



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106748853 B

(45)授权公告日 2018.12.28

(21)申请号 201611054185.X

EP 3026051 A1,2016.06.01,

(22)申请日 2016.11.25

US 6080875 A,2000.06.27,

(65)同一申请的已公布的文献号

丁桂俐等.邻氯苯甘氨酸甲酯的拆分.《广州化工》.2007,第35卷(第6期),

申请公布号 CN 106748853 A

Yolanda Perez-Fuertes等.Asymmetric

(43)申请公布日 2017.05.31

Strecker Synthesis of r-Arylglycines.《J.

(73)专利权人 河南普瑞医药科技有限公司

Org. Chem.》.2011,第76卷

地址 450001 河南省郑州市高新区翠竹街6

审查员 张艳青

号9幢1单元6层601号

(72)发明人 乔爱红 栗金梁 邓文岭 李新建

(51)Int.Cl.

C07C 229/36(2006.01)

C07C 227/18(2006.01)

(56)对比文件

CN 104326934 A,2015.02.04,

EP 0971915 A1,2000.01.19,

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法,所述方法包括以下步骤:1)将邻氯苯甲醛和三甲基氰硅烷混合物加入反应瓶中;再加入催化量路易斯酸,搅拌15-20分钟;继续加入摩尔比为1:1的糖胺和甲醇,加入氯仿和水,氯仿和邻氯苯甲醛的体质比为4:1;水与邻氯苯甲醛的体质比为2:1,得纯品中间体3;2)将甲醇和浓硫酸加入到反应瓶中,然后再加入中间体3反应10小时;反应结束后,蒸馏,剩余物加入水和乙酸乙酯,萃取,有机层饱和碳酸氢钠洗涤至pH8-9,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,滤液降温至0-5℃,通入氯化氢气体至不再吸收为止,静置结晶,过滤,干燥得(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐。

1. 一种(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法,其特征在于:所述方法包括以下步骤:

1) 将摩尔比为1:1.2-1.3的邻氯苯甲醛和三甲基氰硅烷混合物加入反应瓶中;再加入催化量路易斯酸,搅拌15-20分钟;继续加入糖胺和甲醇,糖胺与邻氯苯甲醛的摩尔比为1:1,甲醇与邻氯苯甲醛的体积比为2:1,升温至40-50℃分钟搅拌反应2小时;反应结束后蒸馏,残余物中加入氯仿和水,氯仿和邻氯苯甲醛的体积比为4:1;水与邻氯苯甲醛的体积比为2:1,萃取,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,蒸馏,得中间体3粗品,异丙醇重结晶得纯品中间体3;

2) 将体积比为4:1的甲醇和浓硫酸加入到反应瓶中,然后再加入上述中间体3,甲醇与中间体3的体积比为5:1,升温至回流反应10小时;反应结束后,蒸馏,剩余物加入水和乙酸乙酯,水与乙酸乙酯的体积比为1:5,萃取,有机层饱和碳酸氢钠洗涤至pH8-9,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,滤液降温至0-5℃,通入氯化氢气体至不再吸收为止,静置结晶,过滤,干燥得(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐。

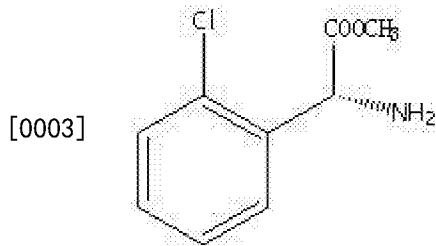
## 一种(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法

## 技术领域

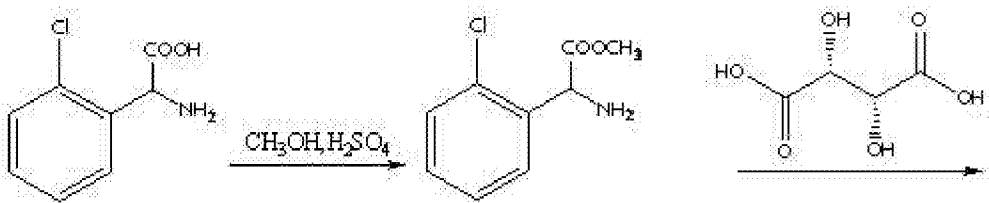
[0001] 本发明属于药品中间体制备工艺领域,具体涉及一种(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法。

## 背景技术

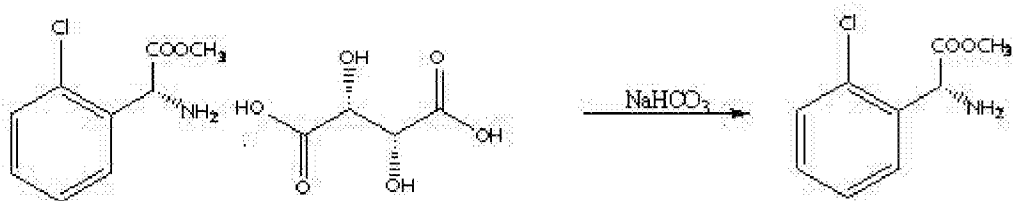
[0002] (S)-邻氯苯甘氨酸甲酯是一种非天然的具有生物活性的氨基酸酯,是合成氯吡格雷的重要中间体,其结构式如下:



[0004] (S)-邻氯苯甘氨酸甲酯的主要合成路线为邻氯苯甘氨酸甲酯化后拆分,反应路线如下:



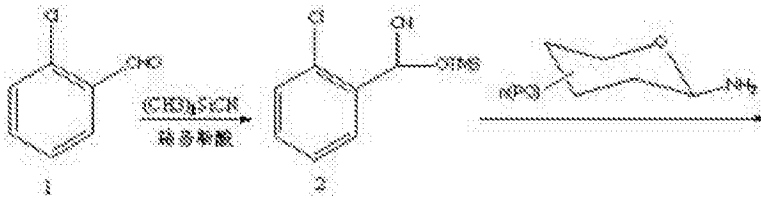
[0005]



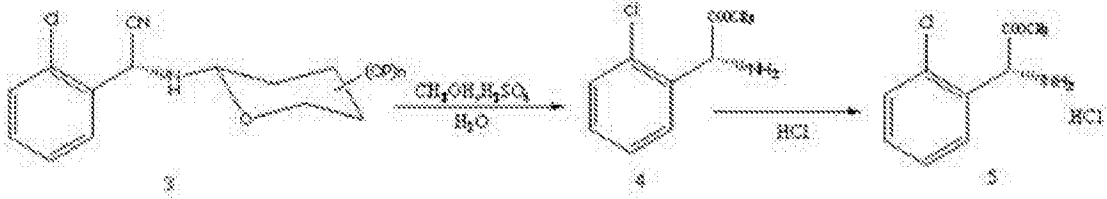
[0006] 这种动力学拆分法合成的产品光学纯度高,但是收率低,原料浪费严重。

## 发明内容

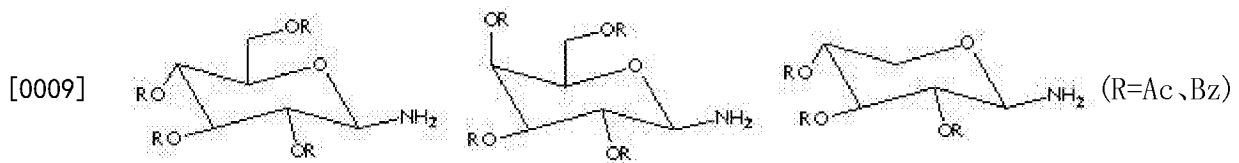
[0007] 本发明实现上述目的所采用的技术方案是一种(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法,所述方法的工艺路线图如下:



[0008]



其中光学纯糖胺  $n(\text{PO})$  的结构式如下：



[0010] 所述方法包括以下步骤：

[0011] 1) 将摩尔比为1:1.2-1.3的邻氯苯甲醛和三甲基氰硅烷混合物加入反应瓶中；再加入催化量路易斯酸，搅拌15-20分钟；继续加入糖胺和甲醇，糖胺与邻氯苯甲醛的摩尔比为1:1，甲醇与邻氯苯甲醛的体积比为2:1，升温至40-50℃分钟搅拌反应2小时；反应结束后蒸馏，残余物中加入氯仿和水，氯仿和邻氯苯甲醛的体积比为4:1；水与邻氯苯甲醛的体积比为2:1，萃取，有机层无水硫酸钠干燥，过滤，蒸馏，得中间体3粗品，异丙醇重结晶得纯品中间体3；

[0012] 2) 将体积比为4:1的甲醇和浓硫酸加入到反应瓶中，然后再加入上述中间体3，甲醇与中间体3的体积比为5:1，升温至回流反应10小时；反应结束后，蒸馏，剩余物加入水和乙酸乙酯，水与乙酸乙酯的体积比为1:5，萃取，有机层饱和碳酸氢钠洗涤至pH8-9，有机层无水硫酸钠干燥，过滤，滤液降温至0-5℃，通入氯化氢气体至不再吸收为止，静置结晶，过滤，干燥得(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐。

[0013] 本发明的原理及有益效果是：该合成方法路线较短，收率高，避免了拆分的原料浪费。

### 具体实施方式

[0014] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述，但本发明的保护范围并不仅限于此：

[0015] 实施例1：

[0016] 本发明的(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法包括以下步骤：

[0017] 1) 将邻氯苯甲醛(14.0g, 0.1mol)和三甲基氰硅烷(11.9g, 0.12mol)加入反应瓶中，再加入催化量三氯化铝(1.33g, 0.01mol)，搅拌20分钟，加入乙酰化糖胺(34.7g, 0.1mol)和甲醇30mL，升温至40-50℃反应2小时；反应结束后，蒸馏除去溶剂，残余物中加入

氯仿56mL和水30mL,萃取分层,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,蒸馏后产品异丙醇重结晶得中间体3(40.7g,收率约82%)。

[0018] 2) 将200mL甲醇和50mL浓硫酸加入反应瓶中,搅拌均匀,再加入中间体3(40g, 0.08mol),升温至回流反应10小时,蒸馏,剩余物加入乙酸乙酯200mL和水40mL,萃取,有机层饱和碳酸氢钠洗涤至pH8-9,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液降温至0-5℃,通入氯化氢气体,通气结束,静置结晶,过滤,干燥得(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐(16.8g,收率88.9%)。

[0019] 实施例2:

[0020] 本发明的(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐的制备方法包括以下步骤:

[0021] 1) 将邻氯苯甲醛(14.0g,0.1mol)和三甲基氰硅烷(11.9g,0.12mol)加入反应瓶中,再加入催化量三氯化铝(1.33g,0.01mol),搅拌20分钟,加入苯甲酰化糖胺(59.6g, 0.1mol)和甲醇30mL,升温至40-50℃反应2小时;反应结束后,蒸馏除去溶剂,剩余物中加入氯仿56mL和水30mL,萃取分层,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,蒸馏后产品异丙醇重结晶得中间体3(62.7g,收率约84%)。

[0022] 2) 将300mL甲醇和75mL浓硫酸加入反应瓶中,搅拌均匀,再加入中间体3(60g, 0.08mol),升温至回流反应10小时,蒸馏,剩余物加入乙酸乙酯300mL和水60mL,萃取,有机层饱和碳酸氢钠洗涤至pH8-9,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液降温至0-5℃,通入氯化氢气体,通气结束,静置结晶,过滤,干燥得(S)-邻氯苯甘氨酸甲酯盐酸盐(16.4g,收率86.8%)。