



(10) 授权公告号 CN 113149891 B

(45) 授权公告日 2024.02.02

(21) 申请号 202010012654.1

US 2009203763 A1,2009.08.13

(22) 申请日 2020.01.07

CN 109988126 A,2019.07.09

(65) 同一申请的已公布的文献号

JP 2009298713 A,2009.12.24

申请公布号 CN 113149891 A

刘鹰翔. 药物合成反应 新世纪第2版. 中国中医药出版社,2017,103-104.

(43) 申请公布日 2021.07.23

Seon-Mi Kim等.Synthesis and

(73) 专利权人 南京药石科技股份有限公司

biological evaluation of 3-(2-aminoethyl) uracil derivatives as gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor

地址 210032 江苏省南京市江北新区学府路10号

antagonists.European Journal of Medicinal Chemistry.2018,第145卷412-424.

(72) 发明人 刘文博 朱春瑞 余善宝

审查员 高原

(51) Int.Cl.

C07D 211/26 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106459049 A,2017.02.22

US 2010004239 A1,2010.01.07

CN 102026975 A,2011.04.20

权利要求书1页 说明书6页

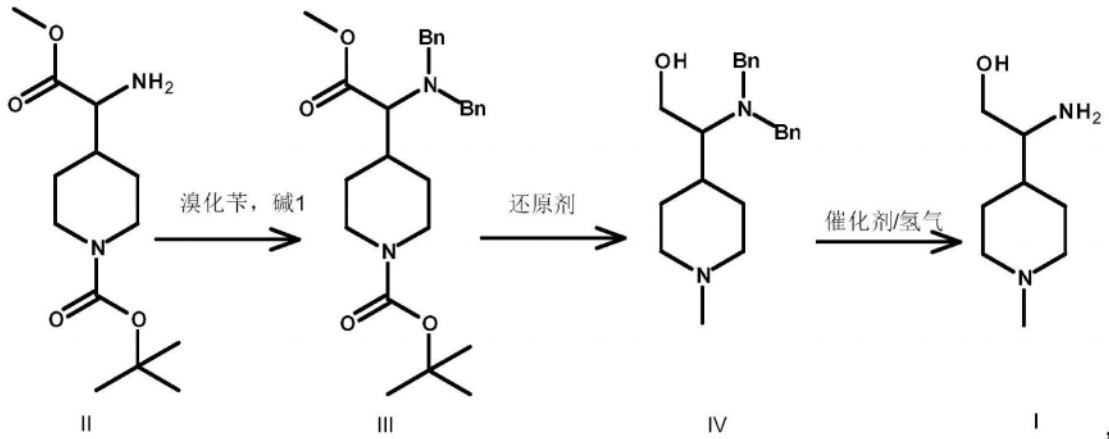
(54) 发明名称

一种2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的制备方法,包括以下步骤:将2-甲基-2-丙烷基-4-(1-氨基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-哌啶羧酸酯(化合物II)在碱1作用下与溴化苄反应生成化合物III;化合物III溶于有机溶剂中,在还原剂作用下生成化合物IV;化合物IV在催化剂/氢气作用下,脱除苄基生成化合物I。

1. 一种化合物I的制备方法,其特征在于,包括:



包括以下步骤:将2-甲基-2-丙烷基-4-(1-氨基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-哌啶羧酸酯(化合物II)在碱1作用下与溴化苄反应生成化合物III;化合物III溶于有机溶剂中,在还原剂作用下生成化合物IV;化合物IV在催化剂/氢气作用下,脱除苄基生成化合物I;

其中,化合物II制备化合物III的步骤中,碱1选自碳酸钾、碳酸钠、三乙胺或者N,N-二异丙基乙胺;化合物II制备化合物III的步骤中,化合物II、溴化苄和碱1的摩尔比范围为1:2~3:2~3;

化合物III制备化合物IV的步骤中,还原剂选自氢化铝锂或者红铝;反应温度范围为0~65℃;

化合物IV制备化合物I的步骤中,氢气压力范围为1个大气压~4个大气压;反应温度为10~30℃。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:化合物III制备化合物IV的步骤中,化合物III和还原剂的摩尔比范围为1:2~3。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于:化合物IV制备化合物I的步骤中,催化剂选自钨碳或者氢氧化钨碳。

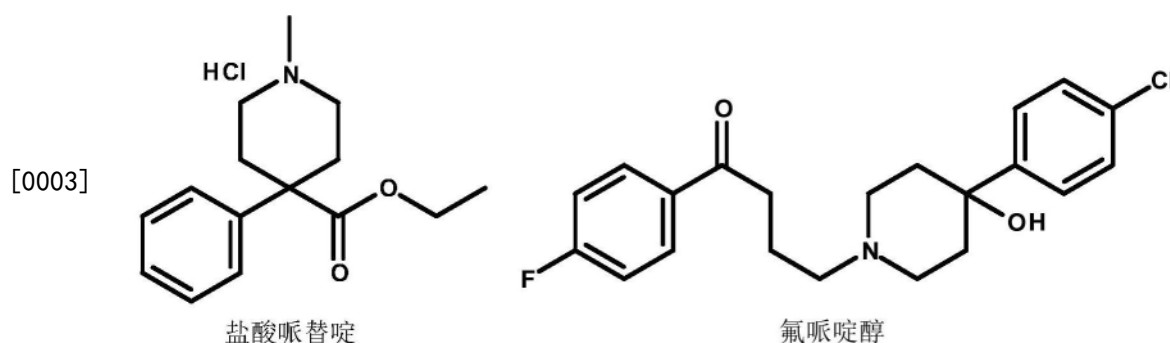
一种2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物中间体合成领域,具体地说涉及一种2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的制备方法。

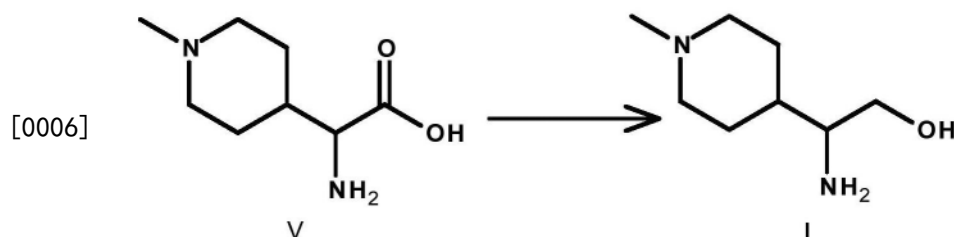
背景技术

[0002] 哌啶衍生物在抗菌、抗肿瘤、治疗病毒感染等药物研发领域一直扮演着重要的角色。例如哌啶衍生物类药物盐酸哌替啶,为人工合成的阿片受体激动剂,属于苯基哌啶衍生物,是一种临床应用的合成镇痛药。氟哌啶醇也是一种哌啶衍生物类药物,其主要用于各种急、慢性精神分裂症、焦虑性神经症以及儿童抽动症等疾病。



[0004] 2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇是一种结构新颖的哌啶环类化合物,可以作为分子砌块应用于药物研发中。目前关于2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的合成方法鲜有文献报道。

[0005] 文献European Journal of Medicinal Chemistry,145,413-424;2018公开了以下制备方法:



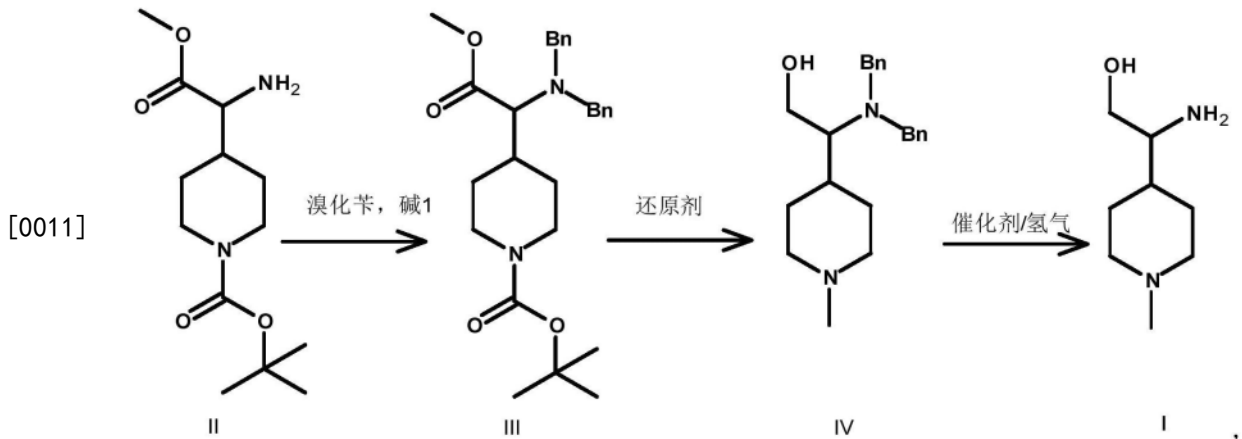
[0007] 试剂和条件:LAH,THF,0℃~80℃,收率58%。

[0008] 文献中报道此合成只进行到1mmol量级的反应,规模很小,文中没有提及化合物V(氨基酸化合物)的制备方法,此合成方法很难实现大规模生产,并且Scifinder和Reaxys化学数据库均未检索到化合物V的合成报道。

发明内容

[0009] 发明目的:针对现有技术中对于2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的合成方法原料不易的,并且难规模化生产的缺陷,本发明提供了2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的制备方法,该方法合成路线可靠,反应易于放大,操作方便。

[0010] 本发明提供了一种化合物I的制备方法,包括:



[0012] 包括以下步骤:将2-甲基-2-丙烷基-4-(1-氨基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-哌啶羧酸酯(化合物II)在碱1作用下与溴化苄反应生成化合物III;化合物III溶于有机溶剂中,在还原剂作用下生成化合物IV;化合物IV在催化剂/氢气作用下,脱除苄基生成化合物I。

[0013] 优选的,化合物II制备化合物III的步骤中,碱1选自碳酸钾、碳酸钠、三乙胺或者N,N-二异丙基乙胺;

[0014] 优选的,化合物II制备化合物III的步骤中,化合物II、溴化苄和碱1的摩尔比范围为1:2~3:2~3;

[0015] 优选的,化合物III制备化合物IV的步骤中,还原剂选自氢化铝锂或者红铝;

[0016] 优选的,化合物III制备化合物IV的步骤中,化合物III和还原剂的摩尔比范围为1:2~3;

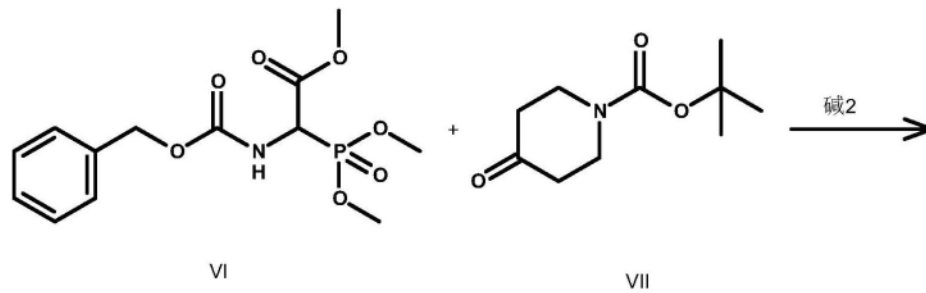
[0017] 优选的,化合物III制备化合物IV的步骤中,反应温度范围为0~65℃;

[0018] 优选的,化合物IV制备化合物I的步骤中,催化剂选自钨碳或者氢氧化钨碳;

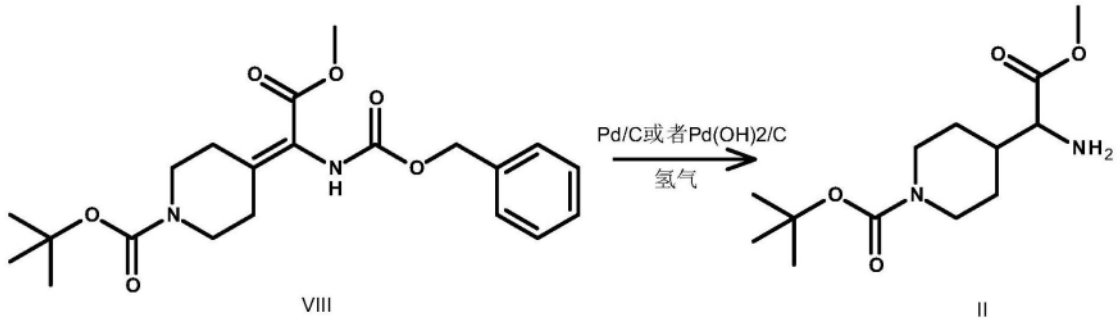
[0019] 优选的,化合物IV制备化合物I的步骤中,氢气压力范围为1个大气压~4个大气压;

[0020] 优选的,化合物IV制备化合物I的步骤中,反应温度为10~30℃。

[0021] 2-甲基-2-丙烷基-4-(1-氨基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-哌啶羧酸酯(化合物II)可以通过以下方法制得:



[0022]



[0023] (±) 苄基氧基羰基- α -膦酰甘氨酸三甲酯(化合物VI)与N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮(化合物VII)在碱作用下反应生成4-(苄氧羰基氨基-甲氧羰基-亚甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物VIII);化合物VIII经过钯碳或者氢氧化钯碳,氢气氛围下还原双键烯、脱除苄氧羰基保护基生成2-甲基-2-丙烷基-4-(1-氨基-2-甲氧基-2-氧代乙基)-1-哌啶羧酸酯(化合物II)。

[0024] 有益效果

[0025] 发明人研究发现化合物II与还原剂(LAH/红铝)反应,反应体系非常杂,难以纯化;化合物II尝试用苄氧羰基和叔丁氧羰基保护氨基后再经过还原均未得到目标产物2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇(化合物I)。

[0026] 本发明2-氨基-2-(1-甲基-4-哌啶基)乙醇的制备路线及方法设计巧妙,特别是第二步还原反应,同时还还原了两个基团,由化合物II制备化合物I,三步反应总收率高达50%以上,该方法合成路线可靠,反应易于放大,操作方便,具有工业化应用前景。

[0027] 说明书中涉及到的反应试剂的缩写如下所示:

[0028] MeOH: 甲醇;

[0029] THF: 四氢呋喃;

[0030] TEA: 三乙胺;

[0031] DIPEA: N,N-二异丙基乙胺;

[0032] LAH: 氢化铝锂;

[0033] DCM: 二氯甲烷;

[0034] PE: 石油醚;

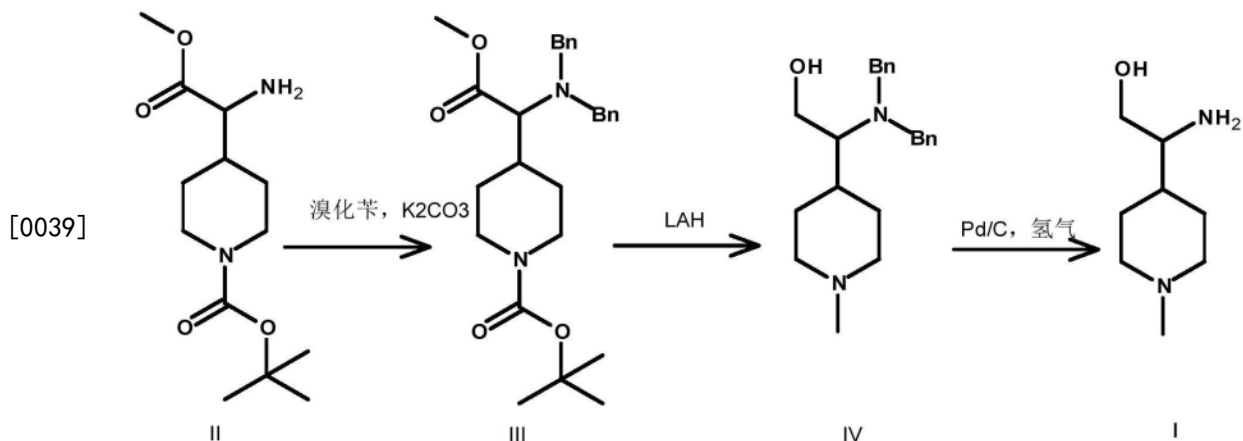
[0035] EA: 乙酸乙酯;

[0036] Bn-: 苄基-。

具体实施方式

[0037] 下面结合具体实施例,进一步阐明本发明,本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,应理解这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。

[0038] 实施例1



[0040] 化合物III的制备:

[0041] 将化合物II (55.00g, 201.95mmol, 1eq.) 溶解在乙腈 (700mL) 中, 加入碳酸钾 (83.74g, 605.86mmol, 3.0eq.), 0°C下滴加溴化苄 (103.6g, 605.86mmol, 3.0eq.), 加完后, 室温下搅拌反应16h. TLC显示原料反应完. 反应液过滤, 滤液制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA洗脱) 得到化合物III为无色油状物79.42g, 收率86.89%。

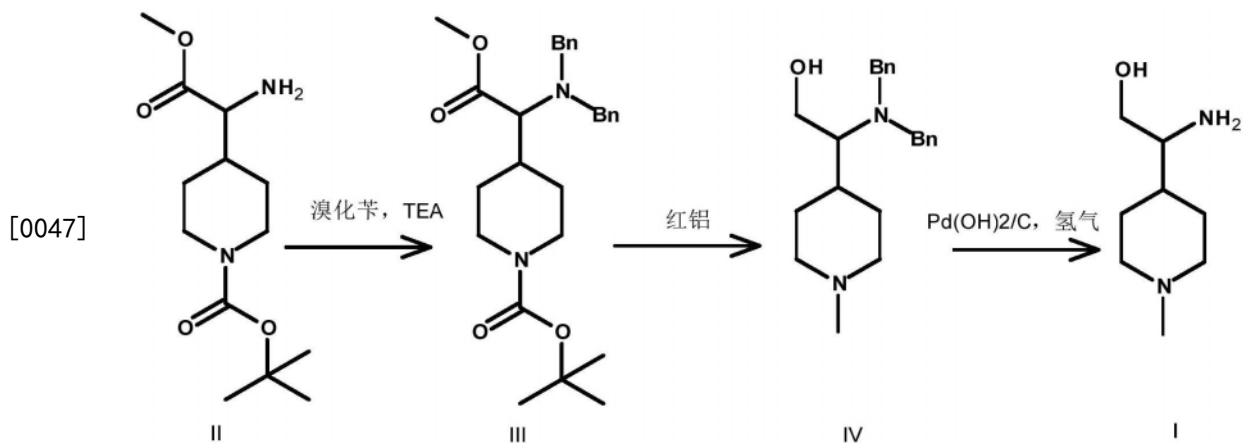
[0042] 化合物IV的制备:

[0043] 将化合物III (52.00g, 114.90mmol, 1eq.) 溶解在THF (500mL) 中, 分批加入LAH (8.72g, 229.79mmol, 2.0eq.), 加完后, 升温至回流, 搅拌反应16h, TLC显示原料反应完. 往反应液中分别缓慢加入水8.72g、15%氢氧化钠8.72g、水26.16g, 淬灭反应, 搅拌20min后, 过滤, THF淋洗残渣, 合并THF, 浓缩除去溶剂得到化合物IV为白色固体28.30g, 收率72.77%。

[0044] 化合物I的制备:

[0045] 将化合物IV (28.3g, 83.61mmol, 1eq.) 溶解在MeOH (200mL) / THF (200mL) 混合溶剂中, 加入10% Pd/C (10.01g), 室温下常压通氢气, 搅拌反应16h, TLC显示原料反应完. 反应液过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物I为白色固体10.40g, 收率78.61%。¹HNMR (400MHz, D₂O) δ (ppm): 3.58 ~ 3.55 (m, 1H), 3.36 ~ 3.32 (m, 1H), 2.80 ~ 2.75 (m, 2H), 2.54 ~ 2.50 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.95 ~ 1.89 (m, 2H), 1.66 ~ 1.54 (m, 2H), 1.28 ~ 1.22 (m, 3H; (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₈N₂O: 158; found: 159.

[0046] 实施例2



[0048] 化合物IIII的制备:

[0049] 将化合物II (55.00g, 201.95mmol, 1eq.) 溶解在DCM(700mL) 中, 加入TEA(40.86g, 404.16mmol, 2.0eq.), 0℃下滴加溴化苄(69.13g, 404.16mmol, 2.0eq.), 加完后, 室温下搅拌反应18h。TLC显示原料反应完。反应液过滤, 滤液制砂柱层析纯化(正庚烷/EA洗脱) 得到化合物III为无色油状物63.01g, 收率66.89%。

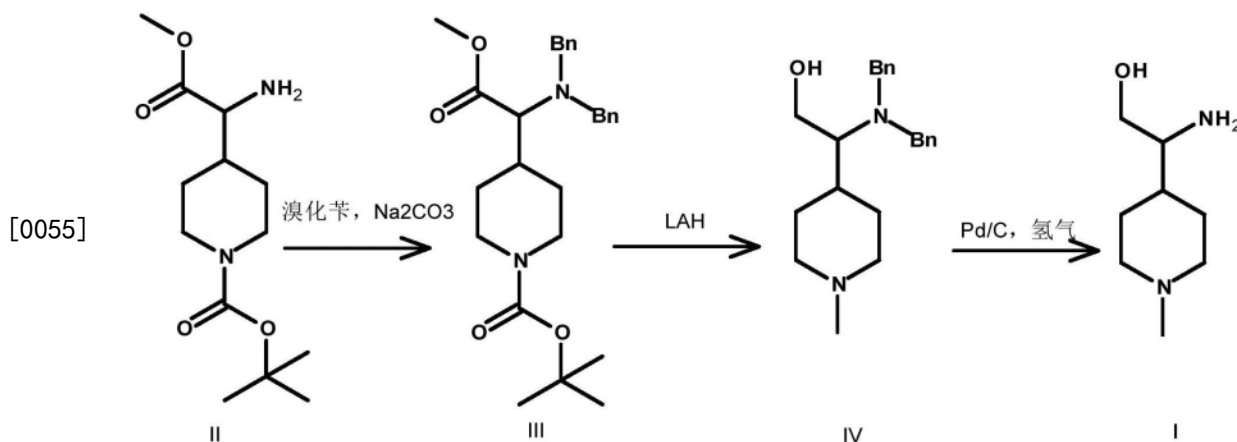
[0050] 化合物IV的制备:

[0051] 氮气氛围下, 红铝70% 甲苯溶液(92.91g, 321.7mmol, 3eq.) 分散在干燥THF(500mL) 中, 冷却至0℃, 滴入化合物III(48.50g, 107.23mmol, 1eq.) 的30mL THF溶液, 滴加完, 室温下下搅拌反应1h, 加热至回流搅拌反应16h。TLC显示原料反应完, 冷却至0℃, 滴加10mL水淬灭反应, 搅拌10min后, 过滤, 滤饼用100mL THF洗涤2次, 硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到化合物IV为白色固体23.59g, 收率65.05%。

[0052] 化合物I的制备:

[0053] 将化合物IV(20.01g, 59.13mmol, 1eq.) 溶解在MeOH(150mL)/THF(150mL) 混合溶剂中, 加入10%Pd(OH)₂/C(5.01g), 高压釜中氢气氛围4个大气压下, 室温下搅拌反应16h, TLC显示原料反应完。反应液过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物I为无白色固体8.29g, 收率88.61%。¹HNMR(400M Hz, D₂O) δ(ppm): 3.58~3.55(m, 1H), 3.36~3.32(m, 1H), 2.80~2.75(m, 2H), 2.54~2.50(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.95~1.89(m, 2H), 1.66~1.54(m, 2H), 1.28~1.22(m, 3H); (ESI-TOF)m/z: [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₈N₂O: 158; found: 159。

[0054] 实施例3



[0056] 化合物IIII-1的制备:

[0057] 将化合物II(50.00g, 183.7mmol, 1eq.) 溶解在乙腈(500mL) 中, 加入Na₂CO₃(48.68g, 459.3mmol, 2.5eq.), 0℃下滴加溴化苄(78.55g, 459.3mmol, 2.5eq.), 加完后, 室温下搅拌反应16h。TLC显示原料反应完。反应液过滤, 滤液制砂柱层析纯化(正庚烷/EA洗脱) 得到化合物III为无色油状物73.36g, 收率88.3%。

[0058] 化合物IV的制备:

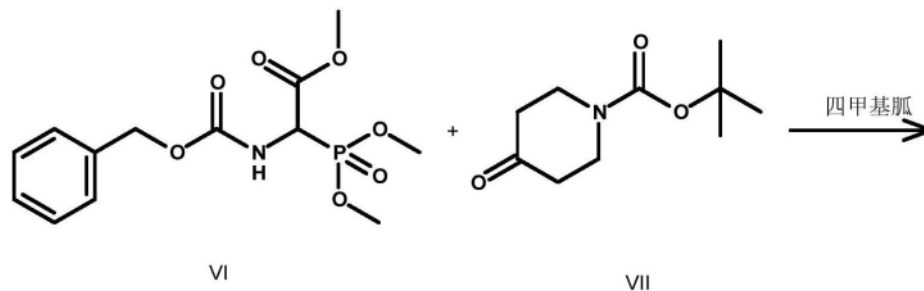
[0059] 将化合物III(50.01g, 110.58mmol, 1eq.) 溶解在THF(500mL) 中, 分批加入LAH(10.49g, 276.44mmol, 2.5eq.), 加完后, 升温至回流, 搅拌反应16h, TLC显示原料反应完。往反应液中分别缓慢加入水10.49g、15%氢氧化钠10.49g、水31.47g, 淬灭反应, 搅拌20min后, 过滤, THF淋洗残渣, 合并THF, 浓缩除去溶剂得到化合物IV为白色固体28.62g, 收率

76.52%。

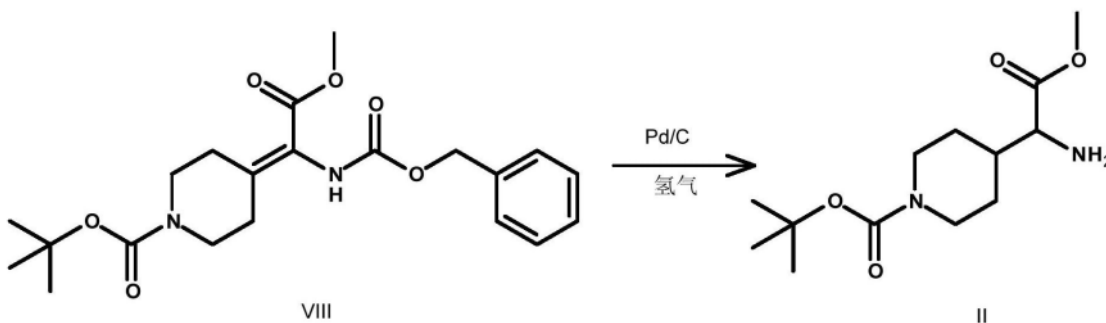
[0060] 化合物I的制备:

[0061] 将化合物IV (20.01g, 59.13mmol, 1eq.) 溶解在MeOH (200mL) /THF (200mL) 混合溶剂中, 加入10% Pd/C (5.01g), 室温下氢气氛围, 2个大气压下搅拌反应12h, TLC显示原料反应完。反应液过滤, 滤液减压浓缩除去溶剂, 得到化合物I为白色固体7.50g, 收率80.21%。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D₂O) δ (ppm): 3.58 ~ 3.55 (m, 1H), 3.36 ~ 3.32 (m, 1H), 2.80 ~ 2.75 (m, 2H), 2.54 ~ 2.50 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.95 ~ 1.89 (m, 2H), 1.66 ~ 1.54 (m, 2H), 1.28 ~ 1.22 (m, 3H); (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₈H₁₈N₂O: 158; found: 159。

[0062] 实施例4



[0063]



[0064] 化合物VIII的制备:

[0065] 将化合物VI (199.51g, 602.27mmol, 1.2eq.) 加入THF (2L) 中, -20°C下滴加四甲基胍 (86.71g, 752.84mmol, 1.5eq.), 加完后, 0°C以下搅拌反应1h, 0°C下滴加化合物VII (100.0g, 501.89mmol, 1eq.) 的THF溶液 (500mL), 加完后, 室温下搅拌反应16h, 核磁显示有40%原料未反应完, 直接处理。反应液倒入1L饱和食盐水中, 搅拌后, 分液, 水相用EA萃取, 合并有机相, 制砂柱层析纯化 (正庚烷/EA洗脱) 得到化合物VIII为白色固体100.0g, 收率49.26%。
 $^1\text{H NMR}$ (400M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (m, 5H), 6.10 (br, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 ~ 3.51 (m, 7H), 2.88 ~ 2.86 (m, 2H), 2.43 ~ 2.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0066] 化合物II的制备:

[0067] 将化合物VIII (100.0g, 247.25mmol, 1eq.) 溶解在MeOH (1L) 中, 加入10% 钯碳 (20.00g), 室温下常压通氢气, 搅拌反应16h, TLC显示原料反应完。过滤除去残渣, 滤液浓缩除去溶剂得到化合物II为无色油状物55.01g, 收率81.68%。(ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₂₄N₂O₄: 272; found: 273。