

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D409/12

/(C07D409/12, 23

3: 60, 333: 56)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01127506.5

[43] 公开日 2002 年 7 月 17 日

[11] 公开号 CN 1358719A

[22] 申请日 2001.9.26 [21] 申请号 01127506.5

[71] 申请人 河北省药物研究所

地址 050061 河北石家庄石岗大街 332 号

[72] 发明人 陈宝泉 赵煜松 马 宁 曾海霞

[74] 专利代理机构 石家庄冀科专利事务所有限公司

代理人 王 琪

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 一种硝酸舍他康唑的合成方法

[57] 摘要

本发明提供一种硝酸舍他康唑的相转移催化合成方法,以简化合成路线,减少制备成本。这种硝酸舍他康唑的合成方法包括以 1-(2,4-二氯苯)-2-(1-咪唑)乙醇和 3-溴甲基-7-氯苯并[b]噻吩为原料,以甲苯、水为溶剂、四丁基氯化铵为催化剂,在氢氧化钠存在下进行相转移催化反应,制备硝酸舍他康唑。本发明操作简便,适于工业化生产;不需要无水、无氧操作条件,成本较低,收率稳定;通过元素分析,红外光谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱等确认其化学结构,含量大于 98.5%。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1、一种硝酸舍他康唑的合成方法，其特征包括以 1- (2, 4-二氯苯) -2- (1-咪唑) 乙醇和 3-溴甲基-7-氯苯并【b】噻吩为原料，以甲苯、水为溶剂、四丁基氯化铵为催化剂，在氢氧化钠存在下进行相转移催化反应，制备硝酸舍他康唑。

2、根据权利要求 1 所述的硝酸舍他康唑的合成方法，其特征包括：

1)、将 0.2mol 的 1- (2, 4-二氯苯) -2- (1-咪唑) 乙醇、0.2 mol 的 3-溴甲基-7-氯苯并【b】噻吩、12 g 氢氧化钠、16 ml 50%四丁基氯化铵水溶液溶于 240 ml 甲苯、80 ml 水中，升温至 80℃，恒温搅拌 4 小时，冷却；

2)、加入水、乙醚萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤；

3)、室温搅拌下加入 12 ml 浓硝酸，析出固体，过滤；

4)、用 95%乙醇重结晶，减压干燥，得白色固体硝酸舍他康唑。

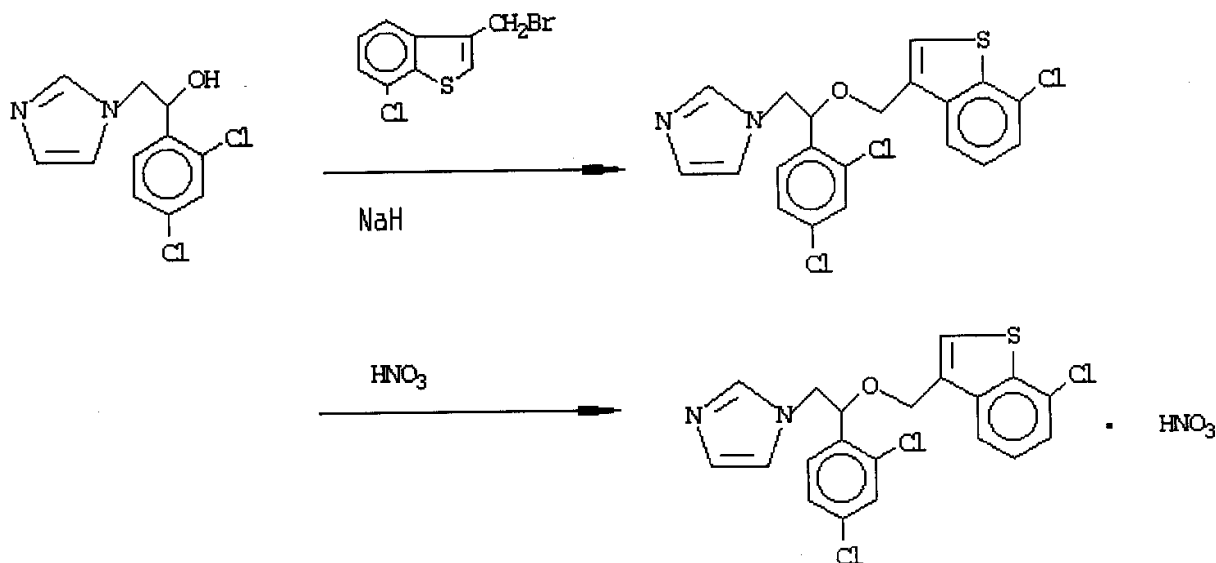
一种硝酸舍他康唑的合成方法

技术领域

本发明涉及到一种硝酸舍他康唑的合成方法,属于有机合成技术领域,适用于制备药物原料或中间体。

背景技术

局部抗真菌药硝酸舍他康唑 (Sertaconazole Nitrate), 分子式: $C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS \cdot HNO_3$, 由西班牙研制开发, 并在多国申请专利, 如 E P 151477, E S 529608, E D 535656, J P 60/181186, U S 51335943 等, 其合成路线采用以 1-(2, 4-二氯苯)-2-(1-咪唑)乙醇和 3-溴甲基-7-氯苯并【b】噻吩为原料, 在惰性气体保护下与氢化钠反应得到舍他康唑, 再制备硝酸盐。反应式如下:



上述合成方法的不足之处在于:

- 1、反应需要在惰性气体保护下完成；
- 2、所用氢氧化钠遇水能发生爆炸性反应，而且遇低级醇类也能发生激烈反应，放出氢气燃烧，所以反应必须在无水、无氧条件下操作，所用溶剂也必须干燥无水或无低级醇类物质；
- 3、所用六甲基磷酰三胺为有毒物质且价格昂贵；
- 4、反应繁琐、条件难于控制、成本较高。

发明内容

本发明的目的在于提供一种硝酸舍他康唑的相转移催化合成方法，以简化合成路线，减少制备成本。

本发明的技术方案是这样实现的：这种硝酸舍他康唑的合成方法包括以 1- (2, 4-二氯苯) -2- (1-咪唑) 乙醇和 3-溴甲基-7-氯苯并【b】噻吩为原料，以甲苯、水为溶剂、四丁基氯化铵为催化剂，在氢氧化钠存在下进行相转移催化反应，制备硝酸舍他康唑。

所述的硝酸舍他康唑的合成方法，其特征包括：

- 1)、将 0.2mol 的 1- (2, 4-二氯苯) -2- (1-咪唑) 乙醇、0.2 mol 的 3-溴甲基-7-氯苯并【b】噻吩、12 g 氢氧化钠、16 ml 50% 四丁基氯化铵水溶液溶于 240 ml 甲苯、80 ml 水中，升温至 80℃，恒温搅拌 4 小时，冷却；
- 2)、加入 80ml 水，然后用 4L 乙醚萃取数次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤；
- 3)、室温搅拌下加入 12 ml 浓硝酸，析出固体，过滤；
- 4)、用 95% 乙醇重结晶，减压干燥，得白色固体硝酸舍他康唑。

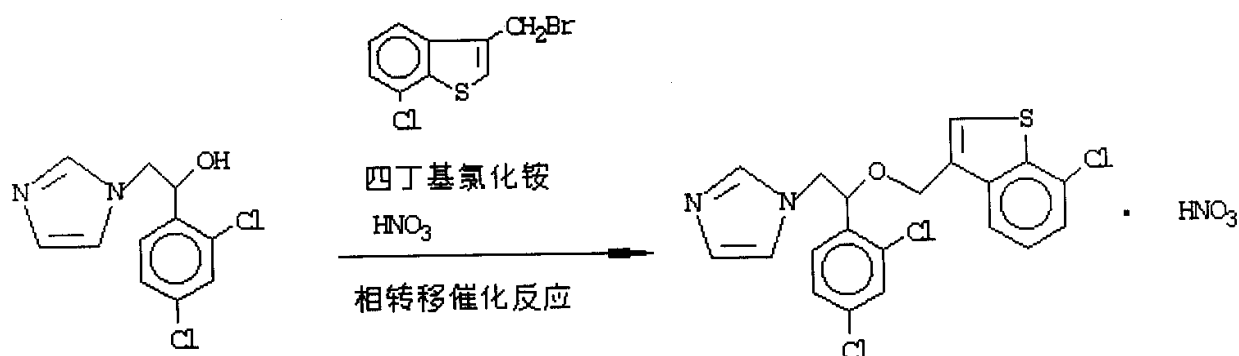
本发明采用的技术方案，操作简便，反应条件要求不苛刻；收率稳定，成本较低，适于工业化生产。

具体实施方式

实施例：

- 1)、将 0.2mol 的 1- (2, 4-二氯苯) -2- (1-咪唑) 乙醇、0.2 mol 的 3-溴甲基-7-氯苯并【b】噻吩、12 g 氢氧化钠、16 ml 50% 四丁基氯化铵水溶液溶于 240 ml 甲苯、80 ml 水中，升温至 80℃，恒温搅拌 4 小时，冷却；
- 2)、加入 80ml 水，然后用 4L 乙醚萃取数次，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤；
- 3)、室温搅拌下加入 12 ml 浓硝酸，析出固体，过滤；
- 4)、用 95% 乙醇重结晶，减压干燥，得白色固体硝酸舍他康唑 59 g，收率 59%，m p 157-158℃。

本发明的反应如下：



本发明与现有技术的合成方法相比，具有如下优点：

- 1、本发明利用相转移催化反应，操作简便，适于工业化生产；
- 2、不需要控制无水、无氧操作条件，成本较低，收率稳定；
- 3、通过元素分析，红外光谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱等确认其化学结构，含量大于 98.5%。