



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113683574 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 23

(21) 申请号 202111046712.3

(22) 申请日 2021.09.06

(71) 申请人 上海晋鲁医药科技有限公司

地址 201512 上海市金山区金山卫镇秋实  
路688号1号楼2单元404室

(72) 发明人 高峰 曾赛兰

(51) Int. Cl.

C07D 249/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

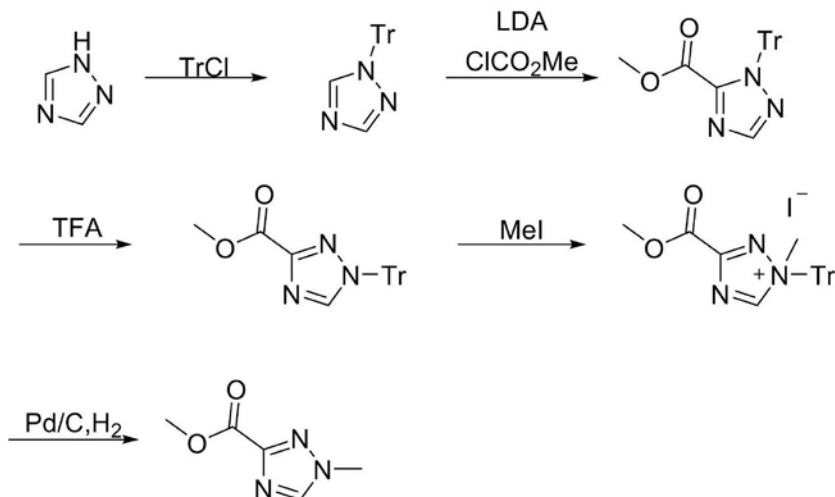
### (54) 发明名称

一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法

### (57) 摘要

本发明公开了一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸甲酯的方法,属于有机合成技术领域。以1,2,4-三氮唑为原料,取代反应得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑,接着在LDA作用下与氯甲酸甲酯反应得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯,三氟乙酸作用下异构化得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯,随后与碘甲烷发生季铵化反应得到1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物,最后Pd/C加氢脱出Tr保护得到1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。本发明利用构型转化,得到构型单一的产品,反应操作简单,原料易得。

1. 一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,其特征在于,包括如下步骤:



第一步:1,2,4-三唑、三乙胺与N,N-二甲基甲酰胺混合,分批加入三苯基氯甲烷,反应得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑;

第二步:1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑与LDA低温反应,接着滴加氯甲酸甲酯,得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;

第三步:1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯在三氟乙酸存在下,异构化得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;

第四步:1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯和碘甲烷混合,有机溶剂中反应,得到1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物;

第五步:1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物与钯碳催化氢化,得到1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。

2. 根据权利要求1所述合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,其特征在于:第一步中,所述1,2,4-三唑、三乙胺与三苯基氯甲烷摩尔比为1:1.20-1.25:0.98-1.00。

3. 根据权利要求1所述合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,其特征在于:第二步中,所述1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑、LDA与氯甲酸甲酯摩尔比为1:1.10-1.20:1.20-1.30。

4. 根据权利要求1所述合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,其特征在于:第三步中,所述三氟乙酸为原料质量的6-8倍。

5. 根据权利要求1所述合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,其特征在于:第四步中,所述1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯与碘甲烷摩尔比为1:1.00-1.02。

6. 根据权利要求1所述合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,其特征在于:第五步中,所述钯碳加入量为原料1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物重量的3-10%;压力为0.1-1.0MPa。

## 一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法

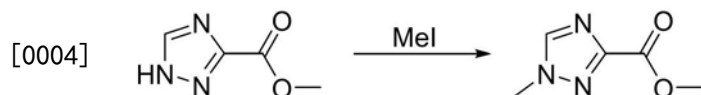
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,属于有机合成技术领域。

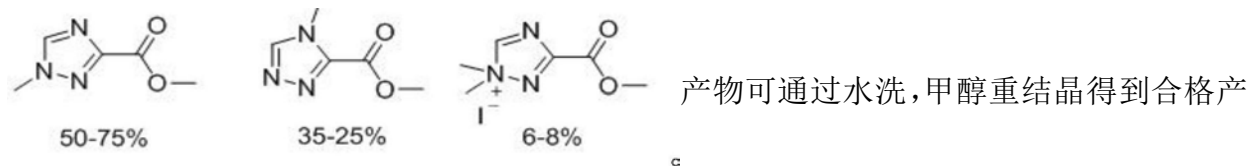
### 背景技术

[0002] 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯,CAS:57031-66-0,以其为原料合成双环化合物,可用于治疗HBV或HDV感染。1,2,4-三唑含有三个氮原子的杂环化合物,其结构容易反生互变异构,因此在合成此类物质同时会存在异构体出现。

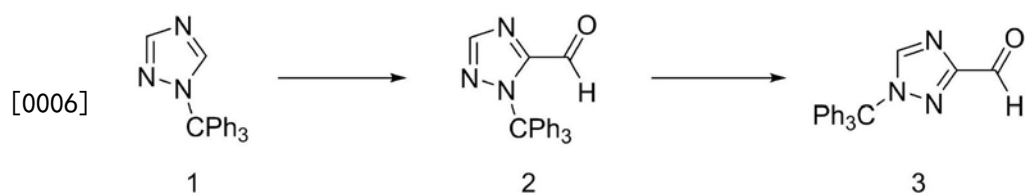
[0003] 目前合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯主要是用1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯与碘甲烷进行甲基化反应,采用叔丁醇钾做亲核试剂与碘甲烷反应,收率52% [Chemistry and biodiversity,2017,vol.14,#12,art.no.E1700351]。欧洲专利W02014/78417,2014,A1采用氢化钠与碘甲烷反应制备,收率34%。其方程式如下:



[0005] 通过实验发现,反应体系谱图中主要呈现三个峰,经过LC-MS分析可能包括产品、异构体及1-二甲基-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯碘化物,结构式为:



品,但收率低33-38%,分子利用率低,目前未找到减少烷基化产物中的区域化学扰动和最大限度地减少过度烷基化(即季铵化)的方法,但Pestic.Sci.1997,50,297-311中方法提供了反应思路。其中有关反应方程式如下:



[0007] 通过实验(实施例)化合物2在三氟乙酸体系中可绝大部分转化为化合物3。

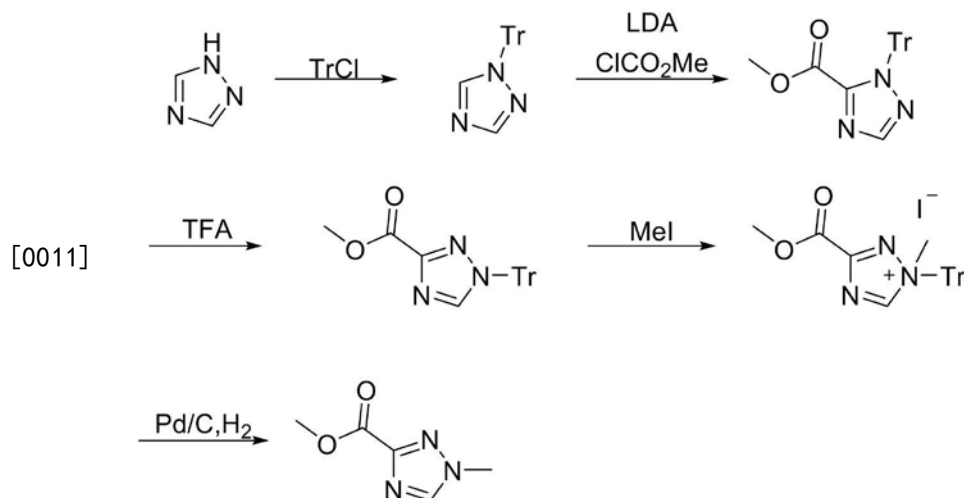
[0008] 本发明采有全新的路线制备1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯并对反应路线进行优化,最终得到一种更优、原料易得,操作及其简单的反应路线,避免了异构化问题,巧妙让中间体全部季铵化,然后加氢脱三苯甲基得到最终产物。

### 发明内容

[0009] 本发明公开了一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法。以1,2,4-三氮唑为原料,取代反应得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑,接着在LDA作用下与氯甲酸甲酯反应得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯,三氟乙酸作用下异构化得到1-三苯甲基-

1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯,随后与碘甲烷发生季铵化反应得到1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物,最后Pd/C加氢脱出Tr保护得到1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。本发明利用构型转化,得到构型单一的产品,反应操作简单,原料易得。

[0010] 本发明所述一种合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的方法,包括如下步骤:



[0012] 第一步:1,2,4-三唑、三乙胺与N,N-二甲基甲酰胺混合,分批加入三苯基氯甲烷,反应得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑;

[0013] 第二步:1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑与LDA低温反应,接着滴加氯甲酸甲酯,得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯;

[0014] 第三步:1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯在三氟乙酸存在下,异构化得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;

[0015] 第四步:1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯和碘甲烷混合,有机溶剂中反应,得到1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物;

[0016] 第五步:1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物与钯碳催化氢化,得到1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯。

[0017] 进一步地,在上述技术方案中,第一步所述1,2,4-三唑、三乙胺与三苯基氯甲烷摩尔比为1:1.20-1.25:0.98-1.00。

[0018] 进一步地,在上述技术方案中,第二步所述1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑、LDA与氯甲酸甲酯摩尔比为1:1.10-1.20:1.20-1.30。

[0019] 进一步地,在上述技术方案中,第三步所述三氟乙酸为原料质量的6-8倍。

[0020] 进一步地,在上述技术方案中,第四步所述1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯与碘甲烷摩尔比为1:1.00-1.02。

[0021] 进一步地,在上述技术方案中,第五步所述钯碳为市场常见的5%或10%Pd/C;加入量为原料1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物重量的3-10%;压力为0.1-1.0MPa。

[0022] 发明有益效果

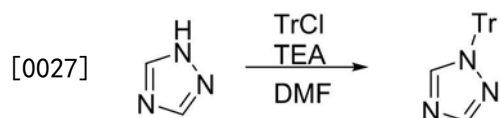
[0023] 本发明操作简单,原料易得。通过实验对文献方法进行验证,并对本化合物进行实验,可以合理对异构化进行转换,甲基化过程全部季铵化,通过加氢方式脱保护后得到产物。

## 具体实施例

[0024] 下面通过具体实例对本发明进行进一步说明。这些实施例应理解为仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的保护范围。在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等效变化和修改同样落入本发明权利要求所限定的范围。

[0025] 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑的合成

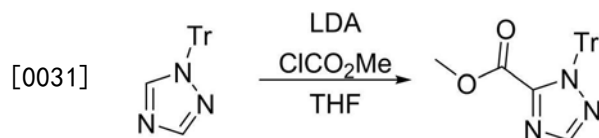
[0026] 实施例1



[0028] 将三乙胺(121.4g,1.2mol)、1,2,4-三唑(69.1g,1.0mol)和DMF(50mL)混合溶清。10~15℃分批加入三苯甲基氯(278.2g,0.98mol),缓慢升温至室温反应9小时,加入冰水中,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用水洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,有机相减压下浓缩,加入正庚烷得到285.9g 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑,HPLC 99.2%,收率91.8%。

[0029] 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯的合成

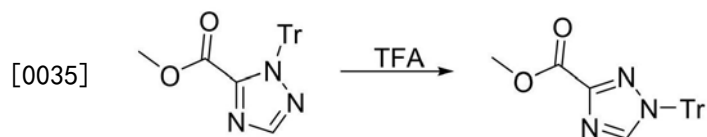
[0030] 实施例2



[0032] 氩气保护下,将1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑(62.3g,0.2mol)和200mL四氢呋喃混合,降温至-78~-70℃,缓慢滴加1M LDA/四氢呋喃溶液230mL,随后滴加氯甲酸甲酯(24.6g,0.26mol)/四氢呋喃溶液,控制温度-70~-60℃反应4小时,自然升温至室温,饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,有机相浓缩,加入正庚烷替换,过滤得到57.1g 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯,HPLC 98.9%,收率77.3%。

[0033] 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

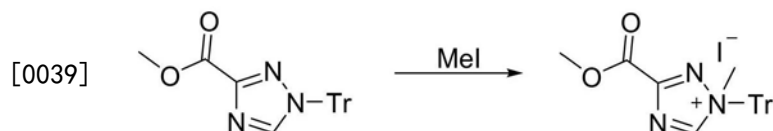
[0034] 实施例3



[0036] 氮气保护下,将1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(55.4g,0.15mol)和三氟乙酸(440g)混合,室温下搅拌24小时,30-50℃减压浓缩至不流液,加入二氯甲烷,用碳酸氢钠水溶液及饱和食盐水洗涤。有机相干燥,有机相浓缩至不流液得到1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯58.0g,直接用于下一步,HPLC94.3%。

[0037] 1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物的合成

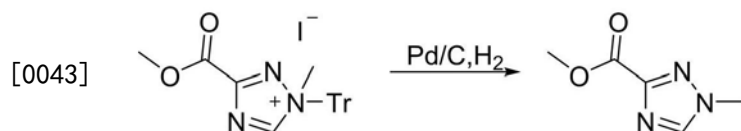
[0038] 实施例4



[0040] 将上述1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(58g)、碘甲烷(21.3g,0.15mol)、N,N-二异丙基乙胺(5g)和乙醇200mL混合在高压反应釜内,升温至110℃反应32小时,降温至室温,浓缩至不流液得到1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物79.8g,直接用于下一步,HPLC90.3%。

[0041] 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的合成

[0042] 实施例5

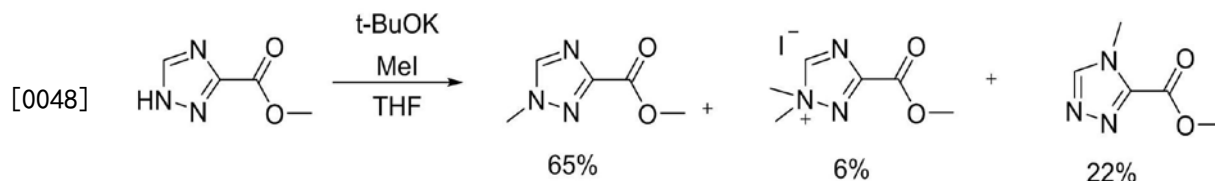


[0044] 将1-甲基-1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑碘化物(79.8g)、10%Pd/C(4g)和400mL甲醇投入到加氢釜内,氮气和氢气置换,随后通入氢气并保持压力在1.0Mpa,反应16小时后压力不掉,氮气置换,过滤,滤液减压浓缩,随后甲醇重结晶得到1-甲基-1H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸甲酯17.1g,HPLC 99.6%,收率80.6%。HNMR和HPLC与标准样品出峰一致。

[0045] 实施例6

[0046] 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的合成

[0047] 按照文献:



[0049] 将1,2,4-三唑(12.7g,0.1mol)、碘甲烷(14.2g,0.1mol)和四氢呋喃(120mL)混合溶清。10-15℃滴加20%叔丁醇钾四氢呋喃溶液(67.3g,0.12mol),18-22℃反应2小时,UPLC分析产物占65%,季铵化占6%,异构化占22%。加入水淬灭,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用水洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,有机相减压下浓缩,加入甲醇重结晶得到1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯5g,HPLC99.2%,收率35.6%。

[0050] 实施例7

[0051] 按照文献:



[0053] 氮气保护下将1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛5g和三氟乙酸40g混合,室温下搅拌24小时,每3小时UPLC检测,发现原料峰随时间延长越来越少,但产物峰越来越多。通过LC-MS确认分子量一致。

[0054] 以上所述,仅为本发明较佳的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明披露的技术范围内,根据本发明的技术方案及其发明构思加以等同替换或改变,都应涵盖在本发明的保护范围之内。