



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104109158 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201310132071. 2

(22) 申请日 2013. 04. 16

(71) 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路 1320
号

申请人 中国医药工业研究总院

(72) 发明人 温颖玲 蔡正艳 周伟澄 张文强
黄火明 陈小明

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 陈长会 谢燕军

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种纯化利伐沙班的方法

(57) 摘要

本发明提供一种纯化利伐沙班的方法,所述方法包括如下步骤:加热条件下将利伐沙班粗产品溶解于乙二醇甲醚或正丁醇中,溶清后加入活性炭,趁热抽滤,母液冷却结晶,过滤得到结晶产物利伐沙班。本发明的优点在于用乙二醇甲醚或正丁醇来重结晶,可避免使用复杂的色谱提纯;而且乙二醇甲醚或正丁醇与乙酸相比,不会腐蚀反应设备,便于工业化生产。

1. 一种纯化利伐沙班的方法,所述方法包括如下步骤:加热条件下将利伐沙班粗产品溶解于乙二醇甲醚或正丁醇中,溶清后加入活性炭,趁热抽滤,母液冷却结晶,过滤得到结晶产物利伐沙班。

2. 根据权利要求1的方法,其特征在于,所述利伐沙班粗产品与乙二醇甲醚或正丁醇的质量体积比为1:5-1:20。

3. 根据权利要求2的方法,其特征在于,所述利伐沙班粗产品与乙二醇甲醚或正丁醇的质量体积比为1:5-1:15。

4. 根据权利要求1的方法,其特征在于,所述利伐沙班粗产品与活性炭的质量体积比为1:0.05-0.3。

5. 根据权利要求4的方法,其特征在于,所述利伐沙班粗产品与活性炭的质量体积比为1:0.1-0.2。

6. 根据权利要求1的方法,其特征在于,加热溶解所述利伐沙班粗产品的温度为60-140℃。

7. 根据权利要求6的方法,其特征在于,加热溶解所述利伐沙班粗产品的温度为100-125℃。

8. 根据权利要求1的方法,其特征在于,所述母液冷却结晶的温度为0-60℃。

9. 根据权利要求8的方法,其特征在于,所述母液冷却结晶的温度为0-30℃。

10. 乙二醇甲醚或正丁醇在纯化利伐沙班粗产品的应用。

一种纯化利伐沙班的方法

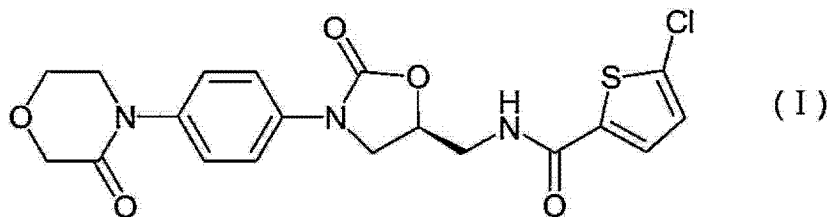
技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体地涉及一种纯化利伐沙班的方法。

背景技术

[0002] 利伐沙班 (Rivaroxaban, 商品名 :Xarelto) 的化学名为 :5- 氯 -N-({(5S)-2- 氧代 -3-[4-(3- 氧代 -4- 吗啉基) 苯基]-1,3- 噁唑烷 -5- 基} 甲基)-2- 噻吩甲酰胺,其相应于通式 (I),分子式为 : $C_{19}H_{18}N_3O_5SCl$,分子量为 :435.88g/mol。

[0003]



[0004] 利伐沙班是由拜耳和强生公司联合研发的口服 Xa 因子直接抑制剂。2008 年 9 月和 10 月分别在加拿大和欧盟获得上市批准,临床主要用于预防髌或膝关节置换术患者静脉血栓栓塞。2011 年美国 FDA 批准其用于深静脉血栓。与其他抗凝血药相比,利伐沙班具有可预测的药动学和药效学性质,加之起效迅速、与食物和药物相互作用的可能性低,故不需要常规凝血功能检测,使得抗凝变得简便、安全、有效。随着人口老龄化、心血管疾病发病率的增加,对抗凝药物的需求不断增加,Xa 因子直接抑制剂是抗凝药的发展趋势。

[0005] 利伐沙班的合成方法报道较多,比如专利文献 W001/47919、US7351823、DE10300111.5 等等。众所周知,重结晶是精制最常用的方法,但是关于利伐沙班重结晶的方法报道较少。文献 W02005/068456 中有描述纯化的方法,即将利伐沙班粗产品悬浮在乙酸中加热溶清,然后冷却沉淀,抽滤,用水、乙酸洗涤然后干燥。但是由于乙酸酸性较强,易腐蚀反应设备,不适合工业化生产。文献 W02012035057 中也有报道用 DMSO 和乙腈混合溶剂来精制利伐沙班的方法,但乙腈毒性较大不适合工业化。因此,寻找一种经济实惠的重结晶方法是有必要的。

发明内容

[0006] 本发明的第一方面提供一种纯化利伐沙班的方法,包括以下步骤:加热条件下将利伐沙班粗产品溶解于乙二醇甲醚或正丁醇中,溶清后加入活性炭,趁热抽滤,母液冷却结晶,过滤得到结晶产物利伐沙班。

[0007] 更具体地,本发明方法包括如下步骤:将利伐沙班粗产品悬浮在乙二醇甲醚或正丁醇中,加热溶清,加入适量活性炭,趁热抽滤,母液冷却结晶,抽滤,乙二醇甲醚或正丁醇洗,烘干,得到利伐沙班的重结晶产物。

[0008] 根据本发明的一个优选的实施方式,所述的利伐沙班粗产品与乙二醇甲醚或正丁醇的质量体积比为 1 : 5-20,优选为 1 : 5-15。

[0009] 本发明所述的质量体积比是指利伐沙班粗产品的质量与乙二醇甲醚或正丁醇的体积的比值。例如：1g 利伐沙班粗产品溶解于 15ml 乙二醇甲醚中，则质量体积比为 1 : 15。

[0010] 根据本发明的一个优选的实施方式，所述的利伐沙班粗产品与活性炭的质量体积比为 1 : 0.05-0.3，优选为 1 : 0.1-0.2。

[0011] 根据本发明的另一个优选的实施方式，加热溶解所述利伐沙班粗产品的温度为 60-140℃，优选 100-125℃。

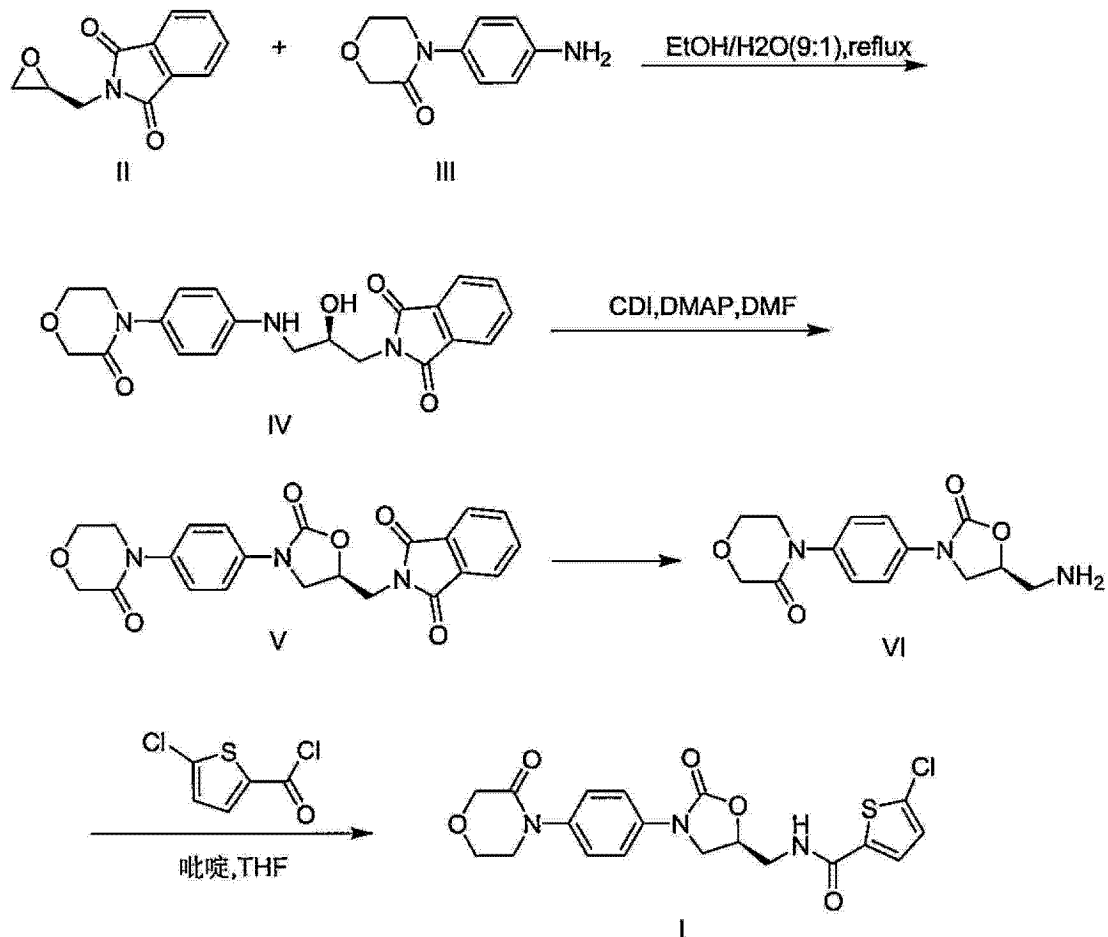
[0012] 根据本发明的另一个优选的实施方式，所述的母液冷却结晶为 0-60℃，优选为 0-30℃。

[0013] 本发明所述方法得到的精制利伐沙班经 HPLC 测定纯度为 99.7%，经 X- 粉末衍射方法测定为晶型 I。

[0014] 本发明的第二方面提供乙二醇甲醚或正丁醇在纯化利伐沙班粗产品的应用。

[0015] 本发明所述利伐沙班粗产品的制备方法参考文献 (J. Med. Chem. 48 :5900-5908, 2005) 的制备方法。具体步骤如下：

[0016]



[0017] 将 2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (II) 和 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮 (III) 悬浮于乙醇-水 (9 : 1) 溶液中，回流反应 14h (原料逐渐溶清，一段时间后又形成沉淀)，过滤出该沉淀，乙醚洗涤并在真空下干燥，减压浓缩合并的母液并加入第二份 2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (II) 的乙醇-水 (9 : 1) 悬浮液中，回流反应 13h，过滤，乙醚洗涤，在真空下干燥，得到白色固体为化合物

IV。

[0018] 将 N, N' - 羰基二咪唑与对二甲氨基吡啶 (催化量) 加入 2-((2R)-2- 羟基-3-[[4-(3- 氧代吗啉-4- 基) 苯基] 氨基] 丙基)-1H- 异吲哚-1,3(2H)- 二酮 (IV) 的四氢呋喃悬浮液中, 在 60°C 搅拌该悬浮液 12h (原料逐渐溶清, 一段时间后又形成沉淀), 加入第二份 N, N' - 羰基二咪唑并继续在 60°C 搅拌 12h, 过滤出该沉淀, 四氢呋喃洗涤, 真空干燥得到白色固体为化合物 V

[0019] 将甲胺水溶液 (40% 的水溶液) 滴加到 2-((5S)-2- 氧代-3-[4-(3 氧代吗啉-4- 基) 苯基]-1,3- 恶唑烷-5- 基) 甲基)-1H- 异吲哚啉-1,3(2H)- 二酮 (V) 的乙醇溶液中, 回流该反应混合物 1h, 减压浓缩反应液, 得到化合物 VI 粗产品, 直接用于下一步。

[0020] 在 0°C 下, 将 5- 氯-2- 噻吩甲酰氯滴加入 4-{4-[(5S)-5-(氨基甲基)-2- 氧代-1,3- 恶唑烷-3- 基]- 苯基} 吗啉酮 (VI) 的吡啶溶液中, 升温至室温, 搅拌反应混合物 1h 后与水混合, 加入二氯甲烷并分相后, 水层用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 得到白色固体为利伐沙班的粗产品。

[0021] 本发明的优点在于用乙二醇甲醚或正丁醇来重结晶, 可避免使用复杂的色谱提纯; 而且乙二醇甲醚或正丁醇与乙酸相比, 不会腐蚀反应设备, 便于工业化生产。

附图说明

[0022] 图 1 为实施例 1 制得的利伐沙班的 X- 粉末衍射图;

[0023] 图 2 为实施例 1 制得的利伐沙班的 DSC 图。

具体实施方式

[0024] 下面通过具体实施例, 对本发明的技术方案做进一步的说明; 但本发明的保护范围并不仅限于这些实施例。除非另有所指, 全部数据基于重量百分数。

[0025] 以下为实验中所涉及的部分化学原料及试剂的购买公司和生产批号:

[0026]

原料/试剂	购买公司	生产批号
4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮	浙江丽晶化学有限公司	20120905
乙醇	上海振兴化工一厂	2C1211302
乙醚	国药集团化学试剂有限公司	20120131
N,N'-羰基二咪唑	阿拉丁试剂有限公司	
对二甲氨基吡啶	国药集团化学试剂有限公司	T20101201
甲胺水溶液	国药集团化学试剂有限公司	20121018
吡啶	国药集团化学试剂有限公司	T20110418
二氯甲烷	上海豪申化学试剂有限公司	130115
乙二醇甲醚	国药集团化学试剂有限公司	20120928

[0027]

正丁醇	国药集团化学试剂有限公司	T20110408
-----	--------------	-----------

[0028] 实施例 1 :利伐沙班粗产品的制备

[0029] 参考文献 (J. Med. Chem. 48 :5900-5908, 2005) 的制备方法。

[0030] 第一步 :2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (IV) 的制备

[0031] 将 2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (II) (5.68g, 27.9mmol) 和 4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮 (III) (5.37g, 27.9mmol) 悬浮于乙醇-水 (9 : 1, 140ml) 溶液中,回流反应 14h (原料逐渐溶清,一段时间后又形成沉淀),过滤出该沉淀,乙醚洗涤并在真空下干燥,减压浓缩合并的母液并加入第二份 2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (II) (2.84g, 14.0mmol) 的乙醇-水 (9 : 1, 70ml) 悬浮液中,回流反应 13h,过滤,乙醚洗涤,在真空下干燥,得到白色固体 10.14g 为化合物 IV,收率为 92%。

[0032] 第二步 :2-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,3-恶唑烷-5-基)甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (V) 的制备

[0033] 将 N, N' - 羰基二咪唑 (2.94g, 18.1mmol) 与对二甲氨基吡啶 (催化量) 加入 2-((2R)-2-羟基-3-{[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]氨基}丙基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (IV) (3.58g, 9.05mmol) 的四氢呋喃悬浮液中,在 60℃ 搅拌该悬浮液 12h (原料逐渐溶清,一段时间后又形成沉淀),加入第二份 N, N' - 羰基二咪唑 (2.94g, 18.1mmol) 并继续在 60℃ 搅拌 12h,过滤出该沉淀,四氢呋喃洗涤,真空干燥得到白色固体 3.32g 为化合物 V,收率 87%。

[0034] 第三步 :4-{4-[(5S)-5-(氨基)-2-氧代-1,3-恶唑烷-3-基]-苯基}吗啉酮 (VI) 的制备

[0035] 将甲胺水溶液 (40% 的水溶液, 10.2ml, 0.142mmol) 滴加到 2-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,3-恶唑烷-5-基)甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (V) (4.45g, 10.6mmol) 的乙醇 (102ml) 溶液中,回流该反应混合物 1h,减压浓缩反应液,得到化合物 VI 粗产品,直接用于下一步。

[0036] 第四步 : (S)-5-氯-N-((2-氧代-3-(4-(3-氧代-吗啉基)苯基)恶唑烷-5-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺 (I) 的制备

[0037] 在 0℃ 下,将 5-氯-2-噻吩甲酰氯 (2.29g, 12.7mmol) 滴加入 4-{4-[(5S)-5-(氨基)-2-氧代-1,3-恶唑烷-3-基]-苯基}吗啉酮 (VI) (3.08g, 10.6mmol) 的吡啶 (90ml) 溶液中,升温至室温,搅拌反应混合物 1h 后与水混合,加入二氯甲烷并分相后,水层用二氯甲烷萃取,合并有机层,加入无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干,得到白色固体 3.92g,为利伐沙班的粗产品,收率 :86%。

[0038] 实施例 2 :利伐沙班粗产品的精制

[0039] 将 4g 利伐沙班的粗产品悬浮在 60ml 乙二醇甲醚中并且将其加热至 125℃,加入活性炭 0.4g,在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟,然后趁热过滤,将母液冷却至室温。抽滤,滤出沉淀的产物,用乙二醇甲醚洗涤,干燥,得 3.46g 白色固体,重结晶收率 :86.5%。

HPLC 纯度 99.74 %，ee % :99.96 %。DSC 溶解温度 :230 °C。¹HNMR(400MHz, d₆-DMSO) : 9.00-8.93(t, J = 5.6Hz, 6Hz, 1H), 7.70(d, J = 4Hz, 1H), 7.60-7.53(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.44-7.37(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.21-7.17(d, J = 4Hz, 1H), 4.80-4.89(m, 1H), 4.24-4.15(m, 3H), 4.00-3.94(m, 2H), 3.89-3.82(m, 1H), 3.75-3.68(m, 2H), 3.64-3.58(t, J = 5.6Hz, 2H); 粉末衍射的 2θ 角为 :8.960°, 16.481°, 25.582°, 26.608°, 19.483°, 19.877°, 21.654°, 22.481°, 23.291°。

[0040] 实施例 3 :利伐沙班粗产品的精制

[0041] 将 5g 利伐沙班的粗产品悬浮在 50ml 乙二醇甲醚中并且将其加热至 140°C, 加入活性炭 1.5g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至 60°C。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用乙二醇甲醚洗涤, 干燥, 得 4.3g 白色固体; 重结晶收率 :86.0%。HPLC 纯度 99.67%。

[0042] 实施例 4 :利伐沙班粗产品的精制

[0043] 将 5g 利伐沙班的粗产品悬浮在 100ml 乙二醇甲醚中并且将其加热至 60°C, 加入活性炭 0.25g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至 0°C。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用乙二醇甲醚洗涤, 干燥, 得 3.70g 白色固体, 重结晶收率 :74.0%。HPLC 纯度 99.62%。

[0044] 实施例 5 :利伐沙班粗产品的精制

[0045] 将 1g 利伐沙班的粗产品悬浮在 5ml 乙二醇甲醚中并且将其加热至 110°C, 加入活性炭 0.2g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至 30°C。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用乙二醇甲醚洗涤, 干燥, 得 0.80g 白色固体, 重结晶收率 :80.0%。HPLC 纯度 99.52%。

[0046] 实施例 6 :利伐沙班粗产品的精制

[0047] 将 3g 利伐沙班的粗产品悬浮在 45ml 乙二醇甲醚中并且将其加热至 100°C, 加入活性炭 0.45g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至 0°C。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用乙二醇甲醚洗涤, 干燥, 得 2.49g 白色固体, 重结晶收率 :83.0%。HPLC 纯度 99.55%。

[0048] 实施例 7 :利伐沙班粗产品的精制

[0049] 将 5g 利伐沙班的粗产品悬浮在 75ml 正丁醇中并且将其加热至 125°C, 加入活性炭 0.5g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至室温。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用正丁醇洗涤, 干燥, 得 4.20g 白色固体, 重结晶收率 :84.0%。HPLC 纯度 99.7%。

[0050] 实施例 8 :利伐沙班粗产品的精制

[0051] 将 3g 利伐沙班的粗产品悬浮在 30ml 正丁醇中并且将其加热至 140°C, 加入活性炭 0.9g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至 60°C。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用正丁醇洗涤, 干燥, 得 2.58g 白色固体; 重结晶收率 :86.0%。HPLC 纯度 99.64%。

[0052] 实施例 9 :利伐沙班粗产品的精制

[0053] 将 4g 利伐沙班的粗产品悬浮在 80ml 正丁醇中并且将其加热至 60°C, 加入活性炭 0.20g, 在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟, 然后趁热过滤, 将母液冷却至 0°C。抽滤, 滤出沉淀的产物, 用正丁醇洗涤, 干燥, 得 3.4g 白色固体, 重结晶收率 :85.0%。HPLC 纯度 99.63%。

[0054] 实施例 10 :利伐沙班粗产品的精制

[0055] 将 1g 利伐沙班的粗产品悬浮在 5ml 正丁醇中并且将其加热至 110℃,加入活性炭 0.2g,在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟,然后趁热过滤,将母液冷却至 30℃。抽滤,滤出沉淀的产物,用乙二醇甲醚洗涤,干燥,得 0.81g 白色固体,重结晶收率 :81.0%。HPLC 纯度 99.52%。

[0056] 实施例 11 :利伐沙班粗产品的精制

[0057] 将 3g 利伐沙班的粗产品悬浮在 45ml 正丁醇中并且将其加热至 100℃,加入活性炭 0.45g,在这一温度搅拌所得溶液 10 分钟,然后趁热过滤,将母液冷却至 0℃。抽滤,滤出沉淀的产物,用乙二醇甲醚洗涤,干燥,得 2.49g 白色固体,重结晶收率 :83.0%。HPLC 纯度 99.54%。

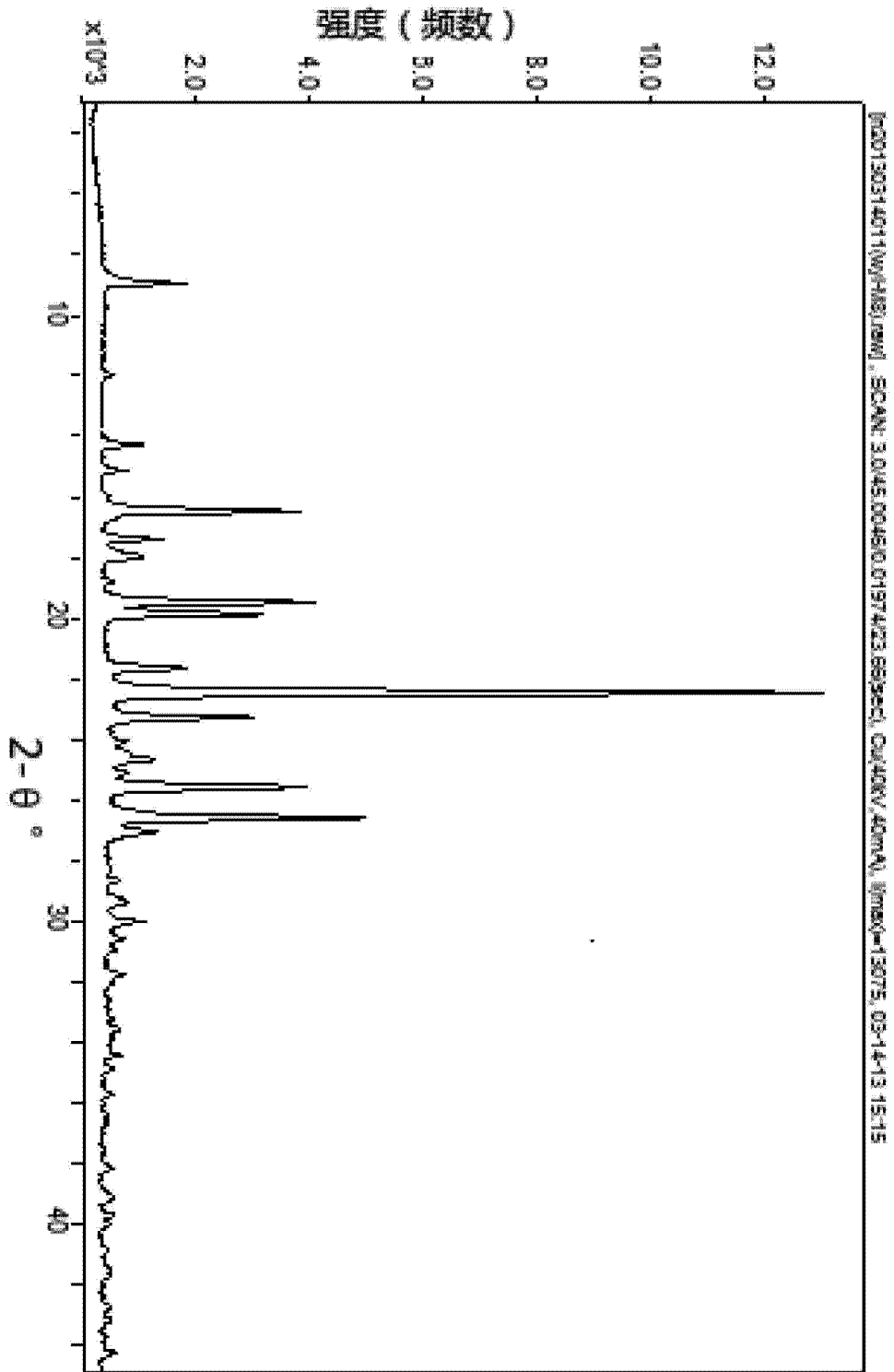


图 1

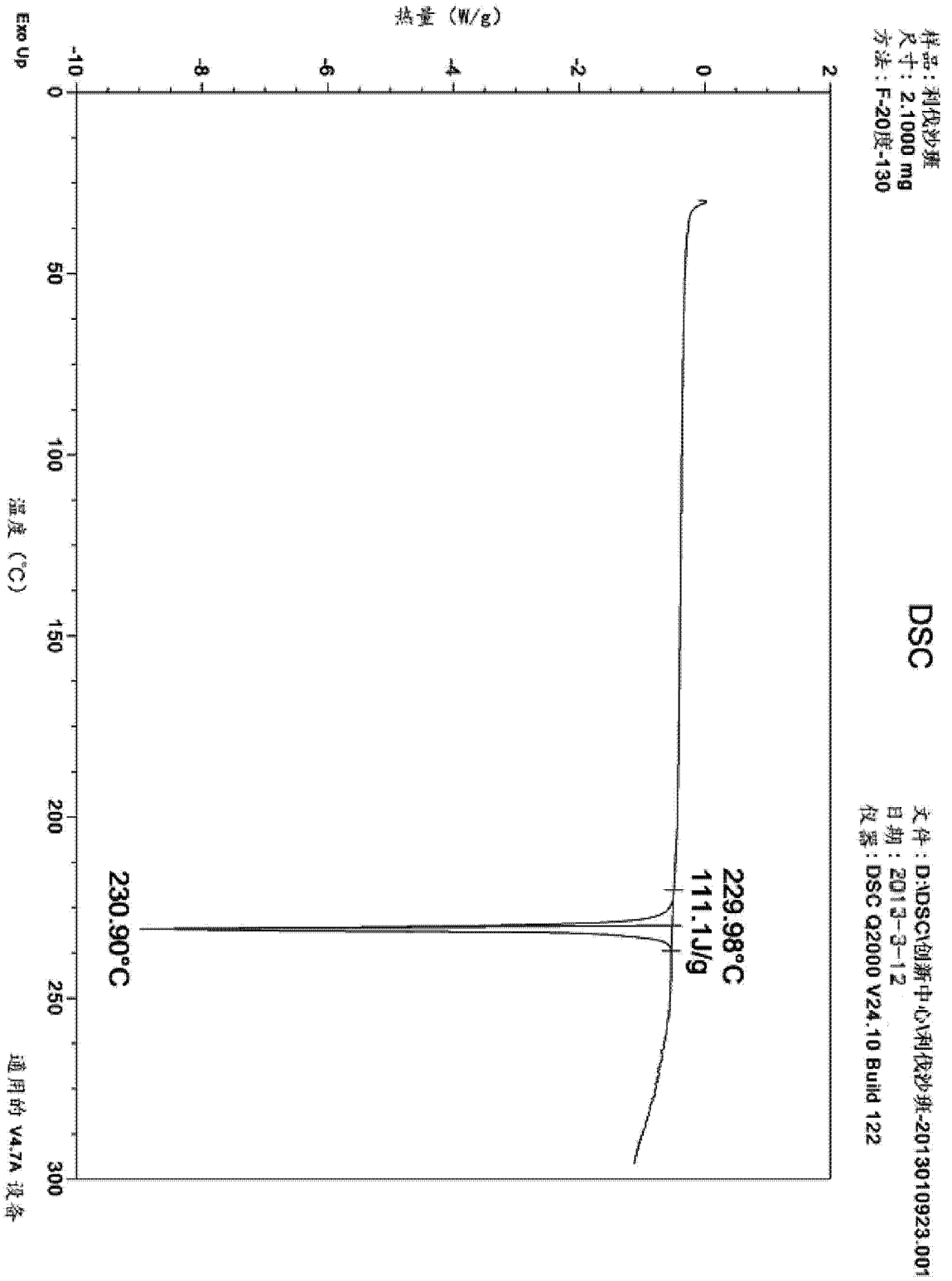


图 2