

## 权 利 要 求 书

1. 制备N - [ 3 - ( 3 - 氨基吡唑并 [ 1, 5 - a ] 嘧啶 - 7 - 基 ) 苯基 ] - N - 乙基 - 乙酰胺的方法, 包括在含水和醋酸或其适用的盐的混合物中将 3 - 二甲基氨基 - 1 - ( 3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基 ) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮或其适用的盐和 3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈或其适用的盐反应。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 反应是在含水: 醋酸约为 10% - 85% ( V / V ) 的混合物中进行。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 反应是在含水: 醋酸为约 11% - 约 75% 的混合物中进行。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 反应是在含水: 醋酸为约 60% - 约 75% ( V / V ) 的混合物中进行。

5. 根据权利要求 1 - 4 中任一权利要求的方法, 其中反应温度为约 25℃ - 约 70℃。

6. 根据权利要求 1 - 4 中任一权利要求的方法, 其中反应温度为约 40℃ - 60℃。

7. 根据权利要求 1 - 4 中任一权利要求的方法, 其中完成反应的时间为约 1 小时 - 3.5 小时。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其中完成反应的时间为约 1 小时 - 2.5 小时。

9. 根据权利要求 8 的方法, 其中完成反应的时间为约 1 小时 - 2 小时。

## 说 明 书

### N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a ] 咪啉 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺合成的改进方法

本发明涉及大规模生产N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a ] 咪啉 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺的改进方法。此化合物可用作抗焦虑、抗癫痫药、镇静安眠药和骨骼肌肉松弛剂。

美国专利US 4 6 2 6 5 3 8 研究了由3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈在醋酸中反应制备所需化合物N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a ] 咪啉 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺。

现在已经发现在3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮或其适用的盐和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈或其适用的盐反应期间, 由将约1 1 % - 约7 5 % (V / V) 量的水加到醋酸中减少生成N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a ] 咪啉 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺的反应时间, 可获得高纯度产物改善了的产率。

在N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a ] 咪啉 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺的形成中, 已意想不到地发现了将约1 0 % - 8 5 % (V / V) 的水加到醋酸中获得了极高纯度的产物和高产率。此外, 反应时间从约3 - 3 . 5 小时大大降低为1 - 3 . 5 小时, 反应温度从9 0 ° C 降到约2 5 ° C - 约7 0 ° C。相反, 现有技术的方法在回流温度 (约1 2 0 ° C) 使用醋酸, 在此温度下由于污染物使产率和纯度都很低。改进方法意想不到地除去了常常引起产物为淡黄色的污染物。因此得到基本上是白色、灰白或透明的产物 (透明产物可在开始或重结晶时获得)

在N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a ] 咪啉 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺的形成中, 已发现水和醋酸的适用的比例范围是约1 0 % - 约8 5 %, 优选1 1 % - 约7 5 %, 6 0 % - 7 5 % (1 : 2 V / V 醋酸: 水) 是最优选的。在本发明优选的具体实例中, 使用约1 : 2 V / V 醋酸: 水的

比例。当按照本发明使用醋酸水溶液时，得到的产物的产率和纯度大大高于在此以前。

水可适于在此工艺开始时加到醋酸中。此外它也可以在工艺中、步骤中或逐渐增加量的方式加到反应混合物中。本发明的一个观点包括在工艺开始将第一部份水加到反应混合物中，接着在反应基本完成时将第二部份水一次加入，例如利于产物的回收。在第二次加水期间加入的水的量优选充分使醋酸中总水量达到约10%—约85%，优选约11%—75%，最优选约60%—约75%。在本发明的一个优选的具体实施方案中达到约1:2 V/V醋酸:水的比例。

本技术领域技术人员应清楚，使用起始化合物中的一种或两种可接受的盐也适用进行本发明。

按照本发明的改进方法可导致反应时间从约3小时—3.5小时降到1小时—3.5小时，反应温度从90°C降到约25°C—约70°C和易于用最少的加工步骤从一坩工艺分离的高纯度产物的生产。优选的温度为约40°C—约60°C，更优选的温度约为50°C。优选的反应温度为约1小时—约3.5小时，更优选1小时—2.5小时或1—2小时。最优选的反应时间是约1.5小时。获得的产物的优选产率至少是80%重量，更优选至少84%重量，最优选约85%重量。

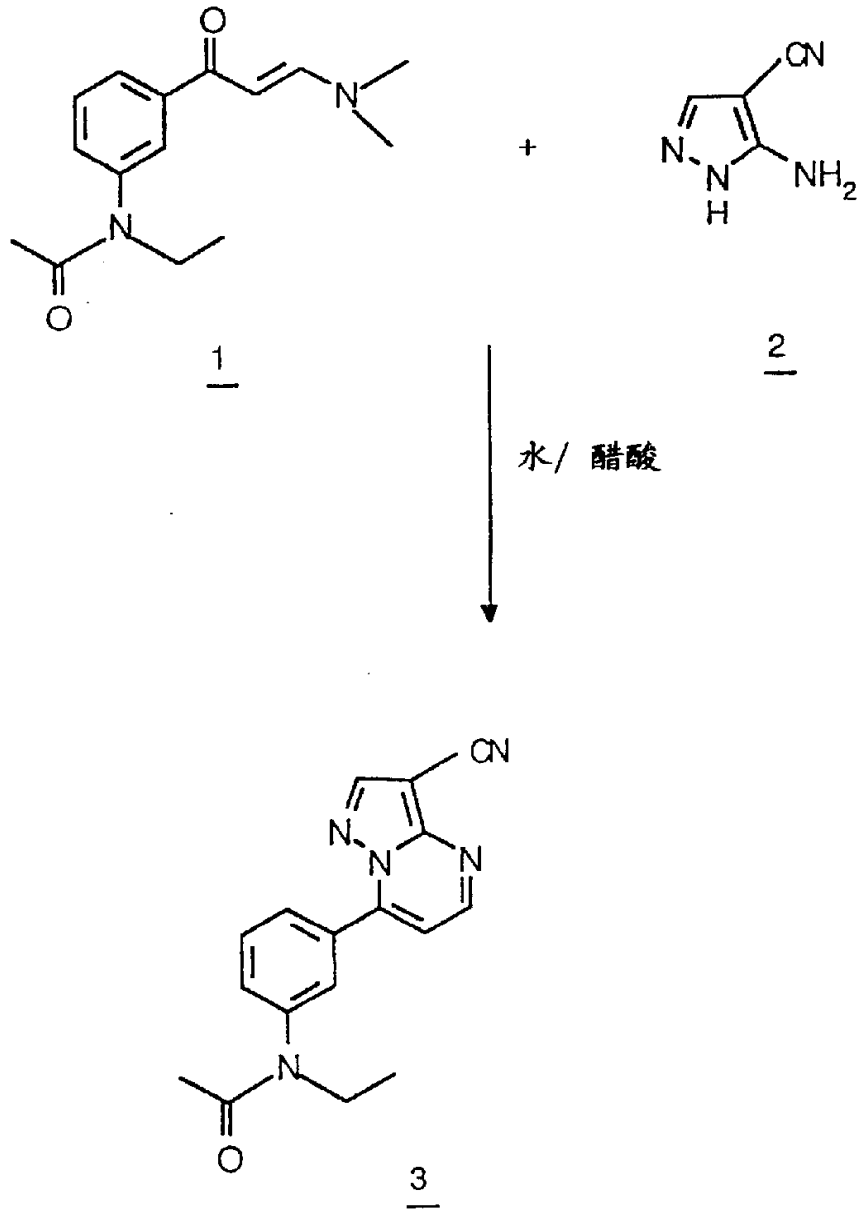
因此，本发明提供了制备所指化合物N-[3-(3-氟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙酰胺的方法，其方法包括3-二甲基氨基-1-(3-N-乙基-N-乙酰基氨基苯基)-2-丙烯-1-酮和3-氨基吡咯-4-腈在醋酸水溶液中反应，直至形成所述化合物并回收纯化的产物，产率得到改善。

本发明的方法在优选温度约25°C—约70°C、优选约1小时—3.5小时内维持所述反应并分离化合物来制备所指化合物N-[3-(3-氟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙酰胺是特别有效的。

图1表示了形成N-[3-(3-氟基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙酰胺的产物产率(HPLC面积%)对于时间、温度变化和水在醋酸中浓度的变化和现有技术比较的关系图。

下面的反应式1 说明了本发明的改进方法。在反应式1 中，用3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (1) 和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (2) 反应制备N - [3 - (3 - 氨基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺 (3) 。

反应式 1



根据反应式1, 3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基, N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (1) 和 3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (2) 在约 11% - 约 75% 的水醋酸中反应。在约 1 小时 - 约 1.5 小时后, 在约 25 °C - 70 °C 下完成反应, 分离无污染物的所需产物 N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺 (3)。过滤收集产物, 水洗并干燥。使用上述改进使制备 N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺 (3) 与使用美国专利 US 4 6 2 6 5 3 8 实施例 14 工艺中得到的 76% 总产率相比, 产率为 85% 或更高。

此外, 此化合物是在温度为 25 °C - 约 70 °C, 反应时间 1 小时 - 3.5 小时的控制条件下制备。

在制备 N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺 (3) 中将水加到醋酸中的效果表明在图 1 中。

正如图 1 所示, 与现有技术相比, 在较低温下、在醋酸水溶液中及较短的反应时间内完成化合物 N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺的制备。

### 实施例 1

N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

将于 789 ml 醋酸和 1500 ml 水中的 315 g 3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮和 138 g 3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈混合物加温到约 50 °C。约 1 - 1.5 小时后, 反应混合物冷却到约 5 - 15 °C, 由过滤法收集形成的结晶产物, 水洗并在 60 °C 下干燥。获得的产物产率 86.2%, 由 HPLC 测定的面积百分比纯度为 99.05%。

### 实施例 2

N - [3 - (3 - 氟基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

下面的表说明了实施例1 的各种反应条件的效果。

表1

实施例	时间 小时	温度 °C	摩尔	溶液比 醋酸/H <sub>2</sub> O	产物 克	产率 %	HPLC面积% 纯度
1	1.5	50°	0.04m	40/80ml	10.2	83.5	99.4
2	1.5	50°	0.04m	30/60ml	10.6	86	99.2
3	1.5	50°	0.04m	25/50ml	10.3	84.5	99.06
4	1.5	70°	0.04m	40/80ml	10.4	85	98.86
5	1.5	50°	0.27m	269/538ml	67	81.7	99.1
6	1.5	70°	0.27m	269/538ml	68	83	98.97
7	1.5	50°	0.4 m	263/525ml	103	84	99.1
8	1.5	70°	0.4 m	263/525ml	102	82.9	98.77
9	1.5	50°	0.4 m	263/500ml	106	86.7	99.2
10	1.5	50°	1.21m	789/1500ml	318	86.2	99.05
11	1.5	50°	0.04m	40/80ml	11	90	99.29
12	1.5	50°	0.064m	40/80ml	16.9	86.3	98.9

### 实施例3

N - [3 - (3 - 氨基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

将于37.5 ml 醋酸和113 ml 水中的3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (13.02 g, 0.05 m) 和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (5.7 g, 0.0527 m) 混合物加热到50 °C。约1.5 - 2 小时后, 反应混合物冷却到10 °C - 20 °C, 过滤收集结晶产物, 水洗并在60 °C 下干燥。得到13.1 g 产物, 产率85.8 %, 用HPLC 测的面积纯度98.2 %。

### 实施例4

N - [3 - (3 - 氨基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

将于50 ml 醋酸和100 ml 水中的3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (13.02 g, 0.05 m) 和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (5.6 g, 0.052 m) 的混合物加热到25 °C - 28 °C。在约4.5 小时后, 反应混合物冷却到7 - 10 °C, 过滤收集结晶产物, 水洗并在60 °C 下干燥。得到12.55 g 产物, 产率82.2 %, 由HPLC 测得面积纯度99.1 %。

上述实施例说明了本发明实践的优选方法, 换句话说, 用3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈反应, 3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈在优选比例的醋酸/ 水中, 因此可用简单的冷却反应混合物的方法回收结晶产物。

在下述的3 个实施例中本发明实践的另外方法表明: 换句话说, 将3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈反应, 3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈在醋酸/ 水初始比大于1 / 3 - 2 / 3 (60 % - 75 % 水/ 醋酸) 的醋酸和水中, 在开始回收结晶物前加入更多的水以达到此比例。

### 实施例5

N - [3 - (3 - 氨基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

将于12 ml 醋酸和1.5 ml 水中的3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (2.6 g, 0.010 m) 和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (1.14 g, 0.010 mm) 加热到70 °C。

在约2 小时后, 将30 ml 水加到反应混合物中并在1 小时内将其冷却到室温 (20 °C) 过滤回收产生的结晶产物, 水洗并在60 °C 下干燥。得到的产物 (2.55 g) 的产率为83.5%, 面积纯度为97.3%。

实施例6

N - [3 - (3 - 氨基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

将于85 ml 醋酸和50 ml 水中的3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (13.02 g, 0.05 m) 和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (5.7 g, 0.0527 m) 的混合物加热到50 °C。在约2.5 - 3 小时后, 将108 ml 水加到反应混合物中并将此混合物冷却到10 °C。得到产率为76.5% 和面积纯度为99.4% 的结晶产物 (12.15 g)。在过夜冷却到5 °C 后从母液收集第二批产物晶体 (1.21 g), 产率7.9%, 96.2% 面积纯度。(总产量为15.3 g, 总产率为87.2%)

实施例7

N - [3 - (3 - 氨基吡唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 7 - 基) 苯基] - N - 乙基 - 乙酰胺

将于60 ml 醋酸和18 ml 水中的3 - 二甲基氨基 - 1 - (3 - N - 乙基 - N - 乙酰基氨基苯基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (20 g, 0.077 m) 和3 - 氨基吡唑 - 4 - 腈 (9.3 g, 0.086 m) 混合物加热到60 °C。3.5 小时后, 将102 ml 水加到反应混合物中, 使其在3 小时内缓慢冷却到0 °C。过滤收集产生的结晶产物, 水洗并在60 °C 下真空中干燥。得到的产物 (21 g) 产率为88%, 由HPLC 测定的面积纯度为99.2%。

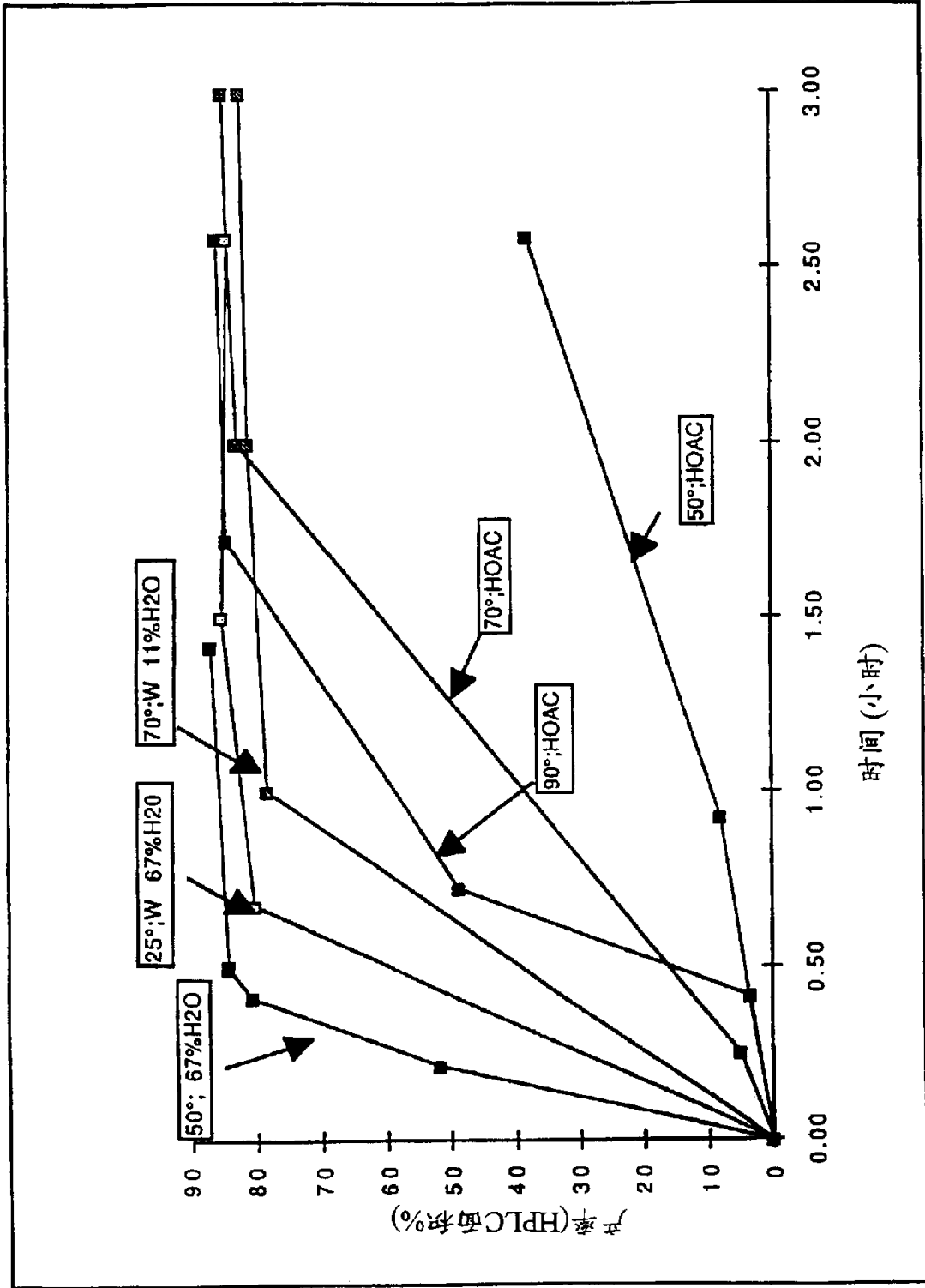


图 1