



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107698538 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201611078100.1

(22)申请日 2016.11.30

(71)申请人 内蒙古京东药业有限公司

地址 012216 内蒙古自治区乌兰察布市集
宁新区察哈尔经济技术开发区管委会
317

(72)发明人 郭荣耀 王晓锋

(51)Int.Cl.

C07D 295/096(2006.01)

权利要求书3页 说明书7页

(54)发明名称

罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的中间体3-(1-哌啶甲基)苯酚的新的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的中间体-3-(1-哌啶甲基)苯酚的制备方法。以间硝基苯甲醛为起始原料,在相转移催化剂作用下,经金属硼氢化物还原剂还原得到相应的苄醇;在碱存在的条件下,与有机磺酰氯类物质反应生成含活性的有机磺酸酯;再在碱存在的条件下与哌啶经N-烷基化反应得到N-取代哌啶衍生物;再将其中的硝基还原得到相应的氨基化合物;此氨基化合物在硫酸水溶液介质中经重氮化后再水解、碱化后得到3-(1-哌啶甲基)苯酚。本发明解决了传统合成原料间羟基苯甲醛供应不足以至合成罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的成本大幅提高的问题,本发明方法简便而安全、各反应原料价廉易得、反应收率高、尤其是适于工业化生产3-(1-哌啶甲基)苯酚。

1. 一种制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于包括以下步骤:

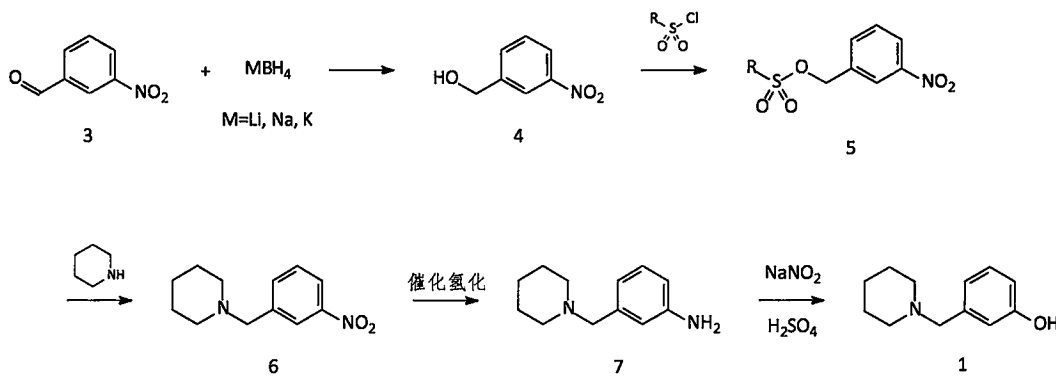
1) 以间硝基苯甲醛(化合物3)为起始原料,在相转移催化剂作用下,经还原剂还原得到化合物4;

2) 化合物4在碱存在的条件下,与有机磺酰氯类物质生成含活性的磺酸酯类离去基团的化合物(化合物5);

3) 化合物5在碱存在的条件下与哌啶经N-烷基化反应得到N-取代哌啶衍生物(化合物6);

4) 化合物6中的硝基经还原得到相应的氨基化合物(化合物7);

5) 化合物7经重氮化再水解,后处理并碱化后得到相应的酚类化合物(化合物1);



2. 根据权利要求1所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤1)所用的还原剂为金属硼氢化物,选自硼氢化钠、硼氢化钾或硼氢化锂;还原剂与间硝基苯甲醛的投料摩尔比=0.25~1.0:1.0;溶剂为甲苯、二甲苯、二氯甲烷、乙醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃的一种或几种的任意比例混合物;反应温度为0~40℃;反应时间为1~24hr;其中相转移催化剂为四丁基溴化铵、三乙基氯化苄、三甲基氯化苄或聚乙二醇200~2000;相转移催化剂与间硝基苯甲醛的投料摩尔比=0.001~0.01:1.0。

3. 根据权利要求2所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤1)所用的还原剂为硼氢化钠;硼氢化钠与间硝基苯甲醛的投料摩尔比=0.25~0.35:1.0;溶剂为甲苯;反应温度为10~30℃;反应时间为1~4hr;其中相转移催化剂为四丁基溴化铵;四丁基溴化铵与间硝基苯甲醛的投料摩尔比=0.003~0.006:1.0。

4. 根据权利要求1所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤2)中的有机磺酰氯类物质,选自对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯、或甲磺酰氯;所用作为缚酸剂的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾的无机碱或者选自TEA(三乙胺)、DIEA(二异丙基乙胺)、DBU(1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)、吡啶、DMAP(4-N,N-二甲氨基吡啶)的有机碱;碱与有机磺酰氯类物质的摩尔比为1.0~2.0:1.0;有机磺酰氯类物质与3-硝基苯醇(化合物4)的用量摩尔比为1.0~1.5:1.0;反应温度为0~40℃;反应时间为2~24hr。

5. 根据权利要求4所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤2)中的有机磺酰氯类物质为对甲苯磺酰氯;所用作为缚酸剂的碱为氢氧化钠;氢氧化钠与对甲苯磺酰氯的摩尔比为1.1~1.3:1.0;对甲苯磺酰氯与3-硝基苯醇(化合物4)的用量摩尔比为1.05~1.1:1.0;反应温度为15~30℃;反应时间2~5hr。

6. 根据权利要求1所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤3)中作为缚酸剂的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾的无机碱或者选自TEA(三乙胺)、DIEA(二异丙基乙

胺)、DBU(1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)、吡啶、DMAP(4-N,N-二甲氨基吡啶)的有机碱;碱与对甲苯磺酸-(3-硝基苄)酯的用量摩尔比为1.0~2.0:1.0;哌啶与对甲苯磺酸-(3-硝基苄)酯的摩尔比为1.0~2.5:1.0;反应温度为0~40℃;反应时间为8~24hr。

7. 根据权利要求6所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤3)中作为缚酸剂的碱为氢氧化钠;氢氧化钠与对甲苯磺酸-(3-硝基苄)酯的用量摩尔比为1.1~1.3:1.0;哌啶与对甲苯磺酸-(3-硝基苄)酯的摩尔比为1.1~1.2:1.0;反应温度为15~30℃;反应时间为12~16hr。

8. 根据权利要求1所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤4)中采用催化氢化,催化剂选用Raney Ni、Pt/C或PtO₂,氢源选用H₂气体、甲酸、甲酸铵或甲酸三乙胺盐;催化剂占底物化合物6的5%~30%(质量百分比);催化加氢所选用溶剂为C1-C4的伯醇、四氢呋喃、乙酸乙酯的一种或几种的任意比例混合物;反应温度为20~100℃;反应压力为1~8atm;反应时间为6~20hr。

9. 根据权利要求8所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤4)中采用催化氢化,催化剂为Raney Ni,氢源为H₂气体;催化剂占底物化合物6的15%~25%(质量百分比);催化加氢的溶剂为甲醇;反应温度为40~60℃;反应压力为2~4atm;反应时间8~12hr。

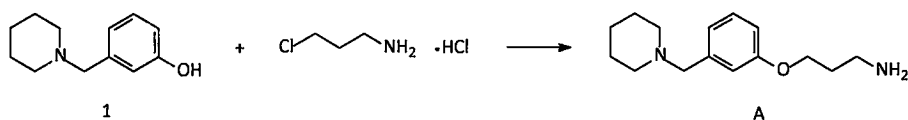
10. 根据权利要求1所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤5)中制备重氮盐时选用硫酸为反应介质,硫酸的质量百分比浓度为10%~50%,硫酸与底物化合物7的摩尔比为1.5~5.0:1.0;重氮盐水解成羟基的反应中,反应介质选用硫酸,硫酸的质量百分比浓度为10%~50%,硫酸与所得重氮盐的摩尔比为1.0~5.0:1.0;反应温度为50~100℃;反应时间为4~16hr;后处理过程中加入C1-C4的醇类作为促溶剂;碱化所用碱选自氨水、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、或碳酸钾的无机碱。

11. 根据权利要求10所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:步骤5)中制备重氮盐时所用硫酸的质量百分比浓度为20%~25%,硫酸与底物化合物7的摩尔比为1.8~2.5:1.0;重氮盐水解成羟基的反应中,所用硫酸的质量百分比浓度为20%~25%,硫酸与所得重氮盐的摩尔比为1.3~1.8:1.0;反应温度为70~90℃;反应时间为6~10hr;后处理过程中加入甲醇做促溶剂;碱化所用的碱为氨水。

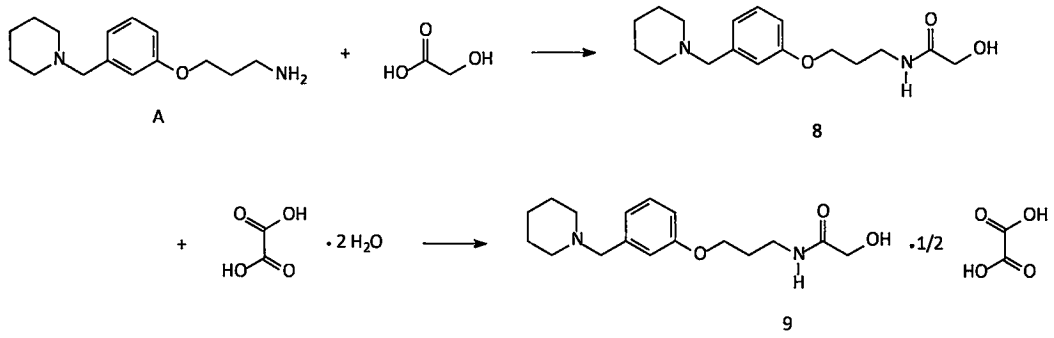
12. 根据权利要求1所述的制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于:由间硝基苯甲醛(化合物3)制备化合物6的各步骤中,使用“一锅法”进行合成,得到的化合物6直接进行下一步投料用。

13. 一种制备罗沙替丁半草酸盐(化合物9)的方法,其特征在于:采用权利要求1的步骤1)-5)制备3-(1-哌啶甲基)苯酚,而后发生下面步骤的反应:

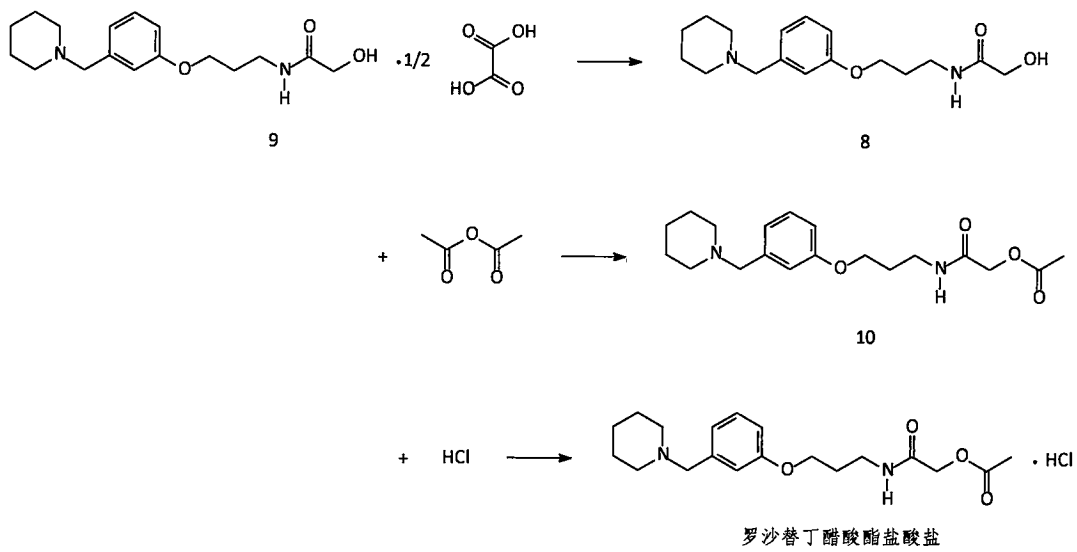
6) 化合物1在DMSO(二甲基亚砜)中,在氢氧化钠、碘化钾的作用下,与3-氯丙胺盐酸盐经O-烷基化反应得到化合物A;



7) 化合物A和羟基乙酸经高温脱水反应后得到相应的酰胺,即:罗沙替丁(化合物8)粗品,该粗品经过成半草酸盐提纯得到罗沙替丁半草酸盐(化合物9);



14. 一种制备罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的方法,其特征在于:采用权利要求13的所有步骤制备罗沙替丁半草酸盐(化合物9),而后发生下面化学式的反应:化合物9经游离重新得到纯化后的罗沙替丁,再用醋酐乙酰化得到罗沙替丁醋酸酯,再与HCl反应得到可供药用的罗沙替丁醋酸酯盐酸盐;



罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的中间体3-(1-哌啶甲基)苯酚的新的制备方法

技术领域

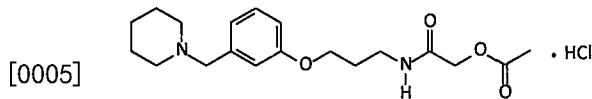
[0001] 本发明涉及药物化学领域,尤其涉及药物化合物罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的中间体的合成方法。

背景技术

[0002] 罗沙替丁醋酸酯盐酸盐 (Roxatidine acetate hydrochloride) 由Nippon Zoki Pharmaceutical Co.,Ltd. 研制,自1986年获日本厚生省批准上市至今,已在9个国家上市。该药通过水解作用脱乙酰基后迅速转化为具有活性的代谢产物罗沙替丁 (Roxatidine),后者能选择性阻断组胺H₂受体,临床主要用于预防和治疗由于胃酸高分分泌状态引起的消化系统疾病,如胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合部溃疡、反流性食管炎、急性胃炎、慢性胃炎急性发作;也用于麻醉前给药预防吸入性肺炎。

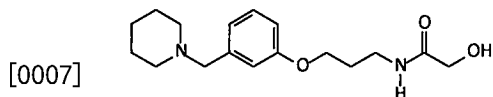
[0003] 罗沙替丁醋酸酯盐酸盐为脂溶性药物,且具有较高的生物利用度(超过95%)。它在小肠、血浆和肝脏内脱去乙酰基后,迅速转变成有活性的代谢物罗沙替丁。罗沙替丁醋酸酯及其代谢产物罗沙替丁能有效、有选择性和竞争性地阻断组胺H₂受体;可以抑制基础胃酸及刺激所导致的胃酸分泌,还可以抑制胃蛋白酶的分泌,对血清胃泌素和泌乳素等无明显影响,具有黏膜保护作用。因此,罗沙替丁类药物的研究和工业化生产尤为重要。

[0004] 罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的化学结构如下:



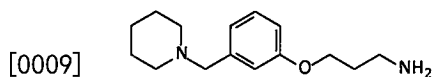
罗沙替丁醋酸酯盐酸盐

[0006] 罗沙替丁的化学结构如下:



8

[0008] 合成罗沙替丁醋酸酯盐酸盐所需的关键中间体:

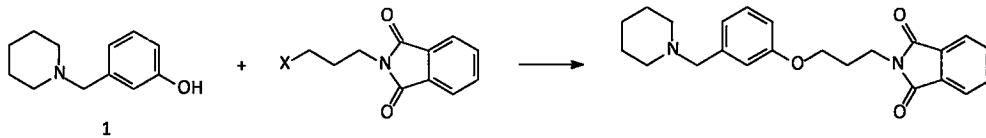


A

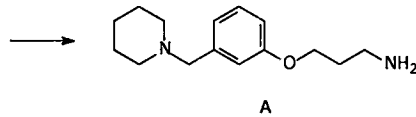
[0010] 化合物A和羟基乙酸反应后得到罗沙替丁(化合物8)粗品,粗品经过成半草酸盐提纯得到罗沙替丁半草酸盐(化合物9)。化合物9经游离重新得到纯化后的罗沙替丁,再经乙酰化、合成盐酸盐得到可供药用的罗沙替丁醋酸酯盐酸盐。(反应流程图参见发明内容部分)

[0011] 目前合成化合物A的方法有以下两种:

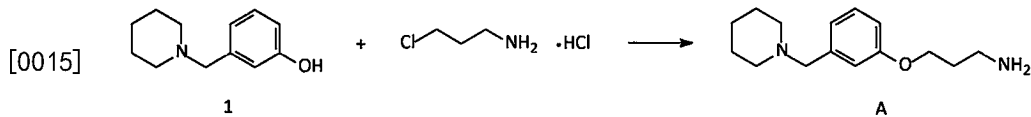
[0012] 方法一:



[0013]

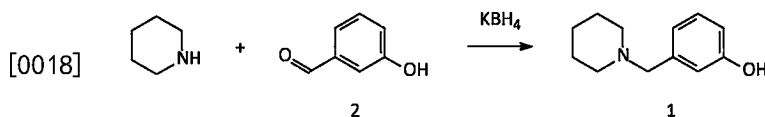


[0014] 方法二:



[0016] 这两种方法相比较:所得中间体A的质量相当,方法一并没有明显的优势;方法一需要脱保护步骤;工业化生产通常采用的是方法二。

[0017] 不论哪种方法,制备化合物A都需要以化合物1为原料,化合物1一般采用如下方法制备,而由于环保的压力,间羟基苯甲醛(化合物2)的供应经常出现断货,价格相应的大幅提高,造成生产的困难。



发明内容

[0019] 为了克服现有技术3-(1-哌啶甲基)苯酚的制备方法中所需要的原料间羟基苯甲醛供应的不足以及其价格上升带来的成本大幅提高的问题,本发明提供了一种各反应物价廉易得、反应方法简便而安全、收率高、尤其是适于工业生产的3-(1-哌啶甲基)苯酚(即化合物1)的制备方法。

[0020] 为了解决上述现有技术中的问题,本发明的技术方案为:一种制备3-(1-哌啶甲基)苯酚的方法,其特征在于包括以下步骤:

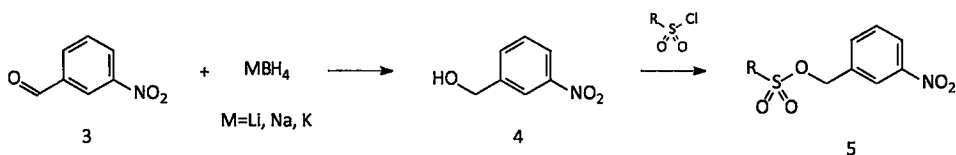
[0021] 1) 以间硝基苯甲醛(化合物3)为起始原料,在相转移催化剂作用下,经还原剂还原得到化合物4;

[0022] 2) 化合物4在碱存在的条件下,与有机磺酰氯类物质反应生成含活性的有机磺酸酯类离去基团的化合物(化合物5);

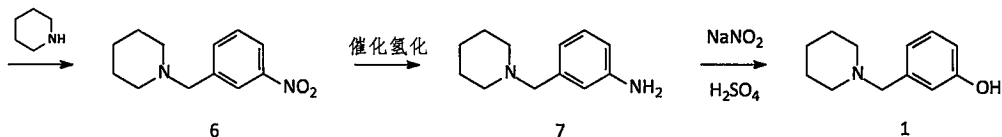
[0023] 3) 化合物5在碱存在的条件下与哌啶经N-烷基化反应得到N-取代哌啶衍生物(化合物6);

[0024] 4) 化合物6中的硝基经还原得到相应的氨基化合物(化合物7);

[0025] 5) 化合物7经重氮化再水解,后处理并碱化后得到相应的酚类化合物(化合物1)。



[0026]



[0027] 其中,步骤1)所用的还原剂为金属硼氢化物,包括硼氢化钠、硼氢化钾、或硼氢化锂等,优选硼氢化钠;该还原剂与间硝基苯甲醛的投料摩尔比=0.25~1.0:1.0,优选0.25~0.35:1.0;溶剂为甲苯、二甲苯、二氯甲烷、乙醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃的一种或几种的任意比例混合物,优选甲苯;反应温度0~40℃,优选为10~30℃;反应时间1~24hr,优选1~4hr;其中相转移催化剂可选用四丁基溴化铵、三乙基氯化苄、三甲基氯化苄、或聚乙二醇200~2000,优选四丁基溴化铵;相转移催化剂与间硝基苯甲醛的投料摩尔比=0.001~0.01:1.0,优选为0.003~0.006:1;

[0028] 步骤2)中的有机磺酰氯类物质选用对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯、或甲磺酰氯等,优选对甲苯磺酰氯;所用作为缚酸剂的碱选用氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱或者TEA(三乙胺)、DIEA(二异丙基乙胺)、DBU(1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)、吡啶、DMAP(4-N,N-二甲氨基吡啶)等有机碱,优选氢氧化钠;碱与3-硝基苄醇(化合物4)的摩尔比为1.0~2.0:1.0,优选为1.1~1.3:1.0;有机磺酰氯类物质与3-硝基苄醇(化合物4)的用量摩尔比为1.0~1.5:1.0,优选1.05~1.1:1.0;反应温度0~40℃,优选为15~30℃;反应时间2~24hr,优选为2~5hr;

[0029] 步骤3)中作为缚酸剂的碱选用氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱或者TEA(三乙胺)、DIEA(二异丙基乙胺)、DBU(1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)、吡啶、DMAP(4-N,N-二甲氨基吡啶)等有机碱,优选氢氧化钠;碱与对甲苯磺酸-(3-硝基苄)酯的摩尔比为1.0~2.0:1.0,优选为1.1~1.3:1.0;吡啶与对甲苯磺酸-(3-硝基苄)酯的摩尔比为1.0~2.5:1.0,优选1.1~1.2:1.0;反应温度0~40℃,优选为15~30℃;反应时间8~24hr,优选为12~16hr;

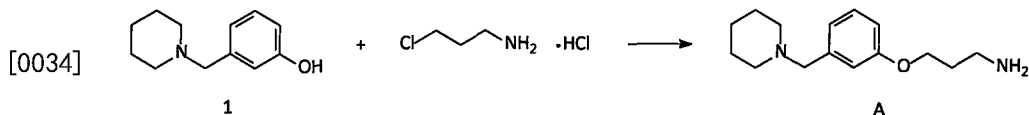
[0030] 步骤4)中采用催化氢化,催化剂选用Raney Ni、Pt/C、PtO₂等(我们试验用Pd/C当催化剂还原,不仅硝基被还原成氨基,化合物7还会继续反应脱苄成间甲基苯胺),优选Raney Ni,氢源选用H₂气体、甲酸、甲酸铵、甲酸三乙胺盐等,优选H₂;催化剂量占底物(w/w)的5%~30%,优选15%~25%;催化加氢所选用溶剂为C1-C4的伯醇、四氢呋喃、乙酸乙酯的一种或几种的任意比例混合物,优选甲醇;反应温度20~100℃,优选为40~60℃;反应压力为1~8atm,优选2~4atm;反应时间6~20hr,优选为8~12hr;

[0031] 步骤5)中制备重氮盐时选用硫酸为反应介质,硫酸的质量百分比浓度为10%~50%,优选20%~25%,硫酸与底物(化合物7)的摩尔比为1.5~5.0:1.0,优选1.8~2.5:1.0;然后重氮盐水解成羟基的反应中,反应介质选用硫酸,硫酸的质量百分比浓度为10%~50%,优选20%~25%,硫酸与所得重氮盐的摩尔比为1.0~5.0:1.0,优选1.3~1.8:1.0;;反应温度50~100℃,优选为70~90℃;反应时间4~16hr,优选为6~10hr;后处理过程加入C1-C4的醇类作为促溶剂(以免碱化过程结块起球无法充分碱化),优选甲醇;碱化所

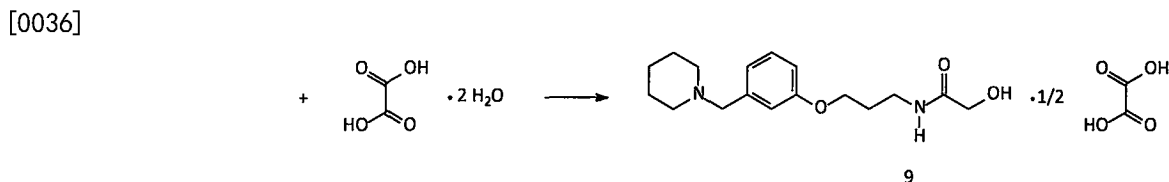
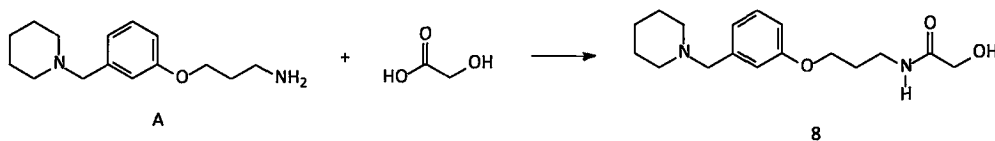
用碱选用氨水、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾等无机碱,优选氨水。

[0032] 本发明还涉及利用上述方法进一步制备罗沙替丁半草酸盐(化合物9)的过程,具体为:

[0033] 6) 化合物1在DMSO(二甲基亚砜)中,在氢氧化钠,碘化钾作用下,与3-氯丙胺盐酸盐经O-烷基化反应得到化合物A;

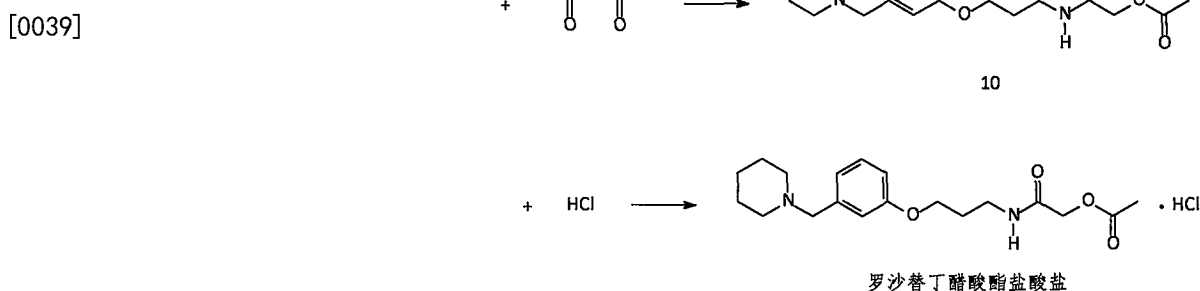
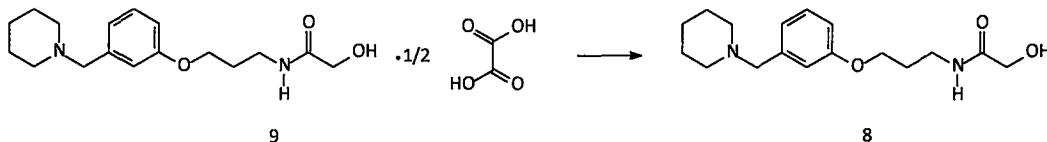


[0035] 7) 化合物A和羟基乙酸经高温脱水反应后得到相应的酰胺,即:罗沙替丁粗品,该粗品经过成半草酸盐提纯得到罗沙替丁半草酸盐(化合物9)。



[0037] 本发明仍然涉及利用上述所有方法制备的中间体来制备罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的过程,即:

[0038] 8) 化合物9经游离重新得到纯化后的罗沙替丁,再用醋酐乙酰化得到罗沙替丁醋酸酯,再与HCl反应得到可供药用的罗沙替丁醋酸酯盐酸盐。



[0040] 由于间羟基苯甲醛的供应问题,本发明以更便宜并且更易得到的间硝基苯甲醛为起始原料,开发了一条新的路线用于合成化合物1,虽然需要更多步骤才能合成化合物1,但是很多步骤可以采用不分离中间体的“一锅法”来制备,从而简化了操作。由于起始原料间硝基苯甲醛比间羟基苯甲醛更价低且易得,新路线中哌啶用量更少(从约2.5倍摩尔量降低至约1.15倍摩尔量),每一步反应的副反应更少,收率几乎定量,合成关键中间体化合物1的成本相较用间羟基苯甲醛的路线成本更低廉。

[0041] 在实验中,我们尝试用间硝基苯甲醛和哌啶直接反应制备化合物6的新路线,使用

硼氢化钾或者甲酸三乙胺盐作为还原剂,但是发现收率明显偏低,副产物较多,不利于后续制备罗沙替丁类药物。因此,经过多次试验,确定以间硝基苯甲醛首先还原成相应的苄醇、生成的羟基被磺酰基取代后再与吡啶反应的路线,该路线产率更好,利于继续合成罗沙替丁类药物。

[0042] 本发明的有益效果是:采用更廉价、更易得的间硝基苯甲醛为起始原料制备合成罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的关键中间体3-(1-哌啶甲基)苯酚;在以间硝基苯甲醛(化合物3)为起始原料制备化合物6的各步骤中的中间体反应几乎定量且可以不必纯化,因此可以“一锅法”直接进行下一步投料用,利于工业化简便操作;在得到化合物7之后的一系列反应都是常规反应,对生产设备设施无特殊要求,且能高收率得到关键中间体3-(1-哌啶甲基)苯酚。从而避免了因间羟基苯甲醛供应缺失而无法投料的情况;也能避免因为间羟基苯甲醛价格的上涨而造成的生产成本增加的问题。

具体实施方式

[0043] 实施例1:3-(1-哌啶甲基)硝基苯(化合物6)的制备

[0044] 将1500g甲苯加入到反应瓶中,然后加入604g(4.00mol)间硝基苯甲醛(化合物3),再加入6.0g四丁基溴化铵;冷却至15℃左右。搅拌下,将含45.5g(1.20mol)硼氢化钠的水溶液滴加进反应液中,控制温度在30℃以下。滴加完毕后,控制温度在20~30℃反应2hr。直至间硝基苯甲醛全部反应完毕为止。

[0045] 确认化合物3完全反应后,向反应液中加入1800g水,搅拌下,再加入820g(4.31mol)对甲苯磺酰氯,控制反应温度30℃以下,滴加预先配制好的含200g(5.00mol)氢氧化钠的水溶液,滴加完毕后,控制温度在20~30℃反应3~4hr,直至化合物4全部反应完毕并转化成化合物5。

[0046] 而后,控制温度30℃以下滴加预先配制好的含200g(5.00mol)氢氧化钠的水溶液,滴加完毕后,搅拌30min,再滴加392g(4.604mol)哌啶,控制温度在30℃以下,滴加完毕后,控制温度在20~30℃反应3~4hr,体系全溶。TLC监控反应,直至化合物5全部反应完毕为止。

[0047] 接着,静置,分液。水相用400g甲苯萃取。合并有机相,用水洗涤(600g×2)。再用含90g氯化钠的水溶液水洗一次,分出有机相用无水硫酸钠干燥。过滤,收集滤液,减压浓缩,得到为油状物的化合物6约920g(理论量:880.38g)。

[0048] 核磁数据:¹H NMR(CDC1₃): δ =8.23(s,1H), δ =8.12(d,1H), δ =7.73(d,1H), δ =7.50(t,1H), δ =3.60(s,2H), δ =2.45(m,4H), δ =1.59-1.64(m,4H), δ =1.44-1.52(m,2H)。

[0049] 实施例2:3-(1-哌啶甲基)苯胺(化合物7)的制备

[0050] 将实施例1中所得所有油状物(以理论量880g计算,3.995mol;化合物6)加入到加氢釜中,然后加入7700g甲醇,搅拌均匀后加入176g催化剂Raney Ni,再用1100g甲醇分次将催化剂涮洗干净并加入加氢釜中。氮气置换2~3次,氢气置换2~3次,再在压力约3atm,温度在45~50℃时加氢,直至反应完毕为止。

[0051] 确认化合物6完全转化成化合物7之后,冷却到室温,过滤催化剂,收集滤液,浓缩甲醇,得到固体,烘干后得到化合物7为类白色固体730g(理论量:760.26g);收率:96.0%。

[0052] 样品用石油醚精制提纯后,mp:108.7~110.3℃。

[0053] 核磁数据： ^1H NMR (CDCl_3) : $\delta=7.16$ (t, 1H), $\delta=6.76$ (s, 1H), $\delta=6.74$ (d, 1H), $\delta=6.64$ (d, 1H), $\delta=3.69$ (s, 2H), $\delta=2.43$ (m, 4H), $\delta=1.60-1.67$ (m, 4H), $\delta=1.46-1.53$ (m, 2H)。

[0054] 对比例: 3-(1-哌啶甲基) 苯胺 (化合物7) 的制备

[0055] 将采用实施例1所制备的化合物6 (按照理论量22g计算, 投料15.1g间硝基苯甲醛所得) 加入到加氢釜中, 再加入甲醇200g, 搅拌均匀后, 再加入2g (以干基计算) 催化剂5% Pd/C (含水量约54%)。氮气置换2~3次, 氢气置换2~3次, 再在压力约1~2atm, 温度在45~50℃加氢, 直至反应完毕为止。

[0056] 确认化合物6完全消失后, 冷却到室温, 过滤催化剂, 收集滤液, 浓缩甲醇, 得到粘稠状半油半固物质, 经柱层析分离, 得到化合物7为类白色固体8.4g (理论量: 19.03g); 收率: 44.1% (明显低于实施例2的收率)。柱层析分离出的另一组份为间甲基苯胺约4.7g。

[0057] 实施例3: 3-(1-哌啶甲基) 苯酚 (化合物1) 的制备

[0058] 向反应瓶中加入水1750g, 冷却至10~15℃之间, 搅拌下滴加500g (约5.000mol) 浓硫酸, 控制温度在30℃以下。滴加完毕后, 冷却至15℃, 加入实施例2制得的475g (2.50mol) 化合物7, 搅拌使其完全溶解, 降温至0℃以下, 滴加含181g (2.63mol) 亚硝酸钠的水溶液。控制温度在5℃以下。滴加完毕后, 保温在5℃以下反应0.5hr, TLC确认化合物7全部反应完毕后, 备用 (备用液1)。

[0059] 向另一个反应瓶中加入1250g水, 滴加375g (约3.75mol) 浓硫酸。滴加完毕后, 加热至温度在75℃~80℃。通过滴液漏斗滴加备用液1。控制温度在80℃ \pm 5℃。滴加完毕后, 保持温度在80℃~85℃反应6hr~8hr, TLC监控反应。直至重氮盐基本消失。

[0060] 确认反应完毕后, 将反应体系冷却至30℃左右, 再加入500g甲醇, 滴加约1350g (约19.8mol) 氨水, 控制温度在60℃以下, 调节pH=9~10 (用氨水碱化过程中会析出固体)。调节完毕后, 将体系冷却至10℃以下, 保温析晶3~4hr。过滤, 60~80℃鼓风烘干。得到浅棕色化合物1, 干重450g (理论量: 477.45g); 收率: 94.3%。

[0061] 样品用甲醇/水精制提纯后, mp: 135.7~138.1℃。

[0062] 核磁数据： ^1H NMR (CDCl_3) : $\delta=7.10$ (t, 1H), $\delta=6.76$ (d, 1H), $\delta=6.70$ (d, 1H), $\delta=6.64$ (s, 1H), $\delta=6.38$ (br, 重水交换后消失), 3.43 (s, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.57-1.60 (m, 4H), 1.42-1.44 (m, 2H)。

[0063] 实施例4: 3-(1-哌啶甲基) 硝基苯 (化合物6) 的制备

[0064] 向反应瓶中加入150g甲醇, 搅拌下加入50g (0.331mol) 间硝基苯甲醛, 搅拌1hr, 冷却到10℃左右, 滴加70g (0.824mol) 哌啶, 再冷却到10℃以下, 分批加入7.1g (0.132mol) 硼氢化钾, 控温不超过30℃。确认反应完毕后, 浓缩甲醇, 残留物用200g水分散, 再加入90g浓盐酸, 充分搅拌, 用乙酸乙酯萃取杂质 (该杂质为间硝基苄醇), 保留水相, 用氨水调节pH=10左右, 再用乙酸乙酯萃取产物, 用硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 减压浓缩干溶剂, 得到残留物 (化合物6) 31.5g (理论量: 72.88g); 收率: 43.2%。

[0065] 实施例5: 3-(1-哌啶甲基) 硝基苯 (化合物6) 的制备

[0066] 向反应瓶中加入300g甲酸, 搅拌下加入40g (0.265mol) 间硝基苯甲醛, 然后加入45g (0.530mol) 哌啶, 再加入40g (0.397mol) 三乙胺, 先加热至60~70℃反应约2~3hr; 再加热至110~115℃反应约3~4hr; 确认反应完毕后; 降温至80~90℃, 减压浓缩甲酸; 向残留物中加入200g水分散, 再加入70g浓盐酸, 充分搅拌, 用乙酸乙酯萃取杂质, 保留水相, 用氨

水调节pH=10左右,再用乙酸乙酯萃取产物,用硫酸钠干燥,过滤,收集滤液,减压浓缩干溶剂,得到残留物(化合物6) 36.9g(理论量:58.30g);收率:63.3%。

[0067] 实施例6:3-(1-哌啶甲基)苯氧基丙胺(化合物A)的制备

[0068] 向反应瓶中加入750g二甲基亚砜,加入420g(2.196mol)化合物1(实施例3制得),再加入340g(8.5mol)氢氧化钠,加热,升温至约90℃,加入14g碘化钾,搅拌下,分批加入340g(2.615mol)3-氯丙胺盐酸盐,保温在100~110℃反应20hr。确认反应完毕后,加入1000g水,用浓盐酸调节pH=10~11,充分搅拌约1.5hr,静置,分液,水相用800g甲苯萃取一次,合并有机相,用含50kg氯化钠的水溶液洗一次,分液,有机相浓缩干溶剂,称重,得油状物500g(理论量:545.38g);收率:91.7%。

[0069] 核磁数据:¹H NMR(DMSO-d₆+D₂O): δ =7.14(t,1H), δ =6.79(d,1H), δ =6.72(d,1H), δ =6.68(s,1H),3.99(t,2H),3.36(s,2H),2.68(t,2H),2.31(br,4H),1.81-1.75(m,2H),1.51-1.45(m,4H),1.38-1.35(m,2H)。

[0070] 实施例7:罗沙替丁半草酸盐(化合物9)的制备

[0071] 向反应瓶中加入450g(1.812mol)化合物A(实施例6制得),加热到80℃,分批加入150g(1.972mol)羟基乙酸,继续升温到温度160~165℃,约4~5hr反应完毕,降温到70℃左右,向反应液中加入800g乙酸乙酯,并搅拌使反应物溶解,用含45g碳酸钾的水溶液充分搅拌洗涤,静置,分液,水相用300g乙酸乙酯萃取一次,合并有机相,用含50g氯化钠的水溶液洗涤一次,分出有机相,加入无水硫酸钠和活性炭,搅拌下干燥脱色,过滤,收集滤液,浓缩干溶剂,得(化合物8) 517g油状物(理论量:555.16g);收率:93.1%。

[0072] 将上述所得的所有517g(1.687mol)化合物8用1500g无水乙醇溶解,再加入106g(0.840mol)二水草酸,加完后,搅拌下升温至回流约1hr,降温冷却到0~5℃,搅拌析晶约4hr,过滤,得类白色固体(化合物9)约600g(湿重,粗品)。

[0073] 精制:将上述所得600g湿品用85%乙醇的水溶液2500g重结晶,得到精制后的化合物9,干重423g(理论量:636.72g;以450g化合物A投料计算);收率:66.4%。

[0074] 实施例8:罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的制备

[0075] 将58g(0.930mol,按照90%含量折算后)氢氧化钾溶解于1160g水中,冷却到20~25℃,搅拌下,加入300g(0.854mol)罗沙替丁草酸盐(化合物9,实施例7制得),再加入乙酸乙酯萃取(600g+450g),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,得产物罗沙替丁(化合物8) 251g。

[0076] 将上述所得的251g罗沙替丁用500g冰醋酸溶解,再加入170g醋酐,加热至回流反应2hr;确认反应完毕后,减压浓缩乙酸,冷却至15~20℃,加入600g水,再加入600g乙酸乙酯;搅拌下,用含300g碳酸钾的水溶液调节pH=9~10,分液,水相再用乙酸乙酯萃取(400g+300g),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,得罗沙替丁醋酸酯(化合物10) 280g。

[0077] 将上述所得的280g(0.804mol)罗沙替丁醋酸酯用1400g丙酮溶解,冷却到0~5℃,滴加含有32g氯化氢的乙酸乙酯溶液,析出固体后,搅拌保温在0~5℃析晶3~5hr,过滤,烘干,得产物罗沙替丁醋酸酯盐酸295g(理论量:328.58g;以300g化合物9投料计算);收率:89.8%。