



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101870674 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 18

(21) 申请号 200910022114. 5

(22) 申请日 2009. 04. 21

(73) 专利权人 陕西大生化学科技有限公司

地址 710075 陕西省西安市高新区沣惠南路
2 号杰座广场 906 号

(72) 发明人 白振奎 杨刚利

(74) 专利代理机构 西安文盛专利代理有限公司
61100

代理人 余文英

(51) Int. Cl.

C07D 215/227(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2003087930 A1, 2003. 05. 08,

US 4578381 A, 1986. 03. 25, 全文.

WO 2006059781 A, 2006. 06. 08,

Shah, D. O.

Trivedi, K. N.. Synthesis of β -(2-hydroxy-4-quinolyl)-alanine. 《Current Science》. 1972,

Uchida, Minoru et al. Studies on

2(1H)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer active gents. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid and related compounds. 《Chemical & Pharmaceutical Bulletin》. 1985,

叶蕴华 等. 1, 2-二氢-2-氧代喹啉衍生物的合成及其生理活性的研究. 《北京大学学报(自然科学版)》. 1990,

刘大学 等. 3-(2-氧代-1, 2-二氢喹啉-4-基)丙氨酸的合成研究. 《化学与生物工程》. 2005,

审查员 韩镭

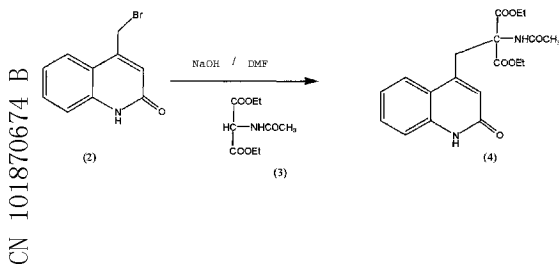
权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

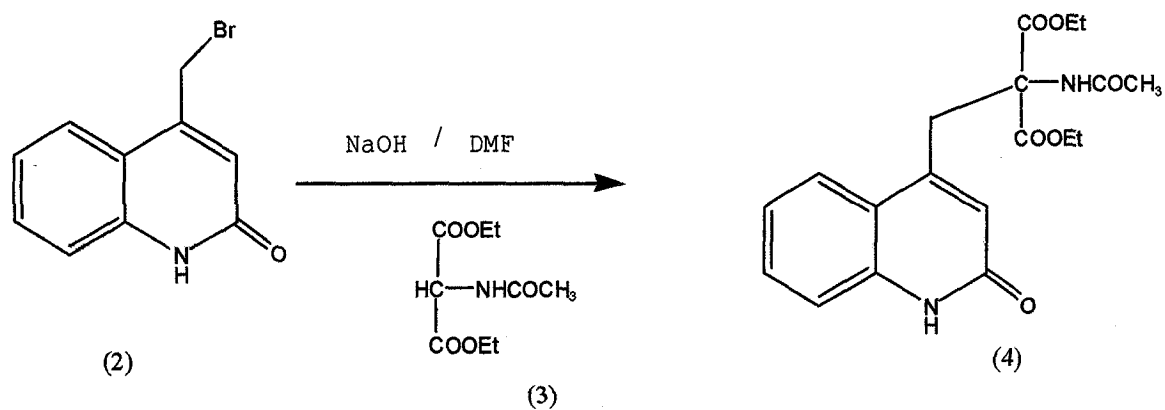
改进的瑞巴派特中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种改进的瑞巴派特中间体的制备方法,以中间体(2)和中间体(3)在DMF/NaOH中缩合,得到中间体(4),反应时间5-7小时,收率85-92%,产物纯度大于98.5%,反应条件温和,操作简便,该方法能够显著提高产品收率和工业上的可操作性,有利于工业化生产。



1. 一种瑞巴派特中间体的制备方法,其特征是以中间体 (2) 和中间体 (3) 在 DMF/NaOH 中缩合,得到中间体 (4),反应时间 5-7 小时,收率 85-92%,产物纯度大于 98.5%



其中中间体 (2)、中间体 (3)、DMF 和 NaOH 重量之间存在如下关系:中间体 (2) : 中间体 (3) : DME : NaOH = 1 : 1.05 : 5 : 0.25。

改进的瑞巴派特中间体的制备方法

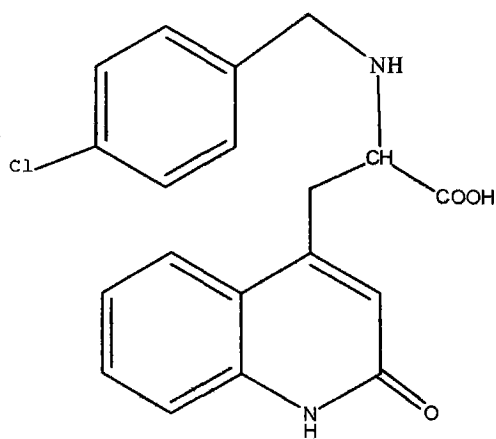
技术领域

[0001] 本发明提供了一种治疗胃溃疡药物瑞巴派特中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 胃粘膜保护剂瑞巴派特 (1) 由日本大冢制药研制,其化学名称为:2-(4-氯苯甲酰胺基)-3-[2(1H)-喹诺酮-4-基]丙酸,1990年在日本上市,目前在欧美等国已普遍使用。

[0003]

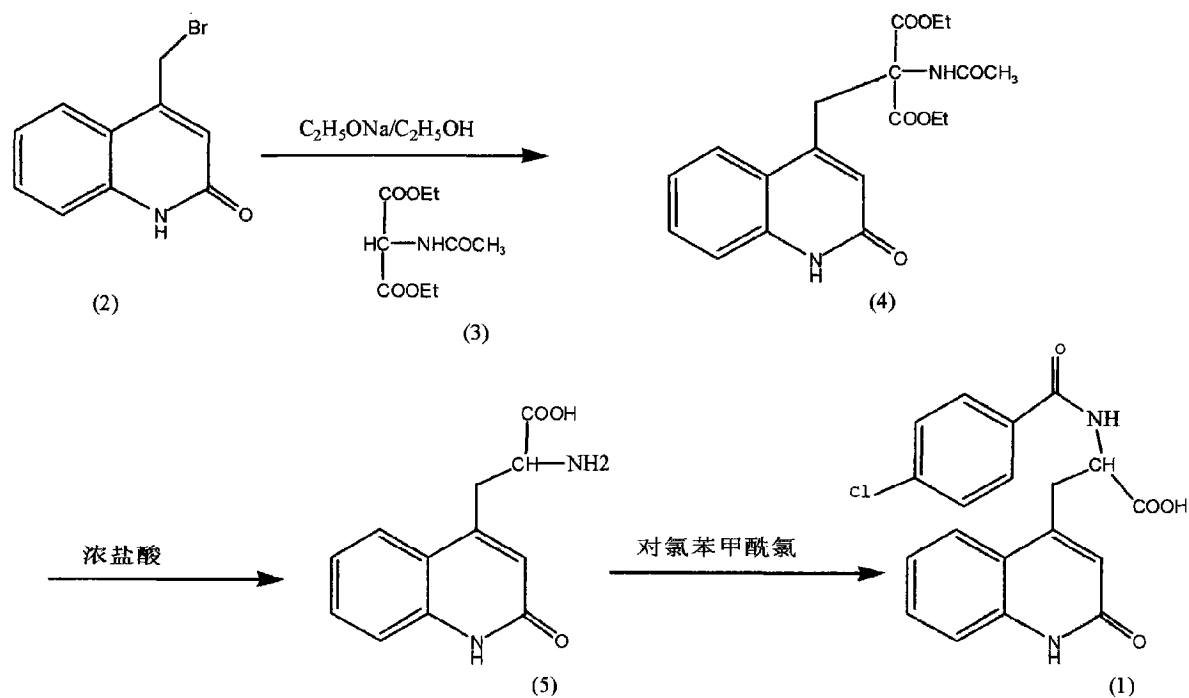


(1)

[0004] 该药物与 H2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂抗溃疡机理不同,主要是通过增加胃粘膜血流量、前列腺素 E2 合成和胃粘液分泌、清除氧自由基等环节,促进消化道溃疡的愈合及炎症的改善,减少溃疡复发,并能提高对幽门螺杆菌的根除率。

[0005] 瑞巴派特 (1) 的生产中,中间体 (4) 是必不可少的关键一步,US6680386, US2007249835, JP-A-60-19767 等均以中间体 (2) 和中间体 (3) 与醇钠在绝对无水的醇中缩合,得到中间体 (4)。

[0006]



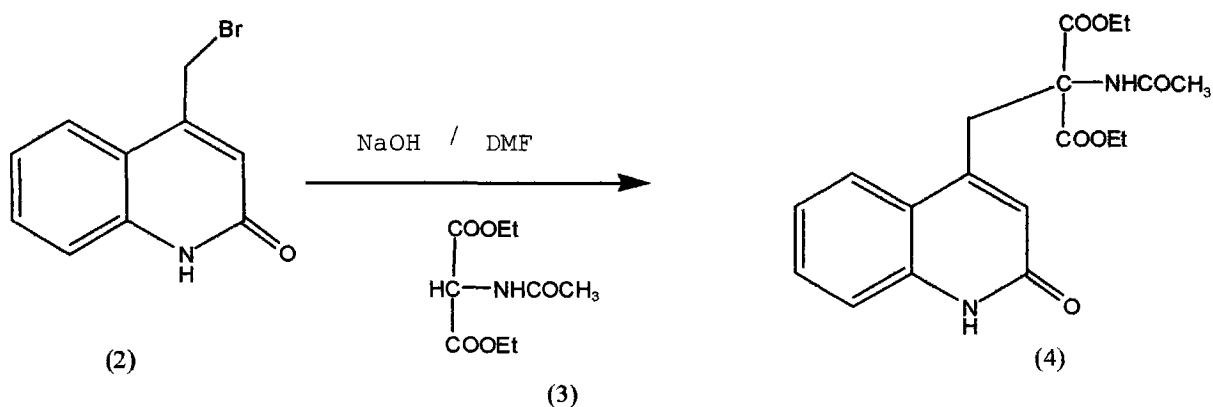
[0007] 这样的缺点是原料、溶剂必须严格无水处理,反应过程也必须严格禁水带入;由于采用金属钠,非常的危险;而且,反应时间 6-18 小时,反应收率低 30-45%,产物纯度低,需再精制一次。这样,成本相应提高很多。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种改进的瑞巴派特中间体的制备方法,以固体氢氧化钠代替醇钠,以 DMF (N, N-二甲基甲酰胺) 代替无水乙醇,反应条件温和,操作简便,该方法能够显著提高产品收率和工业上的可操作性,有利于工业化生产。

[0009] 具体的制备方法如下:

[0010]



[0011] 其中中间体 (2) : 中间体 (3) : DMF : NaOH = 1 : 1.05 : 5 : 0.25 (重量比)。

[0012] 室温下先加入 DMF, 搅拌下加入 NaOH, 搅拌一段时间后, 降温至 15°C, 加入中间体 (3), 再搅拌一段时间, 同温下加入中间体 (2), 反应 2 小时, 升温至 30°C, 反应 3 小时, 冷却至 10°C 左右, 搅拌一小时, 析出, 过滤, 水洗即可得高纯度、高收率的中间体 (4)。DMF 母液可以回收使用。

[0013] 本发明以中间体 (2) 与中间体 (3) 在 DMF/NaOH 中缩合, 得到中间体 (4), 反应时间 5-7 小时, 收率 85-92%, 产物纯度高 (大于 98.5%)。本反应条件温和, 操作简便, 该方法能够显著提高产品收率和工业上的可操作性, 有利于工业化生产。

具体实施方式

[0014] 实施例 1

[0015] 水浴下, 250mL 三口烧瓶中加入 DMF75mL, 冷却至 20℃, 搅拌下缓缓加入 NaOH 2.8g, 加完继续搅拌 30 分钟, 降温至 10-15℃, 一次性加入中间体 (3) 13.5g, 加完再搅拌 30min, 然后加入中间体 (2) 12.4g, 15℃下搅拌 2 小时。升温至 30℃, 再反应 3 小时。

[0016] 冰水浴冷却至 10℃, 搅拌 1 小时, 中间大量析出, 过滤, 滤饼用水洗涤至 pH 中性, 得到白色粉末 17.5g, 收率 90%, 纯度 98.83% (HPLC)。

[0017] 实施例 2

[0018] 水浴下, 3000mL 三口烧瓶中加入 DMF1500mL, 冷却至 20℃, 搅拌下缓缓加入 NaOH 56.0g, 加完继续搅拌 45 分钟, 降温至 10-15℃, 一次性加入中间体 (3) 270g, 加完再搅拌 30min, 然后加入中间体 (2) 248g, 15℃下搅拌 2 小时。升温至 30℃, 再反应 3 小时。

[0019] 冰水浴冷却至 10℃, 搅拌 1 小时, 中间大量析出, 过滤, 滤饼用水洗涤至 pH 中性, 得到白色粉末 345.7g, 收率 88.7%, 纯度 98.64% (HPLC)。