



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107089971 A

(43)申请公布日 2017.08.25

(21)申请号 201710319724.6

(22)申请日 2017.05.10

(71)申请人 山东新华制药股份有限公司

地址 255086 山东省淄博市高新区技术产业开发区化工区

(72)发明人 张振沛 商艳梅 郑忠辉 张滨  
易晓清 孟斌

(74)专利代理机构 青岛发思特专利商标代理有限公司 37212

代理人 耿霞

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

高纯度托匹司他的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种高纯度4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)的制备方法。该方法能够使得托匹司他的水解杂质含量得到有效控制,从而使得到的托匹司他质量可控、稳定性较高。主要技术步骤是:1)用混合溶剂溶解4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐后,在室温下,加入经用混合溶剂稀释后的碱,使得溶液完全澄清,所述的混合溶剂由醇和水组成;2)向所得的溶液中快速加入配量的无机酸,逐渐析出白色晶体;3)经过滤,洗涤,干燥,得产品。

1. 一种高纯度托匹司他的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 用混合溶剂溶解4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐后,在室温下,加入经用混合溶剂稀释后的碱,使得溶液完全澄清,所述的混合溶剂由醇和水组成;

(2) 向所得的溶液中快速加入配量的无机酸,逐渐析出白色晶体;

(3) 经过滤,洗涤,干燥,得产品。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)所述混合溶剂由仲丁醇或乙醇与水组成,醇与水的体积比为1~9:1。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)所述4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐与混合溶剂的用量为1g:8~30ml。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)加入碱的量,以摩尔比计,为4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐的1.5到2.5倍,所述碱为无机碱或三乙胺,使用的稀释碱的混合溶剂用量与溶解对甲苯磺酸盐的混合溶剂用量的体积比在1.5:1至5:1之间的任意比例。

5. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,所述无机碱采用碳酸氢钠。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)所述的室温控制在15~25℃。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(2)所述向所得的溶液中加入配量的无机酸需在10分钟内滴加完。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,向所得的溶液中加入配量的无机酸需在5分钟内滴加完。

9. 根据权利要求1、7或8所述的方法,其特征在于,步骤(2)在加酸的过程中控制反应温度不超过30℃。

10. 根据权利要求1、7或8所述的方法,其特征在于,所述的无机酸采用盐酸。

## 高纯度托匹司他的制备方法

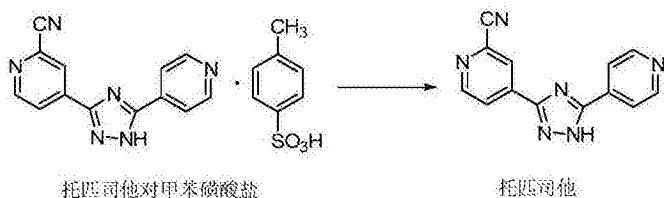
### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐的脱盐,制备高纯度4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)的方法。

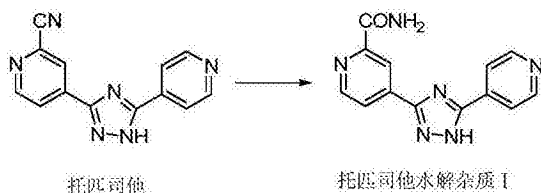
### 背景技术

[0002] 目前,别嘌呤醇是治疗高尿酸血症及高尿酸血症引起的痛风的主要药物,但别嘌呤醇作为嘌呤类似物,不可避免的对嘌呤及吡啶代谢酶造成影响。而且其代谢产物的蓄积会导致严重的不良反应。由于4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)对黄嘌呤氧化酶的显著抑制作用,近年来越来越多地被用于痛风的慢性高尿酸血症的治疗。别嘌呤醇只对还原型的黄嘌呤氧化酶有抑制作用,而4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)对氧化型和还原型的黄嘌呤氧化酶均有明显的抑制作用,因而其降低尿酸的作用更强大、持久;由于4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂,因此具有更好的安全性。

[0003] 由于4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)在各种常规溶剂中溶解度均较低,直接精制难度较大,因此一般是精制其对甲苯磺酸盐,然后再脱去对甲苯磺酸,最终制得4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)。研究发现,采用现有专利文献CN1826335A及CN104411700A的脱盐工艺,制得的产品含有较多的水解杂质I(见以下反应式),甚至高达0.5%。因水解杂质I是4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)的降解杂质,在放置过程中可进一步增大,故对其的控制应该更为严格。



[0004]



### 发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是提供一种高纯度4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(即托匹司他)的方法。该方法能够使得采用文献方法不易控制的水解杂质I得到较好的控制,从而使制得的4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈

(即托匹司他)质量可控、稳定性高。

[0006] 本发明一种高纯度4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

[0007] (1)用混合溶剂溶解4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐后,在室温下,加入经用混合溶剂稀释后的碱,使得溶液完全澄清,所述的混合溶剂由醇和水组成;

[0008] (2)向所得的溶液中快速加入配量的无机酸,逐渐析出白色晶体;

[0009] (3)经过滤,洗涤,干燥,得产品。

[0010] 其中优选的技术方案为:

[0011] 步骤(1)所述混合溶剂由仲丁醇或乙醇与水组成,优选乙醇与水组成,醇与水的体积比为1~9:1,更优选醇与水的体积比为1:1。

[0012] 所述4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐与混合溶剂的用量为1g:8~30ml。

[0013] 步骤(1)加入碱的量,以摩尔比计,为4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐的1.5到2.5倍,所述碱优选无机碱或三乙胺,无机碱优选碳酸氢钠。

[0014] 步骤(1)使用的稀释碱的混合溶剂用量与溶解对甲苯磺酸盐的混合溶剂用量的体积比在1.5:1至5:1之间的任意比例。

[0015] 步骤(1)的反应温度在室温状况下,一般控制在15~25℃。

[0016] 步骤(2)所述向所得的溶液中加入配量的无机酸需在10分钟内滴加完,最好在5分钟内滴加完。控制反应温度不超过30℃。所用无机酸优选盐酸。

[0017] 本发明人采用文献Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 19(2009)6225-6229和CN1826335A中的方法,以4-氰基吡啶N-氧化物为起始原料,使其与异烟肼缩合后构建三唑环,使用三甲基氰硅烷导入氰基,进而制备了4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐,并采用专利文献CN104411700A的方法进行脱盐,得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为0.47%,而目前为止并没有文献对于如何降低此杂质进行过报道,为得到高纯度的托匹司他成品,发明人遂对脱盐工艺的加料顺序、反应时间和碱的选择及用量等关键工艺点进行了系统研究,对文献工艺进行了针对性的改进,先用混合溶剂溶解配量的碱,将此浓度较低的碱溶液加到4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐的溶液中,同时控制反应温度,缩短化合物与碱相互作用的时间,除此之外,对于不同的碱对杂质的影响情况也进行了细致的研究,将碱性较强的无机碱更换为碱性较弱的有机碱,优选三乙胺,最终采用本发明的工艺得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为0.023%。

[0018] 本发明的优点:

[0019] (1)降低了总杂质的量,提高了产品的纯度;

[0020] (2)显著降低了水解杂质I的量,提高了产品的稳定性。

### 具体实施方式

[0021] 实施例1

[0022] 将乙醇37.5ml和37.5ml水配成混合溶剂备用,250ml四口瓶中,将4-[5-(吡啶-4-

基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐3.0g (7.16mmol) 溶于30ml混合溶剂中,取一100ml三角瓶,将2.1ml三乙胺溶解在剩余的45ml混合溶剂中,保持温度在20-25℃,三乙胺的溶液加入到4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐的溶液中,之后立即向反应体系中滴入6mol/L盐酸(5分钟内滴加完毕),保持温度低于30℃,继续搅拌6小时。反应结束,过滤,10ml水洗涤,80℃下减压(0.1MPa下)干燥15小时得托匹司他成品。(收率92.6%,HPLC纯度99.6%)。

[0023] 熔点:326-328℃

[0024] 实施例2

[0025] 将乙醇37.5ml和37.5ml水配成混合溶剂备用,250ml四口瓶中,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐3.0g (7.16mmol) 溶于20ml混合溶剂中,取一100ml三角瓶,将2.1ml三乙胺溶解在剩余的55ml混合溶剂中,降温至15℃,三乙胺的溶液加入到4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐的溶液中,之后立即向反应体系中滴入6mol/L盐酸(10分钟内滴加完毕),保持温度低于25℃,继续搅拌6小时。反应结束,过滤,10ml水洗涤,80℃下减压(0.1MPa下)干燥15小时得托匹司他成品。(收率91.5%,HPLC纯度99.8%)。

[0026] 熔点:326-328℃

[0027] 实施例3

[0028] 将乙醇37.5ml和37.5ml水配成混合溶剂备用,250ml四口瓶中,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐3.0g (7.16mmol) 溶于12.5ml混合溶剂中,取一100ml三角瓶,将1.2g碳酸氢钠溶解在剩余的62.5ml混合溶剂中,保持温度在20-25℃,碳酸氢钠的溶液加入到4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐的溶液中,之后立即向反应体系中滴入6mol/L盐酸(5分钟内滴加完毕),保持温度低于30℃,继续搅拌6小时。反应结束,过滤,10ml水洗涤,80℃下减压(0.1MPa下)干燥15小时得托匹司他成品。(收率92.6%,HPLC纯度99.7%)。

[0029] 熔点:326-328℃

[0030] 实施例4

[0031] 将乙醇37.5ml和37.5ml水配成混合溶剂备用,250ml四口瓶中,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐3.0g (7.16mmol) 溶于20ml混合溶剂中,取一100ml三角瓶,将1.2g碳酸氢钠溶解在剩余的55ml混合溶剂中,降温至15℃,碳酸氢钠的溶液加入到4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-脒对甲苯磺酸盐的溶液中,之后立即向反应体系中滴入6mol/L盐酸,保持温度低于25℃,继续搅拌6小时。反应结束,过滤,10ml水洗涤,80℃下减压(0.1MPa下)干燥15小时得产品。(收率91.5%,HPLC纯度99.8%)。

[0032] 熔点:326-328℃

[0033] 以下为对比文献与实施例液相色谱分析结果:

[0034] 经液相色谱分析,参照现有专利文献CN1826335A的脱盐工艺的得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为0.47%,成品含量为99.3%;实施例1得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为0.05%,成品含量为99.6%;实施例2得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为0.02%,成品含量为99.8%;实施例3得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为

0.05%，成品含量为99.7%；实施例4得到的托匹司他成品中水解杂质I的含量为0.07%，成品含量为99.8%；检测的色谱条件为：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以0.02mol/L的磷酸二氢钾（用磷酸调节PH值至6.0）-乙腈（80:20）为流动相，检测波长274nm；柱温为30℃。