



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102603760 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 25

(21) 申请号 201110025883. 8

(22) 申请日 2011. 01. 24

(71) 申请人 华东理工大学

地址 200237 上海市徐汇区梅陇路 130 号

(72) 发明人 段梅莉 鲍杰 邢慧海

(74) 专利代理机构 上海三和万国知识产权代理

事务所 31230

代理人 朱小晶

(51) Int. Cl.

C07D 493/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法,采用山梨醇为原料,在脱水反应后,把脱水反应混合物用活性炭过滤的方法进行提纯;得到的异山梨醇进行直接硝化反应或间接硝化反应,得到抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯。本发明的优点:合成工艺避免了使用高真空、高温条件等高耗能运作,大大简化了合成工艺条件,使得设备运转方便安全,生产成本也明显降低,适合工业化生产,也有望实现 5- 单硝酸异山梨醇酯现有生产设备的节能减排改造。

1. 一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法,其特征在于,具体步骤为,采用山梨醇为原料,在脱水反应后,把脱水反应混合物用活性炭过滤的方法进行提纯;得到的异山梨醇进行直接硝化反应或间接硝化反应,得到抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯。

2. 一种异山梨醇的提纯方法,其特征在于,具体步骤为,将异山梨醇用活性炭过滤的方法进行提纯,得到异山梨醇。

一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法

【技术领域】

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,具体地说,是一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法。

【背景技术】

[0002] 5-单硝酸异山梨醇酯(Isosorbide 5-mononitrate,CAS号:16051-77-7)是1981年上市硝酸酯类抗心绞痛药物。硝酸异山梨醇酯与硝酸甘油有类似的扩张血管和平滑肌的作用,而且效果比硝酸甘油显著,药效持续时间长,能明显增加冠脉流量,降低血压。5-单硝酸异山梨醇酯是双硝酸异山梨醇酯的一种体内代谢产物,由于服用后可直接被人体吸收,具有疗效快、持续时间长、副作用小等优点,药用效果比双取代的硝酸酯更好。

[0003] 合成5-单硝酸异山梨醇酯常见的方法是用山梨醇为原料,经脱水反应制得关键中间体异山梨醇,采用高真空高温蒸馏或使用高真空下汽提、热的高压氮气流吹出等方法得到高纯度的异山梨醇后,再硝化的合成工艺路线。硝化分为直接硝酸酯化法和间接硝酸酯化法。直接硝酸酯化法是以高纯度的异山梨醇为底物,2-,5-位双硝化后使用选择性还原剂还原2-位硝基为羟基。间接硝酸酯化法以乙酰基保护法最为常用,先将高纯度的异山梨醇乙酰化,再硝酸酯化后水解2-位乙酰基得到目标产物。

[0004] 山梨醇制备异山梨醇的提纯操作,一般是在脱水反应后采用高真空高温蒸馏或使用高真空下汽提、热的高压氮气流吹出等提纯方法。这些提纯方法均属高能耗的单元操作,对生产条件以及技术设备的要求苛刻,势必带来最终产品的高成本,这也是国内厂家鲜有生产5-单硝酸异山梨醇酯这种抗心绞痛药物的重要原因。

【发明内容】

[0005] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法。

[0006] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的:

[0007] 一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法,采用山梨醇为原料,在脱水反应后,把脱水反应混合物用活性炭过滤的方法进行提纯;得到的异山梨醇进行直接硝化反应或间接硝化反应,得到抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯;

[0008] 所述的直接硝酸酯化法是以高纯度的异山梨醇为底物,2,5-位双硝化后使用选择性还原剂还原2-位硝基为羟基;

[0009] 所述的间接硝酸酯化法以乙酰基保护法最为常用,先将高纯度的异山梨醇乙酰化,再硝酸酯化后,水解2-位乙酰基得到目标产物。

[0010] 与现有技术相比,本发明的积极效果是:

[0011] 本发明的合成工艺避免了使用高真空、高温条件等高耗能运作,大大简化了合成工艺条件,使得设备运转方便安全,生产成本也明显降低,适合工业化生产,也有望实现5-单硝酸异山梨醇酯现有生产设备的节能减排改造。

【具体实施方式】

[0012] 以下提供本发明一种抗心绞痛药物单硝酸异山梨醇酯的合成方法的具体实施方式。

[0013] 实施例 1

[0014] I、取山梨醇 (3.0g) 溶解在 15ml 去离子水中,置于圆底烧瓶中,并搅拌加入 0.03g 对甲苯磺酸。在 125°C /0.1MPa 下减压蒸馏脱水反应 3.5h。反应液稍冷加入 20ml 乙酸乙酯和 10ml 甲醇,并用 30%氢氧化钠溶液调节 pH 值到 6.5-7.0,然后加入无水硫酸镁干燥,过滤。用硅胶-活性炭混合物作固相载体装柱,将反应液加压过滤,并用乙酸乙酯冲洗。将收集的滤液蒸除溶剂后得到无色粘稠的液态异山梨醇。

[0015] 将异山梨醇加入到甲苯,乙酸,乙酸酐的混合溶液中,保持温度 55°C。然后降温至 35°C,搅拌下缓慢滴加 0.6ml 发烟硝酸。在 30°C 下反应 3h 后,把反应液倒入冰水中,用 30% NaOH 水溶液调节 pH 值到 7.0,分液漏斗分离,有机相水洗。合并水相,用 2-丁酮萃取,有机相蒸除溶剂后得到油状物。把油状物溶于 50ml 去离子水中,在 0-5°C 下滴加 100ml 的 30% NaOH 水溶液后反应 2h,静置过滤,得到白色固体 5-单硝酸异山梨醇酯钠盐水合物。把盐水合物溶于 15ml 水中,用稀盐酸调节 pH 值到 6.0,然后用 2-丁酮进行萃取。有机相蒸除溶剂后得到 0.55g 的白色针状结晶 5-单硝酸异山梨醇酯,产率 18.3% (以山梨醇计),纯度 94.5% (HPLC)。

[0016] II、取山梨醇 (3.0g) 溶解在甲苯中,置于圆底烧瓶中进行脱水反应。用 30%氢氧化钠溶液调节 pH 值到 6.5-7.0,然后加入无水硫酸镁干燥,过滤。用硅胶-活性炭混合物作固相载体装柱,将反应液加压过滤,并用乙酸乙酯冲洗。将收集的滤液蒸除溶剂后得到无色粘稠液体异山梨醇。

[0017] 将异山梨醇加入到甲苯,乙酸,乙酸酐的混合溶液中,保持温度 55°C。然后降温至 35°C,搅拌下缓慢滴加 0.6ml 发烟硝酸。在 30°C 下反应 3h 后,把反应液倒入 50ml 冰水中,用 30% NaOH 水溶液调节 pH 值到 7.0,分液漏斗分离,有机相水洗。合并水相,用 2-丁酮萃取,有机相蒸除溶剂后得到油状物。把油状物溶于 50ml 去离子水中,在 0-5.°C 下滴加 100ml 的 30% NaOH 水溶液后反应 2h,静置过滤,得到白色固体 5-单硝酸异山梨醇酯钠盐水合物。把盐水合物溶于 15ml 水中,用稀盐酸调节 pH 值到 6.0,然后加入 60ml 的 2-丁酮进行萃取。有机相蒸除溶剂后得到 0.48g 的白色针状结晶 5-单硝酸异山梨醇酯,产率 16% (以山梨醇计)。

[0018] III、取山梨醇 (3.0g) 溶解在去离子水中,置于圆底烧瓶中,并搅拌加入 0.03g 对甲苯磺酸。在 125°C /0.1MPa 下减压蒸馏脱水反应 3.5h。反应液稍冷加入 20ml 乙酸乙酯和 10ml 甲醇,并用 30%氢氧化钠溶液调节 pH 值到 6.5-7.0,然后加入无水硫酸镁干燥,过滤。用硅胶-活性炭混合物作固相载体装柱,将反应液加压过滤,并用乙酸乙酯冲洗。将收集的滤液蒸除溶剂后得到无色粘稠液体异山梨醇。将异山梨醇加入到乙酸,乙酸酐的混合溶液中,进行乙酰化反应。然后降温至 35°C,滴加 0.6ml 发烟硝酸进行硝化反应。再在 KOH 水溶液中反应一夜,反应液用 2-丁酮进行萃取。有机相蒸除溶剂后得到 0.66g 的白色针状结晶 5-单硝酸异山梨醇酯,产率 22% (以山梨醇计)。

[0019] 本发明是一种采用山梨醇为原料,生产抗心绞痛药物 5-单硝酸异山梨醇酯的低

碳、节能、环保的合成工艺。在山梨醇脱水反应生成关键中间体异山梨醇后,把脱水反应混合物用活性炭过滤的方法进行提纯,滤液蒸除溶剂后可直接进行下一步硝化反应。因此合成工艺避免了使用高真空、高温条件等高耗能运作,大大简化了合成工艺条件,使得设备运转方便安全,生产成本也明显降低,适合工业化生产。

[0020] 本发明的最终产品是5-单硝酸异山梨醇酯,为一种抗心绞痛药物。5-单硝酸异山梨醇酯服用后可直接被人体吸收,具有疗效快、药物持续时间长、副作用小等优点,比双取代的硝酸酯、硝酸甘油等药物有更显著的药用效果。在我国以及全球心脏病高发的时代,采用更环保、低碳、节能的绿色合成工艺生产5-单硝酸异山梨醇酯这种抗心绞痛药物,具有非常现实的社会和经济效益。

[0021] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围内。