



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108586298 B

(45)授权公告日 2020.03.10

(21)申请号 201810560947.6

C07C 323/58(2006.01)

(22)申请日 2018.06.04

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 104418779 A, 2015.03.18, 实施例6, 7.

申请公布号 CN 108586298 A

CN 103113273 A, 2013.05.22, 全文.

CN 101851185 A, 2010.10.06, 全文.

(43)申请公布日 2018.09.28

审查员 邹雯

(73)专利权人 河南师范大学

地址 453007 河南省新乡市牧野区建设东  
路46号

(72)发明人 姜玉钦 杨雨晴 范丽明 张玮玮

徐桂清 李伟

(74)专利代理机构 新乡市平原智汇知识产权代

理事务所(普通合伙) 41139

代理人 路宽

(51) Int. Cl.

C07C 319/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种高纯度福多司坦的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种高纯度福多司坦的制备方法,属于医药化合物的合成技术领域。本发明的技术方案要点为:以3-卤代丙基乙酸酯或3-卤代丙基丙酸酯和L-半胱氨酸为起始原料,在碱水溶液中反应制得福多斯坦粗品,该福多斯坦粗品经过精制得到高纯度福多斯坦。本发明反应条件温和、反应过程简单、收率高且成本低,能够达到未知杂质低于0.1%的要求,适于产业化应用。

1. 一种福多司坦的制备方法,其特征在于具体过程为:以3-卤代丙基乙酸酯或3-卤代丙基丙酸酯和L-半胱氨酸为起始原料,在碱水溶液中反应制得福多斯坦粗品,该福多斯坦粗品经过精制得到福多斯坦精品;

其中以3-卤代丙基乙酸酯为起始原料的具体制备步骤为:

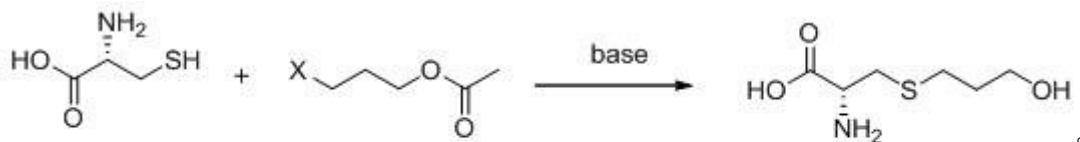
(1) 将L-半胱氨酸溶解在碱水溶液中,滴加3-卤代丙基乙酸酯的水溶性有机溶剂溶液,于-20~100℃反应,HPLC监控反应终点,反应结束后,萃取,水相用酸调pH至5~6,浓缩,得到福多司坦粗品,所述碱水溶液中的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或N,N-二异丙基乙胺中的至少一种;所述水溶性有机溶剂为甲醇、乙醇或丙酮中的至少一种;所述酸为冰醋酸、盐酸、硝酸、甲酸或硫酸中的至少一种,所述L-半胱氨酸与3-卤代丙基乙酸酯的摩尔比为1:1~1:3,所述L-半胱氨酸与碱水溶液中碱的摩尔比为1:2~1:5,所述碱水溶液中的水与3-卤代丙基乙酸酯的质量比为5:1~20:1;所述水溶性有机溶剂与3-卤代丙基乙酸酯的质量比为0.5:1~3:1;萃取过程所用的萃取剂为正庚烷、正己烷、环己烷、环庚烷或二氯甲烷,该萃取剂与L-半胱氨酸的质量比为5:1~20:1;

(2) 将福多司坦粗品加热溶解,用水溶性有机溶剂重结晶,降温,抽滤,所得白色固体用相应水溶性有机溶剂打浆,抽滤,烘干,所得固体即为纯度达到99.9%的福多司坦精品。

2. 根据权利要求1所述的福多司坦的制备方法,其特征在于:步骤(2)中所述水溶性有机溶剂为甲醇、乙醇或丙酮中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述的福多司坦的制备方法,其特征在于:步骤(2)中重结晶所用的水溶性有机溶剂与福多司坦粗品的质量比为3:1~10:1;打浆所用的水溶性有机溶剂与福多司坦粗品的质量比为2:1~5:1。

4. 根据权利要求1所述的福多司坦的制备方法,其特征在于合成路线为:



X=F, Cl, Br, I

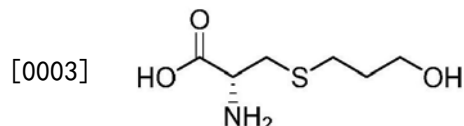
## 一种高纯度福多司坦的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药化合物的合成技术领域,具体涉及一种高纯度福多司坦的制备方法。

### 背景技术

[0002] 福多司坦(Fudosteine)的化学名为:3-羟基丙基硫代丙氨酸,结构式如下:



[0004] 福多司坦能够有效的减少慢性呼吸疾病患者粘液的分泌,从而具有良好的镇咳、化痰的功效,福多司坦被广泛用于治疗支气管哮喘、支气管扩张、慢性支气管炎、肺结核、肺气肿等慢性呼吸系统疾病。

[0005] 目前报道合成福多司坦均以L-半胱氨酸为起始原料,与不同的侧链对接进行制备。福多司坦公开的合成方法包括:一、用L-半胱氨酸与烯丙醇反应制得。公开号为JP8119932A的专利公开了将L-半胱氨酸与烯丙醇在水中反应,在过硫酸钠等催化剂或强光照射下进行,反应结束后在水溶性有机溶剂中析出固体得到目标产物福多司坦,其它类似方法的中国专利包括CN105968035A、CN105777595A和CN105622474A,该方法制得的最终产品中残留盐类等物质,质量较差,同时存在设备难以实现工业化,反应存在危险,不易控制等缺点;二、用L-半胱氨酸与3-卤代-1-丙醇反应制得,其中3-卤代-1-丙醇包括3-溴-1-丙醇(CN104418779A、Biochemistry 1991,30,4078-4081.)或3-氯-1-丙醇(CN101851185A)。文献(Biochemistry 1991,30,4078-4081.)报道了将L-半胱氨酸与3-溴-1-丙醇在强碱水溶液中反应,加入乙醇使体系成均相,反应结束后,过滤,用强酸调节pH,浓缩,重结晶制得目标产物福多司坦,由于存在3-卤-1-丙醇活性低,L-半胱氨酸反应不完全,且该方法反应时间过长,产率相对较低;三、用L-半胱氨酸与氧杂环丁烷反应制得(CN1054616023A、CN104326954A)。上述专利公开了将L-半胱氨酸与氧杂环丁烷在强碱水溶液中反应,反应结束后,用强酸调节pH,浓缩,重结晶制得目标产物福多司坦,该方法反应时间相对较长。

[0006] 在已有报道的合成路线中,起始物料来源不易得到,反应条件等对工艺设备普遍要求较高,获得的产品中未知杂质高,达不到未知杂质低于0.1%的要求。因此开发一条适合工业化生产的高含量福多司坦的合成工艺具有现实意义。

### 发明内容

[0007] 本发明解决的技术问题是提供了一种高纯度福多司坦的制备方法,该方法利用3-卤代丙基乙酸酯或3-卤代丙基丙酸酯和L-半胱氨酸为起始原料,在碱水溶液中反应,反应结束后,用酸调节pH,浓缩,重结晶制得高纯度福多司坦,具有反应条件温和、收率高、纯度高、成本低、经济环保和适用于产业化等优点,是一种具有工业生产价值的制备方法。

[0008] 本发明为解决上述技术问题采用如下技术方案,一种高纯度福多司坦的制备方

法,其特征在于具体过程为:以3-卤代丙基乙酸酯或3-卤代丙基丙酸酯和L-半胱氨酸为起始原料,在碱水溶液中缩合加水解一锅反应制得低杂质含量福多斯坦粗品,该福多斯坦粗品经过精制得到高纯度福多斯坦。

[0009] 本发明所述的高纯度福多司坦的制备方法,其特征在于具体步骤为:

[0010] (1) 将L-半胱氨酸溶解在碱水溶液中,滴加3-卤代丙基乙酸酯或其水溶性有机溶剂溶液,于-20~100℃反应,HPLC监控反应终点,反应结束后,萃取,水相用酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品;

[0011] (2) 将福多司坦粗品加热溶解,用水溶性有机溶剂重结晶,降温,抽滤,所得白色固体用相应水溶性有机溶剂打浆,抽滤,烘干,所得固体即为高纯度福多司坦精品。

[0012] 进一步优选,步骤(1)中所述碱水溶液中的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或N,N-二异丙基乙胺中的至少一种;所述水溶性有机溶剂为甲醇、乙醇或丙酮中的至少一种;所述酸为冰醋酸、盐酸、硝酸、甲酸或硫酸中的至少一种。

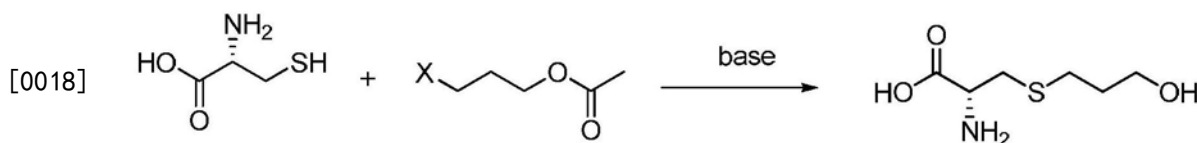
[0013] 进一步优选,步骤(1)中所述L-半胱氨酸与3-卤代丙基乙酸酯的摩尔比为1:1~1:3;所述L-半胱氨酸与碱水溶液中碱的摩尔比为1:2~1:5。

[0014] 进一步优选,步骤(1)中所述碱水溶液中的水与3-卤代丙基乙酸酯的质量比为5:1~20:1;所述水溶性有机溶剂与3-卤代丙基乙酸酯的质量比为0.5:1~3:1;萃取过程所用的萃取剂为正庚烷、正己烷、环己烷、环庚烷或二氯甲烷,该萃取剂与L-半胱氨酸的质量比为5:1~20:1。

[0015] 进一步优选,步骤(2)中所述水溶性有机溶剂为甲醇、乙醇或丙酮中的至少一种。

[0016] 进一步优选,步骤(2)中重结晶所用的水溶性有机溶剂与福多司坦粗品的质量比为3:1~10:1;打浆所用的水溶性有机溶剂与福多司坦粗品的质量比为2:1~5:1。

[0017] 本发明所述的高纯度福多司坦的制备方法,其特征在于合成路线为:



[0019] X=F,Cl,Br,I

[0020] 本发明与现有技术相比具有以下优点:反应条件温和、反应过程简单、收率高且成本低,能够达到未知杂质低于0.1%的要求,适于产业化应用。

## 具体实施方式

[0021] 以下通过实施例对本发明的上述内容做进一步详细说明,但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明上述内容实现的技术均属于本发明的范围。

[0022] 实施例1

[0023] 在三口瓶中,加入三乙胺30mL(0.22mol),取蒸馏水100g,溶解后,温度降至-20℃,然后加入L-半胱氨酸13.3g(0.11mol),搅拌溶清,缓慢滴加溶有3-溴丙基乙酸酯20g(0.11mol)的乙醇(10g)溶液,HPLC监控反应结束后,用67g正庚烷萃取三次,水相用硝酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0024] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入丙酮135g回流1h,保

温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用90g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品19.2g,摩尔收率97.5%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

#### [0025] 实施例2

[0026] 在三口瓶中,加入碳酸钠64g (0.6mol),取蒸馏水290g,溶解后,温度降至30℃,然后加入L-半胱氨酸14.5g (0.12mol),搅拌溶清,温度升至100℃,缓慢滴加溶有3-氯丙基乙酸酯50g (0.37mol)的甲醇(150g)溶液,HPLC监控反应结束,反应结束后,用290g正己烷萃取三次,水相用盐酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0027] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入乙醇460g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼230g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品21.1g,摩尔收率98.2%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

#### [0028] 实施例3

[0029] 在三口瓶中,加入氢氧化钾25g (0.44mol),取蒸馏水500g,溶解后,温度降至0℃,然后加入L-半胱氨酸26.6g (0.22mol),搅拌溶清,缓慢滴加溶有3-碘丙基乙酸酯50g (0.22mol)的丙酮(25g)溶液,HPLC监控反应结束,反应结束后,用266g环己烷萃取三次,水相用甲酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0030] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入甲醇720g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用270g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品38.9g,摩尔收率98.8%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

#### [0031] 实施例4

[0032] 在三口瓶中,加入碳酸钾102g (0.74mol),取蒸馏水300g,溶解后,温度降至5℃,然后加入L-半胱氨酸44.8g (0.37mol),搅拌溶清,缓慢滴加溶有3-氟丙基乙酸酯30g (0.25mol)的乙醇(24g)溶液,HPLC监控反应结束,反应结束后,用440g二氯甲烷萃取三次,水相用硫酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0033] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入丙酮800g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用350g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品65.3g,摩尔收率98.6%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

#### [0034] 实施例5

[0035] 在三口瓶中,加入氢氧化钠73g (1.83mol),取蒸馏水1000g,溶解后,温度降至5℃,然后加入L-半胱氨酸88.4g (0.73mol),搅拌溶清,缓慢滴加溶有3-氯丙基乙酸酯100g (0.73mol)的乙醇(50g)溶液,HPLC监控反应结束,反应结束后,用300g正庚烷萃取三次,水相用硝酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0036] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入乙醇1200g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用750g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品129.6g,摩尔收率99.2%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

#### [0037] 实施例6

[0038] 在三口瓶中,加入N,N-二异丙基乙胺220mL (1.26mol),取蒸馏水1000g,溶解后,温度降至8℃,然后加入L-半胱氨酸50.8g (0.42mol),搅拌溶清,缓慢滴加溶有3-溴丙基乙酸酯100g (0.55mol)的乙醇(50g)溶液,HPLC监控反应结束,反应结束后,用300g环己烷萃取三次,水相用硫酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0039] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入丙酮550g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用550g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品74.2g,摩尔收率98.6%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

[0040] 实施例7

[0041] 在三口瓶中,加入三乙胺415mL (3mol),取蒸馏水2000g,溶解后,温度降至20℃,然后加入L-半胱氨酸242.3g (2mol),搅拌溶清,缓慢滴加溶有3-氟丙基乙酸酯200g (1.67mol)的丙酮(100g)溶液,HPLC监控反应结束,反应结束后,用2000g环己烷萃取三次,水相用硝酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0042] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入丙酮4000g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用2000g甲醇回流打浆1h。抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品352.8g,摩尔收率98.5%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

[0043] 实施例8

[0044] 在三口瓶中,加入氢氧化钠8.8g (0.22mol),取蒸馏水100g,溶解后,温度降至-20℃,然后加入L-半胱氨酸13.3g (0.11mol),搅拌溶清,缓慢滴加3-溴丙基乙酸酯20g (0.11mol),HPLC监控反应结束后,用67g正庚烷萃取三次,水相用盐酸调pH至5-6,浓缩,得到福多司坦粗品。

[0045] 在单口瓶中,加入上述福多司坦粗品,油浴加热至溶解,加入乙醇135g回流1h,保温抽滤,滤液回流1h,降温析晶,抽滤,所得滤饼用90g乙醇回流打浆1h,抽滤,滤饼烘干,得到福多司坦精品19.2g,摩尔收率97.5%,HPLC纯度99.9%,单杂小于0.1%。

[0046] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点,本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明原理的范围下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。