



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114409552 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 05

(21) 申请号 202210096615.3

C07C 215/60 (2006.01)

(22) 申请日 2022.01.26

C07D 319/08 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 407/04 (2006.01)

申请公布号 CN 114409552 A

C07C 45/64 (2006.01)

C07C 49/82 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.04.29

(56) 对比文件

(73) 专利权人 广州博济生物医药科技园有限公司

CN 113801029 A, 2021.12.17

地址 511340 广东省广州市增城新塘镇创立路(增城经济技术开发区核心区内)

陈飞亚.左旋沙丁胺醇的合成工艺改进及有关物质研究.《中南药学》.2017,15(10),图1.

(72) 发明人 马仁强 王廷春 张海龙 苏建伟

李丽婵.新型手性配体的合成及其在沙美特罗关键中间体合成中的应用.《中国药物化学杂志》.2008,18(3),177页图2,178页化合物9合成内容.

(74) 专利代理机构 广州神机营专利代理事务所(普通合伙) 44765

专利代理师 顾都临

审查员 杨森

(51) Int. Cl.

C07C 213/00 (2006.01)

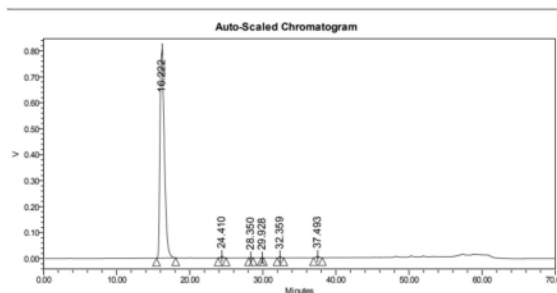
权利要求书3页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法

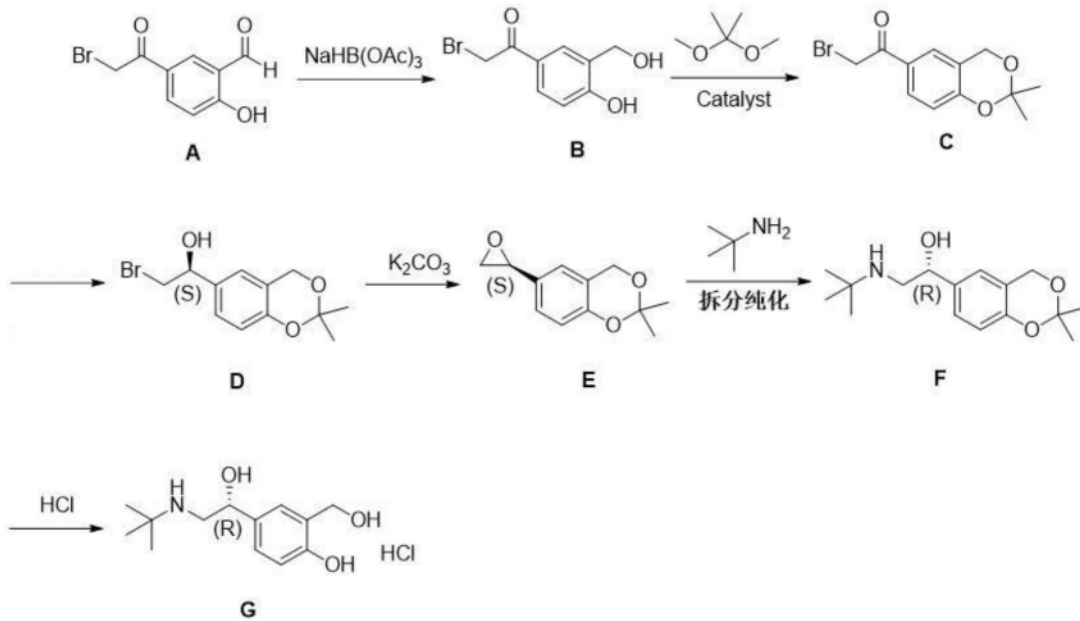
(57) 摘要

本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法。该方法以5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醛为起始物料,依次经过醛基还原、丙叉保护、羰基不对称还原、环氧化、胺代、手性拆分和纯化、脱保护成盐制得盐酸左旋沙丁胺醇。整个方法均在较为温和的条件下进行反应,无需昂贵或易污染的试剂,不用结合柱层析纯化即可达到99%以上的纯度;并且合成路线操作简单、设备要求低,收率较好,非常适合工业化大规模生产。



Retention Time (min)	Area	Height	Width	Height	Area
16.222	33179602	98.66	804817	1.34	3530
24.410	162268	3.48	7567	10.50	37084
28.350	33387	3.10	1934	8.52	63900
29.928	7434	3.02	728	4.27	177435
32.359	101420	3.30	5628	7.04	89470
37.483	146847	3.43	6009	10.81	66440

1. 一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法,其特征在于,由以下路线合成得到:



具体包括以下步骤:

一、化合物B 5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醇的合成:

(1) 称取200.53g化合物A 5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醛,加入2.0L四氢呋喃搅拌溶解,降温到15℃;称取263.51g三乙氧基硼氢化钠,分批次加入到反应体系中,温度控制在20±5℃,投料耗时120min,20℃反应60min;

(2) HPLC、TLC监控至反应完全,加入2.0L纯化水,室温淬灭60min,40℃以下浓缩除去大部分四氢呋喃,加入1.6L乙酸乙酯搅拌萃取,静置分层,水相再用0.4L乙酸乙酯萃取1次,合并有机相,用1.0L纯化水洗涤1次;加入适量无水硫酸钠除水;

(3) 过滤,用少量乙酸乙酯洗涤滤渣,收集滤液,40℃以下减压浓缩除去大部分溶剂,待有大量固体析出时,加入600mL二氯甲烷和600mL正庚烷混合溶液,室温打浆1h;过滤,滤饼用少量正庚烷淋洗,50℃真空干燥8h,得到160.45g浅土黄色固体,为化合物B 5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醇,摩尔收率:79.36%,纯度92.80%;

二、化合物C 6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英的合成:

(1) 称取150.06g化合物B 5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醇,加入1.5L二氯甲烷,室温搅拌分散,加入1.16g一水合对甲苯磺酸;称取128.87g的2,2-二甲氧基丙烷,滴加入到反应体系中,室温反应2h;

(2) HPLC、TLC监控至反应完全,加入0.75L纯化水,用饱和碳酸氢钾溶液调节pH为7~8,静置分层,收集下层有机相,有机相再用0.75L纯化水洗涤1次;有机相加入无水硫酸钠,除水;

(3) 过滤,少量二氯甲烷洗涤滤渣,减压浓缩得174.01g油状物,为化合物C 6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英;

三、化合物D 6-(2-溴-1-(S)-乙醇基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英的合成:

(1) 称取9.21g (1R,2S)-(+)-顺式-1-氨基-2-茛满醇,加入1.5L无水四氢呋喃,置换氮气,降温到5±5℃,氮气保护下,缓慢滴加150.31g N,N-二乙基苯胺硼烷(DEANB),滴加完

毕,于 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温30min;

(2) 将化合物C 6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英,加入1.5L无水四氢呋喃搅拌溶解,氮气保护下,滴加到上述(1)的反应体系中,滴加时长为180min,温度维持在 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$;滴加完毕,反应30min;

(3) HPLC、TLC监控至化合物C 6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英消耗完,中间体化合物D生成;

(4) $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 滴加200ml丙酮淬灭硼烷,滴加完毕,缓慢升温到室温,反应过夜;

(5) 浓缩除去大部分四氢呋喃,加入1.5L乙酸乙酯和0.75L纯化水,搅拌萃取,收集上层有机相,再用0.5L纯化水洗涤有机相1次;合并水相,用0.35L乙酸乙酯回萃1次;合并有机相,用0.5L饱和氯化钠溶液洗涤1次;加入无水硫酸钠,干燥除水;

(6) 过滤,滤渣用少量乙酸乙酯洗涤,收集滤液,减压浓缩,除去大部分乙酸乙酯后,加入1.2L正庚烷打浆1h,过滤, 50°C 真空干燥得134.12g白色固体;摩尔收率以化合物B计算为75.99%,HPLC纯度95.74%;

四、化合物F 6-((R)-羟基-2-(叔丁氨基)-乙基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英的合成:

(1) 称取130.88g化合物D 6-(2-溴-1-(S)-乙醇基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英,加入1.3L甲醇搅拌溶解,加入125.87g碳酸钾,室温反应1h;

(2) TLC中控至反应完全,过滤除去固体,用乙酸乙酯洗涤固体,滤液合并收集;滤液 40°C 以下浓缩,除去大部分溶剂,加入1.3L乙酸乙酯和0.7L纯化水,搅拌萃取,静置分层;收集有机相,水相再用0.4L乙酸乙酯萃取1次,合并有机相,用0.7L饱和氯化钠溶液洗涤1次;加入无水硫酸钠,干燥除水;

(3) 过滤,少量乙酸乙酯洗涤,收集滤液; 40°C 以下减压浓缩,除去溶剂,得黄色油状物,为化合物E粗品;

(4) 所得油状物E用1.0L无水乙醇溶解,滴加132.65g叔丁胺, $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 反应16h;

(5) TLC中控至反应完全;浓缩除去大部分溶剂,加入1.0L乙酸乙酯和1.0L纯化水,搅拌萃取,静置分层;收集有机相,水相再用0.3L乙酸乙酯萃取1次;合并有机相,用0.5L纯化水和0.5L饱和氯化钠溶液各洗涤1次,加入无水硫酸钠,干燥除水;

(6) 过滤,少量乙酸乙酯洗涤滤渣,收集滤液;滤液减压浓缩,得黄色粘稠状物,为化合物F粗品;不计算收率,直接用于下步反应;

五、化合物F 6-((R)-羟基-2-(叔丁基氨基)-乙基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英的D-(+)-二苯酰酒石酸盐合成与精制:

(1) 步骤四所得化合物F粗品用0.8L甲醇与0.8L异丙醇混合溶剂溶解,升温到 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$,备用;

(2) 称取68.13g D-(+)-二苯酰酒石酸(D-DBTA),用0.4L甲醇和0.4L异丙醇混合溶剂溶解,待上述反应温度升至 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$,滴加到反应体系中,滴加完毕,保温2h,有大量固体析出;

(3) 降温到室温,于室温保温搅拌2h;

(4) 过滤, 50°C 真空干燥得93.88g白色固体,为化合物F粗品;

(5) 将所得化合物F粗品加入到反应瓶中,加入940mL甲醇与47mL纯化水,升温到 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 保温打浆2h;

(6) 降温到室温,保温2h;

(7) 过滤,少量冷甲醇洗涤,50℃真空干燥5h,得80.38g白色固体;摩尔收率以化合物D计算为40.12%;手性纯度:99.74%;

六、化合物G盐酸左旋沙丁胺醇的合成与精制:

(1) 称取40.26g手性中间体F 6-((R)-羟基-2-(叔丁基氨基)-乙基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英的D-(+)-二苯酰酒石酸盐,加入800mL甲基叔丁基醚和80mL甲醇,置换氮气,冷却至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$;

(2) 氮气保护下,加入45.7mL,4M氯化氢乙酸乙酯,20℃反应5h;

(3) HPLC、TLC监控至反应完全,过滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤2~3次,转移到鼓风干燥箱50℃干燥8h;

(4) 得类白色固体24.32g,为盐酸左旋沙丁胺醇粗品;

(5) 粗品用292mL的异丙醇与20mL的纯化水,于回流温度下搅拌溶清,趁热过滤,降温至室温析晶2h,后于0℃保温2h;

(6) 过滤,用少量冷异丙醇洗涤;转移到60℃真空干燥箱干燥10h,得13.19白色固体,为盐酸左旋沙丁胺醇成品化合物G,摩尔收率:52.42%;HPLC纯度98.66%;手性纯度:99.81%。

一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法

技术领域

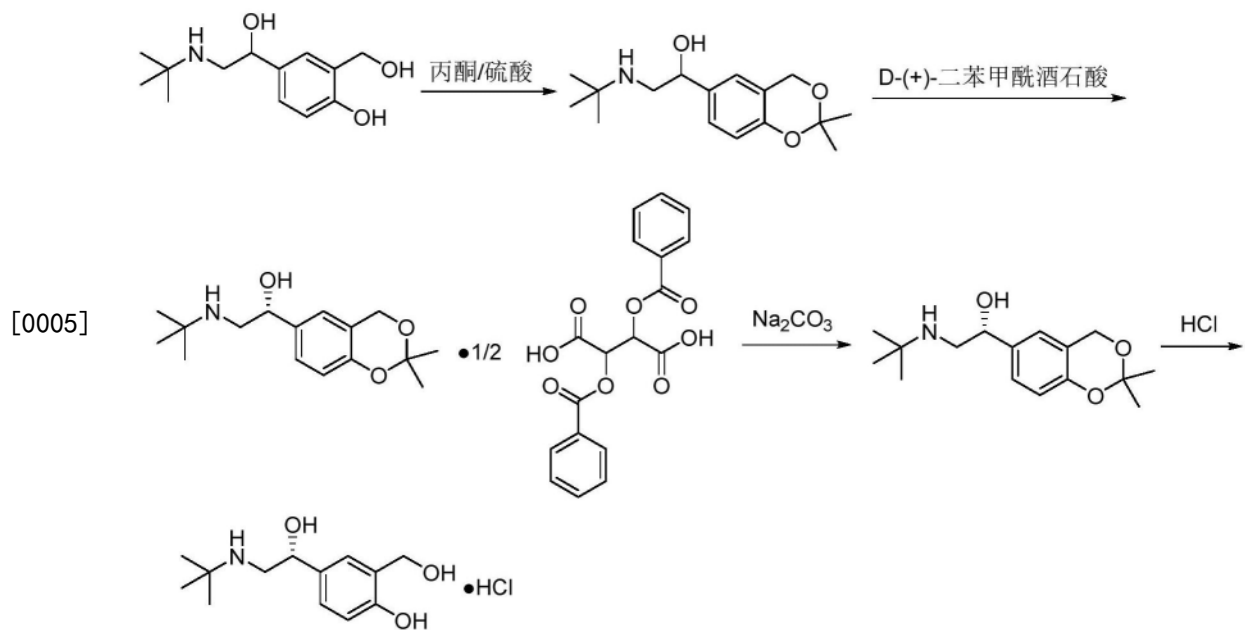
[0001] 本发明属于化学合成技术领域。更具体地,涉及一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法。

背景技术

[0002] 沙丁胺醇是选择性 β_2 受体激动剂,能有效地抑制组胺等致过敏性物质的释放,防止支气管痉挛,适用于支气管哮喘、喘息性支气管炎、支气管痉挛、肺气肿等症,是缓解急性哮喘发作的首选药物,早已成为世界十大畅销单药。盐酸左旋沙丁胺醇是沙丁胺醇的单一旋光异构体,药效是右旋沙丁胺醇的80倍,副作用减少,疗效也有进一步提高,盐酸左旋沙丁胺醇只需消旋体1/4的剂量便可产生相同的疗效,1/2剂量时,其作用优于消旋体。因此,左旋沙丁胺醇有望取代沙丁胺醇,成为缓解急性哮喘发作的首选药物。

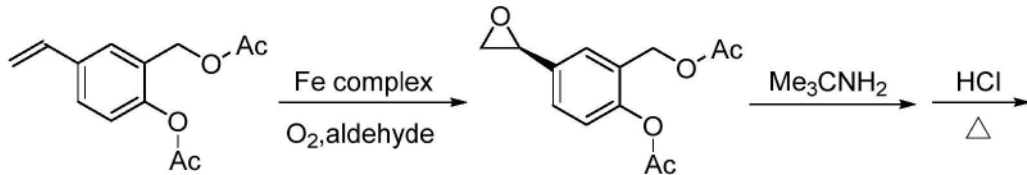
[0003] 目前,盐酸左旋沙丁胺醇的合成路线主要分为两种:

[0004] 一种是对消旋体的沙丁胺醇采用手性试剂来进行拆分纯化,如陈扬等(陈扬,刘相奎,张小敏,等.盐酸左旋沙丁胺醇的制备[J].中国医药工业杂志2006年37卷6期,376-378页,ISTIC PKU CSCD CA BP,2006.)公开了一种盐酸左旋沙丁胺醇的合成路线:

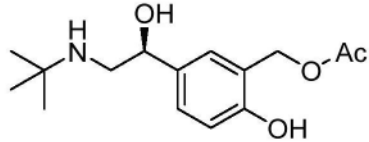


[0006] 但是该方法原料利用率较低,纯化后总收率仅为28.5%,不适于大规模产业化生产。

[0007] 另一种是通过构建手性中心的方法,使盐酸左旋沙丁胺醇的比例远大于盐酸右旋沙丁胺醇,然后通过纯化,达到提高产品收率的目的,如程青芳等公开了一种盐酸(R)-沙丁胺醇的不对称合成方法(程青芳,王启发,许兴友,叶燕斌,张辉.盐酸(R)-沙丁胺醇的不对称合成[J].有机化学,2007(12):1558-1561.),具体合成路线如下:



[0008]



[0009] 该方法利用手性龙脑基 β -二酮铁合物作为催化剂,催化苯乙烯类化合物的不对称环氧化反应,从而实现苯乙烯类化合物的高对映选择性环氧化,最终达到合成左旋沙丁胺醇的目的,但是该路线需要用到昂贵的铁络合物,并且后处理需要柱层析,不利于工业化放大。

[0010] 相同的,周石洋等公开了一种(R)-沙丁胺醇的化学不对称法合成方法,该方法以1-(4-羟基-5-羟甲基苯基)-氨基乙酮为原料,通过CuI催化发生偶联反应,再以(-)-Ipc₂BCl作为还原剂对映选择还原羰基,最后生成(R)-沙丁胺醇(周石洋,陈玲.(R)-沙丁胺醇的化学不对称法合成[J].沈阳大学学报(自然科学版),2015,27(06):442-445.DOI:10.16103/j.cnki.21-1583/n.2015.06.004.);但是该路线需要用到大量的铜催化剂,并且对环境会造成重金属污染,不利于环保。

发明内容

[0011] 本发明要解决的技术问题是克服现有合成盐酸左旋沙丁胺醇方法收率低,所采用催化剂昂贵且存在重金属污染,还需要结合柱层析纯化不利于工业放大的缺陷和不足,提供一种成本低、收率高、条件温和、绿色环保、操作简单、设备要求低,适合工业化大规模生产的盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法。

[0012] 本发明上述目的通过以下技术方案实现:

[0013] 一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法,由以下路线合成得到:

- [0027] 优选地,步骤S2中,所述有机溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯或1,4-二氧六环;更优选地,所述有机溶剂为二氯甲烷。
- [0028] 优选地,步骤S2中,所述化合物B与有机溶剂的质量体积比为1:(10~15)。
- [0029] 进一步地,步骤S3中,所述硼烷络合物为N,N-二乙基苯胺。
- [0030] 优选地,步骤S3中,所述化合物C与硼烷络合物的摩尔用量比为(1~2):1。
- [0031] 优选地,步骤S3中,所述手性配体为(1R,2S)-(+)-顺式-1-氨基-2-茛满醇。
- [0032] 优选地,步骤S3中,所述有机溶剂为四氢呋喃。
- [0033] 更进一步地,步骤S4中,所述化合物D与碳酸钾的摩尔用量比为1:(1~3)。
- [0034] 优选地,步骤S4中,所述有机溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇。优选地,所述有机溶剂为甲醇。
- [0035] 优选地,步骤S4中,所述化合物D与有机溶剂的质量体积比为1:(5~10)g/ml。
- [0036] 进一步地,步骤S5中,所述化合物E与叔丁胺的摩尔用量比为1:(4~6)。
- [0037] 优选地,步骤S5中,所述开环反应的有机溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇;优选地,所述开环反应的有机溶剂为乙醇。
- [0038] 优选地,步骤S5中,所述开环反应的化合物D与有机溶剂的质量体积比为1:(5~10)ml/g。
- [0039] 更进一步地,步骤S5中,所述化合物E与拆分剂的摩尔用量比为1:(0.4~0.6)。
- [0040] 优选地,步骤S5中,所述手性拆分的有机溶剂为甲醇与异丙醇按照1:10的体积比制成的混合溶液。
- [0041] 优选地,步骤S5中,还包括打浆纯化的步骤,打浆纯化溶剂为甲醇与水的混合溶液,其中,化合物F与甲醇的质量体积比为1:10,与水的质量体积比为1:(0.5~2.0);打浆温度为50℃,析晶温度为20±5℃。
- [0042] 进一步地,步骤S6中,所述有机溶剂为乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、异丙醚、二氯甲烷中任一种与甲醇按照10:1的体积比混合得到的混合溶剂。
- [0043] 优选地,步骤S6中,所述化合物F的D-(+)-二苯酰酒石酸盐与混合溶剂的质量体积比为1:(10~15)g/ml。
- [0044] 优选地,步骤S6中,所述精制为重结晶精制;重结晶溶剂为异丙醇与水的混合溶液,化合物G粗品与异丙醇的质量体积比为1:12g/ml,与水的质量体积比为1:(0.5~2.0),重结晶析晶温度为20~30℃,析晶完毕后,于-5~5℃保温2h。
- [0045] 本发明具有以下有益效果:
- [0046] 本发明以5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醛(化合物A)为起始物料,依次经过醛基还原、丙叉保护、羰基不对称还原、环氧化、胺代、手性拆分和纯化、脱保护成盐制得盐酸左旋沙丁胺醇。整个方法均在较为温和的条件下进行反应,无需昂贵或易污染的试剂,不用结合柱层析纯化即可达到99%以上的纯度;并且合成路线操作简单、设备要求低,收率较好,非常适合工业化大规模生产。

附图说明

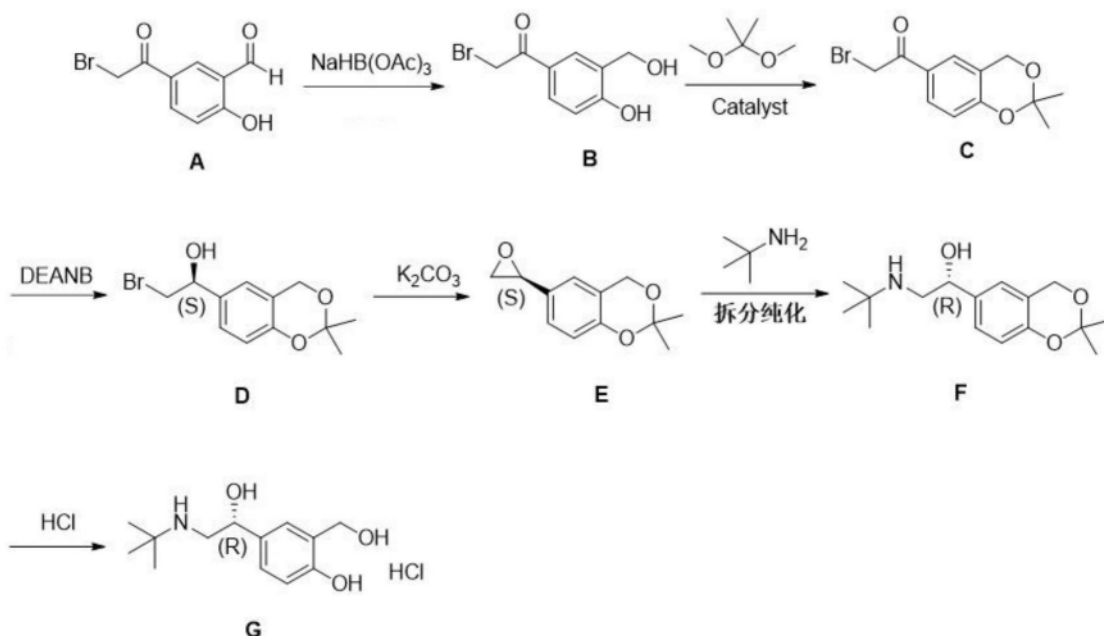
- [0047] 图1为本发明所制备得到盐酸左旋沙丁胺醇的液相色谱图。

具体实施方式

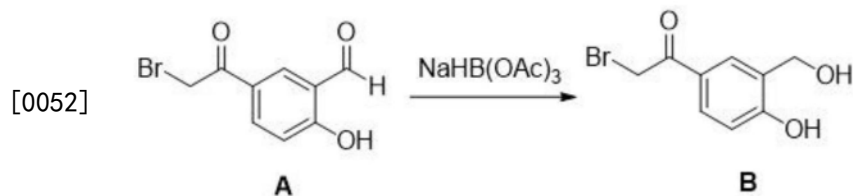
[0048] 以下结合说明书附图和具体实施例来进一步说明本发明,但实施例并不对本发明做任何形式的限定。除非特别说明,本发明采用的试剂、方法和设备为本技术领域常规试剂、方法和设备。

[0049] 除非特别说明,以下实施例所用试剂和材料均为市购。

[0050] 具体的,本发明一种盐酸左旋沙丁胺醇的制备方法按照以下路线合成:



[0051] 实施例1化合物B(5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醇)的合成



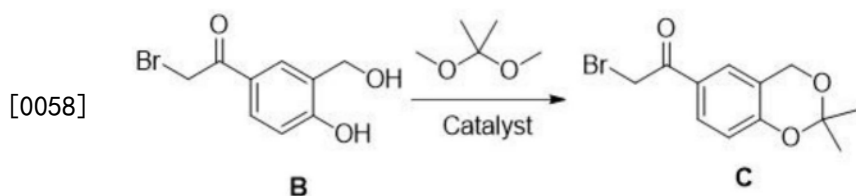
[0053] (1) 称取200.53g化合物A(5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醛),加入2.0L四氢呋喃搅拌溶解,降温到15℃;称取263.51g三乙酰氧基硼氢化钠,分批次加入到反应体系中,温度控制在20±5℃,投料耗时120min,20℃反应60min;

[0054] (2) HPLC、TLC监控至反应完全,加入2.0L纯化水,室温淬灭60min,40℃以下浓缩除去大部分四氢呋喃,加入1.6L乙酸乙酯搅拌萃取,静置分层,水相再用0.4L乙酸乙酯萃取1次,合并有机相,用1.0L纯化水洗涤1次;加入适量无水硫酸钠除水;

[0055] (3) 过滤,用少量乙酸乙酯洗涤滤渣,收集滤液,40℃以下减压浓缩除去大部分溶剂,待有大量固体析出时,加入600mL二氯甲烷和600mL正庚烷混合溶液,室温打浆1h;过滤,滤饼用少量正庚烷淋洗,50℃真空干燥8h,得到160.45g浅土黄色固体,为化合物B(5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醇),摩尔收率:79.36%,纯度92.80%;

[0056] (4) 化合物B¹HNMR(500MHz,DMSO) 7.88-7.87(d,1H) 7.69-7.67(m,1H) 6.73-6.71(d,1H) 4.92(s,2H) 4.49(s,2H)。

[0057] 实施例2化合物C(6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英)的合成



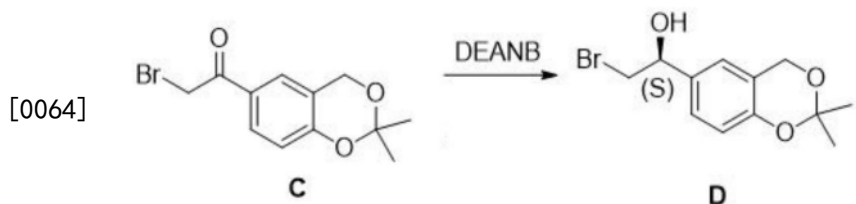
[0059] (1) 称取150.06g化合物B(5-(2-溴乙酰基)-2-羟基苯甲醇),加入1.5L二氯甲烷,室温搅拌分散,加入1.16g一水合对甲苯磺酸;称取128.87g的2,2-二甲氧基丙烷,滴加入到反应体系中,室温反应2h;

[0060] (2) HPLC、TLC监控至反应完全,加入0.75L纯化水,用饱和碳酸氢钾溶液调节pH为7~8,静置分层,收集下层有机相,有机相再用0.75L纯化水洗涤1次;有机相加入无水硫酸钠,除水;

[0061] (3) 过滤,少量二氯甲烷洗涤滤渣,减压浓缩得174.01g油状物,为化合物C(6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英),直接用于下步反应,不计算收率;

[0062] (4) 化合物C¹HNMR (500MHz, DMSO) 7.83-7.81 (m, 1H) 7.79 (s, 1H) 6.93-6.91 (d, 1H) 5.06 (s, 2H) 4.89 (s, 2H) 1.50 (s, 6H)。

[0063] 实施例3化合物D(6-(2-溴-1-(S)-乙醇基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英)的合成



[0065] (1) 称取9.21g (1R,2S)-(+)-顺式-1-氨基-2-茛菪醇,加入1.5L无水四氢呋喃,置换氮气,降温到5±5℃,氮气保护下,缓慢滴加150.31g N,N-二乙基苯胺硼烷(DEANB),滴加完毕,于5±5℃保温30min;

[0066] (2) 将化合物C(6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英),加入1.5L无水四氢呋喃搅拌溶解,氮气保护下,滴加到上述(1)的反应体系中,滴加时长为180min,温度维持在5±5℃;滴加完毕,反应30min;

[0067] (3) HPLC、TLC监控至化合物C(6-溴乙酰基-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英)消耗完,中间体化合物D生成;

[0068] (4) 5±5℃滴加200ml丙酮淬灭硼烷,滴加完毕,缓慢升温到室温,反应过夜;

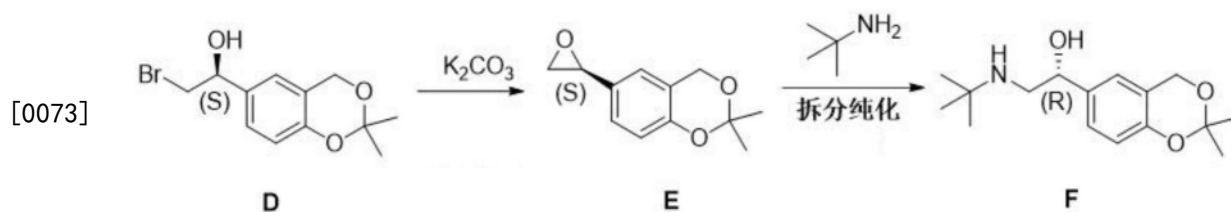
[0069] (5) 浓缩除去大部分四氢呋喃,加入1.5L乙酸乙酯和0.75L纯化水,搅拌萃取,收集上层有机相,再用0.5L纯化水洗涤有机相1次;合并水相,用0.35L乙酸乙酯回萃1次;合并有机相,用0.5L饱和氯化钠溶液洗涤1次;加入无水硫酸钠,干燥除水;

[0070] (6) 过滤,滤渣用少量乙酸乙酯洗涤,收集滤液,减压浓缩,除去大部分乙酸乙酯后,加入1.2L正庚烷打浆1h,过滤,50℃真空干燥得134.12g白色固体;摩尔收率(以化合物B计算)75.99%,HPLC纯度95.74%;

[0071] (7) 化合物D¹HNMR (500MHz, DMSO) 7.18-7.16 (dd, 1H) 7.09 (s, 1H) 6.76-6.73 (d, 1H) 4.80 (s, 2H) 4.71-4.68 (m, 1H) 3.62-3.50 (m, 2H) 1.45 (s, 1H)。

[0072] 实施例4化合物F(6-((R)-羟基-2-(叔丁氨基)-乙基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]

二恶英)的合成



[0074] (1) 称取130.88g化合物D,加入1.3L甲醇搅拌溶解,加入125.87g碳酸钾,室温反应1h;

[0075] (2) TLC中控至反应完全,过滤除去固体,用乙酸乙酯洗涤固体,滤液合并收集;滤液40℃以下浓缩,除去大部分溶剂,加入1.3L乙酸乙酯和0.7L纯化水,搅拌萃取,静置分层;收集有机相,水相再用0.4L乙酸乙酯萃取1次,合并有机相,用0.7L饱和氯化钠溶液洗涤1次;加入无水硫酸钠,干燥除水;

[0076] (3) 过滤,少量乙酸乙酯洗涤,收集滤液;40℃以下减压浓缩,除去溶剂,得黄色油状物,为化合物E粗品;

[0077] (4) 所得油状物用1.0L无水乙醇溶解,滴加132.65g叔丁胺,50±5℃反应16h;

[0078] (5) TLC中控至反应完全;浓缩除去大部分溶剂,加入1.0L乙酸乙酯和1.0L纯化水,搅拌萃取,静置分层;收集有机相,水相再用0.3L乙酸乙酯萃取1次;合并有机相,用0.5L纯化水和0.5L饱和氯化钠溶液各洗涤1次,加入无水硫酸钠,干燥除水;

[0079] (6) 过滤,少量乙酸乙酯洗涤滤渣,收集滤液;滤液减压浓缩,得黄色粘稠状物,为化合物F粗品;不计算收率,直接用于下步反应。

[0080] 实施例5化合物F(6-((R)-羟基-2-(叔丁基氨基)-乙基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英)的D-(+)-二苯酰酒石酸盐合成与精制

[0081] (1) 实施例4所得化合物F粗品用0.8L甲醇与0.8L异丙醇混合溶剂溶解,升温到50±5℃,备用;

[0082] (2) 称取68.13g D-(+)-二苯酰酒石酸(D-DBTA),用0.4L甲醇和0.4L异丙醇混合溶剂溶解,待上述反应温度升至50±5℃,滴加到反应体系中,滴加完毕,保温2h,有大量固体析出;

[0083] (3) 降温到室温,于室温保温搅拌2h;

[0084] (4) 过滤,50℃真空干燥得93.88g白色固体,为化合物F粗品;

[0085] (5) 将所得化合物F粗品加入到反应瓶中,加入940mL甲醇与47mL纯化水,升温到50±5℃保温打浆2h;

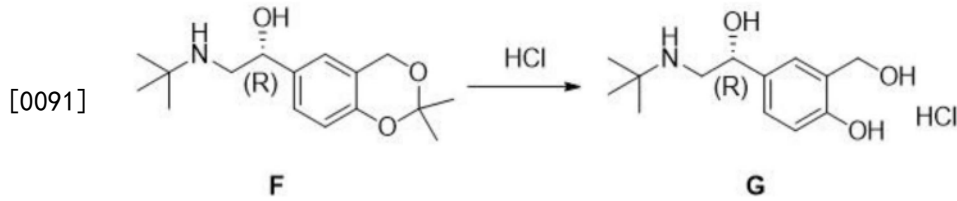
[0086] (6) 降温到室温,保温2h;

[0087] (7) 过滤,少量冷甲醇洗涤,50℃真空干燥5h,得80.38g白色固体;摩尔收率:40.12%(以化合物D计算);手性纯度:99.74%;

[0088] (8) 化合物E¹HNMR(500MHz,DMSO) 7.13-7.11(dd,1H) 7.04-7.03(d,1H) 6.73-6.71(d,1H) 4.80(s,2H) 4.45-4.43(m,1H) 2.61-2.54(m,2H) 1.45(s,6H) 1.02(s,9H);

[0089] (9) 化合物F¹HNMR(500MHz,DMSO) 7.99-7.97(d,4H) 7.64-7.60(m,2H) 7.51-7.48(m,4H) 7.12-7.10(m,2H) 7.01(s,2H) 5.65(s,2H) 4.77(s,4H) 4.72-4.69(m,2H) 2.90-2.87(m,4H) 2.72-2.67(m,2H) 1.45(s,12H) 1.14(s,18H)。

[0090] 实施例6酸左旋沙丁胺醇的合成与精制



[0092] (1) 称取40.26g手性中间体F (6-((R)-羟基-2-(叔丁基氨基)-乙基)-2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]二恶英)的D-(+)-二苯酰酒石酸盐,加入800mL甲基叔丁基醚和80mL甲醇,置换氮气,冷却至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$;

[0093] (2) 氮气保护下,加入45.7mL,4M氯化氢乙酸乙酯, 20°C 反应5h;

[0094] (3) HPLC、TLC监控至反应完全,过滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤2~3次,转移到鼓风干燥箱 50°C 干燥8h;

[0095] (4) 得类白色固体24.32g,为盐酸左旋沙丁胺醇粗品;

[0096] (5) 粗品用292mL的异丙醇与20mL的纯化水,于回流温度下搅拌溶清,趁热过滤,降温至室温析晶2h,后于 0°C 保温2h;

[0097] (6) 过滤,用少量冷异丙醇洗涤;转移到 60°C 真空干燥箱干燥10h,得13.19白色固体,为盐酸左旋沙丁胺醇成品化合物G,摩尔收率:52.42%;HPLC纯度98.66%;手性纯度:99.81%;

[0098] (7) 化合物G¹HNMR (500MHz, DMSO) 9.41-9.39(m, 1H) 9.25(s, 1H) 8.48-8.44(m, 1H) 7.34(s, 1H) 7.09-7.07(d, 1H) 6.80-6.77(m, 1H) 5.97-5.96(d, 1H) 5.00(s, 1H) 4.89-4.86(m, 1H) 4.48(s, 2H) 2.96-2.82(m, 2H) 1.31(s, 9H)。

[0099] (8) 所得产物盐酸左旋沙丁胺醇有关物质液相谱图参见图1。

[0100] 由图可见,本发明制备的盐酸左旋沙丁胺醇(保留时间16.222min)具有较高的纯度。

[0101] 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上述实施例的限制,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。

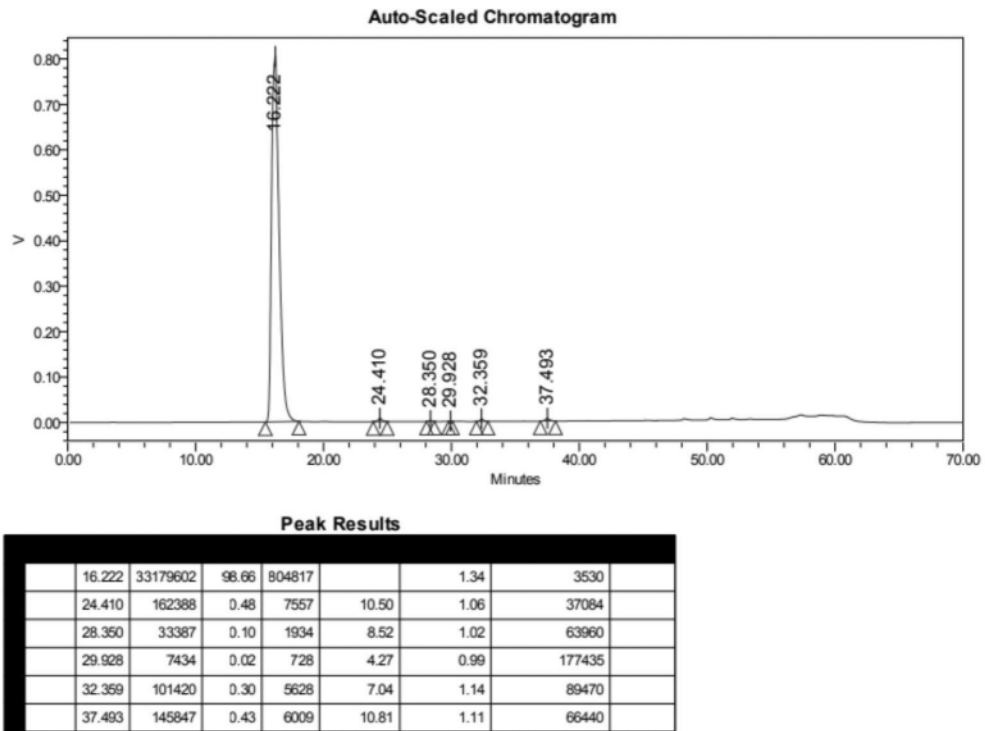


图1