



(10) 授权公告号 CN 113480548 B

(45) 授权公告日 2023.09.22

(21) 申请号 202110886098.5

CN 112457318 A, 2021.03.09

(22) 申请日 2021.08.03

CN 112625043 A, 2021.04.09

(65) 同一申请的已公布的文献号

JP 2009196904 A, 2009.09.03

申请公布号 CN 113480548 A

US 2011054180 A1, 2011.03.03

CN 114478533 A, 2022.05.13

(43) 申请公布日 2021.10.08

Knapp, Rachel R. et al.,

(73) 专利权人 山东三牧新材料科技有限公司

“Cyanoamidine Cyclization Approach to Remdesivir’s Nucleobase”.《Organic Letters》.2020, 第22卷(第21期), 第8430-8435页.

地址 272400 山东省济宁市嘉祥县经济开

发区化工产业园精细化工孵化园一期
6号、8号车间

Dinesh J. Paymode, et al., “Expanding Access to Remdesivir via an Improved Pyrrolotriazine Synthesis: Supply Centered Synthesis”.《Org. Lett. 》.2020, 第22卷第7656-7661页.

(72) 发明人 徐小波 袁保生 靳亚松 王允行

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

审查员 安艳妮

(56) 对比文件

CN 101466710 A, 2009.06.24

CN 110845502 A, 2020.02.28

CN 111909153 A, 2020.11.10

权利要求书1页 说明书4页

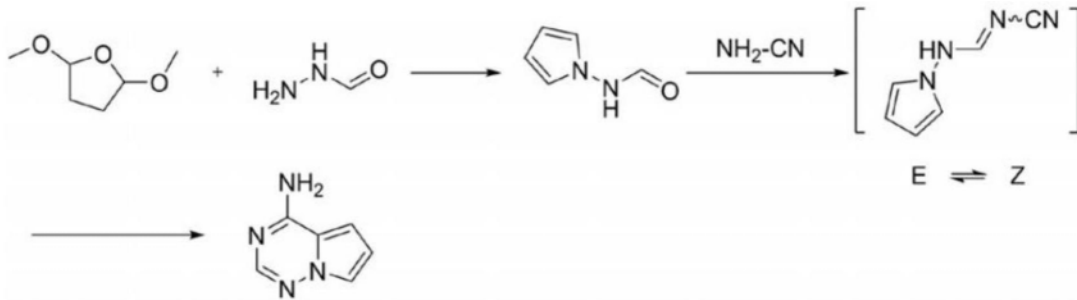
(54) 发明名称

一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的
制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,属于药物合成技术领域。以2,5-二甲氧基四氢呋喃为原料,与甲酰肼反应得到甲酰氨基吡咯,随后与氰胺和亲核试剂在极性溶剂中反应,通过简单后处理,在催化剂作用下关环得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪。本发明采用市场上易得原料,整个工艺操作简便,通过对现有文献方法进行改进,两步收率有所提高,有利于发展成符合工业化的合成路线。

1. 一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:



第一步,将2,5-二甲氧基四氢呋喃、催化剂A与甲酰肼溶于有机溶剂中,加入盐酸升温反应得到甲酰氨基吡咯;本步骤中,催化剂A选自1,4-对苯二酚,有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮或二氧六环;

第二步,将甲酰氨基吡咯与氰胺溶于有机溶剂中,加入亲核试剂合成氰脒中间体,接着在催化剂B和二氯乙烷存在下升温关环反应,得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪;本步骤中,有机溶剂选自甲醇或乙醇,亲核试剂选自甲醇钠或乙醇钠;催化剂B选自三氟化硼-乙醚与三(五氟苯基)硼烷组成的混合催化剂。

2. 根据权利要求1所述4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于:第一步中,催化剂A与甲酰肼摩尔比为0.01-0.05:1。

3. 根据权利要求1所述4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于:第一步所述甲酰肼与2,5-二甲氧基四氢呋喃摩尔比为1:1.08-1.10。

4. 根据权利要求1所述4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于:第二步所述甲酰氨基吡咯、氰胺与亲核试剂摩尔比例为1:1.03-1.05:1.03-1.05。

5. 根据权利要求1所述4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于:第二步所述催化剂B与甲酰氨基吡咯摩尔比为0.05-0.08:1。

6. 根据权利要求1所述4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于:第一步和第二步所述反应温度均选自80-120℃。

一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法

技术领域

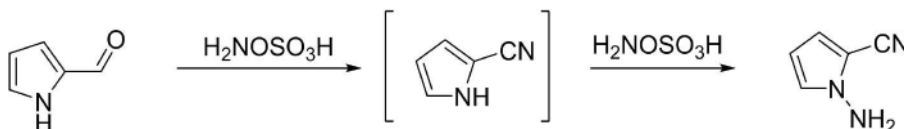
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法。

背景技术

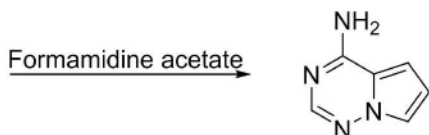
[0002] 4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,英文名:pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine,CAS:159326-68-8。吡咯并三嗪类化合物因具有良好的生物活性,近年来倍受药物研究工作者的重视。其中,4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪是这类化合物典型代表,是多种药物的重要合成前体,其骨架具有良好的生物学特征,因而作为前期临床原料药中被大量需求。如:胃肠道间质瘤(GIST)精准靶向药Avapritinib(阿伐普利尼)、激酶小分子抑制剂BMS-754807、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂(Rogaratinib)及最近用于治疗COVID-19的瑞德西韦均含有4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪母核结构。

[0003] 目前,公开报道合成4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法主要有如下三种:

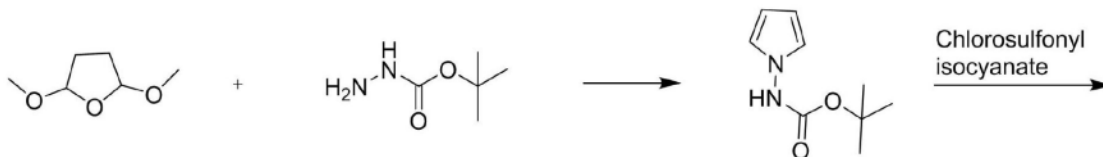
[0004] 一、采用2-吡咯甲醛为原料与羟胺磺酸反应得到N-氨基-2-氰基吡咯,随后与醋酸甲咪反应得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪。首先2-吡咯甲醛与羟胺磺酸在碱性条件下反应,生成的甲腈容易在碱性条件下水解。其次废水较多,反应时间较长。目前大部分采用此工艺生产。反应方程式如下:



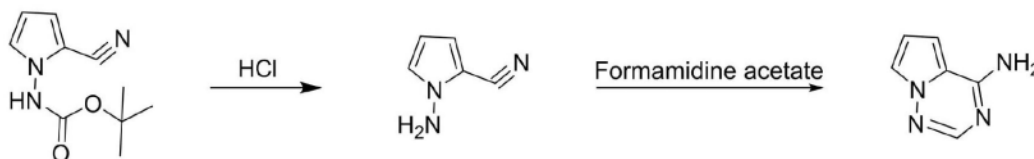
[0005]



[0006] 二、采用2,5-二甲氧基四氢呋喃与胍基甲酸叔丁酯反应,随后与氯磺酰异氰酸酯反应,随后与醋酸甲咪反应得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪。此方法用到价格较贵的氯磺酰异氰酸酯,生产成本较高。反应方程式如下:

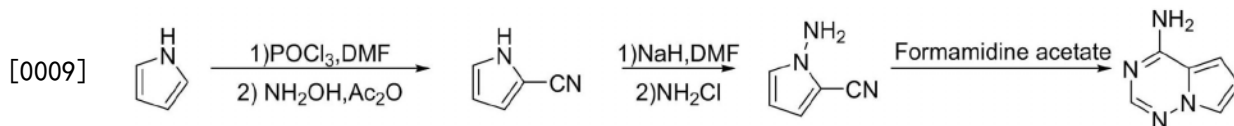


[0007]



[0008] 三、美国维吉尼亚州化学医学研究所优化并改进合成4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,

4]三嗪,采用吡咯/DMF/三氯氧磷/羟胺进行邻位氰化、接着去质子/胺化和环合成三嗪。此方法在醋酸酐与羟胺氰化时,会出现微量剧毒的氰化氢,对生产安全是一个挑战。反应方程式如下:



[0010] 针对上述合成路线的不足,本发明提出一种新的合成方法,避免了使用昂贵的试剂,三废减少,简化操作,为规模工业化生产提供宝贵优化方向。

发明内容

[0011] 针对现有技术的上述不足,本发明提供一种操作简便稳定、环境友好、原料价格低,有工业化潜力的合成4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的方法。

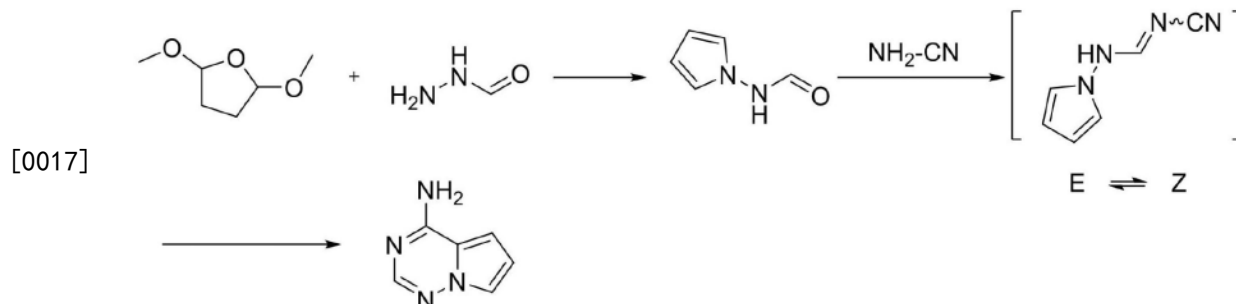
[0012] 本发明提供一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法:以2,5-二甲氧基四氢呋喃为原料,与甲酰肼反应得到甲酰氨基吡咯,接着与氰胺和亲核试剂在极性溶剂中反应,随后在催化剂作用下关环反应,得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪。本发明采用市场上易得原料,整个工艺操作简便,通过对现有文献方法进行改进,两步收率有所提高,有利于发展成符合工业化的合成路线。

[0013] 一种4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0014] 第一步,将2,5-二甲氧基四氢呋喃、催化剂A与甲酰肼溶于有机溶剂中,加入盐酸升温反应得到甲酰氨基吡咯;

[0015] 第二步,将甲酰氨基吡咯与氰胺溶于有机溶剂中,加入亲核试剂合成氰脒中间体,接着在催化剂B作用下升温关环反应,得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪。

[0016] 反应方程式如下:



[0018] 进一步地,在上述技术方案中,第一步所述有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮或二氧六环。

[0019] 进一步地,在上述技术方案中,第一步所述催化剂A选自1,4-对苯二酚,催化剂A与甲酰肼摩尔比为0.01-0.05:1。

[0020] 进一步地,在上述技术方案中,第一步所述甲酰肼与2,5-二甲氧基四氢呋喃摩尔比为1:1.08-1.10。

[0021] 进一步地,在上述技术方案中,第二步所述甲酰氨基吡咯、氰胺与亲核试剂摩尔比例为1:1.03-1.05:1.03-1.05。

[0022] 进一步地,在上述技术方案中,第二步所述有机溶剂选自甲醇或乙醇,亲核试剂选

自甲醇钠或乙醇钠。

[0023] 进一步地,在上述技术方案中,第二步所述催化剂B选自三氟化硼-乙醚与三(3,5-二氟甲基苯基)硼烷或三(五氟苯基)硼烷组成的混合催化剂。

[0024] 进一步地,在上述技术方案中,第二步所述催化剂B与甲酰氨基吡咯摩尔比为1.05-1.15:1。其中:三氟化硼-乙醚为甲酰氨基吡咯的1-1.05当量,三(五氟苯基)硼烷为甲酰氨基吡咯的0.05-0.10当量。

[0025] 进一步地,在上述技术方案中,第一步和第二步所述反应温度均选自80-120℃。

[0026] 发明有益效果:

[0027] 1) 本发明缩短了工艺流程,后两步反应连续,通过加入亲核试剂与氰胺反应提高其亲核性,同时利用大极性溶剂进行缩合。

[0028] 2) 本发明最后采用三氟化硼乙醚和三(五氟苯基)硼烷/三(3,5-二氟甲基苯基)硼烷联合催化,使构型E更容易缩合,同时升高温度,共同促进Z转化为E,使反应向有利于正向进行。与文献[Organic Letters,2020,vol.22,#21,p.8430-8435]相比收率可达53%。

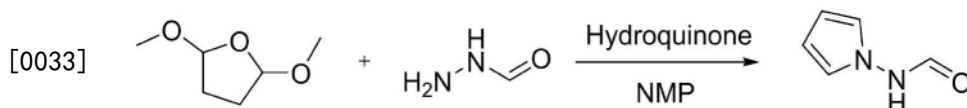
具体实施方式

[0029] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。这些实施例应理解为仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的保护范围。在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等效变化和修改同样落入本发明权利要求所限定的范围。

[0030] 本发明以下实施例中所述的室温均值20-35℃。除非特别指出,所述的试剂不特别说明均为不经纯化直接使用。所有溶剂均购自商业化供应商,并且不经处理就可使用。反应通过TLC、GC、HPLC分析,通过起始材料的消耗来判断反应的终止。

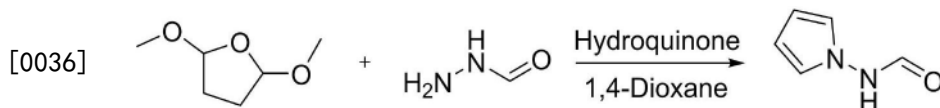
[0031] 甲酰氨基吡咯的合成

[0032] 实施例1



[0034] 向反应瓶内,加入2,5-二甲氧基四氢呋喃43.4g、1,4-苯二酚0.2g与甲酰肼18.2g溶于250mL NMP中,室温下加入2M盐酸4.0g,升温至90±2℃反应2小时,减压浓缩蒸除溶剂,降温至室温,加入200mL二氯甲烷溶解,加入饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,有机相浓缩,加入正庚烷0℃打浆,过滤,得到甲酰氨基吡咯26.3g,收率79.1%,HPLC:97.6%。LC-MS[M+H]⁺ 111.05.

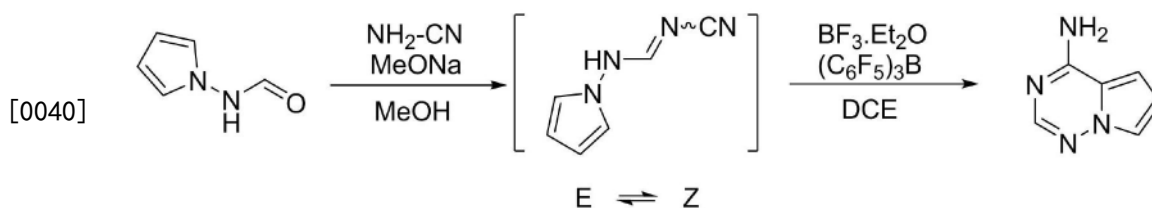
[0035] 实施例2



[0037] 向反应瓶内,加入2,5-二甲氧基四氢呋喃43.4g、1,4-苯二酚0.2g与甲酰肼18.2g溶于280mL 1,4-二氧六环中,室温下加入2M盐酸4.0g,升温至90±2℃反应2小时,减压浓缩蒸除溶剂,降温至室温,加入200mL二氯甲烷溶解,加入饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,有机相浓缩,加入正庚烷0℃打浆,过滤,得到甲酰氨基吡咯24.8g,收率74.5%,HPLC:98.9%。

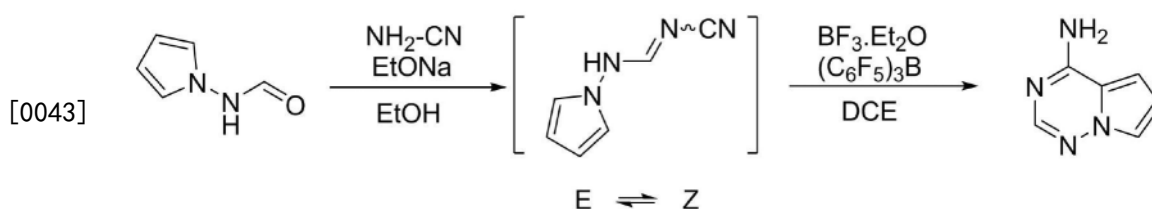
[0038] 第二步:4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的合成

[0039] 实施例3



[0041] 向反应瓶内,加入氰胺3.8g,10-15℃滴加30%甲醇钠/甲醇溶液18g,分批加入甲酰氨基吡咯11g,升温至室温反应1小时,过滤,滤液减压浓缩至不流液,加入二氯乙烷80mL,升温至60-70℃,搅拌1小时,加入47%三氟化硼-乙醚33.2g和三(五氟苯基)硼烷2.56g,再升温至84℃反应7小时,降温至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,加入2N盐酸调节pH=2-2.5,分层,水相加入30%氢氧化钠调节pH=11.5-12.0,降温至0℃有固体析出,过滤,滤饼用少量水淋洗,滤饼加入75%乙醇打浆,过滤后得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪7.07g,收率52.7%,HPLC:99.2%。¹HNMR(CD3OD): δ 7.72(s,1H),7.54-7.50(m,1H),6.85(m,1H),6.64(m,1H)。

[0042] 实施例4



[0044] 向反应瓶内加入氰胺3.8g和20mL乙醇,10-15℃加入乙醇钠6.8g,分批加入甲酰氨基吡咯11g,升温至室温反应1小时,过滤,滤液减压浓缩至不流液,加入二氯乙烷80mL,升温至60-70℃,搅拌1小时,加入47%三氟化硼-乙醚30.2g和三(五氟苯基)硼烷2.56g,再升温至84℃,反应9小时,降温至室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,加入2N盐酸调节pH=2-2.5,分层,水相加入30%氢氧化钠调节pH=11-12,降温至0℃,有固体析出,过滤,滤饼用少量水淋洗,滤饼加入75%乙醇打浆,过滤后得到4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪6.8g,收率50.6%,HPLC:99.5%。

[0045] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。