司替戊醇有关物质的合成

肖 虎，周 昊，史潇瑀，都建卫，张岱州 *

（山东省药学科学院，医药绿色智能技术山东省工程研究中心，山东济南 250101）

摘要：为控制司替戊醇（**1**）原料药质量，合成了 4 种有关物质，分别是（*Z*）-4,4- 二甲基 -1-[（3,4- 亚甲二氧基）苯基]-1- 戊烯 -3- 醇（有关物质 A）、双[（*E*）-4,4- 二甲基 -1-（3,4- 亚甲二氧基）苯基 -1- 戊烯 -3- 基]醚（有关物质 B）、（*E*）-4,4- 二甲基 -1-[（3,4- 亚甲二氧基）苯基]-3- 乙氧基 -1- 戊烯（有关物质 C）、（*E*）-4- 甲基 -1-[（3,4- 亚甲二氧基）苯基]-1- 己烯 -3- 醇（有关物质 D），其中有关物质 C 和 D 为首次报道。上述有关物质均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 确证结构。

关键词：司替戊醇；抗癫痫药；有关物质；合成

中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2025）10-1277-05

引用：肖 虎，周 昊，史潇瑀，等. 司替戊醇有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10)：1277-1281. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.005

Synthesis of Related Substances of Stiripentol

XIAO Hu, ZHOU Hao, SHI Xiaoyu, DOU Jianwei, ZHANG Daizhou*

(*Shandong Engineering Research Center of Pharmaceutical Green Intelligent Technology, Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250101*)

ABSTRACT: In order to control the quality of stiripentol(**1**), four related substances were synthesized, namely (*Z*)-4,4-dimethyl-1-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]-1-penten-3-ol(related substance A), *bis*[(*E*)-4,4-dimethyl-1-(3,4-methylenedioxy)phenyl-1-pentene-3-yl]ether(related substance B), (*E*)-4,4-dimethyl-1-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]-3-ethoxy-1-pentene(related substance C), (*E*)-4-methyl-1-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]-1-hexen-3-ol(related substance D). Among them, related substances C and D were reported at the first time. Their structures were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS.

Key Words: stiripentol; antiepileptic drug; related substance; synthesis

司替戊醇（stiripentol，**1**），化学名为（*E*）-4,4- 二甲基 -1-[（3,4- 亚甲二氧基）苯基]-1- 戊烯 -3- 醇，是法国生物制药公司 Biocodex 研发的 α- 乙烯醇类抗癫痫药。**1** 主要通过直接作用于神经递质 γ- 氨基丁酸（gama-aminobutyric acid，GABA）受体，增强 GABA 能神经传导，同时抑制多种肝脏细胞色素 P450 酶，升高部分抗癫痫药（如氯巴占）的血药浓度，从而发挥抗癫痫作用。2007 年 9 月，**1** 首次在法国上市，随后在欧盟多个国家及美国、日本等全球主要医药市场获批上市。临床上，**1** 通常与氯巴占和丙戊酸盐联合使用，用于控制难治性全身强直阵挛发作，以及婴儿严重肌阵挛性癫痫（Dravet 综合征）[1—3]。**1** 的原研药尚未在中国申请进口，但其国内首仿药已于 2023 年 7 月获批上市。目前，各国药典及其他公开的质量标准中均未收录 **1**。

1 的结构较简单，合成路线相对单一，文献[4—7]报道的合成方法如图 1 所示。

以胡椒醛（**2**）与甲基叔丁基酮（**3**）为起始物料，在乙醇水溶液中通过碱催化进行羟醛缩合反应，得（*E*）-4,4- 二甲基 -1-[（3,4- 亚甲二氧基）苯基]-1- 戊烯 -3- 酮（**4**）；**4** 在甲醇中经硼氢化钠或硼氢化钾还原，后经乙醇精制得到标产物 **1**。总收率 84.9%（以

收稿日期：2025-04-24

作者简介：肖 虎，高级工程师，从事药物合成的研究。

通信作者：张岱州，主任药师，硕士生导师，从事新药研究与开发的工作。

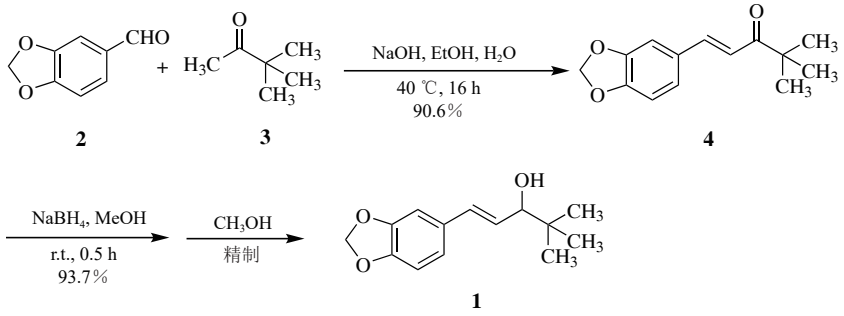


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1** in the Literature

2 计）。该合成路线仅需 2 步反应即可得到目标产物 **1**，具有原料经济、易得，操作简便，收率高等优点，适合工业化生产。

原料药中的有关物质对药品质量和安全性有重要影响，因此在原料药工艺开发过程中应深入研究其杂质谱。

据专利 [8] 报道，采用上述制备工艺合成 **1** 时，会生成其顺式异构体，即（*Z*）-4,4- 二甲基 -1-［(3,4- 亚甲二氧基）苯基］-1- 戊烯 -3- 醇（有关物质 A）。此外，根据日本上市药品 Interview Form 文件（简称“IF 文件”）[9]，**1** 在贮存过程中可能产生二聚体降解杂质，即双［(E)-4,4- 二甲基 -1-(3,4- 亚甲二氧基）苯基 -1- 戊烯 -3- 基］醚（有关物质 B）。除有关物质 A 和 B 外，本课题组在研究 **1** 的合成工艺时，还发现另外 2 种有关物质，（*E*）-4,4- 二甲基 -1-［(3,4- 亚甲二氧基）苯基］-3- 乙氧基 -1- 戊烯（有关物质 C）和（*E*）-4- 甲基 -1-［(3,4- 亚甲二氧基）苯基］-1- 己烯 -3- 醇（有关物质 D）。上述 4 种有关物质的结构如图 2 所示。

为有效控制 **1** 质量并为工艺改进提供支持，本研究基于杂质生成机制，设计并合成了上述 4 种有关物质，后经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 确证结构。其中，有关物质 C 和 D 为首次报道，有关物质 B 的合成方法为首次报道。

有关物质 A 的来源，推测在羟醛缩合反应过程中，得到反式产物 **4** 的同时，生成了少量顺式异构体，即（*Z*）-4,4- 二甲基 -1-［(3,4- 亚甲二氧基）苯基］-1- 戊烯 -3- 酮（**5**），**5** 经硼氢化钠还原生成有关物质 A。

专利 [8] 报道了有关物质 A 的合成方法，该方法需经过溴代、Wittig 反应和还原 3 步反应，并需进行 2 次柱色谱纯化。此外，该工艺涉及液溴、三苯基膦等有毒试剂。针对上述方法的不足，本研究以 **4** 为原料，将其溶解在甲醇中，经紫外光照射顺反异构化后，再经柱色谱纯化得化合物 **5**；**5** 在甲醇中经硼氢化钠还原，得有关物质 A，具体路线如图 3 所示。该路线操作简便，总收率 33.7%（以 **4** 计），纯度 98.75%。

有关物质 B 的来源，推测是 **1** 的烯丙醇羟基具有较高的反应活性，两分子 **1** 通过二聚脱水成醚，生成了有关物质 B，该杂质是 **1** 在生产和贮存过程中产生的主要降解杂质。

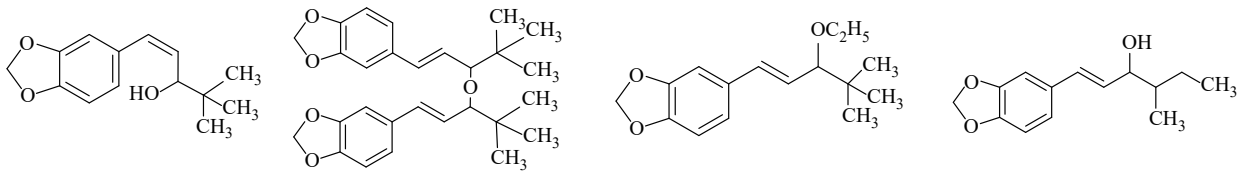


图 2　1 的 4 种有关物质的结构

Fig.2　Structures of Four Related Substances of **1**

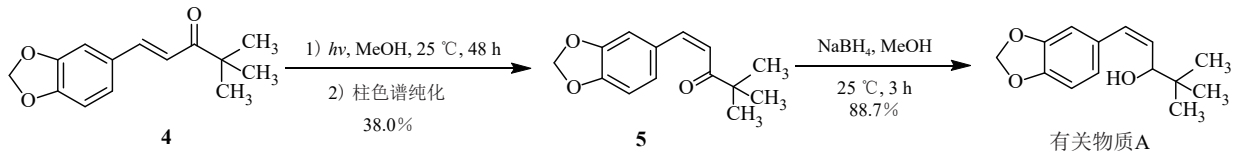


图 3 有关物质 A 的合成路线

Fig.3 Synthetic Route of Related Substance A

本研究以 **1** 为原料，在二氯甲烷中与甲基磺酰氯经磺酰化反应，得甲磺酸［4,4- 二甲基 -1-（3,4- 亚甲二氧基）苯基 -1- 戊烯 -3- 基］酯（**6**）；然后将 **1** 在四氢呋喃中与强碱叔丁醇钾反应成盐，该钾盐与 **6** 发生缩合反应得有关物质 B，具体如图 4 所示。收率 32.4%（以 **1** 计），纯度 99.88%。

有关物质 C 的来源，推测是 **1** 的烯丙醇羟基和精制溶剂乙醇发生醚化反应生成的。

本研究以 **1** 为原料，在乙醇中经浓硫酸催化脱水反应，得有关物质 C，具体如图 5 所示。收率 59.2%，纯度 99.79%。

有关物质 D 则是由于市售起始物料 **3** 中含有约 0.4% 的杂质 3- 甲基 -2- 戊酮（**7**）。该杂质含甲基酮结构，同样能够参与羟醛缩合、还原反应，从而转化为有关物质 D。

本研究以 **2** 和 **7** 为原料，在乙醇水溶液中通过碱催化羟醛缩合反应，得 4- 甲基 -1-［(3,4- 亚甲二氧基）苯基］-1- 己烯 -3- 酮（**8**）；**8** 在甲醇中经硼氢化钠还原，得有关物质 D，具体如图 6 所示。总收率 24.8%（以 **2** 计），纯度 99.94%。

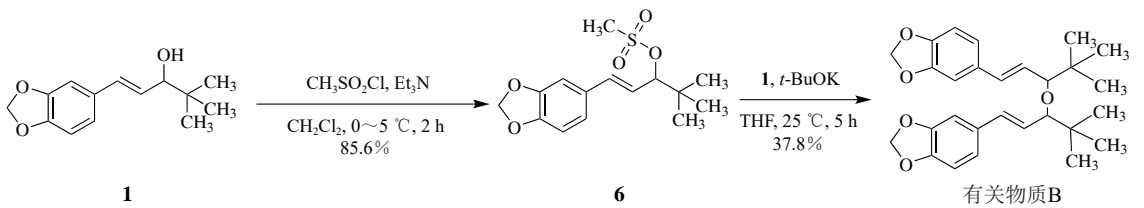


图 4 有关物质 B 的合成路线

Fig.4 Synthetic Route of Related Substance B

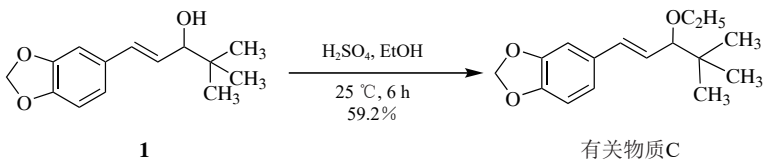


图 5 有关物质 C 的合成路线

Fig.5 Synthetic Route of Related Substance C

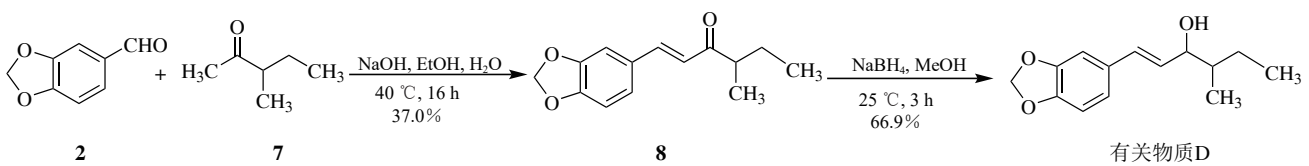


图 6 有关物质 D 的合成路线

Fig.6 Synthetic Route of Related Substance D

上述 4 种有关物质的合成反应步骤短、条件温和，且产物纯度较高，可为 **1** 的生产控制和质量标准提供参考。

实验部分

(*Z*)-4,4- 二甲基 -1-[(3,4- 亚甲二氧基) 苯基]-1- 戊烯 -3- 醇（有关物质 A）

将化合物 **4**(10.0 g，43 mmol，参考文献[6] 自制）和甲醇 (400 mL) 加至 500 mL 石英玻璃反应瓶中，搅拌至溶清。将反应液置光照稳定性试验箱中，在 25 ℃经紫外光照射 48 h（紫外波长范围为 320 ～ 400 nm，近紫外能量不低于 200 W·h·m^{-2})。将反应液于 40 ℃旋蒸至干，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和正己烷（体积比 1 ∶ 10)］分离、纯化，得浅黄色固体 **5**(3.8 g，38.0%）。直接用于下一步反应。

将化合物 **5**(3.8 g，16 mmol) 和甲醇 (40 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，搅拌溶清，控温于 0 ～ 5 ℃分批加入硼氢化钠 (0.6 g，16 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，升至 25 ℃，继续搅拌反应 3 h。滴加纯化水 (40 mL)，反应液中有固体析出，继续搅拌 1 h。抽滤，滤饼用 60%乙醇 (20 mL) 加热至 70 ℃溶解后，于 0 ～ 5 ℃静置析晶。抽滤，滤饼于 40 ℃减压干燥，得类白色固体 (3.4 g，88.7%)，即有关物质 A。mp 67.5 ～ 70 ℃。纯度 98.75%［HPLC 归一化法：色谱柱 C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇、水和乙腈（体积比 35 ∶ 25 ∶ 30)，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 268 nm；流速 1.0 mL/min。与 **1** 的相对保留时间为 0.92］。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.01(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.89(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.86(dd, *J*=7.8、1.2 Hz, 1H), 6.44(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.01(s, 2H), 5.62(dd, *J*=12.0、10.2 Hz, 1H), 4.76(d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.98(dd, *J*=10.2、5.4 Hz, 1H), 0.82(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 147.07, 146.02, 131.33, 130.86, 130.18, 122.38, 108.70, 108.04, 100.83, 72.71, 34.79, 25.50；ESI-MS(*m/z*): 233.12[M－H]$^-$。

双［(*E*)-4,4- 二甲基 -1-(3,4- 亚甲二氧基) 苯基 -1- 戊烯 -3- 基］醚（有关物质 B）

将化合物 **1**(10 g，43 mmol，参考文献[6] 自制）和二氯甲烷 (150 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌溶清，加入三乙胺 (5.2 g，52 mmol)。控温于 0 ～ 5 ℃，滴加甲基磺酰氯 (5.4 g，47 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）的二氯甲烷 (50 mL) 溶液。滴毕，保温于 0 ～ 5 ℃反应 2 h。加入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL)，室温搅拌 1 h。静置分层，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于 40 ℃旋蒸至干，得黄色固体 **6**(11.5 g，85.6%)。直接用于下一步反应。

将化合物 **1**(8.0 g，34 mmol) 和四氢呋喃 (80 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，搅拌溶清。室温，加入叔丁醇钾 (3.8 g，34 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，继续搅拌 1 h。控温于 0 ～ 10 ℃，滴加化合物 **6**(11.5 g，37 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液，升至 25 ℃，继续搅拌反应 5 h。反应液过滤，滤液于 60 ℃旋蒸至干。剩余物用无水乙醇 (100 mL/ 次）重结晶 2 次，滤饼于 50 ℃减压干燥，得白色固体 (5.8 g，37.8%)，即有关物质 B。mp 125 ～ 128 ℃。纯度 99.88%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 2.27)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.12(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.90(dd, *J*=7.8、1.2 Hz,1H), 6.88(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.38(d, *J*=16.2 Hz, 1H), 6.01(s, 2H), 5.95(dd, *J*=16.2、9.0 Hz, 1H), 3.41(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 0.89(s, 9H)；^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 148.26, 147.32, 133.51, 131.48, 126.26, 121.49, 108.75, 106.05, 101.47, 83.88, 35.26, 26.69；ESI-MS(*m/z*): 451.31[M+H]$^+$。

(*E*)-4,4- 二甲基 -1-[(3,4- 亚甲二氧基) 苯基]-3- 乙氧基 -1- 戊烯（有关物质 C）

将化合物 **1**(8.0 g，34 mmol) 和无水乙醇 (120 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，降至 0 ℃，搅拌下缓慢滴加浓硫酸 (1 mL，18 mmol)，升至 25 ℃，继续搅拌反应 6 h。加入纯化水 (120 mL)，搅拌 30 min，反应瓶底有油状物析出。静置分层，倾出上层清液，瓶底油状物用无水乙醇 (50 mL) 搅拌溶解，加入纯化水 (50 mL)，再搅拌 1 h。静置分层，再次倾出上层清液，瓶底油状物用二氯甲烷 (100 mL) 溶解，再用纯化水 (50 mL×2) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于 40 ℃旋蒸至干，得淡黄色黏稠油状物 (5.3 g，59.2%)，即有关物质 C。纯度 99.79%（HPLC 归

一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 1.67）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.14（d, *J*= 1.2 Hz, 1H）, 6.88（dd, *J*=7.8、1.2 Hz, 1H）, 6.84（d, *J*=7.8 Hz, 1H）, 6.42（d, *J*=16.2 Hz, 1H）, 6.02（dd, *J*=16.2、8.4 Hz, 1H）, 6.00（s, 2H）, 3.46 ～ 3.51（m, 1H）, 3.34（d, *J*=8.4 Hz, 1H）, 3.21 ～ 3.26（m, 1H）, 1.10（t, 3H）, 0.88（s, 9H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 148.22, 147.23, 132.69, 131.46, 126.54, 121.53, 108.63, 106.04, 101.42, 88.26, 63.91, 35.15, 26.52, 15.65；ESI-MS（*m*/*z*）: 263.13［M+H］$^{+}$。

（*E*）-4- 甲基 -1-［（3,4- 亚甲二氧基）苯基］-1- 己烯 -3- 醇（有关物质 D）

将化合物 **2**（15.0 g，100 mmol，江西科美香料有限公司）、化合物 **7**（10.0 g，100 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）和乙醇（100 mL）加至 250 mL 反应瓶中，搅拌溶清。控温于 10 ～ 20 ℃，滴加氢氧化钠（4.0 g，100 mmol）的水溶液（80 mL），升至 40 ℃，继续搅拌反应 16 h，反应液中逐渐析出固体。降至 15 ℃，继续搅拌 1 h。反应液抽滤，滤饼用 80％乙醇（50 mL）加热溶解，室温静置析晶后抽滤，滤饼用 80％乙醇（10 mL）洗涤，于 40 ℃减压干燥，得浅黄色晶体 **8**（8.6 g，37.0％）。

将化合物 **8**（8.6 g，37 mmol）和甲醇（120 mL）加至 250 mL 反应瓶中，搅拌溶清，控温于 0 ～ 5 ℃分批加入硼氢化钠（1.4 g，37 mmol），升至 25 ℃，继续搅拌反应 3 h。滴加纯化水（120 mL），反应液中有固体析出，继续搅拌 1 h。反应液抽滤，滤饼用 60％乙醇（40 mL）加热溶解，于 0 ～ 5 ℃静置析晶后抽滤，所得滤饼于 40 ℃减压干燥，得白色固体（5.8 g，66.9％），即有关物质 D。mp 57 ～ 60 ℃。纯度 99.94％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 0.86）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.08（s, 1H）, 6.85（br s, 2H）, 6.41（d, *J*=15.6 Hz, 1H）, 6.09 ～ 6.15（m, 1H）, 6.00（s, 2H）, 4.72（dd, *J*=22.8, 4.8 Hz, 1H）, 3.90 ～ 3.97（m, 1H）, 1.39 ～ 1.55（m, 2H）, 1.04 ～ 1.13（m, 1H）, 0.82 ～ 0.88（m, 6H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 148.23, 146.88, 131.78, 130.99, 129.26, 120.98, 108.56, 105.76, 101.32, 75.34, 40.95, 25.60, 14.99, 12.12；ESI-MS（*m*/*z*）: 235.10［M+H］$^{+}$。

参考文献：

［1］ QUILICHINI P P, CHIRON C, BEN-ARI Y, *et al*. Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA（A）receptor channels［J］. *Epilepsia*, 2010, **47**(4): 704-716.

［2］ YAMADA M, SUZUKI K, MATSUI D, *et al*. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with dravet syndrome: interim report of a post-marketing surveillance study in Japan［J］. *Epilepsy Res*, 2021, **170**: 106535.

［3］ 刘漫漫，王纪文. 司替戊醇用于儿童难治性癫痫的安全性与有效性研究进展［J］. 药学前沿，2025, **29**(2): 355-360.

［4］ VALLET F M J. 1-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pent-1-en-3-ol: US, 3910959A［P］. 1975-10-07.

［5］ S ALMUTAIRI M, LEENARAJ D R, GHABBOUR H A, *et al*. Spectroscopic identification, structural features, hirshfeld surface analysis and molecular docking studies on stiripentol: an orphan antiepileptic drug［J］. *J Mol Struct*, 2019, **1180**: 110-118.

［6］ 赵 杰，张 恺，华 原，等. 司替戊醇的合成［J］. 中国医药工业杂志，2013, **44**(8): 747-748.

［7］ 杜玉明，张 恺，方 瑜. 一种司替戊醇的制备方法：中国，102391242B［P］. 2013-05-08.

［8］ 孙立杰，吕金伟，崔成龙，等. 司替戊醇中间体杂质和司替戊醇杂质的合成方法和应用：中国，111943928B［P］. 2021-05-14.

［9］ 日本医药品和医疗器械管理局. Diacomit®（stiripentol）IF 文件［EB/OL］.（2023-12-15）［2025-04-11］. https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/780009_1139011M1028_1_000_1F.pdf.