



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88100977 6

〔51〕 Int.Cl⁴
C07D317 / 58

〔43〕 公开日 1989 年 2 月 15 日

〔22〕申请日 88.1.27

〔30〕优先权

〔32〕87.1.27 〔33〕IT 〔31〕19166 A / 87

〔71〕申请人 亚诺斯医药有限公司

地址 意大利安齐奥(罗马)

〔72〕发明人 奥尔德托·赖恩

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 唐 跃

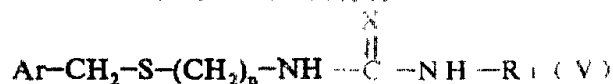
C07D407 / 12 C07C15 / 09
C07C149 / 43

说明书页数: 附图页数:

〔54〕发明名称 抗溃疡作用化合物的制备方法

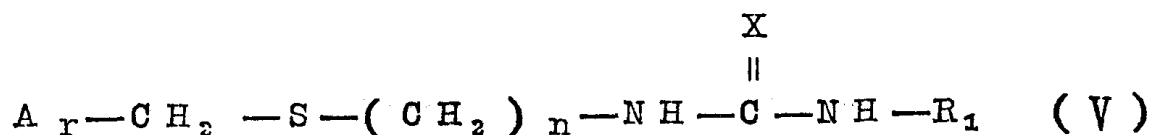
〔57〕摘要

本发明涉及制备具有抗溃疡作用化合物的方法
特别是制备具有如下通式的化合物:



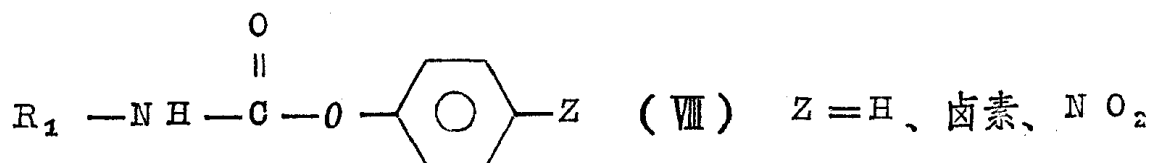
其中 R₁ 代表氢、烷基、用一个单芳环或取代芳环所
取代的烷基或用一个单杂环或取代杂环所取代的烷
基, A_r 代表一个单或取代的芳环或杂环, n=1, 2, 3,
4, 5 或 6, X 代表 CH=NO₂, S, N=C=N.

1. 制备通式化合物 (V) 的方法:



其中 R_1 代表氢、烷基、用一个单芳环或取代芳环取代的烷基或用一个单杂环或取代杂环取代的烷基, A_r 代表单一或取代芳环或杂环, $n=1、2、3、4、5$ 或 6 , X 代表 $CH-NO_2$ 、 S 、 $N-\underline{C=N}$, 其特征是有以下步骤:

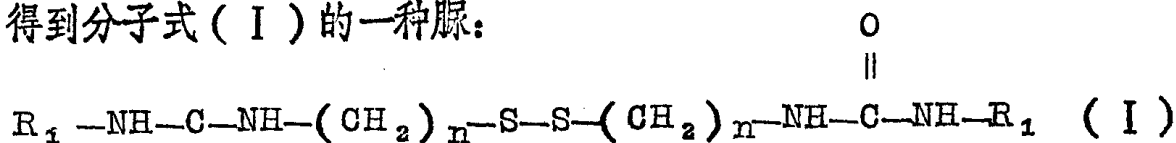
a) 用分子式 (VII) 的一种氨基甲酸酯:



与分子式 (IX) 的一种双二硫代一烷基胺进行反应

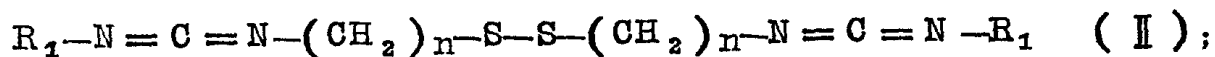


得到分子式 (I) 的一种脲:

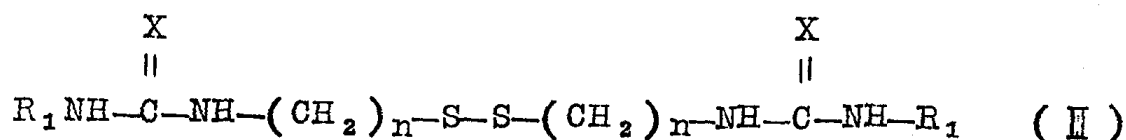


这里 R_1 、 n 定义如上;

b) 用分子式 (I) 的脲和能够把脲转化成相应的双—碳化二亚胺分子式 (II) 一种化合物反应:

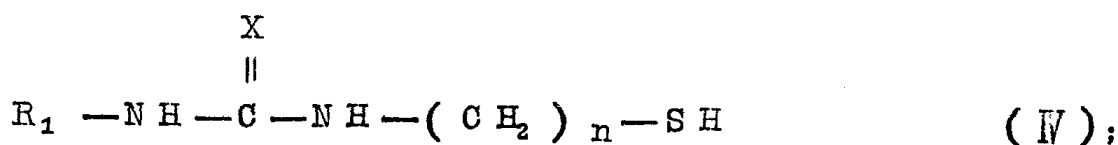


c) 分子式 (II) 的碳化二亚胺和选自在强碱存在下的硝基甲烷和氨基氰的含盐衍生物中的一种化合物反应生成分子式 (II) 的产品:

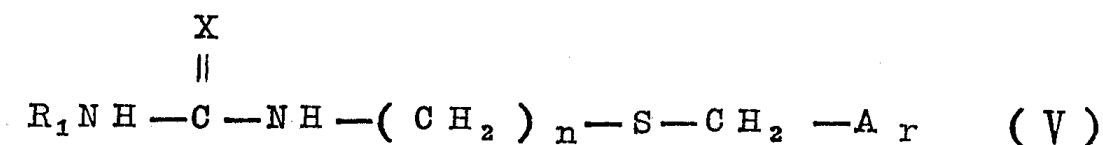


这里 $\text{X}=\text{CH}-\text{NO}_2$; $\text{N}-\underline{\text{C}=\text{N}}$;

d) 分子式 (II) 的化合物和一种还原 $-\text{S}-\text{S}-$ 基团的化合物反应, 得到一种分子式 (IV) 的化合物:



e) 分子式 (IV) 的化合物和分子式 $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 的反应物反应得到所要的分子式 (V) 产品:



其中 R_1 、 X 、 Ar 和 n 定义如上。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征是 (a) 步骤在温度 $40-50^\circ\text{C}$, 在能够增溶脲 (I) 的溶剂中反应。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其特征是所述双—二硫代—烷基胺 (II) 是通过用一种苏打水溶液处理除去其中氯化氢。

4. 根据权利要求 2 的方法 其特征是所述溶剂必须至少与水部分混溶。

5. 根据权利要求 2 的方法, 其特征是所述溶剂是吡啶。

6. 根据权利要求1的方法,其特征是所述能转化脲(I)成相应的双—碳化二亚胺的化合物选自三苯膦、硫酰氯和亚硫酰氯。

7. 根据权利要求6的方法,其特征是在三苯膦情况中也要存在溴。

8. 根据权利要求6的方法,其特征是在一种酸接受体存在下发生反应。

9. 根据权利要求8的方法,其特征是所述酸接受体是一种有机碱。

10. 根据权利要求9的方法,其特征是所述有机碱是三乙基胺。

11. 根据权利要求6的方法,其特征是反应在一种非质子传递溶剂中进行。

12. 根据权利要求11的方法,其特征是所述非质子传递溶剂是一种氯代烃。

13. 根据权利要求12的方法,其特征是所述氯代烃选自二氯甲烷和氯仿。

14. 根据权利要求6的方法,其特征是在低温进行反应。

15. 根据权利要求6的方法,其特征是在选自溶于反应溶剂的三苯膦、亚硫酰氯和硫酰氯配备而成的一种反应体中,导入脲(I)的同时添加酸接受体,如有必要可添加溴。

16. 根据权利要求15的方法,其特征是所述反应体的量多于脲(I)。

17. 根据权利要求1的方法,其特征是在步骤(c)当 $X = CH - NO_2$ 时,在一种极性非质子传递溶剂中进行反应。

18. 根据权利要求17的方法,其特征是所述非质子传递溶剂是

偶极的。

19. 根据权利要求18的方法，其特征是所述偶极非质子传递溶剂选自二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。

20. 根据权利要求17的方法，其特征是所述硝基甲烷量多于碳化二亚胺的摩尔量。

21. 根据权利要求17的方法，其特征是在约40℃反应15到20小时。

22. 根据权利要求17的方法，其特征是加入硝基甲烷中的强碱是氢氧化钠。

23. 根据权利要求1的方法，其特征是在步骤(c)，当 $X = N - \underline{C} = N$ 时，用氨基氰的钠盐进行反应。

24. 根据权利要求1的方法，其特征是在一种水和醇作为溶剂混合物中进行步骤(d)反应。

25. 根据权利要求24的方法，其特征是所述醇是甲醇和甲醇在过量水中形成的反应溶剂。

26. 根据权利要求1的方法，其特征是在极性非质子传递溶剂中进行最后步骤(e)的反应。

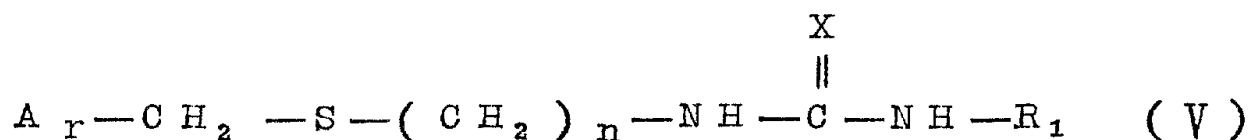
27. 根据权利要求26的方法，其特征是所述非质子传递溶剂是偶极的。

28. 根据权利要求27的方法，其特征是所述偶极非质子传递溶剂选自二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。

29. 根据权利要求1的方法，其特征是所述步骤(1)在70—80℃进行反应。

抗溃疡作用化合物的制备方法

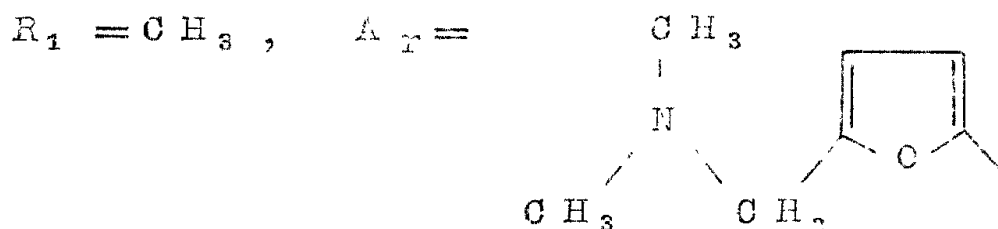
本发明涉及制备具有抗溃疡作用化合物的方法，特别是制备具有如下通式的化合物：



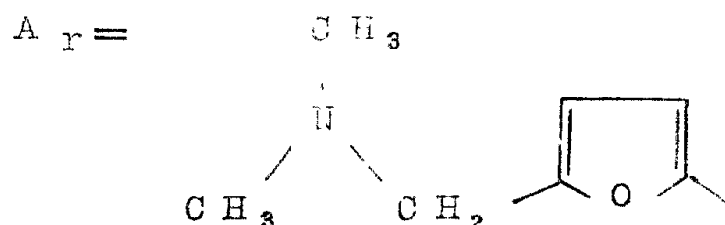
其中 R_1 代表氢、烷基、用一个单芳环或取代芳环所取代的烷基或用一个单杂环或取代杂环所取代的烷基， A_r 代表一个单或取代的芳环或杂环， $n=1、2、3、4、5$ 或 6 ， X 代表 $CH-NO_2$ 、 S 、 $N-C\equiv N$ 。

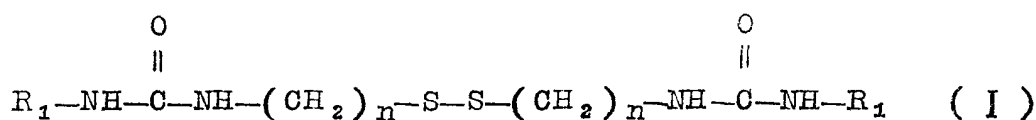
上面通式概括的和周知的化合物有：

(1) 咪喃硝胺，为此上面的分子式中：



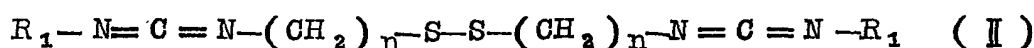
(2) 尼泊鲁替定 (niperotidine)，对此



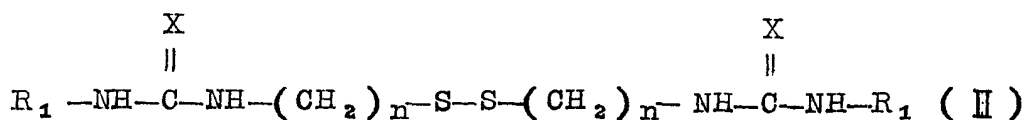


其中 R_1 、 n 具有上述提到的含义。

b) 分子式 (I) 的脲和一种化合物反应, 这种化合物能够把脲转化成相应的分子式 (II) 的双—碳化二亚胺:

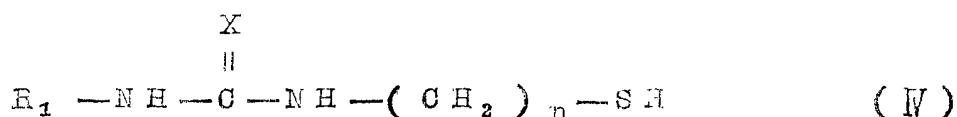


c) 分子式 (II) 的碳化二亚胺和一种化合物反应, 这种化合物选自在一种强碱存在下的硝基甲烷和氨基氰的含盐衍生物, 生成分子式 (II) 的产物:

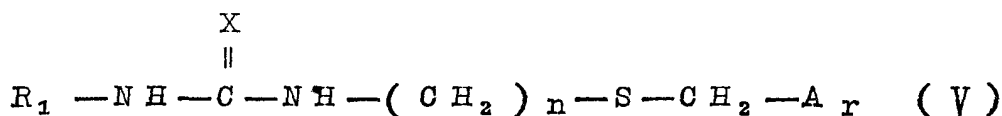


其中 $\text{X} = \text{CH} - \text{NO}_2$; $\text{N} - \text{C} = \text{N}$ 。

d) 分子式 (II) 的化合物和可以把 $-\text{S} - \text{S}-$ 基团还原的一种化合物反应得到分子式 (IV) 的一种化合物:



e) 分子式 (IV) 的化合物和分子式 $\text{Ar} - \text{CH}_2 - \text{Cl}$ 的一种反应体反应得到分子式 (V) 的予期产品



其中 R_1 、 X 、 Ar 和 n 有如上定义。

依照如上所列的顺序，根据本发明的方法，取决于 R_1 、 A_r 、 X 和 n 的定义可以直接得到呋喃硝胺、尼泊鲁替定或甲腈咪胍。

从下面的例子可以很容易地看到由于实现定量产率的唯一障碍在于反应体可能存有的杂质，本发明的方法简单和定量收率可以列为发明的主要优点。

现在详细地考虑本发明的方法，通过溶解在溶剂中温度大约在 40°C 和 50°C 之间的分子式(Ⅳ)氨基甲酸酯与含水苏打处理后不含氯化氢的一种分子式(Ⅴ)的化合物反应，进行分子式(Ⅰ)脲的合成〔步骤(a)〕。

溶剂使脲(Ⅰ)增溶并且与水有相当的可混性。

较好的溶剂是吡啶。由于水可能引起脲(Ⅰ)再沉淀，使用苏打水溶液作为把化合物(Ⅴ)从氯化氢释放出来用量必须尽可能少。

关于化合物(Ⅱ)的合成〔步骤(b)〕，首先要指出能够把脲(Ⅰ)转化成相应的碳化二亚胺(Ⅱ)的反应体选自三苯膦(Ph_3P)、硫酰氯(SO_2Cl_2)和亚硫酰氯(SOCl_2)。在使用三苯膦的情况下，必须有溴存在并且在所有的情况中必须存在一种酸接受体，较好的是有机碱、再好的是三乙基胺。

反应溶剂是一种非质子传递溶剂，较好的是氯代烃，如二氯甲烷、氯仿和其它等。

在低温下进行反应，在约 5°C 时把脲(Ⅰ)小批量的慢慢地导入反应体进行反应。反应体在反应器中已形成，它选自溶于反应溶剂中的三苯膦、亚硫酰氯或硫酰氯中的一种作为起始原料并且(如果有必要)添加溴和酸接受体，特别是三乙基胺。

上述提到的反应体也可以在低温下生成，特别是在低于 0°C 时生

成并且慢慢地导入不同的反应体。

一旦全部脲 (I) 加完, 则允许温度再自然升到室温和反应混合物进行反应, 与此同时大约搅拌 1 ~ 2 小时, 其后以已知的方法离析碳化二亚胺。

较好地使脲 (I) 导入反应体, 反应体的量要多于转化作用所必须的化学计算量。

在第三反应步骤 (c) 中, 当要制备化合物 (II) 时, 把在一种极性非质子传递溶剂中的碳化二亚胺 (II) 溶液, 特别是在偶极溶剂如二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中溶解的碳化二亚胺 (II) 在室温下慢慢地加入同样溶剂中的硝基甲烷溶液里, 该液还含有一种强碱, 如氢化钠。

较好地, 硝基甲烷摩尔量要超过碳化二亚胺。

一旦加入碳化二亚胺结束, 如果反应体不含杂质, 在温度约 40 °C, 15 ~ 20 小时里, 这个反应以定量收率完成。

若要制备甲腈咪胍, 用化合物 (II) 和氨基氰含盐的衍生物反应, 最好是和钠盐进行反应。

在合成的第四步骤 (d) 中, 把在文献中已知的还原二硫化物桥的适宜方法应用到分子式 (II) 的化合物上以得到分子式 (IV) 的化合物。这些化合物最好用氢化钠进行处理。

反应溶剂是水和醇的混合物并且较好的醇是甲醇而且醇要过量。

在第五和最后 (e) 步骤中, 若要制得呋喃硝胺和尼泊鲁替定, 当取代基 $X = CH - NO_2$ 时, 则分子式 (IV) 的化合物和分子式 (VI) 的卤化物进行反应, 若要制备甲腈咪胍, 当取代基 $X = N - C \equiv N$ 时, 则分子式 (IV) 的化合物和分子式 (VII) 的卤化

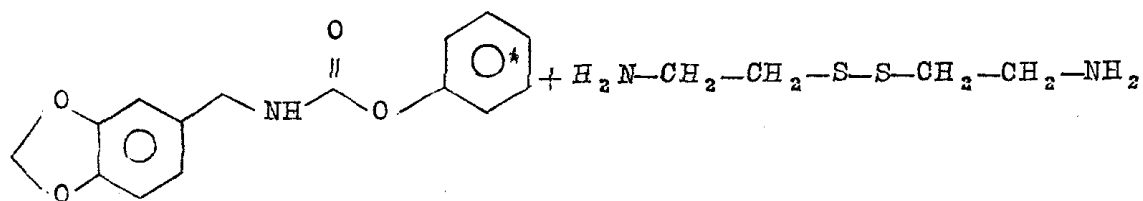
物进行反应。

在所有的情况中，反应是在极性非质子传递溶剂中进行，最好是在偶极非质子传递溶剂中进行，如在二甲基甲酰胺和二甲基亚砷中进行。

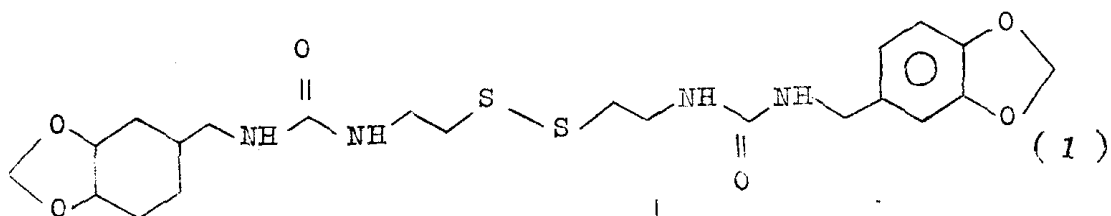
把一种适当的碱，最好是用氢化钠进行处理去除氯化氢后的卤化物 (VI) 或 (VII) 的溶液导入进行反应，溶液中用一种适当的碱，最好是氢化钠与化合物 (IV) 反应得到在基团 SH 上的钠盐。

导入后，使该反应混合物温度大约 $70 - 80^\circ\text{C}$ ，1—3 小时，而后冷却到室温。若反应物不含杂质，收率是定量的。在真空中浓缩反应混合物以除去溶剂，然后分子式 (V) 的粗产品进入精制工序。

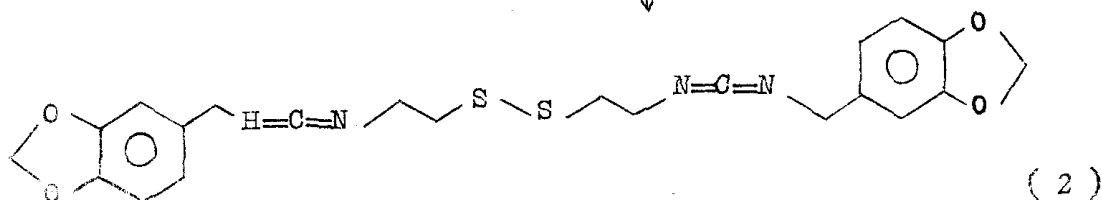
现在举一个与制备尼泊鲁替定有关的实例。必须明了，这只不过是作为例子说明，并限定给一种一般方案的合成。



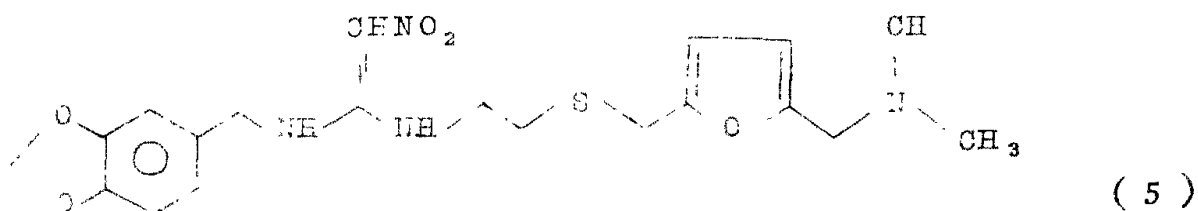
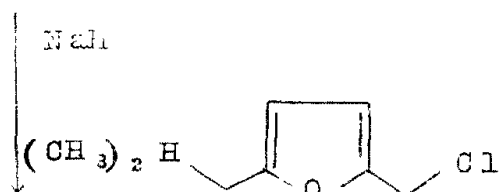
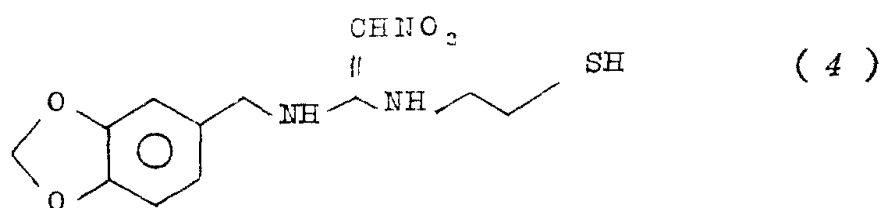
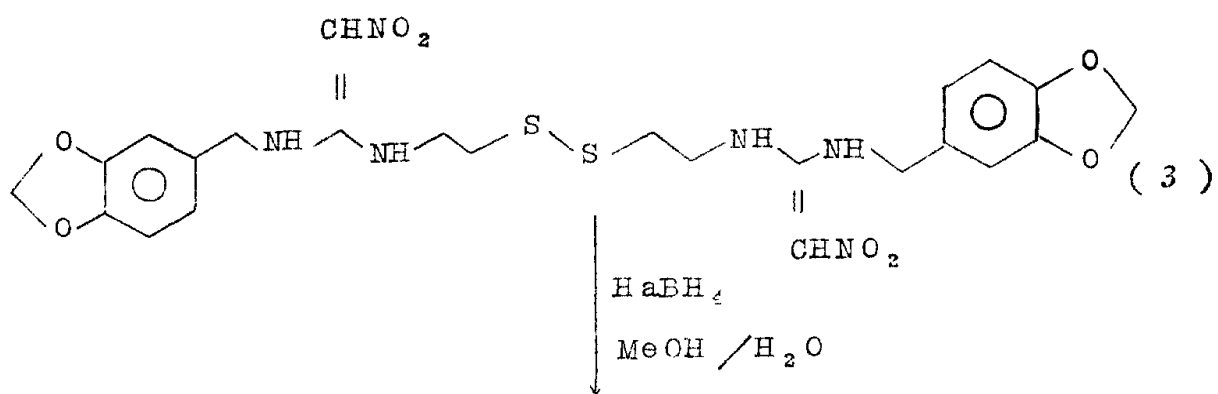
吡啶



$\text{Ph}_3\text{P} / \text{Br}_2$
 Et_3N



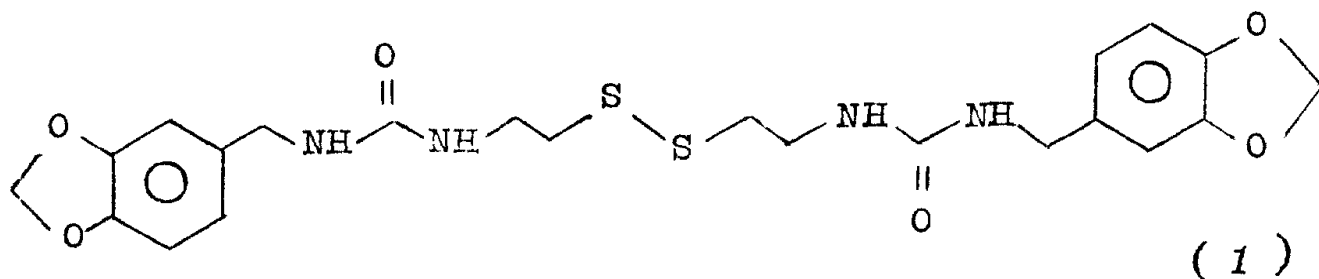
$\text{CH}_3\text{NO}_2 / \text{NaH}$



尼泊鲁替定

实 施 例 A

N, N'—二〔N—(3, 4—亚甲基二氧苄基)—氨基甲酰基〕—2, 2'—二硫代双乙胺



40克O—苄基—N—(3, 4—亚甲基二氧苄基)—氨基甲酸酯和150毫升吡啶放入到装有机械搅拌的一个500毫升三颈烧瓶中。而后使反应混合物温度在45℃。

另制备含16.5克脍胺二氯化氢和5.88克氯化钠的水溶液(32毫升)。

将该溶液滴加到吡啶液里并且最后反应混合物加热到90—95℃约20小时。冷却后(有一种白色物质沉淀)把反应混合物倾注到400毫升水中剧烈搅拌2小时后,过滤沉淀产品并且用水洗涤用醋酸酸化。

反复地把产品淤浆在水中并且过滤以除去痕量吡啶,然后将它倾注到60毫升丙酮里以除去痕量酚。过滤并在60—70℃真空干燥12小时。

获得33克产品,收率88.7%,熔点181—183℃。

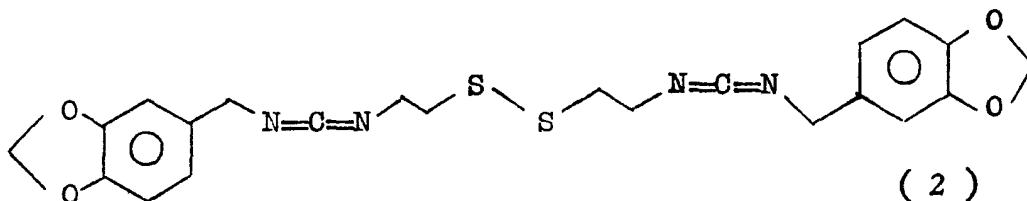
TLC控制(Merek 5554);(洗脱液:醋酸乙酯/正己烷)1:1)。

检测器: UV 磷钼酸铈

R_f = 0.78

实 施 例 B

1, 1'-二/(3, 4-亚甲基二氧苄基)碳化二亚胺/2, 2'-二硫代双乙烷



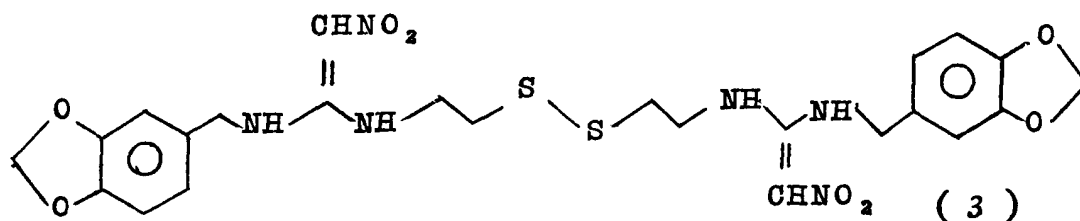
80 毫升 CH_2Cl_2 和 15.5 克三苯基膦放入装有机械搅拌、一个温度计和一个注液漏斗的 250 毫升四颈烧瓶中，直到获得一种清亮无色溶液。在温度 0°C 和 10°C 之间缓慢地导入 Br_2 (10 毫升 CH_2Cl_2 中溶有 3 毫升 Br_2)。把反应混合物再搅拌 30 分钟，然后把在实施例 A 中所得的产品 (10 克) 分批加入，同时保持温度在 0°C 和 5°C 之间。近 1 小时加 A 结束时，被加入的产品完全溶化。进行 IR 分析，在 2120 cm^{-1} 处发现相应于碳化二亚胺的峰。含有 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HBr}$ 的一种暗黄色的反应混合物是悬浮液。再搅拌 1 小时，让温度又自发升到 20°C 。

在温度低于 30°C 时真空浓缩反应混合物至近乎原体积的一半。过滤生成的 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HBr}$ ，然后把过滤的溶液浓缩至干，得到一种含有碳化二亚胺和 Ph_3PO 的油状残余物。

获得上述 28.8 克混合物，二亚胺 + Ph_3PO 的理论产量是 25.6 克。

实 施 例 C

N, N'-二[N-(3, 4-亚甲基二氧苄基)-1-氨基-2-硝基-乙烯基]-2, 2'-二硫代双乙胺



80 毫升二甲基亚砷和 1.8 克氢化钠加到 250 毫升三颈瓶中。搅拌混合物 10 分钟并且加入 CH_3NO_2 (3.2 毫升)。

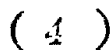
在室温搅拌 3 小时后，得到一种黄色不均匀的反应混合物。把前面得到的碳化二亚胺 (9.2 克) 溶于 20 毫升二甲基亚砷中，在室温下一滴滴地导入混合物中，同时充分搅拌。全部滴加 (20 分钟) 之后，使混合物到 35°C 并且搅拌 15 小时。为了相应于碳化二亚胺谱带的消失，每隔 30 分钟进行 IR 控制检测。2 小时后，碳化二亚胺峰完全消失。在温度近于 80°C 时，把反应混合物真空浓缩到一个小体积，得到一种油状残余物。通过氯仿和水之间的分配，纯化油状残余物，(除去盐，除去残留 DMSO 和水溶性副产品)。浓缩干燥的氯仿相 (无水的 Na_2SO_4) 至于，得到一种棕色固体残留物。该残留物溶解在 100 毫升丙酮里，用过量醋酸酸化。

形成的沉淀物过滤后，得到结晶产品 (3) 5.7 克 (47% 产率)。

TLC 控制 (Merck, 洗脱液: 醋酸乙酯/甲醇/ NH_4OH 9/0, 5/0.1): R_f 低于实施例 A 中获得的起始产品 (UV 检测器)。熔点是 $213-215^\circ\text{C}$ 。

实 施 例 D

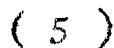
N-(2-巯基乙基)-N'-(3,4-亚甲基二氧苄基)-2-硝基-1,1-乙烯二胺



小批量慢慢地加入 1.05 克 NaBH_4 。强烈地有规律地导出氢气。 NaBH_4 添加完毕时，于 45°C — 50°C 继续搅拌 18 小时。把得到的不均匀黄色的反应混合物倾注到水里。过滤生成的沉淀物并且把沉淀放入炉中干燥。得到 4.8 克产品，有 87.8% 的收率。

检测器：磷钼酸铈，产品（4）是浅兰色。熔点是236—238℃。

N—[2—[[(5—[(二甲基氨基)—甲基]—2—呋喃基) 甲基] 硫代] 乙基]—N¹—(3, 4—亚甲基二氧苄基)—2—硝基—1, 3—乙炔二胺 (尼泊鲁替定)。



17

毫升三颈烧瓶中，在氮氛中加入 0.5 克的 NaOH。室温搅拌 10 分钟后，把在实施例 D 获得的 4 克产品分四份，每份 1 克，每隔 15 分钟加 1 份。添加完后在室温搅拌混合物近 1 小时。然后把在 20 毫升二甲基甲酰胺中含有 0.53 克 NaH，单独除过氯化氢的 3.38 克 5-二甲基氨基甲基糠基氯溶液加入。添加完毕，在 70—75℃ 加热混合物 1 小时，然后冷却到室温。反应混合物浓缩到一个小体积。通过 50 毫升水和 50 毫升氯仿之间的分配，纯化残留物除去盐。过滤氯仿相，使其无水（通过无水 Na_2SO_4 ）并且浓缩成干燥状态，获得油状物质（4.8 克）。把该油状物溶于 15 克醋酸乙酯中同时维持 0℃ 以下，生成结晶状沉淀（3 克）有 51% 收率。熔点：

113—115℃。

TLC 控制（Merck 5554；洗脱液：醋酸乙酯/甲醇/NaOH 9/0.5/0.2；检测器：碘或磷钼酸钨）。 $R_f = 0.2$ ，最终产品的 IR 光谱（KBr）与参比化合物相符。