



(21) 申请号 202010766346.8

US 2399118 A, 1946.04.23

(22) 申请日 2020.08.03

US 2975187 A, 1961.03.14

US 4590182 A, 1986.05.20

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111848418 A

Taniyama, Hyozo 等. Chemotherapeutics for Mycobacterium tuberculosis. XXVII.

(43) 申请公布日 2020.10.30

Synthesis of 2,2"-

(73) 专利权人 上海市肺科医院

地址 200000 上海市杨浦区政民路507号

ethylenediaminedibutanol derivatives. 1. 《Yakugaku Zasshi》. 1967, 第87卷(第1期), 第65-9页.

(72) 发明人 何娅

孙福强等. 盐酸乙胺丁醇的合成工艺改进.

(74) 专利代理机构 南京正联知识产权代理有限公司

公司 32243

《广州化工》. 2014, 第42卷(第6期), 第90-91页.

专利代理师 沈留兴

Guisheng Zhang等. CH₂Cl₂ as reagent in the synthesis of methylenebridged 3,30-bis(oxazolidin-2-one) derivatives under ambient conditions. 《RSC Adv.》. 2014, 第4卷第25933-25939页.

(51) Int. Cl.

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 215/14 (2006.01)

C07D 263/22 (2006.01)

审查员 吴俊威

(56) 对比文件

CN 103772214 A, 2014.05.07

权利要求书2页 说明书3页

(54) 发明名称

一种乙胺丁醇的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及了一种抗结核药物乙胺丁醇的制备方法,具体是按以下步骤进行的:a、2-氨基-1丁醇与碳酸酯反应生成化合物2;b、化合物2与二卤代乙烷反应生成化合物3;c、化合物3经水解生成乙胺丁醇。本发明的一种乙胺丁醇的制备方法,采用的原料价格便宜易得;合成路线短,路线新颖,收率高,无危险工艺。

1. 一种乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

a、在碱催化下,(S)-2-氨基-1-丁醇与碳酸二甲酯或碳酸二乙酯反应生成化合物2;

b、在碱催化下,化合物2与XCH₂CH₂X,X为Br或Cl,反应生成化合物3;

c、化合物3经水解,即完成乙胺丁醇的制备;

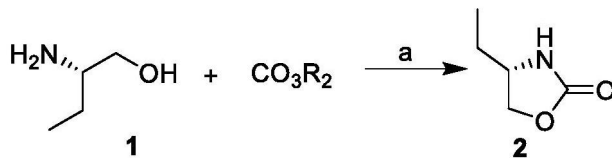
化合物1为(S)-2-氨基-1-丁醇

化合物2为(S)-4-乙基-2-噁唑酮;

化合物3为(3S,3'S)-4,4'-二乙基-3,3'-乙烷-1,2-双噁唑-2-酮;

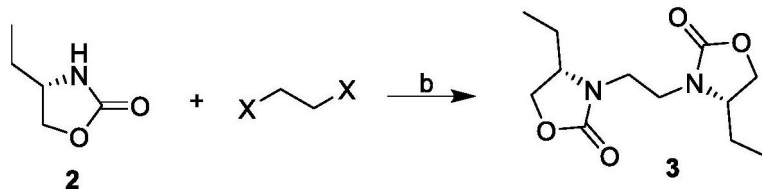
化合物4为乙胺丁醇;

步骤a的反应式为:



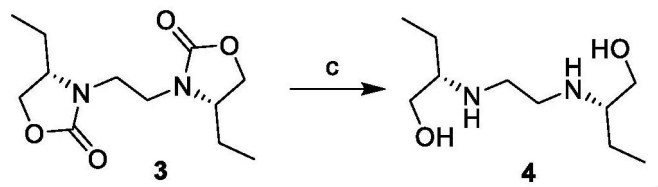
R=Me或Et

步骤b的反应式为:



X=Br或Cl

步骤c的反应式为:



2. 根据权利要求1所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,步骤a的具体过程为:将(S)-2-氨基-1-丁醇与碳酸二甲酯或碳酸二乙酯混合,加入碱,于回流温度下,搅拌反应3-5小时,反应结束后,降温,过滤、洗涤、浓缩、得化合物2;其中,化合物2-氨基-1-丁醇与酸二甲酯或碳酸二乙酯,碱的摩尔比为1:1~5:0.1~0.5。

3. 根据权利要求2所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,步骤a中所述的碱为三乙胺、吡啶、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

4. 根据权利要求2所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,步骤a中无溶剂反应。

5. 根据权利要求1所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,步骤b的具体过程为:将步骤a制备的化合物2和XCH₂CH₂X,X为Br或Cl,碱与溶剂混合,在回流的温度下,搅拌反应1-5小时,反应完成后,去除溶剂,得到化合物3;其中,所述的化合物2与二卤代物,碱的摩尔比为1:0.2~0.5:1~2。

6. 根据权利要求5所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,步骤b中所述的二卤代物为1,2-二氯乙烷,2-氯-1-溴乙烷或1,2-二溴乙烷,碱为碳酸钾,碳酸钠,氢氧化钠或氢氧化

钾。

7. 根据权利要求5所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于,步骤b中所述的溶剂为四氢呋喃,甲苯,DMF或DMSO。

8. 根据权利要求1所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于:步骤c的具体过程为:将步骤b制备的化合物3溶解于溶剂,再加入碱,加热回流2-5小时,反应完成后,去除溶剂,重结晶,得到乙胺丁醇,其中,化合物3与碱的摩尔比为1:1~2。

9. 根据权利要求8所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于:步骤c中所述的碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

10. 根据权利要求8所述乙胺丁醇的制备方法,其特征在于:步骤c中所述的溶剂为含水甲醇或乙醇。

一种乙胺丁醇的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成领域,涉及一种乙胺丁醇的制备方法。

背景技术

[0002] 乙胺丁醇是手性抗结核药物盐酸乙胺丁醇的关键中间体,后者被广泛用于与其它抗结核药联合治疗结核杆菌所致的肺结核,亦可用于结核性脑膜炎及非典型分枝杆菌感染的治疗。该药物占抗结核病药物市场份额的13%以上。

[0003] 目前报道的乙胺丁醇的合成方法包括以1,2-环氧-3-丁烯、(S)-2-氨基丁酸乙酯、(S)-2-氨基丁醇等为起始原料的合成工艺。以1,2-环氧-3-丁烯方法对设备要求高,不易控制其投料量,工艺步骤多;以(S)-2-氨基丁酸乙酯为起始原料的方法起始原料较难获得,价格昂贵,生产成本低;目前最实用的方法为使用(S)-2-氨基丁醇与1,2-二氯乙烷进行直接缩合来制备乙胺丁醇,但是在现有方法中,需在无溶剂的条件下升温至130℃进行缩合反应,(S)-2-氨基丁醇用量高,并且用NaOH来中和反应产生的HCl,收率较低,并且NaOH对设备腐蚀较大。

[0004] 本发明的方法均在水条件下进行,由此大大提高了产品的质量和收率;本发明通过进一步优化各步反应条件,进一步有效提高了产品的收率和纯度;本发明的方法工艺简单,安全稳定,成本低,在工业上有极高的实用价值。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种乙胺丁醇的制备方法,采用的原料价格便宜易得;合成路线短,路线新颖,收率高;无危险工艺。具体是按以下步骤进行的:

[0006] a、在碱催化下(S)-2-氨基-1-丁醇和碳酸二乙酯反应生成化合物1;

[0007] b、在碱催化下,化合物1与二溴乙烷反应生成化合物2;

[0008] c、化合物2经水解,即完成乙胺丁醇的制备;

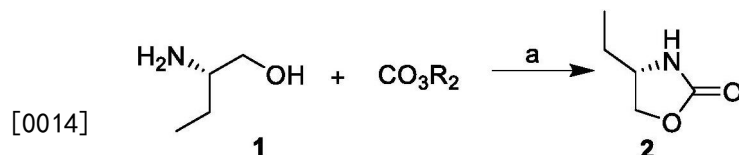
[0009] 化合物1为(S)-2-氨基-1-丁醇

[0010] 化合物2为(S)-4-乙基-2-噁唑酮;

[0011] 化合物3为(3S,3'S)-4,4'-二乙基-3,3'-乙烷-1,2-双噁唑-2-酮;

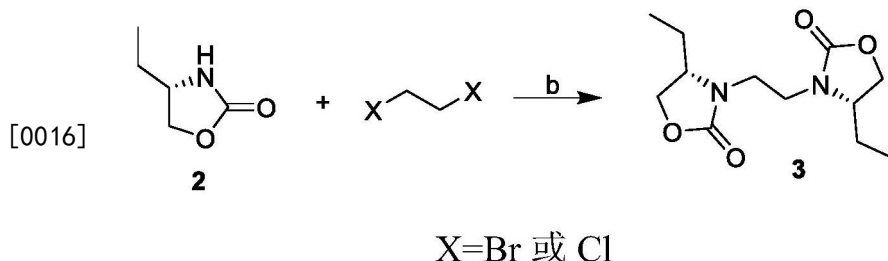
[0012] 化合物4为乙胺丁醇;

[0013] 步骤a的反应式为:

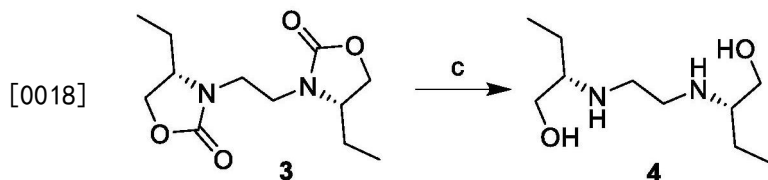


R=Me 或 Et

[0015] 步骤b的反应式为:



[0017] 步骤c的反应式为:



[0019] 步骤a的具体过程为:将(S)-2-氨基-1-丁醇与碳酸二甲酯或碳酸二乙酯混合,加入碱,于回流下,搅拌反应3-5小时,反应结束后,降温,过滤、洗涤,浓缩,得化合物1;其中,化合物2-氨基-1-丁醇与碳酸酯,碱的摩尔比为1:1~5:0.1~0.5;所述的碱为三乙胺、吡啶、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾;无溶剂反应。

[0020] 步骤b的具体过程为:将步骤a制备的化合物1和二卤代乙烷,碱与溶剂混合,在回流的温度下,搅拌反应1-5小时,反应完成后,去除溶剂,得到化合物2;其中,所述的化合物1与二卤代物,碱的摩尔比为1:0.2~0.5:1~2;所述的二卤代物为1,2-二氯乙烷,2-氯-1-溴乙烷或1,2-二溴乙烷,碱为碳酸钾,碳酸钠,氢氧化钠或氢氧化钾;所述溶剂为四氢呋喃,甲苯,DMF或DMSO。

[0021] 步骤c的具体过程为:将步骤b制备的化合物2溶解于溶剂,再加入碱,加热回流2-5小时,反应完成后,去除溶剂,重结晶,得到乙胺丁醇,其中,化合物2与碱的摩尔比为1:1~2;所述的碱为氢氧化钠或氢氧化钾;所述的溶剂为含水甲醇或乙醇。

[0022] 本发明的优点:本发明的一种普仑司特中间体的制备方法,采用的原料价格便宜易得;合成路线短,路线新颖,收率高;无危险工艺。

具体实施方式

[0023] 为了加深对本发明的理解,下面将结合实施例对本发明做进一步详细描述,该实施例仅用于解释本发明,并不对本发明的保护范围构成限定。

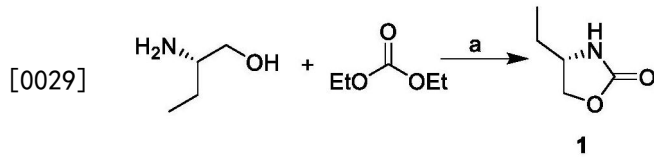
[0024] 实施例

[0025] 本实施例提供了一种乙胺丁醇的制备方法,具体是按以下步骤进行的:

[0026] 步骤a:合成化合物1:(S)-4-乙基-2-噁唑酮

[0027] 49.33克(S)-2-氨基-1-丁醇(0.43mol)与104毫升碳酸二乙酯(0.86mol)混合,再加入无水碳酸钾6.50g(0.047mol),加热至120℃,保温搅拌3小时,降温,缓慢加入150毫升1N盐酸酸化,乙酸乙酯提取,分出有几层,饱和食盐水洗涤,减压蒸去溶剂,得浅无色油状物48.10克,收率96%,ESI-Mass:116.07[M+1]⁺, [α]_{D20} = -5.2 (c=0.93, CHCl₃)。

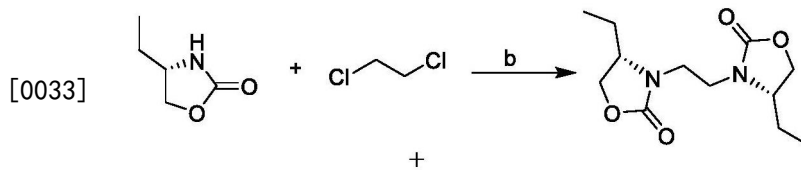
[0028] 步骤a的反应式为:



[0030] 步骤b:合成化合物2:(3S,3'S)-4,4'-二乙基-3,3'-乙烷-1,2-双噁唑-2-酮

[0031] 先在反应瓶中加入23.06克化合物2,搅拌加热到120℃,然后称取1.65克1,2-二氯乙烷加入到滴液漏斗中,缓慢滴到反应物中,滴完后于120-125℃,继续搅拌反应5小时,降温到60℃,加入1.90克氢氧化钾搅拌反应30分钟。冷却至室温,减压蒸馏,蒸出未反应原料。加入10毫升无水乙醇,过滤除去固体,滤液浓缩,得白色固体4.02克,收率93%,熔点:115.2~117.1℃,ESI-Mass:256.15[M+1]⁺,[α]_{D20}=-5.5(c=0.90,CHCl₃)。

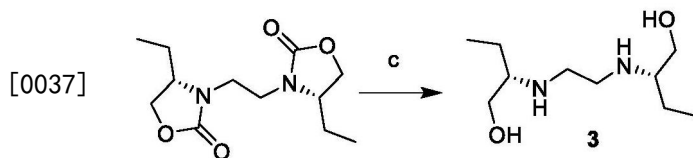
[0032] 步骤b反应式:



[0034] 步骤c:乙胺丁醇的合成

[0035] 0.36克(1.39mmol)化合物2溶解于5毫升50%乙醇,再加入0.28克(5mmol)氢氧化钾,加热回流10小时,减压蒸去溶剂,乙酸乙酯提取,饱和食盐水洗涤,硫酸钠干燥,得到白色固体0.26克,收率91%,熔点:87.0~88.5℃,[α]_{D20}=14.6(c=2.0,H₂O)。

[0036] 步骤c反应式:



[0038] 本实施例的一种乙胺丁醇的制备方法,简单易行,成本低,收率高,污染少,适合工业大规模生产。

[0039] 上述实施例不应以任何方式限制本发明,凡采用等同替换或等效转换的方式获得的技术方案均落在本发明的保护范围内。