

· 工业药学 ·

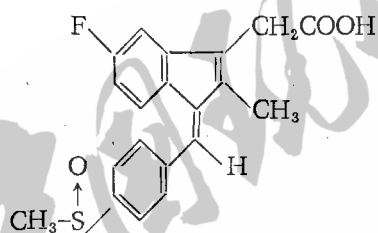
硫 茛 酸 的 研 制

浙江宁波制药厂 焦鹤年 钟鑫华 董惠芬 陈惠君

浙江医学研究院药物所 刘良初 毛丽珍

提 要 本文报导了新型介热镇痛药硫茛酸和美国产硫茛酸对照进行四谱分析, 得到确证。并叙述了以次异丁酸为原料合成硫茛酸的工艺路线及制备方法。反应共六步, 总收率35.7%, 比文献报导提高近10%。

硫茛酸(Sulindac), 化学名: 5-氟-2-甲基-1-(对甲亚磺酰苄叉)-茛-3-乙酸。结构式:



$C_{20}H_{17}FO_3S$ 分子量 = 356.4

本品为橙黄色或黄色结晶或结晶性粉末, 无臭, 无味, 不溶于水, 易溶于甲醇、乙醇、氯仿等有机溶剂及硷性溶液。

本品是一种非甾体介热镇痛药。有效地应用于类风湿关节炎, 变态关节疾患, 强直性脊椎炎、急性痛风及外周疾患。用于变态关节疾患。口服300~400毫克, 治疗效果优于每日服2~4克阿司匹林或每日服600~1,200毫克布洛芬。硫茛酸特点是它本身并不具有镇痛和介热作用, 只是当口服后在体内代谢产生的硫代谢物才有此作用^[1]。因此, 与同类药物相比, 其作用强而副作用小。对肝、肾及造血系统无明显副作用, 对胃肠道反应

亦不大。常用剂量为200—400毫克/日, 分二次服用。鉴于硫茛酸在同类药物中具疗效高, 耐受性好和多种给药方式等优点, 国内外对该药评介较高, 上市后在国际市场上也很畅销。

硫茛酸在七十年代由美国 Merck Sharp & Dohme 公司试制成功。1978年9月FDA批准生产。商品名为 Clinoril。我国首先由浙江宁波制药厂研制成功。

一、硫茛酸结构的确证。

本品经元素分析, 紫外和红外光谱, 核磁共振波谱和质谱检定, 同时与美国产硫茛酸四谱一致, 确证其分子式为 $C_{20}H_{17}FO_3S$ 。分子量为356.4, 其结构式如前述。

实 验 部 分

本品为橙黄色或黄色结晶或结晶性粉末, mp: 183~186℃ (乙醇结晶品)。

紫外光谱 $\lambda_{\max}^{CH_3OH}$: 229、285、327nm。

红外光谱: $\nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3400(-OH峰), 2900(-CH峰), 1595, 1460(-Ar峰), 1265

(-Ar·F峰), 1152(S=O峰), 1380(-CH₃峰), 1000(C-F峰)。

¹H核磁共振光谱(溶于CDCl₃) δ: 2.03(S), (3H, Ar-CH₃), 2.72(S) (3H-Ar), 7.04(S) (1H, -C=CH-), 7.6(S) (4H-Ar), 9.05(S) (1H, -COOH)。

质谱m/e: 356(M⁺) (13.64), 342(23.64), 341(30.91), 246(24.55), 234(25.00), 233(100), 220(9.09), 154(13.64)。

元素分析: C₂₀H₁₇FO₃S

理论值(%) C: 67.40 H: 4.80

实验值(%) C: 67.08 H: 4.70

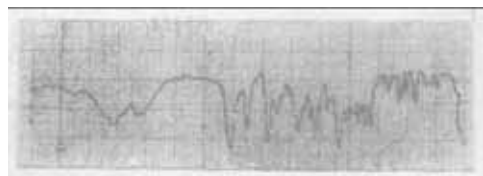
附紫外、红外, 核磁共振和质谱图如图1—4。

二、硫茱酸的工艺路线及制备方法。

硫茱酸的生产路线国外报导较多^[2-10], 国内曾由国家医药管理局解热镇痛药专业组作过路线介绍^[11]。我们选择了异丁酸路线



图一 紫外吸收图谱



图二 红外光谱图



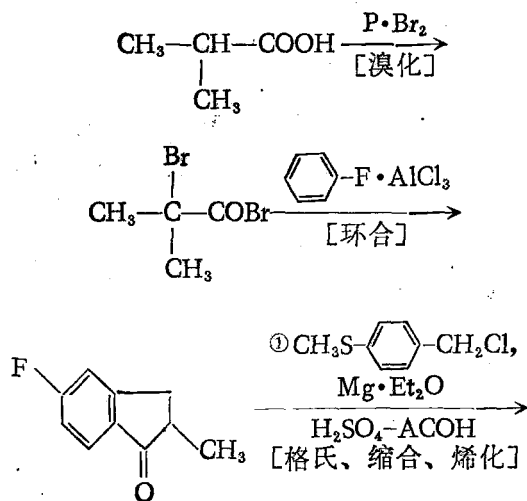
图三 ¹H核磁光谱图

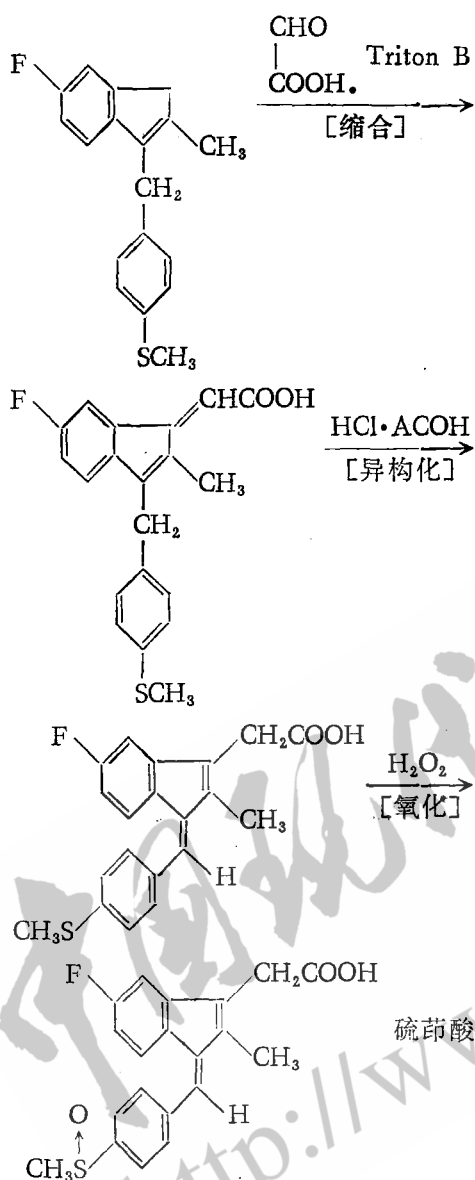


图四 质谱图

进行试验^[7-12]并作了一些适应生产条件的改进, 使总收率由文献报导的 26.22% 提高到 35.71%^[13]。

合成路线





此路线制硫茛酸有步骤短、收率高，三废少、设备无特殊要求等特点。除格氏反应体积较大，放大生产在安全上要慎重考虑外，其余各步均比较容易控制。路线中的对甲硫茛氯^[14]及 Triton B (三甲基苄基氢氧化铵)^[16]原料需自行新鲜制备。

实验部分

(一) α -溴代异丁酰溴的制备:

将异丁酸、红磷投入反应瓶，缓缓滴加溴

液、滴完后升温至90—110℃再反应1小时。冷却，赶余溴、蒸馏收集91—98℃/100 mm 馏分即得。收率95—99%，含量98.5%以上。

(二) 5-氟-2-甲基-茛满酮的制备:

在氮气流下，将 α -溴代异丁酰溴低温下缓缓滴至由氟苯、无水三氧化铝及二硫化碳组成的浆状物中，滴完后继续反应3—5小时，冰介，以甲苯提取，碱洗，水洗，回收甲苯后收集98—102℃/4mm 馏分即得。收率84—89%，含量98~99%， $N_D^{21.5} = 1.5339$ 。

(三) 6-氟-2-甲基-3-(对甲硫茛基)-茛的制备:

先按常法制备格氏试剂对甲硫茛基氯化镁，然后将茛满酮配成甲苯溶液，在常温下滴加至格氏液中进行缩合，滴完继续反应1—2小时。反应液以稀硫酸洗涤，甲苯层加入硫酸—醋酸液脱水烯化后，水洗，碱洗，再水洗至中性，然后浓缩至油状，加入己烷，冷却结晶，过滤、干燥得白色结晶。收率69—75%，含量96~99%，mp. 57—59℃。

(四) 6-氟-2-甲基-3-(对甲硫茛基)-茛叉乙酸的制备:

在氮气流下投入茛化合物，Triton B 甲醇液、搅拌，加入己醛酸溶液，缩合反应1—2小时，反应液以硫酸酸化后加入水及甲苯，搅拌加热混合物使全溶，分水、洗涤，冷却结晶，过滤、干燥、得橙红色结晶。收率83~85%，含量98—99.5%，mp. 183~187℃。

(五) 5-氟-2-甲基-1-(对甲硫茛叉)-茛-3-乙酸的制备:

制备一个冰乙酸，盐酸，水的混合溶液，在此溶液中投入茛叉乙酸化合物，将此淤泥状物搅拌加热，使悬浮固体由橙红色慢慢地转为黄色。反应完后冷却，过滤，洗涤至中性、干燥得黄色结晶。收率93—96%，

(下转第39页)

(上接第24页)

含量91.5~94%, mp. 180—185℃。反应母液可进行套用以提高收率。

(六) 硫茛酸的制备

在氮气流下将茛-3-乙酸化合物与氯仿、乙酸混和搅拌, 加入过氧化氢溶液后反应6—10小时。以后用水洗反应液数次, 氯仿层脱色过滤, 洗涤, 真空浓缩, 加入醇液, 加热使溶解后, 冷却结晶, 过滤, 洗涤, 120℃真空干燥, 得硫茛酸粗品。收率87—91%, 含量96—97.5%, mp. 180—185℃。粗品用乙醇重结晶后得黄色硫茛酸精品。精制率90%, 含量98.5%以上, mp. 183—186℃。

致谢 浙江宁波制药厂王国庆、石蓓、浙江医学研究院江月仙等同志参加部分工作。

参 考 文 献

- [1] Drugs 16:97—114 (1978)
- [2] U. S. Patent 3,897,487 (1975)
- [3] U. S. Patent 3,869,507 (1975)
- [4] Ger. Offen 2,460,292 (1977)
- [5] U. S. Patent 3,692,651 (1972)
- [6] Ger. Offen 2,462,380 (1977)
- [7] J. Org. Chem 42(11) 1914—19 (1977)
- [8] U. S. Patent 3,868,415 (1975)
- [9] U. S. Patent 3,732,292 (1973)
- [10] U. S. Patent 3,647,858 (1972)
- [11] 国家医药管理总局解热镇痛药专业组: 解热镇痛药简讯 8(1980)
- [12] Org. Synth 33,29
- [13] 宁波制药厂内部资料: 硫茛酸试制小结 (1983)
- [14] J. Org. Chem 40(13) 1920—23 (1975)
- [15] 1984年浙江省药学会资料: 氢氧化苯基三甲基铵制备 (1984)