



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110498764 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 08

(21) 申请号 201910909042.X

C07C 55/10 (2006.01)

(22) 申请日 2019.09.25

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 107056685 A, 2017.08.18

申请公布号 CN 110498764 A

CN 105237467 A, 2016.01.13

(43) 申请公布日 2019.11.26

CN 103524403 A, 2014.01.22

CN 102108059 A, 2011.06.29

(73) 专利权人 深圳沃兰德药业有限公司

宋瑞峰.N,N-二乙基氨基乙基苄基醚的合成

地址 518116 广东省深圳市龙岗区龙岗街道同乐社区大坑路43号

优化.《苏州科技学院学报(自然科学版)》.2008, 第25卷(第1期), 第24-26页.

(72) 发明人 高宇 潘晶晶

审查员 杨冰清

(74) 专利代理机构 潍坊正信致远知识产权代理有限公司 37255

专利代理师 王伟霞

(51) Int. Cl.

C07D 213/30 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

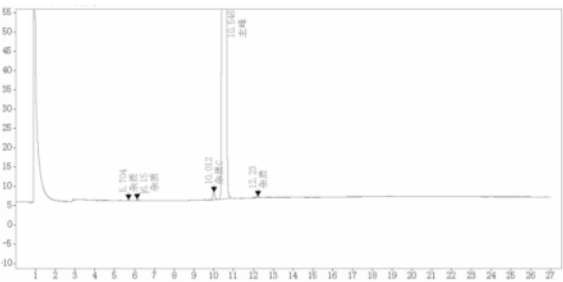
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种琥珀酸多西拉敏的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种琥珀酸多西拉敏的合成方法, (1) 将2-吡啶基苯基甲基甲醇加入有机溶剂I中, 分别加入催化剂、强碱或碱金属及2-二甲氨基氯乙烷, 升温到100~110℃反应1~2小时; 然后降温, 过滤; 将水相用有机溶剂I反洗, 然后升温至70~80℃, 加入活性炭脱色后过滤, 再加入低沸点有机溶剂提取, 提取的有机相干燥, 最后在50~56℃减压浓缩至干得多西拉敏; (2) 将多西拉敏溶于有机溶剂II中, 在50~60℃加入琥珀酸反应, 然后加入药用活性炭脱色过滤, 降温至5℃以下, 搅拌结晶后抽滤, 再用预冷的有机溶剂II洗涤, 最后真空干燥, 即得琥珀酸多西拉敏。本发明的合成方法简化了操作, 降低了能耗; 而且反应转化率高、收率高。



1. 一种琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 多西拉敏碱的合成:将2-吡啶基苯基甲基甲醇加入有机溶剂I中,分别加入镆盐催化剂、强碱或碱金属及2-二甲胺基氯乙烷,所述强碱或碱金属为氢化钠、氢化钾、叔丁醇钠、氨基钠、氨基钾或金属单质锂、钠、或钾中的任一种或其组合物;所述镆盐催化剂为四丁基溴化铵、四丁基碘化铵中的任一种;所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与强碱或碱金属、2-二甲胺基氯乙烷的投料摩尔比为1:1.1~3:1~2;升温到100~110℃反应1~2小时;然后降温,过滤,滤出固体并收集滤液;调节所述滤液pH=3~4,搅拌分离出水相和有机相;将有机相重复分离1次,两次分离得到的水相合并后,再用有机溶剂I洗涤2~3次,然后升温至70~80℃,加入活性炭脱色后过滤,滤液在10~25℃调节pH为11~12,再加入低沸点有机溶剂提取水相三次,提取的有机相再用盐水洗二次后干燥,最后在50~56℃减压浓缩至干得黄色油状物即为多西拉敏;

(2) 琥珀酸多西拉敏的合成:将步骤(1)得到的多西拉敏溶于有机溶剂II中,在50~60℃加入琥珀酸反应,然后加入药用活性炭脱色过滤,慢慢降温至5℃以下,搅拌结晶0.5~1小时后抽滤,再用预冷的有机溶剂II洗涤,最后真空干燥,即得琥珀酸多西拉敏。

2. 如权利要求1所述的琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于:所述有机溶剂I的水含量<0.5wt%。

3. 如权利要求1所述的琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于:所述有机溶剂I为甲苯或二甲苯及其混合物。

4. 如权利要求1所述的琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于:所述低沸点有机溶剂为乙醚、异丙醚、石油醚、正己烷、环己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯中的一种或几种。

5. 如权利要求1所述的琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于:所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与有机溶剂I的质量比为1:4~8;所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与镆盐催化剂的质量比为1:0.01~0.05。

6. 如权利要求1所述的琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于:所述有机溶剂II为乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯中的一种或几种。

7. 如权利要求1所述的琥珀酸多西拉敏的合成方法,其特征在于:所述多西拉敏与琥珀酸的摩尔比为 1:0.85~1;所述多西拉敏与有机溶剂II的质量比为1:1.5~5。

一种琥珀酸多西拉敏的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成技术领域,具体涉及一种琥珀酸多西拉敏的合成技术。

背景技术

[0002] 琥珀酸多西拉敏是一类乙醇胺类药物,具有抗组胺作用、抗胆碱作用和显著的镇静作用,具有活性强而胃肠道副作用低等特点,适用于多种过敏性皮肤病,枯草热,过敏性鼻炎,哮喘性支气管炎等。现有公开的专利文献中合成琥珀酸多西拉敏的路线如下:

[0003] 2-吡啶基苯基甲基甲醇与2-二甲氨基氯乙烷在有机碱作用下生成多西拉敏碱;然后多西拉敏碱与琥珀酸成盐得琥珀酸多西拉敏。

[0004] 专利CN102108059B公开的多西拉敏合成方法:采用2-吡啶基苯基甲基甲醇与氨基钠反应,生成2-吡啶基苯基甲基甲醇钠,溶剂为二甲苯,反应回流5小时后,再将2-二甲氨基氯乙烷滴加到反应液中,继续回流反应20小时,用水淬灭反应。得到的混合物通过柱层析洗脱,将2-吡啶基苯基甲基甲醇和多西拉敏分离。

[0005] 成盐方法:多西拉敏与琥珀酸加入约4倍丙酮,加热搅拌至溶解,继续搅拌半小时。冷却至室温,然后放入冰箱-20℃冷冻24小时。将粗产品继续用丙酮加热溶解重结晶。

[0006] 专利CN103524403B公开的多西拉敏合成方法:将氨基钠和二甲苯加入三口烧瓶中,加热到140℃;将2-吡啶基苯基甲基甲醇混合二甲苯滴入上述反应体系,并在此条件下回流反应5h;将二甲氨基氯乙烷混合二甲苯溶液缓慢滴入反应体系,回流反应3~4h。待反应结束,滴加饱和NH₄Cl水溶液,搅拌0.5h,再加水,调PH值至2~3,弃除有机相,保留水相,水相用乙酸乙酯萃取,弃去有机相;水相调PH值至5~6,加乙酸乙酯萃取,弃去有机相,该步可除去大部分未反应的2-吡啶基苯基甲基甲醇和一部分杂质;水相调PH值至9~10,加乙酸乙酯萃取,保留有机相,将有机相干燥、旋干,得油状的粗产品;将油状的粗产品用硅胶拌样过柱,收集洗脱液旋干得多西拉敏。

[0007] 成盐方法:多西拉敏和琥珀酸加入2.5倍的丙酮,加热回流至固体溶解,继续搅拌1h;将丙酮蒸出再加入2倍异丙醚,超声10min,除去上层的异丙醚,旋干并加入2倍丙酮,0℃下搅拌析晶,抽滤得粗产品。将粗产品用丙酮重结晶二次。

[0008] 专利CN105237467B公开的多西拉敏合成方法:冰浴0-5℃,2-吡啶基苯基甲基甲醇溶于二甲苯中,氮气保护下,加入氨基钠,搅拌15-30分钟,加入二甲氨基氯乙烷盐酸盐,0-5℃搅拌15-30分钟,缓慢升温至140-150℃,回流搅拌反应50min-70min,反应完毕,经淬灭、萃取、干燥有机相、减压蒸馏溶剂,得多西拉敏;

[0009] 成盐方法:多西拉敏溶于异丙醇和乙酸乙酯的混合溶液(没有明确溶剂质量倍数),在一定温度下加入琥珀酸,成盐后降温析晶,抽滤、有机溶剂洗涤得到琥珀酸多西拉敏,所述的异丙醇和乙酸乙酯混合溶剂的体积比为(0.5-2):1

[0010] 专利CN107056685A中多西拉敏合成方法:将2-吡啶基苯基甲基甲醇加入甲苯或二甲苯中加热回流使反应体系水份小于0.1%,将反应液降温到室温,在激烈搅拌和氮气保护下,控制反应液温度为30-50℃,分批慢慢加入有相强碱或碱金属,升温到60℃下反应1小时

再在70℃下反应1小时,在80℃下反应1小时,在90℃下反应1小时,100℃下反应1小时,110℃下回流反应1小时直到所加碱全部反应完毕;所述有相强碱或碱金属与2-吡啶基苯基甲基甲醇的摩尔比为0.9-1.5:1;然后降温90-100℃下,将2-二甲氨基氯乙烷甲苯或二甲苯溶液5-6小时内加入,所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与2-二甲氨基氯乙烷的投料摩尔比为1:0.8~2,100℃加热回流18-28小时后降温,氮气保护下在15-25℃下滴加冰水淬灭反应,搅拌1小时后,分出水相,有机相继续用冰水洗涤,分出水相,有机相再加入15-20%有机酸溶液使反应液pH=3-4,搅拌30分钟后,分出水相,重复操作两次,并用所有水相,水相再用回收甲苯或二甲苯反洗2~3次,室温加入活性炭脱色后过滤,滤液在15-25℃下加10%氢氧化钠使pH为10-11,再加入环己烷提取水相三次,有机相再用10-15%盐水洗二次,无水硫酸钠干燥后,在45℃下减压浓缩至干得多西拉敏;

[0011] 成盐方法:将步骤(2)得到的多西拉敏溶于2~10重量的有机溶剂中,加入药用活性炭脱色后,在45-50℃下加入琥珀酸,析出结晶,慢慢降温至10℃,搅拌结晶1小时后抽滤,再用预冷的有机溶剂洗涤,真空干燥,即得琥珀酸多西拉敏结晶;所述多西拉敏与琥珀酸的摩尔比为1:0.8-1.2。

[0012] 以上合成方法中,分别存在的问题有:专利CN102108059B缺点:1、采用超强碱与二甲苯回流反应超25小时,反应时间长,温度高,对反应设备损害极大;2、直接用水来淬灭反应极其危险,氨基钠遇水剧烈快速反应容易发生喷料、爆炸等危险。3、得到的多西拉敏纯度低,需要过柱,根本不宜进行工业化生产。4、成盐需-20℃冷冻24小时,能耗大,工业化生产不易实现。5、最终产品熔点101-103℃,不符合USP41中103-108的要求。

[0013] CN103524403B中多西拉敏合成与CN102108059B基本路线一样,只是反应时间略有缩短。后处理也需要过柱,无法实现工业化。成盐方法操作复杂,不利于工业化生产,且最终产品没有给出熔点等数据,通过重复该工艺发现最后的产品外观发黄,熔点不符合USP标准。

[0014] CN105237467B多西拉敏合成:氨基钠用量达到2-吡啶基苯基甲基甲醇摩尔量的5.6倍,二甲氨基氯乙烷盐酸盐用量达到2-吡啶基苯基甲基甲醇摩尔量的7.4倍。该方法中氨基钠与二甲氨基氯乙烷盐酸盐原料昂贵,如此大的用量必然导致多西拉敏的成本奇高,没有工业化的意义。

[0015] CN107056685A多西拉敏合成也是用氨基钠等超强碱为原料,反应时间超30h,缺点与专利CN102108059B相当,而且后处理带来大量的强碱性废水,工业化存在很大的环保压力。

[0016] 综上,现有的多西拉敏合成技术均存在能耗高、成本高、安全隐患等问题,不适于工业化生产。

发明内容

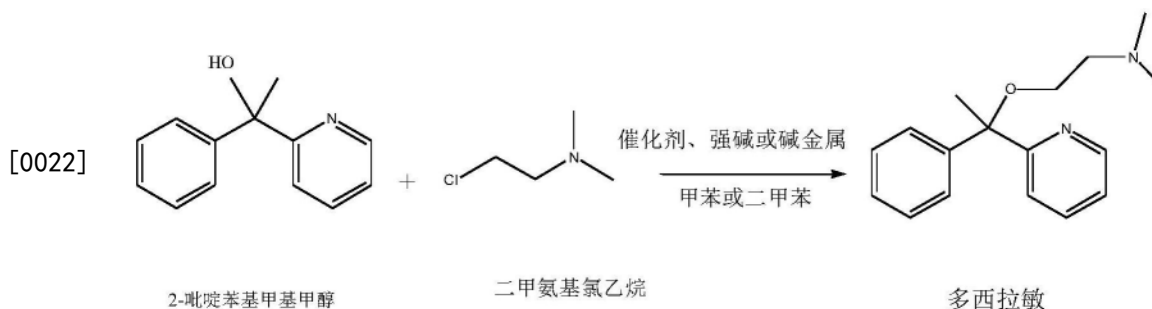
[0017] 本发明所要解决的技术问题是:针对现有技术存在的不足,提供一种生产安全、能耗低、反应转化率高、收率高,适合工业化生产的琥珀酸多西拉敏的合成方法。

[0018] 为解决上述技术问题,本发明的技术方案是:

[0019] 一种琥珀酸多西拉敏的合成方法,包括以下步骤:

[0020] (1)多西拉敏碱的合成:

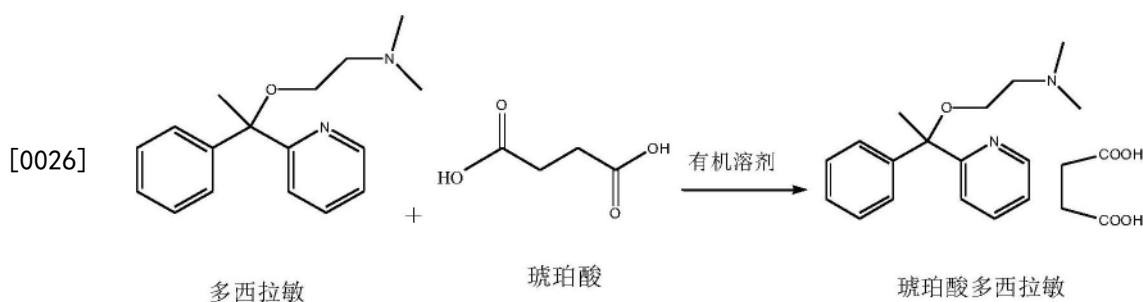
[0021] 反应式：



[0023] 将2-吡啶基苯基甲基甲醇加入有机溶剂I中,分别加入鎘盐催化剂、强碱或碱金属及2-二甲胺基氯乙烷,升温到100~110℃反应1~2小时;然后降温,过滤,滤出固体并收集滤液;在所述滤液中加入1~20%的酸溶液调节所述滤液pH=3~4,搅拌30分钟后,分离出水相和有机相;将有机相重复分离1次,两次分离得到的水相合并后,再用有机溶剂I反洗2~3次,然后升温至70~80℃,加入活性炭脱色后过滤,滤液在10~25℃下加40wt%氢氧化钠调节pH为11~12,再加入低沸点有机溶剂提取水相三次,提取的有机相再用15~25wt%的盐水洗二次后,使用无水硫酸钠干燥,最后在50~56℃减压浓缩至干得黄色油状物即为多西拉敏;化学名称为N,N-二甲基-2-[1-苯基-1-(2-吡啶)乙氧基]乙胺;

[0024] (2) 琥珀酸多西拉敏的合成:

[0025] 反应式:



[0027] 将步骤(1)得到的多西拉敏溶于有机溶剂II中,在50~60℃加入琥珀酸反应,然后加入药用活性炭脱色过滤,慢慢降温至5℃以下,搅拌结晶0.5~1小时后抽滤,再用预冷的有机溶剂II洗涤,最后真空干燥,即得琥珀酸多西拉敏。

[0028] 作为优选的一种技术方案,所述有机溶剂I的水含量<0.5wt%。

[0029] 所述有机溶剂I为甲苯或二甲苯及其混合物。

[0030] 作为优选的一种技术方案,所述强碱或碱金属为氢化钠、氢化钾、叔丁醇钠、叔丁醇钠钾、氨基钠、氨基钾或金属单质锂、钠、或钾中的任一种或其组合物。

[0031] 作为优选的一种技术方案,所述调节滤液pH值的酸为盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸等有机酸中的一种或几种。

[0032] 作为优选的一种技术方案,所述鎘盐催化剂为四丁基溴化铵(TBAB)、四丁基碘化铵(TBAI)中的任一种。

[0033] 作为优选的一种技术方案,所述低沸点有机溶剂为乙醚、异丙醚、石油醚、正己烷、环己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯中的一种或几种。

[0034] 作为优选的一种技术方案,所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与强碱或碱金属、2-二甲胺基氯乙烷的投料摩尔比为1:1.1~3:1~2。

[0035] 作为优选的一种技术方案,所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与有机溶剂I的质量比为1:4~8;所述2-吡啶基苯基甲基甲醇与鎢盐催化剂的质量比为1:0.01~0.05。

[0036] 作为优选的一种技术方案,所述有机溶剂II为乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈、四氢呋喃、乙酸乙酯中的一种或几种。

[0037] 作为优选的一种技术方案,所述多西拉敏与琥珀酸的摩尔比为1:0.85~1;所述多西拉敏与有机溶剂II的质量比为1:1.5~5。

[0038] 由于采用了上述技术方案,本发明的有益效果是:

[0039] 本发明的琥珀酸多西拉敏的合成方法中,反应前将所需原辅料一次性加入反应釜内,加入两相催化剂,较现有工艺需要滴加2-二甲氨基氯乙烷,简化了操作,简化了设备投资,加热回流反应2小时即可反应完全;较现有工艺动辄25-30小时以上的反应时间大大缩短,能耗大幅降低,对设备的伤害也降到最小;而且反应转化率高、收率高。

[0040] 本发明的琥珀酸多西拉敏的后处理过程更简洁高效、环保。摒弃了现有工艺中需要硅胶过柱及利用PKa值多次调pH值萃取杂质等不利于工业化生产的操作。反应完成后直接滤除无机盐,相对现有工艺减少了操作步骤,减少了碱性废水的排污。

[0041] 本发明成盐得到的成品琥珀酸多西拉敏仅一次结晶,即可达到USP标准,避免了现有工艺里需反复结晶,且收率和纯度都不高的状况,是一条经济合理的工业化大生产路线。

[0042] 本发明使用的催化剂四丁基溴化铵或四丁基碘化铵属于鎢盐类相转移催化剂,由于多西拉敏碱的反应历程是先由2-吡啶苯基甲基甲醇与强碱或碱金属反应生成相应的醇盐,再与二甲氨基氯乙烷反应成多西拉敏,而2-吡啶苯基甲基甲醇是在液相中,碱金属是固体,两相反应一般比较难,反应速率低。加入相转移催化剂后催化剂与强碱或碱金属中的离子结合进入液相,从而与2-吡啶苯基甲基甲醇同在液相中,加快了反应速率。

附图说明

[0043] 下面结合附图和实施例对本发明进一步说明。

[0044] 图1是本发明实施例1的多西拉敏碱GC图谱;

[0045] 图2是本发明实施例1的琥珀酸多西拉敏GC图谱;

[0046] 图3是本发明实施例1的琥珀酸多西拉敏HPLC图谱。

具体实施方式

[0047] 下面结合附图和实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明讲授的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0048] 如附图1-3所示,分别对应图1、图2和图3的分析图谱,分析结果如下表1、表2和表3所示。

[0049] 表1:

[0050]

名称	保留时间 (min)	类型	峰高	峰面积	拖尾因子	理论塔板	分离度	峰面积(%)
	0.601	BV	51.60	226.60	1.942	653.7	1.199	0.02
	0.728	VB	84.01	464.44	2.534	496.4	1.722	0.05
	0.998	BB	6.15	42.71	0.893	549.3	1.207	0.00
	1.265	BV	62.48	678.19	1.319	511.7	1.207	0.07
	1.588	VB	37.38	518.45	1.229	516.3	1.069	0.05
主峰	3.403	BV R	39164.19	1012274.94	0.517	292.5	6.706	99.68
	3.547	VV E	198.66	719.10	0.949	27387.4	0.988	0.07
	3.827	VB	81.02	499.07	0.769	7775.0	2.385	0.05
	5.870	BB	6.85	81.01	1.223	707.4	10.406	0.01
			总和	1015504.50				100.00

[0051] 表2:

[0052]

名称	保留时间(min)	类型	峰高	峰面积	拖尾因子	理论塔板	分离度	峰面积(%)
	5.704	BB	0.23	1.32	1.00738	16648.8	/	0.01
	6.150	BB	0.45	3.05	1.77224	9417.7	3.108	0.02
杂质 C	10.012	BB	2.05	14.88	1.06541	40878.5	24.175	0.09
主峰	10.546	BB	2190.11	15964.19	0.89109	45380.9	2.895	99.84
	12.230	BB	0.47	6.20	1.09033	8914.9	7.925	0.04
			总和	15989.64				100.00

[0053] 表3:

[0054]

名称	保留时间(min)	类型	峰高	峰面积	拖尾因子	理论塔板	分离度	峰面积(%)
	1.648	BBA	0.11	0.37	1.039	5987.1	/	0.00
杂质 C	15.466	BV	2.20	13.35	1.025	159775.2	111.434	0.09

	15.707	VB	0.48	3.19	0.980	167468.2	1.431	0.02
主峰	16.097	BB	847.99	14548.15	3.519	16154.5	1.118	99.83
	17.931	BB	0.24	1.64	1.071	162061.2	5.243	0.01
[0055]	18.902	BB	0.37	2.61	1.265	144227.3	5.290	0.02
	19.709	BB	0.25	2.69	1.076	77110.7	3.354	0.02
	26.548	BB	0.22	1.64	0.937	261673.9	28.375	0.01
			总和	14573.64				100.00

[0056] 实施例1

[0057] (1) 将二甲苯500g加入2000ml三口瓶中,加入2-吡啶基苯基甲基甲醇100g (0.5mol),分别加入催化剂四丁基溴化铵1g、氢化钠24.1g (0.6mol) 及2-二甲胺基氯乙烷81g (0.75mol),升温到108℃回流反应2小时,反应完毕;然后降温,过滤,滤出固体并收集滤液,加入20wt%盐酸水溶液使滤液pH=3.5,搅拌30分钟后,分离出水相和有机相,有机相继续加入50g的20wt%盐酸水溶液,搅拌30分钟后,分出水相,合并两次的水相,再每次用二甲苯50g反洗2次,加入活性炭升温至75℃脱色1小时后过滤,滤液降温至15℃下加40wt%氢氧化钠使pH为11.5,再每次加入正己烷100g提取水相3次,合并提取得到的有机相再每次用18wt%盐水20g洗二次,使用无水硫酸钠干燥后,在55℃下减压浓缩至干得黄色油状物122.1g,即为多西拉敏。GC纯度99.68%,收率89.7%。

[0058] (2) 在1000ml三口瓶中,将步骤(1)得到的多西拉敏122.1g (0.45mol),溶于244.2g丙酮中,升温至55℃加入琥珀酸53.1g (0.45mol),加入药用活性炭脱色过滤后,慢慢降温至5℃,析出大量白色固体,搅拌结晶0.6小时后抽滤,再用预冷的丙酮淋洗,60℃真空干燥,即得琥珀酸多西拉敏162.4g,收率92.9%,熔点103.8~104.9℃。HPLC纯度99.83%,GC纯度99.84%。

[0059] 实施例2

[0060] (1) 将甲苯700g加入2000ml三口瓶中,加入2-吡啶基苯基甲基甲醇100g (0.5mol),分别加入催化剂四丁基碘化铵2g、叔丁醇钠1.2mol及2-二甲胺基氯乙烷64.8g (0.6mol),升温到105℃回流反应1.8小时,反应完毕;然后降温,过滤,滤出固体并收集滤液,加入15wt%盐酸水溶液使滤液pH=3,搅拌30分钟后,分离出水相和有机相,有机相继续加入15wt%盐酸水溶液使pH=3,搅拌30分钟后,分出水相,合并两次的水相,再每次用甲苯50g反洗2次,加入活性炭升温至78℃脱色1小时后过滤,滤液降温至20℃下加40wt%氢氧化钠使pH为11,再每次加入乙醚100g提取水相3次,合并提取得到的有机相再每次用20wt%盐水20g洗二次,使用无水硫酸钠干燥后,在55℃下减压浓缩至干得黄色油状物123.1g,即为多西拉敏。GC纯度99.4%,收率90.2%。

[0061] (2) 在1000ml三口瓶中,将步骤(1)得到的多西拉敏123.1g (0.45mol),溶于400g乙醇中,升温至58℃加入琥珀酸50.7g (0.43mol),加入药用活性炭脱色过滤后,慢慢降温至5℃,析出大量白色固体,搅拌结晶1小时后抽滤,再用预冷的乙醇淋洗,60℃真空干燥,即得琥珀酸多西拉敏158.6g,收率90.2%,熔点103.4~104.6℃。HPLC纯度99.7%,GC纯度99.8%。

[0062] 实施例3

[0063] (1)将甲苯600g加入2000ml三口瓶中,加入2-吡啶基苯基甲基甲醇100g (0.5mol),分别加入催化剂四丁基溴化铵3g、金属钾0.6mol及2-二甲氨基氯乙烷(1mol),升温到110℃回流反应1.6小时,反应完毕;然后降温,过滤,滤出固体并收集滤液,加入25wt%盐酸水溶液使滤液pH=4,搅拌30分钟后,分离出水相和有机相,有机相继续加入25wt%盐酸水溶液,搅拌30分钟后,分出水相,合并两次的水相,再每次用甲苯80g反洗2次,加入活性炭升温至76℃脱色1小时后过滤,滤液降温至22℃下加45wt%氢氧化钠使pH为12,再每次加入二氯甲烷100g提取水相3次,合并提取得到的有机相再每次用20wt%盐水30g洗二次,使用无水硫酸钠干燥后,在56℃下减压浓缩至干得黄色油状物124.5g,即为多西拉敏。GC纯度99.2%,收率91%。

[0064] (2)在1000ml三口瓶中,将步骤(1)得到的多西拉敏124.5g, (0.46mol),溶于300g乙酸乙酯中,升温至60℃加入琥珀酸54.3g (0.46mol),加入药用活性炭脱色过滤后,慢慢降温至5℃,析出大量白色固体,搅拌结晶1小时后抽滤,再用预冷的乙酸乙酯淋洗,60℃真空干燥,即得琥珀酸多西拉敏166g,收率93.5%,熔点103.7~104.8℃。HPLC纯度99.85%,GC纯度99.86%。

[0065] 对比例1

[0066] 对比例1与实施例1的不同之处在于,未加入催化剂四丁基溴化铵,2-二甲氨基氯乙烷采用滴加方式,滴加和回流反应时间16小时,其余相同,在步骤(1)多拉西敏碱的合成中,减压浓缩至干得黄色油状物101.2g。GC纯度98.8%,收率73.7%。在步骤(2)得琥珀酸多西拉敏129.3g,收率90%,熔点103.3~104.3℃。HPLC纯度98.57%,GC纯度98.5%。

[0067] 对比例2

[0068] 对比例2与实施例1的不同之处在于,未加入催化剂四丁基溴化铵,其余相同,在步骤(1)多拉西敏碱的合成中,减压浓缩至干得黄色油状物81g。GC纯度97%,收率57.9%。在步骤(2)得琥珀酸多西拉敏95.8g,收率85%,熔点102.3~103.4℃。HPLC纯度97.5%,GC纯度97.4%。

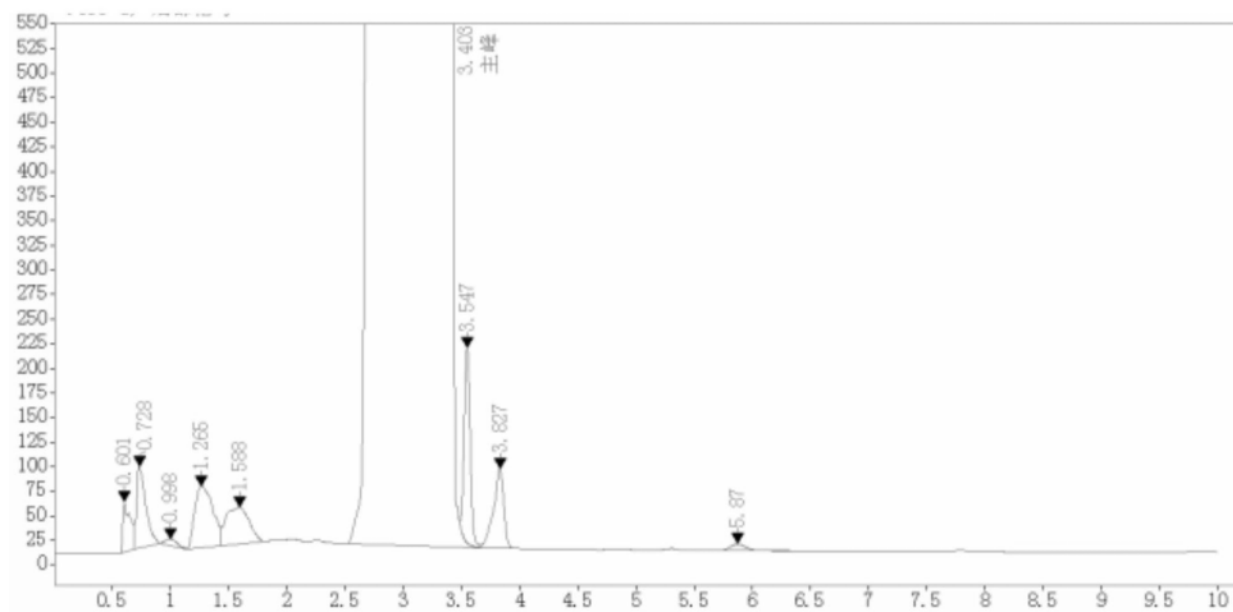


图1

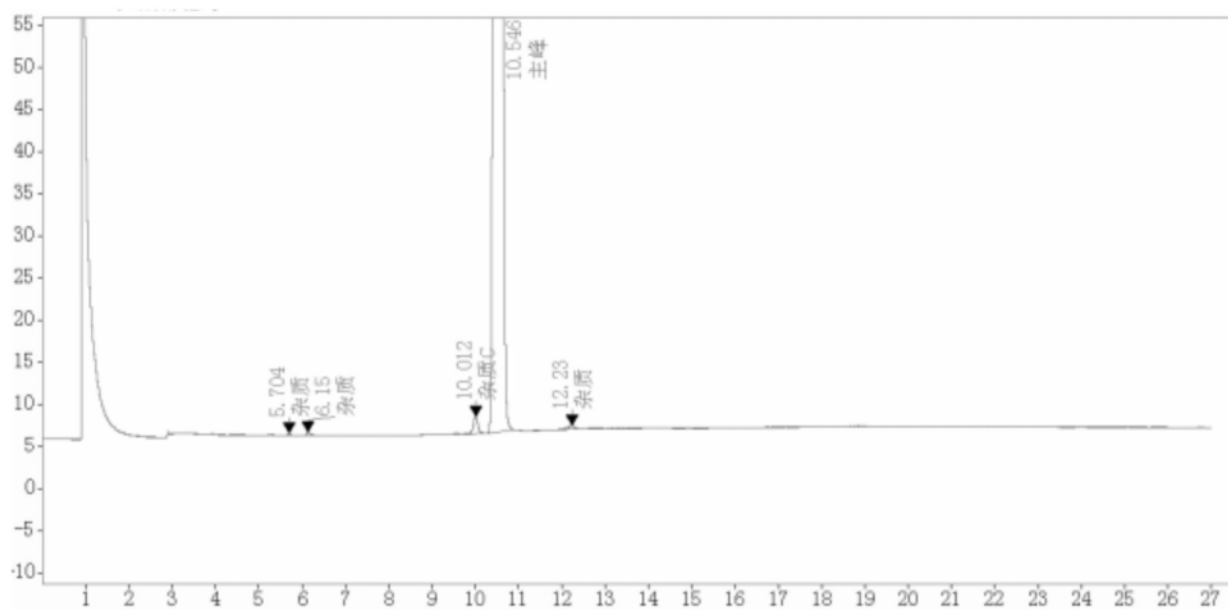


图2

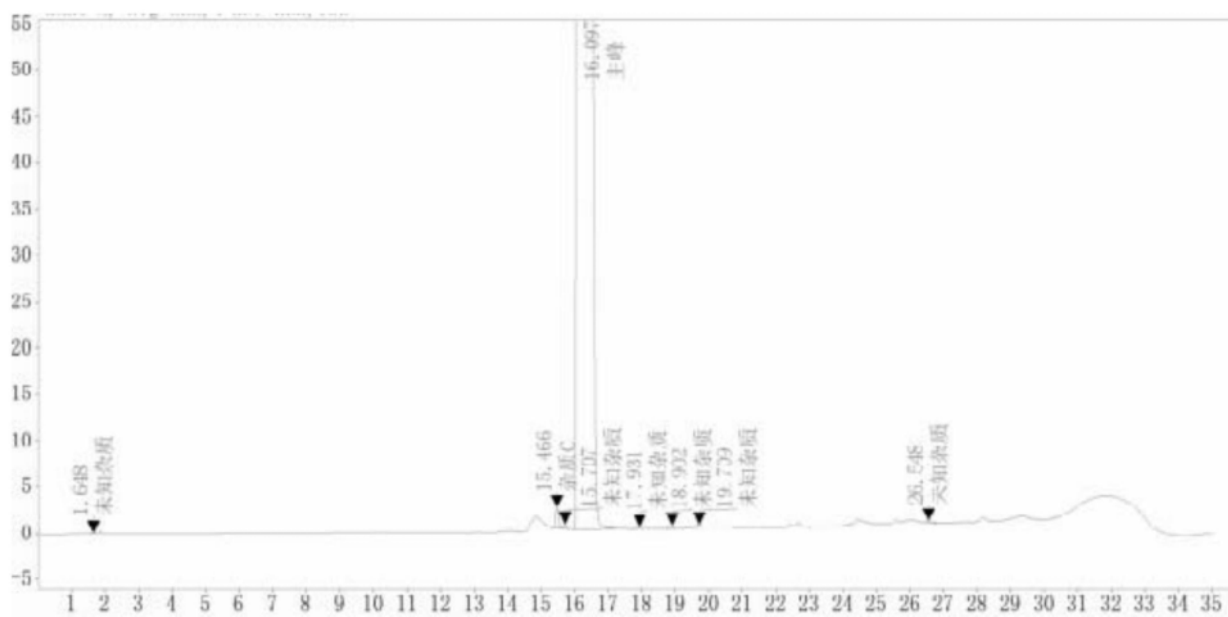


图3