



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102442944 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 01

(21) 申请号 201110417449. 4

(22) 申请日 2011. 12. 14

(73) 专利权人 齐鲁动物保健品有限公司

地址 250108 山东省济南市历城区工业北路
243 号

专利权人 齐鲁晟华制药有限公司

(72) 发明人 朱安国 方明峰 宁述群 刘全才
孔梅 吴连勇

(74) 专利代理机构 山东济南齐鲁科技专利事务
所有限公司 37108

代理人 宋永丽

(51) Int. Cl.

C07D 213/803(2006. 01)

C07D 213/80(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5484931 A, 1996. 01. 16, 说明书第 8-9
栏.

费学宁 等. 溴胺酸 Ullmann 缩合反应工
艺. 《应用化学》. 2007, 第 24 卷 (第 10 期), 第
1136-1139 页.

A. W. Thomas, et. al.. Modern Synthetic
Methods for Copper-Mediated C(aryl)-O,
C(aryl)-N, and C(aryl)-S Bond Formation.
《Angew. Chem. Int. Ed.》. 2003, 第 42 卷第
5400-5449 页.

Rabin Jaouhari, et. al.. Improved Process
for the Preparation of 2-Methyl-3-trifluoro
methylaniline: A Versatile Intermediate for
Flunixin Synthesis. 《Heterocycles》. 1994, 第
38 卷 (第 10 期), 第 2243-2246 页.

审查员 朱洁

权利要求书1页 说明书3页

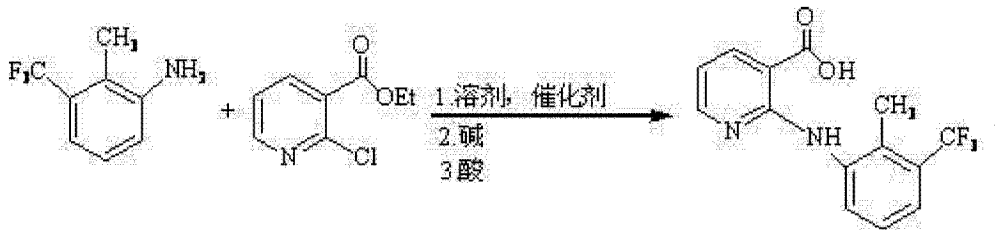
(54) 发明名称

一种氟尼辛的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种氟尼辛的制备方法, 采用
2- 甲基 -3- 三氟甲基苯胺和 2- 氯烟酸乙酯为原
料, 聚乙二醇或乙二醇为溶剂, 碘化亚铜、对甲基
苯磺酸为催化剂, 在加热至 80℃ -100℃、搅拌条
件下反应, 反应完毕后加入碱的水溶液, 水解后用
酸调 pH 值小于 5, 抽滤, 滤饼用乙醇洗涤, 洗涤后
抽滤、减压、干燥后得到氟尼辛。本发明所述的方
法还具有无需减压蒸馏、副产物极少等优点。用本
发明方法制备的氟尼辛的收率达到了 90% 左右,
纯度大于 99%, 并特别适合于工业化生产, 从而降
低生产成本, 提高收率。

1. 一种氟尼辛的制备方法,其特征在于:采用 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯为原料,聚乙二醇或乙二醇为溶剂,碘化亚铜、对甲基苯磺酸为催化剂,在加热至 80℃-100℃、搅拌条件下反应,反应完毕后加入碱的水溶液,水解后用酸调 pH 值小于 5,抽滤,滤饼用乙醇洗涤,洗涤后抽滤、减压、干燥后得到氟尼辛,其中,2-甲基-3-三氟甲基苯胺与 2-氯烟酸乙酯、碘化亚铜和对甲基苯磺酸的摩尔比为 1:1~1.5:0.001~0.005:0.001~0.005;碱水溶液的浓度为 10-50%;2-甲基-3-三氟甲基苯胺与溶剂的质量体积比为 1:2~6;上述制备方法的反应式为:



所述的 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯、碘化亚铜和对甲基苯磺酸的摩尔比为 1:1.01:0.002:0.002;所述的碱水溶液为氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液或氢氧化钾溶液中的任一种,碱水溶液的浓度为 20%;

其制备方法具体步骤如下:

①将 300L 聚乙二醇置入反应釜中,同时将 2-甲基-3-三氟甲基苯胺 100kg、2-氯烟酸乙酯 106kg、碘化亚铜 0.2kg、对甲基苯磺酸 0.18kg 置入反应釜中,加热至 85℃,反应 2 小时,反应完毕得到混合液;

②在步骤①的混合液中缓慢加入 500L 10% 氢氧化钾溶液,水解 2 小时,反应完毕后冷却至室温;

③采用盐酸调节步骤②中冷却至室温的液体,至 pH 值为 2,搅拌 1 小时后抽滤,滤饼用冷乙醇洗涤两次,每次冷乙醇的用量均为 200L,洗涤后抽滤、减压干燥得到 152kg 氟尼辛,收率 90%。

一种氟尼辛的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及禽药的制备方法,是一种氟尼辛葡甲胺的中间体氟尼辛的制备方法。

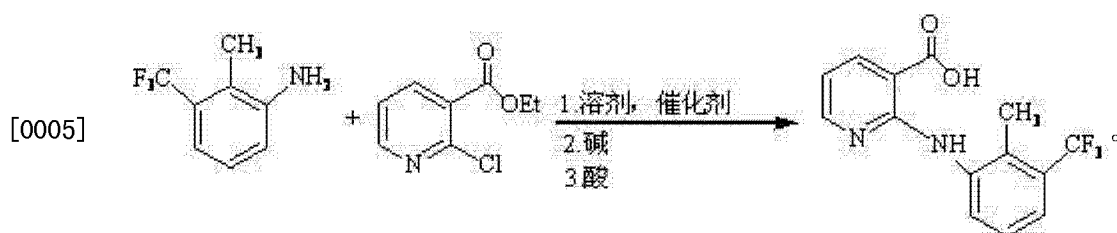
背景技术

[0002] 氟尼辛葡甲胺是动物专用非甾体类药物,主要通过抑制环氧化酶,减少前列腺素等炎性介质的生成而发挥解热,抗炎和镇痛作用。而氟尼辛是氟尼辛葡甲胺的关键中间体。由于氟尼辛做为原料主要由国外进口,导致用氟尼辛制备的氟尼辛葡甲胺制备成本较高,为此,本领域技术人员试图提供一种收率高、制备成本低的氟尼辛,以改变现有技术状况。目前,已获得的美国专利 US5248781 公开了一种氟尼辛的制备方法:以 2-氯烟酸乙酯和 2-甲基-3-三氟甲基苯胺为原料,无溶剂或二甲苯为溶剂的条件下加热到 200℃ 发生吡啶环上亲核取代得到氟尼辛。该方法反应温度高,收率低,有大量原料剩余,需要柱层析提纯。美国专利 US5484931 公开了一种氟尼辛的制备方法:以 2-氯烟酸和 2-甲基-3-三氟甲基苯胺为原料,以水为溶剂,对甲基苯磺酸为催化剂,100℃ 加热 24h 得到氟尼辛。该方法需要 2 倍摩尔量的 2-甲基-3-三氟甲基苯胺,成本较高,而且反应时间长,收率低。Heterocycles, 38(10), 2243-6 公开了一种氟尼辛的制备方法:以 2-氯烟酸乙酯和 2-甲基-3-三氟甲基苯胺为原料,在乙二醇中 165℃ 反应 6 小时得到氟尼辛乙酯。然后减压蒸出乙二醇,在甲醇中水解得到氟尼辛。该方法的缺点是反应分两步进行,反应温度高,而且需要减压蒸馏出沸点很高的乙二醇,对设备要求较高。随后的水解在甲醇中进行,反应时间长,后处理复杂,收率较低。

发明内容

[0003] 本发明的目的是,提供一种氟尼辛的制备方法,使它解决现有技术的不足,从而降低生产成本,提高收率。

[0004] 本发明为实现上述目的,通过以下技术方案实现:一种氟尼辛的制备方法,采用 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯为原料,聚乙二醇或乙二醇为溶剂,碘化亚铜、对甲基苯磺酸为催化剂,在加热至 80℃ -100℃、搅拌条件下反应,反应完毕后加入碱的水溶液,水解后用酸调 PH 值小于 5,抽滤,滤饼用乙醇洗涤,洗涤后抽滤、减压、干燥后得到氟尼辛,其中,2-甲基-3-三氟甲基苯胺与 2-氯烟酸乙酯、碘化亚铜和对甲基苯磺酸的摩尔比为 1:1 ~ 1.5:0.001 ~ 0.005:0.001 ~ 0.005;碱水溶液的浓度为 10-50%;2-甲基-3-三氟甲基苯胺与溶剂的质量体积比为 1:2 ~ 6;上述制备方法的反应式为:



[0006] 所述的 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯、碘化亚铜和对甲基苯磺酸的

摩尔比为 1:1.01:0.002:0.002。

[0007] 所述的碱水溶液为氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液或氢氧化钾溶液中的任一种，碱水溶液的浓度为 20%。

[0008] 本发明所述的一种氟尼辛的制备方法，优选的方案是：具体步骤如下：

[0009] ①将 300L 聚乙二醇置入反应釜中，同时将 2-甲基-3-三氟甲基苯胺 100kg、2-氯烟酸乙酯 106kg、碘化亚铜 0.2kg、对甲基苯磺酸 0.18Kg 置入反应釜中，加热至 85℃，反应 2 小时，反应完毕得到混合液；

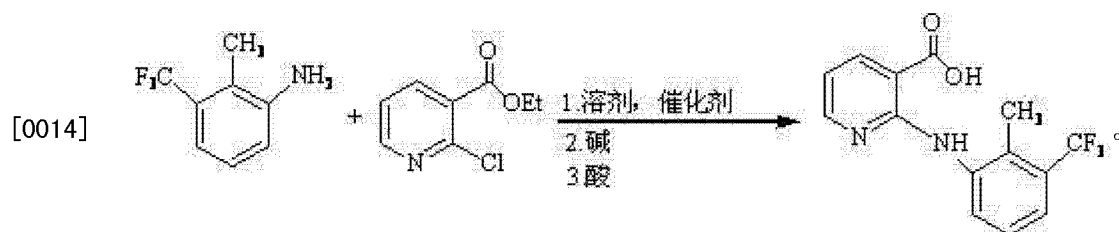
[0010] ②在步骤①的混合液中缓慢加入 250L 20% 氢氧化钾溶液，水解 2 小时，反应完毕后冷却至室温；

[0011] ③采用盐酸调节步骤②中冷却至室温的液体，至 PH 值为 2-3，搅拌 1 小时后抽滤，滤饼用冷乙醇洗涤两次，每次冷乙醇的用量均为 200L，洗涤后抽滤、减压干燥得到 152kg 氟尼辛。

[0012] 本发明所述的氟尼辛的制备方法，由于以 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯为原料，并采用了碘化亚铜及对甲基苯磺酸为催化剂，使整体制备方法中的反应温和，反应时间短，避免了强酸强碱反应时产生的不足，对设置要求不高，操作方便、简单，并可延长设备的使用寿命，降低了生产成本，同时由于 2-甲基-3-三氟甲基苯胺的用量相对较低，进一步降低了生产成本，使氟尼辛的生产成本低于现有技术的 40% 左右。本发明所述的方法中，所有物料均在一个反应釜中完成，从而简化了操作工序，并提高了生产安全性。本发明所述的方法还具有无需减压蒸馏、副产物极少等优点。用本发明方法制备的氟尼辛的收率达到了 90% 左右，纯度大于 99%，并特别适合于工业化生产。

具体实施方式

[0013] 本发明的氟尼辛的制备方法，采用 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯为原料，聚乙二醇或乙二醇为溶剂，碘化亚铜、对甲基苯磺酸为催化剂，在加热至 80℃-100℃、搅拌条件下反应，反应完毕后加入碱的水溶液，水解后用酸调 PH 值小于 5，抽滤，滤饼用乙醇洗涤，洗涤后抽滤、减压、干燥后得到氟尼辛，其中，2-甲基-3-三氟甲基苯胺与 2-氯烟酸乙酯、碘化亚铜和对甲基苯磺酸的摩尔比为 1:1 ~ 1.5:0.001 ~ 0.005:0.001 ~ 0.005；碱水溶液的浓度为 10-50%；2-甲基-3-三氟甲基苯胺与溶剂的质量体积比为 1:2 ~ 6；上述制备方法的反应式为：



[0015] 本发明所述的 2-甲基-3-三氟甲基苯胺和 2-氯烟酸乙酯、碘化亚铜和对甲基苯磺酸的摩尔比为 1:1.01:0.002:0.002。

[0016] 本发明所述的碱水溶液为氢氧化钠溶液、碳酸钠溶液或氢氧化钾溶液中的任一种，碱水溶液的浓度为 20%。

[0017] 实施例 1、一种氟尼辛的制备方法，具体步骤如下：

[0018] ①将 300L 聚乙二醇置入反应釜中,同时将 2-甲基-3-三氟甲基苯胺 100kg、2-氯烟酸乙酯 106kg、碘化亚铜 0.2kg、对甲基苯磺酸 0.18Kg 置入反应釜中,加热至 85℃,反应 2 小时,反应完毕得到混合液;

[0019] ②在步骤①的混合液中缓慢加入 500L 10% 氢氧化钾溶液,水解 2 小时,反应完毕后冷却至室温;

[0020] ③采用盐酸调节步骤②中冷却至室温的液体,至 PH 值为 2,搅拌 1 小时后抽滤,滤饼用冷乙醇洗涤两次,每次冷乙醇的用量均为 200L,洗涤后抽滤、减压干燥得到 152kg 氟尼辛,收率 90%,完全符合 EP6.0 检查标准。

[0021] 实施例 2、一种氟尼辛的制备方法,具体步骤如下:

[0022] ①将 200L 聚乙二醇置入反应釜中,同时将 2-甲基-3-三氟甲基苯胺 100kg、2-氯烟酸乙酯 106.6kg、碘化亚铜 0.2kg、对甲基苯磺酸 0.18Kg 置入反应釜中,加热至 100℃,反应 2 小时,反应完毕得到混合液;

[0023] ②在步骤①的混合液中缓慢加入 167L 30% 氢氧化钾溶液,水解 2 小时,反应完毕后冷却至室温;

[0024] ③采用盐酸调节步骤②中冷却至室温的液体,至 PH 值为 3,搅拌 1 小时后抽滤,滤饼用冷乙醇洗涤两次,每次冷乙醇的用量均为 200L,洗涤后抽滤、减压干燥得到 152kg 氟尼辛,收率 90%,完全符合 EP6.0 检查标准。

[0025] 实施例 3、一种氟尼辛的制备方法,具体步骤如下:

[0026] ①将 400L 聚乙二醇置入反应釜中,同时将 2-甲基-3-三氟甲基苯胺 100kg、2-氯烟酸乙酯 107.1kg、碘化亚铜 0.2kg、对甲基苯磺酸 0.18Kg 置入反应釜中,加热至 85℃,反应 3 小时,反应完毕得到混合液;

[0027] ②在步骤①的混合液中缓慢加入 88L 50% 氢氧化钾溶液,水解 2 小时,反应完毕后冷却至室温;

[0028] ③采用盐酸调节步骤②中冷却至室温的液体,至 PH 值为 2,搅拌 1 小时后抽滤,滤饼用冷乙醇洗涤两次,每次冷乙醇的用量均为 200L,洗涤后抽滤、减压干燥得到 150kg 氟尼辛,收率 89%,完全符合 EP6.0 检查标准。

[0029] 实施例 4、一种氟尼辛的制备方法,具体步骤如下:

[0030] ①将 600L 聚乙二醇置入反应釜中,同时将 2-甲基-3-三氟甲基苯胺 100kg、2-氯烟酸乙酯 106kg、碘化亚铜 0.2kg、对甲基苯磺酸 0.18Kg 置入反应釜中,加热至 100℃,反应 2 小时,反应完毕得到混合液;

[0031] ②在步骤①的混合液中缓慢加入 150L 20% 氢氧化钾溶液,水解 1 小时,反应完毕后冷却至室温;

[0032] ③采用盐酸调节步骤②中冷却至室温的液体,至 PH 值为 3,搅拌 1 小时后抽滤,滤饼用冷乙醇洗涤两次,每次冷乙醇的用量均为 200L,洗涤后抽滤、减压干燥得到 148kg 氟尼辛,收率 88%,完全符合 EP6.0 检查标准。