



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192013.5

[51]Int.Cl⁶

C07C277 / 08

[43]公开日 1996 年 5 月 15 日

[22]申请日 94.5.5

[30]优先权

[32]93.5.6 [33]GB[31]9309321-9

[86]国际申请 PCT / GB94 / 00966 94.5.5

[87]国际公布 WO94 / 26701 英 94.11.24

[85]进入国家阶段日期 95.11.6

[71]申请人 惠尔康基金会集团公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 R·帕特尔 A·S·马哈尔

D·L·W·布福德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

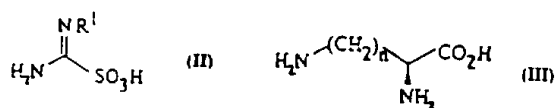
C07C303 / 16

权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备 N^G-单烷基-L-精氨酸及相关化合物的方法

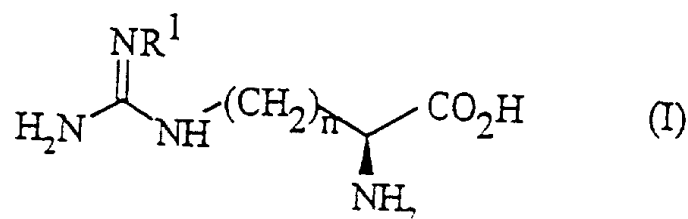
[57]摘要

本发明公开了一种通过将式 (II) 的 N-烷基氨基亚氨基甲磺酸与式 (III) 的氨基酸反应, 制备 N^G-单烷基-L-精氨酸及相关化合物及其盐例如 N^G-单甲基-L-精氨酸的方法。



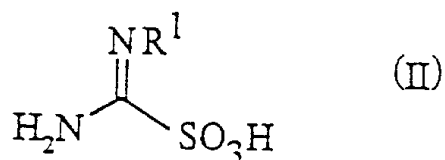
权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐或酯的制备方法,

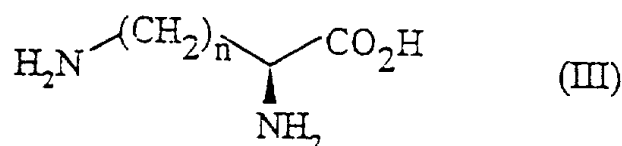


其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基, n 为 3 ~ 5;

该方法包括将式 (II) 脒基化试剂与式 (III) 化合物或其可药用盐或酯反应,



其中 R^1 如前定义,



其中 n 如前定义.

2. 权利要求1所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或酯的制备方法, 其中 n 为 3 或 4.

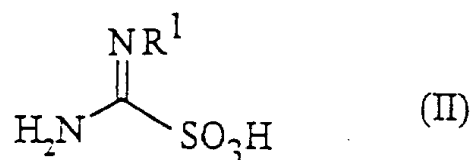
3. 权利要求2所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或酯的制备方法, 其中 n 为 3.

4. 权利要求1所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或酯的制备方法, 其中 R^1 为甲基或乙基.

5.权利要求4所述的式 (I) 化合物或其可药用盐或酯的制备方法, 其中 R^1 为甲基。

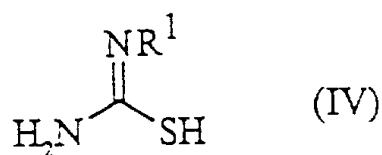
6.权利要求1所述的 N^G -单甲基-L-精氨酸或其盐酸盐的制备方法。

7.式 (II) 化合物的制备方法,



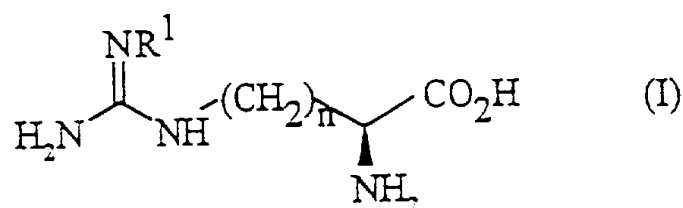
其中 R^1 如前所述;

该方法包括氧化式 (IV) 化合物,



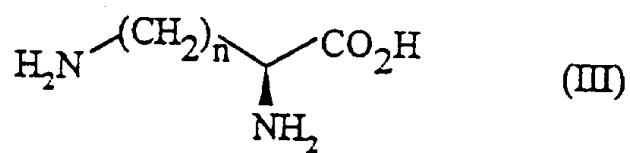
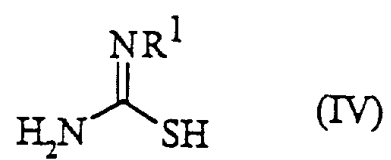
其中 R^1 如前所述。

8.式 (I) 化合物的制备方法,



其中 R^1 和 n 如前所述;

该方法包括氧化式 (IV) 化合物, 随后与式 (III) 化合物反应,



其中 R^1 和 n 如前所述,

进行上述方法无需分离任何中间产物。

制备N^o-单烷基-L-精氨酸及相关化合物的方法

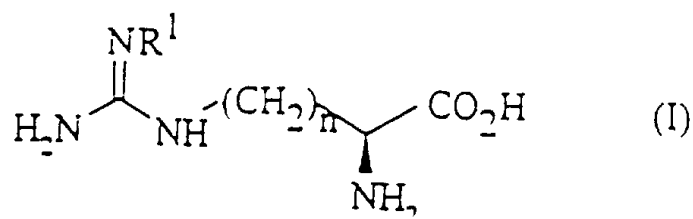
本发明涉及一种制备N^o-单烷基-L-精氨酸及相关化合物、尤其是N^o-单烷基-L-精氨酸盐酸盐（L-NMMA盐酸盐）的方法。

实验室中最广泛应用的制备胍类化合物的方法是使胺与S-烷基异硫脲盐反应。它是一种通常利用S-甲基异硫脲盐的方法，例如，由Ferrari等人报道的方法（*Synth. Commun.*, 1991, 21, 99-105）。这种反应的一种副产物是有害气体甲硫醇，人对其的检测阈值为约1ppb，因此需要采取防范措施，将甲硫醇转化成环境可接受的副产物。上述方法的另一缺点是需要利用高度毒性物质碘甲烷来制备S-甲基异硫脲盐。虽然小规模制备时可以处理这种有毒化合物，但大规模时需要处理的该有毒化合物的数量是不能接受的。

Maryanoff等人（*J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1882-1884）提出了一种通过硫脲与过氧化氢反应，利用中间体氨基亚氨基甲磺酸的合成方法。Maryanoff等人未能成功地利用新制备的过乙酸甲醇溶液重复Walter等人的氧化方法（*Liebigs Ann. Chem.* 1969, 722, 98）。另外，为了完成利用过氧化氢的所需方法，必须采用一种催化剂，即钼酸钠二水合物。所述的利用过氧化氢的方法一直未曾用于制备N^o-单烷基-L-精氨酸或其衍生物。

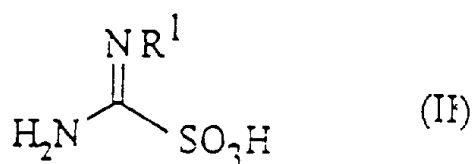
现已发现，可以利用脒基化试剂N-烷基氨基亚氨基甲磺酸来制备胍衍生物例如精氨酸衍生物，同时没有所述的公害或在最终产物中没有早期方法中相应的催化剂的污染可能性。

本发明的目的在于提供一种纯粹制备式 (I) 胍衍生物或其可药用的盐或酯的无公害且在最终产物中无污染问题的方法,

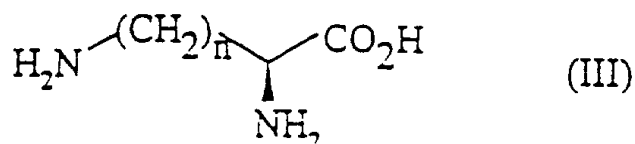


其中, R^1 是 C_{1-6} 烷基, n 是 3 ~ 5.

因此, 本发明提供了如上所述的制备式 (I) 化合物或其可药用盐或酯的方法, 该方法包括将式 (II) 脒基化试剂与式 (III) 化合物或其可药用的盐或酯反应,



其中 R^1 如前所述,



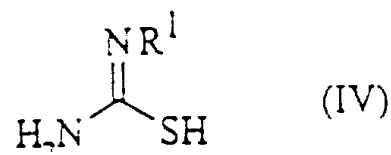
其中 n 如前所述。

在 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 非极端温度下, 例如 $-5^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 并且通常是在 $5^\circ\text{C} \sim$ 室温下, 通过向含式 (II) 和 (III) 化合物的水溶液中加入无机碱, 可进行本发明反应。反应混合物优选 pH 为 9 ~ 10.

无机碱适宜地为碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙。

无机碱优选为氢氧化钙、碳酸钾或氢氧化钠，最优选氢氧化钠。

通过氧化式 (IV) 化合物可以制备式 (II) 化合物，



其中R¹如前所述。

通过在极性溶剂中使如前所述的式 (IV) 化合物与过乙酸进行反应，适宜地进行氧化作用。所述溶剂包括水、C₁₋₆醇或SVM（乙醇 + 2% 甲醇），优选的溶剂是水、甲醇或SVM，最优选的是水。优选在 -20℃ ~ 100℃ 非极端温度下，例如 -5℃ ~ 50℃ 且通常是在0℃ ~ 20℃ 下进行反应，这有赖于选择的溶剂。

虽然式 (I) 化合物的合成可以作为两步合成法进行，分离式 (II) 中间体，但这种两步合成法不是必要的。相对实验室规模而言，一步合成法的利用将能使本方法更易适用于工业规模。

当以工业规模进行本发明方法时，可能遇到的问题是使用特定溶剂时所遇到的氧化步骤强的放热反应。由于这个原因，当进行一步合成法时，优选使用含水溶剂例如水。

本发明包括制备盐特别是酸加成盐形式的式 (I) 化合物的方法。合适的盐包括与无机和有机酸形成的盐。因此，优选的盐包括由盐酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和羟乙磺酸形成的盐。盐优选为由盐酸形成的盐。

优选的式 (I) 化合物包括其中 n 为 3 或 4 的式 (I) 化合物, 即精氨酸或赖氨酸类似物, 尤其是其中 n 为 3 的化合物。

R^1 的优选定义是甲基和乙基, 最优选甲基。

优选的式 (I) 化合物是 N^G -单甲基-L-精氨酸或其盐酸盐。

本发明的另一方面提供了通过使 L-鸟氨酸盐酸盐与 N-甲基氨基亚氨基甲磺酸反应制备 L-NMMA 盐酸盐的方法。

式 (I) 化合物以及特别是 L-NMMA 及其盐酸盐可用作一氧化氮 (NO) 合成酶抑制剂, 并可用于治疗由病理 NO 产生 (例如脓毒性休克中) 所引起的病症。因此, 本发明的另一方面是提供了一种制备用作 NO 合成抑制剂、尤其是用于治疗脓毒性休克的式 (I) 化合物的方法。

下面将以实施例方式进一步描述本发明。

实施例 1

N-甲基氨基亚氨基甲磺酸的制备 试剂

N-甲基硫脲 (ALDRICH)	Fm: 90.15	90.0g	约 1.0mol
过乙酸 (约 32% (重量) 乙酸溶液) (FLUKA)	Fm: 76.05	928.0g	3.9mol
乙酸		1000ml	
甲醇		50ml	

在约 5°C 搅拌下向过乙酸溶液 (32% 重量, 在乙酸中溶液, 928.0g, 3.9mol) 中滴加 N-甲基硫脲 (90.0g, 1.0mol) 在乙酸 (1000ml) 和甲醇 (50ml) 中的溶液, 使得反应温度维持在 10~

20℃之间（需要冰冷却）。加毕，过滤所形成的白色沉淀，高真空下用P₂O₅干燥，得到所需产物，为白色晶体（111.5g, 81%）。

L-NMMA的制备

试剂

L-鸟氨酸盐酸盐99%

（SIGMA）

Fm: 168.15 25.00g 0.15mol

N-甲基氨基亚氨基

甲磺酸

Fm: 138.15 17.50g 0.52mol

无水碳酸钾99 + %

（ALDRICH）

Fm: 138.21 175.0g 1.23mol

水

500ml

向L-鸟氨酸盐酸盐（25.00g, 0.15mol）和N-甲基氨基亚氨基甲磺酸（71.50g, 0.52mol）的混合物中加入水（500ml）以溶解所述两种试剂。室温下将混合物搅拌5分钟，然后分小批加入碳酸钾（175.0g, 1.23mol）（pH ~ 10）。继续搅拌，3小时后反应完成，这可由TLC判定。然后减压下将反应混合物浓缩至干。向其中加入甲醇（2 × 500ml），使混合物搅拌15分钟以溶解存在的L-NMMA。过滤未溶解的固体，用大量甲醇（1000ml）洗涤。减压下将滤液浓缩至干，然后将形成的残余物溶解在少量水（50ml）中。向该含水混合物中加入盐酸（2M）（约350 ~ 400ml）得到酸化的溶液（pH1 ~ 2）。然后将该溶液上样至Dowex 50w × 8 树脂床（375ml湿床，H⁺型）的顶端，该树脂床预先用蒸馏水洗过。然后将该树脂用约5.0升蒸馏水洗涤，接着用约5.0升氨水溶液（1M）洗脱所需产物。减压浓缩洗脱的级份，得到L-NMMA游离碱，为浅黄色泡沫状物（14.4g, 50.9%）。

将L-NMMA游离碱（14.4g）溶解在蒸馏水（约100ml）中，用2M盐酸（350ml）调pH至3~4。将溶液搅拌15分钟，然后加入活性炭（约10.0g）。将混合物搅拌另外5分钟。然后将混合物经Hyflo床过滤，减压浓缩滤液得到L-NMMA盐酸盐（15.3g），为白色固体。然后将该固体溶解在SVW（225ml）和水（25ml）的回流混合物中，并使之室温冷却，得到纯的L-NMMA盐酸盐，为纯白固体（5.28g, 31.4%）。

实施例2

N-甲基氨基亚氨基甲磺酸的制备

试剂

N-甲基硫脲（ALDRICH）	350g（3.9mol）
SVW（溶剂）	6.3L
过乙酸（36~40% W/V）	
（ALDRICH）	2.1L（11.6mol）
SVM（溶剂）	1.3L
亚硫酸铵（35%溶液）	
（FLUKA）	855ml
水	303ml

方法

搅拌下将N-甲基硫脲（350g）溶解在SVW（6.3L）中。5~10℃下将该溶液和过乙酸（2.1L）分别独立地同时加至含有SVM（1.5L）的容器（3 $\frac{1}{2}$ 小时）。加入初始5%（105ml）的该批量的过乙酸以确保维持过量，因而避免硫脲部分氧化和分解成分子硫。将混合物搅拌另外2小时，过滤所形成的沉淀，用SVM

(5℃) 洗涤并真空下干燥 (60℃) 过夜, 得到白色晶体, 产量 488g (93%)。

用亚硫酸铵 (388ml) 处理含有过量氧化剂的反应液, 通过阴性碘化钠试验检测终点。

重复上述制备, 得到标题的磺酸, 产率92%。

L-NMMA的制备

试剂

鸟氨酸盐酸盐 (DEGUSSA)	500g (2.98mol)
磺酸	700g (5.07mol)
水	3L
氢氧化钠 (ALDRICH)	360g (9.00mol)
水 (溶剂)	1.5L
甲醇	5L

将L-鸟氨酸盐酸盐 (500g) 和磺酸 (700g) 溶解在水 (3L) 中, 30分钟内滴加氢氧化钠溶液 (360g, 1.5L)。维持温度在15~20℃之间, 将混合物搅拌另外2小时。之后加入甲醇, 引起无机盐沉淀。过滤, 用甲醇洗涤, 然后真空下浓缩该批溶液以除去甲醇。

L-NMMA · HCl的制备

试剂

Dowex 50X8 H ⁺ 树脂	2.5kg
粗品L-NMMA碱	200g
盐酸 (35% 溶液)	
氨水溶液	

用35%盐酸将粗品L-NMMA溶液的pH调至pH3~4, 并对半分开。第一半上样至预先水洗过的5L Dowex树脂柱。然后用水洗涤结合的树脂, 直至除去了全部前面流动的杂质并且pH达到6。然后用氢氧化铵缓冲液(0.5N)洗脱产物, 收集pH10和以上的级份, 并用HPLC监测。合并含有50%以上药物含量的级份并真空下蒸发除去氨。用盐酸(35%)将纯碱酸化至pH4, 浓缩成残余的泡沫物。然后回流下将泡沫物在水(1.5倍体积)和SVM(20倍体积)(每克粗品的体积数)中结晶, 然后冷却至室温进行结晶并进一步在4℃下冷却过夜。然后过滤白色晶状药物, 洗涤(SVM, 5℃)并真空下干燥(55℃)过夜, 得到L-NMMA盐酸盐, 产量75g, 纯度99.1%。

实施例3

L-NMMA碱的一锅法制备

试剂

N-甲基硫脲 (ALDRICH)	200g, (2.22mol)
过乙酸 (ALDRICH)	
(36~40% Wt/V)	1.2L, (6.66mol)
水 (溶剂)	2.3L
亚硫酸钠 (ALDRICH)	300g
水 (亚硫酸盐)	1L
L-鸟氨酸盐酸盐	
(DEGUSSA)	195g
氢氧化钠	846g (21.1mol)
水 (苛性碱)	2.1L

搅拌下将N-甲基硫脲(200g)溶解在水(1L)中。在15~20℃下将该溶液和过乙酸(1.2L)作为两份独立物流分别加至含有水(1.3L)的容器中(约4小时)。加入起始5%(60ml)的该批量的过乙酸以确保维持过量。加毕,在20℃下将混合物搅拌另外2小时。

于20℃,用1小时内加入的亚硫酸钠水溶液(30%,1L)破坏过剩的过酸。然后将所得混合物用碘化钠指示剂溶液(10%)检查不存在过氧化物。

然后向第1阶段的含水反应混合物中加入L-鸟氨酸盐酸盐(195g)并使之溶解。维持温度在15~20℃,约1小时内向混合物中加入溶解在水(2.1L)中的氢氧化钠(846g)。然后将混合物搅拌另外2小时,之后加入甲醇引起无机盐沉淀。过滤,用甲醇洗涤,然后真空下浓缩该批溶液以除去甲醇。

L-NMMA·HCl的制备

试剂

Dowex 50X8 H ⁺ 树脂	4kg
粗品L-NMMA碱	200g
浓盐酸	
氨水溶液	

用浓盐酸将粗品L-NMMA的pH调至pH3~4并分成两份。第一半上样至4L预先水洗过的Dowex树脂柱。然后如实施例2所述洗涤结合的产物并随后洗脱。然后将形成的纯碱用盐酸酸化至pH4并浓缩成泡沫物。回流下将泡沫物在水/SVM中结晶,然后于4℃室温下冷却过夜。将白色晶状产物洗涤、过滤并干燥,得到L-NMMA盐酸盐,产量70g,纯度98.6%。