



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116354819 A

(43) 申请公布日 2023.06.30

(21) 申请号 202310385110.3

(22) 申请日 2023.04.12

(71) 申请人 杭州新曦科技有限公司

地址 310012 浙江省杭州市西湖区文三路
398号21层2101室-10

(72) 发明人 丁路遥

(74) 专利代理机构 上海互顺专利代理事务所

(普通合伙) 31332

专利代理师 韦志刚 曹月明

(51) Int. Cl.

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 69/157 (2006.01)

C07C 51/15 (2006.01)

C07C 65/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

用于制备阿司匹林及其相关中间体的方法

(57) 摘要

本公开提供了一种用于制备阿司匹林的方法,其包括以下步骤:(1)制备水杨酸:以苯酚、氢氧化钠、辛醇和CO₂为原料,制备水杨酸粗品,然后用第一重结晶试剂对所述水杨酸粗品进行重结晶处理,得到水杨酸;(2)制备阿司匹林:以上述步骤(1)制备得到的水杨酸、乙酸酐、酪氨酸为原料,制备阿司匹林粗品,然后用第二重结晶试剂对所述阿司匹林粗品进行重结晶处理,得到阿司匹林。本公开的方法具备反应收率高、产物纯度高优点,非常适合于产业化生产。

1. 用于制备阿司匹林的方法,其特征在于,其包括以下步骤:

(1) 制备水杨酸:

以苯酚、氢氧化钠、辛醇和CO₂为原料,制备水杨酸粗品,然后用第一重结晶试剂对所述水杨酸粗品进行重结晶处理,得到水杨酸;

(2) 制备阿司匹林

以上述步骤(1)制备得到的水杨酸、乙酸酐、酪氨酸为原料,制备阿司匹林粗品,然后用第二重结晶试剂对所述阿司匹林粗品进行重结晶处理,得到阿司匹林。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)包括:

在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;和

将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的第一重结晶试剂中,然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(2)包括:

在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥后,得到阿司匹林粗品;

将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的第二重结晶试剂中,然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其特征在于,所述第一重结晶试剂是异丁醇和乙醚的混合物。

5. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,所述第一重结晶试剂是异丁醇和乙醚按重量比2:1-4:1的混合物。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,所述第一重结晶试剂是异丁醇和乙醚按重量比3:1的混合物。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其特征在于,所述第二重结晶试剂是二甲基亚砜和水的混合物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述第二重结晶试剂是二甲基亚砜和水按重量比1:1-1:3的混合物。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述第二重结晶试剂是二甲基亚砜和水按重量比1:2的混合物。

10. 通过权利要求1-9中任一项所述的方法制备得到的阿司匹林。

用于制备阿司匹林及其相关中间体的方法

技术领域

[0001] 本公开涉及用于制备阿司匹林及其相关中间体的方法。

背景技术

[0002] 阿司匹林是世界三大经典药物之一,于1853年首次被合成,其具有较强解热镇痛作用,对缓解轻度或中度疼痛,如牙痛、头痛、神经痛、肌肉酸痛及痛经效果较好,亦用于感冒、流感等发热疾病的退热,治疗风湿痛等,能阻止血栓形成,临床上用于预防短暂脑缺血发作、心肌梗死、人工心脏瓣膜和静脉痿或其他手术后血栓的形成。随着科学家对阿司匹林研究的不断深入,作为“老药新用”的典型代表,其应用范围正在逐步拓展。

[0003] 现有技术中,存在多种合成阿司匹林的路线,但这些路线仍存在产物收率较低、纯度不高的缺陷,亟待优化。

发明内容

[0004] 为了解决上述问题,本公开提供一种新的合成阿司匹林及其相关中间体的方法,其具备产物收率高、纯度高优点。

[0005] 具体地,本公开的第一方面提供用于制备阿司匹林的方法,其特征在于,其包括以下步骤:

[0006] (1) 制备水杨酸:

[0007] 以苯酚、氢氧化钠、辛醇和CO₂为原料,制备水杨酸粗品,然后用第一重结晶试剂对所述水杨酸粗品进行重结晶处理,得到水杨酸;

[0008] (2) 制备阿司匹林

[0009] 以上述步骤(1)制备得到的水杨酸、乙酸酐、酪氨酸为原料,制备阿司匹林粗品,然后用第二重结晶试剂对所述阿司匹林粗品进行重结晶处理,得到阿司匹林。

[0010] 在一种实施方式中,所述步骤(1)包括:

[0011] 在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;和

[0012] 将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的第一重结晶试剂中,然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸。

[0013] 在一种实施方式中,所述步骤(2)包括:

[0014] 在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥

后,得到阿司匹林粗品;

[0015] 将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的第二重结晶试剂中,然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林。

[0016] 在一种优选实施方式中,所述第一重结晶试剂是异丁醇和乙醚的混合物。

[0017] 在一种更优选实施方式中,所述第一重结晶试剂是异丁醇和乙醚按重量比2:1-4:1的混合物。

[0018] 在一种最优选实施方式中,所述第一重结晶试剂是异丁醇和乙醚按重量比3:1的混合物。

[0019] 在一种优选实施方式中,所述第二重结晶试剂是二甲基亚砷和水的混合物。

[0020] 在一种更优选实施方式中,所述第二重结晶试剂是二甲基亚砷和水按重量比1:1-1:3的混合物。

[0021] 在一种最优选实施方式中,所述第二重结晶试剂是二甲基亚砷和水按重量比1:2的混合物。

[0022] 本公开的第二方面提供通过由上述第一方面所述的方法制备得到的阿司匹林。

[0023] 本发明通过合成路线中工艺条件的优化,尤其是重结晶条件的优化,获得了反应收率高、产物纯度高的有益技术效果。

[0024] 参考以下详细说明更易于理解本申请的上述以及其它特征、方面和优点。

具体实施方案

[0025] 除非另有限定,本文使用的所有科技术语具有与本公开所属领域普通技术人员通常理解的相同的含义。当存在矛盾时,则以本说明书中的定义为准。

[0026] 除非另外说明,所有的百分数、份数、比例等都以重量计。

[0027] 本文中所述的术语“包括”、“包含”、“具有”、“有”、“含有”或其任何其他变体意在涵盖非排它性的包括。例如,包含一系列要素的组合物、工艺、方法、制品或设备并不一定只限于那些要素,而是还可以包含这些组合物、工艺、方法、制品或设备所未明确列举的要素或所固有的其他要素。

[0028] 当以范围、优选范围或一系列上限优选值和下限优选值给出数量、重量份或者其它数值或参数时,应理解其具体公开了由任何较大的范围限值或优选值和任何较小的范围限值或优选值的任何一对数值所形成的所有范围,而无论范围是否分别被公开。例如,当描述“1至5”的范围时,所描述的范围应理解为包括“1至4”、“1至3”、“1至2”、“1至2和4至5”、“1至3和5”等的范围。除非另外说明,在本文描述数值范围之处,所述范围意图包括范围端值以及该范围内的所有整数和分数。

[0029] 此外,在本公开的要素或组分之前的不定冠词“一”和“一种”意图表示所述要素或组分的出现(即发生)次数没有限制性。因此“一”或“一种”应理解为包括一种或至少一种,除非明确表示数量为单数,否则单数形式的所述要素或组分也包括复数的情况。

[0030] 除非具体说明,本文所描述的材料、方法和实例仅是示例性的,而非限制性的。尽管与本文所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可用于本公开的实施或测试,但本文仍描述了合适的方法和材料。

[0031] 以下详细描述本公开。

[0032] 实施例

[0033] 实施例1

[0034] 制备阿司匹林,具体步骤如下:

[0035] (1) 制备水杨酸:

[0036] 在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;

[0037] 将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的异丁醇和乙醚的混合溶剂中(异丁醇和乙醚重量比为3:1),然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸(收率95.2%,纯度99.3%);

[0038] (2) 制备阿司匹林

[0039] 在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥后,得到阿司匹林粗品;

[0040] 将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的二甲基亚砷和水的混合溶剂中(二甲基亚砷和水重量比为1:2),然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林(收率98.1%,纯度99.5%)。

[0041] 实施例2

[0042] 制备阿司匹林,具体步骤如下:

[0043] (1) 制备水杨酸:

[0044] 在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;

[0045] 将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的异丁醇和乙醚的混合溶剂中(异丁醇和乙醚重量比为2:1),然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸(收率91.6%,纯度98.9%);

[0046] (2) 制备阿司匹林

[0047] 在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥后,得到阿司匹林粗品;

[0048] 将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的二甲基亚砷和水的混合溶剂中

(二甲基亚砷和水重量比为1:2),然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林(收率97.5%,纯度99.1%)。

[0049] 实施例3

[0050] 制备阿司匹林,具体步骤如下:

[0051] (1) 制备水杨酸:

[0052] 在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;

[0053] 将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的异丁醇和乙醚的混合溶剂中(异丁醇和乙醚重量比为4:1),然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸(收率92.5%,纯度98.3%);

[0054] (2) 制备阿司匹林

[0055] 在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥后,得到阿司匹林粗品;

[0056] 将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的二甲基亚砷和水的混合溶剂中(二甲基亚砷和水重量比为1:2),然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林(收率97.8%,纯度99.1%)。

[0057] 实施例4

[0058] 制备阿司匹林,具体步骤如下:

[0059] (1) 制备水杨酸:

[0060] 在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;

[0061] 将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的异丁醇和乙醚的混合溶剂中(异丁醇和乙醚重量比为3:1),然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸(收率95.2%,纯度99.3%);

[0062] (2) 制备阿司匹林

[0063] 在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥后,得到阿司匹林粗品;

[0064] 将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的二甲基亚砷和水的混合溶剂中(二甲基亚砷和水重量比为1:1),然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林(收率96.5%,纯度98.1%)。

[0065] 实施例5

[0066] 制备阿司匹林,具体步骤如下:

[0067] (1) 制备水杨酸:

[0068] 在反应器中,依次加入100重量份的苯酚、120重量份的40重量%的氢氧化钠水溶液、和800重量份的辛醇,然后在0.1Mpa真空度、充分搅拌下,将反应体系升温至75℃开始反应,再缓慢匀速升温至130℃,反应时间控制为1小时;待温度达到130℃后,立即降温到70℃并通入干燥的CO₂进行羧化反应,反应温度为180℃,反应时间为7小时,停止反应,降温到80℃后,加入800重量份的去离子水,静置分相,将水相用硫酸酸化至pH值小于2,然后冰浴20分钟后,过滤并真空干燥,得到水杨酸粗品;

[0069] 将上述水杨酸粗品100重量份加入1000重量份的异丁醇和乙醚的混合溶剂中(异丁醇和乙醚重量比为3:1),然后升温至50℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得水杨酸(收率95.2%,纯度99.3%);

[0070] (2) 制备阿司匹林

[0071] 在反应器中,依次加入100重量份的上述步骤(1)制备得到的水杨酸、150重量份的乙酸酐、10重量份的酪氨酸,充分搅拌并在65℃下反应2小时后,向反应体系中加入30重量份的冰水,然后将反应体系置于冰水浴中冷却24小时,形成初步结晶固体,过滤并真空干燥后,得到阿司匹林粗品;

[0072] 将上述阿司匹林粗品100重量份加入1000重量份的二甲基亚砷和水的混合溶剂中(二甲基亚砷和水重量比为1:3),然后升温至80℃至溶液澄清,迅速冰浴并静置24小时后,析出晶体,过滤、真空干燥得阿司匹林(收率97.1%,纯度99.0%)。

[0073] 虽然以上描述了本公开的具体实施方案,但是本领域的技术人员应当理解,这些仅是举例说明,本公开的保护范围是由所附权利要求书限定的。本领域的技术人员在不背离本公开的原理和实质的前提下,可以对这些实施方案做出多种变更或修改,但这些变更和修改均落入本公开的保护范围。