



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110734393 B

(45) 授权公告日 2022.02.25

(21) 申请号 201911092000.8

(22) 申请日 2019.11.11

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110734393 A

(43) 申请公布日 2020.01.31

(73) 专利权人 南京恒远科技开发有限公司

地址 210023 江苏省南京市栖霞区仙林大

学城纬地路9号F6栋房屋210

(72) 发明人 胡峻 计炜 刘苏林 张兆伟

(51) Int.Cl.

C07D 211/78 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1315319 A, 2001.10.03

Michelangelo Scalone等.Efficient

Enantioselective Synthesis of the NMDA 2B

Receptor Antagonist Ro67-8867.《Organic Process Research & Development》.2003,第418-425页.

审查员 李洪雪

权利要求书1页 说明书5页

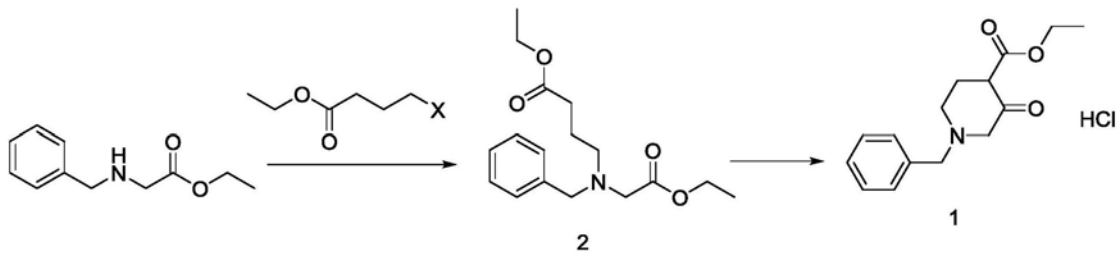
(54) 发明名称

N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,包含如下步骤:(1)制备中间体2:将N-苄基甘氨酸乙酯溶解于有机溶剂中,加入4-卤代丁酸乙酯、碱,反应得到N-苄基甘氨酸乙酯;(2)将所述中间体2溶解于有机溶剂中,与碱反应,反应完毕后调节pH=7~8,加入水洗涤,有机层调节pH=1~2,析出晶体得到粗品;(3)将所述粗品溶解于水中,加入碱调节pH=7~8,加入有机溶剂提取、洗涤,有机层调节pH=1~2,结晶得到产品。本发明工艺操作简单,产品收率高、纯度高,易于工业化生产。

1. 一种N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,其特征在于,反应方程式为:



X:Br或者Cl,

具体步骤为:

(1) 制备中间体2:将N-苄基甘氨酸乙酯溶解于有机溶剂中,加入4-卤代丁酸乙酯、碱,反应得到4-[苄基(乙氧羰基甲基)氨基]丁酸乙酯;

(2) 将所述中间体2溶解于有机溶剂中,与碱反应,反应完毕后调节pH=7~8,加入水洗涤,有机层调节pH=1~2,析出晶体得到粗品;

(3) 将所述粗品溶解于水中,加入碱调节pH=7~8,加入有机溶剂提取、洗涤,有机层调节pH=1~2,结晶得到产品。

2. 如权利要求1所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,N-苄基甘氨酸乙酯、4-卤代丁酸乙酯、碱的摩尔比为1:1~1.5:1~1.5。

3. 如权利要求1所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述中间体2与碱的摩尔比为1:1~1.5。

4. 如权利要求1所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、甲苯或者苯中的一种;所述4-卤代丁酸乙酯为4-氯丁酸乙酯或者4-溴丁酸乙酯中的一种;所述碱选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种。

5. 如权利要求1所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯或者苯中的一种;所述碱选自叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾或者乙醇钾中的一种。

6. 如权利要求1所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,其特征在于,步骤(3)中所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或者碳酸氢钾中的一种;所述有机溶剂选自:甲苯、苯、乙酸乙酯或者二氯甲烷中的一种。

N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,具体涉及一种N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法。

背景技术

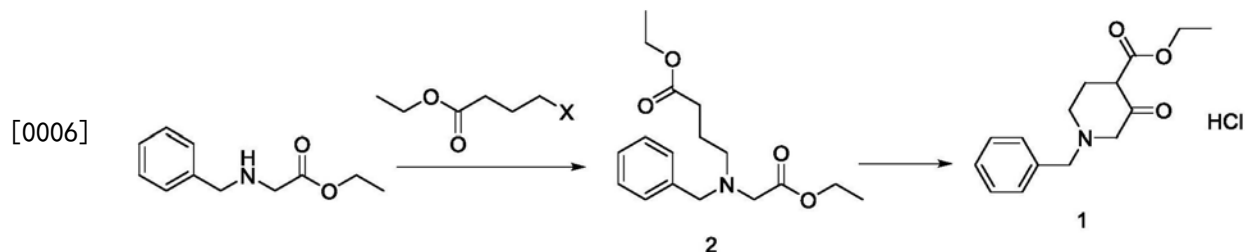
[0002] N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐是新一代氟喹诺酮类抗菌药巴洛沙星重要中间体,目前的合成方法(CN105622444B)是:一种N-苄基甘氨酸乙酯的制备方法,包括如下步骤:将苄胺溶解在有机溶剂中,然后加入2-卤代乙酸乙酯、碱、季铵盐,反应得到N-苄基甘氨酸乙酯。还公开了一种1-苄基-3-哌啶酮盐酸盐的制备方法,具体步骤为:(1)制备中间体1(N-苄基甘氨酸乙酯);(2)将中间体1溶解在有机溶剂中,然后加入4-卤代丁酸乙酯、碱,反应得到中间体2;(3)将中间体2与碱反应,反调节pH值为6-8,减压浓缩,用乙酸乙酯提取,洗涤、干燥、再减压浓缩得到中间体3;(4)将所述中间体3与酸反应,旋蒸浓缩,加入结晶溶剂结晶得到产品。CN105622444B发明中的中间体3是本发明产品的游离碱形态。这种合成的方法缺点是:采用减压浓缩的方式得到中间体3,产品纯度低,90%~93%左右。

发明内容

[0003] 发明目的:本发明提供了一种N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法。

[0004] 技术方案:

[0005] 一种N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,反应方程式为:



[0007] 具体步骤为:

[0008] (1)制备中间体2:将N-苄基甘氨酸乙酯溶解于有机溶剂中,加入4-卤代丁酸乙酯、碱,反应得到4-[苄基(乙氧羰基甲基)氨基]丁酸乙酯;

[0009] (2)将所述中间体2溶解于有机溶剂中,与碱反应,反应完毕后调节pH=7~8,加入水洗涤,有机层调节pH=1~2,析出晶体得到粗品;

[0010] (3)将所述粗品溶解于水中,加入碱调节pH=7~8,加入有机溶剂提取、洗涤,有机层调节pH=1~2,结晶得到产品。

[0011] 所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,步骤(1)中,N-苄基甘氨酸乙酯、4-卤代丁酸乙酯、碱的摩尔比为1:1~1.5:1~1.5。

[0012] 所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,步骤(2)中,所述中间体2与碱的摩尔比为1:1~1.5。

[0013] 所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,步骤(1)中所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、甲苯或者苯中的一种;所述4-卤代丁酸乙酯为4-氯丁酸乙酯或者4-溴丁酸乙酯中的一种;所述碱选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种。

[0014] 所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,步骤(2)中所述有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯或者苯中的一种;所述碱选自叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾或者乙醇钾中的一种。

[0015] 所述的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法,步骤(3)中所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或者碳酸氢钾中的一种;所述有机溶剂选自:甲苯、苯、乙酸乙酯或者二氯甲烷中的一种。

[0016] 本发明的有益效果是:本发明以N-苄基甘氨酸乙酯为起始原料与4-卤代乙酸乙酯缩合,然后环合,制备得到N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的方法,路线合成步骤短、工艺操作简单,所用原料成本低廉,产品收率高、纯度高,易于工业化生产。

具体实施方式

[0017] 以下通过实施例形式对本发明的上述内容再作进一步的详细说明,但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0018] 实施例1:制备N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐

[0019] 按照如下步骤操作:

[0020] (1) 中间体2的制备

[0021] 在20L四口反应瓶中加入N-苄基甘氨酸乙酯6kg (31mol),加入4-溴丁酸乙酯6.65kg (34.1mol),加入甲醇6L,碳酸钠3.6kg (34.1mol),加热至回流,保温回流反应10hr, TLC检测基本反应完全后,停止反应,反应液冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,得到中间体2 9.41kg,收率98.6%。

[0022] (2) 粗品的制备

[0023] 在20L四口反应瓶中加入上一步制备的中间体2,加入乙酸乙酯10L,加入甲醇钠1.84kg (34.1mol),加热至回流,保温回流反应4hr, TLC检测基本反应完全后,停止反应,反应液冷却至室温,加入水萃洗,有机层用盐酸调节pH=1~2,析出固体,过滤干燥得到粗品8.81kg,收率96.6%。

[0024] (3) N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备

[0025] 在20L四口反应瓶中加入上一步制备的粗品,加入水5L,搅拌溶解,用30%氢氧化钠水溶液调节pH=7~8,加入乙酸乙酯5L提取,水层用乙酸乙酯1L×2萃洗2次。合并有机层,用盐酸调节pH=1~2,析出固体,过滤干燥得到N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐8.6kg,收率97.6%, HPLC检测纯度为99.5%,总收率93.0%。

[0026] 实施例2:制备N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐

[0027] 按照如下步骤操作:

[0028] (1) 中间体2的制备

[0029] 在20L四口反应瓶中加入N-苄基甘氨酸乙酯6kg (31mol),加入4-氯丁酸乙酯7kg (46.5mol),加入甲苯6L,碳酸钾6.43kg (46.5mol),加热至回流,保温回流反应8hr, TLC检测

基本反应完全后, 停止反应, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体2 9.46kg, 收率99.1%。

[0030] (2) 粗品的制备

[0031] 在20L四口反应瓶中加入上一步制备的中间体2, 加入甲苯10L, 加入叔丁醇钾5.22kg (46.5mol), 加热至回流, 保温回流反应3hr, TLC检测基本反应完全后, 停止反应, 反应液冷却至室温, 加入水萃洗, 有机层用盐酸调节pH=1~2, 析出固体, 过滤干燥得到粗品8.82kg, 收率96.4%。

[0032] (3) N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备

[0033] 在20L四口反应瓶中加入上一步制备的粗品, 加入水5L, 搅拌溶解, 用30%氢氧化钾水溶液调节pH=7~8, 加入甲苯5L提取, 水层用甲苯1L×2萃洗2次。合并有机层, 用盐酸调节pH=1~2, 析出固体, 过滤干燥得到N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐8.55kg, 收率96.9%, HPLC检测纯度为99.6%, 总收率92.6%。

[0034] 实施例3: 制备N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐

[0035] 按照如下步骤操作:

[0036] (1) 中间体2的制备

[0037] 在20L四口反应瓶中加入N-苄基甘氨酸乙酯6kg (31mol), 加入4-溴丁酸乙酯7.86kg (40.3mol), 加入乙醇6L, 氢氧化钠1.61kg (40.3mol), 加热至回流, 保温回流反应12hr, TLC检测基本反应完全后, 停止反应, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体2 9.4kg, 收率98.5%

[0038] (2) 粗品的制备

[0039] 在20L四口反应瓶中加入上一步制备的中间体2, 加入四氢呋喃10L, 加入乙醇钠2.74kg (40.3mol), 加热至回流, 保温回流反应4hr, TLC检测基本反应完全后, 停止反应, 反应液冷却至室温, 加入水萃洗, 有机层用盐酸调节pH=1~2, 析出固体, 过滤干燥得到粗品8.88kg, 收率97.5%。

[0040] (3) N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的制备

[0041] 在20L四口反应瓶中加入上一步制备的粗品, 加入水5L, 搅拌溶解, 用20%碳酸钠水溶液调节pH=7~8, 加入二氯甲烷5L提取, 水层用二氯甲烷1L×2萃洗2次。合并有机层, 用盐酸调节pH=1~2, 析出固体, 过滤干燥得到N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐8.62kg, 收率97.1%, HPLC检测纯度为99.5%, 总收率93.3%。

[0042] 对比实施例1: 按CN105622444B中合成方法: 一种1-苄基-3-哌啶酮盐酸盐的制备方法, 具体步骤为: (1) 制备中间体1 (N-苄基甘氨酸乙酯); (2) 将中间体1溶解在四氢呋喃中, 然后加入4-溴代丁酸乙酯、碳酸钠, 反应得到中间体2 (4-[苄基(乙氧羰基甲基)氨基]丁酸乙酯); (3) 将中间体2与叔丁醇钠反应, 反应结束后加入醋酸调节pH值为7, 减压浓缩, 用乙酸乙酯提取, 洗涤、干燥、再减压浓缩得到中间体3-N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯即本发明的游离碱形态, 3步总收率为86.6%, HPLC检测纯度为92.6%。

[0043] 对比实施例2: 按CN105622444B中合成方法: 一种1-苄基-3-哌啶酮盐酸盐的制备方法, 具体步骤为: (1) 制备中间体1 (N-苄基甘氨酸乙酯); (2) 将中间体1溶解在氯仿中, 然后加入4-氯代丁酸乙酯、碳酸钾, 反应得到中间体2 (4-[苄基(乙氧羰基甲基)氨基]丁酸乙酯); (3) 将中间体2与叔丁醇钾反应, 反应结束后加入醋酸调节pH值为7, 减压浓缩, 用乙酸

乙酯提取,洗涤、干燥、再减压浓缩得到中间体3-N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯即本发明的游离碱形态,3步总收率为86.6%,HPLC检测纯度为93.2%。

[0044] 对比实施例3:按CN105622444B中合成方法:一种1-苄基-3-哌啶酮盐酸盐的制备方法,具体步骤为:(1)制备中间体1(N-苄基甘氨酸乙酯);(2)将中间体1溶解在甲苯中,然后加入4-溴代丁酸乙酯、碳酸钠,反应得到中间体2(4-[苄基(乙氧羰基甲基)氨基]丁酸乙酯);(3)将中间体2与叔丁醇钠反应,反调节pH值为6-8,减压浓缩,用乙酸乙酯提取,洗涤、干燥、再减压浓缩得到中间体3-N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯即本发明的游离碱形态,3步总收率为88.0%,HPLC检测纯度为90.9%。

[0045] 实施例4:N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐的纯度测定

[0046] 分别取本发明实施例1-4和对比实施例1制备的N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐,照高效液相色谱法(中国药典2015年版通则0512)试验,用十八烷基键合硅胶为填充剂(Waters Symmetry C18可适用,250mm×4.6mm,5μm);流动相A为0.1%三氟乙酸,流动相B为乙腈,按下表进行梯度洗脱;柱温为30℃;流速为1.0ml/min,检测波长为250nm。

[0047]

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	95	5
10	65	35
25	65	35
26	20	80
29	20	80
30	95	5
40	95	5

[0048] 取本品适量,精密称定,加水溶解并稀释制成每1ml中约含0.5mg的溶液,摇匀,作为供试品溶液。精密量取上述溶液20μl注入液相色谱仪,记录色谱图。按峰面积归一化法,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,最大单杂不得过0.2%,杂质总和不得超过2.0%,实验结果见下表。

[0049]

	精制方法				纯度	总收率
	盐酸盐制备	调碱	有机溶剂提取	成品制备		
实施例 1	盐酸调节 pH=1~2	30%氢氧化钠水溶液调节 pH=7~8	乙酸乙酯提取	盐酸调节 pH=1~2	99.5%	93.0%
实施例 2		30%氢氧化钾水溶液调节 pH=7~8	甲苯提取		99.6%	92.6%
实施例 3		20%碳酸钠水溶液调节 pH=7~8	二氯甲烷提取		99.5%	93.3%

[0050]	对比例 1	反应液调节 pH=7 后, 减压浓缩, 乙酸乙酯提取, 再次减压 浓缩得到本发明的游离碱形态	92.6%	86.6%
	对比例 2		93.2%	86.6%
	对比例 3		90.9%	88.0%

[0051] 由上表结果知, 实施例1-3的实验方案, N-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸经过酸碱调节后得到的产品纯度对比实施例1-3要高, 说明本发明大部分杂质通过调碱后有机溶剂提取和成盐酸盐析晶过滤除去, 收率高, 适合工业化生产。

[0052] 显然, 本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例, 而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说, 在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而这些属于本发明的实质精神所引伸出的显而易见的变化或变动仍属于本发明的保护范围。