

[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1032916C



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90108716.5

[51]Int.Cl⁶

C07D401 / 14

[45]授权公告日 1996 年 10 月 2 日

[24]颁证日 96.6.29

[21]申请号 90108716.5

[22]申请日 90.10.25

[30]优先权

[32]89.10.27[33]US[31]427,546

[73]专利权人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 加里·D·马丁

约瑟夫·L·米尼利

// (C07D401 / 14,239 : 42,211 : 26,207 : 26)

罗纳德·J·马特森

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

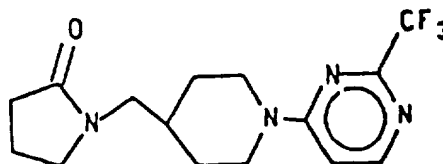
代理人 张元忠

权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 1-[[1-[2-(三氟甲基)-4-噻啶基]-4-噻啶基]甲基]-2-吡咯烷酮的大规模制备方法

[57]摘要

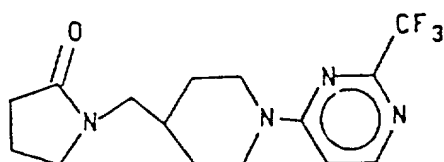
一种改进方法, 适用于大规模生产方法合成大脑功能促进剂 BMY21502。



BMY 21502

权 利 要 求 书

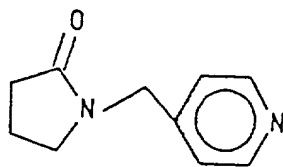
1、一种适用于大规模生产 BMY 21502 的改进方法,



BMY 21502

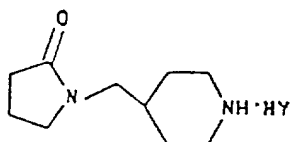
包括以下步骤:

a) 将2-吡咯烷酮和4-卤代甲基吡啶等摩尔的混合物加到氢化钠在N,N-二甲基甲酰胺中的 15-20 ° 的悬浮液中, 生成1-(4-吡啶基甲基)-2-吡咯烷酮 (IV)



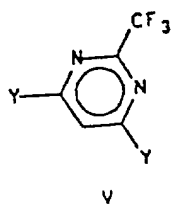
IV

b) 将用氢卤酸酸化的化合物IV的水溶液催化氢化, 得到化合物III

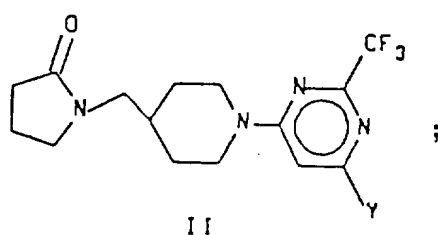


III

式中Y 中氯, 溴或碘, 然后将水溶液碱化, 加入化合物V

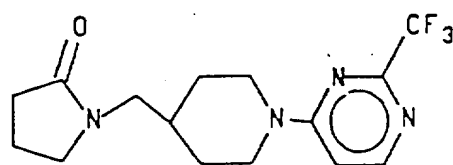


生成中间体 II,



c) 通过催化氢解, 将化合物 II 转化为产品 BMY 21502 。

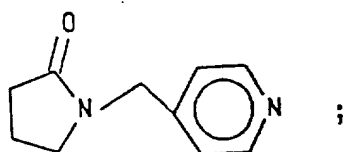
2、一种适用于大规模生产 BMY 21502 的改进方法,



BMY 21502

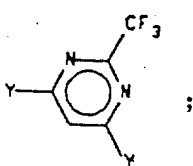
包括以下步骤,

a) 将2-吡咯烷酮和4-卤代甲基吡啶的等摩尔混合物加到氢化钠在 N, N-二甲基甲酰胺中的 15-20 ° 的悬浮液中, 生成 1-(4-吡啶基甲基)-2-吡咯烷酮 (IV)



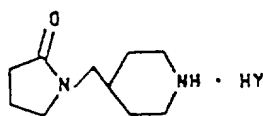
IV

b) 用卤化剂将4,6-二羟基-2-三氟甲基嘧啶卤化, 得到4,6-二卤代-2-三氟甲基嘧啶V



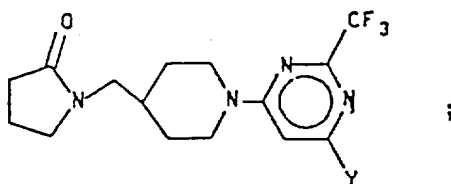
V

c) 将用氢卤酸酸化的化合物IV的水溶液催化氢化, 得到化合物III,



III

式中Y 是氯, 溴或碘, 然后将此水溶液碱化并加入化合物V, 得到中间体II,



II

以及

(d) 通过催化氢解将化合物 II 转化为产物 BMY 21502 。

3、权利要求2 所述的方法，其中Y 是氯。

4、权利要求2 或3 所述的方法，其中b) 步中的卤化剂是三氯氧磷。

5、权利要求2 或3 所述的方法，其中c) 步中的氢化催化剂是氧化铂 (IV) 。

6、权利要求2 或3 所述的方法，其中d) 步的催化氢解反应中用 10% 钨/ 碳作催化剂。

说 明 书

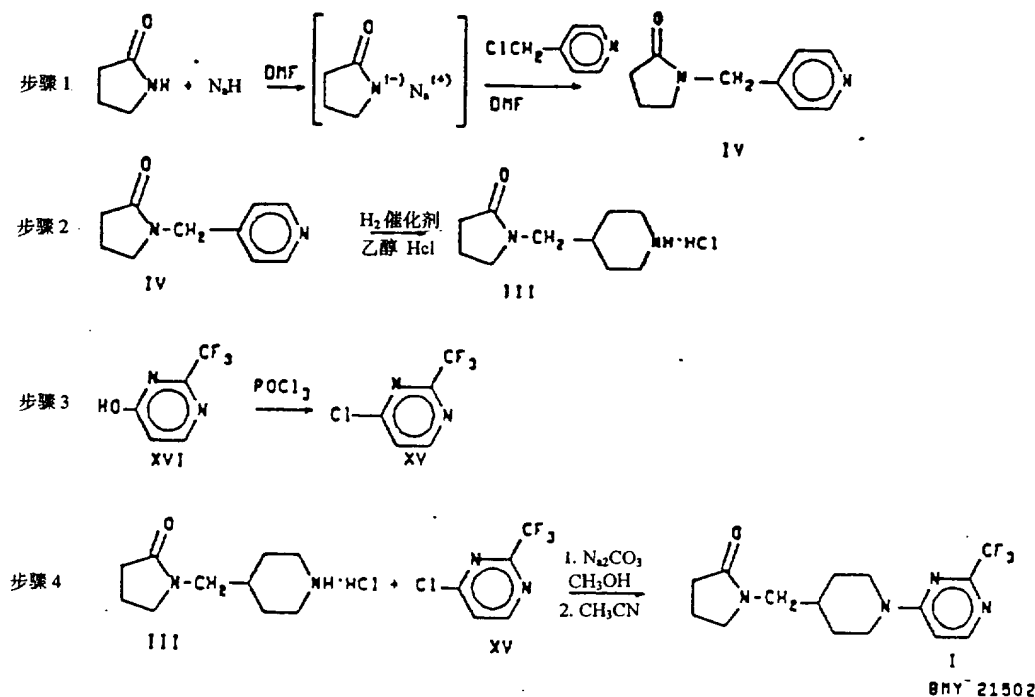
1-[[1-[2-(三氟甲基)-4-嘧啶基]-4-嘧啶基] 甲基]-2-吡咯烷酮的大规模制备方法

本发明涉及合成BMY 21502 的更经济的改进方法, 它适用于大规模生产过程中。BMY 21502 的化学名称是1-[[1-[2-(三氟甲基)-4-嘧啶基]-4-嘧啶基] 甲基]-2-吡咯烷酮, 它和有关化合物的合成方法已由Mallison 等人在1989年5月2日批准的美国专利4826843 中公开。BMY 21502 是有希望的药剂, 可用来增进大脑功能, 改进记忆和学习效果, 逆转健忘症。目前BMY 21502 正在接受指定的临床试验, 以便确认其作为符合伦理药物的安全性和效果。

随着临床试验的开始, 对药物的需要显著增加, 并且由于存在着工业规模生产BMY 21502 的趋势, 说明未来对该药物的需要量大得多。用以制备BMY 21502 的先有技术方法(反应路线A)证明是不能满足以大规模生产的, 而为了满足对这种药物的大量需求, 必须进行这种大规模生产。

反应路线A

现有技术方法



美国专利4826843 中公开的实验室规模的生产方法中不包括反应路线 A 的第 3 步, 这是因为使用了作为商品购得的 4-氯-2-三氟甲基嘧啶。这一中间体也可以通过很容易查到的文献上的方法 (如 J. Org. Chem., 26/4504 (1961) 来合成。可以购得实验室用量的各种卤代嘧啶。

那些熟悉按比例放大化学方法的人们会赞同, 从价格考虑和在所需大量化学中间体供应不足时, 为了大规模生产, 通常需要合成这些中间体。

那些熟悉工艺进展情况的人也会赞同, 许多方法、操作程序和/或反应当以大规模方式实行时并不象在小规模试验工厂或制造设备中那样经得起检验。按比例扩大的做法可能遇到麻烦的情况的某些实例可能涉及有害或有毒试剂和/或溶剂的使用; 大量放热的反应; 高压或高真空

工艺方法，例如那些需要某些高压反应或高真空蒸馏的工艺方法；层析分离和/或纯化；在按比例扩大时减少收率等等。对大规模生产的更近期的考虑是对化学生产中废物排放和处理的某些限制。涉及这些因素的生产工艺引起生产成本很高。

由于上面列举的许多原因以及与所用反应有关的其它工艺难题，制备BMY 21502的先有技术方法，并不适用于按比例扩大的大规模生产。

在第1步中制备2-吡咯烷酮阴离子时，伴随着氢气逸出。在这种具体情况下，也产生大量的稳定的泡沫，泡沫的存在使得必须停止加入2-吡咯烷酮，以便防止反应物溢出。

在第2步中，如果吡啶中间体IV在进行还原反应之前不经过真空蒸馏纯化，则它的还原反应就不能很好地进行。

在第3步中，主要的问题涉及到起始物4-羟基-2-三氟甲基嘧啶(XVI)的大规模制备。该化学中间体需要预先合成，以提供大规模生产中所需的量。XVI的现有合成路线全都或者采用三氟乙腈(CF_3CN ；一种昂贵的有毒气体)，或者采用其衍生物三氟乙脒($\text{CF}_3\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ；也是昂贵的，有毒的，不够稳定的)，作为化合物XVI中三氟甲基部分的合成来源。

在最后的第4步中，目的产物BMY 21502的纯化需要层析纯化，这对按比例扩大反应规模是一个重要的限制因素。

因此，本发明的一个目的是提供一种可以大规模操作的化学方法。第二个目的是提供一种从成本角度考虑适合于大规模操作中使用的化学方法。

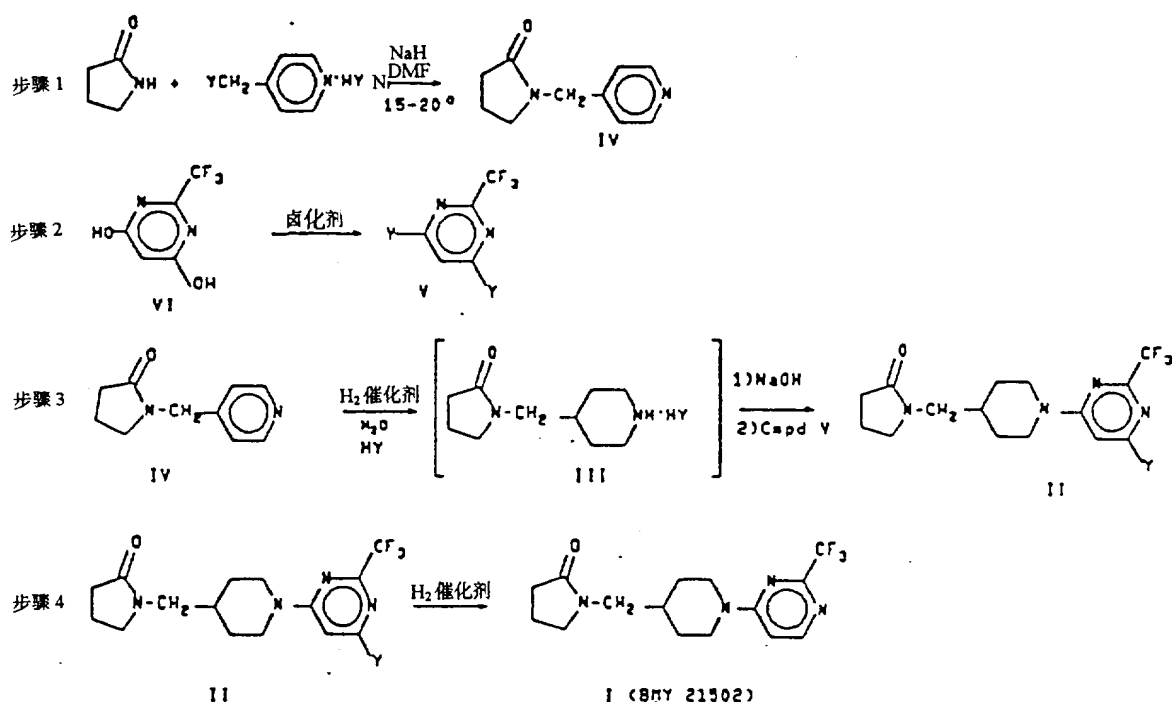
本发明涉及一种改进的合成方法，它适用于大规模制备1-[[1-[2-(三氟甲基)-4-嘧啶基]-4-哌啶基]甲基]-2-吡咯烷酮(BMY 21502)，该化合物具有有用的精神性识别的性能。这一改进方法在试剂成本、时间和劳动成本，以及在增加标准的大规模化学工艺设备的适用性方面，都

有其优点。

这一改进方法还包括在以前公开的某些反路线中掺入几种新的工艺改进技术，而这些改进使得主体方法部分地适用于商业化所需要的大规模生产。可以理解，在产品商业化生产时，其成本是考虑的主要因素，改进生产成本效率的技术改进变得极为重要。

本发明的允许有效地按比例扩大的改进方法概括为反应路线B。

反应路线B



在反应路线B中，Y是卤素（氯，溴或碘），氯较好。可以预料，Y也可以是其它的有机合成离去基团，起到各可置换卤素的作用。

原方法中的起始步骤中涉及到2-吡咯烷酮在DMF中与NaH反应生成其阴离子的反应。然后加入氯甲基吡啶酸加成盐(HCl加成盐较好)原料，与上述阴离子反应，生成中间体化合物IV。阴离子生成，伴生的氢气逸出，使得同时产生相当多的泡沫，这种泡沫稳定性和越积越多，阻止进一步加入2-吡咯烷酮。在大规模生产过程中，稳定的泡沫所起的作

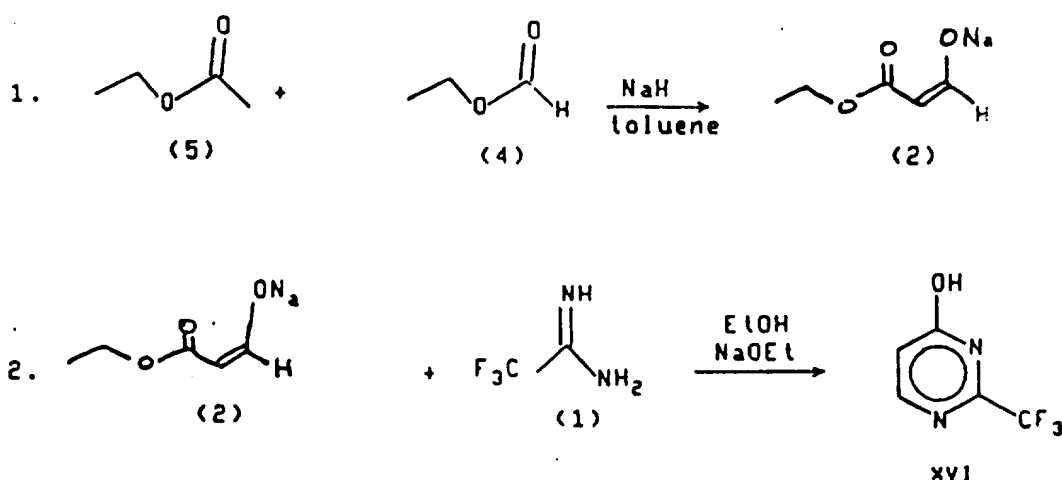
用是阻碍了在合理时间内完成反应。

在为了克服生成泡沫的难题而寻找途径过程中试验过各种改良方案。试验过的改良方案或是未能减少泡沫生成，或是带来了影响大规模生产的另外一些难题。最初的改良方案设想涉及反应介质液体的性质。用其它有机液体代替DMF，则比DMF所具有的溶剂效率降低，并且导致反应混合物固化，成为强烈放热过程的一部分。从氢化钠试剂中清除矿物油对于大量生成泡沫几乎没有什么效果。同样，代之以其它强碱如异丙醇钠、KH和LiNH₂，则不能分离出中间体IV。实验表明，生成稳定的泡沫可能要归因于在DMF中的吡咯烷酮阴离子的表面活性剂性质。但是，反向加料（先将氯甲基吡啶盐酸盐加到氢化钠-DMF浆液中，然后再加入2-吡咯烷酮原料）则使生成的产品减少，并且当反应规模大时，氯甲基吡啶试剂发生明显的聚合作用。通过非明显的改良，即将大约等份数的2-吡咯烷酮和氯甲基吡啶盐酸盐的混合物加到0-20℃的氢化钠-DMF悬浮液中，便最终消除了妨碍按比例扩大生产的泡沫问题。温度超过20℃时，产品产率降低，而在约0℃以下时，则反应速度减慢，足以使原料累积，进而在大规模生产时，使产生非控制的、易发生的其它反应趋势。

在大规模生产中生产和随后使用中间体IV的另一个难题是：中间体IV是经过最初的真空蒸馏纯化过的，并且没有这一纯化步骤，则随后的化合物IV的还原过程就不能很好地进行。现已发现，通过用热异丙醚提取改进方法第1步中的反应残余物，可以不用所需的真空蒸馏而得到适当纯化的化合物IV。

先有技术方法的另一个固有难题是羟基嘧啶中间体XVI的可利用性，这一化合物用在第3步制备偶合组分化合物XV。以前用来生产该化合物的方法示于下面的反应路线C。

反应路线C
中间体XVI的合成

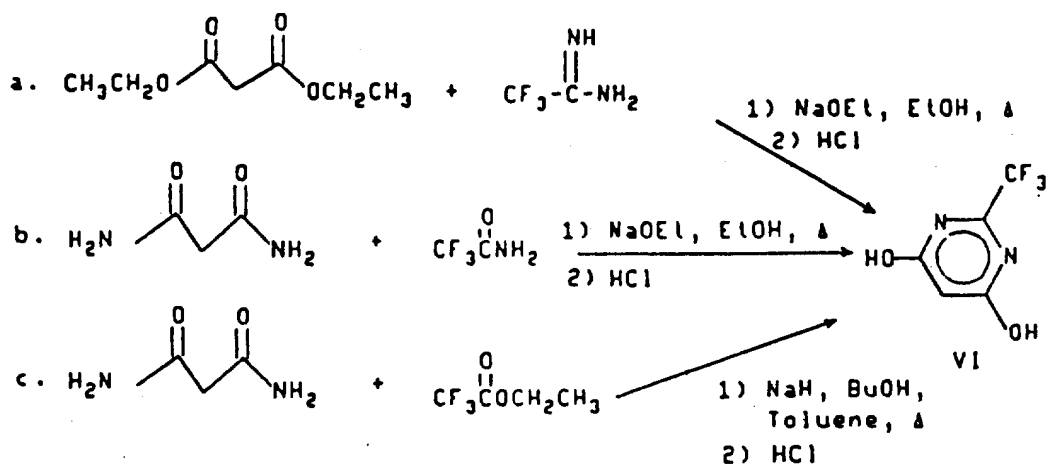


反应路线C 中提出的合成方法在文献中是已知的：乙酸乙酯和甲酸乙酯缩合生成甲酰乙酸乙酯（钠盐形式），再用三氟乙脒将其环化，得到所需的羟基嘧啶化合物（XVI），这一方法的问题之一是甲酰乙酸乙酯钠盐是不稳定的，进行分离时发生分解，于是对随后的反应来说，它是一个低产率中间体。以更大规模生产时，这就会产生出显著的生产和处理问题。采用这一方法的另一个问题是试剂三氟乙脒(1)。若要购买化合物(1)，则很贵，若要用前制备(Reilly 和Brown, J. Am. Chem. Soc., 78, 6032 (1956)), 则合成过程中需要另一种昂贵的原料三氟乙腈（低沸点(-64°), 有毒气体）。不仅制备化合物(1) 时需要低温(-70℃)，这对大多数工厂设备来说是办不到的，而且大规模处理乙腈提出了安全问题。作为最后一个考虑，乙脒中间体(1) 还缺乏稳定性，因此也限制了运输和贮存。从这些问题考虑，羟基嘧啶中间体XVI的使用提出了一个以大规模方式生产BMY 21502 的主要难题。

在这一改进方法中已经克服了这些难题。该方法用二羟基嘧啶中间体VI作为起始物。文献中已经报道过化合物VI的制备方法：方法a. 路线D(S. Inoue, A. Saggiomo 和E. Nodiff, J. Org. Chem., 1961, 26, 4504)

和方法b. 路线D(G. Kheifets, Zh. Org. Khim. (Eng. trans), 1975, 15(8), 1564-71)。

反应路线D 中间体VI的合成



方法a 仍然使用了昂贵的三氟乙脒, 方法b 存在着工艺上的困难。因此, 发展了方法c, 其中用三氟乙酸乙酯代替了三氟乙酰胺。对反应参数也进行了修改。于是便可以由不贵的、容易得到的和比较无毒的起始原料制得化合物VI。

用适当的卤化剂使化合物VI卤化, 这对熟悉有机合成方法的人来说是已知的, (参见Inoue 等人的文章) 平缓地生成二卤代中间体V (改进方法第2步)。实践中, POCl_3 是制备化合物V (其中Y 是氯) 的较好的卤化剂。

将先有技术方法 (反应路线A) 的第2步和第4步结合并在水中反应, 作为目前的改进方法 (反应路线B) 的第3步。通过将化合物IV直接低压氢化, 除去催化剂并在化合物III的碱化水溶液中加入少量的乙腈和中间体VI, 通过这一结合步骤便可方便地生成BMY 21502 的卤化物前

体 II。生成的中间体产品 II 发生沉淀，用简单的过滤方法将其分离。改进方法的第 3 步节省了劳动力、试剂和处理时间。按溶剂体积大约 10% 的量加入的乙腈认为是增进了偶合过程，因而增加了产品收率。

第 3 步的氢化反应催化剂可选自标准的氢化催化剂，其中通常包括铂或钯。较好的催化剂是氧化铂 (IV) 和钯/碳。

在很便宜、非可燃性和易处理的水中进行还原反应，然后在水溶液中进行直接偶合，这是新方法中的主要改进之处。相反，旧的方法涉及到在醇中进行还原，中间体产品的分离，在多相反应混合物 (固体碳酸钠和 DMF) 中进行偶合，过滤，真空去除 DMF，以及最低限度要将产品从有机溶剂中重结晶。在以前公开的方法中，用这种方式制备的大多数二嗪产品需要层析进行分离/纯化。如前面所提到的，在大规模制备过程中，最好避免层析工艺。在改进方法的第 3 步中，产品的总收率和纯度 (不进行层析) 都提高了，这对上面提到的劳动力、材料和处理时间来说都会产生积极的效果。结果产量增加了。

改进方法的最后一步 (第 4 步) 涉及到嘧啶环卤原子的催化氢解，得到目的产物 BMY 21502。虽然氢解反应可通过用于此目的标准催化剂来完成，如阮内镍或钯催化剂，但较好的催化剂是钯/碳。其它化学试剂可以完成同样的转换，例如锌和酸，催化氢解方法是优选的。

综上所述，本发明叙述了一种大规模生产 BMY 21502 的改进方法，包括 4 个步骤：

1) 在 0-20 ° 往 NaH 在 DMF 中的悬浮液里加入一种等摩称的 2-吡咯烷酮和 4-卤代甲基嘧啶氢卤酸盐混合物，生成 1-(4-吡啶基甲基)-2-吡咯烷酮 (IV)。

通过过滤步骤 1 的反应混合物并真空浓缩滤液得到残留物，得到稳定形式的中间产品 IV，用于第 3 步反应。用热的异丙醚提取残留物，过滤冷却的异丙醚提取液得到化合物 IV。

2) 用合适的卤化剂, 将由马来酰胺和三氟乙酸乙酯制得的4,6-二羟基-2-三氟甲基嘧啶(VI) 卤化, 得到4,6-二卤代-2-三氟甲基嘧啶(V)。典型的卤化剂例如是三氯氧磷或溴氧化磷, 五氯化磷, 二苯基氯化磷等。较好的中间体化合物V是二氯衍生物, 它最好用POCl₃合成。

3) 低压下催化氢化化合物IV的水溶液, 得到化合物III, 将其碱化并与二卤代嘧啶中间体V反应得到倒数第二位的化合物II。

4) 通过催化氢解将化合物II转化为最终化合物, BMY 21502。

这一改进方法达到了预订目标, 即提供了生产BMY 21502 所需的、可用于经济而又大规模生产的实际合成方法。该方法实质上是一个与大规模化学生产设备相配的四步方法。已经发现和包括的工艺改进技术有:

- 在第一步中控制对反应有限制作用的泡沫的生成。
- 消除了真空蒸馏和层析纯化设备, 而不减少收率。
- 用水代替有机溶剂。
- 减少反应中间体的分离和纯化过程。
- 得到最终产品, 改善了产率和纯度, 并且降低了成本。

用涉及上述方法步骤的下述实施例更详细地说明本发明的方法。但这些实施例将不可在任何方面被视为限制本发明的范围。

实施例1

1-(4-吡啶基甲基)-2-吡咯烷酮, 化合物IV, 第1步。

往氢化钠(60%矿物油分散液, 9.4 千克, 235 摩尔) 在N,N-二甲基甲酰胺(119 千克, 125 升) 中的搅拌悬浮液里、按每批 8 摩尔数量、加入2-吡咯烷酮(10 千克, 117.5 摩尔) 和4-氯甲基吡啶盐酸盐(19.3 千克 117.5 摩尔) 的混合物, 此过程中开始的反应温度为 0°, 然后使温

实施例3

4,6-二羟基-2-三氟甲基嘧啶, 化合物VI, 第2步的起始原料

在22升圆底烧瓶中将氢化钠(900克, 在矿物油中的57.5%分散体; 518克活性NaH; 22.5M)与7.5升甲苯一起搅拌。用5小时加入丁醇, 以便使反应器温度维持在40°。将混合物再搅拌16小时。加入马来酰胺(765克; 7.5M), 然后加入三氟乙酸乙酯(1065克; 7.5M)。接着进行的反应是放热的; 然后将混合物在蒸汽浴上加热3.5小时。再在23°—25°搅拌16小时。用水(1×4升和1×2升)提取混合物。合并水提取液, 用活性炭处理后过滤。将滤液用37%盐酸酸化至pH1-2, 同时维持在10°—15°。将混合物冷至5°。将固体过滤出来并在50°真空干燥, 得600克(44.4%)化合物VI, 熔点255°—256°(文献值265°)。

实施例4

1-[[1-[6-氯-2-(三氟甲基)-4-嘧啶基]-4-哌啶基]甲基]-2-吡咯烷酮, 化合物II, 第3步

往1-(4-吡啶基甲基)-2-吡咯烷酮(中间体化合物IV, 905克, 5.14摩尔)在11升饮用水中的溶液里加入试剂级盐酸(470毫升, 约5.65摩尔)和氧化铂(IV)25克。将搅拌着的混合物在低压(5英寸水压)下用氢处理, 吸氢过程完成以后(约3天), 滤除催化剂, 加入氢氧化钠(50%溶液, 130克, 14.1摩尔)。然后加入乙腈1.68升。将溶液冷至25°, 同时迅速搅拌, 用2小时滴入5.14摩尔4,6-二氯-2-三氟甲基嘧啶(V)。在这一加料过程中, 温度通常保持在或低于25°。加料过程中和在连续搅拌过液时有产物分离出来, 可以过滤出来。

将固体在过滤器上用水仔细漂洗, 然后在空气中干燥过液, 得到产率为85%的倒数第二位化合物II。取样品在50°真空干燥炉中干燥4小时, 直到看不出有重量损失, 然后进行元素分析。

度升到15°，接着便维持在15°。加料过程持续3小时，只要温度和发泡控制情况允许，尽量加快加料速度。将反应混合物在大约25°搅拌16小时。接着，通过硅藻土过滤，使混合物变清。弃去固体，真空浓缩滤液，残留物用沸腾的异丙醚提取(2×167升)。将合并的提取液加热至沸，将溶液慢慢冷却到30°。产品沉淀下来。将混合物搅拌16小时，然后冷却至5°，保持3小时。过滤分离出化合物III，在30°真空干燥，得到16千克产品，产率77.7%。

元素分析，计算： $C_{10}H_{12}N_2O$ ：

C, 68.16; H, 6.87; N, 15.90

测定：C, 67.93; H, 6.78; N, 15.78

实施例2

4,6-二氯-2-三氟甲基嘧啶，化合物V，第2步

在带有机械搅拌器的5升圆底烧瓶中将4,6-二羟基-2-三氟甲基嘧啶(VI; 540克; 3.0M)与三氯氧磷(1300毫升; 2147克; 14.0M)一起搅拌，用1小时加入三乙胺(607克; 6.0M)。放热以后，反应物用蒸汽浴加热3小时。将反应混合冷至40°，然后在搅拌下倒入10千克冰和2千克水的混合物中。用4×0.5升二氯甲烷萃取混合物。合并的提取液用 $MgSO_4$ 干燥并过滤。真空浓缩滤液得到化合物V粗品。若需要进一步的纯化，则将粗品V在48°—50°/2毫米条件下用蒸汽浴(文献值，沸点38°/1毫米)蒸馏，得到一种无色液体。纯化后的产率是78.8%。

元素分析，计算： $C_5HCl_2F_3N_2$ ：

C, 27.68; H, 0.47; N, 12.91

测定：C, 27.45; H, 0.39; N, 12.86

IR谱和NMR谱是一致的。

元素分析, 计算: $C_{15}H_{18}ClF_3N_4O$:

C, 49.66; H, 5.00; N, 15.04

测定: C, 49.32; H, 4.94; N, 15.65

IR谱和NMR 谱是一致的。

实施例5

1-[[1-[2-(三氟甲基)-4-嘧啶基]-4-哌啶基] 甲基]-2-吡咯烷酮
BMY 21502, 化合物 I, 第 4 步

将倒数第二位中间体氯代化合物 (化合物 II, 43.6 克, 0.12M) 在 500 毫升无水乙醇, 21.8 克碳酸钠和 3 克 10% 钯/ 碳中搅拌。往烧瓶中通入过量的氢气并搅拌过夜。

往烧瓶中加入 1 茶匙硅藻土, 用一纤维玻璃纸通过硅藻土垫过滤催化剂。将无色的乙醇溶液浓缩为 40.5 克灰白色固体。将其溶于 300 毫升水中, 用 6N 盐酸酸化至 pH1。将混合物过滤, 冷却 (冰浴) 并用 4N 氢氧化钠中和, 同时进行搅拌。在接近中性时, 加入小量碳酸氢钠溶液, 所得混合物在 5 ° 保持 16 小时。过滤收集白色固体, 并用 50 毫升水漂洗两次, 空气干燥 39 克。在 50 ° 真空炉中进一步干燥 16 小时, 得到 37.2 克 (94% 产率) 目的产物, BMY 21502。

元素分析, 计算: $C_{15}H_{17}F_3N_4O$:

C, 54.87; H, 5.83; N, 17.06

测定: C, 54.83; H, 5.70; N, 16.73

IR谱和NMR 的数据是一致的。