



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106187863 A  
(43)申请公布日 2016.12.07

(21)申请号 201610564254.5

(22)申请日 2016.07.15

(71)申请人 湖南中南制药有限责任公司

地址 422000 湖南省邵阳市双清区龙须塘  
战备路白云社区

(72)发明人 申玉良 曹春宇 郑良彬 舒志坚  
申玉军 肖云生 刘红

(74)专利代理机构 上海金盛协力知识产权代理  
有限公司 31242

代理人 罗大忱

(51)Int.Cl.

C07D 211/52(2006.01)

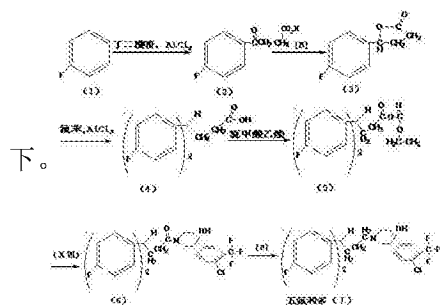
权利要求书7页 说明书17页

(54)发明名称

五氟利多的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种五氟利多的制备方法,包括如下步骤:(1)将丁二酸酐和氟苯经付氏反应,再用酸分解,收集式(2)化合物;(2)然后在溶剂中,经还原剂还原,收集式(3)化合物;(3)再与氟苯经Friedel-Crafts反应,收集式(4)化合物,(4)然后与氯甲酸乙酯反应,生成式(5)化合物,(5)与式(XVII)所示化合物反应,水解,收集式(6)化合物,(6)用还原剂还原,再对还原产物进行分解,然后收集五氟利多(I);本发明收率高,成本低,反应条件温和,路线短,适合工业生产,三废少且易处理,适用于工业生产。反应通式如



CN 106187863 A

1. 五氟利多的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1)以丁二酸酐和氟苯为起始原料,在三氯化铝存在下,经付氏反应,再用酸分解,然后从反应产物中收集所生成的式(2)所示的3-(4-氟苯甲酰)丙酸;

(2)将式(2)所示的化合物在溶剂中,经还原剂还原,然后从反应产物中收集所生成式(3)所示的4-(4-氟苯基)丁内酯;

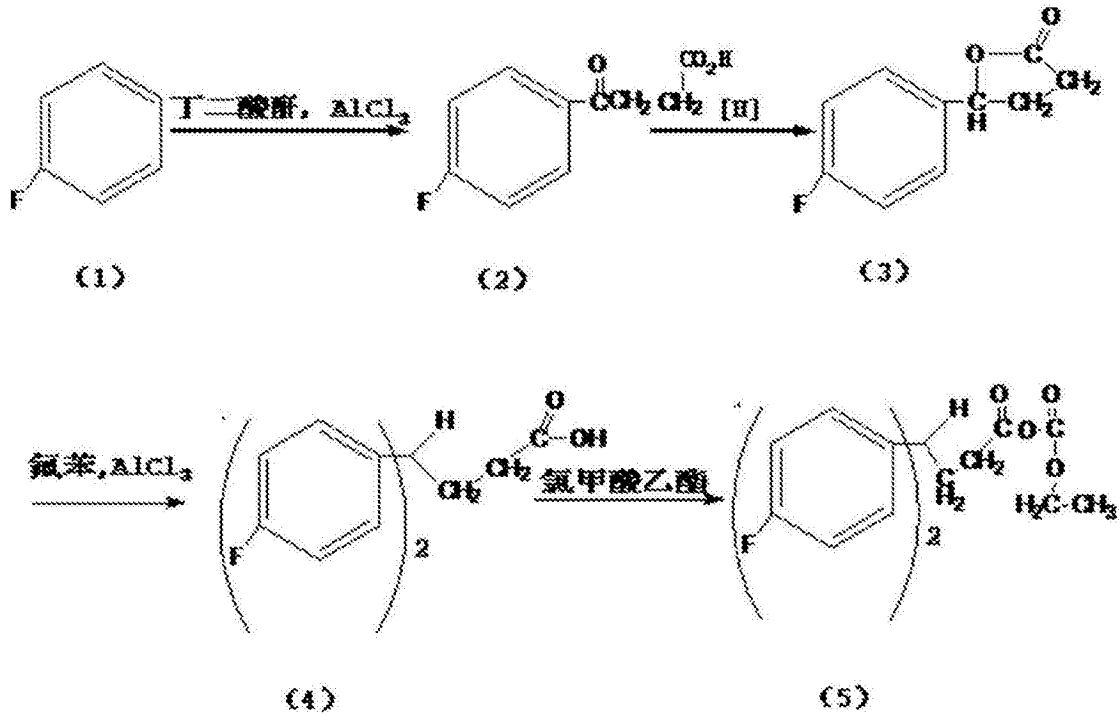
(3)将式(3)所示的化合物,与氟苯在三氯化铝存在下,经Friedel-Crafts反应,然后收集生成的式(4)所示的4,4-双(4-氟苯基)丁酸;

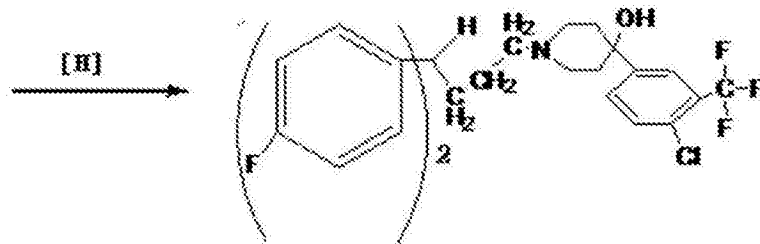
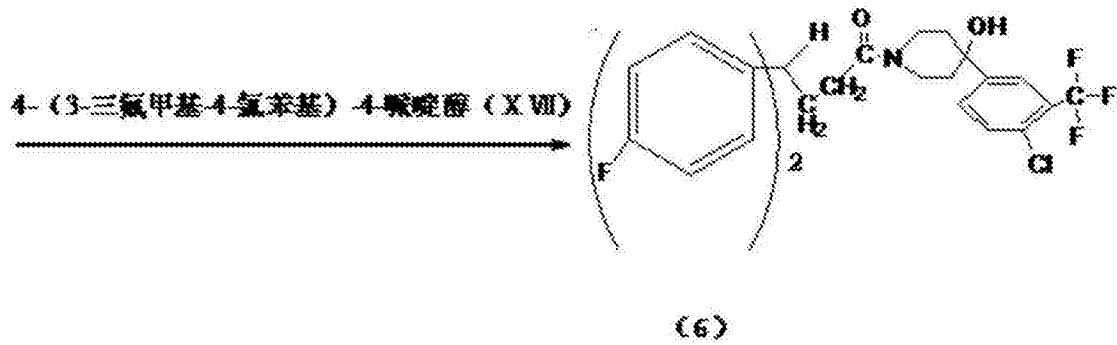
(4)将式(4)所示的化合物与氯甲酸乙酯反应,生成式(5)所示的混酐,不需分离;

(5)将式(5)所示的混酐与式(XVII)所示的4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇反应,然后加水分解,再从反应产物中收集式(6)所示的1-[4,4-双(4-氟苯)丁酰基]-4-(3-三氟甲基-4-氯苯)-4-哌啶醇;

(6)将式(6)所示的化合物在溶剂中,用还原剂还原,再对还原产物进行分解,然后从反应体系中收集获得目标产物五氟利多(I);

反应通式如下:





### 五氟利多 (I)

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的酸选自盐酸、硫酸或硝酸,式(2)所示的化合物与三氯化铝的摩尔比为1:2.4~2.8;温度为60~90℃,丁二酸酐与氟苯的摩尔比为1:6~7。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(2)中,所选的还原剂选自四氢硼钠或四氢硼钾,反应温度为20~50℃,式(2)所示化合物与还原剂的摩尔比为1:2~3。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(3)中,反应温度为10~15℃,反应时间为1~3小时,式(3)所示的化合物与三氯化铝的摩尔比为1:1~1.5,式(3)所示的化合物与氟苯的摩尔比为1:10~14。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(4)中,反应温度为-5~5℃,反应时间为0.5~2小时,式(4)所示的化合物与氯甲酸乙酯的摩尔比为1:1~2。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(5)中,应温度为25~50℃,反应时间为4~8小时,式(5)所示的化合物与化合物(XVII)的摩尔比1:1~1.5,然后加水分解20~40分钟。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(6)中,反应温度为30~40℃,反应时间为4~8小时,式(6)所示化合物与还原剂的摩尔比为1:1~2。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述的还原剂选自四氢硼钠、四氢铝锂或催化氢化,所选的溶剂选自四氢呋喃、异丙醚、丁醚,乙醚。

9. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤(6)中,所述的还原产物进行分解的方法,包括如下步骤:

(1)加水分解15~40分钟,水的用量为0.1~0.3ml水/g式6所示化合物;

(2)加入重量浓度为20%的氢氧化钠溶液分解15~30分钟,氢氧化钠溶液的用量为0.2~0.3ml/g式6所示化合物;

(3)再加入水分解10~20分钟,水的用量为0.1~0.3ml水/g式6所示化合物。

10. 根据权利要求9所述的方法,其特征在于,步骤(6)中,所述的从反应体系中收集获得目标产物的方法,包括如下步骤:

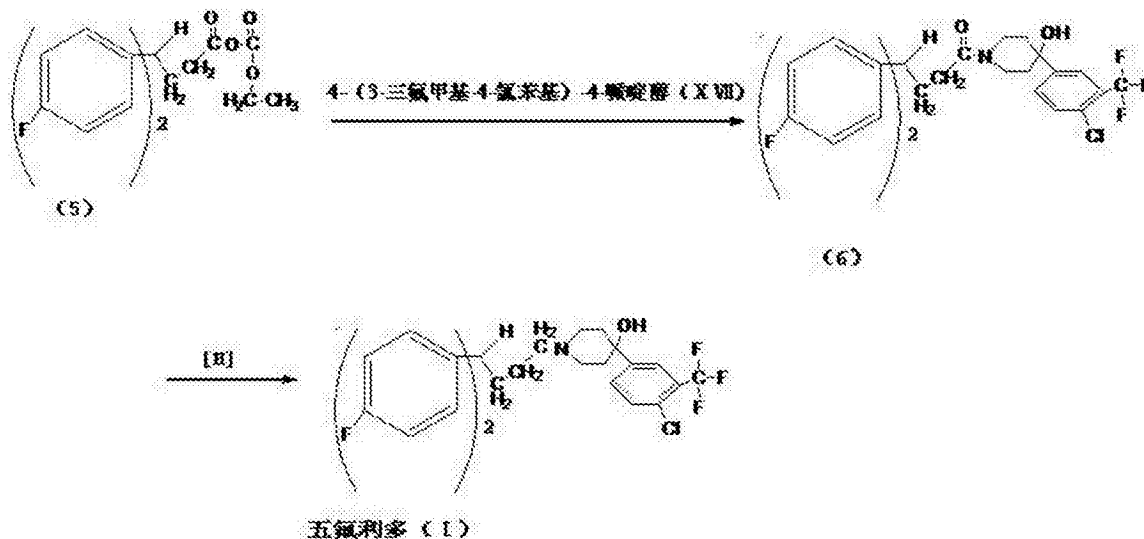
将分解物过滤,滤液(乙醚)用无水碳酸钾干燥。过滤,滤饼用乙醚洗涤。将滤液和洗涤液常压蒸馏回收乙醚后真空抽干,加入混合溶剂,加热回流溶解,趁热过滤,滤液冷却至5~15℃,静置结晶,析出的结晶在-5~0℃过夜。过滤,滤饼用混合溶剂洗涤,抽干,干燥得白色结晶产品,所述的混合溶剂由如下配比的组分组成:

氯仿:石油醚(60-90℃)=1:3~5,重量比。

11. 五氟利多的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1)将式(5)所示的混酐与式(XVII)所示的4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇反应,然后加水分解,再从反应产物中收集式(6)所示的1-[4,4-双(4-氟苯)丁酰基]-4-(3-三氟甲基-4-氯苯)-4-哌啶醇;

(2)将式(6)所示的化合物在溶剂中,用还原剂还原,再对还原产物进行分解,然后从反应体系中收集获得目标产物五氟利多(I),反应通式如下:



12. 根据权利要求11所述的方法,其特征在于,步骤(1)中,应温度为25~50℃,反应时间为4~8小时,式(5)所示的化合物与化合物(XVII)的摩尔比1:1~1.5,然后加水分解20~40分钟。

13. 根据权利要求12所述的方法,其特征在于,步骤(2)中,反应温度为30-40℃,反应时间4~8小时,式(6)所示化合物与还原剂的摩尔比为1:1~2。

14. 根据权利要求13所述的方法,其特征在于,所述的还原剂选自四氢硼钠、四氢铝锂或催化氢化,所选的溶剂选自四氢呋喃、异丙醚、丁醚,乙醚。

15. 根据权利要求13所述的方法,其特征在于,步骤(2)中,所述的还原产物进行分解的方法,包括如下步骤:

(1)加水分解15~40分钟,水的用量为0.1~0.3ml水/g式6所示化合物;

(2)加入重量浓度为20%的氢氧化钠溶液分解15~30分钟,氢氧化钠溶液的用量为0.2~0.3ml/g式6所示化合物;

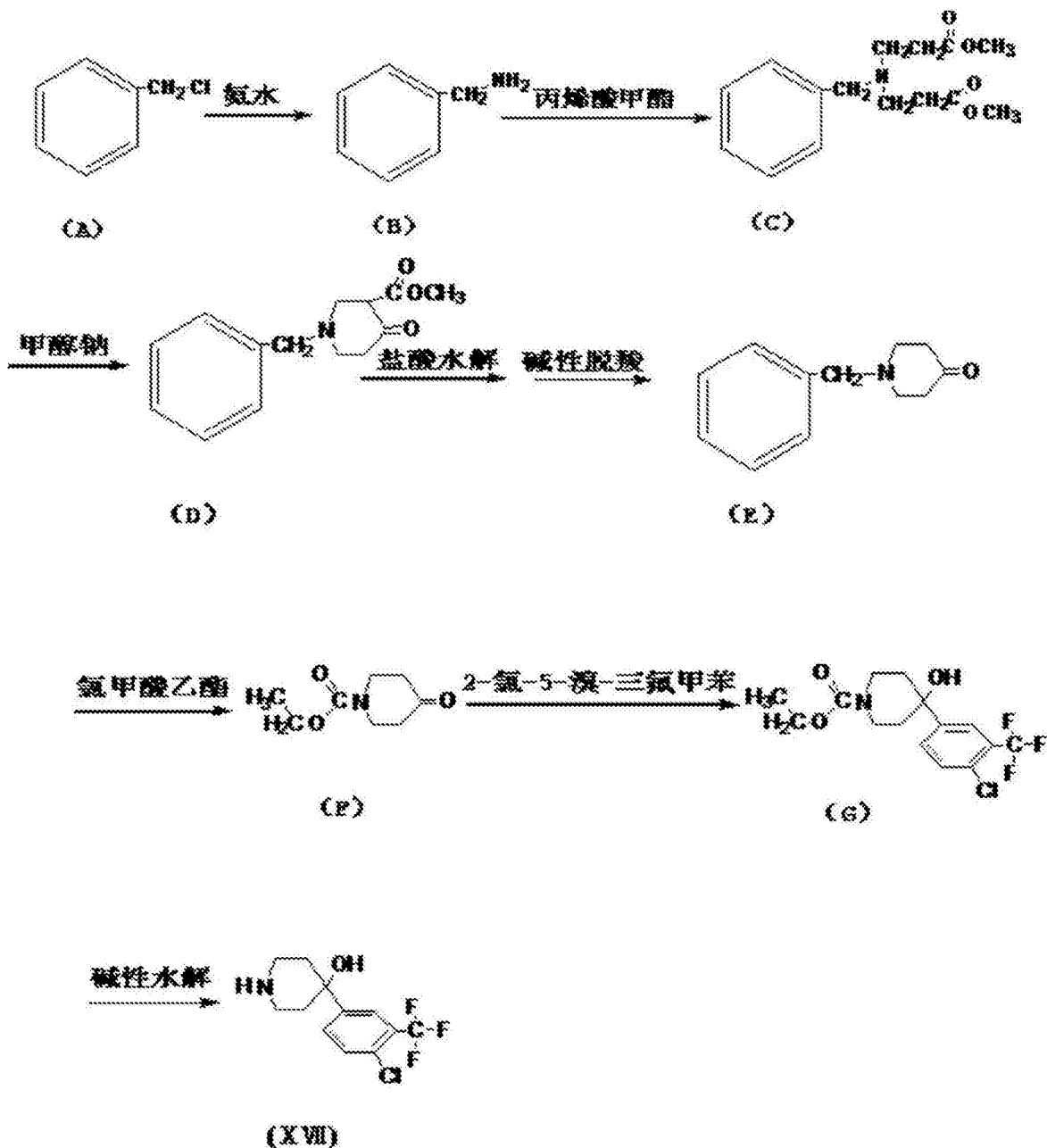
(3)再加入水分解10~20分钟,水的用量为0.1~0.3ml水/g式6所示化合物。

16. 根据权利要求14所述的方法,其特征在于,步骤(6)中,所述的从反应体系中收集获

得目标产物的方法,包括如下步骤:

将分解物过滤,滤液(乙醚)用无水碳酸钾干燥。过滤,滤饼用乙醚洗涤。将滤液和洗涤液常压蒸馏回收乙醚后真空抽干,加入混合溶剂,加热回流溶解,趁热过滤,滤液冷却至5~15℃,静置结晶,析出的结晶在-5~0℃过夜。过滤,滤饼用混合溶剂洗涤,抽干,干燥得白色结晶产品,所述的混合溶剂由如下配比的组分组成:氯仿:石油醚(60-90℃)=1:3~5,重量比。

17. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,式(XVII)所示的化合物的制备方法,包括如下步骤:



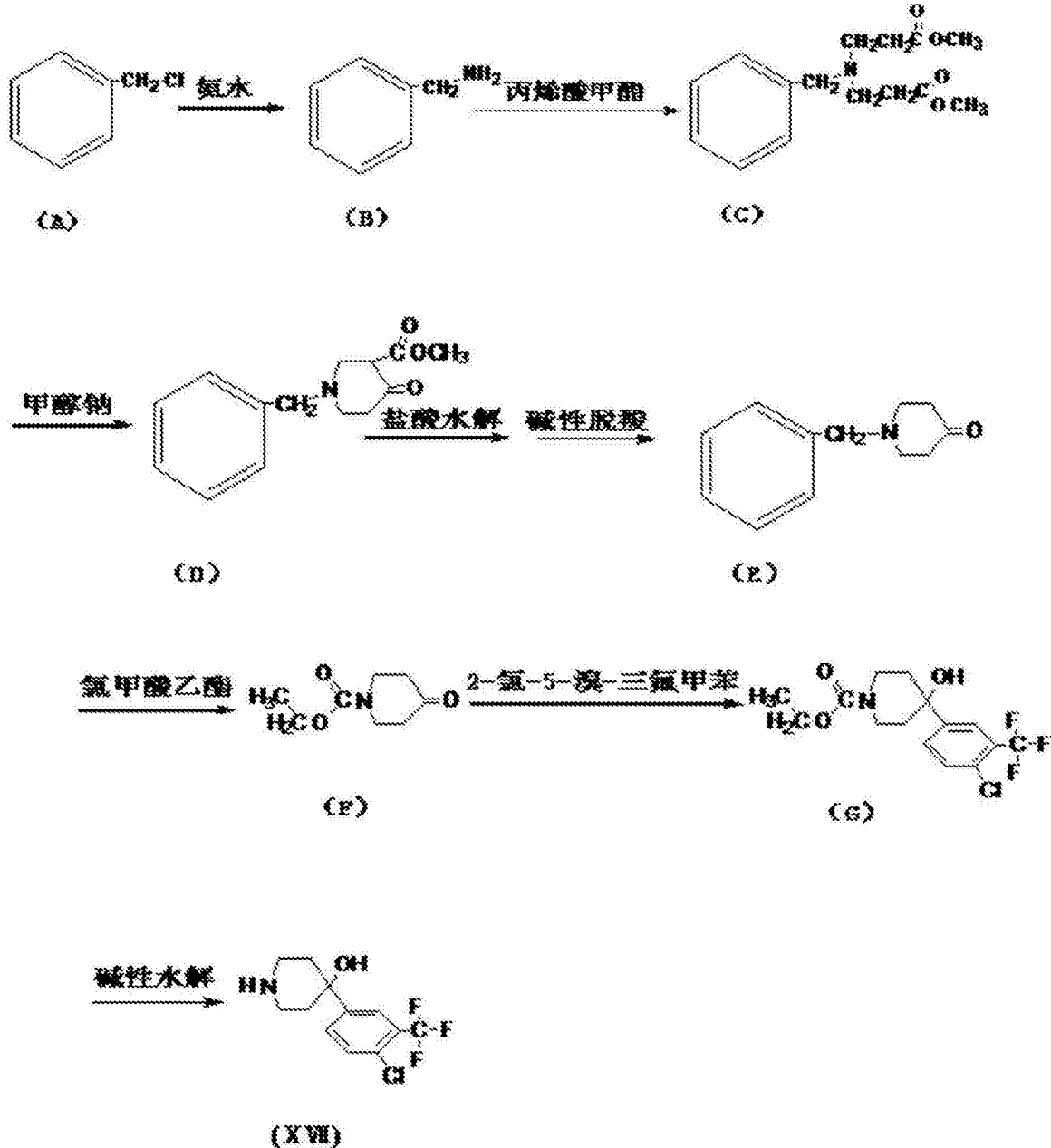
- (1) 以氯苄(A)作起始原料,经氨解制得苄胺(B);
- (2) 苄胺与丙烯酸甲酯反应生成N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C)(简称双酯);
- (3) 双酯在甲醇钠存在下经分子内Dieckmann Condensation(狄克曼缩合)制得1-苄基-3-甲氧羰基-4-哌啶酮(D)(简称环合物);环合物经酸水解再脱羧得1-苄基-4-哌啶酮

(E)(简称水解物);

(4)水解物与氯甲酸乙酯反应并脱苄基得1-乙氧羰基-4-哌啶酮(F)(简称羰基哌啶酮);

(5)羰基哌啶酮与用2-氯-5-溴-三氟甲苯制备的格氏试剂反应生成1-乙氧羰基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(G)(简称羰基哌啶醇);

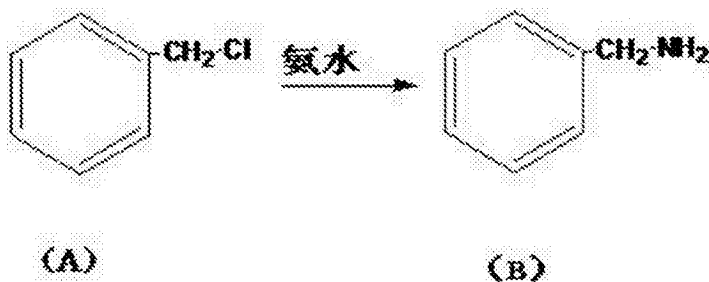
(6)羰基哌啶醇经碱性水解得产物4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(XVII)(简称哌啶醇),反应通式如下:



18. 根据权利要求16所述的方法,其特征在于,包括如下步骤:

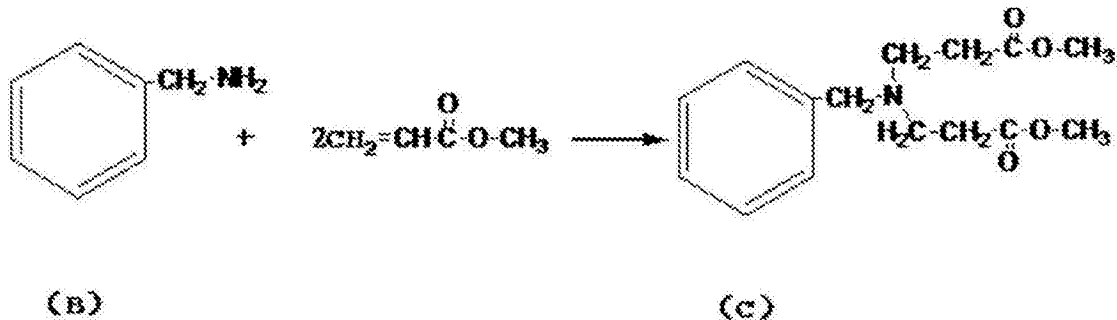
(1)苄胺(B)的制备:

将碳酸氢铵、氨水和氯苄混合,20~50℃反应4~8小时,然后从反应产物中收集苄胺(B),碳酸氢铵、氨水和氯苄的重量比为:碳酸氢铵:氨水:氯苄=240g:1514g:80g=1:6~7:0.2~0.4,所述的氨水的重量浓度为15~25%;反应式如下:



(2) N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C)的制备:

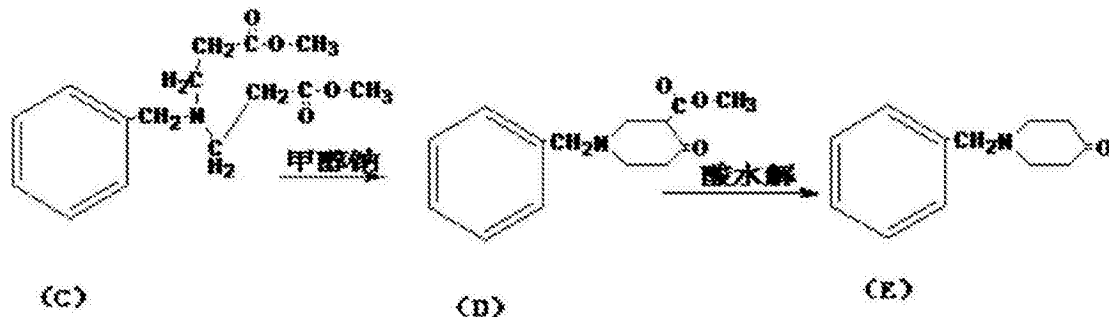
将丙烯酸甲酯、甲醇和苄胺在60~70℃反应6~8小时,然后从反应产物中收集N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C),反应式如下:



(3) 1-苄基-4-哌啶酮(E)(简称水解物)的制备:

将甲醇钠、步骤(2)的双酯物和甲苯,在在外温100℃下搅拌反应,当内温上升到90℃以上时,补加甲苯,再反应3~5小时;然后从反应产物中收集所述的水解物;

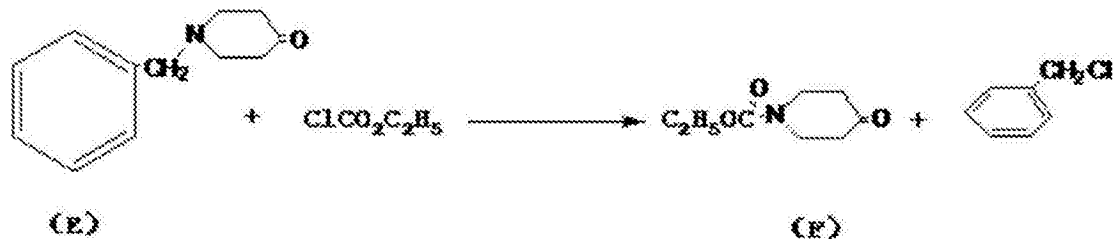
初始的甲苯的用量为:0.05~1g甲醇钠/ml甲苯,补加的甲苯为初始的甲苯的10~20%,反应式如下:



(4) 1-乙氧羰基-4-哌啶酮(F)的制备:

将步骤(4)获得的水解物(E)的苯溶液37.8g(0.2mol)+20ml苯溶液加入氯甲酸乙酯23.9g(0.22mol)和苯100ml中,75~85℃反应4~6小时,优选5小时,然后从反应产物中收集1-乙氧羰基-4-哌啶酮(F);

水解物(E)氯甲酸乙酯:氯甲酸乙酯=01:1~1.2,摩尔比;反应式如下:



(5) 1-乙氧羰基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(G)的制备:

将物料液(W)加入反应体系中,再加入碘和1,2-二溴乙烷,30~40℃,回流反应0.5~2小时,冷到室温,加入羰基哌啶酮(F)乙醚溶液,35~38℃反应1~2小时;

所述的物料液(W)为2-氯-5-溴-三氟甲苯与无水乙醚的混合物,浓度为0.15~0.25g2-氯-5-溴-三氟甲苯/ml无水乙醚;

所述的反应体系为金属镁屑和无水乙醚的混合物,浓度为:金属镁屑0.1~0.2g/ml无水乙醚;

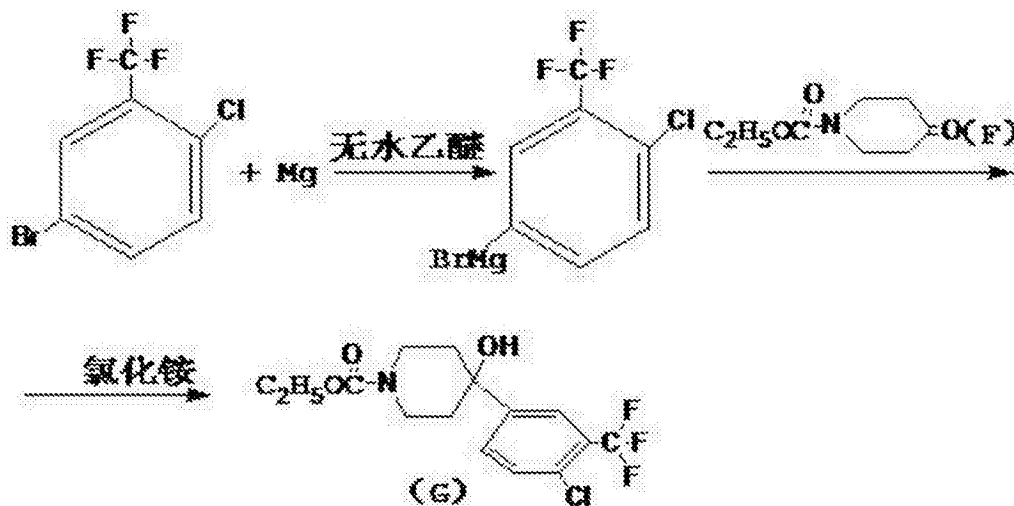
物料液(W)中,各个组分的重量含量为:

金属镁屑0.1~0.2g/ml物料液W,碘0.005~0.009g/ml物料液W,1,2-二溴乙烷0.01~0.02g/ml物料液W;

羰基哌啶酮用量为0.1~0.5g羰基哌啶酮/ml物料液W;

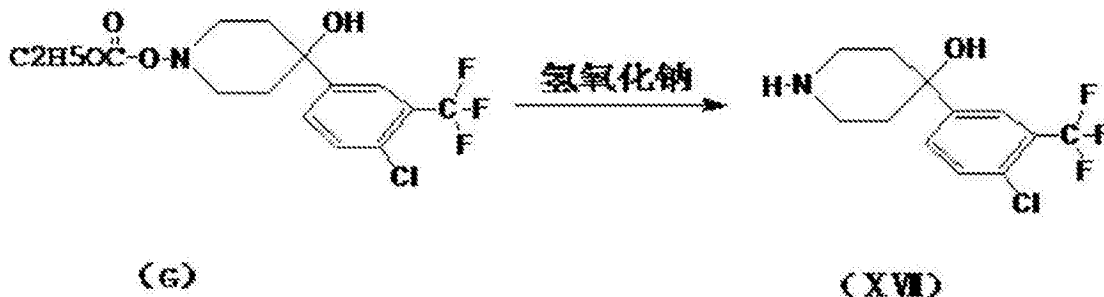
然后,加入重量浓度为20%的氯化铵溶液,加热回流10~20分钟,室温静置20~40分钟分层;

放出水层(下层),残留液(上层)于外温50~60℃常压蒸馏回收乙醚,趁热放料,冷冻过夜,析出固体,过滤,水洗,抽干,干燥得产品(G),反应式如下:



(6)4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇 (XVII)(简称哌啶醇)的制备:

将步骤(6)所述的羰基哌啶醇(G)、乙醇40ml和氧化钠混合,加热到回流,搅拌反应2~4小时,加入50ml水,回流反应5~20分钟,趁热将反应液放到碎冰中,搅拌,析出固体,-5~0℃冰冻静置2~4小时,过滤,水洗到pH为8-9,抽干,干燥得目标产物,反应式如下:





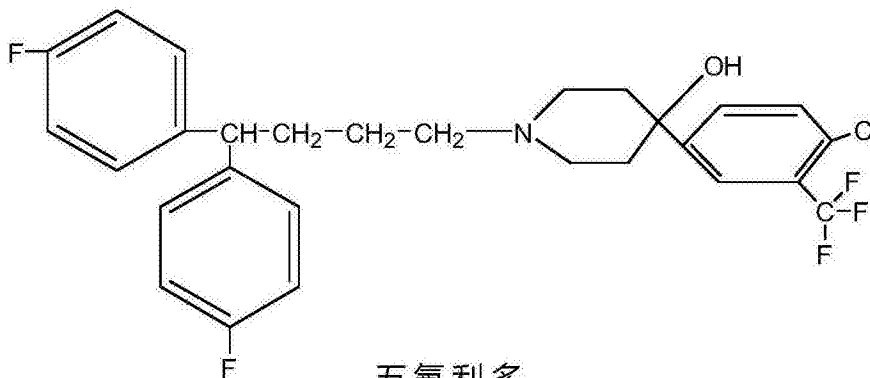
## 五氟利多的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及五氟利多的制备方法。

### 背景技术

[0002] 五氟利多(Penfluridol, R16341)是二苯丁哌啶(diphenylbutylpiperidine)类衍生物,化学结构与抗精神病药氟哌啶醇类似,化学名为1-[4,4-双(4-氟苯基)丁基]-4-(4-氯-3-三氟甲苯基)-4-哌啶醇;英文名为1-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-4-(4-chloro-3-trifluorotolyl)-4-piperidinol。分子式: $C_{28}H_{27}ClF_5NO$ ,分子量:523.97,化学结构式如下:



[0003]

[0004] 五氟利多为白色或类白色结晶,熔点105-108℃,易溶于氯仿、丙酮、热乙醇,微溶于石油醚、水和稀盐酸。临床上常用于治疗各型精神分裂症,更适用于病情缓解者的维持治疗。

[0005] 五氟利多的特点是作用时间长,服用方便,每周口服一次(约40mg/次/周)对精神分裂症各型、各病程均有良好的疗效。

[0006] 药理与临床:

[0007] 五氟利多可抑制由苯丙胺在大鼠身上引起的刻板动作,并能抑制阿扑吗啡使狗产生的呕吐和 $\alpha$ -肾上腺素受体阻断作用。在狗的药理实验中证实五氟利多对抗阿扑吗啡的作用时间可延续一周之久。五氟利多作用缓效持久的主要原因系药物贮存于脂肪组织中并自其中缓慢释放,在脑中与受体结合稳定,且透入和离开脑组织过程缓慢。通过人体临床药理观察,经口腔一次服药后色谱法检测,其血浆水平在24--72小时达到高峰,服药7天后,血中浓度仍可检出。大部分以原型随粪便排出体外,少量随尿液排出体外。

[0008] 五氟利多的另一特点是毒性低,安全域高:

[0009] 
$$\text{安全域} = \frac{\text{最低毒性量}}{\text{最低有效量}} = \frac{160\text{mg/kg}}{0.16\text{mg/kg}} = 1000$$

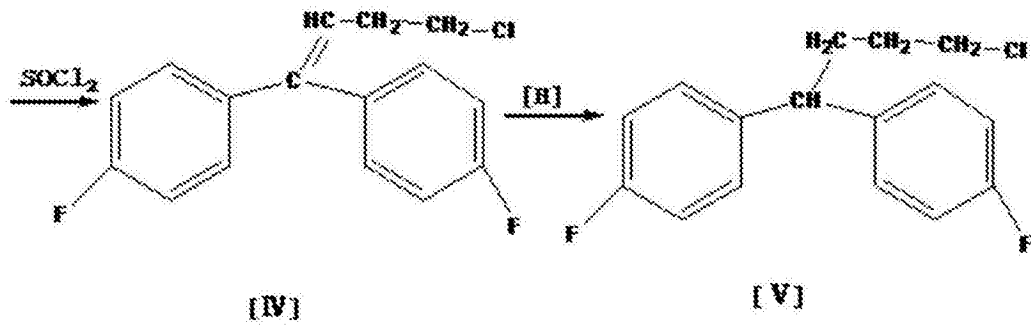
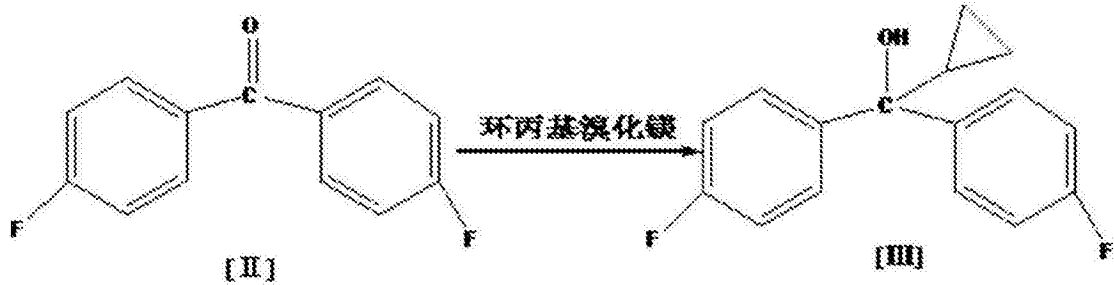
[0010] 数十年以来,在中国、美国、加拿大等国家临床应用中可以证实,五氟利多完全可以列为常用的安全、强效抗精神病药物。

[0011] 长效口服抗精神病药---五氟利多研制和临床应用成功,标志着抗精神病药物发

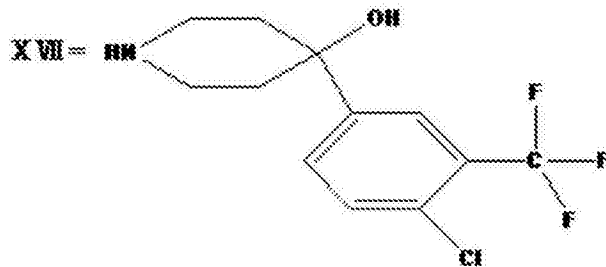
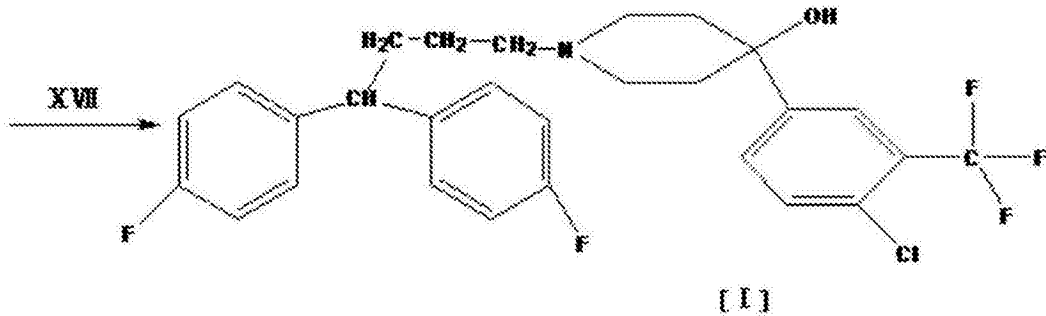
展中的新阶段,对广泛治疗城乡非住院性各型精神分裂症患者,对精神分裂症维持治疗,减少复发和再住院等均是一种良好的治疗方法。

[0012] 尽管五氟利多已上市多年,但国内外对其化学制备工艺技术很少研究,在早期的文献报道中,有多种制备方法,如下所述:

[0013] 工艺(一):1971年文献Ger.Offen.[P],2040231,(1971)Hermans.H.K.F.首先报道了五氟利多的化学合成,其工艺过程如下所示:



[0014]

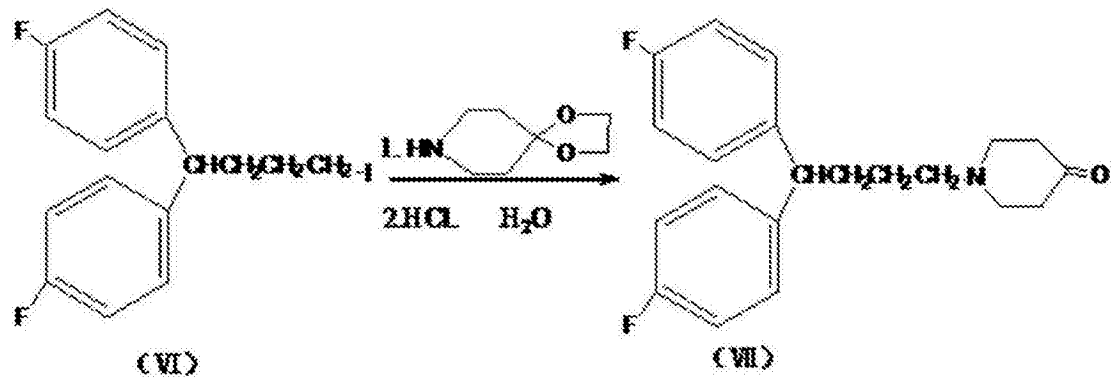


[0015] 上述工艺是通过4,4'-二氟苯酮(II)为起始原料,与环丙基氯化氢反应生成双(4-氟苯基)环丙基甲醇(III),然后与氯化亚砷反应得1,1-双(4-氟苯基)-4-氯丁烯(IV),经催化氢化得1,1-双(4-氟苯基)-4-氯丁烷(V),最后与4-氯-3-三氟甲基苯基-4-哌啶醇(X

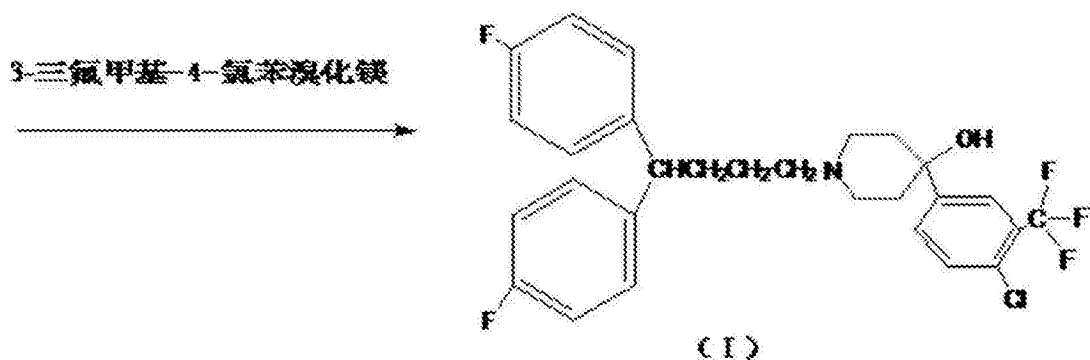
VII)在甲基异丁酮中回流反应三天,生成五氟利多(I),文献:Sindelar.K.et al,Collect Czech.Chem.Commun[J],38(12):3879--3901,(1973).

[0016] 上述工艺中,文献资料对各步反应均未报道制备收率,而起始原料环丙基溴化镁也不易制备,因此文献Sindelar.K.et al,Collect Czech.Chem.Commun[J],38(12):3879--3901,(1973).认为此工艺技术不是很好。

[0017] 工艺(二):1973年后,Sindelar.K.等又研究成功了下述工艺技术,其工艺过程如下所示:



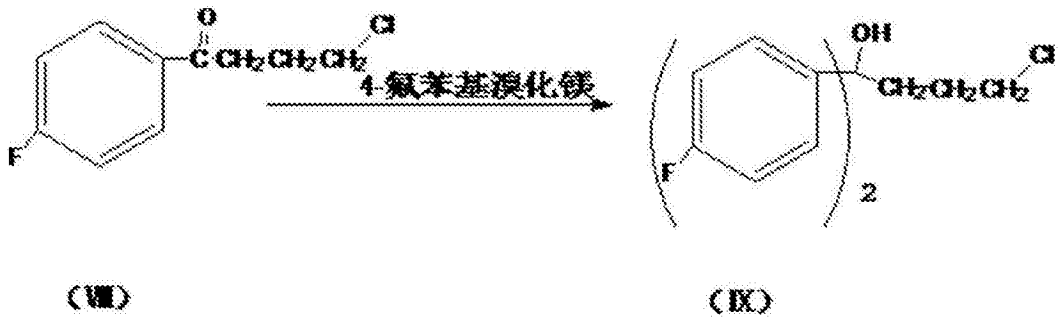
[0018]



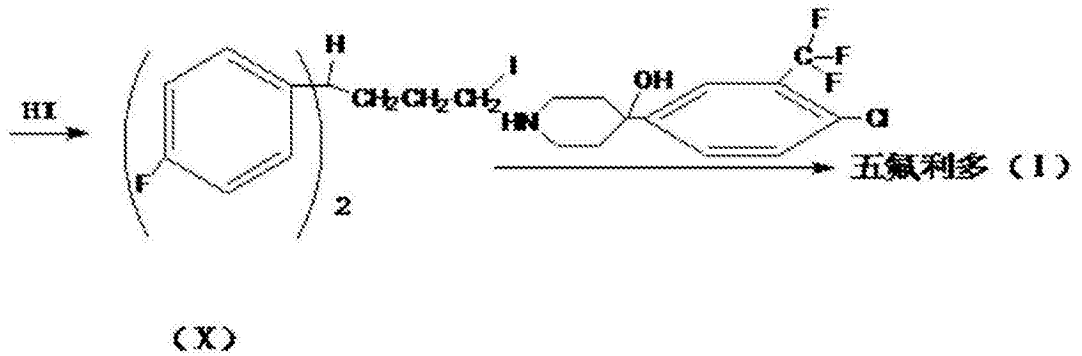
[0019] 上述工艺由4,4-双(4-氟苯基)丁碘烷为起始原料,与4,4-乙烯二氧缩哌啶酮在戊酮中反应脱去碘化氢生成N-[4,4-双(4-氟苯基)丁烷基]-4,4-乙烯二氧缩哌啶酮,再经酸水解得N-[4,4-双(4-氟苯基)丁烷基]-4-哌啶酮(VII),化合物(VII)与4-氯-3-三氟甲基苯溴化镁反应得五氟利多(I)。

[0020] 此工艺路线看似简单,但其中有多种中间体需要制备,过程较复杂,且文献报道收率较低。

[0021] 工艺(三):过程如下:



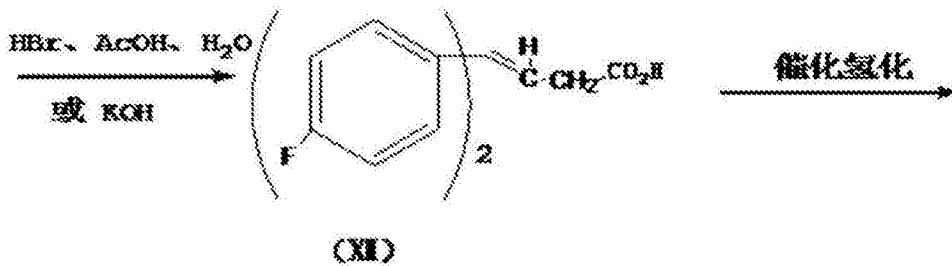
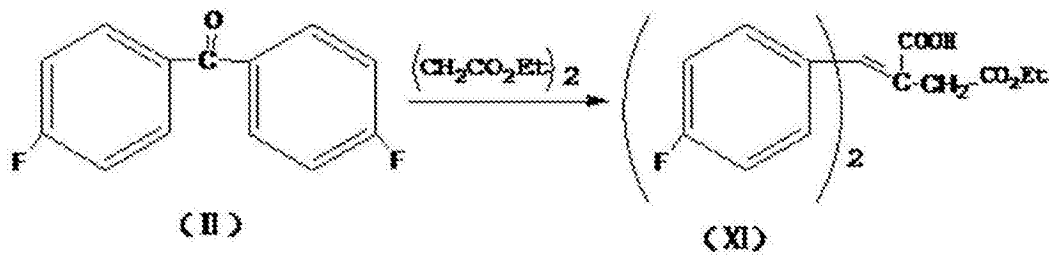
[0022]



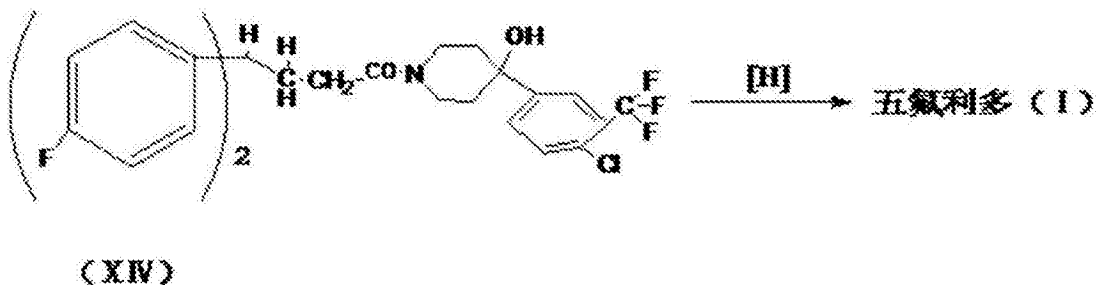
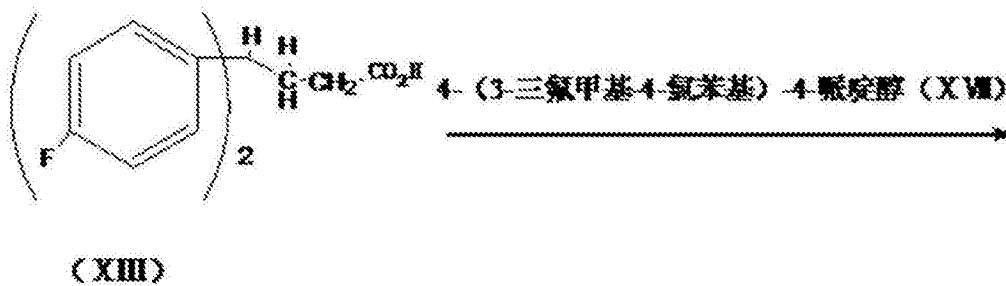
[0023] 此工艺以4-氯-(4-氟苯基)丁酰酮(VIII)开始,与4-氟苯溴化镁反应生成4-氯-双(4-氟苯基)丁醇(IX),再与沸腾的氢碘酸在乙酸、红磷催化下反应得4-碘-双(4-氟苯基)丁烷(X),最后与4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(XVII)制得成品五氟利多(I)。

[0024] 此合成工艺具有收率高的特点,但中间体(IX)、(X)质量不易纯化,付产物很多,难以控制产品质量,且要使用碘氢酸,原料来源较困难,因此也不算理想的工艺技术。

[0025] 工艺(四),如下所示:



[0026]



[0027] 上述工艺首先通过Stobber反应,用4,4'-氟苯酮与丁二酸二乙酯反应生成化合物(XI),再经酸或碱水解后产生双(4-氟苯)次甲基丁二酸(XII),经催化氢化得4,4-双(4-氟苯)丁酸,与氯化亚砷反应后不经分离直接与化合物(XVII)得化合物(XIV),经还原后得最终产品-五氟利多。该工艺的缺陷是,在上述各步反应中,Stobber反应收率较低;氢化催化生产操作较难,不安全;用氯化亚砷反应,废气污染很大,难处理等。

[0028] 上述各种五氟利多原料药的制备技术除早期英国专利Brit.1141664和德国专利Ger.Offen.2040231有过报道外,在国外未见有其他专利报道。在国内至今既没有专利报道,也未见文献杂志报道。

发明内容

[0029] 本发明的目的是提供一种五氟利多的制备方法,以克服现有技术存在的缺陷。

[0030] 本发明的方法,包括如下步骤:

[0031] (1)以丁二酸酐和氟苯为起始原料,在三氯化铝存在下,经付氏反应,再用酸分解,然后从反应产物中收集所生成的式(2)所示的3-(4-氟苯甲酰)丙酸;

[0032] 所述的酸选自盐酸、硫酸或硝酸,优选的酸为重量浓度为8~12%的盐酸;

[0033] 式(2)所示的化合物与三氯化铝的摩尔比为1:2.4~2.8;优选的反应温度为83~87℃,特别优选为85℃,也可以在其他温度下如60~90℃下反应;

[0034] 丁二酸酐与氟苯的摩尔比为1:6~7,优选1:6.37;

[0035] (2)将式(2)所示的化合物在溶剂中,经还原剂还原,然后从反应产物中收集所生成式(3)所示的4-(4-氟苯基)丁内酯;

[0036] 所选的还原剂选自四氢硼钠或四氢硼钾,但四氢硼钾反应收率较好,因此优选四氢硼钾;

[0037] 所述的溶剂选自甲醇、乙醇或异丙醇等,但乙醇反应最好,因此优选乙醇;

[0038] 反应温度为20~50℃,可选30℃反应,也可选40℃反应,或25℃反应,影响不大,反应时间为在3~6小时,根据反应物料的多少而定,式(2)所示化合物与还原剂的摩尔比优选为1:2.18,一般为1:2~3;

[0039] (3)将式(3)所示的化合物,与氟苯在三氯化铝存在下,经Friedel-Crafts反应,然后收集生成的式(4)所示的4,4-双(4-氟苯基)丁酸;

[0040] 反应温度为10~15℃,反应时间为1~3小时,优选2小时,式(3)所示的化合物与三氯化铝的摩尔比为1:1~1.5,优选1:1.2;

[0041] 式(3)所示的化合物与氟苯的摩尔比优选为1:12,一般为1:10~14,收率稳定在80%以上;

[0042] (4)将式(4)所示的化合物与氯甲酸乙酯反应,生成式(5)所示的混酐,不需分离;

[0043] 反应温度为-5~5℃,反应时间为0.5~2小时,式(4)所示的化合物与氯甲酸乙酯的摩尔比为1:1.1566,一般为1:1~2;

[0044] (5)将式(5)所示的混酐与式(XVII)所示的4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇反应,应温度为25~50℃,反应时间为4~8小时,式(5)所示的化合物与化合物(XVII)的摩尔比优选为1:1.16,一般为1:1~1.5;然后加水分解20~40分钟,再从反应产物中收集式(6)所示的1-[4,4-双(4-氟苯)丁酰基]-4-(3-三氟甲基-4-氯苯)-4-哌啶醇;

[0045] (6)将式(6)所示的化合物在溶剂中,用还原剂还原,反应温度为30~40℃,反应时间4~8小时,优选6小时,式(6)所示化合物与还原剂的摩尔比为1:1.7,一般为1:1~2;

[0046] 反应毕,再对还原产物进行分解,然后从反应体系中收集获得目标产物五氟利多(I);

[0047] 所述的还原剂选自四氢硼钠、四氢铝锂或催化氢化等,但四氢铝锂反应较好,因此选用四氢铝锂;

[0048] 所选的溶剂可用四氢呋喃、异丙醚、丁醚,乙醚,以乙醚反应最好,因此选用乙醚;

[0049] 优选的,所述的还原产物进行分解的方法,包括如下步骤:

[0050] (1)加水分解15~40分钟,优选25分钟,水的用量为0.1~0.3ml水/g式6所示化合物;

[0051] (2)加入重量浓度为20%的氢氧化钠溶液分解15~30分钟,优选20分钟,氢氧化钠

溶液的用量为0.2~0.3ml/g式6所示化合物；

[0052] (3)再加入水分解10~20分钟,优选15分钟,水的用量为0.1~0.3ml水/g式6所示化合物；

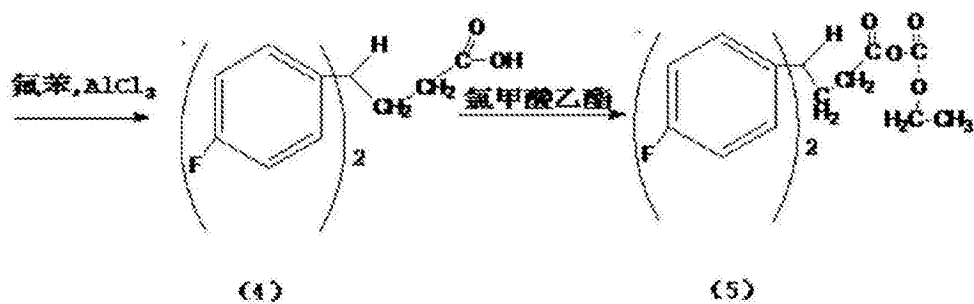
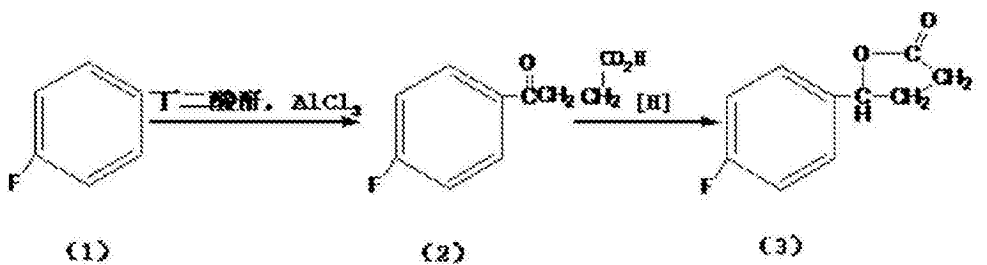
[0053] 优选的,所述的从反应体系中收集获得目标产物的方法,包括如下步骤：

[0054] 将分解物过滤,滤液(乙醚)用无水碳酸钾干燥.过滤,滤饼用乙醚洗涤,将滤液和洗液常压蒸馏回收乙醚,真空抽干,加入混合溶剂,加热回流溶解,趁热过滤,滤液在8~1210℃,优选10℃静置结晶,结晶后,冷冻-5~0℃过夜,过滤,滤饼用混合溶剂洗涤,抽干,干燥得白色结晶产品,m.p 105-107℃,收率81.5%。

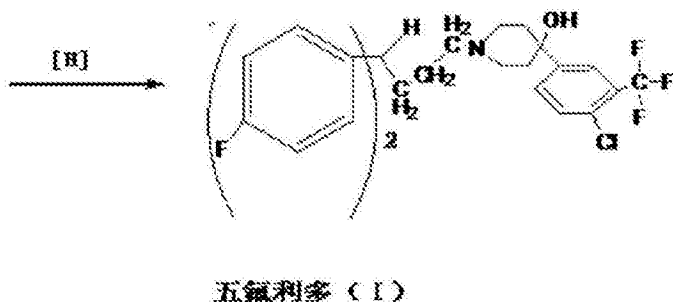
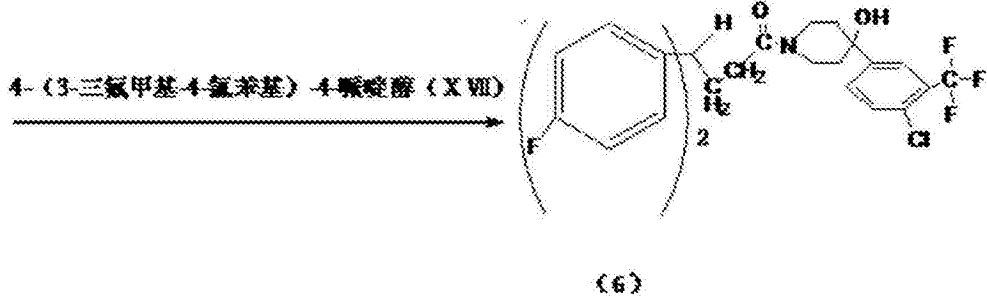
[0055] 所述的混合溶剂由如下配比的组分组成：

[0056] 氯仿:石油醚(60-90℃)=1:3~5,优选1:4,重量比；

[0057] 反应通式如下：



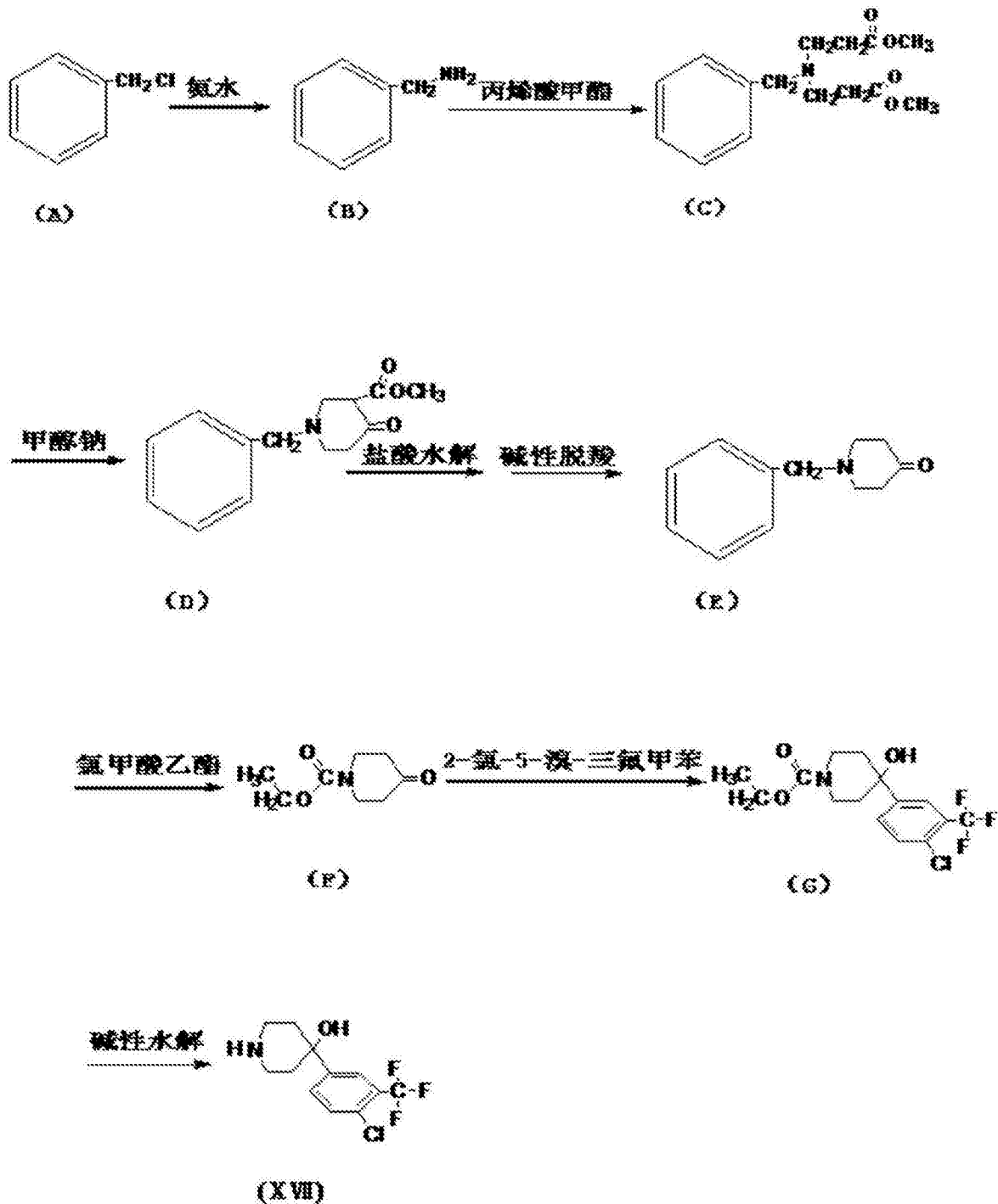
[0058]



五氟利多 (1)

[0059] 步骤(5)中,式(XVII)所示的化合物的制备方法,可采用文献报道的方法,或者采用如下的方法制备,具体包括如下步骤:

[0060]



- [0061] (1)以氯苯(A)作起始原料,经氨解制得苄胺(B);
- [0062] (2)苄胺与丙烯酸甲酯反应生成N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C)(简称双酯);
- [0063] (3)双酯在甲醇钠存在下经分子内Dieckmann Condensation(狄克曼缩合)制得1-苄基-3-甲氧羰基-4-哌啉酮(D)(简称环合物);环合物经酸水解再脱羧得1-苄基-4-哌啉酮(E)(简称水解物);
- [0064] (4)水解物与氯甲酸乙酯反应并脱苄基得1-乙氧羰基-4-哌啉酮(F)(简称羰基哌



啉酮)；

[0065] (5) 羰基哌啉酮与用2-氯-5-溴-三氟甲苯制备的格氏试剂反应生成1-乙氧羰基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啉醇(G)(简称羰基哌啉醇)；

[0066] (6) 羰基哌啉醇经碱性水解得产物4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啉醇(XVII)(简称哌啉醇)。

[0067] 具体的,包括如下步骤:

[0068] (1) 苄胺(B)的制备:



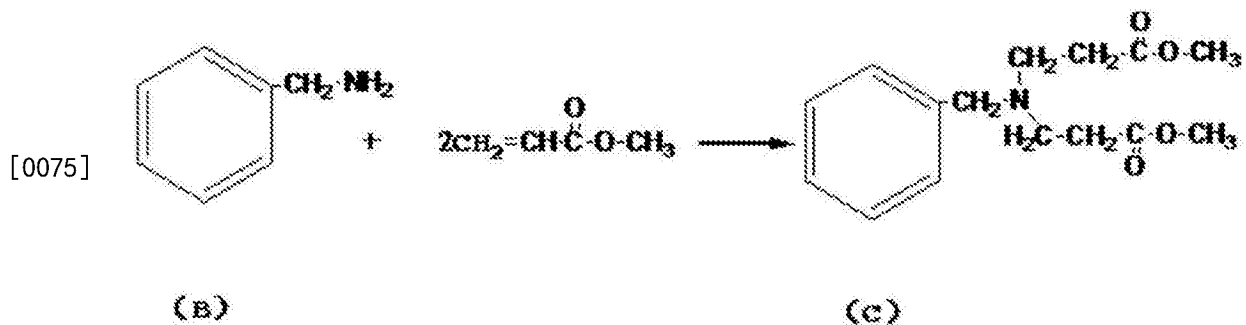
[0070] 将碳酸氢铵、氨水和氯苄混合,20~50℃,最佳温度40℃反应4~8小时,然后从反应产物中收集苄胺(B),收率50.7%,含量99%；

[0071] 碳酸氢铵、氨水和氯苄的重量比为:

[0072] 碳酸氢铵:氨水:氯苄=240g:1514g:80g=1:6~7:0.2~0.4；

[0073] 所述的氨水的重量浓度为15~25%；

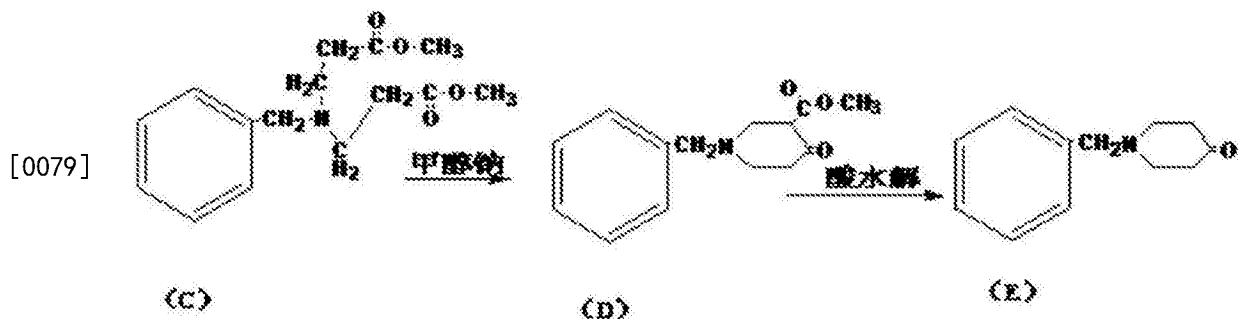
[0074] (2) N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C)(简称双酯物)的制备:



[0076] 将丙烯酸甲酯、甲醇和苄胺在60~70℃反应6~8小时,然后从反

[0077] 应产物中收集N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C),收率97%,含量94.3%；

[0078] (3) 1-苄基-4-哌啉酮(E)(简称水解物)的制备:

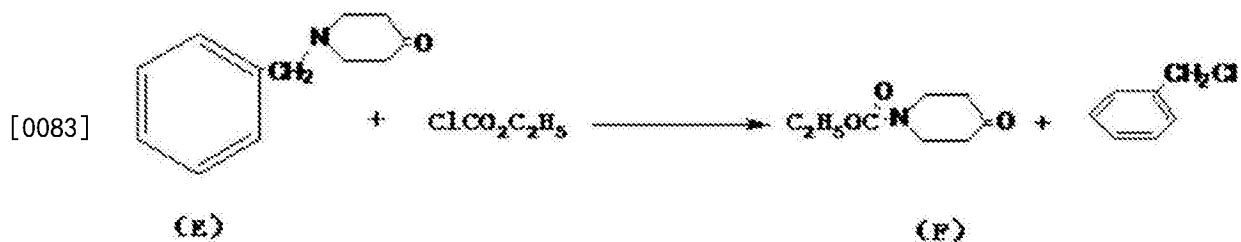


[0080] 将甲醇钠、步骤(2)的双酯物和甲苯,在外温100℃下搅拌反应,当内温上升到90℃以上时,补加甲苯,再反应3~5小时;然后从反应产物中收集所述的水解物,收率84%；

[0081] 初始的甲苯的用量为:0.05~1g甲醇钠/ml甲苯,补加的甲苯为初始的甲苯的10~

20%；

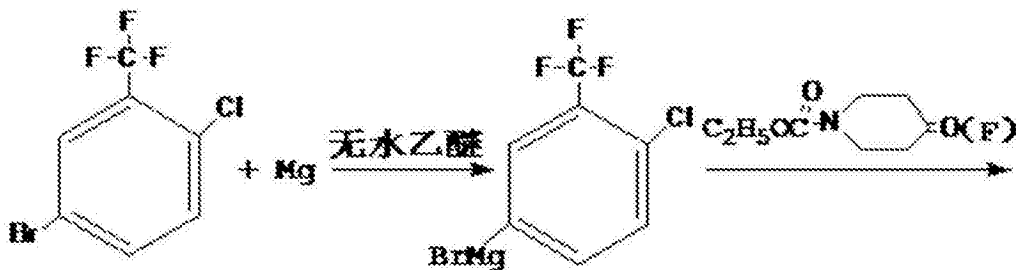
[0082] (4)1-乙氧羰基-4-哌啶酮(F)(简称羰基哌啶酮)的制备：



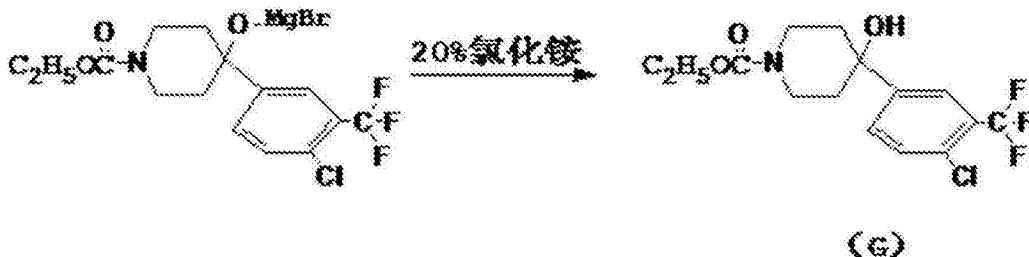
[0084] 将步骤(4)获得的水解物(E)的苯溶液37.8g(0.2mol)+20ml苯溶液加入氯甲酸乙酯23.9g(0.22mol)和苯100ml中,75~85℃反应4~6小时,优选5小时,然后从反应产物中收集1-乙氧羰基-4-哌啶酮(F),收率76%；

[0085] 水解物(E)氯甲酸乙酯:氯甲酸乙酯=01:1~1.2,摩尔比；

[0086] (5)1-乙氧羰基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(G)(简称羰基哌啶醇)的制备：



[0087]



[0088] 将物料液(W)加入反应体系中,再加入碘和1,2-二溴乙烷,30~40℃,回流反应0.5~2小时,冷到室温,加入羰基哌啶酮(F)乙醚溶液,35-38℃反应1~2小时；

[0089] 所述的物料液(W)为2-氯-5-溴-三氟甲苯与无水乙醚的混合物,浓度为0.15~0.25g2-氯-5-溴-三氟甲苯/ml无水乙醚；

[0090] 所述的反应体系为金属镁屑和无水乙醚的混合物,浓度为:金属镁屑0.1~0.2g/ml无水乙醚；

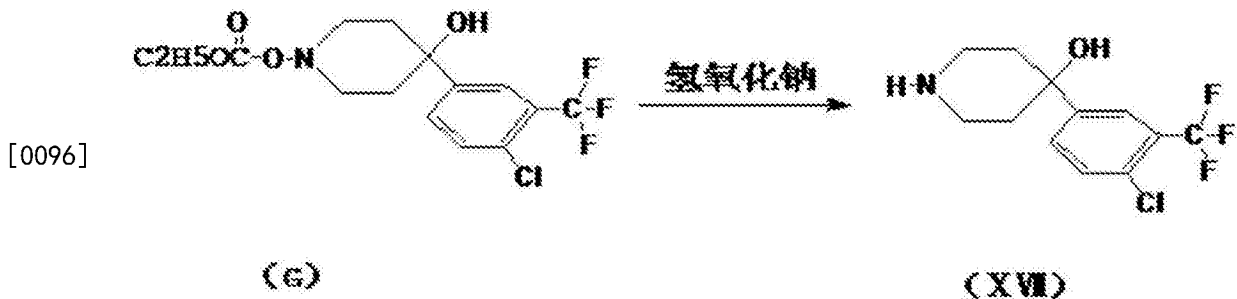
[0091] 物料液(W)中,各个组分的重量含量为：

[0092] 金属镁屑0.1~0.2g/ml物料液W,碘0.005~0.009g/ml物料液W,1,2-二溴乙烷0.01~0.02g/ml物料液W；

[0093] 羰基哌啶酮用量为0.1~0.5g羰基哌啶酮/ml物料液W;

[0094] 然后,加入重量浓度为20%的氯化铵溶液,加热回流10~20分钟,室温静置20~40分钟分层;

[0095] 放出水层(下层),残留液(上层)于外温50~60℃常压蒸馏回收乙醚,趁热放料,冷冻过夜,析出固体,过滤,水洗,抽干,干燥得产品(G)24.1g,收率85.7%,m.p 118~126℃; (6)4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(XVII)(简称哌啶醇)的制备:



[0097] 将步骤(6)所述的羰基哌啶醇(G)、乙醇40ml和氧化钠混合,加热到回流,搅拌反应2~4小时,加入50ml水,回流反应5~20分钟,趁热将反应液放到碎冰中,搅拌,析出固体,-5~0℃冰冻静置2~4小时,过滤,水洗到pH为8-9,抽干,干燥得目标产物,收率94%,m.p 137~144℃,灰份<5%;

[0098] 发明人对每步反应都作了许多研究:

[0099] 如步骤(1)中,对丁二酸酐和三氯化铝的用量比进行了实验考察,结果表明,丁二酸酐与三氯化铝的摩尔比为1:2.4~2.8,最佳摩尔比为1:2.6,稳定实验的平均收率在78.2%以上;

[0100] 在丁酸(4)的制备中考察了丁酸的质量,因丁酸(4)的质量直接影响到酰胺(6)的收率和质量,甚至影响最后产品五氟利多的收率和质量。丁酸质量的关键在于反应过程控制邻间位异构体的生成。因目前尚无分离和提纯这些异构体的妥善方法,只有在工艺条件上严格控制所需对位体的绝对优势产量,才能使丁酸质量符合要求,才能保证后面产品的质量。为此,我们对丁内酯(3)与三氯化铝的摩尔(mol)比、反应温度、反应时间等进行了许多实验研究,结果表明:丁内酯(3)与三氯化铝的摩尔(mol)比1:1.2、反应温度10~15℃、反应时间2~3小时为最佳反应条件,所制得的丁酸(4)质量好,收率稳定在80%以上;在酰胺物(6)的制备中,实验研究了配料比、反应温度、反应时间等,结果表明:反应最佳条件是丁酸(4)与哌啶醇(XVII)摩尔(mol)比为1:1.2、反应温度18℃、反应时间6小时,所制得的产品质量很好,收率稳定在83%以上;在用酰胺物(6)还原制备五氟利多(I)的过程中,我们采用氢化铝锂还原,复合溶剂精制的方法,作了大量实验研究,结果表明:酰胺物(6)与氢化铝锂重量比为1:0.12、反应6小时、最后用复合溶剂精制得合格的药用五氟利多,质量稳定,收率81.5%以上。

[0101] 在4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(XVII)(简称哌啶醇)的制备中,我们对其一系列的反应也作了大量的实验研究,如苯胺(B)的制备采用了氯苯与氨水在碳酸氢氨存在下反应,较其他方法[14,15,17]具有操作方便,不需特殊设备等优点,过量氨水和碳酸氢氨均可回收套用;在双酯(C)的化学合成中,考察了配料比、反应时间等,实验结果表明最佳反应条件为:苯胺与丙烯酸甲酯摩尔(mol)比为1:2.5,回流反应7小时。其粗品收率高达97%,且用粗品直接投料下步反应,不影响下步反应的收率和质量;在双酯物(C)分子内

Dieckmann Condensation(狄克曼缩合)反应中,按文献[22]需制备纯甲醇钠为缩合剂,操作麻烦,我们参考文献[23]方法,将工业甲醇钠溶液、双酯物(C)和甲苯一起加入反应,并同时蒸出甲醇和甲苯共沸物,所生成产物环合物(D)以部分盐酸盐形式从甲苯反应液中提出来并直接水解制得水解物(E)粗品,收率83.4%,水解物(E)粗品不经处理直接与氯甲酸甲酯脱苄反应制得合格羰基哌啶酮(F),收率73.1%以上;在制备羰基哌啶醇(G)的反应中,考察了配了比,实验结果表明羰基哌啶酮(F)与2-氯5-溴-三氟甲苯(简称溴化物)摩尔(mol)比为1:1.3为最优,收率高达85.7%,比文献[16,17]有较大的提高;在用粗品羰基哌啶醇(G)制备哌啶醇(XVII)的反应中,我们用氢氧化钠取代氢氧化钾,在后处理上革除了文献[17]中的氯仿提取、碳酸钾干燥以及苯和石油醚混合溶剂精制操作等,反应后直接将反应液转入冰水中,充分搅拌,冷却放置,得合格产品,收率高达91—94%。

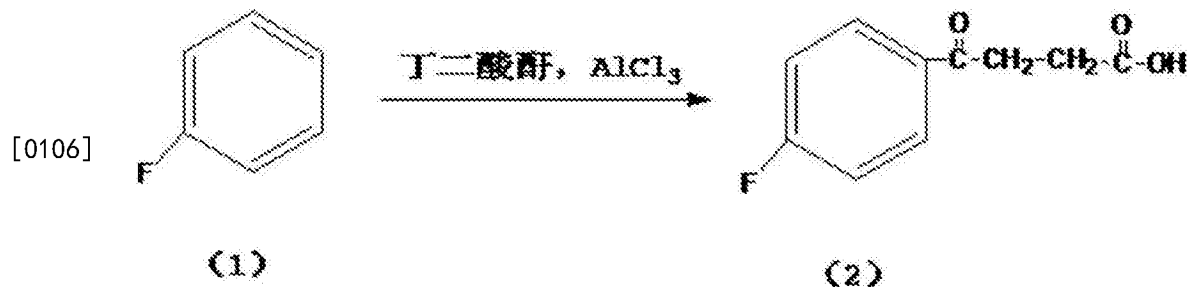
[0102] 本发明以丁二酸酐为起始原料制备获得目标产物氟利多,此工艺路线具有收率高,成本低,体积小,反应条件温和,不需要特殊设备,如高真空蒸馏、柱层析纯化、高压反应等优点,非常适合工业生产。本发明的方法,具有较多的优点,路线短,总收率可达到46.7%以上,成本低、三废少且易处理,适用于工业生产。

[0103] 术语“收率”定义如下:由反应所制得的实际产量与理论产量之比乘以百分之百。

### 具体实施方式

[0104] 实施例1

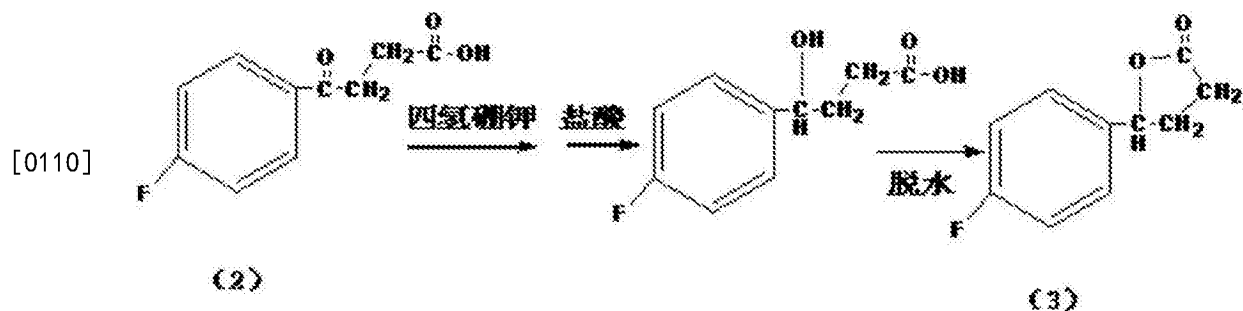
[0105] (1)3-(4-氟苯甲酰)丙酸(2)(简称丙酸)的制备:



[0107] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计的500ml三口反应瓶中,加入17.1g(0.171mol)丁二酸酐,105g(1.09mol)氟苯,搅拌溶解。一次性加入60g(0.306mol)无水三氯化铝,搅拌,于50℃搅拌反应5小时,加入重量浓度为10%的盐酸165ml分解25分钟;

[0108] 水蒸汽蒸馏回收氟苯,搅拌冷却结晶,析出固体产品,过滤,滤饼用300ml水洗三次,抽干,干燥得粗品丙酸(2)32.4g,用体积浓度为50%的乙醇100ml精制,得精品丙酸(2)26.1g,收率78.2%,熔点101-106℃,含量97%;

[0109] (2)4-(4-氟苯基)丁内酯(3)(简称丁内酯)的制备:



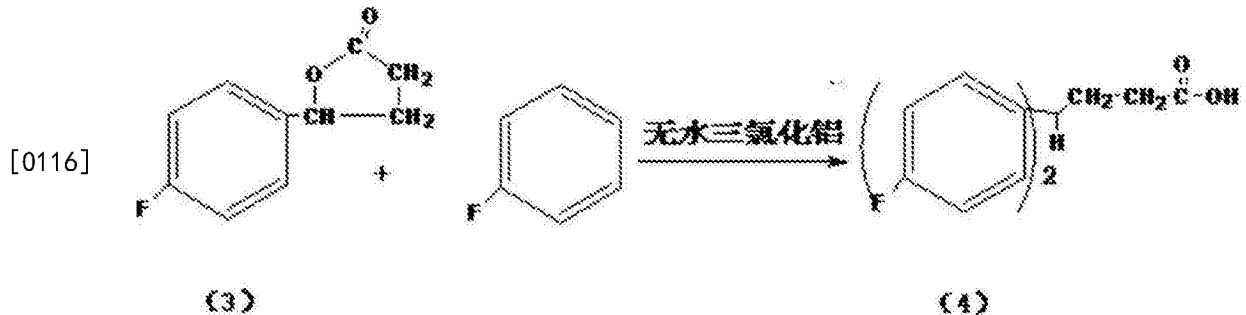
[0111] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计、滴液漏斗的500ml三口反应瓶中,加入所述的丙酸(2)15g(0.0765mol)和乙醇100ml,搅拌溶解;

[0112] 于30℃滴加四氢硼钾乙醇溶液(9g四氢硼钾+60ml乙醇+90ml水),滴毕,搅拌反应4小时,室温静置过夜;

[0113] 次晨过滤不溶物,滤液用盐酸调PH至1.5,蒸馏回收乙醇,蒸馏液冷却到室温,用20ml氯仿提取一次。

[0114] 分取氯仿,用5%碳酸钠溶液洗涤,常水洗到中性,分尽水,氯仿用无水硫酸钠干燥。常压蒸除氯仿后得淡黄色油状产品,收率95.5%,含量99%以上。

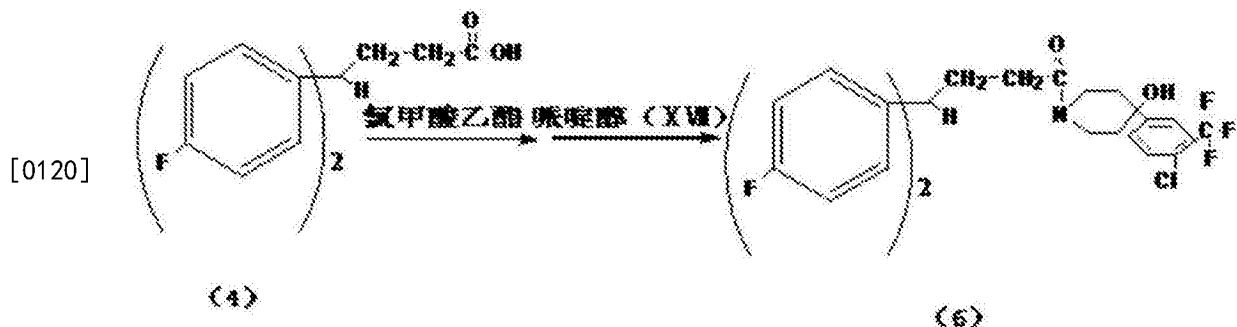
[0115] (3)4,4-双(4-氟苯基)丁酸(4)(简称丁酸)的制备:



[0117] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计、滴液漏斗的250ml三口反应瓶中,加入76.5g氟苯,搅拌下加入粉状无水三氯化铝12.5g(0.0936mol),滴加丁内酯氟苯溶液[丁内酯14g(0.0778mol)+氟苯14g],15℃下反应3小时。氟苯量共计90.5g(0.94mol),氟苯76.5g(0.8mol);

[0118] 反应毕,将反应液滴加到150ml重量浓度10%的盐酸中,静置分层。分取氟苯层(上层),水汽蒸流回收氟苯。蒸馏液用氯仿提取(30ml×2)。合并氯仿提取液,用10%氢氧化钠提取(30ml×2),合并碱提取液,用浓盐酸(27ml左右)调PH 1-2,再用氯仿提取(30ml×2),氯仿层用水(30ml×2)洗涤,分取氯仿层,用无水硫酸钠干燥。常压蒸馏回收氯仿,真空抽干得淡黄色或橙红色油状产品,收率90.8%,总酸含量95%以上,产品红外光谱837cm<sup>-1</sup>峰显著大于692-792cm<sup>-1</sup>。

[0119] (4)1(或称N)-[4,4-双(4-氟苯)丁酰基]-4-(3-三氟甲基-4-氯苯)-4-哌啶醇(6)(简称酰胺物)的制备:



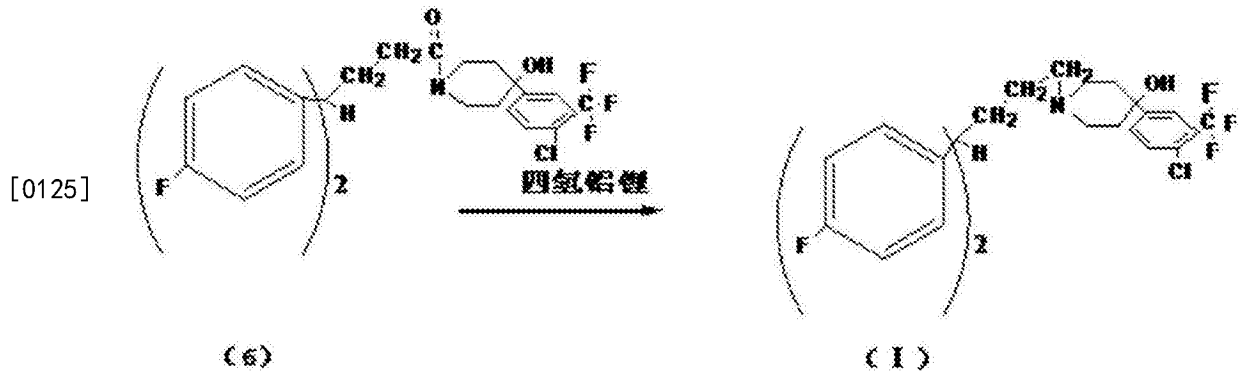
[0121] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计、滴液漏斗的250ml三口反应瓶中,依次加入丁酸(4)17.8g(0.0645mol)、氯仿100ml和三乙氨7.6g,滴加氯甲酸乙酯溶液8.1g(0.0746mol),滴毕,0℃反应1小时;

[0122] (5)反应毕,加入哌啶醇(XVII)20.9g(0.0748mol),于40℃反应6小时,然后加水分

解20~40分钟,静置分层;

[0123] 分取氯仿层(下层),用重量浓度为5%的氢氧化钠溶液洗涤(100ml×3),10%盐酸洗涤(150ml×2),水洗到中性,无水硫酸钠干燥。常压蒸馏回收氯仿,真空抽干,加入260ml混合溶剂[苯和石油醚(60-90℃)],0.5g活性炭,搅拌加热到微回流脱色30分钟。趁热过滤,搅拌冷却结晶。过滤,通风干燥得类白色或浅米色粉状产品,m.p139--144℃,收率84.8%。

[0124] (6)五氟利多原料药(I)制备:



[0126] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计、氯化钙干燥管的500ml三口反应瓶中,加入250ml无水乙醚,2.4g(0.0631mol)四氢铝锂,开动搅拌,加入20g(0.0372mol)酰胺物(6),加毕,38℃反应6小时。

[0127] 反应毕,加入4.2ml水分解25分钟,然后加入5.4ml重量浓度为20%的氢氧化钠的溶液分解20分钟,在用14.2ml水分解15分钟;

[0128] 将分解物过滤,滤液(乙醚)用无水碳酸钾干燥。过滤,滤饼用少量乙醚洗涤。将滤液和洗液加入蒸馏瓶中,常压蒸馏回收乙醚,真空抽干,加入100ml混合溶剂[氯仿:石油醚(60-90℃)=1:4,重量比,搅拌加热回流溶解,趁热过滤,滤液在10℃左右静置结晶,待自然析出结晶后冷冻-5℃过夜,过滤,滤饼用所述的混合溶剂洗涤,抽干,于70℃常压通风干燥至恒重,得白色结晶产品五氟利多原料药(I),m.p 105-107℃,收率81.5%。

[0129] 中间体4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(XVII)(简称哌啶醇)的制备:

[0130] (1)苯胺(B)的制备:

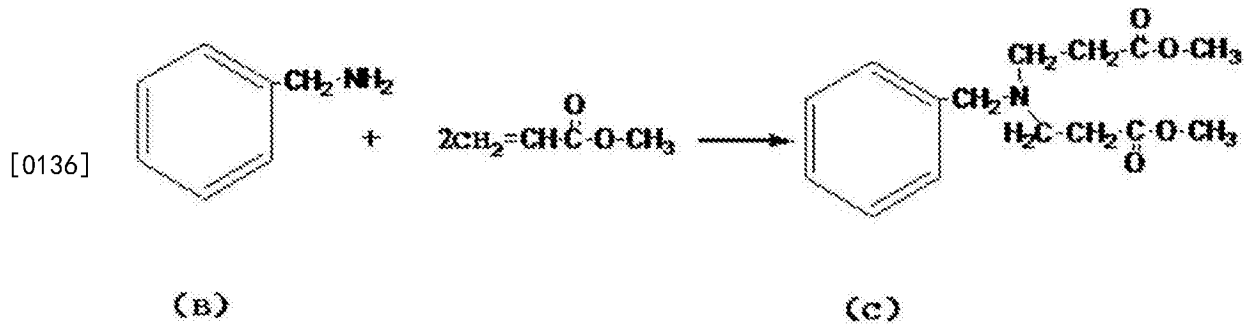


[0132] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计的2000ml三口反应瓶中,依次加入碳酸氢铵240g(3.04mol),重量浓度为20%的氨水1514g(17.812mol,

[0133] 1640ml),氯苄80g(0.632mol),搅拌反应6小时。反应毕,静置分层。分取水层,常压加热回收氨水和碳酸氢铵到100℃,减压蒸水,用50%氢氧化钠调PH12以上,用苯提取,固体氢氧化钠干燥。常压蒸馏回收苯,减压蒸馏,收集产品得33.4g,收率50.7%,含量99%,

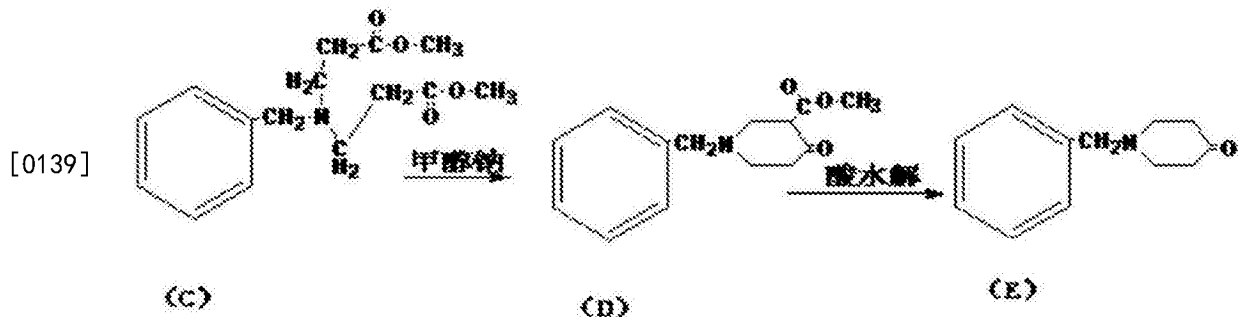
[0134]  $N_D^{25} = 1.5396$ 。

[0135] (3)N-苄基-双(β-甲氧羰乙基)胺(C)(简称双酯物)的制备:



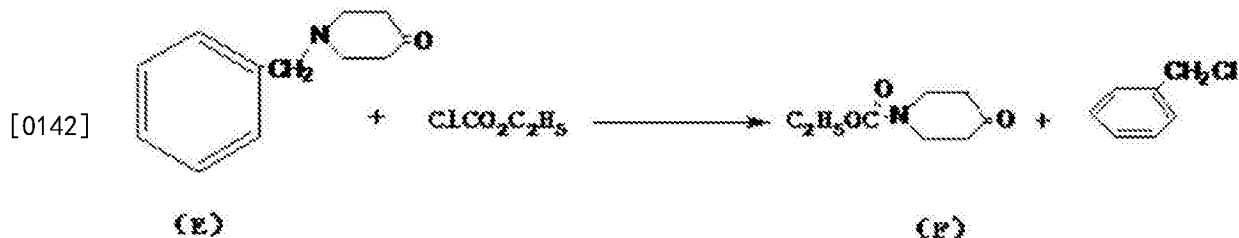
[0137] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计的250ml三口反应瓶中,加入丙烯酸甲酯43g(0.5mol),甲醇32g(40ml),搅拌下加入苄胺21.4g(0.2mol),搅拌反应7小时。反应毕,回收过量的丙烯酸甲酯和甲醇,水泵减压蒸馏至内温100-110℃,得黄色油状粗品(C)54g,收率97%,含量94.3%。

[0138] (3)1-苄基-4-哌啶酮(E)(简称水解物)的制备:



[0140] 在装有机械搅拌器、温度计、分馏装置的500ml三口反应瓶中,加入27%甲醇钠27g,双酯物粗品33.4g(0.12mol),甲苯300ml,加热搅拌反应,内温达90℃以上时,补加50ml甲苯,再反应3小时。冷到室温,用醋酸中和到PH6,静置分层。分取甲苯层,用22%盐酸150ml分3次提取。合并盐酸提取液,搅拌加热反应4小时。减压蒸馏回收盐酸(蒸出稀盐酸120ml左右),蒸馏液冷到10℃以下,用40%氢氧化钠调PH12以上。用80ml醋酸乙酯分3次提取,合并醋酸乙酯提取液,分净水份,用无水硫酸钠干燥。过滤去除硫酸钠,常压蒸馏回收醋酸乙酯,真空抽干得水解物(E)粗品19g,收率84%, $N_D^{25} = 1.5438$ 。

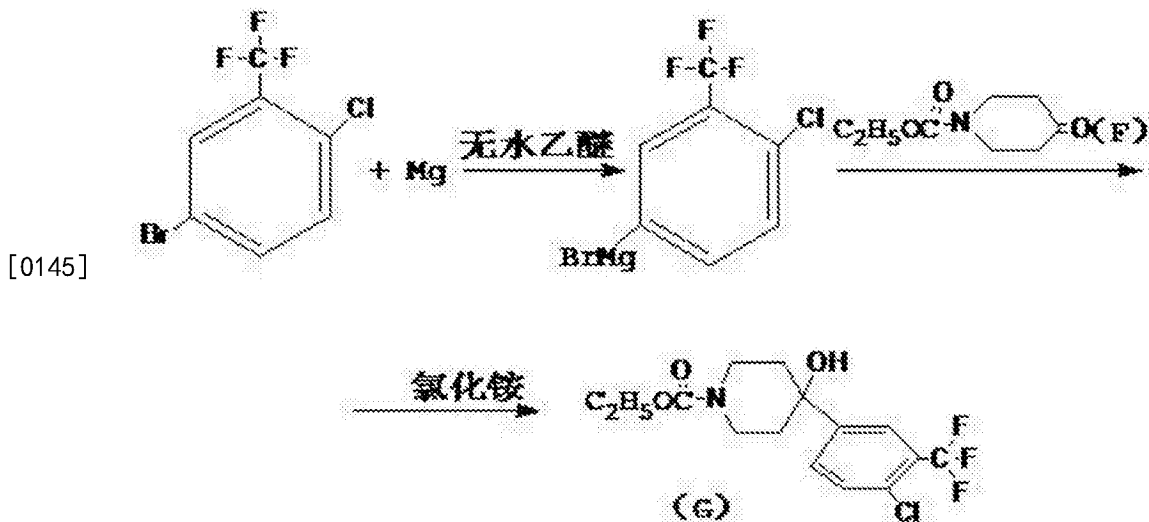
[0141] (4)1-乙氧羰基-4-哌啶酮(F)(简称羰基哌啶酮)的制备:



[0143] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计的250ml三口反应瓶中,加入氯甲酸乙酯23.9g(0.22mol),苯100ml,搅拌下缓缓滴加[粗品水解物(E)37.8g(0.2mol)+20ml苯]溶液,滴毕,搅拌加热反应5小时。水泵减压蒸除氯甲酸乙酯和苯,改机械泵减压蒸流,蒸除低沸物收集产品得26g,收率76%。

[0144] (5)1-乙氧羰基-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(G)(简称羰基哌啶醇)的制

备:

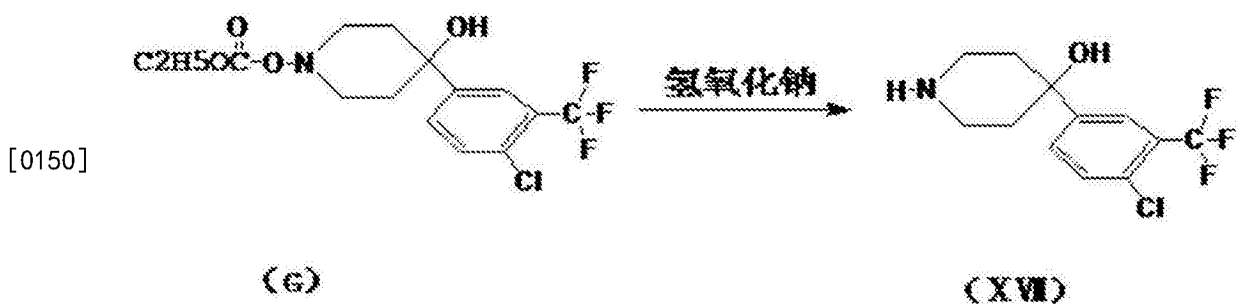


[0146] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计、滴液漏斗和无水氯化钙干燥管的绝对无水的500ml三口反应瓶中,于室温下加入金属镁屑2.5g(0.103mol)和20ml无水乙醚,缓缓开动搅拌。

[0147] 将2-氯-5-溴-三氟甲苯(简称溴化物)27g(0.104mol)室温下溶于130ml无水乙醚中,搅拌均匀得物料液(W);

[0148] 取物料液(W)15ml加入上述反应物中,再加入碘0.13g,1,2-二溴乙烷0.2g,加热引发格氏反应,待碘色消失,反应稍缓时,缓缓滴加物料液(W)。加料毕,继续回流1小时。反应毕,冷到室温,常水冷却下于室温缓缓滴加羰基哌啶酮(F)溶液[羰基哌啶酮13.6g(0.0795mol)+40ml无水乙醚],滴毕,搅拌加热反应1.5小时。加入重量浓度20%的氯化铵溶液100ml,加热回流15分钟,室温静置30分钟分层。放出水层(下层),残留液(上层)于外温55℃常压蒸馏回收乙醚,趁热放料,冷冻过夜,析出固体。过滤,少量水洗1次,抽干,干燥得产品(G)24.1g,收率85.7%,m.p 118-126℃。

[0149] (6)-4-(3-三氟甲基-4-氯苯基)-4-哌啶醇(XVII)(简称哌啶醇)的制备:



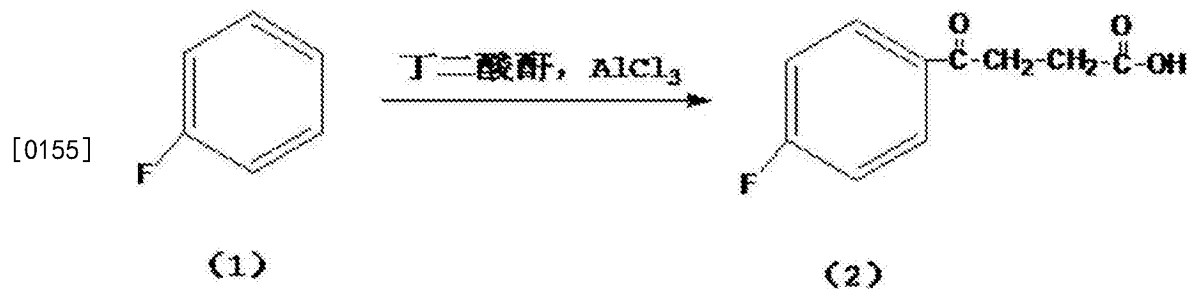
[0151] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计的250ml三口反应瓶中,依次加入乙醇40ml,氢氧化钠15g(0.375mol),羰基哌啶醇(G)20g(0.0569mol),加热到回流,搅拌反应3.5小时。反应毕,加入50ml水,回流反应10分钟,趁热将反应液放到300g碎冰中,充分搅拌,析出固体,-5℃冰冻静置2小时以上。

[0152] 过滤,水洗到PH8-9,抽干,干燥得哌啶醇(XVII)15g,收率94%,m.p 137--144℃,灰份<5%。

[0153] 实施例2



[0154] (一)3-(4-氟苯甲酰)丙酸(2)(简称丙酸)的制备:



[0156] 在装有机械搅拌器、冷凝管、温度计的500ml三口反应瓶中,加入17.1g(0.171mol)丁二酸酐,105g(1.09mol)氟苯,搅拌溶解。一次性加入60g(0.306mol)无水三氯化铝,搅拌,于100℃搅拌反应2小时,加入重量浓度为10%的盐酸165ml分解30分钟;

[0157] 其他同实施例1,产品,m.p 105-107℃,本步收率81.5%,总收率46.7%。