



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104478779 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201410680378. 0

(22) 申请日 2014. 11. 24

(71) 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103 号

(72) 发明人 赵冬梅 刘瑶 田瑜 郭靖 李洪
宋帅 程卯生

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司
21207

代理人 靳玲

(51) Int. Cl.

C07D 207/27(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

促智药吡拉西坦的合成新方法

(57) 摘要

本发明属于化学合成领域,涉及一种吡拉西坦合成方法。以 α -吡咯烷酮为原料,在减压条件下滴加甲醇钠的甲醇溶液(28.4% w/w),减压和常压蒸馏甲醇溶剂,待甲醇全部蒸干,缓慢滴加氯乙酸甲酯的甲苯溶液,控制反应温度为 20~110°C,保温反应 5.0 h。冷却至室温,抽滤,滤液减压蒸馏,收集 100~105°C 的馏份。上述馏分与氨气/甲醇溶液混合后,于 50~70°C 反应 3~18 小时,热滤,得到一次粗品,再将滤液减压浓缩后过滤得到二次粗品,将上述粗品合并用醇类溶剂重结晶,过滤和烘干得白色结晶,即得;其中 α -吡咯烷酮、氯乙酸甲酯的摩尔比为 1:(1.0~2.0)。该方法反应条件温和、生产操作简便、合成原料及溶剂廉价易得,适合大规模工业化生产;重结晶之后,收率可达到 82.4%(以 α -吡咯烷酮计),纯度 >99.9%。

1. 吡拉西坦的合成新方法,其特征在于,通过如下方法制备;

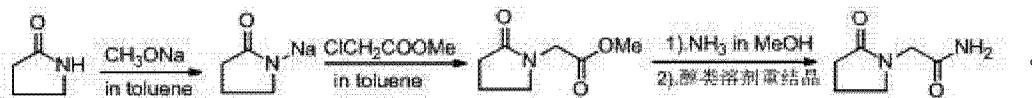
a. 以 α -吡咯烷酮为原料,在减压条件下滴加甲醇钠的甲醇溶液 (28.4% w/w),蒸除甲醇溶剂,待甲醇全部蒸干得到 α -吡咯烷酮钠盐 (1);

b. (1) 将氯乙酸甲酯缓慢滴加至 (1) 中,控制反应温度,保温反应 5.0 h;

冷却至室温,抽滤,滤液减压蒸馏,收集 100~105°C 的馏份,得到 α -吡咯烷酮乙酸甲酯 (2);

c. (2) 与氨气 / 甲醇溶液混合后,于 50-70°C 反应 2-18 小时,热滤,得到一次粗品,再将滤液减压浓缩后过滤得到二次粗品,将上述粗品合并用醇类溶剂重结晶,过滤和烘干得白色结晶,即为目标产物吡拉西坦 (3);

其反应式如下:



2. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,步骤 a 中的溶剂为甲苯、四氢呋喃中任意一种,优选甲苯,反应温度为 50-70°C。

3. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,步骤 b 中的溶剂为甲苯、四氢呋喃中任意一种,优选甲苯;反应温度为 40~110°C。

4. 根据权利要求 1 所述的合成方法,其特征在于,步骤 c 中所述的溶剂为甲苯,甲醇中任意一种;反应温度优选 60°C;反应时间优选 10-14 小时;重结晶所用醇类溶剂为甲醇,乙醇,异丙醇,乙二醇单甲醚中任意一种或混合溶剂,优选异丙醇;重结晶醇类溶剂用量按每 1g (3) 添加 3-7mL 醇类有机溶剂计。

促智药吡拉西坦的合成新方法

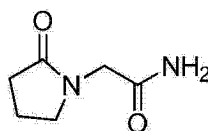
技术领域：

[0001] 本发明属于化学合成技术领域，具体涉及一种吡拉西坦合成方法。

背景技术：

[0002] 吡拉西坦 (Piracetam, 商品名为脑复康), 由比利时 UCB 研究所于 1963 年首次研制合成, 1980 年由东北制药总厂首仿生产上市。研究表明吡拉西坦具有激活、保护和修复神经细胞作用, 是唯一的一类作用于中枢神经系统被称为“nootropic”(益智药) 的药物, 是目前临床广泛应用的治疗脑病后遗症的药物及促智药, 对多种原因所致的记忆减退及轻、中度脑功能障碍、老年性痴呆、儿童智能发育迟缓等有明显的改善记忆作用。

[0003]



Piracetam

[0004] 化学名: 2-(2-氧代吡咯烷酮) 乙酰胺

[0005] 分子式: $C_6H_{10}N_2O_2$

[0006] 分子量: 142.16

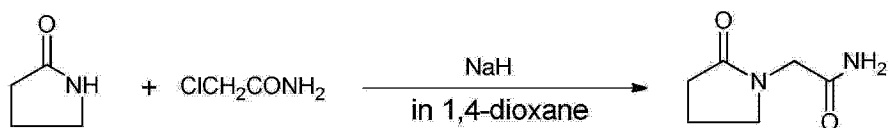
[0007] CAS No.: 7491-74-9

[0008] 文献报道吡拉西坦的合成路线依据原料来源的不同, 可分为 α -吡咯烷酮法、甘氨酸法、以及丁二酸酐法和一步合成法四种合成方法:

[0009] 1. α -吡咯烷酮法, 2-吡咯烷酮是一种内酰胺, 它与强碱(氢化钠或氢化钾, 甲醇钠)作用可生成吡咯烷酮金属盐, 该盐可进一步与卤代酯或卤代酰胺反应, 生成 N-烷基化产物。

[0010] 1966 年报道了以氢钠为强碱、吡咯烷酮与氯乙酰胺在 1,4-二氧六环中反应制得吡拉西坦的方法, 具体合成路线如 Scheme 1 所示:

[0011]

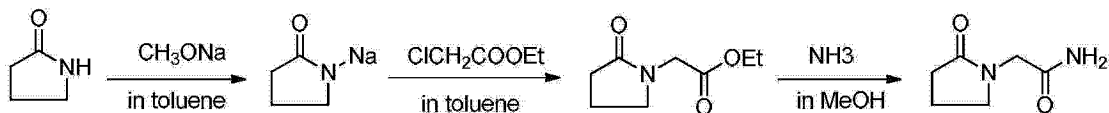


Scheme 1. The first synthesis of Piracetam reported in Brit 1039113(1966)

[0012] 该工艺中, 由于二恶烷价格昂贵, 工业化生产尚有困难。徐云根在上述工艺的基础上, 使用二甲基亚砜为溶剂, 甲醇钠为缚酸剂, 在相转移催化剂氯化苄基三乙基铵存在下, 合成吡拉西坦。因溶剂回收困难, 使得该路线成本较高。

[0013] 1981 年, 周仁兴等以甲醇钠作强碱, 在甲苯中分馏带出甲醇, 将吡咯烷酮转化成相应的钠盐, 再与氯乙酸乙酯反应, 所得的吡咯烷酮乙酸乙酯经氨解, 即可生成吡拉西坦, 具体合成路线如 Scheme 2 所示。

[0014]



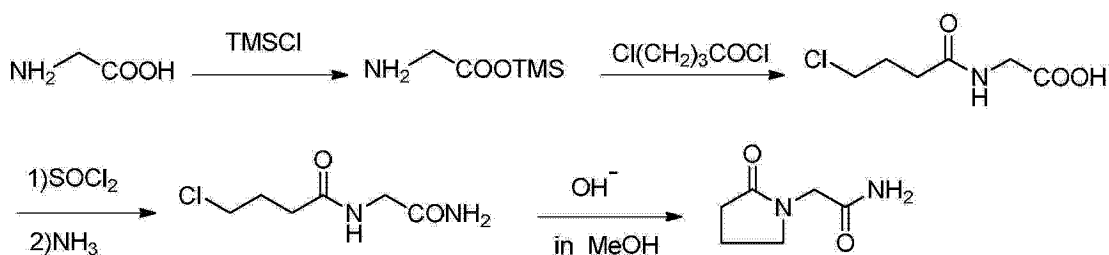
Scheme 2. The synthesis of Piracetam reported in Pharmaceutical Industry (1981)

[0015] 因氨解是在氨气的甲醇溶液中进行,氨解时生成的计算量乙醇污染所使用的氨的甲醇溶液,影响氨的甲醇溶液的循环使用,因此也不利于工艺化生产。

[0016] 2. 甘氨酸法,甘氨酸及其衍生物可作为吡乙酰胺合成的起始原料。甘氨酸经 γ -氯化丁酰化,氨化和环合可制得吡拉西坦。

[0017] 据 1979 年英国专利报道,甘氨酸三甲基硅酯先与 γ -氯化丁酰氯缩合,相应的酰氯经氨解,最后环合即可生成吡拉西坦,具体合成方法如 Scheme 3 所示

[0018]

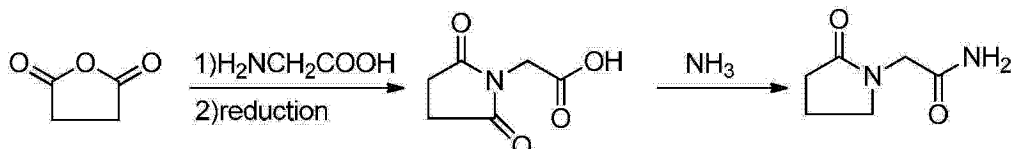


Scheme3. The synthesis of Piracetam reported in Brit. (1979)

[0019] 该类合成路线中,部分原料不易购得,制约了工业化生产。

[0020] 3. 丁二酸法,丁二酸加热脱水生成丁二酸酐,丁二酸酐再与甘氨酸反应生成氨解产物,氨解产物经四氟硼酸钠还原,氨解可合成吡拉西坦,具体合成路线如 Scheme4 所示。

[0021]

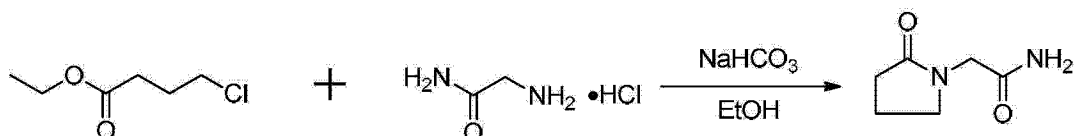


Scheme 4. The synthesis of Piracetam reported in Span. (1977)

[0022] 由于用四氟硼酸钠作还原剂,价格昂贵,工业化生产规模难以扩大。丁二酰亚胺在金属钠作用下生成钠盐,其钠盐与氯代乙酰胺反应生成 N-烷基化产物,烷基化产物电解还原即可得到吡拉西坦。由于电解还原在我国还处于研究阶段,该法生产成本较高。

[0023] 4. 一步合成法,用 4-氯正丁酸乙酯在碳酸氢钠存在下,以无水乙醇为溶剂,与甘氨酸盐酸盐加热回流反应可一步得到吡拉西坦,具体合成路线如 Scheme5 所示。

[0024]



Scheme 5. The synthesis of Piracetam reported in Chinese Journal of Pharmaceuticals(2012)

[0025] 在该路线中,甘氨酸盐酸盐极易吸潮结块而影响反应速度,且该反应不易控制,

因此难以实现工业化生产。

发明内容：

[0026] 本发明目的在于提供一种吡拉西坦合成新方法，该方法原料易得、操作简单、污染小、成本低、条件温和，适合企业安全生产。

[0027] 为实现上述目的，本发明采用如下技术方案：

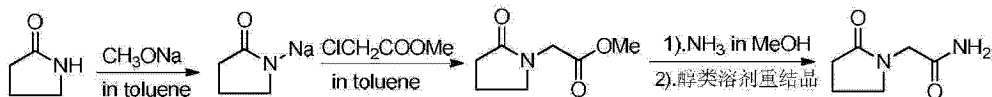
[0028] 合成吡拉西坦的方法，其包括以下步骤：

[0029] 以 α -吡咯烷酮为原料，滴加甲醇钠的甲醇溶液 (28.4% w/w)，蒸除甲醇溶剂，滴加氯乙酸甲酯的甲苯溶液，控制反应温度为 20 ~ 110℃，保温反应 5.0h。冷却至室温，抽滤，滤液减压蒸馏，收集馏份。上述馏分与氨气 / 甲醇溶液混合后，于 50-70℃ 反应 3-18 小时，热滤，得到一次粗品，再将滤液减压浓缩后过滤得到二次粗品，将上述粗品合并用醇类溶剂重结晶，过滤和烘干得白色结晶，即为吡拉西坦。

[0030] 具体的，所述的醇类有机溶剂优选为甲醇，乙醇，异丙醇，叔丁醇，乙二醇单甲醚等。

[0031] 本发明方法的合成工艺路线如下：

[0032]



[0033] 和现有技术相比，本发明的有益效果：1) 反应条件较温和、生产操作简便；2) 对环境友好，符合现代工业化生产理念；3) 合成原料及溶剂廉价易得，适合进行大规模工业化生产；4) 重结晶之后，收率可达到 80% 以上（以 α -吡咯烷酮计），纯度 > 99.9%。

具体实施方式：

[0034] 以下以通过优选实例对本发明工艺作进一步的详细说明，但本发明的保护范围并不局限于此。

[0035] 实施例 1

[0036] 合成吡拉西坦的方法，其包括以下步骤：

[0037] α -吡咯烷酮钠盐的制备：将 1000mL 三颈瓶配备机械搅拌、恒压滴液漏斗及刺形分馏柱。分馏柱上端连接温度计、冷凝器和 500mL 接收瓶。机械搅拌下，向该三颈瓶中依次加入 α -吡咯烷酮 46mL (0.60mol) 和甲苯 250mL。当反应体系温度至 70℃ 时，减压条件下滴加甲醇钠的甲醇溶液 (28.4% (w/w)) ;114.0g ;0.60mol)，并收集馏出液。滴加完毕，升温，常压蒸馏直至馏分完全馏出，反应结束。

[0038] α -吡咯烷酮乙酸甲酯的制备：拆除分馏装置，连接温度计、冷凝器，冷凝器上方连接滴液漏斗。待反应体系温度降至 60℃ 时，缓慢滴加氯乙酸甲酯 58mL (0.66mol) 的甲苯溶液，控制反应温度为 80-100℃。滴加完毕，保温反应 5.0h。冷却至室温，抽滤，滤液减压蒸馏，收集 100 ~ 105℃ 的馏分 (18mmHg)，得到 α -吡咯烷酮乙酸甲酯，并用高效液相测其含量（面积归一化法）。[纯度测定采用 C_{18} 柱 (4.6mm × 200mm, 5 μ m)；以乙腈 - 磷酸氢二钾 / 磷酸缓冲溶液 (10 : 90) 为流动相（磷酸调 PH 值为 6.0）；流速为 1.0mL/min；检测波长为 205nm；进样量为 20 μ L]

[0039] 吡拉西坦的制备:将约 130mL 甲醇置于 500mL 三颈瓶中,通氨气至饱和。将得到的氨气/甲醇溶液与 100.0g α -吡咯烷酮乙酸甲酯混合置于反应釜中,于 50 ~ 65°C 反应 10h,放冷,抽滤,滤饼干燥。

[0040] 吡拉西坦的纯化:在 500mL 三颈瓶中依次加入 25.50g 粗品吡拉西坦和 100mL 异丙醇,加热回流 40min,加入活性炭,回流搅拌,热过滤,得到性状均为白色粉末状固体,真空干燥箱 50°C 干燥滤饼过夜,得白色固体 20.85g,收率为 81.76% (以 α -吡咯烷酮计,下同)。

[0041] 实施例 2

[0042] α -吡咯烷酮钠盐的制备:将 1000mL 三颈瓶配备机械搅拌、恒压滴液漏斗及刺形分馏柱。分馏柱上端连接温度计、冷凝器和 500mL 接收瓶。机械搅拌下,向该三颈瓶中依次加入 α -吡咯烷酮 46mL (0.60mol) 和甲苯 250mL。当反应体系温度至 100°C 时,减压条件下滴加甲醇钠的甲醇溶液 (28.4% (w/w)); 114.0g; 0.60mol), 并收集馏出液。滴加完毕,补加甲苯,升温,常压蒸馏直至馏分完全馏出,反应结束。

[0043] α -吡咯烷酮乙酸甲酯的制备:拆除分馏装置,连接温度计、冷凝器,冷凝器上方连接滴液漏斗。待反应体系温度降至 60°C 时,缓慢滴加氯乙酸甲酯 63mL (0.72mol) 与甲苯 30mL 的混和溶液,控制反应温度为 80 ~ 100°C。滴加完毕,保温反应 5.0h。冷却至室温,抽滤,滤液减压蒸馏,收集 100 ~ 105°C 的馏份 (18mmHg), 得到 α -吡咯烷酮乙酸甲酯,并用高效液相测其含量 (面积归一化法)。[纯度测定采用 C_{18} 柱 (4.6mm \times 200mm, 5 μ m); 以乙腈-磷酸氢二钾/磷酸缓冲溶液 (10:90) 为流动相 (磷酸调 PH 值为 6.0); 流速为 1.0mL/min; 检测波长为 205nm; 进样量为 20 μ L]

[0044] 吡拉西坦的制备:将约 130mL 甲醇置于 250mL 三颈瓶中,通氨气至饱和。将得到的氨气/甲醇溶液与 50.0g α -吡咯烷酮乙酸甲酯混合置于反应釜中,于 50 ~ 65°C 反应 12h,放冷,抽滤,滤饼干燥。

[0045] 吡拉西坦的纯化:在 500mL 三颈瓶中依次加入 25.50g 粗品吡拉西坦和 75mL 甲醇,加热回流 40min,加入活性炭 0.5g,回流搅拌 1h,热过滤,在磁力搅拌条件下滤除活性炭,得到性状均为白色粉末状固体,真空干燥箱 50°C 干燥滤饼过夜,得白色固体 21.02g,收率为 82.42%。

[0046] 实施例 3

[0047] α -吡咯烷酮钠盐的制备:将 1000mL 三颈瓶配备机械搅拌、恒压滴液漏斗及刺形分馏柱。分馏柱上端连接温度计、冷凝器和 1000mL 接收瓶。机械搅拌下,向该三颈瓶中依次加入 α -吡咯烷酮 46mL (0.60mol) 和甲苯 250mL。当反应体系温度至 70°C 时,减压条件下滴加甲醇钠的甲醇溶液 (28.4% (w/w)); 114.0g; 0.60mol), 并收集馏出液。滴加完毕,升温,常压蒸馏直至馏分完全馏出,反应结束。

[0048] α -吡咯烷酮乙酸甲酯的制备:拆除分馏装置,连接温度计、冷凝器,冷凝器上方连接滴液漏斗。缓慢滴加氯乙酸甲酯 79mL (0.90mol) 与 50mL 甲苯的混和溶液,控制反应温度为 70-90°C。滴加完毕,保温反应 5.0h。冷却至室温,抽滤,滤液减压蒸馏,收集 100 ~ 105°C 的馏份 (18mmHg), 得到 α -吡咯烷酮乙酸甲酯,并用高效液相测其含量 (面积归一化法)。[纯度测定采用 C_{18} 柱 (4.6mm \times 200mm, 5 μ m); 以乙腈-磷酸氢二钾/磷酸缓冲溶液 (10:90) 为流动相 (磷酸调 PH 值为 6.0); 流速为 1.0mL/min; 检测波长为 205nm; 进样量为 20 μ L]

[0049] 吡拉西坦的制备:将约 130mL 甲醇置于 250mL 三颈瓶中,通氨气至饱和。将得到的氨气 / 甲醇溶液与 100.0g α -吡咯烷酮乙酸甲酯混合置于反应釜中,于 50 ~ 65℃ 反应 14h,放冷,抽滤,滤饼干燥。

[0050] 吡拉西坦的纯化:在 500mL 三颈瓶中依次加入 25.50g 粗品吡拉西坦和 125mL 乙醇,加热回流 40min,加入活性炭 0.5g,回流搅拌 1h,热过滤,在磁力搅拌条件下滤除活性炭,得到性状均为白色粉末状固体,真空干燥箱 50℃ 干燥滤饼过夜,得白色固体 20.24g,收率为 79.37%。

[0051] 实施例 4

[0052] α -吡咯烷酮钠盐的制备:将 1000mL 三颈瓶配备机械搅拌、恒压滴液漏斗及刺形分馏柱。分馏柱上端连接温度计、冷凝器和 500mL 接收瓶。机械搅拌下,向该三颈瓶中依次加入 α -吡咯烷酮 46mL(0.60mol) 和甲苯 250mL。当反应体系温度至 60℃ 时,减压条件下滴加甲醇钠的甲醇溶液 (28.4% (w/w)) ;114.0g ;0.60mol), 并收集馏出液。滴加完毕,升温,常压蒸馏直至馏分完全馏出,反应结束。

[0053] α -吡咯烷酮乙酸甲酯的制备:拆除分馏装置,连接温度计、冷凝器,冷凝器上方连接滴液漏斗。缓慢滴加氯乙酸甲酯 105mL(1.20mol) 与 70mL 甲苯的混和溶液,控制反应温度为 60 ~ 70℃。滴加完毕,保温反应 5.0h。冷却至室温,抽滤,滤液减压蒸馏,收集 100 ~ 105℃ 的馏份 (18mmHg), 得到 α -吡咯烷酮乙酸甲酯,并用高效液相测其含量 (面积归一化法)。[纯度测定采用 C_{18} 柱 (4.6mm \times 200mm, 5 μ m); 以乙腈 - 磷酸氢二钾 / 磷酸缓冲溶液 (10 : 90) 为流动相 (磷酸调 PH 值为 6.0); 流速为 1.0mL/min; 检测波长为 205nm; 进样量为 20 μ L]

[0054] 吡拉西坦的制备:将约 130mL 甲醇置于 500mL 三颈瓶中,通氨气至饱和。将得到的氨气 / 甲醇溶液与 100.0g α -吡咯烷酮乙酸甲酯混合置于反应釜中,于 50 ~ 65℃ 反应 16h,放冷,抽滤,滤饼干燥。

[0055] 吡拉西坦的纯化:在 500mL 三颈瓶中依次加入 25.50g 粗品吡拉西坦和 100mL 甲醇,加热回流 40min,加入活性炭,回流溶解,热过滤,得到性状均为白色粉末状固体,真空干燥箱 50℃ 干燥滤饼过夜,得白色固体 20.69g,收率为 81.13%。

[0056] 对上述各实施例合成所得的白色晶体进行化学分析,得到的物性值如下,由此证实合成产物为吡拉西坦。

[0057] 熔点:151.6-152.0℃

[0058] ESI-MS m/z :165.06 [M+Na]⁺

[0059] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ :7.38(s, 1H), 7.09(s, 1H), 3.74(s, 2H), 3.36(t, J = 7.08Hz, 2H), 2.23(t, J = 7.84Hz, 2H), 1.93(m, 2H).

[0060] ¹³C-NMR(100MHz, DMSO-d₆, ppm) δ :17.80, 30.42, 45.28, 47.74, 170.21, 174.90.