

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610007335.1

[45] 授权公告日 2008 年 6 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100393707C

[22] 申请日 2003.9.24

[21] 申请号 200610007335.1

分案原申请号 03134807.6

[30] 优先权

[32] 2002.9.24 [33] FR [31] 0211764

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 L·韦斯-吕多 J-P·勒库夫

P·朗格卢瓦

[56] 参考文献

US5128367A 1992.7.7

Synthesis of 2 - azo - 3 - cyano - 5 - carbe-
thoxythiophene derivatives and their application on
polyester fibres. Ram W. Sabnis, et al. J.
CHEM. TECH. BIOTECNOL., Vol. 47. 1990

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

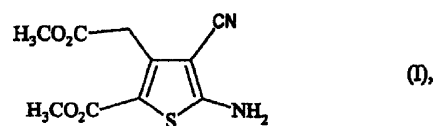
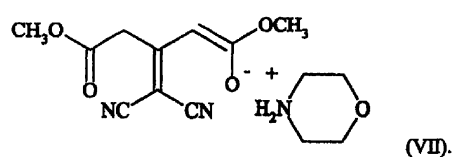
权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

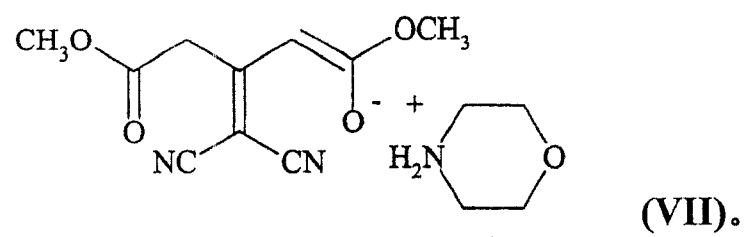
工业合成取代的噻吩甲酸酯中的中间体

[57] 摘要

工业合成式 (I) 化合物中所用到的中间体式
(VII) 化合物。



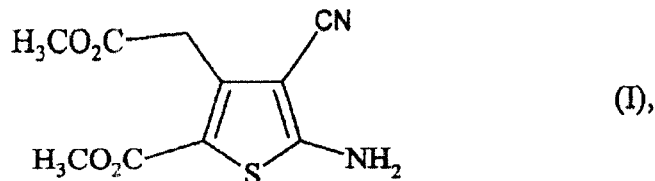
1. 式(VII)化合物:



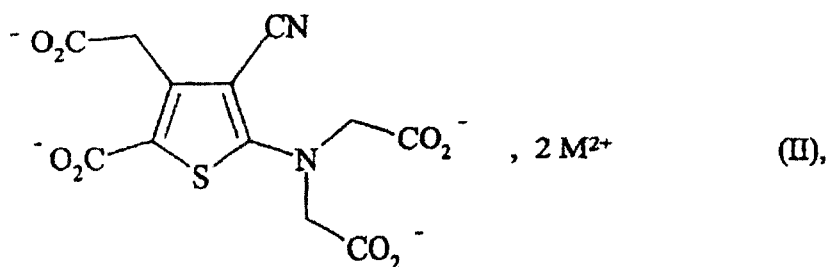
工业合成取代的噻吩甲酸酯中的中间体

本发明涉及一种工业合成 5-氨基-3-羧甲基-4-氰基-2-噻吩甲酸的甲基二酯的方法和该化合物在工业生产阮内酸(ranelic acid)的二价盐及其水合物中的应用。

更具体地讲, 本发明涉及一种工业合成式(I)化合物的新方法:



根据本发明方法得到的式(I)化合物可用于合成阮内酸、式(II)的其铯盐、钙盐或镁盐:

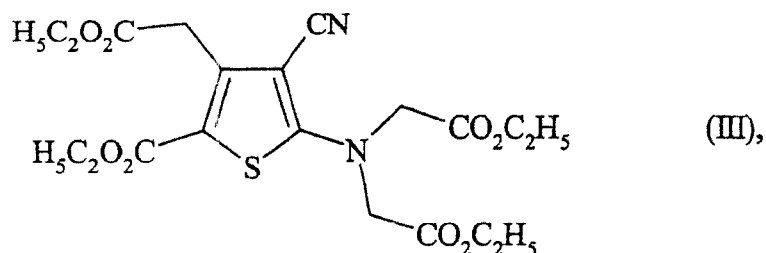


其中 M 代表铯、钙或镁,
以及所述盐的水合物。

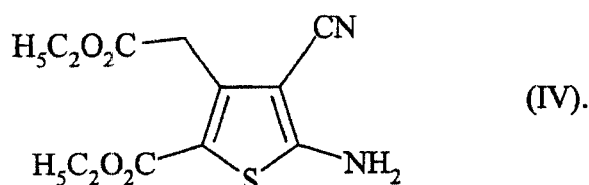
阮内酸的二价盐具有非常有价值的药理学和治疗性能, 尤其是显著的抗骨质疏松性能, 使得这些化合物可用于治疗骨疾病。

阮内酸的二价盐, 更尤其是阮内酸铯, 其制备及其治疗用途已公开在欧洲专利说明书 EP 0 415 850 中。

该专利说明书描述了阮内酸铯由式(III)的乙基四酯开始的合成:



式(III)化合物本身可由式(IV)的乙基二酯开始而得到:



式(IV)中间体的合成已描述在出版物 Bull. Soc. Chim. France 1975, pp 1786-1792 和出版物 J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46 中, 其通过使 3-氧代戊二酸二乙酯、丙二腈和硫在乙醇中在吗啉或二乙基胺存在下相互反应得到。

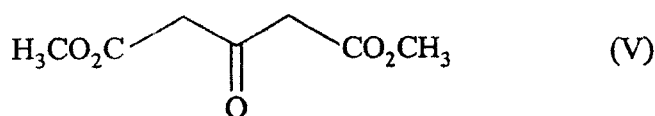
该方法的优点在于使用容易得到的原料, 并且实践简单; 然而当应用于几百公斤的规模时, 式(IV)化合物不能以大于 70% 的转化率得到。

考虑到阮内酸铯的药学价值和生产吨位, 重要的是能以优异的纯度和至少 77% 的产率合成 5-氨基-3-羧甲基-4-氰基-2-噻吩甲酸的二酯, 并且这在工业规模上可再现。

申请人现在已开发出一种能使式(I)的甲基二酯以至少 77% 的产率和大于 97% 的纯度得到的有效工业合成方法。

由此得到的式(I)化合物尤其可用于合成阮内酸, 其铯盐、钙盐或镁盐以及所述盐的水合物, 更尤其是阮内酸铯及其水合物, 其中使式(I)化合物与溴乙酸的酯反应, 得到相应的四酯, 然后将该四酯转化成阮内酸或其铯盐、钙盐或镁盐。

更具体地讲, 本发明涉及一种工业合成式(I)化合物的方法, 该方法特征在于使式(V)的 3-氧代戊二酸二甲酯:



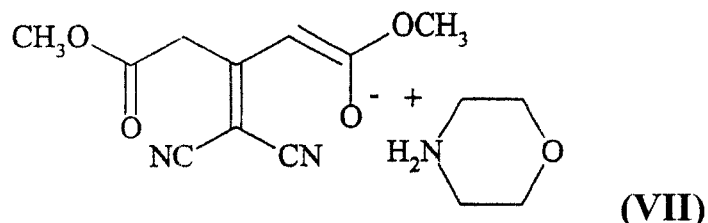
与式(VI)的丙二腈:



在甲醇中,

在大于 0.95mol/mol 式(V)化合物的吗啉存在下反应,

得到式(VII)化合物:



然后使式(VII)化合物与大于 0.95mol/mol 式(V)化合物的硫反应;

然后将反应混合物加热回流;

以及通过在水存在下的沉淀和随后的过滤分离由此得到的式(I)化合物。

因此,通过使用这些非常具体的条件并尤其通过式(VII)化合物(需要的话,可分离出来)的中间体形成而改进的该方法允许式(I)化合物以优异的纯度和至少 77%的产率得到,并且这在几百公斤的规模上可再现,由于阮内酸锶的大生产吨位,这大大增加了产量。

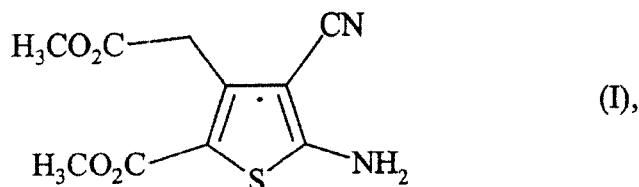
甲醇量优选为 1-3ml/g 式(V)化合物。

式(V)和(VI)化合物之间的反应的温度优选低于 50℃。

加入硫后的回流反应时间优选为 1 小时 30 分钟到 3 小时。

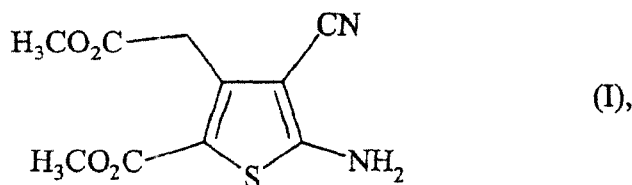
式(I)的 5-氨基-4-氰基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸甲酯和式(VII)中间体是可在化学或制药工业中,尤其在合成阮内酸锶中用作合成中间体的新化合物,并因而形成本发明的整体部分。

因此,本发明还涉及一种合成阮内酸,其锶盐、钙盐或镁盐以及所述盐的水合物的方法,其由式(I)化合物开始:



使式(I)化合物与溴乙酸的酯反应,得到相应的四酯,然后将该四酯转化成阮内酸或其锶盐、钙盐或镁盐,该方法的特征在于式(I)化合物通过本发明合成式(I)化合物的方法得到。本发明进而尤其涉及一种合成阮内酸锶及其

水合物的方法，其由式(I)化合物开始：



使式(I)化合物与溴乙酸的酯反应，得到相应的四酯，然后将该四酯转化成阮内酸锶，该方法的特征在于式(I)化合物通过本发明合成式(I)化合物的方法得到。

下文中的实施例阐述本发明，但绝不限制本发明。

实施例 1： 5-氨基-4-氰基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸甲酯

向反应器中加入 400kg 3-氧代戊二酸二甲酯、158kg 丙二腈和 560 升甲醇，然后在将反应混合物的温度保持在 40℃ 以下的同时加入 199.6kg 吗啉。

然后加入 73.6kg 硫，并随后将所得混合物回流。

在反应 2 小时后，停止回流，并加入水直到发生沉淀。滤除所得沉淀，洗涤并干燥。

由此得到 5-氨基-4-氰基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸甲酯，产率为 77%，化学纯度为 98%。

实施例 2： 5-氨基-4-氰基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-噻吩甲酸甲酯

向反应器中加入 400kg 3-氧代戊二酸二甲酯、158kg 丙二腈和 560 升甲醇，然后在将反应混合物的温度保持在 40℃ 以下的同时加入 199.6kg 吗啉。

在将所得混合物冷却后，通过过滤分离由此得到的式(VII)化合物或 3-(二氰基亚甲基)-5-羟基-5-甲氧基-4-戊烯酸甲酯与吗啉的加成盐，然后使其与 73.6kg 硫在甲醇中反应。

然后将所得混合物回流。

在反应 2 小时后，停止回流，并加入水直到发生沉淀。滤除所得沉淀，洗涤并干燥。