



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112062696 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 28

(21) 申请号 202010530600.4	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2020.06.11	C07C 303/22 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07C 303/44 (2006.01)
申请公布号 CN 112062696 A	C07C 303/32 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.12.11	C07C 309/15 (2006.01)
(30) 优先权数据	(56) 对比文件
2019/5372 2019.06.11 BE	US 4199601 A,1980.04.22
(73) 专利权人 瑟纳法姆工业合成有限公司	CN 1887862 A,2007.01.03
地址 比利时阿勒尔	CN 105431144 A,2016.03.23
(72) 发明人 菲利普·丹希尔	N. N. N. ARFUZIR et al.Protective
帕斯卡莱·阿扎姆	Effect of MAagnesium Acetyltaurate
(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569	Against Endothelin-induced Retinal And
专利代理师 刘潇	Optic Nerve Injury.《Neuroscience》.2016,第
	325卷
	审查员 陆悠玲

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称
N-乙酰牛磺酸镁的生产方法

(57) 摘要
本发明涉及一种N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,特别是一种N-乙酰牛磺酸镁二水合物的生产方法。

1. 一种N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,包括:

a) 将(i)牛磺酸、(ii)至少一种镁化合物和(iii)乙酸酐在水中溶解,所述牛磺酸进行成盐和乙酰化,得到含乙酰牛磺酸镁的溶液,所述镁化合物为氧化镁或氢氧化镁;

b) 对步骤a)得到的所述溶液进行蒸发和/或蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙酸,得到第一沉淀,所述第一沉淀含有乙酰牛磺酸镁;

c) 对步骤b)获得的所述第一沉淀进行至少一个水洗步骤;然后进行步骤d)蒸发和/或蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙酸,得到第二沉淀,所述第二沉淀含有乙酰牛磺酸镁;

e) 对步骤d)获得的所述第二沉淀进行至少一个水洗步骤,所述水洗步骤使用含有乙醇的冲洗溶液;然后进行步骤f)蒸发和/或蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙醇,得到第三沉淀,所述第三沉淀含有乙酰牛磺酸镁;

g) 对步骤f)获得的所述第三沉淀进行冷却;

h) 对步骤g)获得的所述冷却的第三沉淀进行纯化和/或洗涤,得到饼状的第四沉淀;以及

i) 对步骤h)获得的所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行烘干/干燥。

2. 根据权利要求1所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤a)通过同时或交替地添加所述牛磺酸、所述镁化合物和所述乙酸酐来实现在水中溶解;所述镁化合物为氧化镁或氢氧化镁。

3. 根据权利要求1或2所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤h)通过在过滤溶液存在下进行过滤,来实现所述第三沉淀的纯化和/或洗涤。

4. 根据权利要求1所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤h)通过在离心溶液存在下进行离心,来实现所述第三沉淀的纯化和/或洗涤。

5. 根据权利要求4所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤h)通过离心来实现所述第三沉淀的纯化和/或洗涤,在转速为500-1500转/分的条件下进行。

6. 根据权利要求1、2、4或5所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤a)的溶解在含乙醇的溶解溶液中进行。

7. 根据权利要求1、2、4或5所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤a)和/或步骤b)和/或步骤d)和/或步骤f)和/或步骤h)和/或步骤i)在真空中进行。

8. 根据权利要求1、2、4或5所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤a)和/或步骤b)和/或步骤c)和/或步骤d)和/或步骤e)和/或步骤f)和/或步骤g)和/或步骤h)和/或步骤i)在50℃或更低的温度下进行。

9. 根据权利要求1、2、4或5所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,所述步骤a)的溶解在真空中在50℃或更低的温度下进行。

10. 根据权利要求1、2、4或5所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,步骤a)的溶解、步骤h)对所述冷却的第三沉淀进行的纯化和/或洗涤以及步骤i)对所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行的烘干/干燥在真空中在50℃或更低的温度下进行。

11. 根据权利要求1、2、4或5所述的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,其特征在于,步骤a)的溶解、步骤h)通过在离心溶液存在下的离心对所述冷却的第三沉淀进行的纯化和/或洗涤以及步骤i)对所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行的烘干/干燥在真空中在50℃或更低的温度下进行。

N-乙酰牛磺酸镁的生产方法

[0001] 本发明涉及一种N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,特别是一种N-乙酰牛磺酸镁二水合物的生产方法。

[0002] N-乙酰牛磺酸盐一般是由类似于制备乙酰牛磺酸钠的方法获得,如Teracoka在文献“Teracoka,Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie,145,1925,242”中描述的:在碱存在条件下,乙酸酐与牛磺酸在混合物的沸点下反应,生成所需的盐。N-乙酰基牛磺酸镁由牛磺酸(磺化氨基酸)和镁化合物(例如氢氧化镁或镁氧化物)通过乙酰化反应生成。在牛磺酸的氮原子(NH_2 基团)上发生乙酰化反应,从而消除了该分子的两性离子特性,仅保留了磺酸基团(SO_3H)的负电荷。这使得N-乙酰牛磺酸镁具有更高的亲脂性,显著促进了其穿过神经元磷脂膜。N-乙酰基牛磺酸提供了新的牛磺酸特性,尤其是通过增强其进入细胞的能力来增强2-氨基乙磺酸的神经肌肉活性。特别地,乙酰化反应提高了许多含硫有机化合物进入细胞的能力而不损害其生物活性。

[0003] 文献FR2384751记载了一种N-乙酰牛磺酸镁的生产方法:将氧化镁、牛磺酸、水和乙酸混合后,进行两个连续的干燥步骤,其中一个(步骤)在 100°C 的真空中进行,另一个(步骤)是用干燥溶剂干燥,采用此种干燥方式以确保在冷却至室温的过程中进行缓慢结晶。以氧化镁投料量计,该生产方法的产率约为65%([氧化镁投料的质量/在生产过程结束时获得的N-乙酰牛磺酸镁的质量]*100)。

[0004] 除了文献FR2384751中记载的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法外,Arfuzir在文献“Arfuzir et al.,Protective effect of magnesium acetyltaurate against endothelin-induced retinal and optic nerve injury,Neuroscience 325,2016,153-164”中记载了N-乙酰牛磺酸镁的另一种生产方法。该方法包括以下步骤:(a)将牛磺酸和氧化镁加入水中;(b)将步骤(a)获得的溶液与乙酸酐在 $80-90^\circ\text{C}$ 的温度下混合10分钟;(c)将步骤(b)获得的溶液在 $80-90^\circ\text{C}$ 的温度下混合30分钟;(d)真空蒸发步骤(c)获得的溶液;(e)用乙醇(ethanol(ethyl alcohol))处理步骤(d)中蒸发得到的残余物,然后在冰箱中冷却24小时以产生沉淀;(f)过滤步骤(e)中获得的沉淀物,并依次用乙醇、丙酮和二乙醚冷洗;(g)将步骤(f)获得的洗涤后的沉淀物在室温下风干,然后在 $40-50^\circ\text{C}$ 下真空干燥,以得到最终产物无水N-乙酰基牛磺酸镁(化学式 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{MgN}_2\text{O}_8\text{S}_2$;分子量356.656),呈粉末形式。以镁原料投料量计,该方法的产率约为90%([氧化镁投料的质量/在生产过程结束时获得的N-乙酰牛磺酸镁的质量]*100)。

[0005] N-乙酰牛磺酸镁($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{MgN}_2\text{O}_8\text{S}_2$)以其细胞血管保护特性而闻名,如抗血小板活性、抗静脉和动脉血栓形成的能力以及相对于红细胞膜的稳定活性。另外,已证明,N-乙酰基牛磺酸镁通过作用于血管失调来预防青光眼,并且凭借基于恢复内皮一氧化氮合酶3(endothelial Nitric Oxide Synthase 3)(eNOS-3)水平的抗炎活性,从而具有血管保护特性。研究还表明,N-乙酰牛磺酸镁对与过度兴奋性的谷氨酸能(glutamatergic)离子通道受体有关的神经毒性具有有益效果。实际上,N-乙酰牛磺酸镁不仅在NMDA受体内作用于神经元,而且在另外两个谷氨酸门控(glutamate-gated)的离子通道,即AMPA和KA上作用于神经元,二者均影响突触传递速度。已注意到,这种化合物显示出与谷氨酸和海藻酸类似的结

构,因此N-乙酰牛磺酸镁将靶向所有谷氨酸能受体--即NMDAR、AMPA和KAR,从而抑制所有下游的信号传导途径。

[0006] 不幸的是,尽管N-乙酰牛磺酸镁具有许多有用的性质,但是文献FR2384751记载的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法仅达到了以镁投料量计的约65%的产率。此外,Arfuzir等人提供的生产方法需要用乙醇、丙酮和二乙醚相继洗涤,这些有机物质会产生对环境有害的有毒废物,并且对进行N-乙酰基牛磺酸镁合成的技术人员有害。此外,尽管Arfuzir等人提供的N-乙酰牛磺酸镁生产方法的产率可达到约90% (以镁投料量计),但其仍然需要长时间的冷却步骤(至少持续24小时)以及高温(>50℃)加热步骤。因此,Arfuzir等人提供的生产方法在主要冷却以及高温加热步骤中消耗了大量能量。这影响了该方法的总产量。

[0007] 因此,需要一种可行的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,该方法减少有机物投料量,更环境友好(减少有毒废物和能源消耗),使得可以更快速地获得N-乙酰牛磺酸镁,减少技术人员接触有害、有毒物质的风险,并提供至少与现有工艺相当或更高的产量。

[0008] 为了解决这些问题中的至少一些,本发明提供了一种N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,特别是一种N-乙酰牛磺酸镁二水合物的生产方法,该方法包括:

[0009] a) 将(i)牛磺酸、(ii)至少一种镁化合物(例如氧化镁或氢氧化镁)和(iii)乙酸酐在水中溶解,所述牛磺酸进行成盐和乙酰化,得到含乙酰牛磺酸镁的溶液;

[0010] b) 对步骤a)得到的所述溶液进行蒸发和/或蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙酸,得到第一沉淀,特别是馏出物形式的第一沉淀,所述第一沉淀含有乙酰牛磺酸镁;

[0011] c) 对步骤b)获得的所述第一沉淀进行至少一个水洗步骤,如过滤;然后进行步骤d) 蒸发和/或蒸馏,以除去至少一些过量水和乙酸,得到第二沉淀,特别是馏出物形式的第二沉淀,所述第二沉淀含有乙酰牛磺酸镁;

[0012] e) 对步骤d)获得的所述第二沉淀进行至少一个水洗步骤,所述水洗步骤使用含有乙醇的冲洗溶液,优选只含有乙醇的冲洗溶液;然后进行步骤f) 蒸发和/或蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙醇,得到第三沉淀,所述第三沉淀含有乙酰牛磺酸镁;

[0013] g) 对步骤f)获得的所述第三沉淀进行冷却;

[0014] h) 对步骤g)获得的所述冷却的第三沉淀进行纯化和/或洗涤,得到饼状的第四沉淀;

[0015] i) 对步骤h)获得的所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行烘干/干燥。

[0016] 根据本发明的方法仅将乙醇或水用于洗涤步骤,这大大减少了有机物的使用量,因此减少了对环境有害的有毒废物的产生。此外,当再次进行该方法时,所用的乙醇可重新用于其他洗涤步骤。最后,本发明的方法得到的产率约为92%,该产率以镁投料量计,并且不需要持续至少24小时的冷却步骤。因此,与背景技术中的方法相比,本发明的方法具有更高的产率,并且显著减少了制备N-乙酰基牛磺酸镁所需要的能量。

[0017] 有利地,根据本发明,得到的N-乙酰牛磺酸镁是包含两个固有水分子的N-乙酰牛磺酸镁二水合物。就本发明而言,术语“两个固有水分子”是指两个水分子构成N-乙酰牛磺酸镁二水合物分子的组成部分,而不是可以被该化合物吸收或吸附的任何水合水。N-乙酰牛磺酸镁二水合物(magnesium N-acetyl taurinate dihydrate) ($C_8H_{20}MgN_2O_{10}S_2$) 也称为N-乙酰基牛磺酸镁二水合物(Magnesium N-Acetyltaurinate dihydrate),是牛磺酸的镁载体和镁类似物,分子量为392.677g/mol,两个水分子(H_2O)是N-乙酰牛磺酸镁二水合物分

子固有的。N-乙酰牛磺酸镁二水合物的分子量不同于未水合N-乙酰牛磺酸镁($C_8H_{16}MgN_2O_8S_2$)的分子量356.656g/mol。

[0018] 像未水合N-乙酰牛磺酸镁一样,含有两个固有水分子的N-乙酰牛磺酸镁二水合物具有各种特性,例如硫酸胺 β 衍生物(sulphated amine β -derivative)、磺酸(非羧酸)、N-乙酰化物,并且不存在牛磺酸的两性特征(在同一基团上带有正电荷和负电荷的两性离子),这优化了细胞内牛磺酸活性。由于牛磺酸氮原子上的电荷已通过乙酰化作用消除,因此只有 Mg^{++} 阳离子的电子被牛磺酸的两个磺酸基团螯合。这产生了乙酰胺(ethanamide (acetamide))衍生物,其比两性牛磺酸更亲脂。这促进进入并穿过神经元磷脂膜。乙酰胺衍生物的化合物特征为:用于益智(如吡拉西坦(piracetam))、抗惊厥和抗癫痫(如左乙拉西坦(levitracetam))。

[0019] 根据本发明的一个实施方案,所述步骤a)通过同时或交替地添加所述牛磺酸、所述镁化合物(例如氧化镁或氢氧化镁)和所述乙酸酐来实现在水中溶解。例如,先将牛磺酸和镁化合物溶解在水中得到第一溶液,然后再添加乙酸酐(例如通过放热流(exothermic flow)逐渐添加)得到第二溶液,所述第二溶液包含乙酰牛磺酸镁。

[0020] 优选地,根据本发明提供的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,步骤h)通过在过滤溶液、优选含乙醇的过滤溶液的存在下进行过滤,来实现所述第三沉淀的纯化和/或洗涤。

[0021] 有利地,在本发明的N-乙酰基牛磺酸镁的生产方法中,步骤h)通过在离心溶液、优选含乙醇的离心溶液的存在下进行离心,来实现所述第三沉淀的纯化和/或洗涤。

[0022] 优选地,在本发明的N-乙酰基牛磺酸镁的生产方法中,步骤h)通过离心来实现所述第三沉淀的纯化和/或洗涤在转速为500-1500转/分、优选800-1200转/分的条件下进行。

[0023] 有利地,在本发明的N-乙酰基牛磺酸镁的生产方法中,步骤a)的溶解在含乙醇的溶解溶液中进行。

[0024] 优选地,在本发明的N-乙酰基牛磺酸镁的生产方法中,步骤a)和/或步骤b)和/或步骤d)和/或步骤f)和/或步骤h)和/或步骤i)在真空中进行。特别地,在本发明中,已确定的是:当步骤a)和/或步骤b)和/或步骤d)和/或步骤f)和/或步骤h)和/或步骤i)在真空中进行时,该方法的以镁投料量计的产率提高了。根据本发明,可以使用氮气或任何其他惰性气体来产生真空。类似地,在本发明中,可以采用任何能够产生真空的方法。特别地,当步骤a)、b)、d)、f)、h)或i)中的任一个在真空中进行时,本发明方法中的乙酰化反应动力学显著改变,根据Le Chatelier原理,通过置换化学平衡,有利于进行乙酰化反应。

[0025] 优选地,根据本发明的N-乙酰牛磺酸镁的生产方法,步骤a)和/或步骤b)和/或步骤c)和/或步骤d)和/或步骤e)和/或步骤f)和/或步骤g)和/或步骤h)和/或步骤i)在50℃或更低的温度下进行。特别地,在本发明中,已确定的是:当步骤a)和/或步骤b)和/或步骤c)和/或步骤d)和/或步骤e)和/或步骤f)和/或步骤g)和/或步骤h)和/或步骤i)在50℃或更低的温度下进行,该方法的以镁投料量计的产率提高了。特别地,当步骤a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)或i)中的至少一个在50℃或更低的温度下进行,本发明方法中的乙酰化反应动力学显著改变,根据Le Chatelier原理,通过置换化学平衡,有利于进行乙酰化反应。

[0026] 根据本发明的一个优选实施方案,步骤a)的溶解在真空中在50℃或更低的温度下进行。已经表明:这样做显著改变本发明方法中的乙酰化反应动力学,(根据Le Chatelier原理)有利于进行乙酰化反应并优化了反应速率。更特别地,在真空中在50℃或更低的温度

下进行溶解,有助于提取乙酸酐在水中水解生成的过量气态乙酸,这也有利于乙酰化反应。

[0027] 在本发明的另一个优选实施方案中,步骤a)的溶解、步骤h)对所述冷却的第三沉淀进行的纯化和/或洗涤以及步骤i)对所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行的烘干/干燥在真空中在50℃或更低的温度下进行。预料不到的是:在这样的条件下,本发明方法的乙酰化反应动力学显著改变,通过置换化学平衡(根据Le Chatelier原理),有利于进行乙酰化反应,并有利于优化反应速率,而且还表明:这样作优化了本发明方法的总产率。

[0028] 在本发明的又一个优选实施方案中,步骤a)的溶解、步骤h)通过在离心溶液、优选含乙醇的离心溶液的存在下进行离心对所述冷却的第三沉淀进行的纯化和/或洗涤以及步骤i)对所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行的烘干/干燥在真空中在50℃或更低的温度下进行。预料不到的是:在这样的条件下,本发明方法的乙酰化反应动力学显著改变,通过置换化学平衡(根据Le Chatelier原理),有利于进行乙酰化反应,并有利于优化反应速率,而且还表明:这样做提高了本发明方法的总产率。

[0029] 在本发明中,对所述纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀进行的所述烘干/干燥步骤可以通过过滤进行。

[0030] 本发明还涉及使用本发明的方法(直接)得到的产物。

[0031] 本发明的其他特征、细节和优点将在下文给出的非限制性实施例中呈现。

[0032] 比较例

[0033] 将本发明的方法分别与文献FR2384751和Arfuzir等人的文章中描述的方法的产率进行比较,该产率以镁投料量计。具体地,将本发明的方法与背景技术中已知的两种方法进行比较:

[0034] a)溶解,在真空中在50℃的温度下,将(i)0.2mol/L牛磺酸、(ii)0.102mol/L氢氧化镁和(iii)0.265mol/L乙酸酐在水中溶解,所述牛磺酸进行成盐和乙酰化,得到含乙酰牛磺酸镁的溶液;

[0035] b)对步骤a)得到的溶液在真空中在50℃的温度下进行蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙酸,得到馏出物形式的含乙酰牛磺酸镁的第一沉淀;

[0036] c)对步骤b)获得的第一沉淀进行过滤水洗;然后进行步骤d),在50℃的温度下进行真空蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙酸,得到馏出物形式的含乙酰牛磺酸镁的第二沉淀;

[0037] e)用仅含有乙醇的冲洗溶液对步骤d)获得的第二沉淀进行洗涤;然后进行步骤f),在50℃的温度下进行真空蒸馏,以除去至少一些过量的水和乙醇,得到含乙酰牛磺酸镁的第三沉淀;

[0038] g)将步骤f)中获得的第三沉淀冷却至约20-25℃;

[0039] h)采用真空离心在50℃的温度下以800-1200转/分的转速对步骤g)获得的冷却的第三沉淀进行纯化,得到饼状的第四沉淀;

[0040] i)对步骤h)获得的纯化和/或洗涤的饼状第四沉淀在50℃的温度下进行烘干/干燥步骤。

[0041] 表1给出了每种方法以镁投料量计的产率。产率计算如下:

[0042] [镁化合物投料的质量/在生产过程结束时获得的N-乙酰牛磺酸镁的质量]*100。

[0043] 表1

[0044]		产率(%)
	FR2384751的方法	65
	Arfuzir等人的方法	90
	本发明的方法	92

[0045] 可以清楚地看到,与背景技术中已知的两种方法中的任何一种相比,本发明提供的方法具有更好的产率(产率以镁投料量计)。此外,与Arfuzir提供的方法不同,本发明的方法在洗涤步骤中仅使用水和一种有机物质(乙醇),而不是三种不同的有机溶剂(乙醇+丙酮+二乙醚)。

[0046] 已经根据具体实施例描述了本发明,这些具体实施例仅是示例性的,而不应被视为限制本发明。一般而言,对于本领域技术人员而言显而易见的是,本发明不限于以上示出和/或描述的实施例。

[0047] 动词“包含”、“由……组成”、“包括”和“实施”或任何变型或共轭形式的使用不能以任何方式排除这些以外的元素出现。

[0048] 使用不定冠词“一(a)”或“一(an)”或不定冠词“该(the)”引入一个要素并不排除存在多个所述要素的可能性。