



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107721901 A

(43)申请公布日 2018.02.23

(21)申请号 201711110381.9

(22)申请日 2017.11.12

(71)申请人 刘磊

地址 225200 江苏省扬州市江都区经济开发
区三江大道1号江苏天和制药有限公司

(72)发明人 刘磊 赵云德 陈龙 黄正帅
孙浩

(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理
有限公司 11467

代理人 冯燕平

(51)Int. Cl.

C07D 209/34(2006.01)

C07C 227/22(2006.01)

C07C 229/42(2006.01)

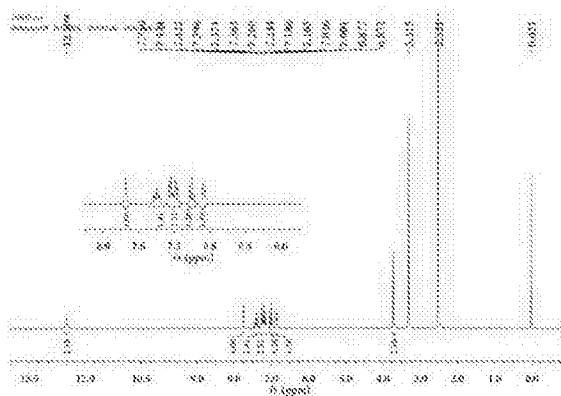
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,属于非甾体抗炎药的生产技术领域;本发明首先以路易斯酸、二氯苯、2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺一定条件下合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮;然后以1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮、碱和水为原料一定条件下合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸;本发明所制备的产品纯度达到98%以上,收率可达90.22%;本发明的制备方法,操作简单,避免了繁琐的精制过程,耗能低,绿色环保,有望应用于工业生产中。



1. 一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮:

在氮气保护下,反应瓶中加入一定量的路易斯酸和溶剂,室温搅拌一段时间后,慢慢加入2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,一定的温度,反应一段时间;反应液降至一定温度后,将反应液倾倒入冰水混合物中进行冰解,过滤,得到的固体产物用水洗涤后,再用正己烷洗涤,干燥,得到1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮;

(2) 合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸:

反应瓶中加入一定量的溶剂和碱,再加入一定量的1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,升至一定温度,反应一段时间,将反应液降至一定温度后,用盐酸调节反应液pH至一定值,过滤,得到的固体产物用水洗涤,烘干,得到2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸。

2. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述溶剂为二氯苯;所述路易斯酸为三氟化硼、三氯化铝、三氯化铁或五氟化铋。

3. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述路易斯酸与2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺的摩尔比为1~3:1。

4. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述室温搅拌的时间为30min。

5. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述反应温度为140~160℃,反应时间为5~10 h。

6. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述反应液降至的温度为50℃以下。

7. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述溶剂为水或水与醇的混合溶液;所述水与醇的混合溶液中水与醇的质量比为600:60~200;所述醇为甲醇或乙醇;所述碱为氢氧化钠或氢氧化钾,所述的醇为甲醇或乙醇。

8. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述碱与1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮的摩尔比为1~3:1。

9. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,反应温度为80~100℃,反应时间为5~10h。

10. 根据权利要求1所述的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,反应液降至的温度为60℃以下;反应液调节后的pH值为3~4。

一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,属于非甾体抗炎药的生产技术领域。

背景技术

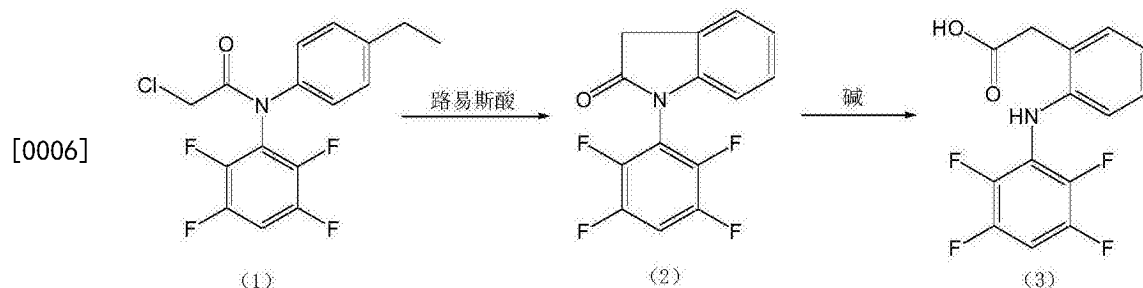
[0002] 罗本考昔(Robenacoxib),化学名称:2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)-5-乙基苯基]乙酸,是一种用来缓解疼痛,主要用于关节炎治疗的非甾体抗炎药物,与其它非甾体抗炎药(例如布洛芬和萘普生)相比,罗本考昔有较少的胃肠道不良反应,具有更低的胃肠溃疡和出血的风险,也是唯一被证明的有较低的此类不良反应发生率的非甾体抗炎药。

[0003] 2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸与罗本考昔结构类似,在合成Robenacoxib的过程中很容易产生杂质2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸,而且通过一般的重结晶等精制方法很难将其从Robenacoxib中去除或者控制在很小的范围之内,研究2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的合成方法成为控制Robenacoxib质量控制的关键,对于研究罗本考昔的合成过程及质量控制具有指导意义,并为罗本考昔的质量研究提供了杂质控制的思路。

发明内容

[0004] 本发明提供了一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法。

[0005] 本发明制备2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的反应式如下:



[0007] 其中,化合物(1)为2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,化合物(2)为1-(2,3,5,6-四氟苯基)吲哚-2-酮,化合物(3)为2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸。

[0008] 具体地说,在本发明的实施方案中包括以下步骤:

[0009] (1) 合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吲哚-2-酮:

[0010] 在氮气保护下,反应瓶中加入一定量的路易斯酸和溶剂,室温搅拌一段时间后,慢慢加入2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,一定的温度,反应一段时间;反应液降至一定温度后,将反应液倾倒入冰水混合物中进行冰解,过滤,得到的固体产物用水洗涤后,再用正己烷洗涤,干燥,得到1-(2,3,5,6-四氟苯基)吲哚-2-酮;

[0011] (2) 合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸:

[0012] 反应瓶中加入一定量的溶剂和碱,再加入一定量的1-(2,3,5,6-四氟苯基)吲哚-

2-酮,升至一定温度,反应一段时间,将反应液降至一定温度后,用盐酸调节反应液pH至一定值,过滤,得到的固体产物用水洗涤,烘干,得到2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸。

[0013] 其中步骤(1)中,所述溶剂为二氯苯;所述路易斯酸为三氟化硼、三氯化铝、三氯化铁或五氟化铋;所述路易斯酸与2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺的摩尔比为1~3:1;室温搅拌的时间为30min;反应温度为140~160℃,反应时间为5~10h;反应液降至的温度为50℃以下;

[0014] 其中步骤(2)中,所述溶剂为水或水与醇的混合溶液;所述水与醇的混合溶液中水与醇的质量比为600:60~200;所述醇为甲醇或乙醇;所述碱为氢氧化钠或氢氧化钾;碱与1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮的摩尔比为1~3:1,反应温度为80~100℃,反应时间为5~10h;反应液降至的温度为60℃以下;反应液调节后的pH值为3~4。

[0015] 与现有技术相比较,本发明的优势在于:

[0016] 本发明提供了一种2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的制备方法,利用了傅克烃化反应的逆反应,在环合的过程中同时使乙基脱离苯环而得到2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸。本发明合成的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的纯度和收率较高,2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的纯度达到98%以上,收率可达90.22%。本发明的制备方法简单,避免了现有技术繁琐的制备过程,耗能低,绿色环保,同时为研究罗本考昔的合成及杂质的产生过程提供了依据。

附图说明

[0017] 图1为本发明制备得到的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的核磁氢谱。

具体实施方式

[0018] 下面结合具体实施例对本发明做进一步说明。

[0019] 实施例1:

[0020] (1)合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮:

[0021] 氮气保护下向500ml四口反应瓶中加入二氯苯230ml、三氯化铝0.4mol,室温搅拌30min,加入0.4mol 2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,然后升温至150℃,保温反应10h,反应结束;反应液降温至50℃,将反应液倒入到600g冰水中进行冰解,冰解结束后,将反应液进行过滤;得到的固体产物用大量的水洗涤后,再用适量的正己烷洗涤,烘干固体产物,得到100g 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,收率为87.80%。

[0022] (2)合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸:

[0023] 1L四口反应瓶中加入水600g、氢氧化钠0.6mol,再加入0.3mol 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,升温至100℃,保温反应8h;然后将反应液的温度降至60℃,用盐酸调节反应液的pH至3,过滤,将得到的固体产物用水洗涤,取出烘干得到96g 2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸,收率为90.22%。

[0024] 实施例2:

[0025] (1)合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮:

[0026] 氮气保护下向500ml四口反应瓶中加入二氯苯230ml、三氯化铁0.8mol,室温搅拌30min,加入0.4mol 2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,然后升温至160

℃,保温反应8h,反应结束;反应液降温至40℃将反应液倒入到大量冰水中进行冰解,冰解结束过滤,固体用大量水洗,最后用正己烷洗涤,滤干,固体干燥得到93g 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,收率81.65%。

[0027] (2) 合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸:

[0028] 1L四口反应瓶中加入水600g、氢氧化钾0.6mol,再加入0.3mol 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,升温至80℃保温反应10h,然后将反应液降温至50℃,用盐酸调节pH至3,过滤,得到的固体产物用水洗涤,取出烘干得80.44g 2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸,收率84%。

[0029] 实施例3:

[0030] (1) 合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮:

[0031] 氮气保护下向500ml四口反应瓶中加入二氯苯230ml、三氯化硼0.7mol,室温搅拌30min,加入0.4mol 2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,然后升温至155℃,保温反应5h,反应结束;反应液降温至30℃,将反应液倒入到大量冰水中进行冰解,冰解结束过滤,得到的固体产物用大量水洗,最后用正己烷洗涤,滤干,固体干燥得到91g 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,收率79.9%。

[0032] (2) 合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸:

[0033] 1L四口反应瓶中加入水600g、甲醇60g、氢氧化钾0.3mol,再加入0.3mol 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,升温至90℃保温反应6h,蒸除甲醇,然后反应液降温至50℃,用盐酸调节pH至4,过滤,得到的固体产物用水洗涤,取出烘干,得到90.85g 2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸,收率94.87%。

[0034] 实施例4:

[0035] (1) 合成1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮:

[0036] 氮气保护下向500ml四口反应瓶中加入二氯苯230ml、五氟化铋1.2mol,室温搅拌30min,加入0.4mol 2-氯-N-(4-乙基苯基)-N-(2,3,5,6-四氟苯基)乙酰胺,然后升温至140℃,保温反应6h,反应结束;反应液降温至50℃,将反应液倒入到大量冰水中进行冰解,冰解结束过滤,得到的固体产物用大量水洗,最后用正己烷洗涤,滤干,固体干燥,得到96.46g 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,收率84.71%。

[0037] (2) 合成2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸:

[0038] 1L四口反应瓶中加入水600g、乙醇200g、氢氧化钠0.9mol,再加入0.3mol 1-(2,3,5,6-四氟苯基)吡啶-2-酮,升温至90℃保温反应5h,蒸除乙醇,然后将反应液降温至50℃,用盐酸调节pH至4,过滤,得到的固体产物用水洗涤,取出烘干,得到91.65g 2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸,收率95.71%。

[0039] 图1为本发明制备得到的2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸的核磁氢谱。由图1可以确定,(d⁶-DMSO):3.750(s,2H)归属为亚甲基氢,6.8~7.5(6H)归属为两个苯环上的氢,7.750(s,H)归属为氨基氢,12.509(s,H)归属为羧酸羟基氢。由以上核磁氢谱分析,可以得出本发明制备得到的物质即为2-[2-(2,3,5,6-四氟苯胺基)苯基]乙酸。

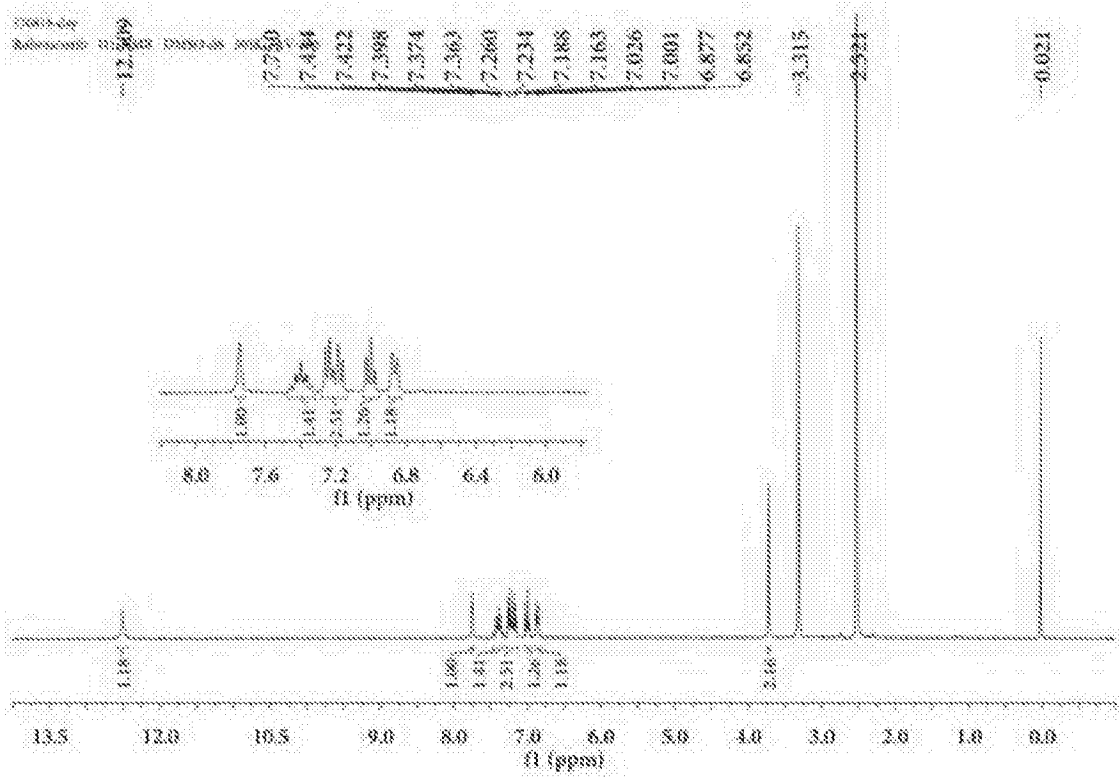


图1