



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103360343 B

(45)授权公告日 2017.04.19

(21)申请号 201210090554.6

(22)申请日 2012.03.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103360343 A

(43)申请公布日 2013.10.23

(73)专利权人 凯惠药业(上海)有限公司
地址 201400 上海市奉贤区目华北路388号
501室

(72)发明人 陈功 刘华祥 张志文

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 朱水平 钟华

(51)Int.Cl.
C07D 295/192(2006.01)
C07D 207/333(2006.01)
C07D 207/34(2006.01)

(56)对比文件

WO 9742177 A1,1997.11.13,
WO 2011088192 A1,2011.07.21,
CN 1469866 A,2004.01.21,
Roger Olsson,等.Microwave-assisted
solvent-free parallel synthesis of
thioamides.《Tetrahedron Letters》.2000,第
41卷(第41期),
Tao Wang,等.Benzoylation of Dianions:
Preparation of Monobenzoylated
Derivatives of Symmetrical Secondary
Diamines.《J.Org.Chem.》.1999,第64卷(第20
期),

审查员 原静

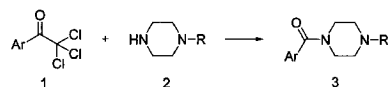
权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

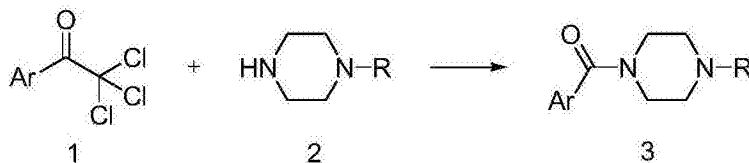
一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法,包括:溶剂中,将化合物1与化合物2进行反应,得到化合物3,反应温度20℃~120℃;Ar为取代或未取代的芳香基;R为氢、甲基、乙基、丙基、苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、C₁-C₃的酰基,或取代或未取代的芳香基;所述的芳香基上的取代基选自C₁-C₅的直链或支链烷基、C₁-C₃的烷氧基、胺基、卤素、氰基、醛基、C₁-C₅的酰基、三氟甲基和羧基中的一种或多种;所述的芳香基为苯基、噻吩基、吡咯基、嘧啶基或吡啶基。本发明的制备方法条件温和,原料性质稳定,易使用及储藏,收率高,工艺简单,对设备要求低,后处理方便,产物的分离和提纯简单。



1. 一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于步骤包括:溶剂中,将化合物1与化合物2进行反应,得到化合物3,即可,反应温度为20℃~120℃;



其中,Ar为甲基取代的吡咯基,苯基或甲基苯基;R为甲基、乙基、丙基、苄基或叔丁氧羰基;所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、三乙胺、二甲基亚砜、二氧六环、乙二醇二乙醚、甲苯和二甲苯中的一种或多种。

2. 如权利要求1所述的哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于:所述的反应的时间为1~36小时。

3. 如权利要求1所述的哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于:所述的化合物1与化合物2的摩尔比为1:1~1:10。

4. 如权利要求1所述的哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于:所述的反应温度为20℃~100℃。

5. 如权利要求4所述的哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于:所述的反应温度为70℃~100℃。

6. 如权利要求1所述的哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于:所述的反应中加入碱;所述的碱为有机碱和/或无机碱;所述的有机碱为有机胺类、吡啶和醇钠中的一种或多种;所述的有机胺类为三乙胺、N-甲基吡咯烷、二乙基异丙基胺、苯胺、1,5-二氮二环[5.4.0]-5-十一碳烯、1,5-二氮二环[5.3.0]-5-壬烯和1,5-二氮二环[2.2.2]辛烷的一种或多种;所述的醇钠为乙醇钠;所述的无机碱为碱金属的氢氧化物和/或碱金属的弱酸盐;所述的碱金属的氢氧化物为氢氧化钠和/或氢氧化钾;所述的碱金属的弱酸盐为碳酸钾、碳酸钠和乙酸钠中的一种或多种。

7. 如权利要求6所述的哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其特征在于:所述的碱的摩尔用量为化合物1的100%~371%。

一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法。

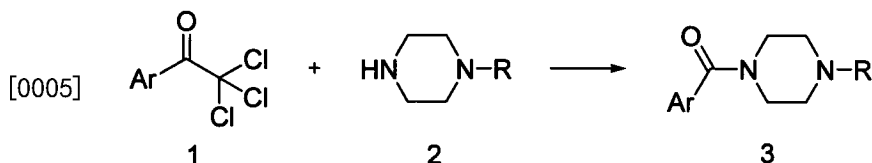
背景技术

[0002] 芳香酰胺取代的哌嗪类化合物是一类重要的有机合成中间体和原料,在医药、农药、染料等领域有广泛的应用。目前,合成这类化合物的方法大多经由酰氯和哌嗪反应制得。但由于酰氯性质十分活泼,对水分十分敏感,容易和空气中的水分反应而变坏,反应还会释放出氯化氢气体腐蚀生产设备。这使得酰氯的储藏、运输、生产都十分不便,对设备要求较高。

发明内容

[0003] 本发明所要解决的技术问题在于,为了克服现有技术中制备哌嗪酰胺类化合物的方法中操作复杂,产率较低,对设备腐蚀性大,且不利于工业化生产的缺陷,而提供一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法。本发明的制备方法原料稳定,操作简便,产率较高,对设备腐蚀性小,后处理简单,且适用于工业化生产。

[0004] 本发明提供了一种哌嗪酰胺类化合物的制备方法,其步骤包括:溶剂中,将化合物1与化合物2进行反应,得到化合物3,即可,反应温度为20℃~120℃;



[0006] 其中,Ar为取代或未取代的芳香基;R为氢、甲基、乙基、丙基、苄基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、C₁-C₃的酰基,或取代或未取代的芳香基;所述的芳香基上的取代基选自C₁-C₅的直链或支链烷基、C₁-C₃的烷氧基、胺基、卤素、氰基、醛基、C₁-C₅的酰基、三氟甲基和羧基中的一种或多种;所述的芳香基为苯基、噻吩基、吡咯基、嘧啶基或吡啶基。

[0007] 所述的溶剂可为极性溶剂和/或非极性溶剂。所述的极性溶剂优选水、醇、醚、酰胺、二甲基亚砜、三乙胺、乙腈、二氧六环和N-甲基哌啶中的一种或多种,更优选乙腈。所述的醇优选甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和一缩二乙二醇中的一种或多种。所述的醚优选乙二醇二乙醚、冠醚和四氢呋喃中的一种或多种。所述的酰胺优选N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种,更优选N,N-二甲基甲酰胺。所述的非极性溶剂优选正己烷和/或芳香烃。所述的芳香烃优选甲苯、二甲苯和苯中的一种或多种。所述的溶剂的用量为不影响反应的进行即可。所述的化合物1与溶剂的重量比优选1:2~1:100,更优选1:4~1:15。

[0008] 所述的化合物1中的芳香基优选吡咯基或苯基。当所述的化合物1中的芳香基上的取代基为C₁-C₅的直链或支链烷基时,优选甲基、乙基或丙基,更优选甲基。当所述的化合物1中的芳香基上的取代基为C₁-C₃的烷氧基时,优选甲氧基或乙氧基,更优选甲氧基。当所述的化合物1中的芳香基上的取代基为C₁-C₅的酰基时,优选乙酰基。所述的卤素优选氟、氯、溴或

碘。

[0009] 所述的化合物2中R中的C₁-C₃的酰基优选甲酰基或乙酰基。所述的化合物2中的芳香基优选吡咯基或苯基。当所述的化合物2中的芳香基上的取代基为C₁-C₅的直链或支链烷基时,优选甲基、乙基或丙基,更优选甲基。当所述的化合物2中的芳香基上的取代基为C₁-C₃的烷氧基时,优选甲氧基或乙氧基,更优选甲氧基。当所述的化合物2中的芳香基上的取代基为C₁-C₅的酰基时,优选乙酰基。所述的卤素优选氟、氯、溴或碘。

[0010] 所述的化合物1与化合物2的摩尔比优选1:1~1:100,更优选1:1~1:10。

[0011] 所述的反应中可加入碱。所述的碱可为有机碱和/或无机碱。所述的有机碱优选有机胺类、吡啶和醇钠中的一种或多种。所述的有机胺类优选三乙胺、N-甲基吡咯烷、二乙基异丙基胺、苯胺、1,5-二氮二环[5.4.0]-5-十一碳烯、1,5-二氮二环[5.3.0]-5-壬烯和1,5-二氮二环[2.2.2]辛烷的一种或多种,更优选三乙胺和/或二乙基异丙基胺。所述的醇钠优选乙醇钠。所述的无机碱优选碱金属的氢氧化物和/或碱金属的弱酸盐。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠和/或氢氧化钾。所述的碱金属的弱酸盐优选碳酸钾、碳酸钠和乙酸钠中的一种或多种,更优选碳酸钾和/或碳酸钠。所述的弱酸是指在溶液中不完全电离的酸。所述的碱的摩尔用量优选为化合物1的100%~500%,更优选为化合物1的100%~371%。

[0012] 所述的反应温度优选20℃~100℃,更优选70℃~100℃。

[0013] 所述的反应可通过TLC或HPLC进行监控,一般以反应物1消失时作为反应的终点。所述的反应的时间优选1~36小时。

[0014] 所述的得到的化合物3还可以通过后处理进行进一步纯化,其步骤包括:将体系除去溶剂,剩余物与乙酸乙酯混合,用氯化铵水溶液洗涤,除去乙酸乙酯即可。所述的除去溶剂的方法优选蒸馏。所述的蒸馏优选减压蒸馏。所述的用氯化铵水溶液洗涤的次数优选2次。

[0015] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0016] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0017] 本发明的积极进步效果在于:本发明的制备方法条件温和,反应所用原料性质稳定,易使用、易储藏,反应收率高。且本发明工艺简单,对设备要求低,反应后处理方便,产物的分离和提纯简单易行,应用前景十分广阔。

具体实施方式

[0018] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0019] 实施例1

[0020] (4-甲基-1-哌嗪基)(1-甲基-1H-2-吡咯基)甲酮的合成

[0021] 向干燥的圆底烧瓶中加入14g 1-甲基哌嗪盐酸盐,24g碳酸钾和100mL二甲基甲酰胺,混匀后加入23g 2,2,2-三氯-1-(1-甲基-1H-2-吡咯基)乙酮,加热至100℃搅拌10小时。反应完毕后减压蒸去二甲基甲酰胺,将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解,然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次,减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物,HPLC纯度98%,产率92%。

[0022] 实施例2

[0023] (4-甲基-1-哌嗪基) (1-甲基-1H-2-吡咯基) 甲酮的合成

[0024] 向干燥的圆底烧瓶中加入14g 1-甲基哌嗪盐酸盐, 17g乙醇钠和100mL二甲基甲酰胺, 混匀后加入23g 2,2,2-三氯-1-(1-甲基-1H-2-吡咯基) 乙酮, 20℃搅拌10小时。反应完毕后加水淬灭, 减压蒸去四氢呋喃, 将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解, 然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次, 减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物, HPLC纯度98%, 产率80%。

[0025] 实施例3

[0026] 4-(1-甲基-1H-吡咯基-2-羰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0027] 向干燥的圆底烧瓶中加入22g 1-叔丁氧羰基哌嗪, 35g碳酸钾和100mL二甲基甲酰胺, 混匀后加入21g 2,2,2-三氯-1-(1-甲基-1H-2-吡咯基) 乙酮, 加热至70℃搅拌10小时。反应完毕后减压蒸去二甲基甲酰胺, 将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解, 然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次, 减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物, HPLC纯度98%, 产率85%。

[0028] 实施例4

[0029] 4-(1-甲基-1H-吡咯基-2-羰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0030] 向干燥的圆底烧瓶中加入220g 1-叔丁氧羰基哌嗪, 35g碳酸钾和100mL二甲基甲酰胺, 混匀后加入19g 2,2,2-三氯-1-(1-甲基-1H-2-吡咯基) 乙酮, 加热至70℃搅拌10小时。反应完毕后减压蒸去二甲基甲酰胺, 将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解, 然后用2000mL氯化铵水溶液洗涤两次, 减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物, HPLC纯度98%, 产率82%。

[0031] 实施例5

[0032] (4-乙基-1-哌嗪基) (苯基) 甲酮

[0033] 向干燥的圆底烧瓶中加入24g 1-乙基哌嗪盐酸盐, 24g碳酸钾和100mL二甲基甲酰胺, 混匀后加入23g 2,2,2-三氯-1-苯基乙酮, 加热至100℃搅拌10小时。反应完毕后减压蒸去二甲基甲酰胺, 将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解, 然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次, 减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物, HPLC纯度98%, 产率95%。

[0034] 实施例6

[0035] (4-苄基-1-哌嗪基) (苯基) 甲酮

[0036] 向干燥的圆底烧瓶中加入30g 1-苄基哌嗪盐酸盐, 30mL二乙基异丙基胺和300mL乙腈, 混匀后加入20g 2,2,2-三氯-1-苯基乙酮, 搅拌下加热回流16小时。反应完毕后减压蒸去乙腈, 将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解, 然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次, 减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物, HPLC纯度98%, 产率93%。

[0037] 实施例7

[0038] (4-苄基-1-哌嗪基) (苯基) 甲酮

[0039] 向干燥的圆底烧瓶中加入90g 1-苄基哌嗪, 300mL乙腈, 混匀后加入22g 2,2,2-三氯-1-苯基乙酮, 搅拌下加热回流16小时。反应完毕后减压蒸去乙腈, 将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解, 然后用1000mL氯化铵水溶液洗涤两次, 减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物, HPLC纯度98%, 产率82%。

[0040] 实施例8

[0041] 4-苯甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0042] 向干燥的圆底烧瓶中加入20g 1-叔丁氧羰基哌嗪, 35g碳酸钠和100mL二甲基甲酰胺

胺,混匀后加入20g 2,2,2-三氯-1-苯基乙酮,加热至70℃搅拌10小时。反应完毕后减压蒸去二甲基甲酰胺,将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解,然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次,减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物,HPLC纯度98%,产率90%。

[0043] 实施例9

[0044] 4-(4-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0045] 向干燥的圆底烧瓶中加入22g 1-叔丁氧羰基哌嗪,35g碳酸钠和100mL四氢呋喃,搅拌下加入20g 2,2,2-三氯-1-p-甲苯乙酮,加热至70℃搅拌10小时。反应完毕后减压蒸去四氢呋喃,将剩余物用200mL乙酸乙酯溶解,然后用200mL氯化铵水溶液洗涤两次,减压蒸去乙酸乙酯得到目标产物,HPLC纯度98%,产率75%。