



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114195739 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 27

(21) 申请号 202111667471.4

(22) 申请日 2021.12.31

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114195739 A

(43) 申请公布日 2022.03.18

(73) 专利权人 广安凯特制药有限公司

地址 638400 四川省广安市武胜县工业集中区中心片区

(72) 发明人 赵成良 周福委 张耀春 黄帅

邹新渝 谢吉明 吴钰祥 张立莉

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 陈丹 张奎燕

(51) Int. Cl.

C07D 295/096 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 113735798 A, 2021.12.03

CN 112321534 A, 2021.02.05

CN 110981832 A, 2020.04.10

CN 1986535 A, 2007.06.27

审查员 祝智慧

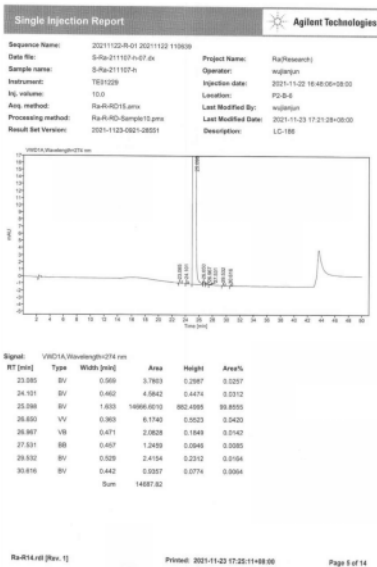
权利要求书1页 说明书10页 附图17页

(54) 发明名称

高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯及其中间体和它们的制备方法

(57) 摘要

一种高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯及其中间体和它们的制备方法;所述中间体为N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶,其制备方法包括:(1)将N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品转化为N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐;(2)将步骤(1)得到的所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐溶于水中,脱色,过滤,将滤液的pH调节为碱性,用萃取溶剂萃取、将萃取溶剂层浓缩,得到高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶。本申请的盐酸罗沙替丁醋酸酯及其中间体的纯度均较高,盐酸罗沙替丁醋酸酯中的杂质II的含量在0.05%以下,用药安全性高。



1. 一种高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶的制备方法,包括:

(1) 将N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品转化为N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐;

(2) 将步骤(1)得到的所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐溶于水中,脱色,过滤,将滤液的pH调节为碱性,用萃取溶剂萃取、将萃取溶剂层浓缩,得到高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶;

步骤(1)包括:将所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品溶于质子有机溶剂中,加入草酸的所述质子有机溶剂溶液,析出固体,过滤,得到所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐;

将所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品转化为N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐的温度为40℃至70℃;

步骤(1)中采用的N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品通过下述方法制备得到:

将3-(哌啶-1-甲基)苯酚加入甲苯和二甲基亚砜中,再加入3-氯丙胺盐酸盐和氢氧化钠,搅拌进行反应;待反应结束后,降温,加水稀释,分液,有机层减压蒸干,得到所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品;

所述将滤液的pH调至碱性采用的试剂为碱,所述碱选自氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂中的任意一种或多种;将所述滤液的pH调节为11至12;

在所述高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶中,杂质I N¹-[3-[3-(哌啶-1-基甲基)苯氧基]丙基]丙烷-1,3-二胺的含量在0.05%以下;

所述质子有机溶剂为醇。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其中,所述质子有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇和丁醇中的任意一种或多种;

任选地,所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品与所述质子有机溶剂的重量比为1: 2至5。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其中,所述草酸选自无水草酸和二水草酸中的任意一种或两种;

任选地,所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品与所述草酸的重量比为1: 0.15至0.4。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其中,步骤(2)中采用活性炭进行脱色;任选地,所述脱色的温度为20℃至50℃;

任选地,所述萃取溶剂选自二氯甲烷、甲苯和乙酸乙酯中的任意一种或多种。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其中,生成所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的反应的反应温度为90℃至110℃;

任选地,所述3-(哌啶-1-甲基)苯酚、所述3-氯丙胺盐酸盐、所述氢氧化钠的重量比为1: 0.78至0.95: 0.9至1.2;

任选地,所述3-(哌啶-1-甲基)苯酚、所述甲苯、所述二甲基亚砜的重量比为1: 4至6: 2.5至4。

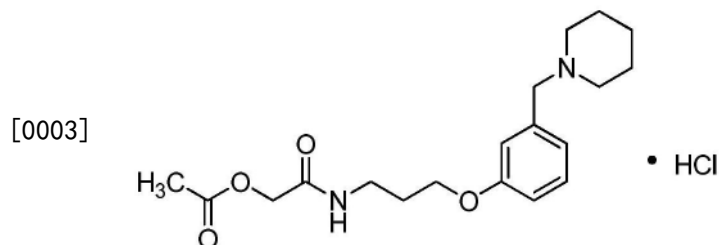
高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯及其中间体和它们的制备方法

技术领域

[0001] 本申请涉及但不限于药物合成领域,尤指一种高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯及其中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶和它们的制备方法。

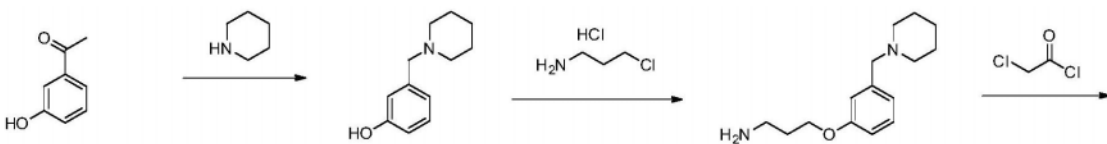
背景技术

[0002] 罗沙替丁醋酸酯(Roxatidine Acetate, RXTA),化学名为2-乙酰氧基-N-[3-[3-(1-哌啶基甲基)苯氧基]丙基]乙酰胺。在体内,RXTA通过水解作用脱乙酰基后迅速转化为具有活性的代谢产物罗沙替丁(Roxatidine, RXT)。RXT能选择性阻断组胺H₂受体,临床主要用于预防和治疗由于胃酸高分分泌状态引起的消化系统疾病,如胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合部溃疡、反流性食管炎、急性胃炎、慢性胃炎急性发作;也用于麻醉前给药预防吸入性肺炎。RXTA于1986年首先获日本厚生省批准上市,分子式:C₁₉H₂₈N₂O₄,相对分子质量:348.40。盐酸罗沙替丁醋酸酯的结构式如下所示:

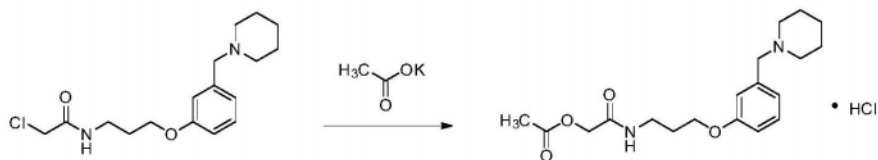


[0004] 目前,盐酸罗沙替丁醋酸酯的合成路线主要有以下几种。

[0005] 路线一、公开号为CN102993121的中国专利申请报道了一种高纯度罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的合成制备方法,该方法先制备关键中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶,再与氯乙酰氯反应制备N-[3-(3-氯乙酰氨基-丙氧基)-苄基]哌啶,随后与乙酸钾发生酯化,滴加氯化氢成盐制备得到盐酸罗沙替丁醋酸酯。



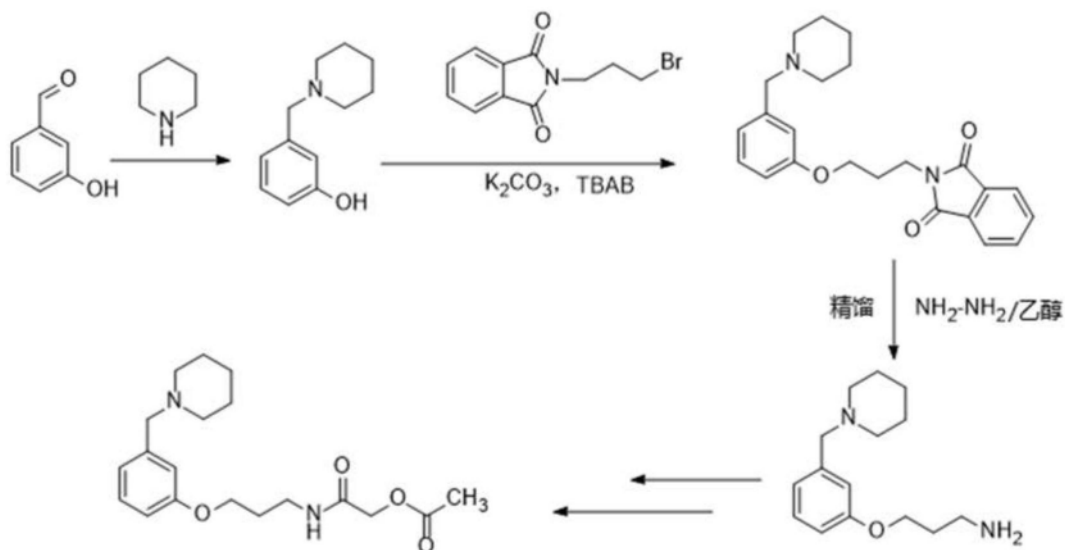
[0006]



[0007] 该路线增加了合成步骤;另外,由于成品稳定性差,在制备罗沙替丁醋酸酯游离碱时,大量产品降解,杂质增多;中间体N-[3-(3-氯乙酰氨基-丙氧基)-苄基]哌啶为 α -卤代烃,具有遗传毒性,成品中要求其残留在较低限度,不利于质量控制和用药安全性。

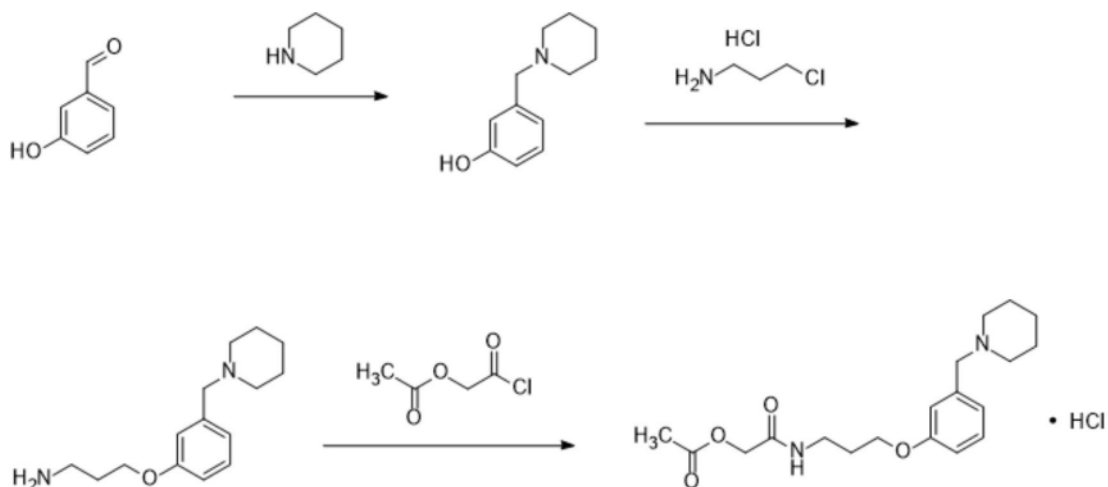
[0008] 路线二、公开号为CN103058958中国专利申请报道了一种罗沙替丁醋酸酯盐酸盐的合成方法,该方法以间羟基苯甲醛为起始原料,经与哌啶还原胺化,再与N-(3-溴丙基)邻

苯二甲酰亚胺缩合,水合肼脱保护,并经过精馏制备得到关键中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶,再进行后续反应制备得到盐酸罗沙替丁醋酸酯成品。



[0010] 该路线的原料N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺价格昂贵,且需要使用具有遗传毒性的水合肼进行脱保护和精馏纯化,延长了反应路线,不利于工业化成本控制。

[0011] 路线三、公开号为CN112321534的中国专利申请报道了一种高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯的制备方法,该方法以间羟基苯甲醛为起始原料,经与哌啶还原胺化,与3-氯丙胺盐酸盐缩合,制备得到关键中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶,再与乙酰氧基乙酰氯缩合,完成酰胺化缩合和成盐两步反应。



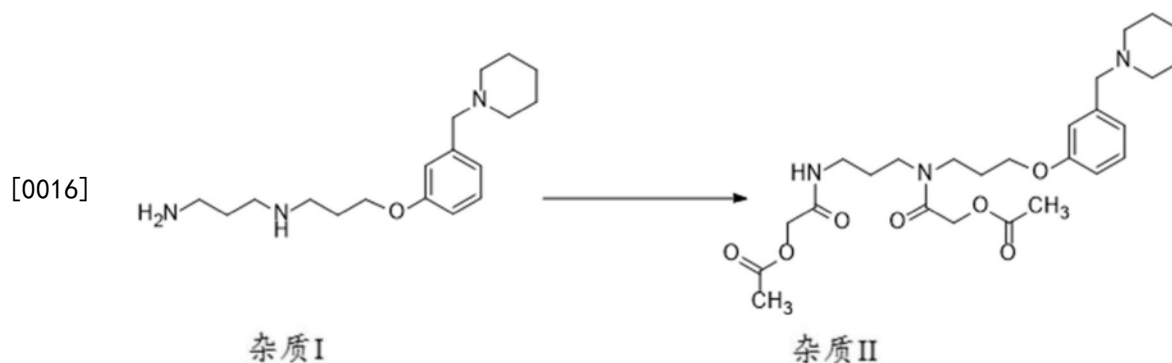
[0013] 该路线缩短了反应步骤,同时解决了因产品稳定性差而导致的后处理破坏问题,但盐酸罗沙替丁醋酸酯成品中最大单杂超过0.10%。

发明内容

[0014] 以下是对本文详细描述的主题的概述。本概述并非是为了限制本申请的保护范围。

[0015] 本申请的发明人在盐酸罗沙替丁醋酸酯研究中发现,在制备盐酸罗沙替丁醋酸酯的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的过程中必然会产生杂质I——N¹-(3-

(3-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺,杂质I是中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)中的主要杂质。杂质I存在多个反应位点,在之后的反应步骤中会产生一系列很难去除的衍生杂质,例如,杂质I会转化为衍生杂质II。



[0017] 为了满足盐酸罗沙替丁醋酸酯的质量研究要求,保证临床用药安全性,需要制备纯度较高的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)。

[0018] 本申请提供了一种高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的制备方法,包括:

[0019] (1) 将N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品转化为N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐;

[0020] (2) 将步骤(1)得到的所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐溶于水中,脱色,过滤,将滤液的pH调节为碱性,用萃取溶剂萃取、将萃取溶剂层浓缩,得到高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶。

[0021] 在本申请的实施例中,步骤(1)可以包括:将所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品溶于质子有机溶剂中,加入草酸的所述质子有机溶剂溶液(即由草酸和所述质子有机溶剂形成的溶液),析出固体,过滤,得到所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐。

[0022] 在本申请的实施例中,所述质子有机溶剂可以为醇,任选地,可以选自甲醇、乙醇、异丙醇和丁醇中的任意一种或多种。

[0023] 在本申请的实施例中,所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品与所述质子有机溶剂的重量比可以为1:2至5,例如,可以为1:2、1:3、1:4、1:5。

[0024] 在本申请的实施例中,所述草酸可以选自无水草酸和二水草酸中的任意一种或两种。

[0025] 在本申请的实施例中,所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品与所述草酸的重量比可以为1:0.15至0.4,例如,可以为1:0.15、1:0.2、1:0.25、1:0.3、1:0.35、1:0.4。

[0026] 在本申请的实施例中,将所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品转化为N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶草酸盐的温度(包括析晶温度)可以为40℃至70℃,例如,可以为40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃。

[0027] 在本申请的实施例中,步骤(2)中可以采用活性炭进行脱色。

[0028] 在本申请的实施例中,所述脱色的温度可以为20℃至50℃。

[0029] 在本申请的实施例中,所述将滤液的pH调至碱性采用的试剂可以为碱,所述碱可以选自氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂中的任意一种或多种。

[0030] 在本申请的实施例中,可以将所述滤液的pH调节为9至12,优选地调节为11至12。

[0031] 在本申请的实施例中,所述萃取溶剂可以选自二氯甲烷、甲苯和乙酸乙酯中的任意一种或多种。

[0032] 在本申请的实施例中,步骤(1)中采用的N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品可以通过下述方法制备得到:

[0033] 将3-(哌啶-1-甲基)苯酚加入甲苯和二甲基亚砜中,再加入3-氯丙胺盐酸盐和氢氧化钠,搅拌进行反应;待反应结束后,降温,加水稀释,分液,有机层减压蒸干,得到所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品。

[0034] 在本申请的实施例中,生成所述N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的反应的反应温度可以为90℃至110℃,例如,可以为90℃、95℃、100℃、105℃、110℃。

[0035] 在本申请的实施例中,所述3-(哌啶-1-甲基)苯酚、所述3-氯丙胺盐酸盐、所述氢氧化钠的重量比可以为1:0.78至0.95:0.9至1.2,例如,可以为1:0.82:1.04。

[0036] 在本申请的实施例中,所述3-(哌啶-1-甲基)苯酚、所述甲苯、所述二甲基亚砜的重量比可以为1:4至6:2.5至4,例如,可以为1:5:3。

[0037] 本申请还提供了一种高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶,通过如上所述的制备方法得到。

[0038] 在本申请的实施例中,在所述高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶中,杂质I N¹-[3-[3-(哌啶-1-基甲基)苯氧基]丙基]丙烷-1,3-二胺的含量可以在0.05%以下。

[0039] 本申请还提供了一种高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯的制备方法,包括:采用如上所述的高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶制备盐酸罗沙替丁醋酸酯。

[0040] 在本申请的实施例中,所述高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯的制备方法可以包括:在反应容器中加入所述高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶和反应溶剂,待搅拌均匀后降温,滴加乙酰氧基乙酰氯,滴加完毕后加入乙酸乙酯,

[0041] 搅拌析晶,过滤,干燥,得到盐酸罗沙替丁醋酸酯成品。

[0042] 在本申请的实施例中,所述反应溶剂可以选自二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯和四氢呋喃中的任意一种或多种。

[0043] 在本申请的实施例中,所述高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶与所述反应溶剂的重量比可以为1:5至15。

[0044] 在本申请的实施例中,所述高纯度N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶与所述乙酰氧基乙酰氯的重量比可以为1:0.5至0.65,例如,可以为1:0.5、1:0.55、1:0.6、1:0.65。

[0045] 在本申请的实施例中,在滴加乙酰氧基乙酰氯之前,可以将反应体系降温到-20℃至20℃,例如,可以降温到-20℃、-10℃、0℃、10℃、20℃。

[0046] 本申请还提供了一种高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯,通过如上所述的制备方法得到。

[0047] 在本申请的实施例中,在所述高纯度盐酸罗沙替丁醋酸酯中,2-(3-(2-乙酰氧基-N-(3-(3-(哌啶-1-甲基苯氧基)丙基)乙酰氨基)丙基)-2-乙酰氧乙酸乙酯(杂质II)的含量可以在0.05%以下。

[0048] 由于杂质I与中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶的物理化学性质相似,因此采用常规方法很难将杂质I从中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶中去除。而本申请的发明人采用特定的去除方法,使得中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶中的杂质I的含

量控制在0.05%以下,进而可以将杂质I的衍生杂质II在盐酸罗沙替丁醋酸酯成品中的含量控制在0.05%以下,从而提高了盐酸罗沙替丁醋酸酯的用药安全性。

[0049] 本申请的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述,并且,部分地从说明书中变得显而易见,或者通过实施本申请而了解。本申请的其他优点可通过在说明书以及附图中所描述的方案来实现和获得。

附图说明

[0050] 附图用来提供对本申请技术方案的理解,并且构成说明书的一部分,与本申请的实施例一起用于解释本申请的技术方案,并不构成对本申请技术方案的限制。

[0051] 图1-1是本申请对比例1制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的HPLC图及其一部分数据;

[0052] 图1-2是本申请对比例1制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的HPLC图的另一部分数据;

[0053] 图2是本申请对比例2制得的盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的HPLC图;

[0054] 图3是本申请实施例1制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的HPLC图;

[0055] 图4是本申请实施例1制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶精品的HPLC图;

[0056] 图5是本申请实施例1制得的盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的HPLC图;

[0057] 图6-1是本申请实施例2制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的HPLC图及其一部分数据;

[0058] 图6-2是本申请实施例2制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的HPLC图的另一部分数据;

[0059] 图7是本申请实施例2制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶精品的HPLC图;

[0060] 图8是本申请实施例2制得的盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的HPLC图;

[0061] 图9-1是本申请实施例3制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的HPLC图及其一部分数据;

[0062] 图9-2是本申请实施例3制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶粗品的HPLC图的另一部分数据;

[0063] 图10是本申请实施例3制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶精品的HPLC图;

[0064] 图11是本申请实施例3制得的盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的HPLC图;

[0065] 图12是本申请实施例4制得的杂质I的HPLC图;

[0066] 图13是本申请实施例4制得的杂质I的Ms图;

[0067] 图14是本申请实施例4制得的杂质I的¹H-NMR图。

具体实施方式

[0068] 为使本申请的目的、技术方案和优点更加清楚明白,下文中将结合附图对本申请

的实施例进行详细说明。需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互任意组合。

[0069] 以下实施例和对比例中所采用的主要原料、试剂及溶剂均为市售化学纯或分析纯产品,未经纯化直接使用。

[0070] 中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)检测的色谱条件

[0071] 色谱柱:十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent XDB-C18,4.6mm×250mm,5μm)

[0072] 柱温:30℃;

[0073] 流速:1.0ml/min;

[0074] 波长:274nm;

[0075] 进样量:10μl;

[0076] 流动相A:取1000ml 0.05mol/L的乙酸铵溶液,加1.0ml三乙胺,再用磷酸调节pH至5.0而成;

[0077] 流动相B:100%甲醇;

[0078] 洗脱程序:

[0079]

时间(min)	流动相A(体积%)	流动相B(体积%)
0	95	5
10	95	5
30	40	60
40	40	60
40.1	95	5
50	95	5

[0080] 盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的检测条件

[0081] 色谱柱:十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 250mm×4.6mm,5μm)

[0082] 柱温:30℃;

[0083] 流速:1.0ml/min;

[0084] 波长:274nm;

[0085] 进样量:10μl;

[0086] 洗脱程序:

[0087]

时间(min)	流动相A(体积%)	流动相B(体积%)
0	95	5

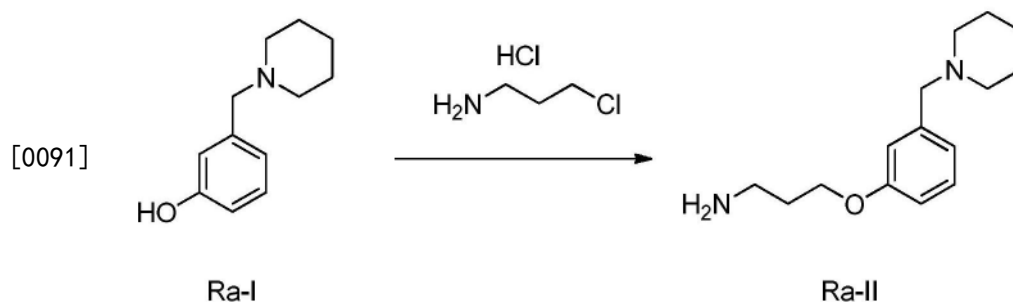
[0088]

10	95	5
30	40	60
40	30	60
40.1	95	5
50	95	5

[0089] 流动相A:乙酸铵缓冲液(称取3.85g乙酸铵加入到1000ml纯化水中溶解,加三乙胺

1.0ml,用磷酸调pH至5.00);流动相B:100%甲醇。

[0090] 反应路线



[0092] 对比例1:中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的合成

[0093] 于反应瓶中加入64.3g化合物3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I),加入321.5g甲苯、192.9g二甲基亚砜(DMSO)、52.7g 3-氯丙胺盐酸盐,搅拌溶清,溶清后加入66.8g氢氧化钠固体,升温到90℃至100℃搅拌反应2小时,加入321.5g纯化水搅拌10分钟,分液,保留甲苯层浓缩至干,得盐酸罗沙替丁醋酸酯中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)(纯度95.19%,收率92.4%,杂质I含量4.11%)。

[0094] 对比例2:盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的合成

[0095] 于反应瓶中加入对比例1制得的中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)20.0g、二氯甲烷200.0g;恒压滴液漏斗中加入乙酰氧基乙酰氯11.0g、二氯甲烷40.0g,在氮气置换并保护条件下,控温-5℃至5℃将恒压滴液漏斗中的乙酰氧基乙酰氯的二氯甲烷溶液滴加至反应瓶中,滴加完毕后搅拌1h,加入乙酸乙酯200.0g,继续搅拌1h,过滤,滤饼用40.0g乙酸乙酯淋洗,得白色固体24.6g,即盐酸罗沙替丁醋酸酯成品(纯度97.14%,收率79.4%,杂质II含量0.70%)。

[0096] 实施例1

[0097] 1)3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I)的制备

[0098] 于反应瓶中加入间羟基苯甲醛100.0g、N,N-二甲基甲酰胺150g,将反应瓶中的物料控制在30℃以下向其中滴加六氢吡啶140.0g,滴加完毕后,将反应瓶中的物料控制在40℃以下向其中滴加甲酸100.0g,滴加完毕后,升温至100℃保温反应,TLC监控反应至原料斑点消失(展开剂石油醚:乙酸乙酯=3:1,体积比),反应完毕后,加1L水稀释,氢氧化钠调节pH为11至12,抽滤,水洗,干燥得中间体3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I)148.8g(收率95%,纯度99.51%)。

[0099] 2)N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)粗品的制备

[0100] 于反应瓶中加入57.8g步骤1)制得的3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I)、289.0g甲苯、173.4g二甲基亚砜、47.4g 3-氯丙胺盐酸盐,搅拌溶清,溶清后加入60.1g氢氧化钠固体,升温到90℃至100℃搅拌反应2小时,加入289.0g纯化水搅拌10分钟,分液,保留甲苯层浓缩至干,得N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)粗品的油状物70.40g(收率93.8%,纯度95.44%,杂质I含量4.21%)。

[0101] 3)N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的精制

[0102] 于反应瓶中加入步骤2)得到的产物50.0g、150.0g无水乙醇,开启搅拌,将反应瓶中的物料控制在55℃至65℃向其中滴加由50.0g无水乙醇和9.0g无水草酸形成的溶液,滴

毕降温到10℃至20℃后过滤,收集滤饼;将滤饼溶于500.0ml水中,加入5.0g活性炭室温脱色1h后过滤,收集滤液,将滤液转至瓶中滴加质量分数为10%的氢氧化钠溶液,调pH为11至12,加入173.4g甲苯后室温搅拌20min,分液,收集甲苯层并浓缩至干,得中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)精品(收率90.2%,纯度99.94%,杂质I未检出)。

[0103] 4) 盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的制备

[0104] 于反应瓶中加入步骤3)制得的N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)精品40.0g、二氯甲烷200.0g;恒压滴液漏斗中加入乙酰氧基乙酰氯22.0g、二氯甲烷40.0g,在氮气置换并保护条件下,控温-5℃至5℃将恒压滴液漏斗中的乙酰氧基乙酰氯的二氯甲烷溶液滴加至反应瓶中,滴加完毕后搅拌1h,加入乙酸乙酯200.0g,继续搅拌1h,过滤,滤饼用80.0g乙酸乙酯淋洗,得白色固体57.0g,即盐酸罗沙替丁醋酸酯成品(收率92.1%,纯度99.86%,杂质II未检出)。

[0105] 实施例2

[0106] 1) 3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I)的制备

[0107] 于反应瓶中加入间羟基苯甲醛500.0g、N,N-二甲基甲酰胺750g,将反应瓶中的物料控制在30℃以下向其中滴加六氢吡啶700.0g,滴加完毕后,将反应瓶中的物料控制在50℃以下向其中滴加甲酸500.0g,滴加完毕后,升温至100℃保温反应,TLC监控反应至原料斑点消失(展开剂石油醚:乙酸乙酯=3:1,体积比),反应完毕后,加5L水稀释,氢氧化钠调节pH为11至12,抽滤,水洗,干燥得中间体3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I)736.4g(收率94.4%,纯度99.55%)。

[0108] 2) N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)粗品的制备

[0109] 于反应瓶中加入500.0g步骤1)制得的3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I)、2500.0g甲苯、1500.0g二甲基亚砜、410.0g 3-氯丙胺盐酸盐,搅拌溶清,溶清后加入519.0g氢氧化钠固体,升温到100℃搅拌反应2小时,加入2500.0g纯化水搅拌10分钟,分液,保留甲苯层浓缩至干,得N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)粗品(收率92.7%,纯度95.61%,杂质I含量4.12%)。

[0110] 3) N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的精制

[0111] 于反应瓶中加入步骤2)得到的产物500.0g、1500.0g甲醇,开启搅拌,将反应瓶中的物料控制在55℃至60℃向其中滴加由500.0g甲醇和100.0g无水草酸形成的溶液,滴毕降温到10℃至20℃后过滤,收集滤饼,将滤饼溶于5000ml水中,未溶清,滴加150ml工业盐酸,溶清,加入50.0g活性炭室温脱色1h后过滤,收集滤液,将滤液转至瓶中滴加质量分数为10%的氢氧化钠溶液,调pH为11至12,加入1500.0g二氯甲烷后室温搅拌20min,分液,收集二氯甲烷层并浓缩至干,得中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)精品(收率93.7%,纯度99.96%,杂质I未检出)。

[0112] 4) 盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的制备

[0113] 于反应瓶中加入步骤3)制得的N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)精品200.0g、二氯甲烷2000.0g;恒压滴液漏斗中加入乙酰氧基乙酰氯110.0g、二氯甲烷400.0g,在氮气置换并保护条件下,控温-5℃至5℃将恒压滴液漏斗中的乙酰氧基乙酰氯的二氯甲烷溶液滴加至反应瓶中,滴加完毕后搅拌1h,加入乙酸乙酯2000.0g,继续搅拌1h,过滤,滤饼用400.0g乙酸乙酯淋洗,得白色固体289.2g,即盐酸罗沙替丁醋酸酯成品(收率93.4%,

纯度99.80%,杂质II未检出)

[0114] 实施例3

[0115] 1) N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)粗品的制备

[0116] 于反应瓶中加入50.0g化合物3-(哌啶-1-甲基)苯酚(Ra-I,按实施例1中步骤1)的制备方法制备)、300.0g甲苯、200.0g二甲基亚砜、40.8g 3-氯丙胺盐酸盐,搅拌溶清,溶清后加入52g氢氧化钠固体,升温到100℃搅拌反应2小时,加入250.0g纯化水搅拌10分钟,分液,保留甲苯层浓缩至干,得N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)粗品(收率93.1%,纯度95.53%,杂质I含量4.15%)。

[0117] 2) N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)的精制

[0118] 于反应瓶中加入步骤1)得到的产物50.0g、250.0g异丙醇,开启搅拌,将反应瓶中的物料控制在55℃至60℃向其中滴加由50.0g异丙醇和10.0g无水草酸形成的溶液,滴毕降温到10℃至20℃后过滤,收集滤饼,将滤饼溶于500ml水中,未溶清,滴加15ml工业盐酸,溶清,加入5.0g活性炭室温脱色1h后过滤,收集滤液,将滤液转至瓶中滴加质量分数为10%的氢氧化钠溶液,调pH为11至12,加入150.0g二氯甲烷后室温搅拌20min,分液,收集二氯甲烷层并浓缩至干,得中间体N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)精品(收率91.4%,纯度99.95%,杂质I未检出)。

[0119] 3) 盐酸罗沙替丁醋酸酯成品的制备

[0120] 于反应瓶中加入步骤2)制得的N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II)精品20.0g、二氯甲烷200.0g;恒压滴液漏斗中加入乙酰氧基乙酰氯11.0g、二氯甲烷40.0g,在氮气置换并保护条件下,控温-5℃至5℃将恒压滴液漏斗中的乙酰氧基乙酰氯的二氯甲烷溶液滴加至反应瓶中,滴加完毕后搅拌1h,加入丙酮200.0g,继续搅拌1h,过滤,滤饼用40.0g丙酮淋洗,得白色固体28.1g,即盐酸罗沙替丁醋酸酯成品(收率90.7%,纯度99.86%,杂质II未检出)。

[0121] 实施例4

[0122] 1) N¹-(3-(3-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺(杂质I)的制备

[0123] 于反应瓶中加入10.0g化合物N-[3-(3-氨基丙氧基)-苄基]哌啶(Ra-II,按照实施例1中步骤3)的制备方法制备)精品、50.0g甲苯、30.0g二甲基亚砜、16.4g 3-氯丙胺盐酸盐,搅拌溶清,溶清后加入20.8g氢氧化钠固体,升温到100℃搅拌反应2小时,加入50.0g纯化水搅拌10分钟,分液,保留甲苯层浓缩至干,经柱层析纯化,二氯甲烷/甲醇洗脱得N¹-(3-(3-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺(杂质I)8.3g(纯度97.99%)。

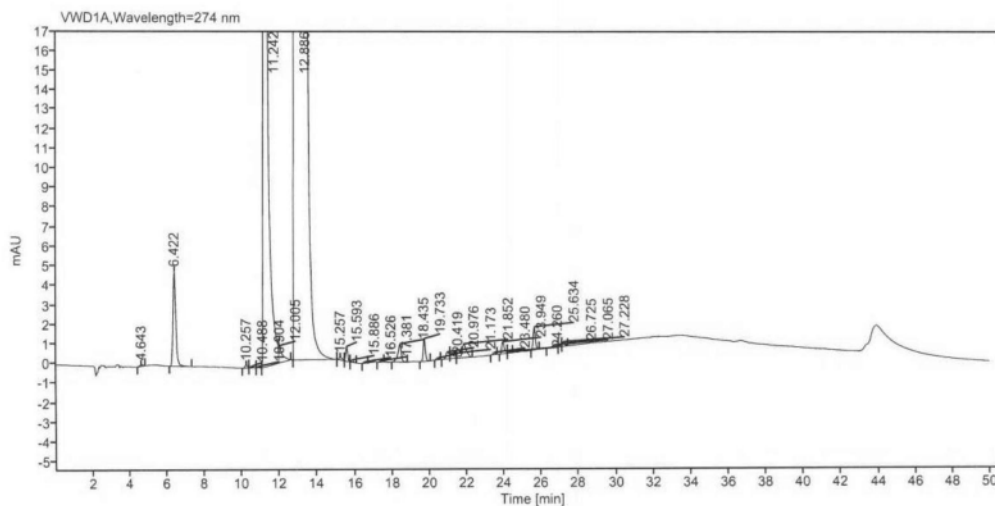
[0124] 2) 杂质II的制备

[0125] 于反应瓶中加入步骤1)制得的N¹-(3-(3-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺(杂质I)4.0g、二氯甲烷40.0g;恒压滴液漏斗中加入乙酰氧基乙酰氯11.0g、二氯甲烷40.0g,在氮气置换并保护条件下,控温-5℃至5℃将恒压滴液漏斗中的乙酰氧基乙酰氯的二氯甲烷溶液滴加至反应瓶中,滴加完毕后搅拌1h,柱层析,二氯甲烷/甲醇洗脱得2-(3-(2-乙酰氧基-N-(3-(3-(哌啶-1-甲基苯氧基)丙基)乙酰氨基)丙基)-2-乙酰氧乙酸乙酯(杂质II)1.3g。

[0126] 虽然本申请所揭露的实施方式如上,但所述的内容仅为便于理解本申请而采用的实施方式,并非用以限定本申请。任何本申请所属领域内的技术人员,在不脱离本申请所揭

露的精神和范围的前提下,可以在实施的形式及细节上进行任何的修改与变化,但本申请的专利保护范围,仍须以所附的权利要求书所界定的范围为准。

Single Injection Report		Agilent Technologies	
Sequence Name:	20210907-R-01 20210907 112445	Project Name:	Ra(Research)
Data file:	S-Ra-II-210905-1-10.dx	Operator:	wuyuxiang
Sample name:	S-Ra-II-210905-1	Injection date:	2021-09-07 19:17:31+08:00
Instrument:	QC01352	Location:	P1-B-9
Inj. volume:	10.0	Last Modified By:	wuyuxiang
Acq. method:	Ra-R-RD15.amx	Last Modified Date:	2021-09-08 08:32:07+08:00
Processing method:	*Ra-R-RD-Sample03.pmx	Description:	LC-111
Result Set Version:	2021-0908-0032-08082		



Signal: VWD1A,Wavelength=274 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%
4.643	BB	0.410	0.8550	0.0716	0.0043
6.422	BB	1.180	51.5764	4.8691	0.2595
10.257	BV	0.352	1.4569	0.1480	0.0073
10.488	VB	0.387	0.8576	0.0629	0.0043
10.904	BB	0.288	0.6908	0.0822	0.0035
11.242	BV	0.904	816.8503	67.0649	4.1093
12.005	VB	0.641	11.8905	0.8874	0.0598
12.886	BB	2.342	18921.2178	921.8563	95.1869
15.257	BV	0.395	1.7817	0.1358	0.0090
15.593	VB	0.305	5.3974	0.7589	0.0272
15.886	BB	0.326	0.8711	0.1233	0.0044
16.526	BB	0.313	0.5329	0.0688	0.0027
17.381	BB	0.355	0.5061	0.0537	0.0025

图1-1

Single Injection Report					 Agilent Technologies
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%
18.435	BB	0.837	11.7893	0.9328	0.0593
19.733	BB	0.543	8.7810	1.1681	0.0442
20.419	BB	0.317	0.7738	0.0939	0.0039
20.976	BV	0.447	4.1484	0.3531	0.0209
21.173	VV	0.347	3.5627	0.2519	0.0179
21.852	VB	0.854	12.0912	0.7063	0.0608
23.480	BB	0.338	0.8994	0.1085	0.0045
23.949	BV	0.427	6.0710	0.6178	0.0305
24.260	VB	0.280	0.6936	0.0779	0.0035
25.634	BB	0.429	9.6342	1.1877	0.0485
26.725	BV	0.618	1.9827	0.1252	0.0100
27.065	VV	0.195	0.8947	0.1247	0.0045
27.228	VB	0.320	2.1512	0.2427	0.0108
		Sum	19877.96		

图1-2

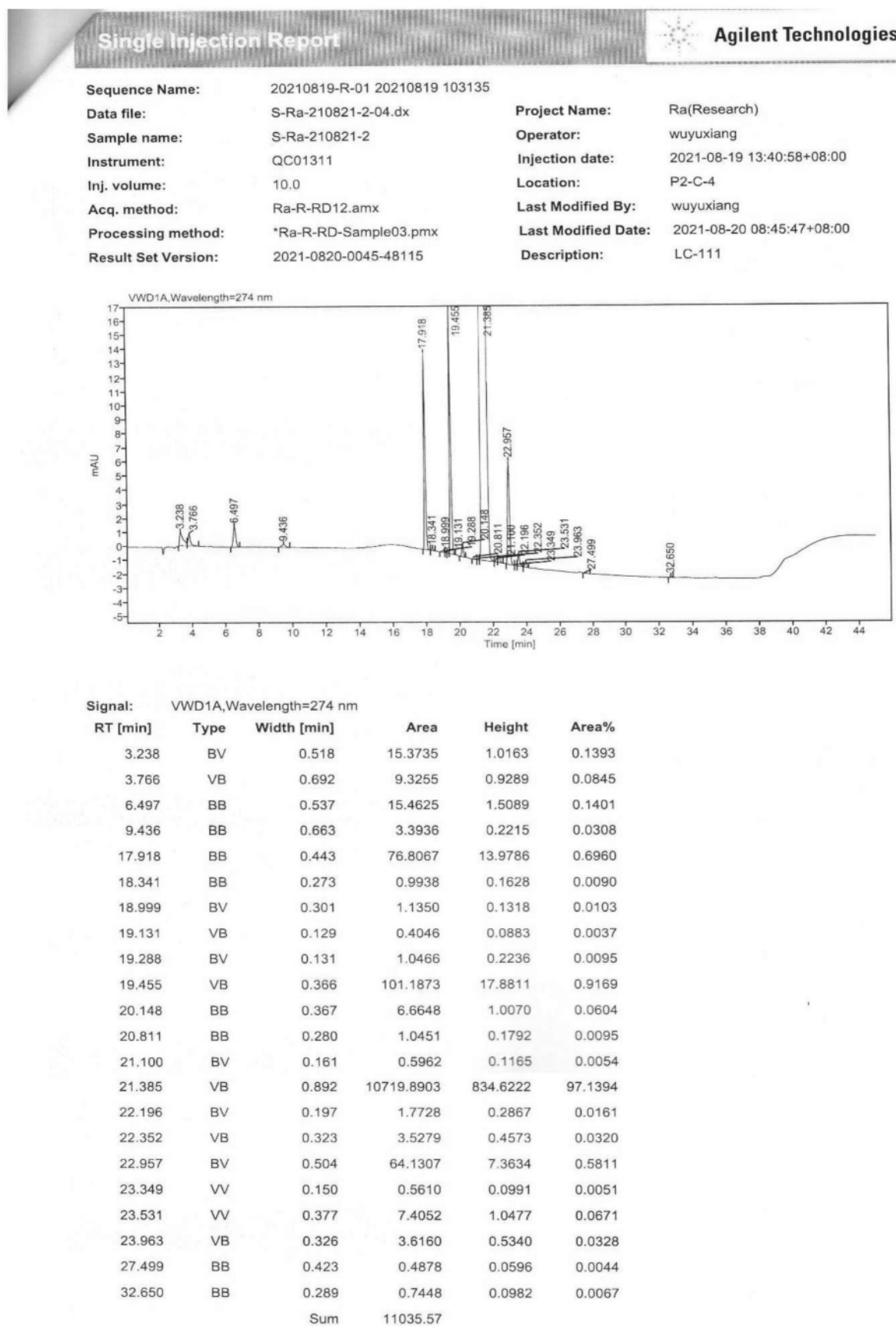


图2

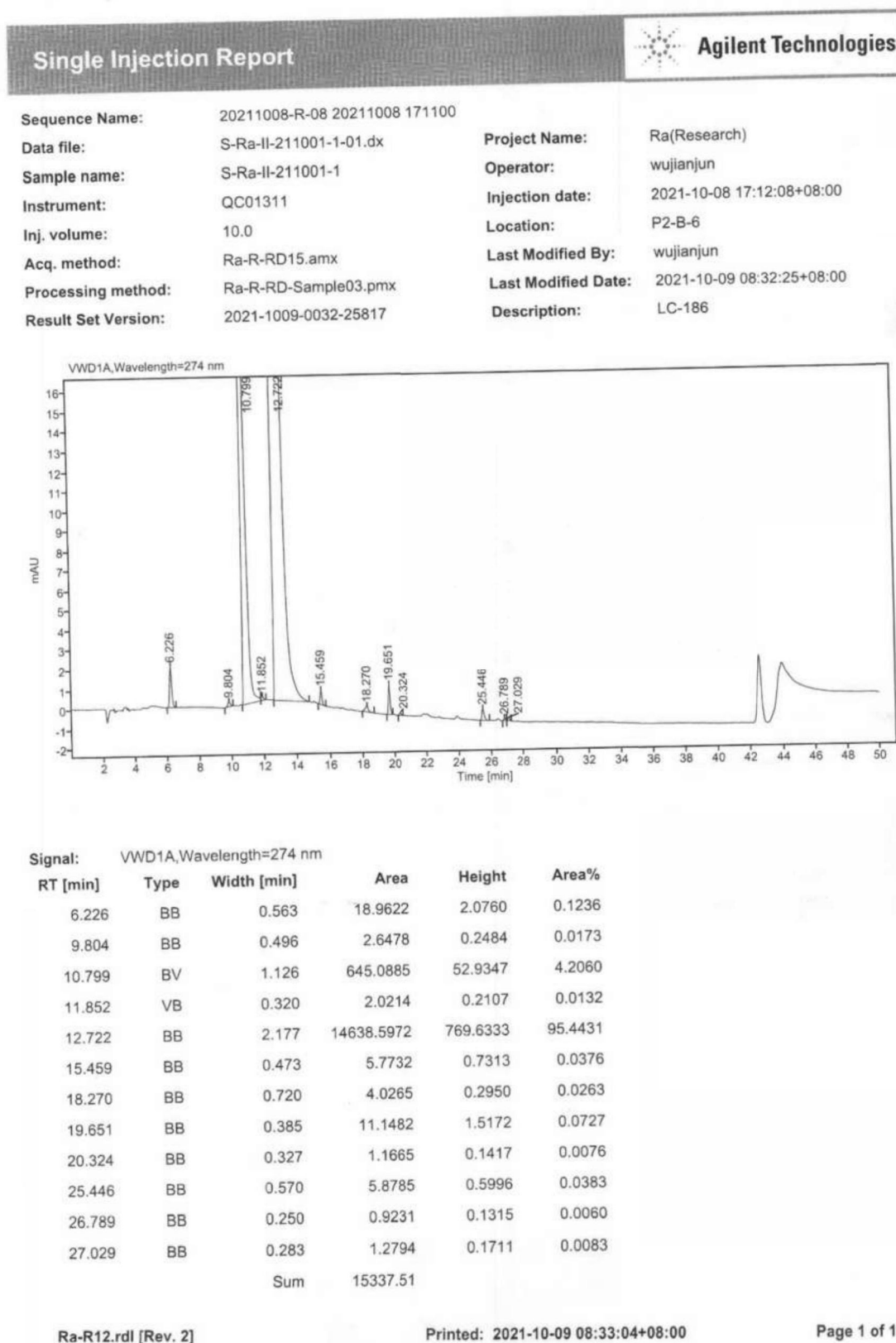


图3

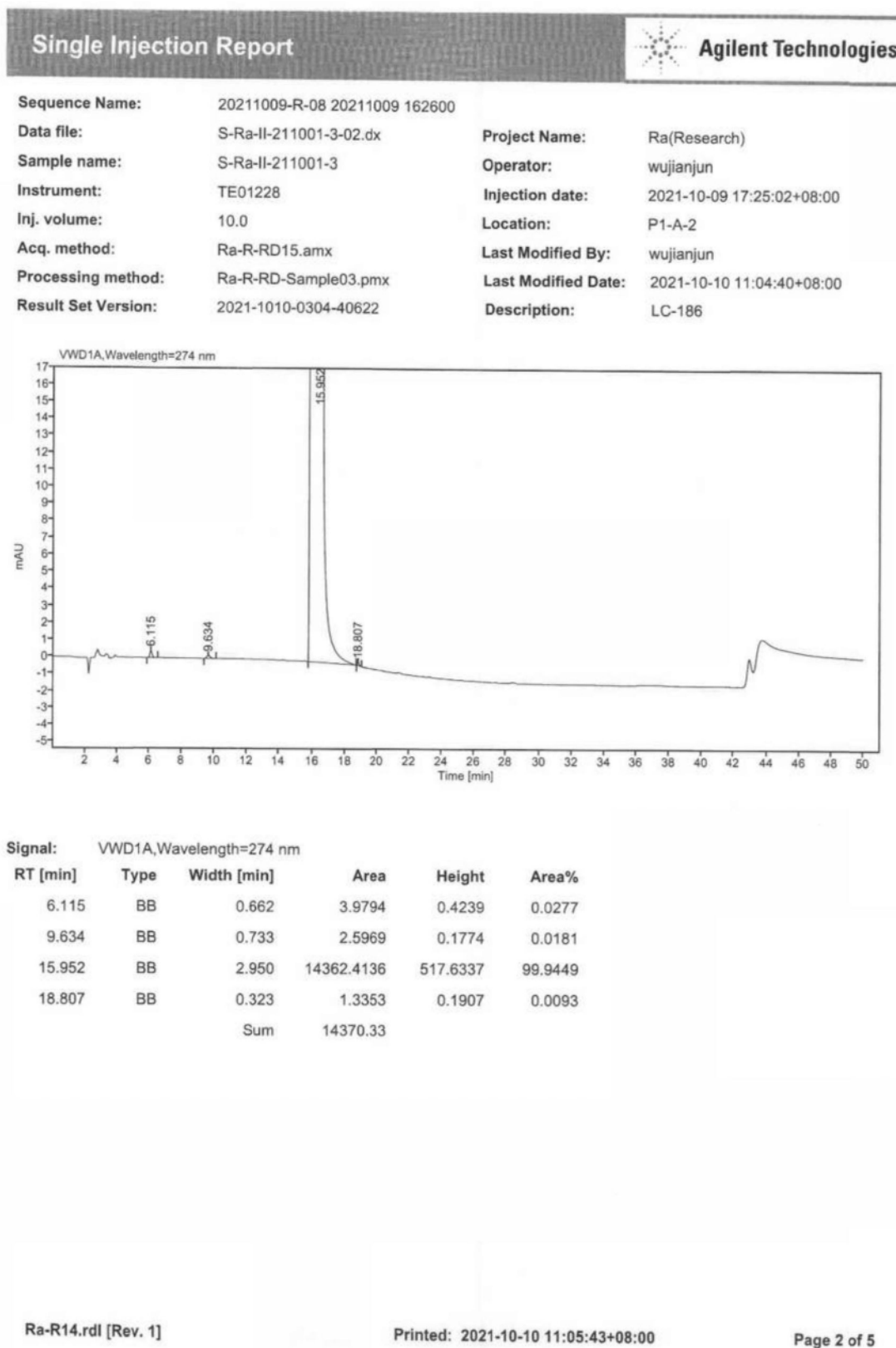


图4

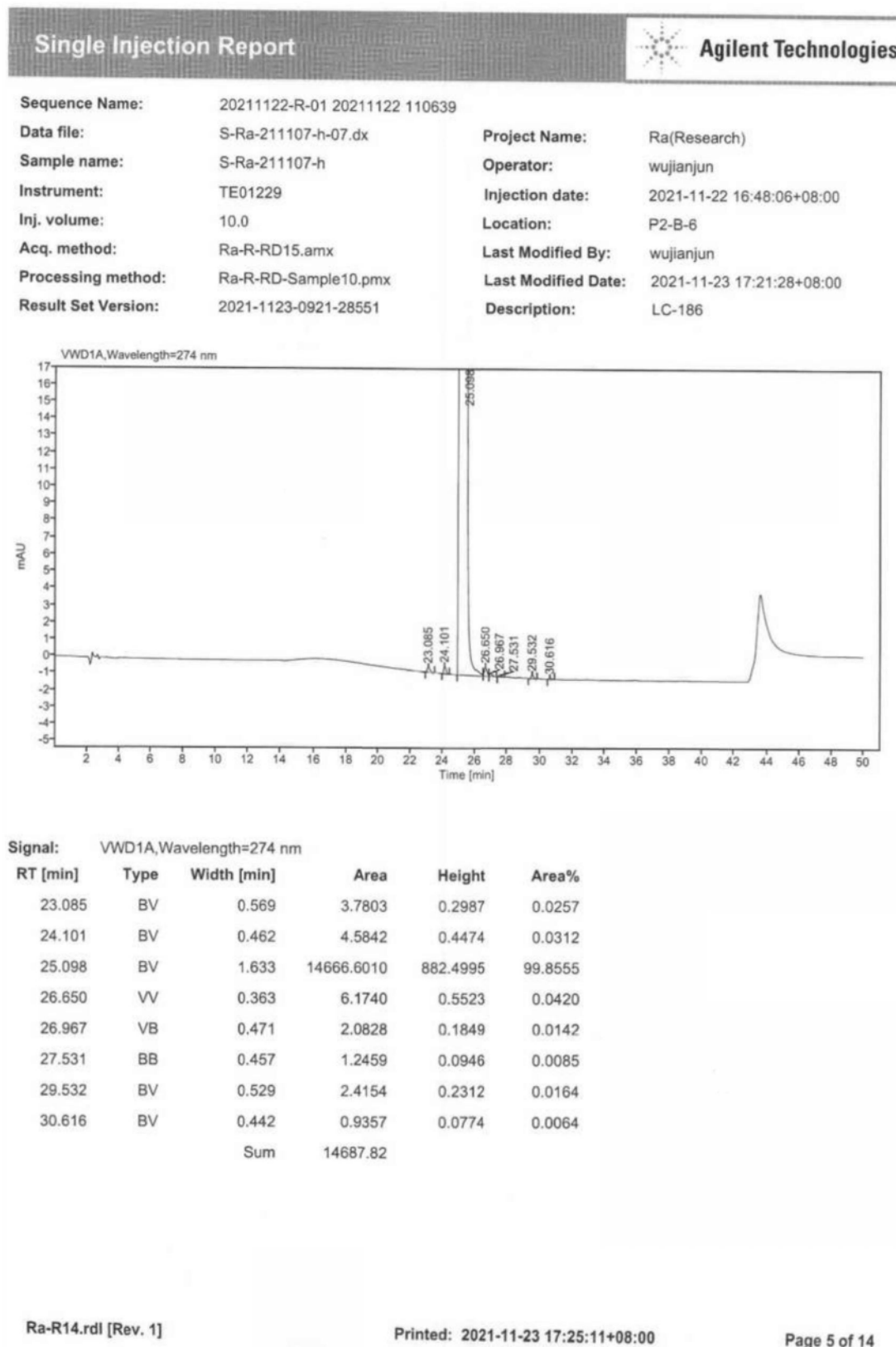


图5

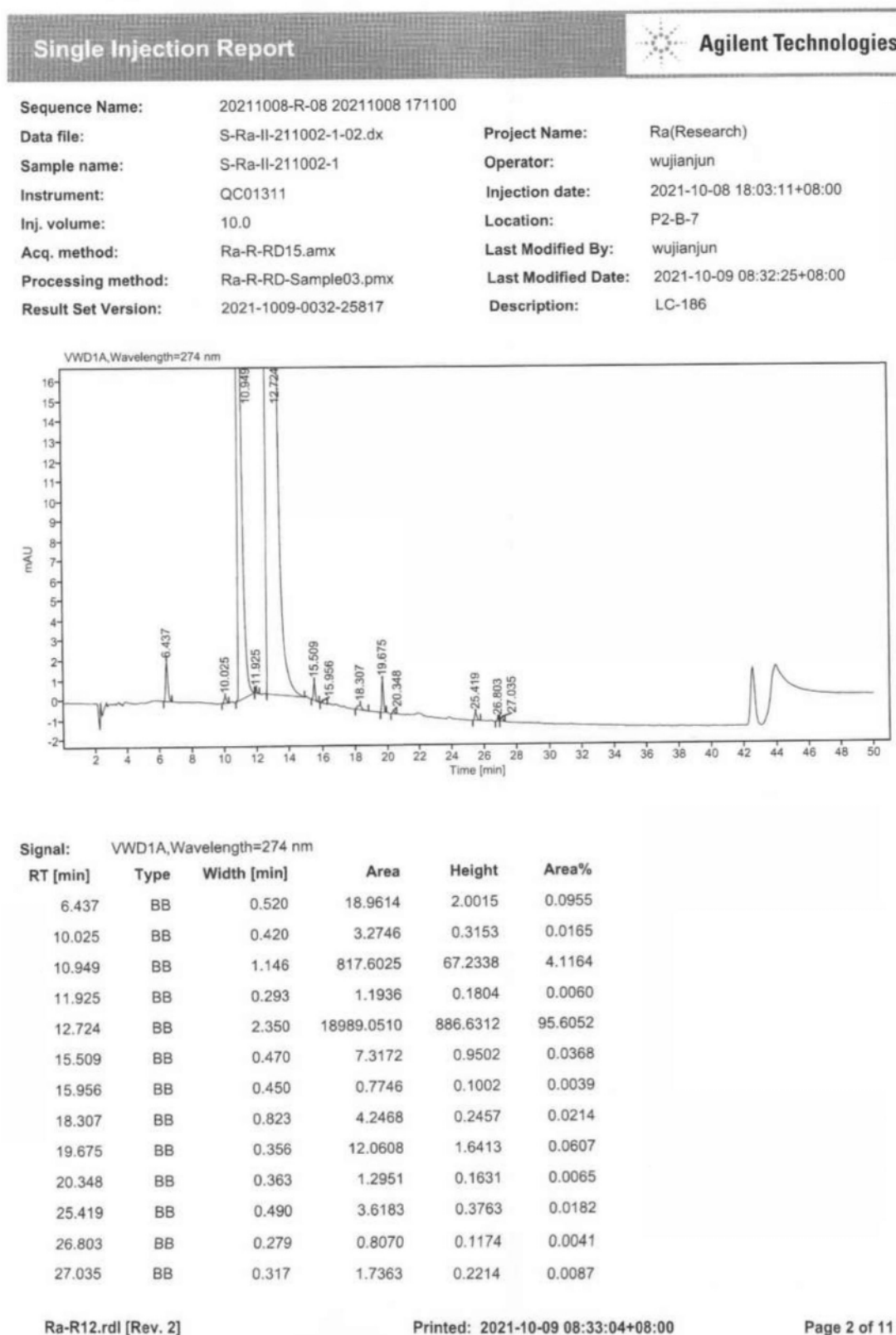


图6-1

Single Injection Report						 Agilent Technologies
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	
Sum			19861.94			

图6-2

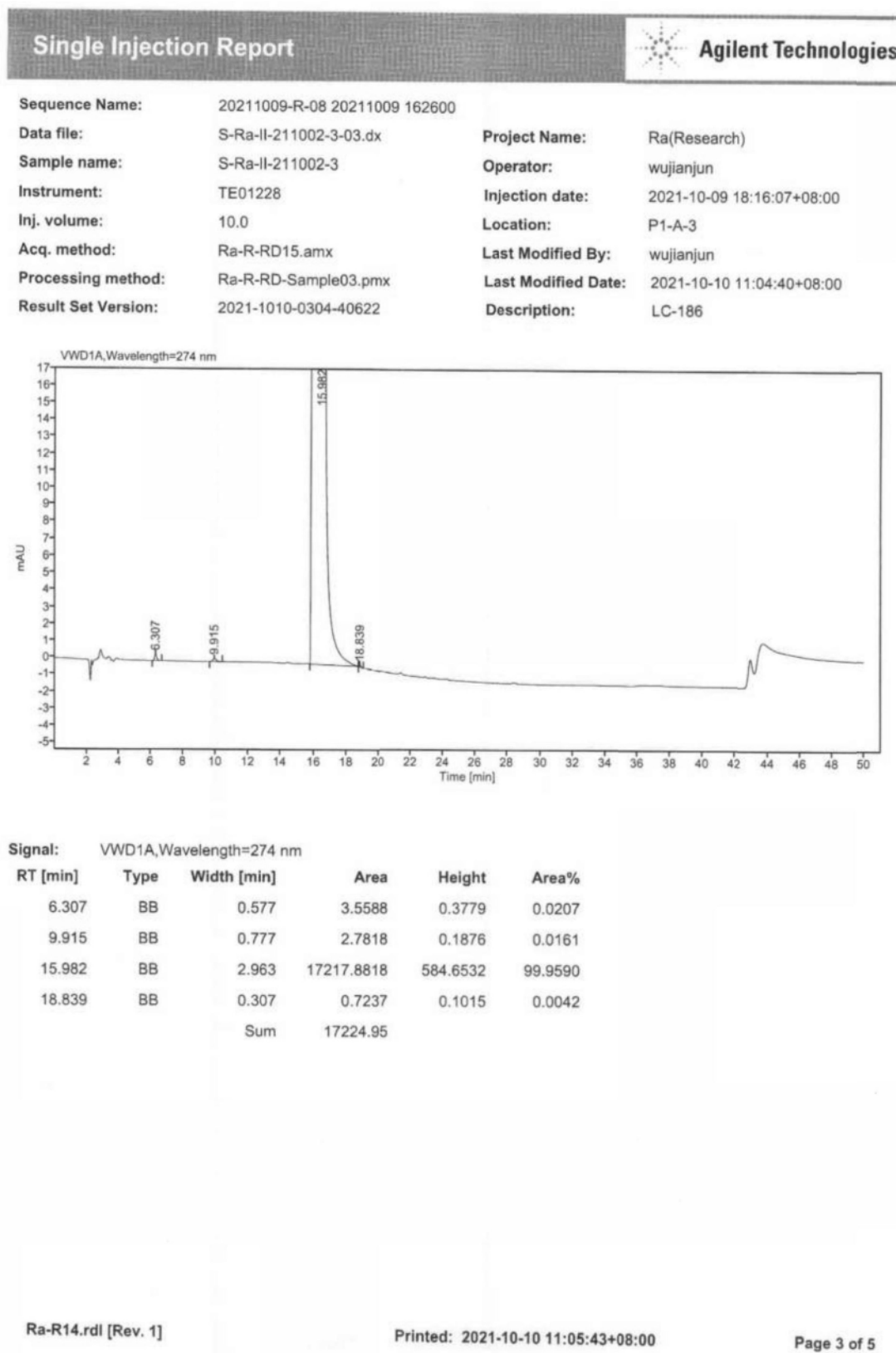


图7

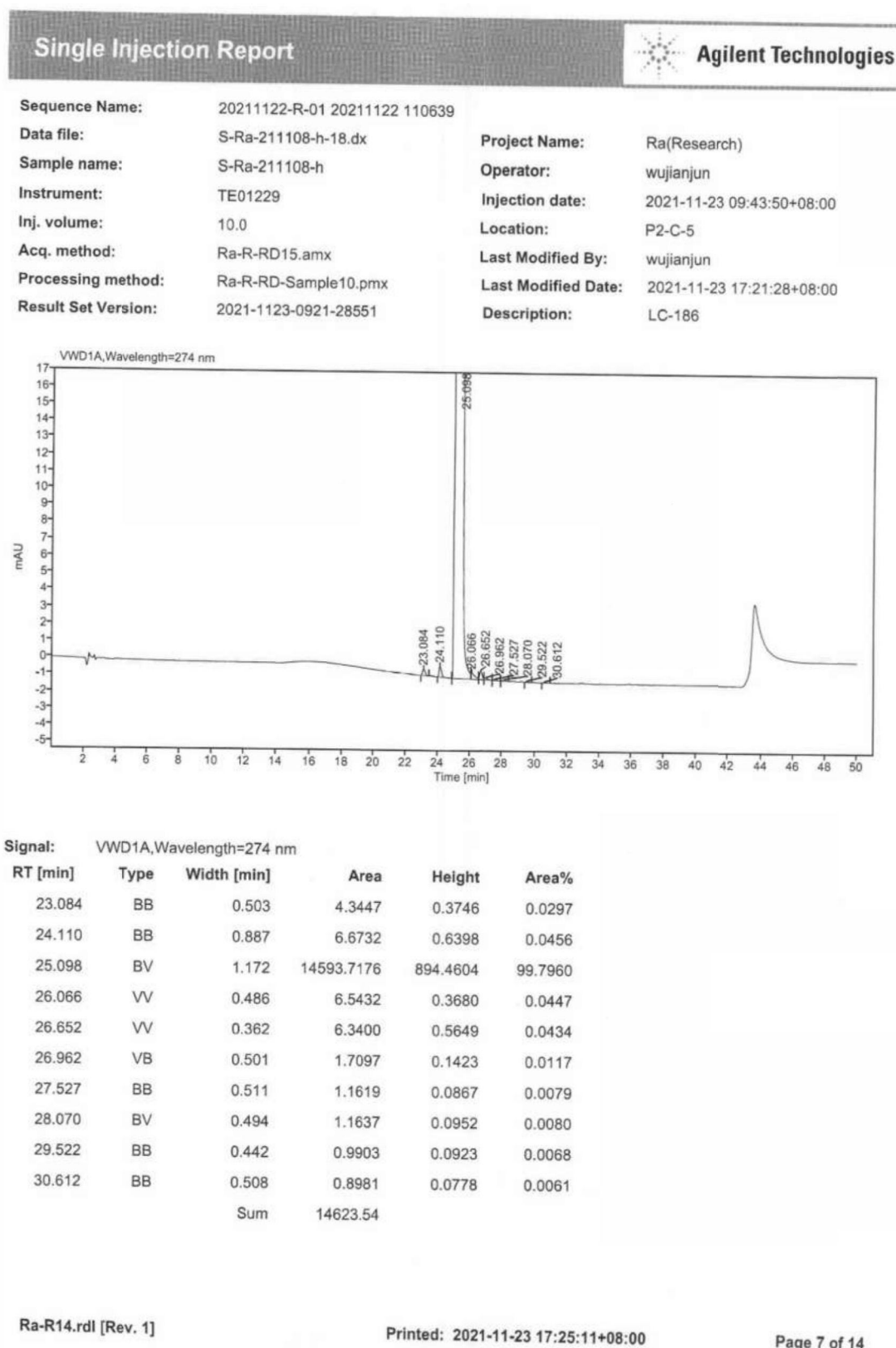
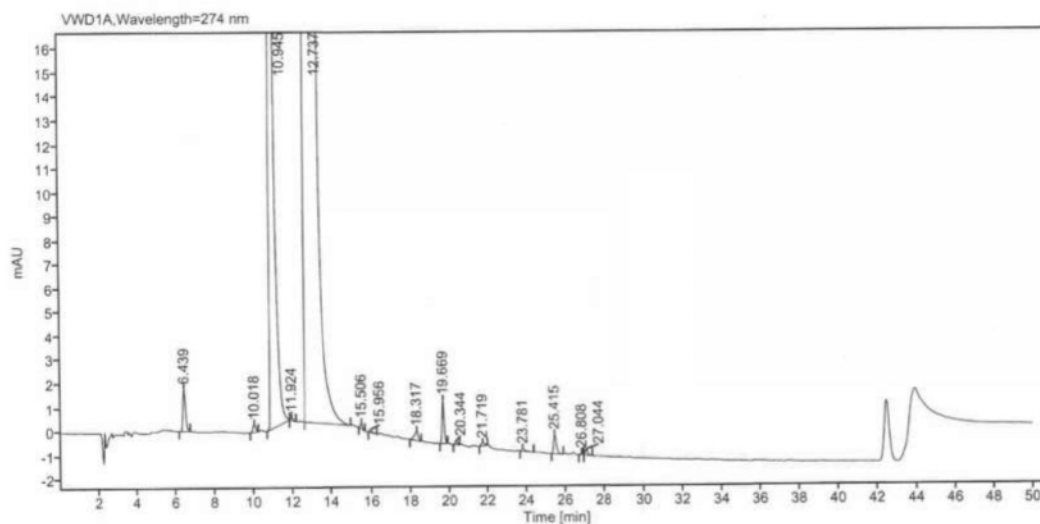


图8

Single Injection Report		Agilent Technologies	
Sequence Name:	20211008-R-08 20211008 171100	Project Name:	Ra(Research)
Data file:	S-Ra-II-211003-1-03.dx	Operator:	wujianjun
Sample name:	S-Ra-II-211003-1	Injection date:	2021-10-08 18:54:15+08:00
Instrument:	QC01311	Location:	P2-B-8
Inj. volume:	10.0	Last Modified By:	wujianjun
Acq. method:	Ra-R-RD15.amx	Last Modified Date:	2021-10-09 08:32:25+08:00
Processing method:	Ra-R-RD-Sample03.pmx	Description:	LC-186
Result Set Version:	2021-1009-0032-25817		



Signal: VWD1A,Wavelength=274 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%
6.439	BB	0.552	16.7614	1.7789	0.0891
10.018	BB	0.410	3.4556	0.3363	0.0184
10.945	BB	1.142	781.0401	64.2188	4.1532
11.924	BB	0.327	1.1927	0.1696	0.0063
12.737	BB	2.393	17966.2196	857.9056	95.5347
15.506	BB	0.320	1.9124	0.2495	0.0102
15.956	BB	0.430	1.0441	0.1200	0.0056
18.317	BB	0.587	5.4302	0.4123	0.0289
19.669	BB	0.393	13.4865	1.8337	0.0717
20.344	BB	0.313	1.3421	0.1820	0.0071
21.719	BB	0.398	1.7104	0.1368	0.0091
23.781	BB	0.693	1.5228	0.1246	0.0081
25.415	BB	0.623	8.0373	0.8203	0.0427

Ra-R12.rdl [Rev. 2]

Printed: 2021-10-09 08:33:04+08:00

Page 4 of 11

图9-1

Single Injection Report					 Agilent Technologies
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%
26.808	BB	0.260	0.7410	0.0992	0.0039
27.044	BB	0.433	2.0714	0.2574	0.0110
		Sum	18805.97		

图9-2

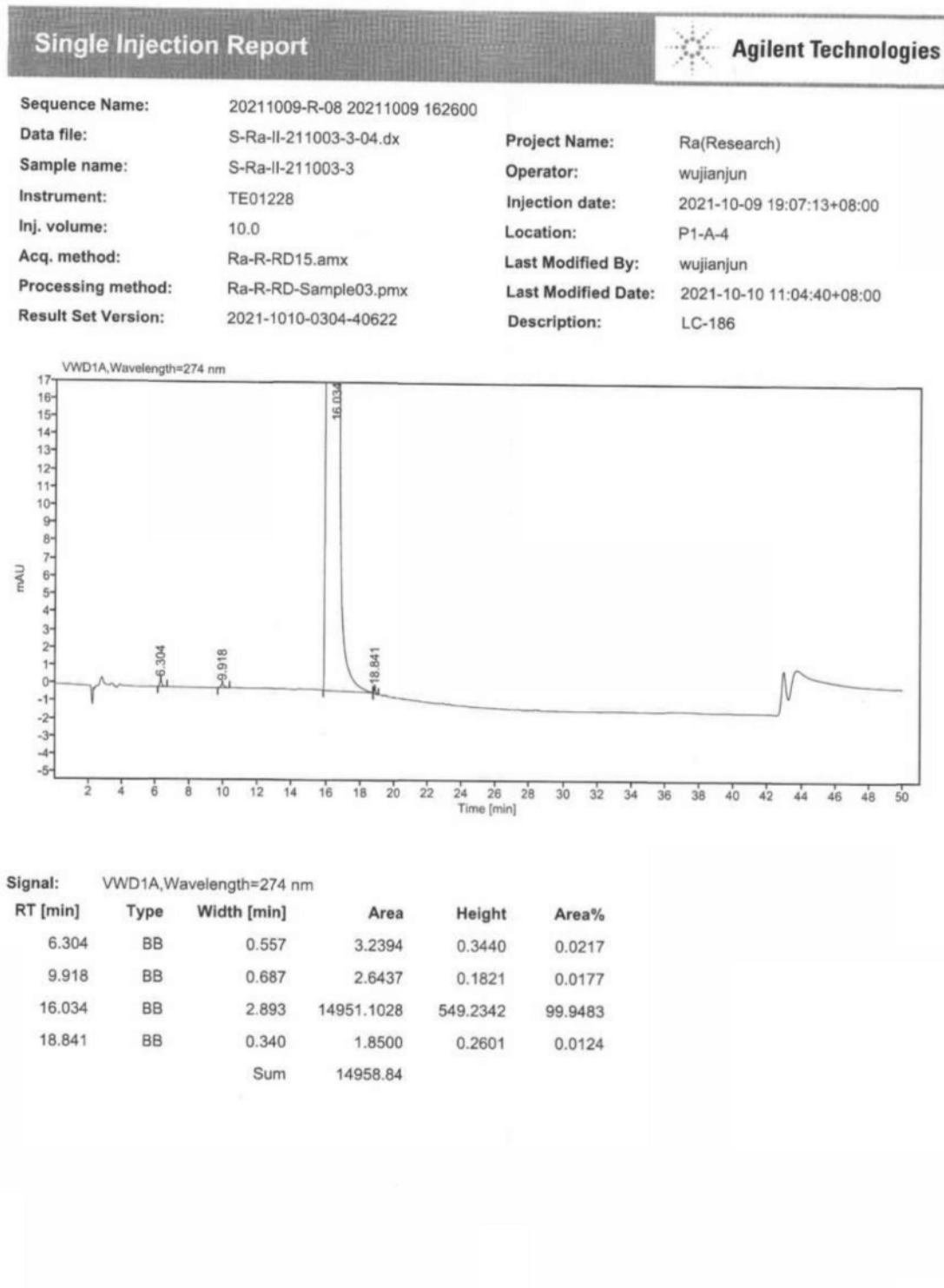
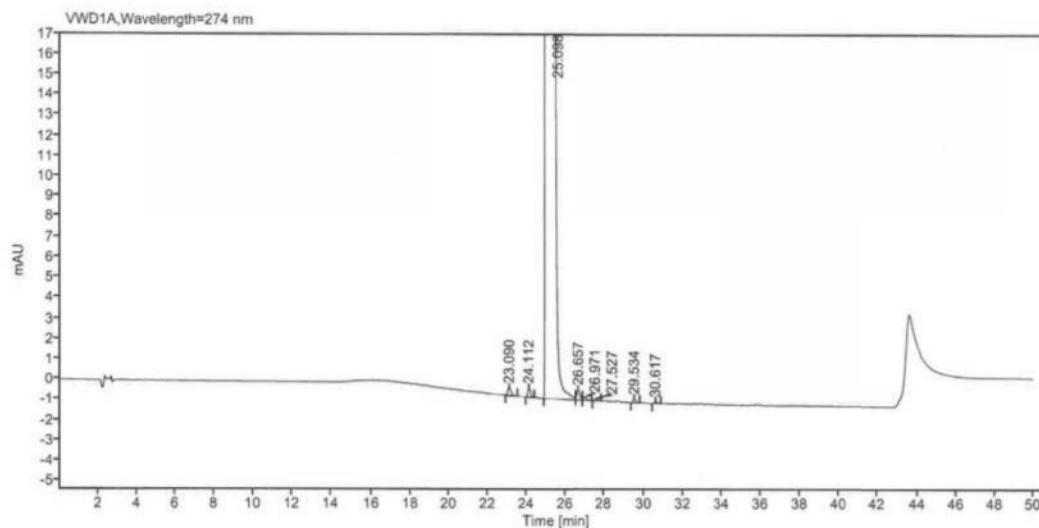


图10

Single Injection Report		Agilent Technologies	
Sequence Name:	20211122-R-01 20211122 110639		
Data file:	S-Ra-211109-h-22.dx	Project Name:	Ra(Research)
Sample name:	S-Ra-211109-h	Operator:	wujianjun
Instrument:	TE01229	Injection date:	2021-11-23 13:15:08+08:00
Inj. volume:	10.0	Location:	P2-C-9
Acq. method:	Ra-R-RD15.amx	Last Modified By:	wujianjun
Processing method:	Ra-R-RD-Sample10.pmx	Last Modified Date:	2021-11-23 17:21:28+08:00
Result Set Version:	2021-1123-0921-28551	Description:	LC-186



Signal: VWD1A,Wavelength=274 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%
23.090	BV	0.616	4.7250	0.3799	0.0321
24.112	BV	0.447	4.7276	0.4597	0.0321
25.098	BV	1.644	14690.4172	903.3207	99.8571
26.657	VV	0.360	5.7009	0.4990	0.0388
26.971	VB	0.476	1.7219	0.1407	0.0117
27.527	BB	0.447	1.1936	0.0911	0.0081
29.534	BB	0.450	1.9830	0.1917	0.0135
30.617	BB	0.453	0.9708	0.0840	0.0066
Sum			14711.44		

图11

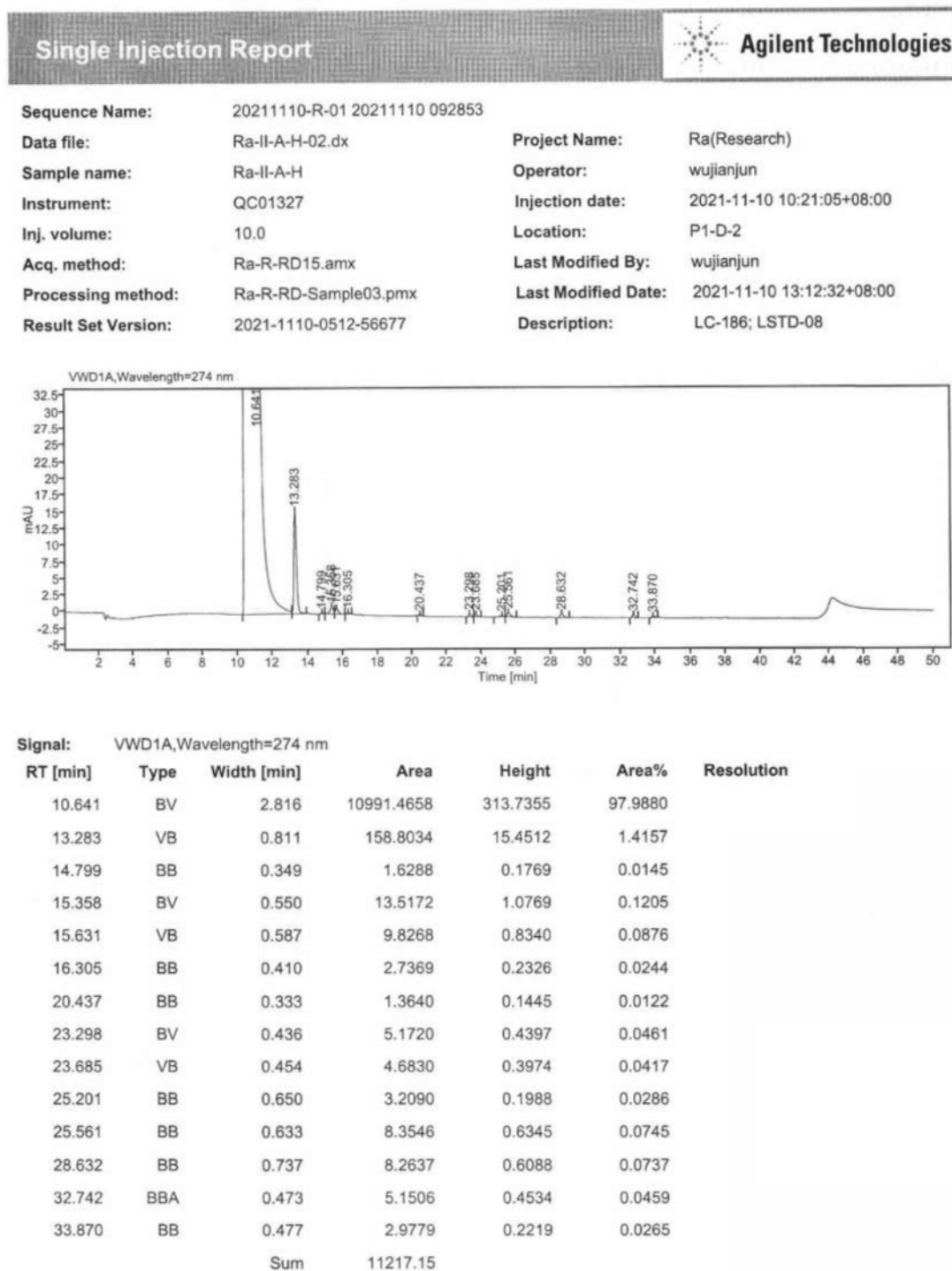


图12

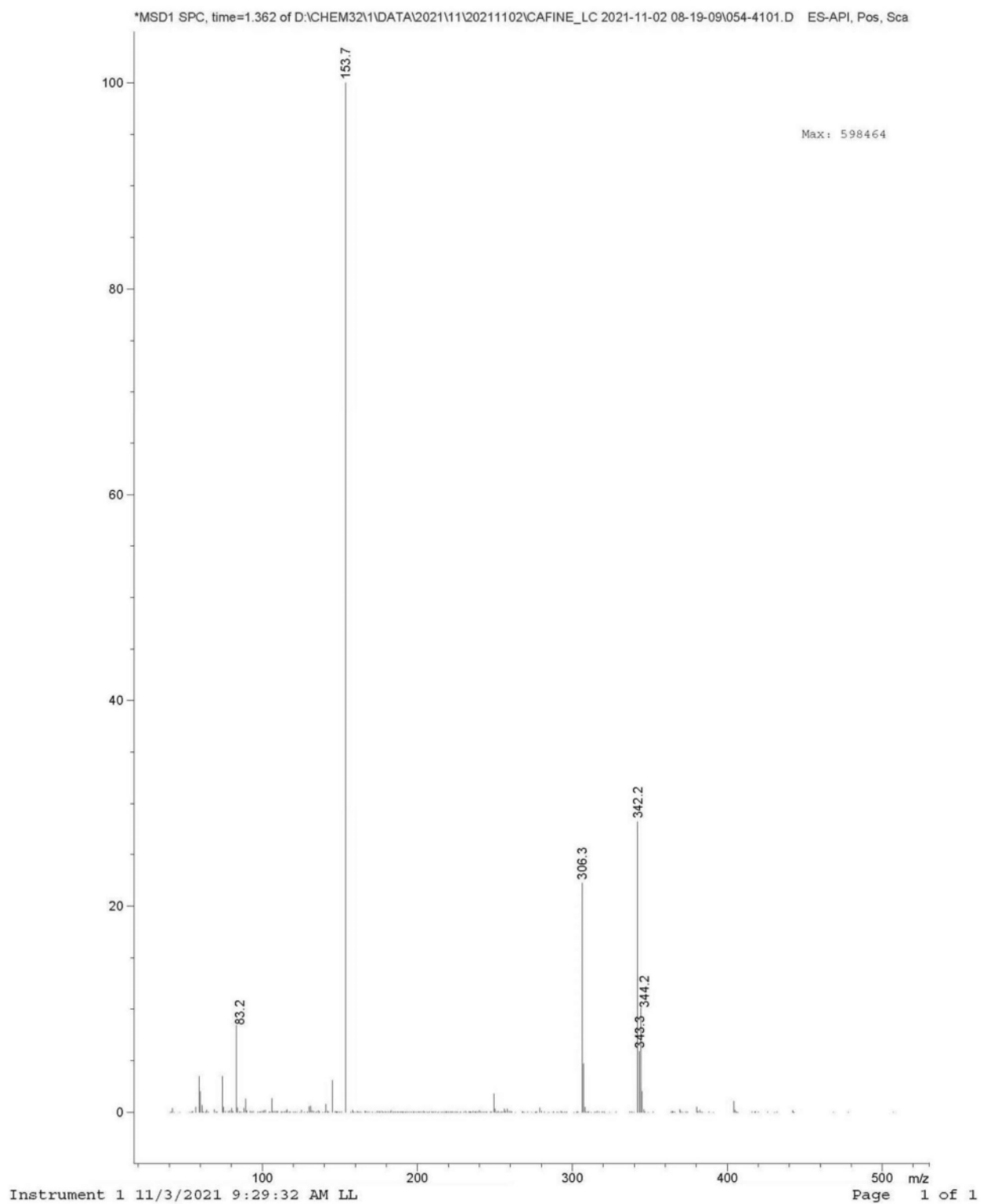


图13

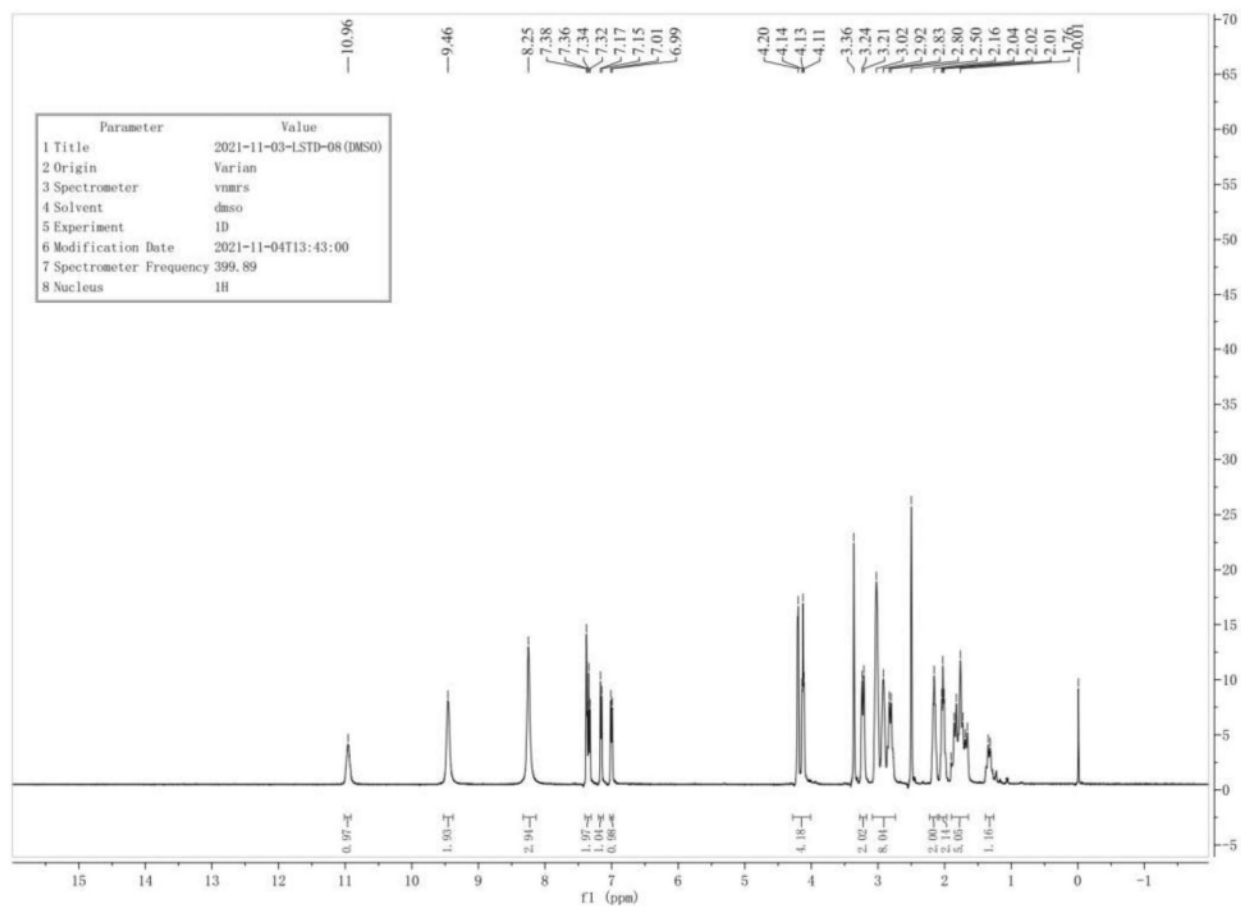


图14