



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106977413 B

(45)授权公告日 2019.03.05

(21)申请号 201710239961.1

C07C 227/42(2006.01)

(22)申请日 2017.04.13

C07C 229/24(2006.01)

C07C 229/26(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106977413 A

(43)申请公布日 2017.07.25

(73)专利权人 蚌埠丰原涂山制药有限公司

地址 233050 安徽省蚌埠市涂山路2001号

(72)发明人 夏继祥 张勇 刘兆祥 单永继

张祖杨 李保琴 胡志国 宋强君

刘德光

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

公司 11002

代理人 王文君

(56)对比文件

CN 101284796 A, 2008.10.15, 说明书第2页第3段至第3页第3段.

US 2851482, 1958.09.09, 说明书第1-2栏.
刘莉等. “化学酶法制备D-鸟氨酸盐酸盐”.
《安徽农业科学》. 2009, 第37卷(第20期), 9317-9319.

郑岚等. “药用氨基酸复合盐的合成研究”.
《化学试剂》. 2009, 第31卷(第9期), 740-742.

审查员 陈文瑞

(51) Int. Cl.

C07C 227/36(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法

(57)摘要

本发明涉及了一种制备消旋体门冬氨酸鸟氨酸的方法。所述制备方法包括以下步骤：(1)以乙酸水溶液为溶剂，L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐在催化剂作用下发生消旋反应，得到消旋液；(2)向消旋液中加入反溶剂，析晶，过滤，烘干，即得。本发明提供的制备方法原料易得，操作简便，易于控制，制备过程稳定可靠，适合大规模生产消旋体门冬氨酸鸟氨酸样品。

1. 一种DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 以乙酸水溶液为溶剂,L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐在催化剂作用下于60~80℃发生消旋反应,得到消旋液;

所述催化剂选自水杨醛或苯甲醛;

(2) 向消旋液中加入反溶剂,所述反溶剂需以滴加方式加入到消旋液中,且滴加过程中温度控制在45~65℃,析晶,过滤,烘干,即得;

所述反溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。

2. 根据权利要求1所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述乙酸水溶液的质量浓度为40~60%;所述乙酸水溶液的加入量为L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐质量的4~7倍。

3. 根据权利要求2所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,所述乙酸水溶液的加入量为L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐质量的5~6倍。

4. 根据权利要求1所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述催化剂的用量为L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐质量的5~10%。

5. 根据权利要求4所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述催化剂的用量为L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐质量的8~10%。

6. 根据权利要求1所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,所述消旋反应的温度控制在70~80℃之间。

7. 根据权利要求1-6任一所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述滴加过程中温度控制在50~60℃。

8. 根据权利要求7所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,在所述析晶结束后,将体系降温至20~40℃结晶。

9. 根据权利要求8所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,在所述析晶结束后,将体系降温至30~35℃。

10. 根据权利要求9所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述烘干采用真空干燥方式,温度控制在40~60℃之间,真空度为-0.08~-0.1MPa。

11. 根据权利要求10所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,所述烘干采用真空干燥方式,温度控制在45~50℃之间。

12. 根据权利要求1所述的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐加入到乙酸水溶液中溶解完全,加入催化剂,加热在60~80℃之间进行消旋反应,得到消旋液;

(2) 保温条件下,向消旋液中滴加反溶剂,滴加过程中温度控制在45~65℃,同时析出大量晶体,滴加完毕后保温搅拌2~4h,降温至20~40℃结晶,过滤得固体,于40~60℃进行真空烘干,即得。

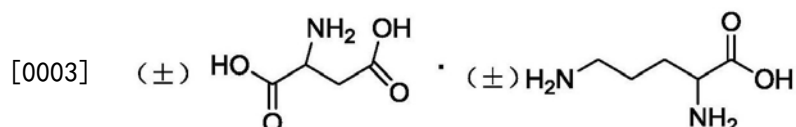
一种DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,属于制药工程技术领域。

背景技术

[0002] DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸是L-门冬氨酸L-鸟氨酸原料药及制剂中可能存在的手性杂质。其结构式如下:



[0004] L-门冬氨酸L-鸟氨酸质量标准中虽然已用比旋度的方法对化合物中手性问题进行了一定的控制,但是无法定量的证明其中手性异构体的含量。

[0005] 为了准确检测L-门冬氨酸L-鸟氨酸原料药及制剂中手性异构的含量,从而确保L-门冬氨酸L-鸟氨酸的质量,需要高纯度的DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸作为检测的工作对照品。

发明内容

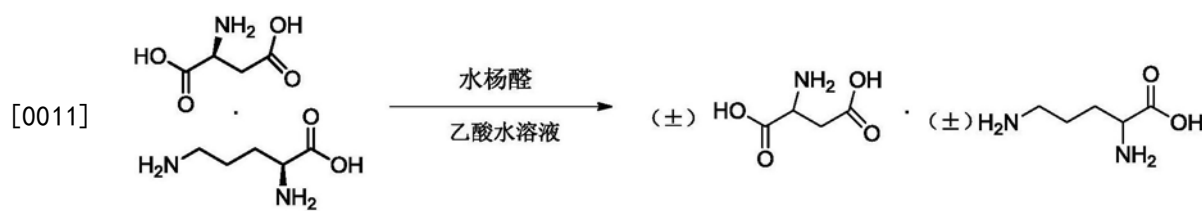
[0006] 本发明的目的是提供一种DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,所得DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸用于L-门冬氨酸L-鸟氨酸原料药及制剂中手性异构体含量的检测。本发明提供的制备方法原料易得,操作简便,易于控制,所得消旋体DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸纯度高,产率较高,适合大规模生产制备。

[0007] 为了实现上述目的,本发明提供了一种DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0008] (1) 以乙酸水溶液为溶剂,L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐在催化剂作用下发生消旋反应,得到消旋液;

[0009] (2) 向消旋液中加入反溶剂,析晶,过滤,烘干,即得。

[0010] 所述消旋反应的反应历程如下:



[0012] 所述步骤(1)中,所述乙酸水溶液的质量浓度为40~60%;所述乙酸水溶液的加入量为L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐质量的4~7倍,优选5~6倍。

[0013] 所述步骤(1)中,所述催化剂选自水杨醛或苯甲醛;所述催化剂的用量为L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐质量的5~10%,优选8~10%,以保证获得较好的消旋效果。

[0014] 所述步骤(1)中,所述消旋反应的温度控制在60~80℃之间,优选在70~80℃之间且搅拌3~4h。

[0015] 所述步骤(2)中,所述反溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或多种。所述反溶剂

与乙酸水溶液的质量比为(0.8~1):1,优选(0.9~1):1,进一步优选为1:1;选择合适的反溶剂及用量不仅能够保证所得结晶颗粒尺寸适合,易于过滤,而且能够保证产品收率。

[0016] 所述步骤(2)中,所述反溶剂需以滴加方式加入到消旋液中,滴加时间应控制在1~4h,优选2~3h,而且确保滴加过程中温度控制在45~65℃,优选50~60℃;如此有利于晶体的成长和缓慢析出,从而得到纯度较高且尺寸较大的晶体,有利于后续过滤处理。

[0017] 所述步骤(2)中,在所述析晶结束后,将体系降温至20~40℃,优选30~35℃,以兼顾生产效率与产品质量。

[0018] 所述步骤(2)中,所述烘干采用真空干燥方式,温度控制在40~60℃之间,优选45~50℃,烘干时间为4~8h,优选6h,真空度为-0.08~-0.1MPa。

[0019] 作为本发明优选的实施方式,所述DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备方法包括如下步骤:

[0020] (1)将L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐加入到乙酸水溶液中溶解完全,加入催化剂,加热在60~80℃之间进行消旋反应,得到消旋液;

[0021] (2)保温条件下,向消旋液中滴加反溶剂,滴加过程中温度控制在45~65℃,同时析出大量晶体,滴加完毕后保温搅拌2~4h,降温至20~40℃结晶,过滤得固体,于40~60℃进行真空烘干,即得。

[0022] 本发明提供的制备方法原料易得,操作简便,易于控制,所得消旋体DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸纯度高,产率较高,适合大规模生产制备。

具体实施方式

[0023] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。若未特别指明,实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段,所用原料均为市售商品。

[0024] 实施例1:DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备

[0025] 1)将L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐固体100g加入到500g乙酸水溶液(50%浓度)中,搅拌溶解完全,向上述溶液中加入水杨醛10g,加热至70℃搅拌3.5h;

[0026] 2)将步骤1)所得溶液保温50~60℃,滴加甲醇500g,滴加时间为2.5h,滴加过程中逐渐析出晶体,滴加完毕保温搅拌4h养晶,降温至30℃,过滤得固体,真空45℃烘干6h,得固体86.7g。收率86.7%,纯度99.7%。

[0027] 取本品,精密称定,制成每1ml中含80mg的溶液,供试液的温度应为20℃±0.5℃,检测计算比旋光度为0°。

[0028] 实施例2:DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备

[0029] 1)将L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐固体100g加入到600g乙酸水溶液(40%浓度)中,搅拌溶解完全,向上述溶液中加入水杨醛8g,加热至70℃搅拌4h;

[0030] 2)将步骤1)所得溶液保温50℃滴加甲醇500g,滴加时间为2h,滴加过程中逐渐析出晶体,滴加完毕保温搅拌3h养晶,降温至35℃,过滤得固体,真空50℃烘干6h,得固体82.4g。收率82.4%,纯度99.6%。

[0031] 取本品,精密称定,制成每1ml中含80mg的溶液,供试液的温度应为20℃±0.5℃,检测计算比旋光度为0°。

[0032] 实施例3:DL-门冬氨酸DL-鸟氨酸的制备

[0033] 1) 将L-门冬氨酸L-鸟氨酸盐固体100g加入到500g乙酸水溶液(50%浓度)中,搅拌溶解完全,向上述溶液中加入水杨醛10g,加热至65℃搅拌3.5h;

[0034] 2) 将步骤1) 所得溶液保温50~60℃滴加乙醇400g,滴加时间为2.5h,滴加过程中逐渐析出晶体,滴加完毕保温搅拌4h养晶,降温至30℃,过滤得固体,真空45℃烘干6h,得固体84.7g。收率84.7%,纯度99.6%。

[0035] 取本品,精密称定,制成每1ml中含80mg的溶液,供试液的温度应为20℃±0.5℃,检测计算比旋光度为0°。

[0036] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。