



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101959880 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 17

(21) 申请号 200980107809. 1

(22) 申请日 2009. 07. 20

(66) 本国优先权数据

200810129646. 4 2008. 08. 03 CN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CN2009/072832 2009. 07. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02010/015169 ZH 2010. 02. 11

(73) 专利权人 浙江华海药业股份有限公司

地址 317024 中国浙江临海市汛桥路 1 号

(72) 发明人 黄想亮

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 逯长明

(51) Int. Cl.

C07D 409/06 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5185351 A, 1993. 02. 09, 说明书第 9 栏第 60 行至第 10 栏第 5 行, 实施例 41.

WO 2008078330 A1, 2008. 07. 03, 实施例 4.

WO 9736874 A1, 1997. 10. 09, 实施例 6.

WO 2009084028 A2, 2009. 07. 09, 实施例 4.

审查员 刘慧

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种依普罗沙坦甲磺酸盐的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种依普罗沙坦甲磺酸盐的制备方法: 将依普罗沙坦溶解或悬浮于冰乙酸中, 加入甲磺酸后搅拌得到依普罗沙坦甲磺酸盐的冰乙酸溶液, 继续搅拌析出固体后过滤得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体, 或采用浓缩冰乙酸至干得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体, 或在冰乙酸中滴加有机酯类溶剂搅拌析晶后分离得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体。

1. 一种依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于:将依普罗沙坦溶解或悬浮于冰乙酸中,加入甲磺酸后搅拌得到依普罗沙坦甲磺酸盐的冰乙酸溶液,采用继续搅拌析出固体后过滤得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体,或采用浓缩冰乙酸至干得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体,或在冰乙酸中滴加有机酯类溶剂搅拌析晶后分离得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体。

2. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于依普罗沙坦悬浮于冰乙酸中,或加热至部分溶解或全部溶解于冰乙酸后再加入甲磺酸。

3. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于依普罗沙坦(质量g):甲磺酸(质量g):冰乙酸(体积ml)=1:0.1~5.0:1~15。

4. 根据权利要求3所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于所述依普罗沙坦质量(g)与冰乙酸的用量(ml)的比优选为1:3~4;依普罗沙坦(g)与甲磺酸的用量(g)比优选为1:0.3~0.5。

5. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于所述甲磺酸成盐的反应温度为10℃~110℃。

6. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于所述甲磺酸成盐的反应温度为25℃~35℃。

7. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,加入甲磺酸后反应时间为5分钟至3小时。

8. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,加入甲磺酸后反应时间为0.5小时~1小时。

9. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于加入的有机酯类溶剂为C3~C10的酯。

10. 根据权利要求1所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于加入的有机酯类溶剂为乙酸乙酯。

11. 根据权利要求7所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于有机酯类溶剂的加入量为依普罗沙坦质量的1~30倍(ml/g)。

12. 根据权利要求7所述的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺,其特征在于有机酯类溶剂的加入量为依普罗沙坦质量的6~8倍(ml/g)。

一种依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺

[0001] 本申请要求于 2008 年 8 月 3 日提交中国专利局、申请号为 200810129646.4、发明名称为“一种新的依普罗沙坦甲磺酸盐成盐工艺”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

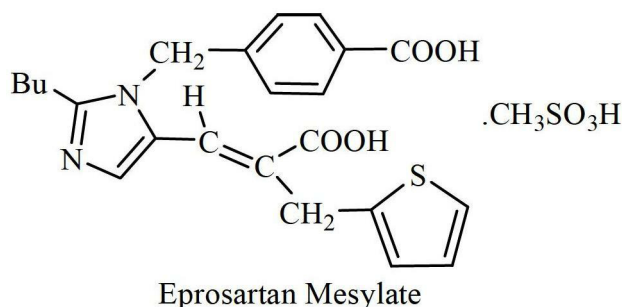
技术领域

[0002] 本发明涉及一种药物化合物依普罗沙坦甲磺酸盐的成盐工艺，属医药化工领域。

背景技术

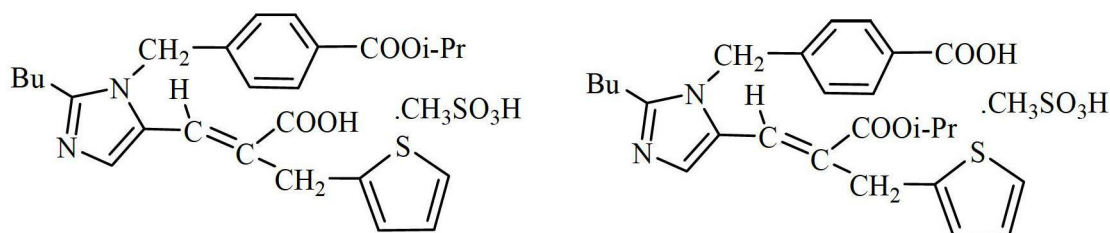
[0003] 依普罗沙坦甲磺酸盐(Eprosartan Mesylate)由史克必成公司于 1997 年开发成功，1998 年在德国上市，商品名 Teveten，以后于 1999 年在美国上市。依普罗沙坦甲磺酸盐是血管紧张素 II 受体阻断剂，是最新一代的抗高血压药物，该药对于轻度、中度和严重高血压病人在降低心脏收缩压和心脏舒张压两方面都有疗效，且具有良好的安全性及耐受性，其口服吸收迅速，生物利用度为 13%，蛋白结合率为 98%，肝肾功能不全者或饱食后服用本品，血药浓度峰值和 AUC 均可增加约 50%，对老年病人可增加 2～3 倍。依普罗沙坦甲磺酸盐结构式如下：

[0004]



[0005] 美国专利 US5185351 公开了依普罗沙坦与甲磺酸在异丙醇中制备依普罗沙坦甲磺酸盐的方法(US5185351, Example41(ii)),但在工业上采用此方法制备依普罗沙坦甲磺酸盐时发现，依普罗沙坦与异丙醇发生酯化反应生成如下两个杂质：

[0006]



[0007] 异丙酯化杂质 1

异丙酯化杂质 2

[0008] 上述专利提供的成盐方法除生成两酯化杂质外，还极易生成甲磺酸异丙酯。基于目前甲磺酸酯对人体基因毒性的潜在危险以及欧洲、美洲官方对甲磺酸酯的严格要求，依普罗沙坦甲磺酸生产过程中采用非醇溶剂中成甲磺酸盐的方法相当重要，因为这样避免甲

磺酸酯的生成以及在成品中的残留。由于甲磺酸依普罗沙坦剂量大,严格控制依普罗沙坦甲磺酸盐中的甲磺酸酯尤为重要。

[0009] 此外,上述成盐方法在低温下将依普罗沙坦固体悬浮于异丙醇中,加入甲磺酸后约十秒后即得到依普罗沙坦甲磺酸盐大量沉淀,存在着依普罗沙坦固体被沉淀出来的依普罗沙坦甲磺酸盐包埋现象。由于异丙醇在低温下粘度大,从异丙醇中得到固体所需要的甩滤工作量大,且固体中含异丙醇溶剂量大。

发明内容

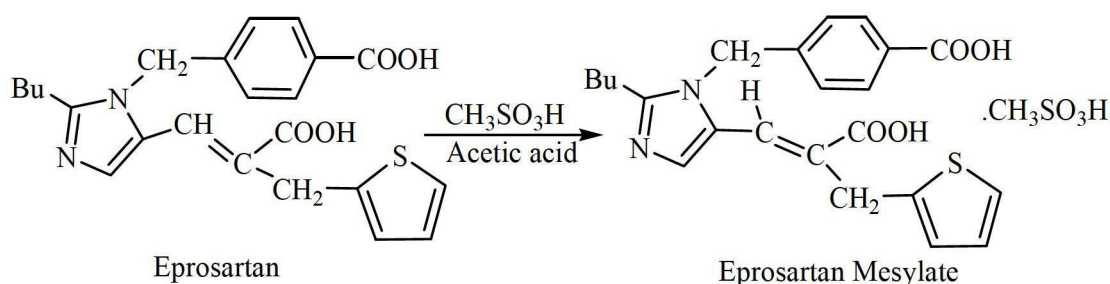
[0010] 本发明克服了依普罗沙坦甲磺酸盐制备过程中甲磺酸异丙酯及依普罗沙坦异丙酯杂质的生成,提供了一种操作简便,适合工业生产,经济,有效且能够高收率,高纯度地制备依普罗沙坦甲磺酸盐的方法。

[0011] 本申请发明人经过多次实验发现,将依普罗沙坦悬浮或溶解于冰乙酸中,加入甲磺酸,得到澄清的依普罗沙坦甲磺酸盐的冰乙酸溶液,搅拌约 1 小时后可缓慢析出依普罗沙坦甲磺酸盐固体,这样依普罗沙坦与甲磺酸成盐没有包埋现象;加入乙酸乙酯使依普罗沙坦甲磺酸盐析晶充分,得到的固体极易抽滤至干,所得到的湿品中溶剂含量很低,从而易于干燥。此外,采用依普罗沙坦在冰乙酸中加入甲磺酸成盐的新工艺,不仅不会产生新的杂质,而且原有杂质会有一定程度的下降。

[0012] 本发明采用的技术方案为:将依普罗沙坦溶解或悬浮于冰乙酸中,加入甲磺酸后搅拌得到依普罗沙坦甲磺酸盐的冰乙酸溶液,采用继续搅拌析出固体后过滤得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体,或采用浓缩冰乙酸至干得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体,或在冰乙酸中滴加有机酯类溶剂搅拌析晶后分离得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体。其中,依普罗沙坦(质量 g):甲磺酸(质量 g):冰乙酸(体积 ml)=1:0.1~5.0:1~15,反应温度为 10℃~110℃。

[0013] 本发明所涉及到的反应可以用如下的反应式来表示:

[0014]



[0015] 本发明所述反应中依普罗沙坦可以悬浮于冰乙酸中,或加热至部分溶解或全部溶解于冰乙酸后再加入甲磺酸,优选为悬浮于冰乙酸中加入甲磺酸。

[0016] 本发明所述反应中冰乙酸的用量(ml)与依普罗沙坦质量(g)比优选为 3~4ml/g。依普罗沙坦的用量(g)与甲磺酸(g)的比优选为 1:0.3~0.5。

[0017] 本发明所述甲磺酸成盐的反应温度为 10℃~110℃,优选为 25℃~35℃;反应时间为 5 分钟至 3 小时,优选为 0.5 小时至 1 小时。

[0018] 本发明所述的分离依普罗沙坦甲磺酸盐的方法为采用继续搅拌析出固体后过滤得到依普罗沙坦甲磺酸盐固体;或浓缩冰乙酸至干后加入有机酯类溶剂洗涤;或在冰乙酸中滴加入有机酯类溶剂搅拌析晶后分离得到依普罗沙坦固体。其中加入的有机酯类溶剂为

C3 ~ C10 的酯,可以为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯,其加入量为依普罗沙坦质量的 1-30 倍(ml/g),优选为 6-8 倍(ml/g);其中优选的溶剂为乙酸乙酯。

[0019] 推荐所述的制备方法可按照如下步骤即可:

[0020] 将依普罗沙坦悬浮于体积用量为依普罗沙坦 3 ~ 4 倍(ml/g)的冰乙酸中,室温下搅拌 5 至 10 分钟,然后加入质量为依普罗沙坦 0.3 倍的(g/g)的甲磺酸,立即得到澄清液,继续搅拌约 1 小时,滴加入体积用量为依普罗沙坦 6 ~ 8 倍(ml/g)的乙酸乙酯,滴加完毕后继续搅拌 3 ~ 5 小时,抽滤,50℃真空干燥,即得到类白色依普罗沙坦甲磺酸盐。

[0021] 与现有技术相比,本发明的优点在于:

[0022] 1、避免现有技术中成盐工艺产生的异丙酯杂质,此异丙酯杂质在后续过程中通过重结晶方法除去非常困难;

[0023] 2、本发明所提供的方法避免了甲磺酸异丙酯的生成,从而成品中没有甲磺酸异丙酯杂质;

[0024] 3、本发明提供方法操作简单,收率稳定,易于干燥;

[0025] 4、本发明所提供的方法得到的产物纯度高,无需进一步精制,即达到成品要求。

具体实施方式

[0026] 下面以具体实施例来进一步说明本发明的技术方案,但本发明的保护范围不限于此:

[0027] 实施例一

[0028] 500mL 茄形瓶中加入 31.8g 依普罗沙坦和 128mL 冰乙酸,室温下搅拌 10 分钟,加入 9.4g 甲磺酸,反应液迅速变澄清,继续搅拌约 1h 后开始析出白色固体,继续搅拌约 5 小时,抽滤,50℃真空干燥,得 22.6g 类白色固体,收率 58%。

[0029] 实施例二

[0030] 500mL 茄形瓶中加入 31.8g 依普罗沙坦和 222mL 冰乙酸,加热至 75℃搅拌溶清,加入 10.8g 甲磺酸,继续搅拌 2h,冷却,浓缩至干,加入 300mL 乙酸异丙酯,室温下搅拌 3 小时,抽滤后 50℃真空干燥,得 34.9g 类白色固体,收率 89.5%。

[0031] 实施例三

[0032] 500mL 茄形瓶中加入 31.8g 依普罗沙坦和 222mL 冰乙酸,加热至 75℃搅拌溶清,加入 10.8g 甲磺酸,继续搅拌 1h,冷却至室温,滴加入 300mL 乙酸正丁酯,滴加完毕后室温下搅拌 3 小时,抽滤后 50℃真空干燥,得 32.7g 类白色固体,收率 83.9%。

[0033] 实施例四

[0034] 500mL 茄形瓶中加入 31.8g 依普罗沙坦和 128mL 冰乙酸,加热至 110℃回流,搅拌溶清,稍冷后加入 9.4g 甲磺酸,继续搅拌 2h,冷却,浓缩至干,加入 300mL 乙酸乙酯,室温下搅拌 3 小时,抽滤后 50℃真空干燥,得 34.0g 类白色固体,收率 87.2%。

[0035] 实施例五

[0036] 500mL 茄形瓶中加入 31.8g 依普罗沙坦和 128mL 冰乙酸,室温下搅拌 10 分钟,加入 9.4g 甲磺酸,反应液迅速变澄清,继续搅拌 2h,浓缩至干,加入 200mL 乙酸乙酯,室温下搅拌 3 小时,抽滤后湿重 35.6g, 50℃真空干燥,得 33.7g 类白色固体,收率 86.4%,纯度 99.8%。

[0037] 实施例六

[0038] 500mL 茄形瓶中加入 20.0g 依普罗沙坦和 80mL 冰乙酸,室温下搅拌 10 分钟,加入 5.9g 甲磺酸,反应液迅速变澄清,继续搅拌 1h,滴加入 200mL 乙酸乙酯,滴加完毕后室温下搅拌 3 小时,抽滤后湿重 19.6g,50℃真空干燥,得 20.5g 类白色固体,收率 83.7%,纯度 99.8%。

[0039] 实施例七

[0040] 1000mL 茄形瓶中加入 25.0g 依普罗沙坦和 300mL 冰乙酸,室温下搅拌约 10 分钟,加入 9.4g 甲磺酸,继续搅拌 1h,滴加入 600mL 乙酸乙酯,室温下搅拌 3 小时,抽滤后 50℃真空干燥,得 23.8g 类白色固体,收率 76.8%。

[0041] 实施例八

[0042] 500mL 茄形瓶中加入 25.0g 依普罗沙坦和 75mL 冰乙酸,室温下搅拌 10 分钟,加入 7.4g 甲磺酸,反应液迅速变澄清,继续搅拌 2h,滴加入 420mL 乙酸乙酯,室温下搅拌 3 小时,抽滤后 50℃真空干燥,得 26.4g 类白色固体,收率 86.0%,纯度 99.8%。

[0043] 以上对本发明所提供的技术方案进行了详细介绍。本说明书中应用了具体实施例对本发明的原理及实施方式进行了阐述,对于本领域的一般技术人员,依据本发明的思想在具体实施方式及应用范围上可能在实施过程中会有改变之处。因此,本说明书记载的内容不应理解为对本发明的限制。