



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115181091 A

(43) 申请公布日 2022.10.14

(21) 申请号 202210709826.X

(22) 申请日 2022.06.21

(71) 申请人 江苏联环药业股份有限公司

地址 225127 江苏省扬州市生物健康产业园健康一路9号

(72) 发明人 何秋 俞波 李霞 詹衡 华庆松

(74) 专利代理机构 南京智转慧移知识产权代理有限公司 32649

专利代理师 王伟

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

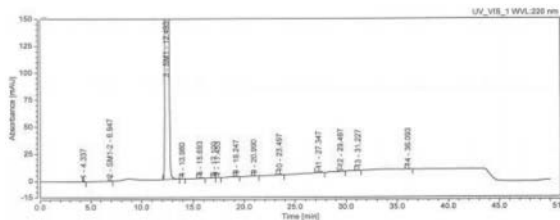
权利要求书2页 说明书6页 附图6页

(54) 发明名称

一种贝他斯汀的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种贝他斯汀的制备方法,属于医药制造领域。该方法的步骤包括:以(4-氯苯基)吡啶-2-甲酮为起始原料,依次通过不对称还原反应;羟基转换、酸解反应;取代、水解反应得到贝他斯汀。本发明的合成方法,原料廉价易得,不需要昂贵的手性金属催化剂,降低了原料药重金属风险。不需要手性拆分步骤,满足ICH指导原则对原料药制造的要求。取代反应和水解反应过程中通过连续加入碱试剂,化合物VII作为过渡态不经处理,通过一锅法直接反应,合成方法更为简单,副反应少,成本更低,适合规模化生产。



1. 一种贝他斯汀的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 以化合物II为起始原料,在(R)-R-CBS-恶唑硼烷催化作用下通过不对称还原得到化合物III;

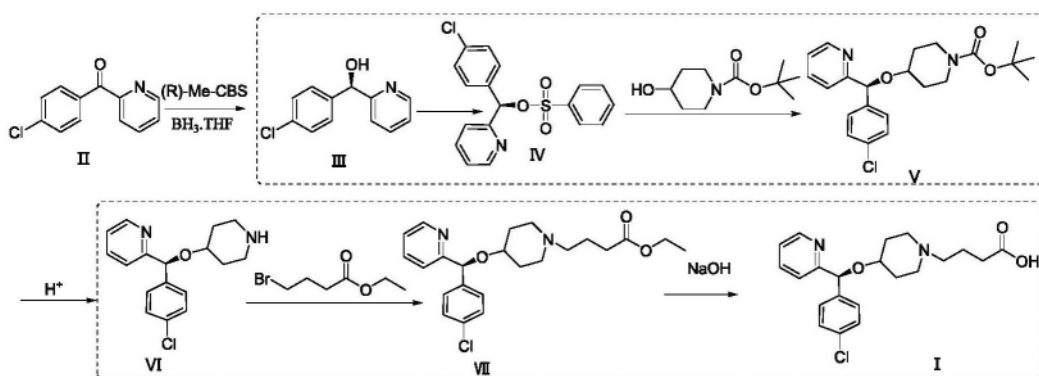
2) 化合物III经磺化反应进行羟基转换后与N-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶醚化反应得到化合物V;

3) 化合物V在酸性条件下脱保护酸解得到化合物VI;

4) 化合物VI在碱性条件下与4-溴丁酸乙酯取代反应的达到化合物VII;

5) 化合物VII不经处理继续在碱性条件下水解反应得到贝他斯汀;

具体反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤1)中,(R)-R-CBS-恶唑硼烷选自(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷、(R)-2-苯基-CBS-恶唑硼烷、(R)-2-丁基-CBS-恶唑硼烷;反应所需的溶剂选自1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲苯、四氢呋喃。

3. 根据权利要求1或2所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤1)中,(R)-R-CBS-恶唑硼烷与化合物II的摩尔比为1:10~1:30,反应温度为-30~20℃,反应时间为2~6h。

4. 根据权利要求1所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤2)中,羟基转换所用的试剂选自于苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯;反应所需的溶剂选自1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲苯、四氢呋喃。

5. 根据权利要求1或4所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤2)中,羟基转换所用的试剂与化合物III的摩尔比为1:0.8~1:1,反应温度为-20~40℃,反应时间为3~8h。

6. 根据权利要求1所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤4)中,碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠;反应所需的溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲苯、水。

7. 根据权利要求1或6所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤4)中,化合物VI与碱性试剂的摩尔比为1:1.5~1:3.0,反应温度为20℃至回流,反应时间为5~12h。

8. 根据权利要求1所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤5)中,碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠,反应所需的溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲苯、水。

9. 根据权利要求1或8所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤5)中,化合物VII与碱性试剂的摩尔比为1:1.5~1:4.5,反应温度为0℃至回流,反应时间为10~24h。

10. 根据权利要求1所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:步骤5)中,步骤4)反应完全后,反应液不经后处理直接进行步骤5)反应,即直接加入碱性试剂,控温继续反应至水解完全直至得到贝他斯汀;其中,步骤4)用的碱与步骤5)用的碱的摩尔比为1:0.5~3.0。

11. 根据权利要求1所述的贝他斯汀的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

1) 反应瓶中加入(4-氯苯基)吡啶-2-甲酮,(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷,四氢呋喃,降温至0~5℃;滴加1N  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,滴完反应4h;加水淬灭,减压浓缩除去四氢呋喃,二氯甲烷萃取,有机相减压浓缩至干,甲醇搅拌析晶得类白色固体(R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲醇;

2) 反应瓶中加入对甲苯磺酰氯,粉末氢氧化钾,四氢呋喃,降温至0~10℃,加入(R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲醇,反应2h,加水淬灭,减压浓缩除去四氢呋喃,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,浓干得化合物IV;

反应瓶中加入四氢呋喃,DMF,碳酸钾,分别加入化合物IV和N-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶,升温至40℃,反应时间为8h;加水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,浓干得棕色油状物化合物V;

3) 反应瓶中加入化合物V,二氯甲烷,三氟乙酸,15-25℃反应3h,2N氢氧化钠淬灭反应液至 $\text{pH} > 8$ ,分液,干燥,有机相浓缩至干得淡黄色油状物化合物VII;

4) 反应瓶中加入化合物VII,丙酮,50%碳酸钾,55℃反应8h,降温至20℃,加入0.12mol 氢氧化钾粉末,室温反应12h;调节 $\text{pH}$ 至6.5~6.8,浓缩除去丙酮;水层经二氯甲烷萃取后干燥,浓干得淡黄色油状物贝他斯汀。

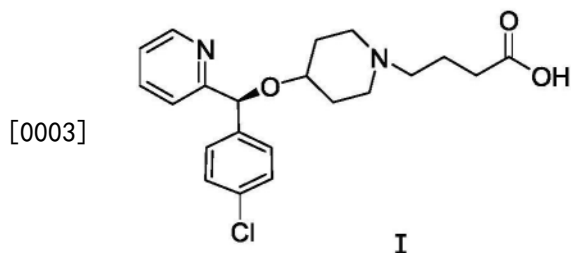
## 一种贝他斯汀的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药制造技术领域,尤其涉及一种贝他斯汀的制备方法。

### 背景技术

[0002] 贝他斯汀,其药用盐形式为苯磺酸贝他斯汀 (Bepotastine Besilate),是日本田边 (Tanabe Seiyaku) 公司和日本宇部 (Ube Industries) 公司联合开发的组胺H1受体拮抗剂,2000年在日本首次上市,商品名为Talion (坦亮),用于治疗过敏性鼻炎和荨麻疹,于2009年9月获美国FDA批准上市,其结构如下所示,



[0004] 原研厂家日本Tanabe Seiyaku公司和日本Ube Industries公司最早公布了他们的专利合成路线,JP1998237070、JP2000198784和W09829409公开了3步合成反应制备得到贝他斯汀,即先拆分消旋体化合物得到4-[4-[ (S) - (4-氯苯基) (4-哌啶基氧基) 甲基]吡啶],然后再与溴丁酸乙酯进行缩合反应得到贝他斯汀乙酯,再水解后得到贝他斯汀化合物。贝他斯汀的工艺合成关键在于形成手性的二芳基甲醇,目前文献报道的合成方法主要有不对称还原羰基法和拆分剂拆分法。其中拆分剂拆分方法是目前不对称合成所采用的常规方法,具有可靠的实际可行性。但是拆分的副产物不能有效利用,且根据ICH指导原则,拆分不再作为基团转化步骤,直接导致工艺路线延长和生产成本高等缺点。近年来不对称还原羰基法生产贝他斯汀较为深入的研究,但大多数使用手性膦配体与过渡金属络合作为催化剂,反应条件苛刻,原料药API增加了金属残留,限制了其工业应用。

[0005] 同时据ICH指导原则,原料药的合成必须存在至少3步基团转换,考虑到贝他斯汀中间体多为油状物,难以贮存和质量研究。因此,增加基团转换步骤的同时减少操作步骤,对原料药的生产具有很高的借鉴意义。

[0006] 综合现有技术及药学指导原则,简化贝他斯汀中间体的处理,优化开发一条收率高、成本低、安全环保的贝他斯汀合成的新方法将具有很高的社会效益和经济效益。

### 发明内容

[0007] 针对现有技术存在的上述问题,本发明所要解决的技术问题是一种贝他斯汀的制备方法,具有合成方法更为简单,副反应少等优势。

[0008] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案为:

[0009] 一种贝他斯汀的制备方法,包括以下步骤:

[0010] 1) 以化合物II为起始原料,在 (R) -R-CBS-恶唑硼烷催化作用下通过不对称还原得

到化合物III；

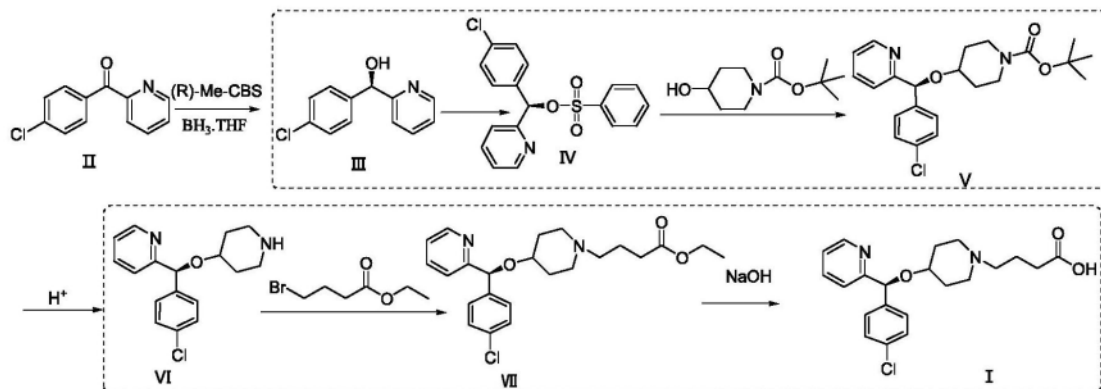
[0011] 2) 化合物III经磺化反应进行羟基转换后与N-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶醚化反应得到化合物V；

[0012] 3) 化合物V在酸性条件下脱保护酸解得到化合物VI；

[0013] 4) 化合物VI在碱性条件下与4-溴丁酸乙酯取代反应的达到化合物VII；

[0014] 5) 化合物VII不经处理继续在碱性条件下水解反应得到贝他斯汀；

[0015] 具体反应式如下：



[0017] 步骤1) 中, (R) -R-CBS-恶唑硼烷选自 (R) -2-甲基-CBS-恶唑硼烷、(R) -2-苯基-CBS-恶唑硼烷、(R) -2-丁基-CBS-恶唑硼烷, 优选 (R) -2-甲基-CBS-恶唑硼烷。

[0018] 步骤1) 中, 溶剂选自1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲苯、四氢呋喃中的一种, 优选四氢呋喃。

[0019] 步骤1) 中, (R) -2-甲基-CBS-恶唑硼烷与化合物(II) 中的摩尔比为1:10~1:30, 反应温度为-30~20℃, 反应时间为2~6h。

[0020] 步骤2) 中, 羟基转换试剂选自于苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯、甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯; 优选苯磺酰氯, 对甲苯磺酰氯。

[0021] 步骤2) 中, 溶剂选自1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、甲苯、四氢呋喃中的一种, 优选四氢呋喃。

[0022] 步骤2) 中, 磺酰氯与化合物(III) 中的摩尔比为1:0.8~1:1, 反应温度为-20~40℃, 反应时间为3~8h。

[0023] 步骤4) 中, 碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠中的一种, 优选碳酸钾。

[0024] 步骤4) 中, 溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲苯、水中的一种, 优选丙酮。

[0025] 步骤4) 中, 化合物VI与碱性试剂的摩尔比为1:1.5~1:3.0, 反应温度为20℃至回流, 反应时间为5~12h。

[0026] 步骤5) 中, 碱性试剂选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠中的一种, 优选氢氧化钾。

[0027] 步骤5) 中, 溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲苯、水中的一种, 优选丙酮。

[0028] 步骤5) 中, 化合物VII与碱性试剂的摩尔比为1:1.5~1:4.5, 反应温度为0℃至回流, 反应时间为10~24h。

[0029] 步骤4) 反应完全后, 反应液不经后处理, 直接进入步骤5) 反应, 即直接加入新的碱

性试剂,控温继续反应至水解完全直至得到贝他斯汀。

[0030] 步骤4)和步骤5)中,溶剂选择一致,步骤4)用的碱与步骤5)用的碱的摩尔比为1:0.5~1:3.0。

[0031] 所述的贝他斯汀的制备方法,包括以下步骤:

[0032] 1) 反应瓶中加入(4-氯苯基)吡啶-2-甲酮,(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷,四氢呋喃,降温至0~5℃;滴加1N  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,滴完反应4h;加水淬灭,减压浓缩除去四氢呋喃,二氯甲烷萃取,有机相减压浓缩至干,甲醇搅拌析晶得类白色固体(R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲醇;

[0033] 2) 反应瓶中加入对甲苯磺酰氯,粉末氢氧化钾,四氢呋喃,降温至0~10℃,加入(R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲醇,反应2h,加水淬灭,减压浓缩除去四氢呋喃,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,浓干得化合物IV;

[0034] 反应瓶中加入四氢呋喃,DMF,碳酸钾,分别加入化合物IV和N-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶,升温至40℃,反应时间为8h;加水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,浓干得棕色油状物化合物V;

[0035] 3) 反应瓶中加入化合物V,二氯甲烷,三氟乙酸,15-25℃反应3h,2N氢氧化钠淬灭反应液至pH>8,分液,干燥,有机相浓缩至干得淡黄色油状物化合物VII;

[0036] 4) 反应瓶中加入化合物VII,丙酮,50%碳酸钾,55℃反应8h,降温至20℃,加入0.12mol氢氧化钾粉末,室温反应12h;调节pH至6.5~6.8,浓缩除去丙酮;水层经二氯甲烷萃取后干燥,浓干得淡黄色油状物贝他斯汀。

[0037] 有益效果:与现有技术相比,本发明的优点包括:

[0038] 1) 本发明的合成方法,原料廉价易得,不需要昂贵的手性金属催化剂,降低了原料药重金属风险。

[0039] 2) 不需要手性拆分步骤,只有4步骤反应但包含6步基团转换,满足ICH指导原则对原料药制造的要求的同时更加简化了生产过程。

[0040] 3) 取代反应和水解反应过程中通过连续加入碱试剂,化合物VII作为过渡态不经处理,直接反应,合成方法更为简单,副反应少,成本更低,适合规模化生产。

## 附图说明

[0041] 图1是实施例1制备得到的化合物III的HPLC谱图;

[0042] 图2是实施例1制备得到的化合物III的 $^1\text{H}$ -NMR谱图;

[0043] 图3是实施例1制备得到的化合物III的 $^{13}\text{C}$ -NMR谱图;

[0044] 图4是实施例1制备得到的化合物III的质谱谱图;

[0045] 图5是实施例1制备得到的化合物V的 $^1\text{H}$ -NMR谱图;

[0046] 图6是实施例1制备得到的化合物V的 $^{13}\text{C}$ -NMR谱图;

[0047] 图7是实施例1制备得到的化合物V的质谱谱图;

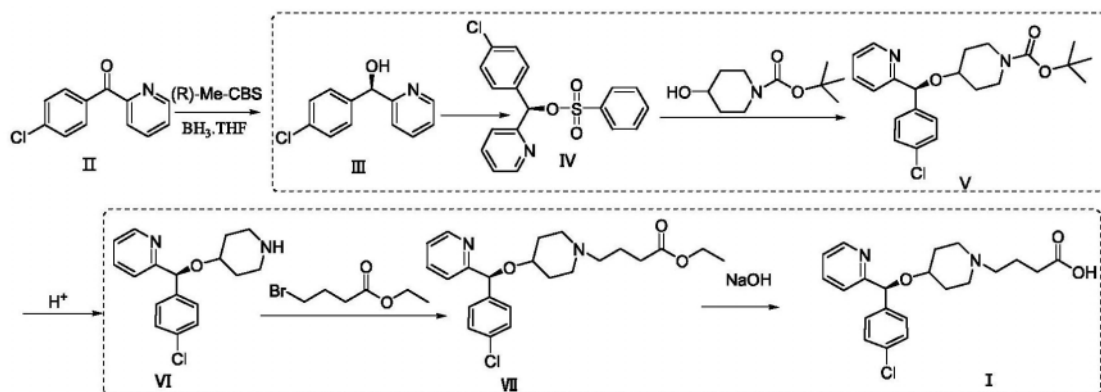
[0048] 图8是实施例1制备得到的化合物I的HPLC图谱。

## 具体实施方式

[0049] 下面结合具体实施例对本发明进一步进行描述。

## [0050] 实施例1

[0051] 一种贝他斯汀的制备方法,反应式如下:



[0052]

[0053] 制备过程包括以下步骤:

[0054] 1) 化合物III的制备

[0055] 反应瓶中加入0.1mol (4-氯苯基)吡啶-2-甲酮,0.01mol (R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷,四氢呋喃200mL,降温至0~5℃。滴加1N  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (100mL,0.1mol),滴完反应4h。加水淬灭,减压浓缩除去四氢呋喃,二氯甲烷萃取,有机相减压浓缩至干,100mL甲醇搅拌析晶得19.6g类白色固体 (R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲醇(化合物III),HPLC纯度为99.40%,对化合物II的质量收率90.3%。其中,化合物III的HPLC谱图如图1所示, $^1\text{H}$ -NMR谱图如图2所示, $^{13}\text{C}$ -NMR谱图如图3所示,质谱谱图如图4所示。

[0056] 2) 化合物V的制备

[0057] 反应瓶中加入0.1mol对甲苯磺酰氯,0.2mol粉末氢氧化钾,四氢呋喃100mL,降温至0~10℃,加入0.08mol (R)-(4-氯苯基)(吡啶-2-基)甲醇,反应2h,加水淬灭,减压浓缩除去四氢呋喃,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,浓干得化合物IV。

[0058] 反应瓶中加入四氢呋喃100mL,DMF 10mL,0.1mol碳酸钾,分别加入化合物IV和0.1mol N-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶,升温至40℃,反应时间为8h。加水淬灭,乙酸乙酯萃取,干燥,浓干得棕色油状物化合物V。其中,化合物V的 $^1\text{H}$ -NMR谱图如图5所示, $^{13}\text{C}$ -NMR谱图如图6所示,质谱谱图如图7所示。

[0059] 3) 化合物I的制备

[0060] 反应瓶中加入化合物V,二氯甲烷200mL,0.24mol三氟乙酸,15-25℃反应3h,水洗淬灭有机相,水相2N氢氧化钠调节pH>8,分液,干燥,有机相浓缩至干得22.2g淡黄色油状物化合物VI。

[0061] 反应瓶中加入0.06mol化合物VI,丙酮200mL,50% (g/100mL) 碳酸钾(0.12mol)溶液,0.066mol 4-溴丁酸乙酯,55℃反应8h,至化合物VI反应完全,降温至20℃,加入0.12mol氢氧化钾粉末,室温反应12h。调节pH至6.5~6.8,浓缩除去丙酮。水层经二氯甲烷萃取后干燥,浓干得19.2g淡黄色油状物贝他斯汀(化合物I),HPLC纯度为99.92%。贝他斯汀经苯磺酸成盐及得苯磺贝他斯汀10.6g。质量收率60.2% (对化合物III)。其中,化合物I的HPLC谱图如图8所示。

[0062] 实施例2

[0063] 贝他斯汀的制备方法中,化合物III的制备同实施例1;以表1中的恶唑硼烷和溶剂

替代实施例1中步骤1)中的恶唑硼烷和溶剂,分别为对比例1~6,结果如表1所示。

[0064] 表1:不同的恶唑硼烷及有机溶剂制备化合物III的结果比较

实施例	恶唑硼烷选自	溶剂选自	对化合物 II 质量收率	化合物 III HPLC 纯度
对比例 1	(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷	二氯甲烷	80.5%	99.18%
对比例 2		1,2-二氯乙烷	86.3%	99.29%
对比例 3	(R)-2-苯基-CBS-恶唑硼烷	甲苯	80.6%	99.15%
对比例 4		四氢呋喃	88.7%	99.22%
对比例 5	(R)-2-丁基-CBS-恶唑硼烷	1,2-二氯乙烷	80.1%	99.10%
对比例 6		甲苯	79.6%	99.02%

[0066] 贝他斯汀的制备方法中,化合物III的制备同实施例1;以表2中的反应条件替代实施例1中步骤1中的反应条件,分别为对比例7~10,结果如下:

[0067] 表2:不同的反应条件制备化合物 II I的结果比较

实施例	(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷与化合物 (II) 的摩尔比	反应温度	反应时间	对化合物 II 质量收率	化合物 III HPLC 纯度
对比例 7	1:10	-25±5°C	6h	60.2%	99.59%
对比例 8	1:20	-15±5°C	4.5h	47.2%	99.41%
对比例 9	1:30	-5±5°C	4h	49.1%	99.60%
对比例 10	1:10	5±5°C	2.5h	46.8%	99.37%

[0069] 实施例3

[0070] 贝他斯汀的制备方法中,化合物V的制备同实施例1;以表3中的酰氯和溶剂替代实施例1中步骤2中的酰氯和溶剂,分别为对比例11~14,并按同样的步骤3反应得到结果如下:

[0071] 表3:不同的酰氯及有机溶剂制备化合物V的结果比较

实施例	酰氯选自	溶剂选自	对化合物 III 质量收率	化合物 V 的 HPLC 纯度
对比例 11	苯磺酰氯	四氢呋喃	60.2%	98.79%
对比例 12	对甲苯磺酰氯	甲苯	47.2%	99.01%
对比例 13	甲磺酰氯	1,2-二氯乙烷	49.1%	98.52%
对比例 14	三氟甲磺酰氯	二氯甲烷	46.8%	98.45%

[0073] 贝他斯汀的制备方法中,化合物V的制备同实施例1;以表4中的反应条件替代实施例1中步骤2中的反应条件,分别为对比例15~16,并按同样的步骤3反应得到结果如下:

[0074] 表4:不同的反应条件制备化合物V的结果比较



实施例	苯磺酰氯与化合物III的摩尔比	反应温度	反应时间	对化合物III质量收率	化合物V的HPLC纯度
[0075] 对比例 15	1:0.8	-10±10℃	7h	60.2%	98.76%
对比例 16	1:1	30±10℃	4h	47.2%	99.03%

[0076] 实施例4

[0077] 贝他斯汀的制备方法中,化合物I的制备同实施例1;其中,步骤4)中,溶剂选自丙酮、四氢呋喃、甲苯、水中的一种,优选丙酮。化合物VI与碱性试剂的摩尔比为1:1.5~1:3.0,反应温度为20℃至回流,反应时间为5~12h。不同条件下的反应结果如下表5。

[0078] 表5:不同反应体系制备化合物I的结果比较

实施例	溶剂	碱性试剂	反应温度	反应时间	对化合物II质量收率	化合物I的HPLC纯度
[0079] 对比例 17	丙酮	碳酸钾	回流	8h	60.2%	99.69%
对比例 18	四氢呋喃	氢氧化钾	25±5℃	6h	47.2%	99.73%
对比例 19	甲苯	碳酸钠	回流	12h	55.3%	99.40%
对比例 20	水	氢氧化钠	25±5℃	5h	50.9%	99.25%

[0080] 实施例5

[0081] 贝他斯汀的制备方法中,化合物I的制备同实施例1;其中,步骤4)反应完全后,反应液不经后处理,直接进入步骤5)反应,即直接加入新的碱性试剂,控温继续反应至水解完全直至得到贝他斯汀。

[0082] 步骤4)和步骤5)中,溶剂选择一致,步骤4)用的碱与步骤5)用的碱的摩尔比为1:0.5~1:3.0。

[0083] 表6:不同反应体系制备化合物I的结果比较

实施例	步骤4是否后处理	对化合物(III)质量收率
[0084] 对比例21	是	40.5~45.5%
对比例22	否	58.5~63.5%

[0085] 通过对比可知,本发明实施方案与现有技术相比,不需要昂贵的手性金属催化剂,降低了原料药重金属风险。不需要手性拆分步骤,满足ICH指导原则对原料药制造的要求。同时取代和水解反应通过连续加入碱试剂,一锅法合成贝他斯汀,可以提高整体收率,减少工艺时长,降低污染物排放,所得产品纯度高,符合原料药质量标准。

[0086] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受所述实施例的限制,本申请中的实施例及实施例中的特征在不冲突的情况下,可以相互任意组合。其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。除此之外,本说明书中未详细说明的技术细节属于本领域技术人员的公知技术,因此本说明书不在赘述。

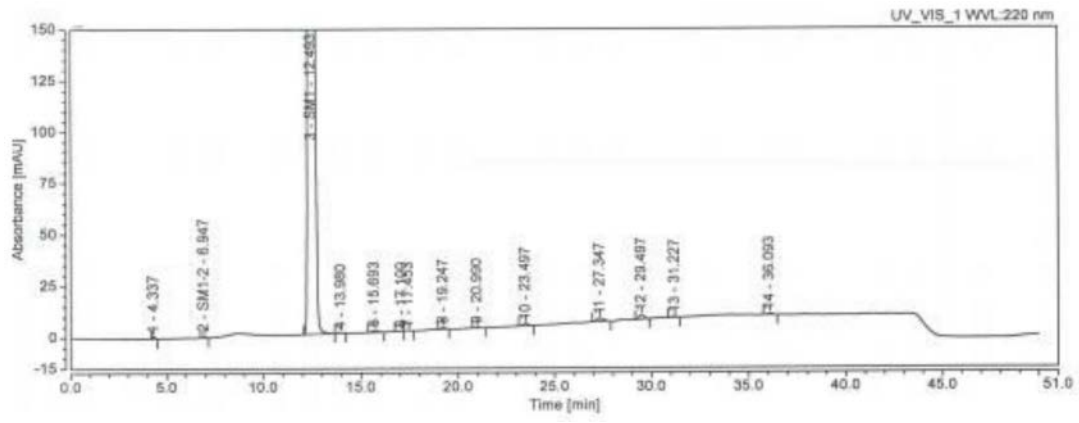


图1

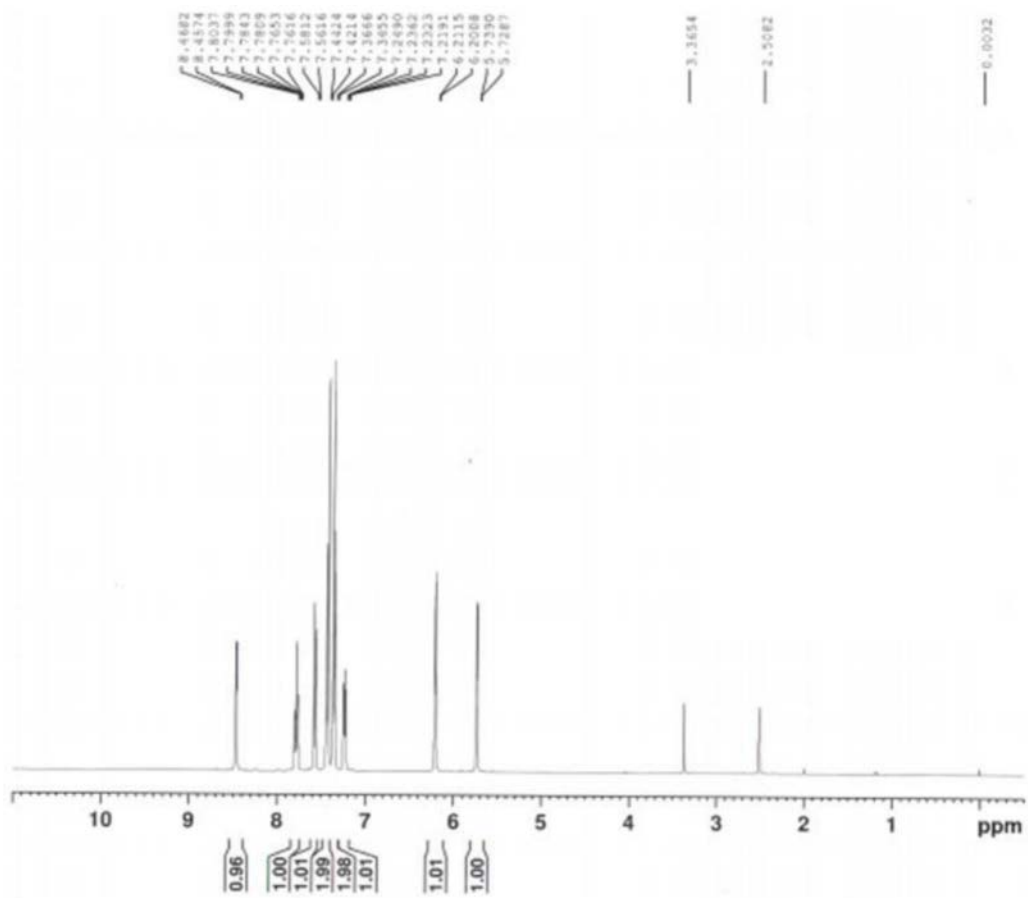


图2

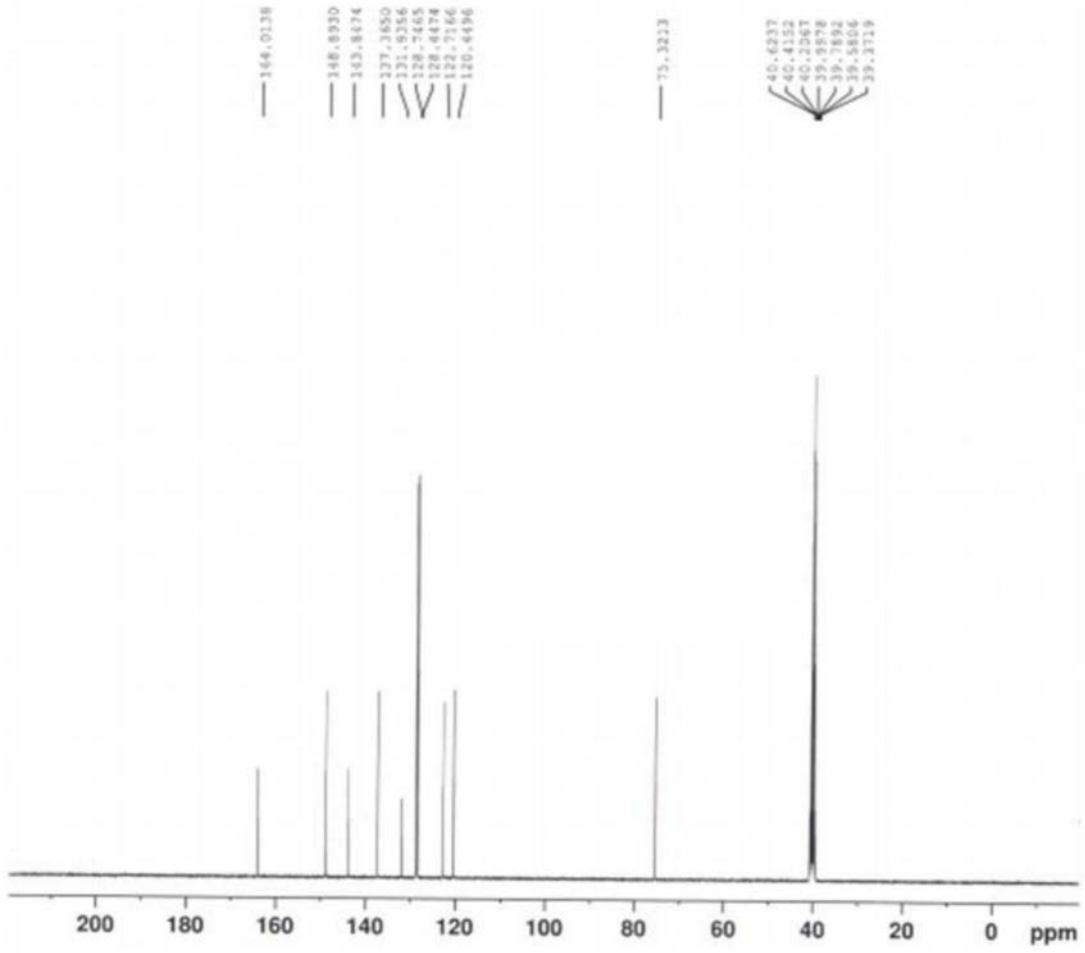


图3

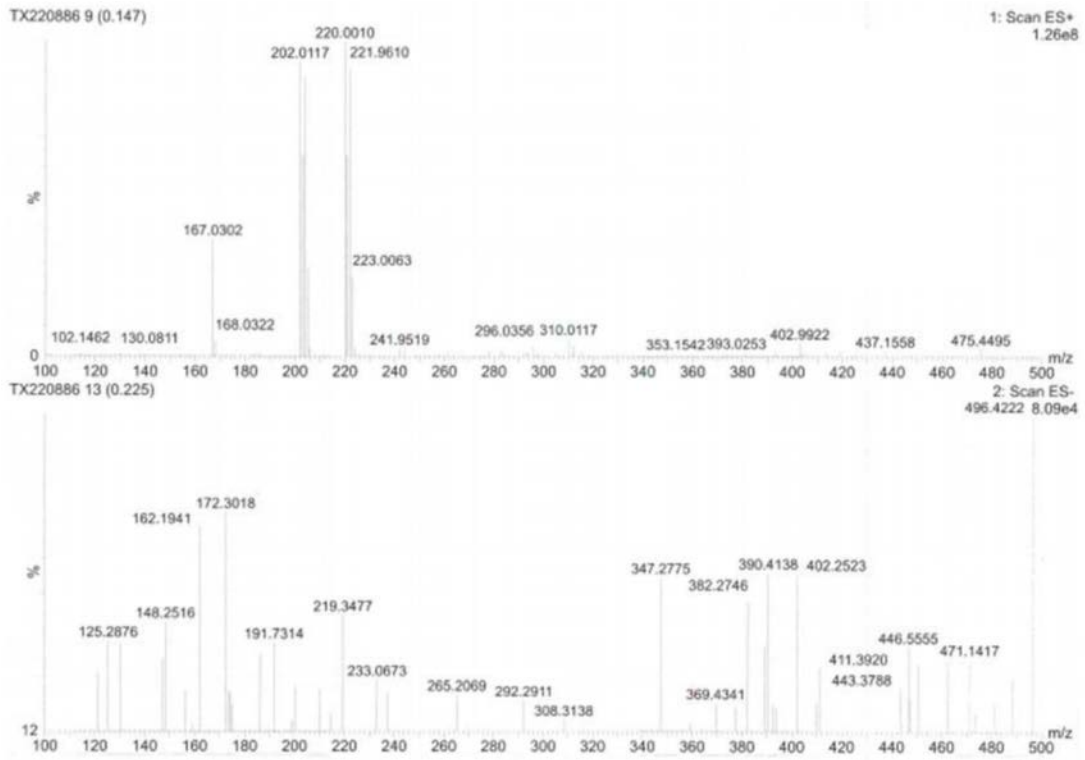


图4

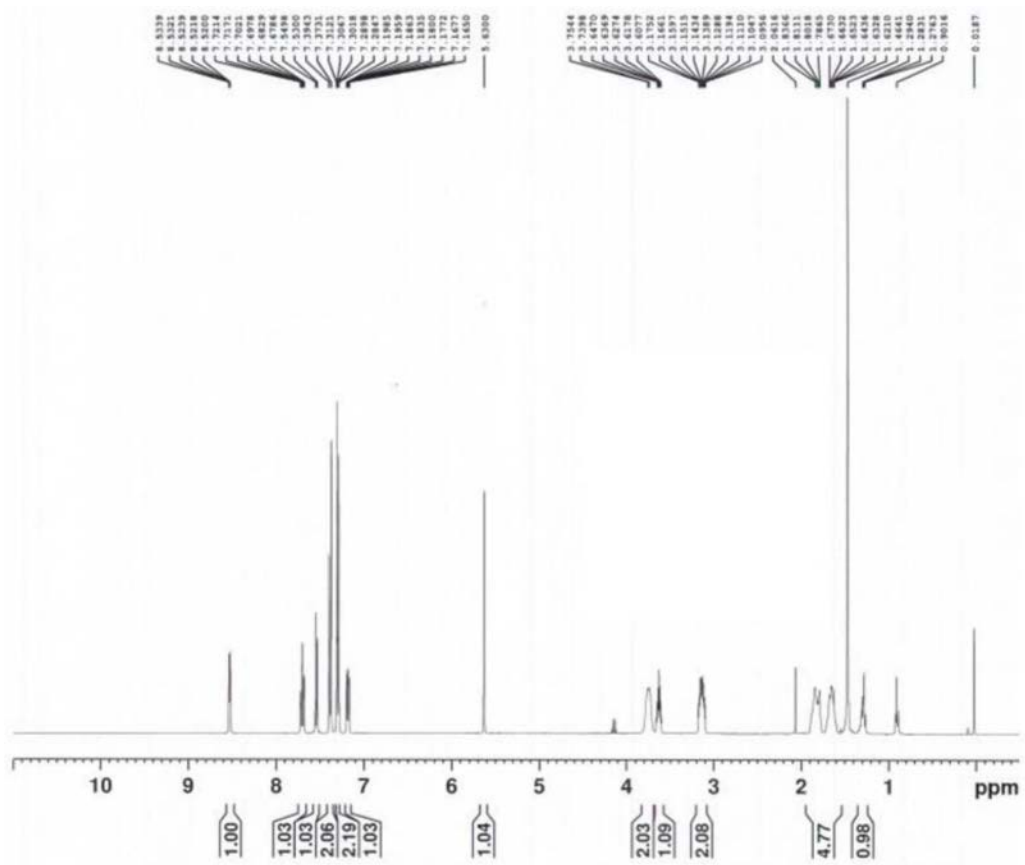


图5

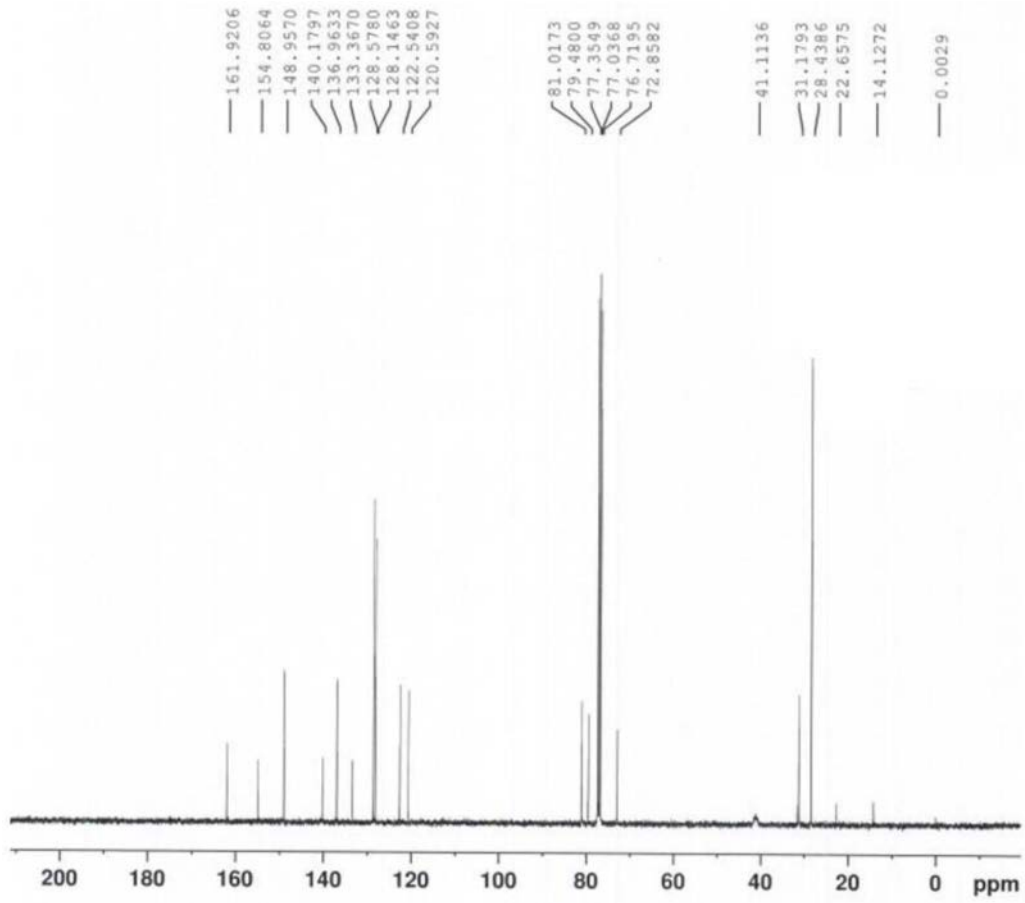


图6

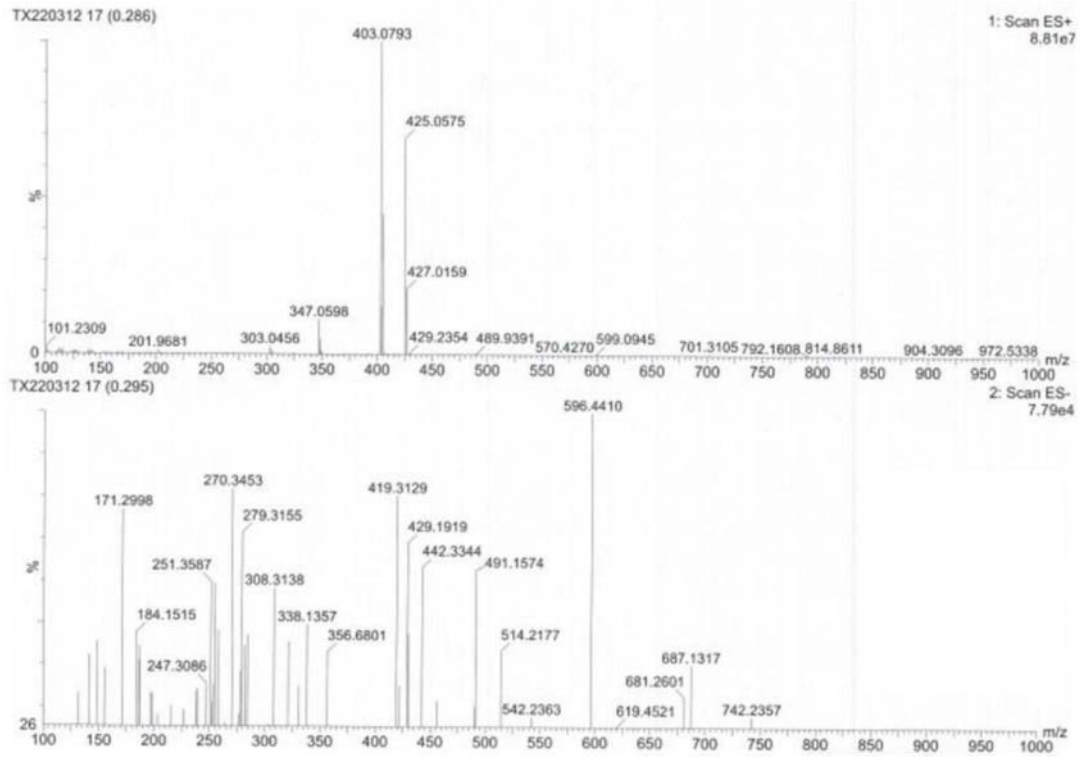


图7

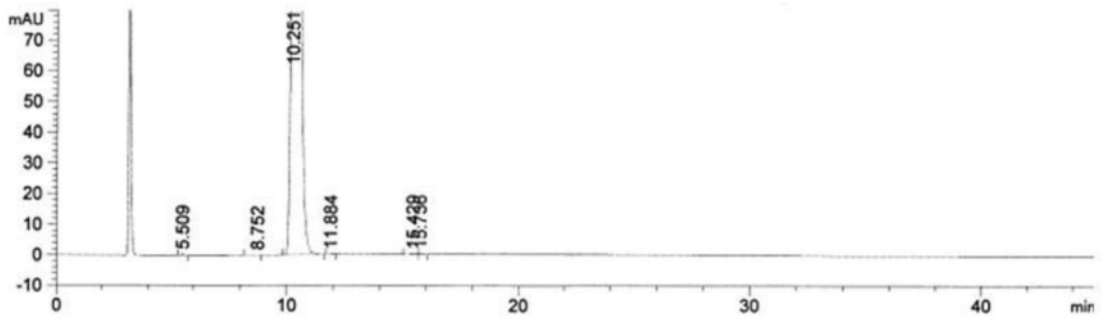


图8