



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107746390 B

(45) 授权公告日 2021.03.16

(21) 申请号 201711166774.1

(22) 申请日 2017.11.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107746390 A

(43) 申请公布日 2018.03.02

(73) 专利权人 连云港市亚晖医药化工有限公司
地址 222523 江苏省连云港市灌南县堆沟
港镇(化学工业园区)恒泰路9号

(72) 发明人 张建峰 郑爱华 朱云兵 刘永林
潘如龙 谢琪

(74) 专利代理机构 南京理工大学专利中心
32203
代理人 刘海霞

(51) Int. Cl.

C07D 253/075 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 0170316 A2, 1986.02.05

EP 0232932 A1, 1987.08.19

CN 104447597 A, 2015.03.25

何林华等. 抗球虫药地克珠利的合成. 《中国医药工业杂志》. 2001, 第32卷(第10期), 第439-440页.

曹炜等. 地克珠利的合成研究. 《地克珠利的合成研究》. 2004, 第35卷(第3期), 35-36.

审查员 刘健颖

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

抗球虫药地克珠利的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种抗球虫药地克珠利的制备方法。所述方法以3,4,5-三氯硝基苯为原料,与对氯苯乙腈进行缩合反应,生成2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈,缩合物再与水合肼还原生成2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈,还原物再与丙二酰二氨基甲酸乙酯经过重氮、偶合、环合、水解、脱羧“一锅烩”反应生成地克珠利。本发明方法工艺简单,易于操作,解决了地克珠利在脱羧过程中巯基乙酸气味大所带来的环保问题,同时提高了收率,以2,6-二氯对硝基苯胺为原料合成地克珠利总收率为43.8%,适合工业化生产。

1. 抗球虫药地克珠利的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备:

在反应容器中投入2-丁酮、3,4,5-三氯硝基苯、对氯苯乙腈,升温至50~55℃,缓慢滴加氢氧化钠溶液,滴毕后保温2~5h,保温结束后降温至20~30℃,滴加盐酸调节pH至1~3,加水,升温至50~55℃分层,除去水层,对有机层进行减压蒸馏,减压蒸馏结束后,加入甲醇降温至10~25℃,过滤得浅黄色粉末即缩合物,所述的3,4,5-三氯硝基苯与对氯苯乙腈的摩尔比为1:1~1.5,氢氧化钠溶液的浓度为10%~50%;

(2) 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备:

在反应容器中投入缩合物、活性炭、三氯化铁、溶剂甲醇,升温至55~65℃保温10~45min后滴加水合肼,滴毕后回流2~5h,回流结束后,降温至45~65℃加入丙酮,继续保温回流20~55min后,过滤除去活性炭,对滤液进行蒸馏至大量固体析出,过滤用甲醇洗得浅粉色还原物2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈;

(3) 地克珠利的制备

在反应容器中投入2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈、丙二酰二氨基甲酸乙酯、溶剂乙酸,常温下搅拌10~45min后,滴加亚硝酸钠溶液,滴毕加入钠的化合物后升温至回流,回流20~55min后降温滴加盐酸,滴加完盐酸后升温常压蒸馏,降温至30~40℃过滤,收集滤液继续进行常压蒸馏至110~120℃,降温至80~95℃加入巯基乙酸与乙酸,升温回流5~15h后有大量淡黄色固体析出,进行减压蒸馏除去多余的巯基乙酸及乙酸,减压蒸馏后加入乙醇与双氧水保温回流30min后过滤,用乙醇洗得浅黄色固体,N,N-二甲基甲酰胺与无水乙醇精制得地克珠利,所述的钠的化合物选自氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,三氯化铁的投入量为缩合物的1%~5%,活性炭的投入量为缩合物的3%~10%。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,加入巯基乙酸进行回流的时间为2~17h,双氧水与巯基乙酸的质量比为1~3:1。

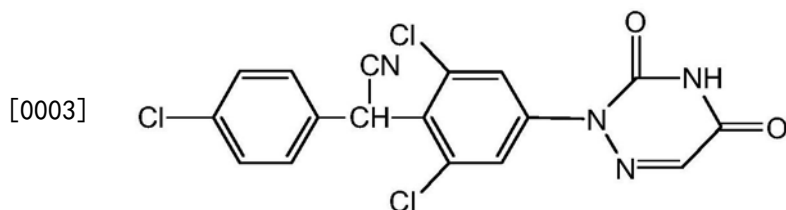
抗球虫药地克珠利的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗球虫药地克珠利的制备方法,属于药物合成技术领域。

背景技术

[0002] 地克珠利(Diclazuril)又名氯嗪苯乙腈,化学名:2,6-二氯- α -(4-氯苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氯代-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈,为白色或灰白色粉末,微溶于DMF、四氢呋喃,不溶于水或乙醇。地克珠利是一种非离子型抗球虫药,最早由比利时杨森公司1992年研发并投入市场,是一种安全、高效、广谱、无残留的新型抗球虫药,其结构式如下:



[0004] 目前国内有关地克珠利的合成方法文献报道较少。报道文献以2,6-二氯对硝基苯胺为原料,经重氮化、缩合、还原,再与氰基乙酰氨基甲酸乙酯反应制备得地克珠利,总收率为20%,后经过改进,用廉价易得的丙二酰二氨基甲酸乙酯替代氰基乙酰氨基甲酸乙酯进行“一锅煮”制备地克珠利,将总收率提高至35%(曹炜,地克珠利的合成研究[J].精细化工中间体2004,35(3):35-36;何林华,抗球虫新药地克珠利制备及工艺研究[D].华东理工大学2005,1-35)。上述改进方法虽然提高了收率,但是该合成路线在缩合工段需要加入相转移催化剂四丁基溴化铵,缩合物的提取还需要氯仿进行萃取且该段工序成本高收率低,不利于环保。此外还原工段用铁粉进行还原,会产生大量的铁泥,增加了固废处理收率较低不适合工业化生产。并且合成地克珠利过程中用巯基乙酸作为脱羧剂,带来了严重的环保问题,没有考虑巯基乙酸的气味处理,不利于大规模的生产。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种抗球虫药地克珠利的制备方法,该方法工艺简单、易于操作,解决了生产过程中脱羧反应的气味产生,利于环保,适合工业化生产。

[0006] 本发明的技术方案为:

[0007] 抗球虫药地克珠利的制备方法,包括如下步骤:

[0008] (1) 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备:

[0009] 在反应容器中投入2-丁酮、3,4,5-三氯硝基苯、对氯苯乙腈,升温至50~55℃,缓慢滴加氢氧化钠溶液,滴毕后保温2~5h,保温结束后降温至20~30℃,滴加盐酸调节pH至1~3,加水,升温至50~55℃分层,除去水层,对有机层进行减压蒸馏,减压蒸馏结束后,加入甲醇降温至10~25℃,过滤得浅黄色粉末即缩合物;

[0010] (2) 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备:

[0011] 在反应容器中投入缩合物、活性炭、三氯化铁、溶剂甲醇,升温至55~65℃保温10

~45min后滴加水合肼,滴毕后回流2~5h,回流结束后,降温至45~65℃加入丙酮,继续保温回流20~55min后,过滤除去活性炭,对滤液进行蒸馏至大量固体析出,过滤用甲醇洗得浅粉色还原物2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈;

[0012] (3) 地克珠利的制备

[0013] 在反应容器中投入2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈、丙二酰二氨基甲酸乙酯、溶剂乙酸,常温下搅拌10~45min后,滴加亚硝酸钠溶液,滴毕加入钠的化合物后升温至回流,回流20~55min后降温滴加盐酸,滴加完盐酸后升温常压蒸馏,降温至30~40℃过滤,收集滤液继续进行常压蒸馏至110~120℃,降温至80~95℃加入巯基乙酸与乙酸,升温回流5~15h后有大量淡黄色固体析出,进行减压蒸馏除去多余的巯基乙酸及乙酸,减压蒸馏后加入乙醇与双氧水保温回流30min后过滤,用乙醇洗得浅黄色固体,N,N-二甲基甲酰胺与无水乙醇精制得地克珠利。

[0014] 优选地,3,4,5-三氯硝基苯与对氯苯乙腈的摩尔比为1:1~1.5,氢氧化钠溶液的浓度为10%~50%。

[0015] 优选地,三氯化铁的投入量为缩合物的1%~5%,活性炭的投入量为缩合物的3%~10%。

[0016] 优选地,加入巯基乙酸进行回流的时间为2~17h,双氧水与巯基乙酸的质量比为1~3:1。

[0017] 优选地,步骤(3)中,所述的钠的化合物选自氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠。

[0018] 本发明与现有技术相比,具有以下优点:

[0019] 本发明解决了地克珠利在脱羧过程中巯基乙酸气味大所带来的环保问题,同时提高了收率,以2,6-二氯对硝基苯胺为原料合成地克珠利总收率为43.8%。

具体实施方式

[0020] 以下结合具体实施例来进一步解释本发明,但实施案例并不对本发明做任何形式的限定。

[0021] 3,4,5-三氯硝基苯的制备

[0022] 向250mL的四口烧瓶中投入62.5mL的浓硫酸,搅拌下加入11.5g亚硝酸钠。升温至70℃搅拌10min后降温至55℃,缓慢加入2,6-二氯-4-硝基苯胺31.2g,保温20min后降温至5℃。滴加乙酸40mL保温30min,制的重氮液。

[0023] 在另一250mL的四口烧瓶中加入36.5%的盐酸125mL、氯化亚铜15g,搅拌15min后,缓慢滴加上述重氮液。滴加过程控制温度在25℃以下。滴加结束后,升温至70℃保温1小时后。保温结束后降温至常温过滤,用1%的碱液洗。过滤得棕色结晶物用乙醇重结晶,收率75%,含量99%(HPLC),熔点69℃。

[0024] 实施例1

[0025] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备

[0026] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮170mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈40.5g,升温至50℃。滴加50%的氢氧化钠溶液,滴毕后保温反应2h。保温结束后降温至25℃滴加盐酸调节pH=2。加入70mL的水后升温至50℃分层。除去水层,对有机层进行减压蒸馏收集2-丁酮回收套用。加入甲醇降温至20℃,过滤得缩合物浅黄色粉末74.7g收率90%,含

量99.59% (HPLC)。

[0027] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备

[0028] 向500mL的四口烧瓶中投入缩合物折干34.1g、活性炭1g、三氯化铁0.6g、甲醇220mL。升温至65℃左右保温30min后滴加水合肼，滴毕后回流3h。回流结束后降温至65℃加入75mL丙酮继续保温回流45min后，过滤除去活性炭，对滤液进行蒸馏至大量固体析出，过滤用50mL甲醇洗得还原物浅粉色28.61g，收率92%，含量98.61% (HPLC)。

[0029] 地克珠利的制备

[0030] 向500mL的四口烧瓶中投入还原物32g，丙二酰二氨基甲酸乙酯27.95g，乙酸280mL，常温下搅拌40min后，滴加亚硝酸钠溶液，滴毕加入4.5g氢氧化钠后升温至回流，回流40min后降温至30℃，滴加30%盐酸128g。滴加完盐酸后升温常压蒸馏，蒸馏掉一定溶液后降温至40℃过滤，除去无机盐，收集滤液继续进行常压蒸馏至120℃，降温至90℃加入11.6g巯基乙酸及40g乙酸，升温回流5h后有淡黄色固体析出，进行减压蒸馏除去多余的巯基乙酸及乙酸，减压蒸馏后加入200mL水保温回流1h后降温至常温后滴加8.5g双氧水搅拌10min后过滤，用50mL乙醇洗得浅黄色固体32.47g。收率80%，含量90% (HPLC)，用N,N-二甲基甲酰胺与无水乙醇精制得类白色固体28.6g，收率83%，含量99% (HPLC)。

[0031] 实施例2

[0032] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备

[0033] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮200mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈42.4g，升温至50℃。滴加30%的氢氧化钠溶液，滴毕后保温反应3h。保温结束后降温至30℃滴加盐酸调节pH=1。加入55mL的水后升温至55℃分层。除去水层，对有机层进行减压蒸馏收集2-丁酮回收套用。加入甲醇降温至20℃，过滤得缩合物浅黄色粉末73.04g收率88%，含量99.3% (HPLC)。

[0034] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备

[0035] 向500mL的四口烧瓶中投入缩合物折干34.1g、活性炭1.8g、三氯化铁1g、甲醇200mL。升温至65℃左右保温20min后滴加水合肼，滴毕后回流4h。回流结束后降温至45℃加入70mL丙酮继续保温回流45min后，过滤除去活性炭，对滤液进行蒸馏至大量固体析出，过滤用40mL甲醇洗得还原物浅粉色27.98g，收率89%，含量98.4% (HPLC)。

[0036] 地克珠利的制备

[0037] 向500mL的四口烧瓶中投入还原物32g，丙二酰二氨基甲酸乙酯30.4g，乙酸300mL，常温下搅拌30min后，滴加亚硝酸钠溶液，滴毕加入6.5g碳酸钠后升温至回流，回流40min后降温至30℃，滴加30%盐酸135g。滴加完盐酸后升温常压蒸馏，蒸馏掉一定溶液后降温至40℃过滤，除去多余的无机盐，收集滤液继续进行常压蒸馏至120℃，降温至100℃加入11g巯基乙酸及32g乙酸，升温回流5h后有淡黄色固体析出，进行减压蒸馏除去多余的巯基乙酸及乙酸，减压蒸馏后加入100mL水保温回流30min后降温至常温后滴加8.5g双氧水搅拌1h后过滤，用50mL乙醇洗得浅黄色固体34.5g。收率85%，含量90% (HPLC)，用N,N-二甲基甲酰胺与无水乙醇精制得类白色固体26.87g，收率78%，含量99.02% (HPLC)。

[0038] 实施例3

[0039] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备

[0040] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮140mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈

44.2g,升温至50℃。滴加30%的氢氧化钠溶液,滴毕后保温反应5h。保温结束后降温至25℃滴加盐酸调节pH=3。加入40mL的水后升温至60℃分层。除去水层,对有机层进行减压蒸馏收集2-丁酮回收套用。加入甲醇降温至20℃,过滤得缩合物浅黄色粉末75.53g收率91%,含量99.1% (HPLC)。

[0041] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备

[0042] 向500mL的四口烧瓶中投入缩合物折干34.1g、活性炭2.73g、三氯化铁1.2g、甲醇250mL。升温至65℃左右保温20min后滴加水合肼,滴毕后回流2h。回流结束后降温至60℃加入60mL丙酮继续保温回流45min后,过滤除去活性炭,对滤液进行蒸馏至大量固体析出,过滤用50mL甲醇洗得还原物浅粉色28.92g,收率93%,含量98.12% (HPLC)。

[0043] 地克珠利的制备

[0044] 向500mL的四口烧瓶中投入还原物32g,丙二酰二氨基甲酸乙酯29.1g,乙酸320mL,常温下搅拌20min后,滴加亚硝酸钠溶液,滴毕加入10.1g乙酸钠后升温至回流,回流40min后降温至30℃,滴加30%盐酸120g。滴加完盐酸后升温常压蒸馏,蒸馏掉一定溶液后降温至40℃过滤,除去多余的无机盐,收集滤液继续进行常压蒸馏至120℃,降温至85℃加入11.6g巯基乙酸及25g乙酸,升温回流15h后有淡黄色固体析出,进行减压蒸馏除去多余的巯基乙酸及乙酸,减压蒸馏后加入300mL水保温回流30min后降温至常温后滴加8.5g双氧水搅拌30min后过滤,用100mL乙醇洗得浅黄色固体34.1g。收率84%,含量92% (HPLC),用N,N-二甲基甲酰胺与无水乙醇精制得类白色固体27.56g,收率80%,含量99.29% (HPLC)。

[0045] 对比例1

[0046] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备

[0047] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮140mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈44.2g,升温至50℃。滴加30%的氢氧化钠溶液,滴毕后保温反应2h。保温结束后降温至25℃滴加盐酸调节pH=5。加入40mL的水后升温至60℃,无法分层,且无法得到缩合物。

[0048] 因此,制备2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的过程中,滴加盐酸调节pH应该控制在1~3,当pH值过高时(如pH=5),无法得到产品。

[0049] 对比例2

[0050] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备

[0051] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮170mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈44.2g,升温至50℃。滴加50%的氢氧化钠溶液,滴毕后保温反应2h。保温结束后降温至25℃滴加盐酸调节pH=2。加入40mL的水后升温至60℃分层。除去水层,对有机层进行减压蒸馏收集2-丁酮回收套用。加入甲醇降温至20℃,过滤得缩合物浅黄色粉末75.53g收率91%,含量99.1% (HPLC)。

[0052] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备

[0053] 向500mL的四口烧瓶中投入缩合物折干34.1g、活性炭2.73g、三氯化铁1.2g、甲醇250mL。升温至65℃左右保温20min后滴加水合肼,滴毕后回流2h。回流结束后降温至20℃加入60mL丙酮保温45min后,较难过滤。

[0054] 因此,在2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备过程中,回流结束后温度应该降低至45℃以上,利于后期过滤,降温过低(如降温至20℃,低于45℃),再加入60mL丙酮保温45min后,较难过滤。

[0055] 对比例3

[0056] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈的制备

[0057] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮200mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈42.4g,升温至50℃。滴加30%的氢氧化钠溶液,滴毕后保温反应3h。保温结束后降温至30℃滴加盐酸调节pH=1。加入55mL的水后升温至55℃分层。除去水层,对有机层进行减压蒸馏收集2-丁酮回收套用。加入甲醇降温至20℃,过滤得缩合物浅黄色粉末73.04g收率88%,含量99.3% (HPLC)。

[0058] 2,6-二氯- α -(4-氯代苯基)-4-氨基苯乙腈的制备

[0059] 向500mL的四口烧瓶中投入2-丁酮170mL、3,4,5-三氯硝基苯55g、对氯苯乙腈44.2g,升温至50℃。滴加50%的氢氧化钠溶液,滴毕后保温反应2h。保温结束后降温至25℃滴加盐酸调节pH=2。加入40mL的水后升温至60℃分层。除去水层,对有机层进行减压蒸馏收集2-丁酮回收套用。加入甲醇降温至20℃,过滤得缩合物浅黄色粉末75.53g收率91%,含量99.1% (HPLC)。

[0060] 地克珠利的制备

[0061] 向500mL的四口烧瓶中投入还原物32g,丙二酰二氨基甲酸乙酯27.95g,乙酸280mL,常温下搅拌40min后,滴加亚硝酸钠溶液,滴毕加入4.5g氢氧化钠后升温至回流,回流40min后降温至30℃,滴加30%盐酸128g。滴加完盐酸后升温常压蒸馏,蒸馏掉一定溶液后降温至40℃过滤,除去无机盐,收集滤液继续进行常压蒸馏至120℃,降温至90℃加入11.6g巯基乙酸及40g乙酸,升温回流1h后,进行减压蒸馏除去多余的巯基乙酸及乙酸,减压蒸馏后加入200mL水保温回流1h后降温至常温后滴加8.5g双氧水搅拌10min后过滤,用50mL乙醇洗得浅黄色固体12.02g。收率29.61%,含量78% (HPLC)。

[0062] 因此,在地克珠利的制备过程中,升温回流时间对收率有影响。升温回流时间应当控制在5h以上,升温回流时间只有1h时,收率较低。