



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111100042 B

(45) 授权公告日 2022.05.31

(21) 申请号 201911125804.3

(22) 申请日 2019.11.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111100042 A

(43) 申请公布日 2020.05.05

(73) 专利权人 苏州诚和医药化学有限公司
地址 215433 江苏省苏州市太仓港港口开
发区石化区石化路18号

(72) 发明人 陈晓强 方欢

(74) 专利代理机构 苏州市方略专利代理事务所
(普通合伙) 32267
专利代理师 刘燕娇

(51) Int. Cl.
C07C 303/40 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1293665 A, 2001.05.02
US 2019119203 A1, 2019.04.25
US 2006199817 A1, 2006.09.07
Marc W. Harrold et al.. Synthesis and
D2 Dopaminergic Activity of
Pyrrolidinium, Tetrahydrothiophenium, and
Tetrahydrothiophene Analogues of
Sulpiride.《Journal of Medicinal
Chemistry》.1989,第34卷(第4期),第874-880
页.

V.A.Smirnov et al..SYNTHESIS AND
DIURETIC ACTIVITY OF 3-NITRO (AMINO)-4-
CHLORO-5-SULFAMOYLSALICYLIC ACIDS AND
THEIR DERIVATIVES.《Pharmaceutical
Chemistry Journal》.2000,第34卷(第4期),第
198-200页.

审查员 张晶晶

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法

(57) 摘要

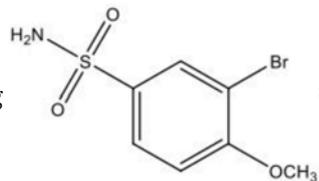
本发明提供了一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,包括以下步骤:将4-甲氧基苯磺酰胺与溴素在还原剂作用下发生溴代反应,得到3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺;3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺与氰化亚铜在催化剂作用下发生取代反应,生成3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺;3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺在酸催化下与甲醇醇解得到2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯;2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯在碱性条件下进行水解,再进行酸化,即可得到2-甲氧基-5磺酰胺基苯甲酸。该种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,其反应条件温和,工艺和设备简单,便于操作,且对环境友好。

CN 111100042 B

1. 一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

(1) 在反应器中加入4-甲氧基苯磺酰胺187g、铁粉10.29g、溴素88g及二氯甲烷2618g,搅拌条件下升温至60℃,在此温度下反应6h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压

蒸除溶剂即可制得3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺粗品223.44g

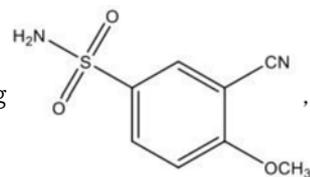


·收率

84.0%;

(2) 在反应器中加入步骤(1)所制得的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺266g、碘化亚铜13.3g、氰化亚铜180g及N,N-二甲基甲酰胺2128g,搅拌条件下升温至120℃,在此温度下反应12h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液倒入水中析出固体,过滤后的

滤饼经乙腈重结晶得到3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺171.3g

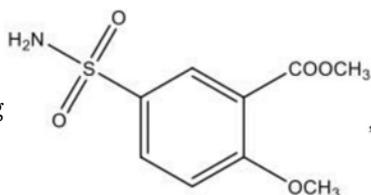


,收率

80.8%;

(3) 在反应器中加入步骤(2)制得的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺212g及甲醇2544g,搅拌均匀,保持混合物温度不超过40℃,通入氯化氢气体至饱和,继续反应6h,反应结束后加入碳酸钠粉末至无气体产生,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液经乙腈重结晶,制得2-甲氧基-5-

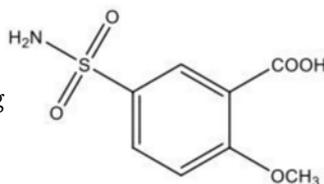
磺酰胺基苯甲酸甲酯217.07g



,收率88.6%;

(4) 在反应器中加入步骤(3)制得的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯245g及重量百分比为5%的氢氧化钠溶液2772g,搅拌反应20h,反应温度不超过40℃,反应结束后用重量百分比为5%的稀盐酸调节pH至1,过滤,所得滤饼经水洗、干燥、甲醇重结晶,制得2-甲氧基-5-

磺酰胺基苯甲酸209.06g



,收率90.5%。

一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体地,涉及一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法。

背景技术

[0002] 舒必利属于抗精神病药,为磺酰胺衍生物,是中枢多巴胺(D₂,D₃,D₄)受体的选择性拮抗剂,具有较强的抗精神病和止呕作用,还有精神振奋作用。对淡漠、退缩、抑郁、幻觉、妄想等症状有较好疗效,但无明显镇静作用及抗躁狂作用。还具有较好的止呕作用。

[0003] 2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸作为舒必利药物的关键中间体,但其合成方法并不多见,有国外技术资料(Journal of Medicinal Chemistry, 1989, vol. 32, 4, p. 874 - 880)采用2-羟基苯甲醛作为原料,经与硫酸二甲酯、高锰酸钾和氯磺酸等一系列反应制备得到产品,但是该方法使用的原料硫酸二甲酯和氯磺酸等都为剧毒化学品,对人员身体和环境都存在极大影响。

[0004] 在总结了国内外相关工作经验的基础上,我们提出了一条新的路线,各步反应均为常温常压操作,设备操作简洁。并且各种原料都是市售,通过取代、醇解、水解反应,即可获得收率较高的产品,不仅大幅度降低了成本,而且较好地提高了反应选择性,简化了操作步骤,具有较好的理论指导和应用前景。

发明内容

[0005] 发明目的:为了克服以上不足,本发明提供了一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,该种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,其反应条件温和,工艺和设备简单,便于操作,且对环境友好。

[0006] 技术方案:为了克服现有技术中存在的不足,本发明提供了一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,包括以下步骤:

[0007] (1)在反应器中加入4-甲氧基苯磺酰胺、还原剂、溴素及溶剂,搅拌条件下升温至40-60℃,在此温度下反应2-6 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂即可制得3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺粗品;

[0008] (2)在反应器中加入步骤(1)所制得的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺、催化剂、氰化亚铜及溶剂,搅拌条件下升温至100-120℃,在此温度下反应6-12 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液倒入水中析出固体,过滤后的滤饼经乙腈重结晶得到3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺;

[0009] (3)在反应器中加入步骤(2)制得的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺及甲醇,搅拌均匀,保持混合物温度不超过40℃,通入氯化氢气体至饱和,继续反应4-6 h,反应结束后加入碳酸钠粉末至无气体产生,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液经乙腈重结晶,制得2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯;

[0010] (4)在反应器中加入步骤(3)制得的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯及氢氧化钠

溶液,搅拌反应10-20 h,反应温度不超过40 °C,反应结束后调节pH至1,过滤,所得滤饼经水洗、干燥、甲醇重结晶,制得2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸。所述室温为20-30 °C,所述常压为一个大气压,即100 KPa。

[0011] 进一步的,所述步骤(1)中的还原剂为铁粉,溶剂为二氯甲烷。

[0012] 进一步的,所述4-甲氧基苯磺酰胺、铁粉、溴素及二氯甲烷的重量比为1:0.045-0.055:0.428-0.471:4-14。

[0013] 进一步的,所述步骤(2)中的溶剂为N,N-二甲基甲酰胺(DMF),催化剂为碘化亚铜。

[0014] 进一步的,所述3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺、碘化亚铜、氰化亚铜及N,N-二甲基甲酰胺的重量比为1:0.03-0.05:0.338-0.676:4-8。

[0015] 进一步的,所述步骤(3)中3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺与甲醇的重量比为1:10-12。

[0016] 进一步的,所述步骤(4)中氢氧化钠的质量浓度为5 %。

[0017] 进一步的,所述步骤(4)中3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺与氢氧化钠的重量比为1:8-12。

[0018] 进一步的,所述步骤(4)中调节pH选用质量浓度为5 %的稀盐酸。

[0019] 有益效果:与现有技术相比,本发明具有以下优点:本发明所述的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法所需原料来源广泛,价格适中,没有剧毒,对环境友好且不伤害员工身体;其反应条件相对温和且工艺简单,各步反应均为常规操作易于控制;采用醇解加水解法得到最终产物,有效地提高了反应的选择性。

附图说明

[0020] 图1为本发明所述的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的合成路线图。

具体实施方式

[0021] 下面将通过以下具体实施例,进一步阐明本发明,这些实施例只是为了说明问题,并不是一种限制。实施本发明的过程、条件、试剂、实验方法等,除以下专门提及的内容之外,均为本领域的普遍知识和公知常识,本发明没有特别限制内容。以下实施例所给出的数据包括具体操作和反应条件及产物。

[0022] 实施例1

[0023] 一种2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法,包括以下步骤:

[0024] (1)在反应器中加入4-甲氧基苯磺酰胺187 g(1.0 mol)、铁粉10.29 g、溴素88 g(1.1 mol)及二氯甲烷2618 g,搅拌条件下升温至60 °C,在此温度下反应6 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂即可制得3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺粗品223.44 g,收率84.0 %;

[0025] (2)在反应器中加入步骤(1)所制得的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺266 g(1.0 mol)、碘化亚铜13.3 g、氰化亚铜180 g(2.0 mol)及N,N-二甲基甲酰胺2128 g,搅拌条件下升温至120 °C,在此温度下反应12 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液倒入水中析出固体,过滤后的滤饼经乙腈重结晶得到3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺171.3 g,收率80.8 %;

[0026] (3)在反应器中加入步骤(2)制得的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺212 g(1.0 mol)及

甲醇2544 g,搅拌均匀,保持混合物温度不超过40 °C,通入氯化氢气体至饱和,继续反应6 h,反应结束后加入碳酸钠粉末至无气体产生,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液经乙腈重结晶,制得2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯217.07 g,收率88.6 %;

[0027] (4)在反应器中加入步骤(3)制得的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯245 g(1.0 mol)及重量百分比为5 %的氢氧化钠溶液2772 g,搅拌反应20 h,反应温度不超过40 °C,反应结束后用重量百分比为5%的稀盐酸调节pH至1,过滤,所得滤饼经水洗、干燥、甲醇重结晶,制得2-甲氧基-5磺酰胺基苯甲酸209.06 g,收率90.5 %。

[0028] 其中,步骤(1)所得产品经HPLC检测含量99.27 %,产品不需进一步纯化可直接用于下一步反应,且该粗品取样柱层析纯化后检测图谱数据如下:1H NMR (CDCl₃,300 MHz) δ:2.86(CH₃,s),7.10(CH,m),7.64(CH,m),8.11(CH,m);FAB-MS(m/z):265,267(M+H);

[0029] 步骤(2)所得产品经柱层析纯化后检测图谱数据为:1H NMR (CDCl₃,300 MHz) δ:3.83(CH₃,s),8.19(CH,m),7.39(CH,m),7.98(CH,m);FAB-MS(m/z):213(M+H);

[0030] 步骤(3)所得产品经柱层析纯化后检测图谱数据为:1H NMR (CDCl₃,300 MHz) δ:3.90(CH₃,s),3.95(CH₃,s),7.32(CH,m),7.91(CH,m),8.42(CH,m);FAB-MS(m/z):246(M+H);

[0031] 步骤(4)所得产品经柱层析纯化后检测图谱数据为:1H NMR (CDCl₃,500MHz) δ:3.90(CH₃,s),8.58(CH,m),7.42(CH,m),8.04(CH,m),12.04(OH,m);FAB-MS(m/z):232(M+H)。

[0032] 实施例2

[0033] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(1)的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺的制备方法如下:

[0034] 在反应器中加入4-甲氧基苯磺酰胺187 g(1.0 mol)、铁粉8.42 g、溴素80 g(1.0 mol)及二氯甲烷748 g,搅拌条件下升温至40 °C,在此温度下反应4 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂即可制得3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺粗品198.97 g,收率74.8 %,经HPLC检测含量99.21%,产品不需要经过进一步纯化可直接用于下一步反应。

[0035] 实施例3

[0036] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(1)中的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺的制备方法如下:

[0037] 在反应器中加入4-甲氧基苯磺酰胺187 g(1.0 mol)、铁粉9.35 g、溴素84 g(1.05 mol)及二氯甲烷1683 g,搅拌条件下升温至50 °C,在此温度下反应5 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂即可制得3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺粗品206.42 g,收率77.6 %,经HPLC检测含量99.13%,产品不需要经过进一步纯化可直接用于下一步反应。

[0038] 实施例4

[0039] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(2)中的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺的制备方法如下:

[0040] 在反应器中加入步骤(1)所制得的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺266 g(1.0 mol)、碘化亚铜7.98 g、氰化亚铜90 g(1.0 mol)及N,N-二甲基甲酰胺1064 g,搅拌条件下升温至100 °C,在此温度下反应6 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液倒入水中析出固体,过滤后的滤饼经乙腈重结晶得到3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺147.34 g,收率69.5 %。

[0041] 实施例5

[0042] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(2)中的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺的制备方法如下:

[0043] 在反应器中加入步骤(1)所制得的3-溴-4-甲氧基苯磺酰胺266 g(1.0 mol)、碘化亚铜10.64 g、氰化亚铜135 g(1.5 mol)及N,N-二甲基甲酰胺1596 g,搅拌条件下升温至110 °C,在此温度下反应9 h,反应结束后自然冷却至室温,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液倒入水中析出固体,过滤后的滤饼经乙腈重结晶得到3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺161.12 g,收率76.0 %。

[0044] 实施例6

[0045] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(3)中的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯的制备方法如下:

[0046] 在反应器中加入步骤(2)制得的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺212 g(1.0 mol)及甲醇2120 g,搅拌均匀,保持混合物温度不超过40 °C,通入氯化氢气体至饱和,继续反应4 h,反应结束后加入碳酸钠粉末至无气体产生,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液经乙腈重结晶,制得2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯192.82 g,收率78.7 %。

[0047] 实施例7

[0048] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(3)中的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯的制备方法如下:

[0049] 在反应器中加入步骤(2)制得的3-氰基-4-甲氧基苯磺酰胺212 g(1.0 mol)及甲醇2332 g,搅拌均匀,保持混合物温度不超过40 °C,通入氯化氢气体至饱和,继续反应4 h,反应结束后加入碳酸钠粉末至无气体产生,过滤,滤液常压蒸除溶剂,余液经乙腈重结晶,制得2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯207.76 g,收率84.8 %。

[0050] 实施例8

[0051] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(4)中的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法如下:

[0052] 在反应器中加入步骤(3)制得的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯245 g(1.0 mol)及5 %氢氧化钠溶液1848 g,搅拌反应10 h,反应温度不超过40 °C,反应结束后用5%稀盐酸调节pH至1,过滤,所得滤饼经水洗、干燥、甲醇重结晶,制得2-甲氧基-5磺酰胺基苯甲酸173.02 g,收率74.9 %。

[0053] 实施例9

[0054] 其他步骤与实施例1相同,只是步骤(4)中的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸的制备方法如下:

[0055] 在反应器中加入步骤(3)制得的2-甲氧基-5-磺酰胺基苯甲酸甲酯245 g(1.0 mol)及5 %氢氧化钠溶液2310 g,搅拌反应11 h,反应温度不超过40 °C,反应结束后用5%稀盐酸调节pH至1,过滤,所得滤饼经水洗、干燥、甲醇重结晶,制得2-甲氧基-5磺酰胺基苯甲酸194.5 g,收率84.2 %。

[0056] 以上所述仅是发明的几个实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离发明原理的前提下,还可以做出若干改进,这些改进也应视为本发明的保护范围。

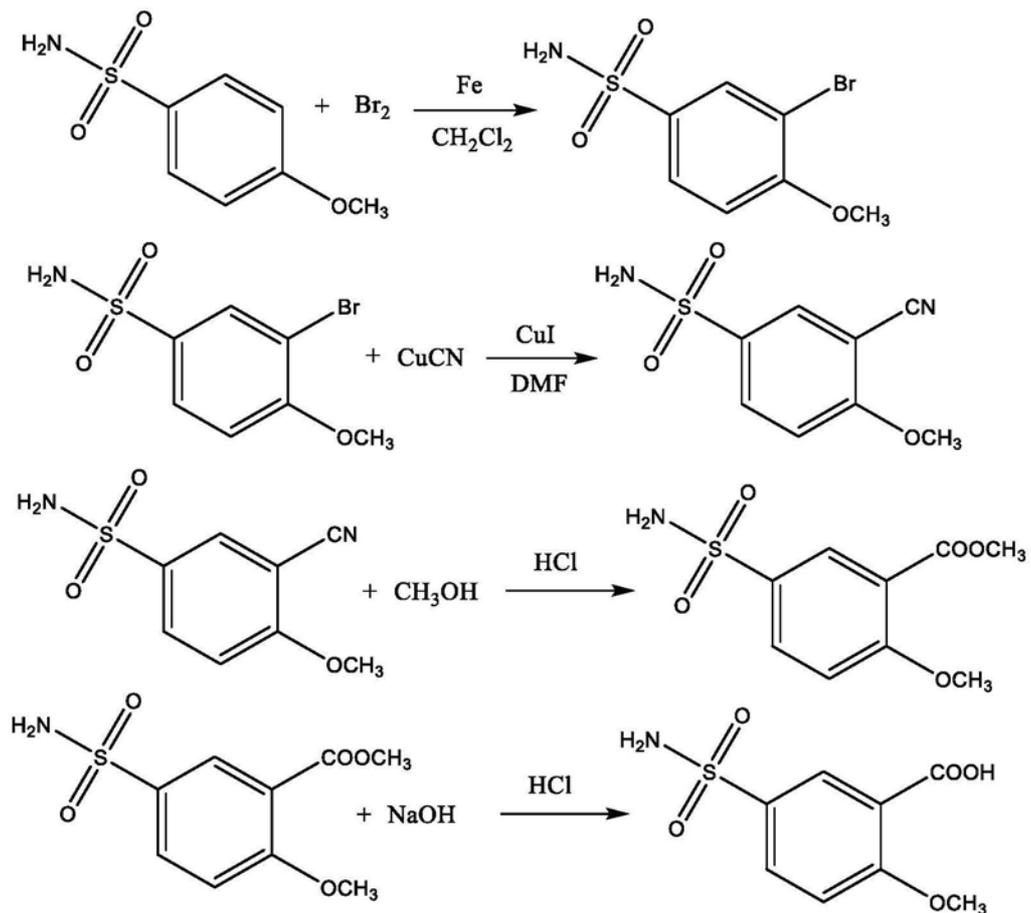


图1