



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115010665 A

(43) 申请公布日 2022. 09. 06

(21) 申请号 202210935533.3

(22) 申请日 2022.08.05

(71) 申请人 山东省食品药品检验研究院

地址 250101 山东省济南市高新技术开
发区新泺大街2749号

(72) 发明人 刘文坤 王维剑 陈德俊 于明艳
王松 杨蕙如

(74) 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所
37218

专利代理师 李桂存

(51) Int. Cl.

C07D 217/24 (2006.01)

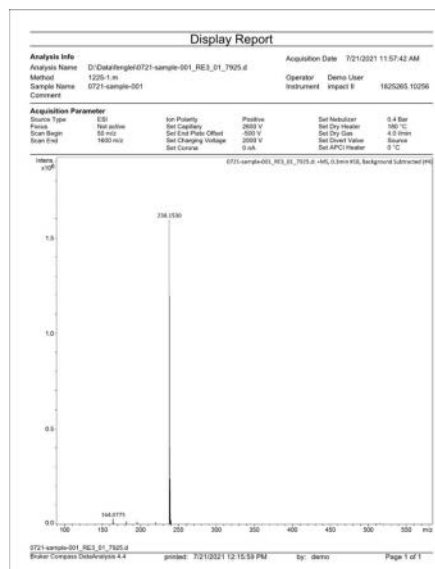
权利要求书2页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

一种硫酸特布他林杂质B的合成方法

(57) 摘要

本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种硫酸特布他林杂质B的合成方法。以对2-溴-3',5'-二羟基苯乙酮为原料,经过酯化反应、取代反应、环合反应、水解反应、还原反应5步反应制得硫酸特布他林杂质B。本发明所述的合成方法,反应过程简单,原料易得,总收率大于50%,对采用外标法来严格控制硫酸特布他林杂质B含量做出贡献;其反应条件温和,产物纯度高,适用于药品质量研究,为提高硫酸特布他林原料药的质量提供保证。



1. 一种硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:包括以下步骤:

(1) 2-溴-3', 5'-二羟基苯乙酮与乙酸酐在碱作用下,经酯化反应制得化合物1;

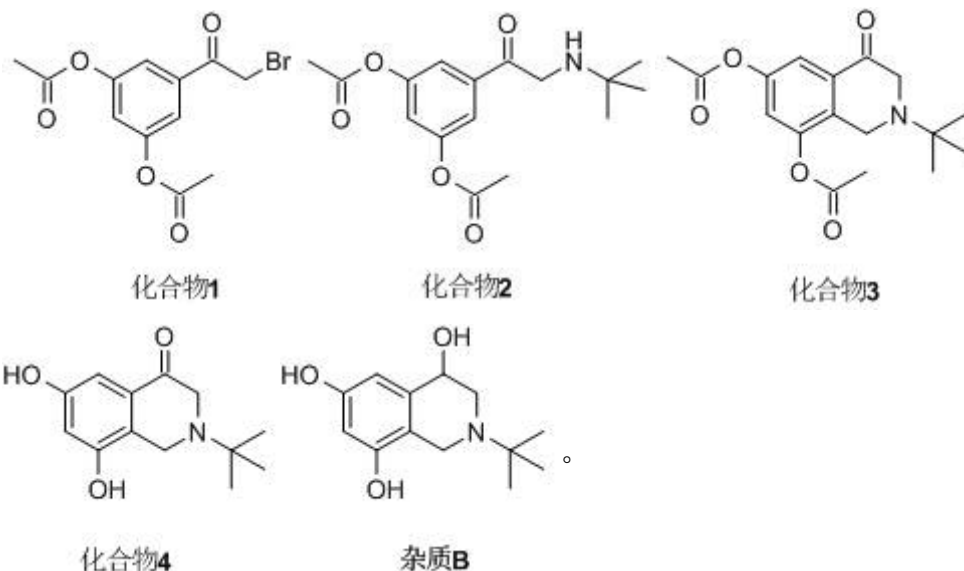
(2) 化合物1溶于溶剂1中,与叔丁胺经取代反应制得化合物2;

(3) 化合物2溶于溶剂2中,经环合反应制得化合物3;

(4) 化合物3溶于溶剂3中,加入碱性溶液,经水解反应制得化合物4;

(5) 化合物4于溶剂4中,经还原反应制得杂质B;

其中,上述化合物1-4及杂质B的结构式如下所示:



2. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(1)中还包
括溶剂4,将2-溴-3', 5'-二羟基苯乙酮溶解后,加入乙酸酐,在碱作用下进行酯化反应;所
述的溶剂4为二氯甲烷、甲苯、二氧六环、乙腈、四氢呋喃、DMF、DMSO中的一种或几种以任意
比例的混合液。

3. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(1)中所述
的碱为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺或二异丙基乙胺中的一种,优选三乙
胺。

4. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(2)中,所
述的溶剂1为甲醇、乙醇、甲苯、二氧六环、乙腈、四氢呋喃、DMF或DMSO中的一种或几种以任
意比例的混合液,优选甲醇或乙醇。

5. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(2)中,所
述的叔丁胺与化合物1的摩尔比为1~4:1。

6. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(3)中,所
述的溶剂2为水、甲醇、乙醇、甲苯、二氧六环、乙腈、四氢呋喃、DMF或DMSO中的一种或几种以
任意比例的混合液,优选甲醇或乙醇与水的混合溶液。

7. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(3)中,所
述环合反应所使用的试剂为甲醛水溶液或多聚甲醛,优选多聚甲醛。

8. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(4)中,所
述的溶剂3为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃或二氧六环中的一种与水的混合溶液,优选甲

醇;所述的碱性溶液为氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂溶液中的一种,优选氢氧化钠溶液。

9. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(5)中,所述的溶剂4为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷或1, 2-二氯乙烷中的一种或几种以任意比例的混合液,优选甲醇。

10. 根据权利要求1所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,其特征在于:步骤(5)中,所述的还原剂为硼氢化钠、四氢铝锂。

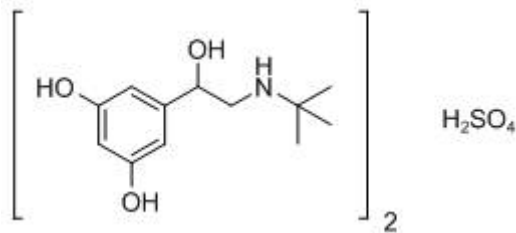
一种硫酸特布他林杂质B的合成方法

技术领域

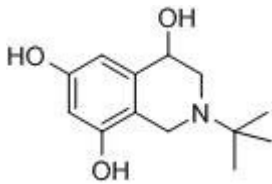
[0001] 本发明属于药物化学技术领域,具体涉及一种硫酸特布他林杂质B的合成方法。

背景技术

[0002] 硫酸特布他林(terbutaline, TBT),又名间羟舒喘灵、叔丁喘宁、特布他林硫酸盐,是一种选择性 β_2 肾上腺素受体兴奋剂,既有平喘、祛痰作用,又有舒张支气管作用,临床可用于支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿和其他肺部疾病所引起的支气管痉挛,也可用于预防早产及胎儿窒息。其结构式如下:



硫酸特布他林的欧洲药典标准报道了4个杂质,其中杂质B结构如下:



为保证临床用药安全,需要对硫酸特布他林中的杂质B进行质量控制。由于硫酸特布他林制备过程中只有微量杂质B产生,不易分离纯化作为杂质对照品,且现阶段无文献报道该杂质的合成路线,因此研究一种硫酸特布他林杂质B的方法非常有必要。

发明内容

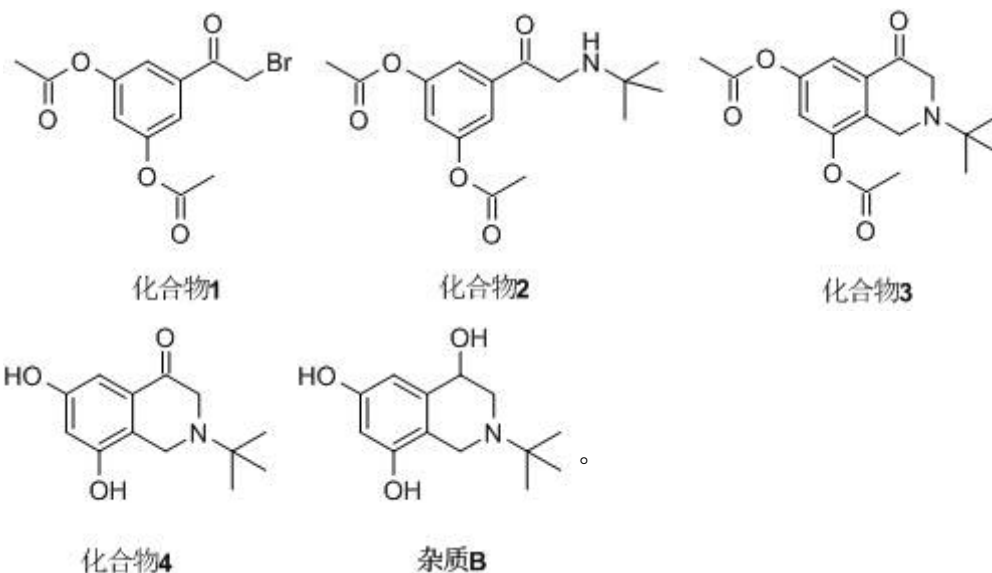
[0003] 针对现阶段对硫酸特布他林中的杂质B进行质量控制存在的问题,本发明提供一种硫酸特布他林杂质B的合成方法,以对2-溴-3', 5'-二羟基苯乙酮为原料,经过酯化反应、取代反应、环合反应、水解反应、还原反应5步反应制得;原料易得,反应条件温和,总收率高,产物纯度高,为提高硫酸特布他林原料药的质量提供保证。

[0004] 本发明的技术方案如下:

一种硫酸特布他林杂质B的合成方法,包括以下步骤:

- (1) 2-溴-3', 5'-二羟基苯乙酮与乙酸酐在碱作用下,经酯化反应制得化合物1;
- (2) 化合物1溶于溶剂1中,与叔丁胺经取代反应制得化合物2;
- (3) 化合物2溶于溶剂2中,经环合反应制得化合物3;
- (4) 化合物3溶于溶剂3中,加入碱性溶液,经水解反应制得化合物4;
- (5) 化合物4于溶剂4中,经还原反应制得杂质B;

其中,上述化合物1-4及杂质B的结构式如下所示:



[0005] 进一步地,步骤(1)中还包括溶剂4,将2-溴-3',5'-二羟基苯乙酮溶解后,加入乙酸酐,在碱作用下进行酯化反应;所述的溶剂4为二氯甲烷、甲苯、二氧六环、乙腈、四氢呋喃、DMF、DMSO中的一种或几种以任意比例的混合液。

[0006] 优选地,步骤(1)中所述的碱为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺或二异丙基乙胺中的一种,优选三乙胺。

[0007] 优选地,所述的溶剂1为甲醇、乙醇、甲苯、二氧六环、乙腈、四氢呋喃、DMF或DMSO中的一种或几种以任意比例的混合液,优选甲醇或乙醇。

[0008] 优选地,所述的叔丁胺与化合物1的摩尔比为1~4:1。

[0009] 优选地,所述的溶剂2为水、甲醇、乙醇、甲苯、二氧六环、乙腈、四氢呋喃、DMF或DMSO中的一种或几种以任意比例的混合液,优选甲醇或乙醇与水的混合溶液。

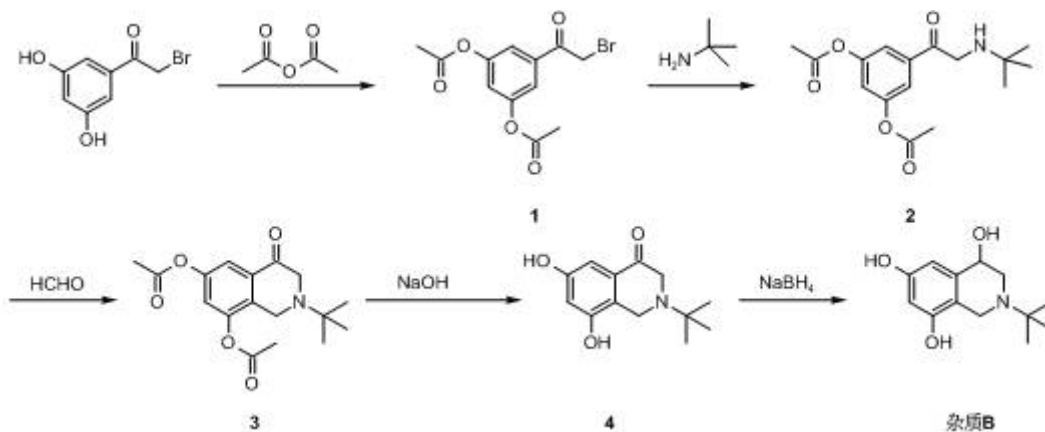
[0010] 优选地,步骤(3)中,所述环合反应所使用的试剂为甲醛水溶液或多聚甲醛,优选多聚甲醛。

[0011] 优选地,步骤(4)中,所述的溶剂3为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃或二氧六环中的一种与水的混合溶液,优选甲醇;所述的碱性溶液为氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂溶液中的一种,优选氢氧化钠溶液。

[0012] 优选地,步骤(5)中,所述的溶剂4为甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷中的一种或几种以任意比例的混合液,优选甲醇。

[0013] 优选地,步骤(5)中,所述的还原剂为硼氢化钠、四氢铝锂。

[0014] 合成的工艺流程为:



与现有技术相比,本发明的有益效果如下:

1、本发明所述的硫酸特布他林杂质B的合成方法,共5步反应,原料易得,总收率大于50%,对采用外标法来严格控制硫酸特布他林杂质B含量做出贡献。

[0015] 2、本发明合成方法操作简单,反应条件温和,产物纯度高,适用于药品质量研究,为提高硫酸特布他林原料药的质量提供保证。

附图说明

[0016] 图1是本发明实施例3制备的硫酸特布他林杂质B的核磁图谱;

图2是本发明实施例3制备的硫酸特布他林杂质B的质谱;

图3是本发明实施例3制备的硫酸特布他林杂质B的液相纯度图谱。

具体实施方式

[0017] 下面结合实施例对本发明做进一步说明,但不限定本发明。

[0018] 实施例中用到的所有原料除特殊说明外,均为市购。

[0019] 实施例1

1. 化合物1的合成

将2-溴-3',5'-二羟基苯乙酮(0.46g,2.0mmol)溶于4ml二氯甲烷中,加入1ml乙酸酐、二异丙基乙胺(1.3g,10.0mmol),室温搅拌反应,TLC监控反应结束(石油醚:乙酸乙酯=2:1,V/V)。减压蒸干,加入20ml水,并用20mlx3乙酸乙酯萃取,合并有机层。饱和碳酸氢钠溶液洗涤,纯水洗涤,无水硫酸钠干燥后蒸干溶剂,减压浓缩后柱层析分离纯化,得白色固体0.52g,即化合物1,收率83%。

[0020] 2. 化合物2的合成

将化合物1(0.52g,1.65mmol)溶于10ml甲醇中,并加入叔丁胺(0.48g,6.6mmol),升温至60~70℃,搅拌6小时,TLC检测反应完毕(石油醚:乙酸乙酯=2:1,V/V),减压蒸馏,所得剩余物经柱层析分离提纯,得白色固体0.48g,即为化合物2,收率95%。

[0021] 3. 化合物3的合成

将化合物2(0.48g,1.56mmol)溶于5ml水和5ml乙醇混合溶剂中,并加入1ml甲醛水溶液,室温下搅拌反应72h.TLC监控反应结束(石油醚:乙酸乙酯=2:1,V/V)。减压蒸出乙醇,降温至0~5℃搅拌析晶1h,过滤,干燥至恒重得白色固体0.42g,即化合物3,收率84%。

[0022] 4. 化合物4的合成

将化合物3 (0.42g, 1.32mmol) 溶于10mL乙醇中, 搅拌加入氢氧化钠(0.4g, 10.0mmol) 和纯化水(2mL), 升温至 $50 \pm 2^\circ\text{C}$, 搅拌2小时, TLC检测反应完毕(石油醚:乙酸乙酯=1:1, V/V), 用2M盐酸溶液调节反应体系pH至5-6, 降温至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 搅拌析晶1h, 过滤, 干燥至恒重得白色固体0.27g, 即化合物4, 收率87%。

[0023] 5. 杂质B的合成

将化合物4 (0.27g, 1.15mmol) 溶于5mL四氢呋喃中, 搅拌降温至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$, 加入四氢铝锂(0.17g, 4.6mmol), 搅拌4小时, TLC检测反应完毕(石油醚:乙酸乙酯=1:1, V/V), 向反应液中缓慢滴加饱和氯化铵纯化水(15mL) 中, 加入乙酸乙酯(15mL), 搅拌5分钟, 静置分层, 保留乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析分离, 得类白色固体0.24g, 即杂质B, 收率88%, 五步总收率50.5%。

[0024] 实施例2

1. 化合物1的合成

将2-溴-3', 5'-二羟基苯乙酮(0.46g, 2.0mmol) 溶于4ml乙腈中, 加入1ml乙酸酐、碳酸钠(1.06g, 10.0mmol), 室温搅拌反应, TLC监控反应结束(石油醚:乙酸乙酯=2:1, V/V)。减压蒸干, 加入20ml水, 并用20mlx3乙酸乙酯萃取, 合并有机层。饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 纯水洗涤, 无水硫酸钠干燥后蒸干溶剂, 减压浓缩后柱层析分离纯化, 得白色固体0.52g, 即化合物1, 收率83%。

[0025] 2. 化合物2的合成

将化合物1 (0.52g, 1.65mmol) 溶于10ml四氢呋喃中, 并加入叔丁胺(0.48g, 1.65mmol), 升温至 $60 \sim 70^\circ\text{C}$, 搅拌6小时, TLC检测反应完毕(石油醚:乙酸乙酯=2:1, V/V), 减压蒸馏, 所得剩余物经柱层析分离提纯, 得白色固体0.47g, 即为化合物2, 收率91%。

[0026] 3. 化合物3的合成

将化合物2 (0.47g, 1.50mmol) 溶于5ml水和5ml乙醇混合溶剂中, 并加入1ml甲醛水溶液, 室温下搅拌反应72h。TLC监控反应结束(石油醚:乙酸乙酯=2:1, V/V)。减压蒸出乙醇, 降温至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 搅拌析晶1h, 过滤, 干燥至恒重得白色固体0.42g, 即化合物3, 收率88%。

[0027] 4. 化合物4的合成

将化合物3 (0.42g, 1.32mmol) 溶于10mL乙醇中, 搅拌加入氢氧化锂(0.24g, 10.0mmol) 和纯化水(2mL), 升温至 $50 \pm 2^\circ\text{C}$, 搅拌2小时, TLC检测反应完毕(石油醚:乙酸乙酯=1:1, V/V), 用2M盐酸溶液调节反应体系pH至5-6, 降温至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 搅拌析晶1h, 过滤, 干燥至恒重得白色固体0.26g, 即化合物4, 收率87%。

[0028] 5. 杂质B的合成

将化合物4 (0.26g, 1.11mmol) 溶于5mL二氧六环中, 搅拌降温至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$, 加入四氢铝锂(0.17g, 4.6mmol), 搅拌4小时, TLC检测反应完毕(石油醚:乙酸乙酯=1:1, V/V), 向反应液中缓慢滴加饱和氯化铵纯化水(15mL) 中, 加入乙酸乙酯(15mL), 搅拌5分钟, 静置分层, 保留乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析分离, 得类白色固体0.25g, 即杂质B, 收率95%, 五步总收率52.7%。

[0029] 实施例3

1. 化合物1的合成

将2-溴-3', 5'-二羟基苯乙酮(4.62g, 0.02mol) 溶于40ml乙酸酐中, 加入三乙胺

(3.03g, 0.03mol) 催化, 室温搅拌反应, TLC 监控反应结束 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1, V/V)。减压蒸干, 加入 200ml 水, 并用 50ml x 3 乙酸乙酯萃取, 合并有机层。饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 纯水洗涤, 无水硫酸钠干燥后蒸干溶剂, 减压浓缩后柱层析分离纯化, 得白色固体 5.50g, 即化合物 1, 收率 87%。

[0030] 2. 化合物 2 的合成

将化合物 1 (5.50g, 0.0175mol) 溶于 50ml 乙醇中, 并加入叔丁胺 (5.12g, 0.070mol), 升温至 60~70℃, 搅拌 6 小时, TLC 检测反应完毕 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1, V/V), 减压蒸馏, 所得剩余物经柱层析分离提纯, 得白色固体 5.12g, 即为化合物 2, 收率 95%。

[0031] 3. 化合物 3 的合成

将化合物 2 (5.12g, 0.0167mol) 溶于 20ml 水和 20ml 甲醇混合溶剂中, 并加入多聚甲醛 (4.51g, 0.0501mol), 室温下搅拌反应 72h。TLC 监控反应结束 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1, V/V)。减压蒸出甲醇, 降温至 0~5℃ 搅拌析晶 1h, 过滤, 干燥至恒重得白色固体 4.72g, 即化合物 3, 收率 88%。

[0032] 4. 化合物 4 的合成

将化合物 3 (4.72g, 0.0148mol) 溶于 40ml 乙醇中, 搅拌加入氢氧化钠 (2.96g, 0.074mmol) 和纯化水 (10ml), 升温至 50±2℃, 搅拌 2 小时, TLC 检测反应完毕 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1, V/V), 用 2M 盐酸溶液调节反应体系 pH 至 5-6, 降温至 0~5℃ 搅拌析晶 1h, 过滤, 干燥至恒重得白色固体 3.05g, 即化合物 4, 收率 88%。

[0033] 5. 杂质 B 的合成

将化合物 4 (3.05g, 0.0130mol) 溶于 40ml 甲醇中, 搅拌降温至 0~5℃, 分批加入硼氢化钠 (0.98g, 0.026mmol), 搅拌 4 小时, TLC 检测反应完毕 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1, V/V), 将反应液倒入纯化水 (100ml) 中, 加入乙酸乙酯 (100ml), 搅拌 5 分钟, 静置分层, 保留乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析分离, 得类白色固体 2.77g, 即杂质 B, 收率 90%, 五步总收率 58.4%。

[0034] 将制得的硫酸特布他林杂质 B 进行高分辨质谱、核磁结构数据、液相纯度分析, 结果为 HR-MS (m/z): 238.1530 $[M+H]^+$; H^1 -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1.42 (s, 6H, 3CH₃), 3.42 (m, 2H, CH₂), 4.18 (m, 2H, CH₂), 4.92 (t, 1H, CH), 6.38 (s, 1H, Ph), 6.42 (s, 1H, Ph)。分析结果显示结构正确, 纯度为 99.52%。

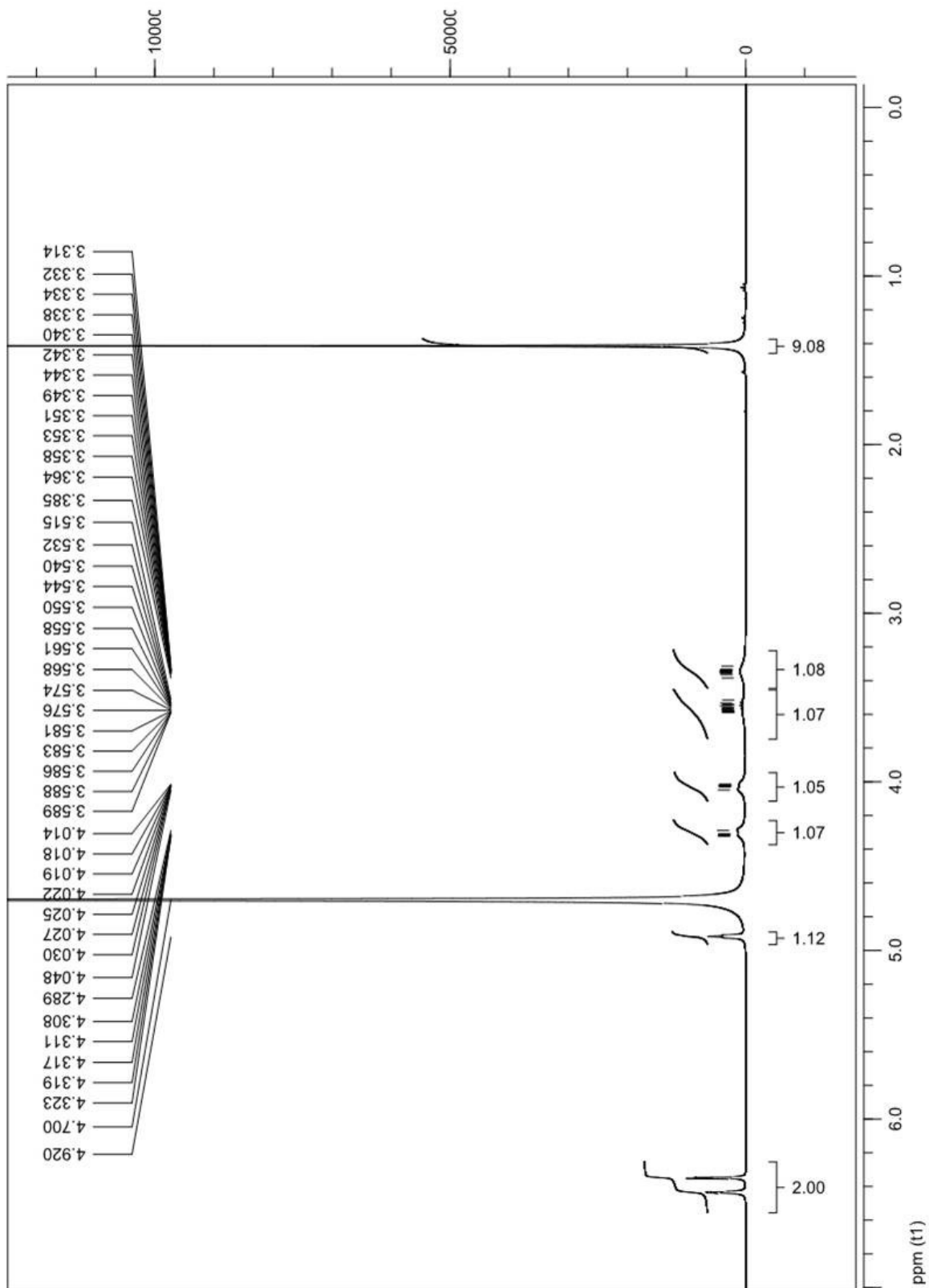


图1

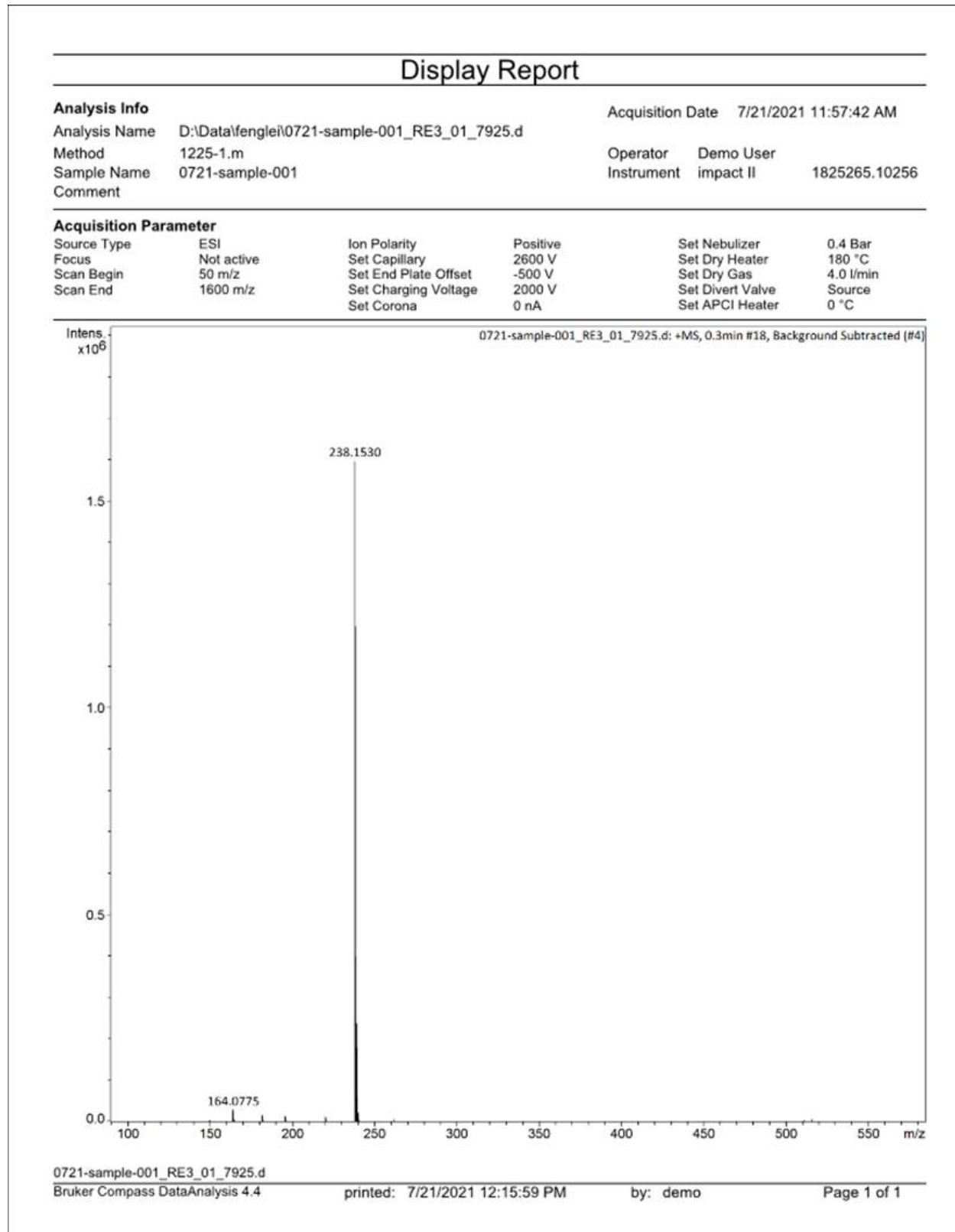


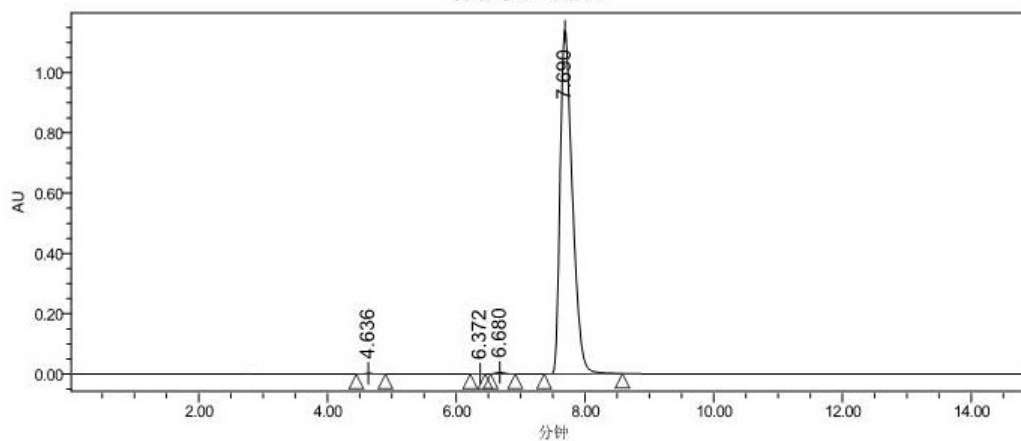
图2

Empower³
SOFTWARE

单个结果向导

样品信息			
样品名称:	JR-T-02	采集者:	System
样品类型:	未知	样品组名称:	1
样品瓶:	4	采集方法组:	GENERAL 01
进样次数:	1	处理方法:	10
进样体积:	5.00 ul	通道名称:	254.0 纳米
运行时间:	15.0 Minutes	处理通道说明:	PDA 254.0 纳米 (PDA 190.0 到
采集时间:	2021/07/29 10:38:46 CST		
处理时间:	2021/07/29 11:28:39 CST		

自动缩放色谱图



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	高度 (微伏)	面积 (微伏*秒)	% 面积
1	4.636	2570	18170	0.12
2	6.372	420	3175	0.02
3	6.680	5325	52290	0.34
4	7.690	114424	15130164	99.52

报告用户: System
 报告方法: 单个结果向导
 报告方法 ID: 692; 6923
 页码: 1 (共计 1)

项目名称: General
 打印日期:
 2021/07/29
 11:28:49 PRC

图3