



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105349593 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201510738559. 9

(22) 申请日 2015. 11. 04

(71) 申请人 浙江汇能生物股份有限公司

地址 314400 浙江省嘉兴市海宁市长安镇
(农发区) 春潮路 3 号

(72) 发明人 吴中华 张小朋 陈贵才 徐天华
何奇雷 闻鸣

(74) 专利代理机构 杭州赛科专利代理事务所
(普通合伙) 33230

代理人 周文停

(51) Int. Cl.

C12P 17/12(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种盐酸哌替啶的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸哌替啶的制备方法,属于镇痛药的合成技术领域。采用甲基二乙醇胺为原料,经固体光气催化氯化,再与苯乙腈反应生成中间体 3- 甲基 -4- 苯基 -4- 哌啶腈,再在腈水解酶的催化下水解,经超强酸树脂 D001-AlCl₃ 催化酯化,并与盐酸反应制得目标产品盐酸哌替啶。本发明方法合成工艺简单,生产周期短,产品收率高,环境污染少,对设备无腐蚀,适合工业化生产。

1. 一种盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下步骤:

(1) 在反应容器中加入 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈、水和腈水解酶,升温至 30-35℃,控制 PH 值为 7.5,水解 12-15h,40℃ 以下减压蒸馏除去水,加入无水乙醇,降温至 10℃ 以下过滤,回收腈水解酶;

(2) 取步骤 (1) 所得滤液,向其中加入苯、超强酸树脂 D001-AlCl₃,升温至回流温度,脱水酯化反应 6-9h,反应液降温至 40℃ 以下,过滤回收 D001-AlCl₃,滤液经 3mol/L 的氢氧化钠水溶液洗涤、静置分层,苯层蒸馏回收苯,剩余物于 5-28mm 汞柱下减压分馏,收集 125-128℃ 的馏分,即得哌替啶;

(3) 在反应容器中加入步骤 (2) 所得哌替啶和无水乙醇,搅拌,40℃ 以下采用干燥的氯化氢气体调节 PH 为 2.5,室温搅拌 20min,减压浓缩,冷却结晶,过滤,滤饼经减压干燥,制得盐酸哌替啶。

2. 根据权利要求 1 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,所述 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈的制备方法为:在反应容器中加入双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐、苯乙腈和苯,于 30℃ 下边搅拌边滴加 7.1-8.2% 氨基钠-苯溶液,4-6h 内滴加完毕后,再将反应液升温至回流温度,反应 3-5h,降至室温,静置分层,有机层水洗直至 PH 为 8,再经减压蒸馏浓缩,有结晶析出,过滤,滤饼干燥后得 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈。

3. 根据权利要求 2 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,所述双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐的制备方法为:在反应容器中加入甲基二乙醇胺和二氯乙烷,并于 40℃ 下滴加 38-40% 固化光气-二氯乙烷溶液,20-40min 内滴加完毕后,将反应液升温至 65-70℃ 反应 4.5h,再升温至回流温度反应 4.5h,经蒸馏浓缩后,降温至 20℃,再经过滤,滤饼干燥即得双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐。

4. 根据权利要求 1 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,步骤 (1) 中所述腈水解酶为 NCIB11216 腈水解酶。

5. 根据权利要求 1 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,步骤 (1) 中所述 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈、水和腈水解酶的投料质量比为 1:1:0.05-0.07;步骤 (2) 中所述苯的投料质量为 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈质量的 3-5 倍,超强酸树脂 D001-AlCl₃ 的投料质量为 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈质量的 0.07-0.09 倍;步骤 (3) 中所述无水乙醇的投料质量为哌替啶质量的 1.5-2 倍。

6. 根据权利要求 1 或 4 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,所述腈水解酶的酶活性 ≥ 10U/mg。

7. 根据权利要求 2 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,所述双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐、苯乙腈和氨基钠的投料摩尔比为 1:0.9-0.98:0.75-0.9,所述双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐与苯总的质量比为 1:4.5。

8. 根据权利要求 3 所述的盐酸哌替啶的制备方法,其特征在于,所述甲基二乙醇胺与固化光气的投料摩尔比为 1:0.38-0.45,所述甲基二乙醇胺与二氯乙烷总的质量比为 1:4-5。

一种盐酸哌替啶的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于镇痛药的合成技术领域,具体涉及一种盐酸哌替啶的制备方法。

背景技术

[0002] 杜冷丁学名哌替啶,又称作唛啶、德美罗、地美露,又称盐酸哌替啶。其盐酸盐为白色、无嗅、结晶状的粉末,能溶于水,一般制成针剂的形式。作为人工合成的麻醉药物,杜冷丁普遍地使用于临床,它对人体的作用和机理与吗啡相似,但镇痛、麻醉作用较小,仅相当于吗啡的 1/10-1/8,作用时间维持 2-4 小时左右。主要作用于中枢神经系统,对心血管、平滑肌亦有一定影响。毒副作用也相应较小,恶心、呕吐、便秘等症状均较轻微,对呼吸系统的抑制作用较弱,一般不会出现呼吸困难及过量使用等问题。

[0003] 杜冷丁连续使用可成瘾,连续使用 1-2 周便可产生药物依赖性。研究表明,这种依赖性以心理为主,生理为辅,但两者都比吗啡的依赖性弱。停药时出现的戒断症状主要有精神萎靡不振、全身不适、流泪流涕、呕吐,腹泻、失眠,严重者也会产生虚脱。一旦停药后则会产生类似于吗啡戒断后的戒断综合症。杜冷丁成瘾的患者部分是因为治疗某些疾病而逐渐上瘾的,属于处方药成瘾,不属于吸毒。杜冷丁滥用就会成瘾,成为毒品,严重危害人体健康和生命安全。1987 年 11 月 28 日,国务院发布《麻醉药品管理办法》,将杜冷丁列入其中进行严格管理。

[0004] 目前国内外对盐酸哌替啶的研究较少,合成方法却仍然延续着传统工艺方法:氯乙醇经消除反应制得环氧乙烷,再与甲胺加成反应得二乙醇甲胺,再经氯化亚砷氯化得双(β -氯乙基)甲胺盐酸盐,再与苯乙腈缩合反应得 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈,再经硫酸水解得 1-甲基-4-苯基-4-羧基-哌啶,再与乙醇酯化、成盐制得模板产物盐酸哌替啶。

[0005] 但是,上述传统方法的工艺复杂,成本较高,且反应过程中,使用的硫酸、氯化亚砷等会对环境造成不良影响。因此,如何提高盐酸哌替啶的产品收率,降低成本,将其工艺向绿色环保化学方向靠近,就成了当前迫切需要解决的问题。

发明内容

[0006] 为了解决现有的盐酸哌替啶合成过程中,工艺复杂,产品收率低,环境污染大的问题,本发明提供了一种工艺简单、成本低廉、绿色环保的一种盐酸哌替啶的制备方法。

[0007] 本发明解决技术问题所采用的技术方案如下:

[0008] 一种盐酸哌替啶的制备方法,包括如下步骤:

[0009] (1) 在反应容器中加入 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈、水和腈水解酶,升温至 30-35℃,控制 PH 值为 7.5,水解 12-15h,40℃ 以下减压蒸馏除去水,加入无水乙醇,降温至 10℃ 以下过滤,回收腈水解酶。羧酸是有机合成中的重要中间体,它可以通过氰基的化学水解来获得,通常需要强酸、强碱和高温回流等苛刻条件,而且常伴随有大量盐类形成,给产品的分离纯化带来困难,也造成一定程度的环境污染。用腈水解酶实现氰基的水解,反应条件温和、污染少,无需分离产品。

[0010] (2) 取步骤(1)所得滤液,向其中加入苯、超强酸树脂 D001-AlCl₃,升温至回流温度,脱水酯化反应 6-9h,反应液降温至 40℃以下,过滤回收 D001-AlCl₃,滤液经 3mol/L 的氢氧化钠水溶液洗涤、静置分层,苯层蒸馏回收苯,剩余物于 5-28mm 汞柱下减压分馏,收集 125-128℃的馏分,即得哌替啶。三氯化铝是很活泼的路易斯酸催化剂,能催化许多反应,活性好,但反应初期放热大,易水解,腐蚀性强,对设备要求苛刻,三废多,后处理复杂,以大孔磺酸型离子交换树脂为载体,负载上三氯化铝,制备成固体超强酸,三氯化铝活性改变不大,具有下列突出的优点:生成物易与催化剂分离;催化剂可以重复使用;减少环境污染;对设备无腐蚀;催化反应活性较高。

[0011] (3) 在反应容器中加入步骤(2)所得哌替啶和无水乙醇,搅拌,40℃以下采用干燥的氯化氢气体调节 PH 为 2.5,室温搅拌 20min,减压浓缩,冷却结晶,过滤,滤饼经减压干燥,制得盐酸哌替啶。

[0012] 作为优选,步骤(1)中所述腈水解酶为 NCIB11216 腈水解酶。

[0013] 作为优选,步骤(1)中所述 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈、水和腈水解酶的投料质量比为 1:1:0.05-0.07;步骤(2)中所述苯的投料质量为 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈质量的 3-5 倍,超强酸树脂 D001-AlCl₃的投料质量为 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈质量的 0.07-0.09 倍;步骤(3)中所述无水乙醇的投料质量为哌替啶质量的 1.5-2 倍。

[0014] 作为优选,所述腈水解酶的酶活性 $\geq 10\text{U/mg}$ 。

[0015] 作为优选,所述 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈的制备方法为:在反应容器中加入双(β -氯乙基)甲胺盐酸盐、苯乙腈和苯,于 30℃下边搅拌边滴加 7.1-8.2%氨基钠-苯溶液,4-6h 内滴加完毕后,再将反应液升温至回流温度,反应 3-5h,降至室温,静置分层,有机层水洗直至 PH 为 8,再经减压蒸馏浓缩,有结晶析出,过滤,滤饼干燥后得 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈。

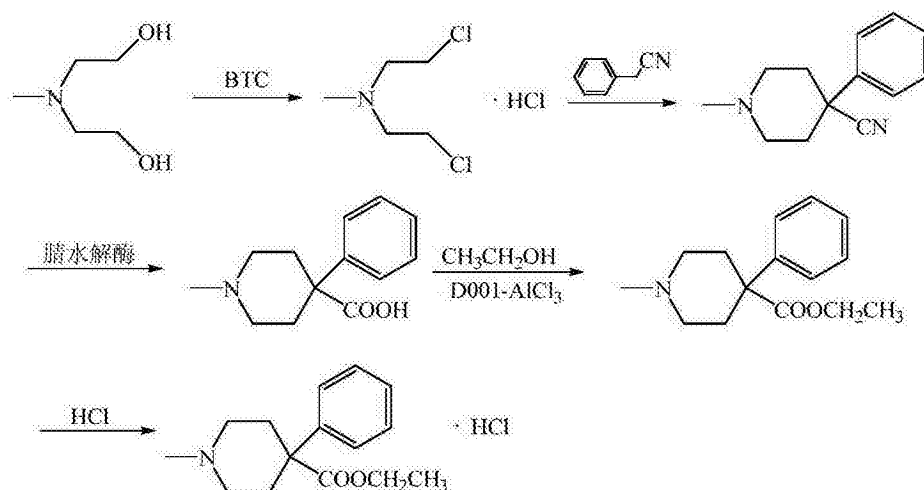
[0016] 更优选,所述双(β -氯乙基)甲胺盐酸盐、苯乙腈和氨基钠的投料摩尔比为 1:0.9-0.98:0.75-0.9,所述双(β -氯乙基)甲胺盐酸盐与苯总的质量比为 1:4.5。

[0017] 作为优选,所述双(β -氯乙基)甲胺盐酸盐的制备方法为:在反应容器中加入甲基二乙醇胺和二氯乙烷,并于 40℃下滴加 38-40%固化光气(BTC)-二氯乙烷溶液,20-40min 内滴加完毕后,将反应液升温至 65-70℃反应 4.5h,再升温至回流温度反应 4.5h,今蒸馏浓缩后,降温至 20℃,再经过滤,滤饼干燥即得双(β -氯乙基)甲胺盐酸盐。

[0018] 更优选,所述甲基二乙醇胺与固化光气的投料摩尔比为 1:0.38-0.45,所述甲基二乙醇胺与二氯乙烷总的质量比为 1:4-5。

[0019] 本发明所述的盐酸哌替啶的合成路线为:

[0020]



[0021] 本发明的有益效果为：

[0022] 1、采用 BTC 代替氯化亚砷氯化，避免了二氧化硫的排放，有利于环境保护。

[0023] 2、胰水解酶代替硫酸水解，且胰水解酶可回收重复利用，对环境友好，降低了对设备的腐蚀。

[0024] 3、酯化时采用强酸树脂催化剂 D001-AlCl₃ 催化，且可回收重复利用，大大缩短了反应时间，节约了成本。

[0025] 4、本发明方法合成工艺简单，生产周期短，产品收率高，具有良好的工业应用前景。

具体实施方式

[0026] 以下结合实施例来进一步解释本发明，但实施例并不对本发明做任何形式的限定。

[0027] 实施例 1

[0028] (1) 中间体双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐的制备

[0029] 于三口瓶中加入甲基二乙醇胺 23.83g(0.2mol)、二氯乙烷 60g, 40℃ 慢慢滴加质量浓度为 39.18% 的 BTC(22.55g, 0.076mol)-二氯乙烷(35g) 溶液, 20min 滴加完毕后于 65℃ 反应 4.5h, 然后升温至回流温度反应 4.5h, 蒸馏浓缩后, 再降温至 20℃, 经过滤, 滤饼干燥, 得双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐 37.31g, HPLC 纯度为 98.75%, 收率为 95.62%。

[0030] (2) 中间体 3-甲基-4-苯基-4-哌啶酮的制备

[0031] 将中间体双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐 34.68g(0.18mol)、苯乙腈 19.4g(0.166mol)、苯 86.7g 加入到三口瓶中, 搅拌下于 30℃ 下滴加质量浓度为 7.1% 的氨基钠(5.27g, 0.135mol)-苯(69g) 溶液, 约 6h 加完, 再升温至回流温度, 反应 3h, 降至室温, 静止分层, 有几层水洗至 PH = 8, 减压浓缩, 结晶, 过滤, 干燥, 得 3-甲基-4-苯基-4-哌啶酮 33.3g, HPLC 纯度为 98.89%, 收率为 91.32%。

[0032] (3) 哌替啶盐酸盐的制备

[0033] 于三口瓶中加入 3-甲基-4-苯基-4-哌啶酮 32.05g(0.16mol)、水 32.05g、胰水解酶 1.63g, 升温至 30℃, PH 值控制在 7.5, 水解 12h, 40℃ 以下减压蒸馏除去水, 加入无水乙醇 145g, 10℃ 以下过滤, 回收胰水解酶；

[0034] 上述滤液中加入苯 96.15g, D001-AlCl₃ 2.24g, 升温至回流温度, 脱水酯化反应 8h, 反应液降温至 40℃ 以下, 过滤回收 D001-AlCl₃, 滤液用 3mol/L 的氢氧化钠水溶液氢氧溶液洗涤 3 次, 静置分层, 苯层蒸馏回收苯, 剩余物于 5-28mmHg 下减压分馏, 收集 125-128℃ 馏分, 得哌替啶 34.4g, HPLC 纯度为 99.38%, 收率为 86.4% ;

[0035] 于三口瓶中加入哌替啶 29.68g (0.12mol)、无水乙醇 44.52g, 搅拌, 40℃ 以下用干燥的氯化氢气体调 PH 至 2.5, 室温搅拌 20min, 减压浓缩, 冷却结晶, 过滤, 滤饼经减压干燥, 制得盐酸哌替啶 31.83g, HPLC 纯度为 99.96%, 收率为 93.44% ; 总收率为 70.5%。

[0036] 实施例 2-3 双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐的制备

[0037] 采用与实施例 1 中步骤 (1) 相同操作方法制备双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐, 相同种类的原料和相同用量甲基二乙醇胺, 不同的是 BTC 和二氯乙烷用量, 固化光气-二氯乙烷溶液质量浓度及其滴加时间, 反应温度, 实验结果如表 1 所示 :

[0038] 表 1 :

[0039]

实施 例	BTC 质 量/g	二氯乙 烷/g	BTC-二氯乙烷溶液		反应温 度/℃	双(β-氯乙基)甲胺 盐酸盐	
			浓度/%	滴加时 间/min		纯度/%	收率/%
2	23.74	107.23	38	40	68	98.23	93.96
3	26.70	119.15	40	30	70	97.97	94.25

[0040] 实施例 4-5 3-甲基-4-苯基-4-哌啶脲的制备

[0041] 采用与实施例 1 中步骤 (2) 相同操作方法制备 3-甲基-4-苯基-4-哌啶脲盐, 相同种类的原料和相同用量双(β-氯乙基)甲胺盐酸盐, 不同的是苯乙脲和氨基钠用量, 氨基钠-苯溶液质量浓度及其滴加时间, 实验结果如表 2 所示 :

[0042] 表 2 :

[0043]

实施 例	苯乙脲 /g	氨基钠 /g	氨基钠-苯溶液		反应时 间/h	3-甲基-4-苯基-4-哌 啶脲	
			浓度/%	滴加时 间/h		纯度/%	收率/%
4	18.98	6.32	7.5	5	4	97.43	92.36
5	20.67	5.62	8.2	4	5	97.99	92.08

[0044] 实施例 6 哌替啶盐酸盐的制备

[0045] 于三口瓶中加入 3-甲基-4-苯基-4-哌啶脲 32.05g (0.16mol)、水 32.05g、胍水

解酶 1.92g,升温至 32℃,PH 值控制在 7.5,水解 15h,40℃ 以下减压蒸馏除去水,加入无水乙醇 145g,10℃ 以下过滤,回收腈水解酶;

[0046] 上述滤液中加入苯 128.2g, D001-AlCl₃ 2.56g, 升温至回流温度,脱水酯化反应 6h,反应液降温至 40℃ 以下,过滤回收 D001-AlCl₃,滤液用 3mol/L 的氢氧化钠水溶液洗涤 3 次,静置分层,苯层蒸馏回收苯,剩余物于 5-28mmHg 下减压分馏,收集 125-128℃ 馏分,得哌替啶 35.05g, HPLC 纯度为 99.03%,收率为 87.56%;

[0047] 于三口瓶中加入哌替啶 29.68g (0.12mol)、无水乙醇 59.36g,搅拌,40℃ 以下用干燥的氯化氢气体调 PH 至 2.5,室温搅拌 20min,减压浓缩,冷却结晶,过滤,滤饼经减压干燥,制得盐酸哌替啶 31.65g, HPLC 纯度为 99.06%,收率为 91.98%

[0048] 实施例 7 哌替啶盐酸盐的制备

[0049] 于三口瓶中加入 3-甲基-4-苯基-4-哌啶腈 32.05g (0.16mol)、水 32.05g、腈水解酶 2.24g,升温至 35℃,PH 值控制在 7.5,水解 13h,40℃ 以下减压蒸馏除去水,加入无水乙醇 145g,10℃ 以下过滤,回收腈水解酶;

[0050] 上述滤液中加入苯 160.25g, D001-AlCl₃ 2.88g, 升温至回流温度,脱水酯化反应 9h,反应液降温至 40℃ 以下,过滤回收 D001-AlCl₃,滤液用 3mol/L 的氢氧化钠水溶液洗涤 3 次,静置分层,苯层蒸馏回收苯,剩余物于 5-28mmHg 下减压分馏,收集 125-128℃ 馏分,得哌替啶 34.49g, HPLC 纯度为 98.87%,收率为 86.03%;

[0051] 于三口瓶中加入哌替啶 29.68g (0.12mol)、无水乙醇 53.42g,搅拌,40℃ 以下用干燥的氯化氢气体调 PH 至 2.5,室温搅拌 20min,减压浓缩,冷却结晶,过滤,滤饼经减压干燥,制得盐酸哌替啶 31.78g, HPLC 纯度为 99.43%,收率为 92.69%

[0052] 以上仅列举本发明的优选实施方案,本发明的保护范围并不限制于此,本领域技术人员在本发明权利要求范围内所作的任何改变均落入本发明保护范围内。