



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103420891 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201310228829. 2

(22) 申请日 2013. 06. 09

(73) 专利权人 南通市华峰化工有限责任公司  
地址 226500 江苏省南通市如皋市石庄镇

(72) 发明人 王德峰 王炳才 朱小飞

(74) 专利代理机构 北京一格知识产权代理事务  
所(普通合伙) 11316

代理人 滑春生

(51) Int. Cl.

C07D 207/38(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101671290 A , 2010. 03. 17, 全文 .

CN 103003236 A , 2013. 03. 27, 说明书第  
[0214] 段 .

CN 1109872 A , 1995. 10. 11, 第 32 页第  
3-18 行 .

US 4379785 A , 1983. 04. 12, 全文 .

WO 2006103690 A1 , 2006. 10. 05, 第 3 页  
第 2 段 .

邓勇等 .  $\beta$ - 苯乙基异氰酸酯的简便合成  
法 . 《华西药理学杂志》. 2000, ( 第 04 期 ), 第 290  
页右栏实验部分 .

邓勇等 . 降血糖新药——格列美脲合成工艺  
研究 . 《中国药物化学杂志》. 2000, ( 第 02 期 ),  
刘占科等 . 三光气法合成降糖药格列美  
脲 . 《精细化工中间体》. 2006, ( 第 03 期 ),

郑冬芳等 . 光气的绿色替代品——三光气和  
碳酸二甲酯 . 《浙江化工》. 2003, ( 第 06 期 ), 第  
14-15 页 .

审查员 解肖鹏

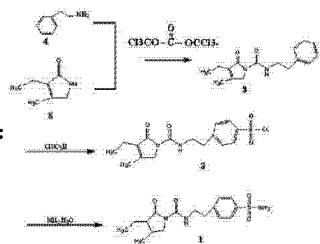
权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺胺三光  
气的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 II 型糖尿病药物格列美  
脲中间体苯磺胺三光气的合成方法, 由苯乙胺和  
3- 乙基 -4- 甲基吡咯啉酮在溶剂中, 控制一定温  
度, 慢慢滴加三光气反应后处理得到 N-[2- (3- 乙  
基 -4- 甲基 -2- 氧化 -3- 吡咯啉 -1- 甲酰胺基) 乙  
基] - 苯(3), 再与氯磺酸反应得到磺化产品, 在氨  
水中反应得到粗品苯磺酰胺, 溶剂精制得到成品,



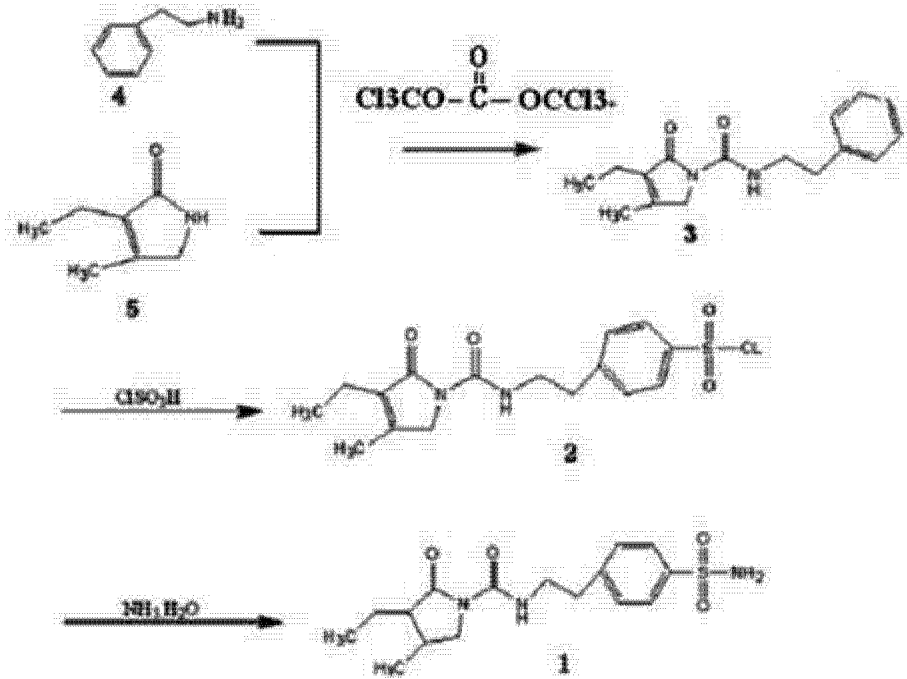
反应式为: 本发明工艺

简单, 易操作, 产品收率高。固体光气(三光气)的  
使用相比光气更加安全, 便于操作。

CN 103420891 B

1. 一种 II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺酰胺三光气的合成方法,其特征在于:将苯乙胺(4)和 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮(5)加入到溶剂中,控制温度  $-20 \sim 20^{\circ}\text{C}$  滴加三光气溶液,反应 5 ~ 20 小时后,点板到原料 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮消失,加入水搅拌,蒸去溶剂,再加水混合冷却过滤,滤饼乙醇洗涤后烘干,得到中间体 N-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧化-3-吡咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯(3);在  $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$  条件下,将中间体 3 分批加入到计量的氯磺酸中,加完后搅拌,反应完全后冰解,用水洗涤到中性 pH 为 6-7,然后加入计量的氨水反应到完全,过滤,滤饼精制得到合格产品;

反应式:



2. 根据权利要求 1 所述的一种 II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺酰胺的合成方法,其特征在于:化合物(4)和化合物(5)反应中用到的溶剂是二氯甲烷或二氯乙烷。

3. 根据权利要求 1 所述的一种 II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺酰胺的合成方法,其特征在于:滴加光气的温度为  $-20 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的一种 II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺酰胺的合成方法,其特征在于:化合物(5)、化合物(4)和光气的摩尔比 = 1 : 0.8 ~ 1.5 : 0.2 ~ 0.8。

## II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺胺三光气的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种 II 型糖尿病药物格列美脲中间体苯磺胺三光气的合成方法,属于化合物制备领域。

### 背景技术

[0002] 格列美脲第三代磺酰脲类口服降血糖药,其降血糖作用的主要机理是刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,部分提高周围组织对胰岛素的敏感性。本品与胰岛素受体结合及离解的速度较格列本脲快,较少引起较重低血糖。口服给药后,格列美脲 100% 在胃肠道吸收,2 ~ 3 小时血药浓度达到峰值(C<sub>max</sub>),蛋白结合率大于 99.5%。格列美脲通过氧化生物转化作用完全代谢,主要代谢产物是环己基羟甲基衍生物(M1)和羧化衍生物(M2),M1 经一个或几个细胞溶质酶作用而进一步代谢为 M2,M1 在动物模型上与它的母体相比有大约 1/3 的药理活性。而 M2 没有此活性。而其中间体 N-4-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧化-3-吡咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯磺酰胺(文中简称苯磺酰胺)作为其母核中间体,其合成特别关键。

[0003] 格列美脲中间体 N-4-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧化-3-吡咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯磺酰胺作为 II 型糖尿病药物的一个核心中间体,其合成方法报道很多,Indian Pat. Appl., 2006MU00502, 和中国药科大学学报 38(1), 1-5;2007;精细化工中间体 36(3), 16-18; 2006 等报道了该中间体的合成均是将苯乙胺先制成苯乙基异氰酸酯,然后再与 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮反应,再进一步碘化和胺化,此方法工艺步骤复杂,不便于操作。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于解决现有技术中的缺陷,提供一种工艺简单安全可靠的苯磺酰胺简便合成方法。该方法步骤简化,对比光气方法,三光气比光气更加安全,便于操作。

[0005] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案实现:

[0006] 将苯乙胺和 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮加入到二氯甲烷或二氯乙烷中,控制温度 -20 ~ 20℃ (优选 -20 ~ 5℃),控制 -20 ~ 5℃ 滴加三光气溶液,反应 5 ~ 20 小时后,点板到原料 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮消失,加入水搅拌,混合冷却过滤,滤饼乙醇洗涤后烘干。得到中间体 3。在 0 ~ 30℃ 将中间体 3 分批加入到计量的氯磺酸中,加完后搅拌,反应完全后冰解,用水洗涤到中性,PH 为 6 ~ 7,然后加入计量的氨水反应到完全,过滤,滤饼精制得到合格产品。

[0007] 反应式:

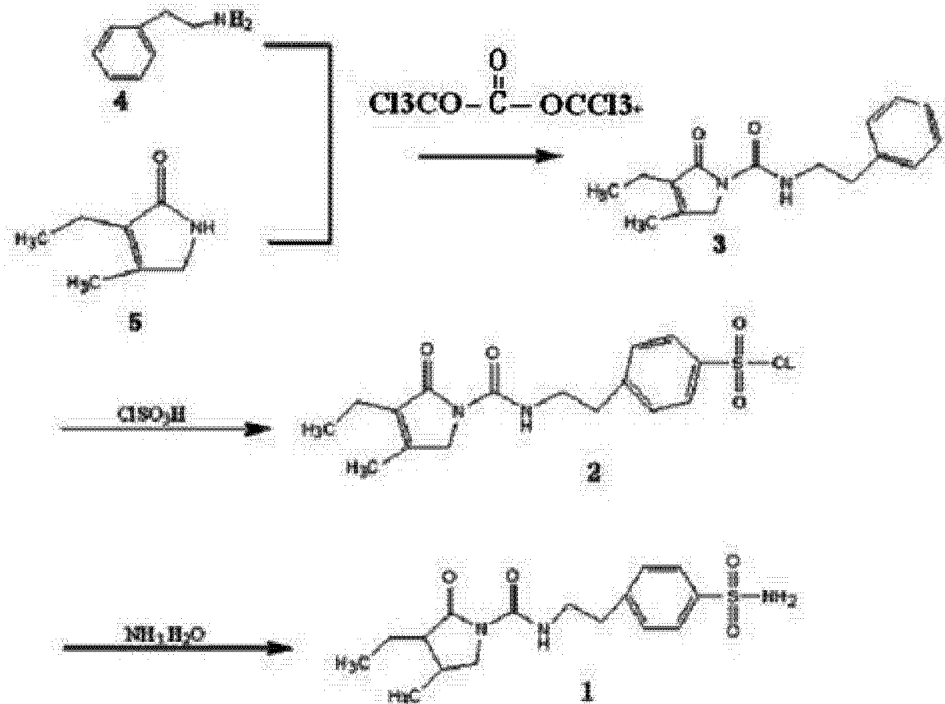
[0008] 本发明的有益效果:本发明的合成方法工艺简单,安全易操作,产品收率高。

### 具体实施方式

[0009] 下面结合具体实施例对本发明做详细说明。

[0010] 实施例 1

[0011] 在 3000 毫升的三口烧瓶中加入 1200 毫升二氯甲烷, 170 克苯乙胺, 175 克的 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮, 控制温度 -5 到 5°C 滴加三光气 132 克和 600 毫升的二氯甲烷的混合溶液, 大约 3 小时滴加结束, 滴加结束后继续反应 3 小时, 然后升温到室温, 搅拌 2 小时到反



应结束, 加入 800

[0012] 毫升水搅拌, 浓缩去溶剂二氯甲烷, 再加入 1000 毫升水, 搅拌冷却到 0°C, 并在该温度下搅拌 3 小时, 过滤, 100 毫升乙醇洗涤, 烘干得到 190 克中间体 N-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧化-3-吡咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯。

[0013] 在 2000 毫升的反应器中抽入氯磺酸 640 克, 夹套进冰盐水降温至 10°C 左右后, 保持内温 10 ~ 15°C 分次加入 190 克上一步中间体 N-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧化-3-吡咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯加完料后搅拌 15 分钟, 缓慢升温到室温, 保温反应 3 小时。保温完毕, 再缓慢升温至 42°C 反应 3 小时。反应结束后, 趁热将料液缓慢抽入已经准备有 3000 克 0 ~ 5°C 水的反应釜中维持内温低于 5°C 稀释, 稀释结束后, 继续搅拌 0.5h。过滤, 用水洗涤至洗液 pH=6 ~ 7, 滤干, 将上述磺酰氯湿品投入到 3000 毫升反应器中, 抽入氨水 2000 克, 常温搅拌 3h。缓慢升温至 35 ~ 45°C, 保持 2h, 再缓慢升温至 65 ~ 70°C 保温反应 5h。保温反应结束后, 降温至 10°C 左右。过滤, 滤饼水洗, 干燥得到类白色苯磺酰胺粗品 210 克, 将上述粗品 210 克用 2100 毫升乙醇溶解加碳 10 克脱色过滤冷却, 过滤烘干得到产品 123 克, (HPLC 98.3%)。

[0014] 实施例 2:

[0015] 在 2000 毫升的三口烧瓶中加入 1200 毫升二氯甲烷, 苯乙胺 170 克, 175 克的 3-乙基-4-甲基吡咯啉酮, 控制温度 -5 到 5°C 滴加三光气 152 克和 800 毫升的二氯甲烷的混合溶液, 大约 3 小时滴加结束, 滴加结束后继续反应 3 小时, 然后升温到室温, 搅拌 2 小时到反应结束, 加入 800 毫升水搅拌, 浓缩去溶剂二氯甲烷, 再加入 1000 毫升水, 搅拌冷却到 0°C, 并在该温度下搅拌 3 小时, 过滤, 100 毫升乙醇洗涤, 烘干得到 193 克中间体 3。

[0016] 在 2000 毫升的反应器中抽入氯磺酸 640 克, 夹套进冰盐水降温至 10°C 左右后, 保持内温 10 ~ 15°C 分次加入 193 克上一步中间体 N-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧化-3-吡

咯啉-1-甲酰胺基)乙基]-苯加完料后搅拌 15 分钟,缓慢升温到室温,保温反应 3 小时。保温完毕,再缓慢升温至 42℃反应 3 小时。反应结束后,趁热将料液缓慢抽入已经准备有 3000 克 0 ~ 5℃水的反应釜中维持内温低于 5℃稀释,稀释结束后,继续搅拌 0.5h。过滤,用水洗涤至洗液 pH=6 ~ 7,滤干,将上述磺酰氯湿品投入到 3000 毫升反应器中,抽入氨水 2000 克,常温搅拌 3h。缓慢升温至 35 ~ 45℃,保持 2h,再缓慢升温至 65 ~ 70℃保温反应 5h。保温反应结束后,降温至 10℃左右。过滤,滤饼水洗,干燥得到类白色苯磺酰胺粗品 213 克,将上述粗品 213 克用 2200 毫升乙醇溶解加碳 10 克脱色过滤冷却,过滤烘干得到产品 119 克,(HPLC 97.4%)。

[0017] 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。