



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104447432 B

(45)授权公告日 2018.01.26

(21)申请号 201410668697.X

C07C 303/22(2006.01)

(22)申请日 2014.11.21

A61P 1/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 陆悠玲

申请公布号 CN 104447432 A

(43)申请公布日 2015.03.25

(73)专利权人 珠海亿邦制药股份有限公司

地址 519041 广东省珠海市金湾区三灶金
海岸大道东9号

专利权人 宜邦国创药物研究院(北京)有限
公司

(72)发明人 张在富 吴浩山 许馨文

(51)Int.Cl.

C07C 309/58(2006.01)

C07C 303/44(2006.01)

C07C 303/32(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种新的磺化去氢松香酸铋的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种磺化去氢松香酸铋的制备方法,该方法的特征包括用特定浓度的乙醇溶解磺化去氢松香酸,使磺化去氢松香酸和铋反应后所得产物的摩尔比为1:1。该方法操作简单、所得磺化去氢松香酸铋完全符合质量标准的要求、可适用于工业化生产。

1. 一种磺化去氢松香酸铋盐的制备方法,其特征在于,其制备方法如下:

1) 去氢松香酸的磺化:

取500ml浓硫酸加入1L三口瓶中,将硫酸冷却到 -10°C ,慢慢加入去氢松香酸100g,维持 $-10^{\circ}\text{C}\sim-5^{\circ}\text{C}$ 1小时,然后将反应液滴加到1.2Kg碎冰中,滴毕,冰全部溶解后,抽滤,用120ml冷水淋洗滤饼;

将滤饼加入800ml水中打浆2小时,然后抽滤;

将打浆后的滤饼加入800ml水中,加热至沸腾,固体全溶后,降温,水温降至 $0^{\circ}\text{C}\sim5^{\circ}\text{C}$,析出大量固体,过滤,滤饼 40°C 鼓风干燥20小时,得磺化去氢松香酸粗品94.4g;

2) 磺化去氢松香酸铋盐的精制:将94.4g粗磺化去氢松香酸加入到660ml乙酸乙酯中加热至回流,全溶后,冷却,加入5ml水,很快有大量固体析出,冷至 $0^{\circ}\text{C}\sim-10^{\circ}\text{C}$,抽滤,得90g湿滤饼,将湿滤饼加入到265ml乙酸乙酯中,加热至回流全溶,加入2g活性炭、2g硅藻土脱色,过滤,滤液冷至 $0^{\circ}\text{C}\sim-10^{\circ}\text{C}$,析出大量固体,抽滤,少量冷乙酸乙酯淋洗滤饼,所得滤饼 40°C 真空干燥12小时,得类白色固体28.2g;

将31.19g五水硝酸铋溶于282ml甘油:水=1:3的混合溶剂中,全溶后,过滤,再将28.2g磺化去氢松香酸溶解到282ml 60%的乙醇中,全溶后,将硝酸铋的甘油水溶液滴入其中,反应30min,过滤,再用纯水3.4L*3次打浆,滤饼 60°C 真空干燥24小时,得类白色固体。

一种新的磺化去氢松香酸铋的制备方法

技术领域

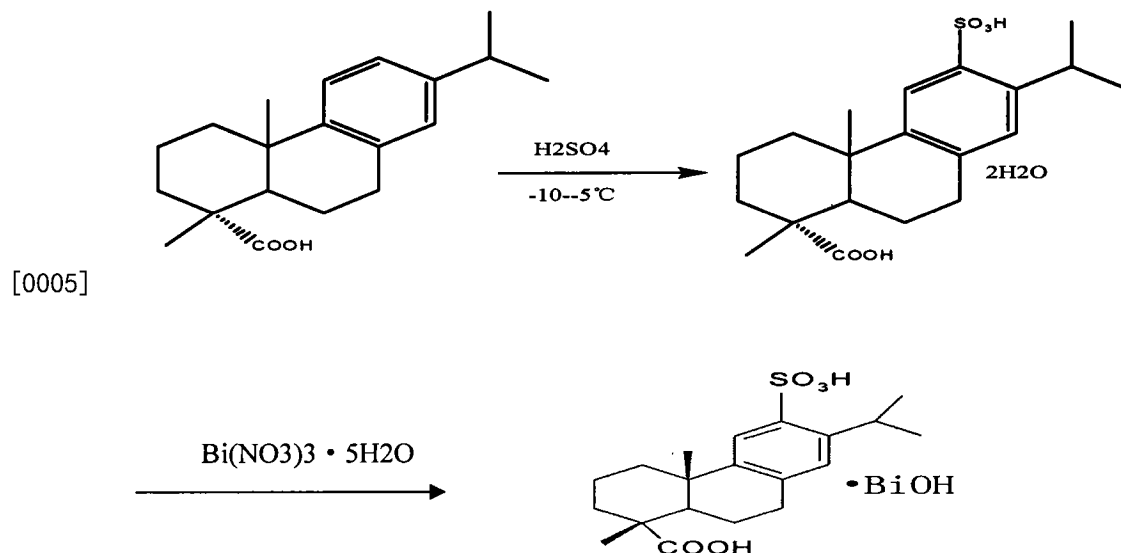
[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种可用于治疗消化道溃疡、急慢性胃炎及糜烂性胃炎药物的制备方法。

背景技术

[0002] 消化性胃溃疡是由于胃酸、胃蛋白酶的消化作用引起的溃疡性疾病,多发于胃和十二指肠,该类疾病容易反复发作,容易引起癌变。常用治疗药物有抗酸剂碳酸氢钠、磷酸铝,抗胃酸分泌药物泌素、西咪替丁、雷尼替丁,胃粘膜保护剂硫糖铝、复方次硝酸铋、替普瑞酮,促动力药甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙必利等。抗酸剂使用过多,容易引起胃酸过少,从而明显降低胃蛋白酶的消化活性,引起消化不良;胃粘膜保护剂如生胃酮可引起水肿、血压升高等症状,而一些促动力药如甲氧氯普胺引起中枢的不良反应较大。目前治疗消化性胃溃疡的首选药物就是抗胃酸分泌药物,常用抗胃酸分泌药物西咪替丁会引起心脏传导阻滞等副作用。因此,急需研究开发新型的抗胃酸分泌药。

[0003] 本发明中涉及的磺化去氢松香酸盐早在80年代日本田边制药株式会社就对其进行了研究,发现这些化合物具有显著的胃粘膜保护、胃蛋白酶活性的抑制和抗胃酸分泌、无耐药性杀灭幽门螺旋杆菌的作用等,可用作消化溃疡以及各种胃炎的治疗药物。

[0004] 美国专利US7015343、中国专利01120289.0公开了磺化去氢松香酸铋的合成路线。磺化去氢松香酸铋现有的合成路线如下:



[0006] 中国专利:201410004745.5和201410004774.1进一步公开了磺化去氢松香酸铋的制备方法,但按照上述专利的工艺进行制备时发现,现有的工艺不是很稳定,有时生产出来的磺化去氢松香酸铋不符合质量标准,磺化去氢松香酸或铋的含量不在质量标准范围内。

发明内容

[0007] 本发明旨在提供一种重现性好、工艺稳定的磺化去氢松香铋的制备工艺,以便丰

富现有技术。

[0008] 本发明的技术方案如下：

[0009] (1) 去氢松香酸的磺化

[0010] 将所得去氢松香加入预先冷却的浓硫酸中反应，然后将反应液滴加到碎冰中，待冰全溶后抽滤，用水淋滤饼，将滤饼加入水中打浆，抽滤，将打浆后的滤饼加入水中，加热沸腾，全溶后降温析晶，过滤，滤饼鼓风干燥，得磺化去氢松香酸粗品。

[0011] 精制方法：将磺化去氢松香酸粗品加入到6~9倍量(重量体积比)的乙酸乙酯中，加热至回流，全溶后，冷却，加入水，待大量固体析出后冷却，抽滤，得湿滤饼。将湿滤饼加入到2~4倍量的乙酸乙酯中，加热至回流全溶，加入活性炭、硅藻土脱色，过滤，滤液冷却，析出大量固体，抽滤，少量冷乙酸乙酯淋洗滤饼，所得滤饼真空干燥，得类白色的磺化去氢松香酸。

[0012] 进一步优选：取浓硫酸加入反应釜中，将硫酸冷却到-10℃，慢慢加入去氢松香酸，维持-10℃~-5℃反应0.5~3小时。然后将反应液滴加到碎冰中，滴毕，冰全部溶解后，抽滤，用冷水淋洗滤饼。

[0013] 将滤饼加入水中打浆，然后抽滤。

[0014] 将打浆后的滤饼加入水中，加热至沸腾，固体全溶后，降温，析出大量固体后过滤，滤饼鼓风干燥，得磺化去氢松香酸粗品。

[0015] 精制方法：将磺化去氢松香酸粗品加入到7~8倍量乙酸乙酯中，加热至回流，全溶后，冷却，加入水，待大量固体析出后冷却至0℃~-10℃，抽滤，得湿滤饼。将湿滤饼加(湿滤饼中含有40%~60%的乙酸乙酯)入到3~4倍量乙酸乙酯中，加热至回流全溶，加入活性炭、硅藻土脱色，过滤，滤液冷却0℃~-10℃，析出大量固体，抽滤，少量冷乙酸乙酯淋洗滤饼，所得滤饼真空干燥，得类白色的磺化去氢松香酸。

[0016] (2) 磺化去氢松香酸铋的制备

[0017] 将五水硝酸铋溶于8~12倍量(重量体积比)的甘油：水=1:3的混合溶剂中，全溶后，过滤，再将磺化去氢松香酸溶解到8~12倍量(重量体积比)55%~75%的乙醇中，全溶后，将硝酸铋的甘油水溶液滴入其中反应，过滤，再用纯水打浆，滤饼真空干燥，磺化去氢松香酸铋。

[0018] 进一步优选：将五水硝酸铋溶于10倍量(重量体积比)的甘油：水=1:3的混合溶剂中，全溶后，过滤，再将磺化去氢松香酸溶解到10倍量(重量体积比)60%的乙醇中，全溶后，将硝酸铋的甘油水溶液滴入其中，反应30min，过滤，再用纯水3.4L*3次打浆，滤饼60℃真空干燥24小时，得磺化去氢松香酸铋。

[0019] 现有技术中去氢松香酸的磺化过程中热溶后热过滤，本发明人发现热溶后热过滤方法只能部分去除油状物和杂质，产品的质量有时不能达到质量标准，且浓硫酸的热过滤对仪器的要求高，易消耗仪器。本发明去氢松香酸的磺化过程中热溶后不热过滤，热溶后采用降温结晶，并且经过多次乙酸乙酯的重结晶，使结晶产品几乎不含油状物，质量均能保证合格，增加了工艺的稳定性。

[0020] 现有技术中，磺化去氢松香酸铋的制备过程中溶解磺化去氢松香酸的溶剂使用的是75%的乙醇，量为磺化去氢松香酸的1.97倍体积，溶解五水硝酸铋的溶剂甘油水的量为五水硝酸铋的12.12倍体积。本发明溶解磺化去氢松香酸的溶剂使用的是60%的乙醇，量为

磺化去氢松香酸的10倍体积,溶剂甘油水的量为五水硝酸铋10倍体积,优点为:乙醇量大,磺化去氢松香酸较低,物料转移过程中损失小,能够保证精确投料,使得产品的质量指标较为稳定,且反应体系大小正好,搅拌效果好,体系传质传热均匀。

[0021] 下面的实施例将对本发明作更具体的解释,但本发明并不仅仅局限于这些实施例,同样这些实施例也不以任何方式限制本发明。

[0022] 实施例1:-磺化去氢松香酸精制过程中乙酸乙酯用量的筛选

[0023] 将100g粗品磺化去氢松香酸分别加入到500ml、600ml、700ml、800ml、900ml、1000ml乙酸乙酯中,加热至回流,全溶后,冷却,加入5ml水,很快有大量固体析出,冷至0℃~-10℃,抽滤,得湿滤饼。将湿滤饼加入到3倍量的乙酸乙酯中,加热至回流全溶,加入2g活性炭、2g硅藻土脱色,过滤,滤液冷至0℃~10℃,析出大量固体,抽滤,少量冷乙酸乙酯淋洗滤饼,所得滤饼40℃真空干燥12小时,得类白色固体。

[0024] 表1-溶解磺化去氢松香酸粗品乙酸乙酯用量的筛选数据

[0025]

磺化去氢松香酸的投料量(g)	乙酸乙酯的用量(ml)	收率
100	500	反应体系流动性差,投料很困难
100	600	反应体系流动性差,投料困难
100	700	30%
100	800	28%
100	900	25%
100	1000	19%

[0026] 由表1可知,磺化去氢松香酸的精制过程中乙酸乙酯的量为磺化去氢松香酸的7~8倍时,反应体系流动性较好,且收率相对较高。

[0027] 实施例2:-磺化去氢松香酸铋的制备过程中乙醇浓度的筛选

[0028] 将31.19g五水硝酸铋溶于282ml甘油:水=1:3的混合溶剂中,全溶后,过滤,再将28.2g磺化去氢松香酸分别溶解到282ml30%、40%、50%、60%、70%、80%的乙醇中,全溶后,将硝酸铋的甘油水溶液滴入其中,反应30min,过滤,再用纯水3.4L*3次打浆,滤饼60℃真空干燥24小时,得类白色固体185g。

[0029] 表2-溶解磺化去氢松香酸乙醇浓度的筛选数据

[0030]

乙醇的浓度	所得产物中磺化去氢松香酸和铋的摩尔比	磺化去氢松香酸的含量 (60.5~67.5%)	铋的含量 (32.5~36%)	实验现象
30%	1.13:1	62.95%	31.83%	磺化去氢松香酸溶解时间较长,且滴入后迅速生成固体,最终形成凝胶状固体放料困难
40%	1.105:1	64.01%	31.82%	成盐后形成凝胶状固体放料困难
50%	1.07:1	63.43%	31.93%	成盐后形成凝胶状固体放料较困难
60%	1.0:1	62.69%	33.34%	成盐后反应体系流动性较好,放料比较容易,析出产物速度适中
70%	0.99:1	61.51%	32.54%	成盐时缓慢析出产物
80%	0.95:1	61.11%	34.02%	成盐时析出产物很慢

[0031] 注:磺化去氢松香酸铋的质量标准中要求磺化去氢松香酸铋的含量为60.5~67.5%,铋的含量为32.5~36%,摩尔比在1:1左右。

[0032] 由表2可知:30%~50%乙醇作为溶剂时,铋的含量低于质量标准的含量范围。溶剂为80%乙醇时,析晶缓慢,且固体太细,过滤困难。乙醇的浓度为60%~70%时,磺化去氢松香酸铋复合物中磺化去氢松香酸与铋的摩尔比为:1:1左右,磺化去氢松香酸和铋的含量都在质量标准范围内,且析出凝胶状产物的速度适中,投料相对容易。加上对成本的考虑,故优选60%的乙醇作为溶解磺化去轻松香酸的溶剂。

[0033] 实施例3:

[0034] (1)取500ml浓硫酸加入1L三口瓶中,将硫酸冷却到-10℃,慢慢加入去氢松香酸100g,维持-10℃~-5℃1小时。然后将反应液滴加到1.2Kg碎冰中,滴毕,冰全部溶解后,抽滤,用120ml冷水淋洗滤饼。

[0035] 将滤饼加入800ml水中打浆2小时,然后抽滤。

[0036] 将打浆后的滤饼加入800ml水中,加热至沸腾,固体全溶后,降温,水温降至0℃~5℃,析出大量固体,过滤,滤饼40℃鼓风干燥20小时,得磺化去氢松香酸粗品94.4g。

[0037] 精制方法:将94.4g粗磺化去氢松香酸加入到660ml乙酸乙酯中,加热至回流,全溶后,冷却,加入5ml水,很快有大量固体析出,冷至0℃~-10℃,抽滤,得90g湿滤饼。将湿滤饼加入到265ml乙酸乙酯中,加热至回流全溶,加入2g活性炭、2g硅藻土脱色,过滤,滤液冷至0℃~-10℃,析出大量固体,抽滤,少量冷乙酸乙酯淋洗滤饼,所得滤饼40℃真空干燥12小时,得类白色固体28.2g。

[0038] (2)将31.19g五水硝酸铋溶于282ml甘油:水=1:3的混合溶剂中,全溶后,过滤,再将28.2g磺化去氢松香酸溶解到282ml60%的乙醇中,全溶后,将硝酸铋的甘油水溶液滴入其中,反应30min,过滤,再用纯水3.4L*3次打浆,滤饼60℃真空干燥24小时,得类白色固体185g。

[0039] 对比例1:

[0040] (1) 取15L浓硫酸加入20L反应釜中,将硫酸冷却到-10℃,慢慢加入去氢松香酸3Kg,维持-10℃~-5℃1.5小时。然后将反应液滴加到36Kg碎冰中,滴毕,冰全部溶解后,离心,用6L冷水淋洗滤饼。

[0041] 将滤饼加入45L沸水中,全溶后,加入300g活性炭和500g硅藻土,回流10分钟,过滤,除去硅藻土和活性炭,收集滤液降温,水温降至0℃~5℃,析出大量固体,过滤,滤饼40℃鼓风干燥48小时,得磺化去氢松香酸粗品1.9Kg。

[0042] 精制方法:将1.9Kg粗品磺化去氢松香酸加入19L乙酸乙酯中,加热至回流,全溶后,热过滤,滤液冷至0℃~5℃析晶,离心,1L冷乙酸乙酯淋洗滤饼,所得滤饼40℃真空干燥12小时,得类白色固体1.44Kg。

[0043] (2) 将1.654kg五水硝酸铋溶于20L甘油:水=1:3的混合溶剂中,全溶后,过滤,再将1.44kg磺化去氢松香酸溶解到2.8L75%的乙醇中,全溶后,滴入硝酸铋的甘油水溶液中,反应30min,离心,再用纯水25L*3次打浆,滤饼60℃真空干燥24小时,得类白色固体1.6kg。

[0044] 表3-对比例1和实施例3的比较

[0045]

	对比例1	实施例3
热过滤	热过滤, 去除部分油状物	不过滤, 直接降温析晶
乙酸乙酯重结晶次数	1次	2次
溶解磺化去氢松香酸的溶剂	75%	60%
溶解磺化去氢松香酸溶剂量	75%乙醇2倍体积、甘油水约15倍体积	60%乙醇10倍体积、甘油水约10倍体积
优缺点	1.热过滤只能去除部分油状物,不能解决根本问题,热过滤对设备要求很高; 2.1次结晶偶尔会出现产品不合格现象,工艺不太稳定;乙醇量少, 3.磺化去氢松香酸浓度太高,物料转移过程中造成物料损失,使投料量不够精确,使得产品的质量指标不够稳定; 4.甘油用量大,成本较高	1.热溶后不过滤,直接降温析晶,这样对设备没有过多要求; 2.其两次重结晶产品质量均能保证合格,增加了工艺的稳定性; 3.醇量大,磺化去氢松香酸较低,物料转移过程中物料损失小,能够做到精确投料,使得产品的质量指标较为稳定; 4.降低甘油用量,降低成本。