



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114315753 A

(43) 申请公布日 2022.04.12

(21) 申请号 202011063875.8

(22) 申请日 2020.09.30

(71) 申请人 烟台药物研究所

地址 264000 山东省烟台市高新区科技大道39号

(72) 发明人 李忠 李亚平 李震 李为  
李泽民 迟永建

(74) 专利代理机构 烟台上禾知识产权代理事务所(普通合伙) 37234

代理人 高峰

(51) Int. Cl.

C07D 277/18 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页 附图4页

(54) 发明名称

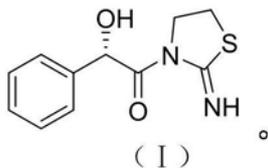
一种化合物、其合成方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种化合物, (S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮, 并公开了其制备方法及应用。其合成方法为采用L-扁桃酸作为起始反应物, 经酯化合成L-扁桃酸酯, 再经胺解制得。该化合物可用于制备成盐酸左旋咪唑。本发明化合物, (S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮, 作为中间物合成盐酸左旋咪唑, 一方面避免了昂贵手性催化剂的使用, 另一方面, 不需要使用催化氢化反应, 提高了工艺安全。



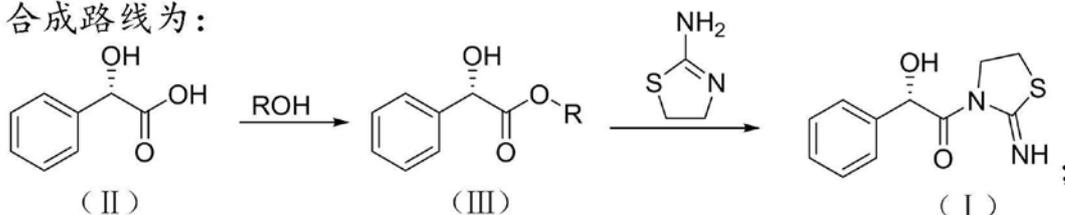
1. 一种化合物,其特征在于,具有如式(I)所示的结构:



2. 一种如权利要求1所述的化合物的合成方法,其特征在于,包括

- ①化合物(II)L-扁桃酸的酯化反应,得化合物(III)L-扁桃酸酯,以及
- ②化合物(III)L-扁桃酸酯与2-氨基-2-噻唑啉的胺解反应,得化合物(I);

合成路线为:



其中,R为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基,优选甲基、乙基、异丙基、乙烯基或环己基,更优选甲基或乙基。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤①为:将L-扁桃酸与醇混合,加入酯化剂,升温反应,减压、萃取、脱溶剂,得固态L-扁桃酸酯。

4. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤②为:L-扁桃酸酯、2-氨基-2-噻唑啉和有机溶剂混合,升温回流反应,减压脱除溶剂,加入乙腈、乙酸乙酯,搅拌析晶,过滤,得到淡黄色固体产物。

5. 根据权利要求2-4任一项所述的方法,其特征在于,步骤为:

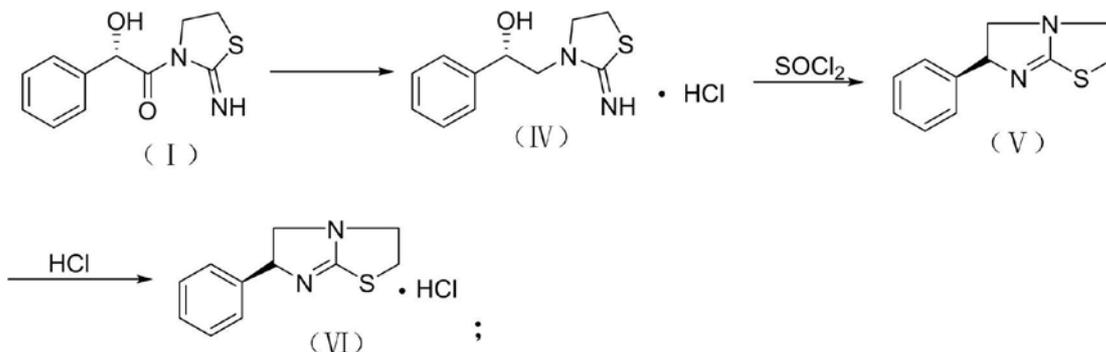
①将50-100g L-扁桃酸与150-300g C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的醇混合均匀,加入酯化剂,升温回流反应1-3h,减压脱除溶剂,加入100-150g甲苯、40-60g水和1.5-2g碳酸氢钠,混合后分液,甲苯相用50g水洗一次后减压脱除甲苯,得无色液体,冷却至室温后变为白色固体,制得L-扁桃酸酯;

②将40-50g步骤①所得L-扁桃酸酯、30-35g 2-氨基-2-噻唑啉和100-120g有机溶剂,升温回流反应,减压脱除溶剂,加入60-65g乙腈和180-195g乙酸乙酯,搅拌析晶,过滤,得到淡黄色固体产物。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,步骤①中,所述酯化剂选自二氯亚砷、硫酸、盐酸或磷酸。

7. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,步骤②中,所述有机溶剂选自甲苯、甲醇、乙醇或乙腈。

8. 一种权利要求1所述的化合物在盐酸左旋咪唑合成中的应用,其特征在于,合成路线为:



合成步骤为：

①合成化合物 (IV)

将化合物 (I) 和还原剂在有机溶液中反应，加入甲醇和盐酸酸化处理，纯化制得化合物 (IV)；

②合成化合物 (V)

将所得化合物 (IV) 与氯代试剂反应，减压脱溶剂后乙醇溶解再析晶，将固体与氢氧化钠溶液搅拌后过滤，得化合物 (V)；

③合成化合物 (VI)

将所得化合物 (V) 在溶剂中和盐酸混合，升温反应后降温过滤，即得。

9. 根据权利要求8所述的应用，其特征在于，步骤①中，所述还原剂为硼烷或者能够产生硼烷的试剂组合硼氢化钠/碘、硼氢化钠/三甲基氯硅烷、硼氢化钠/硫酸或硼氢化钠/氯化锌，优选硼烷；所述有机溶剂为四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃，优选四氢呋喃；步骤②中，所述氯代试剂为氯化亚砷、三氯氧磷或三氯化磷，优选二氯亚砷；步骤③中，所述溶剂为乙腈、甲醇、乙醇、水、丙酮或四氢呋喃，优选乙腈。

10. 根据权利要求9所述的应用，其特征在于，具体操作为：

1、向30-40g化合物 (I) 中，滴加350-400mL浓度为1mol/L的硼烷的四氢呋喃溶液，滴加完毕，升温至回流反应4-6h，冷却至室温，加入40-60g甲醇，45-70g盐酸，升温至回流反应1-2h，减压脱除溶剂，加入100-120g丙酮，加热溶解，降温至0-10℃析晶，过滤，得到近白色固体化合物 (IV)；

2、混合25-30g化合物 (IV)，120-180g二氯甲烷，14-20g二氯亚砷，20-30℃反应1-3h，减压脱除溶剂，加入80-130g乙醇溶解，降温至0-10℃析晶，过滤，得到近白色固体，加入100-200g水中，室温下，滴加氢氧化钠溶液，搅拌1h，过滤，得到近白色固体化合物 (V)；

3、混合8-12g化合物 (V)，40-60g乙腈，5-8g盐酸，升温至40-50℃反应1h，降温至0-10℃，过滤，得到白色固体化合物 (VI)，即得。

## 一种化合物、其合成方法与应用

## 技术领域

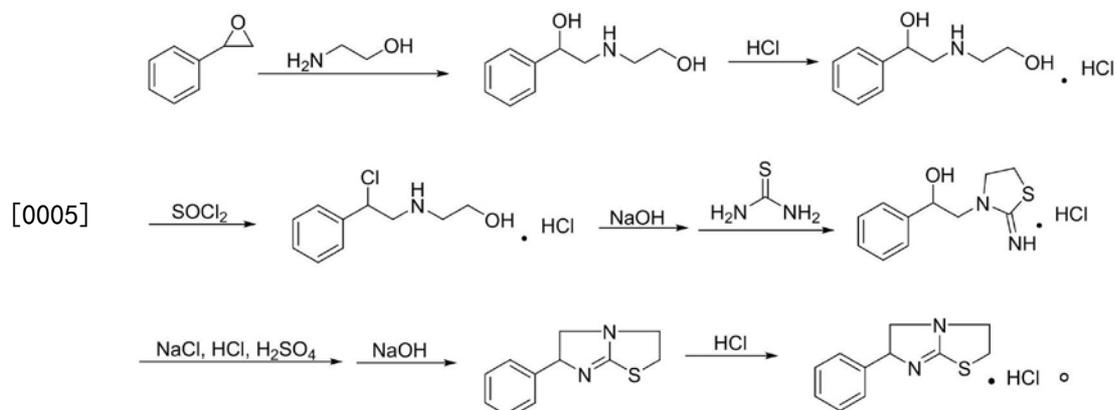
[0001] 本发明涉及有机合成领域,具体涉及一种化合物——(S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮及其合成方法,以及该化合物在盐酸左旋咪唑合成中的应用。

## 背景技术

[0002] 盐酸左旋咪唑 (Levamisole Hydrochloride), CAS:16595-80-5, 化学名: (S)-6-苯基-2,3,5,6-四氢-咪唑[2,1-B]噻唑单盐酸盐, 可用于治疗蛔虫、钩虫、蛲虫和粪类圆线虫感染。盐酸左旋咪唑是盐酸四咪唑的左旋体, 其活性为盐酸四咪唑 (消旋体) 的1-2倍, 且毒副作用更低。此外盐酸左旋咪唑还有免疫调节和免疫兴奋功能。

[0003] 中国医药工业杂志, 1994, 25 (8) : 342. 报道盐酸左旋咪唑的制备方法为: 以盐酸四咪唑为原料, 中和得到四咪唑, 通过使用手性酸拆分剂 (如N-对甲苯磺酰-L-(+)-谷氨酸单钠盐) 将左旋咪唑 (四咪唑的左旋体) 分离出来, 然后与盐酸成盐得到盐酸左旋咪唑。该方法同时得到副产品右旋咪唑, 右旋咪唑经过强碱条件消旋为四咪唑后, 重新进入拆分工序制备盐酸左旋咪唑。该工艺用到价格较高的手性酸拆分剂, 工序冗长, 收率较低。

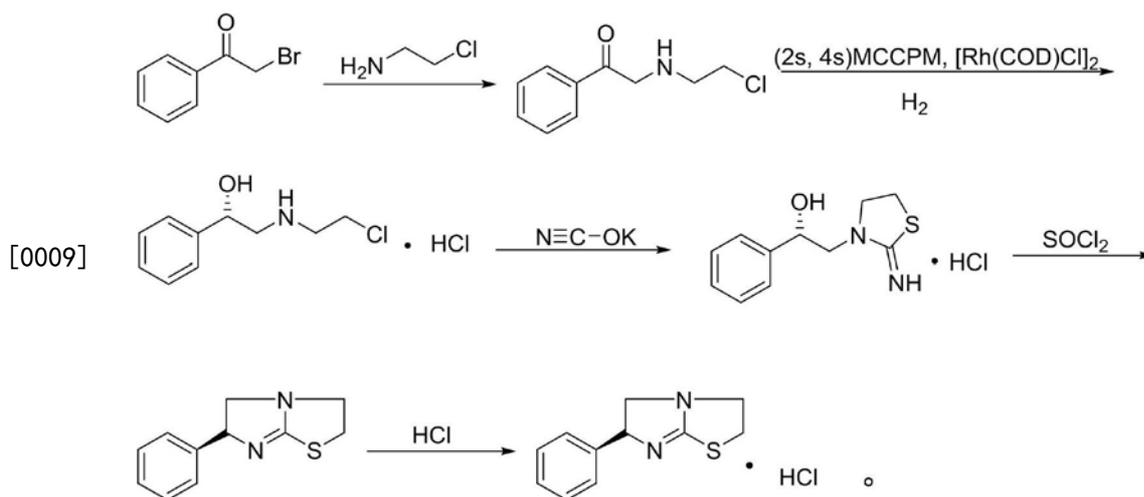
[0004] 山东医药工业, 1996, 15 (2) : 1-35. 报道了消旋体盐酸四咪唑的合成方法, 具体路线如下:



[0006] 该路线以氧化苯乙烯为起始物料, 经六步反应, 以55%总收率合成盐酸四咪唑。起始物料氧化苯乙烯有强烈的刺激性气味, 使用该路线会有环境保护和劳动保护方面的问题。

[0007] 总之, 使用氧化苯乙烯合成盐酸四咪唑, 盐酸四咪唑拆分合成盐酸左旋咪唑的方法存在不利于环保和劳动保护、工序冗长、三废产生量大、产品成本较高的缺点。

[0008] Chem.Pharm.Bull. 43 (5) : 738-747, 1995. 报道了通过不对称催化氢化直接合成盐酸左旋咪唑的方法, 具体路线如下:



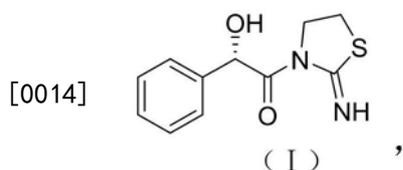
[0010] 该方法用到的贵金属铑催化剂 $[Rh(COD)Cl]_2$ ,导致整条路线的成本很高。

[0011] 所以,开发适合工业化生产的盐酸左旋咪唑手性合成工艺,关键问题是找到一种价格低廉的手性中间体,继而通过多步化学反应将此手性中间体的手性引入盐酸左旋咪唑中。

### 发明内容

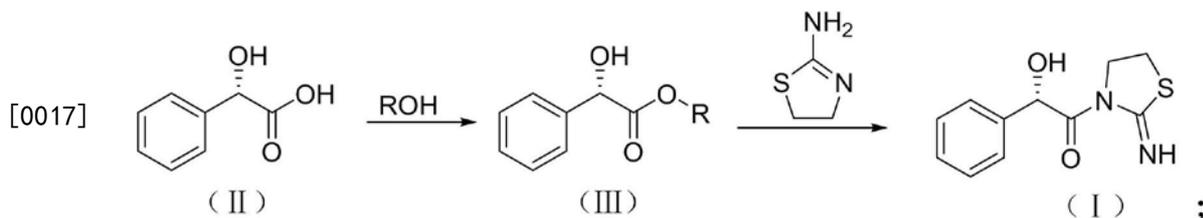
[0012] 本发明针对现有盐酸左旋咪唑合成方法步骤繁琐且收率低的问题,提供一种盐酸左旋咪唑的中间体—(S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮,该中间体可减少盐酸左旋咪唑合成过程的步骤,减少稀有贵重原材料的使用。

[0013] 本发明化合物(S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮具有如式(I)所示的结构:



[0015] 其制备方法分两步:①化合物(II)L-扁桃酸的酯化反应,得化合物(III)L-扁桃酸酯,以及②化合物(III)L-扁桃酸酯与2-氨基-2-噻唑啉的胺解反应,得化合物(I);

[0016] 合成路线为:



[0018] 其中,R为 $C_1-C_6$ 的烷基,优选甲基、乙基、异丙基、乙烯基或环己基,更优选甲基或乙基。

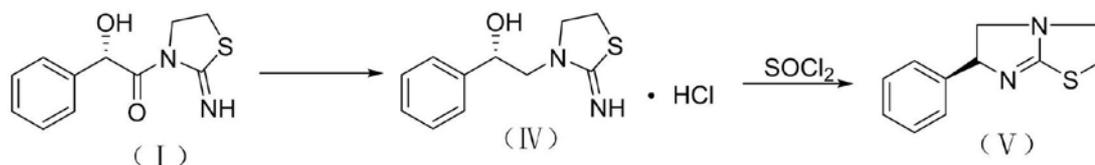
[0019] 上述路线中,步骤①具体为:将L-扁桃酸与醇混合,加入酯化剂,升温反应,减压、萃取、脱溶剂,得固态L-扁桃酸酯;步骤②具体为:L-扁桃酸酯、2-氨基-2-噻唑啉和有机溶剂混合,升温回流反应,减压脱除溶剂,加入乙腈、乙酸乙酯,搅拌析晶,过滤,得到淡黄色固

体产物。

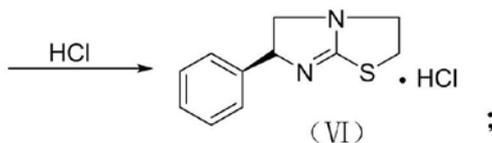
[0020] 上述路线可选的一个具体操作如下：①将50-100g L-扁桃酸与150-300g C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的醇混合均匀，加入酯化剂，升温回流反应1-3h，减压脱除溶剂，加入100-150g甲苯、40-60g水和1.5-2g碳酸氢钠，混合后分液，甲苯相用50g水洗一次后减压脱除甲苯，得无色液体，冷却至室温后变为白色固体，制得L-扁桃酸酯；②将40-50g步骤①所得L-扁桃酸酯、30-35g 2-氨基-2-噻唑林和100-120g有机溶剂，升温回流反应，减压脱除溶剂，加入60-65g乙腈和180-195g乙酸乙酯，搅拌析晶，过滤，得到淡黄色固体产物。

[0021] 其中，步骤①中所用酯化剂选自二氯亚砷、硫酸、盐酸或磷酸；步骤②中，所述有机溶剂选自甲苯、甲醇、乙醇或乙腈。

[0022] 前已提及，本发明化合物(I) (S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮一个主要应用就是制备盐酸左旋咪唑，可采用如下合成路线：



[0023]



[0024] 反应步骤为：

[0025] ①合成化合物(IV)

[0026] 将化合物(I)和还原剂在有机溶液中反应，加入甲醇和盐酸酸化处理，纯化制得化合物(IV)；

[0027] ②合成化合物(V)

[0028] 将所得化合物(IV)与氯代试剂反应，减压脱溶剂后乙醇溶解再析晶，将固体与氢氧化钠溶液搅拌后过滤，得化合物(V)；

[0029] ③合成化合物(VI)

[0030] 将所得化合物(V)在溶剂中和盐酸混合，升温反应后降温过滤，即得。

[0031] 其中，步骤①中，所述还原剂为硼烷或者能够产生硼烷的试剂组合硼氢化钠/碘、硼氢化钠/三甲基氯硅烷、硼氢化钠/硫酸或硼氢化钠/氯化锌，优选硼烷；所述有机溶剂为四氢呋喃或2-甲基四氢呋喃，优选四氢呋喃；步骤②中，所述氯代试剂为氯化亚砷、三氯氧磷或三氯化磷，优选二氯亚砷；步骤③中，所述溶剂为乙腈、甲醇、乙醇、水、丙酮或四氢呋喃，优选乙腈。

[0032] 基于上述步骤的一个具体操作可为：

[0033] 1、向30-40g化合物(I)中，滴加350-400mL浓度为1mol/L的硼烷的四氢呋喃溶液，滴加完毕，升温至回流反应4-6h，冷却至室温，加入40-60g甲醇，45-70g盐酸，升温至回流反应1-2h，减压脱除溶剂，加入100-120g丙酮，加热溶解，降温至0-10℃析晶，过滤，得到近白色固体化合物(IV)；

[0034] 2、混合25-30g化合物(IV)，120-180g二氯甲烷，14-20g二氯亚砷，20-30℃反应1-

3h,减压脱除溶剂,加入80-130g乙醇溶解,降温至0-10℃析晶,过滤,得到近白色固体,加入100-200g水中,室温下,滴加氢氧化钠溶液,搅拌1h,过滤,得到近白色固体化合物(V);  
[0035] 3、混合8-12g化合物(V),40-60g乙腈,5-8g盐酸,升温至40-50℃反应1h,降温至0-10℃,过滤,得到白色固体化合物(VI),即得。

#### 附图说明

- [0036] 图1为实施例1所得产物的氢谱图;  
[0037] 图2为实施例1所得产物的HRMS;  
[0038] 图3为实施例2所得产物的碳谱图;  
[0039] 图4为所得盐酸左旋咪唑的氢谱图;  
[0040] 图5为所得盐酸左旋咪唑的质谱图。

#### 具体实施方式

[0041] 以下结合实例对本发明进行描述,所举实例只用于解释本发明,并非用于限定本发明的范围。

##### [0042] 实施例1

[0043] 化合物(I) (S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮的合成方法,具体步骤为:

[0044] ①反应瓶中,加入100.0g L-扁桃酸,300.0g甲醇,1.1g硫酸,升温至65℃,回流反应2h,减压脱除溶剂,加入150g甲苯,碳酸氢钠溶液(1.8g碳酸氢钠溶解于50g水中),分液,甲苯相用50g水洗一次,减压脱除甲苯,得到无色液体,冷却至室温变为白色固体,L-扁桃酸甲酯,108.1g,收率99%;

[0045] ②反应瓶中,加入45.0g L-扁桃酸甲酯,33.2g 2-氨基-2-噻唑林,100g甲苯,升温至回流反应2h,减压脱除溶剂,得到黄色固液混合物,加入65g乙腈,195g乙酸乙酯,20-30℃搅拌析晶,过滤,得到淡黄色固体产物48.1g,收率75%。

##### [0046] 实施例2

[0047] 化合物(I) (S)-2-羟基-1-(2-亚氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮的合成方法,具体步骤为:

[0048] ①反应瓶中,加入50.0g L-扁桃酸,150.0g乙醇,10-20℃下,滴加47.0g二氯亚砷,滴加完毕,10-20℃反应1h,减压脱除溶剂,得到无色油状物,加入100g甲苯,50g水,分液取甲苯相,减压脱除溶剂得到无色油状液体,冷却至室温变为白色固体,L-扁桃酸乙酯,58.0g,收率98%;

[0049] ②反应瓶中,加入45.0g L-扁桃酸乙酯,33.2g 2-氨基-2-噻唑林,120g乙腈,升温至回流反应5h,减压脱除溶剂,得到黄色固液混合物,加入60g乙腈,180g乙酸乙酯,20-30℃搅拌析晶,过滤,得到淡黄色固体,46.7g,收率79%。

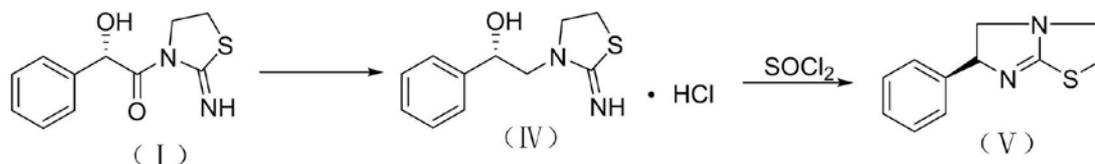
[0050] 图1为实施例1所得产物的氢谱图:<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.44(s,1H),7.66-7.30(m,5H),5.59(d,J=14.3Hz,1H),3.67(dt,J=17.5,6.7Hz,2H),2.84(dt,J=29.0,6.6Hz,2H),1.67(s,1H)。

[0051] 图2为实施例1所得产物的HRMS:(ESI) m/z 237.06937[M+H]<sup>+</sup>(calcd for

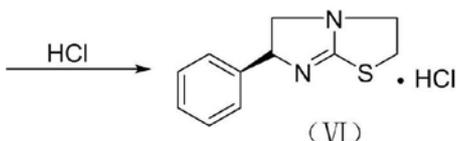
$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ , 237.06923)。

[0052] 图3为实施例2所得产物的碳谱图： $^{13}C$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 184.72, 174.92, 133.03, 129.47, 129.07, 126.44, 83.99, 44.69, 23.88。

[0053] 采用实施例1或2所得产物 (I) 合成盐酸左旋咪唑 (VI) 的路线如下所示：



[0054]



[0055] 具体操作为：

[0056] 1、反应瓶中，加入40g化合物 (I)，冰水浴下，滴加375mL硼烷的四氢呋喃溶液 (1mol/L)，滴加完毕，升温至回流反应6h，冷却至室温，加入50g甲醇，55g盐酸，升温至回流反应1h。减压脱除溶剂，加入120g丙酮，加热溶解，降温至0-10℃析晶，过滤，得到近白色固体化合物 (IV) 35.9g，收率82%；

[0057] 2、反应瓶中，加入30.0g化合物 (IV)，150g二氯甲烷，15.2g二氯亚砷，20-30℃反应2h，减压脱除溶剂，加入100g乙醇溶解，降温至0-8℃析晶，过滤，得到近白色固体，加入180g水中，室温下，滴加氢氧化钠溶液 (4.6g氢氧化钠溶于15g水中)，搅拌1h，过滤，得到近白色固体化合物 (V) 20.1g，收率85%；

[0058] 3、反应瓶中，加入10.0g化合物 (V)，50g乙腈，5.3g盐酸，升温至40-50℃反应1h，降温至0-10℃，过滤，得到白色固体化合物 (VI) 11.1g，收率94%。

[0059] 图4为所得盐酸左旋咪唑 (VI) 的氢谱：

[0060]  $^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ 11.21 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 5H), 5.76 (dd,  $J=10.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.24 (t,  $J=10.3$ Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J=8.2, 7.0$ Hz, 2H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.67 (dd,  $J=10.2, 8.3$ Hz, 1H)。

[0061] 图5为所得盐酸左旋咪唑 (VI) 的质谱：

[0062] MS (ESI)  $m/z=205.28 [M+H]^+$ 。

[0063] 采用本发明方法合成的化合物 (I) (S)-2-羟基-1-(2-氨基噻唑啉-3-基)-2-苯基乙-1-酮作为中间物合成盐酸左旋咪唑，一方面避免了昂贵手性催化剂的使用，另一方面，不需要使用催化氢化反应，提高了工艺安全。

[0064] 以上所述仅为本发明的较佳实施例，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

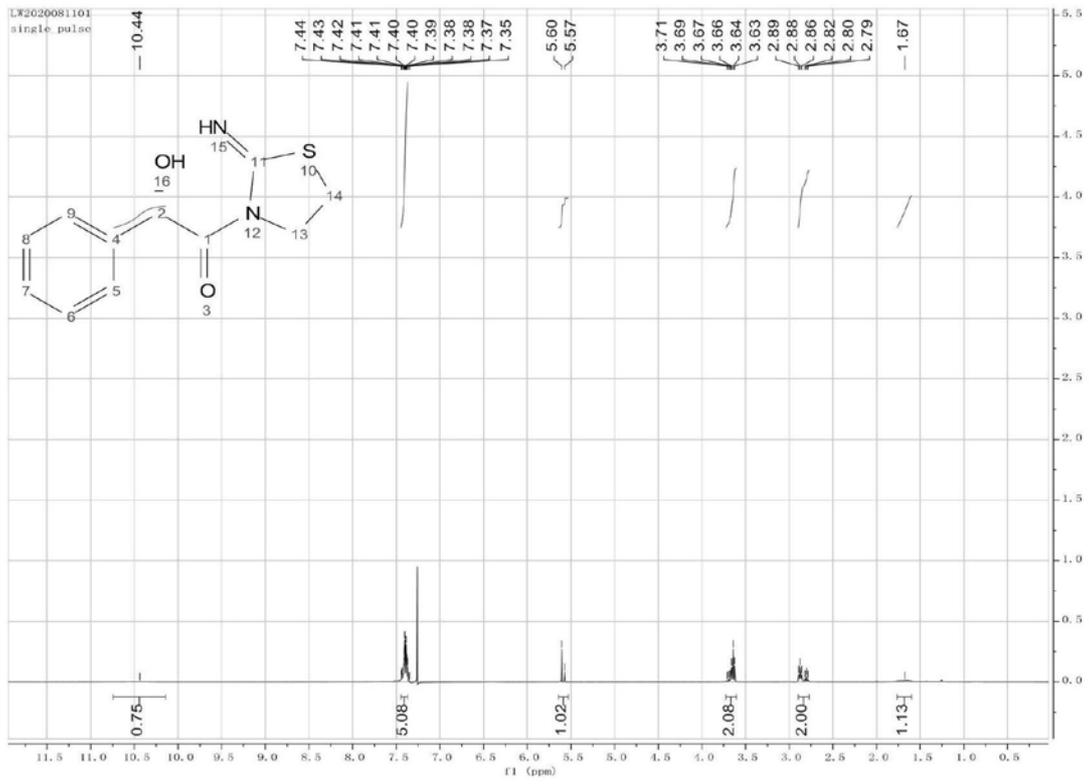


图1

Item name: LW Channel name: 2: Average Time 1.6466 min : TOF MSe (50-1000) 6eV ESI+ : Centroided : Combined  
Item description:

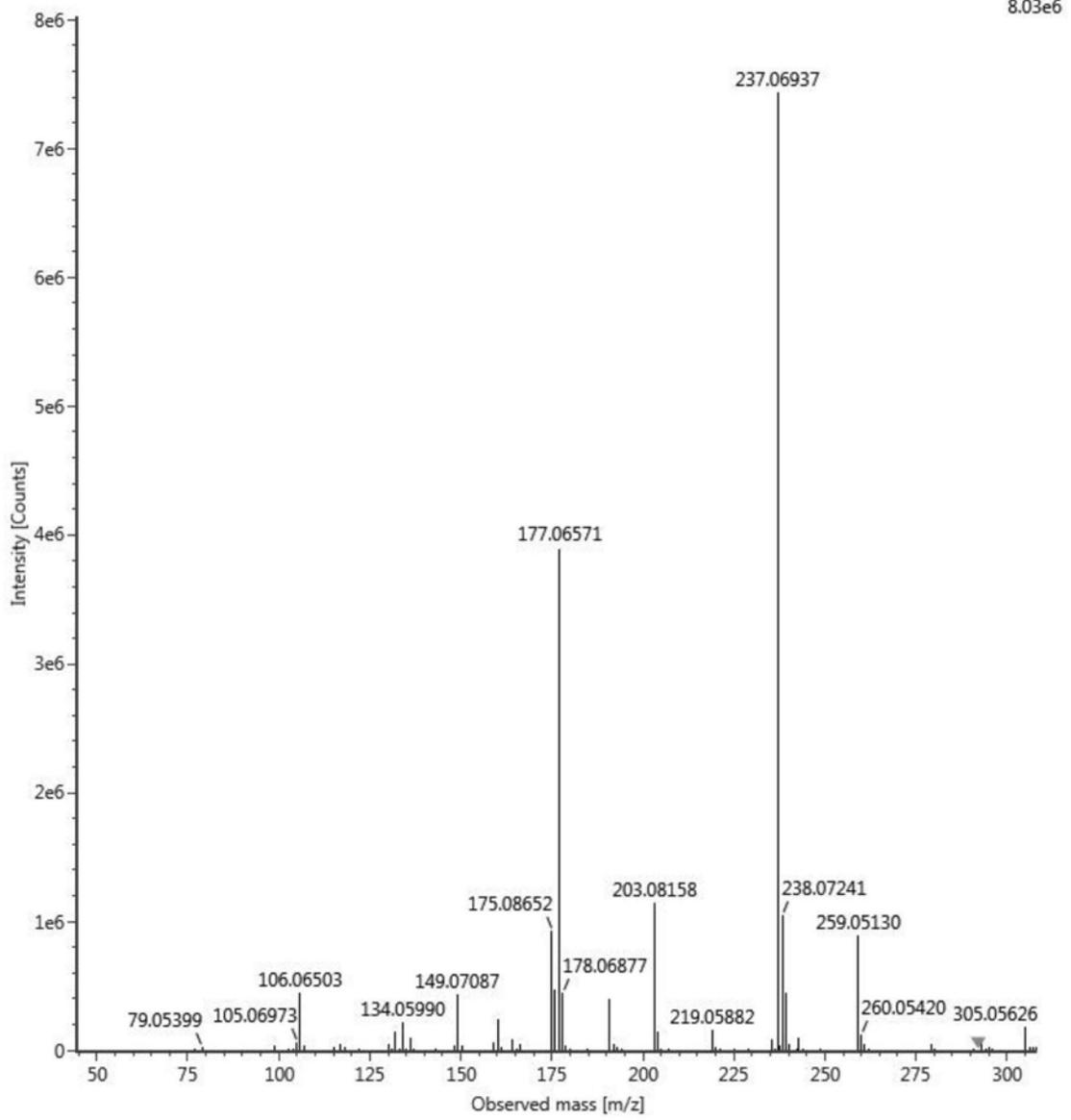


图2

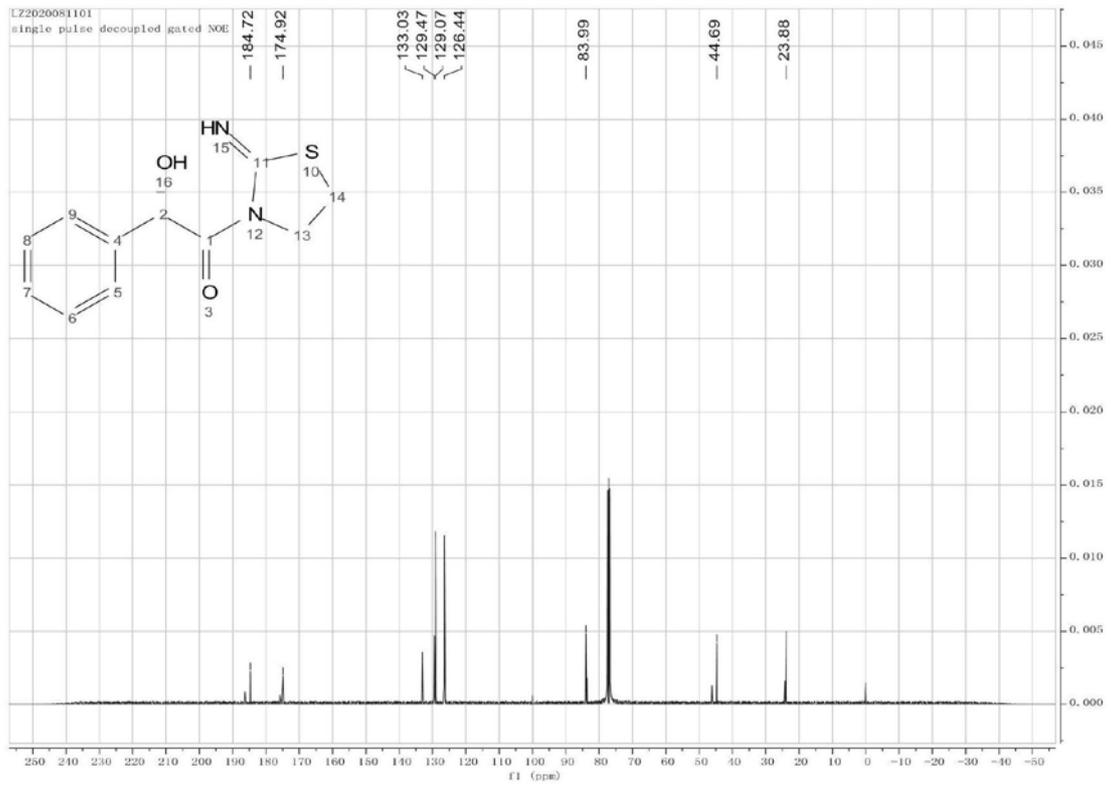


图3

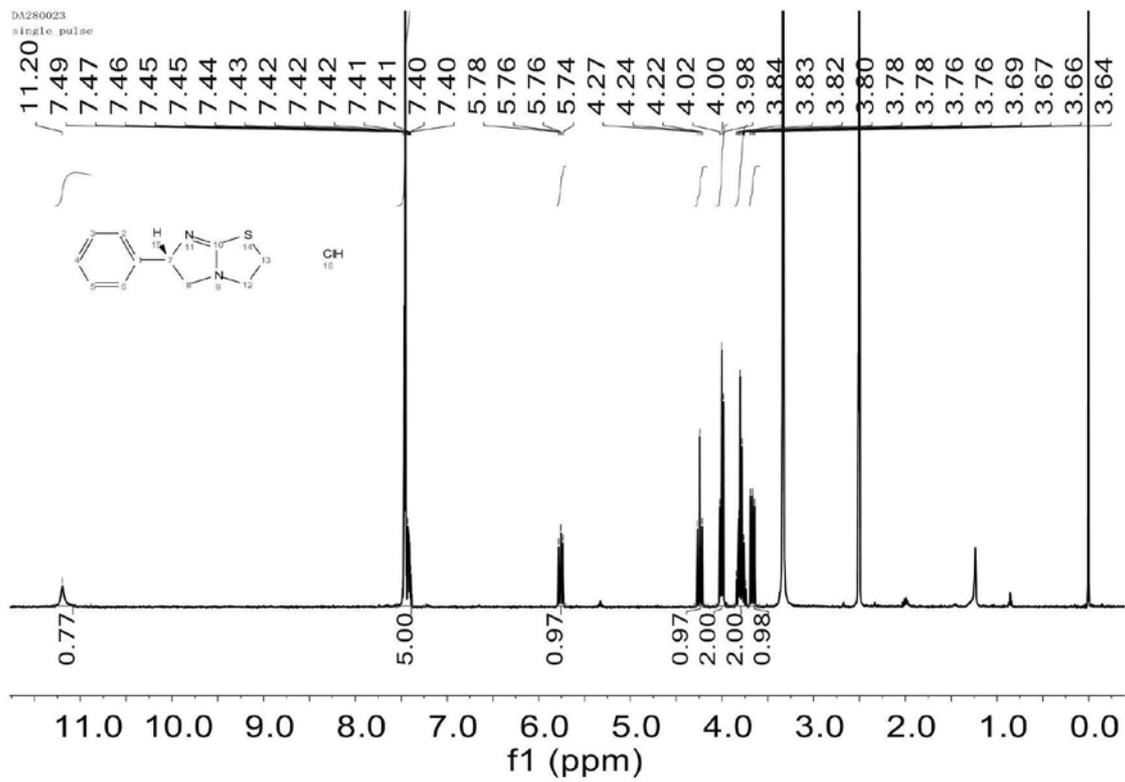


图4

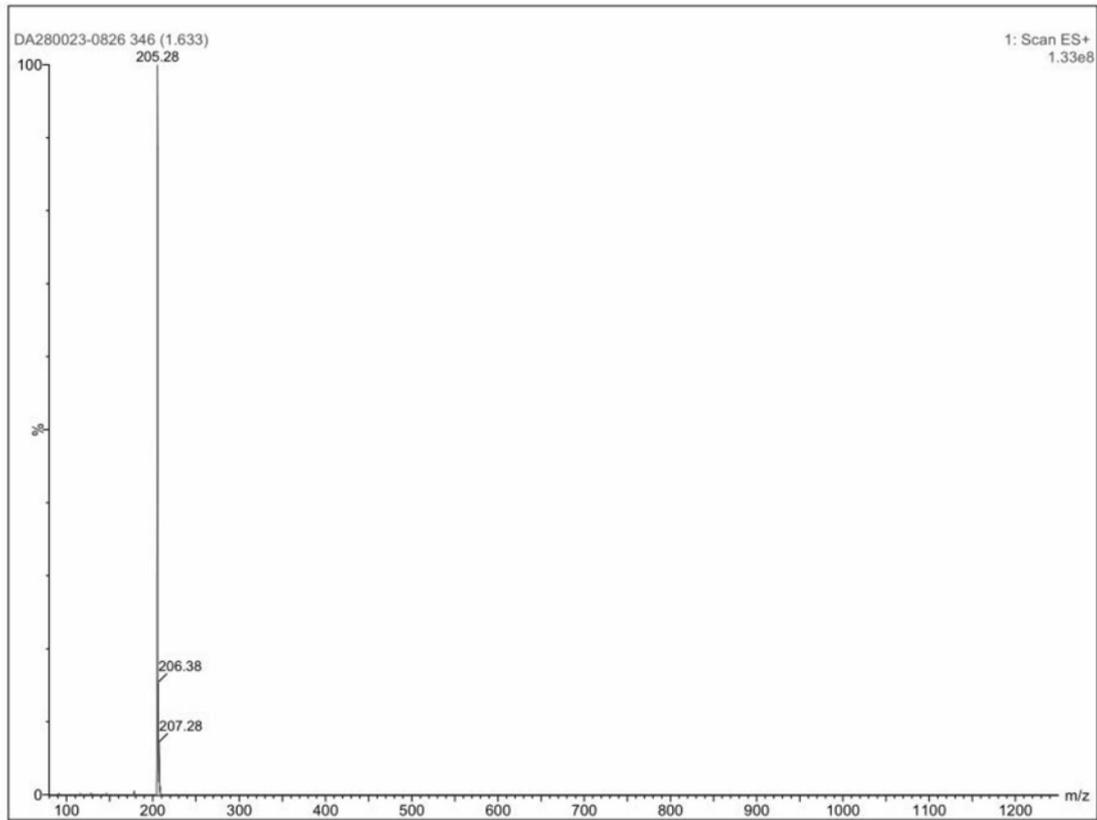


图5