2-酮,然后经溴代反应得到3-溴-1-苯基-5-乙酰基-1,2-二氢吡啶-2-酮,再与2-氰基苯硼酸酯经醋酸钯-三苯基膦催化偶合制备3-(2-氰基苯基)-1-苯基-5-乙酰基-1,2-二氢吡啶-2-酮,然后和(2E)-3-二甲氨基-2-丙烯醛或(2E)-3-甲氧基-2-丙烯醛于TBOK和乙酸铵存在下吡啶环化制备吡仑帕奈,总收率为37.0-42.8%,反应过程描述为以下合成路线1。

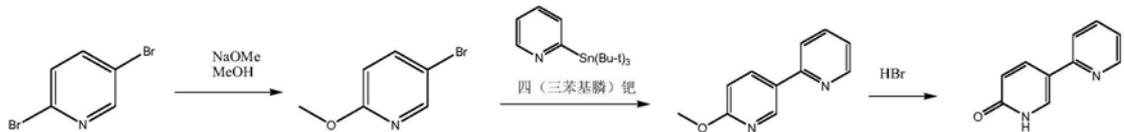
[0006]



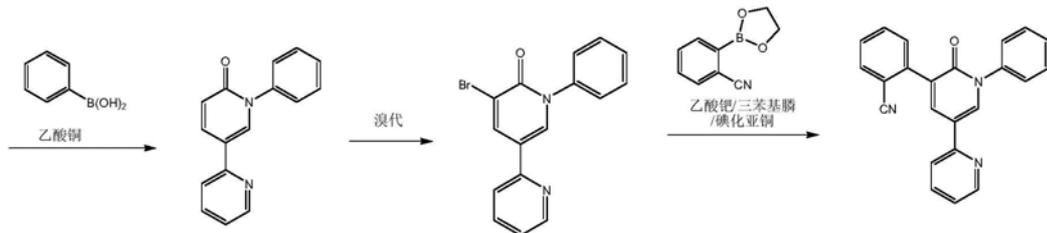


[0008] 合成路线1

[0009] 2、专利文献US2007014640和Synthesis 2012,57以2,5-二溴吡啶为原料,经过甲醇钠取代反应制备5-溴-2-甲氧基吡啶,再与2-吡啶三叔丁基锡经四(三苯基膦)钯催化偶合制备2-甲氧基-5-(2-吡啶基)吡啶,经氢溴酸脱除甲基得到5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮,然后乙酸铜催化和苯硼酸反应制备1-苯基-5-(吡啶-2-基)-2(1H)-吡啶酮,经溴代反应得到3-溴-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮,再与2-氰基苯硼酸酯醋酸钯催化偶合制备吡仑帕奈,总收率为26.2-31.5%,反应过程描述为以下合成路线2。



[0010]



[0011] 合成路线2

[0012] 以上两种路线所用原料2,5-二溴吡啶、2-氯-5-乙酰基吡啶或2-甲氧基-5-乙酰基吡啶、苯硼酸、2-氰基苯硼酸酯、醋酸钯价格高,不易获得,反应路线多次涉及贵金属催化,重金属残留高。反应路线长,操作繁琐,废水量大,反应原子经济性差。另外路线2所用2-吡啶三叔丁基锡毒性大,安全操作性差。综上所述,现有合成技术存在操作繁琐、成本高、重金属残留高、收率低、环境危害大问题。

发明内容

[0013] 针对现有技术的不足,本发明提供一种安全绿色、低成本、操作简便的吡仑帕奈的制备方法。

[0014] 术语说明:

[0015] 式II中:

[0016] L=CN时,式II化合物为3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁);可市购也可自制。

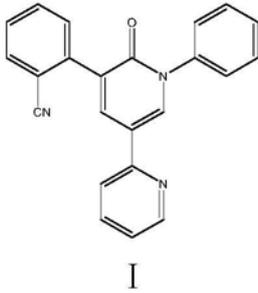
[0017] L=Cl时,式II化合物为N-苯基-2-氯-2-(吡啶-2-基)乙胺(II₂);可市购。

[0018] 式III化合物:2-氰基苯乙酸酯(III)

[0019] 式IV化合物:N-苯基-N-[2-取代基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV);

[0020] 本发明技术方案如下:

[0021] 一种式I所示吡仑帕奈的简便制备方法，

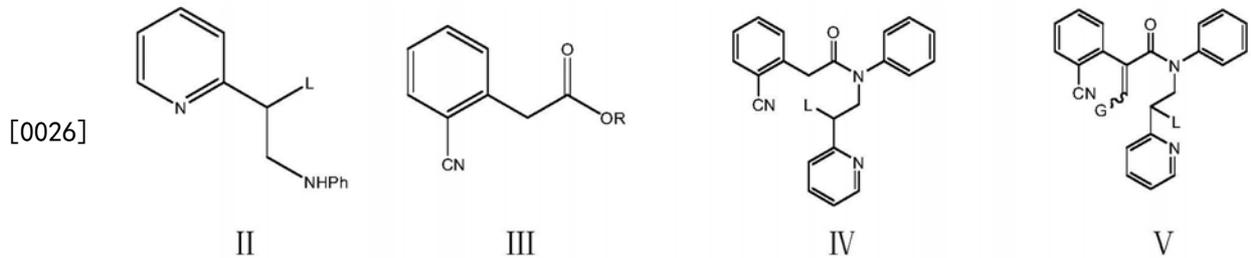


[0022]

[0023] 包括步骤：

[0024] (1) 于溶剂中或无溶剂条件下，使式II化合物和式III化合物经酰胺化反应制备式IV化合物；

[0025] (2) 于溶剂中和催化剂存在下，使化合物IV与甲叉化试剂缩合得到化合物V，再在碱性试剂作用下脱氰化氢或氯化氢成环制备吡仑帕奈(I)；



[0026]

[0027] 其中，R=甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、正丁基或仲丁基；L=CN或Cl；G=二甲氨基、二乙氨基、甲氧基或乙氧基。

[0028] 根据本发明的方法，优选的，步骤(1)中，包括以下条件中任一项或多项：

[0029] B1: 所述溶剂为甲苯、二甲苯、氯苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜之一或其组合；

[0030] B2: 所述溶剂和式III化合物的质量比为(0-15):1；

[0031] B3: 所述式III化合物和式II化合物的摩尔比(1.0-1.5):1；

[0032] B4: 所述酰胺化反应温度为70~140℃；优选的酰胺化反应温度为95~110℃；

[0033] B5: 所述酰胺化反应时间2-8小时；优选的酰胺化反应时间4-6小时。

[0034] 根据本发明的方法，优选的，步骤(2)中，包括以下条件中任一项或多项：

[0035] C1: 所述溶剂为甲苯、二甲苯、氯苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜之一或其组合；

[0036] C2: 所述溶剂和式IV化合物的质量比为(2-15):1；

[0037] C3: 所述甲叉化试剂为N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇；进一步优选N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇或N,N-二甲基甲酰胺缩二乙醇；

[0038] C4: 所述甲叉化试剂和式IV化合物的摩尔比为(1.0-3.0):1；

[0039] C5: 所述催化剂为哌啶、4-甲基哌啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)之一或其组合；

[0040] C6: 所述催化剂的用量为式IV化合物质量的0.5-3.0%；

[0041] C7: 所述甲叉化试剂和式IV化合物的缩合反应温度为60~130℃；

[0042] C8: 缩合反应时间为3~9小时；

[0043] 根据本发明,优选的,步骤(2)所述碱为无机碱或有机碱,所述无机碱选自碳酸钾、碳酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢钙、醋酸钾、醋酸钠、醋酸钙之一或组合,所述有机碱选自三甲胺、三乙胺、三正丁胺之一或组合;进一步优选的,所述碱和式IV化合物的摩尔比为(1.0-3.0):1。

[0044] 根据本发明,优选的,步骤(2)中所述脱氰化氢或氯化氢的反应温度为20~80℃,反应时间为1-5小时;脱除的氰化氢或氯化氢经安全吸收和安全处理后可以回收使用。

[0045] 根据本发明,优选的,步骤(1)的产物不经分离,和步骤(2)“一锅法”完成。

[0046] 本发明中也可以分别对步骤(1)产物分离、纯化后再进行步骤(2)。步骤(1)产物分离、纯化的方法按现有技术即可。

[0047] 根据本发明的方法,优选的,当L=CN时,式II化合物按如下步骤制备:于溶剂中、在催化剂存在下,使吡啶-2-乙腈、甲醛类化合物与苯胺经Mannich反应制备苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁);进一步优选的,包括以下条件中任一项或多项:

[0048] A1:所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇、乙酸之一或其组合;

[0049] A2:所述溶剂与吡啶-2-乙腈的质量比为(2-20):1;

[0050] A3:所述催化剂选自盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、对甲基苯磺酸或甲基磺酸;

[0051] A4:所述催化剂用量为吡啶-2-乙腈质量的0.5-5.0%;

[0052] A5:所述甲醛类化合物为甲醛溶液、三聚甲醛或多聚甲醛;

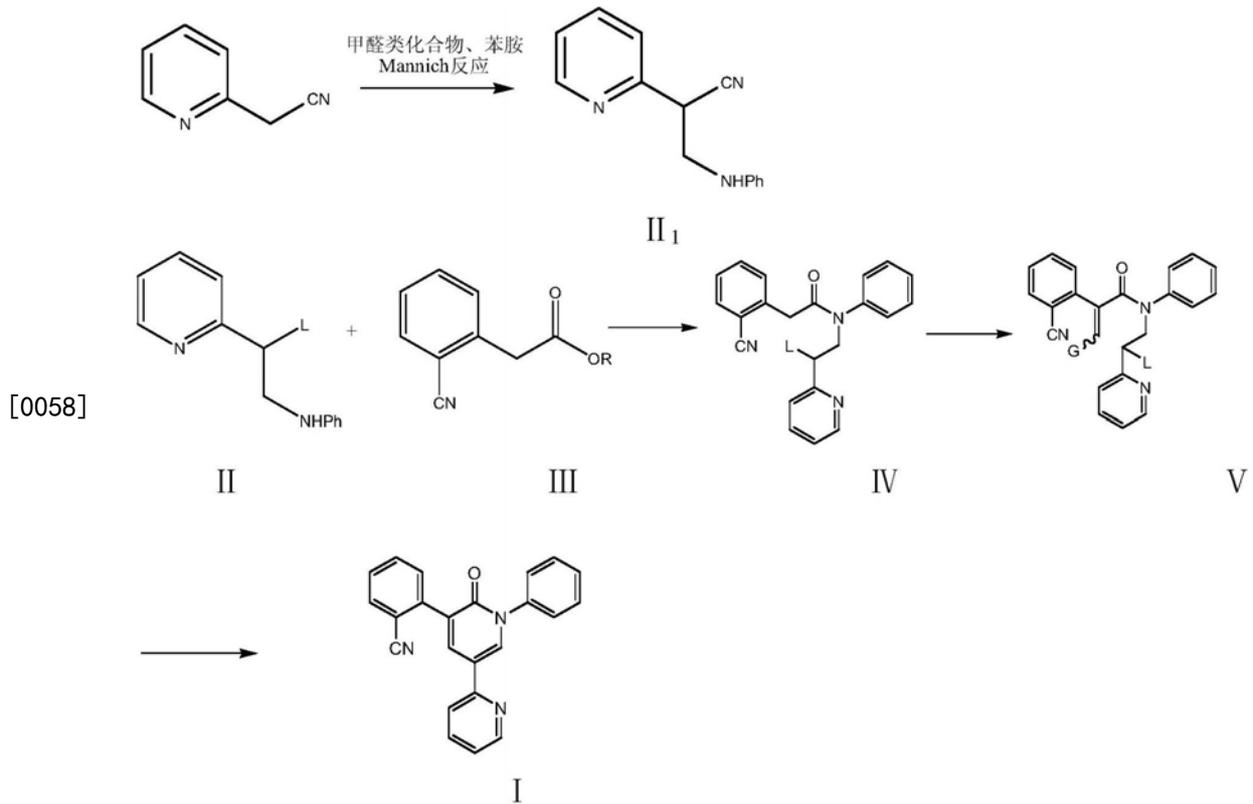
[0053] A6:反应物摩尔比为吡啶-2-乙腈:醛:苯胺=1:(1.0-3.0):(1.0-2.0);

[0054] A7:所述Mannich反应温度为50~100℃;优选的Mannich反应温度为70~85℃;

[0055] A8:所述Mannich反应时间2-10小时。优选的Mannich反应时间4-5小时。

[0056] 优选的,以上所述催化剂为质量百分数20-30%的盐酸;所述甲醛溶液优选质量百分数20-30%的甲醛水溶液。

[0057] 本发明的方法采用以下反应路线3:



[0059] L: CN、Cl

[0060] R: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、正丁基、仲丁基

[0061] G: 二甲氨基、二乙氨基、甲氧基、乙氧基

[0062] 反应路线3

[0063] 本发明的技术特点和优益效果:

[0064] 本发明提供了一种新的吡仑帕奈合成路线,利用吡啶-2-乙腈、甲醛和苯胺于溶剂和催化剂存在下,经Mannich反应制备3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈,然后3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈或N-苯基-2-氯-2-(吡啶-2-基)乙胺(市购)和2-氰基苯乙酸酯经酰胺化反应制备N-苯基-N-[2-氰基(氯)-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺,再与甲叉化试剂(N,N-二甲基甲酰胺缩二醇)缩合、脱氰化氢或氯化氢成环制备吡仑帕奈。

[0065] 本发明所用原料价廉易得。不使用价格较高的2,5-二溴吡啶、2-氯-5-乙酰基吡啶或2-甲氧基-5-乙酰基吡啶、苯硼酸、2-氰基苯硼酸酯和醋酸钨等。

[0066] 本发明工艺操作简便,可以采用“一锅法”完成;所涉及单元官能团反应专一性高,各步骤所涉及物料的反应专一性高,反应条件易于控制和操作,各步骤反应选择性好和产物纯度高;终产品收率和纯度高,三废量少,反应原子经济性高,绿色环保。

具体实施方式

[0067] 以下所述的实施例对本发明的技术方案进行了详细完整的说明,但是本发明不仅限于以下实施例。基于本发明的实施例,任何本领域技术人员结合本技术方案衍生出的任何不具备创造性的方案或实施例,或基于本发明方案的任何不具备创造性的实施顺序的变化,均属于本发明的保护范围。

[0068] 实施例中所用其它原料和试剂均为市售产品。其中,实施例5的原料N-苯基-2-氯-

2-(吡啶-2-基)乙胺,山东瑞辉药业有限公司有售。实施例中的“%”为质量百分比,特别说明的除外。

[0069] 实施例1:3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁,L=CN)的制备

[0070] 向接有搅拌、温度计、回流冷凝管的500毫升四口烧瓶中,加入50克甲醇,80克水,11.8克(0.1摩尔)吡啶-2-乙腈,5.0克(0.17摩尔)三聚甲醛,10.0克(0.11摩尔)苯胺,0.2克30%盐酸,70~72℃搅拌反应5小时,冷却至20~25℃,二氯甲烷萃取3次,每次50克二氯甲烷,合并二氯甲烷相,10.0克5%碳酸氢钠水溶液洗涤一次,蒸馏回收溶剂,得到22.1克淡黄色粘稠液体3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁),收率99.1%,气相纯度99.8%。

[0071] 实施例2:3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁,L=CN)的制备

[0072] 向接有搅拌、温度计、回流冷凝管的500毫升四口烧瓶中,加入20克乙醇,70克水,11.8克(0.1摩尔)吡啶-2-乙腈,20.0克(0.2摩尔)30%甲醛水溶液,10.0克(0.11摩尔)苯胺,0.1克70%磷酸,80~82℃搅拌反应4小时,冷却至20~25℃,二氯甲烷萃取3次,每次50克二氯甲烷,合并二氯甲烷相,10.0克5%碳酸氢钠水溶液洗涤一次,蒸馏回收溶剂,得到21.9克淡黄色粘稠液体3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁),收率98.2%,气相纯度99.9%。

[0073] 实施例3:N-苯基-N-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₁)的制备

[0074] 向接有搅拌、温度计和蒸馏系统的500毫升四口烧瓶中,加入100克N,N-二甲基甲酰胺,22.5克(0.1摩尔)3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁),19.3克(0.11摩尔)2-氰基苯乙酸甲酯,100-105℃反应4小时,同时蒸出脱除的甲醇,气相检测反应完毕。减压蒸馏回收N,N-二甲基甲酰胺,降温至50-60℃,加入50克甲基叔丁醚,降至室温,过滤,滤饼用20克甲基叔丁醚洗涤,干燥,得到34.3克N-苯基-N-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₁),收率93.5%,气相纯度99.9%。

[0075] 实施例4:N-苯基-N-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₁)的制备

[0076] 向接有搅拌、温度计和蒸馏系统的250毫升四口烧瓶中,加入22.5克(0.1摩尔)3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁),20.5克(0.11摩尔)2-氰基苯乙酸乙酯,105-110℃反应4小时,同时蒸出脱除的乙醇,气相检测反应完毕。降温至50-60℃,加入50克甲基叔丁醚,降至室温,过滤,滤饼用20克甲基叔丁醚洗涤,干燥,得到34.7克N-苯基-N-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₁),收率94.6%,气相纯度99.8%。

[0077] 实施例5:N-苯基-N-[2-氯-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₂)的制备

[0078] 向接有搅拌、温度计和蒸馏系统的500毫升四口烧瓶中,加入100克甲苯,23.5克(0.1摩尔)N-苯基-2-氯-2-(吡啶-2-基)乙胺(II₂)(市购),19.3克(0.11摩尔)2-氰基苯乙酸甲酯,95-100℃反应6小时,同时蒸出脱除的甲醇,气相检测反应完毕。减压蒸馏回收甲苯,降温至50-60℃,加入50克甲基叔丁醚,降至室温,过滤,滤饼用20克甲基叔丁醚洗涤,干燥,得到34.6克N-苯基-N-[2-氯-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₂),收率91.9%,气相纯度99.1%。

[0079] 实施例6:N-苯基-N-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₂)的制备

[0080] 向接有搅拌、温度计和蒸馏系统的250毫升四口烧瓶中,加入23.3克(0.1摩尔)N-苯基-2-氯-2-(吡啶-2-基)乙胺(II₂)(市购),20.5克(0.11摩尔)2-氰基苯乙酸乙酯,105-110℃反应4小时,同时蒸出脱除的乙醇,气相检测反应完毕。降温至50-60℃,加入50克甲基

叔丁醚,降至室温,过滤,滤饼用20克甲基叔丁醚洗涤,干燥,得到33.8克N-苯基-N-[2-氯-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₂),收率89.8%,气相纯度99.6%。

[0081] 实施例7:吡仑帕奈(I)的制备

[0082] 向接有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中,加入100克N,N-二甲基甲酰胺,36.5克(0.1摩尔)N-苯基-N-[2-氰基-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₁),20.0克(0.17摩尔)N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇,0.5克DBU,110-115℃反应4小时,气相检测原料IV₁反应完毕。降温至40-45℃,加入20.0克(0.14摩尔)碳酸钾,40-45℃反应2小时,液相检测反应完毕。降至室温,加至300克冰水中,过滤,滤饼用30克异丙醇洗涤,干燥,得到32.5克吡仑帕奈,收率93.1%(以原料IV₁计算),液相纯度99.9%。

[0083] ¹H NMR(频率400MHz,溶剂为全氘代二甲亚砜):

[0084] 7.07(多重峰,1H),7.13(单峰,1H),7.22-7.35(多重峰,4H),7.43-7.49(多重峰,4H),7.62-7.66(多重峰,3H),8.21(单峰,1H),8.58(双重峰,1H)。

[0085] 实施例8:吡仑帕奈(I)的制备

[0086] 向接有搅拌、温度计的500毫升四口烧瓶中,加入100克N,N-二甲基甲酰胺,37.7克(0.1摩尔)N-苯基-N-[2-氯-2-(吡啶-2-基)]乙基-2-氰基苯乙酰胺(IV₂),22.5克(0.19摩尔)N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇,0.5克4-二甲氨基吡啶,100-105℃反应7小时,气相检测原料IV₂反应完毕。降温至30-40℃,加入20.0克(0.14摩尔)碳酸钾,30-40℃反应2小时,液相检测反应完毕。降至室温,加至300克冰水中,过滤,滤饼用30克异丙醇洗涤,干燥,得到31.7克吡仑帕奈,收率90.8%(以原料IV₂计算),液相纯度99.7%。

[0087] 实施例9:步骤(1)和步骤(2)“一锅法”制备吡仑帕奈(I)

[0088] 向接有搅拌、温度计和蒸馏系统的500毫升四口烧瓶中,加入100克N,N-二甲基甲酰胺,22.5克(0.1摩尔)3-苯胺基-2-(吡啶-2-基)丙腈(II₁),19.3克(0.11摩尔)2-氰基苯乙酸甲酯,100-105℃反应4小时,同时蒸出脱除的甲醇,气相检测反应完毕,得到化合物IV₁。降温至50-60℃,加入20.0克(0.17摩尔)N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇,0.3克DBU,110-115℃反应4小时,气相检测原料IV₁反应完毕。降温至40-45℃,加入20.0克(0.14摩尔)碳酸钾,40-45℃反应2小时,液相检测反应完毕。降至室温,加至300克冰水中,过滤,滤饼用30克异丙醇洗涤,干燥,得到32.1克吡仑帕奈,收率92.1%(以原料II₁计算),液相纯度99.8%。

[0089] 实施例10:步骤(1)和步骤(2)经由“一锅法”制备吡仑帕奈(I)

[0090] 向接有搅拌、温度计和蒸馏系统的500毫升四口烧瓶中,加入100克N,N-二甲基甲酰胺,23.3克(0.1摩尔)N-苯基-2-氯-2-(吡啶-2-基)乙胺(II₂),22.5克(0.12摩尔)2-氰基苯乙酸乙酯,100-105℃反应5小时,同时蒸出脱除的乙醇,气相检测反应完毕,得到化合物IV₂。降温至50-60℃,加入20.0克(0.17摩尔)N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇,0.3克DBU,110-115℃反应4小时,气相检测原料IV₂反应完毕。降温至40-45℃,加入20.0克(0.14摩尔)碳酸钾,40-45℃反应2小时,液相检测反应完毕。降至室温,加至300克冰水中,过滤,滤饼用30克异丙醇洗涤,干燥,得到31.9克吡仑帕奈,收率91.1%(以原料II₂计算),液相纯度99.6%。