



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104402770 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 27

(21) 申请号 201410689691. 0

(22) 申请日 2014. 11. 26

(73) 专利权人 千辉药业(安徽) 有限责任公司

地址 230601 安徽省合肥市经开区民营科技
二园青鸾路 8 号

(72) 发明人 杨会来 毛杰 孙学喜

(74) 专利代理机构 合肥天明专利事务所 34115

代理人 金凯

(51) Int. Cl.

C07C 279/18(2006. 01)

C07C 277/08(2006. 01)

C07C 309/04(2006. 01)

C07C 303/32(2006. 01)

审查员 汪泉

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,以二甲胺和氯乙酰氯反应得 N, N-二甲基氯乙酰胺,然后 N, N-二甲基氯乙酰胺粗品加对羟基苯乙酸、三乙胺反应得甲磺酸卡莫司他中间体粗品,甲磺酸卡莫司他中间体粗品精制得甲磺酸卡莫司他中间体产品。本发明制备的甲磺酸卡莫司他中间体质量好,收率高,制备方法简单,能耗少,成本低。

1. 一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1)、将二氯甲烷加入到反应容器中搅拌、冷却,冷却到0 — -10°C时开始滴加二甲胺水溶液,同时滴加氯乙酰氯;滴加过程控制温度5 — -10°C,体系pH控制在4—7,滴完后在5 — -10°C下反应1h,反应过程pH控制在 5—7,反应结束后静置20min,分液,有机层减压浓缩,得到N,N—二甲基氯乙酰胺粗品,N,N—二甲基氯乙酰胺粗品在130°C以内进行减压蒸馏,得到N,N—二甲基氯乙酰胺蒸馏品;其中,二甲胺水溶液、氯乙酰氯和二氯甲烷的摩尔比为1:0.4-0.5:3-3.5;

(2)、把步骤(1)得到的N,N—二甲基氯乙酰胺蒸馏品、部分三乙胺、第一部分亚硫酸氢钠和对羟基苯乙酸按顺序投入反应容器中进行低速搅拌,然后再滴加剩余的三乙胺,滴加温度40-95°C,滴完后保持80-95°C反应3h,反应结束后,添加第二部分亚硫酸氢钠,第二部分亚硫酸氢钠为质量百分比为0.05-0.06%的亚硫酸氢钠水溶液,加入开始温度70°C以上,加入终了温度48°C以上,加完后,冷却降温,40°C时加入晶种,保持冷却温度0-5°C、析晶2h,析晶后过滤,滤饼洗涤、抽干后得到对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯粗品;把对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯粗品、乙酸乙酯加入到第三部分亚硫酸氢钠中加热溶解,第三部分亚硫酸氢钠为质量百分比为0.9-1%的亚硫酸氢钠水溶液,溶解完后,降温析晶,保持析晶温度0-5°C、析晶时间1h,析晶后抽滤,滤饼经洗涤、抽干后再减压干燥,得对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品;所述的N,N—二甲基氯乙酰胺蒸馏品、三乙胺、亚硫酸氢钠和对羟基苯乙酸的质量比为1 :0.5-0.9 :0.015-0.025 :1.3-1.5;所述的两部分三乙胺的质量比为1:1.8-2;所述的三部分亚硫酸氢钠的质量比为1:0.125:0.5;所述的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯粗品和乙酸乙酯的质量比为1:0.6-0.8;

(3)、把步骤(2)得到的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品加入到乙腈中加热溶解,溶解结束后,冷却温度到0-5°C、析晶1h,析晶结束后,抽滤,滤饼洗涤、抽干、减压干燥,得到甲磺酸卡莫司他中间体—对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯。

2. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,其特征在于:所述的步骤(1)中的二甲胺水溶液选用质量百分比为50%的二甲胺水溶液。

3. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,其特征在于:所述的步骤(3)中的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品和乙腈的质量比为1:0.5-0.6。

4. 根据权利要求1所述的一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,其特征在于:所述的步骤(2)和步骤(3)中的减压干燥的温度为 $60 \pm 3^\circ\text{C}$,时间为2h。

一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药品原料的制备方法,具体是一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法。

背景技术

[0002] 甲磺酸卡莫司他,化学名称为4-(4-胍基苯酰氧基)苯乙酸-N,N-二甲基氨基甲酰甲酯甲磺酸盐,是日本小野药品株式会社开发的非肽类蛋白酶抑制剂,1985年1月首先在日本以商品名Foipan上市。药理实验表明:甲磺酸卡莫司他对胰蛋白酶、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶、凝血酶、补体第一成分酯酶有很强的抑制作用,口服后迅速作用于机体的激肽生成系统、纤维蛋白溶解系统、凝血系统及补体系统,抑制这些体系的酶活性的异常亢进,从而控制慢性胰腺炎的症状,缓解疼痛,降低淀粉酶值,临床用于慢性胰腺炎急性症状的缓解。此外,本品还用于治疗弥漫性血管凝血症。药理实验还发现,甲磺酸卡莫司他还具有抗癌、抗病毒等功效,并能有效降低蛋白尿,起到初步调理的作用,进一步的研究尚在进行中。目前本品尚未在中国上市,亦无研制成功的报道。

发明内容

[0003] 本发明要解决的技术问题是提供一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,其成本低,收率高。

[0004] 本发明的技术方案为:

[0005] 一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,包括如下步骤:

[0006] (1)、将二氯甲烷加入到反应容器中搅拌、冷却,冷却到0—10℃时开始滴加二甲胺水溶液,同时滴加氯乙酰氯;滴加过程控制温度5—10℃,体系pH控制在4—7,滴完后在5—10℃下反应1h,反应过程pH控制在5—7,反应结束后静置20min,分液,有机层减压浓缩,得到N,N-二甲基氯乙酰胺粗品,N,N-二甲基氯乙酰胺粗品在130℃以内进行减压蒸馏,得到N,N-二甲基氯乙酰胺蒸馏品;其中,二甲胺水溶液、氯乙酰氯和二氯甲烷的摩尔比为1:0.4-0.5:3-3.5。

[0007] (2)、把步骤(1)得到的N,N-二甲基氯乙酰胺蒸馏品、部分三乙胺、第一部分亚硫酸氢钠和对羟基苯乙酸按顺序投入反应容器中进行低速搅拌,然后再滴加剩余的三乙胺,滴加温度40-95℃,滴完后保持80-95℃反应3h,反应结束后,添加第二部分亚硫酸氢钠,第二部分亚硫酸氢钠为质量百分比为0.05-0.06%的亚硫酸氢钠水溶液,加入开始温度70℃以上,加入终了温度48℃以上,加完后,冷却降温,40℃时加入晶种,保持冷却温度0-5℃、析晶2h,析晶后过滤,滤饼洗涤、抽干后得到对羟基苯乙酸—N,N-二甲氨基甲酰甲酯粗品;把对羟基苯乙酸—N,N-二甲氨基甲酰甲酯粗品、乙酸乙酯加入到第三部分亚硫酸氢钠中加热溶解,第三部分亚硫酸氢钠为质量百分比为0.9-1%的亚硫酸氢钠水溶液,溶解完后,降温析晶,保持析晶温度0-5℃、析晶时间1h,析晶后抽滤,滤饼经洗涤、抽干后再减压干燥,得对羟基苯乙酸—N,N-二甲氨基甲酰甲酯精干品;所述的N,N-二甲基氯乙酰胺蒸馏品、三

乙胺、亚硫酸氢钠和对羟基苯乙酸的质量比为1:0.5-0.9:0.015-0.025:1.3-1.5;所述的两部分三乙胺的质量比为1:1.8-2;所述的三部分亚硫酸氢钠的质量比为1:0.125:0.5;所述的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯粗品和乙酸乙酯的质量比为1:0.6-0.8;

[0008] (3)、把步骤(2)得到的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品加入到乙腈中加热溶解,溶解结束后,冷却温度到0-5℃、析晶1h,析晶结束后,抽滤,滤饼洗涤、抽干、减压干燥,得到甲磺酸卡莫司他中间体—对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯。

[0009] 所述的步骤(1)中的二甲胺水溶液选用质量百分比为50%的二甲胺水溶液。

[0010] 所述的步骤(3)中的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品和乙腈的质量比为1:0.5-0.6。

[0011] 所述的步骤(2)和步骤(3)中的减压干燥的温度为 $60 \pm 3^\circ\text{C}$,时间为2h。

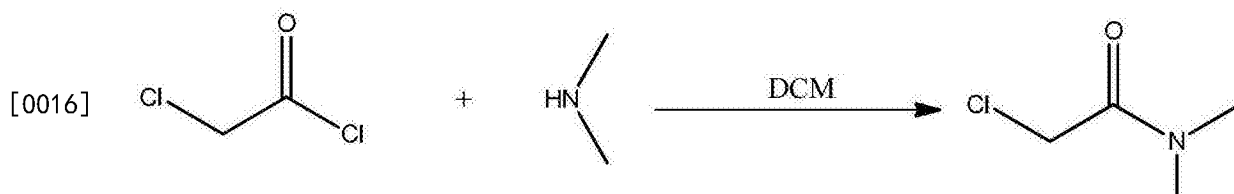
[0012] 本发明的优点:

[0013] 本发明制备的甲磺酸卡莫司他中间体质量好,收率高,制备方法简单,能耗少,成本低。

具体实施方式

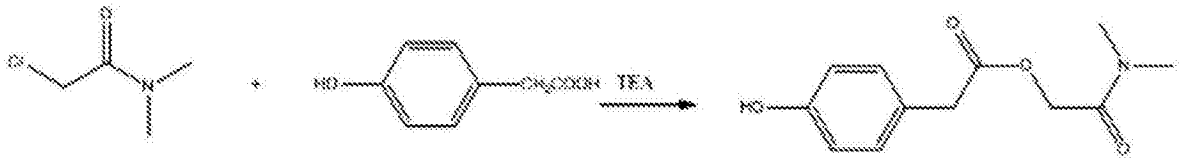
[0014] 一种甲磺酸卡莫司他中间体的制备方法,包括如下步骤:

[0015] (1)、将160g二氯甲烷DCM加入到反应容器中搅拌、冷却,冷却到0—10℃时开始滴加51g 50%二甲胺水溶液,同时滴加30g氯乙酰氯;滴加过程控制温度5—10℃,体系pH控制在4—7,滴完后在5—10℃下反应1h,反应过程pH控制在5—7,反应结束后静置20min,分液,水层以54g二氯甲烷萃取,有机层在80℃以下减压浓缩,得到N,N—二甲基氯乙酰胺粗品,N,N—二甲基氯乙酰胺粗品在130℃以内进行减压蒸馏,得到N,N—二甲基氯乙酰胺蒸馏品;产量为31g;



[0017] (2)、把30.6g的N,N—二甲基氯乙酰胺、9g三乙胺TEA、0.4g亚硫酸氢钠和40g对羟基苯乙酸按顺序投入反应容器中进行低速搅拌,然后再滴加17.6g的三乙胺,滴加温度40-95℃,滴完后保持80-95℃反应3h,反应结束后,添加亚硫酸氢钠水溶液(0.05gNaHSO₃+90gH₂O),加入开始温度70℃以上,加入终了温度48℃以上,加完后,冷却降温,40℃时加入晶种,保持冷却温度0-5℃、析晶2h,析晶后过滤,滤饼100g纯化水洗涤、抽干后得到对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯粗品;把对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯粗品、50mL乙酸乙酯加入到亚硫酸氢钠水溶液(0.2g NaHSO₃+20g H₂O)中加热溶解,溶解完后,降温析晶,保持析晶温度0-5℃、析晶时间1h,析晶后抽滤,滤饼以10mL水洗涤,抽干后再以20mL乙酸乙酯洗涤,抽干后再在 $60 \pm 3^\circ\text{C}$ 减压干燥2h,得对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品;产量约47g;

[0018]



[0019] (3)、把47g的对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯精干品加入到30mL乙腈中加热溶解,溶解结束后,冷却温度到0-5℃、析晶1h,析晶结束后,抽滤,滤饼以17mL乙腈洗涤、抽干、60±3℃下减压干燥2h,得到甲磺酸卡莫司他中间体—对羟基苯乙酸—N,N—二甲氨基甲酰甲酯,产量约45g。