



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02146050.7

[43] 公开日 2003 年 3 月 26 日

[11] 公开号 CN 1405166A

[22] 申请日 2002.10.28 [21] 申请号 02146050.7

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 159 号

[72] 发明人 高连勋 袁修华 郭海泉 刘旭东

权利要求书 1 页 说明书 8 页

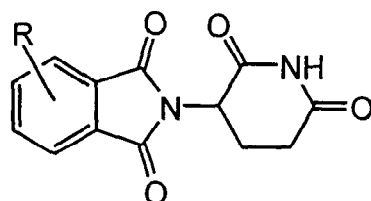
[54] 发明名称 沙利度胺及其衍生物的制备方法

[57] 摘要

一种合成沙利度胺及其衍生物的方法，在 120 - 150℃ 下加入邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺，邻苯二甲酸酐的加入量为谷氨酰胺加入重量的 1 - 4 倍，加热搅拌，反应 20 - 40 分钟后将温度缓慢升至 160 - 220℃；将体系抽真空，2 - 20 小时后停止反应；加入 1, 4 - 二氧六环加热搅拌至体系成溶液，减压蒸出二氧六环，加入丙酮，搅拌，过滤并水洗沉淀，再用丙酮洗涤，真空干燥，得沙利度胺。用 3 位或 4 位 CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、F、Cl、Br 或 NO₂ 取代的邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺一起反应，都可以得到相应的沙利度胺的衍生物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种合成沙利度胺及其衍生物的方法，其特征在于采用谷氨酰胺代替传统合成方法中的谷氨酸和邻苯二甲酸酐或 3 位或 4 位 CH_3 ， CH_2CH_3 ， OCH_3 ， F ， Cl ， Br 或 NO_2 取代的邻苯二甲酸酐做原料，真空加热条件下，一步得到如下结构的沙利度胺及其衍生物：



其中， $\text{R}=\text{H}$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 NO_2 ；

工艺过程：在 $120-150^\circ\text{C}$ 下加入邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺，邻苯二甲酸酐的加入量为谷氨酰胺加入重量的 1-4 倍，加热搅拌，反应 20-40 分钟后将温度缓慢升至 $160-220^\circ\text{C}$ ；将体系抽真空，2-20 小时后停止反应，加入 1,4-二氧六环，加入量为反应物邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺总重量的 3-10 倍，加热搅拌，减压蒸出二氧六环，加入丙酮，加入量为邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺总重量的 3-10 倍，搅拌，过滤并水洗沉淀，再用丙酮洗涤，真空干燥，得沙利度胺；用 3 位或 4 位 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 NO_2 取代的邻苯二甲酸酐代替邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺在上述条件下反应，得到相应的沙利度胺的衍生物。

2. 如权利要求 1 所述的合成沙利度胺及其衍生物的方法，其特征在于邻苯二甲酸酐或邻苯二甲酸酐的衍生物加入量的重量倍数优选 1—2 倍。

沙利度胺及其衍生物的制备方法

技术领域

本发明涉及一种沙利度胺及其衍生物的制备方法。

背景技术

沙利度胺(Thalidomide), 又名反应停。最初是由西德的 Chem. Gr ũ nenthal 公司于 1953 年合成, 1957 年 10 月上市, 用于镇静、催眠和妇女怀孕早期时的止吐剂。和巴比妥酸盐相比, 沙利度胺的镇静作用不伴随麻醉作用, 不象巴比妥酸盐有一个先兴奋, 后镇静的过程, 当时的临床实验表明沙利度胺对肝等器官的毒性很低, 因而获得了很高的评价。但随后的几年里, 这种药在欧洲和北美导致了十几万畸形儿的出生, 从此这种药在很多国家都被禁止使用。但是近几年由于发现了这种药在抗癌、免疫抑制、抗 HIV 病毒等方面的生理活性而倍受关注。重新成为研究的热点。在有些国家被重新允许用于治疗某些疾病。1998 年, FDA (美国食品和药品管理局) 批准了沙利度胺用于治疗麻风病伴随症。在我国, 沙利度胺是治疗麻风病伴随症的国家基本药物。因此, 对沙利度胺及其衍生物的合成和生物活性进行研究是有着非常重要的科研和实用价值的。

沙利度胺传统的合成方法采用邻苯二甲酸酐和谷氨酸三步法合成(Muller, G. W. *Org. Process. Res. Dev.* 1999. 3(2), 139-140)。这种方

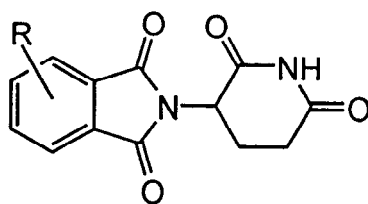
法得到的产物需要多步重结晶提纯，因而总产率低。1999年 Muller, G. W 用 N-羰基乙氧基邻苯二甲酰亚胺取代邻苯二甲酸酐，谷氨酰胺取代谷氨酸进行反应得到沙利度胺的中间体 N-邻苯二酰基谷氨酰胺，再以 N,N-二甲基吡啶 (DMAP) 做催化剂，用羰基二咪唑 (CDI) 做脱水剂环化得到沙利度胺 (Muller, G. W. *Org. Process. Res. Dev.* 1999. 3(2), 139-140)。但是这种方法中使用的 N-羰基乙氧基邻苯二甲酰亚胺、羰基二咪唑 (CDI) 的价格都比较昂贵，因此此法不适合用于生产。

发明内容

本发明的目的是提供一种沙利度胺及其衍生物的制备方法。

在真空加热条件下谷氨酰胺的 α 氨基和邻苯二甲酸酐或取代的邻苯二甲酸酐脱水成环后，谷氨酰胺的羧基和其酰胺基再脱水成环，一步可以得到沙利度胺及其衍生物。

为实现上述目的，本发明采用谷氨酰胺代替传统合成方法中的谷氨酸和邻苯二甲酸酐或 3 位或 4 位 CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , F , Cl , Br 或 NO_2 取代的邻苯二甲酸酐做原料，真空加热条件下，一步得到如下结构的沙利度胺及其衍生物：



其中， $\text{R}=\text{H}$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 NO_2 ；

工艺过程如下：在 $120-150^\circ\text{C}$ 下加入邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺，

邻苯二甲酸酐的加入量为谷氨酰胺加入重量的 1-4 倍，加热搅拌，反应 20-40 分钟后将温度缓慢升至 160-220℃；将体系抽真空，2-20 小时后停止反应，加入 1,4-二氧六环，加入量为反应物邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺总重量的 3-10 倍，加热搅拌至体系成溶液，减压蒸出二氧六环，加入丙酮，加入量为反应物邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺总重量的 3-10 倍，搅拌，过滤并水洗沉淀，再用丙酮洗涤，真空干燥，得沙利度胺；用 3 位或 4 位 CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、F、Cl、Br 或 NO₂ 取代的邻苯二甲酸酐代替邻苯二甲酸酐和谷氨酰胺在上述条件下反应，得到相应的沙利度胺的衍生物。

反应中使邻苯二甲酸酐或其衍生物适度过量 1-4 倍，有利于提高价格相对昂贵的谷氨酰胺的转化率。

本发明制得的沙利度胺及其衍生物的熔点、薄层色谱和核磁数据与文献值一致。

具体实施方式如下：

实施例 1：

往预先加热至 120±10℃ 的反应器中加入 2.0g 邻苯二甲酸酐，和 2.0g 谷氨酰胺，加热搅拌，反应 40 分钟后将温度缓慢升至 200±10℃，同时将体系接真空泵，2 小时后停止反应，得到黄色固体。加入 15g 1,4-二氧六环，加热搅拌使体系成为溶液，减压蒸出二氧六环，加入 15 g 丙酮，搅拌，有沉淀生成，过滤，水洗多次，再用丙酮洗多次，真空干燥，得到纯白色固体 0.85g，产率：24.1%，薄层色谱表明此物质只有一个点，熔点 273-274℃（文献值 273-275℃）。¹HNMR (DMSO-d₆)：δ 11.12 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 4H), 5.18-5.14

(dd, 1H), 3.00-2.80(m, 1H), 2.65-2.50(m, 2H), 2.15-2.00(m, 1H), 和文献中沙利度胺的核磁谱图一致。

实施例 2:

往预先加热至 $140 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 3.0g 3-甲基邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺, 加热搅拌, 反应 30 分钟后将温度缓慢升至 $180 \pm 10^\circ\text{C}$, 同时将体系接真空泵, 6 小时后停止反应, 得到白色固体。加入 24g 1,4-二氧六环, 加热搅拌使体系成为溶液, 减压蒸出二氧六环, 加入 24 g 丙酮, 搅拌, 有沉淀生成, 过滤, 水洗多次, 再用丙酮洗多次, 真空干燥, 得到 3 位甲基取代的沙利度胺的衍生物 1.09g, 产率 29.0%, 熔点: $254-256^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.14(s, 1H), 7.68-7.56(m, 3H), 5.21-5.16(dd, 1H), 2.90-2.86(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.10-2.06(m, 1H)。

实施例 3:

往预先加热至 $130 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 3.0g 4-甲基邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺, 加热搅拌, 反应 40 分钟后将温度缓慢升至 $170 \pm 10^\circ\text{C}$, 同时将体系接真空泵, 10 小时后停止反应, 得到白色固体。加入 21g 1,4-二氧六环, 加热搅拌使体系成为溶液, 减压蒸出二氧六环, 加入 21 g 丙酮, 搅拌, 有沉淀生成, 过滤, 水洗多次, 再用丙酮洗多次, 真空干燥, 得到 4 位甲基取代的沙利度胺的衍生物 1.21g, 产率 32.2%, 熔点: $197-199^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.18(s, 1H), 7.98-7.85(m, 3H), 5.21-5.16(dd, 1H), 2.90-2.86(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.64-2.55(m, 2H), 2.09-2.07(m, 1H)。

用 3 位或 4 位 CH_2CH_3 、 OCH_3 取代的邻苯二甲酸酐代替 4-甲基邻苯二甲酸酐在上述条件下反应则可以得到相应的沙利度胺的衍生物。

实施例 4:

往预先加热至 $140 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 3.0g 3-氟邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺，加热搅拌，反应 30 分钟后将温度缓慢升至 $190 \pm 10^\circ\text{C}$ ，同时将体系接真空泵，20 小时后停止反应，得到白色固体。加入 15g 1,4-二氧六环，加热搅拌使体系成为溶液，减压蒸出二氧六环，加入 15 g 丙酮，搅拌，有沉淀生成，过滤，水洗多次，再用丙酮洗多次，真空干燥，得到 3 位氟代的沙利度胺的衍生物 1.34g，产率 35.4%，熔点： $286-288^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.16 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 5.19-5.14 (dd, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 1H)。

实施例 5:

往预先加热至 $120 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 3.0g 4-氟邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺，加热搅拌，反应 30 分钟后将温度缓慢升至 $160 \pm 10^\circ\text{C}$ ，同时将体系接真空泵，20 小时后停止反应，得到白色固体。加入 15g 1,4-二氧六环，加热搅拌使体系成为溶液，减压蒸出二氧六环，加入 15 g 丙酮，搅拌，有沉淀生成，过滤，水洗多次，再用丙酮洗多次，真空干燥，得到 4 位氟代的沙利度胺的衍生物 1.66g，产率 43.9%，熔点： $224-227^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.13 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 3H), 5.25-5.18 (dd, 1H), 2.89-2.46 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H)。

实施例 6:

往预先加热至 $130 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 4.0g 3-氯代邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺, 加热搅拌, 反应 40 分钟后将温度缓慢升至 $190 \pm 10^\circ\text{C}$, 同时将体系接真空泵, 8 小时后停止反应, 得到白色固体。加入 42g 1,4-二氧六环, 加热搅拌使体系成为溶液, 减压蒸出二氧六环, 加入 42 g 丙酮, 搅拌, 有沉淀生成, 过滤, 水洗多次, 再用丙酮洗多次, 真空干燥, 得到 3 位氯代的沙利度胺的衍生物 1.88g, 产率 46.9%, 熔点: $303-305^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.14(s, 1H), 8.29-7.88(m, 3H), 5.24-5.16(dd, 1H), 2.93-2.85(m, 1H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.08-2.02(m, 1H)。

实施例 7:

往预先加热至 $150 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 4.0g 4-氯代邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺, 加热搅拌, 反应 40 分钟后将温度缓慢升至 $190 \pm 10^\circ\text{C}$, 同时将体系接真空泵, 10 小时后停止反应, 得到白色固体。加入 42g 1,4-二氧六环, 加热搅拌使体系成为溶液, 减压蒸出二氧六环, 加入 42 g 丙酮, 搅拌, 有沉淀生成, 过滤, 水洗多次, 再用丙酮洗多次, 真空干燥, 得到 4 位氯代的沙利度胺的衍生物 1.67 g, 产率 41.7%, 熔点: $289-291^\circ\text{C}$ (升华)。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 11.19(s, 1H), 8.22-8.02(m, 3H), 5.25-5.18(dd, 1H), 2.90-2.81(m, 1H), 2.62-2.51(m, 2H), 2.20-2.09(m, 1H)。

用 3 位或 4 位 Br 取代的邻苯二甲酸酐代替 4-氯代邻苯二甲酸酐在上述条件下反应则可以得到相应的沙利度胺的衍生物。

实施例 8:

往预先加热至 $140 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 4.0g 3-硝基邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺, 加热搅拌, 反应 40 分钟后将温度缓慢升至 $180 \pm 10^\circ\text{C}$, 同时将体系接真空泵, 10 小时后停止反应, 得到白色固体。加入 24g 1,4-二氧六环, 加热搅拌使体系成为溶液, 减压蒸出二氧六环, 加入 24 g 丙酮, 搅拌, 有沉淀生成, 过滤, 水洗多次, 再用丙酮洗多次, 真空干燥, 得到 3 位硝基取代的沙利度胺的衍生物 1.46g, 产率 35.2%, 熔点: $297-299^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.16 (s, 1H), 8.18-7.96 (m, 3H), 5.26-5.18 (dd, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H)。

实施例 9:

往预先加热至 $130 \pm 10^\circ\text{C}$ 的反应器中加入 4.0g 4-硝基邻苯二甲酸酐和 2.0g 谷氨酰胺, 加热搅拌, 反应 40 分钟后将温度缓慢升至 $190 \pm 10^\circ\text{C}$, 同时将体系接真空泵, 6 小时后停止反应, 得到白色固体。加入 28g 1,4-二氧六环, 加热搅拌使体系成为溶液, 减压蒸出二氧六环, 加入 28 g 丙酮, 搅拌, 有沉淀生成, 过滤, 水洗多次, 再用丙酮洗多次, 真空干燥, 得到 4 位硝基取代的沙利度胺的衍生物 1.38g, 产率 33.2%, 熔点: $245-247^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.21 (s, 1H), 8.26-8.16 (m, 3H), 5.25-5.15 (dd, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H)。

实施例 10:

邻苯二甲酸酐的过量对产率的影响

以合成沙利度胺为例，按照实施例 1 中的方法，使邻苯二甲酸酐分别以 0, 0.5, 1, 2, 3, 4 倍过量，在其它条件相同的情况下反应，研究邻苯二甲酸酐的过量对产率（相对于谷氨酰胺）的影响。结果如表-1 所示。

表 1

邻苯二甲酸酐的 过量倍数	产率 (%)
0	24.1
0.5	31.5
1	35.2
2	37.9
3	38.7
4	39.3

结果表明，邻苯二甲酸酐过量有利于提高相对于谷氨酰胺的产率。过量 1-2 倍时比较合理。