



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106916141 A

(43)申请公布日 2017.07.04

(21)申请号 201710221112.3

(22)申请日 2017.04.06

(71)申请人 南京生命能科技开发有限公司

地址 210029 江苏省南京市新港经济开发区惠中路1号南京白敬宇制药厂区E字楼

(72)发明人 胡良明 汤传飞 王宁 沙伟

(74)专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司 32218

代理人 傅婷婷 徐冬涛

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种甲磺酸达比加群酯的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种甲磺酸达比加群酯的制备方法。该方法包含以下步骤:a、将达比加群酯碱基加入到有机溶剂中,加热至溶解,b、溶液经过滤得到达比加群酯碱基溶液;c、向滤液中滴加甲磺酸酸化盐;d、反应液经脱液、干燥和粉碎等步骤得到甲磺酸达比加群酯产品;其中a步骤中所用有机溶剂为乙酸乙酯,且b步骤过滤过程加入硅藻土助滤。本方法具有操作简单,适宜工业化生产,所制产品有关物质低,纯度高的优点。

1. 一种甲磺酸达比加群酯的制备方法,包括以下步骤:

a、将达比加群酯碱基加入到有机溶剂中,加热至溶解,b、溶液经过滤得到达比加群酯碱基溶液;c、向滤液中滴加甲磺酸酸化成盐;d、反应液经脱液、干燥和粉碎得到甲磺酸达比加群酯产品;其特征在于:a步骤中所用有机溶剂为乙酸乙酯,且b步骤过滤过程加入硅藻土助滤。

2. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的制备方法,其特征在于b步骤中硅藻土粒径满足以下条件:D90不大于50 μm ,D50不大于25 μm 。

3. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的制备方法,其特征在于b步骤中硅藻土的加入量为达比加群酯碱基重量的0.2-1.0倍,优选0.3-0.6倍。

4. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的制备方法,其特征在于a步骤中溶解温度为50-70 $^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的制备方法,其特征在于a步骤中乙酸乙酯的加入量为达比加群酯碱基重量的10-30倍。

6. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的制备方法。其特征在于c步骤中成盐温度为40-55 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0010] 可以通过对达比加群酯碱基或其甲磺酸盐再次结晶的方式来提高其纯度,降低有关物质含量,如专利W02012/077136对成盐后的达比加群酯用单一溶剂甲醇或混合溶剂丙酮/甲醇,并加入活性炭的方式进行了结晶纯化,得到了较高纯度的甲磺酸达比加群酯,但会导致收率明显降低,成本增加。

[0011] 由于达比加群酯的降解,在热、湿等条件下会降解生成BIBR951和BIBR1087等杂质。因此,即使控制达比加群酯碱基中BIBR951和BIBR1087在较低的水平,如成盐方式不当也会导致成品中BIBR951和BIBR1087偏高。另外,为避免甲磺酸达比加群酯放置过程中发生降解导致的杂质超标,也有必要对BIBR951和BIBR1087的初始水平进行严格控制。

[0012] 在达比加群酯胶囊进口注册标准中有关化合物的总杂质限量为 $\leq 3.6\%$,其中降解杂质BIBR951 $\leq 0.6\%$,BIBR1087 $\leq 0.5\%$,标准之低在药品标准中十分罕见,这说明了这类降解杂质的控制难度。

[0013] 硅藻土是一种生物成因的硅质沉积岩,主要由古代硅藻遗体组成,其化学成份主要是SiO₂。由于硅藻土颗粒形状的多孔性,在工业上,硅藻土被广泛被用作助滤剂,如食品、酒类的过滤,环保中的水处理等,另外其优良的过滤性质还应用在造纸、油漆、纺织、肥料、陶瓷等行业。除了作为助滤剂,硅藻土还可作为填料、涂料、建材、保温绝热材料等。

[0014] 在医药工业方面,硅藻土除了作为助滤剂用于血浆、糖浆制剂、注射液等的过滤外,还可以用作含硅的活性成分或赋形剂在药物制剂中使用,如国际专利W02011148209公开了利用硅藻土或含有硅藻土的矿物混合物作为填料,以利于压缩制备制剂;美国专利US20100016448描述了在制备口服崩解的片剂过程中使用硅藻土作为崩解剂。但是,现有技术并未记载关于药物合成方面利用硅藻土除去特定的有关物质,以提高产品的纯度的报道。

发明内容

[0015] 本发明的目的在于提供一种达比加群酯的制备方法,克服了达比加群酯碱基通过一般成盐工艺制备的甲磺酸达比加群酯中有关物质特别是降解杂质BIBR951和BIBR1087偏高的缺点。本发明的目的通过如下具体技术方案实现的:

[0016] 一种甲磺酸达比加群酯的制备方法,包含以下步骤:a、将达比加群酯碱基加入到有机溶剂中,加热至溶解,b、溶液经过滤得到达比加群酯碱基溶液;c、向滤液中滴加甲磺酸酸化成盐;d、反应液经脱液、干燥和粉碎等步骤得到甲磺酸达比加群酯产品。其特征在于:;其中,a步骤中所用有机溶剂为乙酸乙酯,且b步骤过滤过程加入硅藻土助滤。

[0017] b步骤中硅藻土粒径优选满足以下条件:D90不大于40 μm ,D50不大于25 μm 。

[0018] b步骤中硅藻土的加入量优选为达比加群酯碱基重量的0.2-1.0倍,优选0.3-0.6倍。

[0019] a步骤中达比加群酯碱基的溶解温度优选50-70 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0020] a步骤中乙酸乙酯的加入量(重量)优选达比加群酯碱基重量的10-30倍。

[0021] c步骤中成盐温度优选40-55 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0022] 本发明人在对达比加群酯碱基结晶纯化和成盐纯化的研究试验过程中意外发现:一定温度下,将达比加群酯碱基用乙酸乙酯溶解后经一定粒径范围内的硅藻土过滤,能够有效降低达比加群酯中的有关物质含量,特别是对降解杂质BIBR951和BIBR1087具有明显

的吸附作用,可达到快速除杂之目的。

[0023] 所用的硅藻土粒径要求D90不大于40 μm ,D50不大于25 μm ,如Celite 505,STD、512等。

[0024] 本发明的有益效果:

[0025] 本发明使用乙酸乙酯作为成盐溶解溶剂,并使用硅藻土过滤,能够有效降低有关物质,提高产品纯度。本发明所用的硅藻土价格低廉、易得,具有操作简单,易于实现工业化的特点。

具体实施方式

[0026] 实施例1

[0027] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基 (纯度95.73%,BIBR951:0.12%,BIBR1087:0.09%,下同) 和100.0g乙酸乙酯加入到250ml三口烧瓶中,加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 至完全溶解,经2.0g硅藻土 (Celite STD:D50:22 μm ,D90:38 μm) 热过滤,所得滤液50 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.3g,收率91.9% (纯度99.50%,BIBR951:0.02%,BIBR1087:0.04%)

[0028] 实施例2

[0029] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基和100.0g乙酸乙酯加入到250ml三口烧瓶中,加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 至完全溶解,经2.0g硅藻土 (Celite 503:D50:29.6 μm ,D90:64.2 μm) 热过滤,所得滤液50 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.2g,收率90.2% (纯度99.30%,BIBR951:0.07%,BIBR1087:0.08%)

[0030] 实施例3

[0031] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基和100.0g乙酸乙酯加入到250ml三口烧瓶中,加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 至完全溶解,经2.0g硅藻土 (Celite 512:D50:22.5 μm ,D90:38 μm) 热过滤,所得滤液50 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.1g,收率88.5% (纯度99.56%,BIBR951:0.03%,BIBR1087:0.03%)

[0032] 实施例4

[0033] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基、150.0g乙酸乙酯加入到250ml三口烧瓶中,加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 至完全溶解,经2.95g硅藻土 (Celite 505:D50:17.8 μm ,D90:30.3 μm) 热过滤,所得滤液42 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.2g,收率90.2% (纯度99.75%,BIBR951:0.03%,BIBR1087:0.04%)

[0034] 实施例5

[0035] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基、150.0g乙酸乙酯加入到250ml三口烧瓶中,加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 至完全溶解,经4.9g硅藻土 (Celite STD:D50:22 μm ,D90:38 μm) 热过滤,所得滤液42 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.1g,收率88.5% (纯度99.77%,BIBR951:0.03%,BIBR1087:0.03%)

[0036] 实施例6

[0037] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基、50.0g乙酸乙酯和加入到250ml三口烧瓶中,加热至70 $^{\circ}\text{C}$ 至完全溶解,经1.6g硅藻土 (Celite STD:D50:22 μm ,D90:38 μm) 热过滤,所得滤液55 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺

酸达比加群酯5.4g,收率93.7% (纯度99.43%,BIBR951:0,BIBR1087:0.03%)

[0038] 实施例7

[0039] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基、50.0g乙酸乙酯和加入到250ml三口烧瓶中,加热至75℃至完全溶解,经1.6g硅藻土 (Celite STD:D50:22 μ m,D90:38 μ m) 热过滤,所得滤液55℃下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.1g,收率88.5% (纯度98.81%,BIBR951:0.09%,BIBR1087:0.13%)

[0040] 实施例8

[0041] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基、50.0g乙酸乙酯和加入到250ml三口烧瓶中,加热至70℃至完全溶解,经1.1g硅藻土 (Celite STD:D50:22 μ m,D90:38 μ m) 热过滤,所得滤液55℃下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.4g,收率93.7% (纯度99.23%,BIBR951:0,BIBR1087:0.04%)

[0042] 实施例9

[0043] 将5.0g (8.0mmol) 达比加群酯碱基、50.0g乙酸乙酯和加入到250ml三口烧瓶中,加热至70℃至完全溶解,经1.1g硅藻土 (Celite STDC:D50:23 μ m,D90:42 μ m) 热过滤,所得滤液55℃下滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥、粉碎得到甲磺酸达比加群酯5.3g,收率91.9% (纯度99.15%,BIBR951:0.06%,BIBR1087:0.07%)

[0044] 实施例10大规模制备

[0045] 将10.0kg (15.9mol) 达比加群酯 (纯度99.44%,BIBR951:0.25%,BIBR1087:0.19%) 加入到300L反应釜中,加入约205kg乙酸乙酯,加热至58℃溶解,经5.0kg硅藻土 (Celite STD:D50:22 μ m,D90:38 μ m) 热过滤至另一300L反应釜中,50℃下滴加1.53kg (15.9mol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经离心、干燥、粉碎制得甲磺酸达比加群酯10.9kg,收率94.5% (纯度99.80%,BIBR951:0.02%,BIBR1087:0.04%)

[0046] [M+]⁺:628.3

[0047] ¹H-NMR (500MHz,DMSO) : δ (ppm) = 11.89 (s,1H) , 10.71 (s,1H) , 10.01 (s,1H) , 8.39~8.40 (d,1H) , 7.68~7.70 (d,3H) , 7.55~7.58 (m,1H) , 7.51 (s,1H) , 7.44~7.46 (d,1H) , 7.18~7.20 (d,1H) , 7.12~7.14 (q,1H) , 6.89~6.93 (t,3H) , 4.73 (s,2H) , 4.22~4.28 (m,4H) , 3.96~4.00 (m,2H) , 2.68~2.71 (t,2H) , 2.33 (s,3H) , 1.67~1.70 (m,2H) , 1.38 (t,2H) , 1.30~1.31 (m,4H) , 1.11~1.14 (t,3H) , 0.87~0.89 (t,3H)

[0048] 对比例1:

[0049] 将30.0g达比加群酯碱基 (纯度95.73%,BIBR951:0.12%,BIBR1087:0.09%) 和300.0g乙腈加入到500ml三口烧瓶中,加热至60℃至完全溶解,降温至室温析晶,抽滤,洗涤、干燥得到达比加群酯碱基24.6g (纯度:97.60%,BIBR951:0.29%,BIBR1087:0.23%)。

[0050] 对比例2:

[0051] 将30.0g达比加群酯碱基 (同对比例1) 和300.0g异丙醇加入到500ml三口烧瓶中,加热至60℃至完全溶解,降温至室温析晶,抽滤、洗涤、干燥得到达比加群酯碱基24.0g (纯度:98.13%,BIBR951:0.35%,BIBR1087:0.26%)

[0052] 对比例3:

[0053] 将30.0g达比加群酯碱基 (同对比例1) 和300.0g乙酸乙酯加入到500ml三口烧瓶中,加热至60℃至完全溶解,降温至室温析晶,抽滤,洗涤、干燥得到达比加群酯碱基24.0g

(纯度:98.46%,BIBR951:0.28%,BIBR1087:0.15%)

[0054] 对比例4

[0055] 将5.00g (8.0mmol) 达比加群酯碱基(同对比例1)和100.0g乙酸乙酯加入到250ml三口烧瓶中,加热至60℃至完全溶解,然后降温至50℃,滴加0.77g (8.0mmol) 甲磺酸,滴加结束后降温至室温,经过滤、干燥得到甲磺酸达比加群酯5.4g,收率93.7% (纯度98.76%,BIBR951:0.25%,BIBR1087:0.18%) 。