(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117777110 A
(43)申请公布日 2024.03.29

(21)申请号 202311544200.9

(22)申请日 2023.11.20

(71)申请人 山西皇城相府药业股份有限公司
地址 048000 山西省晋城市晋城开发区经一路

(72)发明人 马路军 王广进

(51)Int.Cl.
C07D 403/10(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

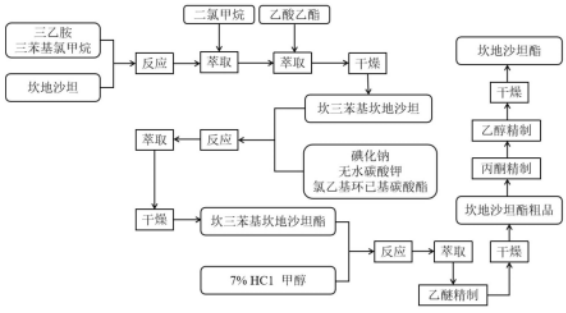
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

一种坎地沙坦酯的制备方法

(57)摘要

本申请涉及有机合成领域,具体公开了一种坎地沙坦酯的制备方法,包括如下步骤:S1:将坎地沙坦与三苯基氯甲烷35~45℃,保温反应1~3h后萃取、结晶,干燥得三苯基坎地沙坦;所述保温反应1~3h后降温至25~35℃,加入二氯甲烷,保温静置反应10~14h;所述萃取为先加入二氯甲烷和碱液溶解、萃取得有机层,将有机层浓缩、结晶后加入乙酸乙酯和碱液溶解、萃取;S2:将三苯基坎地沙坦与氯乙基环已基碳酸酯反应后萃取,再乙醇回流得三苯基坎地沙坦酯;S3:将三苯基坎地沙坦酯与HCl甲醇,反应后,萃取经乙醚精制得坎地沙坦酯粗品;S4:将坎地沙坦酯粗品经丙酮和乙醇精制得坎地沙坦酯,明显提高了坎地沙坦酯的纯度。



CN 117777110 A

1.一种坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

S1:将二氯甲烷和坎地沙坦混合后,降温至8~12℃,滴加三乙胺后,加入三苯基氯甲烷,升温至35~45℃,保温反应1~3h,反应完成后,加入水,降温至≤25℃,并调节pH值至3~4进行萃取后得有机层,将有机层浓缩并结晶,然后离心得湿品;然后干燥得三苯基坎地沙坦;

所述保温反应1~3h后降温至25~35℃,加入二氯甲烷,保温静置反应10~14h;

所述萃取为先加入二氯甲烷和碱液溶解、萃取得有机层,将有机层浓缩、结晶后加入乙酸乙酯和碱液溶解、萃取;

S2:将S1得到的三苯基坎地沙坦溶于DMF,加碘化钠和无水碳酸钾,再加入氯乙基环已基碳酸酯,保持温度55~60℃,反应1.5~2.5h,反应完全后,降温至40~50℃,加入水和有机溶剂进行萃取得有机层,将有机层浓缩后用二氯甲烷溶解,再过滤得滤液,然后在滤液中加入氨水,再加入乙醇升温回流0.8~1.2h,降温结晶,离心,得湿品,然后干燥,得三苯基坎地沙坦酯;

S3:在S2得到的三苯基坎地沙坦酯中加入有机溶剂中溶解,再加7%HCl甲醇,降温至-12~-13℃,反应2.5~3.5h,反应完全后,调节pH值至5.4~5.6,再加水萃取得有机层,将有机层浓缩得到粘状物;然后加无水乙醚溶解,在11~13℃搅拌出固体,静置结晶后离心,得湿品,将湿品干燥得坎地沙坦酯粗品;

S4:将S3得到的坎地沙坦酯粗品中加入丙酮加热至32~38℃,搅拌溶解,过滤得滤液,将滤液浓缩后,降温至18~22℃加入水并搅拌,然后继续加水直至上层为清液,下层为颗粒状固体,离心过滤得滤饼湿品,然后将其干燥后,用乙醇回流精制得坎地沙坦酯。

2.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S1中用二氯甲烷萃取的次数为1~3次。

3.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S1中调节pH值用1mol/L的HCl。

4.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S1中坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的摩尔比为1:(1.0~1.2):(1.4~1.52)。

5.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S2中氨水和乙醇的质量比为7:(250~350)。

6.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S2中三苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的摩尔比为1:(0.4~0.46):(1.8~2.2):(1.4~1.48)。

7.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S3中三苯基坎地沙坦酯与7%HCl 甲醇的摩尔比为1:(4~5)。

8.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S3中调节pH用质量浓度为5~7%的氨水。

9.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S2中有机溶剂萃取为在40~50℃下用二氯甲烷萃取得有机层,将有机层在≤50℃浓缩至油状,然后加入乙酸乙酯萃取、在-5~5℃下结晶。

10.根据权利要求1所述的坎地沙坦酯的制备方法,其特征在于,所述S4中乙醇回流精制为:将干燥后的粗品加无水乙醇,在40~50℃下搅拌2~4h后,降温至20~30℃,然后离心,得

湿品在≤45℃下干燥22~26h。

一种坎地沙坦酯的制备方法

技术领域

[0001] 本申请涉及有机合成技术领域,更具体地说,它涉及一种坎地沙坦酯的制备方法。

背景技术

[0002] 坎地沙坦酯用于治疗原发性高血压,降压效果明显。现有的坎地沙坦酯制备中在合成过程中,会产生未反应完全的起始原料、副产物等一些杂质,这些杂质的存在会降低坎地沙坦酯的纯度,因此,在制备过程中需要调整反应的条件,采用适当的分离和纯化技术,各个步骤相互配合来满足实际生产需要。

发明内容

[0003] 为了提高坎地沙坦酯的纯度,本申请提供了一种坎地沙坦酯的制备方法。

[0004] 第一方面,本申请提供一种坎地沙坦酯的制备方法,其采用如下技术方案:

一种坎地沙坦酯的制备方法,包括如下步骤:

S1:将二氯甲烷和坎地沙坦混合后,降温至8~12℃,滴加三乙胺后,加入三苯基氯甲烷,升温至35~45℃,保温反应1~3h,反应完成后,加入水,降温至≤25℃,并调节pH值至3~4进行萃取后得有机层,将有机层浓缩并结晶,然后离心得湿品;然后干燥得三苯基坎地沙坦;

所述保温反应1~3h后降温至25~35℃,加入二氯甲烷,保温静置反应10~14h;

所述萃取为先加入二氯甲烷和碱液溶解、萃取得有机层,将有机层浓缩、结晶后加入乙酸乙酯和碱液溶解、萃取;

S2:将S1得到的三苯基坎地沙坦溶于DMF,加碘化钠和无水碳酸钾,再加入氯乙基环已基碳酸酯,保持温度55~60℃,反应1.5~2.5h,反应完全后,降温至40~50℃,加入水和有机溶剂进行萃取得有机层,将有机层浓缩后用二氯甲烷溶解,再过滤得滤液,然后在滤液中加入氨水,再加入乙醇升温回流0.8~1.2h,降温结晶,离心,得湿品,然后干燥,得三苯基坎地沙坦酯;

S3:在S2得到的三苯基坎地沙坦酯中加入有机溶剂中溶解,再加7%HCl甲醇,降温至-12~-13℃,反应2.5~3.5h,反应完全后,调节pH值至5.4~5.6,再加水萃取得有机层,将有机层浓缩得到粘状物;然后加无水乙醚溶解,在11~13℃搅拌出固体,静置结晶后离心,得湿品,将湿品干燥得坎地沙坦酯粗品;

S4:将S3得到的坎地沙坦酯粗品中加入丙酮加热至32~38℃,搅拌溶解,过滤得滤液,将滤液浓缩后,降温至18~22℃加入水并搅拌,然后继续加水直至上层为清液,下层为颗粒状固体,离心过滤得滤饼湿品,然后将其干燥后,用乙醇回流精制得坎地沙坦酯。

[0005] 通过采用上述技术方案,将二氯甲烷和坎地沙坦混合后,在8~12℃下,滴加三乙胺促进溶解,减少杂质的产生,加入三苯基氯甲烷,升温至35~45℃,保温反应1~3h,反应完全后,加入水,降温至25℃以下,并调节pH值至3~4进行萃取,可减少其他有机物或离子等干扰物,提高萃取效果,将萃取得到的有机层浓缩并结晶,然后离心得湿品;然后干燥得

三苯基坎地沙坦;而且在保温反应1～3h后降温至25～35℃,加入二氯甲烷,保温静置反应10～14h,可以使反应更加完全,提高产率,进而提高产品的纯度;反应完全后,萃取为先加入二氯甲烷和三乙胺溶解、萃取得有机层,将有机层浓缩、结晶后加入乙酸乙酯和三乙胺溶解、萃取,可以将有机物更好的溶解,使萃取更为彻底,显著提高产物的浓度。

[0006] 将S1得到的三苯基坎地沙坦,在碘化钠和无水碳酸钾的存在下,与氯乙基环已基碳酸酯在55～60℃下,反应1.5～2.5h进行酯化反应,然后进行用二氯甲烷萃取,再加入氨水,用乙醇升温回流0.8～1.2h进行精制,降温结晶,离心,得湿品,然后干燥,得三苯基坎地沙坦酯。

[0007] 将得到的三苯基坎地沙坦酯用7％HCl甲醇将三苯基甲烷脱去,然后萃取,浓缩得到粘状物;再用无水乙醚精制得的坎地沙坦酯粗品;

将得到的坎地沙坦酯粗品用丙酮精制、干燥后用乙醇回流精制重结晶得坎地沙坦酯。

[0008] 作为优选:所述S1中用二氯甲烷萃取的次数为1～3次。

[0009] 通过采用上述技术方案,将S1中用二氯甲烷萃取的进行返工为1～3次,可以提高萃取的干净程度,有利于后续的乙酸乙酯萃取,提高三苯基坎地沙坦的纯度,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0010] 作为优选:所述S1中调节pH值用1mol/L的HCl。

[0011] 通过采用上述技术方案,S1中调节pH值用1mol/L的HCl,可以减少杂质的引入,提高三苯基坎地沙坦的纯度,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0012] 作为优选:所述S1中坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的摩尔比为1:(1.0～1.2):(1.4～1.52)。

[0013] 通过采用上述技术方案,调节坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的摩尔比,可以使反应更加完全,减少杂质和副产物的产生,提高三苯基坎地沙坦的纯度,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0014] 作为优选:所述S2中氨水和乙醇的质量比为7:(250～350)。

[0015] 通过采用上述技术方案,调节氨水和乙醇的质量比,可以使乙醇精制的效果更好,提高三苯基坎地沙坦酯,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0016] 作为优选:所述S2中三苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的摩尔比为1:(3.2～3.6):(1.8～2.2):(1.4～1.48)。

[0017] 通过采用上述技术方案,调节三苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的摩尔比,可以使反应更加完全,减少杂质和副产物的产生,提高三苯基坎地沙坦酯,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0018] 作为优选:所述S3中三苯基坎地沙坦酯与7％HCl甲醇的摩尔比为1:(4～5)。

[0019] 通过采用上述技术方案,调节三苯基坎地沙坦酯与7％HCl甲醇的摩尔比,可以使反应更加完全,减少杂质和副产物的产生提高坎地沙坦酯的纯度。

[0020] 作为优选:所述S3中调节pH用质量浓度为5～7％的氨水。

[0021] 通过采用上述技术方案,使用5～7％的氨水调节pH,可以使萃取更加彻底,提高坎地沙坦酯粗品的纯度,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0022] 作为优选:所述S2中有机溶剂萃取为在40～50℃下用二氯甲烷萃取得有机层,将

有机层在≤50℃浓缩至油状,然后加入乙酸乙酯萃取、在-5～5℃下结晶。

[0023] 通过采用上述技术方案,S2中有机溶剂萃取为在40～50℃下用二氯甲烷萃取得有机层,将有机层在50℃以下浓缩至油状,然后加入乙酸乙酯在-5～5℃下搅拌溶解、结晶,可以使二氯甲烷萃取效果更好,提高三苯基坎地沙坦酯,进而提高坎地沙坦酯的纯度。

[0024] 作为优选:所述S4中乙醇回流精制为:将干燥后的粗品加无水乙醇,在40～50℃下搅拌2～4h后,降温至20～30℃,然后离心,得湿品在≤45℃下干燥22～26h。

[0025] 通过采用上述技术方案,调节乙醇回流精制为:将干燥后的粗品加无水乙醇,在40～50℃下搅拌2～4h后,降温至20～30℃,然后离心,得湿品在≤45℃下干燥22～26h,可以提高精制坎地沙坦酯的纯度。

[0026] 综上所述,本申请包括以下至少一种有益技术效果:

本申请通过调节坎地沙坦酯制备过程中的反应条件和纯化方法,使得到的坎地沙坦酯的纯度为100.52%,提高了坎地沙坦酯的纯度。

附图说明

[0027] 图1是本申请提供的制备方法的流程图。

具体实施方式

[0028] 以下结合具体实施例对本申请作进一步详细说明。

[0029] 本申请中的如下各原料均为市售产品,均为使本申请的各原料得以公开充分,不应当理解为对原料的来源产生限制作用。具体为:

二氯甲烷,含量≥99.8%,工业级;坎地沙坦,含量≥98%,三乙胺,含量≥99%;三苯基氯甲烷,含量≥99%;乙酸乙酯,含量≥99.8%,工业级;DMF,含量≥99.8%,工业级;碘化钠,含量≥99%,工业级;无水碳酸钾,含量≥99.8%,工业级;氯乙基环已基碳酸酯,含量≥99.5%;乙醇,含量≥99.9%,工业级;7%HCl甲醇,有效成分含量99%,工业级;无水乙醚溶解含量≥99.9%,色谱级;丙酮含量≥99.8%,工业级;甲醇,含量≥99.8%,工业级。

实施例

[0030] 实施例1

实施例1的坎地沙坦酯的制备方法,通过如下制备方法制得:

S1、将160kg二氯甲烷和30kg(68mol)坎地沙坦加入到反应罐中后,将温度降至10℃,滴加9.5kg(94mol)三乙胺,搅拌使坎地沙坦溶解后,加入17kg(61.2mol)三苯基氯甲烷,搅拌均匀,升温至40℃,保温反应2h后;降温至30℃,加入50kg二氯甲烷,保温静置反应12h;反应完全后,加入250kg水及15kg氨水,降温至20℃,滴9mol/L的HCl调节pH值至3～4进行萃取后得有机层,将有机层浓缩,并降温至3℃结晶,然后离心得湿固体,加入湿固体质量3.5倍的乙酸乙酯,滴加约8.75kg三乙胺使湿品溶完全溶解,降温至20℃,滴加9mol/L的HCL调节pH值至3～4,萃取后得有机层,将有机层浓缩,并降温至3℃结晶,然后离心得湿品,将其在40℃下干燥得32kg三苯基坎地沙坦;

S2:将S1得到的32kg(46.9mol)三苯基坎地沙坦溶于155kgDMF,加2.55kg(17.4mol)碘化钠和10.4kg(75mol)无水碳酸钾,再加入13.2kg(63.8mol)氯乙基环已基碳酸酯,保持温度58℃,反应2h。反应完全后,降温至45℃,加入150kg水和150kg二氯甲烷进行

萃取得有机层,将有机层再45℃下浓缩后得200kg油状湿品,用二氯甲烷溶解,再过滤得滤液,然后在滤液中加入14kg 6%氨水,再加入100kg无水乙醇升温回流1h,降温结晶,离心得固体,并在40℃下干燥,得15kg三苯基坎地沙坦酯;

S3:在S2得到的15kg(0.015mol)三苯基坎地沙坦酯中加入58.8kg二氯甲烷和75kg无水甲醇,再加23.5kg(0.045mol)7%HCl甲醇,降温至-12℃,反应3h;反应完全后,加入4%氨水调节pH值至5.4~5.6,再加290kg水萃取得有机层,将有机层浓缩得到粘状物;然后加无水乙醚溶解,在12℃搅拌出固体,静置并在3℃结晶后离心,得湿品,将湿品在40℃下干燥得10kg坎地沙坦酯粗品;

S4:将S3得到的10kg坎地沙坦酯粗品中加入50kg丙酮加热至35℃,搅拌溶解,过滤得滤液,将滤液浓缩得25kg固体;然后降温至20℃,在固体中滴加18.35kg纯化水,搅拌35min,继续滴加53kg纯化水直至滴加到上层为清液,下层为颗粒状固体,离心过滤得滤饼湿品,然后将其干燥后,加无水乙醇50kg,保持温度35℃,搅拌3h后,降温至25℃,离心得湿品,最后在40℃下干燥24h得8kg坎地沙坦酯。

[0031] 实施例2

实施例2的坎地沙坦酯的制备方法中各反应的原料和试剂用量与实施例1相同,区别在于S1中用二氯甲烷萃取的次数为2次。

[0032] 实施例3

实施例3的坎地沙坦酯的制备方法中各反应的原料和试剂用量与实施例2相同,区别在于S1中调节pH值用1mol/L的HCl。

[0033] 实施例4

实施例4的坎地沙坦酯的制备方法与实施例3相同,区别在于述S1中坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的摩尔比为1:1.1:1.46,即坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的质量分别为30kg、20.5kg、和10kg。

[0034] 实施例5

实施例5的坎地沙坦酯的制备方法与实施例4相同,区别在于述S2中氨水和乙醇的质量比为7:300,即氨水和乙醇的质量分别为14kg和150kg。

[0035] 实施例6

实施例6的坎地沙坦酯的制备方法与实施例5相同,区别在于述S2中三苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的摩尔比为1:0.43:2:1.44,即苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的质量分别为32kg、3.4kg、13kg和14kg。

[0036] 实施例7

实施例7的坎地沙坦酯的制备方法与实施例6相同,区别在于述S3中三苯基坎地沙坦酯与7%HCl甲醇的摩尔比为1:(4~5),即三苯基坎地沙坦酯与7%HCl甲醇的质量分别为15kg和34.5kg。

[0037] 实施例8

实施例8的坎地沙坦酯的制备方法与实施例7相同,区别在于述S3中调节pH用质量浓度为6%的氨水。

[0038] 实施例9

实施例9的坎地沙坦酯的制备方法与实施例8相同,区别在于述S2中有机溶剂萃取

在二氯甲烷萃取后,加入45kg乙酸乙酯和45kg水再萃取,并降温到0℃结晶。

[0039] 实施例10

实施例10的坎地沙坦酯的制备方法与实施例9相同,区别在于述S4中乙醇回流精制为:将干燥后的粗品加无水乙醇,在45℃下搅拌3h后,降温至25℃,然后离心,得湿品在40℃下干燥24h。

[0040] 对比例

对比例1

对比例1的坎地沙坦酯的制备方法与实施例1相同,区别在于S1中保温反应2h后直接萃取。

[0041] 对比例2

对比例2的坎地沙坦酯的制备方法与实施例1相同,区别在于S1中萃取仅用二氯甲烷萃取一次。

[0042] 对比例3

对比例3的坎地沙坦酯的制备方法与实施例1相同,区别在于S2中萃取仅用乙酸乙酯萃取一次。

[0043] 性能检测

通过HPLC气相色谱仪检测各反应步骤产物的纯度,检测结果详见表1所示。

[0044] 表1实施例1～10和对比例1～3各反应步骤产物的纯度(%)

	三苯基坎地沙坦	三苯基坎地沙坦酯	坎地沙坦酯粗品	坎地沙坦酯
实施例 1	99.71	98.81	99.93	99.79
实施例 2	99.80	99.80	99.91	99.87
实施例 3	99.92	99.82	99.92	99.95
实施例 4	99.96	99.81	99.95	100.03
实施例 5	99.95	99.87	99.94	100.12
实施例 6	99.96	99.96	99.95	100.20
实施例 7	99.94	99.95	99.93	100.28
实施例 8	99.95	99.94	99.95	100.37
实施例 9	99.96	99.95	99.94	100.46
实施例 10	99.96	99.96	99.98	100.52
对比例 1	94.12	92.13	93.45	90.24
对比例 2	96.12	93.42	94.56	92.46
对比例 3	95.46	93.17	93.78	91.43

由表1的检测结果表明,本申请得到的坎地沙坦酯的纯度为99.79～100.52%,纯度显著提高。

[0045] 实施例1～2中,实施例2所得到的坎地沙坦酯的纯度为99.95%,高于实施例2,表明当S1中调节pH值用1mol/L的HCl时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与S1中调节pH值用1mol/L的HCl,可提高三苯基坎地沙坦的纯度有关。

[0046] 实施例2～3中,实施例3所得到的坎地沙坦酯的纯度为99.87%,高于实施例2,表明当S1中用二氯甲烷萃取的次数为2次时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与S1中用二氯甲烷萃取的次数为1～3次,可提高三苯基坎地沙坦的纯度有关。

[0047] 实施例3～4中,实施例4所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.03%,高于实施例3,表明当S1中坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的摩尔比为1:1.1:1.46时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S1中坎地沙坦、三苯基氯甲烷和三乙胺的摩尔比为1:(1.0～1.2):(1.4～1.52)中任一值,可提高三苯基坎地沙坦的纯度有关。

[0048] 实施例4～5中,实施例5所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.12%,高于实施例4,表明当S2中氨水和乙醇的质量比为7:300时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S2中氨水和乙醇的质量比为7:(250～350)中任一值,可提高三苯基坎地沙坦酯的纯度有关。

[0049] 实施例5～6中,实施例6所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.20%,高于实施例5,表明当S2中三苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的摩尔比为1:0.43:2:1.44时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S2中三苯基坎地沙坦、碘化钠、无水碳酸钾和氯乙基环已基碳酸酯的摩尔比为1:(0.4～0.46):(1.8～2.2):(1.4～1.48)中任一值,可提高三苯基坎地沙坦酯的纯度有关。

[0050] 实施例6～7中,实施例7所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.28%,高于实施例6,表明当S3中三苯基坎地沙坦酯与7%HCl甲醇的摩尔比为1:4.5时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S3中三苯基坎地沙坦酯与7%HCl甲醇的摩尔比为1:(4～5)中任一值,可提高坎地沙坦酯粗品的纯度有关。

[0051] 实施例7～8中,实施例8所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.37%,高于实施例7,表明S3中调节pH用质量浓度为5～7%的氨水时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S3中pH用质量浓度为5～7%的氨水中任一值,可提高坎地沙坦酯粗品的纯度有关。

[0052] 实施例8～9中,实施例9所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.46%,高于实施例8,表明当S2中有机溶剂萃取为在45℃下用二氯甲烷萃取得有机层,将有机层在≤50℃浓缩至油状,然后加入乙酸乙酯萃取、在0℃下结晶时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S2中有机溶剂萃取为在40～50℃下用二氯甲烷萃取得有机层,将有机层在≤50℃浓缩至油状,然后加入乙酸乙酯萃取、在-5～5℃下结晶,可提高三苯基坎地沙坦酯的纯度有关。

[0053] 实施例9～10中,实施例10所得到的坎地沙坦酯的纯度为100.52%,高于实施例9,表明当S4中乙醇回流精制为:将干燥后的粗品加无水乙醇,在45℃下搅拌3h后,降温至25℃,然后离心,得湿品在40℃下干燥24h时较为合适,提高了坎地沙坦酯的纯度,这可能与调节S4中乙醇回流精制为:将干燥后的粗品加无水乙醇,在40～50℃下搅拌2～4h后,降温至20～30℃,然后离心,得湿品在≤45℃下干燥22～26h,可提高坎地沙坦酯的纯度有关。

[0054] 另外,结合对比例1～3和实施例1～10的坎地沙坦酯的各项指标数据发现,本申请

在S1中保温反应1～3h后降温至25～35℃,加入二氯甲烷,保温静置反应10～14h、萃取先用二氯甲烷后用乙酸乙酯萃取;并在S2中用二氯甲烷萃取后,用乙酸乙酯继续萃取,均可不同程度提高坎地沙坦酯的纯度。

[0055] 本具体实施例仅仅是对本申请的解释,其并不是对本申请的限制,本领域技术人员在阅读完本说明书后可以根据需要对本实施例做出没有创造性贡献的修改,但只要在本申请的权利要求范围内都受到专利法的保护。

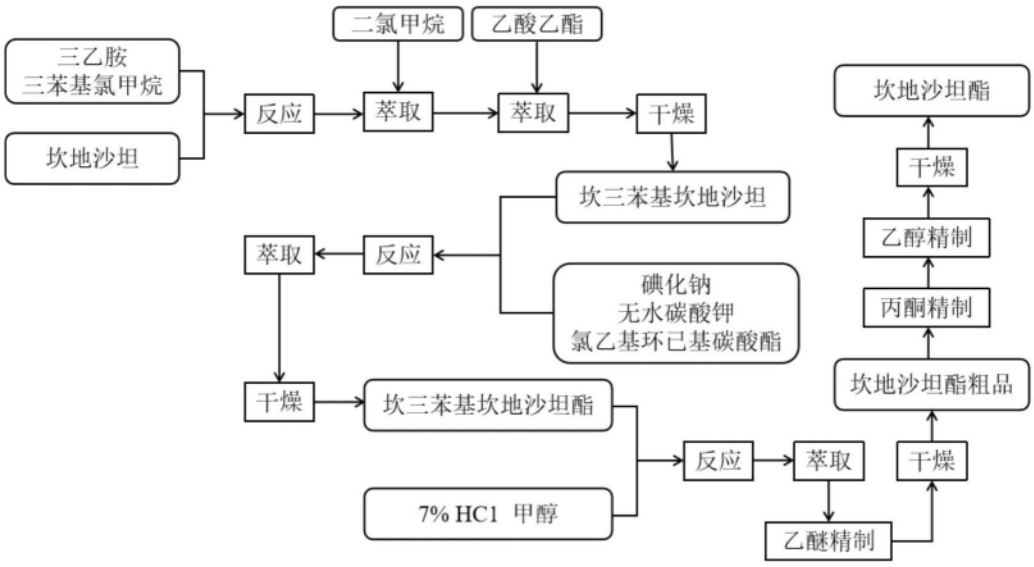

三乙胺
三苯基氯甲烷
坎地沙坦
反应
二氯甲烷
乙酸乙酯
萃取
萃取
干燥
坎三苯基坎地沙坦
萃取
反应
碘化钠
无水碳酸钾
氯乙基环己基碳酸酯
干燥
坎三苯基坎地沙坦酯
7% HC1 甲醇
反应
萃取
乙醚精制
干燥
坎地沙坦酯粗品
丙酮精制
乙醇精制
干燥
坎地沙坦酯

图1