

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610129332.5

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 215/00 (2006.01)

C07D 211/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 100427480C

[22] 申请日 2006.11.10

[21] 申请号 200610129332.5

[73] 专利权人 天津市炜杰科技有限公司

地址 300192 天津市南开区白堤路 236 号
生物医学工程研究所 2 号楼 5 层

[72] 发明人 宋洪海

[56] 参考文献

US4201863A 1980.5.6

US4101653A 1978.7.18

EP0008746A1 1980.3.19

US6440417B1 2002.8.27

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司
代理人 赵敬

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 3 页

[54] 发明名称

阿加曲班水合物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种阿加曲班水合物的制备方法，将阿加曲班 (Argatroban) 与水回流 0.5 - 1.0 小时，溶解后冷却至室温，析出白色结晶，过滤，水洗两次，干燥，得到医用 Argatroban 一水合物。本发明首先保证 R 和 S 比例不变，同时保证所有无结晶水的 Argatroban 转化为一水合 Argatroban，同时能较好的除去其它有机杂质，水合收率达 90% - 95%。与文献 15% 乙醇作为溶剂比较，操作条件温和、收率高、产品质量高。

1、一种阿加曲班水合物的制备方法，其特征在于它的步骤是：

将阿加曲班固体与水在温度 $80^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ 下回流 0.5—1.0 小时，固体全部溶解后，自然冷却至室温，析出白色结晶，过滤，水洗两次， 100°C 以内干燥，得到阿加曲班一水合物。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述的阿加曲班的一水合物的水含量为 3.3—3.8%。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于所述的阿加曲班一水合物的右旋体 R 与左旋体 S 的比值：R:S=63~67:37~33。

阿加曲班水合物的制备方法

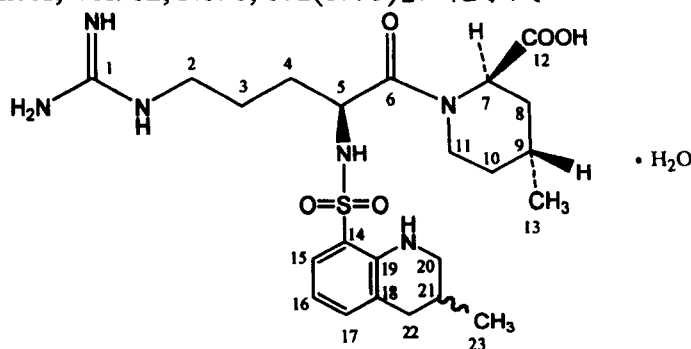
技术领域

本发明涉及一种阿加曲班水合物的制备方法。

技术背景:

1978年日本 Mitsubishi 化学公司 S.Okamoto 等首次报导了阿加曲班 (Argatroban) 水合物抗凝血酶活性【US 4 101 653】。随后 20 多年期间, 众多研究者对 Argatroban 的生物活性及作为医药的价值进行了深入研究。1981年, S. Okamoto 在动物体内与肝素进行了比较【Okamoto, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 101,440 (1981)】; T. Kumoto 等对其立体选择活性进行了报导【Kumada, T. et al., Thromb. Res. 24, 285 (1981)】; 1984年, R. Kumato 进行了临床血液透析评价【Kikumoto, R. et al., Biochemistry 23, 85 (1984)】; 1986年该作者报导了 Argatroban 抑制哺乳动物凝血酶活性, 可作为治疗和预防血栓药剂和血小板凝聚抑制剂。Argatroban 一水合物可作为选择性抗血栓剂、治疗慢性动脉堵塞和脑血栓等【JP 61-48829】。1992年和1993年, Taparelli 和 J.A.Jakubowski 先后报导了 Argatroban 抗凝血酶的可逆性【Taparelli, C., Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, 366, Jakubowski, J. A. et al, Rep. Med. Chem., 1992, 27, 99】; 90年代 L.R.Buch 等多位研究者报导了相关研究【Buch, L. R., Cadiosvasc. Drug Rev., 1991, 9, 247, Strupcnewski, J. D. et al., Academic: San Diego, 1991; Vol. 26, p299, Brundish, D. et al., J. Med. Chem. 1999; 42, 4584, Shebuski, R. J., Academic: San Diego, 1999; Vol. 26, p98】。1992年日本批准作为非肠道使用抗凝血酶药剂【Hijikata-Okunomiya, A., et al, Thromb. Hemostasis, 1992, 18, 135】。

阿加曲班的化学名称: (2R,4R)-1-[(2S)-5-[(Aminoiminomethyl)amino]-1-oxo-2-[[[(1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-8-quinolinyl)sulfonyl]amino]pentyl]-4-methyl-2-piperidine carboxylic acid, 其化学成分是21(R)和21(S)的混合物, 通常是64-65:36-35【US 6 440 417, Cossy, J., et al, Bioorganic & Medicine Chemistry Letters, 11(2001),1989-1992, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 82, No. 6, 672(1993)】。化学式:



1 Argatroban (21(R):21(S)=65:35)

现报导的 Argatroban 合成路线都是以硝基-L-精氨酸为起始原料、以哌啶羧酸酯或

喹啉磺酰氯缩合先后次序不同, 构成两条主要路线。当首先与哌啶羧酸酯缩合时, 称氨基保护法: 硝基-L-精氨酸的氨基用 t-Boc 保护、再与哌啶羧酸酯缩合、去 Boc 保护基、与喹啉磺酰氯缩合、酯水解、氢化去硝基得无结晶水 Argatroban。若首先与喹啉磺酰氯缩合时称非保护法: 硝基精氨酸与喹啉磺酰氯缩合后再与哌啶羧酸酯缩合、酯水解、氢化去硝基, 亦得无结晶水目标产物。文献报导上述产品用 15% 乙醇重结晶, 可得医用 Argatroban 一水合物。具体说:

氨基保护法:

1. 硝基精氨酸 t-Boc 保护后与(2R,4R)哌啶甲酸酯缩合【EP 8746, US 4 258 192, US 4 201 863, JP 81-15,267, US 6 440 417, 特许公报 平 2-31055】。

2. 硝基精氨酸 t-Boc 保护后与反式哌啶羧酸酯缩合、分离、拆分, 再与喹啉磺酰氯缩合【Cossy. J., et al, Bioorganic & Medicine Chemistry Letters, 11(2001),1989-1992】。

非保护法:

当 L-精氨酸直接与喹啉磺酰氯缩合时反应副产物多、不易分离, 不适合于工业化生产【特许公报 平 1-35000】。硝基-L-精氨酸为原料时反应产品单一, 操作简易, 适于工业化生产【EP 823 430】。

上述文献报导的方法用 15% 乙醇重结晶, R、S 比例变化较大, 不符合医用 R:S=63~67:37~33 的范围, 而且不能很好的除去其它有机杂质, 很难保证产品质量, 收率较低, 有时不能保证完全水合。

发明内容

本发明的目的是提供一种阿加曲班水合物的制备方法, 使用不同路线可制得医用一水合 Argatroban, 首先保证 R 和 S 比例不变, 同时保证所有无结晶水的 Argatroban 转化为一水合 Argatroban。采用水做溶剂可获得满意的结果, 一水合相当完全。R、S 比例变化较小, 同时能较好的除去其它有机杂质, 水合收率达 90%—95%。

本发明提供的阿加曲班水合物的制备方法包括的步骤:

将 Argatroban, 加入蒸馏水中, 升温 80°C—100°C 至回流 0.5—1.0 小时, 固体全部溶解后, 自然冷却至室温, 析出白色结晶, 过滤。水洗两次, 100°C 以内干燥, 得到 Argatroban 一水合物。采用卡尔费休法测定水含量, Argatroban · H₂O 理论含水量 3.4%, 实验结果分析 3.3—3.8%, 元素分析 S、N 和 H 结果合格。

所述的阿加曲班的水含量 3.3—3.8%。

所述的阿加曲班的右旋体 R 与左旋体 S 的比值: R:S=63~67:37~33。

本发明提供的阿加曲班水合物的制备方法可制得医用一水合 Argatroban, 首先保证 R 和 S 比例不变, 同时保证所有无结晶水的 Argatroban 转化为一水合 Argatroban。采用水做溶剂可获得满意的结果, 一水合相当完全。R,S 比例变化较小, 同时能较好的除去其它

有机杂质，水合收率达 90%—95%。与文献 15%乙醇作为溶剂比较，操作条件温和、收率高、产品质量高。

附图说明

图 1 硝基精氨酸 t-Boc 保护后与(2R,4R)哌啶甲酸酯缩合反应路线图示。

图 2 硝基精氨酸 t-Boc 保护后与反式哌啶羧酸酯缩合、分离、拆分，再与喹啉磺酰氯缩合反应路线图示。

图 3 非保护法反应路线图示。

具体实施方式

实施例 1.将 65g Argatroban (R:S=65:35) 固体，加入 4200ml 蒸馏水中，慢慢升温至回流，固体全部溶解后，自然冷却至室温，析出白色结晶，过滤。水洗两次，100℃以内干燥，得到 Argatroban 一水合物将 65g Argatroban (R:S=65:35)，加入 4200ml 蒸馏水中，慢慢升温至回流，固体全部溶解后，自然冷却至室温，析出白色结晶，过滤。水洗两次，100℃以内干燥，得到 Argatroban 一水合物 59 克。收率 87.3 %。21(R):21(S)=64.5:34.5 (HPLC 法)，水含量 3.55% (卡尔费休法)。

元素分析：

实验值：	S: 5.95%	N: 15.05%	H: 7.35%
计算值 (C ₂₃ H ₃₈ N ₆ O ₆ S):	S: 6.08 %	N: 15.96%	H: 7.27%

实施例 2.将 50 克 Argatroban (R:S=65:35)，加入 4000ml 蒸馏水，升温至 90℃，搅拌反应两小时，然后自然冷却至室温，析出白色结晶，过滤。水洗两次，100℃以内干燥，得到 Argatroban 一水合物 46.8 克，收率 90.4%。21(R):21(S)=64.8:35.2 (HPLC 法)，水含量 3.34% (卡尔费休法)。

元素分析：

实验值：	S: 5.87%	N: 15.23%	H: 7.05%
计算值 (C ₂₃ H ₃₈ N ₆ O ₆ S):	S: 6.08 %	N: 15.96%	H: 7.27%

对比实例. 将 20g Argatroban (R:S=65:35)，加入 120ml 15%乙醇，加热回流 1 小时，自然冷却至室温，析出白色结晶，过滤。水洗两次，100℃以内干燥，得产物 18.9 克，收率 91.3%。21(R):21(S)=61.5:38.3 (HPLC 法)，水含量 3.66% (卡尔费休法)。

元素分析：

实验值：	S: 6.00%	N: 16.03%	H: 7.63%
计算值 (C ₂₃ H ₃₈ N ₆ O ₆ S):	S: 6.08 %	N: 15.96%	H: 7.27% .

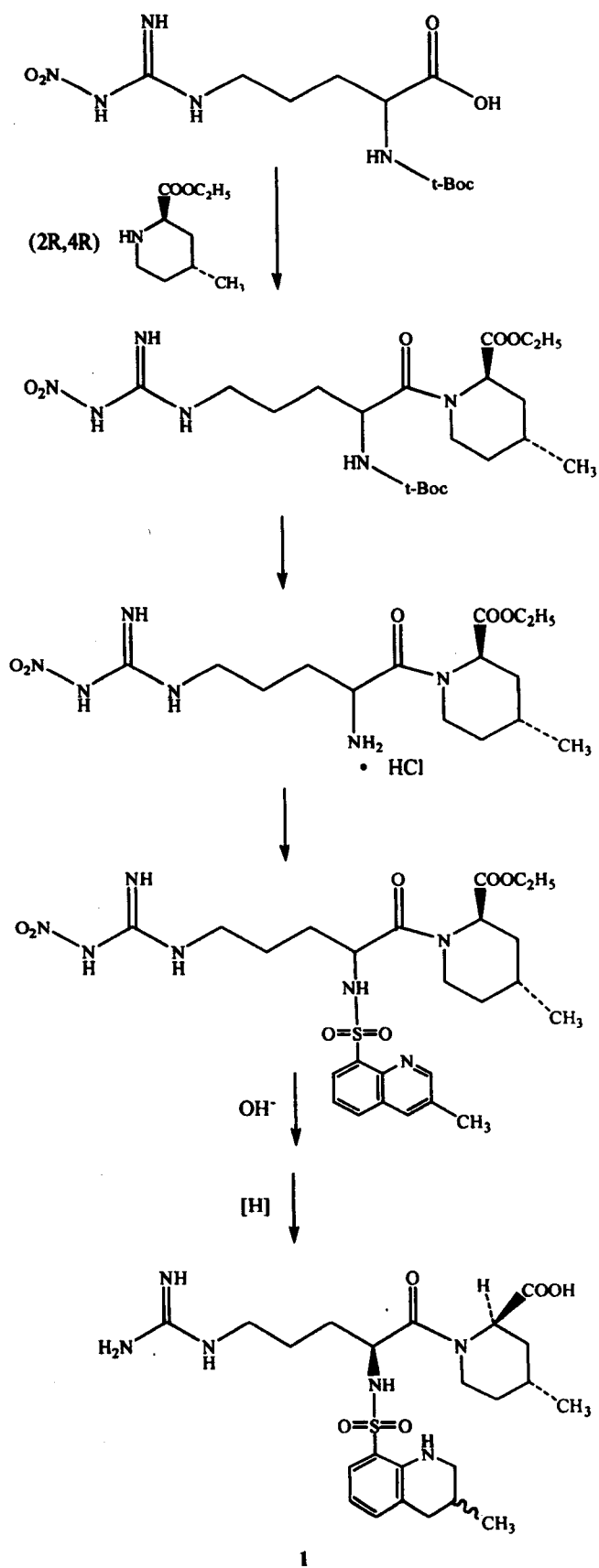


图 1

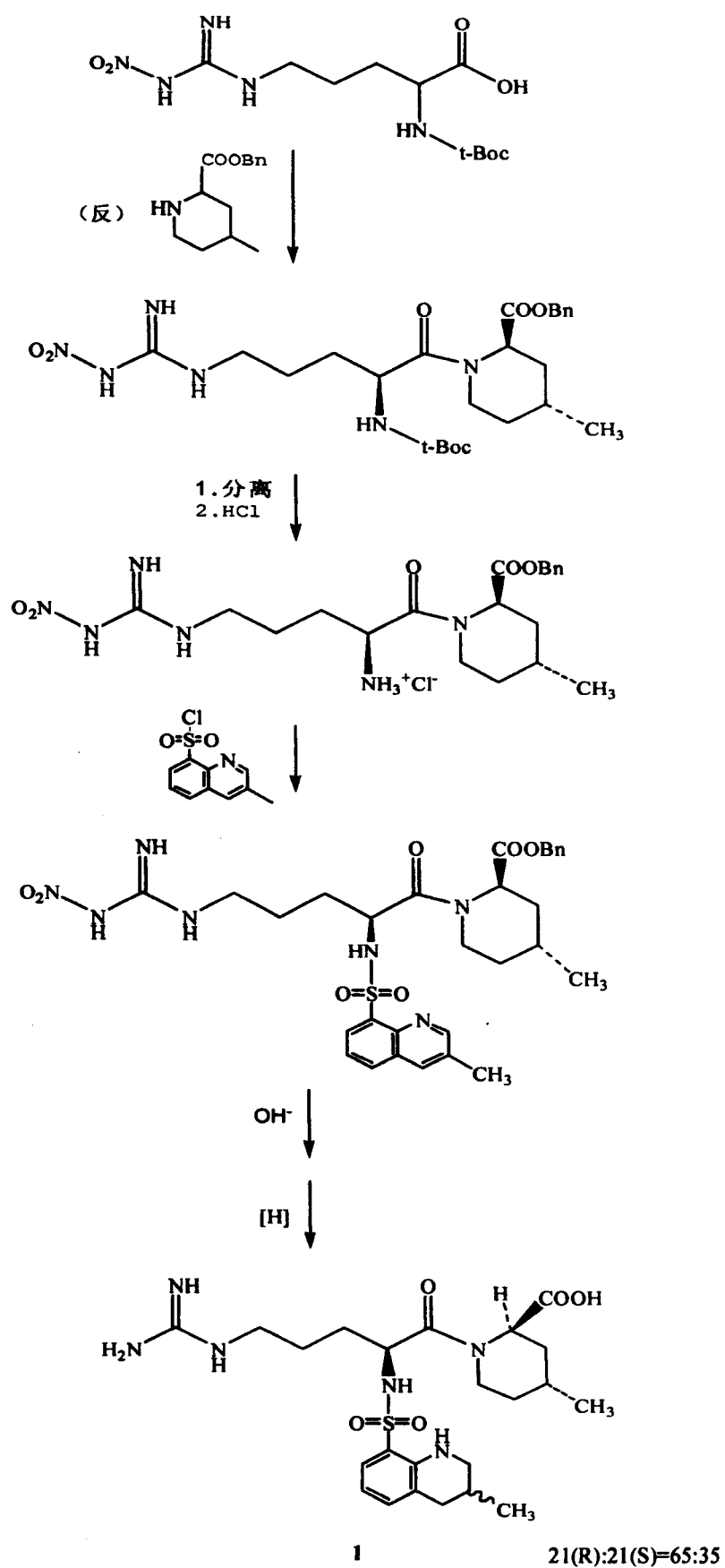


图 2

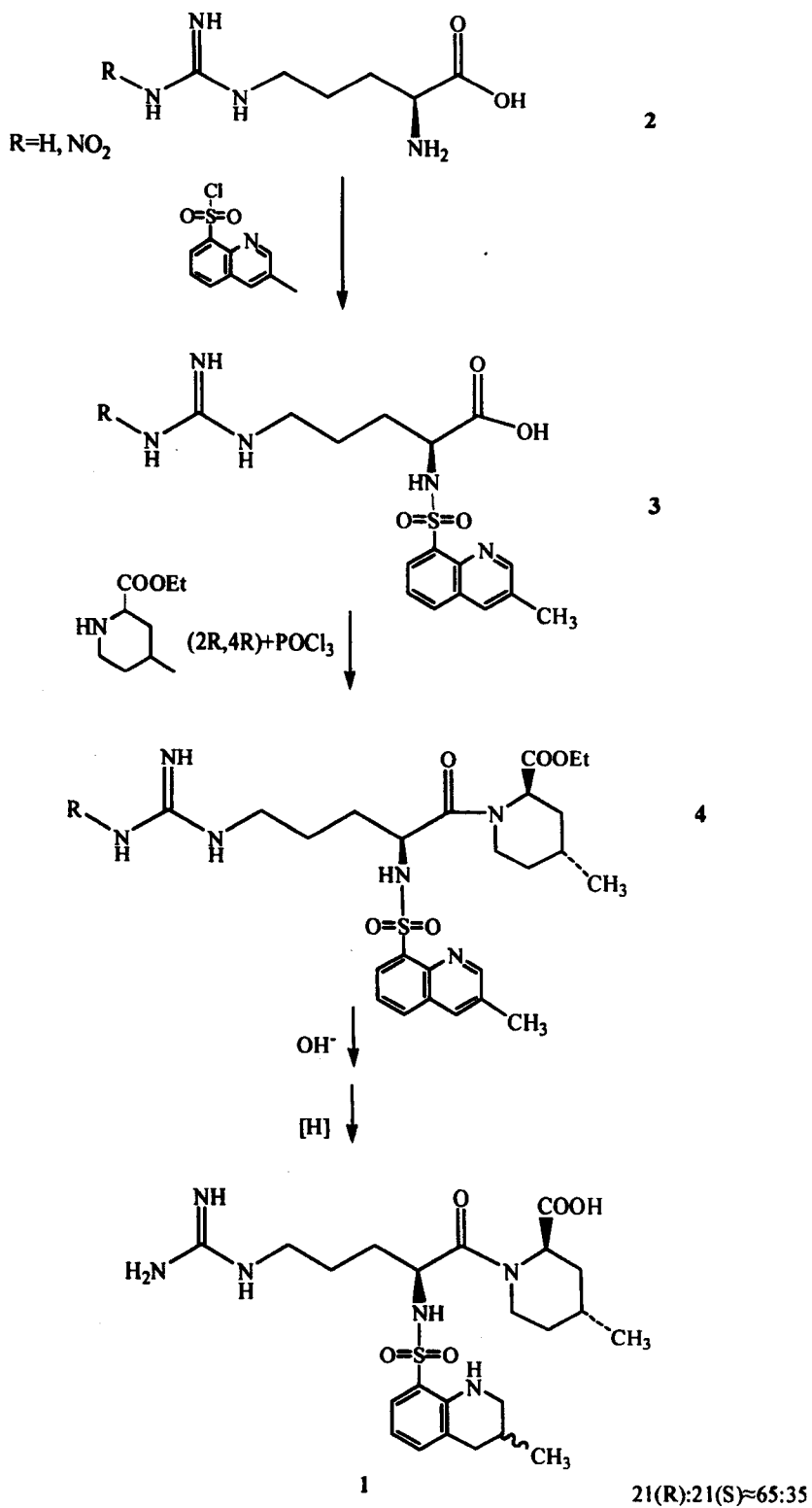


图 3