



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103613584 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 05

(21) 申请号 201310609997. 6

(22) 申请日 2013. 11. 27

(71) 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路  
103 号

(72) 发明人 王东凯 王爱明 刘玉卓 田维成

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 李宇彤

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书2页

(54) 发明名称

一种伊拉地平合成产物后处理的方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,公开了一种伊拉地平合成产物后处理的方法。将合成反应得到的伊拉地平通过适当溶剂溶解水洗,再经过打浆,打浆过程为先升温至 40-60℃,保温 30-50min,再在 10-30℃ 搅拌 10-24h。体积比为 3:7 的异丙醇与水的混合溶剂重结晶等步骤进行后处理,得到纯化的伊拉地平。本方法能够使产品纯度相对于现有技术大大提高,杂质含量明显降低。

1. 一种伊拉地平合成产物的后处理方法,其特征在于,在产物重结晶前进行打浆纯化。
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,其包括以下步骤:
  - (1) 向伊拉地平合成产物中加入适当溶剂溶解,再进行水洗处理;
  - (2) 打浆处理;
  - (3) 重结晶。
3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,所述溶剂选用乙酸乙酯。
4. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,打浆应用试剂选用甲苯。
5. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,打浆过程为先升温至40-80℃,保温20-60min,再在10-30℃搅拌6-24h。
6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,打浆过程为先升温至40-60℃,保温30-50min,再在10-30℃搅拌10-24h。
7. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,重结晶溶剂选用异丙醇与水的混合溶剂,其体积比为3:7。
8. 根据权利要求1-7任何一项所述的方法,其特征在于,所述的伊拉地平通过以下方法合成:
  - (1) 4- 甲醛基苯并呋咱、乙酰乙酸异丙酯进行脱水缩合形成2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯;
  - (2)2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯与3- 氨基巴豆酸甲酯进行反应,形成伊拉地平。

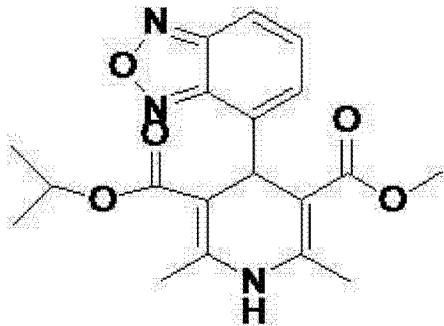
## 一种伊拉地平合成产物后处理的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种伊拉地平合成产物后处理的方法。

### 背景技术

[0002] 伊拉地平是一种新型的二氢吡啶类钙通道阻滞剂,属于新一代的抗高血压产品,具有明显的降压作用和抗动脉粥样硬化作用,对血管的选择性高,能舒张外周血管、冠状血管和脑血管,使血压下降,伊拉地平生效较慢(2~4周),持续时间较长,通过维持或恢复左心室内皮下的血流,防止局部缺血性损害,改善心绞痛及充血性心力衰竭病人的运动量,在治疗高血压的同时,对心脏的作用较小,对心脏有保护作用。长期应用耐受性更好,将成为高血压疾病的重要治疗药物。其结构式如下:



按美国专利 US4466972 及中国专利申请号 200810205014.1(公开号 CN101768153A)中伊拉地平制备方法,其中产物后处理方法如下:中止反应后将反应物浓缩,残留物  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解,水洗,干燥,浓缩,得黄色泡沫状固体。加乙醇加热溶解,搅拌析晶(过夜),得淡黄色粉末伊拉地平。该方法所得产物杂质含量高,纯度较低。

[0003] 因此,有待于寻求一种简单的后处理方法,使其能够提高产物的纯度,提高产品的收率。

### 发明内容

[0004] 本发明目的在于提供一种简单可行的伊拉地平合成产物后处理方法。该方法能够除去更多的杂质,从而提高产物的纯度。

[0005] 本发明是通过如下方法实现的:在产物重结晶前进行打浆纯化。

[0006] 其具体步骤如下:合成反应结束后加入适当溶剂溶解,经过水洗、干燥、浓缩等步骤后打浆纯化,将得到的湿品进行重结晶得伊拉地平。

[0007] 其中所述溶剂选用乙酸乙酯。

[0008] 所述打浆应用试剂选用甲苯。

[0009] 所述打浆过程为先升温至 40-80℃,再保温 20-60min,再在 10-30℃ 搅拌 6-24h。优

选条件为升温至 40-60℃,保温 30-50min,再在 10-30℃搅拌 10-24h。

[0010] 所述重结晶溶剂选用 3:7 (v/v) 异丙醇 / 水。

[0011] 由于溶液极性:甲苯(2.4) < 乙酸乙酯(4.30) = 异丙醇(4.3) < 水(10.2),根据相似相溶原理,在重结晶之前应用甲苯进行打浆纯化,除去产物表面不溶于水、异丙醇、乙酸乙酯的杂质,使产物纯度更高,并使得目的物更易结晶。

### 具体实施方式

[0012] 下面结合具体实施案例,进一步阐述本发明。

[0013] 对比例 1:

按照中国专利申请号 200810205014.1 (公开号 CN101768153A) 和美国专利 US4466972 方法制备,其产物后处理过程相同,具体如下:

终止反应,将反应物浓缩,残留物  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解,水洗,干燥,浓缩,油泵抽干,得黄色泡沫状固体。加乙醇加热溶解,搅拌析晶(过夜),得淡黄色粉末伊拉地平(HPLC 纯度:99.0%,同系物杂质含量 0.452%)。

[0014] 实施例 1:

终止反应,将反应物浓缩,残留物  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解,水洗,干燥,浓缩,油泵抽干,得黄色泡沫状固体。加异丙醇加热溶解,搅拌析晶(过夜),得淡黄色粉末伊拉地平(HPLC 纯度:99.1%,同系物杂质含量 0.433%)。

[0015] 实施例 2:

终止反应,将反应物浓缩,残留物乙酸乙酯溶解,水洗,干燥,浓缩,油泵抽干,得黄色泡沫状固体。加异丙醇加热溶解,搅拌析晶(过夜),得淡黄色粉末伊拉地平(HPLC 纯度:99.1%,同系物杂质含量 0.415%)。

[0016] 实施例 3:

终止反应,将反应物浓缩,残留物用乙酸乙酯溶解,水洗,干燥,浓缩,油泵抽干,得黄色泡沫状固体。加入甲苯,升温 60℃,保温 50min,室温搅拌 15h,过滤,得湿品。加 3:7 (v/v) 异丙醇 / 水加热溶解,搅拌析晶(过夜),干燥,得伊拉地平。(HPLC 纯度:99.5%,同系物杂质含量为 0.064%)。

实施例 4:

终止反应,将反应物浓缩,残留物用乙酸乙酯溶解,水洗,干燥,浓缩,油泵抽干,得黄色泡沫状固体。加入甲苯,升温 80℃,保温 30min,10℃搅拌 6h,过滤,得湿品。加 3:7 (v/v) 异丙醇 / 水加热溶解,搅拌析晶(过夜),干燥,得伊拉地平。(HPLC 纯度:99.7%,同系物杂质含量为 0.078%)。

[0017] 实施例 5:

终止反应,将反应物浓缩,残留物用乙酸乙酯溶解,水洗,干燥,浓缩,油泵抽干,得黄色泡沫状固体。加入甲苯,升温 60℃,保温 20min,30℃搅拌 24h,过滤,得湿品。加 3:7 (v/v) 异丙醇 / 水加热溶解,搅拌析晶(过夜),干燥,得伊拉地平。(HPLC 纯度:99.5%,同系物杂质含量为 0.053%)。

[0018] 从上述实验数据可见,本发明方法所制备的产品纯度相对于现有技术大大提高,杂质含量明显降低。