(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119019245 A
(43)申请公布日 2024.11.26

(21)申请号 202411127517.7

(22)申请日 2024.08.16

(71)申请人 上海康鑫化工有限公司
地址 201808 上海市嘉定区澄浏公路52号39幢2楼

(72)发明人 刘剑宏 陈舒明

(74)专利代理机构 上海申浩律师事务所 31280
专利代理师 贾师英 孟飞

(51)Int.Cl.
C07C 51/41(2006.01)
C07C 51/42(2006.01)
C07C 51/487(2006.01)
C07C 51/43(2006.01)
C07C 27/02(2006.01)
C07C 59/01(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

医药级3-羟基丁酸钠的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种制备医药级3-羟基丁酸钠的方法,包括如下步骤:A.3-羟基丁酸甲(乙)酯用氢氧化钠在55℃至60℃水解,得到3-羟基丁酸钠粗品。B.将步骤A所得粗品用甲醇和水溶清后,加入加成物,20℃-30℃保温反应,得到加成反应产品;C.对步骤B的反应液进行过滤,母液减压蒸馏,蒸去甲醇至浓稠状;加入丙酮析晶,降温,过滤,干燥得成品。本发明制备的3-羟基丁酸钠中巴豆酸含量不高于16ppm,3-羟基丁酸钠含量达到99.5%以上。

CN 119019245 A

1.一种制备医药级3-羟基丁酸钠的方法,其特征在于,包括如下步骤:

A.水解反应:反应器中加入3-羟基丁酸甲(乙)酯、甲(乙)醇、水;保持温度15℃-45℃、更优选20℃-40℃、更优选25℃-30℃,分批加入氢氧化钠,升温至45℃-70℃、优选50℃-65℃、更优选55℃至60℃进行水解反应,降温后析出3-羟基丁酸钠,过滤、洗涤、干燥,得到3-羟基丁酸钠粗品;

B.加成反应:将步骤A所得粗品加入反应器中,加入醇类溶剂、水,溶清后,加入加成物,15℃-40℃、优选18℃-35℃、更优选20℃-30℃保温反应,得到加成反应产品;

C.精制:对步骤B的反应液进行过滤,滤去少量不溶物;母液减压蒸馏,蒸去醇类;加入丙酮析晶,搅拌,降温,过滤,干燥得成品。

2.如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤A中的3-羟基丁酸甲酯与溶剂醇相对应,即原料为3-羟基丁酸甲酯时使用甲醇,原料为3-羟基丁酸乙酯时使用乙醇。

3.如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤B中所述加成物选自亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠以及它们中两种以上的混合物。

4.如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤B中所述加成物是焦亚硫酸钠。

5.如权利要求3所述的方法,其特征在于,所述加成物的用量是,HPLC法检测的巴豆酸纯度的0.5-0.7倍。

6.如权利要求3所述的方法,其特征在于,步骤B中使用粗品量3-10倍、优选4-8倍、更优选5倍的溶剂量,在20℃-30℃进行反应。

7.如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤B中所使用的醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、异戊二醇或者它们中两种以上的混合物。

8.如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤B中所使用的醇类是甲醇。

9.如权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤C所得3-羟基丁酸钠成品中巴豆酸或其盐的HPLC纯度达到0.32%以下,外标法测定含量为0.016%以下;3-羟基丁酸钠的HPLC纯度达到99.2%以上,外标法含量达到99.5%以上。

10.如权利要求1所述的方法,其特征在于,制备方法中所用的试剂包括氢氧化钠、醇类溶剂和丙酮都采用食品级或医药级的规格和纯度。

医药级3-羟基丁酸钠的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于精细化工技术领域,具体涉及一种制备医药级3-羟基丁酸钠的方法。

背景技术

[0002] 3-羟基丁酸钠也称为β-羟基丁酸钠,DL-3-羟基丁酸钠,简称BHB钠盐,做为一种补充生酮的膳食补充剂成分已经被广泛应用,是比3-羟基丁酸稳定的钠盐供给体,例如在没有葡萄糖参与和摄入低碳水化合物的情况下会为大脑、心脏与肌肉提供能量。

[0003] 近年来,在医药领域,3-羟基丁酸钠也被用于改善和治疗脑功能障碍、戊二酸尿症II型等病症的治疗研究。

[0004] 3-羟基丁酸钠的常规制备方法是,采用3-羟基丁酸甲(乙)酯作为主原料,在氢氧化钠作用下进行水解,然后脱色、压滤、浓缩、喷雾干燥得到成品。然而,该方法制备出的产品的主要缺点是杂质含量高,原因主要在于几个方面:1.在水解成盐过程中,不论是使用强碱氢氧化钠,还是使用其它钠盐,都不可避免地会产生巴豆酸盐,此副产物对人体会产生一定的伤害作用。2.使用常规化学原料,不可避免地会引入一些重金属离子,造成其含量超标。3.使用喷雾干燥,杂质种类多,残留高。

[0005] 医药级的3-羟基丁酸钠需要满足主产物含量高、杂质少、重金属含量低的要求,由于现有技术工艺制备的3-羟基丁酸钠杂质含量高,难以达到该基本要求,必须进行几个步骤的额外提纯工艺才能用于医药,而每一步纯化都会造成产品损失,降低了成品总收率,导致成本居高不下。

发明内容

[0006] 为了克服现有技术制备高纯度的3-羟基丁酸钠方法的上述缺陷,我们革新了水解工艺,并通过原料的控制和产物分离纯化方式,能够以最短的工艺路线制备出医药级3-羟基丁酸钠产品,且收率明显提高,显著降低了医药级3-羟基丁酸钠的生产成本。具体而言,本发明提供了如下技术方案。

[0007] 一种制备医药级3-羟基丁酸钠的方法,包括如下步骤:

[0008] A.水解反应:反应器中加入3-羟基丁酸甲(乙)酯、甲(乙)醇、水;保持温度15℃-45℃、更优选20℃-40℃、更优选25℃-30℃,分批加入氢氧化钠,升温至45℃-70℃、优选50℃-65℃、更优选55℃至60℃进行水解反应,降温后析出3-羟基丁酸钠,过滤、洗涤、干燥,得到3-羟基丁酸钠粗品;其中,醇(甲醇或乙醇)可以与水一起添加,如果直接使用含水醇,比如使用95%乙醇,可以不需要另外添加水。

[0009] B.加成反应:将步骤A所得粗品加入反应器中,加入适量醇类溶剂、水,溶清后,加入加成物,15℃-40℃、优选18℃-35℃、更优选20℃-30℃保温反应,得到加成反应产品;

[0010] C.精制:对步骤B的反应液进行过滤,滤去少量不溶物;母液减压蒸馏,蒸去醇类至浓稠状;加入丙酮析晶、优选缓慢加入丙酮例如滴加丙酮,搅拌,降温,过滤,干燥得成品。

[0011] 在一种实施方式中,步骤A中的3-羟基丁酸甲酯与溶剂醇相对应,即原料为3-羟基

丁酸甲酯时使用甲醇,原料为3-羟基丁酸乙酯时使用乙醇。

[0012] 步骤B中所述加成物用于催化巴豆酸(丁烯酸)的水合加成反应,选自亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠以及它们中两种以上的混合物。更优选所述加成物是焦亚硫酸钠。

[0013] 优选地,步骤B中所述加成物的用量是,HPLC法检测的巴豆酸纯度的0.5-0.7倍,例如为0.6倍左右。

[0014] 更优选地,步骤B中使用粗品量3-10倍、优选4-8倍、更优选大约5倍的溶剂量,在20℃-30℃进行反应。此条件利于加成反应的进行。

[0015] 应理解,本文中在表述数值特征时,术语“大约”或者“左右”是指所表示的本数可以有±10%、±9%、±8%、±7%、±6%或±5%的误差范围或浮动范围。

[0016] 上述步骤B中所使用的醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、异戊二醇或者它们中两种以上的混合物。更优选步骤B中所使用的醇类是甲醇。

[0017] 优选地,步骤C所得3-羟基丁酸钠成品中巴豆酸或其盐的HPLC纯度达到0.32%以下,外标法测定含量为0.016%以下;3-羟基丁酸钠的HPLC纯度达到99.2%以上,外标法含量达到99.5%以上。

[0018] 上述制备方法中所用的试剂包括氢氧化钠(工业中称为片碱)、醇类溶剂例如甲醇/乙醇和丙酮都优选采用食品级或医药级的规格和纯度,以避免重金属元素等有毒有害物质的带入。

[0019] 在一种实施方式中,上述步骤B和步骤C中所用有机溶剂醇类例如甲醇和丙酮回收后,经精馏分离,可以重复使用,达到循环利用的效果。

[0020] 采用不仅能够高效率地制备出安全性达到医药级的3-羟基丁酸钠,还能够有效降低该规格3-羟基丁酸钠的生产成本,适合工业化生产应用。

附图说明

[0021] 图1是采用常规方法生产的市售食品级商品3-羟基丁酸钠的HPLC谱图。图中物质的保留时间分别为:3-羟基丁酸,4.3min;巴豆酸,15.4min。

[0022] 图2是本发明一个实施例中制备的3-羟基丁酸钠的HPLC谱图。图中物质的保留时间分别为:3-羟基丁酸,4.3min;巴豆酸,15.8min。

具体实施方式

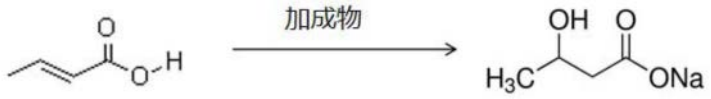
[0023] 3-羟基丁酸酯的水解产物3-羟基丁酸中含有一个羟基、一个羧基,活性强,在弱碱性条件下,较易脱去羟基生成丁烯酸即巴豆酸,这是一个严重影响3-羟基丁酸和3-羟基丁酸盐品质的毒害物质。

[0024] 使用常规方法(例如包括喷雾干燥步骤的方法)生产制备的3-羟基丁酸钠产品中,杂质含量偏高,其中巴豆酸盐的含量也偏高。例如参见图1,取大生产的某批产品,HPLC测定巴豆酸盐的纯度为4.877%,外标法测定其含量为0.244%,3-羟基丁酸钠纯度为94.074%,其外标法含量为98.35%。

[0025] 鉴于巴豆酸(丁烯酸)严重影响3-羟基丁酸钠作为医药使用,是有害的主要副产物,本发明的设计思路是避免杂质巴豆酸(丁烯酸)盐产生,降低成品中杂质残留,采用结晶

工艺替代需要较高温度下进行的喷雾干燥。

[0026] 为此,我们构思出利用可逆反应化学平衡原理,通过可导致巴豆酸(丁烯酸)逆向反应生成3-羟基丁酸的加成反应来进行中间反应物回补,如下述反应式所示。



[0027]

巴豆酸	3-羟基丁酸钠
CAS号: 107-93-7	CAS号: 150-83-4
分子式: $C_4H_6O_2$	分子式: $C_4H_7NaO_3$
分子量: 86.09	分子量: 126.09

[0028] 即,降低巴豆酸(丁烯酸)盐的方法是加入一定量的加成物,它能够将生成的副产物巴豆酸盐再转化成3-羟基丁酸盐,从而达到降低巴豆酸盐的目的。所述加成物也称为加成催化剂,用于催化巴豆酸(丁烯酸)的水合加成反应,包括但不限于亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠以及它们中两种以上的混合物,更优选焦亚硫酸钠。

[0029] 该工艺的设计思路是,将水解反应粗品与适当的溶剂混合,溶解,加入加成物,将3-羟基丁酸脱羟形成的巴豆酸逆向转化成3-羟基丁酸,继而生成其钠盐。

[0030] 上述加成物的催化使得巴豆酸的烯烃水合反应程度可控。采用该加成物催化制得的巴豆酸加成产物中不含其他副产物比如2-羟基丁酸钠、3-酮基丁酸钠、2-酮基丁酸钠等,至少HPLC检测不到其他副产物。

[0031] 在水解/加成反应产物3-羟基丁酸钠的纯化即精制中,通过对众多可促进产物3-羟基丁酸钠析晶的有机溶剂助剂比较后发现,采用丙酮作为析晶助剂的效果最好,纯品收率最高,可以除去更多的杂质,提高成品纯度。

[0032] 本文中,术语“(产物中)杂质”应作为广义理解,而不仅仅限于主要副产物巴豆酸(盐),还包括原料中自带的杂质比如重金属元素。产物3-羟基丁酸钠中所述的“杂质”甚至包括未反应的原料本身例如3-羟基丁酸甲(乙)酯。

[0033] 如本文中所用,术语“(纯度)提高”、“提升”或“增加”可以表示相较于参考水平(比如现有技术工艺产品)提高至少10%,例如相较于参考水平提高至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或最高达并包括100%的提高。

[0034] 相应地,如本文中所用,术语“(杂质例如巴豆酸含量)下降”、“降低”或“减少”可以表示相较于参考水平(比如现有技术工艺产品)下降至少10%,例如相较于参考水平下降至少约20%、或至少约30%、或至少约40%、或至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或最高达并包括100%的下降,或者在10%-100%之间的任意下降,或相较于参考水平的至少约2倍、或至少约3倍、或至少约4倍、或至少约5倍、或至少约10倍的提高。

[0035] 使用本发明的工艺制备的3-羟基丁酸钠,HPLC测定巴豆酸盐的纯度达到0.311%以下,外标法测定其含量为0.016%以下,即低于16ppm;3-羟基丁酸钠的HPLC纯度达到99.288%以上,其含量达到99.56%以上,符合企业制定的医药级质量标准。

[0036] 本文中的术语“医药级”也可称为“药用级”或“药品级”,它们表示相同的意义,可

以互换使用,都是指产品的安全性达到注射用药和/或口服用药的安全性标准,要高于食品级。

[0037] 作为一种具体的实施方式,本发明的制备方法大致包括如下步骤:

[0038] A.水解反应:反应器中加入3-羟基丁酸乙酯、乙醇、水;保持温度25℃-30℃,分批加入氢氧化钠,55℃至60℃进行反应,降温后析出3-羟基丁酸钠,过滤、洗涤、干燥,得到3-羟基丁酸钠粗品。可选地,如果直接使用含水乙醇比如95%乙醇,则不需要另外添加水。

[0039] B.加成反应:将步骤A所得粗品加入反应器中,加入适量醇、水,溶清后,加入加成物,20℃-30℃保温反应,得到加成反应产品;

[0040] C.精制:对步骤B的反应液进行过滤,滤去少量不溶物;母液减压蒸馏,蒸去甲醇至浓稠状;缓慢滴加丙酮析晶、搅拌、降温、过滤、干燥。

[0041] 上述加成反应步骤中,所使用的醇类尤其优选甲醇。相比其他醇类例如乙醇、异丙醇、异戊二醇等,采用甲醇促进加成反应能够显著降低巴豆酸(丁烯酸)盐的产生。

[0042] 上述步骤B和步骤C中所用有机溶剂甲醇和丙酮回收后,经精馏分离,可以重复使用,达到循环利用的效果。

[0043] 上述制备方法中所用的试剂包括氢氧化钠(工业中称为片碱)、甲醇/乙醇和丙酮都优选采用食品级的规格和纯度,最好为医药级,以避免重金属元素等有毒有害物质的带入。

[0044] 从实验纯3-羟基丁酸甲(乙)酯出发,采用本发明的工艺制备出医药级3-羟基丁酸钠的总收率能够达到80%以上,远高于采用常规的制备方法和提纯工艺的总收率(约为61%左右),且不需要高耗能的喷雾干燥,避免了生产设备例如喷雾干燥塔及配套的旋风分离器等装置的投资、生产场地投资等,有助于大大降低药用3-羟基丁酸钠的成产成本,经济性明显提高。

[0045] 本领域技术人员容易理解,本发明的加成回补技术同样适用于同类产物的医药级的其他3-羟基丁酸金属盐如3-羟基丁酸钙、3-羟基丁酸镁,3-羟基丁酸钾,3-羟基丁酸锌、3-羟基丁酸铁等。

[0046] 应理解,为了保障3-羟基丁酸钠产物的食用和药用安全性,所使用的无机原料片碱、国家食品和药品监督管理局和FDA批准使用的有机溶剂乙醇、甲醇、丙酮等优选是食品安全级的原料。

[0047] 实施例

[0048] 以下通过实施例进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于举例说明目的,而不是对本发明的限制。本领域技术人员根据本发明构思对其做出的各种改变或调整,均应落入本发明的保护范围内。

[0049] 本文中涉及到多种物质的添加量、含量及浓度,其中所述的百分含量,除特别说明外,皆指质量百分含量。

[0050] 本文的实施例中,如果对于操作温度没有做出具体说明,则该温度通常指室温(15-35℃)。

[0051] 实施例中3-羟基丁酸钠的HPLC检测方法:

[0052] 仪器:液相色谱仪Agilent1260

[0053] 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-Aq 4.6mm×250mm×5μm或同等

[0054] 流动相:0.1%高氯酸水溶液:乙腈=95:5(v/v);

[0055] 流速:1.0ml/min

[0056] 柱温:30℃

[0057] 检测器:示差折光检测器

[0058] 检测波长:214nm

[0059] 进样体积:10μl

[0060] 外标法计算成分含量。

[0061] 企业质量标准:

[0062] 我们制定的医药级质量标准是:3-羟基丁酸钠含量≥99.0%;总杂质≤1.0%,其中:巴豆酸残留≤0.05%即不高于50ppm。

[0063] 实施例1:3-羟基丁酸钠粗品制备

[0064] 在500ml三口烧瓶中,加入50g(0.378mol)3-羟基丁酸乙酯,250ml的95%乙醇,搅拌溶清。保持温度25-30℃,4小时内,分批加入15.1g氢氧化钠(0.378mol)。氢氧化钠加毕,升温至55-60℃,至体系溶清,反应3小时。降温至10℃,抽滤,于80℃干燥。取样,HPLC检测巴豆酸纯度为2.869%,干品重量收率为81%,此为3-羟基丁酸钠粗品。

[0065] 实施例2:加成反应及精制

[0066] 在500ml三口烧瓶中,加入20g实施例1中所得粗品,再加入100ml甲醇,3ml去离子水,加热至25℃。溶清后,加入1.5g焦亚硫酸钠,于23℃保温反应5小时。

[0067] 抽滤,滤去少量不溶物。母液减压蒸馏,蒸去甲醇至浓稠状。缓慢滴加100ml丙酮析晶,保温搅拌0.5小时,降温至10℃,保温1小时,抽滤,80℃烘料。干品重量收率0.92,HPLC法测定巴豆酸纯度0.189%,外标法测定其含量0.009%。

[0068] 实施例3:加成反应及精制

[0069] 在500ml三口烧瓶中,加入20g实施例1中所得粗品,再加入100ml的95%甲醇,加热至25℃。溶清后,加入1.5g焦亚硫酸钠,于25℃保温反应5小时。

[0070] 抽滤,滤去少量不溶物。母液减压蒸馏,蒸去甲醇至浓稠状。缓慢滴加100ml丙酮析晶,保温搅拌0.5小时,降温至10℃,保温1小时,抽滤,80℃烘料。干品重量收率0.91,HPLC法测定巴豆酸纯度0.311%,外标法测定其含量0.016%。

[0071] 实施例4:加成反应及精制

[0072] 在500ml三口烧瓶中,加入20g粗品,再加入100ml甲醇,加热至30℃。溶清后,加入1.5g焦亚硫酸钠,于30℃保温反应5小时。

[0073] 抽滤,滤去少量不溶物。母液减压蒸馏,蒸去甲醇至浓稠状。缓慢滴加100ml丙酮析晶,保温搅拌0.5小时,降温至10℃,保温1小时,抽滤,80℃烘料。干品重量收率90%,HPLC法测定巴豆酸纯度0.333%,外标法测定其含量0.017%。

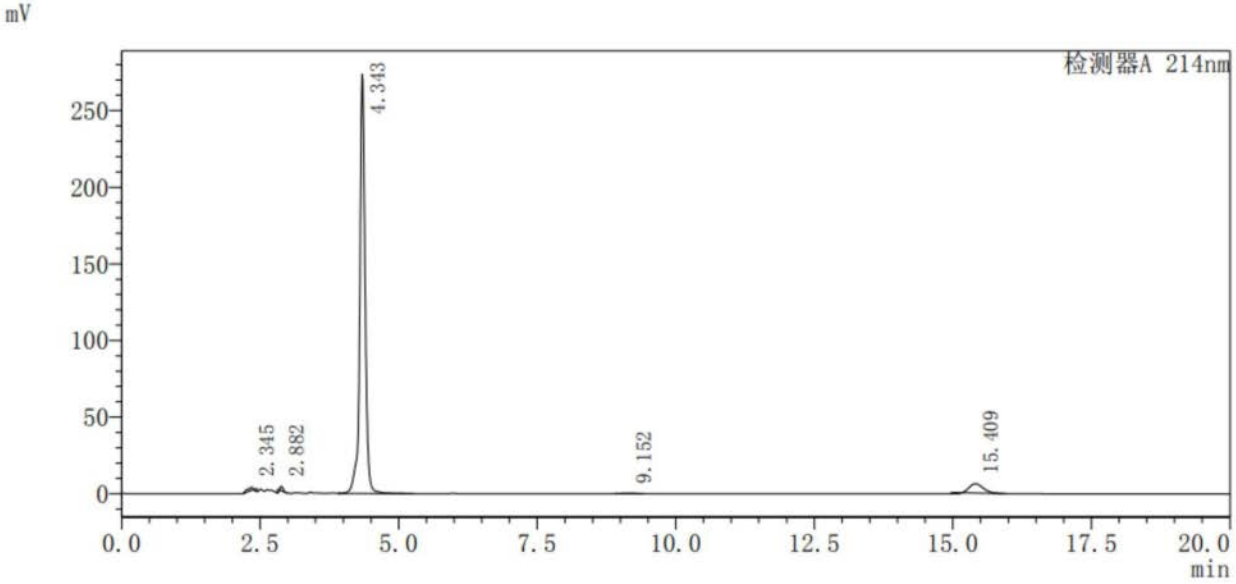
[0074] 实施例5:加成反应及精制

[0075] 在500ml三口烧瓶中,加入20g粗品,再加入100ml的95%乙醇,加热至25℃。溶清后,加入1.5g焦亚硫酸钠,于25℃保温反应5小时。

[0076] 抽滤,滤去少量不溶物。母液减压蒸馏,蒸去甲醇至浓稠状。缓慢滴加100ml丙酮析晶,保温搅拌0.5小时,降温至10℃,保温1小时,抽滤,80℃烘料。干品重量收率91%,HPLC法测定巴豆酸纯度0.231%,外标法测定其含量0.011%。

[0077] 上述实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

〈色谱图〉



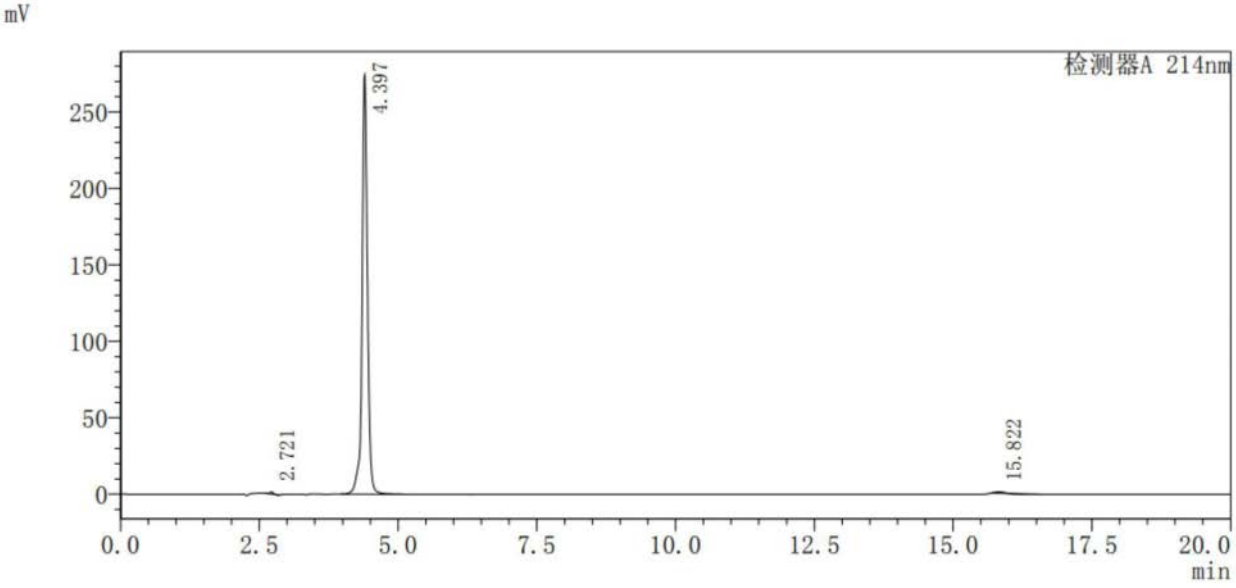
〈峰表〉

检测器A 214nm

峰号	保留时间	面积	高度	面积%	标记
1	2.345	10816	2056	0.555	M
2	2.882	6502	2854	0.334	M
3	4.343	1831887	273440	94.074	
4	9.152	3109	221	0.160	
5	15.409	94972	5984	4.877	M
总计		1947287	284556	100.000	

图1

<色谱图>



<峰表>

检测器A 214nm

峰号	保留时间	面积	高度	面积%	标记
1	2.721	7465	1427	0.400	
2	4.397	1851192	274098	99.288	
3	15.822	5807	1013	0.311	M
总计		1864464	276539	100.000	

图2