1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶胺的合成工艺改进

朱安国，张乃华，武彩娇，张仲奎，张贵民*
（鲁南制药集团股份有限公司，山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：该研究报道了琥珀酸普芦卡必利关键中间体 1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶胺（**1**）的改进合成工艺。以 4- 羟基哌啶（**2**）为起始原料，在 $Ca(HSO_4)_2$ 催化下与乙腈经 Ritter 反应生成 4-*N*- 乙酰基哌啶胺（**3**）；**3** 经 1- 溴 -3- 甲氧基丙烷取代制得 4-*N*- 乙酰基 -1-(3- 甲氧基丙基）哌啶胺（**4**）；最后，**4** 在三氟化硼乙醚催化下脱除乙酰基制得目标产品 **1**。总收率 78.7%（以 **2** 计），纯度 99.86%。改进后的工艺操作简便、条件温和，并已经实现公斤级的放大验证。

关键词：琥珀酸普芦卡必利；促肠动力药；中间体；1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶胺；工艺优化
中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)07-0768-04
引用：朱安国, 张乃华, 武彩娇, 等. 1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 768-771. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.004

An Improved Synthetic Process for 1-(3-Methoxypropyl) piperidin-4-amine

ZHU Anguo, ZHANG Naihua, WU Caijiao, ZHANG Zhongkui, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong Newtime Pharmaceutical Co., Ltd., Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: An improved synthetic process for the key intermediate of prucalopride succinate, 1-(3-methoxypropyl)-piperidin-4-amine (**1**), was reported in this study. Commercially available 4-hydroxypiperidine (**2**) was reacted with acetonitrile in the presence of calcium bisulfate to afford 4-*N*-acetylpiperidinamine (**3**) through a Ritter reaction. Then, compound **3** was alkylated with 1-bromo-3-methoxypropane to give 4-*N*-acetyl-1-(3-methoxypropyl) piperidinamine (**4**). Finally, the acetyl group of **4** underwent deacetylation catalyzed by boron trifluoride diethyl etherate, to afford the target compound **1** in an overall yield of 78.7% (based on **2**) and a purity of 99.86% . The improved process offers advantages of simple operation and mild conditions, and has been validated at kilogram-scale.

Key Words: prucalopride succinate; prokinetic agent; intermediate; 1-(3-methoxypropyl) piperidin-4-amine; process optimization

琥珀酸普芦卡必利 (prucalopride succinate)，化学名为 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢 -*N*-[1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶基]-7- 苯并呋喃甲酰胺琥珀酸盐，是比利时 Movetis 公司开发的高选择性、高亲和力 5- 羟色胺 4 受体激动药，通过对肠道壁直接作用而恢复受损的肠道活动能力。2009 年 10 月，琥珀酸普芦卡必利经 EMA 批准上市；2010 年 1 月在德国上市；同年 3 月在英国上市；2012 年 10 月，经 FDA 批准在美国上市。临床应用 [1] 表明，琥珀酸普芦卡必利对严重慢性便秘患者疗效恒定且安全。

普芦卡必利游离碱主要由 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸 [2-4] 或 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 甲醛 [5]、(4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 基）甲醇 [6] 与 1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶胺（**1**），经缩合剂促进的酰胺化反应或在过氧叔丁醇存在下经氧化酰胺化反应得到。因此，**1** 是合成普芦卡必利的关键中间体。

收稿日期：2025-05-30
作者简介：朱安国，高级工程师，从事化学药物合成研究。
通信作者：张贵民，研究员，从事药物研发及工程化研究。

目前，合成 **1** 的方法主要有以下 6 种，如图 1 所示。

路线一：以 4- 哌啶酮盐酸盐（**5**）[4,7-9] 或通过烷基化得到的 1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶酮（**6**）[10] 为原料，与氮源（氨气的有机溶液 [4,7-8]、甲酸铵 [9]、盐酸羟胺 [10] 等）形成亚胺后，再经氢源（氢气 [4,7,10]、金属氢化物 [8]、甲酸 [9] 等）还原，得目标产物 **1**，收率 70.8%。该路线采用氢气或金属氢化物进行还原反应，操作安全性较低。

路线二：通过不同途径制得 1-(3- 甲氧基丙基)- 哌啶 -4- 甲酰胺（**7**）后，在高价碘化物双（三氟乙酰氧基）碘苯 [11]、1,3- 二溴 -5,5- 二甲基海因 [12] 作用下，经 Hofmann 重排反应，得粗品油状物，再经精馏，得目标产物 **1**。收率 70.5%，纯度大于 99.5%。但该路线需要精馏提纯，操作烦琐。

路线三：以 *N*- 保护氨基哌啶（**8**）为起始物料，与 1- 溴 -3- 甲氧基丙烷在碱性条件下经亲核取代反应，得 4- 氨基保护的化合物（**9**）。**9** 经脱保护［苄氧羰基（Cbz）、叔丁氧羰基（Boc）、乙酰基、丙酰基］后，得目标产品 **1**[13]。收率 51.6%。该路线中起始原料需将 4- 氨基哌啶的 4- 位氨基单取代保护，反应选择性较差，易产生 1,4- 双保护的 4- 氨基哌啶或者 1-*N*- 保护氨基哌啶，分离和纯化较困难。因此，该路线的起始物料价格较高，基本不具有市场竞争力。

路线四：以 **6** 为起始物料，与硼氢化钠经还原反应得 1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶醇（**10**），**10** 经对甲苯磺酰氯酯化得 1-(3- 甲氧基丙基)-4- 对甲苯磺酸酯哌啶（**11**），**11** 与邻苯二甲酰亚胺反应，再在碱性条件下肼解得目标产品 **1**[14]。收率 40%。该路线采用了对甲苯磺酰氯，具有基因毒性；采用 Gabriel 反应制备伯胺基，原子经济性较差；肼解法生成的邻苯二甲酰肼极性大，后处理困难；涉及剧毒物质水合肼，安全性较差。

路线五：以 4- 乙酰基哌啶（**12**）为起始物料，先与 3- 取代丙基甲基醚反应得到 1-[1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶基］乙酮（**13**），再经羰基肟化，

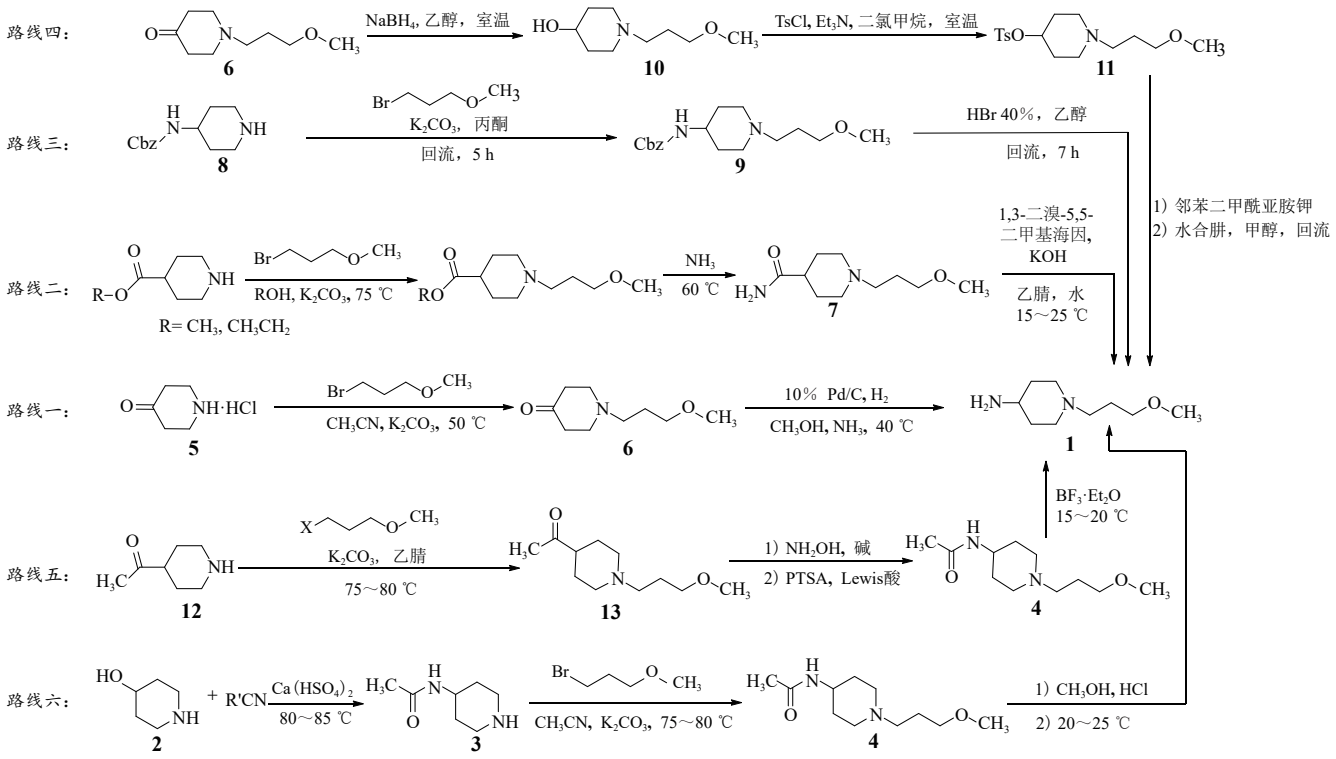


图 1　1 的合成方法

Fig.1　The Synthetic Routes of **1**

Beckmann 重排得到 4-*N*- 乙酰基 -1-(3- 甲氧基丙基)- 哌啶胺 (**4**)；最后，**4** 在三氟化硼乙醚条件下脱除乙酰保护基得到 **1**[15]。收率 81.8%，纯度 99.73%。该路线中，Beckmann 重排反应易产生 **4** 的异构体 1-(3- 甲氧基丙基)-*N*- 甲基哌啶基 -4- 甲酰胺，难以清除。

路线六：以 4- 羟基哌啶 (**2**) 为起始原料，与取代氰反应引入酰胺官能团得到 4-*N*- 乙酰基哌啶胺 (**3**)，再与 1- 溴 -3- 甲氧基丙烷对接得到 **4**，在盐酸或氢溴酸醇溶液作用下脱除酰基制得目标产品 **1**[16]。收率 91%，纯度 99.0%。该路线中，**3** 与 1- 溴 -3- 甲氧基丙烷的取代反应需要浓缩高沸点溶剂，后处理烦琐，不利于产业化生产；同时，酰胺水解步骤易引入氯甲烷、氯乙烷、*N*-[1-(3- 氯丙基) 哌啶 -4- 基]- 乙酰胺等多种具有基因毒性的杂质。

为克服现有技术中的部分缺陷，本研究在路线六[16] 的基础上优化了 **1** 的合成工艺，如图 2 所示。

以 **2** 为起始原料，在硫酸氢钙催化下，与乙腈经 Ritter 反应得化合物 **3**。**3** 在碳酸钾碱性条件下，与 3- 溴代丙基甲基醚经取代反应，得化合物 **4**。最后，**4** 在三氟化硼乙醚催化下脱除乙酰基，得目标产品 **1**。总收率 78.7%（以 **2** 计），纯度 99.86%。

改进后的工艺具有以下优势。①制备 **4** 时，以 DMF 为溶剂，后处理时仅需将反应液加至水中，无需浓缩蒸除溶剂，操作简便，有效降低了成本；②制备 **1** 时，参考文献[15]，室温条件下用三氟化硼乙醚催化脱除乙酰保护基，简单后处理即可得到目标产物 **1**，条件温和、操作简便，且可避免产生基因毒性杂质。目前该工艺已经实现公斤级的放大验证。

实验部分

4-*N*- 乙酰基哌啶胺 (3)

室温，将 **2**(1 021.71 g，10.00 mol，上海齐奥化工科技有限公司)、硫酸氢钙 (2 810.47 g，12.00 mol)、乙腈 (4.5 L) 加至 20 L 玻璃反应釜中，升至 80 ～ 85 ℃回流反应 2 h。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调至约 pH 10，用 DCM(5.0 L×2) 萃取，有机相依次用纯化水 (3.0 L)、饱和氯化钠溶液 (3.0 L) 洗涤后，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，得白色固体 **3**(1 308.25 g，92%)。mp 138.4 ～ 139.7 ℃（文献[17]：137.8 ～ 141.0 ℃）。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.46(s, 1H), 3.85 ～ 3.82(m, 1H), 3.06 ～ 3.07(m, 2H), 2.66 ～ 2.69(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.92 ～ 1.95(m, 2H), 1.74(s, 1H), 1.28 ～ 1.31(m, 2H)。ESI-MS(*m*/*z*): 143.115 1[M+H]$^+$。

4-*N*- 乙酰基 -1-(3- 甲氧基丙基) 哌啶胺 (4)

室温，将化合物 **3**(1 279.82 g，9.00 mol)、1- 溴 -3- 甲氧基丙烷 (1 530.19 g，9.90 mol，扬州市普林斯医药科技有限公司)、碳酸钾 (2 238.90 g，16.20 mol) 和 DMF(6.0 L) 加至 20 L 玻璃反应釜中，控温 80 ～ 85 ℃反应 4 h。将反应液加至纯化水 (40 L) 中，有白色固体析出，继续搅拌析晶 2 h 后过滤，滤饼用纯化水淋洗，于 60 ～ 65 ℃减压干燥，得白色固体 **4**(1 735.90 g，90%)。mp 95.7 ～ 97.2 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.45(s, 1H), 3.83 ～ 3.85(m, 1H), 3.44(t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 2.92 ～ 2.95(m, 2H), 2.61 ～ 2.65(m, 4H), 1.98(s, 3H), 1.88 ～ 1.90(m, 2H), 1.78 ～ 1.80(m, 2H), 1.32 ～ 1.35(m, 2H)。ESI-MS(*m*/*z*): 215.173 2[M+H]$^+$。

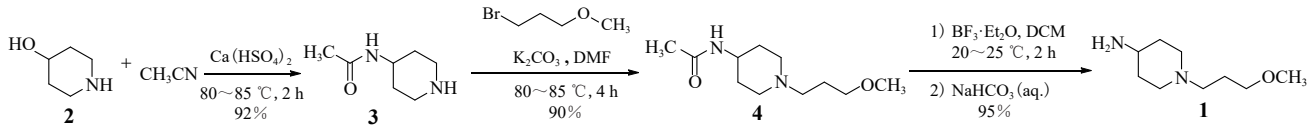


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　The Improved Synthetic Route of **1**

1-(3- 甲氧基丙基)-4- 哌啶胺 (1)

将化合物 **4**(1 714.47 g，8.0 mol) 和干燥 DCM (10.0 L) 加至 20 L 玻璃反应釜，搅拌溶清后，氩气保护下，控温 0 ～ 5 ℃再加三氟化硼乙醚 (1 165.84 g，8.05 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。控温 20 ～ 25 ℃反应 2 h。反应完毕，控温 0 ～ 5 ℃，加入预冷至 0 ～ 5 ℃的饱和碳酸氢钠溶液 (2.0 L)，继续控温 0 ～ 5 ℃搅拌 2 h。反应液静置分层，有机相依次用纯化水 (2.0 L×2)、饱和氯化钠溶液 (2.0 L) 洗涤，然后经无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩至干，得无色透明油状物，即目标产品 **1**(1 078.65 g，95 %)。纯度 99.86 %［GC 法：固定液 14 % 氰丙基苯基 -86 % 二甲基聚硅氧烷；色谱柱 Agilent DB-1701 柱 (30 m×0.53 mm×1.5 μm)；进样口温度 210 ℃；检测温度 250 ℃；流速 4.0 mL/min；分流比 15 ∶ 1，梯度升温 (0—5 min，60 ℃；5—15 min，60—210 ℃；15—20 min，210 ℃；20—24 min，210—250 ℃；24—34 min，250 ℃)。**1** 保留时间约为 14.3 min］。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.41 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.85 ～ 2.87 (m, 2H), 2.62 ～ 2.67 (m, 1H), 2.38 ～ 2.40 (m, 2H), 1.98 (t, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.74 ～ 1.82 (m, 4H), 1.34 ～ 1.41 (m, 2H), 1.28 (br s, 2H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 71.32, 58.59, 55.57, 52.64, 48.81, 36.06, 27.35。ESI-MS (*m*/*z*): 173.168 5 $[M+H]^+$。

参考文献：

［1］ 吴建平, 蒋芳, 俞力, 等. 普芦卡必利治疗社区老年妇女功能性便秘的临床观察[J]. 世界临床药物, 2015, **36**(7): 473-475.

［2］ 张乃华, 王亚青, 鲍广龙, 等. 琥珀酸普芦卡必利关键中间体4-氨基-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(9): 1323-1326.

［3］ Frampton J E. Prucalopride［J］. *Drugs*, 2009, **69**(17): 2463-2476.

［4］ 原友志, 唐家邓, 岑均达. 琥珀酸普卡必利的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(1): 5-8.

［5］ 冯成亮, 严宾, 张民. 一种普卡必利的制备方法: CN201811043192.9［P］. 2018-12-11.

［6］ 冯成亮, 严宾, 张民. 一种普卡必利的制备方法: CN201811042643.7［P］. 2019-01-18.

［7］ 岑均达, 原友志, 唐家邓. 1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺及其盐的制备方法: CN201110216836.1［P］. 2013-01-30.

［8］ 侯艳超, 闫起强, 马苏峰, 等. 一种制备普卡必利中间体的方法: CN201310267391.9［P］. 2013-10-16.

［9］ 燕立波, 王丽, 沈兵, 等. 一种制备普卡必利中间体的新方法: CN201310062554.X［P］. 2013-07-10.

［10］ 侯艳超, 闫起强, 马苏峰, 等. 一种制备普卡必利中间体1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺的方法: CN201310267361.8［P］. 2014-01-15.

［11］ Dumont J A, Bitonti A J, Borcherding D R, *et al*. 6,9-Disubstituted 2-[trans-(4-aminocyclohexyl)-amino]-purines: US091247, 053［P］. 2002-11-12.

［12］ 周西朋, 浦益清, 龚彦春, 等. 一种制备普卡必利中间体的新工艺: CN201510190545.8［P］. 2016-11-23.

［13］ 李建其, 廖云凤, 翁志洁. 4-*N*-取代-1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺类化合物及制备和应用: CN201110194953.2［P］. 2011-12-28.

［14］ 侯艳超, 闫起强, 马苏峰, 等. 一种制备普卡必利中间体1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺的方法: CN201310563261.X［P］. 2014-05-21.

［15］ 鲍广龙, 张乃华. 一种普卡必利中间体1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺的制备方法: CN202210293127.1［P］. 2022-10-18.

［16］ 张贵民, 鲍广龙, 张乃华. 一种普卡必利中间体1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶胺的制备方法: CN202011411308.7［P］. 2022-06-07.

［17］ Bernard L Z, Colonie N Y. 1-Piperidyl-lower-alkanoylanilides: US31/245, 86D［P］. 1959-09-28.