



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103694184 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201310630583. 1

审查员 张恒君

(22) 申请日 2013. 12. 02

(73) 专利权人 山东永泰集团有限公司

地址 山东省广饶县大王镇橡胶工业园青垦
路 262 号

(72) 发明人 尤晓明 李洋 张国栋 王显涛
延云峰 魏文祥

(74) 专利代理机构 济南舜源专利事务所有限公
司 37205

代理人 张汝瑜

(51) Int. Cl.

C07D 251/20(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102746244 A, 2012. 10. 24, 全文.

CN 101475539 A, 2009. 07. 08, 实施例 1 及权
利要求 2.

EP 0957096 A1, 1999. 11. 17, 全文.

CN 102250025 A, 2011. 11. 23, 实施例 1.

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种奥替拉西钾的精制方法

(57) 摘要

本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种奥替拉西钾精制方法。本发明的奥替拉西钾精制方法,将奥替拉西钾粗品在水和甲基异丁基甲酮精制,调 pH 到 6,精制品用甲基异丁基甲酮和水洗涤,精制收率高,收率在 90% 以上,纯度经 HPLC 检测,纯度大于 99. 99%,高于药典标准。

1. 一种奥替拉西钾精制方法,包含如下步骤:

a, 奥替拉西钾粗品的制备

将 531 克氢氧化钾溶于 1899 毫升水中,降温至 0-5℃,加入 150 克尿囊素和 7.5 克碘化钾,控温 0-5℃滴加溴素 303.9 克,室温反应 8-12h,液相检测原料反应完毕,用冰乙酸 0-5℃调 pH=6,搅拌 20 分钟,过滤,800 毫升冷水洗涤,500 毫升冷乙醇洗涤得到粗品,室温晾干,得奥替拉西钾粗品 90.0 克;

b, 奥替拉西钾粗品的精制

将 90 克奥替拉西钾粗品在 0-5℃条件下,加入到 2700 毫升 0-5℃的水中,在 0-5℃用 15% 碳酸钾溶液调 pH=10,过滤,滤液在 0-5℃用冰乙酸调 pH=6,搅拌 10 分钟,滴加甲基异丁基甲酮 500 毫升,过滤,600 毫升冷水洗涤,400 毫升冷乙醇洗涤,室温晾干,即得奥替拉西钾精制品。

一种奥替拉西钾的精制方法

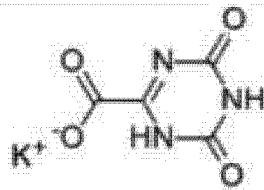
技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种奥替拉西钾精制方法。

背景技术

[0002] 奥替拉西钾 (Potassium oxonate),又名氧嗪酸钾, CAS 登记号 :2207-75-2,化学名 :1,4,5,6-四氢-4,6-二氢-1,3,5-三嗪-2-羧酸钾,化学结构式如下:

[0003]



[0004] 奥替拉西钾是口服抗癌复方药物替吉奥胶囊中的主要成分之一,替吉奥胶囊由日本大鹏药品株式会社研制开发,被批准用于胃癌、非小细胞癌、结肠癌等多种癌症的治疗,主要由活性成分替加氟和两种生化调节剂吉美嘧啶、奥替拉西钾组成。

[0005] 奥替拉西钾本身不具有抗肿瘤活性,服用后该药物滞留在胃肠道中,选择性作用于乳清酸磷酸核糖基转移酶,阻断5-氟尿嘧啶磷酸化,从而抑制5-氟尿嘧啶在该位置的活化,以减少替加氟在胃肠道的毒副作用。

[0006] 关于奥替拉西钾的合成方法的报道,包括专利文献 EP0957096A1、期刊文献 Tetrahedron, 44 (21), 6723-8; 1988 以及 Tetrahedron, 42 (2), 747-51; 1986, 其中均未涉及产物奥替拉西钾的纯化、精制方法。

[0007] 中国专利 CN101475539A 公开了一种制备高纯度奥替拉西钾的精制方法,该方法将奥替拉西钾粗品溶解在碱性溶液中后,加入极性溶剂,再用酸中和析出晶体,过滤,干燥即得。

[0008] 中国专利 CN102250025A 公开了一种适合工业化生产奥替拉西钾的制备方法,其中公开了对于奥替拉西钾进行精制的方法:将奥替拉西钾粗品加入水中,缓慢加入氢氧化钾水溶液搅拌至澄清,滤去不溶物,加酸调 pH 至 6 ± 0.2 ,析晶,过滤,洗涤,干燥即得。

[0009] 由此可见,现有技术中奥替拉西钾的纯化、精制方法均采用“碱溶酸析”的处理方法,然而,该“碱溶酸析”方法操作过程中需要对酸的加入速度以及溶液的 pH 值进行严格的控制,从而增加了操作步骤和生产成本;另外,奥替拉西钾在酸性溶液中较易脱羧,降解为非活性代谢产物 5-AZU,即 1,3,5-三嗪-2,4(1H,3H)-二酮,其为奥替拉西钾生产过程中的副产物,与奥替拉西钾的性质相似,使用“碱溶酸析”的方法对于奥替拉西钾进行精制时,在向奥替拉西钾的碱性溶液中加入酸时,会出现短时间内溶液的局部酸性过强的状况,导致奥替拉西钾脱羧,生成 5-AZU,因此,传统的“碱溶酸析”精制方法无法稳定地、完全地除去该杂质。

[0010] 中国专利 102746244A 本发明涉及医药化工技术领域,具体涉及一种奥替拉西钾的精制方法。将奥替拉西钾粗品在含有碱性物质的水溶液中加热溶解后,过滤,向滤液中加

入一种或几种极性有机溶剂,降温析晶,过滤得到高纯度的奥替拉西钾。但是奥替拉西钾对热不稳定,在加热溶解过程中容易降解产生新的杂质。

发明内容

[0011] 为了解决上述的技术问题,本发明提供了一种奥替拉西钾精制方法。

[0012] 本发明是通过下述的技术方案来实现的:

[0013] 一种奥替拉西钾精制方法,包含如下步骤:

[0014] a,奥替拉西钾粗品的制备

[0015] 将氢氧化钾溶于水中,降温至 0-5℃,加入尿囊素和碘化钾,控温 0-5℃滴加溴素,室温反应 8-12h,液相检测原料反应完毕,用冰乙酸 0-5℃调 pH=6,搅拌 20 分钟,过滤,冷水洗涤,然后用冷乙醇洗涤得到粗品,室温晾干,得奥替拉西钾粗品;

[0016] b,奥替拉西钾粗品的精制

[0017] 将奥替拉西钾粗品在 0-5℃条件下,加入到 0-5℃的水中,在 0-5℃用 15%碳酸钾溶液调 pH=10,过滤,滤液在 0-5℃用冰乙酸调 pH=6,搅拌 8-12 分钟,滴加甲基异丁基甲酮,过滤,冷水洗涤,然后冷乙醇洗涤,室温晾干,即得奥替拉西钾精制品。

[0018] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 a 中氢氧化钾、水、尿囊素、碘化钾、溴素比例为 531 :1899 :150 :7.5 :303.9,其比值单位为 g :ml :g :g :g。

[0019] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 a 中洗涤用冷水的量为 800ml/150g 尿囊素。

[0020] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 a 中洗涤用冷乙醇的量为 50ml/150g 尿囊素。

[0021] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 b 中奥替拉西钾粗品、水、甲基异丁基甲酮的比例为 90 :2700:500,其比值单位为 g :ml :ml。

[0022] 优选的,上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 b 中搅拌时间为 10 分钟。

[0023] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 b 中洗涤用冷水的量为 600ml/90g 奥替拉西钾粗品。

[0024] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述步骤 b 中洗涤用冷乙醇的量为 400ml/90g 奥替拉西钾粗品。

[0025] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述洗涤用冷水的温度为 0-5℃。

[0026] 上述的奥替拉西钾精制方法中,所述洗涤用冷乙醇的温度为 0-5℃。

[0027] 本发明的有益效果在于,将奥替拉西钾粗品在水和甲基异丁基甲酮精制,调 pH 到 6,精制品用甲基异丁基甲酮和水洗涤,精制收率高,收率在 90% 以上,纯度经 HPLC 检测,纯度大于 99.99%,高于药典标准。

具体实施方式

[0028] 下面结合具体实施例对本发明作更进一步的说明,以便本领域的技术人员更了解本发明,但并不因此限制本发明。

[0029] 实施例 1

[0030] a,奥替拉西钾粗品的制备

[0031] 将 531 克氢氧化钾溶于 1899 毫升水中,降温至 0-5℃,加入 150 克尿囊素和 7.5 克碘化钾,控温 0-5℃滴加溴素 303.9 克,室温反应 8-12h,液相检测原料反应完毕,用冰乙酸 0-5℃调 pH=6,搅拌 20 分钟,过滤,800 毫升冷水洗涤,500 毫升冷乙醇洗涤得到粗品,室温晾干,得奥替拉西钾粗品 90.0 克,收率在 48.2%,粗品纯度在 98.2%;

[0032] b,奥替拉西钾粗品的精制

[0033] 将 90 克奥替拉西钾粗品在 0-5℃条件下,加入到 2700 毫升 0-5℃的水中,在 0-5℃用 15% 碳酸钾溶液调 pH=10,过滤,滤液在 0-5℃用冰乙酸调 pH=6,搅拌 10 分钟,滴加甲基异丁基甲酮 500 毫升,过滤,600 毫升冷水洗涤,400 毫升冷乙醇洗涤,室温晾干,即得奥替拉西钾精制品 83.2,收率 92.5%。性状为白色固体,在水、乙醇或三氯甲烷中几乎不溶。

[0034] 实施例 2

[0035] a,奥替拉西钾粗品的制备

[0036] 将 531 克氢氧化钾溶于 1899 毫升水中,降温至 0-5℃,加入 150 克尿囊素和 7.5 克碘化钾,控温 0-5℃滴加溴素 303.9 克,室温反应 8-12h,液相检测原料反应完毕,用冰乙酸 0-5℃调 pH=6,搅拌 20 分钟,过滤,800 毫升冷水洗涤,500 毫升冷乙醇洗涤得到粗品,室温晾干,得奥替拉西钾粗品 90.0 克,收率在 48.2%,粗品纯度在 98.2%;

[0037] b,奥替拉西钾粗品的精制

[0038] 将 90 克奥替拉西钾粗品在 0-5℃条件下,加入到 2700 毫升 0-5℃的水中,在 0-5℃用 15% 碳酸钾溶液调 pH=10,过滤,滤液在 0-5℃用冰乙酸调 pH=6,搅拌 8 分钟,滴加甲基异丁基甲酮 500 毫升,过滤,600 毫升冷水洗涤,400 毫升冷乙醇洗涤,室温晾干,即得奥替拉西钾精制品 81.4g,收率 90.4%。性状为白色固体,在水、乙醇或三氯甲烷中几乎不溶。

[0039] 实施例 3

[0040] a,奥替拉西钾粗品的制备

[0041] 将 531 克氢氧化钾溶于 1899 毫升水中,降温至 0-5℃,加入 150 克尿囊素和 7.5 克碘化钾,控温 0-5℃滴加溴素 303.9 克,室温反应 8-12h,液相检测原料反应完毕,用冰乙酸 0-5℃调 pH=6,搅拌 20 分钟,过滤,800 毫升冷水洗涤,500 毫升冷乙醇洗涤得到粗品,室温晾干,得奥替拉西钾粗品 90.0 克,收率在 48.2%,粗品纯度在 98.2%;

[0042] b,奥替拉西钾粗品的精制

[0043] 将 90 克奥替拉西钾粗品在 0-5℃条件下,加入到 2700 毫升 0-5℃的水中,在 0-5℃用 15% 碳酸钾溶液调 pH=10,过滤,滤液在 0-5℃用冰乙酸调 pH=6,搅拌 12 分钟,滴加甲基异丁基甲酮 500 毫升,过滤,600 毫升冷水洗涤,400 毫升冷乙醇洗涤,室温晾干,即得奥替拉西钾精制品 82.1,收率 91.2%。性状为白色固体,在水、乙醇或三氯甲烷中几乎不溶。

[0044] 实施例 3

[0045] 本发明中采用 HPLC 方法测定奥替拉西钾的纯度,色谱条件如下:固定相:十八烷基硅烷键合硅胶;流动相:磷酸盐缓冲液-甲醇(9:1),其中磷酸盐缓冲液的组成为:磷酸二氢钾 0.65g,加水至 900mL,加 10% 四丁基氢氧化铵 2mL,用磷酸调 pH 至 3.2;

[0046] 柱温:35℃;检测波长:220nm;进样体积:10 u L。

[0047] 经检测,实施例 1 制备的奥替拉西钾精制品的含量为 99.995%,实施例 2 制备的奥替拉西钾精制品的含量为 99.9,2%,实施例 3 制备的奥替拉西钾精制品的含量为 99.993%。