



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101830891 A

(43) 申请公布日 2010.09.15

(21) 申请号 201010174466.5

(22) 申请日 2010.05.18

(71) 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103号

(72) 发明人 王绍杰

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 李宇彤

(51) Int. Cl.

C07D 405/12(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种吡贝地尔的制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及一种吡贝地尔(piribedil)的合成方法,其以胡椒环为起始原料,经 Blanc 反应制得胡椒基氯,然后对哌嗪进行选择单烃化,得到胡椒基哌嗪,最后用 2-氯嘧啶对胡椒基哌嗪进行烃化反应,得到吡贝地尔。本发明原料易得、反应条件温和、操作简单、收率较高、成本较低、适合工业化生产。

1. 一种吡贝地尔的制备方法,其特征是,该方法包括如下步骤:

- 1) 以胡椒环为起始原料,经 Blanc 反应合成胡椒基氯;
- 2) 胡椒基氯对哌嗪进行选择性的单烃化,得到胡椒基哌嗪;
- 3) 2-氯嘧啶对胡椒基哌嗪进行烃化反应,得到吡贝地尔。

2. 根据权利要求 1 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是:步骤 2) 中胡椒基哌嗪通过如下方法制备:

用溶剂溶解无水哌嗪,滴加浓盐酸制得哌嗪单盐酸盐溶液,滴加胡椒基氯或其溶液,搅拌反应,抽滤,滤饼干燥,回收哌嗪盐酸盐;滤液减压浓缩至干,加水,10% NaOH 调 pH 至 10,氯仿萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干,得到胡椒基哌嗪;

或用溶剂溶解无水哌嗪制得哌嗪溶液,滴加胡椒基氯或其溶液,搅拌反应,减压浓缩至干,加水,氯仿萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩至干,得到胡椒基哌嗪。

3. 按照权利要求 2 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述溶剂为丙酮,二氯甲烷,氯仿,乙酸乙酯,四氢呋喃,甲醇,乙醇或异丙醇。

4. 按照权利要求 2 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述反应温度为 0 ~ 80°C;所述反应时间为 1 ~ 8 小时。

5. 按照权利要求 2 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述原料胡椒基氯与无水哌嗪的摩尔比为 1 : 2.5 ~ 7。

6. 按照权利要求 2 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述原料胡椒基氯与无水哌嗪的摩尔比优选 1 : 5。

7. 按照权利要求 3 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述溶剂优选无水乙醇。

8. 根据权利要求 1 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是:步骤 3) 中,将 2-氯嘧啶,胡椒基哌嗪,催化剂和溶剂投入反应器中搅拌反应,合成吡贝地尔,所得的粗产品,通过用 75% 乙醇浆洗,再用无水乙醇重结晶纯化。

9. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述胡椒基哌嗪与 2-氯嘧啶的摩尔比为 1 : 0.9 ~ 1.5。

10. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述胡椒基哌嗪与 2-氯嘧啶的摩尔比优选 1 : 1.2。

11. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述催化剂选自氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钠,碳酸钾,碳酸氢钠,碳酸氢钾、三乙胺、吡啶;催化剂的加入量以胡椒基哌嗪摩尔数的 1.5 ~ 3.0 倍量计。

12. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述反应溶剂为丙酮,二氯甲烷,氯仿,乙酸乙酯,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,甲醇,乙醇,异丙醇。

13. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述反应温度为 20 ~ 80°C;所述反应时间 1 ~ 8 小时。

14. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述催化剂优选三乙胺和无水碳酸钾。

15. 按照权利要求 8 所述的吡贝地尔的制备方法,其特征是,所述溶剂优选无水乙醇和异丙醇。

一种吡贝地尔的制备方法

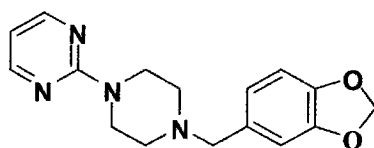
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种吡贝地尔 (piribedil) 的合成方法。

背景技术

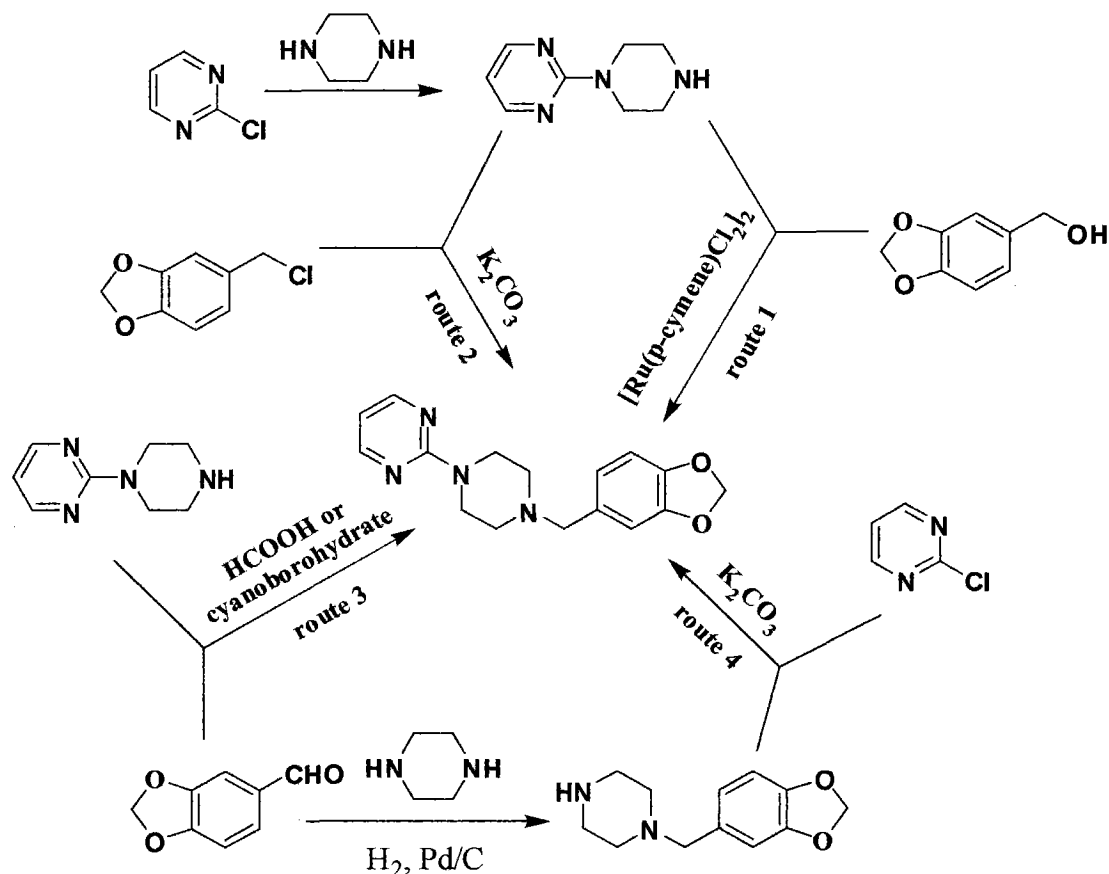
[0002] 吡贝地尔是一种多巴胺能激动剂,可刺激大脑黑质纹状体突触后的 D_2 受体及中脑皮质,中脑边缘叶通路的 D_2 和 D_3 受体,产生有效的多巴胺效应,广泛应用于帕金森病的治疗。结构如下:

[0003]



[0004] 目前,文献报告的关于吡贝地尔的制备,主要有以下几种方法:

[0005]



[0006] 上述方法可以参考如下文献:路线 1: 1) J. Am. Chem. Soc. 131(5), 1766-1774, 2009; 2) Tetrahedron Letts. 48(47), 8263-8265, 2007; 路线 2: US3299067(1967). 路线 3: 法 1, 1) PL167397(1995); 2) Arch. Pharm. (weinheim) 326(4), 241-242, 1993; 法 2, Tetrahedron Letts. 47(15), 2549-2552, 2006; 路线 4: CN1884280(2006)。

[0007] 路线 1-3, 均通过重要中间体 1-(2-嘧啶基)哌嗪来制备吡贝地尔; 路线 4, 以胡椒

醛为原料,经还原胺化、烃化两步反应合成吡贝地尔,四种方法均存在不同的缺陷,分别如下:

[0008] 路线 1,直接以 1-(2- 嘧啶基) 哌嗪为原料,在 $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 的催化下,用胡椒醇对其进行 N- 烃化反应,得到吡贝地尔,该法收率 87%,不足之处在于:钌试剂和胡椒醇价格较高。

[0009] 路线 2,以 2- 氯嘧啶为起始原料,对哌嗪进行选择性的单烃化,得 1-(2- 嘧啶基) 哌嗪(收率 60%),再用胡椒基氯对其进行烃化反应,条件为无水碳酸钾催化,于二甲苯中回流,收率 54%(以 1-(2- 嘧啶基) 哌嗪计)。该法收率不高(总收率 32.4%),且溶剂二甲苯沸点较高、毒性较大,不便于工业化生产。

[0010] 路线 3,包括两种合成方法:方法 1,采用路线 2 的方法合成 1-(2- 嘧啶基) 哌嗪,然后与胡椒醛于甲酸中进行还原胺化反应,得到吡贝地尔,单步收率只有 53%;方法 2,以 2- 氯嘧啶为原料,对 1- 叔丁氧羰基哌嗪进行 N- 烃化,用离子交换树脂以“吸附-解离”的方式脱保护后,得到 1-(2- 嘧啶基) 哌嗪;再以氰基硼氢化物为还原剂,与胡椒醛进行还原胺化反应,得到吡贝地尔。该法操作烦琐,中间体和终产品均使用离子交换色谱法纯化,不适合工业化生产。

[0011] 路线 4,以胡椒醛为起始原料,在 2 ~ 60bar 的氢气压力下,与无水哌嗪进行还原胺化,得到胡椒基哌嗪(收率 78%),再用 2- 氯嘧啶对其进行 N- 烃化,得到吡贝地尔。其中 N- 烃化反应用无水碳酸钾催化,反应溶剂为 DMF 或四氢呋喃,两种溶剂中的反应收率分别 40% 和 44%,另有文献(GB1101425(1968))报道用二甲苯为溶剂,收率 53%。该法还原胺化需要加压,对反应条件要求较高,且烃化反应收率较低。

[0012] 路线 1-4 报道的方法,所用原料胡椒醛、胡椒醇或胡椒基氯价格均较高,不具有成本优势。而设计一种操作简单,收率较高,成本较低的新方法也是本领域技术人员正在努力探索的。

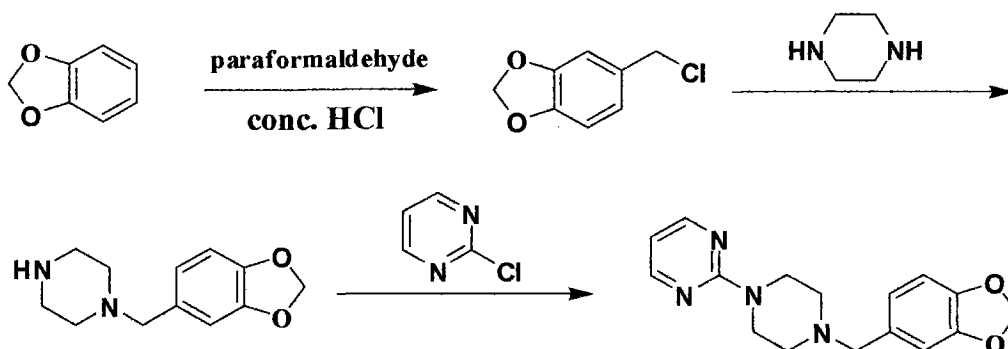
发明内容

[0013] 本发明的目的在于克服以上现有技术的缺陷,以胡椒环为起始原料,提供一种简单的制备吡贝地尔的方法,以简化制备条件,提高收率,降低成本。

[0014] 本发明参考路线 4 的合成方法,设计了一条新的合成方法:以廉价易得的胡椒环为起始原料,经 Blanc 反应、选择性单烃化、烃化三步反应合成吡贝地尔,操作简单,收率较高,成本大为降低。

[0015] 本发明采用如下技术方案制备吡贝地尔:

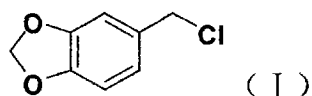
[0016]



[0017] 该技术方案包括如下步骤：

[0018] (1) 以胡椒环为起始原料，经 Blanc 反应制备式 I 所示的胡椒基氯：

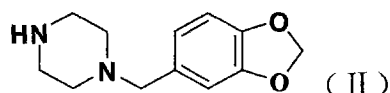
[0019]



[0020] 将胡椒环和多聚甲醛投入反应器中，滴加浓盐酸，制得胡椒基氯。其中，三种原料的摩尔比为，胡椒环：多聚甲醛：浓盐酸 = 1：1.4 ~ 1.8：2.5 ~ 5，优选 1：1.59：3.88；反应温度为 15 ~ 30℃；反应时间为 4 ~ 8 小时，优选 5 小时。

[0021] (2) 胡椒基氯对哌嗪进行选择性的单烃化，制备式 II 所示的胡椒基哌嗪：

[0022]



[0023] 将无水哌嗪制成哌嗪或哌嗪单盐酸盐溶液，然后用步骤 (1) 制得的胡椒基氯对其进行选择性单烃化，合成胡椒基哌嗪。

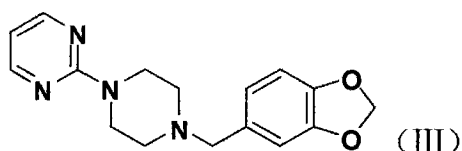
[0024] 用溶剂溶解无水哌嗪，滴加浓盐酸制得哌嗪单盐酸盐溶液，滴加胡椒基氯或其溶液，搅拌反应，抽滤，滤饼干燥，回收哌嗪盐酸盐；滤液减压浓缩至干，加水，10% NaOH 调 pH 至 10，氯仿萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到胡椒基哌嗪；

[0025] 或用溶剂溶解无水哌嗪制得哌嗪溶液，滴加胡椒基氯或其溶液，搅拌反应，减压浓缩至干，加水，氯仿萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到胡椒基哌嗪。

[0026] 其中胡椒基氯与哌嗪的摩尔比为 1：2.5 ~ 7，优选 1：5；反应溶剂为丙酮，氯仿，二氯甲烷，乙酸乙酯，四氢呋喃，甲醇，乙醇，异丙醇等，优选无水乙醇；反应温度为 0 ~ 80℃，优选室温反应；反应时间 1 ~ 8 小时，优选 4 小时。

[0027] (3) 2-氯嘧啶对胡椒基哌嗪进行烃化反应，制备式 III 所示的吡贝地尔：

[0028]



[0029] 用 2-氯嘧啶对步骤 (2) 制得的胡椒基哌嗪进行烃化反应，合成吡贝地尔。

[0030] 将 2-氯嘧啶，胡椒基哌嗪，催化剂和溶剂投入反应器中搅拌反应，合成吡贝地尔，所得的粗产品，通过用 75% 乙醇浆洗，再用无水乙醇重结晶纯化。

[0031] 其中，胡椒基哌嗪与 2-氯嘧啶的摩尔比为 1：0.9 ~ 1.5，优选 1：1.2；催化剂可用氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等无机碱或三乙胺、吡啶等有机碱，优选三乙胺；反应溶剂可为丙酮，二氯甲烷，氯仿，乙酸乙酯，四氢呋喃，N, N-二甲基甲酰胺，甲醇，乙醇，异丙醇等，优选异丙醇；反应温度为 20 ~ 80℃，优选 40 ~ 60℃；反应时间 1 ~ 8 小时，优选 4 小时。

[0032] 本发明的优点在于：原料胡椒环，廉价易得；反应条件温和，无需高温、高压或者特殊催化剂；操作简单，收率较高，质量稳定，适合工业化生产。

具体实施方式

[0033] 通过下述实例将有助于理解本发明,但不能局限本发明的内容。

[0034] 实施例 1

[0035] 1. 胡椒基氯的制备

[0036] 于反应瓶中,加入胡椒环 (170.0g, 1.39mol) 和多聚甲醛 (66.7g, 2.22mol), 25℃ 下剧烈搅拌,滴加浓盐酸 (452ml), 约 1h 加毕,继续搅拌 4h,分出有机层,得灰色略混浊的油状物 215.0g, 收率 :90.5%。

[0037] 2. 胡椒基哌嗪的制备

[0038] 于反应瓶中,加入无水哌嗪 (100.9g, 1.17mol) 和无水乙醇 (320ml), 冰水浴中搅拌,滴加浓盐酸 (101ml), 约 20min 加毕,升至室温,搅拌下缓慢滴加胡椒基氯 (40.0g, 0.23mol), 55min 加毕,维持温度继续搅拌 2h,升温回流 1h,冷却,抽滤,滤饼用少量无水乙醇洗涤,干燥,回收哌嗪盐酸盐 63.1g; 滤液减压浓缩至干,加水 (120ml), 用 10% NaOH (130ml) 调 pH 至 10, 氯仿 (120ml × 3) 萃取,合并有机层,饱和食盐水 (180ml) 洗涤,无水硫酸钠干燥过夜,过滤,滤液减压浓缩至干,得淡黄色液体 45.2g, 收率 87.6%。

[0039] 3. 吡贝地尔的制备

[0040] 于反应瓶中,加入上述制得的胡椒基哌嗪 (45.2g, 0.21mol), 以及 2-氯嘧啶 (28.2g, 0.25mol)、三乙胺 (43.6g, 0.43mol) 和异丙醇 (158ml), 50℃ 反应 4h, 冷却, 抽滤, 滤饼用少量无水乙醇洗涤后, 加水 (136ml) 搅拌 20min, 抽滤, 再用 75% 乙醇 (90ml) 浆洗 1.5h, 抽滤, 无水乙醇 (110ml) 重结晶, 得白色结晶性粉末 41.5g, 收率 :67.8%。mp : 96.8-98.0. °C。MS m/z :299.0[M+H]⁺。 ¹H NMR(600MHz, CDCl₃) : δ 8.29(d, 2H, J = 4.7Hz), 6.89(s, 1H), 6.76(d, 1H, J = 8.2Hz), 6.75(d, 1H, J = 7.9Hz), 6.45(t, 1H, J = 4.7Hz), 5.94(s, 2H), 3.81(t, 4H, J = 4.9Hz), 3.45(s, 2H), 2.48(t, 4H, J = 4.9Hz)。

[0041] 实施例 2

[0042] 1. 胡椒基氯的制备

[0043] 同实施例 1。

[0044] 2. 胡椒基哌嗪的制备

[0045] 于反应瓶中,加入无水哌嗪 (100.9g, 1.17mol) 和异丙醇 (160ml), 冰水浴中搅拌,滴加浓盐酸 (101ml), 约 20min 加毕,升至室温;另用二氯甲烷 (160ml) 溶解胡椒基氯 (40.0g, 0.23mol), 缓慢滴加至上述反应瓶,约 1h 加毕,继续搅拌 5h,抽滤,滤饼用少量无水乙醇洗涤,干燥,回收哌嗪盐酸盐 71.1g; 滤液减压浓缩至干,加水 (120ml), 用 10% NaOH 水溶液 (130ml) 调 pH 至 10, 氯仿 (120ml × 3) 萃取,合并有机层,饱和食盐水 (180ml) 洗涤,无水硫酸钠干燥过夜,过滤,滤液减压浓缩至干,得淡黄色液体 41.2g, 收率 79.8%。

[0046] 3. 吡贝地尔的制备

[0047] 于反应瓶中,加入上述制得的胡椒基哌嗪 (41.2g, 0.19mol), 以及 2-氯嘧啶 (25.7g, 0.22mol)、无水碳酸钾 (54.3g, 0.39mol) 和无水乙醇 (206ml), 回流反应 4h, 冷却, 减压浓缩至干, 加水 (165ml), 搅拌, 抽滤, 滤饼先用少量水洗涤, 然后用 75% 乙醇 (82ml) 浆洗 1.5h, 抽滤, 无水乙醇 (100ml) 重结晶, 得白色结晶性粉末 32.2g, 收率 :57.7%。mp : 96.9-98.3°C。MS m/z :299.0[M+H]⁺。 ¹H NMR(600MHz, CDCl₃) : δ 8.29(d, 2H, J = 4.7Hz), 6.89(s, 1H), 6.76(d, 1H, J = 8.2Hz), 6.75(d, 1H, J = 7.9Hz), 6.45(t, 1H, J = 4.7Hz),

5.94(s, 2H), 3.81(t, 4H, J = 4.9Hz), 3.45(s, 2H), 2.48(t, 4H, J = 4.9Hz)。

[0048] 实施例 3

[0049] 1. 胡椒基氯的制备

[0050] 同实施例 1。

[0051] 2. 胡椒基哌嗪的制备

[0052] 于反应瓶中, 加入无水哌嗪 (50.4g, 0.59mol) 和丙酮 (80ml), 室温下搅拌; 另用丙酮 (80ml) 溶解胡椒基氯 (20.0g, 0.12mol), 滴加至上述反应瓶中, 约 40min 加毕, 维持反应温度搅拌 2h 后, 升温回流 3h, 冷却, 减压浓缩至干, 加水 (80ml), 氯仿 (60ml × 3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (90ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得棕黄色液体 16.4g, 收率 63.5%。

[0053] 3. 吡贝地尔的制备

[0054] 于反应瓶中, 加入上述制得的胡椒基哌嗪 (16.4g, 0.075mol), 以及 2-氯嘧啶 (10.2g, 0.089mol)、无水碳酸钾 (21.6g, 0.16mol) 和丙酮 (82ml), 回流反应 6h, 冷却, 减压浓缩至干, 加水 (66ml), 搅拌, 抽滤, 滤饼先用少量水洗涤, 后用 75% 乙醇 (33ml) 浆洗 1.5h, 抽滤, 无水乙醇 (40ml) 重结晶, 得类白色结晶性粉末 13.3g, 收率: 59.9%。mp: 96.8-98.0°C。MS m/z: 299.0[M+H]⁺。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ 8.29(d, 2H, J = 4.7Hz), 6.89(s, 1H), 6.76(d, 1H, J = 8.2Hz), 6.75(d, 1H, J = 7.9Hz), 6.45(t, 1H, J = 4.7Hz), 5.94(s, 2H), 3.81(t, 4H, J = 4.9Hz), 3.45(s, 2H), 2.48(t, 4H, J = 4.9Hz)。