[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D241/04
C07D241/24

[12]发明专利说明书

[21]ZL 专利号 94190991.3

[45]授权公告日 1999 年 11 月 10 日

[11]授权公告号 CN 1046272C

[22]申请日 94.11.21 [24]颁证日 99.8.21
[21]申请号 94190991.3
[30]优先权
[32]93.11.22 [33]JP [31]315996/93
[32]94.1.18 [33]JP [31]18974/94
[86]国际申请 PCT/JP94/01972 94.11.21
[87]国际公布 WO95/14675 日 95.6.1
[85]进入国家阶段日期 95.7.24
[73]专利权人 广荣化学工业株式会社
地址 日本大阪府
[72]发明人 渡边七生 朝比贞夫
仓西英树 仓桥敬
[56]参考文献
JP-A-63284171 1988.11.21 CO7C401/04
审查员 李虹奇

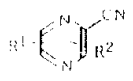
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 全 菁

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

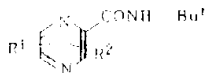
[54]发明名称 N-叔丁基-2-吡嗪羧基酰胺类的制造方法

[57]摘要

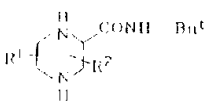
N-叔丁基-2-哌嗪羧基酰胺类的制造方法，其特征为用以通式(1)


(1)

表示的氰化吡嗪类在硫酸存在下与叔丁醇反应，制造用通式(2)


(2)

表示的N-叔丁基-2-吡嗪羧基酰胺类及用上述通式(2)表示的N-叔丁 基-2-吡嗪羧基酰胺类在拉萘镍或拉萘钴的存在下，进行加氢反应，制造用 通式(3)

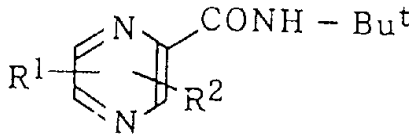

(3)

表示的N-叔丁基-2-哌嗪羧基酰胺类。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

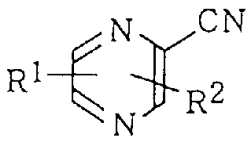
1.通式（2）表示的N－叔丁基－2－吡嗪羧基酰胺的制备方法，



（2）

式中R^1和R^2可以相同或不同，表示烷基或氢原子，But表示叔丁基，

其特征在于由通式（1）表示的氰化吡嗪类在硫酸存在下与叔丁醇反应制得，



（1）

式中R^1和R^2与上述定义相同。

2.权利要求1记载的制备方法，其中相对于通式（1）表示的氰化吡嗪1摩尔，使用硫酸2～5摩尔，反应在0～50℃下进行。

说　明　书

N-叔丁基-2-吡嗪羧基酰胺类的制造方法

本发明涉及作为医药品中间体有用的N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类及N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类的制造方法。

N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类为已知化合物，并已经知道了用其作为起始物质的反应，但完全没有关于N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类的制造方法的报告。

另外，在特开平1—117869号公报中记载的有，通过本发明的制造方法得到的化合物之一的N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺，可通过N—叔　丁基—2—吡嗪羧基酰胺类的氢加成反应得到。

但在上述以往的方法中，必须采用高价的氧化铂催化剂，在100个大气压的(1.01×10^4KPa)高压下进行6个小时的氢加成反应，在工业上未必是有利的方法。

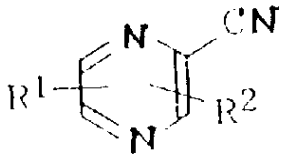
本发明的目的在于提供一种作为医药品中间体有用的N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类的制造方法，能够以高收率制得作为医药品中间体有用的N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类，及工业上经济方便的进行N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类的加氢反应。

本发明者为解决上述课题进行了各种研究，发现在硫酸中氰化吡嗪类与叔—丁醇反应，可以得到高收率的N—叔丁基—2—吡嗪

羧基酰胺类，用廉价的拉蒸镍或拉蒸钴做为催化剂，将上述的N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类进行加氢反应，则意外的发现了工业上很容易进行的在低压下，短时间内高收率的制造N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类的方法，完成了本发明。

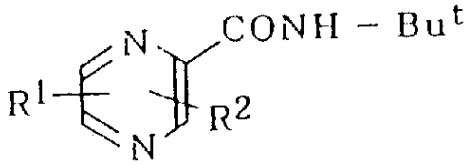
即，本发明是关于

①通式(1)



(1)

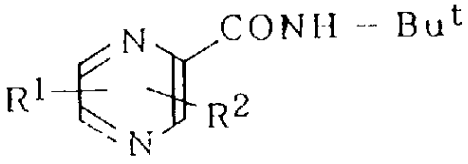
(式中，R^1及R^2可以相同，也可以不同，表示为烷基或者氢原子)表示的氰化吡嗪类在硫酸存在下与叔　丁醇反应为特征的制造以通式(2)表示的N—叔　丁基—2—吡嗪羧基酰胺类的制造方法。



(2)

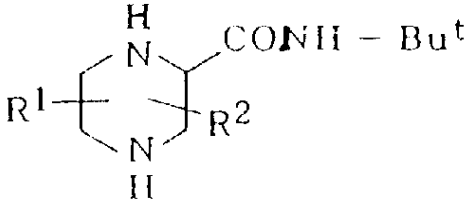
(式中，R^1及R^2如上述所示相同，Bu^t表示叔丁基)

②通式(2)



(2)

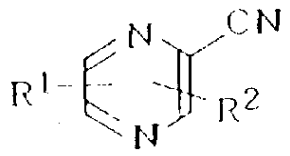
(式中R_1、R_2及Bu^t，同上述所示相同)表示的N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类在拉蒸钴的存在下，进行加氢反应为特征的制造如通式(3)所示的



(3)

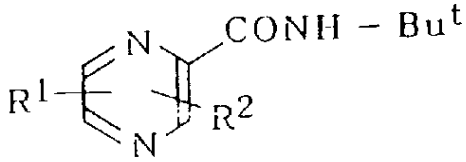
(式中 R^1、R^2 及 Bu^t 与上述相同)N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类的制造方法。

③通式(1)



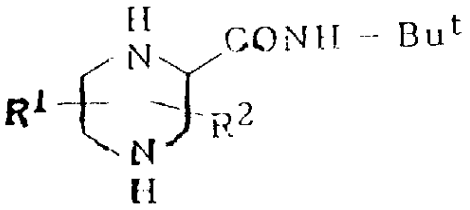
(1)

(式中，R^1、R^2 与上述相同)表示的氰化吡嗪类在硫酸存在下，与叔丁醇反应为特征的 用通式(2)表示的



(2)

(式中 R^1、R^2 及 Bu^t，同上述相同)N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类的制造方法，以及制得的 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类在拉蒸镍或拉蒸钴存在下，进行加氢反应为特征的制造用通式(3)表示的



(3)

(式中 R^1、R^2 及 Bu^t 同上述情况相同)N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类的制造方法。

在上述的制造方法中，通式(1)表示的氰化吡嗪类 1 摩尔，需使用硫酸 2—5 摩尔，反应优选在 0—50℃ 进行，另外上述的加氢反应优选在 70—130℃进行。

在实现本发明通式(2)表示的 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类的制造方法时，在硫酸与通式(3)表示的氰化吡嗪类的混合物中，

滴加叔　丁醇，或者相反，在硫酸与叔　丁醇的混合物中，滴加氰化吡嗪类，反应都可以进行(反应1)。

通式(1)表示的氰化吡嗪类(以下称氰化吡嗪类(1))中的取代基R^1及R^2，可以相同，也可以不同，可以是烷基或者是氢原子。当为烷基时，例如可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等碳原子数为1—4的低级烷基。

通式(1)表示的氰化吡嗪类具体举例如下：
2—氰化吡嗪、3—、5—或6—甲基—2—氰化吡嗪、3—、5—或6—乙基—2—氰化吡嗪、3—、5—或6—(异)丙基—2—氰化吡嗪、3—、5—或6—(异)丁基—2—氰化吡嗪、3,5—二甲基—2—氰化吡嗪、5,6—二甲基—2—氰化吡嗪等。

反应1的制造方法举例说明如下，首先在硫酸中滴加氰化吡嗪类(1)，调制成氰化吡嗪类(1)的硫酸溶液。硫酸可以用50—100%(重量%，以下相同)的硫酸，但优选使用70—90%的硫酸水溶液。硫酸的使用量为如果氰化吡嗪类(1)1摩尔，则使用硫酸2摩尔以上，优选2—5摩尔，最优选3.3—5摩尔，这种使用量适于得到高收率的目的产物。当使用氰化吡嗪类(1)1摩尔时，硫酸的的使用量少于2摩尔时，则收率降低。

然后，在如上所述调制的氰化吡嗪类(1)的硫酸水溶液中，搅拌下滴加叔丁醇进行反应。叔丁醇的使用量为如果使用氰化吡嗪类(1)1摩尔，则使用等摩尔以上的使用量，从经济的角度来看，1—2摩尔比较合适。反应温度在0—90℃都可进行，最好在低温度下进行，以便提高收率。优选反应温度是0—50℃，最优选在0—20℃间进行。将叔丁醇在0.5—5小时内滴下，然后在同温度下保持0—10

小时，使反应进行完毕。另外，反应压力在常压下即可。

反应结束后，为将反应生成物从反应液中分离，可将反应液加入水中，或将水加入反应液中，然后加入氢氧化钠、氢氧化钾、氨等碱性物质中和。过滤析出结晶，水洗后，干燥，得到通式(2)表示的 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(以下称 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2))。

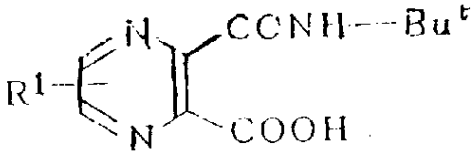
上述反应 1 的制造方法之外，还探讨了其他的使用异丁烯代替叔　丁醇的方法进行反应，如后述的参考例所示，仅能得到低收率的 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类。

这样得到的 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2)，干燥后，或不干燥在水洗后含水的状态下直接用本发明的制造方法可以进行加氢反应(反应 2)。

通式(2)表示的 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2)中的取代基 R^1 及 R^2，可以相同，也可以不同，可以是烷基或者是氢原子。当是烷基时，例如可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等碳原子数为 1—4 的低级烷基。

通式(2)表示的 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2)具体举例为 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺、*N*—叔丁基—3、5 或 6—甲基—2—吡嗪羧基酰胺、*N*—叔丁基—3、5 或 6—乙基—2—吡嗪羧基酰胺、*N*—叔丁基—3,5、3,6 或 5,6—二甲基—2—吡嗪羧基酰胺等。

另外，通式(2)中，R^2 为 *H* 原子，且在 3 位上的 *N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2)，用通式(4)表示的



(4)

(式中，R^1 为烷基或氢原子，Bu^t 同前所述)化合物进行加热脱羧反应，可以制得。

以通式(4)表示的化合物可通过将用相应的2,3—二氰化吡嗪类在硫酸存在下，与叔—丁醇或异丁烯反应得到的相应的N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类及/或3—氰基—N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类在碱性下加水分解得到。

本发明的制造方法中反应2的加氢反应，通常，在高压釜中加入N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2)、拉蒸镍或拉蒸钴及溶媒，同时边通入氢气，边在50个大气压(5.1×10^3KPa)以下，优选10—50大气压(1.0×1.0^3—5.1×10^3KPa)的加压下，于50—150℃下加热搅拌1—5小时，吸收氢至反应完毕，可生成高收率的通式(3)表示的N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类(以下称N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类(3))。当温度低于此范围时，反应进行困难，需要较长时间；另一方面，当温度高于此范围时，发生较多的副反应，使目的产物的收率降低，也不理想。

反应(2)的加氢反应最好在70—130℃间完成，可以大致定量地生成目的产物N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类。

当过多的使用了作为催化剂的拉蒸镍或拉蒸钴时，反应虽然可以在短时间内完成，效果理想，但从经济的角度来考虑，对N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺类(2)，使用重量比为1—30%的催化剂效果较好。

本反应使用的溶媒特定为能够溶解N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类(2)的且自身不会被加氢的物质。具体的如水、甲醇、乙醇、2—丙醇、正丁醇及它们的混合物。

反应结束后，为分离精制目的产物，将反应液冷却，过滤除去催化剂后，蒸馏除去溶媒。为生成高收率的目的产物，这样即可以得到高纯度的N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类（3），也可用甲醇、乙醇2—丙醇、正丁醇、N，N—二甲基甲酰胺等溶媒进行重结晶，可以得到更高纯度的物质。

下面，通过实施例说明本发明，但本发明不仅限于这些实施例。

实施例1

在80%的硫酸水溶液1030g（8.40摩尔硫酸）中，保持内部温度低于40℃，边搅拌边滴加2—氰化吡嗪220.5g（2.10摩尔），继续保持内部温度在9—15℃，在3小时内滴下叔　丁醇187g（2.52摩尔），保持同样温度2.5小时。反应结束后，边搅拌边将反应液加入3500g水中，然后加入氢氧化钠水溶液中和。过滤析出的结晶。水洗后干燥，得到N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺338.7g（1.89摩尔）。熔点为88—90℃。再将过滤完的目的产物的水层用甲苯萃取，又得到目的产物7.17g（0.04摩尔）这样得到的N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺的收率为91.9%

实施例2

对2—氰化吡嗪1摩尔，使用相当于3摩尔的80%的硫酸水溶液，除将反应温度设为21—23℃之外，其余与实施例1相同进行，得到N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺的收率为78.2%。

实施例3

对2—氰化吡嗪1摩尔，使用相当于2.5摩尔的80% 的硫酸水溶液，除将反应温度设为21—24℃之外，其余与实施例1相同进行，得到*N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺的收率为73.6%。

参考例1

将80% 的硫酸水溶液150g（硫酸1.22摩尔）、2—氰化吡嗪31.5g(0.30摩尔）、醋酸71g，装入反应容器中，保持内部温度为20—40℃，在8小时内边搅拌边导入异丁烯16.5g（0.29摩尔），使反应进行。反应结束后，将一部分反应液作为样品，向其中加入甲醇稀释后，加入内标物质（对硝基苯甲酸），用液相色谱（柱：*Shiseido KAPCELL*)C18 *S*—5、ϕ4.0*mm*×25*cm*((株)资生堂制)、流动相：甲醇/水＝50/50(容量比、但水中加入了缓冲剂，调整*pH* 值为3.5)、流动相流速：0.5*ml*/分、温度：50℃、检测波长：220*nm*)进行定量。*N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺的收率为44%。

参考例2

80% 的硫酸水溶液150g(硫酸1.22摩尔)，保持在0—5℃，在3小时内边搅拌边加入异丁烯69.6g(1.24摩尔)。然后，保持温度在5—30℃，在0.7小时内滴下2—氰化吡嗪64.9g(0.62摩尔)，然后保持30℃3小时。生成物的定量方法与参考例1相同。*N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺的收率为44%。

实施例4

将*N*—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺100g(0.56摩尔)、拉蒸镍

20g、甲醇 130g 放入高压釜中，搅拌下，边通入氢气，边升温至100℃。保持该温度，在 40 个大气压下(4.1×10^3KPa)持续通入氢气 1 小时至反应结束。反应结束后，将反应液冷却至室温，滤去拉蒸镍。然后用蒸发器从滤液中蒸馏除去甲醇后得到 103g 结晶。用气相色谱法(柱：$G-100$、$\phi1.2mm\times40m$((财)化学品检验协会制)、载气：He、载气流速：$25ml$/分、柱温：从 120℃至 230℃以 10℃/分的速度升温)分析，测得 N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺的结晶纯度为 97.3%，收率为 96.6%。

实施例 5

用拉蒸钴 20g 代替拉蒸镍，其余与实施例 4 同样进行，得到结晶 103g。用气相色谱法进行同样的分析，测得 N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺的结晶纯度为 99.2%，收率为 98.5%。

实施例 6

将 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺 100g(0.56 摩尔)、拉蒸钴 10g、水与甲醇为 1 比 1(重量比)的混合溶媒 200g 放入高压釜中，搅拌下，边通入氢气，边升温至 110℃。用蒸发器从滤液中蒸馏除去甲醇和水，其它与实施例 4 同样进行，得到 103g 结晶。用气相色谱法进行同样的分析，测得 N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺的结晶纯度为 97.5%，收率为 96.8%。

实施例 7

在 80%的硫酸水溶液 1030g(硫酸 8.40 摩尔)中，保持内部温

度低于 40℃，边搅拌边滴加 2—氰化吡嗪 220.5g(2.10 摩尔)，继续保持内部温度在 9—15℃，在 3 小时内滴下叔—丁醇 187g(2.52 摩尔)，保持同样温度 2.5 小时。然后，在搅拌下，将反应液加入 3500g 水中，再加入氢氧化钠水溶液中和。将析出的结晶过滤，水洗后干燥，得到 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺 338.7g(1.89 摩尔)。熔点为 88—90℃。再用甲苯萃取滤液，又得到 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺 7.17g(0.04 摩尔)。所以，N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺的收率为 91.9%。

除用这样得到的干燥前含水的 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺 130g(含水 30g) 之外，其他与实施例 5 相同进行实验，得到与实施例 5 相同的结果，即得到收率为 98.5%的 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺。

根据本发明，使氰化吡嗪类(1)在硫酸存在下与叔 丁醇反应，可以高收率地制造出作出医药品中间体有用的 N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺(2)。另外，N—叔丁基—2—吡嗪羧基酰胺(2)在用廉价的拉蒸镍或拉蒸钴作为催化剂进行加氢反应时，在低压、短时间内可以高收率地制造出作为医药品中间体有用的 N—叔丁基—2—哌嗪羧基酰胺类(3)。本发明的制造方法，是在工业上制造上述物质(2)及(3)的优良的方法。