



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101863899 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 20

(21) 申请号 201010204576. 1

(22) 申请日 2010. 06. 21

(73) 专利权人 常州制药厂有限公司
地址 213018 江苏省常州市劳动东路 518 号

(72) 发明人 金晓峰 殷学治

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 李纪昌

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101463038 A, 2009. 06. 24, 全文.

CN 1255924 A, 2000. 06. 07, 实施例 22.

审查员 赵贞贞

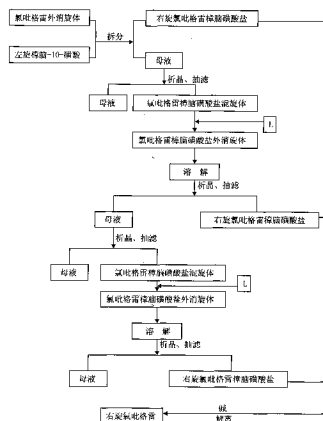
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种提高氯吡格雷樟脑磺酸盐拆分收率的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种提高右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐收率的合成方法,该方法以氯吡格雷消旋体为原料,经过拆分剂拆分,析晶,抽滤、干燥,以上步骤重复多次得到右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐,得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐再经过解离剂的解离,得到 90% 以上收率的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐。本发明得到的产物氯吡格雷右旋异构体对映异构体小于 0.1%, ee 值 > 99.5%; 同其他方法相比,操作简单。



1. 一种提高氯吡格雷樟脑磺酸盐拆分收率的方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤一:将氯吡格雷外消旋体以质量体积比 1g : 5mL 的比例溶解于体积比为 1 : 5 ~ 10 的丙酮与二氯甲烷的混合溶剂中,加入与氯吡格雷外消旋体等摩尔的拆分剂左旋樟脑-10-磺酸无水物,在 15°C -20°C 温度下搅拌 12-24 小时,析晶,抽滤、干燥得到右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和母液;

步骤二:将步骤一中得到的母液在 -5°C ~ 10°C 温度下搅拌 4-12 小时,抽滤、干燥得到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体,取适量步骤一得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐加入到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体中,保持摩尔比左旋:右旋=1:1,然后将右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体的混合物以质量体积比 1g : 5mL 的比例溶解于体积比为 1 : 5 ~ 10 的丙酮与二氯甲烷的混合溶剂中,在 15°C -20°C 温度下搅拌 12 ~ 24 小时,析晶,抽滤,干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和母液;

步骤三:将步骤二中得到的母液在 -5°C ~ 10°C 温度下搅拌 4-12 小时,抽滤、干燥得到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体,取适量步骤一得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐加入到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体中,保持摩尔比左旋:右旋=1:1,然后将右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体的混合物以质量体积比 1g : 5mL 的比例溶解于体积比为 1 : 5 ~ 10 的丙酮与二氯甲烷的混合溶剂中,在 15°C -20°C 温度下搅拌 12 ~ 24 小时,析晶,抽滤,干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐,母液回收;

步骤四:将步骤一、步骤二、步骤三得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐经过解离剂的解离,得到 ee 值 > 99.8% 的抗血小板凝集活性的氯吡格雷右旋异构体。

一种提高氯吡格雷樟脑磺酸盐拆分收率的方法

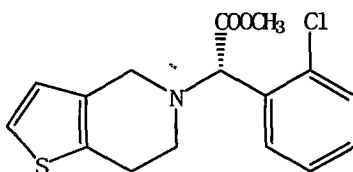
技术领域

[0001] 本发明涉及一种氯吡格雷拆分方法的改进,尤其涉及一种提高右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐收率的合成方法。

背景技术

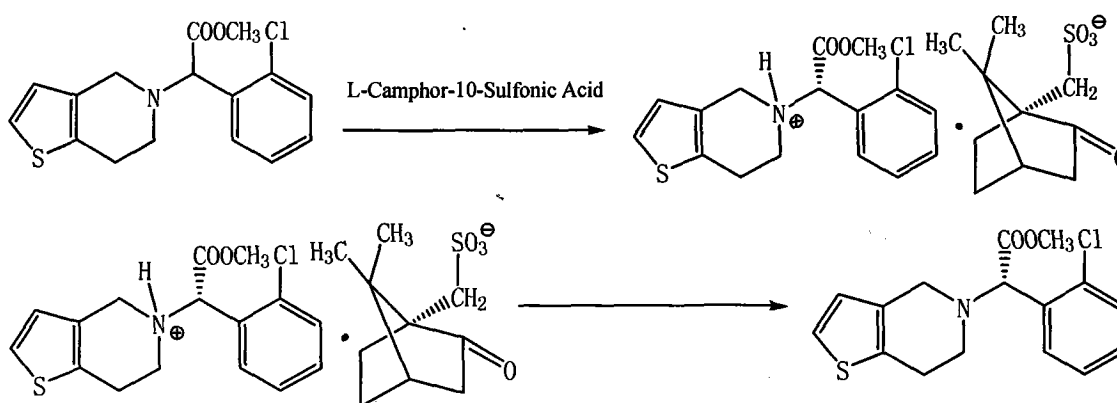
[0002] 氯吡格雷是一种血小板抑制剂,由法国赛诺菲公司于 1986 年研制成功,临床用药为其硫酸盐,氯吡格雷可选择性的抑制二磷酸腺苷 (ADP) 与它的小血小板受体的结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化,因此可抑制血小板聚集,氯吡格雷必须经生物转化才能抑制血小板的聚集,除 ADP 外,氯吡格雷还能通过阻断由释放的 ADP 引起的血小板活化的扩增,抑制其它激动剂诱导的血小板聚集。氯吡格雷通过不可逆地修饰血小板 ADP 受体起作用。其化学式如下所示:

[0003]



[0004] 关于氯吡格雷的合成方法,1985 年 Sanofic 公司在专利 US4529596 上描述了氯吡格雷主成分的合成方法,相继又在法国专利 FR2612929、欧洲专利 EP281459、日本专利 JP64562 中用樟脑磺酸拆分出了具有优异的 (ee 值 > 99.8%) 抗血小板凝集活性的氯吡格雷右旋异构体,其路线如下所示:

[0005]



[0006] 本方法的不足之处在于手性拆分这一关键步骤,目标产物的收率只有 45% 左右 (以外消旋体中的右旋体计),影响了其竞争力,专利 W02005104663 中在上述方法的基础上继续优化了拆分工艺,可以得到 70% 以上的拆分收率,但是其另一对映异构体在 HPLC 检测结果中,明显过高,质量得不到保证。

[0007] 1993 年 Sanofic 公司开发了邻氯苯甲醛与氰化钠和羟胺反应生成 2-氨基-2-(2-氯苯基)乙酸,酯化后与 2-(2-噻吩基)乙醇对甲苯磺酸酯反应,然后进行手性拆分,后期又围绕该工艺进行了优化,并在 2001 年的美国专利 US6180793 中开发出新的方法,

即用 2-(2-噻吩基)乙胺与邻氯苯甲醛和氰化钠反应生成 2-(2-噻吩基)乙胺基-2-(2-氯苯基)乙腈,继而在氯化氢的甲醇溶液中反应生成 2-(2-噻吩基)乙胺基-2-(2-氯苯基)乙酰胺,再在硫酸的甲醇溶液中生成 2-(2-噻吩基)乙胺基-2-(2-氯苯基)乙酸甲酯,再用樟脑磺酸进行拆分,但是先缩合再环合的工艺都涉及到了氰化钠这种剧毒试剂,明显不适合于长远的工业化生产。

发明内容

[0008] 为了解决现有技术中氯吡格雷拆分收率低、拆分步骤复杂的缺点,本发明提供了一种提高氯吡格雷樟脑磺酸盐拆分收率的方法,对拆分步骤进行了改进,使拆分收率提高至 90%以上,其对映异构体小于 0.1%,且操作简单实用,同其他方法相比,具有了非常明显的优点。

[0009] 本发明公开了一种提高氯吡格雷樟脑磺酸盐拆分收率的方法,包括以下步骤:

[0010] 步骤一:将氯吡格雷外消旋体以质量体积比 1g : 5mL 的比例溶解于丙酮与二氯甲烷的混合溶剂中,加入与氯吡格雷外消旋体等摩尔的拆分剂,在 15°C -20°C 温度下搅拌 12-24 小时,析晶,抽滤、干燥得到右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和母液;

[0011] 步骤二:将步骤一中得到的母液在 -5°C ~ 10°C 温度下搅拌 4-12 小时,抽滤、干燥得到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体,取适量步骤一得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐加入到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体中,保持摩尔比左旋:右旋=1:1,然后将右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体的混合物以质量体积比 1g : 5mL 的比例溶解于丙酮与二氯甲烷的混合溶剂中,在 15°C -20°C 温度下搅拌 12 ~ 24 小时,析晶,抽滤,干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和母液;

[0012] 步骤三:将步骤二中得到的母液在 -5°C ~ 10°C 温度下搅拌 4-12 小时,抽滤、干燥得到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体,取适量步骤一得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐加入到氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体中,保持摩尔比左旋:右旋=1:1,然后将右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐和氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体的混合物以质量体积比 1g : 5mL 的比例溶解于丙酮与二氯甲烷的混合溶剂中,在 15°C -20°C 温度下搅拌 12 ~ 24 小时,析晶,抽滤,干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐,母液回收;

[0013] 步骤四:将步骤一步骤二步骤三得到的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐经过解离剂的解离,得到 ee 值 > 99.8% 的抗血小板凝集活性的氯吡格雷右旋异构体。

[0014] 所述步骤一中拆分剂为左旋樟脑-10-磺酸;所述步骤一步骤二步骤三混合溶剂中丙酮:二氯甲烷体积比为 1 : 5 ~ 10;所述步骤四中解离剂为碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠。

[0015] 有益效果:

[0016] 1、本发明以氯吡格雷消旋体为起始原料,左旋樟脑磺酸为拆分剂,通过物理补加、循环拆分的方式,使拆分收率提高至 90%以上。

[0017] 2、本发明得到的目标产物对映异构体小于 0.1%, ee 值 > 99.5%。

[0018] 3、本发明同其他方法相比,操作简单。

附图说明

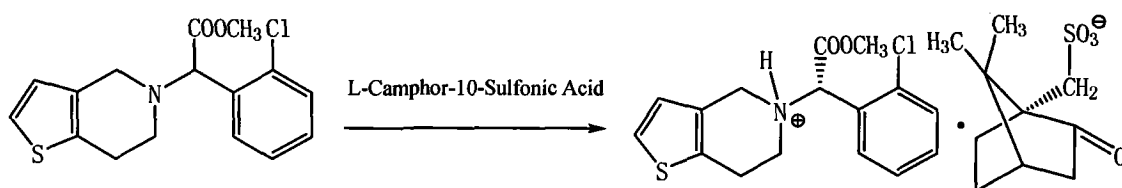
[0019] 图 1 为提高氯吡格雷樟脑磺酸盐拆分收率方法的工艺流程图

[0020] 其中 L 为操作过程, 根据氯吡格雷樟脑磺酸盐混旋体中的两种异构体的比例而执行, 当其中的左旋: 右旋 > 1 : 1, 可通过补加适量的右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐, 使其中的左旋: 右旋 = 1 : 1。

具体实施方式:

[0021] 本发明描述的是以氯吡格雷消旋体为起始物料, 以左旋樟脑-10-磺酸为拆分剂, 以丙酮和二氯甲烷混合溶剂溶解, 拆分出 ee 值大于 99.5% 的氯吡格雷右旋体, 收率达到 90% 以上的方法, 主要反应式为:

[0022]



[0023] 实施例 1:

[0024] 步骤一: 取氯吡格雷外消旋体 90g (0.28mol) 溶解于二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/10) 450ml 中, 加入左旋樟脑-10-磺酸 64.5g (0.28mol), 搅拌溶解, 在 15-20°C 之间搅拌析晶 12 小时, 抽滤 (母液在步骤二中继续使用)、干燥得目标产物右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 为 46.5g, ee 值 > 99.8%。

[0025] 步骤二: 将步骤一中母液控制温度 5 ~ 10°C, 搅拌 4 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C 为 64g, 取 4.1g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/10) 340ml, 加热使其溶解, 搅拌析晶, 控制温度 15-20°C 之间搅拌析晶 12 小时, 然后经抽滤 (母液在步骤三中继续使用)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B' 为 20.7g, ee 值 > 99.9%。

[0026] 步骤三: 将步骤二中母液控制温度 5 ~ 10°C, 搅拌 4 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C' 为 27.2g, 取 2.2g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C' 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/10) 147ml, 加热溶解, 在 15-20°C 搅拌 12 小时, 体系经抽滤 (母液回收樟脑磺酸和溶剂)、干燥得得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B'' 为 7.8g, ee 值 > 99.9%。

[0027] 综合 B、B'、B'' 重量并除去步骤二、三中使用的 B, 总重量为 71.8g, 收率为 86.7%。

[0028] 实施例 2:

[0029] 步骤一: 取氯吡格雷外消旋体 180g (0.56mol) 溶解于二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/10) 900ml 中, 加入左旋樟脑-10-磺酸 129g (0.56mol), 搅拌溶解, 在 15-20°C 之间搅拌析晶 12 小时, 抽滤 (母液在步骤二中继续使用)、干燥得目标产物右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体 B 为 95g, ee 值 > 99.8%。

[0030] 步骤二: 将步骤一中母液控制温度 0 ~ 5°C, 搅拌 4 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C 为 130g, 取 8g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/10) 690ml, 加热溶解, 15-20°C 搅拌析晶 18 小时, 然后经抽滤 (母液

在步骤三中继续使用)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体B' 为44.1g, ee值>99.8%。

[0031] 步骤三:将步骤二中母液控制温度0~5℃,搅拌4小时,抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐C' 为56.9g,取4.7g右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B加入到C' 中,并加入二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/10)308ml,加热溶解,15-20℃搅拌18小时,体系经抽滤(母液可回收樟脑磺酸和溶剂)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体B'' 为16.8g, ee值>99.8%。

[0032] 综合B、B'、B'' 重量并除去步骤二、三中使用的B,总重量为143.2g,收率为92.2%。

[0033] 实施例3:

[0034] 步骤一:取氯吡格雷外消旋体180g(0.56mol)溶解于二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/10)900ml中,加入左旋樟脑-10-磺酸129g(0.56mol),搅拌溶解,在15-20℃之间搅拌析晶18小时,抽滤(母液在步骤二中继续使用)、干燥得目标产物右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B为95.6g, ee值>99.8%。

[0035] 步骤二:将步骤一中母液控制温度0~5℃,搅拌8小时,抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐C为141g,取10g右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B加入到C中,并加入二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/10)755ml,加热使其溶解,搅拌析晶,控制温度15-20℃之间搅拌析晶18小时,然后经抽滤(母液在步骤三中继续使用)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体B' 为48.6g, ee值>99.8%。

[0036] 步骤三:将步骤二中母液控制温度0~5℃,搅拌8小时,抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐C' 为60.5g,取6g右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B加入到C' 中,并加入二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/10)328ml,加热溶解,15-20℃搅拌18小时,体系经抽滤(母液回收樟脑磺酸和溶剂)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体B'' 为19g, ee值>99.8%。

[0037] 综合B、B'、B'' 重量并除去步骤二、三中使用的B,总重量为147.2g,收率为94.9%。

[0038] 实施例4:

[0039] 步骤一:取氯吡格雷外消旋体90g(0.28mol)溶解于二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/8)450ml中,加入左旋樟脑-10-磺酸64.5g(0.28mol),搅拌溶解,在15-20℃之间搅拌析晶18小时,抽滤(母液在步骤二中继续使用)、干燥得目标产物右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B为47.5g, ee值>99.8%。

[0040] 步骤二:将步骤一中母液控制温度0~5℃,搅拌12小时,抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐C为66g,取4g右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B加入到C中,并加入二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/8)350ml,加热使其溶解,搅拌析晶,控制温度15-20℃之间搅拌析晶18小时,然后经抽滤(母液在步骤三中继续使用)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B' 为21.8g, ee值>99.9%。

[0041] 步骤三:将步骤二中母液控制温度0~5℃,搅拌12小时,抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐C' 为28.3g,取2.3g右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B加入到C' 中,并加入二氯甲烷/丙酮混合溶剂(体积比为1/8)152ml,加热溶解,在15-20℃搅拌24小时,体系经抽滤(母液回收樟脑磺酸和溶剂)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐B'' 为8.8g, ee值>99.9%。

[0042] 综合 B、B'、B'' 重量并除去步骤二、三中使用的 B, 总重量为 71.8g, 收率为 90.5%。

[0043] 实施例 5:

[0044] 步骤一: 取氯吡格雷外消旋体 180g(0.56mol) 溶解于二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/5) 900ml 中, 加入左旋樟脑-10-磺酸 129g(0.56mol), 搅拌溶解, 在 15-20°C 之间搅拌析晶 12 小时, 抽滤 (母液在步骤二中继续使用)、干燥得目标产物右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体 B 为 95.7g, ee 值 > 99.8%。

[0045] 步骤二: 将步骤一中母液控制温度 -5 ~ 0°C, 搅拌 4 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C 为 131g, 取 8g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/5) 700ml, 加热溶解, 15-20°C 搅拌析晶 24 小时, 然后经抽滤 (母液在步骤三中继续使用)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体 B' 为 44.8g, ee 值 > 99.8%。

[0046] 步骤三: 将步骤二中母液控制温度 -5 ~ 0°C, 搅拌 4 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C' 为 57.7g, 取 4.8g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C' 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/5) 310ml, 加热溶解, 15-20°C 搅拌 24 小时, 体系经抽滤 (母液可回收樟脑磺酸和溶剂)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体 B'' 为 17.4g, ee 值 > 99.8%。

[0047] 综合 B、B'、B'' 重量并除去步骤二、三中使用的 B, 总重量为 145.3g, 收率为 93.6%。

[0048] 实施例 6:

[0049] 步骤一: 取氯吡格雷外消旋体 180g(0.56mol) 溶解于二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/5) 900ml 中, 加入左旋樟脑-10-磺酸 129g(0.56mol), 搅拌溶解, 在 15-20°C 之间搅拌析晶 24 小时, 抽滤 (母液在步骤二中继续使用)、干燥得目标产物右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 为 94.3g, ee 值 > 99.8%。

[0050] 步骤二: 将步骤一中母液控制温度 -5 ~ 0°C, 搅拌 8 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C 为 138g, 取 9g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/5) 735ml, 加热使其溶解, 搅拌析晶, 控制温度 15-20°C 之间搅拌析晶 24 小时, 然后经抽滤 (母液在步骤三中继续使用)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体 B' 为 46.7g, ee 值 > 99.8%。

[0051] 步骤三: 将步骤二中母液控制温度 -5 ~ 0°C, 搅拌 8 小时, 抽滤、干燥得氯吡格雷樟脑磺酸盐 C' 为 59.2g, 取 5g 右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐 B 加入到 C' 中, 并加入二氯甲烷 / 丙酮混合溶剂 (体积比为 1/5) 320ml, 加热溶解, 15-20°C 搅拌 24 小时, 体系经抽滤 (母液回收樟脑磺酸和溶剂)、干燥得右旋氯吡格雷樟脑磺酸盐固体 B'' 为 19.6g, ee 值 > 99.8%。

[0052] 综合 B、B'、B'' 重量并除去步骤二、三中使用的 B, 总重量为 146.6g, 收率为 94.5%。

[0053] 以上所述内容仅为本发明构思下的基本说明, 而依据本发明技术方案所进行的任何等效变换, 均属于本发明的范畴。

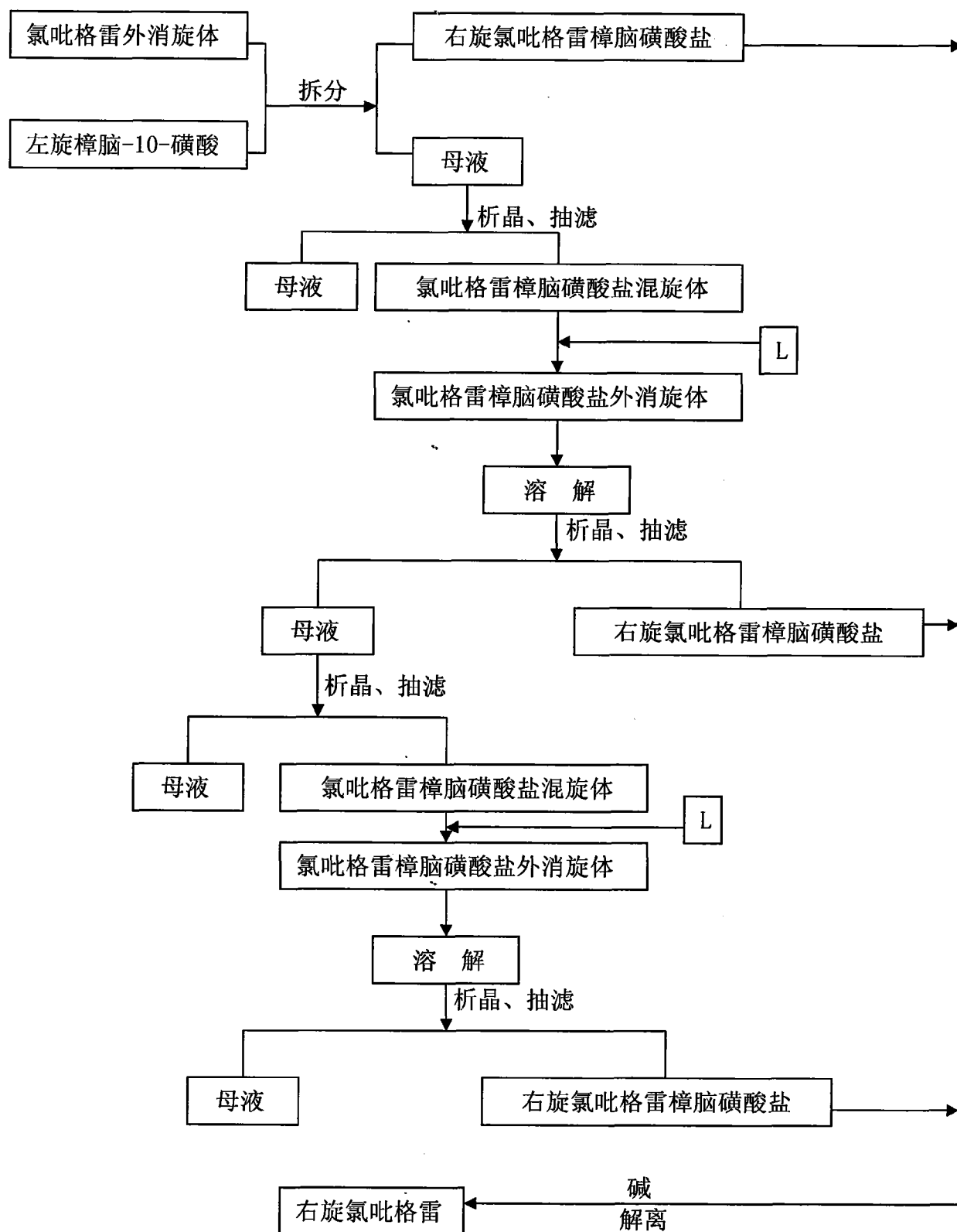


图 1