



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103613584 B

(45) 授权公告日 2016.04.27

(21) 申请号 201310609997.6

审查员 姚丹丹

(22) 申请日 2013.11.27

(73) 专利权人 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)

(56) 对比文件

CN 101768153 , 2010.07.07,

CN 102766137 , 2012.11.07,

CN 102846609 , 2013.01.02,

JP S5583783 A, 1980.06.24,

WO 8602836 A1, 1986.05.22,

US 4466972 A, 1984.08.21,

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,其特征在於,在产物重结晶前进行打浆纯化,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;

所述溶剂选用乙酸乙酯;打浆应用试剂选用甲苯;

打浆过程为先升温至60-80℃,保温20-50min,再在10-30℃搅拌6-24h,

重结晶溶剂选用异丙醇与水的混合溶剂,其体积比为3:7。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在於,所述的伊拉地平通过以下方法合成:

(1) 4-甲醛基苯并呋喃、乙酰乙酸异丙酯进行脱水缩合形成2-乙酰基-3-苯并呋喃-4-基-丙烯酸异丙酯;

(2)2-乙酰基-3-苯并呋喃-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

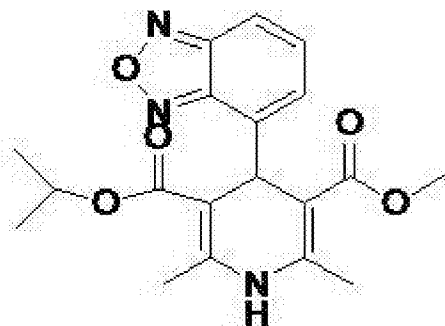
技术领域

[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:

[0003]



[0004] 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 CH_2Cl_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。

[0005] 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

[0006] 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。

[0007] 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。

[0008] 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。

[0009] 其中所述溶剂选用乙酸乙酯。

[0010] 所述打浆应用试剂选用甲苯。

[0011] 所述打浆过程为先升温至 $40\text{--}80^\circ\text{C}$,再保温 $20\text{--}60\text{min}$,再在 $10\text{--}30^\circ\text{C}$ 搅拌 $6\text{--}24\text{h}$ 。优选条件为升温至 $40\text{--}60^\circ\text{C}$,保温 $30\text{--}50\text{min}$,再在 $10\text{--}30^\circ\text{C}$ 搅拌 $10\text{--}24\text{h}$ 。

[0012] 所述重结晶溶剂选用 $3:7(\text{v/v})$ 异丙醇/水。

[0013] 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

[0014] 下面结合具体实施案例,进一步阐述本发明。

[0015] 对比例1:

[0016] 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:

[0017] 终止反应,将反应物浓缩,残留物 CH_2Cl_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%)。

[0018] 实施例1:

[0019] 终止反应,将反应物浓缩,残留物 CH_2Cl_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%)。

[0020] 实施例2:

[0021] 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%)。

[0022] 实施例3:

[0023] 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°C ,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%)。

[0024] 实施例4:

[0025] 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°C ,保温30min, 10°C 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%)。

[0026] 实施例5:

[0027] 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°C ,保温20min, 30°C 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%)。

[0028] 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。