

一种 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3- (3-甲氧基丙氧基) 苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法

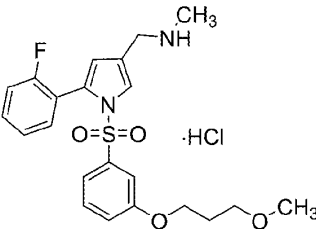
本发明要求 2023 年 11 月 9 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202311506706.0，发明名称为“一种吡咯磺酰类化合物的制备方法”的在先申请的优先权。上述在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

本发明属于化学合成领域，具体涉及到一种 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3- (3-甲氧基丙氧基) 苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法。

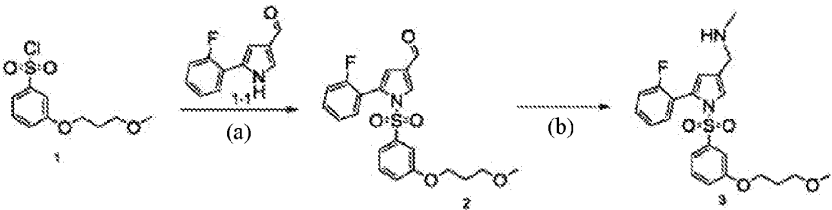
背景技术

盐酸凯普拉生的化学名称为 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3- (3-甲氧基丙氧基) 苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺盐酸盐，是一种钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CABs），结构如式 I 所示。目前临床上该盐酸盐用于预防和治疗胃酸相关性疾病，所述疾病包括(但不限于)胃肠道疾病，例如消化性溃疡、卓-艾综合症、胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、非甾体抗炎药引起的溃疡、幽门螺旋杆菌感染、胃食管反流疾病、反流性食管炎等。



式 I

中国专利 CN107879964B 公开 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3- (3-甲氧基丙氧基) 苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺的制备方法如下：



试剂和条件：(a)-30℃±5℃下，氢化钠，四氢呋喃，收率：66%；(b)甲胺，甲醇，三乙氧基硼氢化钠，收率：88.2%。

该方法报道了 3-(3 甲氧基丙氧基)苯磺酰氯经过磺酰胺化、还原胺化等反应步骤得到 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3- (3-甲氧基丙氧基) 苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺。此路线

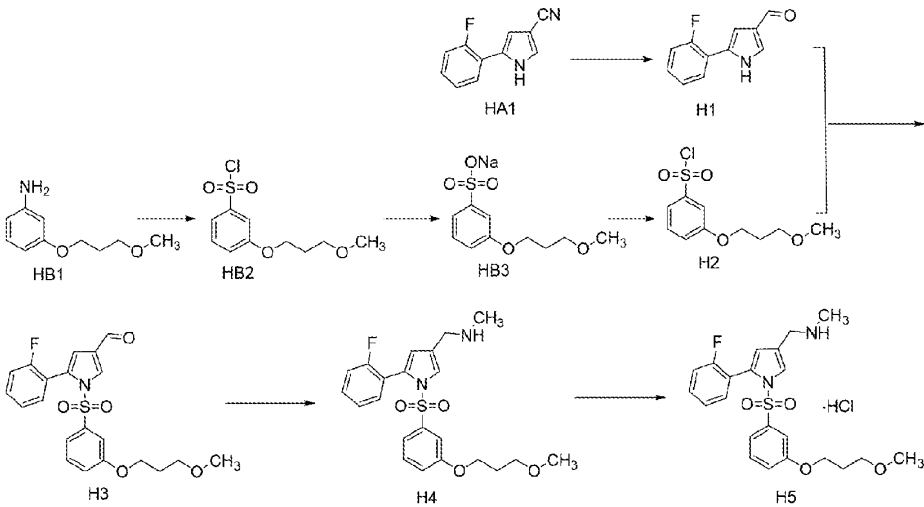
副产物较多，能耗较高，不适宜工业化生产。

上述现有技术公开的制备方法杂质较多，无法满足药品质量标准和大生产操作的安全性，需要进一步改进制备方法。

发明内容

本发明提供一种 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-[(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法，该方法杂质含量低，收率高，是一条适合工业化生产的制备方法。

本发明所采用的技术方案如下：



步骤 1：5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛的制备（H1）

将 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲腈溶于有机溶剂（HA1）中，雷尼镍催化与水作用下，通入氢气，加热条件下还原水解至反应完全，经后处理再精制得到高纯度 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛（H1）；

步骤 2：制备 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯（H2）

将 3-(3-甲氧基丙氧基)苯胺（HB1）溶于乙酸中，盐酸作用下，低温下与亚硝酸钠反应得到重氮化中间产物；重氮化中间产物与二氧化硫乙酸溶液作用进行氯磺化反应，在氯化亚铜催化下，控温反应 1 小时，经后处理得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯粗品 HB2；

粗品溶于甲醇，加热条件下与氢氧化钠反应 40 分钟，经后处理再精制得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠（HB3）；

HB3 溶于有机溶剂中，在氯化试剂作用下，经催化，低温反应 1-3 小时后，经后处理得到高纯度 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯（H2）。

步骤 3：5-(2-氟苯基)-1-{{3-[(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-甲醛的制备（H3）

将 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H1) 溶于有机溶剂, 有机碱和催化剂作用下, 控制一定温度搅拌 30-40 分钟, 再加入 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2) 反应后, 经后处理再用有机溶剂精制得到高纯度 5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H3)。

步骤 4: 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺的制备 (H4)

将 5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H3) 溶于有机溶剂中, 与甲胺甲醇溶液反应 0.5 小时后, 在三乙酰基硼氢化钠作用下还原反应 1-2 小时, 经后处理得到 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺 (H4)。

步骤 5: 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺盐酸盐(H5)

将 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺 (H4) 溶于有机溶剂中, 与盐酸搅拌成盐, 后处理再精制获得 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺盐酸盐 (H5), 即为盐酸凯普拉生。

如上所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺盐酸盐 (盐酸凯普拉生) 的制备步骤中所用试剂、反应条件及后处理方式如下:

步骤 1 中催化还原 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲腈 (HA1) 的反应溶剂为甲酸、乙酸等有机弱酸, 并加入吡啶、亚磷酸钠、*N*, *N*-二苯基乙二胺等弱碱, 钝化 Raney Ni, 优选乙酸与吡啶的组合; 使用催化剂湿雷尼镍, 用量为 HA1 质量的 0.05 倍~0.3 倍, 优选 0.16 倍; 雷尼镍通过与水混合后加入, 水加入重量为雷尼镍 1~10 倍, 优选 5 倍; 反应氢气压力为常压(0.1MPa)~1.0MPa, 优选 0.3~0.4MPa; 反应温度为 20~75°C, 优选 30~50°C。

步骤 1 的后处理操作包括: (1) 反应结束将反应液加入水中析晶, 离心得到固体; (2) 固体用乙酸乙酯溶解, 用 2mol/L 稀盐酸调 pH 至 2-3, 萃取, 得有机相; 有机相加入 10% NaHCO₃ 调 pH 至 8-9, 萃取, 得有机相, 减压浓缩干; (3) 浓缩物加入有机溶剂乙醇, 四氢呋喃, 乙酸乙酯等重结晶或者打浆精制, 优选乙酸乙酯作为精制溶剂; 乙酸乙酯比例为 HA1 重量的 0.5 至 2 倍, 优选 0.9 倍; 精制条件为搅拌温度为 50-80°C, 优选 70-80°C, 搅拌时间 0.5-1 小时; 降温析晶温度 0-10°C, 搅拌 0.5-3 小时, 优选 2 小时, 离心干燥得到 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H1)。

步骤 2 中 3-(3-甲氧基丙氧基)苯胺 (HB1) 重氮化反应温度为 -15°C~15°C, 优选 -5°C~5°C; 亚硝酸钠的反应摩尔比为 1: 1~4, 优选 1:1.5; 二氧化硫通入量摩尔比为 1: 1.6~7.2, 优选 1:4.8; 制备方法所述氯磺化反应温度 0~40°C, 优选 20~30°C; 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (HB2)

与氢氧化钠反应温度为 10~65°C, 优选 25~40°C; 反应摩尔比为 1: 1~3, 优选 1:2; 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠 (HB3) 与氯化试剂反应溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈或无溶剂; 所述氯化试剂为草酰氯、二氯亚砷、三氯氧磷、五氯化磷、三光气等, 优选草酰氯; 所述催化剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺; 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠与氯化试剂的反应摩尔比为 1: 1~3, 优选为 1: 3; 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠与催化剂的质量比为 1: 1~1.2, 优选 1:1; 反应温度为-30~0°C, 优选-10~0°C。

HB2 的后处理方法: 反应结束后, 加入水淬灭, 甲基叔丁基醚萃取两遍, 有机相用 10% 氯化钠溶液洗涤四次, 无水硫酸钠干燥后去溶剂, 再用甲苯带除溶剂两次, 浓缩物用石油醚热提取四次, 用铺有硅胶和无水硫酸钠的抽滤装置抽滤, 滤液去溶剂得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (HB2)。

HB3 的后处理方法: 反应结束后, 抽滤获得滤液, 滤液去溶剂后加入乙酸乙酯, 低温搅拌、离心、干燥得粗品; 所述精制方法为粗品加入相对于粗品质量 0.5 倍量甲醇, 控温 35~45°C, 搅拌下缓慢加入相对于粗品质量 6 倍量乙酸乙酯, 搅拌 10 分钟, 降温 5~10°C, 搅拌 15 分钟, 离心, 滤饼洗涤, 干燥得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠 (HB3)。

H2 的后处理方法: 反应结束后, 加入二氯甲烷和水萃取, 二氯甲烷萃取次数优选三次, 有机相用水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 再加乙酸乙酯溶解, 饱和氯化钠溶液洗涤五次, 干燥后除去溶剂得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2)。

步骤 3 中 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛 (H1) 溶于有机溶剂乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮等中的一种, 优选乙腈, 溶剂量为 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛的 3.92 倍; 所述碱为三乙胺, N,N-二异丙基乙胺, N-甲基吗啉, 2,6-二甲基吡啶, 氢氧化钠, 碳酸铯, 四丁基硫酸氢胺等, 优选 N,N-二异丙基乙胺, 与 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛的摩尔比为 1~1.6: 1, 优选 1.4:1; 所述催化剂为 4-二甲氨基吡啶 (DMAP), 吡啶, 4-吡咯烷基吡啶 (PPY), 优选 DMAP, 与 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛的摩尔比为 0.1~0.3:1, 优选 0.1:1; 所述反应温度为-5~35°C, 优选 25~35°C; 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛与 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯的反应摩尔比为 1: 1~1.5, 优选 1:1.2。

步骤 3 的后处理操作包括: 反应结束, 控温 0~10°C, 反应液加入 2.5 倍质量于 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛的饮用水中淬灭, 搅拌 15~20 分钟; 控温 5~15°C, 用 0.5mol/L 的盐酸调 pH 3~5, 搅拌 1 小时; 离心, 滤饼用 5 倍质量于 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛的饮用水洗涤, 35~45°C 鼓风干燥 6~8 小时得粗品; 再加入 2.5 倍质量于粗品的甲基叔丁基醚, 于 50~55°C 搅拌 10~30 分钟, 趁热过滤, 降温至-5~0°C 搅拌 1~2 小时, 抽滤, 35~45°C 鼓风干燥得 5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1H-吡咯-3-甲醛 (H3)。

步骤 4 中 5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1H-吡咯-3-甲醛 (H3) 与甲

胺的摩尔比为 1:2~5, 优选 1:4; 与 STAB 的摩尔比为 1: 2~4, 优选 1:2.5; 有机溶剂为甲醇, 溶剂量为 H3 的 3.95 倍; 亚胺反应温度 15~25°C; 还原反应温度 10~20°C。

步骤 4 的后处理方法: 反应结束后, 反应液加入 10 倍质量于 H3 的饮用水中淬灭, 控温 0~15°C, 然后每次加入 9 倍质量于 H3 的乙酸乙酯萃取三次, 减压整除溶剂, 加入 17.2 倍质量于 H3 的饮用水溶解; 水溶液用乙酸乙酯萃取四次, 每次乙酸乙酯用量分别为 H3 质量的 3.2 倍、1.9 倍、1.9 倍、1.4 倍, 弃去乙酸乙酯相, 水相用 2mol/L 的氢氧化钠溶液调 pH 至 9~10; 加入二氯甲烷萃取三次, 每次二氯甲烷质量为 H3 的 5 倍, 所得有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤三次, 每次饱和碳酸氢钠溶液质量为 H3 的 4.1 倍, 有机相加入 2.8 倍质量于 H3 的无水硫酸钠干燥 2 小时, 过滤, 减压整除溶剂得 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺的制备 (H4)。

步骤 5 中 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺 (H4) 与盐酸的重量比为 1: 0.23; 成盐溶剂为乙酸乙酯, 丙酮, 四氢呋喃, 优选丙酮; 溶解物经 0.22μm PTFE 滤芯过滤, 成盐温度为 0~30°C, 优选 10~15°C;

步骤 5 的后处理为体系抽滤, 滤饼用 2.6 倍质量于 H4 的丙酮淋洗, 先常温鼓风干燥 0.5~1 小时, 再于 35~45°C 鼓风干燥 6~8 小时得粗品; 所述精制方法为: 粗品加入 4 倍重量的丙酮, 0~5°C 搅拌 1 小时, 过滤, 用 1 倍质量于粗品的丙酮淋洗, 先常温鼓风干燥 0.5~1 小时, 再于 35~45°C 鼓风干燥 12~14 小时得 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺盐酸盐 (盐酸凯普拉生)。

本发明所取得的技术效果:

(1) 制备获得纯度高, 工艺稳定的 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2):

专利 CN107879964 B 中 H2 后处理柱层析纯化效果差, 时间长 (12 小时以上), 工业化生产放大困难; 本发明优化制备 H2 后处理方式, 简单除杂后成磺酸钠盐纯度高, 影响原料药质量的杂质可有效清除, 再经过氯酰化操作可获得纯度高, 质量稳定的 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2)。

(2) 制备获得纯度高, 工艺稳定的 5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-甲胺 (H3):

专利 CN107879964 B 使用钠氢作碱缩合方法, 生产过程中安全性低; 使用其他碱 (如叔丁醇钠, 或有机碱三乙胺、*N*, *N*-二异丙基乙胺) 反应转化率不高, 增加化合物纯化难度, 且耗费更大; 本发明在有机碱 (如 *N*, *N*-二异丙基乙胺) 的作用下, 加入少量催化剂 (如 4-二甲氨基吡啶) 获得较高反应转化率, 后处理纯化工艺易操作、精制效果更好, 相较于原工艺使用乙醇重结晶会导致乙醇与中间体反应产生杂质, 大大改善中间体品质, 保证原料药质量。

(3) 改善 1-[5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺 (H4) 的后处理工艺, 生产可操作性更强。

说明书中涉及到的反应试剂的缩写如下所示:

DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺;

DIEPA: *N,N*-二异丙基乙胺;

DCM: 二氯甲烷;

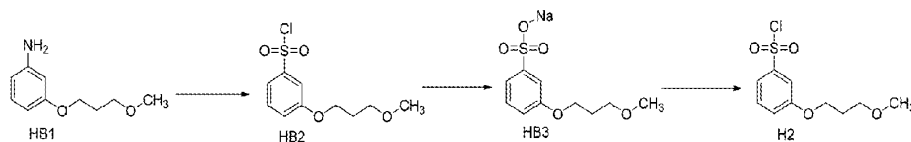
DMAP: 4-二甲氨基吡啶;

2,6-Lutidine: 2,6-二甲基吡啶;

CS₂CO₃: 碳酸铯。

具体实施方式

实施例 1 制备 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2)



(1) 制备 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (HB2)

向 300L 反应罐中依次加入 48.0kg 冰醋酸、12.0kg 3-(3-甲氧基丙氧基)苯胺(HB1)、20.9kg 盐酸, 搅拌至溶清, 将体系降温至-5~5℃。7.0kg 亚硝酸钠用 12.0kg 饮用水溶解后加入反应罐中, 保温搅拌反应 0.5 小时, 得重氮盐溶液放置备用。向 500L 反应罐中加入 60.0kg 冰醋酸, 搅拌控温至 10-20℃, 通入 20.4kg 二氧化硫, 通气结束后, 加入 2.4kg 氯化亚铜, 再加入重氮盐溶液, 加完毕后, 将体系升温至 20-30℃, 保温反应 1 小时。反应结束, 向体系中加入 72.0kg 饮用水, 使用甲基叔丁基醚萃取两次 (60.0kg*2), 得有机相。有机相用 10%氯化钠水溶液洗涤 4 次 (72kg*4), 24.0kg 无水硫酸钠搅拌干燥 0.5-1 小时。过滤, 减压浓缩蒸除溶剂, 再加入甲苯加压浓缩带除溶剂两次 (24.0kg*2) 得浓缩物。浓缩物用石油醚 35~45℃热提取四次 (48.0kg*4), 并用铺有 20.0kg 硅胶、6.0kg 无水硫酸钠的抽滤桶抽滤, 滤液减压浓缩得浅黄色油状物 HB2, 8.46kg。

(2) 制备 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠 (HB3)

向 200L 反应罐中依次加入 16.84kg 甲醇、8.42kg 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯粗品(HB2), 控温 25-40℃, 缓慢加入氢氧化钠/甲醇溶液(2.69kg/8.42kg), 反应 40 分钟。反应完毕, 抽滤, 滤饼用甲醇洗涤 4 次(1.68kg*4), 滤液减压浓缩, 加入 50.52kg 乙酸乙酯, 于 30-40℃搅拌 30 分钟后, 降温至 5-10℃搅拌 15 分钟, 离心, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 4 次(6.74kg*4), 鼓风干燥 8-10 小时得白色固体粗品 8.58kg。粗品加入 4.29kg 甲醇于 200L 反应罐中搅拌, 搅拌 10 分钟, 控温 35-45℃, 再缓慢加入 51.48kg 乙酸乙酯, 搅拌 10 分钟, 然后降温至 5-10℃, 搅拌 15 分

钟，离心，滤饼用乙酸乙酯洗涤 2 次(3.43kg*2)，45~55℃鼓风干燥 8-10 小时，得白色固体 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠（HB3），7.02kg。

（3）制备 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯（H2）

向 100L 反应罐中加入 27.3kg 二氯甲烷，搅拌下依次加入 6.5kg 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠（HB3）、6.5kg N,N-二甲基甲酰胺，降温至-15~-5℃，滴加 9.1kg 草酰氯；滴加结束后，控温-10~0℃，搅拌反应 1~3 小时。反应完毕，控温≤15℃，向体系中缓慢加入 39.0 kg 饮用水，用二氯甲烷萃取三次（13.0kg*3），得有机相，加入 22.0 kg 饮用水洗涤，有机相中加入 5.4kg 无水硫酸钠干燥 1~2 小时过滤，滤饼用 3.0kg 二氯甲烷淋洗，滤液减压浓缩。加入 26.0 kg 乙酸乙酯，搅拌溶清，用饱和氯化钠水溶液洗涤 5 次（13.0kg*5），得有机相，加入 5.4kg 无水硫酸钠干燥 1~2 小时，过滤，滤饼用 3.0kg 乙酸乙酯淋洗，减压浓缩得淡黄色油状物 H2，4.67kg，不同反应条件下制备 H2 的实施例以及对比例如下表 1 和表 2 所示：

表 1 不同反应条件下制备 H2 的实施例

实施 例	氯化试剂（当量相对 于 HB3)	反应溶 剂	催化剂(质量 相对于 HB3)	反应温度	反应时间 /h	收率	纯度
1.1	草酰氯 1eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	3	35.3%	97.3%（成品）
1.2	草酰氯 2eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	3	51.8%	98.9%（成品）
1.3	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	3	79.2%	99.8%（成品）
1.4	草酰氯 3eq	DCM	DMF1.2w/w	-10~0℃	3	78.2%	97.3%（成品）
1.5	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-20~-10℃	3	60.0%	99.1%（成品）
1.6	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-30~-20℃	3	50.2%	99.6%（成品）
1.7	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	1	N/A	99.1%（反应液）
1.8	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	2	N/A	99.4%（反应液）
1.9	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	4	N/A	99.3%（反应液）
1.10	草酰氯 3eq	DCM	DMF1w/w	-10~0℃	5	N/A	99.2%（反应液）
1.11	草酰氯 3eq	DCM	N,N-二甲 基苯胺 1w/w	-10~0℃	3	76.2%	97.8%（成品）

表 2 不同反应条件下制备 H2 的对比例

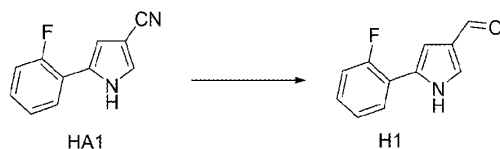
对比 例	氯化试剂（当量相对于 HB3)	反应溶剂	催化剂 (质量相 相对于 HB3)	反应温度	反应时间 /h	收率	纯度
1.12	氯化亚砷 3eq	/	/	20~30℃	3	8.1%	94.8%（成品）
1.13	氯化亚砷 3eq	/	/	70~80℃	3	44.5%	96.3%（成品）

1.14	三氯氧磷 3eq	/	/	20~30°C	3	32.9%	92.6% (成品)
1.15	草酰氯 3eq	DCM	/	-10~0°C	3	N/A	62.8% (反应液)

如表 1 所示, HB3 与氯化试剂摩尔比 1: 1~3, 温度-10~0°C, HB3 与催化剂的质量比 1~1.2 时, 纯度均可达到 97%以上, 实施例 1.3 中当温度为-10~0°C, HB3 与氯化试剂的摩尔当量为 1: 3, HB3 与催化剂质量比为 1: 1 时, 收率和纯度均为最高, 由实施例 1.1-1.3 可知, 氯化试剂当量影响反应程度, HB3 与氯化试剂摩尔比 1:1 时, 原料剩余较多, 成品收率较低; HB3 与氯化试剂摩尔比为 1: 3 时, 收率和纯度均为最高, 由实施例 1.5-1.6 可知, 反应温度较低时, 收率会有所降低, 实施例 1.11 中采用 N,N-二甲基苯胺作为催化剂, 收率没有 N,N-二甲基甲酰胺作为催化剂的高。

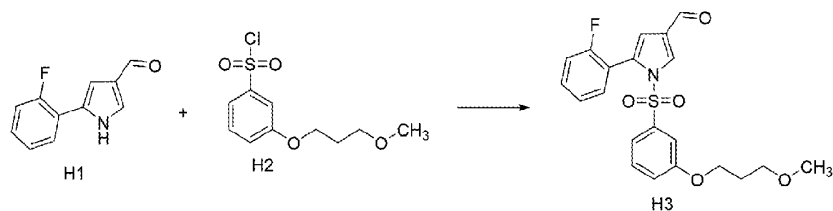
如表 2 所示, 当加入其他氯化试剂时, HB3 与氯化试剂摩尔比为 1: 3 时, 所需温度较高, 能耗较高, 反应收率纯度均不高, 当不加入催化剂时, 对比例 1.14 反应液中 H2 的纯度明显降低。

实施例 2 制备 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛 (H1)



将 10.0kg 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲腈 (HA1) 加入 10.0kg 冰醋酸, 20.0kg 吡啶, 室温搅拌至溶解; 1.6kg 雷尼镍加入 8.0kg 饮用水, 依次抽入 300L 氮气置换过的氢化釜中, 然后置换氢气, 控制氢气压力在 0.3-0.4MPa, 控温 30-50°C, 搅拌反应至氢气压力无变化。反应结束, 氢化釜置换氮气, 体系过滤, 将滤液加入到 201.0kg 饮用水中, 控温 10-20°C, 搅拌 1 小时然后过滤, 滤饼用 21.0kg 饮用水淋洗。滤饼加入 216kg 乙酸乙酯溶解, 加入 2mol/L 的盐酸溶液调节 pH 至 2-3, 分液, 得有机相, 再加入 10%碳酸氢钠水溶液, 调节 pH 至 8-9, 分液, 得有机相, 减压浓缩干, 加入 9.0kg 乙酸乙酯, 升温至 70-80°C, 搅拌 0.5-1 小时, 降温至 0~10°C, 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤饼 45~50°C 鼓风干燥箱中干燥至恒重, 得产品浅棕色固体 H1, 5.26kg。

实施例 3 制备 5-(2-氟苯基)-1-[[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基]-1H-吡咯-3-甲醛 (H3)



向 100L 反应罐中加入 10.93kg 乙腈, 搅拌控温 25~30°C, 依次加入 2.79kg 5-(2-氟苯基)-1H-吡咯-3-甲醛(H1)、2.65kg N,N-二异丙基乙胺、0.19kg 4-二甲氨基吡啶, 搅拌 30~40 分

钟，然后滴加 4.42kg 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯(H2)，滴加结束后，保温搅拌反应 13~15 小时。反应结束，控温 0~10℃，将反应液缓慢加入到 6.98kg 饮用水中搅拌淬灭 15~20 分钟。然后控温 5~15℃，滴加 0.5mol/L 盐酸水溶液，调节 pH 至 3~5，搅拌 1 小时。离心，滤饼用 13.95kg 饮用水淋洗，35~45℃鼓风干燥 6~8 小时，得 4.86kg 粗品。粗品加入 12.13kg 甲基叔丁基醚，于 50~55℃，搅拌 10~30 分钟，趁热过滤，滤液于另一 100L 反应罐中，搅拌降温至-5~0℃后，保温搅拌 1~2 小时。过滤，滤饼 35~45℃鼓风干燥干燥 3~5 小时得类白色固体，4.62 kg，不同反应条件下制备 H3 的实施例以及对比例如下表 3 和表 4 所示：

表 3 不同反应条件下制备 H3 的实施例

实施 例	碱(当量相对 于 H1)	催化剂(当量 相对于 H1)	反应温度	反应溶剂	H2(当量相 对 H1)	收率	纯度	性状
3	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	75.0%	99.8%	类白 色固 体
3.1	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	88.3%	99.1%	
3.2	1.4eq DIPEA	0.2eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	85.8%	99.3%	
3.3	1.2eq DIPEA	0.2eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	66.2%	97.6%	
3.4	1.6eq DIPEA	0.2eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	77.4%	99.1%	
3.5	1.4eq DIPEA	0.3eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	79.6%	98.9%	
3.6	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.1eq	73.9%	96.9%	
3.7	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.0eq	68.2%	95.7%	
3.8	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.5eq	83.6%	98.5%	棕色
3.9	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	-5~0℃	乙腈	1.2eq	63.8%	96.2%	至红
3.10	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	10~15℃	乙腈	1.2eq	74.9%	98.6%	棕色
3.11	1.4eq DIPEA	0.1eq 吡啶	25~30℃	乙腈	1.2eq	68.6%	99.0%	固体，
3.12	1.4eq DIPEA	0.1eq 4-吡咯 烷基吡啶	25~30℃	乙腈	1.2eq	63.7%	98.8%	色素 会带 到下 一步 中间 体
3.13	1.0eq 2,6-Lutidine	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	63.9%	96.6%	
3.14	1.4eq 2,6-Lutidine	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	71.3%	98.1%	
3.15	1.4eq Cs ₂ CO ₃	0.1eq DMAP	25~30℃	乙腈	1.2eq	75.8%	97.8%	
3.16	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	N,N-二甲基 甲酰胺	1.2eq	80.3%	98.7%	
3.17	1.4eq DIPEA	0.1eq DMAP	25~30℃	N-甲基吡咯 烷酮	1.2eq	81.4%	97.4%	

表 4 不同反应条件下制备 H3 的对比例

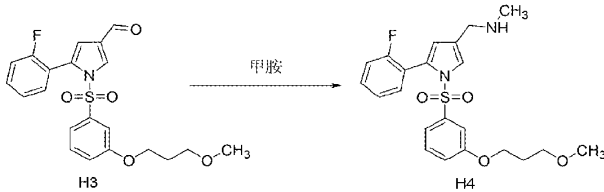
对比例	碱（当量相对于 H1）	催化剂（当量相对于 H1）	反应温度	反应溶剂	H2（当量相对 H1）	收率	纯度	性状
3.18	1.4eq DIPEA	0.2eq DMAP	25~30℃	甲醇	1.2eq	N/A（不反应）	N/A	N/A
3.19	1.4eq DIPEA	0.2eq DMAP	25~30℃	四氢呋喃	1.2eq	N/A（大量原料剩余）	N/A	N/A
3.20	1.4eq DIPEA	0.2eq DMAP	25~30℃	乙酸乙酯	1.2eq	N/A（大量原料剩余）	N/A	N/A

表 3 中实施例 3 为使用甲基叔丁基醚重结晶精制的数据；实施例 3.1-3.17 以及表 4 中对比例 3.18-3.20 没有使用甲基叔丁基醚重结晶精制的数据。

表 3 中 H1：H2：碱：催化剂的摩尔比为 1：1~1.5：1~1.6：0.1~0.3 时，收率均在 63% 以上，纯度 95% 以上，实施例 3 采用甲基叔丁基醚重结晶精制之后虽然收率有所下降，但是色素会被除去，纯度达到 99.8%，其中 3.1 中当 H1：碱：催化剂：H2 的摩尔比为 1：1.4：0.1：1.2 时，温度 25~30℃，反应收率较高，实施例 3.3-3.4，碱的当量过多或者过少均会对收率有所影响，使收率变低，由表 3 数据可知，催化剂的当量为 0.1~0.3 时，收率影响不大，且在 0.1 时收率最高，温度较低时，对反应收率和纯度均有一定影响，同时 H2 相对 H1 过量反应会更彻底，H2 当量为 1.0 时原料有所剩余，影响收率和纯度，H2 当量过多时，会使反应副产物增多，收率较低，使用不同的碱和溶剂，由表中数据可知，N,N-二异丙基乙胺作为碱，乙腈作为溶剂时，收率和纯度较高。

表 4 中当反应溶剂为甲醇、四氢呋喃以及乙酸乙酯时，有大量原料剩余以及不反应。

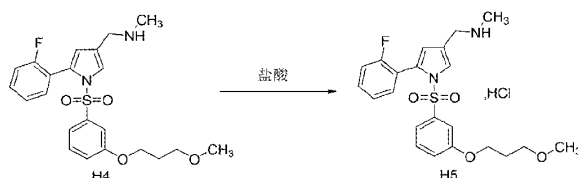
实施例 4 制备 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺（H4）



向 100L 反应罐中依次加入 17.34kg 甲醇、3.95kg 甲胺（甲醇溶液），4.39kg 5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1H-吡咯-3-甲醛（H3），控制温度 15~25℃，搅拌反应 0.5 小时。控温 10~20℃，缓慢加入 5.53kg 三乙酰氧基硼氢化钠，保温反应 1~2 小时。反应完毕，向 200L 反应罐中加入 43.9kg 饮用水，搅拌控温 0~15℃，将反应液缓慢加入水中，搅拌淬灭 15~20 分钟。加入乙酸乙酯萃取三次（39.51kg*3），合并有机层，然后减压浓缩。结束后浓缩物加入 75.5kg 饮用水，搅拌至溶清，于 200L 反应罐中加入乙酸乙酯分四次搅拌洗涤（14.04kg，8.34kg，8.34kg，6.15kg），得水相。控温 10~20℃，向水相滴加 2mol/L 氢

氧化钠溶液，调节 pH 至 9~10，然后加入二氯甲烷（21.95kg*3）萃取三次，合并有机相；有机相再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次（18.0kg*3），12.29kg 无水硫酸钠搅拌干燥 2 小时。抽滤，滤液减压浓缩，得油状物 4.2kg，直接用于下一步。

实施例 5 制备 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺盐酸盐（H5）



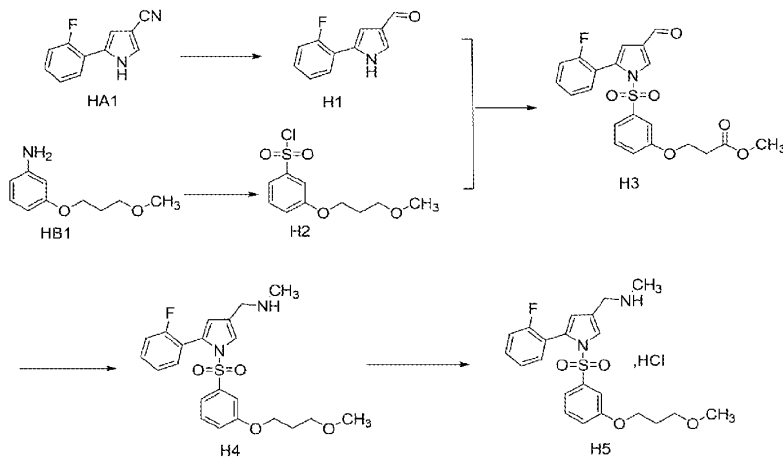
将上一步油状物 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺(H4)加 33.18kg 丙酮搅拌至溶清，用精密过滤器进行压滤(专用 PTFE 滤芯,0.22μm)，将滤液加入 100L 反应罐中，控温 10~15℃，加入 0.97kg 盐酸，搅拌 2 小时。抽滤，用 10.92kg 丙酮淋洗滤饼。滤饼先常温鼓风干燥 0.5~1 小时，再 35~45℃干燥 6~8 小时，得白色固体粗品，3.16kg。

向 100L 反应罐中加入 12.52kg 丙酮、3.13kg 粗品，控温 0~5℃，保温搅拌 1 小时。抽滤，滤饼用 3.13kg 丙酮淋洗。滤饼热风循环烘箱中先鼓风 0.5~1 小时，再开启加热，控制温度 35~45℃，干燥 12~14 小时，干燥结束后，称重产品，过 40 目筛后得 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺盐酸盐（盐酸凯普拉生）。

上面已经详细描述了本专利的部分组成，但对于本领域技术人员显而易见的是，阐述这种详细描述仅是为了说明示例性实施方式，而不应理解为限制本专利的范围。因此，本公开的实质范围由所附权利要求及其同等方案限定。

权利要求书

1、一种 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法，



其中，制备方法包含下述步骤：

步骤 1：5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛的制备 (H1)：

将 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲腈 (HA1) 溶于有机溶剂中，在催化剂与水作用下，通入氢气，反应结束后经后处理精制得到 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H1)，其中催化剂为雷尼镍；

步骤 2：3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯的制备 (H2)：

将 3-(3-甲氧基丙氧基)苯胺 (HB1) 与盐酸、亚硝酸钠反应得到重氮化中间产物，经氯化亚铜与二氧化硫乙酸溶液反应，得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯粗品；3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯粗品与碱反应，得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠，加入氯化试剂和催化剂，后处理得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2)；

步骤 3：5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-甲醛的制备 (H3)：

将 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H1) 溶于有机溶剂，碱和催化剂作用下，与 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2) 反应结束，经后处理得到 5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H3)，其中所述催化剂选自 4-二甲氨基吡啶、吡啶和 4-吡咯烷基吡啶中的一种；

步骤 4：1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺的制备 (H4)：

将 5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H3) 溶于有机溶剂中，与甲胺甲醇溶液在三乙酰基硼氢化钠作用下反应，经后处理得到 1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺 (H4)；

步骤 5：1-[5-(2-氟苯基)-1-{[3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺

盐酸盐(H5):

将 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺 (H4) 溶于有机溶剂中, 加入盐酸反应, 后处理得到 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺盐酸盐 (H5)。

2、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 3 中, 所述碱为 *N,N*-二异丙基乙胺、2,6-二甲基吡啶或碳酸铯。

3、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 3 中, 所述 5-(2-氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H1) 与 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2)、碱、催化剂的摩尔比为 1: 1~1.5: 1~1.6: 0.1~0.3。

4、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 3 中, 反应温度为-5~35℃。

5、根据权利要求 4 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 3 中, 反应温度为 25~35℃。

6、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 3 中, 所述有机溶剂为乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺或 *N*-甲基吡咯烷酮。

7、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 3 中, 所述后处理的方法为: 反应结束, 反应液加入水中淬灭, 盐酸调 pH 3~5, 离心, 干燥得粗品, 加入甲基叔丁基醚重结晶, 热过滤除去滤渣, 降温离心、干燥得到 5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-甲醛 (H3)。

8、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 2 中, 所述碱为氢氧化钠, 所述催化剂为 *N,N*-二甲基甲酰胺或 *N,N*-二甲基苯胺, 所述氯化试剂为草酰氯、二氯亚砷、三氯氧磷、五氯化磷或三光气, 反应温度为-30~0℃。

9、根据权利要求 8 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 2 中, 所述氯化试剂为草酰氯, 反应温度为-10~0℃。

10、根据权利要求 1 所述的 1-[5-(2-氟苯基)-1-{{3-(3-甲氧基丙氧基)苯基}磺酰基}-1*H*-吡咯-3-基]-*N*-甲基甲胺及其盐酸盐的制备方法, 其中, 步骤 2 中, 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸

钠与氯化试剂反应摩尔比为 1: 1~3, 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酸钠与催化剂的质量比为 1:1~1.2; 所述后处理的方法为: 反应结束后, 加入二氯甲烷和水萃取, 有机相用水洗涤, 加入无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 再加乙酸乙酯溶解, 饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥后除去溶剂得到 3-(3-甲氧基丙氧基)苯磺酰氯 (H2)。