

文章编号:1008-1542(2019)05-0379-06

硫酸特布他林合成工艺的优化和改进

赵学斌¹, 谷 岚¹, 李晓梦¹, 董莎莎², 姚 军¹

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018;2.石药集团欧意药业有限公司,河北石家庄 050051)

摘 要:为了提高硫酸特布他林的反应收率和产品质量,对其合成方法进行了优化研究。以 3,5-二苄氧基苯乙酮为起始原料,依次经过溴代反应、烷基化反应、羰基还原、催化加氢脱苄得到硫酸特布他林,对反应的条件和参数进行了优化和改进。结果表明:溴代反应中,采用四丁基三溴化铵来代替液溴和溴化铜作为溴代试剂,以四氢呋喃和甲醇为溶剂, $n(3,5\text{-二苄氧基苯乙酮}):n(\text{四丁基三溴化铵})=1:1.3$ 时,反应时间减少至 6 h,收率达到 99.1%;缩合反应中,用苄基叔丁胺代替叔丁胺, $n(3,5\text{-二苄氧基-}\alpha\text{-溴代苯乙酮}):n(\text{苄基叔丁胺})=1:3$,反应收率达到 69.9%;催化加氢脱苄基反应中,以甲醇为溶剂、Raney Ni 用量为 15%、压力为 1.0 MPa、温度为 40 °C 时,收率达到 90.2%。在此优化条件下,反应总收率为 62.4%,产品纯度达到 99.90%(HPLC 法),单杂均小于 0.1%,目标化合物结构经过¹H-NMR 和¹³C-NMR 得以确证。改进后的合成工艺反应条件温和,操作简单,产品收率高,更加适合工业化生产。

关键词:制药工程; β_2 肾上腺受体激动剂;特布他林;亲电取代;羰基还原;催化加氢

中图分类号:R914.5 文献标志码:A doi:10.7535/hbk.2019yx05002

Optimization and improvement of the synthesis method of terbutaline sulfate

ZHAO Xuebin¹, GU Lan¹, LI Xiaomeng¹, DONG Shasha², YAO Jun¹

(1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China;2.Ouyi Pharmaceutical Company Limited, CSPPC, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract: In order to obtain high yield and product quality of terbutaline sulfate, the synthetic method of terbutaline sulfate is studied. Terbutaline sulfate is synthesized from 3,5-dibenzoyloxyacetophenone by bromination, alkylation reaction, carbonyl reduction and catalytic hydrodebenzylation. The reaction conditions and parameters are optimized and improved. Bromination is optimized, with tetrahydrofuran and methanol as solvents, tetrabutylammonium tribromide is used instead of liquid bromide and copper bromide as bromina-

收稿日期:2019-06-04;修回日期:2019-08-20;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省重点研发计划项目(18274010D)

第一作者简介:赵学斌(1982—),男,河北阜城人,硕士研究生,主要从事药物及中间体合成方面的研究。

通信作者:姚 军教授。E-mail:twobright@163.com

赵学斌,谷岚,李晓梦,等.硫酸特布他林合成工艺的优化和改进[J].河北科技大学学报,2019,40(5):379-384.

ZHAO Xuebin, GU Lan, LI Xiaomeng, et al. Optimization and improvement of the synthesis method of terbutaline sulfate[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2019, 40(5): 379-384.

tion reagent, $n(3,5\text{-dibenzoyloxyacetophenone}) : n(\text{tetrabutyl ammonium bromide}) = 1 : 1.3$, the reaction time could be reduced to 6 hours, and the yield is up to 99.1%. In condensation reaction, with benzyl tert-butylamine instead of tert-butylamine, $n(3,5\text{-dibenzoyloxy-}\alpha\text{-Bromoacetophenone}) : n(\text{benzyl tert-butylamine}) = 1 : 3$, the yield is 69.9%. In catalytic hydrodebenzylation, the amount of Raney Ni is 15% in solvent methanol, the pressure is 1.0 MPa, temperature is 40 °C, and the yield is up to 90.2%. Under the optimized conditions, the total yield is 62.4%, and the purity is 99.90% (by HPLC), the impurities are less than 0.1%. The structures of the target compound are confirmed by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$. The improved synthesis process with mild reaction conditions, simple operation, and high yield is more suitable for industrial production.

Keywords: pharmaceutical engineering; β_2 adrenoceptor agonist; terbutaline; electrophilic substitution; carbonyl reduction; catalytic hydrogenation

硫酸特布他林, 又名博利康尼, 化学名为 α -[(叔丁胺基)甲基]-3,5-二羟基苯基甲醇硫酸盐, 最早由阿斯利康制药有限公司研制开发, 1988 年在国外生产上市。临床上硫酸特布他林用作 β_2 肾上腺受体激动药, 主要用于支气管哮喘、哮喘型支气管炎和慢性阻塞性肺部疾患时的支气管痉挛等症状的治疗^[1], 也可用于预防早产和胎儿窒息, 具有选择性高、副作用少等特点, 在国内外已得到广泛应用^[2]。

在文献报道的制备方法中, 文献[3]以 3,5-二苄氧基苯甲酸为原料, 由于该方法采用了重氮甲烷, 因此国内生产厂家都未予采用。文献[4]以 3,5-二羟基苯甲酸为原料, 该路线中用到了危险化学试剂甲基锂和二氧化硒, 容易对员工造成危害, 此外副反应产物对环境也会造成威胁。文献[5]—文献[8]以市售的盐酸班布特罗为原料, 该路线条件温和, 操作简单但成本很高。文献[9]—文献[12]使用的溴化试剂为液溴和溴化铜。用液溴为溴化试剂, 收率较低、刺激性强; 以溴化铜作为溴化试剂, 反应的后处理会比较麻烦。

本文在文献[1]的基础上对工艺进行优化, 以 3,5-二苄氧基苯乙酮为起始原料。在溴代反应中参照文献[13]—文献[15], 采用甲醇和四氢呋喃作为溶剂, 经过调整物料比例, 反应时间由 24 h 缩减到 6 h, 析晶后得到类白色固体, 收率也接近于理论值。在缩合和还原反应中参照文献[16]—文献[21], 对合成工艺进行了重新设计。由于目标化合物中存在着 2 个酚羟基, 在后处理的过程中很容易被氧化, 使产品颜色变深, 因而严重影响了产品质量。通过多次实验, 先将羰基进行还原然后再进行催化加氢脱苄, 不仅提高了反应收率, 而且提高了目标化合物的质量。硫酸特布他林的合成路线如图 1 所示。

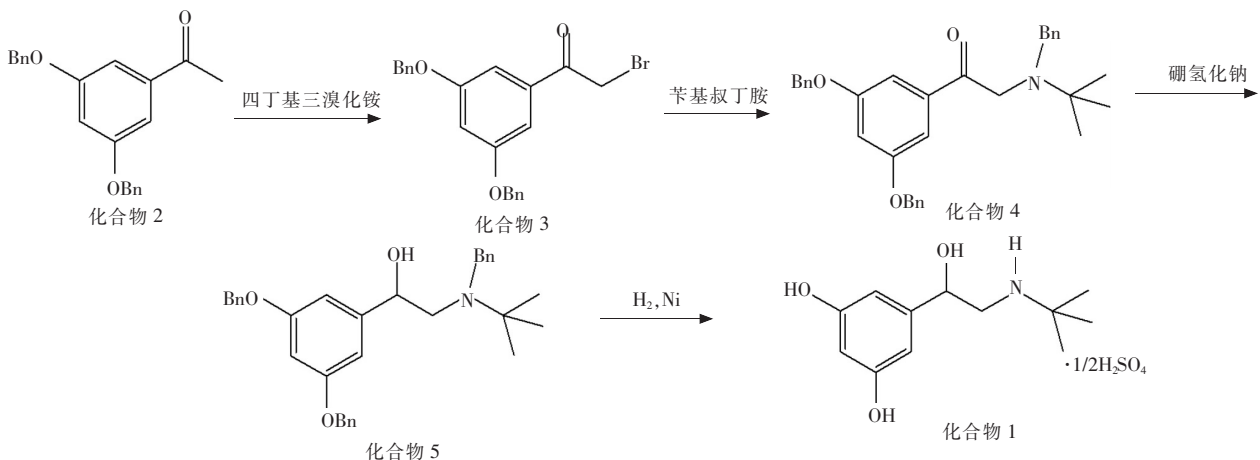


图 1 硫酸特布他林的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of terbutaline sulfate

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

LCMS-API 2000 液相色谱质谱联用仪, 加拿大 SCIEX 公司提供; Avance 600 型核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司提供; 高效液相色谱仪, 日本岛津公司提供; 1.0 L 氢化反应釜, 威海博锐化工机械有限公司提供; ZF-20 型三用紫外分析仪, 上海鹰迪仪器设备有限公司提供; SHB-III 循环水式多用真空泵, 郑州长城科工贸有限公司提供; MP-301E 隔膜真空泵, 郑州长城科工贸有限公司提供; DZF-6050 型真空干燥箱, 郑州长

城科工贸有限公司提供。

3,5-二苄氧基苯乙酮,购自上海易势化工有限公司;四丁基三溴化铵,购自石家庄青禾生物科技有限公司;硼氢化钠,由阿拉丁试剂公司提供;Raney Ni,由石家庄恒润科技有限公司提供;氢气,购自石家庄东联气体有限公司;其余溶剂均由天津大茂化学试剂有限公司提供。

1.2 试验方法

1.2.1 3,5-二苄氧基- α -溴代苯乙酮(化合物 3)的制备

将 49.8 g(0.15 mol)的 3,5-二苄氧基苯乙酮加入到 250 mL 的四氢呋喃和 125 mL 的甲醇中,搅拌使原料溶清,加入 94.02 g(0.195 mol)四丁基三溴化铵,于 25~30 °C 反应 6 h。蒸去溶剂,向浓缩液中加入 400 mL 甲基叔丁基醚,用水(120 mL \times 3)进行洗涤,保留有机相。用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,正丙醇进行析晶,得到类白色的固体 60.9 g,收率为 99.1%。¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.31~7.51 (m, 10H, Bn), 7.24 (s, 2H, ArH), 7.00 (s, 1H, ArH), 5.16 (s, 4H, CH₂-Bn), 4.93 (s, 2H, CH₂Br)。¹³C NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.2 (CH₂Br), 69.7, 107.2, 107.6, 127.8, 127.9, 128.5, 135.9, 136.6, 159.7, 191.4 \times 10⁻⁶ (C=O)。

1.2.2 3,5-二苄氧基-N-苄基叔丁氨基苯乙酮(化合物 4)的制备

将 60 g(0.15 mol)的 3,5-二苄氧基- α -溴代苯乙酮加入到 480 mL 的乙腈中,升温至 60 °C,滴加含 72.6 g (0.45 mol)苄基叔丁胺的 116 mL 的乙腈溶液,滴毕,升温至 80 °C,反应 6 h。蒸去溶剂,加入 300 mL 乙酸乙酯,用水(100 mL \times 3)洗涤,保留有机相。用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,向其中加入 100 mL 乙醇,缓慢降温,在 5~10 °C 下析晶 2 h,得到类白色固体 50.5 g,收率为 69.9%。¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.31~7.50 (m, 12H, Bn), 7.18 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.05 (s, 2H, ArH), 6.87 (s, 1H, ArH), 5.10 (s, 4H, CH₂-Bn), 3.96 (s, 2H, CH₂N), 3.77 (s, 4H, CH₂-Bn), 1.11 (s, 9H, 3CH₃)。ESI-MS, *m/z*: 494.3 [M+1]⁺。¹³C NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.0 (CH₃), 53.7, 54.9, 56.7, 69.5, 106.2, 106.6, 126.2, 127.7, 127.9, 128.0, 128.4, 136.7, 138.1, 141.6, 159.3, 198.8 \times 10⁻⁶ (C=O)。

1.2.3 3,5-二苄氧基-N-苄基叔丁氨基苯乙醇(化合物 5)的制备

将 50 g(0.1 mol)的 3,5-二苄氧基-N-苄基叔丁氨基苯乙醇和 9.6 g(0.25 mol)的硼氢化钠加入到 750 mL 无水乙醇中,于 25 °C 下反应 5 h,然后升温至回流,再反应 2 h。蒸去溶剂,加入 300 mL 水,用乙酸乙酯(100 mL \times 4)提取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,得到无色的油状物 50.1 g,收率为 99.8%。¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.13~7.45 (m, 15H, Bn), 6.48 (s, 1H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 5.02 (s, 4H, CH₂Bn), 4.54 (s, 1H, NCH₂Bn), 4.07 (s, 1H, NCH₂Bn), 3.82~3.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.68~3.75 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 2.55~2.69 (m, 2H), 1.11 (s, 9H, 3CH₃)。ESI-MS, *m/z*: 496.2 [M+1]⁺。¹³C NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.2 (CH₃), 54.7, 54.9, 59.6, 69.1, 71.5, 100.3, 105.0, 126.2, 127.6, 127.7, 127.9, 128.4, 137.1, 143.1, 147.2, 159.1。

1.2.4 α -(叔丁胺基)甲基-3,5-二羟基苯基甲醇硫酸盐(化合物 1)的制备

将 47 g(0.095 mol)的 3,5-二苄氧基-N-苄基叔丁氨基苯乙醇和 7.1 g 的 Raney Ni 加入到 470 mL 甲醇中,在 40 °C 和 1.0 MPa 条件下氢化 5 h。降温至 10 °C,在 N₂ 保护下抽滤,浓缩,加入 75 mL 水,用稀硫酸调节 pH 值为 5.4,加入乙醇(150 mL \times 3)蒸干。再加入 250 mL 甲醇,加热回流 10 min,降温 5~10 °C 析晶 2.0 h。在 N₂ 保护下,抽滤,干燥,得到类白色的固体 23.4 g,收率为 90.2%,纯度为 99.90%。¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (brs, 2H, ArOH), 6.29 (s, 2H, ArH), 6.11 (s, 1H, ArH), 4.75~4.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH), 3.85~4.65 (brs, 1H, OH), 2.87~2.95 (m, 1H, NCH₂), 2.70~2.78 (m, 1H, NCH₂), 1.26 (s, 9H, 3CH₃)。ESI-MS, *m/z*: 226.1 [M+1]⁺。¹³C NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 25.4 (CH₃), 48.9, 54.9, 68.9, 101.4, 104.0, 144.7, 158.3。

2 结果与讨论

2.1 3,5-二苄氧基- α -溴代苯乙酮(化合物 3)合成中影响因素的讨论

化合物 3 的合成属于酮的 α 氢原子被溴取代的反应,3,5-二苄氧基苯乙酮均可与液溴、溴化铜、苄基三甲基三溴化铵、四丁基三溴化铵反应生成化合物 3。本反应最后优选出四丁基三溴化铵作为溴代试剂,避免

了使用液溴对人体和设备的影响,也避免了溴化铜作为溴代试剂在后处理过程中对环境带来的污染。采用四氢呋喃和甲醇作为反应溶剂,通过对反应温度的考察和调整四丁基三溴化铵投料比例,可使反应时间缩减至6 h(文献反应时间是24 h),得到类白色固体,操作更方便,条件更温和。温度、四丁基三溴化铵用量对反应的影响见表1和表2。

表1 温度对收率的影响

Tab.1 Effect of temperature on the yield

编号	温度/℃	收率/%
1	10	—
2	15	54.4
3	20	84.3
4	25	98.9
5	30	99.1
6	35	97.5

表2 四丁基三溴化铵用量对时间的影响

Tab.2 Effect of tetrabutylammonium tribromide amount on time

编号	n(化合物2):n(四丁基三溴化铵)	时间/h
1	1.0:1.0	24
2	1.0:1.1	18
3	1.0:1.2	10
4	1.0:1.3	6
5	1.0:1.4	6

由表1可以看出,随着温度的增加反应收率也随之增加,在25~30℃时,反应收率基本变化不大。当反应超过30℃以后,副反应也增加,收率也降低。因此,通过实验得出,反应温度以25~30℃为最佳。

由表2可以看出,3,5-苯氧基苯乙酮与四丁基三溴化铵的物质的量比为1:1.3时反应所用时间是最短的,随着四丁基三溴化铵用量的减少,反应时间也随之增加。由实验得知,3,5-苯氧基苯乙酮与四丁基三溴化铵的物质的量比为1:1.3时最为合适。

2.2 3,5-二苯氧基-N-苄基叔丁氨基苯乙酮(化合物4)合成中影响因素的讨论

化合物4的合成属于卤代烃的取代反应。文献中采用的叔丁胺为取代试剂,叔丁胺沸点低,在高温条件下容易损失,使得反应收率很低。经过试验优选出采用苄基叔丁胺为胺化试剂。在使用苄基叔丁胺的基础上对反应溶剂的种类^[22-26]和反应温度进行考察,结果见表3和表4。

表3 反应溶剂种类对收率的影响

Tab.3 Effect of solvents on the yield

编号	反应溶剂	收率/%
1	乙醇	26.4
2	甲苯	38.9
3	丙酮	58.6
4	N,N-二甲基甲酰胺	64.8
5	乙腈	67.9

表4 反应温度对收率的影响

Tab.4 Effect of temperature on the yield

编号	温度/℃	收率/%
1	40	—
2	50	26.7
3	60	58.6
4	70	64.8
5	80	69.9

由表3可以看出,反应溶剂采用乙腈最佳,使用其他溶剂均会使收率降低。采用N,N-二甲基甲酰胺为反应溶剂,后处理困难;采用乙腈为反应溶剂,收率高,后处理操作简单。

由表4可以看出,当温度为40℃时,反应不能进行。随着温度的升高,反应收率也逐渐升高,反应温度为80℃时的反应收率最高。

2.3 α -(叔丁胺基)甲基-3,5-二羟基苯基甲醇硫酸盐(化合物1)合成中影响因素的讨论

化合物1的制备属于催化加氢脱苄基反应。催化加氢反应对于设备的要求很高,但是符合绿色环保的理念,生产过程无三废生成,并且反应的选择性强,收率较高。在该步反应中,考察了溶剂类型、催化剂用量、反应温度、压力、氢化反应转速对反应收率的影响。

2.3.1 溶剂的影响

在Raney Ni用量为15%(质量分数,下同)、反应温度为40℃、压力为1.0 MPa的条件下,以甲醇、无水乙醇、乙酸、四氢呋喃、水为溶剂,收率分别为90.2%,85.3%,80.5%,65.8%和59.1%。经过分析可知,甲醇、乙醇、乙酸均属于极性质子性溶剂,可缩短反应时间,收率较高;而四氢呋喃属于非质子性溶剂,反应时间长,反应过程中生成的杂质较多,收率低。故选用甲醇为最佳溶剂。

2.3.2 催化剂用量的影响

在以甲醇为反应溶剂、反应温度为 40 °C、压力为 1.0 MPa 的条件下,考察 Raney Ni 用量对收率的影响,结果如表 5 所示。由表 5 可知,产物收率呈现先高后基本不变的趋势。经分析可知,Raney Ni 用量少,活性低,还有一部分原料没有反应完全,导致收率低。故选 Raney Ni 用量为 15% 最为合适。

2.3.3 反应温度的影响

在以甲醇为反应溶剂、Raney Ni 用量为 15%、压力为 1.0 MPa 的条件下,考察温度对反应收率的影响,结果如表 6 所示。由表 6 可知,随着温度的上升,产物的收率先上升后下降,当温度在 40 °C 时收率最高,超过此温度后,反应液中杂质的生成量增加,导致收率下降。故选择反应温度为 40 °C。

2.3.4 压力的影响

在以甲醇为反应溶剂、Raney Ni 用量为 15%、温度为 40 °C 的反应条件下,考察氢化时压力对收率的影响,结果如表 7 所示。当压力为 1.0 MPa 时反应收率最佳,当压力超过此值时,反应收率变化不大。故选择压力为 1.0 MPa。

2.3.5 转速的影响

在以甲醇为反应溶剂、Raney Ni 用量为 15%、温度为 40 °C、压力为 1.0 MPa 的条件下,考察反应釜转速对收率的影响,结果如表 8 所示。当转速为 150 r/min 时,原料基本不反应;随着转速的增加收率提高,当转速为 350 r/min 时,收率达到最优,转速再增加收率基本维持不变。故选择转速为 350 r/min。

表 5 Raney Ni 用量对收率的影响

Tab.5 Effect of the amount of Raney Ni on the yield

编号	Raney Ni/%	收率/%
1	5	59.6
2	10	80.9
3	15	90.2
4	20	90.7

表 6 温度对收率的影响

Tab.6 Effect of temperature on the yield

编号	温度/°C	收率/%
1	25	12.4
2	30	46.5
3	35	85.7
4	40	89.4
5	45	87.2

表 7 压力对收率的影响

Tab.7 Effect of pressure on the yield

编号	压力/MPa	收率/%
1	0.5	56.8
2	0.7	76.9
3	1.0	90.2
4	1.2	90.1
5	1.5	90.0

表 8 转速对收率的影响

Tab.8 Effect of rotation rate on the yield

编号	转速/(r·min ⁻¹)	收率/%
1	150	—
2	250	69.7
3	350	90.1
4	450	90.2

3 结 语

以 3,5-二苄氧基苯乙酮为起始原料,对硫酸特布他林的合成方法进行了优化和改进。

1) 在合成 3,5-二苄氧基- α -溴代苯乙酮的过程中,采用四丁基三溴化铵代替液溴和溴化铜,避免了液溴对人体和设备的危害,也避免了溴化铜后处理对环境产生的影响。改进后操作简单,反应温和,节约了反应时间,收率也接近于理论值。

2) 在合成 3,5-二苄氧基-N-苄基叔丁氨基苯乙酮时,选用苄基叔丁胺代替叔丁胺,避免了叔丁胺沸点低、高温条件下易损失的问题,同时也对反应溶剂和温度进行了深入研究,提高了反应收率。

3) 在氢化催化反应中,通过考察溶剂类型、催化剂用量、反应温度、压力、氢化反应转速对收率的影响,确定了最优的反应条件,反应收率达到 90.2%。

4) 在优化条件下,反应总收率为 62.4%,产品纯度达到 99.90% (HPLC 法),单杂均小于 0.1%,目标化合物结构经过 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 得以确证。

5) 今后还要进一步对硫酸特布他林的合成工艺进行改进,继续提高反应收率,进一步节约生产成本,同时还要对其晶型进行深入研究,为该产品的产业化奠定基础。

参考文献/References:

[1] 张雪利,刘剑洪,洪伟良,等.叔丁胺的合成工艺改进[J].深圳大学学报,2005,22(2):105-108.

- ZHANG Xueli, LIU Jianhong, HONG Weiliang, et al. Improvement of terbutaline sulphate synthesis [J]. Shenzhen University Journal, 2005, 22(2): 105-108.
- [2] 周娜. 硫酸特布他林的质量控制方法研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
ZHOU Na. Study on Quality Control Methods of Terbutaline Sulfate[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2017.
- [3] WETTERLINKI L, SVENSSON L A. Orally Action Bronchospasmolytic Compounds and Their Preparation[P]. US: 3937838(A), 1976-02-10.
- [4] 殷敦祥, 严晓明, 郑亚平, 等. 硫酸特布他林的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(1): 4-6.
YIN Dunxiang, YAN Xiaoming, ZHENG Yaping, et al. Synthesis of terbutaline sulphate[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 1999, 30(1): 4-6.
- [5] 苏国强, 侯建英, 朱崇泉, 等. 班布特罗的合成[J]. 中国药科大学学报, 1999, 30(4): 251-252.
SU Guoqiang, HOU Jianying, ZHU Chongquan, et al. The synthesis of bambuterol[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 1999, 30(4): 251-252.
- [6] 王玉成, 王苏惠, 蔡佩君, 等. 班布特罗合成的改进[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(8): 337-338.
WANG Yucheng, WANG Suhui, CAI Peijun, et al. Improved synthesis of bambuterol[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 1999, 30(8): 337-338.
- [7] 周春红, 陆宏国, 朱宏林. 盐酸班布特罗的合成工艺改进[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(6): 433-434.
ZHOU Chunhong, LU Hongguo, ZHU Honglin. Improvement of synthetic process for bambuterol hydrochloride[J]. Chinese New Drugs Journal, 2001, 10(6): 433-434.
- [8] 黄鹏, 倪受东, 冯传平, 等. 盐酸班布特罗的合成工艺改进研究[J]. 安徽医药, 2004, 8(3): 168-169.
HUANG Peng, NI Shoudong, FENG Chuanping, et al. Study on improvement of synthetic process for the bambuterol hydrochloride [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2004, 8(3): 168-169.
- [9] 徐奎, 刘经星, 曾飞, 等. 一种高纯度硫酸特布他林工业化生产方法[P]. 中国专利: 201310560213.5, 2014-03-26.
- [10] 蔡琨, 岳德仁. 一种硫酸特布他林的制备方法[P]. 中国专利: 105254512, 2016-01-20.
- [11] 刘晓锋, 罗瑾, 杨旭, 等. 一种硫酸特布他林的制备方法[P]. 中国专利: 106831452, 2017-06-13.
- [12] 康志云, 胡杰. 一种左旋特布他林的制备方法[P]. 中国专利: 106631831, 2017-05-10.
- [13] BROWN A B, MARK E, LANE C L, et al. Preparation of Benzamides and Phenylacetamides as β_2 Agonists for Treating Various Diseases [P]. US: 20050222128, 2005-10-06.
- [14] WAINER I W, BERNIER M, PAUL R K. Methods of Regulating Cannabinoid Receptor Activity-Related Disorders and Diseases[P]. WO: 2013177418, 2013-11-28.
- [15] KISS L E, GUSMAO D, RIT A, et al. Preparation of Urea Compounds and Their Use as FAAH Enzyme Inhibitors[P]. WO: 2015016729, 2015-02-05.
- [16] 刘洋, 郭守雷, 张海军. 一种硫酸特布他林的合成方法[P]. 中国专利: 108503554A, 2018-5-10.
- [17] 翁贤坤, 庞京团, 龙娇. 一种高纯度注射级硫酸特布他林的制备方法[P]. 中国专利: 109305920A, 2017-07-27.
- [18] KRUGER G, KECK J, NOLL K, et al. Synthesis of further amino-halogen-substituted phenyl-aminoethanols[J]. Arzneimittel Forschung, 1984, 34(11A): 1612-1624.
- [19] ENGELHARDT G, KECK J, KRUGER G, et al. Amino-phenyl-ethanolamines and Their Oxazolidines[P]. DE: 2261914, 1977-08-04.
- [20] KRUGER G, NOLL K, PIEPER H, et al. Aminophenyl Ethanolamines[P]. DE: 2354961, 1975-06-05.
- [21] LI Qingeng, GUO Bin, TIAN Rui, et al. Process for Preparation of Pharmaceutically Acceptable Terbutaline Sulfate with Crystal form B [P]. CN: 101391965, 2009-03-25.
- [22] ZHANG Hancheng, HARRI S, BRUCE D C, et al. Stereocontrol between remote atom centers in acyclic substrates: Anti addition of hydride to 1,5-1,6-, and 1,7-hydroxy ketones[J]. Journal of Organic Chemistry, 1998, 63(22): 7964-7981.
- [23] SHEN Kun, HAN Xiuling, LU Xiyuan. Cationic Pd(II)-catalyzed reductive cyclization of alkyne-tethered ketones or aldehydes using ethanol as hydrogen source [J]. Organic Letters, 2013, 15(7): 1732-1735.
- [24] LI Weipeng, DUAN Yingqian, ZHANG Muliang, et al. A photoredox catalyzed radical-radical coupling reaction: Facile access to multi-substituted nitrogen heterocycles [J]. Chemical Communications, 2016, 52(48): 7596-7599.
- [25] 林碧悦, 寇景平, 唐冬君. 一种胺的还原方法[P]. 中国专利: 201410778849, 2017-01-04.
- [26] KUMAR B, SIVA S R, MUTRA M, et al. A simple and efficient method for constructing azepino[4,5-b]indole derivatives via acid catalysis[J]. Organic and Biomolecular Chemistry, 2017, 15(8): 1872-1875.