



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106008465 A

(43)申请公布日 2016.10.12

(21)申请号 201610150069.1

(22)申请日 2016.03.16

(71)申请人 江苏悦兴药业有限公司

地址 225300 江苏省泰州市中国医药城药
城大道1号R02

(72)发明人 花海堂 翟富民 陈海生 胡玉乾
包华兰

(74)专利代理机构 北京汇捷知识产权代理事务
所(普通合伙) 11531

代理人 李宏伟

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种托匹司他杂质的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种托匹司他杂质合成方法,属于化学制药技术领域,以甲基异烟酸-N-氧化物(2)为起始原料,与三甲基硅氰生成2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3),化合物(3)经肼解生成2-氰基异烟肼(4),化合物(4)自身和环生成目标物2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼(1),合成高纯度的托匹司他杂质可作为托匹司他成品检测分析中的杂质标准品,从而提升托匹司他成品检测分析对杂质的准确定位性和定性,有利于加强对该杂质的控制,进而托匹司他成品质量,本发明提供的方法原料便宜易得,操作简单、所得产品收率85%±5%,HPLC纯度≥98%。

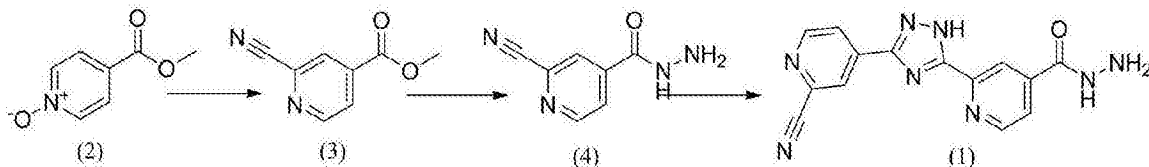
1. 一种托匹司他杂质的合成方法,所述杂质为2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼,其特征在于:包括如下步骤:

(1) 甲基异烟酸-N-氧化物(2)为起始原料,与三甲基硅氰生成2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3);

(2) 三甲基硅氰生成2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3)经肼解生成2-氰基异烟肼(4);

(3) 2-氰基异烟肼(4)自身和环生成目标物2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼(1);

合成路线如下:



2. 根据权利要求1所述托匹司他杂质的制备方法,其特征在于,所述甲基异烟酸-N-氧化物(2)与三甲基硅氰的比例为1:2~6;所述甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、氯仿、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或乙腈。

3. 根据权利要求1所述托匹司他杂质的制备方法,其特征在于,所述2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3)与水合肼(80%)的比例为1:2~4;反应温度为0℃~-10℃,优选为-5℃。

4. 根据权利要求1所述托匹司他杂质的制备方法,其特征在于,所述2-氰基异烟肼(4)与催化剂甲醇钠的比例为1:0.1~0.3。

一种托匹司他杂质的合成方法

技术领域

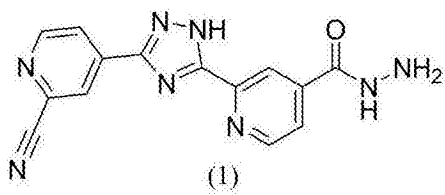
[0001] 本发明属于化学制药技术领域,具体涉及一种托匹司他杂质2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼的合成方法。

背景技术

[0002] 随着社会的发展,饮食结构的改变,痛风的发病率呈现出不断增加的趋势。托匹司他(Topiroxostat)由日本富士药品株式会社研发,于2013年6月在日本获得批准上市,托匹司他对氧化型和还原型的XOR均有显著的抑制作用,因而其降低尿酸的作用更强大、持久,因此本品可用于治疗痛风的慢性高尿酸血症。与别嘌醇醇相比有两个优势:1:别嘌醇醇只对还原型的XOR有抑制作用,而托匹司他对氧化型和还原型的XOR均有显著的抑制作用,因而其降低尿酸的作用更强大、持久;2:由于别嘌醇醇为嘌呤类似物,不可避免的造成涉及嘌呤及吡啶代谢其他酶活性的影响。因此别嘌醇醇治疗中,需要重复大剂量给药来维持较高的药物水平,由此也带来由于药物蓄积所致的严重甚至致命的不良反应。

[0003] 托匹司他的化学名称为:4-[5-(吡啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]吡啶-2-甲腈,为非嘌呤类XOR抑制剂,因此具有更好的安全性。

[0004] 杂质2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼为托匹司他合成过程中自身和环时产生的,可能残留到托匹司他终产品中,影响产品质量,其结构式为



[0005] 经检索,尚未有关于该杂质合成的文献报道,因此,提供一种托匹司他的合成方法用于杂质标准品的制备具有重要的现实意义。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的缺点,提供一种托匹司他杂质的合成方法,该合成方法具有操作简单、原料便宜易得,收率高、纯度高的优点。

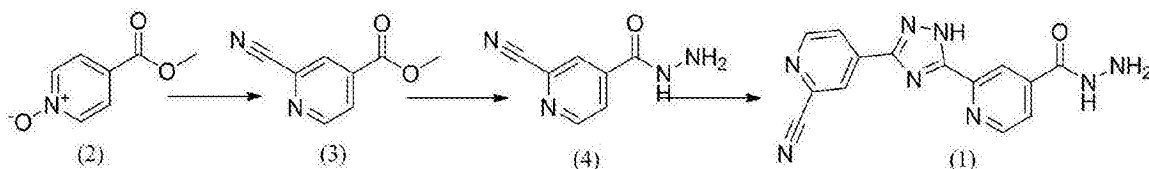
[0007] 本发明的目的通过以下技术方案来实现:一种托匹司他杂质的合成方法,所述杂质为2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼,包括如下步骤:

(1)甲基异烟酸-N-氧化物(2)为起始原料,与三甲基硅氰生成2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3);

(2)三甲基硅氰生成2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3)经肼解生成2-氰基异烟肼(4);

(3)2-氰基异烟肼(4)自身和环生成目标物2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼(1),

合成路线如下:



[0008] 优选的,所述甲基异烟酸-N-氧化物(2)与三甲基硅氰的比例为1:2~6,优选1:3。

[0009] 优选的,所述甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、氯仿、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺或乙腈;优选乙腈。

[0010] 优选的,所述2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3)与水合肼(80%)的比例为1:2~4,优选1:3;反应温度为0℃~-10℃,优选-5℃。

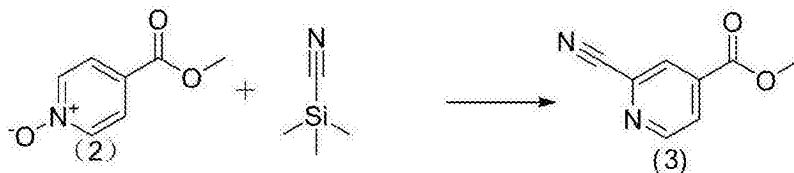
[0011] 优选的,所述2-氰基异烟肼(4)与催化剂甲醇钠的比例为1:0.1~0.3,优选1:0.2。

[0012] 本发明具有以下优点:本发明以甲基异烟酸-N-氧化物(2)为原料,经氰基化反应、肼解反应和自身和环得到托匹司他杂质(1),合成高纯度的托匹司他杂质可作为托匹司他成品检测分析中的杂质标准品,从而提升托匹司他成品检测分析对杂质的准确定位性和定性,有利于加强对该杂质的控制,进而托匹司他成品质量,本发明提供的方法原料便宜易得,操作简单、所得产品收率85%±5%,HPLC纯度≥98%。

具体实施方式

[0013] 下面用实施例来进一步说明本发明,但本发明并不受其限制。

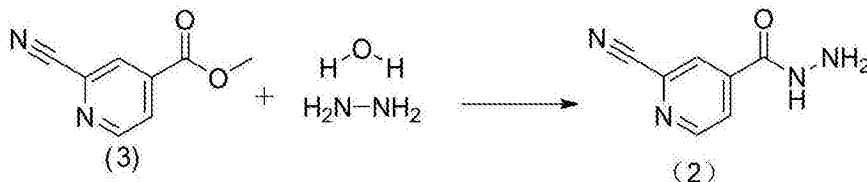
[0014] 实施例一:2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯的制备



[0015] 向250ml三口瓶中加入甲基异烟酸-N-氧化物(2)(15.31g,0.1mol)和200ml乙腈搅拌全溶后,加入三乙胺(15g,0.15mol)、三甲基硅氰(29.76g,0.3mmol)后氮气保护回流反应20小时,TLC检测反应结束。将溶剂减压蒸馏至干,残留物上硅胶柱层析,用二氯甲烷-甲醇(50:1)洗脱,得到白色结晶体收率13.48g,83.14%。

[0016] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d₆, δ ,ppm):4.03(s,3H,),8.11(d,1H,),7.76(s,1H),8.26(s,1H),8.89(d,1H)。

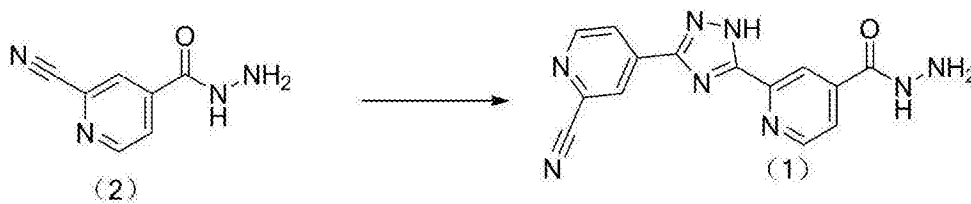
[0017] 实施例二:2-氰基异烟肼的制备



[0018] 向250ml三口瓶中加入2-氰基-4-吡啶羧酸甲酯(3)(13.48g,0.083mmol)和130ml甲醇搅拌,冰盐浴冷却至-5℃滴加水合肼(80%)13.48g,-5℃反应6h,TLC检测反应结束。用乙醇重结晶得白色晶体11.12g,收率82.46%。

[0019] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d₆, δ ,ppm):4.77(s,2H,),8.03(d,1H,),8.33(s,1H),8.89(s,1H),10.24(s,1H)。

[0020] 实施例三:2-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)异烟肼的制备



[0021] 向100ml三口瓶中加入2-氰基异烟肼(4)(5.56g,0.034mmol)和甲醇50ml搅拌后加入甲醇钠(0.37g,0.0068mmol),室温搅拌1小时后加入另一部分2-氰基异烟肼(4)(5.56g,0.034mmol)并加热回流反应26小时,TLC检测反应结束。将至室温后抽滤烘干得浅黄色固体9.21g,收率88.42%。

[0022] ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6 , δ ppm):3.49(s,2H,),7.60(s,1H,),7.76(s,1H),8.14(d,1H),8.32(s,1H),8.55(s,1H),8.80(s,1H),8.93(s,1H)。

[0023] 上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并加以实施,并不能以此限制本发明的保护范围,凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围内。