



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108383768 A

(43)申请公布日 2018.08.10

(21)申请号 201810328828.8

(22)申请日 2018.04.13

(71)申请人 江西博雅欣和制药有限公司  
地址 344000 江西省抚州市高新技术产业  
开发区高新六路333号

(72)发明人 谢西平 冷志 刘毅 殷清华  
张作芳 叶刚

(74)专利代理机构 南昌新天下专利商标代理有  
限公司 36115

代理人 李炳生

(51)Int.Cl.

C07D 207/38(2006.01)

A61K 31/4015(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

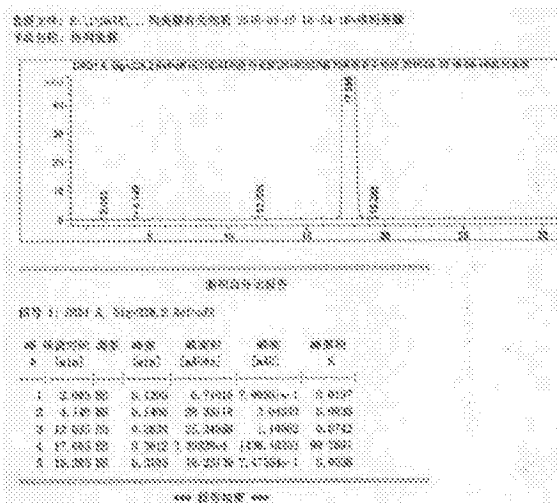
权利要求书3页 说明书6页 附图3页

(54)发明名称

一种格列美脲原料药合成工艺

(57)摘要

本发明公开了一种格列美脲原料药合成工艺,以化合物A:3-乙基-4-甲基-3-吡咯啉-2-酮和化合物B:2-苯乙基异氰酸酯为起始原料,其特征在于,中间体1的合成中,滤液套用使得中间体1的损失减少,提高了收率和生产效率;中间体2的合成中,采用氯代烃作溶剂,能大幅减少异构体杂质的产生,异构体杂质含量由8%左右降至0.5%以下,使后续工序纯化操作简单;格列美脲金属盐的合成中,采用乙腈作溶剂,使反应充分且时间大幅缩短,中间体3残留由原来的5-10%降至0.2%以下且溶剂回收率高。本发明工艺简单和安全、生产成本低,收率高、中间体和成品质量稳定,适宜工业化大生产和有较大社会经济环保效益的降血糖药物格列美脲合成工艺。



1. 一种格列美脲原料药合成工艺,以化合物A:3-乙基-4-甲基-3-吡咯啉-2-酮和化合物B:2-苯乙基异氰酸酯为起始原料,其特征在于,中间体(1)的合成中,滤液套用使得中间体(1)的损失减少,提高了收率和生产效率;中间体(2)的合成中,采用氯代烃作溶剂,能大幅减少异构体杂质的产生,异构体杂质含量由8%左右降至0.5%以下,使后续工序纯化操作简单;格列美脲金属盐的合成中,采用乙腈作溶剂,使反应充分且时间大幅缩短,中间体(3)残留由原来的5-10%降至0.2%以下且溶剂回收率高。

2. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺,其特征在于依序包括下述步骤:

第一步:加成I



①将3-乙基-4-甲基-3-吡咯啉-2-酮、2-苯乙基异氰酸酯、芳烃类溶剂加入反应釜中,升温回流反应,反应结束后,降至室温;

②过滤析出的固体,经干燥得中间体(1);

③所得滤液不经浓缩回收溶剂而直接投入下一批反应中;

第二步:磺化



①用卤代烃类惰性溶剂作反应溶剂,低温下将氯磺酸滴加入中间体(1)与惰性溶剂组成的混合液当中;

②氯磺酸滴加毕低温保温反应一段时间,再升至一定温度下使反应完全;

③反应结束,减压蒸馏回收溶剂;

④将反应混合物缓慢加入冷水中,过滤析出的白色固体,水洗后所得中间体2粗湿品直接投入下步氨化反应;

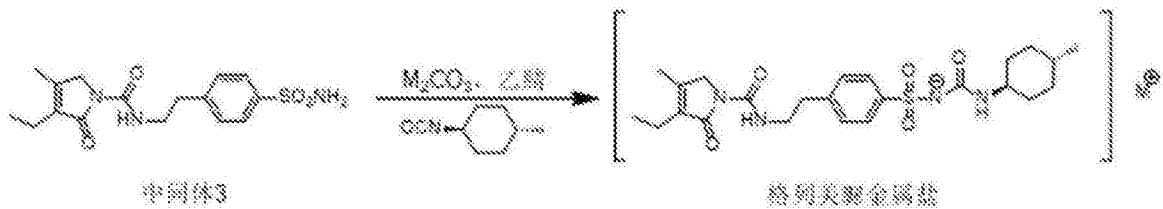
第三步:氨化



①将中间体(2)固体粗湿品投入一定温度的氨水和极性类溶剂组成的混合物中,直接进行固液非均相氨化反应;

②反应结束,过滤、水洗,所得中间体(3)粗湿品不经干燥直接用极性类溶剂进行重结晶,获得中间体(3)精品;

第四步:加成II



①用乙腈作反应溶剂,原料中间体(3)与对甲基环己基异氰酸酯在无机碱催化下进行反应;

②反应结束,过滤、水洗,所得格列美脲金属盐固体粗湿品进入下一步工序;

第五步:去除不溶物、酸化、精制



①将格列美脲金属盐固体粗湿品加入溶剂中升温溶解,过滤去除不溶物杂质,得到澄清的格列美脲金属盐溶液;

②再加入有机酸或无机酸酸化,调节 $\text{pH}=2\sim 3$ ,析出格列美脲粗品;

③粗品加入丙酮精制,过滤、干燥,得到格列美脲纯品。

3. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺,其特征在于:

所述的第一步中,化合物A与化合物B的投料摩尔比为 $1:1\sim 1.5$ ;

所述的第一步中,芳烃类溶剂为甲苯或二甲苯;

所述的第一步中,化合物A与甲苯的投料质量比为 $1:3\sim 5$ ;

所述的第一步中,反应温度为 $100\sim 150^{\circ}\text{C}$ ;

所述的第一步中,保温反应时间为 $1\sim 8$ 小时,优选 $2\sim 4$ 小时;

所述的第一步中,反应后过滤的滤液可直接套用到下一批反应,套用次数为 $1\sim 8$ ,优选 $5\sim 6$ 。

4. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺,其特征在于:

所述的第二步中,卤代烃类溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳,优选二氯甲烷;

所述的第二步中,氯磺酸与卤代烃类溶剂投料体积比为 $1:0.1\sim 10$ ,优选 $1:0.1\sim 1$ ;

所述的第二步中,中间体(1)与氯磺酸投料摩尔比为 $1:2\sim 10$ ,优选 $1:2\sim 4$ ;

所述的第二步中,氯磺酸滴加的时间为 $1\sim 4$ 小时,优选 $2\sim 3$ 小时;

所述的第二步中,初始反应温度为 $-10\sim 15^{\circ}\text{C}$ ,优选 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ ;

所述的第二步中,初始保温反应时间为 $0.5\sim 4$ 小时,优选 $0.5\sim 2$ 小时;

所述的第二步中,最终保温反应温度为 $20\sim 50^{\circ}\text{C}$ ,优选 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ ;

所述的第二步中,最终保温反应时间为 $0.5\sim 4$ 小时,优选 $1\sim 2$ 小时。

5. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺,其特征在于:

所述的第三步中,作为氨化反应溶剂的极性类溶剂为水、醇类、二氧六环、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等,优选水或醇类;

所述的第三步中,氨化反应使用的氨水质量浓度为 $20\sim 30\%$ ;

所述的第三步中,中间体(2)与氨水投料摩尔比为1:2~20,优选1:2~5;

所述的第三步中,氨化保温反应时间为1~8小时,优选2~4小时;

所述的第三步中,氨化反应温度为10~80℃,优选20~30℃;

所述的第三步中,重结晶所用的极性类溶剂为下列之一:醇类、二氧六环、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等,优选醇类;

所述的第三步中,重结晶所用溶剂与中间体3粗湿品的投料质量比为1:5~10;

所述的第三步中,重结晶反应温度为20~120℃,优选60~80℃;

所述的第三步中,重结晶保温反应时间为0.5~6小时,优选2~3小时。

6. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺,其特征在于:

所述的第四步中,反应所用的溶剂为乙腈;

所述的第四步中,中间体3精品与乙腈的投料质量比为1:3~8;

所述的第四步中,反应温度为20~120℃,优选70~90℃;

所述的第四步中,保温反应时间为1~8小时,优选5~6小时;

所述的第四步中,中间体(3)精品与对甲基环己基异氰酸酯投料摩尔比为1:1~2;

所述的第四步中,反应所用的无机碱为碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碱土金属氧化物等;

所述的第四步中,中间体(3)精品与无机碱投料摩尔比为1:1~3。

7. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺,其特征在于:

所述的第五步中,去除不溶物所用的溶剂为水、醇类、酮类、二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等,或者水与上述溶剂之一的混合溶剂;

所述的第五步中,去除不溶物溶解温度为20~120℃,优选70~90℃;

所述的第五步中,去除不溶物中格列美脲金属盐粗品与溶剂的质量比为1:3~30;

所述的第五步中,去除不溶物溶解时间为0.5~2小时,优选0.5~1小时;

所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化所用的酸包括有机酸或无机酸,如醋酸、磷酸、盐酸、硫酸,优选盐酸;

所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化所用的酸质量浓度为0.1~30%,优选0.5~5%;

所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化温度为20~90℃,优选20~30℃;

所述的第五步中,格列美脲粗品精制溶剂为醇类、酮类、四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺等单一溶剂或两种混合溶剂;

所述的第五步中,格列美脲粗品与精制溶剂的质量比为1:2~5;

所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化后所得格列美脲粗品精制温度为20~80℃;

所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化后所得格列美脲粗品精制保温时间为0.5~2小时。

8. 根据权利要求1所述的格列美脲原料药合成工艺制备的格列美脲原料药在降血糖药物格列美脲中的应用。

9. 一种口服的降血糖药物,其特征在于将上述得到格列美脲纯品通过使用传统技术和辅料,配制成适合口服的降血糖药物。

## 一种格列美脲原料药合成工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的格列美脲原料药合成工艺,属于药物合成技术领域。

### 背景技术

[0002] 格列美脲(glimepiride),一种新的磺酰脲类降糖药,最早由德国Hoechst公司开发,初期在德国上市,后来在瑞士、瑞典、丹麦等多个国家陆续上市,1995年获得美国FDA批准,2000年开始在中国多个厂家研制生产上市。与其他磺酰胺类药物相比,具有降糖作用强、服用剂量小、作用时间长、副作用小、安全可靠等优点。

[0003] 格列美脲的合成工艺专利文献报道有很多,如:山东化工2009,38(6):14-16,第一步经验证收率只有70%左右,其原因在于中间体1在甲苯中有一定溶解度;W02006103690将溶剂甲苯浓缩后加入正己烷进行析晶,收率虽达99.7%,但从放大生产考虑需增加一套回收溶剂设备和由此带来一定的人力、能耗成本。

[0004] 中国药物化学杂志2000,10(2):134-137、中国药科大学学报1999,30(3):163-165、CN103420891、US4379785、W02006103690等文献报道第二步磺化直接采用氯磺酸既作反应原料也作溶剂,由此产生较多间位异构体,中间体2纯度只有80-88%,增加后续工序纯化难度。

[0005] 在第三步氨化中,上述文献报道的反应时间长且反应温度高,造成中间体2的水解;另外氨水用量也很大,增加废水处理成本。中间体3粗品重结晶方法,但现有文献未见报道,W02006103690采用混合溶剂,回流后又需蒸出大部分的方法显得繁琐;山东化工2009,38(6):14-16报道采用95%乙醇重结晶两次,纯度才能达到99%。

[0006] 第四步加成2中,文献报道采用丙酮或者丙酮-甲苯混合溶剂,此方法反应时间长且反应不完全,生成粘稠的沉淀物,造成过滤困难。另外,丙酮为易燃易爆易挥发溶剂,不利于回收和安全操作。

[0007] 第五步去除不溶物操作中,山东化工2009,38(6):14-16、CN101671290、W02006103690都是先将格列美脲金属盐酸化、烘干后再采用甲醇作溶剂,利用格列美脲的弱酸性与氨或甲醇胺形成盐而溶解,过滤除不溶物,再用醋酸或盐酸酸化,此操作复杂且但容易造成产品夹杂较多无机盐,需用水洗涤多次才能除去。根据CN101486674进行操作,酸化时则会产生大量二氧化碳气体,易发生喷料事故,造成较大安全隐患。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于针对现有技术中的不足,提供一种工艺简单,安全可靠,收率高、中间体和成品质量稳定,适宜工业化大生产和有较大社会经济环保效益的降血糖药物格列美脲合成工艺。

[0009] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案实现:

[0010] 一种格列美脲原料药合成工艺,以化合物A:3-乙基-4-甲基-3-吡咯啉-2-酮和化合物B:2-苯乙基异氰酸酯为起始原料,中间体1的合成中,滤液套用使得中间体1的损失减

少,提高了收率和生产效率;中间体2的合成中,采用氯代烃作溶剂,能大幅减少异构体杂质的产生,异构体杂质含量由8%左右降至0.5%以下,中间体2纯度由80%左右提高至95%以上,使后续工序纯化操作简单;格列美脲金属盐的合成中,采用乙腈作溶剂,使反应充分且时间大幅缩短,中间体3残留由原来的5-10%降至0.2%以下且溶剂回收率高。

[0011] 进一步,依序包括下述步骤:

[0012] 第一步:加成I

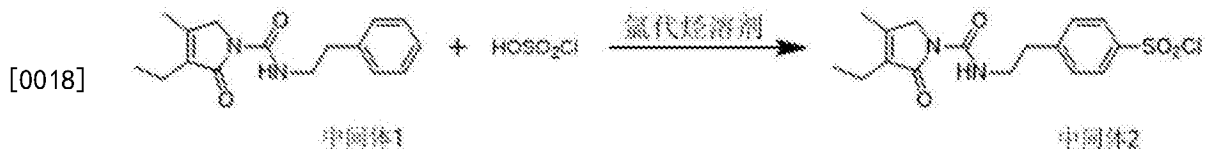


[0014] ①将3-乙基-4-甲基-3-吡咯啉-2-酮、2-苯乙基异氰酸酯、芳烃类溶剂加入反应釜中,升温回流反应,反应结束后,降至室温;

[0015] ②过滤析出的固体,经干燥得中间体1;

[0016] ③所得滤液不经浓缩回收溶剂而直接投入下一批反应中;

[0017] 第二步:磺化



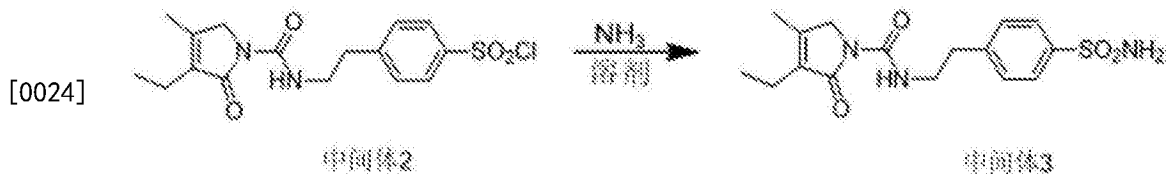
[0019] ①用卤代烃类惰性溶剂作反应溶剂,低温下将氯磺酸滴加入中间体1与惰性溶剂组成的混合液当中;

[0020] ②氯磺酸滴加毕低温保温反应一段时间,再升至一定温度下使反应完全;

[0021] ③反应结束,减压蒸馏回收溶剂;

[0022] ④将反应混合物缓慢加入冷水中,过滤析出的白色固体,水洗后所得中间体2粗湿品直接投入下步氨化反应;

[0023] 第三步:氨化

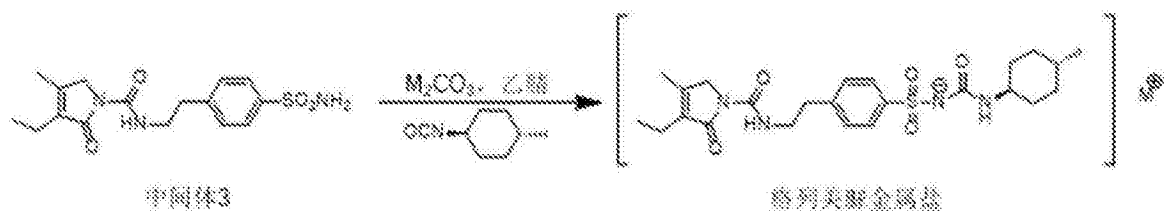


[0025] ①将中间体2固体粗湿品投入一定温度的氨水和极性类溶剂组成的混合物中,直接进行固液非均相氨化反应;

[0026] ②反应结束,过滤、水洗,所得中间体3粗湿品不经干燥直接用极性类溶剂进行重结晶,获得中间体3精品;

[0027] 第四步:加成II

[0028]



[0029] ①用乙腈作反应溶剂,原料中间体3与对甲基环己基异氰酸酯在无机碱催化下进行反应;

[0030] ②反应结束,过滤、水洗,所得格列美脲金属盐固体粗湿品进入下一步工序;

[0031] 第五步:去除不溶物、酸化、精制

[0032]



[0033] ①将格列美脲金属盐固体粗湿品加入溶剂中升温溶解,过滤去除不溶物杂质,得到澄清的格列美脲金属盐溶液;

[0034] ②再加入有机酸或无机酸酸化,调节pH=2-3,析出格列美脲粗品;

[0035] ③粗品加入丙酮精制,过滤、干燥,得到格列美脲纯品。

[0036] 进一步,所述的第一步中,化合物A与化合物B的投料摩尔比为1:1-1.5;

[0037] 进一步,所述的第一步中,芳烃类溶剂为甲苯或二甲苯;

[0038] 进一步,所述的第一步中,化合物A与甲苯的投料质量比为1:3-5;

[0039] 进一步,所述的第一步中,反应温度为100~150℃;

[0040] 进一步,所述的第一步中,保温反应时间为1~8小时,优选2~4小时;

[0041] 进一步,所述的第一步中,反应后过滤的滤液可直接套用到下一批反应,套用次数为1~8,优选5~6。

[0042] 第一步:加成I中,现有技术山东化工2009,38(6):14-16和W02006103690溶剂同样是采用甲苯,收率只有70%左右,或将溶剂甲苯浓缩后加入正己烷进行析晶,收率达99.7%。而本步骤技术中间体1收率85%-90%,将滤液直接套用下一批,重复上述操作,中间体1收率95~100%;滤液套用使得中间体1的损失减少,提高了收率和生产效率。

[0043] 进一步,所述的第二步中,卤代烃类溶剂为二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯化碳,优选二氯甲烷;

[0044] 进一步,所述的第二步中,氯磺酸与卤代烃类溶剂投料体积比为1:0.1~10,优选1:0.1~1;

[0045] 进一步,所述的第二步中,中间体1与氯磺酸投料摩尔比为1:2~10,优选1:2~4;

[0046] 进一步,所述的第二步中,氯磺酸滴加的时间为1~4小时,优选2~3小时;

[0047] 进一步,所述的第二步中,初始反应温度为-10~15℃,优选0~10℃;

[0048] 进一步,所述的第二步中,初始保温反应时间为0.5~4小时,优选1~2小时;

[0049] 进一步,所述的第二步中,最终保温反应温度为20~50℃,优选20~30℃;

[0050] 进一步,所述的第二步中,最终保温反应时间为0.5~4小时,优选1~2小时。

[0051] 第二步:磺化中,本步骤技术采用氯代烃作溶剂与现有采用氯磺酸既作溶剂也作反应原料技术相比,能大幅减少异构体杂质的产生,异构体杂质含量由5%左右降至0.5%左右,中间体2纯度由80%左右提高至95%以上,使后续工序纯化操作简单。

[0052] 进一步,所述的第三步中,作为氨化反应溶剂的极性类溶剂为水、醇类、二氧六环、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等,优选水或醇类;

- [0053] 进一步,所述的第三步中,氨化反应使用的氨水质量浓度为20~30%;
- [0054] 进一步,所述的第三步中,中间体2与氨水投料摩尔比为1:2~20,优选1:2~5;
- [0055] 进一步,所述的第三步中,氨化保温反应时间为1~8小时,优选2~4小时;
- [0056] 进一步,所述的第三步中,氨化反应温度为10~80℃,优选20~30℃;
- [0057] 进一步,所述的第三步中,重结晶所用的极性类溶剂为下列之一:醇类、二氧六环、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等,优选醇类;
- [0058] 进一步,所述的第三步中,重结晶所用溶剂与中间体3粗湿品的投料质量比为1:5~10;
- [0059] 进一步,所述的第三步中,重结晶反应温度为20~120℃,优选60~80℃;
- [0060] 进一步,所述的第三步中,重结晶保温反应时间为0.5~6小时,优选2~3小时。
- [0061] 第三步:氨化中,本步骤技术与现有技术相比,反应时间大大缩短且反应温度低,减少了中间体2的水解;并减少了氨水的使用量,降低了废水处理成本。
- [0062] 进一步,所述的第四步中,反应所用的溶剂为乙腈;
- [0063] 进一步,所述的第四步中,中间体3精品与乙腈的投料质量比为1:3~8;
- [0064] 进一步,所述的第四步中,反应温度为20~120℃,优选70~90℃;
- [0065] 进一步,所述的第四步中,保温反应时间为1~8小时,优选5~6小时;
- [0066] 进一步,所述的第四步中,中间体3精品与对甲基环己基异氰酸酯投料摩尔比为1:1~2;
- [0067] 进一步,所述的第四步中,反应所用的无机碱为碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐、碱土金属氧化物等;
- [0068] 进一步,所述的第四步中,中间体3精品与无机碱投料摩尔比为1:1~3。
- [0069] 第四步:加成2中,本步骤技术反应时间由原来的十几个小时缩短至6小时以内;反应较为彻底,中间体3残留由原来的5-10%降至0.2%以下,有利于后续格列美脲纯化操作。另外,丙酮为易燃易爆易挥发溶剂,不利于回收和安全操作。
- [0070] 进一步,所述的第五步中,去除不溶物所用的溶剂为水、醇类、酮类、二氧六环、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等,或者水与上述溶剂之一的混合溶剂;
- [0071] 进一步,所述的第五步中,去除不溶物溶解温度为20~120℃,优选70~90℃;
- [0072] 进一步,所述的第五步中,去除不溶物中格列美脲金属盐粗品与溶剂的质量比为1:3~30;
- [0073] 进一步,所述的第五步中,去除不溶物溶解时间为0.5~2小时,优选0.5~1小时;
- [0074] 进一步,所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化所用的酸包括有机酸或无机酸,如醋酸、磷酸、盐酸、硫酸;
- [0075] 进一步,所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化所用的酸质量浓度为0.1~30%,优选0.5~5%;
- [0076] 进一步,所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化温度为20~90℃,优选20~30℃;
- [0077] 进一步,所述的第五步中,格列美脲粗品精制溶剂为醇类、酮类、四氢呋喃、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺等单一溶剂或两种混合溶剂;
- [0078] 进一步,所述的第五步中,格列美脲粗品与精制溶剂的质量比为1:2~5;
- [0079] 进一步,所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化后所得格列美脲粗品精制温度为



20~80℃；

[0080] 进一步,所述的第五步中,格列美脲金属盐酸化后所得格列美脲粗品精制保温时间为0.5~2小时。

[0081] 进一步,所述的格列美脲原料药合成工艺制备的格列美脲原料药在降血糖药物格列美脲中的应用。

[0082] 进一步,一种口服的降血糖药物,将上述得到格列美脲纯品通过使用传统技术和辅料,配制成适合口服的降血糖药物。

[0083] 第五步:去除不溶物、酸化、精制中,本步骤技术与现有技术相比,操作简单和安全,格列美脲粗品中不易夹带无机盐。

[0084] 综上所述,本发明具有以下优点:

[0085] (1) 本发明提供了一种新的格列美脲原料药合成工艺。

[0086] 中间体1的合成中,滤液套用使得中间体1的损失减少,提高了收率和生产效率;

[0087] 中间体2的合成中,由于磺化反应是放热反应,采用氯代烃作溶剂与现有采用氯磺酸既作溶剂也作反应原料技术相比,能使反应热量及时扩散,避免局部过热,能大幅减少异构体杂质的产生,提高了反应的选择性,异构体杂质含量由8%左右降至0.5%以下,使后续工序纯化操作简单;

[0088] 中间体3的合成中,反应时间大大缩短且反应温度低,减少了中间体2的水解;并减少了氨水的使用量,降低了废水处理成本;

[0089] 格列美脲金属盐的合成中,充分利用乙腈作为非质子极性溶剂的特性,其极性比丙酮更高,更能使金属阳离子溶剂化,对金属无机盐的溶解能力更强,通过实验证明能促使碳酸钾更易夺取磺酰胺(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)与N相连的H,促使反应向正方向进行,反应速度加快,使反应由原来的十几个小时缩短至6小时以内且反应较为彻底,中间体3残留由原来的5-10%降至0.5%以下,有利于后续格列美脲纯化操作,并避免使用另易燃易爆易挥发溶剂,提高安全操作系数;

[0090] 格列美脲金属盐后处理中,操作也相对简单和安全,且格列美脲粗品中不易夹带无机盐。因此,上述第二步、第四步反应分别采用氯代烃和乙腈作溶剂的效果大大超过既往文献资料,令人惊叹。

[0091] (2) 本发明的化合物可以用来合成格列美脲,然后通过使用传统技术和辅料,配制成适合口服的降血糖药物。

[0092] (3) 本发明达到了发明目的即,克服了现有技术中的不足,提供一种工艺简单,安全可靠,收率高、中间体和成品质量稳定,适宜工业化大生产和有较大社会经济环保效益的降血糖药物格列美脲合成工艺。

## 附图说明

[0093] 图1是格列美脲成品HPLC谱图;

[0094] 图2是本发明格列美脲金属盐HPLC谱图;

[0095] 图3是本发明格列美脲粗品HPLC谱图。

## 具体实施方式

[0096] 下面结合具体实施例对本发明的技术方案做详细说明。

[0097] 第一步:加成I

[0098] 往50L玻璃反应釜中先后加入12kg甲苯、5.0kg化合物A、7.06kg化合物B;开启搅拌和加热,升温至120-130℃回流反应2小时;取样送HPLC中控;反应结束,降温至20-25℃,过滤;滤饼真空干燥得9.25kg固体中间体1,HPLC纯度>99%,摩尔收率85%。滤液直接套用到下一批加成I反应,重复上述操作,得10.33kg中间体1,HPLC纯度>99%,摩尔收率97%。

[0099] 第二步:磺化

[0100] 往100L玻璃反应釜中加入53.10kg二氯甲烷、10.23kg中间体1开启搅拌,降温冷却至-5-0℃,缓缓滴加氯磺酸17.58kg,2-3小时加完。加料完毕后,在0-10℃保温反应1小时,再升温至20-30℃保温反应2小时;取样进行TLC中控,反应完全后将反应混合物缓缓加至另一装有冷水的300L釜中进行淬灭,过滤、水洗,所得白色中间体2粗湿品直接投入下一步氨化工序。

[0101] 第三步:氨化

[0102] 往100L反应釜中依次加入甲醇38.0kg、工业氨水5.1kg;开启搅拌,在20-30℃加入上述中间体2粗湿品,并保温反应2h;取样HPLC中控,反应完全后过滤、水洗,所得白色中间体3粗湿品直接投入另一200L反应釜中,再加入甲醇110.0kg,升温至65-75℃,保温搅拌4h。降温至20-25℃,过滤、干燥得白色固体中间体3精制品8.47kg,HPLC纯度>99%,间位异构体杂质0.2%<,摩尔收率64%(以中间体1计)。

[0103] 第四步:加成2

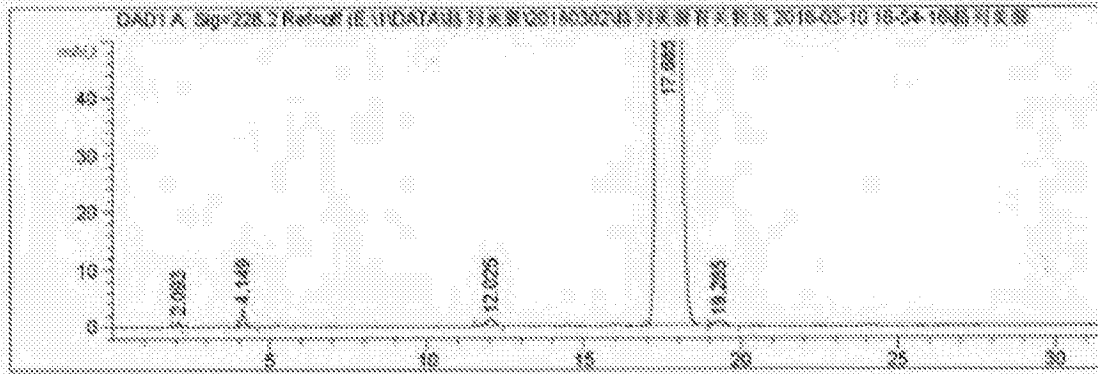
[0104] 往200L反应釜中依次加入乙腈67kg、中间体3精制品8.47kg、碳酸钾4.00kg,开启搅拌并升温至50-60℃,加入反式-4-甲基环己基异氰酸酯6.01kg,继续保温反应6h。取样HPLC中控,反应完全后过滤,水洗,所得格列美脲金属盐粗湿品投入下道去除不溶物工序。

[0105] 第五步:去除不溶物、酸化、精制

[0106] 往500L反应釜中加入上述格列美脲金属盐粗湿品及其10倍重量的纯化水,在70-75℃下搅拌4小时,热过滤,滤渣去废固处理站,滤液进入洁净区500L反应釜中,降温至20-25℃,滴加15%盐酸调节pH=1-2,过滤、水洗,所得格列美脲粗湿品用格列美脲粗湿品的5倍重量的丙酮进行回流精制,再降至室温,过滤、干燥得格列美脲成品,HPLC纯度>99.5%,摩尔收率80%(以中间体3精制品计)。

[0107] 上述实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对本发明的构思和保护范围进行限定,本发明的普通技术人员对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离技术方案的宗旨和范围,其均应涵盖在本发明的权利要求范围中。

数据文件: E:\1\DATA\... 列美腺有关物质 2018-03-10 18-34-18\列美腺  
 样品名称: 列美腺



面积百分比报告

序号 1: DATA\_01g\_228\_2 Ref:off

峰号	保留时间 [min]	峰宽 [min]	峰面积 [mAU*s]	峰高 [mAU]	峰面积 %
1	2.083	0.1268	8.71618	7.89331e-1	0.0197
2	4.148	0.1406	28.33118	3.64340	0.0833
3	12.025	0.2838	25.24958	1.18882	0.0742
4	17.085	0.3612	2.39328e4	1438.46253	99.7691
5	18.285	0.3105	18.23138	7.47554e-1	0.0536

\*\*\* 报告结束 \*\*\*

图1

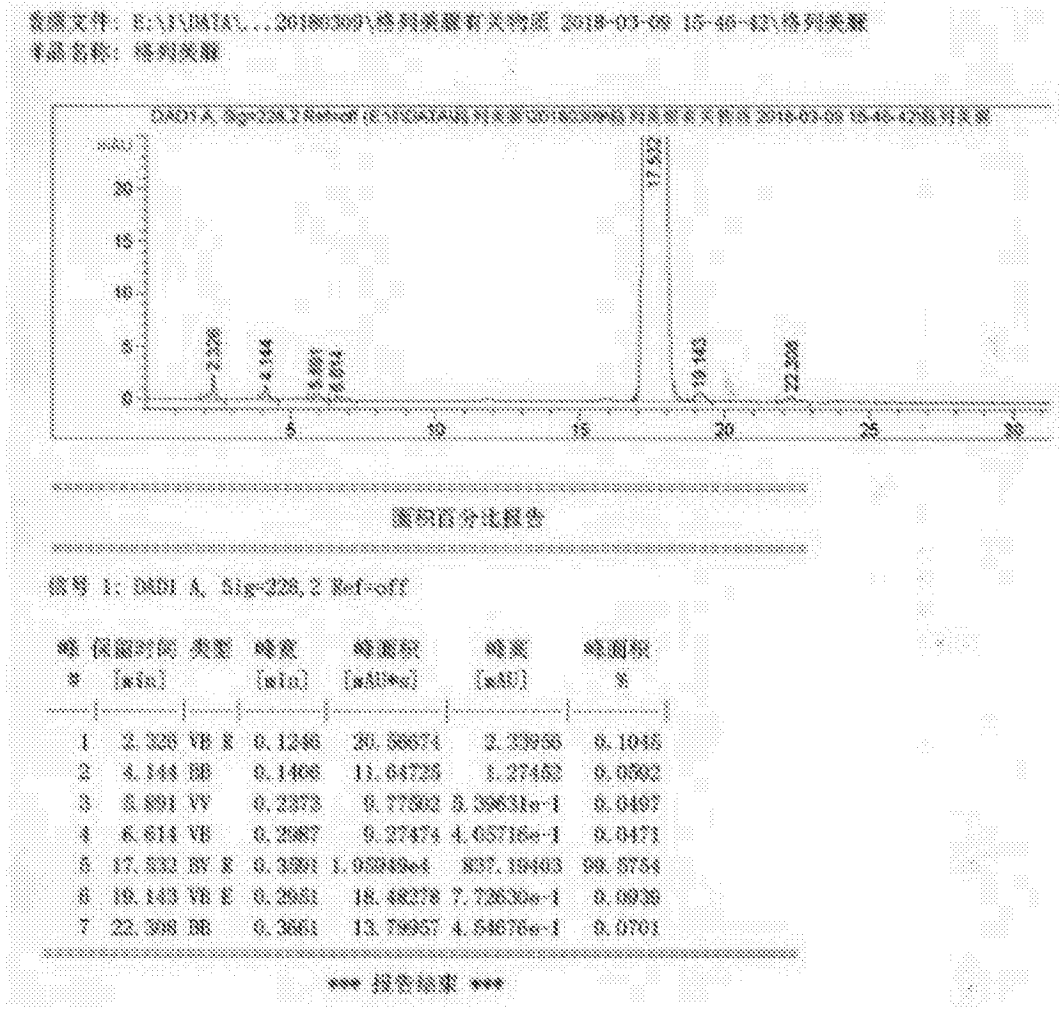


图2

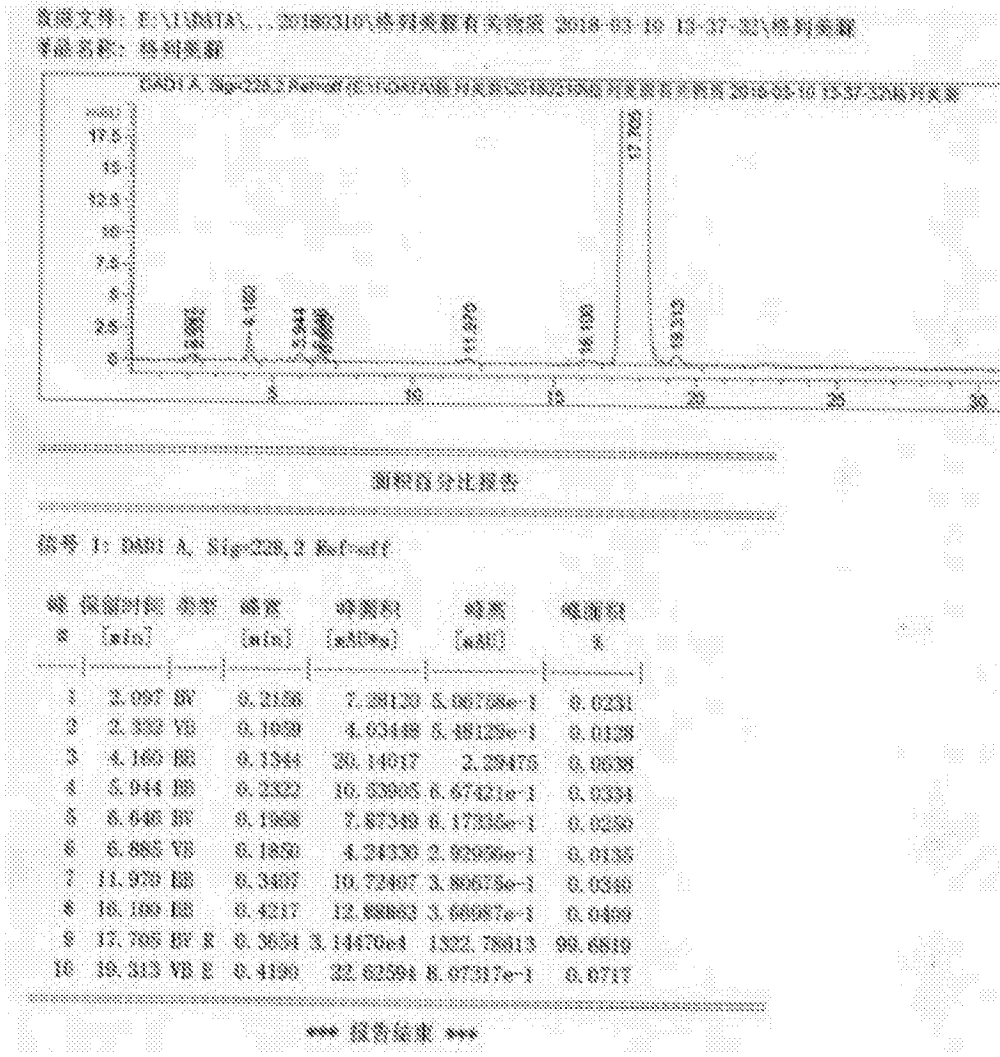


图3