



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103804345 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 21

(21) 申请号 201310399682. 3

(22) 申请日 2013. 09. 06

(71) 申请人 精华制药集团股份有限公司

地址 226000 江苏省南通市港闸区港闸经济
开发区兴泰路 9 号

(72) 发明人 朱春林 滕飞 顾建波 李淑芬
周莉莉

(74) 专利代理机构 北京一格知识产权代理事务
所(普通合伙) 11316

代理人 滑春生

(51) Int. Cl.

C07D 333/38(2006. 01)

权利要求书2页 说明书4页 附图6页

(54) 发明名称

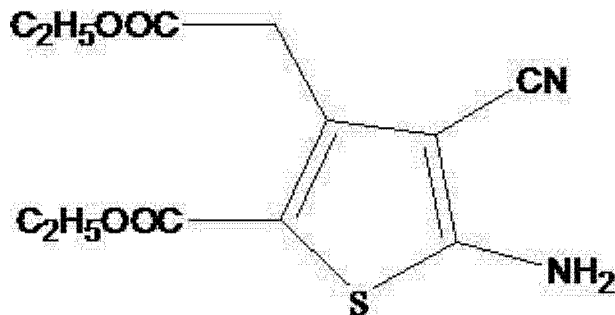
一种用 HPLC 法中控制备高纯度雷尼酸锶的
方法

(57) 摘要

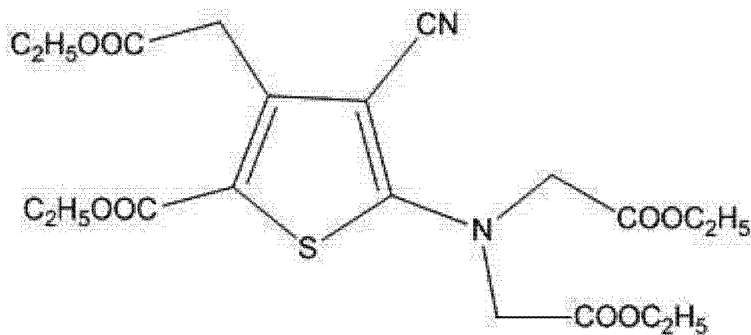
本发明公开了一种用 HPLC 法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,属于药物合成领域,由下述步骤制成:(1)制备式(II)化合物:将式(I)化合物、四氢呋喃、无水碳酸钾、溴乙酸乙酯投入反应釜中在催化剂催化下反应得到, HPLC 监控反应终点;(2)制备式(III)化合物:将溶入式(II)化合物的四氢呋喃溶液滴加到无机碱水溶液中进行皂化反应, HPLC 中控,经减压蒸馏、过滤,盐酸调节 PH 值后,加入氯化锶水溶液,得到雷尼酸锶粗品,纯度大于 99. 7%,单杂小于 0. 1%,总杂小于 0. 5%,干燥得到目标成品。本发明制备的雷尼酸锶, HPLC 中控反应,确定最佳反应时间,减少精制纯化步骤,其工艺简单,易于控制,产品纯度高,废液少,能耗低,成本较低,适合工业化生产。

1. 一种用 HPLC 法中控制制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:包括如下步骤:

(1) 制备式 (II) 化合物:将式 (I) 化合物、四氢呋喃、无水碳酸钾、溴乙酸乙酯投入反应釜中在催化剂催化下反应,升温至回流,中控检测,反应结束,经过滤,减压蒸馏,乙醇冰浴打浆,过滤,用乙醇冲洗滤饼,烘干得到式 (II) 化合物;

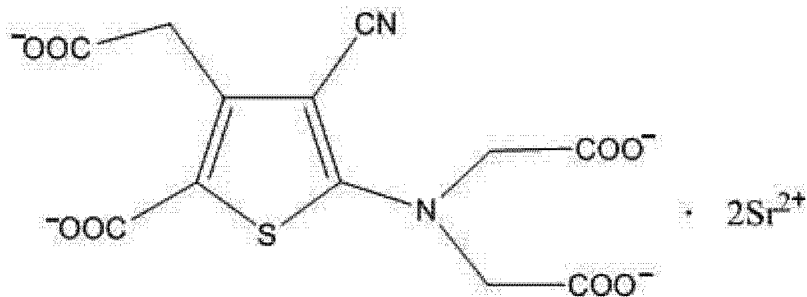


(I)



(II)

(2) 制备式 (III) 化合物:将式 (II) 化合物溶于四氢呋喃溶液,滴加到无机碱水溶液中进行皂化反应,HPLC 中控,经减压蒸馏、过滤,盐酸调节 PH 值后,加入氯化锶水溶液,得到式 (III) 雷尼酸锶粗品,干燥得到目标成品。



(III)

2. 根据权利要求 1 所述的一种用 HPLC 法中控制制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤 (1) 中式 (I) 化合物、无水碳酸钾和溴乙酸乙酯的摩尔比 1.0:3.5-4.5:3-5。

3. 根据权利要求 1 所述的一种用 HPLC 法中控制制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤 (1) 中的催化剂为四丁基溴化铵、冠醚、KF/Al₂O₃,原料和催化剂的质量比为 1:0.008-0.025。

4. 根据权利要求 1 所述的一种用 HPLC 法中控制制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤 (1) 的反应温度为 50-90℃。

5. 根据权利要求 1 所述的一种用 HPLC 法中控制制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在

于:所述步骤(1)中乙醇低温打浆,温度为0-10℃,时间为3-5h。

6. 根据权利要求1所述的一种用HPLC法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤(2)在无机碱水溶液中水解先降温至20-30℃,然后升温至回流,反应终点HPLC监控。

7. 根据权利要求1或6所述的一种用HPLC法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤(2)中所述无机碱水溶液为由纯化水配制的氢氧化钠溶液。

8. 根据权利要求7所述的一种用HPLC法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤(2)的无机碱水溶液中氢氧化钠和纯化水的质量比为1:18-25。

9. 根据权利要求1所述的一种用HPLC法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤(2)稀盐酸调节PH至8.5-9。

10. 根据权利要求1所述的一种用HPLC法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述步骤(2)常温搅拌析晶0.5-1h后升温至回流。

11. 根据权利要求1所述的一种用HPLC法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,其特征在于:所述HPLC:色谱柱:十八烷基键合硅胶为填充剂,流动相:乙腈-水(75:25),PH3.0,流速:1.0ml/min,检测波长:237nm,进样体积:10 μ l。

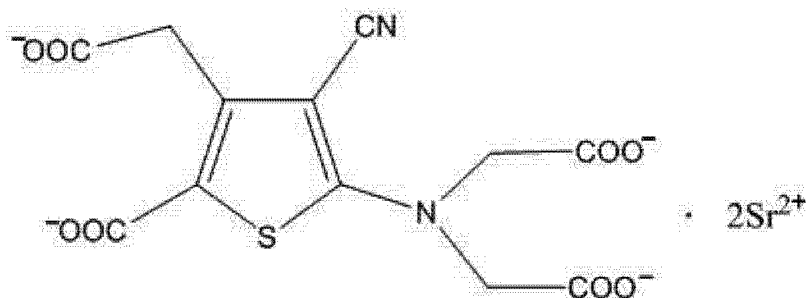
一种用 HPLC 法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种雷尼酸锶的制备方法,具体涉及一种适合工业化生产的用 HPLC 法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,属于药物合成领域。

背景技术

[0002] 雷尼酸锶是由法国(servier)公司研制的,于 2004 年 11 月 15 日首次在爱尔兰上市的治疗骨质疏松的药物,它对骨具有双重作用,即抑制骨吸收和促进骨生长。由于雷尼酸锶的服用剂量较大,对其成本的控制具有现实意义。雷尼酸锶的化学名为 5-[双(羧甲基)氨基]-2-羧基-4-氰基-3-噻吩乙酸二锶,其化学结构式为:



目前,生产高纯度的雷尼酸锶主要经过精制纯化步骤实现,但由于雷尼酸锶几乎不溶于一般的无机或有机溶剂,其重结晶或提纯困难,会产生大量的废液,产品成本较高。

[0003] EP0415850 中描述了雷尼酸锶盐、其制备方法及其治疗用途,公开了三种制备雷尼酸锶及四水化合物、七水化合物和八水化合物的方法。其纯化方法有两种:一是雷奈酸钠通过离子交换树脂,再减压蒸馏得雷奈酸后采用有机溶剂和水析晶的方法,该纯化方法周期太长且会产生大量的废水,不适合工业化生产;二是反应结束后,通过减压去除大部分的水,再用大量的乙醇结晶,但在工业中,减蒸水是能耗高、时间长的操作,同时在操作过程中容易产生新的杂质,其产品的收率低,且质量不能得到保证。

[0004] 中国专利 CN102321068A 公开了一种雷尼酸锶的制备方法,该方法制备过程中需要多次析晶提纯,产生大量废水废液,生产周期长、能耗高、产率低。中国专利 CN102367247A 公开了一种高纯度制备稳定性雷尼酸锶的方法,该方法产品纯度高,但是工艺步骤繁琐,反应时间长,后续过程需要精制纯化,产生大量废水废液,收率低。

[0005] 专利 CN200610165388.6 公开了一种采用 HPLC 法分析雷尼酸锶原料及其制剂的方法,该方法可以准确测定雷尼酸锶原料及其制剂的含量,指示雷尼酸锶及其制剂的稳定性,准确度高。专利 CN102367247 公开了 HPLC 在雷尼酸锶成品检测方面的应用。但是,将 HPLC 引入雷尼酸锶的制备过程,对雷尼酸锶制备过程中的产品质量进行监控,还未见报道。

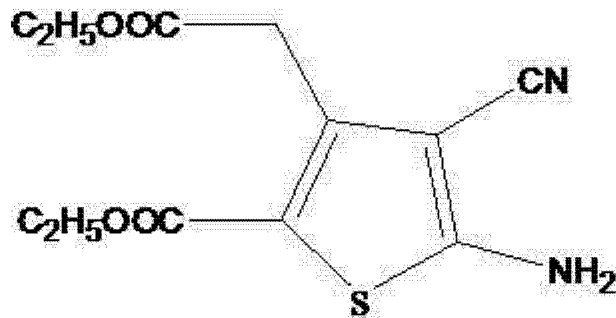
发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术中的缺陷,提供一种工艺简单,易于控制,收率高,成本低的用 HPLC 法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法。

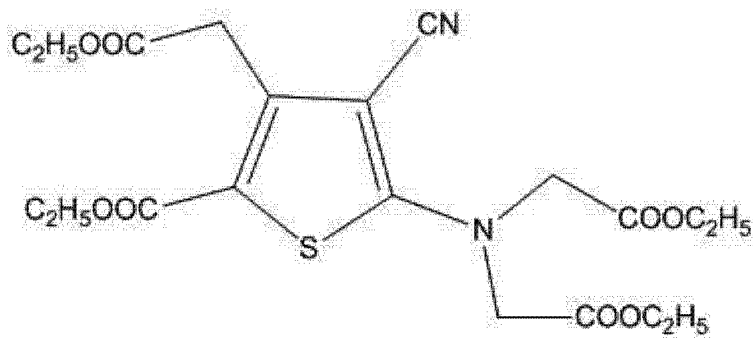
[0007] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案实现:

一种用 HPLC 法中控制备高纯度雷尼酸锶的方法,包括如下步骤:

(1) 制备式 (II) 化合物:将式 (I) 化合物、四氢呋喃、无水碳酸钾、溴乙酸乙酯投入反应釜中在催化剂催化下反应,升温至回流,中控检测,反应结束,经过滤,减压蒸馏,乙醇冰浴打浆,过滤,用乙醇冲洗滤饼,烘干得到式 (II) 化合物;

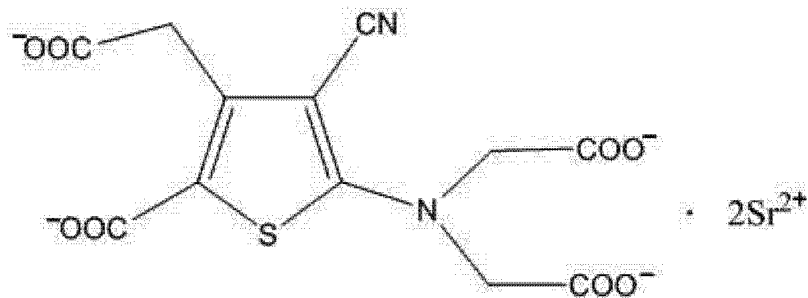


(I)



(II)

(2) 制备式 (III) 化合物:将式 (II) 化合物溶于四氢呋喃溶液,滴加到无机碱水溶液中进行皂化反应,HPLC 中控,经减压蒸馏、过滤,盐酸调节 PH 值后,加入氯化锶水溶液,得到式 (III) 雷尼酸锶粗品,干燥得到目标成品。



[0008] (III)

所述步骤 (1) 中式 (I) 化合物、无水碳酸钾和溴乙酸乙酯的摩尔比 1.0:3.5-4.5:3-5。

[0009] 所述步骤 (1) 中的催化剂为四丁基溴化铵、冠醚、KF/Al₂O₃,原料和催化剂的质量比为 1:0.008-0.025。

[0010] 所述步骤 (1) 的反应温度为 50-90℃。

[0011] 所述步骤 (1) 中乙醇低温打浆,温度为 0-10℃,时间为 3-5h。

[0012] 所述步骤 (2) 在无机碱水溶液中水解先降温至 20-30℃,然后升温至回流,反应终点 HPLC 监控。

- [0013] 所述步骤 (2) 中所述无机碱水溶液为由纯化水配制的氢氧化钠溶液。
- [0014] 所述步骤 (2) 的无机碱水溶液中氢氧化钠和纯化水的质量比为 1:18-25。
- [0015] 所述步骤 (2) 稀盐酸调节 PH 至 8.5-9。
- [0016] 所述步骤 (2) 常温搅拌析晶 0.5-1h 后升温至回流。
- [0017] 所述 HPLC : 色谱柱 : 十八烷基键合硅胶为填充剂, 流动相 : 乙腈 - 水 (75:25), PH3.0, 流速 : 1.0ml/min, 检测波长 : 237nm, 进样体积 : 10 μ l。
- [0018] 本发明的有益效果 : 将 HPLC 应用到雷尼酸锶制备过程的质量控制中, 优化了工艺流程和参数, 得到的产品化学纯度高且相对稳定, 减少了后续纯化分离步骤, 没有大量废水废液产生, 其有机溶剂经过处理可回收套用, 整个生产工艺简单, 易于操作, 制备的成品收率高, 成本低, 易于工业化生产。产品纯度大于 99.7%, 单杂 < 0.1%, 总杂 < 0.5%, 收率为 90-92%。

附图说明

- [0019] 图 1 为实施例 1 第一步反应终点 HPLC 中控图。
- [0020] 图 2 为实施例 1 式 (II) 化合物产品 HPLC 纯度检测图。
- [0021] 图 3 为实施例 1 第二步反应终点 HPLC 中控图。
- [0022] 图 4 为实施例 1 成品式 (III) 化合物的 HPLC 纯度检测图。
- [0023] 图 5 为实施例 2 第一步反应终点 HPLC 中控图。
- [0024] 图 6 为实施例 2 式 (II) 化合物产品 HPLC 纯度检测图。
- [0025] 图 7 为实施例 2 第二步反应终点 HPLC 中控图。
- [0026] 图 8 为实施例 2 成品式 (III) 化合物的 HPLC 纯度检测图。
- [0027] 图 9 为实施例 3 第一步反应终点 HPLC 中控图。
- [0028] 图 10 为实施例 3 式 (II) 化合物产品 HPLC 纯度检测图。
- [0029] 图 11 为实施例 3 第二步反应终点 HPLC 中控图。
- [0030] 图 12 为实施例 3 成品式 (III) 化合物的 HPLC 纯度检测图。

具体实施方式

[0031] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚明了, 本发明采用如下具体实施例对本发明的技术方案作详细说明。

[0032] 实施例 1

(1) 在 500mL 四口烧瓶中加入式 (I) 化合物 25g, 四氢呋喃 300mL, 无水碳酸钾 48g, 溴乙酸乙酯 58g, 冠醚 0.5g, 升温至回流, 中控检测(图 1 为反应终点 HPLC 中控图), 反应约 3h 结束, 过滤, 滤液减压蒸馏, 结束后加 100mL 乙醇冰浴打浆 3-4h, 滤饼用冰乙醇冲洗。放入 45 $^{\circ}$ C 烘箱, 烘干, 得到式 (II) 化合物 36g, 收率为 90%, 纯度为 99.84%, 图 2 为式 (II) 化合物 HPLC 纯度检测图。

[0033] (2) 在 500mL 四口烧瓶中加入式 (II) 化合物 25g, 四氢呋喃 215mL, 溶解降温至 5 $^{\circ}$ C。将 9.7g 氢氧化钠溶于 190mL 纯化水中, 冷却至 10 $^{\circ}$ C 加入四口烧瓶中。升温至回流, 中控检测(图 3 为反应终点 HPLC 中控图) 反应约 1-2h 结束。减压蒸馏, 调 PH 值为 8.5-9, 加入氯化锶水溶液 (氯化锶 38g、纯化水 100mL) 常温搅拌析晶 0.5-1h, 后升温至回流, 过滤,

用纯化水以及乙醇冲洗滤饼,放入 45℃烘箱,烘干,得到式(III)雷尼酸锶成品 30.5g,收率为 85%,纯度为 99.82%,单个最大杂质:0.06%,图 4 为成品 HPLC 纯度检测图。

[0034] 实施例 2

(1) 在 1000mL 四口烧瓶中加入式(I)化合物 50g,四氢呋喃 600mL,碳酸钾 96g,溴乙酸乙酯 118g,冠醚 1.0g,升温至回流,HPLC 中控(图 5 为反应终点 HPLC 中控图),反应约 3h 结束,过滤,滤液减压蒸馏,结束后加 200mL 乙醇冰浴打浆 3-4h,滤饼用冰乙醇冲洗。放入 45℃烘箱,烘干,得到式(II)化合物 72g,收率为 90%,纯度为 99.92%,图 6 为式(II)化合物的 HPLC 纯度检测图。

[0035] (2)在 1000mL 四口烧瓶中加入式(II)化合物 50g,四氢呋喃 430mL,溶解降温至 10℃。将 19.4g 氢氧化钠溶于 360mL 纯化水中,冷却至 10℃加入四口烧瓶中。升温至回流,中控检测(图 7 为反应终点 HPLC 中控图)约 2-3h 反应结束。减压蒸馏,调 PH 值为 8.5-9,加入氯化锶水溶液(氯化锶 76g、纯化水 368.6mL)常温搅拌析晶 0.5-1h,后升温至回流,过滤,用纯化水以及乙醇冲洗滤饼,放入 45℃烘箱,烘干,得式(III)雷尼酸锶成品 63g,收率为 91.5%,纯度为 99.80%,单个最大杂质:0.06%,图 8 为成品 HPLC 纯度检测图。

[0036] 实施例 3

(1) 在 20L 反应釜中,加入式(I)化合物 1kg,四氢呋喃 12L,碳酸钾 1.92kg,溴乙酸乙酯 2.3kg,冠醚 20g,升温至回流,HPLC 中控(图 9 为反应终点 HPLC 中控图),反应约 3-4h 结束,过滤,滤液减压蒸馏,4L 乙醇冰浴打浆 3-4h,过滤,滤饼用冰乙醇冲洗,放入 45℃烘箱,烘干,得到式(II)化合物 1.25kg,收率为 91%,纯度为 99.86%,图 10 为式(II)化合物 HPLC 纯度检测图。

[0037] (2)在 50L 的反应釜中加入式(II)化合物 2kg,四氢呋喃 17.2L,溶解降温至 5℃,将 0.78kg 氢氧化钠溶于 14L 纯化水中,冷至 5-10℃加入到反应釜中。升温至回流,反应约 3.5-4h 取样中控(图 11 为反应终点 HPLC 中控图),减压蒸馏后,PH 值调为 8.5-9,加入氯化锶水溶液(氯化锶 3.04kg、纯化水 8L)常温搅拌析晶 0.5-1h,后升温至回流,过滤,用纯化水以及乙醇冲洗滤饼,放入 45℃烘箱干燥,得式(III)雷尼酸锶成品 2.7kg,收率为 90%,纯度为 99.86%,单个最大杂质:0.06%,图 12 为成品 HPLC 纯度检测图。

[0038] 上述实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对本发明的构思和保护范围进行限定,本领域的普通技术人员对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离技术方案的宗旨和范围,其均应涵盖在本发明的权利要求范围中。

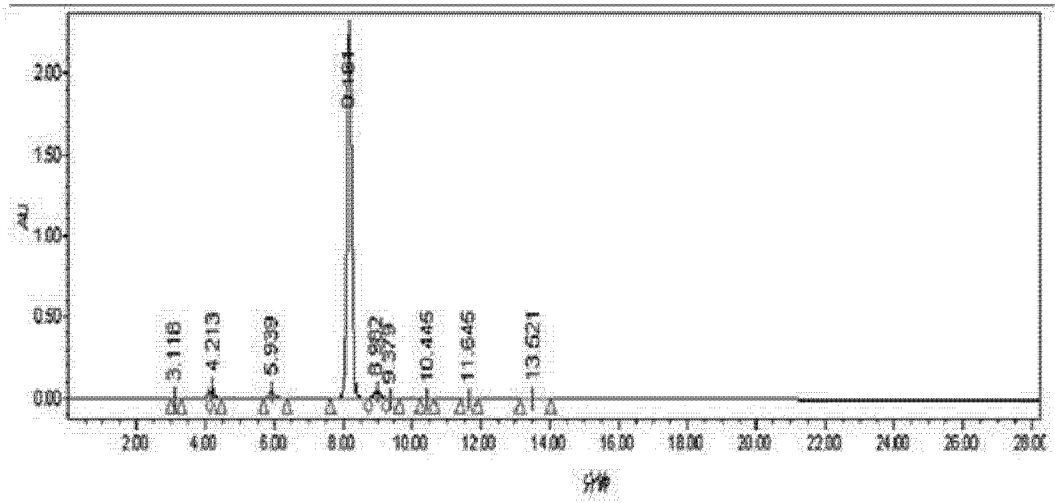


图 1

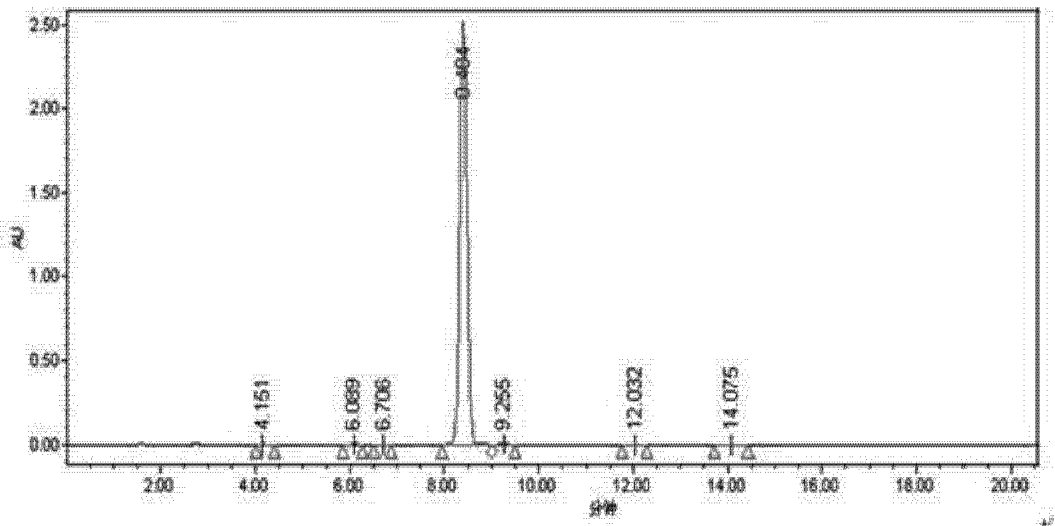


图 2

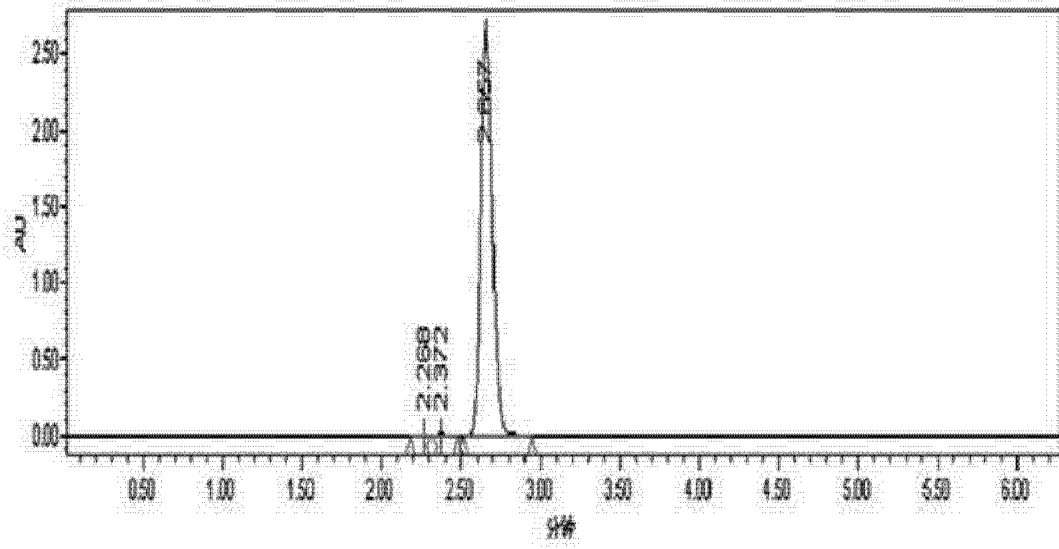


图 3

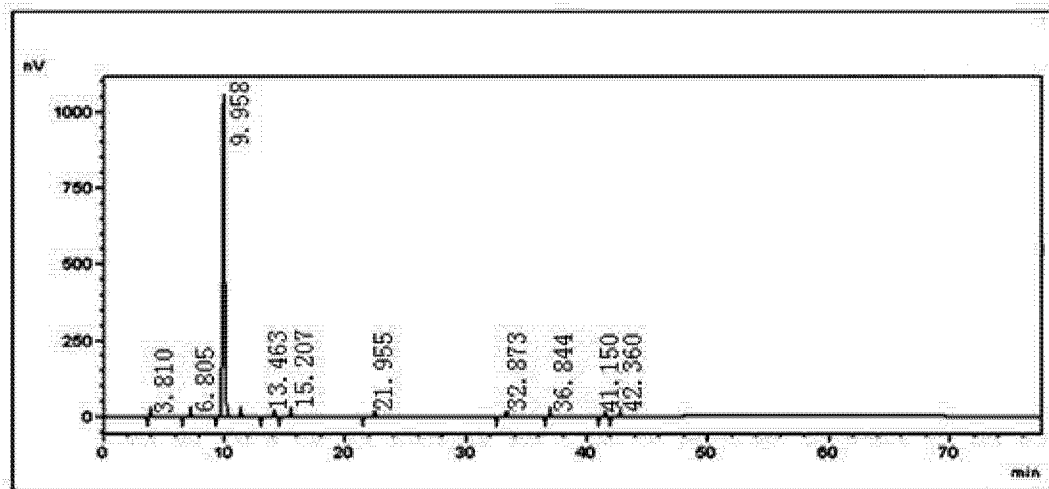


图 4

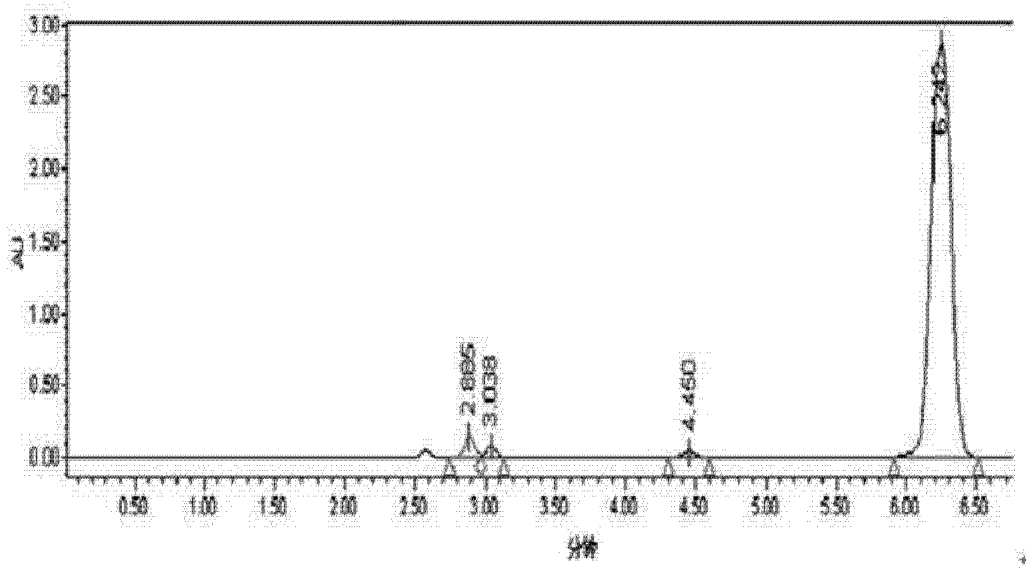


图 5

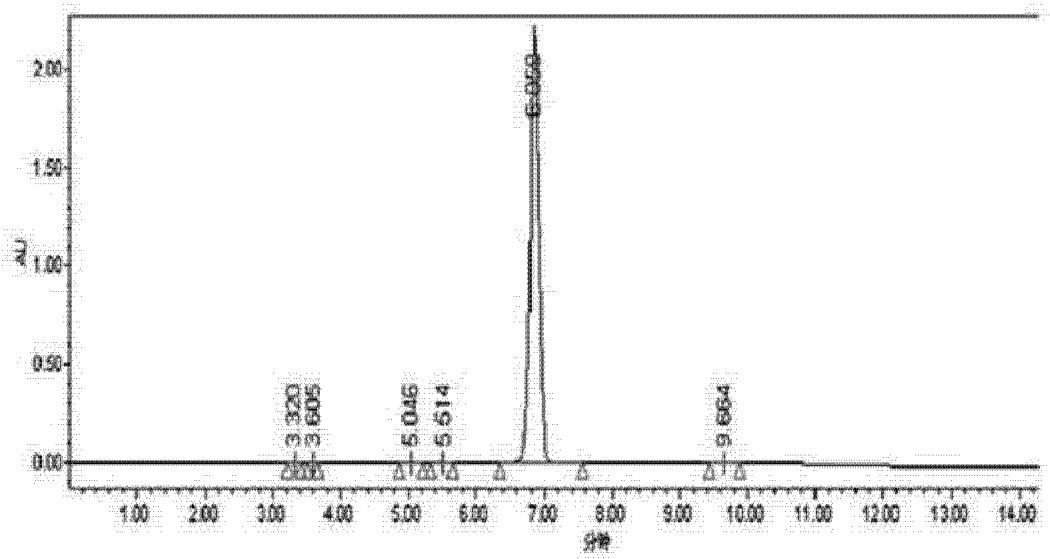


图 6

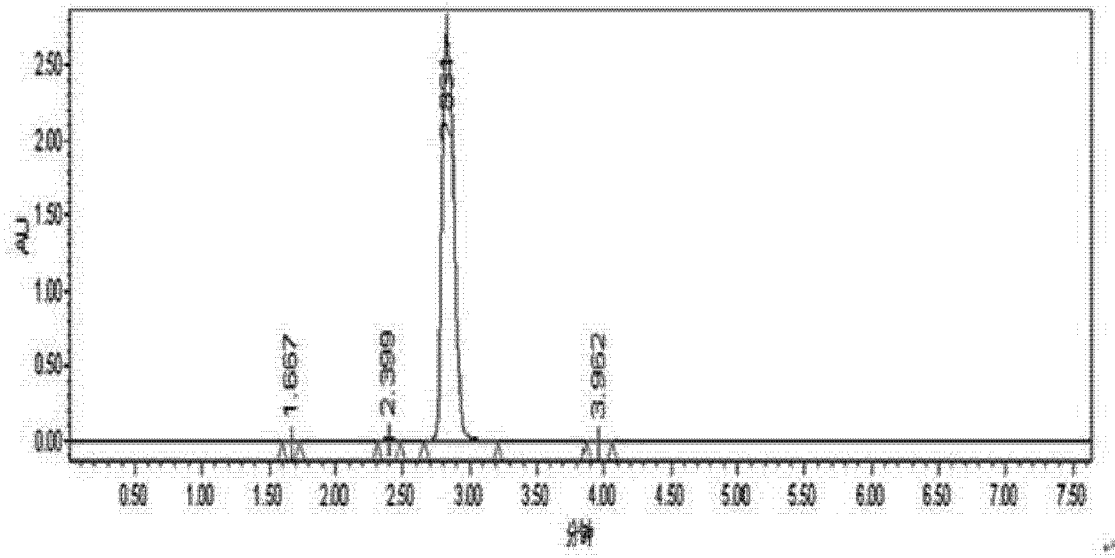


图 7

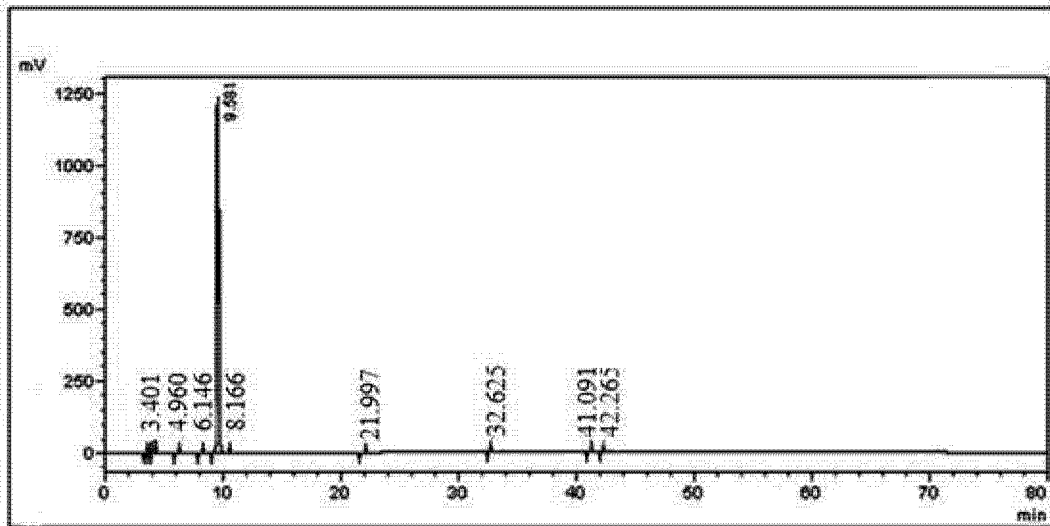


图 8

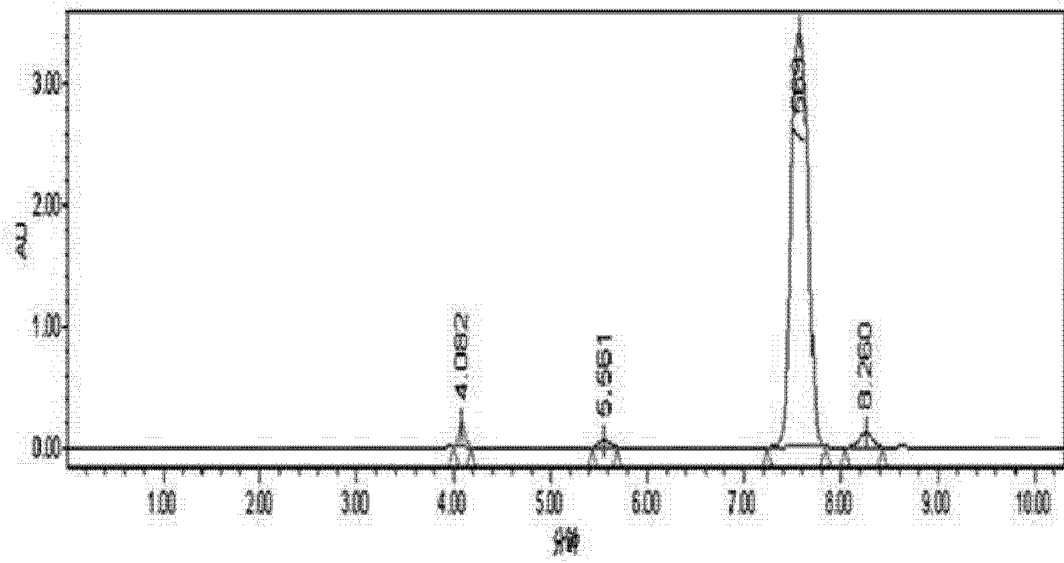


图 9

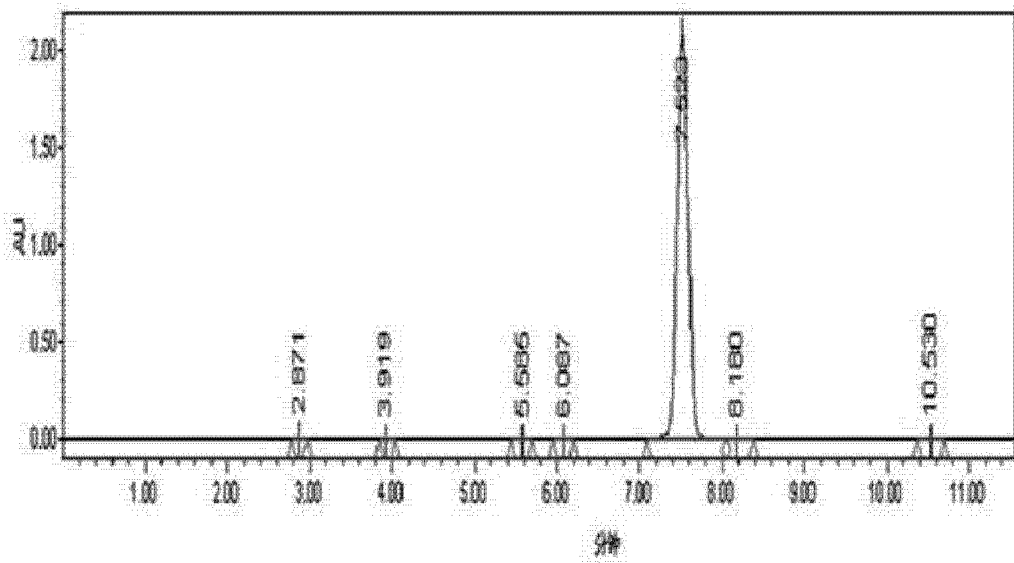


图 10

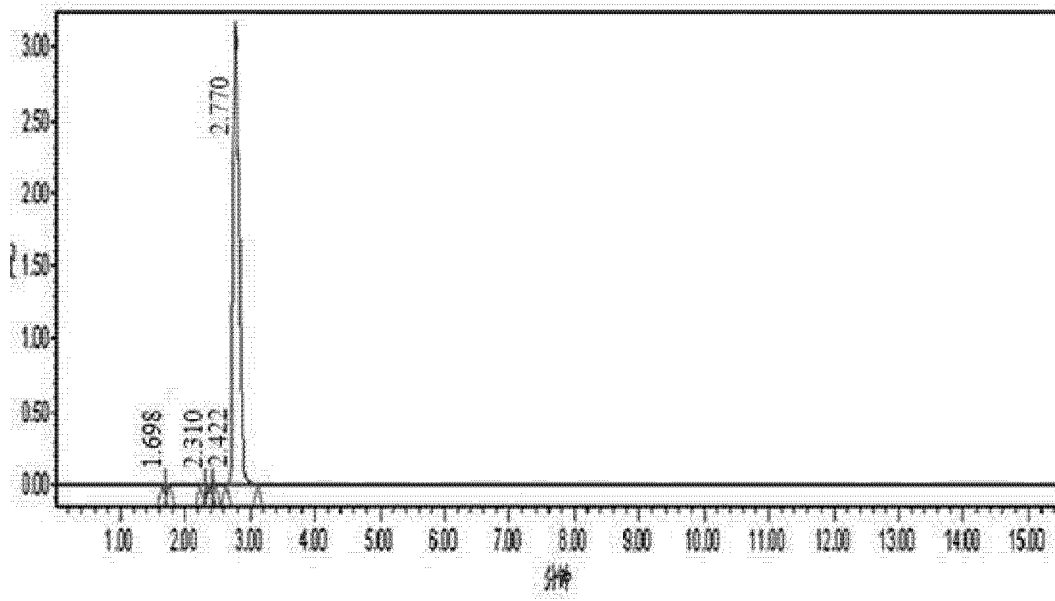


图 11

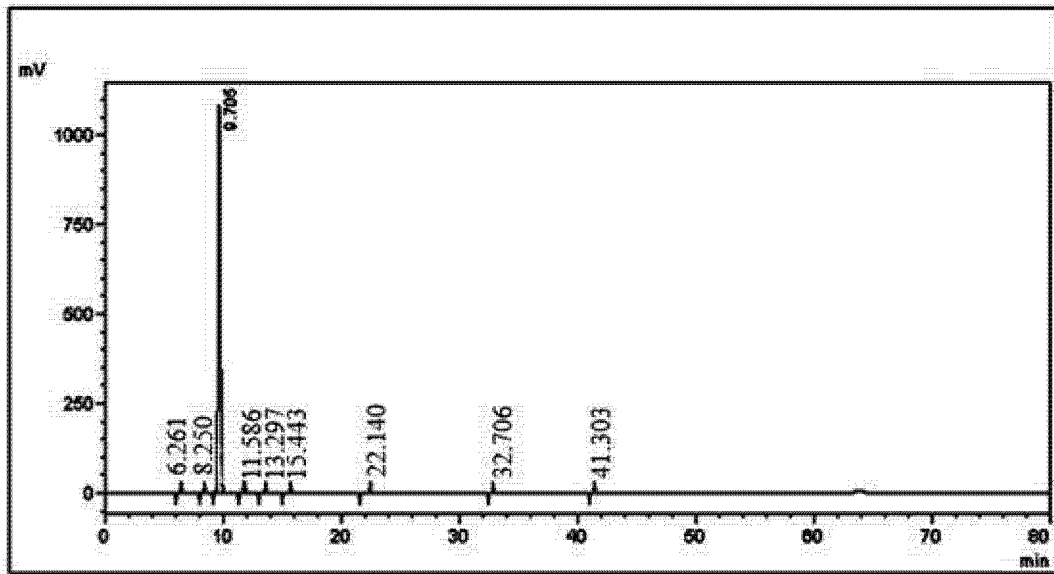


图 12