



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115368327 A

(43) 申请公布日 2022.11.22

(21) 申请号 202211089074.8

(22) 申请日 2022.09.07

(71) 申请人 无锡积大制药有限公司

地址 214400 江苏省无锡市江阴市璜土镇
澄常工业园前村路2号

(72) 发明人 杨鑫 邹晓斌 眭世炜 芮越

(74) 专利代理机构 江阴市永兴专利事务所(普
通合伙) 32240

专利代理师 孙坚

(51) Int.Cl.

C07D 307/87 (2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

(54) 发明名称

草酸艾司西酞普兰拆分工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种草酸艾司西酞普兰拆分工艺,是将草酸艾司西酞普兰中间体溶解在溶剂中,通过精确控制溶剂中各组分的比例、反应时间、温度、加入晶种的比例,得到拆分中间体,该工艺稳定性得到提升,在保证纯度的前提下提高了产率。

1. 草酸艾司西酞普兰拆分工艺,其特征在于,所述工艺步骤如下:

(1) 称取西酞普兰中间体、异丙醇和二氯甲烷加入反应瓶中进行升温溶解,西酞普兰中间体:异丙醇:二氯甲烷的质量比为1:3: 1.1,温度为40~45℃;

(2) 待溶解澄清后,在溶液中加入D-DTTA,西酞普兰中间体:D-DTTA的质量比为3:0.54,待溶清后加入晶种并保温反应2h,加入的西酞普兰中间体与晶种的质量比为1:0.005;

(3) 保温完成后,使温度下降至20~25℃,继续保温1h使晶体析出;

(4) 将洗出的晶体进行抽滤,用异丙醇洗涤滤饼;

(5) 将步骤(4)中得到的晶体和异丙醇加入反应瓶中,升温至回流;

(6) 待溶清后,立即降温至20~25℃,保温3h进行析晶;

(7) 将洗出的晶体进行抽滤,用异丙醇洗涤滤饼;

(8) 干燥4h,得到目标产物。

草酸艾司西酞普兰拆分工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及草酸艾司西酞普兰拆分工艺。

背景技术

[0002] 草酸艾司西酞普兰拆分得到的中间体是抗抑郁药物的重要原料,现有的拆分工艺一般是将西酞普兰中间体溶解在溶剂内,升温至 $40\pm 3^{\circ}\text{C}$ 进行溶解后加入D-DTTA反应1小时,然后进行降温至 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 并保温13小时进行析晶,经过离心得到湿品后,继续加入溶剂溶解,再次升温至 $70\sim 80^{\circ}\text{C}$,待溶液澄清后降温至 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 保温析晶4小时,离心、干燥后得到拆分中间体,该工艺步骤操作时间非常长,并且收率和纯度都比较低,所制抗抑郁药的药性难以得到保障。

发明内容

[0003] 本发明涉及草酸艾司西酞普兰拆分工艺,可缩短工艺时间,并在保证纯度的前提下提高产率。

[0004] 为实现这一目的,本发明所采用的方法是:草酸艾司西酞普兰拆分工艺,所述工艺步骤如下:

(1)称取西酞普兰中间体、异丙醇和二氯甲烷加入反应瓶中进行升温溶解,西酞普兰中间体:异丙醇:二氯甲烷的质量比为1:3: 1.1,温度为 $40\sim 45^{\circ}\text{C}$;

(2)待溶解澄清后,在溶液中加入D-DTTA,西酞普兰中间体:D-DTTA的质量比为3:0.54,待溶清后加入晶种并保温反应2h,加入的西酞普兰中间体与晶种的质量比为1:0.005;

(3)保温完成后,使温度下降至 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$,继续保温1h使晶体析出;

(4)将洗出的晶体进行抽滤,用异丙醇洗涤滤饼;

(5)将步骤(4)中得到的晶体和异丙醇加入反应瓶中,升温至回流;

(6)待溶清后,立即降温至 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$,保温3h进行析晶;

(7)将洗出的晶体进行抽滤,用异丙醇洗涤滤饼;

(8)干燥4h,得到目标产物。

[0005] 其有益效果是:该工艺稳定性得到提升,在保证纯度的前提下提高了产率。

具体实施方式

[0006] 本说明书中公开的所有特征,或公开的所有方法或过程中的步骤,除了互相排斥的特征和/或步骤以外,均可以以任何方式组合。

[0007] 本说明书(包括任何附加权利要求、摘要)中公开的任一特征,除非特别叙述,均可被其他等效或具有类似目的的替代特征加以替换。即,除非特别叙述,每个特征只是一系列等效或类似特征中的一个例子而已。

[0008] 本发明公开了一种草酸艾司西酞普兰拆分工艺,所述工艺步骤如下:

(1) 称取西酞普兰中间体、异丙醇和二氯甲烷加入反应瓶中进行升温溶解,西酞普兰中间体:异丙醇:二氯甲烷的质量比为1:3:1.1,温度为40~45℃;

(2) 待溶解澄清后,在溶液中加入D-DTTA,西酞普兰中间体:D-DTTA的质量比为3:0.54,待溶清后加入晶种并保温反应2h,加入的西酞普兰中间体与晶种的质量比为1:0.005;

(3) 保温完成后,使温度下降至20~25℃,继续保温1h使晶体析出;

(4) 将洗出的晶体进行抽滤,用异丙醇洗涤滤饼;

(5) 将步骤(4)中得到的晶体和异丙醇加入反应瓶中,升温至回流;

(6) 待溶清后,立即降温至20~25℃,保温3h进行析晶;

(7) 将洗出的晶体进行抽滤,用异丙醇洗涤滤饼;

(8) 干燥4h,得到目标产物。

[0009] 本发明通过优化拆分溶剂及其比例、反应时间和温度、保温析晶时间和温度、加晶种比例和精制保温析晶时间和温度等实验条件,制定了一条能生产出合格产品的生产工艺,增强了工艺的稳定性,提高了产品的收率,得到产物的摩尔收率可达33%,对映体纯度达99%S,

本发明并不局限于前述的具体实施方式。本发明扩展到任何在本说明书中披露的新特征或任何新的组合,以及披露的任一新的方法或过程的步骤或任何新的组合。