

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 221/20 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510041536.9

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100341856C

[22] 申请日 2005.8.19

[21] 申请号 200510041536.9

[73] 专利权人 江苏恩华药业集团有限公司

地址 221007 江苏省徐州市中山北路 289
号

[72] 发明人 彭振云 朱 伟

[56] 参考文献

US2004/0063997A1 2004.4.1

WO2005/044779A2 2005.5.19

审查员 田丁丁

[74] 专利代理机构 南京知识律师事务所

代理人 栗仲平

权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

盐酸加巴喷丁制备方法

[57] 摘要

一种盐酸加巴喷丁制备方法，将 1,5-二氰基-2,4-二氧-3-氮杂螺[5,5]十一烷在 65~85℃强酸条件下生成 1,5-二胺甲酰基-2,4-二氧-3-氮杂螺[5,5]十一烷，然后在碱性条件下进行霍夫曼重排；该方法原料易得、制备过程简单，可以减少对于中间体的提纯、生产成本较低、所得产品纯度较高。

1、一种盐酸加巴喷丁制备方法，其特征在于包括下述步骤：

1) 将 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷在温度 65~85℃条件下，加入 80~90%硫酸液中，生成 1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷；1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重份比为是 1: 3~5 份；

2) 将步骤 1) 得到的 1 摩尔 1, 5—二胺甲酰基 2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷溶解于 3~6 摩尔的 20~50%氢氧化钠或氢氧化钾溶液中，回流 2.5~3.5 小时后，在 70~80℃用浓盐酸调至 pH1~2，在 78~82℃用甲苯萃取，将甲苯萃取液用 15~25%氢氧化钠或氢氧化钾溶液碱化，碱液与甲苯分层后，除去甲苯，然后将碱液于 25~30℃放置 24 小时，控制温度在-5℃~5℃条件下，将其加到次氯酸钠溶液中，充分混合，加入 35~45%氢氧化钠或氢氧化钾溶液，充分混合，升温至 45~70℃搅拌 1~2 小时后，用盐酸调 pH1~2，所得酸性溶液放冷，滤取析出物，干燥，得盐酸加巴喷丁。

2、权利要求 1 盐酸加巴喷丁制备方法，其特征在于，步骤 1) 的 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷是用环己酮和氰乙酸乙酯在乙醇和/或甲醇溶剂中与氨气和/或氨水反应制得。

3、权利要求 2 盐酸加巴喷丁制备方法，其特征在于，

将 1 摩尔环己酮和 2~2.5 摩尔氰乙酸乙酯在乙醇和/或甲醇溶剂中与 3-5 摩尔氨气反应，在-5~5℃条件下反应 36 小时后，室温放置，用盐酸调 PH2~3，滤取析出的 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷；或者，

将 1 摩尔环己酮、2~2.5 摩尔氰乙酸乙酯在乙醇和/或甲醇溶剂中与相当于 3-5 摩尔氨气的氨水反应，于-5~10℃反应 24 小时后，升温至 20~25℃搅拌 24 小时，再升温至 60℃，加入水，用硫酸调 pH2~3，降温至 5℃以下，滤取析出的 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。

4、权利要求 1 盐酸加巴喷丁制备方法，其特征在于，

步骤 1) 在温度 70-80℃条件下, 将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 88%硫酸液中, 加入过程需要时间 3 小时, 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重份比是 1: 3.2; 混合物澄清时反应完成; 将反应澄清液倒入冰水中, 滤取析出的 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷, 水洗后干燥。

5、权利要求 1 盐酸加巴喷丁制备方法, 其特征在于,

将 1 摩尔 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷溶解于 3~6 摩尔的 20~50%氢氧化钠或氢氧化钾溶液中, 回流 2.5~3.5 小时后, 在 70~80℃用浓盐酸调至 pH1~2, 在 78~82℃用甲苯萃取, 将甲苯萃取液用 15~25%氢氧化钠或氢氧化钾溶液碱化, 碱液与甲苯分层后, 除去甲苯, 然后将碱液于 25~30℃放置 24 小时, 控制温度在-5℃~5℃条件下, 将其加到次氯酸钠溶液中, 充分混合, 加入 35~45%氢氧化钠或氢氧化钾溶液, 充分混合, 升温至 45~70℃搅拌 1~2 小时后, 用盐酸调 pH1~2, 所得酸性溶液放冷, 滤取析出物, 干燥, 得盐酸加巴喷丁。

6、权利要求 5 盐酸加巴喷丁制备方法, 其特征在于,

将 1 摩尔 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷溶解于 5 摩尔的 40%氢氧化钾溶液中, 回流 3 小时后, 在 80℃用浓盐酸调至 pH1~2, 回流 1 小时, 在 80℃用甲苯萃取, 将甲苯萃取液用 3mol 的 20%氢氧化钾溶液碱化, 碱液与甲苯分层后, 除去甲苯, 将碱液于 25~30℃放置 24 小时, 控制温度在 0℃条件下, 将其加到 1.2mol 的 8%~10%次氯酸钠溶液中, 搅拌 30 分钟, 加入 3mol 的 40%氢氧化钾溶液, 搅拌 30 分钟, 升温至 45~50℃搅拌 1~2 小时后, 用盐酸调 pH1~2, 所得酸性溶液用甲苯去除杂质后放冷, 滤取析出物, 干燥, 用仲丁醇或异丙醇重结晶, 得盐酸加巴喷丁。

7、一种盐酸加巴喷丁中间体的制备方法, 其特征在于包括下述步骤:

在温度 65~85℃条件下, 将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 80~90%硫酸液中, 加入过程需要时间 2.5~3.5 小时; 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重份比为: 1: 3~5 份; 所述 80~90%硫酸液由硫酸和水组成。

8、权利要求7 盐酸加巴喷丁中间体的制备方法，其特征在于，

在温度 70~80℃条件下，将 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 88%硫酸液中，加入过程需要时间 3 小时，1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重量份比为：1：3.2；混合物澄清时反应完成；将反应澄清液倒入冰水中，滤取析出的 1, 5—二胺甲酰基 2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷，水洗后干燥。

盐酸加巴喷丁制备方法

技术领域

本发明属于盐酸加巴喷丁制备方法，具体为用霍夫曼重排方法制备盐酸加巴喷丁。

背景技术

盐酸加巴喷丁是合成抗癫痫药物加巴喷丁的重要中间体，在此以前已有文献和专利报道过多种合成方法，美国专利申请 20040034248 报道用 1, 1-环己基二乙酸单酰胺进行霍夫曼重排。美国专利申请 20040063997 报道用 3, 3-环戊基戊二酰亚胺进行霍夫曼重排。

发明内容

本发明是为研发原料易得、制备过程简单、生产成本较低、所得产品纯度较高的加巴喷丁的制备工艺。

本发明提供下述技术方案。

一种盐酸加巴喷丁制备方法，它包括下述步骤：

1) 将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷在 65~85℃强酸条件下生成 1, 5-二胺甲酰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷；

2) 将步骤 1) 得到的 1, 5-二胺甲酰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷在碱性条件下进行霍夫曼重排，用盐酸酸化后得盐酸加巴喷丁。

该盐酸加巴喷丁制备方法中，步骤 1) 的 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷是用环己酮和氰乙酸乙酯在乙醇和/或甲醇溶剂中与氨气和/或氨水反应制得。优选的制备方法是 1 摩尔环己酮和 2~2.5 摩尔氰乙酸乙酯在乙醇和/或甲醇溶剂中与 3-5 摩尔氨气反应，在 -5~5℃ 条件下反应 36 小时后，室温放置 36 小时，用盐酸调 pH2~3，滤取析出的 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷；或者，将 1 摩尔环己酮、2~2.5 摩尔氰乙酸乙酯在乙醇和/或甲醇溶剂中与相当于 3-5 摩尔氨气的氨水反应，于 -5~10℃ 反应 24 小时后，升温至 20~25℃ 搅拌 24 小时，再升温至 60℃，加入水，用硫酸调 pH2~3，降

温至 5℃ 以下，滤取析出的 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷。

上述盐酸加巴喷丁制备方法中，步骤 1) 在温度 65~85℃ 条件下，将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 80~90% 硫酸液中，加入过程需要时间 2.5~3.5 小时；1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重份比是 1: 3~5 份；所述 80~90% 硫酸液由硫酸和水组成。优选在温度 78~82℃ 条件下，将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 88% 硫酸液中，加入过程需要时间 3 小时，1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重份比是 1: 3.2；混合物澄清时反应完成；将反应澄清液倒入冰水中，滤取析出的 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷，水洗后干燥。

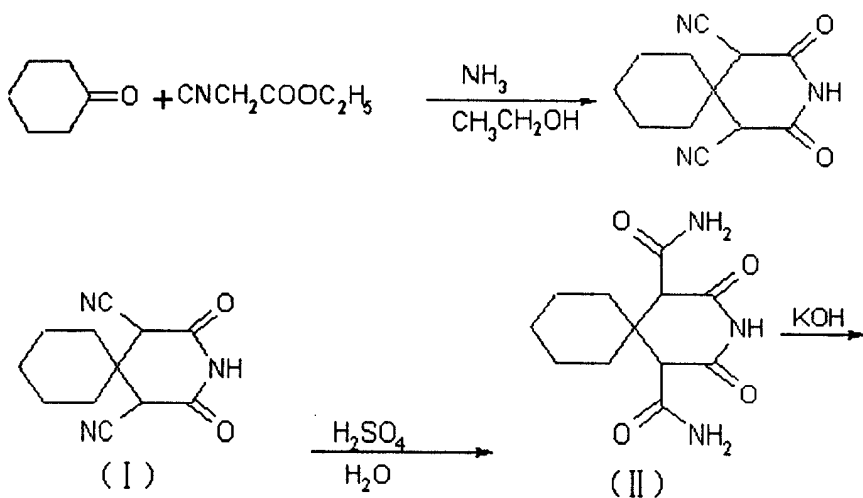
该盐酸加巴喷丁制备方法步骤 2) 中，将 1 摩尔 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷溶解于 3~6 摩尔的 20~50% 氢氧化钠或氢氧化钾溶液中，回流 2.5~3.5 小时后，将碱液于 25~30℃ 放置 24 小时，控制温度在 -5℃~5℃ 条件下，将其加到次氯酸钠溶液中，充分混合，加入 35~45% 氢氧化钠或氢氧化钾溶液，充分混合，升温至 45~70℃ 搅拌 1~2 小时后，用盐酸调 pH1~2，所得酸性溶液放冷，滤取析出物，干燥，得盐酸加巴喷丁。该盐酸加巴喷丁制备方法中优选，将 1 摩尔 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷溶解于 3~6 摩尔的 20~50% 氢氧化钠或氢氧化钾溶液中，回流 2.5~3.5 小时后，在 70~80℃ 用浓盐酸中调至 pH1~2，在 78~82℃ 用甲苯萃取，将甲苯萃取液用 15~25% 氢氧化钠或氢氧化钾溶液碱化，碱液与甲苯分层后，除去甲苯（可除去杂质，纯化产物），将碱液于 25~30℃ 放置 24 小时，控制温度在 -5℃~5℃ 条件下，将其加到次氯酸钠溶液中，充分混合，加入 35~45% 氢氧化钠或氢氧化钾溶液，充分混合，升温至 45~70℃ 搅拌 1~2 小时后，用盐酸调 pH1~2，所得酸性溶液放冷，滤取析出物，干燥，得盐酸加巴喷丁。更优选制备方法是 1 摩尔 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷溶解于 5 摩尔的 40% 氢氧化钾溶液中，回流 3 小时后，在 70~80℃ 用浓盐酸调至 pH1~2，回流 1 小时，在 80℃ 用甲苯萃取，将甲苯萃取液用 3mol 的 20% 氢氧化钾溶液碱化，碱液与甲苯分层后，除去甲苯，将碱液于 25~30℃ 放置 24 小时，控制温度在 0℃ 条件下，将其加到 1.2mol 的 8%~10% 次氯酸钠溶液中，搅拌 30 分钟，加入 3mol 的 40% 氢氧化钾溶液，搅拌 30 分钟，

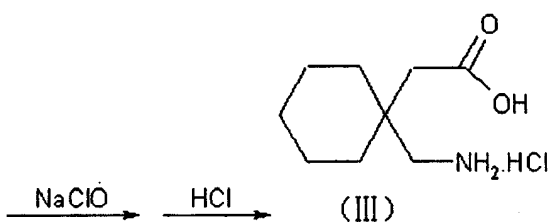
升温至 45~50℃ 搅拌 1~2 小时后，用盐酸调 pH1~2，所得酸性溶液用甲苯去除杂质后放冷，滤取析出物，干燥，用仲丁醇或异丙醇重结晶，得盐酸加巴喷丁。

本发明还包括一种盐酸加巴喷丁中间体的制备方法，它包括下述步骤：

将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷在 65~85℃ 强酸条件下生成 1, 5-二胺甲酰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷。优选在温度 65~85℃ 条件下，将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 80~90% 硫酸液中，加入过程需要时间 2.5~3.5 小时；1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重量份比为：1：3~5 份；所述 80~90% 硫酸液由硫酸和水组成。更优选的盐酸加巴喷丁中间体的制备方法是在温度 78~82℃ 条件下，将 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 88% 硫酸液中，加入过程需要时间 3 小时，1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重量份比为：1：3.2；混合物澄清时反应完成；将反应澄清液倒入冰水中，滤取析出的 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷，水洗后干燥。

本发明用 1, 5-二氰基-2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷为原料，在酸水解条件下生成 1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷。1, 5-二胺甲酰基 2, 4-二氧-3-氮杂螺[5, 5]十一烷在碱性条件下进行霍夫曼重排，用盐酸酸化后得盐酸加巴喷丁，其工艺路线如下：





(I): 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷

(II): 1, 5—二胺甲酰基 2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷

(III): 盐酸加巴喷丁

本发明盐酸加巴喷丁制备方法所用原料易得（例如：起始原料为环己酮、氰乙酸乙酯，氨气或氨水

）、制备过程简单，可以减少对于中间体的提纯、生产成本较低、所得产品纯度较高。

具体实施方式

所用市售试剂原料规格：环己酮 工业；氰乙酸乙酯 工业；浓氨水 $\geq 25\%$ （实施例中以浓度 25% 计算，但并不仅限于此浓度）；甲醇 工业；硫酸 工业。

实施例一

1、1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷的制备（参见：GB898692 Example StepA）

将环己酮 98 克（1mol）、氰乙酸乙酯 226 克（2mol）和 980 克 95%乙醇混合于反应瓶中，搅拌下通入氨气 98 克，控制温度在 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ 范围内保温搅拌 12 小时，再于 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 范围内保温搅拌 24 小时，再于室温放置 48 小时后，用浓盐酸调 $\text{pH}=2\sim 3$ ，继续搅拌 30 分钟，过滤，水洗，烘干，得 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。收率：85% 熔点： $202\sim 210^{\circ}\text{C}$

2、1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷（II）的制备

称取 231 克 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷（I）在 80°C 左右范围（控制在 $78\sim 82^{\circ}\text{C}$ 范围内），分批少量地加入到 739.2 克（按重量/重量比计，硫酸溶液是（I）的 3.2 倍）88%硫酸溶液中，整个加入过程约需要 3 小时左右。直至反应混合物澄清得澄清液，约 1 小时完成反应。将所述澄清液倾入 10 倍量（重量/重量比）的冰水中，搅拌

30 分钟，滤取析出物，水洗滤饼，干燥，得 1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。收率：95% 熔点：>300℃。

3、盐酸加巴喷丁（III）的制备

将 1 mol 上述产物即 1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷 243 克溶于 5mol 的 40%氢氧化钾溶液中，回流 3 小时后，控制在 70~75℃用浓盐酸中和至约 pH=1~2，升温回流 1 小时，在 80 度左右（温度过低会有析出物）用甲苯萃取，甲苯层用 3mol 的 20%氢氧化钾溶液碱化，除去甲苯，碱液于 25~30℃放置 24 小时。在 0℃左右将其滴加到含有 1.2mol 的 10%次氯酸钠溶液中，搅拌 30 分钟，加入 3mol 的 40%氢氧化钾溶液，搅拌 30 分钟，升温至 45~50℃搅拌 1 小时，用盐酸中和至约 pH=1~2，甲苯提取杂质后放冷，过滤，干燥，仲丁醇重结晶。收率：50% 熔点：116~125℃

实施例二

1、1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷的制备

将 1mol 环己酮 98 克、2mol 氰乙酸乙酯 226 克和 392 克 96%甲醇混合于反应瓶中，搅拌下滴入氨水 272 克（相当于 4mol 氨气）。氨水加入具体步骤是：先降温至-5~0℃范围内，滴入规定量 3/4 的氨水，于-5~0℃保温搅拌 12 小时，之后，升温至 5~10℃保温搅拌 12 小时后，加完余下的 1/4 氨水。升温至 20~25℃保温搅拌 24 小时。升温至 60℃，加入与甲醇等量的水即 980 克水。滴入硫酸调节 pH2~3 后，降温至 5℃以下，甩滤，滤饼用水洗至 PH=6~7，甩干，送入烘房。得 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。收率：85% 熔点：202~210℃

2、1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷（II）的制备

在温度 78~82℃条件下，将 231 克 1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 739.2 克的 88%硫酸液中，加入过程需要时间 3 小时，1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重份比是 1: 3.2。搅拌 1 小时充分混合，直至应混合物澄清时反应完成，得澄清液。将该澄清液倾入 10 倍量（重量/重量比）的冰水中，搅拌 30 分钟，滤取析出物，水洗滤饼，干燥，得 1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮

杂螺[5, 5]十一烷。收率：95% 熔点：>300℃。

3、盐酸加巴喷丁（III）的制备

将 1 mol 上述产物即 1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷 243 克溶于 5mol 的 40%氢氧化钾溶液中, 回流 3 小时后, 控制在 75~80℃用浓盐酸中和至约 pH=1~2, 升温回流 1 小时, 在 80 度左右 (温度过低会有析出物) 用甲苯萃取, 甲苯层用 3mol 的 20%氢氧化钾溶液碱化, 除去甲苯, 碱液于 25~30℃放置 24 小时。在 0℃左右将其滴加到含有 1.2mol 的 8%次氯酸钠溶液中, 搅拌 30 分钟, 加入 3mol 的 40%氢氧化钾溶液, 搅拌 30 分钟, 升温至 45~50℃搅拌 1~2 小时, 用盐酸中和至约 pH=1~2, 甲苯提取杂质后放冷, 过滤, 干燥, 仲丁醇重结晶。收率：45% 熔点：116~125℃

实施例三

1、1, 5—二氧基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷的制备

将 1 摩尔环己酮 98 克、2 摩尔氰乙酸乙脂 226 克在甲醇溶剂中与相当于 3 摩尔氮气的氨水 204 克反应, 于-5~0℃反应 24 小时后, 升温至 20~25℃搅拌 24 小时, 再升温至 60℃, 加入与甲醇等重量的水, 用硫酸调 pH2~3, 降温至 5℃以下, 滤取析出的 1, 5—二氧基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。

2、1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷（II）的制备

在温度 65~70℃条件下, 将 231 克 1, 5—二氧基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入 762 克 80%硫酸液中, 加入过程需要时间 2.5 小时; 1, 5—二氧基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重量份比为: 1: 3 份; 所述 80%硫酸液由 80%硫酸和 20%水组成。混合物澄清时反应完成; 将反应澄清液倒入 10 倍量 (重量/重量比) 的冰水中, 搅拌 30 分钟, 滤取析出的 1, 5—二胺甲酰基 2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷, 水洗后干燥。得 1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。收率: 90% 熔点: >300℃

3、盐酸加巴喷丁（III）的制备

将 1 摩尔 1, 5—二胺甲酰基 2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷 243 克溶解于 3 摩尔

的20%氢氧化钠溶液中，回流2.5小时后，在70~75℃用浓盐酸中调至pH1~2，回流1小时，在78~82℃用甲苯萃取，将甲苯萃取液用3mol 25%氢氧化钠溶液碱化，碱液与甲苯分层后，除去甲苯，将碱液于25~30℃放置24小时，控制温度在-5℃~0℃条件下，将其加到1.2mol 8%次氯酸钠溶液中，搅拌30分钟，加入3mol 45%氢氧化钠溶液，搅拌30分钟，升温至45~50℃搅拌1~2小时后，用盐酸调pH1~2，所得酸性溶液放冷，滤取析出物，干燥，得盐酸加巴喷丁。

实施例四

1、1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷的制备

将1摩尔环己酮98克、2.5摩尔氰乙酸乙脂282.5克在乙醇溶剂中与相当于5摩尔氨气的氨水340克反应，于5~10℃反应24小时后，升温至25℃搅拌24小时，再升温至60℃，加入与乙醇等重量的水，用硫酸调pH2~3，降温至5℃以下，滤取析出的1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。

2、1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷（II）的制备

在温度80~85℃条件下，将231克1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷分批少量地加入1129克90%硫酸液中，加入过程需要时间3.5小时；1, 5—二氰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷与硫酸液的重量份比为：1：5份；所述90%硫酸液由90%硫酸和10%水组成。混合物澄清时反应完成；将反应澄清液倒入10倍量（重量/重量比）的冰水中，搅拌30分钟，滤取析出的1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷，水洗后干燥。得1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷。收率：92% 熔点：>300℃

3、盐酸加巴喷丁（III）的制备

将1摩尔1, 5—二胺甲酰基—2, 4—二氧—3—氮杂螺[5, 5]十一烷243克溶解于6摩尔的50%氢氧化钾溶液中，回流3.5小时后，在75~80℃用浓盐酸中调至pH1~2，在80℃用甲苯萃取，将甲苯萃取液用3mol 15%氢氧化钾溶液碱化，碱液与甲苯分层后，除去甲苯，将碱液于25~30℃放置24小时，控制温度在0℃~5℃条件下，将其加到1.2mol 10%次氯酸

钠溶液中，搅拌 30 分钟，加入 3mol 35%氢氧化钾溶液，搅拌 30 分钟，升温至 65~70℃搅拌 1~2 小时后，用盐酸调 pH1~2，所得酸性溶液放冷，滤取析出物，干燥，得盐酸加巴喷丁。