



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104672132 B

(45)授权公告日 2017.06.16

(21)申请号 201310639899.7

(22)申请日 2013.11.28

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104672132 A

(43)申请公布日 2015.06.03

(73)专利权人 四川科瑞德制药股份有限公司  
地址 646000 四川省泸州市国家高新区医药产业园

(72)发明人 傅霖 宿磊 陈刚

(74)专利代理机构 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) 51222

代理人 李高峡 杜朗宇

(51)Int.Cl.

C07D 215/36(2006.01)

C07K 5/068(2006.01)

(56)对比文件

EP 0823430 A1,1998.02.11,

EP 0008746 A1,1980.03.19,

US 6440417 B1,2002.08.27,

IN 2010DE01209 A,2012.11.09,

CN 1951916 A,2007.04.25,

Derek Brundish,等.Design and Synthesis of Thrombin Inhibitors: Analogues of MD-805 with Reduced Stereogenicity and Improved Potency.《Journal of Medicinal Chemistry》.1999,第42卷第4584-4603页.

审查员 史骄阳

权利要求书2页 说明书6页

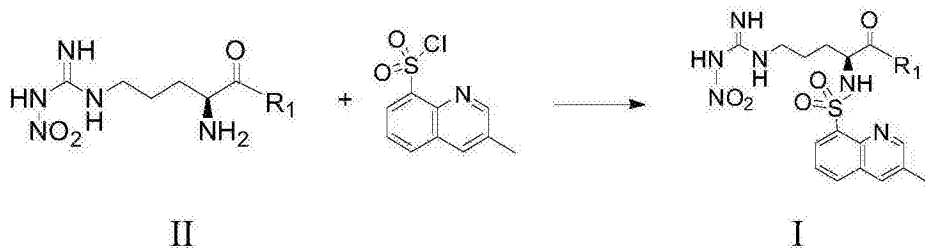
(54)发明名称

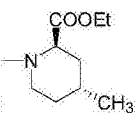
阿加曲班中间体的合成方法

(57)摘要

本发明提供了式I所示阿加曲班中间体的合成方法。本发明不仅提高了产率(可达95%以上),还同时保证了高化学纯度和光学纯度,避免了手性中心的消旋化。同时,本发明反应溶剂毒性较低,提高了生产过程的安全性。

1. 式I所示阿加曲班中间体的合成方法,其特征在于:它包括如下操作步骤:



其中, R<sub>1</sub>为-OH; 或R<sub>1</sub>为  · R<sub>2</sub> 其中R<sub>2</sub>为酸或无;

取式II所示化合物和3-甲基-8-喹啉磺酰氯,在水和醇的混合溶剂中,碱存在下反应,精制,即得式I所示阿加曲班中间体;

所述醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇的任意一种或两种以上的组合;

式II化合物与水的质量体积比为1:3~15g/mL;式II化合物与醇的质量体积比为1:5~30g/mL。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:当R<sub>2</sub>为酸时,所述酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸或三氟乙酸。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述碱为无机碱。

4. 根据权利要求3所述的合成方法,其特征在于:所述无机碱选自Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、LiOH、NaOH、KOH的任意一种或其任意组合。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:式II化合物与水的质量体积比为1:(6~10) g/mL。

6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:式II化合物与醇的质量体积比为1:(8~25) g/mL。

7. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:碱与式II化合物的摩尔比大于0小于等于5:1。

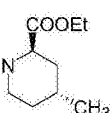
8. 根据权利要求7所述的合成方法,其特征在于:碱与式II化合物的摩尔比大于0小于等于3:1。

9. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:反应的具体操作如下:

取式II化合物、碱溶于水,在5℃以下,搅拌加入醇和3-甲基-8-喹啉磺酰氯,室温下反应,薄层检测至反应完毕。

10. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述精制的具体操作如下:

A、R<sub>1</sub>为-OH时,待反应完毕后,过滤,滤液减压除去醇溶剂后,加入有机溶剂,盐酸调节pH至3±0.5,收集有机相,水相再用有机溶剂萃取,合并有机相,减压除去溶剂后,再加入二氯甲烷和水,盐酸调节pH至1~2,搅拌,收集固形物,加水溶解后,以氢氧化钠调节pH至5±1,收集固形物,干燥即可;

或, B、R<sub>1</sub>为  · R<sub>2</sub>时,待反应完毕后,过滤,滤液减压除去醇溶剂,加入有机溶剂

萃取,收集有机相,减压浓缩得固形物,干燥即可;

A项中所述有机溶剂选自THF-二氯甲烷组合溶剂、THF-氯仿组合溶剂、THF-乙酸乙酯组合溶剂或THF-乙醚组合溶剂；B项中所述有机溶剂选自乙酸乙酯。

11. 根据权利要求10所述的合成方法，其特征在于：THF与二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯或乙醚的体积比为(3~20):1。

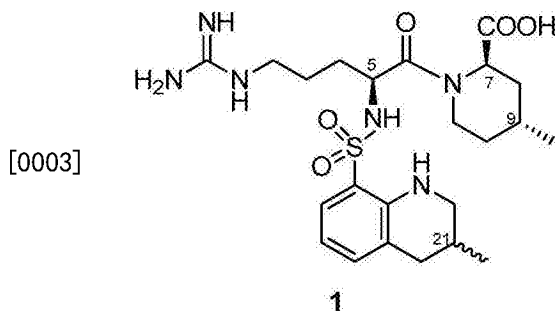
## 阿加曲班中间体的合成方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及阿加曲班中间体的合成方法。

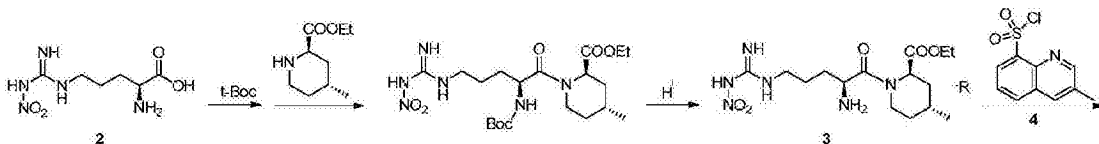
## 背景技术

[0002] 阿加曲班(Argatroban, 化合物1)最早是由日本三菱(Mitsubishi)化学研究所研制开发的抗血栓药,其商品名为诺保思泰(Novstan),化学名为(2R,4R)-4-甲基-1-[N-((R,S)-3-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉磺酰基)-L-精氨酸基]-2-哌啶羧酸,结构式如下:

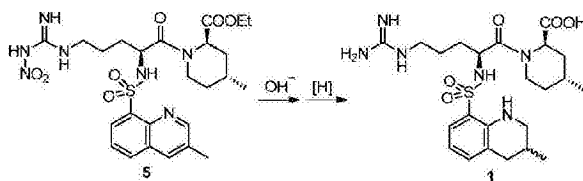


[0004] 由其结构可知,阿加曲班分子中具有4个手性中心,其中精氨酸片段5位以及哌啶甲酸片段7位和9位上的手性中心具有确定的构型,而四氢喹啉环21位上的手性中心没有确定的构型。目前临床上使用的是21(R)和21(S)阿加曲班的混合物,两者分别占的百分比通常为63%~67%:33%~37%。

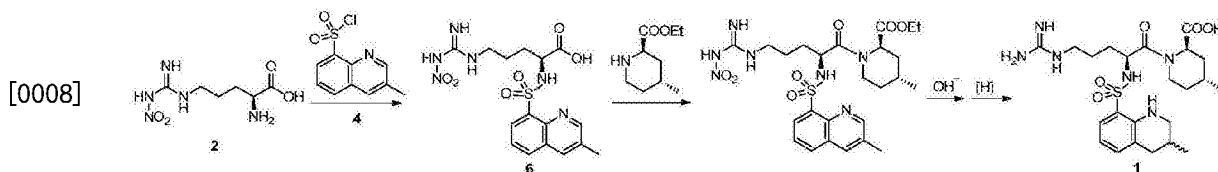
[0005] 现报导的阿加曲班的合成路线都是以硝基-L-精氨酸为起始原料,以哌啶羧酸酯或喹啉磺酰氯的缩合先后次序不同,构成两条主要的路线。第一条路线为硝基-L-精氨酸的氨基用叔丁氧羰基保护、与哌啶羧酸酯缩合、去叔丁氧羰基、与喹啉磺酰氯缩合、酯水解、氢化去硝基得阿加曲班(EP8746、CN1951916、US4258192、US4201863、JP8115267等,路径1)。第二条路线为硝基-L-精氨酸与喹啉磺酰氯缩合后再与哌啶羧酸酯缩合、酯水解、氢化去硝基得阿加曲班(US4117127、JP02-212473、EP823430、EP8746、CN101348481等,路径2)。而在阿加曲班的几个手性中心中,精氨酸片段5位的手性中心属于氨基酸类手性中心,此类手性中心在PH和温度条件改变时,非常容易发生消旋化,这越发加大了阿加曲班的合成难度。



[0006]



[0007] 路径1



[0009] 路径2

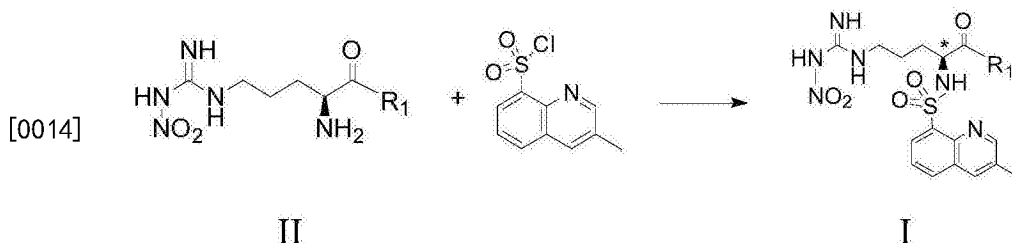
[0010] 无论使用以上哪种路线合成阿加曲班,都会涉及到与3-甲基-8-喹啉磺酰氯(化合物4)的缩合反应,反应底物可以是硝基-L-精氨酸(化合物2),也可以是硝基-L-精氨酸的哌啶羧酸酯及其衍生物(化合物3),比如(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸酰基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯及其盐(盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐等等)。

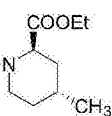
[0011] 专利CN101348463中报道了硝基-L-精氨酸和3-甲基-8-喹啉磺酰氯的缩合反应,虽然通过解决反应过程中水分控制的问题减少了对后续合成步骤的影响,但是该步反应收率非常低,仅为50%左右,而且纯度也不理想,若应用于工业大生产中,势必造成物料的大量浪费和生产成本的增加。专利EP823430中也报道了此步缩合反应,经实验证明其化学纯度和光学纯度都较差。EP8746、CN101914133、CN101235031等专利中,报道了(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸酰基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯盐酸盐与3-甲基-8-喹啉磺酰氯的缩合反应,虽收率可达90%,但产物的化学纯度和光学纯度均不够理想,得到的光学异构体会继续参与后续的反应,作为杂质引入成品,很难将其与成品分离开来,大幅增加了纯化成本,直接影响了合成阿加曲班的总收率和成品质量。

### 发明内容

[0012] 本发明的目的在于提供一种阿加曲班中间体合成的新方法。

[0013] 本发明提供了式I所示阿加曲班中间体的合成方法,它包括如下操作步骤:

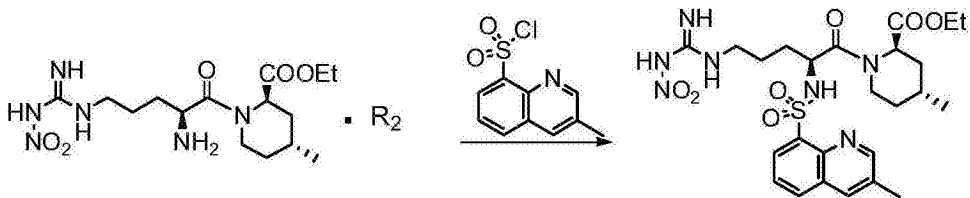


[0015] 其中,R1为-OH;或R1为  R2 其中R2为酸或无;

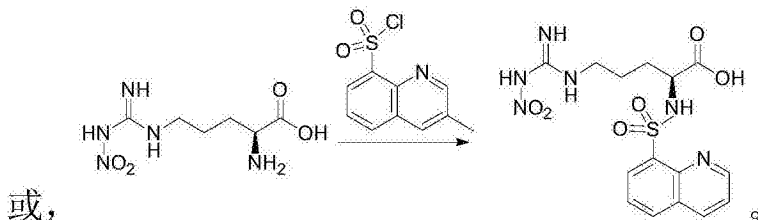
[0016] 取式II所示化合物和3-甲基-8-喹啉磺酰氯,在水和醇的混合溶剂中,碱存在下反应,精制,即得式I所示阿加曲班中间体。

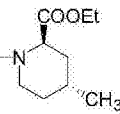
[0017] 现有合成方法中,多采用水和四氢呋喃或氯仿的混合溶剂反应,其反应溶剂具有毒性,且所得产物的化学纯度和光学纯度都有待提高。本发明研究发现,将反应溶剂改用水和醇的混合溶剂后,所得精制产物(即式I所示阿加曲班中间体)的纯度显著提高。本发明中所述的光学纯度,是指阿加曲班精氨酸官能团上的光学纯度(即式I“\*”标记C的光学纯度),其光学纯度百分含量以S构型计。

[0018] 具体地,上述反应可以为:



[0019]



[0020] 其中,当R1为  · R<sub>2</sub> R<sub>2</sub>为酸时,式II化合物即为(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精

氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯的酸盐,目前使用的用于此反应的酸盐原料均可适用于本发明。进一步地,R<sub>2</sub>中所述酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸或三氟乙酸。

[0021] 其中,所述醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇的任意一种或两种以上的组合。所述组合可以是甲醇+乙醇、乙醇+叔丁醇。

[0022] 其中,所述碱为无机碱。

[0023] 进一步地,所述无机碱选自Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、LiOH、NaOH、KOH的任意一种或其任意组合,所述组合可以是Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与NaOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与LiOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与KOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与LiOH等,其中,混合碱的比例可以是Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>与NaOH、KOH或LiOH的质量比=(1~5):(0~1.5)。

[0024] 其中,式II化合物与水的质量体积比为1:3~15g/mL,优选为1:(6~10)g/mL;式II化合物与醇的质量体积比为1:5~30g/mL,优选为1:(8~25)g/mL。

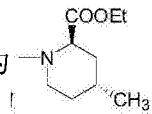
[0025] 其中,碱与式II化合物的摩尔比大于0小于等于5:1;优选地,碱与式II化合物的摩尔比大于0小于等于3:1。

[0026] 其中,反应的具体操作如下:

[0027] 取式II化合物、碱溶于水中,在5℃以下,搅拌加入醇和3-甲基-8-喹啉磺酰氯,室温下反应,薄层检测至反应完毕。

[0028] 其中,所述精制的具体操作如下:

[0029] A、R<sub>1</sub>为-OH时,待反应完毕后,过滤,滤液减压除去醇溶剂后,加入有机溶剂,盐酸调节pH至3±0.5,收集有机相,水相再用有机溶剂萃取,合并有机相,减压除去溶剂后,再加入二氯甲烷和水,盐酸调节pH至1~2,搅拌,收集固形物,加水溶解后,再氢氧化钠调节pH至5±1,收集固形物,干燥即可;

[0030] 或,B、R<sub>1</sub>为  · R<sub>2</sub>时,待反应完毕后,过滤,滤液减压除去醇溶剂,加入有机

溶剂萃取,收集有机相,减压浓缩得固形物,干燥即可;

[0031] A项中所述有机溶剂选自THF-二氯甲烷组合溶剂、THF-氯仿组合溶剂、THF-乙酸乙

酯组合溶剂或THF-乙醚组合溶剂;B项中所述有机溶剂选自乙酸乙酯。

[0032] 进一步地,THF与二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯或乙醚的体积比为(3~20):1。

[0033] 与现有方法相比,本发明的优势在于:1、本发明方法所得产品,不仅具有较高的化学纯度,且大幅提高了产品的光学纯度,保证了所得产品的手性的单一性。由本发明方法制备得到的缩合产物,其光学纯度可达99.9%(现有工艺最高也仅为87%左右),几乎无消旋化反应发生;此外,本发明方法相较于现有工艺,在化学纯度上也有了大幅的提高,本发明方法的化学纯度可达到98%以上(现有工艺最高也仅为88%左右)。由此可见,本发明方法避免了不必要的杂质引入,节约了后续纯化工艺成本,提高了成品质量。

[0034] 2、本发明方法具有环保、安全的特点。现有反应过程中,多采用四氢呋喃或氯仿为溶剂,但四氢呋喃有生殖毒性,氯仿有高致癌性,严重危害操作人员健康。本发明反应过程中,改用更加安全的醇类溶剂,降低了对操作人员的健康危害。此外,本发明方法使用的醇类溶剂易于回收利用,有利于环境保护。

[0035] 3、本发明方法显著改善了缩合产物的外观性状。由本发明方法制备得到的缩合产物在形状上为白色固体,而现有工艺制备得到的缩合产物均为黄色固体或者黄色粘稠状物。

### 具体实施方式

[0036] 本发明实施例和对比例中使用的原料均来自相同批次。

[0037] 实施例1

[0038] 取62.00g氢氧化钠和164.30g碳酸钠,加入1.5L水溶解,配制为澄清碱液。取340.00g硝基-L-精氨酸溶于1.5L水中,然后向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入3.5L无水乙醇和391.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加0.5L无水乙醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去乙醇后,加入1L THF/二氯甲烷=8/1(V/V),用5mol/L盐酸溶液中和至 $\text{pH}=3\pm 0.5$ ,分出有机相,水相再用THF/二氯甲烷=8/1(V/V)萃取,合并有机相,减压蒸除有机溶剂后,然后再向其中加入二氯甲烷和蒸馏水各1L,用5mol/L盐酸调节 $\text{pH}=1\sim 2$ ,搅拌,抽滤,收集滤饼,滤饼加水溶解,用1~2mol/L氢氧化钠调节 $\text{pH}=5\pm 1$ ,抽滤,烘干得白色固体(化合物6)627.01g。收率为95.31%,化学纯度为98.61%,光学纯度为99.93%。

[0039] 实施例2

[0040] 取44.00g氢氧化钾和197.20g碳酸钠,加入1.9L水溶解,配制为澄清碱液。取340.00g硝基-L-精氨酸溶于1.5L水中,然后向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入3.0L无水甲醇和406.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加0.5L无水甲醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去甲醇后,加入1L THF/乙酸乙酯=15/1(V/V),用5mol/L盐酸溶液中和至 $\text{pH}=3\pm 0.5$ ,分出有机相,水相再用THF/乙酸乙酯=15/1(V/V)萃取,收集有机相,减压蒸除有机溶剂后,然后再向其中加入二氯甲烷和蒸馏水各1L,用5mol/L盐酸调节 $\text{pH}=1\sim 2$ ,搅拌,抽滤,收集滤饼,滤饼加水溶解,用1~2mol/L氢氧化钠调节 $\text{pH}=5\pm 1$ ,抽滤,烘干得白色固体(化合物6)632.34g。收率为96.12%,化学纯度为98.83%,光学纯度为99.95%。

[0041] 实施例3

[0042] 取49.00g氢氧化钠和214.00g碳酸钾,加入1.5L水溶解,配制为澄清碱液。取340.00g硝基-L-精氨酸溶于1.5L水中,然后向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入1.0L无水甲醇、1.5L无水乙醇和394.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加0.5L无水甲醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去有机溶剂后,加入THF/氯仿=20/1(V/V),用5mol/L盐酸溶液中和至 $\text{pH}=3\pm 0.5$ ,分出有机相,水相再用THF/氯仿=20/1(V/V)萃取,收集有机相,减压蒸除有机溶剂后,然后再向其中加入二氯甲烷和蒸馏水各1L,用5mol/L盐酸调节 $\text{pH}=1\sim 2$ ,搅拌,抽滤,收集滤饼,滤饼加水溶解,用1~2mol/L氢氧化钠调节 $\text{pH}=5\pm 1$ ,抽滤,烘干得白色固体(化合物6)628.46g。收率为95.53%,化学纯度为99.14%,光学纯度为99.96%。

#### [0043] 实施例4

[0044] 取55.00g氢氧化锂和214.00g碳酸钾,加入1.5L水溶解,配制为澄清碱液。取340.00g硝基-L-精氨酸溶于1.5L水中,然后向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入4.0L异丙醇和479.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加1.0L异丙醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去异丙醇后,加入THF/乙醚=3/1(V/V),用5mol/L盐酸溶液中和至 $\text{pH}=3\pm 0.5$ ,分出有机相,水相再用THF/乙醚=3/1(V/V)萃取,收集有机相,减压蒸除有机溶剂后,然后再向其中加入二氯甲烷和蒸馏水各1L,用5mol/L盐酸调节 $\text{pH}=1\sim 2$ ,搅拌,抽滤,滤饼加水溶解,用1~2mol/L氢氧化钠调节 $\text{pH}=5\pm 1$ ,抽滤,烘干得白色固体(化合物6)625.37g。收率为95.06%,化学纯度为99.05%,光学纯度为99.94%。

#### [0045] 实施例5

[0046] 取232.00g碳酸钠,加入1.0L水溶解,配制为澄清碱液。取410.00g(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯溶于2.0L水中,向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入8.5L无水乙醇和346.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加1.5L无水乙醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去乙醇后,用乙酸乙酯萃取,收集有机相,减压浓缩得白色固体(化合物5)604.79g。收率为95.18%,化学纯度为98.93%,光学纯度为99.92%。

#### [0047] 实施例6

[0048] 取228.00g碳酸钾,加入1.0L水溶解,配制为澄清碱液。取410.00g(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯溶于2.0L水中,向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入5.0L叔丁醇和307.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加1.0L叔丁醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去叔丁醇后,用乙酸乙酯萃取,收集有机相,减压浓缩得白色固体(化合物5)609.49g。收率为95.92%,化学纯度为99.12%,光学纯度为99.95%。

#### [0049] 实施例7

[0050] 取117.00g碳酸钠与26.40g氢氧化锂,加入1.0L水溶解,配制为澄清碱液。取410.00g(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯溶于2.0L水中,向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入1.5L叔丁醇、1.5L无水乙醇和292.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加1.0L无水乙醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去有机溶剂后,用乙酸乙酯萃取,收集有机相,减压浓缩得白色固体(化合物5)608.35g。收率为95.74%,化学纯度为98.95%,光学纯度为99.94%。



## [0051] 实施例8

[0052] 取152.00g碳酸钾与12.30g氢氧化钾,加入1.0L水溶解,配制为澄清碱液。取410.00g (2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯溶于2.0L水中,向其中加入配置好的碱液。于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,加入3.0L无水乙醇和278.00g3-甲基-8-喹啉磺酰氯,之后再补加1.0L无水乙醇,于室温搅拌反应至薄层色谱监测反应完毕,抽滤,收集滤液,减压蒸去乙醇后,用乙酸乙酯萃取,收集有机相,减压浓缩得白色固体(化合物5)610.57g。收率为96.09%,化学纯度为98.81%,光学纯度为99.93%。

## [0053] 对比例1 (CN200810084149.7)

[0054] 将27g碳酸钠加水溶解,加入47g硝基-L-精氨酸(0.214mol),搅拌加热至 $60^{\circ}\text{C}$ 左右溶解,降温至 $25^{\circ}\text{C}$ ,滴加50g(0.206mol)3-甲基-8-喹啉磺酰氯的四氢呋喃溶液,15分钟加完,室温反应5小时,反应毕蒸去四氢呋喃,冷却水相用氯仿100mL $\times$ 2洗涤,水相加入300mL四氢呋喃后,用10%盐酸调PH2.5左右,加入氯化钠固体饱和水层,分出四氢呋喃层,水层用四氢呋喃400mL $\times$ 3提取合并,无水硫酸钠干燥过夜。过滤除去干燥剂,滤液中加入120g4A分子筛干燥过夜,过滤,蒸去溶剂得黄色粘稠物(化合物6)46.09g。收率为50.75%,化学纯度为86.22%,光学纯度为83.13%。

## [0055] 对比例2 (EP0823430A1)

[0056] 将20g硝基-L-精氨酸溶于25%的氢氧化钠溶液,加入9.70g碳酸钠。冰浴下加入27.4g3-甲基-8-喹啉磺酰氯的四氢呋喃溶液(360mL),升至室温反应2h,在冷却水中用稀盐酸调PH2.7,减压蒸除四氢呋喃,加入甲醇(270mL),将所得混悬液过滤,滤饼用水洗涤,得黄色固体状物(化合物6)34.67g。收率为89.78%,化学纯度为64.32%,光学纯度为62.58%。

## [0057] 对比例3 (EP0008746A1;US4201863A)

[0058] 在500mL四口反应瓶内加入200mL氯仿和25g(0.061mol) (2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯盐酸盐,冷却至 $5^{\circ}\text{C}$ ,然后加入18.5g(0.18mol)三乙胺,并滴加14.7g(0.061mol) (3S)-1,2,3,4-四氢-3-甲基-8-喹啉磺酰氯,室温下搅拌3h,TLC跟踪反应,至(2R,4R)-1-[N-硝基-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯盐酸盐消失,反应结束,用50mL水洗两次,无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂,柱层析分离,得黄色固体状(2R,4R)-1-[N-硝基-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-3-甲基-8-喹啉磺酰基]-L-精氨酸基]-4-甲基-2-哌啶甲酸乙酯(化合物5)32.28g。收率为91.61%,化学纯度为88.12%,光学纯度为87.53%。