



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107573330 A

(43)申请公布日 2018.01.12

(21)申请号 201710939134.3

(22)申请日 2017.09.30

(71)申请人 河北中医学院

地址 050000 河北省石家庄市鹿泉经济开发
区杏苑路3号

申请人 北京珙默兹医药科技有限公司

(72)发明人 刘兴超 徐向奎 李春花 张凯
楚立

(74)专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所
有限公司 13112

代理人 苏艳肃

(51)Int. Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 213/86(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图1页

(54)发明名称

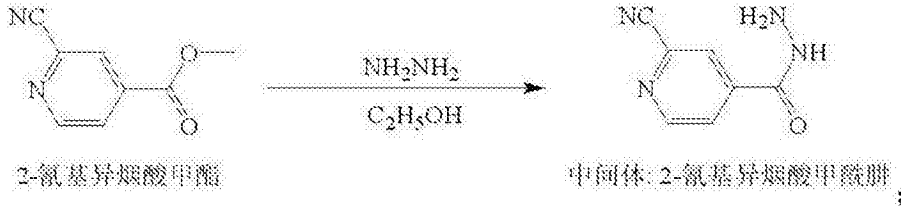
一种托匹司他的制备方法

(57)摘要

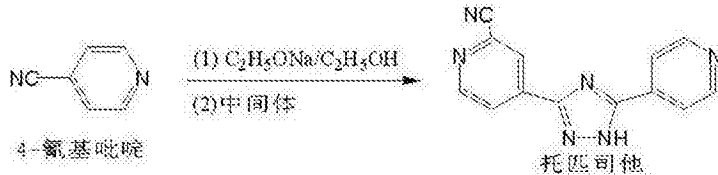
本发明提供了一种托匹司他的制备方法,包括以2-氰基异烟酸甲酯为原料,于-10℃~20℃下经肼解得到中间体;中间体与4-氰基吡啶在乙醇钠、pH=4~6下反应即可得到托匹司他。本发明以2-氰基异烟酸甲酯为起始原料,经低温下与水合肼缩合反应制备得到中间体,中间体与4-氰基吡啶在乙醇钠、酸性条件下缩合、合环,制备得到托匹司他,原料易得,反应条件温和易控,反应过程中不使用毒性较强的试剂,且释放的毒性物质少,副反应产物较少,反应安全性高,污染小,所得产品纯度高,适于工业化生产。

1. 一种托匹司他的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 以2-氰基异烟酸甲酯为原料,于 $-10^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$ 下经肼解得到中间体,反应式如下:



(2) 中间体与4-氰基吡啶在乙醇钠作用下反应即可得到托匹司他,反应式如下:



2. 根据权利要求1所述的托匹司他的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,2-氰基异烟酸甲酯与水合肼发生肼解反应,经后处理即可得到中间体。

3. 根据权利要求2所述的托匹司他的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,2-氰基异烟酸甲酯与水合肼的摩尔比为1:2~4。

4. 根据权利要求3所述的托匹司他的制备方法,其特征在于,2-氰基异烟酸甲酯与水合肼的摩尔比为1:3。

5. 根据权利要求2所述的托匹司他的制备方法,其特征在于,所述后处理过程包括:反应停止后,离心分离,收集滤饼,用乙醇洗涤后甩干;然后向滤饼中加入二氯甲烷,在搅拌条件下加入体积浓度为5%~15%的盐酸水溶液,分液待用;调节水相的pH值至6~7,用乙酸乙酯萃取,干燥后减压浓缩,将所得固体真空干燥后即可得到中间体。

6. 根据权利要求1所述的托匹司他的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,中间体与4-氰基吡啶的反应溶液 $\text{pH}=4\sim6$ 。

7. 根据权利要求6所述的托匹司他的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,采用乙酸水溶液调节反应溶液的pH值。

一种托匹司他的制备方法

技术领域

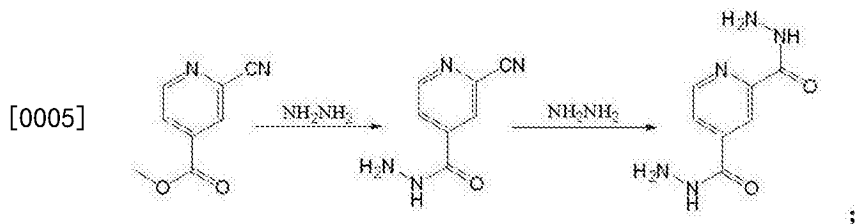
[0001] 本发明涉及一种医药原料的制备方法,具体地说是涉及一种托匹司他的制备方法。

背景技术

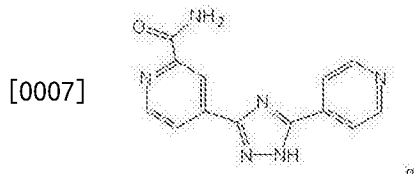
[0002] 如今,痛风和高尿酸血症在我国的发病率逐年升高,已经由罕见病变为常见病,越来越多的患者深受病痛的折磨。目前临床主要用药为别嘌醇,但要达到理想的药用治疗效果,需要很大的用药剂量,而由此带来的药物蓄积也会引发很多不良反应甚至致命。

[0003] 托匹司他由日本富士药品株式会社研发并于2013年在日本获批上市,托匹司他对痛风有显著治疗作用,并且它的耐受性好、不良反应小,因此开发一条合成操作简单、总收率高、产品纯度好的工艺路线合成该原料药具有非常重要的意义。

[0004] 在现有的合成工艺路线中,以2-氰基异烟酸甲酯制备2-氰基异烟酰肼,再以2-氰基异烟酰肼为中间体制备托匹司他是一条理想的工艺路线。路线中相关工艺比较可行,且条件温和,反应操作简单,易于控制。然而,在2-氰基异烟酸甲酯与水合肼的反应制备2-氰基异烟酰肼的过程中,可能会发生下述副反应:



[0006] 同时,在以2-氰基异烟酰肼为中间体制备托匹司他的过程中,也可能会发生副反应,产生如下副产物:



[0008] 这些副反应的发生均会使得中间体及托匹司他产品的收率较低,且产品中含有副产物,纯度较差。此外,在反应过程中通常采用甲醇等物质,存在较大的安全隐患。

[0009] 通过上述步骤所得到的托匹司他为粗品,需要对其进行精制,提高托匹司他的纯度。现有精制工艺通常是托匹司他粗品先与对甲苯磺酸成盐,形成托匹司他对甲苯磺酸盐,再经脱盐得到托匹司他成品。采用现有精制工艺所得到的托匹司他成品中可能会残留对甲苯磺酸,而且所得成品的质量和收率均有待提高。

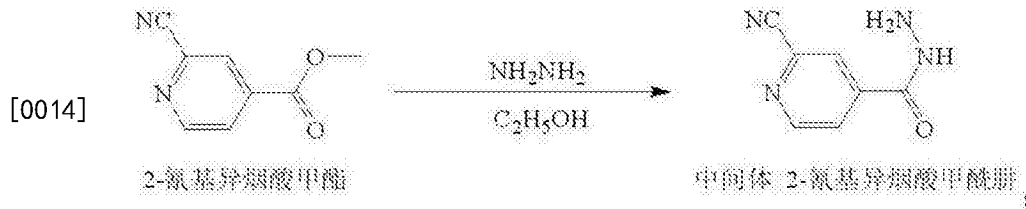
发明内容

[0010] 本发明的目的就是提供一种托匹司他的制备方法,以解决现有托匹司他合成过程安全性差,收率较低、副产物多的问题。

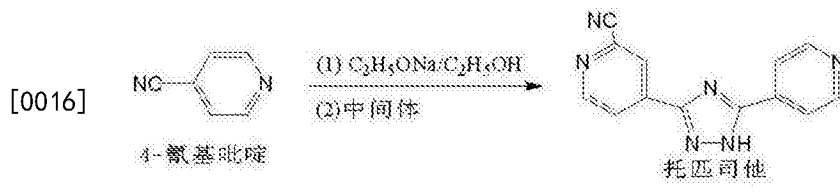
[0011] 本发明的目的是这样实现的：

[0012] 一种托匹司他的制备方法，包括如下步骤：

[0013] (1) 以2-氰基异烟酸甲酯为原料，于 $-10^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$ 下经肼解得到中间体，反应式如下：



[0015] (2) 中间体与4-氰基吡啶在乙醇钠作用下反应即可得到托匹司他，反应式如下：



[0017] 步骤(1)中，2-氰基异烟酸甲酯与水合肼发生肼解反应，经后处理即可得到中间体。

[0018] 2-氰基异烟酸甲酯与水合肼的摩尔比为1:2~4。优选地，2-氰基异烟酸甲酯与水合肼的摩尔比为1:3。

[0019] 所述后处理过程包括：反应停止后，离心分离，收集滤饼，用乙醇洗涤后甩干；然后向滤饼中加入二氯甲烷，在搅拌条件下加入体积浓度为5%~15%的盐酸水溶液，分液待用；调节水相的pH值至6~7，用乙酸乙酯萃取，干燥后减压浓缩，将所得固体真空干燥后即可得到中间体。

[0020] 步骤(2)中，中间体与4-氰基吡啶的反应溶液pH=4~6。

[0021] 步骤(2)中，采用乙酸水溶液作为酸性试剂调节反应溶液的pH值。

[0022] 本发明以2-氰基异烟酸甲酯为起始原料，经低温下与水合肼缩合反应制备得到中间体，中间体与4-氰基吡啶在乙醇钠、酸性条件下缩合、合环，制备得到托匹司他粗品，并以50%的1,4-二氧六环水溶液作为溶剂，对所得到的托匹司他粗品进行成盐、重结晶及脱盐，从而得到收率、纯度均较高的托匹司他成品。

[0023] 本发明反应原料易得，反应条件温和易控，反应过程中不使用毒性较强的试剂，且释放的毒性物质少，副反应产物较少，反应安全性高，污染少，所得产品纯度高，生产成本低，适于工业化生产。

附图说明

[0024] 图1是实施例1所得中间体的核磁氢谱图。

[0025] 图2是实施例1所得中间体的核质谱图。

具体实施方式

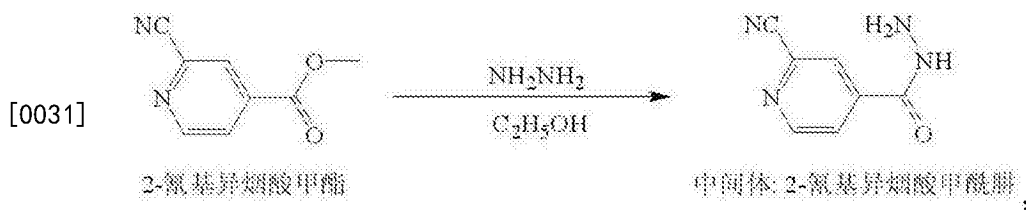
[0026] 下面结合实施例对本发明做进一步的阐述，下述实施例仅作为说明，并不以任何方式限制本发明的保护范围。

[0027] 实施例中所用试剂均为分析纯或化学纯,且均可市购或通过本领域普通技术人员熟知的方法制备。下述实施例均实现了本发明的目的。

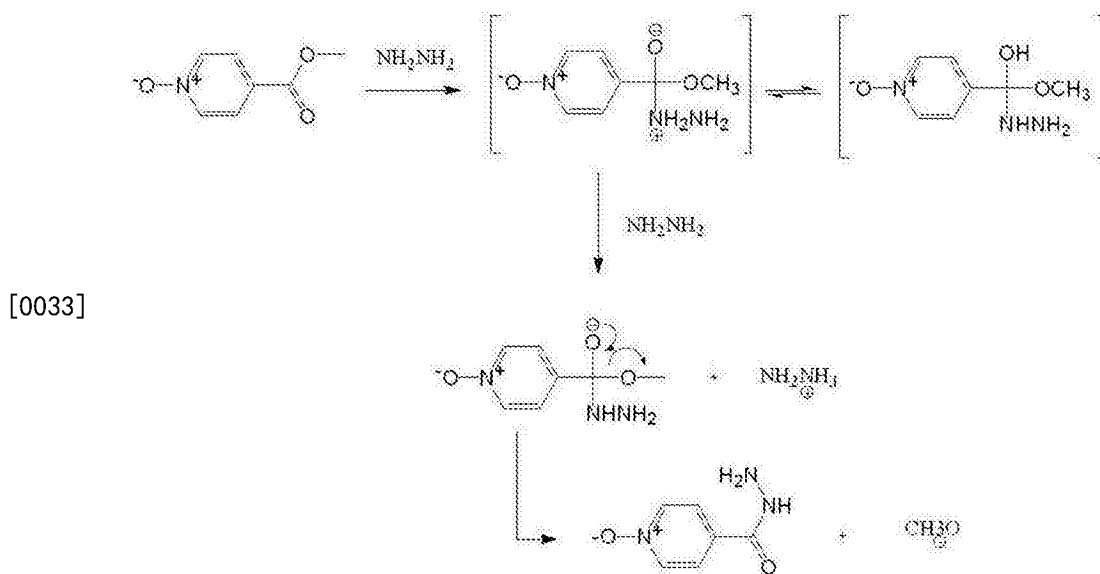
[0028] 实施例1

[0029] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至-15℃,搅拌下开始滴加水合肼21.6g,滴加过程中控温约-15℃,约30min滴完,滴加完毕控温-15℃搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩(<-0.9MPa),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥(<-0.9MPa,60℃,8h),得到16.9g中间体,收率为84.3%,其中中间体的HPLC纯度为98.8%,原料的峰面积归一化百分比为0.8%,副反应产物原料的峰面积归一化百分比为0.4%。

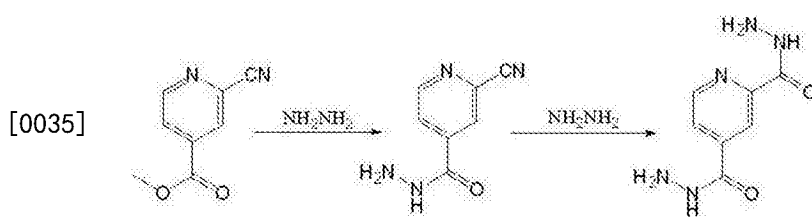
[0030] 反应化学式如下:



[0032] 可能的反应机理如下:



[0034] 可能发生的第一副反应为:



[0036] 对所得到的中间体进行表征,所得到的核磁氢谱图、核质谱图如图1、2所示,其H1-

NMR数据为:

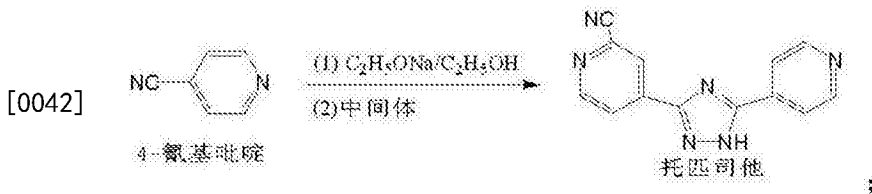
[0037] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :4.79 (2H) ,8.04-8.06 (d, 1H) ,8.31 (s, 1H) ,8.89-8.90 (d, 1H) ,10.27 (1H) 。

[0038] 从谱图及数据中可以看出,中间体与2-氰基异烟酸甲酰肼的化学结构一致,中间体的质谱图所显示分子离子峰也与其分子量一致,因此中间体产物的化学结构与目标化合物2-氰基异烟酸甲酰肼一致,即中间体为2-氰基异烟酸甲酰肼。

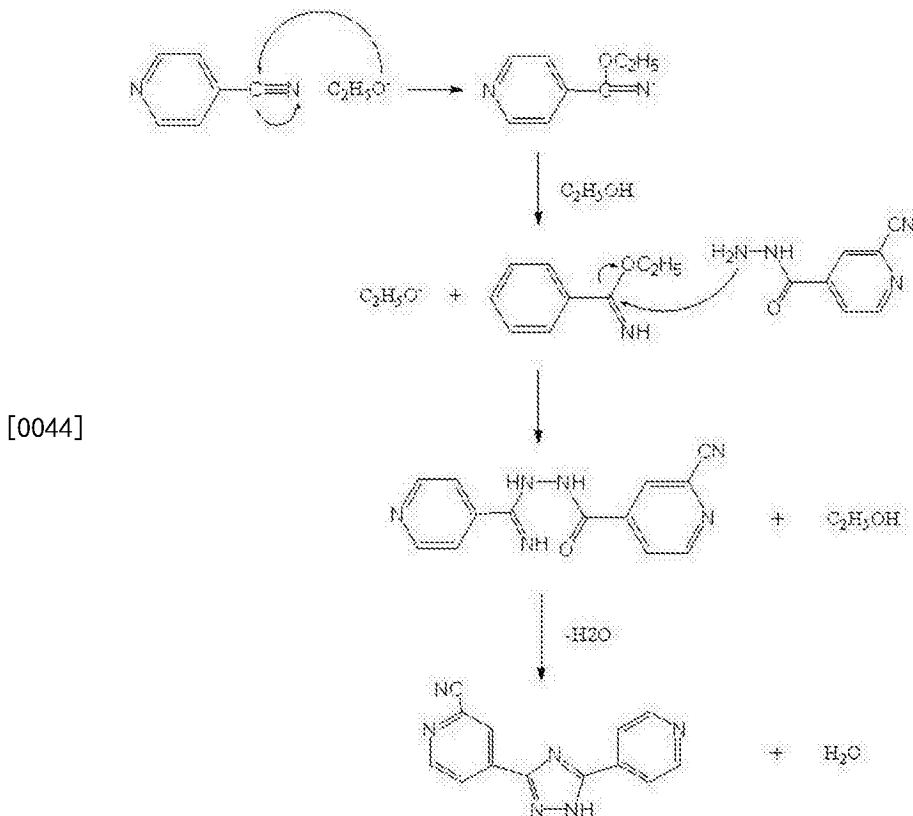
[0039] 实施例2

[0040] 将100ml无水乙醇投入500ml反应瓶中,加入切成薄片的钠,搅拌反应制备乙醇钠,钠完全反应完毕后继续搅拌1h,加入10.8g 4-氰基吡啶,控温25℃搅拌1h,加入乙酸水溶液,调节pH值至5.0,搅拌10min,加入14g实施例1所制备的中间体2-氰基异烟酸甲酰肼,启动油浴加热及循环,回流温度80℃,回流7h,HPLC监测,当采用峰面积归一化法得到的原料2-氰基异烟酸甲酰肼≤0.5%后,停止加热及循环,放出夹套中导热油,待降温至30℃以下,放料离心,滤饼用50ml乙醇淋洗两次。滤饼转移搪瓷烘盘中,减压干燥(80℃/≤-0.9MPa/8h),得固体18g,收率87.1%。

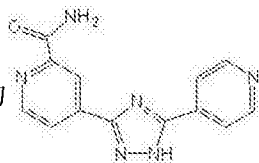
[0041] 化学反应式如下:



[0043] 可能的合成机理如下:



[0045] 可能产生的第二副产物为



[0046] 对比例1

[0047] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至10℃,搅拌下开始滴加水合肼21.6g,滴加过程中控温约10℃,约30min滴完,滴加完毕控温10℃搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩(<-0.9MPa),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥(<-0.9MPa,60℃,8h)。

[0048] 对比例2

[0049] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至-35℃,搅拌下开始滴加水合肼21.6g,滴加过程中控温约-35℃,约30min滴完,滴加完毕控温-35℃搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩(<-0.9MPa),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥(<-0.9MPa,60℃,8h)。

[0050] 分析对比例1、对比例2和实施例1所得到的反应产物,结果如表1所示:

[0051] 表1

实施例	反应温度	收率	中间体		
			HPLC 纯度	2-氰基异烟酸甲酯峰面积归一化百分比	第一副产物峰面积归一化百分比
[0052] 对比例 1	10℃	76.5%	93.5%	5.3%	1.2%
对比例 2	-35℃	82.2%	70.7%	29.0%	0.3%
实施例 1	-15℃	84.3%	98.8%	0.8%	0.4%

[0053] 实施例3

[0054] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至-15℃,搅拌下开始滴加水合肼14.4g,滴加过程中控温约-15℃,约30min滴完,滴加完毕控温-15℃搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,

干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩($<-0.9\text{MPa}$),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥($<-0.9\text{MPa}, 60^\circ\text{C}, 8\text{h}$),得到15.9g中间体,收率为79.3%。

[0055] 实施例4

[0056] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至 -15°C ,搅拌下开始滴加水合肼28.8g,滴加过程中控温约 -15°C ,约30min滴完,滴加完毕控温 -15°C 搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩($<-0.9\text{MPa}$),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥($<-0.9\text{MPa}, 60^\circ\text{C}, 8\text{h}$),得到16.6g中间体,收率为82.9%。

[0057] 实施例5

[0058] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至 -10°C ,搅拌下开始滴加水合肼21.6g,滴加过程中控温约 -10°C ,约30min滴完,滴加完毕控温 -10°C 搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩($<-0.9\text{MPa}$),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥($<-0.9\text{MPa}, 60^\circ\text{C}, 8\text{h}$),得到16.4g中间体,收率为83.2%。

[0059] 实施例6

[0060] 将2-氰基异烟酸甲酯20g、乙醇160ml加入玻璃反应瓶中,搅拌、降温至 -20°C ,搅拌下开始滴加水合肼21.6g,滴加过程中控温约 -20°C ,约30min滴完,滴加完毕控温 -20°C 搅拌反应2.5h,TLC监测反应终点后,停止反应,离心分离,收集滤饼,滤饼用50ml乙醇洗涤后甩干,将滤饼中加入50ml二氯甲烷,搅拌下加入260ml体积浓度为10%的盐酸水溶液,搅拌使固体全部溶解,分液,水相中加入120ml乙酸乙酯,搅拌下用KOH调节pH至6.5,搅拌10min后分液,收集有机相,重复上述萃取操作萃取4次,合并有机相,有机相中加入20g无水硫酸钠,干燥8h以上,过滤除去硫酸钠,母液55℃减压浓缩($<-0.9\text{MPa}$),得到的固体转移至真空干燥箱,减压干燥($<-0.9\text{MPa}, 60^\circ\text{C}, 8\text{h}$)。收率得到16.7g中间体,收率为85.0%。

[0061] 分析实施例3~6和实施例1所得到的反应产物,结果如表2所示:

[0062] 表2

[0063]

实施例	反应温度	水合肼与2-氰基异烟酸甲酯摩尔比	收率	中间体		
				HPLC 纯度	2-氰基异烟酸甲酯面积归一化百分比	第二副产物面积归一化百分比
实施例 3	-15℃	2.0	79.3%	98.6%	1.0%	0.4%
实施例 4	-15℃	4.0	82.9%	99.1%	0.4%	0.5%
实施例 1	-15℃	3.0	84.3%	98.8%	0.8%	0.4%
实施例 5	-10℃	3.0	83.2%	98.7%	0.8%	0.5%
实施例 6	-20℃	3.0	85.0%	99.1%	0.6%	0.3%

[0064] 对比例3

[0065] 将525mL无水乙醇投入反应瓶中,加入切成丝的4g钠,搅拌反应制备乙醇钠,钠完全反应完毕后继续搅拌30min,加入54g 4-氰基吡啶,控温25℃搅拌1h,加入70g 2-氰基异烟酸甲酰肼,启动油浴加热及循环,回流温度80℃,回流反应7h,停止加热,待降温至30℃以下,过滤,滤饼用乙醇淋洗两次。滤饼转移搪瓷烘盘中,80℃真空干燥8h,得干品。收率约62.4%,经检测HPLC纯度90.3%。

[0066] 对比例4

[0067] 将100ml无水乙醇投入500ml反应瓶中,加入切成薄片的钠,搅拌反应制备乙醇钠,钠完全反应完毕后继续搅拌1h,加入10.8g 4-氰基吡啶,控温25℃搅拌1h,加入乙酸水溶液调节pH值至7.0,搅拌10min,加入14g实施例1所制备的中间体2-氰基异烟酸甲酰肼,启动油浴加热及循环,回流温度80℃,回流7h,HPLC监测,原料2-氰基异烟酸甲酰肼 $\leq 0.5\%$ 后,停止加热及循环,放出夹套中导热油,待降温至30℃以下,放料离心,滤饼用50ml乙醇淋洗两次。滤饼转移搪瓷烘盘中,减压干燥(80℃/ < -0.9 MPa/8h)。

[0068] 对比例5

[0069] 将100ml无水乙醇投入500ml反应瓶中,加入切成薄片的钠,搅拌反应制备乙醇钠,钠完全反应完毕后继续搅拌1h,加入10.8g 4-氰基吡啶,控温25℃搅拌1h,加入乙酸水溶液调节pH值至2.0,搅拌10min,加入14g实施例1所制备的中间体2-氰基异烟酸甲酰肼,启动油浴加热及循环,回流温度80℃,回流7h,HPLC监测,原料2-氰基异烟酸甲酰肼 $\leq 0.5\%$ 后,停止加热及循环,放出夹套中导热油,待降温至30℃以下,放料离心,滤饼用50ml乙醇淋洗两次。滤饼转移搪瓷烘盘中,减压干燥(80℃/ < -0.9 MPa/8h)。

[0070] 实施例7

[0071] 将100ml无水乙醇投入500ml反应瓶中,加入切成薄片的钠,搅拌反应制备乙醇钠,钠完全反应完毕后继续搅拌1h,加入10.8g 4-氰基吡啶,控温25℃搅拌1h,加入乙酸水溶液调节pH值至4.0,搅拌10min,加入14g实施例1所制备的中间体2-氰基异烟酸甲酰肼,启动油浴加热及循环,回流温度80℃,回流7h,HPLC监测,原料2-氰基异烟酸甲酰肼 $\leq 0.5\%$ 后,停止加热及循环,放出夹套中导热油,待降温至30℃以下,放料离心,滤饼用50ml乙醇淋洗两次。滤饼转移搪瓷烘盘中,减压干燥(80℃/ < -0.9 MPa/8h)。

[0072] 实施例8

[0073] 将100ml无水乙醇投入500ml反应瓶中,加入切成薄片的钠,搅拌反应制备乙醇钠,钠完全反应完毕后继续搅拌1h,加入10.8g 4-氰基吡啶,控温25℃搅拌1h,加入乙酸水溶液调节pH值至6.0,搅拌10min,加入14g实施例1所制备的中间体2-氰基异烟酸甲酰肼,启动油浴加热及循环,回流温度80℃,回流7h,HPLC监测,原料2-氰基异烟酸甲酰肼 $\leq 0.5\%$ 后,停止加热及循环,放出夹套中导热油,待降温至30℃以下,放料离心,滤饼用50ml乙醇淋洗两次。滤饼转移搪瓷烘盘中,减压干燥(80℃/ $< -0.9\text{MPa}$ /8h)。

[0074] 将对比例3~5和实施例2、7~8所得到的反应产物进行分析,结果如表3所示:

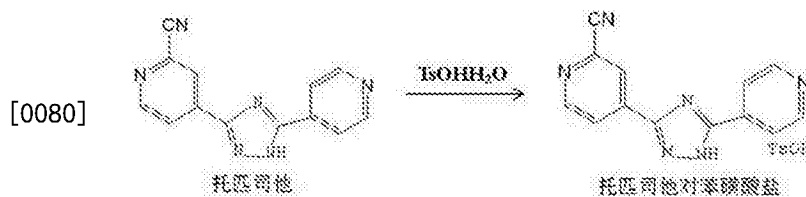
[0075] 表3

实施例	乙醇钠与中间体的摩尔比	溶液 pH 值	收率	托匹司他 HPLC 纯度	第二副产物面积归一化百分比
对比例 3	0.4	-	62.4%	90.3%	3.5%
对比例 4	0.4	7.0	74.3%	94.5%	2.1%
对比例 5	0.4	2.0	80.4%	92.1%	3.0%
实施例 2	0.4	5.0	87.1%	99.3%	0.17%
实施例 7	0.4	4.0	86.3%	98.9%	0.21%
实施例 8	0.4	6.0	85.4%	99.1%	0.18%

[0077] 实施例9

[0078] 将87g对甲基苯磺酸一水合物,加入380mL 1,4-二氧六环与水(v/v=1:1)的混合溶液中,搅拌至溶液澄清,再加入实施例2所得到的托匹司他粗品95克,控温到35~40℃,搅拌1h,过滤,用1,4-二氧六环与水(v/v=1:1)的混合溶液淋洗滤饼,湿品于50℃鼓风干燥8h,得到托匹司他对甲基苯磺酸盐干品。

[0079] 化学反应式如下:



[0081] 对比例6

[0082] 将87g对甲基苯磺酸一水合物,加入1500mL水中,搅拌至溶液澄清,再加入实施例2所得到的托匹司他粗品95克,控温到35~40℃,搅拌1h,过滤,用水淋洗滤饼,湿品于50℃鼓风干燥8h,得到托匹司他对甲基苯磺酸盐干品。

[0083] 对比例7

[0084] 将87g对甲基苯磺酸一水合物,加入1000mL乙醇与水(v/v=1:1)的混合溶液中,搅拌至溶液澄清,再加入实施例2所得到的托匹司他粗品95克,控温到35~40℃,搅拌1h,过滤,用乙醇与水(v/v=1:1)的混合溶液淋洗滤饼,湿品于50℃鼓风干燥8h,得到托匹司他对

甲基苯磺酸盐干品。

[0085] 将对比例6、7和实施例9所得到的反应产物进行分析,结果如表4所示:

[0086] 表4

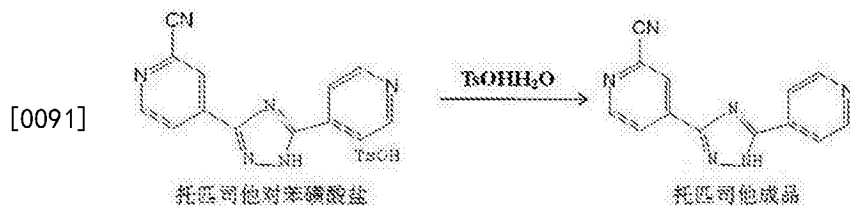
[0087]

实施例	溶剂	溶剂量	收率	HPLC 纯度	第二副产物面积 归一化百分比
对比例 6	纯化水	1500mL	80.2%	99.4%	0.14%
对比例 7	50%乙醇-水混合溶液	1000mL	89.0%	99.3%	0.17%
实施例 9	50% 1,4-二氧六环-水 混合溶液	380mL	95.4%	99.6%	0.10%

[0088] 实施例10

[0089] 将实施例9所制备的托匹司他对甲基苯磺酸盐至反应瓶中,加入乙醇与水(v/v=1:4)的混合溶液,搅拌使物料分散均匀,加入浓度为30%的碳酸钾水溶液(g/v=3:7),搅拌至固体溶解澄清,过滤除去机械杂质,于20~30℃向滤液中滴加18%盐酸,白色固体逐渐析出,调节pH至7~7.5,搅拌30min后复测pH值,控制pH至7~7.5。过滤,滤饼用20L水打浆洗涤1h,过滤,滤饼再次用纯化水重复打浆洗涤一次,过滤除水,湿品于85℃真空干燥24h(干燥箱中加入五氧化二磷作为干燥剂),得托匹司他成品。

[0090] 化学反应式如下:



[0092] 对比例8

[0093] 将实施例9所制备的托匹司他对甲基苯磺酸盐至反应瓶中,加入乙醇与水(v/v=1:4)的混合溶液,搅拌使物料分散均匀,加入浓度为30%的碳酸钾水溶液(g/v=3:7),搅拌至固体溶解澄清,过滤除去机械杂质,于20~30℃向滤液中滴加18%盐酸,白色固体逐渐析出,调节pH至6.5~7.0,搅拌30min后复测pH值,控制pH至6.5~7.0。过滤,滤饼用20L水打浆洗涤1h,过滤,滤饼再次用纯化水重复打浆洗涤一次,过滤除水,湿品于85℃真空干燥24h(干燥箱中加入五氧化二磷作为干燥剂),得托匹司他成品。

[0094] 对比例9

[0095] 将实施例9所制备的托匹司他对甲基苯磺酸盐至反应瓶中,加入乙醇与水(v/v=1:4)的混合溶液,搅拌使物料分散均匀,加入浓度为30%的碳酸钾水溶液(g/v=3:7),搅拌至固体溶解澄清,过滤除去机械杂质,于20~30℃向滤液中滴加18%盐酸,白色固体逐渐析出,调节pH至7.5~8.0,搅拌30min后复测pH值,控制pH至7.5~8.0。过滤,滤饼用20L水打浆洗涤1h,过滤,滤饼再次用纯化水重复打浆洗涤一次,过滤除水,湿品于85℃真空干燥24h(干燥箱中加入五氧化二磷作为干燥剂),得托匹司他成品。

[0096] 对比例10

[0097] 将实施例9所制备的托匹司他对甲基苯磺酸盐至反应瓶中,加入乙醇与水(v/v=1:4)的混合溶液,搅拌使物料分散均匀,加入浓度为30%的碳酸钾水溶液(g/v=3:7),搅拌至固体溶解澄清,过滤除去机械杂质,于20~30℃向滤液中滴加18%盐酸,白色固体逐渐析出,调节pH至8.0~8.5,搅拌30min后复测pH值,控制pH至8.0~8.5。过滤,滤饼用20L水打浆洗涤1h,过滤,滤饼再次用纯化水重复打浆洗涤一次,过滤除水,湿品于85℃真空干燥24h(干燥箱中加入五氧化二磷作为干燥剂),得托匹司他成品。

[0098] 分析对比例8~10和实施例10的产物,结果如表5所示:

[0099] 表5

实施例	PH 值	收率	HPLC 纯度	第二副产物面积归一化百分比
[0100] 实施例 10	7.0~7.5	89.0%	99.8%	0.06%
[0101] 对比例 8	6.5~7.0	87.3%	99.6%	0.08%
对比例 9	7.5~8.0	86.3%	99.5%	0.09%
对比例 10	8.0~8.5	84.9%	99.3%	0.10%

[0102] 对比例11

[0103] 将实施例9所制备的托匹司他对甲基苯磺酸盐至反应瓶中,加入乙醇与水(v/v=3:7)的混合溶液,搅拌使物料分散均匀,加入浓度为30%的碳酸钾水溶液(g/v=3:7),搅拌至固体溶解澄清,过滤除去机械杂质,于20~30℃向滤液中滴加18%盐酸,白色固体逐渐析出,调节pH至7.0~7.5,搅拌30min后复测pH值,控制pH至7.0~7.5。过滤,滤饼用20L水打浆洗涤1h,过滤,滤饼再次用纯化水重复打浆洗涤一次,过滤除水,湿品于85℃真空干燥24h(干燥箱中加入五氧化二磷作为干燥剂),得托匹司他成品。

[0104] 对比例12

[0105] 将实施例9所制备的托匹司他对甲基苯磺酸盐至反应瓶中,加入乙醇与水(v/v=1:1)的混合溶液,搅拌使物料分散均匀,加入浓度为30%的碳酸钾水溶液(g/v=3:7),搅拌至固体溶解澄清,过滤除去机械杂质,于20~30℃向滤液中滴加18%盐酸,白色固体逐渐析出,调节pH至7.0~7.5,搅拌30min后复测pH值,控制pH至7.0~7.5。过滤,滤饼用20L水打浆洗涤1h,过滤,滤饼再次用纯化水重复打浆洗涤一次,过滤除水,湿品于85℃真空干燥24h(干燥箱中加入五氧化二磷作为干燥剂),得托匹司他成品。

[0106] 分析对比例11~12的产物,结果如表6所示:

[0107] 表6

实施例	溶剂	收率	HPLC 纯度	第二副产物面积归一化百分比	炙灼残渣
[0108] 对比例 11	30%乙醇	88.4%	99.7%	0.05%	0.06%
对比例 12	50%乙醇	90.1%	99.8%	0.06%	0.10%
实施例 11	20%乙醇	89.0%	99.8%	0.06%	0.04%

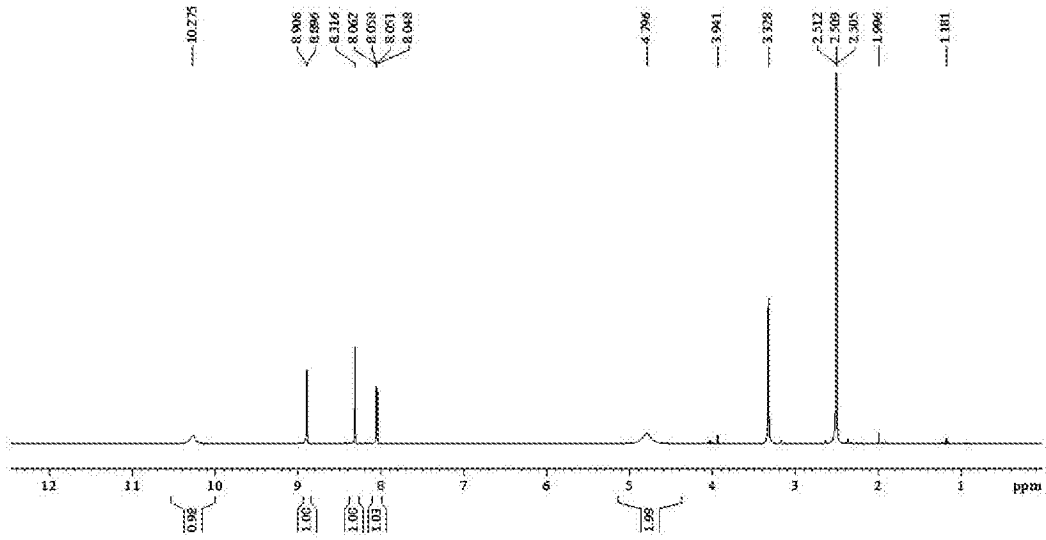


图1

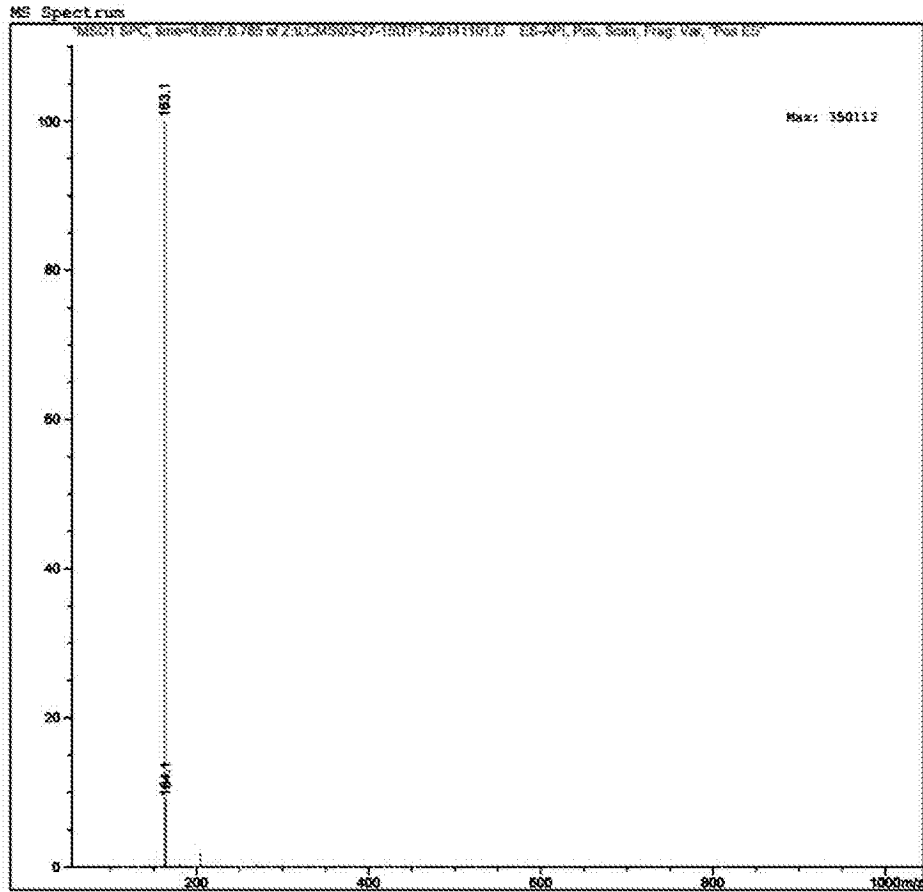


图2