



(10) 授权公告号 CN 113717063 B

(45) 授权公告日 2023.08.08

(21) 申请号 202111000504.X

(22) 申请日 2021.08.30

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113717063 A

(43) 申请公布日 2021.11.30

(73) 专利权人 北京泰德制药股份有限公司

地址 100176 北京市大兴区经济技术开发区  
荣京东街8号

(72) 发明人 陈龙 余晓磊 张宇 李文明

(51) Int. Cl.

C07C 215/30 (2006.01)

C07C 213/08 (2006.01)

(56) 对比文件

JP 特开平8-27076 A, 1996.01.30

CN 110590569 A, 2019.12.20

Glushkova, M. A. 等. Synthesis of the  $\beta$ 2-Agonist Tulobuterol and Its Metabolite 4-Hydroxytulobuterol. 《Russian Journal of Organic Chemistry》. 2020, 第56卷 (第3期), 第391页图解1和第392页实验部分.

审查员 王化邦

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种妥洛特罗的制备及纯化方法

(57) 摘要

本发明提供了一种妥洛特罗的制备及纯化方法,其解决了现有方法中存在的安全隐患、后处理繁琐等的技术问题。该方法利用价廉易得的邻氯苯甲醛为原料,经过两步反应和一步精制可得高纯度的妥洛特罗原料药。本发明的反应步骤短,反应条件温和,操作简单,收率高,具有较好的应用开发前景。

1. 一种妥洛特罗的制备及纯化方法,其特征在于,包含下列步骤:

a:以邻氯苯甲醛(2)为起始原料,在体积比为5:1-10:1的甲苯-水反应溶剂中与三甲基碘化物(3)反应,邻氯苯甲醛(2)与三甲基碘化物(3)的摩尔为1:2-1:1.1,得到2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4);

b:2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)与叔丁胺反应得到妥洛特罗粗品;

c:妥洛特罗粗品在乙酸异丙酯-乙醇溶剂中与酸反应成盐后,经过混合溶剂重结晶得到妥洛特罗盐(5);其中酸选自乙酸或者草酸,混合溶剂选自乙酸异丙酯-乙醇或者乙酸异丙酯-异丙醇;

d:妥洛特罗盐(5)在氢氧化钠溶液中经过游离,经乙酸异丙酯萃取,得到妥洛特罗(1)。

2. 如权利要求1所述的制备及纯化方法,其特征在于a步骤中所述的三甲基碘化物(3)为三甲基碘化亚砷或者三甲基碘化铊。

3. 如权利要求1所述的制备及纯化方法,其特征在于a步骤中所述的三甲基碘化物(3)为三甲基碘化亚砷。

4. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于b步骤中反应溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈或四氢呋喃中的一种或几种。

5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于b步骤中反应溶剂为乙醇。

6. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于b步骤中2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)与叔丁胺的摩尔比为1:10-1:5。

7. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于c步骤中使用的酸为乙酸。

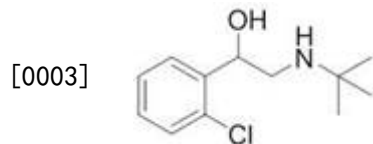
## 一种妥洛特罗的制备及纯化方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,具体涉及一种以邻氯苯甲醛为原料制备合成妥洛特罗的新方法和新的纯化方法。

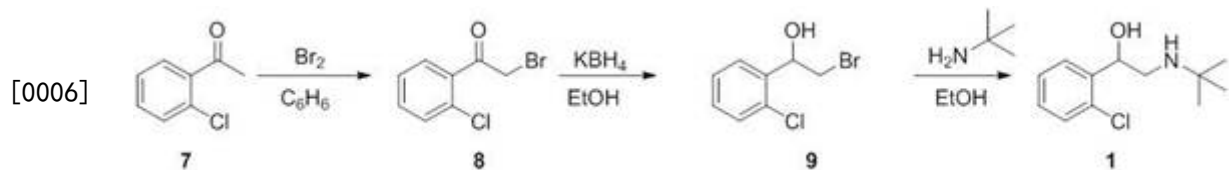
## 背景技术

[0002] 妥洛特罗(tulobuterol),是由日本Abbot公司研发的选择性 $\beta_2$ 受体激动剂,于1981年在日本作为抗哮喘药被批准上市。1998年被用于治疗哮喘和慢性阻塞性疾病(COPD),目前多作为贴剂用于治疗儿童,适应症为用于缓解支气管哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿等气道阻塞性疾病所致的呼吸困难等症状。妥洛特罗,化学名称为1-(2-氯苯基)-2-叔丁氨基乙醇,其化学结构如下:



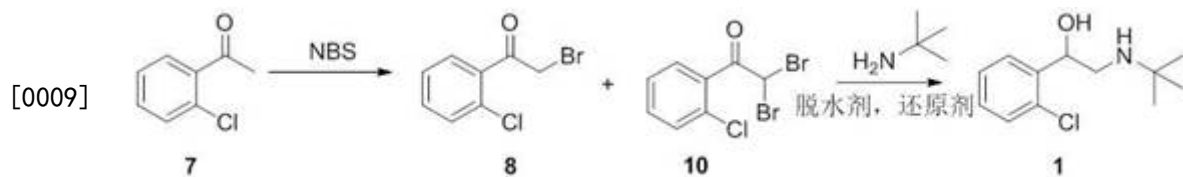
[0004] 文献报道的合成妥洛特罗的方法主要为以下几条:

[0005] 合成路线一(专利文献昭54-151935):



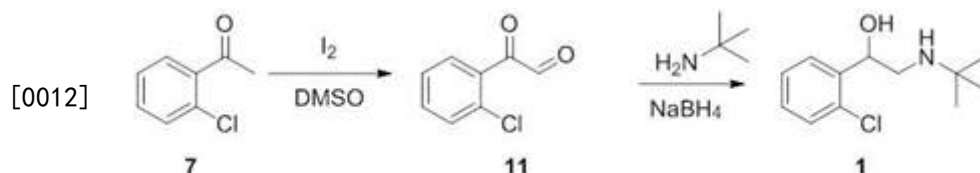
[0007] 该合成方法中不仅使用了毒性较大的苯作为反应溶剂,而且使用了强刺激性和腐蚀性的溴素,对人体伤害大,且环保上处理难度大。

[0008] 合成路线二(文献CN110590569A):



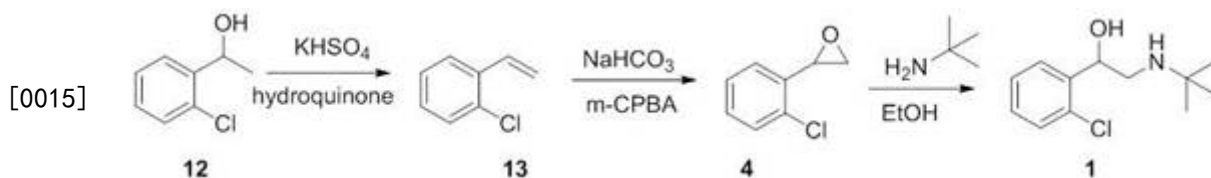
[0010] 该合成方法中溴代不易控制,在原料药生产中不利于质控;且在第二步反应中使用了易制爆化合物硼氢化钠作为还原剂,存在较大安全隐患。

[0011] 合成路线三(文献CN110172028A):



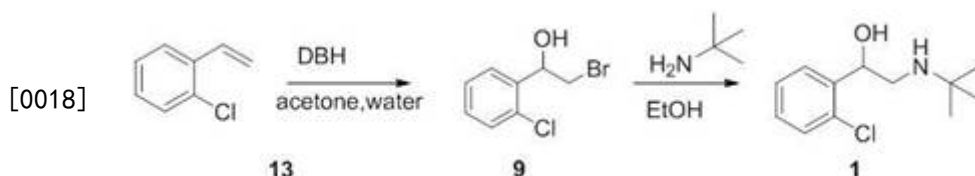
[0013] 该合成方法虽然避免了溴素的使用,但中间体11容易形成水合物,在原料药生产中不利于质控;且最后一步使用了易制爆化合物硼氢化钠,存在较大安全隐患。

[0014] 合成路线四(文献CN105439875A):



[0016] 该方法第一步烯化反应需要180~210℃高温下完成,反应条件苛刻,能源消耗大;第二步使用了间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)作为氧化剂,间氯过氧苯甲酸不稳定易爆炸,安全方面存在较大隐患。

[0017] 合成路线五(文献CN111205194A):



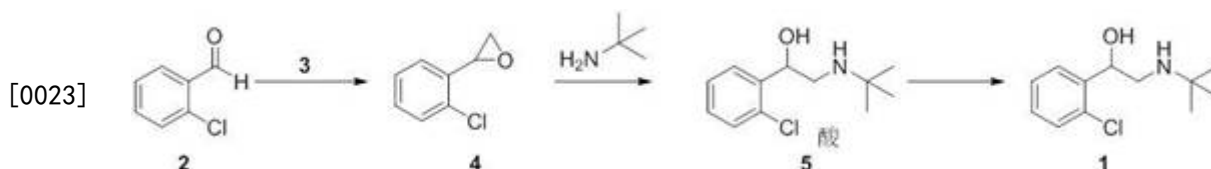
[0019] 该合成方法中虽然采取了价廉易得、安全环保的二溴海因(DBH)作为溴化试剂,但是终产品纯化过程使用了柱层析,导致生产成本大幅提高,生产效率大大降低,因此不利于工业化生产。

## 发明内容

[0020] 本发明的目的是为了解决现有方法存在的安全隐患、后处理繁琐等现有技术的不足,提供了一种反应步骤少、工艺简单、反应条件温和、原料价廉易得、操作安全、收率高,适应于工业化生产的妥洛特罗的制备方法。

[0021] 为了实现以上目的,本发明采用以下技术方案:

[0022] 本发明的合成方法如下:



[0024] 本发明提供一种妥洛特罗的制备及纯化方法,具体包含以下步骤:

[0025] a:以邻氯苯甲醛(2)为起始原料,在含水反应溶剂中与三甲基碘化物(3)发生Corey-Chaykovsky reaction反应,得到2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4);

[0026] b:2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)与叔丁胺反应得到妥洛特罗粗品;

[0027] c:妥洛特罗粗品成盐后经过混合溶剂重结晶得到妥洛特罗盐(5);

[0028] d:妥洛特罗盐(5)经过游离得到妥洛特罗(1)。

[0029] 上述反应a步骤中采用的反应溶剂体系为甲苯-水,二氯甲烷-水,乙腈-水,二甲基亚砜-水,四氢呋喃-水中的一种或者它们的混合物,优选甲苯/水。

[0030] 上述反应a步骤中采用的反应溶剂体系甲苯-水体积比为5:1-10:1,在某些实施例中甲苯-水的体积比为5:1、6:1、7:1、8:1、9:1或者10:1。

[0031] 上述反应a步骤中所述的三甲基碘化物(3)为三甲基碘化亚砷或者三甲基碘化砷,优选三甲基碘化亚砷。

[0032] 上述反应a步骤中邻氯苯甲醛(2)与三甲基碘化物(3)的摩尔比为1:2.5-1:1,优选

1:2-1:1.1,例如1:2、1:1.8、1:1.5、1:1.2、1:1.1,进一步的邻氯苯甲醛(2)与三甲基碘化亚砷(3)的摩尔比为1:2-1:1.1,在某些实施例中邻氯苯甲醛(2)与三甲基碘化亚砷(3)的摩尔比为1:2、1:1.5或者1:1.1。

[0033] 上述反应b步骤中反应溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、乙腈或四氢呋喃中的一种,优选乙醇。

[0034] 上述反应b步骤中2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)与叔丁胺的摩尔比为1:10 - 1:5,在某些实施例中2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)与叔丁胺的摩尔比为1:10、1:7,或者1:5。

[0035] 上述反应c步骤中使用的酸为盐酸、硫酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、草酸、丙酸、丁酸、富马酸、马来酸、柠檬酸中的一种或几种,优选乙酸。

[0036] 上述反应c步骤中使用的混合溶剂为乙酸甲酯-甲醇、乙酸甲酯-乙醇、乙酸甲酯-异丙醇、乙酸乙酯-甲醇、乙酸甲酯-乙醇、乙酸乙酯-异丙醇、乙酸异丙酯-甲醇、乙酸异丙酯-乙醇、乙酸异丙酯-异丙醇中的一种或几种,优选乙酸乙酯-乙醇。

[0037] 上述反应d步骤中使用的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾中的一种或几种,优选氢氧化钠。

[0038] 上述反应d步骤中使用的萃取溶剂为乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷中的一种或几种,优选乙酸异丙酯。

[0039] 本发明开发了一种合成及纯化妥洛特罗的新方法,起始原料邻氯苯甲醛价廉易得,简化了工艺操作过程,提高了生产效率,避免了以往合成路线中具有强刺激性和腐蚀性溴代试剂的使用。同时,本发明首次通过成盐处理,利用混合溶剂重结晶的方法得到纯度在99.8%以上的妥洛特罗盐,最终获得了高纯度的妥洛特罗。本发明所采用的方法,反应试剂简单,使用方便,反应条件温和,无特殊试剂要求,切反应操作简单,易于后处理,获得了纯度高且高收率的产品。

## 附图说明

[0040] 图1实施例10妥洛特罗X射线粉末衍射谱图。

## 具体实施方式

[0041] 根据下述实施例,可以更好的理解本发明。然而,本领域的技术人员容易理解,实施例所描述的具体物料配比、工艺条件及其结果仅用于说明本发明,而不应当也不会限制权利要求书所详细描述的本发明。

[0042] 实施例1:2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)的合成

[0043] 向1L反应瓶中加入500 mL甲苯、60g邻氯苯甲醛,开启搅拌。将96g三甲基碘化铊加入到反应瓶中。设定温度70-75℃开始加热,内温升至50±5℃,向反应瓶中滴加20%氢氧化钾水溶液,控制滴速30~40 mL/min。滴毕,维持温度65-75℃继续反应3-3.5h。HPLC检测原料剩余不多于0.6%。反应完成后,停止加热,降温至25~30℃,停止搅拌。抽滤,收集滤液,滤液转移到反应瓶中静置30min、分液、收集有机相。设置水浴温度45-60℃,真空度50~100mbar,转速60rpm,使用旋转蒸发器减压浓缩有机相,浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得红棕色油状物。冷却至20-30℃红棕色油状物中有白色固体析出,抽滤。滤液减压浓缩得2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)58 g,收率95%。

[0044] 实施例2:2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)的合成

[0045] 向1L反应瓶中加入500 mL甲苯、60g邻氯苯甲醛,开启搅拌。将96g三甲基碘化亚砷和18g四丁基碘化铵依次加入到反应瓶中。设定温度70-75℃开始加热,内温升至50±5℃,向反应瓶中滴加20%氢氧化钠水溶液,控制滴速30~40 mL/min。滴毕,维持温度65-75℃继续反应3-3.5h。HPLC检测原料剩余不多于0.6%。反应完成后,停止加热,降温至 25~30℃,停止搅拌。抽滤,收集滤液,滤液转移到反应瓶中静置30min、分液、收集有机相。设置水浴温度45-60℃,真空度50~100mbar,转速60rpm,使用旋转蒸发仪减压浓缩有机相,浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得红棕色油状物。冷却至20-30℃红棕色油状物中有白色固体析出,抽滤。滤液减压浓缩得2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4) 59 g,收率97%。

[0046] 实施例3:2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)的合成

[0047] 向1L反应瓶中加入500 mL二氯甲烷、60g邻氯苯甲醛,开启搅拌。将96g三甲基碘化铊和4.5g 1,3-双[3,5-双(三氟甲基)苯基]脲依次加入到反应瓶中。向反应瓶中滴加50%氢氧化钠水溶液,控制滴速30~40 mL/min。滴毕室温反应过夜。HPLC检测原料剩余不多于0.6%。反应完成后,停止加热,降温至 25~30℃,停止搅拌。抽滤,收集滤液,滤液转移到反应瓶中静置30min、分液、收集有机相。设置水浴温度45-60℃,真空度50~100mbar,转速60rpm,使用旋转蒸发仪减压浓缩有机相,浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得红棕色油状物。冷却至20-30℃红棕色油状物中有白色固体析出,抽滤。滤液减压浓缩得2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4) 59 g,收率93%。

[0048] 实施例4:2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4)的合成

[0049] 向1L反应瓶中加入500 mL乙腈、60g邻氯苯甲醛,开启搅拌。将96g三甲基碘化铊加入到反应瓶中。设定温度70-75℃开始加热,内温升至50±5℃,向反应瓶中滴加20%氢氧化钾水溶液,控制滴速30~40 mL/min。滴毕,维持温度65-75℃继续反应3-3.5h。HPLC检测原料剩余不多于0.6%。反应完成后,停止加热,降温至 25~30℃,停止搅拌。抽滤,收集滤液,滤液转移到反应瓶中静置30min、分液、收集有机相。设置水浴温度45-60℃,真空度50~100mbar,转速60rpm,使用旋转蒸发仪减压浓缩有机相,浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得红棕色油状物。冷却至20-30℃红棕色油状物中有白色固体析出,抽滤。滤液减压浓缩得2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4) 57 g,收率94%。

[0050] 实施例5:妥洛特罗乙酸盐粗品(5)合成

[0051] 向1L反应瓶中加入无水乙醇66 mL,开启搅拌。加入42g 2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4),将119g叔丁胺转移至反应瓶内。开始加热,维持内温65~70℃反应16h。停止加热冷却降温,降温至25~30℃时将反应液加入旋转蒸发仪中,水浴温度45-60℃,真空度为50-100mbar,转速60rpm减压脱溶,蒸除乙醇和叔丁胺。浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得到白色固体。

[0052] 称取279 mL乙酸异丙酯,浓缩瓶中吸入约2/3乙酸异丙酯45-60℃旋转,将浓缩物分散均匀并转移至反应瓶。将剩余约1/3乙酸异丙酯、24 mL无水乙醇加入反应瓶,搅拌溶解。加入16g乙酸,有白色固体产生。开启加热,升温至65-70℃搅拌溶清,维持10分钟。降温,内温降至0~5℃保持2h。过滤,滤饼40±5℃鼓风干燥2-4h,得到妥洛特罗乙酸盐粗品(5) 72g,收率92%。

[0053] 实施例6:妥洛特罗甲酸盐粗品(5)合成

[0054] 向1L反应瓶中加入无水乙醇66 mL,开启搅拌。加入42g 2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4),将119g叔丁胺转移至反应瓶内。开始加热,维持内温65~70℃反应16h。停止加热冷却降温,降温至25~30℃时将反应液加入旋转蒸发仪中,水浴温度45-60℃,真空度为50-100mbar,转速60rpm减压脱溶,蒸除乙醇和叔丁胺。浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得到白色固体。

[0055] 称取279 mL乙酸异丙酯,浓缩瓶中吸入约2/3乙酸异丙酯45-60℃旋转,将浓缩物分散均匀并转移至反应瓶。将剩余约1/3乙酸异丙酯、24 mL无水乙醇加入反应瓶,搅拌溶解。加入12g甲酸,有白色固体产生。开启加热,升温至65-70℃搅拌溶清,维持10分钟。降温,内温降至0~5℃保持2h。过滤,滤饼40±5℃鼓风干燥2-4h,得到妥洛特罗甲酸盐粗品(5) 70g,收率94%。

[0056] 实施例7:妥洛特罗草酸盐粗品(5)合成

[0057] 向1L反应瓶中加入无水乙醇66 mL,开启搅拌。加入42g 2-(2-氯苯基)环氧乙烷(4),将119g叔丁胺转移至反应瓶内。开始加热,维持内温65~70℃反应16h。停止加热冷却降温,降温至25~30℃时将反应液加入旋转蒸发仪中,水浴温度45-60℃,真空度为50-100mbar,转速60rpm减压脱溶,蒸除乙醇和叔丁胺。浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得到白色固体。

[0058] 称取279 mL乙酸异丙酯,浓缩瓶中吸入约2/3乙酸异丙酯45-60℃旋转,将浓缩物分散均匀并转移至反应瓶。将剩余约1/3乙酸异丙酯、24 mL无水乙醇加入反应瓶,搅拌溶解。加入24g无水草酸,有白色固体产生。开启加热,升温至65-70℃搅拌溶清,维持10分钟。降温,内温降至0~5℃保持2h。过滤,滤饼40±5℃鼓风干燥2-4h,得到妥洛特罗草酸盐粗品(5) 82g,收率95%。

[0059] 实施例8:妥洛特罗醋酸盐(5)纯品合成

[0060] 向1L反应瓶中加入乙酸异丙酯199mL,无水乙醇35mL。开启搅拌,向反应瓶中加入72g妥洛特罗醋酸盐粗品(5)。开启加热,内温加热至65-70℃溶清。降温析晶,内温降至0-5℃,维持析晶2小时。过滤,滤饼40±5℃鼓风干燥2-4h,得到妥洛特罗醋酸盐(5)纯品69g,收率95%,HPLC纯度99.95%。

[0061] 实施例9:妥洛特罗草酸盐(5)纯品合成

[0062] 向1L反应瓶中加入乙酸异丙酯199mL,异丙醇45mL。开启搅拌,向反应瓶中加入70g妥洛特罗草酸盐粗品(5)。开启加热,内温加热至65-70℃溶清。降温析晶,内温降至0-5℃,维持析晶2小时。过滤,滤饼40±5℃鼓风干燥2-4h,得到妥洛特罗草酸盐(5)纯品67g,收率95%,HPLC纯度99.95%。

[0063] 实施例10:妥洛特罗纯品的合成

[0064] 向1L反应瓶中加入纯化水205 mL,开启搅拌,加入妥洛特罗醋酸盐(5)纯品69g。内温升温至30-40℃搅拌溶解,再降温至20-30℃。向反应瓶内滴加2M氢氧化钠溶液,保持反应体系pH=8-9。维持反应温度20-30℃搅拌20分钟。

[0065] 向反应瓶内加入185 mL乙酸异丙酯,搅拌10分钟,静置分层30分钟。分出水相。再向反应瓶中加入205mL纯化水,搅拌10分钟,静置分层30分钟,分出水相,收集乙酸异丙酯层。将乙酸异丙酯分批加入旋转蒸发仪中,水浴温度45-60℃,真空度为50-100mbar,转速60rpm浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得到白色固体。向旋转蒸发仪中加入111mL正庚烷开

启旋转将白色固体分散均匀,过滤。滤饼于30-45℃真空干燥2-4h,得到成品妥洛特罗54g,收率99%,HPLC纯度99.98%;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.61 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (qd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.46 (brs, 0.5H), 4.89 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 11.4, 8.7 Hz, 1H), 1.53 (brs, 0.5H), 1.02 (s, 9H)。

[0066] 实施例11:妥洛特罗纯品的合成

[0067] 向1L反应瓶中加入纯化水205 mL,开启搅拌,加入妥洛特罗草酸盐(5)纯品80g。内温升温至30-40℃搅拌溶解,再降温至20-30℃。向反应瓶内滴加2M氢氧化钠溶液,保持反应体系pH=8-9。维持反应温度20-30℃搅拌20分钟。

[0068] 向反应瓶内加入185 mL乙酸异丙酯,搅拌10分钟,静置分层30分钟。分出水相。再向反应瓶中加205mL纯化水,搅拌10分钟,静置分层30分钟,分出水相,收集乙酸异丙酯层。将乙酸异丙酯分批加入旋转蒸发仪中,水浴温度45-60℃,真空度为50-100mbar,转速60rpm浓缩至冷凝管处无明显液滴持续滴出,得到白色固体。向旋转蒸发仪中加入111mL环己烷开启旋转将白色固体分散均匀,过滤。滤饼于30-45℃真空干燥2-4h,得到成品妥洛特罗57g,收率99%,HPLC纯度99.99%。



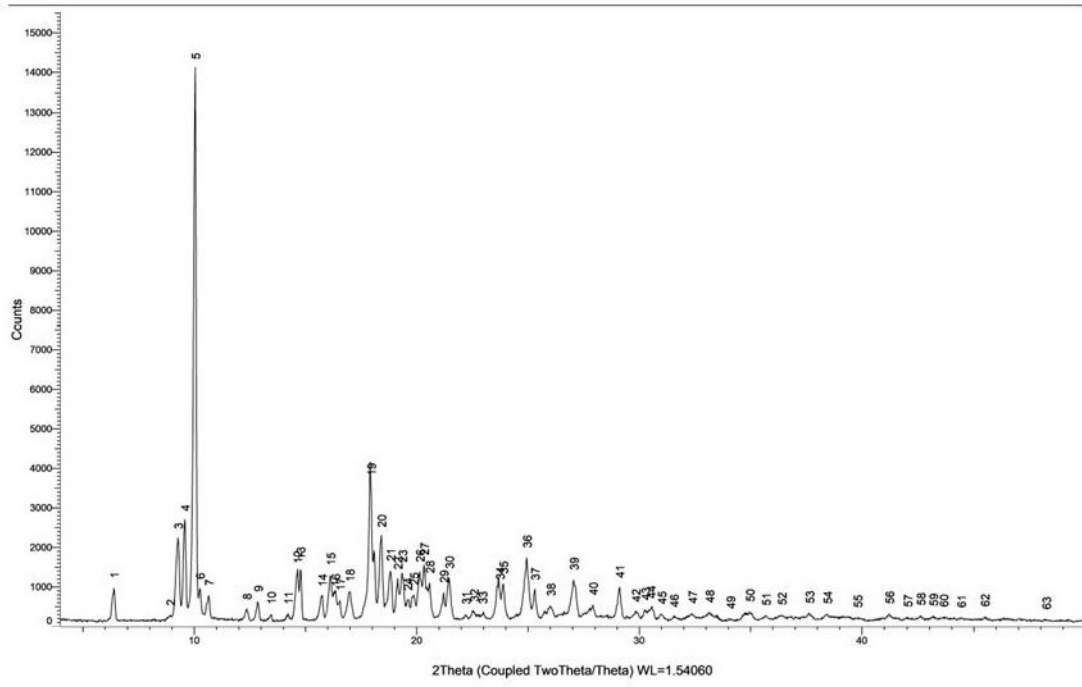


图1