



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107021992 A

(43)申请公布日 2017.08.08

(21)申请号 201710218946.9

(22)申请日 2017.04.05

(71)申请人 浙江仙居仙乐药业有限公司

地址 317300 浙江省台州市仙居县城关镇
穿城南路5号

(72)发明人 张和明

(74)专利代理机构 杭州杭诚专利事务所有限公
司 33109

代理人 尉伟敏

(51)Int.Cl.

C07J 5/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

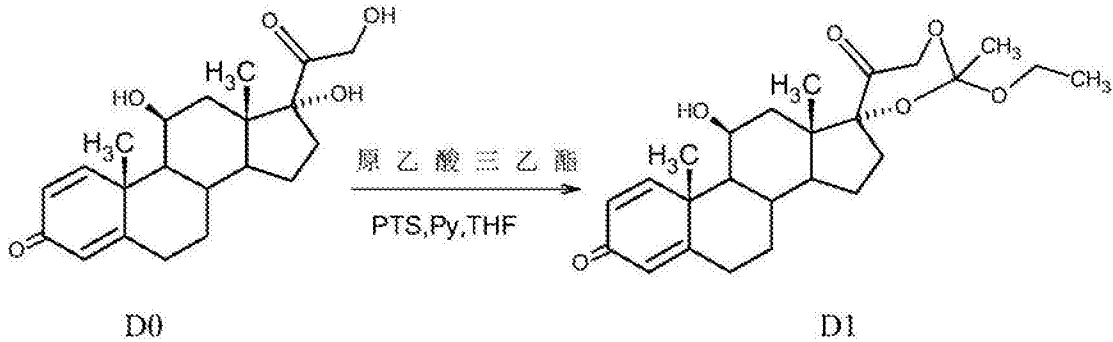
一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯
的合成方法

(57)摘要

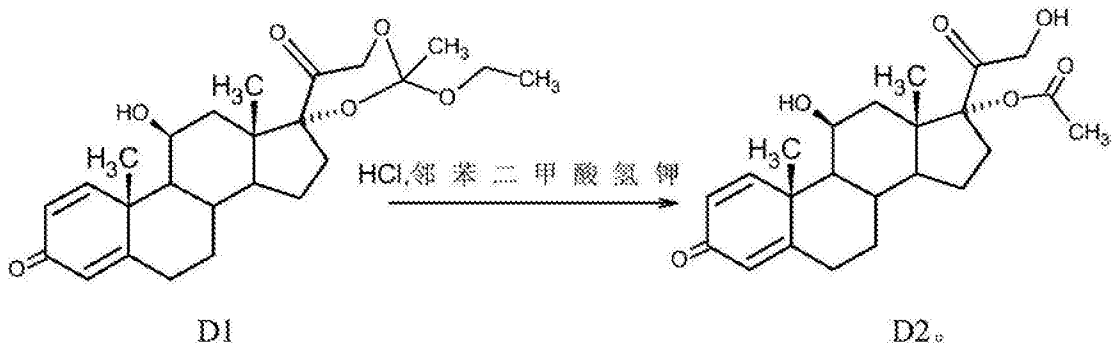
本发明涉及制药领域,公开了一种布地奈德
中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,包括:
(1)D1的合成:投料比为:D0,1.0g;THF,3-5mL;原
乙酸三乙酯,0.9-1.1mL;对甲苯磺酸一水物,
0.007-0.009g;吡啶,0.035-0.045mL;水,35-
45mL;碳酸氢钠,0.12-0.13g;(2)D2的合成:投料
比为:D1,1.0g;甲醇,7-9mL;0.1N盐酸,0.60-
0.64mL;0.1N邻苯二甲酸氢钾,1.50-1.58g;水
(A),3.3-3.7g;水(B),15-19g;水(C),7-9g。本发
明合成成本低,工艺可控性好,制得的产品收率、
纯度高。

1. 一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) D1的合成:



(2) D2的合成:



2. 如权利要求1所述的一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,其特征在于,步骤(1)中,以D0按1g计,各原料投料比如下:

D0, 1.0g;

THF, 3-5mL;

原乙酸三乙酯, 0.9-1.1mL;

对甲苯磺酸, 0.007-0.009g;

吡啶, 0.035-0.045mL;

水, 35-45mL;

碳酸氢钠, 0.12-0.13g;

步骤(1)的具体过程为:

取三口瓶, 安装搅拌, 温度计; 向反应瓶中加入THF, 然后加入D0, 室温搅拌8-12min, 接着加入原乙酸三乙酯, 加入对甲苯磺酸; 然后在25-30℃下搅拌3-3.5h, 取样点板; 反应完成后, 向反应液中加入吡啶进行中和, 使pH=6-7, 然后在室温下搅拌15-20min; 另取一烧杯, 加入水和碳酸氢钠, 搅拌溶解后预冷至0-5℃; 把上述反应液缓慢倒入快速搅拌的碳酸氢钠水溶液中, 保持温度8-15℃, 析出固体, 然后在10-15℃快速搅拌8-10h, 固体分散成白色结晶, 然后过滤, 固体用少量水洗至中性, 得到白色固体D1。

3. 如权利要求1所述的一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法, 其特征在于, 步骤(2)中, 以D1按1g计, 各原料投料比如下:

D1, 1.0g;

甲醇, 7-9mL;

0.1N盐酸, 0.60-0.64mL;

0.1N邻苯二甲酸氢钾,1.50-1.58g;

水(A),3.3-3.7g;

水(B),15-19g;

水(C),7-9g;

步骤(2)的具体过程为:

取三口瓶,安装搅拌,温度计,回流冷凝管;向反应瓶中加入甲醇,0.1N盐酸,0.1N邻苯二甲酸氢钾,室温下搅拌5-10min,使pH=2.5-3.5,然后升温至40-45℃,然后加入D1,升温至45-50℃反应3.5-4h,取样点板;反应完成后,反应液冷至20-30℃,向反应液中加入水(A),然后减压浓缩回收甲醇,温度不超过40℃;蒸至无流出为止,直至甲醇基本被蒸出,然后降温15-20℃,快速搅拌下加入水(B),然后在室温轻微搅拌3-4h,充分析晶,然后过滤,固体用水(C)洗至pH=6,固体在50-60℃下烘干20-28h,得到白色固体D2,即为成品。

4.如权利要求2或3所述的一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,其特征在于,步骤(1)和步骤(2)中所述展开剂为体积比为1:3.5-4.5的石油醚和乙酸乙酯。

5.如权利要求3所述的一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,其特征在于,所述0.1N盐酸由体积比为1:119的36-38wt%的浓盐酸和水配制而成。

6.如权利要求3所述的一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,其特征在于,所述0.1N邻苯二甲酸氢钾由质量比为0.031:1.53的邻苯二甲酸氢钾和水配制而成。

一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制药领域,尤其涉及一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法。

背景技术

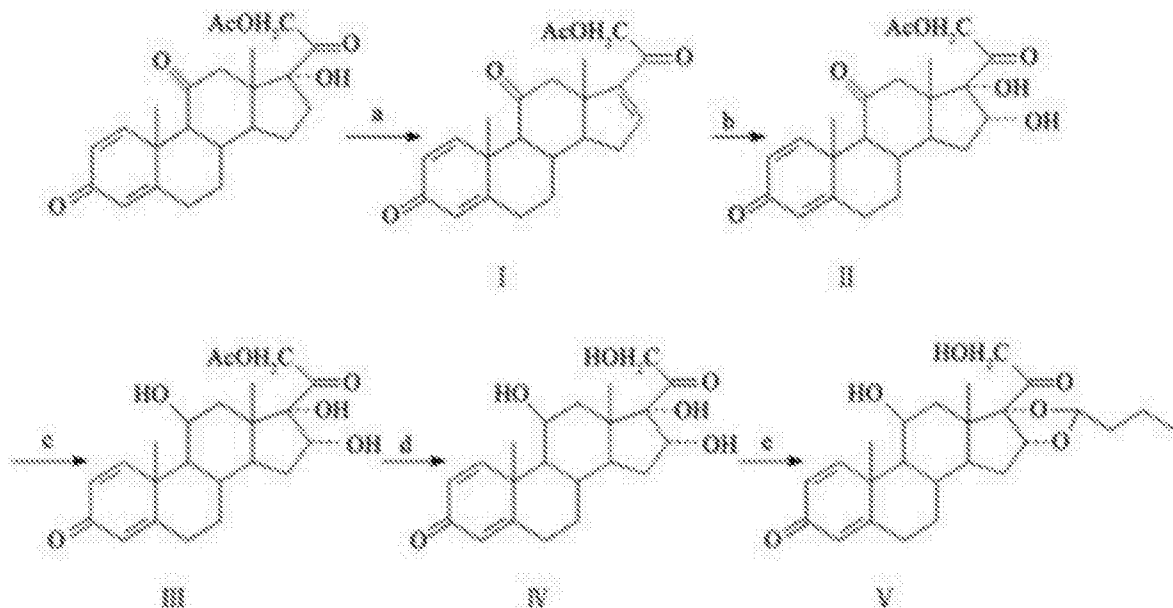
[0002] 布地奈德分子式为 $C_{25}H_{34}O_6$,化学名称:16a,17a-22R,S-丙基亚甲基二氧一孕甾-1,4-二烯-11b,21-二羟基-3,20-二酮。

[0003] 布地奈德(BUN)是一具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素。它能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应和降低抗体合成,从而使组胺等过敏活性介质的释放减少和活性降低,并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放而减轻平滑肌的收缩反应。急性、亚急性和长期毒性研究发现,该品的全身作用,如体重下降、淋巴组织及肾上腺皮质萎缩,比其他糖皮质激素弱或相当。

[0004] 素弱或相当。

[0005] 现有技术中,布地奈德的合成路线如下

[0006]



[0007] 上述合成路线的缺点是其合成成本较高,合成过程中反应控制要求高,副反应较多。导致回收率较低,产品纯度低。

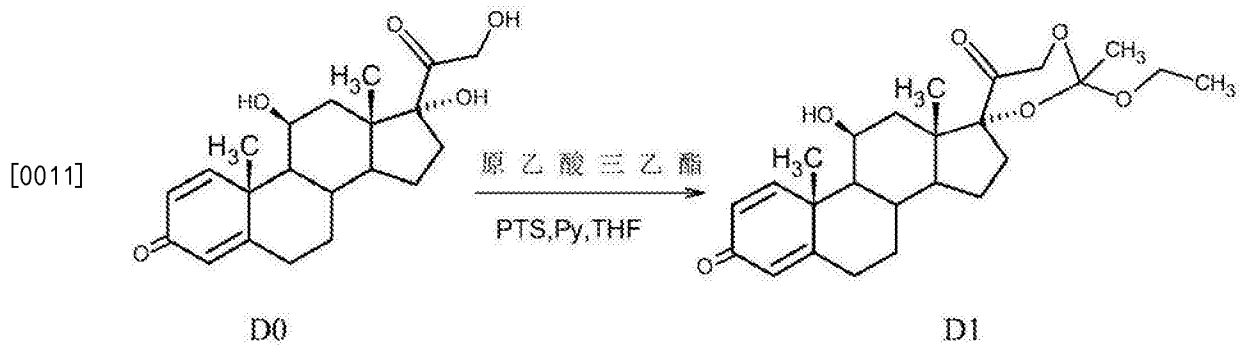
发明内容

[0008] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法。本发明方法合成成本低,工艺可控性好,副反应较少,且制得的产品收率、纯度较高,适于大规模工业化生产。

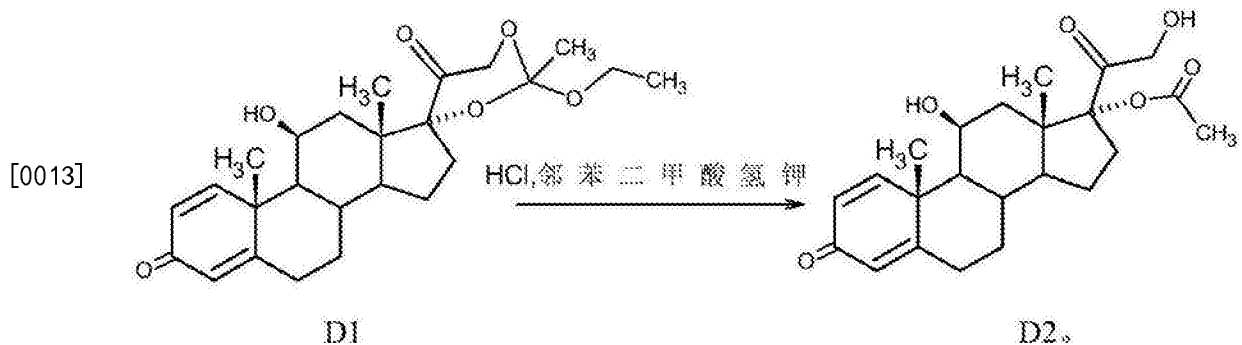
[0009] 本发明的具体技术方案为:一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方

法,包括以下步骤:

[0010] (1) D1的合成:



[0012] (2) D2的合成:



[0014] 本发明以较为易得、价格较为低廉的D0为原料,经过两步合成,得到布地奈德中间体,该合成路线的合成成本较低;并且该工艺的可控性好,副反应少,易于实际大规模工业化量产,制得的产品收率高,纯度高。将本发明的产物用于合成布地奈德,也能够间接地缩短布地奈德的合成路线和合成成本。

[0015] 上述合成路线的有益效果如下:环酯反应其17位上的 α 羟基酯化反应有一定的困难。在酯化反应时,还有11 β 羟基和21羟基都会成酯化反应,在酯化反应时,互相干扰,所以在酯化反应时会出现极其复杂的情况。因为本反应,酯化剂是关键,如果酯化剂反应性能增强会使三个羟基都被酯化,若酯化剂反应性能弱,17 α 羟基不会被酯化,所以要选择只会使17 α 羟基被酯化,而其他位置上的羟基不会被酯化。本发明选择了比较缓和的大环反应法,再经破坏水解使21位恢复到原来的羟基,得到相应的17酯。大环反应利用了药物结构中17位、21位上两个羟基,选用相应的原酸酯,生成一个大环化合物,其收率可接近理论水平。但是在破坏水解时会产生17酯与21酯两种混合物。他们药物结构相近似,很难分离提纯,给工业生产带来很大困难。在水解时我们希望得到单一的17酯,这个条件是很苛刻的。

[0016] 原工艺是先经过酯化反应后出料再用石油醚打浆,加入甲醇、稀硫酸进行水解反应,水解后浓缩、水洗、烘干。酯化反应原先的工艺反应温度高(75-78 $^{\circ}$ C)、反应不完全、时间长,11位和21位物上的基团容易受到影响,同时导致产生的副反应较多,杂质大,酯化物出料后需打浆,而且环酯物不稳定。另外水解的时候生成产物杂质多,收率低。本发明人通过艰苦的工作,选择出了理想的酯化反应方式,新工艺采用四氢呋喃做溶剂、原乙酸三乙酯、对甲苯磺酸在25-30 $^{\circ}$ C下反应,使环酯反应完全后,中和、水析、过滤、再加入甲醇、少量盐酸及邻苯二甲酸氢钾代替原稀硫酸进行水解,使水解副产物21酯从2.5%减少到1%以下,得到产品含量从96%提高到98%以上。

[0017] 作为优选,步骤(1)中,以D0按1g计,各原料投料比如下:

[0018] D0,1.0g;

[0019] THF,3-5mL;

[0020] 原乙酸三乙酯,0.9-1.1mL;

[0021] 对甲苯磺酸(PTS),0.007-0.009g;

[0022] 吡啶(Py),0.035-0.045mL;

[0023] 水,35-45mL;

[0024] 碳酸氢钠,0.12-0.13g。

[0025] 步骤(1)的具体过程为:

[0026] 取三口瓶,安装搅拌,温度计;向反应瓶中加入THF,然后加入D0,室温搅拌8-12min,接着加入原乙酸三乙酯,加入对甲苯磺酸;然后在25-30℃下搅拌3-3.5h,取样点板;反应完成后,向反应液中加入吡啶进行中和,使pH=6-7,然后在室温下搅拌15-20min;另取一烧杯,加入水和碳酸氢钠,搅拌溶解后预冷至0-5℃;把上述反应液缓慢倒入快速搅拌的碳酸氢钠水溶液中,保持温度8-15℃,析出固体呈油状,然后在10-15℃快速搅拌8-10h,固体分散成白色结晶,然后过滤,固体用少量水洗至中性,得到白色固体D1。

[0027] 作为优选,步骤(2)中,以D1按1g计,各原料投料比如下:

[0028] D1,1.0g;

[0029] 甲醇,7-9mL;

[0030] 0.1N盐酸,0.60-0.64mL;

[0031] 0.1N邻苯二甲酸氢钾,1.50-1.58g;

[0032] 水(A),3.3-3.7g;

[0033] 水(B),15-19g;

[0034] 水(C),7-9g。

[0035] 步骤(2)的具体过程为:

[0036] 取三口瓶,安装搅拌,温度计,回流冷凝管;向反应瓶中加入甲醇,0.1N盐酸,0.1N邻苯二甲酸氢钾,室温下搅拌5-10min,使pH=2.5-3.5,然后升温至40-45℃,然后加入D1,升温至45-50℃反应3.5-4h,取样点板;反应完成后,反应液冷至20-30℃,向反应液中加入水(A),然后减压浓缩回收甲醇,温度不超过40℃;蒸至无流出为止,直至甲醇基本被蒸出,然后降温15-20℃,快速搅拌下加入水(B),然后在室温轻微搅拌3-4h,充分析晶,然后过滤,固体用水(C)洗至pH=6,固体在50-60℃下烘干20-28h,得到白色固体D2,即为成品。

[0037] 作为优选,步骤(1)和步骤(2)中所述展开剂为体积比为1:3.5-4.5的石油醚和乙酸乙酯。

[0038] 作为优选,所述0.1N盐酸由体积比为1:119的36-38wt%的浓盐酸和水配制而成。

[0039] 作为优选,所述0.1N邻苯二甲酸氢钾由质量比为0.031:1.53的邻苯二甲酸氢钾和水配制而成。

[0040] 需要注意的是,本步反应为缩醛形式在酸性条件下水解成半缩醛形式,所以用缓冲溶液,pH值不能太低,也就是酸性不能太强,否则选择性降低或者会全部水解得到D0。

[0041] 与现有技术对比,本发明的有益效果是:本发明方法合成成本低,工艺可控性好,副反应较少,且制得的产品收率、纯度较高,适于大规模工业化生产。将本发明的产物用于

合成布地奈德,也能够间接地缩短布地奈德的合成路线和合成成本。

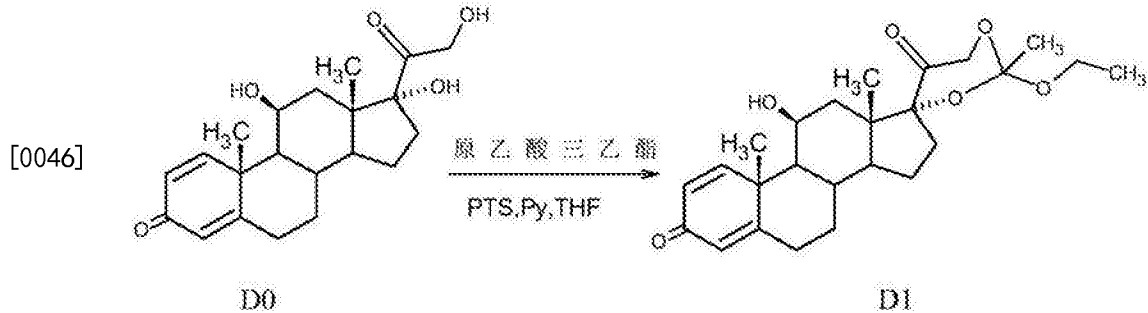
具体实施方式

[0042] 下面结合实施例对本发明作进一步的描述。

[0043] 实施例1

[0044] 一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,包括以下步骤:

[0045] (1) D1的合成:



[0047] 步骤(1)中,以D0按1g计,各原料投料比如下:

[0048] D0,1.0g;

[0049] THF,4mL;

[0050] 原乙酸三乙酯,1.0mL;

[0051] 对甲苯磺酸,0.008g;

[0052] 吡啶,0.04mE;

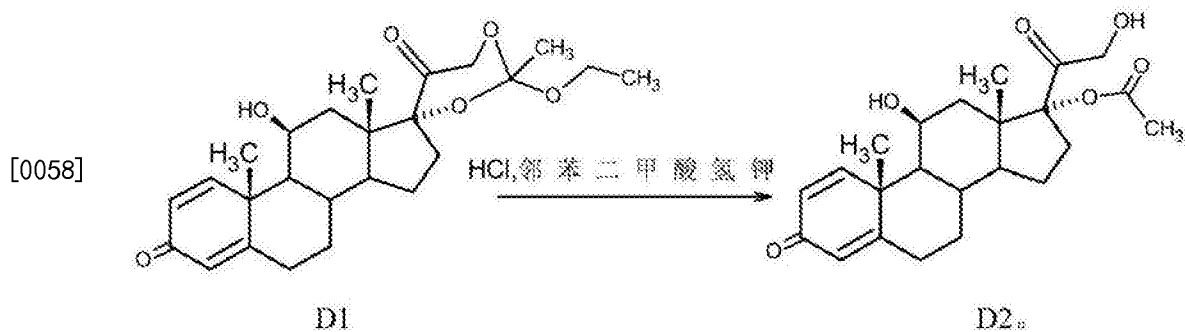
[0053] 水,40mL;

[0054] 碳酸氢钠,0.125g。

[0055] 步骤(1)的具体过程为:取三口瓶,安装搅拌,温度计;向反应瓶中加入THF,然后加入D0,室温搅拌10min,接着加入原乙酸三乙酯,加入对甲苯磺酸;然后在28℃下搅拌3.5h,取样点板(展开剂为体积比为1:4的石油醚和乙酸乙酯,产物点在原料点上方);反应完成后,向反应液中加入吡啶进行中和,使pH=6-7,然后在室温下搅拌18min;另取一烧杯,加入水和碳酸氢钠,搅拌溶解后预冷至3℃;把上述反应液缓慢倒入快速搅拌的碳酸氢钠水溶液中,保持温度12℃,析出固体呈油状,然后在12℃快速搅拌9h,固体分散成白色结晶,然后过滤,固体用少量水洗至中性,得到白色固体D1。

[0056] 本步骤中,湿重重量收率175%,HPLC含量97%;反应产物烘干的重量收率为125%。

[0057] (2) D2的合成:



[0059] 步骤(2)中,以D1按1g计,各原料投料比如下:

[0060] D1,1.0g;

[0061] 甲醇,8mL;

[0062] 0.1N盐酸,0.62mL;

[0063] 0.1N邻苯二甲酸氢钾,1.54g;

[0064] 水(A),3.5g;

[0065] 水(B),17g;

[0066] 水(C),8g。

[0067] 步骤(2)的具体过程为:取三口瓶,安装搅拌,温度计,回流冷凝管;向反应瓶中加入甲醇,0.1N盐酸,0.1N邻苯二甲酸氢钾,室温下搅拌8min,使pH=2.5-3.5,然后升温至42℃,然后加入D1,升温至48℃反应3.5h,取样点板(展开剂为体积比为1:4的石油醚和乙酸乙酯,产物点在原料点上方);反应完成后,反应液冷至25℃,向反应液中加入水(A),然后减压浓缩回收甲醇,温度不超过40℃;蒸至无流出为止,直至甲醇基本被蒸出,然后降温18℃,快速搅拌下加入水(B),然后在室温轻微搅拌3.5h,充分析晶,然后过滤,固体用水(C)洗至pH=6,固体在55℃下烘干24h,得到白色固体D2,即为成品。

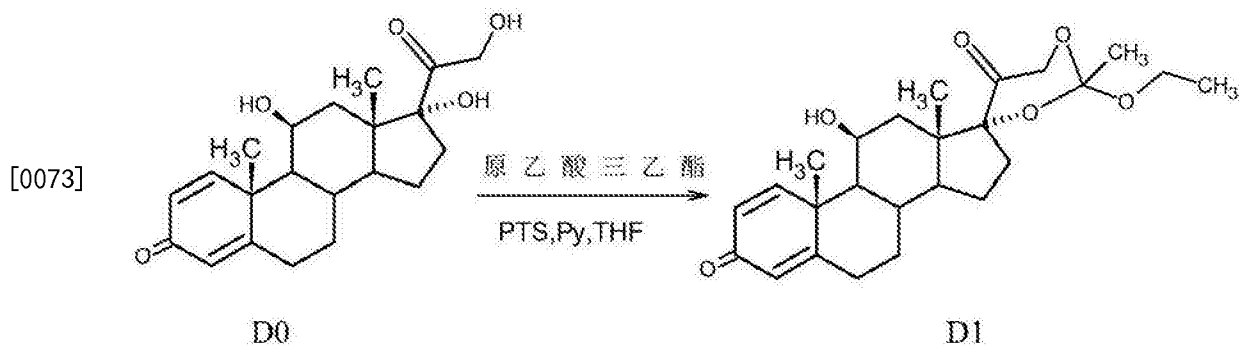
[0068] 其中,所述0.1N盐酸由体积比为1:119的37wt%的浓盐酸和水配制而成。所述0.1N邻苯二甲酸氢钾由质量比为0.031:1.53的邻苯二甲酸氢钾和水配制而成。

[0069] 上述两步骤总重量收率105%,HPLC含量99%。

[0070] 实施例2

[0071] 一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,包括以下步骤:

[0072] (1) D1的合成:



[0074] 步骤(1)中,以D0按1g计,各原料投料比如下:

[0075] D0,1.0g;

[0076] THF,3mL;

[0077] 原乙酸三乙酯,0.9mL;

[0078] 对甲苯磺酸,0.007g;

[0079] 吡啶,0.035mL;

[0080] 水,35mL;

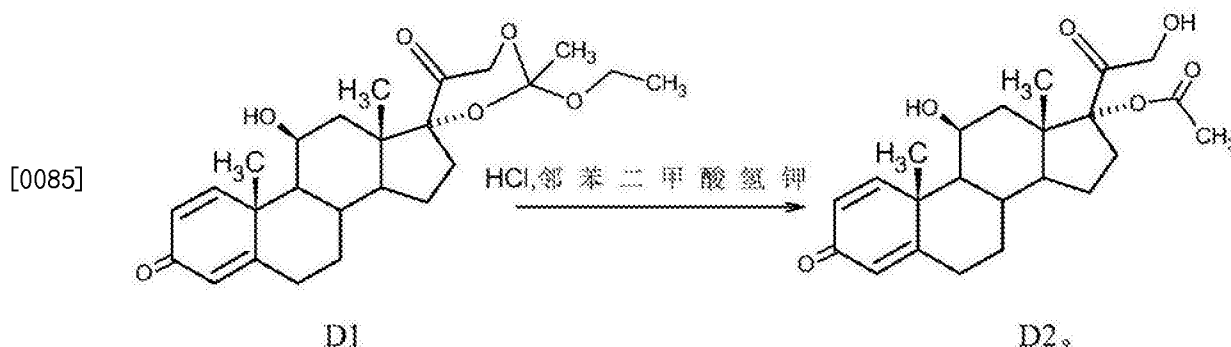
[0081] 碳酸氢钠,0.12g。

[0082] 步骤(1)的具体过程为:取三口瓶,安装搅拌,温度计;向反应瓶中加入THF,然后加入D0,室温搅拌8min,接着加入原乙酸三乙酯,加入对甲苯磺酸;然后在25℃下搅拌3h,取样点板(展开剂为体积比为1:3.5的石油醚和乙酸乙酯,产物点在原料点上方);反应完成后,

向反应液中加入吡啶进行中和,使pH=6-7,然后在室温下搅拌15min;另取一烧杯,加入水和碳酸氢钠,搅拌溶解后预冷至0℃;把上述反应液缓慢倒入快速搅拌的碳酸氢钠水溶液中,保持温度8℃,析出固体呈油状,然后在10℃快速搅拌8h,固体分散成白色结晶,然后过滤,固体用少量水洗至中性,得到白色固体D1。

[0083] 本步骤中,湿重重量收率160%,HPLC含量97.8%;反应产物烘干的重量收率为118%。

[0084] (2) D2的合成:



[0086] 步骤(2)中,以D1按1g计,各原料投料比如下:

[0087] D1, 1.0g;

[0088] 甲醇, 7mL;

[0089] 0.1N盐酸, 0.60mL;

[0090] 0.1N邻苯二甲酸氢钾, 1.50g;

[0091] 水(A), 3.3g;

[0092] 水(B), 15g;

[0093] 水(C), 7g。

[0094] 步骤(2)的具体过程为:取三口瓶,安装搅拌,温度计,回流冷凝管;向反应瓶中加入甲醇,0.1N盐酸,0.1N邻苯二甲酸氢钾,室温下搅拌5min,使pH=2.5-3.5,然后升温至40℃,然后加入D1,升温至45℃反应4h,取样点板(展开剂为体积比为1:3.5的石油醚和乙酸乙酯,产物点在原料点上方);反应完成后,反应液冷至20℃,向反应液中加入水(A),然后减压浓缩回收甲醇,温度不超过40℃;蒸至无流出为止,直至甲醇基本被蒸出,然后降温15℃,快速搅拌下加入水(B),然后在室温轻微搅拌3h,充分析晶,然后过滤,固体用水(C)洗至pH=6,固体在50℃下烘干28h,得到白色固体D2,即为成品。

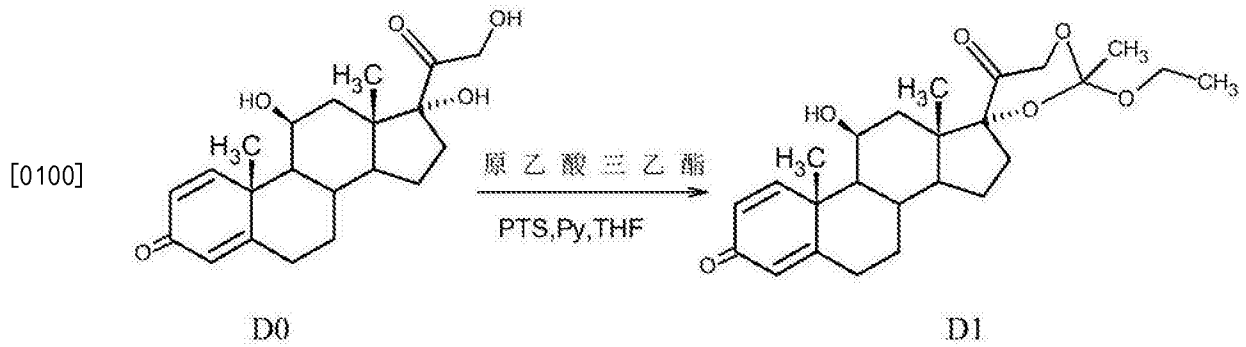
[0095] 其中,所述0.1N盐酸由体积比为1:119的36wt%的浓盐酸和水配制而成。所述0.1N邻苯二甲酸氢钾由质量比为0.031:1.53的邻苯二甲酸氢钾和水配制而成。

[0096] 上述两步骤总重量收率104%,HPLC含量98.4%。

[0097] 实施例3

[0098] 一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法,包括以下步骤:

[0099] (1) D1的合成:



[0101] 步骤(1)中,以D0按1g计,各原料投料比如下:

[0102] D0,1.0g;

[0103] THF,5mL;

[0104] 原乙酸三乙酯,1.1mL;

[0105] 对甲苯磺酸,0.009g;

[0106] 吡啶,0.045mL;

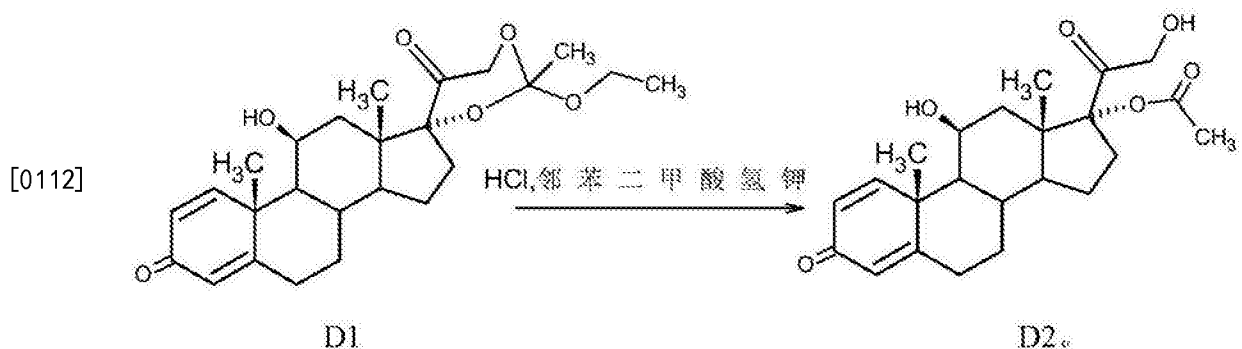
[0107] 水,45mL;

[0108] 碳酸氢钠,0.13g。

[0109] 步骤(1)的具体过程为:取三口瓶,安装搅拌,温度计;向反应瓶中加入THF,然后加入D0,室温搅拌12min,接着加入原乙酸三乙酯,加入对甲苯磺酸;然后在30℃下搅拌3.5h,取样点板(展开剂为体积比为1:4.5的石油醚和乙酸乙酯,产物点在原料点上方);反应完成后,向反应液中加入吡啶进行中和,使pH=6-7,然后在室温下搅拌20min;另取一烧杯,加入水和碳酸氢钠,搅拌溶解后预冷至5℃;把上述反应液缓慢倒入快速搅拌的碳酸氢钠水溶液中,保持温度15℃,析出固体呈油状,然后在15℃快速搅拌8h,固体分散成白色结晶,然后过滤,固体用少量水洗至中性,得到白色固体D1。

[0110] 本步骤中,湿重重量收率170%,HPLC含量97.5%;反应产物烘干的重量收率为121%。

[0111] (2) D2的合成:



[0113] 步骤(2)中,以D1按1g计,各原料投料比如下:

[0114] D1,1.0g;

[0115] 甲醇,9mL;

[0116] 0.1N盐酸,0.64mL;

[0117] 0.1N邻苯二甲酸氢钾,1.58g;

[0118] 水(A),3.7g;

[0119] 水 (B), 19g;

[0120] 水 (C), 9g。

[0121] 步骤 (2) 的具体过程为: 取三口瓶, 安装搅拌, 温度计, 回流冷凝管; 向反应瓶中加入甲醇, 0.1N 盐酸, 0.1N 邻苯二甲酸氢钾, 室温下搅拌 10min, 使 pH=2.5-3.5, 然后升温至 45℃, 然后加入 D1, 升温至 50℃ 反应 3.5h, 取样点板 (展开剂为体积比为 1:4.5 的石油醚和乙酸乙酯, 产物点在原料点上方); 反应完成后, 反应液冷至 30℃, 向反应液中加入水 (A), 然后减压浓缩回收甲醇, 温度不超过 40℃; 蒸至无流出为止, 直至甲醇基本被蒸出, 然后降温 20℃, 快速搅拌下加入水 (B), 然后在室温轻微搅拌 4h, 充分析晶, 然后过滤, 固体用水 (C) 洗至 pH=6, 固体在 60℃ 下烘干 20h, 得到白色固体 D2, 即为成品。

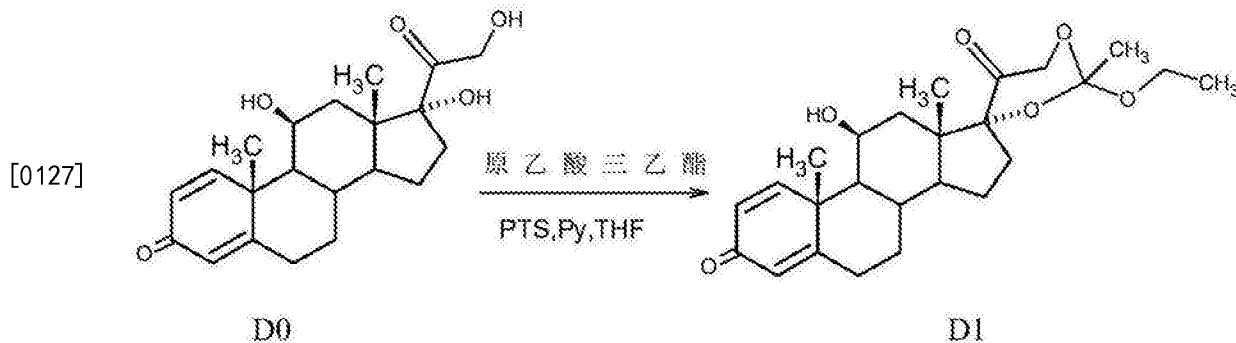
[0122] 其中, 所述 0.1N 盐酸由体积比为 1:119 的 38wt% 的浓盐酸和水配制而成。所述 0.1N 邻苯二甲酸氢钾由质量比为 0.031:1.53 的邻苯二甲酸氢钾和水配制而成。

[0123] 上述两步骤总重量收率 105%, HPLC 含量 98%。

[0124] 实施例 4

[0125] 一种布地奈德中间体布地奈德-17-醋酸酯的合成方法, 包括以下步骤:

[0126] (1) D1 的合成:



[0128] 步骤 (1) 中, 以 D0 按 1g 计, 各原料投料比如下:

[0129] D0, 1.0g;

[0130] THF, 4mL;

[0131] 原乙酸三乙酯, 1.0mL;

[0132] 对甲苯磺酸, 0.008g;

[0133] 吡啶, 0.04mL;

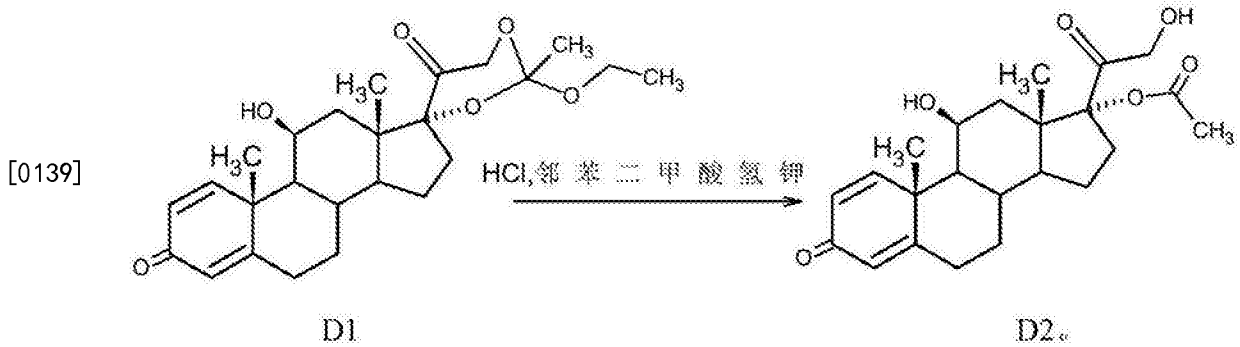
[0134] 水, 40mL;

[0135] 碳酸氢钠, 0.125g。

[0136] 步骤 (1) 的具体过程为: 取三口瓶, 安装搅拌, 温度计; 向反应瓶中加入 THF, 然后加入 D0, 室温搅拌 10min, 接着加入原乙酸三乙酯, 加入对甲苯磺酸; 然后在 25℃ 下搅拌 3.5h, 取样点板 (展开剂为体积比为 1:4 的石油醚和乙酸乙酯, 产物点在原料点上方); 反应完成后, 向反应液中加入吡啶进行中和, 使 pH=6-7, 然后在室温下搅拌 15min; 另取一烧杯, 加入水和碳酸氢钠, 搅拌溶解后预冷至 5℃; 把上述反应液缓慢倒入快速搅拌的碳酸氢钠水溶液中, 保持温度 10℃, 析出固体呈油状, 然后在 15℃ 快速搅拌 10h, 固体分散成白色结晶, 然后过滤, 固体用少量水洗至中性, 得到白色固体 D1。

[0137] 本步骤中, 湿重重量收率 173%, HPLC 含量 97.6%; 反应产物烘干的重量收率为 123%。

[0138] (2) D2的合成:



[0140] 步骤(2)中,以D1按1g计,各原料投料比如下:

[0141] D1, 1.0g;

[0142] 甲醇, 8mL;

[0143] 0.1N盐酸, 0.62mL;

[0144] 0.1N邻苯二甲酸氢钾, 1.54g;

[0145] 水(A), 3.5g;

[0146] 水(B), 17g;

[0147] 水(C), 8g。

[0148] 步骤(2)的具体过程为:取三口瓶,安装搅拌,温度计,回流冷凝管;向反应瓶中加入甲醇,0.1N盐酸,0.1N邻苯二甲酸氢钾,室温下搅拌6min,使pH=2.5-3.5,然后升温至40℃,然后加入D1,升温至45℃反应4h,取样点板(展开剂为体积比为1:4的石油醚和乙酸乙酯,产物点在原料点上方);反应完成后,反应液冷至25℃,向反应液中加入水(A),然后减压浓缩回收甲醇,温度不超过40℃;蒸至无流出为止,直至甲醇基本被蒸出,然后降温15℃,快速搅拌下加入水(B),然后在室温轻微搅拌3h,充分析晶,然后过滤,固体用水(C)洗至pH=6,固体在50℃下烘干24h,得到白色固体D2,即为成品。

[0149] 其中,所述0.1N盐酸由体积比为1:119的37wt%的浓盐酸和水配制而成。所述0.1N邻苯二甲酸氢钾由质量比为0.031:1.53的邻苯二甲酸氢钾和水配制而成。

[0150] 上述两步骤总重量收率104%,HPLC含量98.5%。

[0151] 本发明中所用原料、设备,若无特别说明,均为本领域的常用原料、设备;本发明中所用方法,若无特别说明,均为本领域的常规方法。

[0152] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例,并非对本发明作任何限制,凡是根据本发明技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、变更以及等效变换,均仍属于本发明技术方案的保护范围。