



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112500304 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(21) 申请号 202011635755.0

(22) 申请日 2020.12.31

(71) 申请人 常州兰陵制药有限公司

地址 213022 江苏省常州市天宁区劳动东
路352号

(72) 发明人 马斌 吴燕枫 尹文娟 徐芳芳

(74) 专利代理机构 常州市江海阳光知识产权代
理有限公司 32214

代理人 孙晓晖

(51) Int.Cl.

C07C 227/22 (2006.01)

C07C 227/40 (2006.01)

C07C 229/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

6-氨基己酸的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种6-氨基己酸的制备方法，它是以己内酰胺为原料，经碱性水解、中和处理、脱盐处理、精制处理得到；碱性水解是将己内酰胺与氢氧化钠以及水在一定温度和一定压力下进行；一定温度为115~125℃，一定压力为0.15~0.3MPa，碱性水解的反应时间不超过1.5h。本发明的碱性水解法通过加压缩短水解时间，从而在保证水解完全的情况下，还能够有效抑制副产物的产生，从而不仅具有较高的反应收率，而且具有较高的产物纯度。

1. 一种6-氨基己酸的制备方法, 它是以己内酰胺为原料, 经碱性水解、中和处理、脱盐处理、精制处理得到; 其特征在于:

所述碱性水解是将己内酰胺与氢氧化钠以及水在一定温度和一定压力下进行;

所述一定温度为115~125℃, 所述一定压力为0.15~0.3MPa, 所述碱性水解的反应时间不超过1.5h。

2. 根据权利要求1所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述一定温度为120℃, 所述一定压力为0.2MPa, 所述碱性水解的反应时间为1h。

3. 根据权利要求1或2所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述己内酰胺与所述氢氧化钠的摩尔比为1:1.1~1:1.3。

4. 根据权利要求1或2所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述中和处理是将碱性水解后的物料冷却至室温, 用盐酸中和至pH=7~8。

5. 根据权利要求4所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述盐酸的浓度为15~25wt%。

6. 根据权利要求5所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述盐酸的浓度为20wt%。

7. 根据权利要求1或2所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述脱盐处理是将中和处理后的物料进行反渗透脱盐。

8. 根据权利要求7所述的6-氨基己酸的制备方法, 其特征在于: 所述脱盐处理以流出液中氯离子含量 $\leq 10\text{mg/L}$ 为终点。

6-氨基己酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制备技术领域,具体涉及一种6-氨基己酸的制备方法。

背景技术

[0002] 6-氨基己酸,分子式: $C_6H_{13}NO_2$,是一种重要的功能性化学药品,在国内外作为一种止血药广泛应用于医学领域,它溶于水后能阻碍纤维蛋白溶解酶,从而抑制纤维蛋白的溶解,能有效预防及治疗因血纤维蛋白溶解活性增高引起的各种出血。

[0003] 目前,6-氨基己酸的制备方法主要有化学合成法、生物合成法以及己内酰胺水解法。化学合成法的不足在于:合成路线较长,原料成本较高,副产物不易控制,收率较低。生物合成法的不足在于:需要使用价格昂贵的催化酶,反应周期较长,反应条件较为苛刻。

[0004] 对于己内酰胺水解法,又分为酸性水解法(参见美国专利文献US2453234A以及中国专利文献CN101125821A、CN109369430A、CN110256268A、CN111100025A等)和碱性水解法。

[0005] 酸性水解法的优点在于:水解效果较好,产物纯度较高。

[0006] 酸性水解法的缺点包括:有的反应条件苛刻,有的生产成本较高,有的对环境污染较大,有的收率较低。

[0007] 对于碱性水解法,中国专利文献CN106632474A实施例1公开了:1、水解反应:向500ml瓶内投入220g己内酰胺,140g氢氧化钠,升温回流反应5小时,反应毕,加入230水稀释得到水解液。向1000ml瓶内加入353水解液,滴加230g、30%工业盐酸调pH为4,倒出待用。2、重氮化反应:……。

[0008] 该文献涉及的6-氨基己酸仅为中间过渡状态,并未分离纯化,因此,对于产物纯度以及反应收率均没有任何表征。

[0009] 中国专利文献CN108546234A公开了一种6-氨基己酸的制备方法,它是以己内酰胺为原料,经碱性水解、中和处理、脱盐处理、精制处理得到;碱性水解是将己内酰胺与氢氧化钠以及水在100~110℃的温度下反应1~5h,己内酰胺与氢氧化钠的摩尔比为1:1~1:1.3;中和处理是将碱性水解后的物料冷却至室温,用稀硫酸中和至pH=7.5;脱盐处理是将中和处理后的物料进行电渗析脱盐,脱盐处理以流出液中硫酸根含量<100ppm为终点。

[0010] 该文献只是强调反应收率较高,基本都在95%以上,但是对于产物纯度同样没有任何表征。另外,该文献采用电渗析除盐,对于中和处理的要求(pH=7.5)较为苛刻。

发明内容

[0011] 本发明的目的在于解决现有的己内酰胺碱性水解法产物纯度不高的不足,提供一种不仅反应收率较高,而且产物纯度较高的6-氨基己酸的制备方法。

[0012] 实现本发明上述目的的技术方案是:一种6-氨基己酸的制备方法,它是以己内酰胺为原料,经碱性水解、中和处理、脱盐处理、精制处理得到。

[0013] 申请人经过大量实验发现:碱性水解虽然具有较高的水解率,但是,这是基于水解时间较长的情况下,而水解时间较长则会出现难以通过重结晶方式去除的副产物,从而导

致虽然具有较高的水解收率,但是产物纯度较低。

[0014] 申请人经过大量实验还发现:加压能够使上述碱性水解朝正向进行,从而保证在较短的时间内即可完成碱性水解,从而能够有效抑制副产物的产生。

[0015] 所述碱性水解是将己内酰胺与氢氧化钠以及水在一定温度和一定压力下进行。

[0016] 所述一定温度为115~125℃,优选为120℃。

[0017] 所述一定压力为0.15~0.3MPa,优选为0.2MPa。

[0018] 所述碱性水解的反应时间不超过1.5h,优选为1h。

[0019] 所述己内酰胺与所述氢氧化钠的摩尔比为1:1.1~1:1.3。

[0020] 所述中和处理是将碱性水解后的物料冷却至室温(15~25℃,下同),用盐酸中和至pH=7~8。

[0021] 所述盐酸的浓度为15~25wt%,优选为20wt%。

[0022] 所述脱盐处理是将中和处理后的物料进行反渗透脱盐。

[0023] 所述脱盐处理以流出液中氯离子含量 $\leq 10\text{mg/L}$ 为终点。

[0024] 所述精制处理与现有技术基本相同。

[0025] 本发明具有的积极效果:

(1)本发明的碱性水解法通过加压缩短水解时间,从而在保证水解完全的情况下,还能够有效抑制副产物的产生,从而不仅具有较高的反应收率,而且具有较高的产物纯度。

[0026] (2)本发明的方法采用反渗透除盐,不仅除盐成本较低,而且除盐率较高,操作简单。

具体实施方式

[0027] (实施例1)

本实施例的6-氨基己酸的制备方法具有以下步骤:

①将5.0g己内酰胺、2.1g氢氧化钠和25g软化水加入到100mL反应瓶中,升压至0.2MPa,升温至120℃,进行碱性水解反应1h。

[0028] ②将步骤①碱性水解后的物料冷却至室温,用浓度为20wt%的盐酸中和至pH=7.7 ± 0.1 。

[0029] ③将步骤②中和处理后的物料加压通过反渗透装置进行脱盐处理,以流出液中氯离子含量 $\leq 10\text{mg/L}$ 为终点。

[0030] ④将步骤③脱盐处理后的物料先用活性炭脱色,过滤,滤液于50~65℃减压浓缩近干,趁热加入乙醇,搅拌析晶,冷却,甩滤,得到6-氨基己酸粗品。

[0031] 再将粗品用乙醇+水(7:1)混合溶剂重结晶,冷却,甩滤,干燥,得到5.71g的6-氨基己酸成品,收率为98.5%,纯度(HPLC)为99.3%。

[0032] (实施例2~实施例9)

各实施例的制备方法与实施例1基本相同,不同之处在于:碱性水解反应的温度、压力以及时间,具体见表1。

[0033] (对比例1~对比例8)

各对比例的制备方法与实施例1基本相同,不同之处在于:碱性水解反应的温度、压力以及时间,具体见表1。

[0034] 表1

	温度	压力	时间	重量	收率	纯度
实施例1	120℃	0.2MPa	1.0h	5.71g	98.5%	99.3%
实施例2	120℃	0.2MPa	1.2h	5.73g	98.9%	98.7%
实施例3	120℃	0.2MPa	0.8h	5.62g	97.0%	99.5%
实施例4	120℃	0.15MPa	1.2h	5.70g	98.3%	98.4%
实施例5	120℃	0.3MPa	0.8h	5.67g	97.8%	99.4%
实施例6	115℃	0.2MPa	1.2h	5.71g	98.5%	98.5%
实施例7	125℃	0.2MPa	0.8h	5.63g	97.1%	99.4%
实施例8	115℃	0.3MPa	1.0h	5.70g	98.3%	99.3%
实施例9	125℃	0.15MPa	1.0h	5.69g	98.2%	99.2%
对比例1	105℃	0.1MPa	1.0h	5.38g	92.8%	99.4%
对比例2	105℃	0.1MPa	2.0h	5.69g	98.2%	97.4%
对比例3	105℃	0.1MPa	3.0h	5.74g	99.0%	95.8%
对比例4	120℃	0.1MPa	1.0h	5.46g	94.2%	99.4%
对比例5	120℃	0.1MPa	2.0h	5.71g	98.5%	97.2%
对比例6	120℃	0.1MPa	3.0h	5.75g	99.2%	95.3%
对比例7	120℃	0.2MPa	1.5h	5.74g	99.0%	98.0%
对比例8	120℃	0.2MPa	2.0h	5.76g	99.4%	96.9%

[0035] (实施例10~实施例11)

各实施例的制备方法与实施例1基本相同,不同之处在于:投料量,具体见表2。

[0036] 表2

	实施例1	实施例10	实施例11
反应装置	100mL反应瓶	1L反应瓶	100L反应釜
己内酰胺	5g	100g	10kg
氢氧化钠	2.1g	42g	4.2kg
软化水	25g	500g	50kg
重量	5.71g	114.4g	11.35kg
收率	98.5%	98.7%	97.9%
纯度	99.3%	99.1%	99.5%