



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107011237 B

(45)授权公告日 2020.04.21

(21)申请号 201610051046.5

(22)申请日 2016.01.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107011237 A

(43)申请公布日 2017.08.04

(73)专利权人 合肥立方制药股份有限公司

地址 230088 安徽省合肥市长江西路669号

立方厂区

(72)发明人 季俊虬 高美华 李孝常 陈军

(74)专利代理机构 北京市隆安律师事务所

11323

代理人 刘东方

(51)Int.Cl.

C07D 209/08(2006.01)

(56)对比文件

US 3491093 A,1970.01.20,

WO 2014042688 A1,2014.03.20,

审查员 唐建刚

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

一种改进的吗茛酮的合成方法

(57)摘要

本发明涉及药物合成领域,具体涉及一种改进的吗茛酮的合成方法。本发明所述改进的吗茛酮合成方法包括:1)在醇溶剂和矿酸催化剂存在下,2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮与盐酸吗啉及多聚甲醛于50℃~55℃至回流的反应条件下进行胺甲基化反应生成吗茛酮盐酸盐;2)分出未反应的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮,母液经碱化后直接获得吗茛酮。本发明可使曼尼希反应中的各溶媒的用量成倍的下降,大幅缩短了胺甲基化反应时间,并简化了后续除杂分离过程,而且收率高、成本低、生产环境明显改善、三废处理费用低、综合优势明显。

1. 一种改进的吗茛酮的合成方法。其特征在于,所述方法包括:

1) 在醇溶剂和矿酸催化剂存在下,2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮与盐酸吗啉及多聚甲醛于50℃~55℃下反应,然后再升温至沸、回流反应、即生成吗茛酮盐酸盐,所述醇溶剂为甲醇,所述矿酸为盐酸、硫酸或磷酸;

2) 分出未反应的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮,母液经碱化后直接获得吗茛酮。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中矿酸的加入量为使醇溶剂的pH值为1.5~5.5。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中矿酸的加入量为使醇溶剂的pH值为2.5~5.5。

4. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中矿酸的加入量为使醇溶剂的pH值为3.5~4.5。

5. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中矿酸的加入量为使醇溶剂的pH值为3.5~3.8。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中的矿酸为盐酸。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮与醇溶剂的重量比率为1:4.0~8.0。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮与醇溶剂的重量比率为1:5.0~1:7.0。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮与醇溶剂的重量比率为1:5.5~6.5。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中在50℃~55℃下的反应时间与回流温度下的反应时间比为1:0.2~1:0.3。

11. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中反应时间为5~10h。

12. 根据权利要求11所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中反应时间为6.0~8.0h。

13. 根据权利要求12所述的方法,其特征在于,所述步骤1)中反应时间为6.0~7.0h。

14. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤2)碱化中和反应液的终点pH值为8.0~10.0;所述碱化使用的碱液优选为氨水或碳酸氢钠水溶液。

15. 根据权利要求14所述的方法,其特征在于,所述步骤2)碱化中和反应液的终点pH值为8.0~9.5。

16. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,所述步骤2)碱化中和反应液的终点pH值为8.5~9.0。

17. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述方法进一步包括:

3) 将步骤2)所得吗茛酮经乙醇或丙酮重结晶精制,即得高纯度吗茛酮成品。

18. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述方法包括:

1) 将1摩尔质量份数的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮、1.3~1.6摩尔质量份数的盐酸吗啉和1.3~1.6摩尔质量份数的多聚甲醛以及配比量的甲醇一次投入反应容器中,然后滴加浓盐酸调节溶液的pH值;加毕,水浴升温至50℃~55℃反应5hr,再升温至沸,回流反应1~1.5hr,并用TLC或HPLC法确定反应终点;或者

先将配比量的甲醇投入反应器中,用浓盐酸酸化至pH值范围,然后依次加入1摩尔质量份数的缩合反应原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮、1.3~1.6摩尔质量份数的盐酸吗啉和1.3~1.6摩尔质量份数的多聚甲醛;加毕,水浴升温至50~55℃反应5hr,再升温至沸,回流反应1~1.5hr,并用TLC或HPLC法确定反应终点;

2) 反应结束后,趁热将步骤1) 所得反应液倒入快速搅拌的3~5倍体积份数的纯化水中,使未反应的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮沉淀析出;静置2hr或以上、真空过滤,滤饼先用体积浓度为25~35%的甲醇溶液洗涤2~3次、再用水洗至甲醛气味消失;所述滤饼可作为本缩合反应原料重复使用,或在重复使用前对所述滤饼用乙醇或丙酮进行精制;

将上述甲醇洗涤液与以上母液合并于反应容器中,于搅拌下滴加预冷至10℃以下的浓氨水或碳酸氢钠水溶液中和至pH 8.0~9.0,陈化4~5hr后过滤;所得滤饼用体积浓度为25~35%甲醇溶液洗涤2~3次后于55℃~60℃条件下真空干燥至干,即得吗茛酮;

3) 将步骤2) 所得吗茛酮溶于4~6倍重量份数的热乙醇或热丙酮中,加活性炭回流脱色10~15min,并趁热过滤,滤液于2℃~-5℃条件下冷却结晶8~10hr,然后过滤、洗涤、干燥,得到白色吗茛酮结晶。

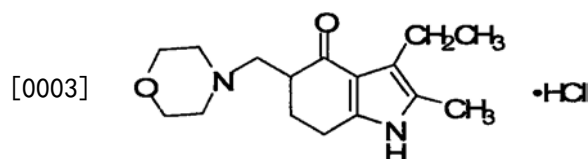
一种改进的吗茛酮的合成方法

技术领域

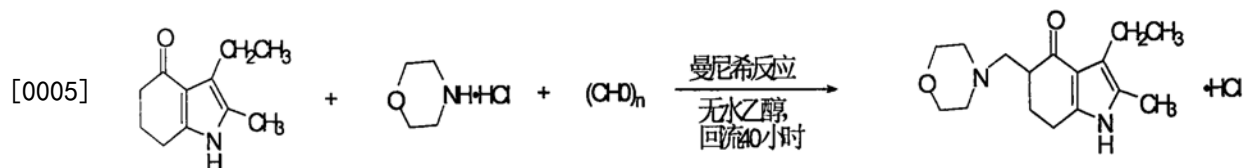
[0001] 本发明属于有机和药物合成领域,具体涉及一种抗精神病药物吗茛酮的合成新方法。

背景技术

[0002] 吗茛酮 (Malindone) 是一种抗精神病的代表性药物,其临床上以盐酸盐 (Malindone Hydrochloride) 形式使用,结构式如下:

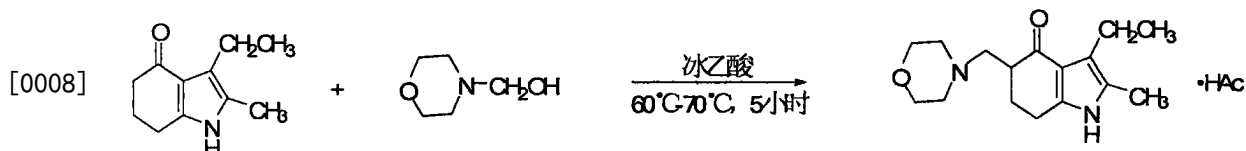


[0004] 目前有关吗茛酮的合成方法,代表性的方法有:US 3,491,093公开了一种吗茛酮合成方法,该方法是以2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮和盐酸吗啉、多聚甲醛为曼尼西反应原料,在无水乙醇中回流反应40h,然后真空浓缩至干,粗残渣经用稀盐酸萃取,未反应原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮为水不溶物,可经过滤除去。将萃取液用冷氨水碱化两次可获得吗茛酮粗品。再经苯和异丙醇依次重结晶后得到吗茛酮产品,重复其相关技术方案的所得产品的收率仅为56.0%~58.0%。该方法的合成路线:



[0006] 该方法的技术缺陷主要表现为:a) 曼尼西反应时间过长;b) 后续分离提取过程繁复(可能因为未反应的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚酮遇稀盐酸后集聚成粘滞块团,使内部包容的目标物难以被稀酸充分溶出,需经稀盐酸多次萃取,且每次萃取操作之前必须先用人工作快团物料捻碎,工效低,操作环境较差);c) 需使用有毒溶媒,d) 要作二次结晶;e) 收率偏低。

[0007] V.I.Shvedow等人(New method of synthesizing molindone and its analogs.Pharmaceutic Chem.Jour.1972,6(9),587~589)公开的方法是以冰乙酸为溶媒(兼作试剂),使N-羟甲基吗啉与2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮于60℃~70℃条件下发生缩合反应,生成吗茛酮醋酸盐。然后将反应液作水析处理,并过滤除去未反应的起始原料。母液用冷氨水碱化,使吗茛酮粗品沉淀析出。然后将粗品溶于稀盐酸,再用冷氨水碱化一次,从而获得吗茛酮成品,产率:≈50%。M.P.104~105℃.重复其相关实施方案所得产品的收率为47%~50%。粗品纯度92%~93%(归一化法)。一次精制后纯度97.0%~99.0%。该方法的合成路线为:



[0009] 该方法的优点是反应时间较短,条件相对温和;但收率较低,后续提取、分离步骤相对冗长,且溶媒醋酸的用量(1:18)偏多。使得水析产生的大量稀醋酸母液的后处理过程耗能费时。

[0010] 因此,有必要研究开发出一种更加简便、经济、环境更为友好的吗茛酮的合成方法。

发明内容

[0011] 针对以上技术问题,为了改善吗茛酮的合成方法,本申请人通过大量的试验研究,最终完成了本发明改进的吗茛酮的合成方法,本发明所述方法包括:

[0012] 1) 在醇溶剂和矿酸催化剂存在下,2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮与盐酸吗啉及多聚甲醛于50°C~55°C至回流的反应条件下进行氨甲基反应并生成吗茛酮盐酸盐;

[0013] 2) 分出未反应的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚酮,母液经碱化后直接获得吗茛酮。

[0014] 作为实施方案之一,本发明所述步骤1)中矿酸的加入量为使醇溶剂的pH值为1.5~5.5;作为实施方案之一,优选为2.5~5.5;作为实施方案之一,进一步优选为:3.5~4.5;作为实施方案之一,最佳为:3.5~3.8。

[0015] 作为实施方案之一,本发明所述步骤1)中的矿酸为盐酸、硫酸或磷酸,优选为盐酸。

[0016] 作为实施方案之一,本发明所述步骤1)中的醇溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇,或它们任意的组合物,优选甲醇。

[0017] 作为实施方案之一,本发明所述步骤1)中2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮与醇溶剂的重量比率为1:4.0~8.0;优选范围1:5.0~1:7.0;最佳范围:1:5.5~6.5。

[0018] 作为实施方案之一,本发明所述步骤1)中在50°C~55°C反应时间与回流温度温度下的反应时间比为1:0.2~1:0.3。

[0019] 作为实施方案之一,本发明所述步骤1)中反应时间为5~10h,优选6.0~8.0h;最佳范围:6.0~7.0h。

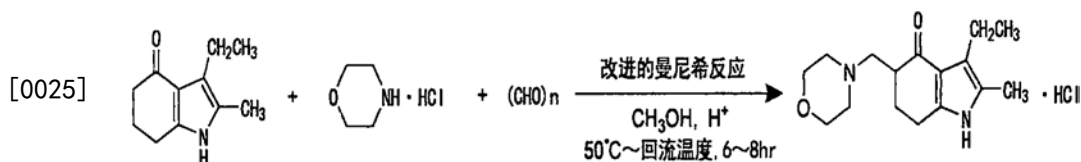
[0020] 作为实施方案之一,本发明所述步骤2)碱化中和反应液的终点pH值为8.0~10.0;优选范围:8.0~9.5;最佳范围:8.5~9.0。

[0021] 作为实施方案之一,本发明所述步骤2)中的碱为氨水或碳酸氢钠溶液。

[0022] 作为实施方案之一,本发明所述方法进一步包括:3) 将步骤2)所得吗茛酮低级脂肪醇或低级脂肪酮以及二者的混合溶剂中重结晶。

[0023] 作为实施方案之一,优选步骤2)所得吗茛酮经乙醇或丙酮一次重结晶精制,即得高纯度吗茛酮成品。

[0024] 作为实施方案之一,本发明所述方法包括:



[0026] 1) 将1摩尔质量份数的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮、1.3~1.6摩尔质量份数的盐酸吗啉和1.3~1.6摩尔质量份数的多聚甲醛以及配比量的甲醇一次投入反应容器中,然后滴加浓盐酸调节溶液的PH值范围。加毕,水浴升温至50~55℃反应5hr,再升温至沸,回流反应1~1.5hr以上,并用TLC或HPLC法确定反应终点;或者,

[0027] 先将配比量的甲醇投入反应器中,用浓盐酸酸化至PH值范围,然后依次加入1摩尔质量份数的缩合反应原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮、1.3~1.6摩尔质量份数的盐酸吗啉和1.3~1.6摩尔质量份数的多聚甲醛;加毕,水浴升温至50~55℃反应5hr,再升温至沸,回流反应1~1.5hr以上,并用TLC或HPLC法确定反应终点。

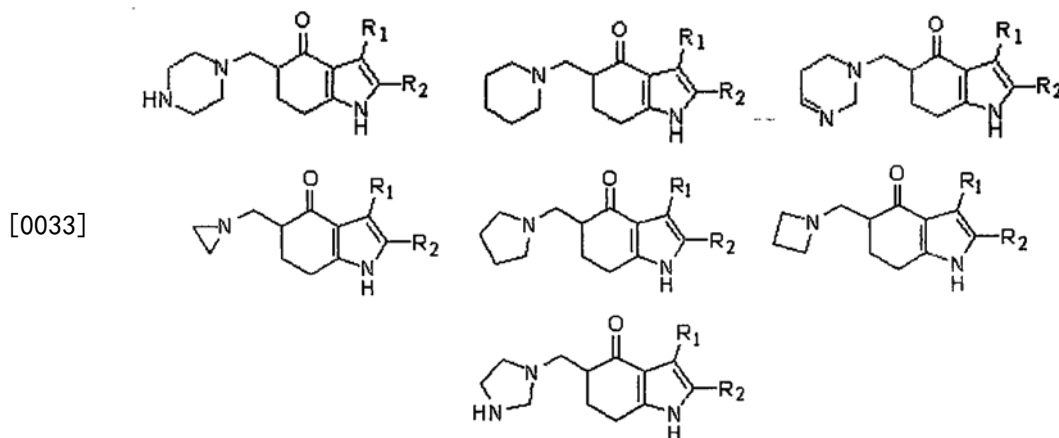
[0028] 2) 反应结束后,趁热将步骤1) 所得反应液倒入快速搅拌的3~5倍体积份数的纯化水中,使未反应的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮沉淀析出。静置2hr以上,然后真空过滤,滤饼先用体积浓度为25%~35%的甲醇溶液洗涤、再用水洗至甲醛气味消失,所述滤饼可作为本缩合反应原料重复使用,或在重复使用前对所述滤饼用乙醇或丙酮精制。

[0029] 将上述甲醇洗涤液与上述母液合并于反应容器中,于搅拌下滴加预冷至10℃以下的浓氨水或碳酸氢钠水溶液中和至PH8.0~9.0;陈化4~5hr后过滤;滤饼用体积浓度为25%~35%的甲醇溶液洗涤2~3次、然后于55℃~60℃条件下真空干燥至干,即得吗茛酮,纯度95~97%,折纯收率:89.0~91.0%。

[0030] 3) 将步骤2) 所得吗茛酮溶于4~6倍重量份数的热乙醇或丙酮中,加活性炭回流脱色10~15min,并趁热过滤。滤液于2℃~-5℃条件下冷却结晶8~10hr。然后过滤、洗涤、干燥,得到白色吗茛酮结晶。以2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吲哚-4-酮计,缩合、精制,总收率达79.0~81.0%,纯度≥99% (HPLC法)。

[0031] 本发明方法用于鉴定反应终点的TCL或HPLC法均为本领域常规的检测方法,本领域技术人员可以根据本发明及常识进行确定。

[0032] 所述氨甲基化反应方法同样也适用于化学结构与吗茛酮相似的其他吲哚-4-酮类化合物的合成,所述其他吲哚-4-酮类化合物包括但不限于:



[0034] 上述结构通式中, $R_1 = -CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 H ; $R_2 = -CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 H ; 或 $R_1 = R_2 = -CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 H

[0035] 本发明在甲醇溶剂中加入适量矿酸作为氨甲基化反应催化剂,使原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮(A)与盐酸吗啉和多聚甲醛在50℃~55℃至回流反应温度下发生短时间的缩合(胺甲基化)反应即达终点。然后于快速搅拌下将终点反应液倒入数倍量的水中,使未反应的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮一次性沉淀析出,并经过滤除去(此滤饼经用乙醇或丙酮精制一次后可作为起始原料再回用于本步反应)。其滤液经用冷氨水一次碱化后得到吗啉酮碱粗品。再经乙醇或丙酮精制一次便得到高纯度和较高产率的吗啉酮成品。

[0036] 本发明大幅度地缩短了反应时间,并使溶媒用量成倍下降,尤其充分简化了后续繁复、冗长的分离过程,因而收率和纯度显著提高,本发明方法可实现目的产物的总收率达到79.0~81.0%,纯度 $\geq 99\%$ (HPLC法);且溶媒回收便利。

[0037] 本发明方法明显改善制备(生产)环境,并大幅度降低了废水、废气排放量,综合优势明显,尤其适合工业化生产。

具体实施方式

[0038] 以下实施例用于进一步阐述本发明,但不以任何的方式限制本发明的有效范围。

[0039] 实施例1

[0040] 1) 缩合反应

[0041] 1000ml反应瓶中投入715ml甲醇,开动搅拌,用滴液漏斗向瓶内缓缓滴加浓盐酸,并调节溶液的pH值至3.5~3.8。加毕,继续搅拌5min,直至复测不变。然后依次加入89.5g(折纯0.5mol)的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮、81.15g(折纯0.65mol)的盐酸吗啉和22.75g(以甲醛计,0.75mol)多聚甲醛),加毕,水浴升温至50℃,并与50~55℃保温搅拌反应5h,再升温至沸,回流反应1.25hr,即达反应终点(HPLC法确定)。

[0042] 2) 水析

[0043] 反应结束后,于搅拌下趁热将反应液倾入2550ml常温水中。继续搅拌10min,再静置2h。使未反应的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮充分析出。然后过滤,滤饼用25%稀甲醇溶液洗涤3次(50+35+25ml),再用纯化水洗涤至甲醛气味消失。将上述甲醇洗涤液与母液合并后备用。

[0044] 将湿滤饼于50℃~60℃条件下真空干燥至干,得到18.21g白色粉末状回收粗品原料-2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮。纯度:96.1%。原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮折纯回收率:19.75%。

[0045] 3) 碱化

[0046] 将上述合并的母液(含甲醇洗涤液)倒入碱化反应瓶中,于搅拌下缓缓滴加预冷至10℃以下的浓氨水,小心调节pH至8.75。继续搅拌10min,直至pH值复测不变,再于15℃~20℃条件下陈化4.5hr。然后真空过滤,并用25%甲醇溶液洗涤滤饼3次(100+70+50ml)。充分抽干后置于50℃~60℃条件下真空干燥至干,得到102.28g白色吗啉酮粗品结晶。纯度:96.8%。缩合反应收率(折纯):89.26%(扣除未反应原料产量后,以下相同)。

[0047] 4) 精制

[0048] 将100.0g的吗啉酮粗品和635ml无水乙醇投入1000ml精制瓶中,搅拌下水浴加热至全溶,加入0.4g活性炭后继续升温至沸,并回流10min。趁热吸滤去炭渣。将滤液冷却至1

℃~-2℃,并陈化8hr,滤除母液后用冷的无水乙醇洗涤滤饼3次(75+50+35ml),最后于50℃~60℃条件下真空干燥至干,得到87.28g白色吗茛酮颗粒结晶。M.P:180.6℃~181.5℃,含量:99.63%(HPLC法)。一次精制收率:90.16%。缩合、精制总收率:80.48%。

[0049] 元素分析

[0050] 计算值: C.69.53%; H8.75%; N10.14%. 011.58%

[0051] 分析值: C69.54.%; H8.77%; N10.12%. 011.56%

[0052] 实施例2(中试生产实例)

[0053] 1) 反应:于配备回流冷凝器、PH在线检测器的200L搪玻璃反应釜中一次投入115kg甲醇,然后通过滴液漏斗向反应釜内缓缓滴加试剂盐酸,至反应液PH值达到3.65时停止滴加,继续搅拌10min,直至复测PH值不变为止。然后一次向反应釜中投入17.9kg(100.0mol.) 2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮,16.85kg(135.mol) 盐酸吗啉和4.55kg(151.5mol) 多聚甲醛。加毕,水浴升温至50°~52℃搅拌反应6hr,再升温至沸,回流反应1.75hr,并用HPLC法确定终点。

[0054] 2) 水析、除杂:反应结束后排尽夹套内热水浴,自然降温至约60℃时用真空抽入预先已放入450L纯化水的1000L水析罐中,抽毕,继续搅拌15min,再静置4.0hr,使未反应的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶四酮充分沉淀析出。然后离心甩滤。滤饼经用25%甲醇溶液洗涤3次,再用纯化水反复冲洗,直至甲醛气味消失。将甩干后的滤饼置于55~60℃条件下真空干燥至干。得到3.99kg类白色粉末状2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶四酮回收品,液相纯度95.96%,折纯回收率21.6%。

[0055] 3) 碱化:将上述母液和甲醇洗涤液真空抽入配有PH在线监测器的250L反应罐中,于室温及搅拌下向釜内缓缓滴加预冷至10℃以下的浓氨水,小心调节反应液的PH至8.75±0.1,继续搅拌10min,直至PH复测不变。静置6hr,后离心甩滤。滤饼经用25%的甲醇溶液洗涤3次,充分甩干后至于55℃~60℃条件下真空干燥至干。得到19.76kg白色吗茛酮粗品。纯度96.6%(HPLC法)。缩合反应收率:88.09%

[0056] 4) 精制:

[0057] 将19.0Kg的吗茛酮粗品和125L无水乙醇投入200L精制瓶中,搅拌下水浴加热至全溶,加入0.075g活性炭后继续升温至沸,继续回流20min。趁热作真空吸滤去炭渣。将滤液转入200L结晶罐中,于慢速搅拌下通过夹套冷却方式缓慢冷却至1℃~-2℃,并陈化10.0hr。将结晶物料置于离心机中甩滤,滤除母液后用冷的无水乙醇洗涤滤饼3次(15+10+7L)。将湿滤饼转入真空干燥箱中,并于50℃~60℃条件下真空干燥至干,得到白色吗茛酮颗粒结晶产品16.57kg。M.P:180.6°~181.5℃,纯度:99.49%(HPLC法)。一次精制收率:90.43%。缩合、精制总收率:79.66%

[0058] 实施例3(实施例1中的反应溶媒对照例)

[0059] 将实施例1中的酸性甲醇改为等体积、相同PH值的酸性无水乙醇,另将保温反应温度上调至70℃~回流温度,除此以外的其他所有工艺条件与实例1完全相同,所获得的未反应原料、碱化粗品和乙醇一次重结晶产品产量和纯度结果如下:

[0060] 1) 回收类白色粉末状未反应原料—2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮 24.2g,纯度:95.6%。折纯回收率:26.1%。

[0061] 2) 氨水碱化后获得87.9g白色吗茛酮粗品,含量:96.1%,缩合反应收率:

82.7%。

[0062] 3) 取粗品84.5g,并依照实施例1的方法用无水乙醇重结晶一次,得到74.1g白色细针状吗茛酮结晶品。M.P.:180.1℃~181.6℃,含量:99.2%,一次精制收率:90.5%。缩合、精制总收率:74.85%。

[0063] 实施例4(用丙酮代替实施例1中的乙醇作精制溶媒)

[0064] 将80g的吗茛酮粗品(含量:96.76%)和600ml.丙酮投入1000ml精制瓶中,搅拌下水浴加热至全溶,加入0.32g活性炭后继续升温至沸,并回流脱色10min。趁热吸滤去炭渣。将滤液冷却至0℃~-2℃,并陈化8hr,滤除母液后用冷的丙酮洗涤滤饼3次(65+450+35ml),最后于50℃~60℃条件下真空干燥至干,得到70.42g白色吗茛酮颗粒结晶。M.P.:180.3℃~181.5℃,纯度:99.59%(HPLC法)。一次精制收率:90.97%。

[0065] 实施例5(实施例1的碱化条件对照例)

[0066] 将实施例1中的氨水碱化终点PH值上调至9.75,且其他一切工艺条件和处理过程不变。得到类白色的碱化粗品91.2g.。缩合反应收率:82.26%,纯度:94.91%。

[0067] 取粗品93.0g,并按照实施例1的方法重结晶一次,得到白色类粉末状吗茛酮结晶物74.7g.,纯度:97.6%。一次精制收率(折纯):84.11%。

[0068] 取一次精制物74.5g.依照一次精制方法再精制一次,得到白色针状吗茛酮二次结晶品,产量66.9g.,M.P.:180.2℃~181.8℃,纯度:99.41%,二次精制收率:91.64%。总收率:63.4%。

[0069] 实施例6(不加催化剂的氨甲基化反应对照例)

[0070] 1) 反应:将实施例1中的酸性甲醇改为等体积的未经酸化的甲醇溶剂,其他原辅料投料量、投料比例和反应温度条件与实例1相同,到达反应终点时的反应时间较实施例1延长7.5hr.但较实施例7大大缩短。

[0071] 取上述反应液少许于试管中,一倍量、2倍量及与实施例1等倍数的水稀释后,水析物依然很少,如是,采用对比文件1的方法作下述处理。

[0072] 2) 浓缩:将终点反应液置于热水浴上真空浓缩至干,得到241.5g的浓缩残渣。

[0073] 3) 稀盐酸萃取:浓缩残渣经用于实施例6浓度相同的盐酸-水混合溶剂搅拌提取一次后,剩余未溶物较少,于是用相当于一次提取剂总体积40%的盐酸-水混合溶剂再搅拌提取一次。然后合并2次提取过程中的不溶性残渣,经用水洗至中性后在用少量冷甲醇漂洗一次,再真空干燥至干得到类白色粉末状起始原料-2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮28.15g,纯度93.80%,原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮回收率29.5%。

[0074] 合并2次稀酸提取液,用冷氨水小心中和至PH8.70静置2hr后吸滤。滤饼经用28~30%的冷甲醇洗涤3次(100+70+50ml)充分抽干后置于50~60℃条件下真空干燥后得到82.70gg.类白色类粉末状吗茛酮粗品结晶.纯度:93.94%%。折纯计,曼尼希反应收率:75.65%(扣除未反应的原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮后)

[0075] 精制:取65.0g上述粗品和485ml无水乙醇投入到1000ml精制瓶中,于水浴上搅拌使全溶,加入0.45g活性炭后升温至沸,持续回流10min,稍冷后过滤除炭。将滤液冷却至1~-1℃,维持次温度静置8hr后过滤,滤并经用冷的污水乙醇洗涤3次(60+45+35ml),最后于50~60℃条件下真空干燥至干,50.35g白色类粉末状吗茛酮颗粒结晶.M.P.:179.8℃~181.4℃,纯度:98.75%(HPLC法),精制收率:82.35%。缩合、精制总收率:62.30。

[0076] 实施例7 (US3,491,093中实施例)

[0077] 1反应、浓缩:89.5g (折纯88.61g、0.5mol) 2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮,93.9g (0.75mol) 盐酸吗啉和22.5g (0.75mol.) 多聚甲醛与1.25L的无水乙醇混合后加热至沸,并回流反应40hr.。再将反应液真空蒸发至近干,得到243g.的浓缩残渣。

[0078] 2稀盐酸萃取:浓缩残渣经用975ml.浓度为2mol/L.稀盐酸搅拌提取一次。由于未容物较多,遂用上述浓度的混合溶剂的50%和35%体积比例再提取2次。合并前3次不溶性残渣,经用水洗至中性后再用少量冷甲醇洗一次,然后真空干燥至干,得到类白色粉末状未反应的起始原料-2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮28.5g.,含量:92.16%,原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮折纯回收率:29.64%。

[0079] 合并各次稀酸提取液,用冷氨水小心中和至PH8.5~9.0.静置2hr.后吸滤。滤饼被溶于1mol/L稀盐酸中,滤除少量不容物后再用冷氨水作二次碱化,沉淀物经真空干燥后得到82.3g.类白色类粉末状吗啉酮粗品,纯度:93.57%。折纯计,曼尼希反应收率:79.20%

[0080] 一次精制:取上述粗品80.0g.用685ml.苯重结晶一次,得到62.5g.白色类粉末状吗啉酮一次结晶物,M.P.:178.2°C~180.4°C,纯度:97.57%,精制收率:81.46%。

[0081] 二次精制:取一次精制品60.0g,用475ml.异丙醇作二次重结晶。得到51.8g.白色针状吗啉酮结晶.M.P.:180.1°C~181.3°C,纯度:99.29%,精制收率:88.49%。缩合、精制总收率:57.09%。

[0082] 实施例8 (Pharmaceutic Chem.Jour中的方法)

[0083] 将44.75g. (折纯44.3g,0.25mol.) 2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮投入到750ml.冰乙酸中,于搅拌下用水浴加热至64~67°C,然后自滴液漏斗向反应瓶内均匀滴加67.13g. (0.375mol.) N-羟甲基吗啉。加毕,继续于同温下搅拌反应5.5hr.然后于强力搅拌下将反应液倒入3000ml.冷水中,静置2hr.后过滤,滤饼经用常水洗涤至PH值基本不变后真空干燥至干,得到16.4g.类白色粉末状未反应的起始原料-2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮,纯度:92.76%,起始原料回收率:34.34%。

[0084] 将滤液用冷的氨水碱化至PH8.5~9.0,静置2hr后过滤,滤饼经水洗至PH值基本不变后作真空干燥,得到32.8g.类白色粉末状吗啉酮粗品。纯度:92.06%。缩合反应收率:66.53% (扣除回收的2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶-4-酮后)。

[0085] 一次精制:将30.0g.粗品溶于485ml.0.5mol/L稀盐酸中,滤除部分不容物后再用冷的氨水中和至PH8.5~9.0,静置2hr后过滤,滤饼经水洗至PH值基本不变后作真空干燥,得到20.7g.吗啉酮精制品,含量98.68%。收率:73.96%。以起始原料2-甲基-3-乙基-4,5,6,7-四氢吡啶酮计,总收率:49.20%。