



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114957263 A

(43) 申请公布日 2022.08.30

(21) 申请号 202210655178.4

(22) 申请日 2022.06.10

(71) 申请人 苏州敬业医药化工有限公司
地址 215000 江苏省苏州市高新区金枫路
三联街88号

(72) 发明人 沈建伟 沈振华

(74) 专利代理机构 苏州曼博专利代理事务所
(普通合伙) 32436

专利代理师 宋俊华

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种药物中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种药物中间体2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪的制备方法,将2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪在三元催化剂作用下加氢反应生成2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。本发明所得产品纯度高达99.8%、收率高达99.2%,降低了生产成本。本发明克服了原有工艺中产品纯度低、收率低的难点。本发明的制备方法具有反应条件更加温和安全,操作简便、收率高,成本低质量好等特点,具备广阔的应用前景。本发明着重于最后一步加氢工艺通过优化合成条件,在催化剂上采用三元固体催化剂,使催化剂成本大大下降。本发明合成工艺起始原料2-氨基吡嗪便宜,易得,反应条件温和,总收率可达45%左右,大大降低了生产成本。

1. 一种药物中间体的制备方法,其特征在于,将2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪在三元催化剂作用下加氢反应生成2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

2. 根据权利要求1所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,所述三元催化剂选自铝镍铁、铝镍锌、铝镍铜、铝镍钴、铝镍钼中的一种或几种。

3. 根据权利要求1所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,所述2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪和三元催化剂的质量比为1:0.02~0.1。

4. 根据权利要求1所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,所述加氢反应的氢气压力控制在50~70KG。

5. 根据权利要求1所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,所述加氢反应的温度控制在78~110 $^{\circ}$ C。

6. 根据权利要求1或2所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:氢化反应釜中加入1质量份2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪和0.02~0.1质量份三元催化剂,体系经氮气置换,氢气加压,开启搅拌,于78~110 $^{\circ}$ C、氢气压力50~70KG进行反应;反应完毕后,停搅拌、静置,泄压,吸取液体,过滤,滤液经旋压蒸馏,得棕色油状物,即2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

7. 根据权利要求6所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,所述搅拌为机械搅拌或磁力搅拌。

8. 根据权利要求1所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,以2-氨基吡嗪和三氟乙酸乙酯为原料,经过酰胺化反应、取代反应、脱水环合反应、加氢反应得到2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

9. 根据权利要求8所述的药物中间体的制备方法,其特征在于,采用2-氨基吡嗪为起始原料,先与三氟乙酸乙酯反应成酰胺,经五氯化磷氯化,氯化物与羟胺反应而得羟胺中间体,再用多聚磷酸环合而得2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪,最后在三元催化剂存在下氢化而得目标化合物2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

一种药物中间体的制备方法

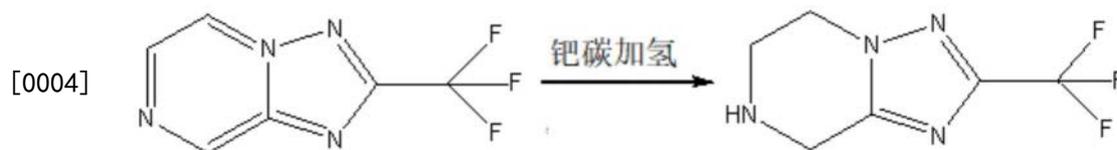
技术领域

[0001] 本发明属于药物中间体合成技术领域,具体涉及一种药物中间体 2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪的制备方法。

背景技术

[0002] PARP是指多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶,在DNA修复路中起关键作用。PARP抑制剂是一种靶向聚ADP核糖聚合酶的癌症疗法,也是第一种成功利用合成致死概念获得批准在临床使用的抗癌药物。本发明中2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪是氟唑帕利的关键中间体。

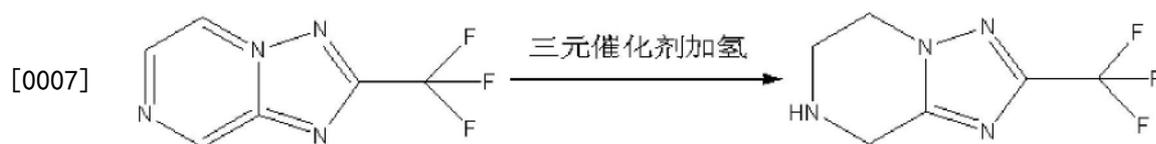
[0003] 2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪的合成文献报道不多,现有工艺的反应方程式如下:



[0005] 现有的合成工艺中钯碳是超贵重金属催化剂,经济效益不佳,且催化效率不高,收率只有94%,纯度只有97%,需要对现有的工艺进行改进,开发出适合的工业化工艺。

发明内容

[0006] 为解决现有技术的缺陷,本发明提供一种药物中间体2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪的制备方法,将2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪在三元催化剂作用下加氢反应生成药物中间体2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪;反应方程式如下:



[0008] 其中,三元催化剂为含镍的三元催化剂。

[0009] 优选的,所述三元催化剂选自铝镍铁、铝镍锌、铝镍铜、铝镍钴、铝镍钼中的一种或几种;优选铝镍铁、铝镍钼。

[0010] 优选的,所述2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪和三元催化剂的质量比为1:0.02~0.1;优选1:0.1。

[0011] 优选的,所述加氢反应的氢气压力控制在50~70KG;优选60~70KG。

[0012] 优选的,所述加氢反应的温度控制在78~110℃。

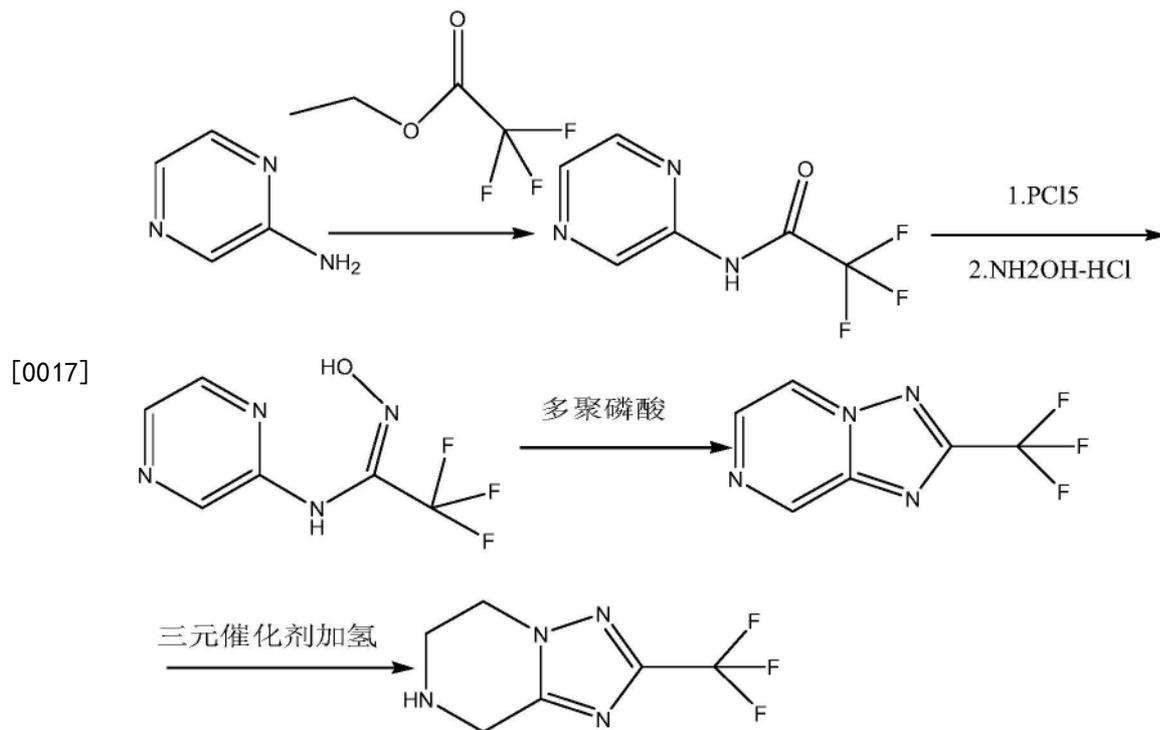
[0013] 优选的,所述加氢反应包括如下步骤:氢化反应釜中加入1质量份2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪和0.02~0.1质量份三元催化剂,体系经氮气置换,氢气加压,开启搅拌,加热,于78~110℃、氢气压力50~70KG进行反应,反应放热,初期于78~90℃、氢气压

力 50~70KG压力进行反应,后期于100~110℃、氢气压力60~70KG压力进行反应;当氢气压力不下降时,于100~110℃、氢气压力60~70KG 保温4小时,取样分析:产物含量>99% (气相色谱,原料分解),反应完成;反应完毕后,停搅拌、静置,泄压,吸取液体,过滤、回收催化剂,滤液经旋转减压蒸馏,得棕色油状物,即2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

[0014] 优选的,所述搅拌为机械搅拌或磁力搅拌;优选磁力搅拌。

[0015] 优选的,以2-氨基吡嗪和三氟乙酸乙酯为原料,经过酰胺化反应、取代反应、脱水环合反应、加氢反应得到2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

[0016] 具体的:采用2-氨基吡嗪为起始原料,先与三氟乙酸乙酯反应成酰胺,经五氯化磷氯化,氯化物与羟胺反应而得羟胺中间体,再用多聚磷酸环合而得2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪,最后在三元催化剂存在下氢化而得目标化合物2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪;反应方程式如下:



[0018] 其中,三元催化剂为含镍的三元催化剂。

[0019] 本发明的优点和有益效果在于:

[0020] 本发明提供一种药物中间体2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪的制备方法,采用含镍的三元催化剂对2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪进行催化加氢反应,所得物质经过滤、减压蒸馏,得棕色油状物产品,即2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪;本发明所得产品纯度高达99.8%、收率高达99.2%,降低了生产成本。

[0021] 本发明克服了原有工艺中产品纯度低、收率低的难点。

[0022] 本发明的制备方法具有反应条件更加温和安全,操作简便、收率高,成本低质量好等特点,具备广阔的应用前景。

[0023] 本发明着重于最后一步加氢工艺通过优化合成条件,在催化剂上采用三元固体催

化剂,使催化剂成本大大下降。

[0024] 本发明合成工艺起始原料2-氨基吡嗪便宜,易得,反应条件温和,总收率可达45%左右,大大降低了生产成本。

具体实施方式

[0025] 下面结合实施例,对本发明的具体实施方式作进一步描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案,而不能以此来限制本发明的保护范围。

[0026] 本发明提供一种药物中间体2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪的制备方法,包括如下步骤:采用2-氨基吡嗪为起始原料,先与三氟乙酸乙酯反应成酰胺,经五氯化磷氯化,氯化物与羟胺反应而得羟胺中间体,再用多聚磷酸环合而得2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪,最后在含镍的三元催化剂存在下氢化而得目标化合物2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

[0027] 具体的,氢化反应包括如下步骤:

[0028] 氢化反应釜中加入1质量份2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪和0.02~0.1质量份含镍的三元催化剂,体系经氮气置换,氢气加压,开启搅拌,加热,于78~110℃、氢气压力50~70KG进行反应,反应放热,初期于78~90℃、氢气压力50~70KG压力进行反应,后期于100~110℃、氢气压力60~70KG压力进行反应;当氢气压力不下降时,于100~110℃、氢气压力60~70KG保温4小时,取样分析:产物含量>99%(气相色谱,原料分解),反应完成;反应完毕后,停搅拌、静置,泄压,吸取液体,过滤、回收催化剂,滤液经旋转减压蒸馏,得棕色油状物,即2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪;

[0029] 其中:

[0030] 所述三元催化剂选自铝镍铁、铝镍锌、铝镍铜、铝镍钴、铝镍钼中的一种或几种;优选铝镍铁、铝镍钼。

[0031] 所述搅拌为机械搅拌或磁力搅拌;优选磁力搅拌。

[0032] 本发明的具体实施例如下:

[0033] 实施例1

[0034] 氢化釜中投入2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪49g,加入铝镍铁5g,加入200g乙酸乙酯,密闭、氮气置换三次,氢气加压70KG,开启搅拌,搅拌冷却水,加热;当料温78~110℃,氢气压力70KG反应,反应放热,初期78~90℃时,50-70KG压力反应,后期100~110℃ 60~70KG压力反应;当氢气压力不下降时,在100~110℃,氢气压力 60~70KG保温4小时,取样分析:产物含量99.8%(气相色谱,原料分解),反应完成;停搅拌、静置、卸压,吸取液体,过滤,旋转减压蒸馏,得棕色油状物49.5g,收率为99%,核磁显示确定结构正确,为2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪。

[0035] $^1\text{H NMR}$ (DM-SO, 500MHz), δ : 2.87 (br, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.14 (t, 2H); MS (EI): 193.09, [M+H] $^+$ 。

[0036] 实施例2

[0037] 氢化釜中投入2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5- α)吡嗪49g,加入铝镍铁5g,加入200g乙酸乙酯,密闭、氮气置换三次,氢气加压70KG,开启搅拌,搅拌冷却水,加热;当料温78~110℃,氢气压力70KG反应,反应放热,初期78~90℃时,50~70KG压力反应,后期100~

110℃ 60~70KG压力反应;当氢气压力不下降时,在100~110℃,氢气压力 60~70KG保温4小时,取样分析:产物含量99.7% (气相色谱,原料分解),反应完成;停搅拌、静置、卸压,吸取液体,过滤,旋转减压蒸馏,得棕色油状物49.6g,收率为99.2%,核磁显示确定结构正确,为2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪。

[0038] 实施例3

[0039] 氢化釜中投入2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪49g,加入铝镍铁5g,加入200g乙酸乙酯,密闭、氮气置换三次,氢气加压70KG,开启搅拌,搅拌冷却水,加热;当料温78~110℃,氢气压力70KG反应,反应放热,初期78~90℃时,50~70KG压力反应,后期100~110℃60~70KG压力反应;当氢气压力不下降时,在100~110℃,氢气压力 60~70KG保温4小时,取样分析:产物含量99.9% (气相色谱,原料分解),反应完成;停搅拌、静置、卸压,吸取液体,过滤,旋转减压蒸馏,得棕色油状物49.7g,收率为99.4%,核磁显示确定结构正确,为2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪。

[0040] 实施例4

[0041] 氢化釜中投入2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪49g,加入铝镍铁5g,加入200g乙酸乙酯,密闭、氮气置换三次,氢气加压70KG,开启搅拌,搅拌冷却水,加热;当料温78~110℃,氢气压力70KG反应,反应放热,初期78~90℃时,50~70KG压力反应,后期100~110℃ 60~70KG压力反应;当氢气压力不下降时,在100~110℃,氢气压力 60~70KG保温4小时,取样分析:产物含量99.8% (气相色谱,原料分解),反应完成;停搅拌、静置、卸压,吸取液体,过滤,旋转减压蒸馏,得棕色油状物49.5g,收率为99%,核磁显示确定结构正确,为2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪。

[0042] 实施例5

[0043] 氢化釜中投入2-三氟甲基(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪49g,加入铝镍铁5g,加入200g乙酸乙酯,密闭、氮气置换三次,氢气加压70KG,开启搅拌,搅拌冷却水,加热;当料温78~110℃,氢气压力70KG反应,反应放热,初期78~90℃时,50~70KG压力反应,后期100~110℃ 60~70KG压力反应;当氢气压力不下降时,在100~110℃,氢气压力 60~70KG保温4小时,取样分析:产物含量99.9% (气相色谱,原料分解),反应完成;停搅拌、静置、卸压,吸取液体,过滤,旋转减压蒸馏,得棕色油状物49.6g,收率为99.2%,核磁显示确定结构正确,为2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪。

[0044] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明技术原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。