



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117843473 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 09

(21) 申请号 202311646667.4

C07C 69/675 (2006.01)

(22) 申请日 2023.12.04

(71) 申请人 常州寅盛药业有限公司

地址 213000 江苏省常州市新北区圩塘化
工区

(72) 发明人 韩加齐 潘利俊 蒋燕华 陶鑫

(74) 专利代理机构 苏州拓鸿知识产权代理有限
公司 32664

专利代理师 蒋全强

(51) Int. Cl.

C07C 57/52 (2006.01)

C07C 51/377 (2006.01)

C07C 27/02 (2006.01)

C07C 59/115 (2006.01)

C07C 67/22 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

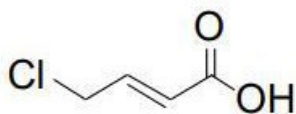
(54) 发明名称

一种左卡尼汀杂质的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种左卡尼汀杂质的制备方法，所述杂质为4-氯-2-丁烯酸，包括：将R-4-氯-3-羟基丁腈、甲醇投入反应容器中，通入氯化氢，TLC追踪反应进程，固体析出，用乙酸乙酯洗涤滤饼；收集滤液并浓缩得到4-氯-3-羟基丁酸甲酯；将4-氯-3-羟基丁酸甲酯、水加入第二反应容器中，将氢氧化钠加入中，TLC追踪反应进程，加入乙酸乙酯，静置分层收集有机相并浓缩至干，得到4-氯-3-羟基丁酸；在三口容器中加入4-氯-3-羟基丁酸、水、硫酸，TLC追踪反应进程，加入乙酸乙酯，静置分层收集有机相并浓缩至干，得到4-氯-2-丁烯酸。

1. 一种左卡尼汀杂质的制备方法,所述左卡尼汀杂质的化学命名为4-氯-2-丁烯酸,结构式如下:



2. 所述的制备方法,包括以下步骤:

1) 将重量份数为1份的 R-4-氯-3-羟基丁腈、8-12份的甲醇投入反应容器中,降温至0-5℃,通入0.2-1.2份的氯化氢气体,通气结束后升温至60-65℃,回流反应2.5-3h;TLC追踪反应进程,反应结束后,停止加热;将反应体系降温至10-15℃,固体析出,过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼;收集滤液并浓缩,得到第一黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸甲酯;

2) 将重量份数为1份的4-氯-3-羟基丁酸甲酯、9-15份的水加入第二反应容器中,降温至0-10℃,开启搅拌,分批将0.2-0.5份的氢氧化钠加入,加料结束后,升温至20-30℃,保温反应2小时,TLC追踪反应进程,反应结束后,停止加热;调节体系pH值到7-8之间,加入10-15份的乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第二黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸;

3) 在三口反应容器中,加入重量份数为1份的4-氯-3-羟基丁酸,12-17份的水,搅拌全溶后,滴加0.6-2份的硫酸,滴加结束后,升温至50-60℃,搅拌反应2-3小时,TLC追踪反应进程,反应结束后,pH值到7-8之间,加入11-16份的乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第三黄色油状物,过层析柱得到4-氯-2-丁烯酸。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:各步骤中所述的TLC追踪反应进程,采用的展开剂为石油醚与乙酸乙酯的混合液,按体积比:石油醚/乙酸乙酯=3/1。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:所述硫酸的浓度50%。

一种左卡尼汀杂质的制备方法

技术领域

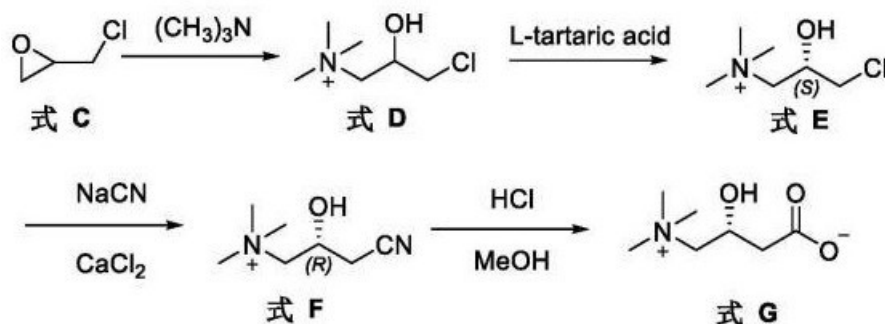
[0001] 本发明属于化学药物合成技术领域,特别涉及一种左卡尼汀杂质:4-氯-2-丁烯酸的制备方法。

背景技术

[0002] 左卡尼汀(L-carnitine),也叫左旋肉碱、维生素BT,化学名:(R)-3-羟基-4-三甲铵基-丁酸盐,左卡尼汀是人体代谢所必需的物质,在临床上有许多应用,对左卡尼汀缺乏症、心血管疾病、高血脂、透析的肾病、肝硬化和糖尿病等均有疗效或辅助治疗作用。

[0003] 左卡尼汀的生产方法主要有食物提取法、生物合成法及化学合成法。从食物中提取主要是从肉类中提取,其工艺复杂、难度大,不适合工业化生产。生物合成法包括生物酶发酵及酶转化,生物法合成的左卡尼汀较化学法合成的产品在纯度、质量稳定性、工艺可控性等存在劣势,原研公司的原料药为化学合成制备。

[0004] 关于左卡尼汀的合成方法已有很多文献报道,如:使用环氧氯丙烷与三甲胺反应得到外消旋氯醇,用L-酒石酸拆分后得到S-构型中间体(式E),再用氰化钠或氰化钾取代氯化物生成腈,最后酸性水解成左旋肉碱(式G)。合成路线一如下所示:



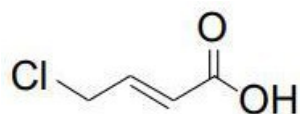
[0005] 在采用上述路线研究左卡尼汀原料药质量过程中产生了左卡尼汀杂质:4-氯-2-丁烯酸,该杂质对于制定左卡尼汀更科学合理的质量标准、保障用药安全意义重大。

[0006] 现有的4-氯-2-丁烯酸的制备过程复杂,收率也低。

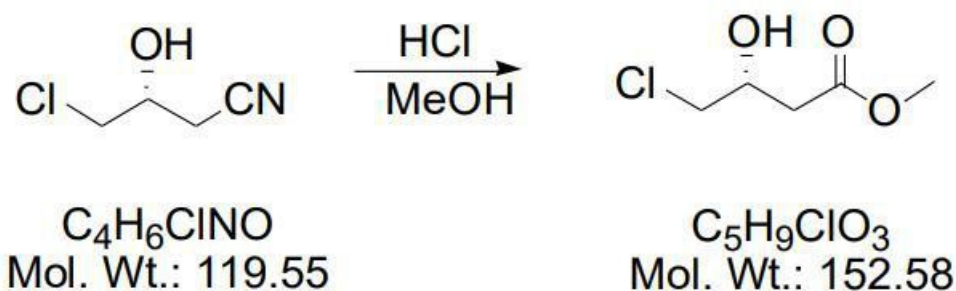
发明内容

[0007] 为解决上述现有技术的问题,本发明提供一种左卡尼汀:4-氯-2-丁烯酸的制备方法,其具有制备简单、易操作和收率较高的特点。

[0008] 为了实现上述目的,本发明采用以下技术方案:所述左卡尼汀杂质的化学命名为4-氯-2-丁烯酸,结构式如下:

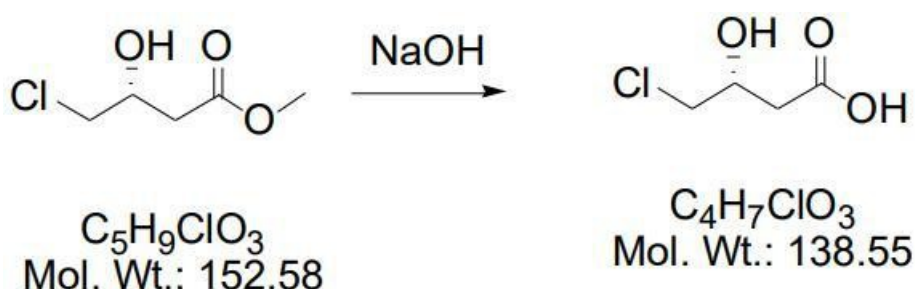


[0009] 所述左卡尼汀杂质的制备方法,包括以下步骤:
步骤1):



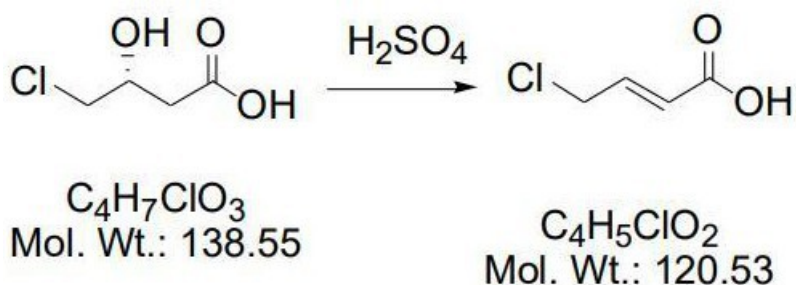
[0010] 将重量份数为1份的 R-4-氯-3-羟基丁腈、8-12份的甲醇投入反应容器中,降温至0-5℃,通入0.2-1.2份的氯化氢气体,通气结束后升温至60-65℃,回流反应2.5-3h;TLC追踪反应进程,反应结束后,停止加热;将反应体系降温至10-15℃,固体析出,过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼;收集滤液并浓缩,得到第一黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸甲酯;

步骤2) :



[0011] 将重量份数为1份的4-氯-3-羟基丁酸甲酯、9-15份的水加入第二反应容器中,降温至0-10℃,开启搅拌,分批将0.2-0.5份的氢氧化钠加入,加料结束后,升温至20-30℃,保温反应2小时,TLC追踪反应进程,反应结束后,停止加热;调节体系pH值到7-8之间,加入10-15份的乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第二黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸;

步骤3) :



[0012] 在三口反应容器中,加入重量份数为1份的4-氯-3-羟基丁酸,12-17份的水,搅拌全溶后,滴加0.6-2份的硫酸,滴加结束后,升温至50-60℃,搅拌反应2-3小时,TLC追踪反应进程,反应结束后,pH值到7-8之间,加入11-16份的乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第三黄色油状物,过层析柱得到4-氯-2-丁烯酸。

[0013] 上述各步骤中所述的TLC追踪反应进程,采用的展开剂为石油醚与乙酸乙酯的混合液,按体积比:石油醚/乙酸乙酯=3/1。所述硫酸的浓度50%。

[0014] 本发明有益技术效果是:本发明的方法制备简单、易操作,步骤1的收率最高可达95.3%,步骤2的收率最高可达89.1%,步骤3的收率最高可达54.1%。

实施方式

实施例1

[0015] 所述左卡尼汀杂质的制备方法,包括以下步骤:

步骤1): 将11.9g R-4-氯-3-羟基丁腈、120ml 甲醇投入500ml反应瓶中,降温至0-5℃,通入10.95g氯化氢气体,通气结束后升温至60-65℃,回流反应2.5-3h;TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,停止加热;将反应体系降温至10-15℃,大量固体析出,过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。收集滤液并浓缩,得到黄色油状物(4-氯-3-羟基丁酸甲酯)14.5g,收率95.3%。

[0016] 步骤2): 将15.2g 4-氯-3-羟基丁酸甲酯、200g水加入500ml的反应瓶中,降温至0-10℃,开启搅拌,分批将5.0g氢氧化钠加入至反应瓶中,加料结束后,升温至20-30℃,保温反应2小时,TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,停止加热;调节体系pH值到7-8之间,加入200ml乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到12.3g黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸,收率89.1%。

[0017] 步骤3): 在250ml的三口反应瓶中,加入13.8g 4-氯-3-羟基丁酸,200g水,搅拌全溶后,将24.5ml硫酸滴加至反应瓶中,滴加结束后,升温至50-60℃,搅拌反应2-3小时,TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,pH值到7-8之间,加入200ml乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到12.3g黄色油状物,过层析柱得到6.5g产品4-氯-2-丁烯酸,反应收率54.1%。所述硫酸的浓度50%。

实施例2

[0018] 所述左卡尼汀杂质的制备方法,包括以下步骤:

步骤1): 将11.9g R-4-氯-3-羟基丁腈、120ml 甲醇投入500ml反应瓶中,降温至0-5℃,通入7.30g氯化氢气体,通气结束后升温至60-65℃,回流反应2.5-3h;TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,停止加热;将反应体系降温至10-15℃,大量固体析出,过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。收集滤液并浓缩,得到黄色油状物(4-氯-3-羟基丁酸甲酯),收率92.3%。

[0019] 步骤2): 将15.2g 4-氯-3-羟基丁酸甲酯、140g水加入500ml的反应瓶中,降温至0-10℃,开启搅拌,分批将6.0g氢氧化钠(或采用60ml的10% 氢氧化钠溶液)加入至反应瓶中,加料结束后,升温至20-30℃,保温反应2小时,TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,停止加热;调节体系pH值到7-8之间,加入200ml乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第二黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸,收率84.1%。

[0020] 步骤3): 在250ml的三口反应瓶中,加入13.8g 4-氯-3-羟基丁酸,200g水,搅拌全溶后,将19.6ml硫酸滴加至反应瓶中,滴加结束后,升温至50-60℃,搅拌反应2-3小时,TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,pH值到7-8之间,加入200ml乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第三黄色油状物,过层析柱得到产品4-氯-2-丁烯酸,反应收率46.6%。所述硫酸的浓度50%。

实施例3

[0021] 所述左卡尼汀杂质的制备方法,包括以下步骤:

步骤1):将11.9g R-4-氯-3-羟基丁腈、120ml 甲醇投入500ml反应瓶中,降温至0-5℃,通入3.65g氯化氢气体,通气结束后升温至60-65℃,回流反应2.5-3h;TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,停止加热;将反应体系降温至10-15℃,大量固体析出,过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。收集滤液并浓缩,得到黄色油状物(4-氯-3-羟基丁酸甲酯),收率81.5%。

[0022] 步骤2):将15.2g 4-氯-3-羟基丁酸甲酯、160g水加入500ml的反应瓶中,降温至0-10℃,开启搅拌,分批将4.0g氢氧化钠(或采用40ml的10% 氢氧化钠溶液)加入至反应瓶中,加料结束后,升温至20-30℃,保温反应2小时,TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,停止加热;调节体系pH值到7-8之间,加入200ml乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第二黄色油状物:4-氯-3-羟基丁酸,反应收率81.1 %。

[0023] 步骤3):在250ml的三口反应瓶中,加入13.8g 4-氯-3-羟基丁酸,200g水,搅拌全溶后,将9.8g硫酸滴加至反应瓶中,滴加结束后,升温至50-60℃,搅拌反应2-3小时,TLC追踪反应进程(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=3/1),反应结束后,pH值到7-8之间,加入200ml乙酸乙酯,搅拌30分钟后,静置分层收集有机相并浓缩至干,得到第三黄色油状物,过层析柱得到产品4-氯-2-丁烯酸,反应收率43.3 %。所述硫酸的浓度50%。