



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106432212 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201610837127.8

(22)申请日 2016.09.21

(71)申请人 苏州弘森药业股份有限公司

地址 215433 江苏省苏州市太仓港港口开
发区石化区协鑫西路12号

(72)发明人 翟金星 樊超 陆红彬

(74)专利代理机构 江苏致邦律师事务所 32230

代理人 徐蓓

(51)Int.Cl.

C07D 405/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种合成吡贝地尔的方法

(57)摘要

本发明涉及一种合成吡贝地尔的方法,采用胡椒环、哌嗪啉、多聚甲醛在盐酸作用下一步合成胡椒基哌嗪,再和二氯啉反应合成吡贝地尔的全新工艺,此前未见有胡椒基哌嗪采用该合成方法的报道。相比传统吡贝地尔的合成工艺,简化了合成步骤,降低了三废产生,显著提高胡椒环的利用率,后处理更为绿色环保。

1. 一种合成吡贝地尔的方法,其特征在於,採用胡椒环、哌嗪、多聚甲醛在盐酸作用下一步合成胡椒基哌嗪,再和二氯嘧啶反应合成吡贝地尔。

2. 根据权利要求1所述的一种合成吡贝地尔的方法,其特征在於,所述的工艺方法具体为以下步骤:

步骤一,将哌嗪、多聚甲醛、水投入反应瓶中,室温下滴加盐酸,滴完升温到50℃,缓慢滴加胡椒环,滴完保温,然后冷却到5~10℃,开始滴加氢氧化钠水溶液,控制温度不超过30℃,至PH≥12,用二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤两次,分出有机相,常压脱除二氯甲烷相,得到粘稠状物中间体胡椒基哌嗪;

步骤二,将胡椒基哌嗪、无水乙醇和三乙胺投入反应瓶中,搅拌下加热到95℃~100℃,滴加二氯嘧啶和无水乙醇的混合溶液,95℃~100℃下保温,减压蒸馏去除部分乙醇及三乙胺,然后冷却到室温,过滤;常压蒸馏,去除乙醇及三乙胺,冷却到室温,过滤固体,加水打浆,抽滤,得到吡贝地尔粗品。

3. 根据权利要求2所述的一种合成吡贝地尔的方法,其特征在於,所述步骤一中,将210g哌嗪、25g多聚甲醛、水200ml投入三口反应瓶中,室温下滴加盐酸600ml,滴完升温到50℃,开始缓慢滴加75g的胡椒环,滴加2小时,滴完保温5小时,冷却到5~10℃,开始滴加20%的氢氧化钠水溶液,控制温度不超过30℃,至PH≥12,用二氯甲烷80ml萃取3次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤两次,分出有机相,常压脱除二氯甲烷相,得到粘稠状物中间体胡椒基哌嗪。

4. 根据权利要求2所述的一种合成吡贝地尔的方法,其特征在於,所述步骤二中,将步骤一制得的胡椒基哌嗪、360ml无水乙醇和120ml三乙胺投入1000ml三口反应瓶中,搅拌下加热到95℃~100℃,滴加70g二氯嘧啶和360ml无水乙醇的混合溶液,在3小时左右滴完,95℃~100℃下保温1小时,减压蒸馏,脱除400ml体积乙醇和三乙胺溶液后,然后冷却到室温,过滤。常压蒸馏,去除乙醇及三乙胺约250ml,冷却到室温,过滤固体,加水打浆,抽滤,得到吡贝地尔粗品。

一种合成吡贝地尔的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,具体涉及一种合成吡贝地尔的方法。

背景技术

[0002] 吡贝地尔化学名为 2-[4-(3,4-亚甲二氧基苯基)]哌嗪-1-基嘧啶,是由法国施维雅药厂开发的一种缓释型多巴胺受体激动药。作用于 D2、D3受体,通过提高多巴胺受体的兴奋性而恢复乙酰胆碱和多巴胺系统间的平衡,临床上用于帕金森病(PD)的治疗。吡贝地尔药和联合左旋多巴应用不但可以很好地改善早PD患者运动功能,并能显著减少左旋多巴治疗引起的异动症。与左旋多巴相比,应用多巴胺受体激动剂较少出现运动并发症。

[0003] Lebrun等对溴隐停、罗平尼罗、培高利特、普拉克索和吡贝地尔进行了比较,认为吡贝地尔可选择性强,能用于帕金森病的各个阶段。其安全性好,给药方案简单,是目前治疗帕金森病的首选药。

[0004] 目前的文献介绍的合成方法有如下几种:

1 以胡椒醛为原料,与无水哌嗪进行还原胺化得到胡椒基哌嗪,再和2-氯嘧啶进行氨烷基化反应合成吡贝地尔,总收率34.3%,且还原胺化需要加压进行,不利于生产操作。

[0005] 2 以2-氯嘧啶为原料,与无水哌嗪进行选择性单烷基化得到哌嗪嘧啶,再与胡椒醛进行还原胺化,还原胺化可用甲酸进行,总收率31.8%。采用氰基硼氢化物还原,收率可达60%,但操作繁琐,提纯困难,需要离子交换色谱法纯化,不利于工业化。

[0006] 3 以哌嗪嘧啶为原料,在钨催化剂作用下和胡椒醇直接烷基化反应制备吡贝地尔,但原料成本太高,难以工业化。

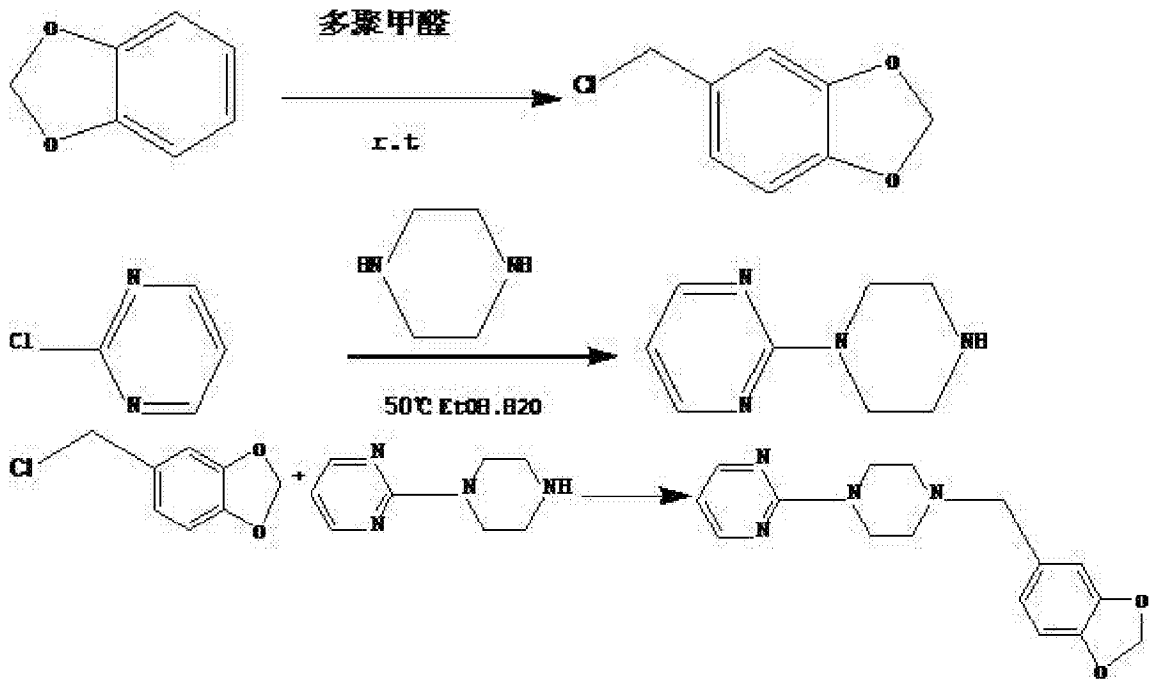
[0007] 4 哌嗪嘧啶和胡椒基氯在碳酸钾催化下在二甲苯中进行烷基化反应合成吡贝地尔制备,总收率32.4%,且二甲苯毒性大,沸点高。

[0008] 5 哌嗪嘧啶和胡椒基氯在三乙胺、异丙醇中进行烷基化反应制备吡贝地尔,总收率以2-氯嘧啶计算44~63.9%左右,纯度99.8%。文献第二步收率实验重复难以达到,而文献第三步收率只有68%。

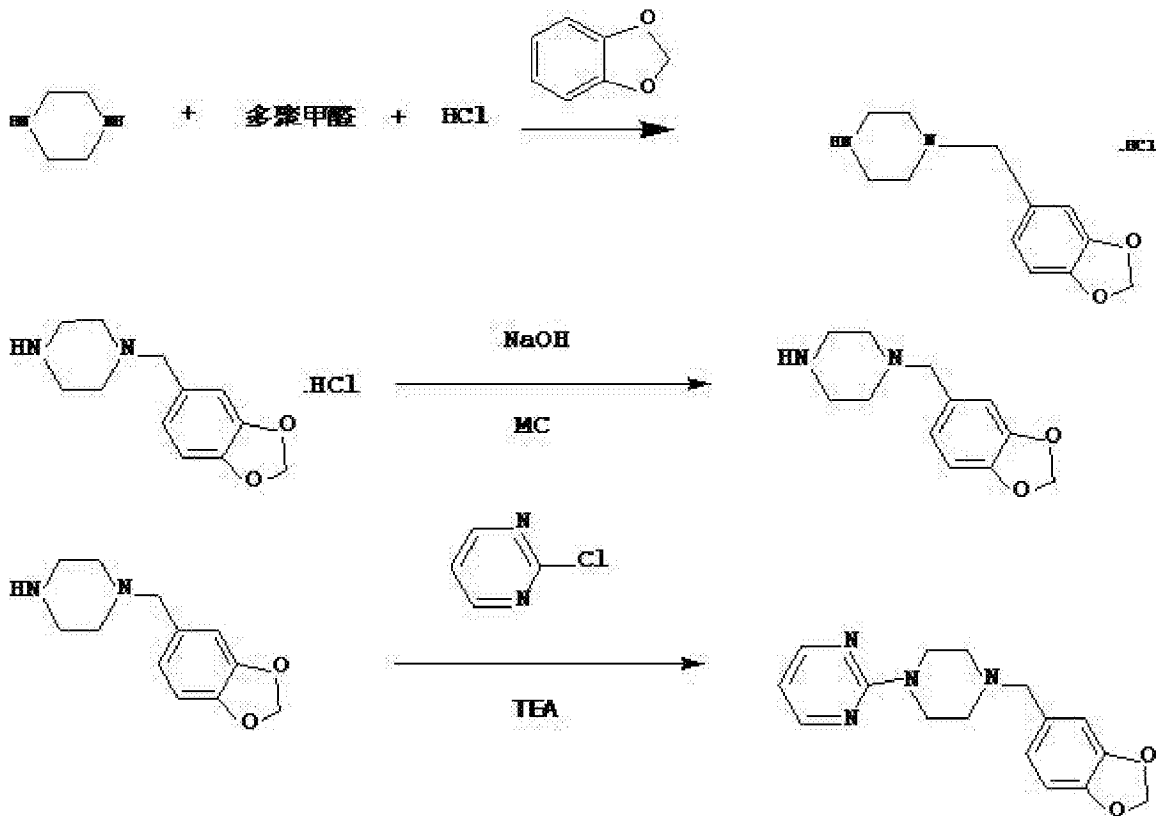
发明内容

[0009] 本专利采用胡椒环、哌嗪嘧啶、多聚甲醛在盐酸作用下一步合成胡椒基哌嗪,再和二氯嘧啶反应合成吡贝地尔的全新工艺,此前未见有胡椒基哌嗪采用该合成方法的报道。最终总收率计算为80%,产品纯度92%。本发明是采用“一锅煮”的合成方法利用哌嗪盐酸盐在水相下和边反应边生成的胡椒基氯进行N烷基化反应,得到胡椒基哌嗪的合成思路,不限于本发明所列举的实例,凡采用该一步法思路的其他改进工艺,均落在本专利的保护范围。

[0010] 旧合成路线:



新工艺路线1:



本发明的技术方案如下：一种合成吡贝地尔的方法，所述的方法具体为以下步骤：

步骤一，将哌嗪、多聚甲醛、水投入反应瓶中，室温下滴加盐酸，滴完升温到50℃，缓慢滴加胡椒环，滴完保温，然后冷却到5~10℃，开始滴加氢氧化钠水溶液，控制温度不超过30℃，至PH≥12，用二氯甲烷萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤两次，分出有机相，常压脱除二氯甲烷相，得到粘稠状物中间体胡椒基哌嗪；

步骤二，将胡椒基哌嗪、无水乙醇和三乙胺投入反应瓶中，搅拌下加热到95℃~100℃，

滴加二氯嘧啶和无水乙醇的混合溶液, 95℃~100℃下保温, 减压蒸馏, 然后冷却到室温, 过滤; 常压蒸馏, 去除乙醇及三乙胺, 冷却到室温, 过滤固体, 加水打浆, 抽滤, 得到吡啶地尔粗品。

[0011] 进一步的, 将210g哌嗪、25g多聚甲醛、水200ml投入三口反应瓶中, 室温下滴加盐酸600ml, 滴完升温到50℃, 开始缓慢滴加75g的胡椒环, 滴加2小时, 滴完保温5小时, 冷却到5~10℃, 开始滴加20%的氢氧化钠水溶液, 控制温度不超过30℃, 至PH≥12, 用二氯甲烷80ml萃取3次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两次, 分出有机相, 常压脱除二氯甲烷相, 得到粘稠状物中间体胡椒基哌嗪。

[0012] 进一步的, 将上一步中间体胡椒基哌嗪、360ml无水乙醇和120ml三乙胺投入1000ml三口反应瓶中, 搅拌下加热到95℃~100℃, 滴加70g二氯嘧啶和360ml无水乙醇的混合溶液, 在3小时左右滴完, 95℃~100℃下保温1小时, 减压蒸馏, 脱除约400ml体积乙醇和三乙胺溶液后, 然后冷却到室温, 过滤。常压蒸馏, 去除乙醇及三乙胺约250ml, 冷却到室温, 过滤固体, 加水打浆, 抽滤, 得到吡啶地尔粗品。

[0013] 本发明的有益效果在于: 本发明采用胡椒环、哌嗪嘧啶、多聚甲醛在盐酸作用下一步合成胡椒基哌嗪, 再和二氯嘧啶反应合成吡贝地尔的全新工艺, 此前未见有胡椒基哌嗪采用该合成方法的报道。本发明所述的方法相比传统吡啶地尔的合成工艺, 简化了合成步骤, 降低了三废产生, 显著提高胡椒环的利用率, 后处理更为绿色环保。

具体实施方式

[0014] 反应实例1 (中国专利1884280)

1 胡椒基哌嗪的制备

高压氢化反应釜中加入39.2g胡椒醛、34.4g哌嗪、400ml甲基叔丁基醚和7g10%钨炭催化剂, 氮气置换空气3次后再用氢气置换空气3次, 在10kg氢气压力下, 于50~60℃下保温反应15~20小时, 降温, 过滤催化剂, 冷却滤液至13~18℃, 过滤析出的哌嗪, 滤液加水150ml, 保温13~18℃, 用7N盐酸调pH至7.9~8.0。分液, 水相用甲苯萃取3次, 合并水相, 冰浴下用20g氢氧化钠调pH至12, 用甲苯再次萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥过滤, 浓缩, 得到45g淡黄色粘稠物, 收率78%。

[0015] 2吡啶地尔粗品制备

250ml三口瓶中加入50g胡椒基哌嗪, 26g二氯嘧啶, 330ml四氢呋喃和65g碳酸钾, 加热回流2小时, 降温冷却, 加入1600ml蒸馏水, 用800ml*3次萃取, 饱和食盐水400ml洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得深红色粘稠液体56.3g。加入560ml无水乙醇加热, 溶解, 稍冷, 加入活性炭40g, 回流30分钟, 热过滤, 冷却, 析出白色固体, 过滤, 40℃真空干燥得到30.2g类白色结晶粉末, 收率44%。

[0016] 反应实例2 (US3299067)

16.4g哌嗪嘧啶溶解在300ml的二甲苯中, 加入28g碳酸钾和18g胡椒基氯, 悬浮液在回流温度下(130℃)保温9小时, 冷却, 用10%盐酸萃取几次, 分出的盐酸液用乙醚洗涤, 酸液再用碳酸钾调回碱性, 分出有机相, 水相用氯仿萃取, 合并有机相用碳酸钾干燥, 过滤, 蒸馏脱除溶剂, 得到残余油状有机物20g, 用乙醇进行重结晶, 得到15g产品吡啶地尔, 收率52%。

[0017] 反应实例3:

1. 胡椒基氯制备

将100g 1,2-亚甲氧基苯、40g多聚甲醛投入500ml三口反应瓶中,室温下(20到25度)搅拌,滴加盐酸266ml,滴加约50分钟,滴完室温下搅拌2小时,加入二氯甲烷萃取,每次100ml,合并,加入20g氯化钙干燥过夜,过滤,40度下减压旋蒸去除二氯甲烷,换油泵高真空蒸馏,得到产品73.7g,GC纯度92.6%,主峰后杂质含量0.45%。收率64.8%。

[0018] 2. 哌嗪啉制备

将100g无水哌嗪、360ml水和32ml氨水投入1000ml三口反应瓶中,搅拌下加热到95℃~100℃,滴加44g二氯啉和360ml水的混合溶液,在3小时左右滴完,95℃~100℃下保温1小时。进行旋蒸馏,去除约480ml左右的水,冷却到室温,用二氯甲烷萃取3次,每次120ml。合并二氯甲烷,加入16g无水氯化钙干燥1小时,过滤,在40℃下旋蒸去除二氯甲烷,得57g产品,液相纯度89.74%,二取代副产物(二啉基哌嗪)10%。GC分析哌嗪残留0.19%,收率80.7%。

[0019] 3. 吡贝地尔粗品制备

将50g哌嗪啉、60g三乙胺、170ml异丙醇投入100ml三口反应瓶中,室温搅拌下滴加58g胡椒基氯,在30分钟内滴完,加热到50℃,保温5小时,搅拌下冷却到室温,过滤,回收母液,滤饼中加入100ml水打浆,抽滤,再加50ml水洗涤滤饼。50℃烘干,得吡贝地尔粗品71.5g,HPLC分析含量99.1%。收率92%

反应实例4:

1 胡椒基哌嗪制备

将210g哌嗪、25g多聚甲醛、水200ml投入三口反应瓶中,室温下滴加盐酸600ml,滴完升温到50℃,开始缓慢滴加75g的胡椒环,滴加2小时,滴完保温5小时,冷却到5~10℃,开始滴加20%的氢氧化钠水溶液,控制温度不超过30℃,至PH≥12,用二氯甲烷80ml萃取3次,合并有机相,用饱和食盐水洗涤两次,分出有机相,常压脱除二氯甲烷相,得到粘稠状物中间体胡椒基哌嗪。直接进入下一步。

[0020] 2. 吡贝地尔粗品制备

将上一步中间体胡椒基哌嗪、360ml无水乙醇和120ml三乙胺投入1000ml三口反应瓶中,搅拌下加热到95℃~100℃,滴加70g二氯啉和360ml无水乙醇的混合溶液,在3小时左右滴完,95℃~100℃下保温1小时,减压蒸馏,脱除约400ml体积乙醇和三乙胺溶液后,冷却到室温,过滤。常压蒸馏,去除乙醇及三乙胺约250ml,冷却到室温,过滤固体,加水打浆,抽滤,得到吡贝地尔粗品160g,含量92%,总收率80%。

[0021] 相比原先三步工艺,新工艺简化为两步,极大提高了胡椒环的转化利用率,同时也相应减少三废排放,更为绿色环保。相比其他工艺路线,常压反应,无需使用特殊的高压反应装置和氢气,更为安全,收率也较高。