

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 207/337 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610039441.8

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100390144C

[22] 申请日 2006.3.29

[21] 申请号 200610039441.8

[73] 专利权人 安徽省庆云医药化工有限公司
地址 231131 安徽省合肥市双凤大道

[72] 发明人 黄庆云

[56] 参考文献

JP2001513497A 2001.9.4

US4882349A 1989.11.21

呱氨托美丁的合成及活性研究. 熊远珍
等. 中国药物化学杂志, 第 14 卷第 4 期. 2004

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 安徽合肥华信知识产权代理有限公司
代理人 余成俊

权利要求书 2 页 说明书 8 页

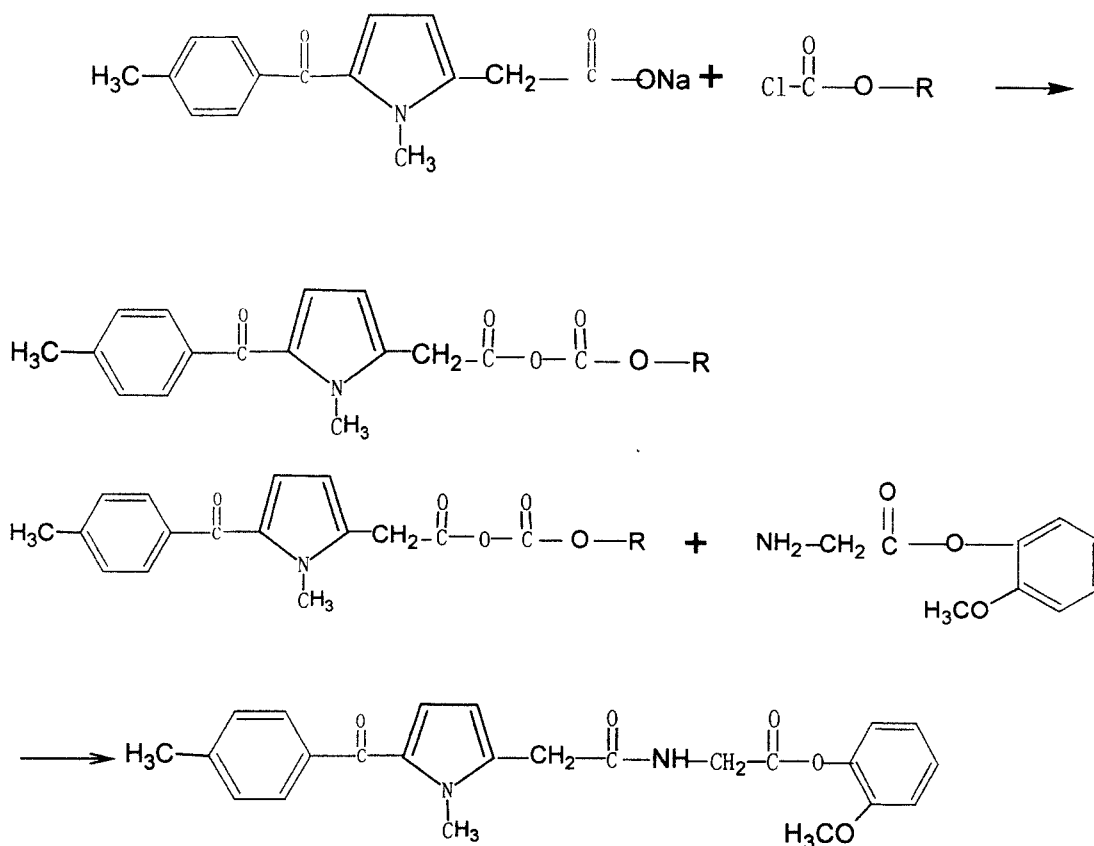
[54] 发明名称

1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙
酸愈创木酚酯的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯的制备方法, 其特征在于包括以下步骤: (1) 将托美丁钠脱水干燥; (2) 托美丁钠和氯甲酸酯反应得到混合酸酐; (3) 混合酸酐和甘氨酸愈创木酚酯在碱性条件下反应生成目标产物。本发明制备方法, 合成路线短, 总收率较高, 产品纯度好。

1、1-甲基-5-(对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸)愈创木酚酯的制备方法,其特征在于按下列反应图解制备并包括以下步骤:



式中 R 表示碳原子数 1~4 的烷基,

- (1)、将托美丁钠脱水干燥;
 - (2)、将 (1) 中经脱水干燥的托美丁钠和氯甲酸酯反应得到混合酸酐; 所述的氯甲酸酯的分子式为 ClCOOR , 式中 R 表示碳原子数 1-4 的烷基;
 - (3)、将 (2) 中得到的混合酸酐和甘氨酸愈创木酚酯反应生成目标产物。
- 2、根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于其各步骤反应条件为:
- (1)、将托美丁钠与甲苯混合, 加热回流甲苯带水, 然后再加入碳酸氢钾回流带水;
 - (2)、将 (1) 中经脱水干燥的托美丁钠和氯甲酸酯反应在异丁醇和 N-甲基吗啉作为催化剂的条件下进行反应得到混合酸酐;
 - (3)、将 (2) 中得到的混合酸酐和甘氨酸愈创木酚酯在氢氧化钾碱性水溶液、以焦亚硫酸钠为抗氧化剂的条件下反应。

- 3、 根据权利要求1所述的制备方法，其特征在于其各步骤的具体操作条件为：
- (1)、将托美丁钠、甲苯的混合物，加热回流，用甲苯带水，当溶液温度达到95-100℃时，冷却该溶液到55-60℃，分批加入碳酸氢钾溶液，继续回流除水，直到内部温度达到 $105 \pm 2^\circ\text{C}$ ，冰水浴将该混合物冷却到 $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ；
 - (2)、将(1)中得到的混合物中加入异丁醇和N-甲基吗啉为催化剂，将温度保持在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，再按1-10 ml /分钟速度滴加氯甲酸异丁酯，让该混合物在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 下充分反应得到酸酐溶液；
 - (3)、将(2)中得到的酸酐溶液滴加到甘氨酸愈创木酚酯水溶液中，滴加完毕，将温度升到室温，充分反应，得悬浮液。
- 4、 根据权利要求1或2所述的制备方法，其特征在于：所述的氯甲酸酯为氯甲酸异丁酯或氯甲酸异丙酯。
- 5、 根据权利要求1或2所述的方法，其特征在于得到的目标产物经过以下分离步骤：
- (1)、目标产物用稀盐酸调节悬浮液pH至 6.0 ± 0.5 ，加热该悬浮液至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，再用稀盐酸调节pH到3.5~4.5，趁热进行分液，弃去水相，往有机相中添加水，将温度保持在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，用稀氢氧化钠溶液调节该溶液pH至 8.0 ± 0.5 ，再趁热进行分液，弃去水相；
 - (2)、用水反复洗涤由(1)分离步骤得到的有机相，在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下进行相分离，然后用硅藻土清洁甲苯有机相，冷却到室温，置冷柜冷却让其析晶，过滤，滤饼用冷甲苯洗涤，于 60°C 下真空干燥至恒重，得1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯粗品。

1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰)吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯的制备方法

技术领域

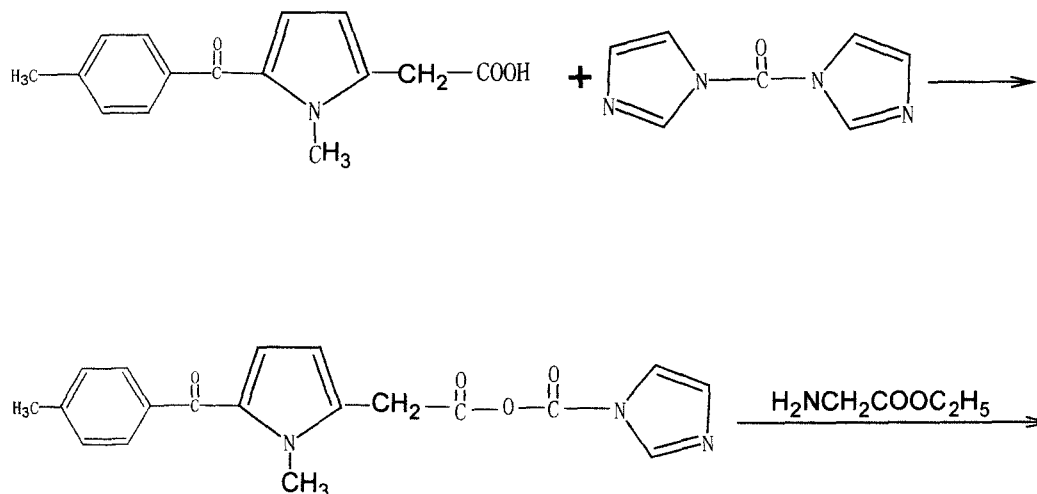
本发明属于一种化学药品合成方法，具体是 1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰)吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯合成方法。

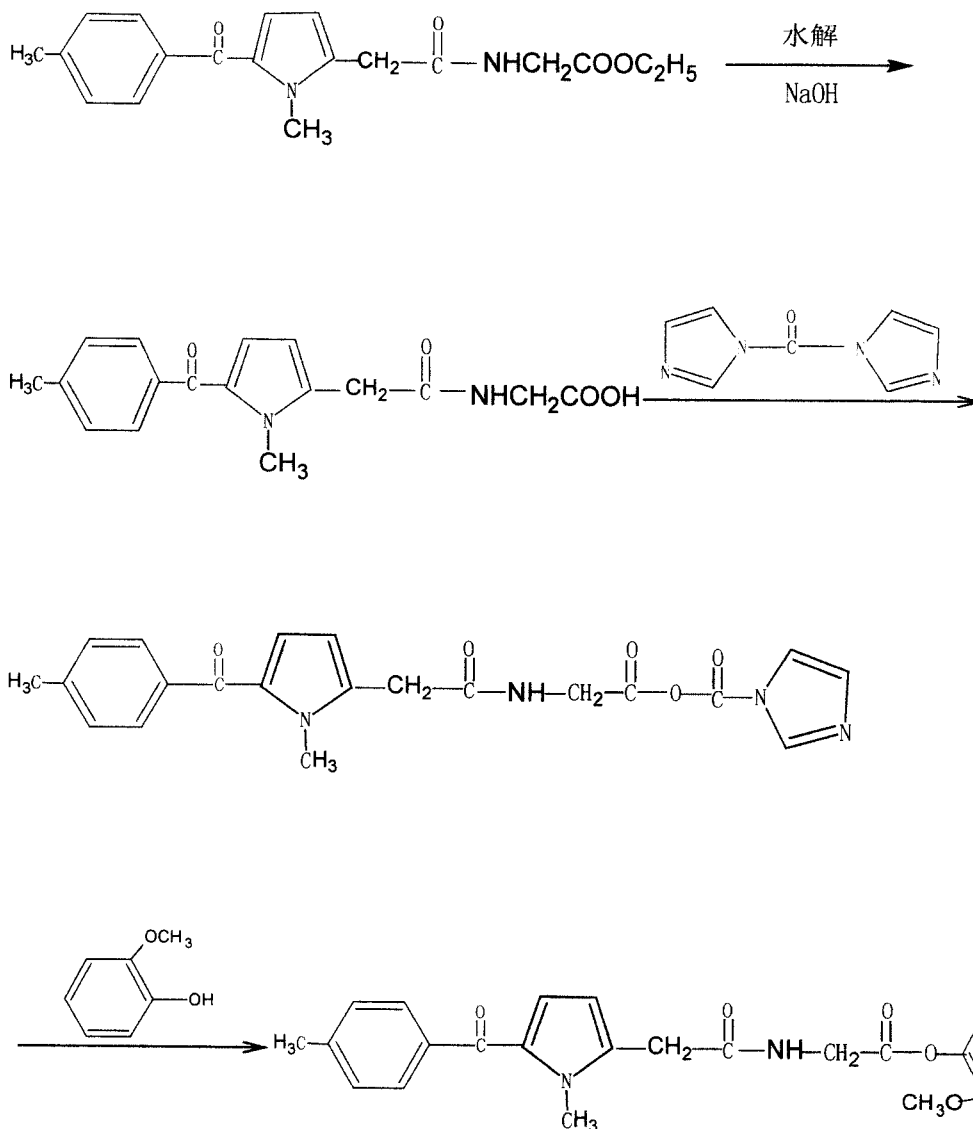
背景技术

呱氨托美丁(1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰)吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯)是罗氏子公司 Sigma-Tau 公司开发的一种非甾体抗炎药，为托美丁的非酸性前体药物，为世界上第一个一氧化氮释放型非甾体抗炎药。本药品由于不含有刺激胃肠道的酸性基团(羧基)，同时在代谢过程中能产生对胃肠道黏膜具有保护作用的 NO，因而呱氨托美丁空腹和餐后给药均有效，尤以在空腹状态下口服疗效佳，其疗效与托美丁相当或更好，但胃肠道副作用更少，反复服用数周亦无明显胃肠道损伤。呱氨托美丁用作术后病人的止痛和抗炎可能是标准非甾体抗炎药的一个更安全的替代药物。

目前，呱氨托美丁的合成方法有以下几种：

(1)、US 4578481





缺点：公开于 US4, 578, 481 中的方法存在一些缺点，因为它不容易在工业规模应用并且产率低；N, N' - 碳酰二咪唑价格高，用其作缩合剂成本高；用苯作精制溶剂，毒性太大。

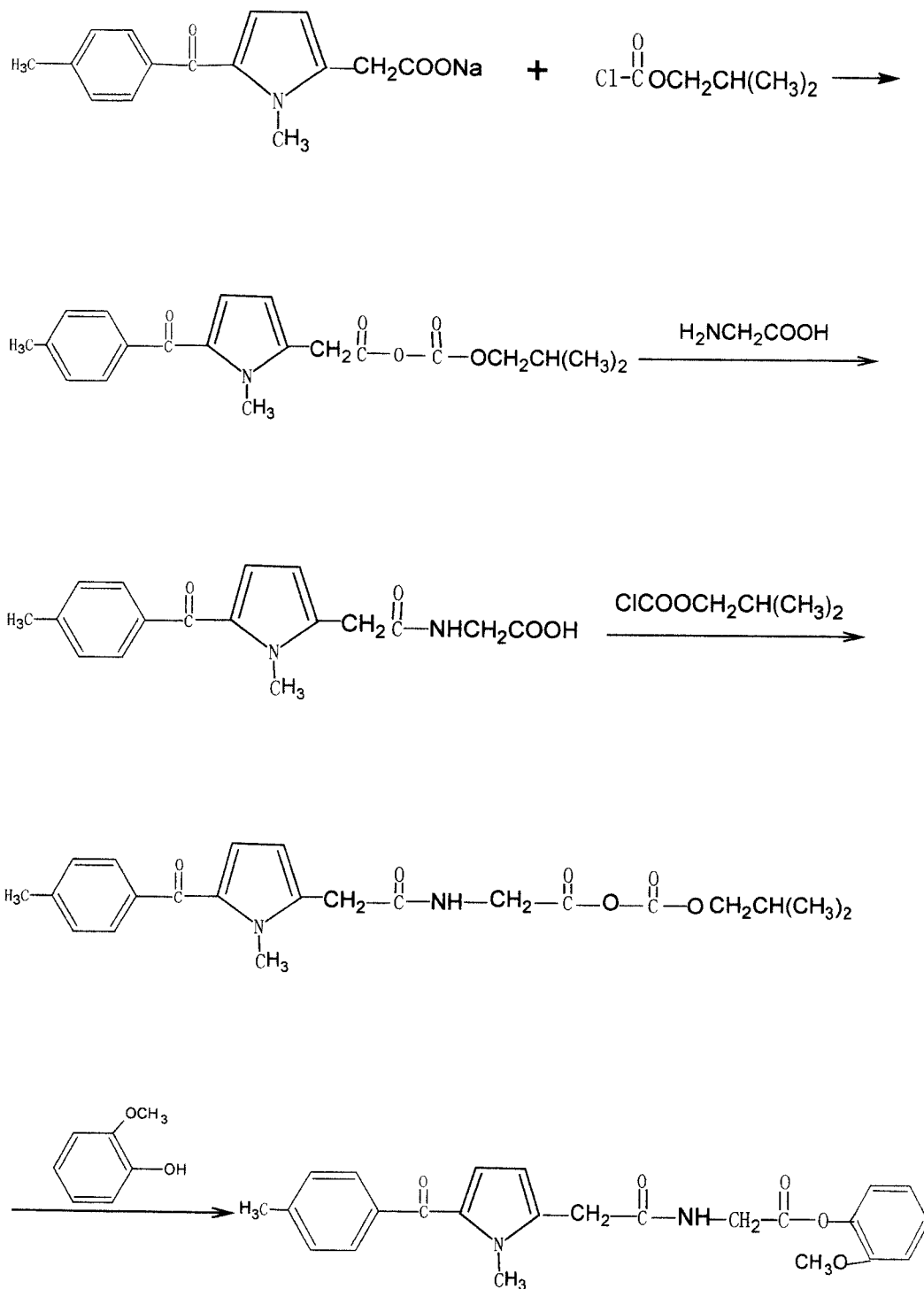
按上述方法，在四氢呋喃（THF）中将托美丁与 N, N' - 碳酰二咪唑反应，再往该反应混合物中添加氨基乙酸乙酯盐酸化物。

接着进行一系列复杂的洗涤以便除去未反应的起始化合物，再从苯/环乙烷中结晶，得到 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸乙酯。随后将该化合物转化成相应的酸。

将该酸与 N, N' - 碳酰二咪唑反应而得相应的咪唑化合物，再往该化合物中添加愈创木酚在 THF 中的溶液。

在数次洗涤、中和和从苯/环乙烷中结晶后，从该反应混合物获得1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯。

(2)、US 6288241 B1 (CN1283185A)



缺点：合成路线长（5步反应），总收率较低，产品纯度较低。特别是反应体系粘稠，搅拌困难，难于工业化生产。

发明内容

本发明的目的是提供一种新的 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯的制备方法，合成路线短，总收率较高，产品纯度好。

本发明合成方法：

1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

- (1)、将托美丁钠脱水干燥；
- (2)、托美丁钠和氯甲酸酯反应得到混合酸酐；
- (3)、混合酸酐和甘氨酸愈创木酚酯反应生成目标产物。

上述的制备方法，其特征在于各步骤反应条件为：

- (1)、将托美丁钠与甲苯混合，加热回流甲苯带水，然后再加入碳酸氢钾回流带水；
- (2)、托美丁钠和氯甲酸酯反应在异丁醇和 N-甲基吗啉作为催化剂的条件下进行；
- (3)、混合酸酐和甘氨酸愈创木酚酯在氢氧化钾碱性水溶液、以焦亚硫酸钠为抗氧化剂的条件下反应。

本发明的制备方法，其各步骤的具体操作条件为：

- (1)、将托美丁钠、甲苯的混合物，加热回流，用甲苯带水，干燥该溶液；当溶液温度达到 95-100℃ 时，冷却该溶液到 55-60℃，分批加入碳酸氢钾溶液，继续回流除水，直到内部温度达到 $105 \pm 2^\circ\text{C}$ ，冰水浴将该混合物冷却到 $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ；
- (2)、向混合物中加入异丁醇和 N-甲基吗啉为催化剂，将温度保持在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，再按 1-10 ml /分钟速度滴加氯甲酸异丁酯，让该混合物在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 下充分反应，得到酸酐溶液；
- (3)、将酸酐溶液滴加到甘氨酸愈创木酚酯水溶液中，滴加完毕，将温度升到室温，充分反应，得悬浮液，酸酐和甘氨酸愈创木酚酯溶液反应生成目标产物。

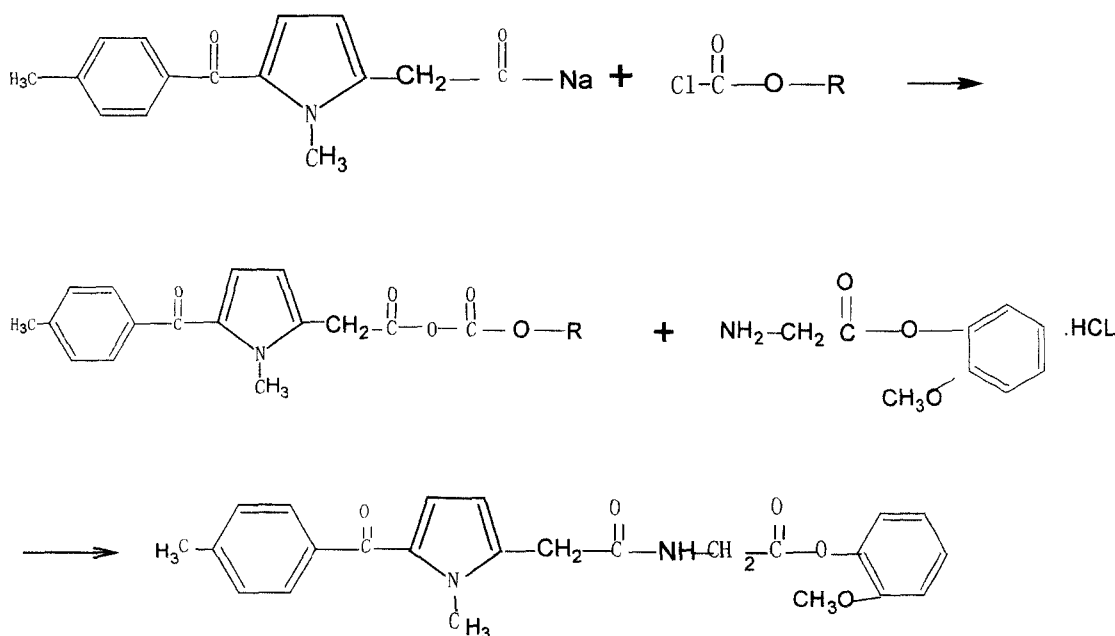
本发明所述的氯甲酸酯为氯甲酸异丁酯或氯甲酸异丙酯。

本发明得到的目标产物经过以下分离步骤：

(1)、目标产物用稀盐酸调节悬浮液 pH 至 6.0 ± 0.5 ，加热该悬浮液至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，再用稀盐酸调节 pH 到 $3.5 \sim 4.5$ ，趁热进行分液，弃去水相，往有机相中添加水，将温度保持在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，用稀氢氧化钠溶液调节该溶液 pH 至 8.0 ± 0.5 ，再趁热进行分液，弃去水相；

(2)、用水反复洗涤有机相，在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下进行相分离，然后用硅藻土清洁甲苯有机相，冷却到室温，置冷柜冷却让其析晶，过滤，滤饼用冷甲苯洗涤，于 60°C 下真空干燥至恒重，得 1-甲基-5-(4-甲基苯基)吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯粗品。

本发明的工艺路线如下：



式中 R 表示碳原子数 1~4 的烷基。

以上各步骤中各反应物按其反应式量即可，也可以略过量。

本发明优点：

合成路线短，总收率较高，产品纯度好。易于工业化生产。

甘氨酸愈创木酚酯可根据文献方法制备。

具体实施方式

例 1：

操作步骤：

在装有分水器、机械搅拌器和温度计的 2000ml 四口反应瓶中，加入托美丁钠 100.0g (0.358mol) 和 500ml 甲苯，开启搅拌，加热回流用甲苯带水，干燥该溶液，当内部温度达到 95-100℃时，冷却该溶液到 55-60℃，分批加入溶于 30ml 水的 11.5g 碳酸氢钾溶液，继续回流除水，直到内部温度达到 $105 \pm 2^\circ\text{C}$ 。冰水浴将该混合物冷却到 $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ，往其中加入 24ml 的异丁醇和 0.3ml N-甲基吗啉。将温度保持在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，用恒压滴液漏斗滴加氯甲酸异丁酯 45.5ml (0.400mol)，10min 滴加完毕，让该混合物在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 下反应 2hr 即得酸酐溶液，将它滴加到已制备好的甘氨酸愈创木酚酯溶液中，5-10min 滴加完毕。甘氨酸愈创木酚酯溶液是通过在 2000ml 烧瓶中加入 295ml 水、27g 的氢氧化钾 (82%) 和 0.3g 的焦亚硫酸钠，搅拌溶解，将温度控制在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，往其中加入 82.7g (0.38mol) 甘氨酸愈创木酚酯盐酸盐而制得的。滴加完毕，将温度升到室温，反应 2hr，用 16%稀盐酸调节该混合物 pH 至 6.0 ± 0.5 。加热该悬浮液至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，再用 16%稀盐酸调节 pH 到 3.5~4.5，趁热进行分液，弃去水相，往有机相中添加 250ml 水，将温度保持在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，用稀 (2N) 氢氧化钠溶液调节该溶液 pH 至 8.0 ± 0.5 ，再趁热进行分液，弃去水相。用 $2 \times 250\text{ml}$ 水洗涤有机相，在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下进行相分离，然后用硅藻土清洁甲苯有机相，冷却到室温，置冷柜冷却让其析晶，过滤，滤饼用 $2 \times 50\text{ml}$ 冷甲苯洗涤，于 60°C 下真空干燥至恒重，得 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯粗品 135.5 克，收率 90%。粗品用丙酮重结晶，得 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯精品 127.9 克，收率 94.4%，m. p. $128.7 \sim 131.9^\circ\text{C}$ 。元素分析：C, 68.53%; H, 5.76%; N, 6.65%。红外光谱 (KBr 压片法)：3318, 3142, 2963, 1778, 1652, 1626, 1605, 1500, 1480, 1456, 1373 1255 和 1153 cm^{-1} 。

例 2:

操作步骤:

在装有分水器、机械搅拌器和温度计的 2000ml 四口反应瓶中，加入托美丁钠 100.0g (0.358mol) 和 500ml 甲苯，开启搅拌，加热回流用甲苯带水，干燥该溶液，当内部温度达到 95-100℃时，冷却该溶液到 55-60℃，分批加入溶于 30ml 水的 11.5g 碳酸氢钾溶液，继续回流除水，直到内部温度达到 $105 \pm 2^\circ\text{C}$ 。冰水浴将该混合物冷却到 $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ，往其中加入 24ml 的异丁醇和 0.3ml N-甲基吗

啉。将温度保持在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，用恒压滴液漏斗滴加氯甲酸异丙酯 46.5ml (0.41mol)，10-15min 滴加完毕，让该混合物在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 下反应 2hr 即得酸酐溶液，将它滴加到已制备好的甘氨酸愈创木酚酯溶液中，5-10min 滴加完毕。甘氨酸愈创木酚酯溶液是通过在 2000ml 烧瓶中加入 295ml 水、27g 的氢氧化钾 (82%) 和 0.3g 的焦亚硫酸钠，搅拌溶解，将温度控制在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，往其中加入 82.7g (0.38mol) 甘氨酸愈创木酚酯盐酸盐而制得的。滴加完毕，将温度升到室温，反应 2hr，用 16%稀盐酸调节该混合物 pH 至 6.0 ± 0.5 。加热该悬浮液至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，再用 16%稀盐酸调节 pH 到 3.5~4.5，趁热进行分液，弃去水相，往有机相中添加 250ml 水，将温度保持在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，用稀 (2N) 氢氧化钠溶液调节该溶液 pH 至 8.0 ± 0.5 ，再趁热进行分液，弃去水相。用 $2 \times 250\text{ml}$ 水洗涤有机相，在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下进行相分离，然后用硅藻土清洁甲苯有机相，冷却到室温，置冷柜冷却让其析晶，过滤，滤饼用 $2 \times 50\text{ml}$ 冷甲苯洗涤，于 60°C 下真空干燥至恒重，得 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯粗品 138.5 克，收率 92%。粗品用丙酮重结晶，得 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯精品 128.8 克。

例 3:

在装有分水器、机械搅拌器和温度计的 2000ml 四口反应瓶中，加入托美丁钠 100.0g (0.358mol) 和 500ml 甲苯，开启搅拌，加热回流用甲苯带水，干燥该溶液，当内部温度达到 $95-100^\circ\text{C}$ 时，冷却该溶液到 $55-60^\circ\text{C}$ ，分批加入溶于 30ml 水的 10-12.5g 碳酸氢钾溶液，继续回流除水，直到内部温度达到 $105 \pm 2^\circ\text{C}$ 。冰水浴将该混合物冷却到 $5 \pm 2^\circ\text{C}$ ，往其中加入 20-30ml 的异丁醇和 0.2-0.5ml N-甲基吗啉。将温度保持在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，用恒压滴液漏斗滴加氯甲酸异丁酯 40.5-48.5ml，10-15min 滴加完毕，让该混合物在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 下反应 2hr 即得酸酐溶液，将它滴加到已制备好的甘氨酸愈创木酚酯溶液中，5-10min 滴加完毕。甘氨酸愈创木酚酯溶液是通过在 2000ml 烧瓶中加入 295ml 水、25-30g 的氢氧化钾 (82%) 或 15-17 克氢氧化钠和 0.2-0.5g 的焦亚硫酸钠或保险粉，搅拌溶解，将温度控制在 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ ，往其中加入 80-84g 甘氨酸愈创木酚酯盐酸盐而制得的。滴加完毕，将温度升到室温，反应 2hr，用稀盐酸调节该混合物 pH 至 6.0 ± 0.5 。

加热该悬浮液至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，再用稀盐酸调节 pH 到 3.5 ~ 4.5，趁热进行分液，弃去水相，往有机相中添加 250-280ml 水，将温度保持在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ ，用稀氢氧化钠溶液调节该溶液 pH 至 8.0 ± 0.5 ，再趁热进行分液，弃去水相。用 $2 \times 250\text{ml}$ 水洗涤有机相，在 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 下进行相分离，然后用硅藻土清洁甲苯有机相，冷却到室温，置冷柜冷却让其析晶，过滤，滤饼用 $2 \times 50\text{ml}$ 冷甲苯洗涤，于 60°C 下真空干燥至恒重，得 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯粗品 130-139 克。粗品用丙酮重结晶，得 1-甲基-5-对甲苯酰吡咯-2-乙酰氨基乙酸愈创木酚酯精品 120-129 克。