



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113683584 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 23

(21) 申请号 202111107275.1

(22) 申请日 2021.09.22

(71) 申请人 无锡桑格尔生物科技有限公司

地址 214104 江苏省无锡市锡山区安镇街  
道尧矿信达大厦A栋607室

(72) 发明人 孙刚 孙宏伟 张玉芬 张立山

(74) 专利代理机构 北京酷爱智慧知识产权代理  
有限公司 11514

代理人 刘志刚

(51) Int. Cl.

C07D 295/32 (2006.01)

C07D 209/52 (2006.01)

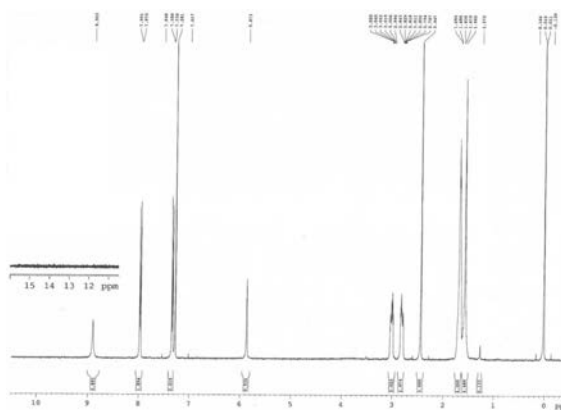
权利要求书1页 说明书4页 附图6页

### (54) 发明名称

一种磺酰脲类化合物的合成方法

### (57) 摘要

本发明公开了一种磺酰脲类化合物的合成方法,包括如下步骤:将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液;在氮气和/或惰性气体保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中进行反应;待反应结束,旋蒸去除溶剂、除杂,得到所述磺酰脲类化合物;本发明上述合成方法通过特定原料选择,能够在室温下制备得到磺酰脲类化合物,减少了能耗,同时,该合成方法操作简单,合成产物易于分离,而且产物纯度较高。



1. 一种磺酰脲类化合物的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:
  - (a) 将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液;
  - (b) 在氮气和/或惰性气体保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中进行反应;
  - (c) 待反应结束,旋蒸去除溶剂、除杂,得到所述磺酰脲类化合物。
2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述氨基化合物为1-氨基高哌啶或3-氨基-3-氮杂二环[3.3.0]辛烷。
3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物的摩尔比为1:(1.02~1.08)。
4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液的浓度为0.9~1.0mmol/ml;所述氨基化合物有机溶液的浓度为2~2.5mmol/ml。
5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述有机溶剂为二氯甲烷。
6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述反应为在室温条件下搅拌过夜。
7. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述除杂包括:  
向去除溶剂后的固体中加入甲醇并搅拌,过滤,再进行甲醇淋洗和真空干燥。
8. 根据权利要求7所述的合成方法,其特征在于,所述搅拌温度为50~70℃,时间为5~20min。

## 一种磺酰脲类化合物的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化合物合成技术领域,具体涉及一种磺酰脲类化合物的合成方法。

### 背景技术

[0002] 磺酰脲类药物是含有苯磺酰脲基本化学结构的一类降血糖药,如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特等,可用于治疗Ⅱ型糖尿病。

[0003] 格列齐特的现有制备方法包括对甲苯磺酰异氰酸酯与胍的缩合反应、对甲苯磺酰脲与胍的缩合反应、对甲苯磺酰胺与八氢环戊并[c]吡咯-2-异氰酸酯的缩合反应。上述缩合反应需要在甲苯等溶剂中加热回流,由于底物和目标产物的极性接近,不利于后处理过程的产物分离纯化;其它磺酰脲类药物的制备亦采用类似的工艺方法,存在同样的问题。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种磺酰脲类化合物的合成方法,该合成方法反应温度较低,操作简单,合成产物易于分离且纯度较高;此外,该合成方法避免了现有工艺中加热回流等工艺,以及解决了不利于分离纯化的问题。

[0005] 为了实现本发明的上述目的,特采用以下技术方案:

[0006] 本发明第一方面提供一种磺酰脲类化合物的合成方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0007] (a) 将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液;

[0008] (b) 在氮气和/或惰性气体保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中进行反应;

[0009] (c) 待反应结束,旋蒸去除溶剂、除杂,得到所述磺酰脲类化合物。

[0010] 优选地,所述氨基化合物为1-氨基高哌啶或3-氨基-3-氮杂二环[3.3.0]辛烷。

[0011] 优选地,所述对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物的摩尔比为1:(1.02~1.08)。

[0012] 优选地,所述对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液的浓度为0.9~1.0mmol/ml;所述氨基化合物有机溶液的浓度为2~2.5mmol/ml。

[0013] 优选地,所述有机溶剂为二氯甲烷。

[0014] 优选地,所述反应为在室温条件下搅拌过夜。

[0015] 优选地,所述除杂包括:

[0016] 向去除溶剂后的固体中加入甲醇并搅拌,过滤,再进行甲醇淋洗和真空干燥。

[0017] 优选地,所述搅拌温度为50~70℃,时间为5~20min。

[0018] 与现有技术相比,本发明的有益效果至少包括:

[0019] 本发明合成方法通过特定原料选择,能够在室温下制备得到磺酰脲类化合物,减少了能耗,同时,该合成方法操作简单,合成产物易于分离,而且产物纯度较高;此外,本发明合成方法避免了现有工艺中加热回流等工艺,以及解决了不利于分离纯化的问题。

## 附图说明

[0020] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。在所有附图中,类似的元件或部分一般由类似的附图标记标识。附图中,各元件或部分并不一定按照实际的比例绘制。

[0021] 图1为本发明实施例1中的妥拉磺脲的核磁共振谱图;

[0022] 图2为本发明实施例1中的妥拉磺脲的质谱图 (ESI-MS+);

[0023] 图3为本发明实施例1中的格列齐特的质谱图 (ESI-MS-);

[0024] 图4为本发明实施例4中的格列齐特的核磁共振谱图;

[0025] 图5为本发明实施例4中的格列齐特的质谱图 (ESI-MS+);

[0026] 图6为本发明实施例4中的格列齐特的质谱图 (ESI-MS-);

[0027] 图7为本发明实施例1中的妥拉磺脲的合成路线图;

[0028] 图8为本发明实施例4中的格列齐特的合成路线图。

## 具体实施方式

[0029] 下面将结合实施例对本发明技术方案的实施例进行详细的描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案,因此只作为示例,而不能以此来限制本发明的保护范围。

[0030] 需要注意的是,除非另有说明,本申请使用的技术术语或者科学术语应当为本发明所属领域技术人员所理解的通常意义。

[0031] 实施例1

[0032] 本实施例为一种磺酰脲类化合物(妥拉磺脲)的合成方法,如图7所示,该合成方法包括如下步骤:

[0033] (a)将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液,其中,对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物的摩尔比为1:1.05;氨基化合物为1-氨基高哌啶;对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液的浓度为0.95mmol/ml;氨基化合物有机溶液的浓度为2.1mmol/ml;有机溶剂为二氯甲烷;

[0034] (b)在氮气保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中并在室温条件下搅拌过夜;

[0035] (c)待反应结束,旋蒸去除溶剂,向去除溶剂后的固体中加入甲醇并在60℃下搅拌10min,过滤,再采用甲醇淋洗、真空干燥,得到妥拉磺脲。

[0036] 计算上述制备妥拉磺脲的产率为77%;

[0037] 对上述得到的妥拉磺脲进行核磁共振氢谱检测和电喷雾质谱分析;其中,核磁共振氢谱如图1所示,电喷雾质谱如图2~3所示;

[0038] 由图1~3可知:

[0039]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$ 1.58-1.62 (m, 4Hs,  $\text{CH}_2$ ), 1.64-1.68 (m, 4Hs,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (s, 3Hs, p- $\text{CH}_3$ ), 2.79-2.84 (m, 2Hs,  $\text{CH}_2$ ), 2.99-3.05 (m, 2Hs,  $\text{CH}_2$ ), 5.87 (s, 1H, NH), 7.33-7.35 (m, 2Hs, m-CH of aromatic), 7.97-9.99 (m, 2Hs, o-CH of aromatic), 8.90 (s, 1H, NH) .

[0040] MS (+): 312.13 (M+1), 334.17 (M+Na), 366.17 (M+Na+ $\text{CH}_3\text{OH}$ )

[0041] MS (-): 310.13 (M-1)

[0042] Elementary analysis: C 53.95%, H 6.81%, N 13.41% (理论值 C 54.00%, H 6.80%, N 13.49%)。

[0043] 综上,对甲苯磺酰异氰酸酯和1-氨基高哌啶发生的亲核反应,得到目标产品妥拉磺脲,由于目标产品和副产品的理化性质差别较大,除去溶剂后,经过淬灭、过滤、淋洗简单的处理即可得到纯品,妥拉磺脲的纯度为99.5%,满足医药原料药的质量要求。

[0044] 实施例2

[0045] 本实施例为一种磺酰脲类化合物(妥拉磺脲)的合成方法,该合成方法包括如下步骤:

[0046] (a)将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液,其中,对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物的摩尔比为1:1.08;氨基化合物为1-氨基高哌啶;对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液的浓度为1.0mmol/ml;氨基化合物有机溶液的浓度为2mmol/ml;有机溶剂为二氯甲烷;

[0047] (b)在氮气和/或惰性气体保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中并在室温条件下搅拌过夜;

[0048] (c)待反应结束,旋蒸去除溶剂,向去除溶剂后的固体中加入甲醇并在70℃下搅拌5min,过滤,再采用甲醇淋洗、真空干燥,得到妥拉磺脲。

[0049] 按照实施例1中的方法计算上述制备妥拉磺脲的产率为73%,纯度为99.4%。

[0050] 实施例3

[0051] 本实施例为一种磺酰脲类化合物(妥拉磺脲)的合成方法,该合成方法包括如下步骤:

[0052] (a)将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液,其中,对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物的摩尔比为1:1.02;氨基化合物为1-氨基高哌啶;对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液的浓度为0.9mmol/ml;氨基化合物有机溶液的浓度为2.5mmol/ml;有机溶剂为二氯甲烷;

[0053] (b)在氮气和/或惰性气体保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中并在室温条件下搅拌过夜;

[0054] (c)待反应结束,旋蒸去除溶剂,向去除溶剂后的固体中加入甲醇并在50℃下搅拌20min,过滤,再采用甲醇淋洗、真空干燥,得到磺酰脲类化合物。

[0055] 按照实施例1中的方法计算上述制备妥拉磺脲的产率为69%,纯度为99.2%。

[0056] 实施例4

[0057] 本实施例为一种磺酰脲类化合物(格列齐特)的合成方法,如图8所示,该合成方法包括如下步骤:

[0058] (a)将对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物分别溶于有机溶剂中,得到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液和氨基化合物有机溶液,其中,对甲苯磺酰异氰酸酯和氨基化合物的摩尔比为1:1.05;氨基化合物为3-氨基-3-氮杂二环[3.3.0]辛烷;对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液的浓度为0.95mmol/ml;氨基化合物有机溶液的浓度为2.1mmol/ml;有机溶剂为二氯甲烷;

[0059] (b)在氮气和/或惰性气体保护下,将氨基化合物有机溶液滴加到对甲苯磺酰异氰酸酯有机溶液中并在室温条件下搅拌过夜;

[0060] (c) 待反应结束,旋蒸去除溶剂,向去除溶剂后的固体中加入甲醇并在60℃下搅拌10min,过滤,再采用甲醇淋洗、真空干燥,得到格列齐特。

[0061] 计算上述制备格列齐特的产率为80%;

[0062] 对上述得到的妥拉磺脲进行核磁共振氢谱检测和电喷雾质谱分析;其中,核磁共振氢谱如图4所示,电喷雾质谱如图5~6所示;

[0063] 由图4~6可知:

[0064]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$ 1.45-1.69 (m, 6Hs,  $\text{CH}, \text{CH}_2$ ), 1.96-1.99 (m, 2Hs,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (s, 3Hs,  $\text{p-CH}_3$ ), 2.56-2.59 (m, 2Hs,  $\text{CH}_2$ ), 2.85-2.87 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32-3.34 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.40-5.45 (2s, 1H, NH), 7.33-7.36 (m, 2Hs, m-CH of aromatic), 7.97-9.99 (m, 2Hs, o-CH of aromatic), 8.67-8.84 (2s, 1H, NH).

[0065] MS (+): 324.31 (M+1), 378.39 (M+Na+ $\text{CH}_3\text{OH}$ )

[0066] MS (-): 322.42 (M-1)

[0067] Elementary analysis: C 55.66%, H 6.59%, N 12.90% (理论值C 55.71%, H 6.55%, N 12.99%)。

[0068] 综上,对甲苯磺酰异氰酸酯和3-氨基-3-氮杂二环[3.3.0]辛烷发生的亲核反应,得到目标产品格列齐特。由于目标产品和副产品的理化性质差别较大,除去溶剂后,经过淬灭、过滤、淋洗简单的处理即可得到纯品;格列齐特的纯度为99.6%,满足医药原料药的质量要求。

[0069] 本发明上述合成方法通过特定原料选择,能够在室温下制备得到磺酰脲类化合物,减少了能耗,同时,该合成方法操作简单,合成产物易于分离,而且产物纯度较高。

[0070] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围,其均应涵盖在本发明的权利要求和说明书的范围当中。

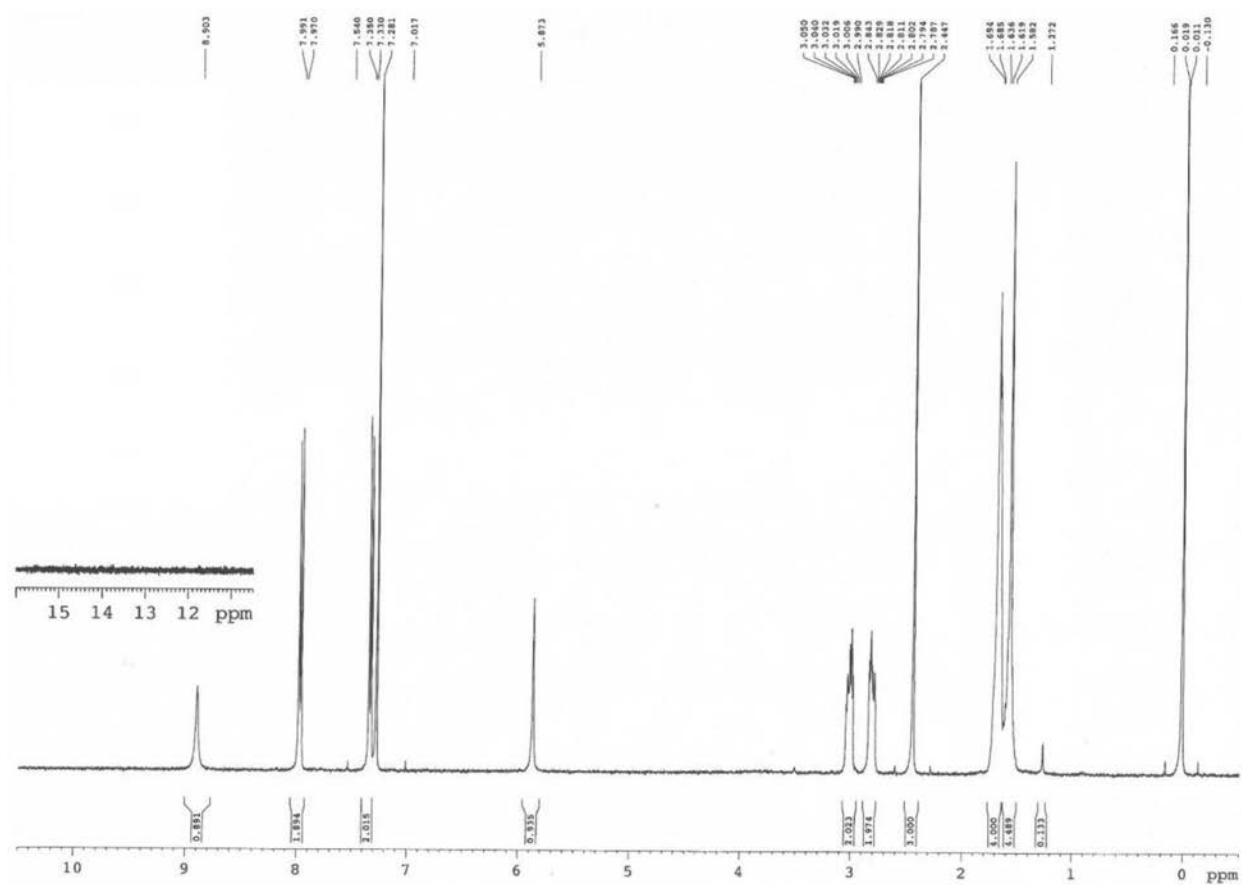


图1

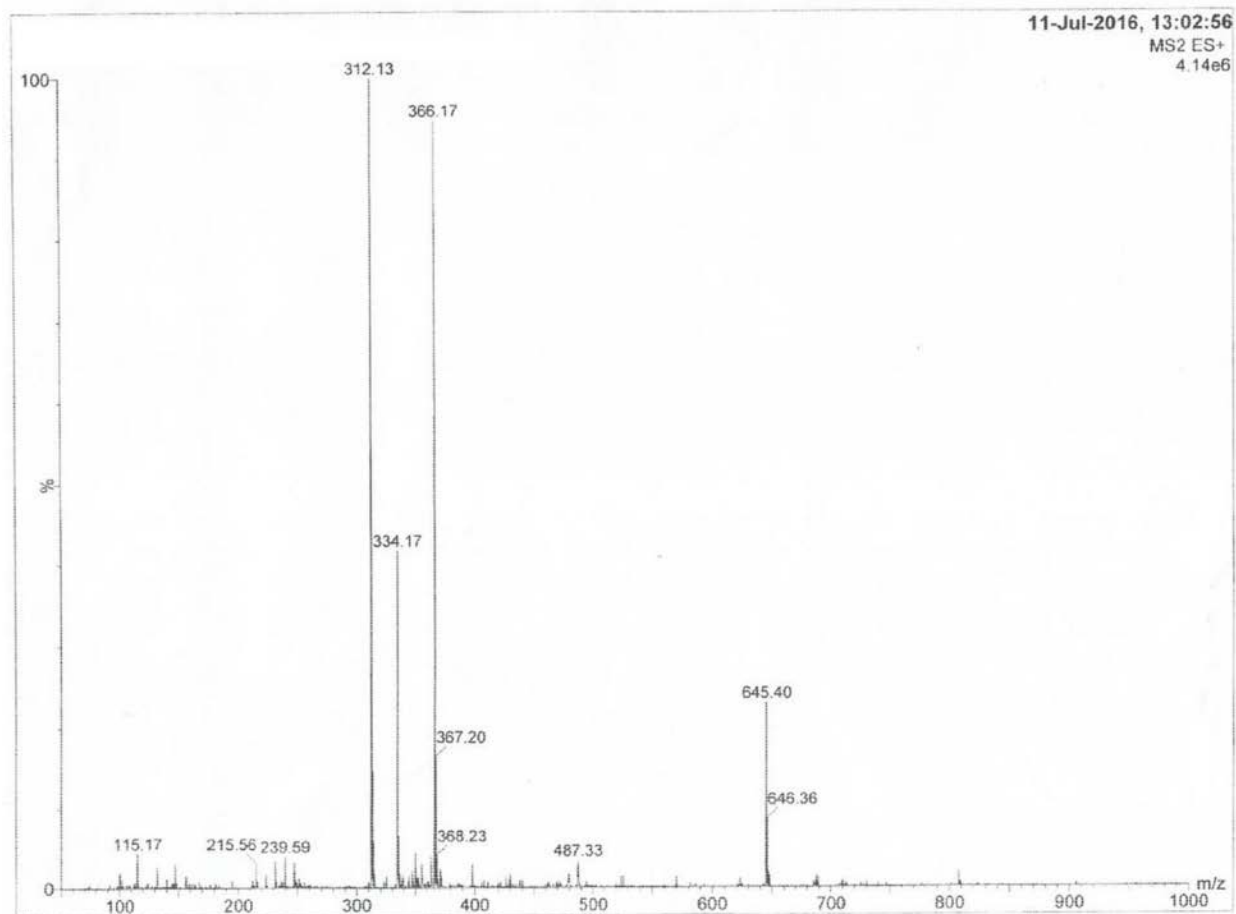


图2



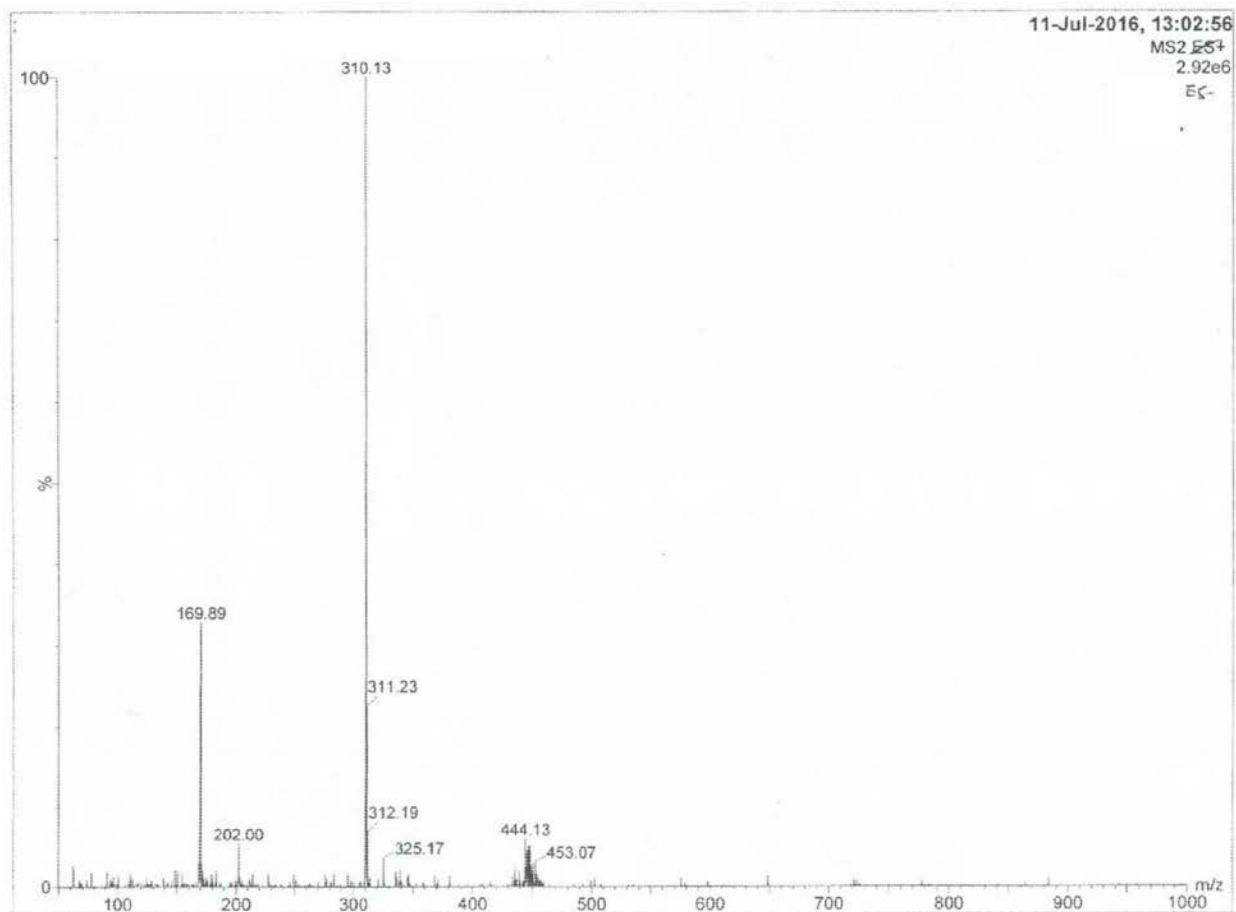


图3

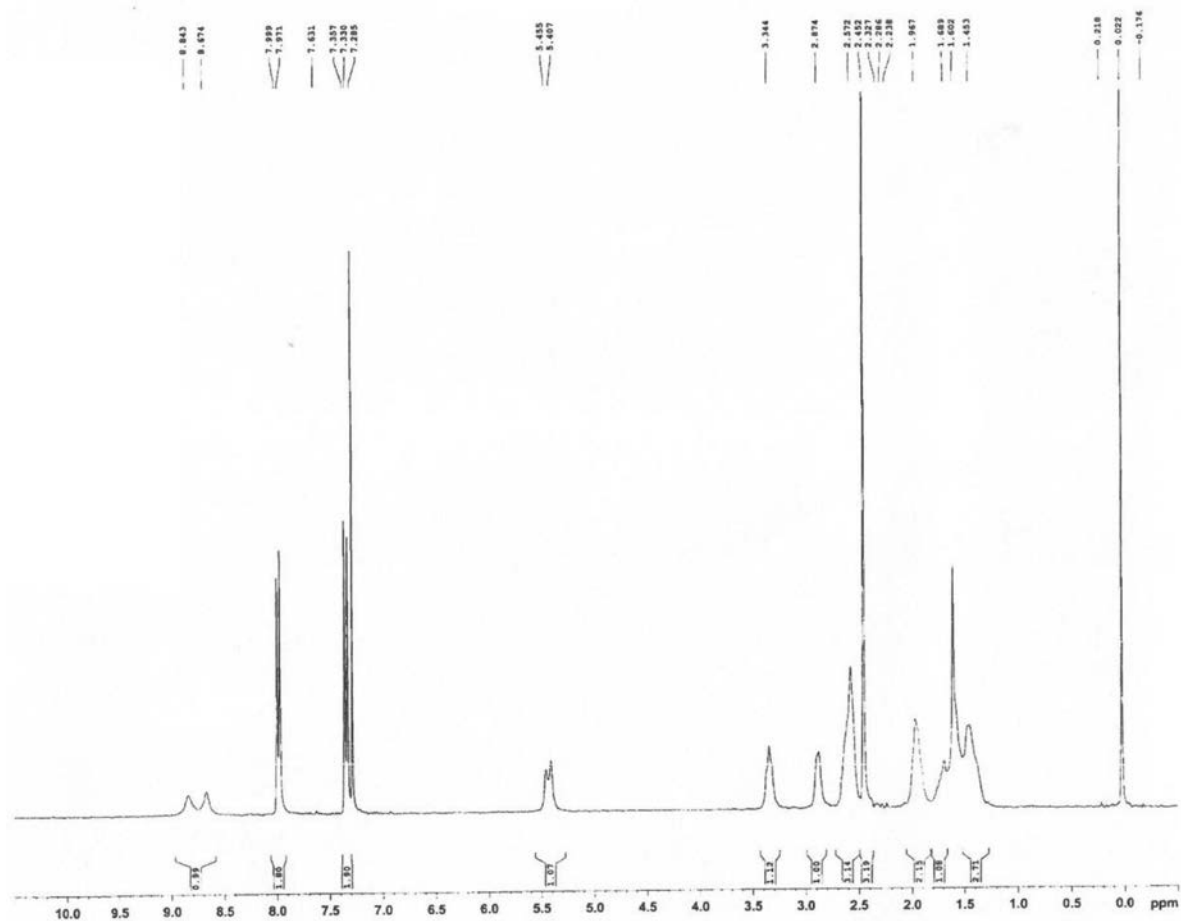


图4

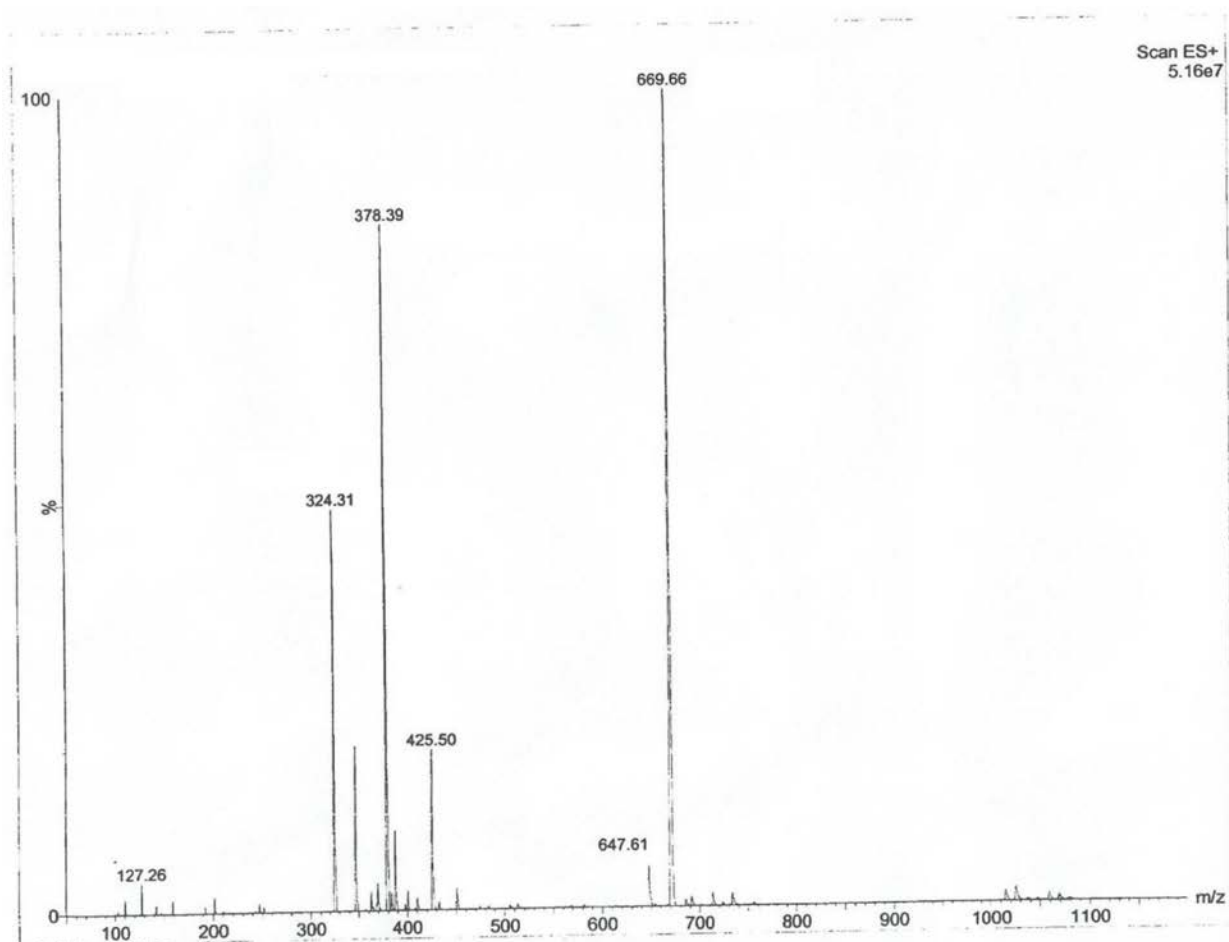


图5

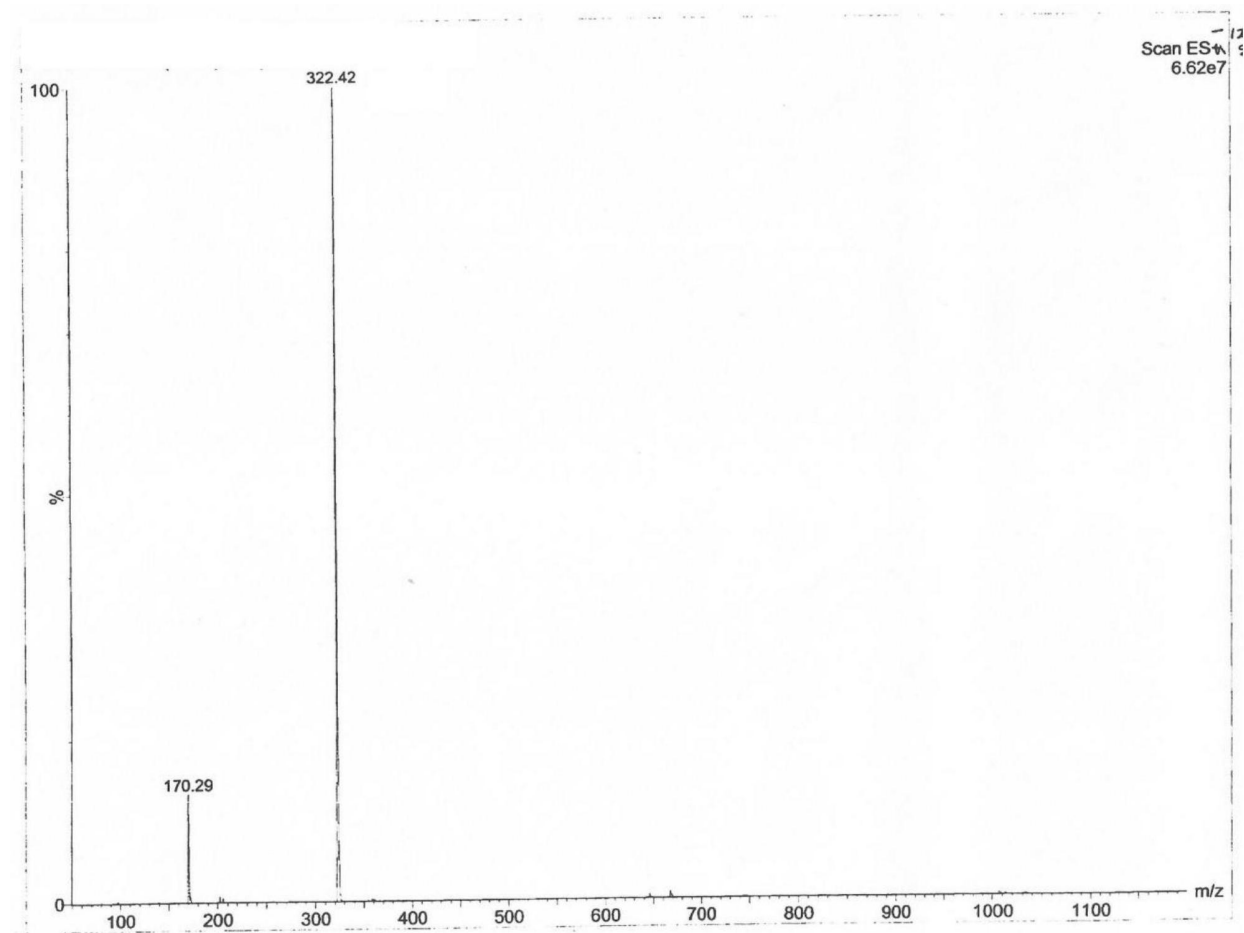


图6

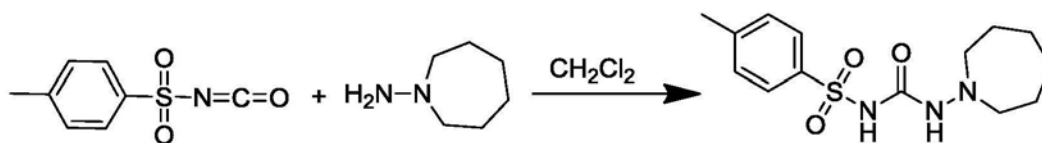


图7

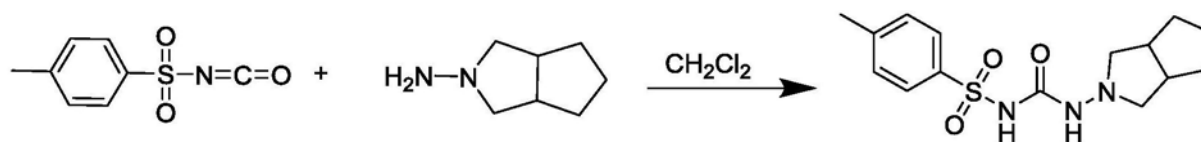


图8