



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108484579 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201810264348.X

(22)申请日 2018.03.28

(71)申请人 黑龙江鑫创生物科技开发有限公司

地址 150028 黑龙江省哈尔滨市哈尔滨高新技术开发区迎宾集中区南湖街3号

(72)发明人 任吉秋 杨昆 李海涛

(74)专利代理机构 哈尔滨市阳光惠远知识产权代理有限公司 23211

代理人 邓宇

(51) Int. Cl.

C07D 403/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法

(57)摘要

一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,属于有机合成中的抗癌药物合成技术领域。针对传统的高压催化加氢反应釜合成过程中收率低、纯度差、易发生剧烈爆炸产生危险、催化剂回收套用次数低等问题,提供了一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,所述奥希替尼中间体为N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺,合成步骤如下:在微通道反应器中,将N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-甲氧基-N-(4-(1-甲基-1-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基)-5-硝基-苯-1,4-二胺加入到有机溶剂与浓盐酸的混合物中,然后加入活性炭负载贵金属的催化剂,预热作为物料I;将氢气与经过预热后的物料I进行反应,得到奥希替尼中间体,本发明适用于抗癌药物的合成。

1. 一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,所述奥希替尼中间体为N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺,其特征在于,包括以下步骤:

1) 将加氢前体硝基物N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-甲氧基-N-(4-(1-甲基-1-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基)-5-硝基-苯-1,4-二胺加入到有机溶剂中,加入浓盐酸溶解,然后加入活性炭负载贵金属的催化剂,获得的混合物作为物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块中预热,预热后进入反应模块组;

所述的加氢前体硝基物在有机溶剂中的浓度为0.1mol/L~0.15mol/L;

所述的加氢前体硝基物与浓盐酸的质量比为1:0.5;

所述的加氢前体硝基物与活性炭负载贵金属的催化剂的质量比为1:(0.01~0.10);

2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1)经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,收集从降温模块流出的反应液,后处理得到奥希替尼中间体N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺,所述的物料I中加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:(3.0~4.0)。

2. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤1)所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种。

3. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤1)所述的活性炭负载贵金属的催化剂为Pd/C、Pt/C、Rh/C中的一种或两种以上的组合物;其中贵金属质量占催化剂总质量的1%~10%。

4. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述反应的压力为0.5MPa~1.5MPa。

5. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的反应温度为60℃~120℃。

6. 根据权利要求5所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的反应温度为90℃。

7. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的降温模块的温度为20℃~30℃。

8. 根据权利要求1所述的微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,其特征在于,步骤2)所述的物料I和氢气在反应模块组中的总停留时间为10s~50s。

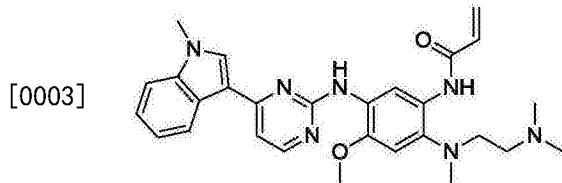
一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法

技术领域

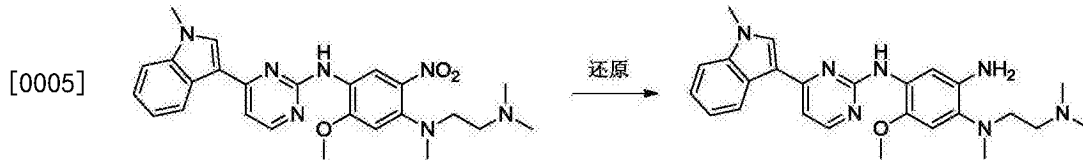
[0001] 本发明涉及一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,属于有机合成中的抗癌药物合成技术领域。

背景技术

[0002] 奥希替尼化学名为N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基}丙-2-烯酰胺,其单甲磺酸盐是阿斯利康公司研发的第3代口服表皮生长因子受体抑制剂,能有效克服60%亚洲患者接受前两代药物治疗而引起的耐药突变,同时减少了高血糖、胃肠道及皮肤不良反应发生的风险。FDA于2015年加速审批甲磺酸奥希替尼上市,用于治疗转移性肺小细胞肺癌,是第三地靶向治疗药物,商品名为Tagrisso,其化学结构如下:



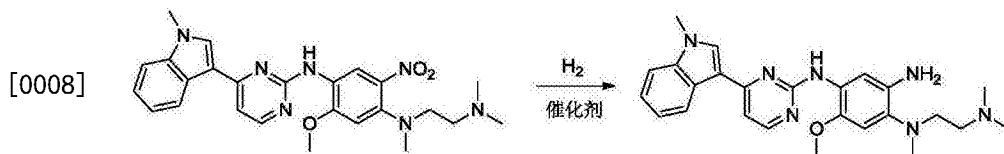
[0004] 其中化合物N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺是合成奥希替尼的关键中间体,关于该中间体的合成主要是由其前体硝基化合物经过加氢还原而得到,化学反应式如下:



[0006] 目前关于该步硝基还原常用的方法主要有如下几种:1).催化加氢法:以Pd、Ni、Pt等重金属为催化剂,氢气为还原剂在高温及高压下进行氢化还原反应;2).金属还原法:在强酸条件下加入铁、锌等有还原性的金属高温下还原硝基;3).水合肼还原法:在石墨粉或者雷尼镍存在的情况下利用是水合肼的还原性还原硝基为胺基。上述提到的几种关于硝基还原的方法存在高污染、高能耗、高风险、低经济附加值等缺点,多数生产方法及生产设备都面临被淘汰的风险。

发明内容

[0007] 为了解决传统的高压催化加氢反应釜合成过程中收率低、纯度差、易发生剧烈爆炸产生危险、高温下反应时间长造成降解、催化剂回收套用次数低等问题,本发明提供了一种微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法,化学反应式如下:



[0009] 所述奥希替尼中间体为N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺,合成步骤如下:

[0010] 1).将加氢前体硝基物N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N-(4-(1-甲基-1-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基)-5-硝基-苯-1,4-二胺加入到有机溶剂中,加入浓盐酸溶解,然后加入活性炭负载贵金属的催化剂,获得的混合物作为物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块中预热,预热后进入反应模块组;

[0011] 所述的加氢前体硝基物在有机溶剂中的浓度为0.1mol/L~0.15mol/L;

[0012] 所述的加氢前体硝基物与浓盐酸的质量比为1:0.5;

[0013] 所述的加氢前体硝基物与活性炭负载贵金属的催化剂的质量比为1:(0.01~0.10);

[0014] 2).将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1)经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,收集从降温模块流出的反应液,后处理得到奥希替尼中间体N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺,所述的物料I中加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:(3.0~4.0)。

[0015] 优选地:步骤1)所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇中的一种。

[0016] 优选地:步骤1)所述的活性炭负载贵金属的催化剂为Pd/C、Pt/C、Rh/C中的一种或两种以上的组合物,当活性炭负载贵金属的催化剂为两种以上的组合物时,各组分之间以任意比混合;其中贵金属质量占催化剂总质量的1%~10%。

[0017] 优选地:步骤2)所述反应的压力为0.5MPa~1.5MPa。

[0018] 优选地:步骤2)所述的反应温度为60℃~120℃,更优选为90℃。

[0019] 优选地:步骤2)所述的降温模块的温度为20℃~30℃。

[0020] 优选地:步骤2)所述的物料I和氢气在反应模块组中的总停留时间为10s~50s。

[0021] 本发明所述微通道反应器,也叫做微反应器。包括预热模块、反应模块组和降温模块,预热模块与反应模块组串联,反应模块组与降温模块串联,反应模块组的单元反应模块根据进料速度、反应物浓度、反应时间等任意串联或并联组合而成,如反应模块组由有1-8个单元模块根据进料速度、反应物浓度、反应时间等任意串联而成;如图1-2中的连接方式,以四个单元反应模块构成反应模块组为例,物料I在预热模块1预热后进入反应模块组的第一组单元反应模块2,并且氢气不经预热直接进入反应模块组的第一组单元反应模块2,在第一组单元反应模块2中进行混合并发生反应,并且随着氢气和物料I的不断进入,氢气和物料I从第一组单元反应模块流向最后一组单元反应模块,在流动过程中发生反应,最后从降温模块6流出,流出的反应液为含有奥希替尼中间体的溶液,经过纯化可以获得奥希替尼中间体,即N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺。本发明中降温模块是为了将高温的料液通过模块降至室温方便处理。

[0022] 本发明微通道反应器中预热模块可以采用直型结构或两进一出的心型结构模块,如图1所示,反应模块中第一组单元反应模块可以采用具有两个入口和一个出口的微通道单元反应模块,简称为两进一出结构模块,其中两个入口分别用于氢气的入口和物料I的入口,第二组单元模块至最后一组单元模块可以采用具有一个入口和一个出口的微通道单元反应模块(简称为单进单出结构模块),其中:两进一出结构模块主要用于混合反应,单进单

出结构模块用于延长反应停留时间及将高温反应料液降至室温。上述预热模块和反应模块(两进一出结构模块+单进单出结构模块)的连接顺序为:预热模块、两进一出结构模块、单进单出结构模块。本发明中微通道反应器还包括浆料泵和气体流量计,浆料泵用于输送物料I进入预热模块1,氢气通过气体流量计A进入反应模块的第一组单元反应模块。

[0023] 本发明的反应模块的材质可以为特种玻璃、碳化硅陶瓷、涂有耐腐蚀层的不锈钢金属、聚四氯乙烯中的一种以上,可承受的最大安全压力为1.5~1.8MPa。

[0024] 有益效果

[0025] 本发明提供了一种本质安全和绿色环保的奥希替尼中间体催化加氢合成技术,该方法首次利用微通道反应器(也叫作微反应器)技术完成了一种催化加氢反应合成拉克奥希替尼中间体N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺。

[0026] 本发明中所述的催化加氢反应由于使用了易燃易爆的氢气作为还原剂,故在工业规模的生产中属于“高危”化学反应,通常这类反应需要在Pd、Pt、Ni等贵金属催化的作用下才能完成,而这类催化剂一般情况下无法溶解在反应体系中,因此催化加氢反应属于典型的气-液-固三相混合反应,在传统搅拌设备逐渐放大的情况下,三相混合效率十分低下,故催化加氢反应大多必须在长时间高温高压下进行,否则很难保证原料完全反应。在这过程中氢气若发生泄漏或者温度失控很容易发生燃烧爆炸。同时高温下过长的反应时间也会导致体系中大量的产物降解,影响最终产品的纯度与收率,反应过程中附着在活性炭上的贵金属催化剂也会因为过度摩擦等原因活性不断降低,回收套用难度变大。

[0027] 本发明所阐述的微通道反应器由于设计理念与常规尺寸操作设备的不同能够很好的克服上述提到的缺点,其优势可以总结如下:

[0028] 1).微通道反应器在连续操作过程中汽-液-固三相混合交换效率比传统搅拌加氢反应釜提高100倍以上,在很短的时间内及完成了三相混合,大大提高了本征反应速度,反应时间可以从10小时缩短为不足20秒,能耗可以大幅降低;

[0029] 2).能够有效抑制长时间下高温下产生的过度氢化副产物,产品的收率及纯度有了很大的提高;

[0030] 3).较短的停留时间使催化剂的表面结构没有发生很大的改变,最大限度的保留了催化剂的活性,实验结果显示催化剂在循环套用8次后依然有很高的活性,催化剂的经济成本大幅降低;

[0031] 4).持液体积只有几十至几百毫升,在有安全保护的情况下可以大大降低氢气泄露燃烧爆炸的安全隐患;

[0032] 5).设备占地面积小,操作简单,配合电子进料终端可以实现长时间的安全、稳定的在线生产及后处理,操作用工可减少50%到70%,生产成本得以降低,生产经济性得到保障。

附图说明

[0033] 图1为有机玻璃材质微通道反应器的模块物料流通管道形状结构示意图,其中(a)为心型单进单出模块,(b)为心型两进一出模块,(c)为直型模块。

[0034] 图2为催化加氢反应流程及微通道反应器连接关系示意图,其中A为浆料泵,B为气

体流量计,1为直型预热模块,2为心型两进一出反应模块,用于预热后混合反应,3-6分别为心型单进单出反应模块,6为心型结构的单进单出模块,用于高温反应料液的降温。

具体实施方式

[0035] 下述实施例中,所采用的微通道反应器包括预热模块、反应模块组和降温模块,如图1和图2所示,其中:预热模块与反应模块组串联,降温模块与反应模块组串联,反应模块组包括1个单元反应模块或由两个以上单元反应模块串联组合而成。

[0036] 本发明中物料I与氢气用浆料泵和气体流量计来控制。当反应在微通道反应器中进行时,预热模块为直型结构或两进一出的心型结构模块;所述反应模块为两进一出或单进单出的心型结构模块,连接顺序为预热模块、两进一出结构的反应模块、单进单出结构的反应模块,两进一出结构的反应模块用于预热后混合反应,单进单出结构的反应模块用于延长反应停留时间。使用的微通道反应器包括预热模块组、反应模块组和降温模块,预热模块与反应模块组串联,反应模块组与降温模块串联,预热模块组包括一个预热模块或两个以上并联的预热模块,反应模块组包括一个反应模块或两个以上串联的反应模块,降温模块为单进单出的单个模块;物料1经过浆料泵进入预热模块1,预热模块1与反应模块2串联;物料2通过气体流量计A进入反应模块2。

[0037] 下面具体描述微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0038] 实施例1.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0039] 1)称取原料加氢前体硝基物200g,然后加入到4L的甲醇和100g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入10g Pd质量含量为5%的Pd/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0040] 2)将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1)经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为40.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为500ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.5,反应温度为90℃,降温模块的温度为20℃,反应的停留时间为25s,反应压力为1.5Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入500ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物159.69g,收率85.22%,纯度99.70%。

[0041] 实施例2.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0042] 1)称取原料加氢前体硝基物200g,然后加入到4L的乙醇和100g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入7g Pd质量含量8%的Pd/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0043] 2)将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1)经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为35.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为400ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.2,反应温度为70℃,降温模块的温度为20℃,反应的停留时间为32s,反应压力为1.2Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入

1L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入500ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物144.05g,收率76.87%,纯度97.09%。

[0044] 实施例3.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0045] 1) 称取原料加氢前体硝基物300g,然后加入到5L的乙醇和150g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入10g Pt质量含量10%的Pt/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0046] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为25.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为300ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.8,反应温度为100℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为50s,反应压力为0.8Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1.5L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入750ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物235.75g,收率83.87%,纯度98.85%。

[0047] 实施例4.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0048] 1) 称取原料加氢前体硝基物300g,然后加入到5L的异丙醇和150g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入20g Pt质量含量3%的Pt/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0049] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为35.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为320ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.0,反应温度为80℃,降温模块6的温度为30℃,反应的停留时间为35s,反应压力为1.0Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1.5L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入750ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物226.25g,收率80.49%,纯度99.00%。

[0050] 实施例5.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0051] 1) 称取原料加氢前体硝基物200g,然后加入到4L的甲醇和100g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入20g Rh质量含量5%的Rh/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0052] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为42.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为450ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.0,反应温度为90℃,降温模块的温度为30℃,反应的停留时间为20s,反应压力为1.0Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入

1.0L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入500ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物151.82g,收率81.02%,纯度99.26%。

[0053] 实施例6.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0054] 1) 称取原料加氢前体硝基物250g,然后加入到5L的甲醇和125g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入15g Pd质量含量8%的Pd/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0055] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为50.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为600ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.4,反应温度为60℃,降温模块的温度为30℃,反应的停留时间为10s,反应压力为0.5Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1.25L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入600ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物160.80g,收率68.65%,纯度95.52%。

[0056] 实施例7.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0057] 1) 称取原料加氢前体硝基物200g,然后加入到4L的甲醇和100g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入10g Pd质量含量5%的Pd/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0058] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为30.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为480ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:4.0,反应温度为120℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为42s,反应压力为0.6Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1.0L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入600ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物146.33g,收率78.09%,纯度97.11%。

[0059] 实施例8.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0060] 1) 称取原料加氢前体硝基物250g,然后加入到5L的甲醇和125g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入15g Pt质量含量8%的Pt/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0061] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为38.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为450ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.3,反应温度为110℃,降温模块的温度为25℃,反应的停留时间为28s,反应压力为1.5Mpa,收集从降温模块6出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加

入1.25L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入600ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物190.39g,收率81.28%,纯度98.27%。

[0062] 1、通过如下实验说明本发明方法所能够获得的有益效果:

[0063] 实施例9.微通道反应器合成奥希替尼中间体的方法。

[0064] 1) 称取原料加氢前体硝基物200g,然后加入到4L的甲醇和100g浓盐酸的混合液中,搅拌溶解后加入10g Pd质量含量为10%的Pd/C催化剂,充分搅拌混合形成物料I,将物料I输送至微通道反应器的预热模块1中预热,预热后进入微通道反应器的反应模块组。

[0065] 2) 将氢气输送至微通道反应器的反应模块组与步骤1) 经过预热后的物料I在反应模块组进行反应,其中:调节浆料泵的流速使物料I的流速为40.0g/min,调节H₂气体流量计的流速为500ml/min,原料加氢前体硝基物与氢气的摩尔比为1:3.5,反应温度为90℃,降温模块的温度为20℃,反应的停留时间为25s,反应压力为1.5Mpa,收集从降温模块出口流出的反应液,进行后处理,所述后处理是指过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入500ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物160.65g,收率85.73%,纯度99.68%。

[0066] 实施例10.本实施例与实施例9的不同在于,本实施例中步骤2) 所述反应温度为60℃。

[0067] 实施例11.本实施例与实施例9的不同在于,本实施例中步骤2) 所述反应温度为70℃。

[0068] 实施例12.本实施例与实施例9的不同在于,本实施例中步骤2) 所述反应温度为80℃。

[0069] 实施例13.本实施例与实施例9的不同在于,本实施例中步骤2) 所述反应温度为100℃。

[0070] 实施例14.本实施例与实施例9的不同在于,本实施例中步骤2) 所述反应温度为110℃。

[0071] 实施例15.本实施例与实施例9的不同在于,本实施例中步骤2) 所述反应温度为120℃。

[0072] 表1不同反应温度下本方法获得奥希替尼中间体的收率及纯度统计

[0073]

实验组	反应温度	收率(%)	纯度(%)
实施例9	90℃	85.73	99.68
实施例10	60℃	69.88	94.98
实施例11	70℃	75.21	97.16
实施例12	80℃	80.62	99.04
实施例13	100℃	84.09	98.77
实施例14	110℃	81.33	98.12

实施例15	120℃	77.76	96.94
-------	------	-------	-------

[0074] 由表1可知,反应温度对目标产物的收率与纯度影响很大,在反应温度比较低的情况下原料有剩余,而温度过高则会有大量的过度氢化杂质出现,因此反应温度是该步反应的关键工艺参数,反应时间为90℃最为合适。

[0075] 2、为考察催化剂的循环套用效率,本试验在实施例1的基础上,重点考查了循环套用多次的Pd/C与反应收率、产物纯度间的关系,具体方法如下:

[0076] 以Pd/C为催化剂,共进行8次循环套用实验,即:将催化剂Pd/C用于实施例1为第一次套用试验,然后将经过第一次套用试验后回收的催化剂Pd/C再次用于实施例1即为第二次套用试验,将经过第二次套用试验后回收的催化剂Pd/C再次用于实施例1即为第三次套用试验,以此类推,共进行八次循环套用实验;每次套用试验均按照实施例1进行,保证每次催化剂循环套用的过程在反应温度为90℃,氢气的用量为3.5eq,反应压力为1.5MPa,停留时间为25s,所用的Pd/C催化剂的Pd质量含量为5%,循环套用实验结果如表2所示:

[0077] 表2Pd/C催化剂循环套用实验

	催化剂循环套用试验	纯度%	收率%
[0078]	第一次套用试验	99.70	85.22
	第二次套用试验	99.47	85.47
[0079]	第三次套用试验	99.61	85.83
	第四次套用试验	99.71	85.26
	第五次套用试验	99.55	85.44
	第六次套用试验	99.63	85.65
	第七次套用试验	99.57	85.61
	第八次套用试验	99.66	85.77

[0080] 结果显示,经过多次循环套用的催化剂Pd/C在使用过程中反应的转化率都没有出现明显的下降,说明催化剂经过8次循环套用依然有很高的活性,能够保证较高的产品收率和纯度。

[0081] 对比例1.常规高压反应釜生产奥希替尼中间体的方法。

[0082] 向5L的高压搅拌反应釜内加入加氢前体硝基物150g,随后加入3L的甲醇和75g的浓盐酸,搅拌溶解后加入30g Pd含量为10%Pd/C催化剂,向高压釜内通入H₂,保证反应釜内的压力为3.0Mpa,升温至120℃并保温反应12小时,反应完毕降至室温,料液从釜内放出后过滤回收催化剂,减压蒸馏回收溶剂,残余物加入1.2L水后搅拌溶解,用质量分数为20%的NaOH溶液调节体系的pH值=9.0~10.0,随后加入375ml的乙酸乙酯萃取、分液,有机相弃去,水相在10℃下保温搅拌析晶1小时,过滤,少量乙醇洗涤产品,50℃下真空干燥8小时后得到奥希替尼中间体目标产物95.89g,收率68.23%,纯度96.12%。

[0083] 通过将本发明实施例与对比例进行比较可知:微通道反应器反应时间仅需要不足1min,而高压釜的反应时间需要12h;合成目标产物N-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-嘧啶基]-1,2,4-苯三胺的过程中,反应釜持液

量大 (5L) 进行加氢操作非常危险, 极容易发生爆炸, 而微通道反应器由于持液量小 (不到 50ml), 大大降低了危险系数, 即便有少量氢气泄露也不会有太大危险; 由于反应时间过长导致过度氢化杂质含量升高, 反应收率明显偏低, 而微通道反应器由于反应时间控制十分精确, 能从根本上控制过度氢化的情况, 产品的收率与纯度都有了提高。因此, 微通道反应器与常规高压反应釜相比具有反应速度快、持液量小、安全环保等优点, 在反应过程中过度氢化副产物的含量会大大减少, 最终产品的收率高、质量更佳。

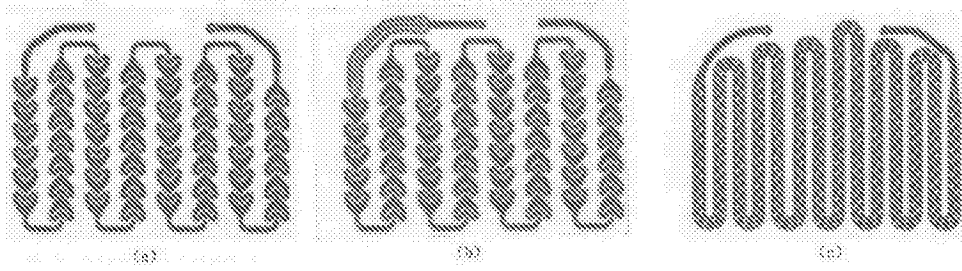


图1

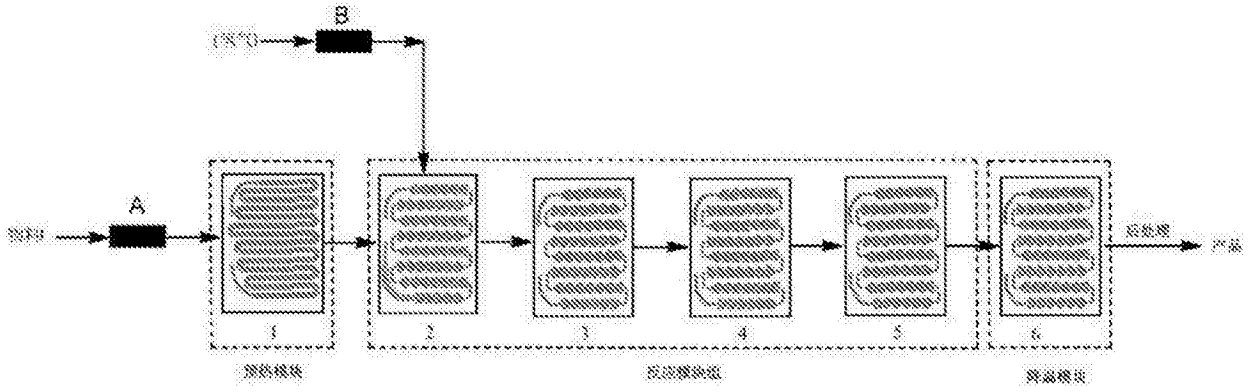


图2