(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106967006 A
(43)申请公布日 2017.07.21

(21)申请号 201710337978.0

(22)申请日 2017.05.15

(71)申请人 重庆康刻尔制药有限公司
地址 401122 重庆市北部新区经开园金渝大道101号

(72)发明人 陈用芳 李斌 徐刚

(74)专利代理机构 重庆中流知识产权代理事务所(普通合伙) 50214
代理人 胡长生

(51)Int.Cl.
C07D 271/12(2006.01)

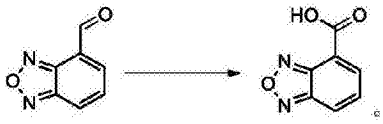
权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法

(57)摘要

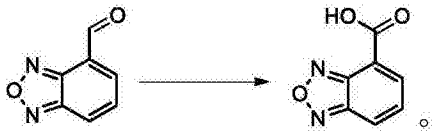
本发明公开了一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：以苯并噁二唑-4-甲醛为原料，在碱性有机条件下发生歧化反应，经分离得到伊拉地平杂质Ⅱ，反应式如下：



该伊拉地平杂质Ⅱ制备工艺简单，原料易得，所得产品纯度高(HPLC≥99%)，可直接用于伊拉地平关键中间体(化合物2)的质量研究。

CN 106967006 A

1.一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：以苯并噁二唑-4-甲醛为原料，在碱性有机条件下发生歧化反应，经分离得到伊拉地平杂质Ⅱ，反应式如下：



。

2.如权利要求1所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，具体包括以下步骤：

S1、将5-10g苯并噁二唑-4-甲醛加入到40-80ml有机溶剂中搅拌，充分溶解；

S2、加入40-80ml碱溶液，搅拌后20-25℃保温反应6-12h；

S3、用盐酸调节步骤S2中所得反应液的PH值至3-4，加入40-100ml乙酸乙酯萃取，有机层加入100-200ml饱和食盐水洗涤后加入5-10g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；

S4、将步骤S3所得浓缩物过柱分离纯化；

S5、浓缩步骤S4得到的纯化液，加入5-10ml有机溶剂升温回流2h，后降温过滤，60℃干燥得伊拉地平杂质Ⅱ。

3.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S1中的有机溶剂为二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、无水乙醇、无水甲醇、1,4-二氧六环或丙酮。

4.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S1中的有机溶剂为四氢呋喃或丙酮。

5.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S2中的碱溶液为碳酸钾溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液、氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液中的任一种。

6.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S2中碱溶液浓度以质量百分比计为5%-10%。

7.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S4中过柱分离洗脱液为乙酸乙酯和甲醇的组合物、乙酸乙酯和二氯甲烷的组合物、乙酸乙酯和正庚烷的组合物或乙酸乙酯和正己烷的组合物，且配比为1:10-15。

8.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S4中过柱分离洗脱液为乙酸乙酯与正庚烷的组合物，或者乙酸乙酯与正己烷的组合物，且配比为1:10或1:15。

9.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S5中加入的有机溶剂为四氢呋喃、无水乙醇、无水甲醇、1,4-二氧六环、丙酮、乙酸乙酯，乙酸异丙酯或石油醚。

10.如权利要求2所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：所述步骤S5中加入的有机溶剂为丙酮或乙酸乙酯。

一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法

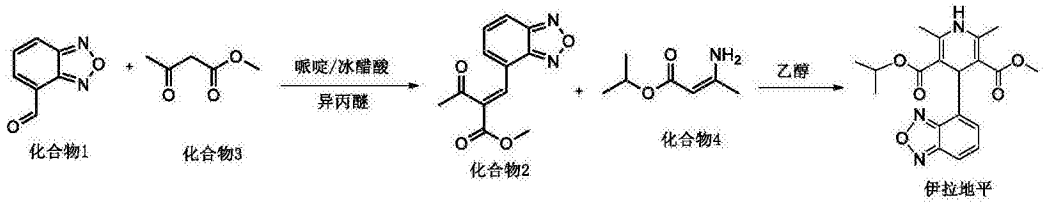
技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域，涉及一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法。

背景技术

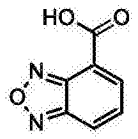
[0002] 伊拉地平是一种新型的二氢吡啶类钙通道阻滞剂，由瑞士山德士(Sandoz)公司开发，1989年2月由英国汽巴嘉基(Ciba-Geigy)公司首次批准上市。伊拉地平通过扩张血管，减少周围血管阻力，增加冠脉血流量，改善心肌供氧功能而达到降低血压的目的。伊拉地平具有较强的血管扩张作用，而无心脏抑制作用，几乎不引起反射性心动过速。临床和动物实验证明，该药具有明显的降压作用和抗动脉粥样硬化作用，通过维持或恢复左心室内皮下的血流，防止局部缺血性损害，改善心绞痛及充血性心力衰竭病人的运动量，在治疗高血压的同时，对心脏有保护作用。伊拉地平能增加钠离子和水的排泄，有利尿作用，能扩张肾输出动脉，减少肾毛细血管压，对肾有保护作用。据报导，研究人员发现治疗高血压药伊拉地平还可以延缓、甚至中止帕金森氏症病情。

[0003] 伊拉地平是苯并呋咱二氢吡啶类化合物，其合成比较复杂，特别是原料的纯化尤为困难。美国专利US7329756公开的采用苯并噁二唑-4-甲醛(化合物1)，乙酰乙酸甲酯(化合物3)，以及市场上易于购买的3-氨基巴豆酸异丙酯(化合物4)为原料合成伊拉地平，是目前较为容易实现的工业化合成方法，具体合成路线如下：

[0004] 

。

[0005] 然而，在研究中通过理论推导及高效液相色谱和质谱等手段发现，按照上述合成路线，化合物1及化合物3以哌啶和冰醋酸为催化剂进行脱水反应的过程中会产生一种杂质(为与其它杂质区别，将该杂质称之为伊拉地平杂质Ⅱ)。所述伊拉地平杂质Ⅱ是由苯并噁二唑-4-甲醛(化合物1)歧化反应生成，其结构式如下：

[0006] 
Ⅱ。

[0007] 伊拉地平杂质Ⅱ在制备化合物2的过程中产生，并可能残留至最终产品伊拉地平中去，影响最终产品伊拉地平的质量，并且，分离困难。

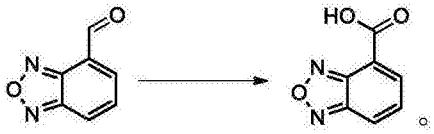
[0008] 显然，制备出纯度较高的伊拉地平杂质Ⅱ并对其特征和性质进行研究，这对于优化或简化伊拉地平的合成工艺十分必要。并且，将伊拉地平杂质Ⅱ用于伊拉地平工艺开发过程的方法学研究，且作为对照品用于伊拉地平关键中间体(化合物2)的质量研究都十分必要。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，所得伊拉地平杂质Ⅱ的纯度可达99％以上，可作为对照品用于伊拉地平中间体(化合物2)的质量研究，为伊拉地平的工艺优化提供理论支持。

[0010] 为解决上述技术问题，本发明的技术方案如下：

[0011] 一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：以苯并噁二唑-4-甲醛为原料，在碱性有机条件下发生歧化反应，经分离得到伊拉地平杂质Ⅱ，反应式如下：

[0012] 

[0013] 进一步的，所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，具体包括以下步骤：

[0014] S1、将5-10g苯并噁二唑-4-甲醛加入到40-80ml有机溶剂中搅拌，充分溶解；

[0015] S2、加入40-80ml碱溶液，20-25℃保温反应6-12h；

[0016] S3、用盐酸调节步骤S2中所得反应液的PH值至3-4，加入40-100ml乙酸乙酯萃取，有机层加入100-200ml饱和食盐水洗涤后加入5-10g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；

[0017] S4、将步骤S3所得浓缩物过柱分离纯化；

[0018] S5、浓缩步骤S4得到的纯化液，加入5-10ml有机溶剂升温回流2h，后降温过滤，60℃干燥得伊拉地平杂质Ⅱ。

[0019] 进一步的，所述步骤S1中的有机溶剂为二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、无水乙醇、无水甲醇、1,4-二氧六环或丙酮。

[0020] 进一步的，所述步骤S1中的有机溶剂为四氢呋喃或丙酮。

[0021] 进一步的，所述步骤S2中的碱溶液为碳酸钾溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液、氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液中的任一种。

[0022] 进一步的，所述步骤S2中的碱溶液为氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液。

[0023] 进一步的，所述步骤S2中碱溶液浓度以质量百分比计为5％-10％。

[0024] 进一步的，所述步骤S4中过柱分离洗脱液为乙酸乙酯和甲醇的组合物、乙酸乙酯和二氯甲烷的组合物、乙酸乙酯和正庚烷的组合物或乙酸乙酯和正己烷的组合物，且配比为1:10-15。

[0025] 进一步的，所述步骤S4中过柱分离洗脱液为乙酸乙酯与正庚烷的组合物，或者乙酸乙酯与正己烷的组合物，且配比为1:10或1:15。

[0026] 进一步的，所述步骤S5中加入的有机溶剂为四氢呋喃、无水乙醇、无水甲醇、1,4-二氧六环、丙酮、乙酸乙酯，乙酸异丙酯或石油醚。

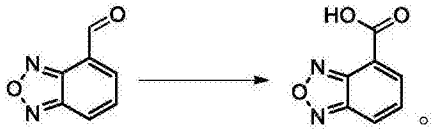
[0027] 进一步的，所述步骤S5中加入的有机溶剂为丙酮或乙酸乙酯。

[0028] 本发明的有益技术效果：本发明伊拉地平杂质Ⅱ制备工艺简单，原料易得，所得产品纯度高(HPLC≥99％)，可直接用于伊拉地平关键中间体(化合物2)的质量研究。

具体实施方式

[0029] 为进一步了解本发明的技术特征，以下结合具体实施例对本发明进行详细阐述。

[0030] 本发明提供了一种伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，其特征在于：以苯并噁二唑-4-甲醛为原料，在碱性有机条件下发生歧化反应，经分离得到伊拉地平杂质Ⅱ，反应式如下：

[0031] 。

[0032] 进一步的，所述伊拉地平杂质Ⅱ的制备方法，具体包括以下步骤：

[0033] S1、将5-10g苯并噁二唑-4-甲醛加入到40-80ml有机溶剂中搅拌，充分溶解；

[0034] S2、加入40-80ml碱溶液，搅拌后20-25℃保温反应6-12h；

[0035] S3、用盐酸调节步骤S2中所得反应液的PH值至3-4，加入40-100ml乙酸乙酯萃取，有机层加入100-200ml饱和食盐水洗涤后加入5-10g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；

[0036] S4、将步骤S3所得浓缩物过柱分离纯化；

[0037] S5、浓缩步骤S4得到的纯化液，加入5-10ml有机溶剂升温回流2h，后降温过滤，60℃干燥得伊拉地平杂质Ⅱ。

[0038] 进一步的，所述步骤S1中的有机溶剂为二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、无水乙醇、无水甲醇、1,4-二氧六环或丙酮。

[0039] 进一步的，所述步骤S1中的有机溶剂为四氢呋喃或丙酮。

[0040] 进一步的，所述步骤S2中的碱溶液为碳酸钾溶液、碳酸钠溶液、碳酸氢钠溶液、氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液中的任一种。

[0041] 进一步的，所述步骤S2中的碱溶液为氢氧化钠溶液或氢氧化钾溶液。

[0042] 进一步的，所述步骤S2中碱溶液浓度以质量百分比计为5%-10%。

[0043] 进一步的，所述步骤S4中过柱分离洗脱液为乙酸乙酯和甲醇的组合物、乙酸乙酯和二氯甲烷的组合物、乙酸乙酯和正庚烷的组合物或乙酸乙酯和正己烷的组合物，且配比为1:10-15。

[0044] 进一步的，所述步骤S4中过柱分离洗脱液为乙酸乙酯与正庚烷的组合物，或者乙酸乙酯与正己烷的组合物，且配比为1:10或1:15。

[0045] 进一步的，所述步骤S5中加入的有机溶剂为四氢呋喃、无水乙醇、无水甲醇、1,4-二氧六环、丙酮、乙酸乙酯，乙酸异丙酯或石油醚。

[0046] 进一步的，所述步骤S5中加入的有机溶剂为丙酮或乙酸乙酯。

[0047] 实施例1

[0048] 向反应瓶中加入5g化合物1，50mL四氢呋喃搅拌，充分溶解后加入50mL5%氢氧化钾溶液，进行20℃保温反应6h；加入盐酸调节所得反应液PH＝3，后加入50mL乙酸乙酯萃取，有机层用100mL饱和食盐水洗涤后加入5g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为正己烷和乙酸乙酯组合物，正己烷:乙酸乙酯＝15:1)；浓缩纯化液，加入5mL乙酸乙酯升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅱ。杂质Ⅱ纯度99%，重量2.88g，收率为52.0%。

[0049] 本实施例所得产品的质谱数据和核磁数据检测如下：ESI-MS:163.13[M-H]-；1H-NMR:(δ-DMSO)，δ7.676～7.702(1H,dd)，δ8.193～8.204(1H,d)，δ8.285～8.300(1H,d)，

13.704(1H,s)；1D-NMR:(δ-DMSO)，δ7.659～7.685(1H,dd)，δ8.184～8.195(1H,d)，δ8.250～8.265(1H,d)。

[0050] 实施例2

[0051] 向反应瓶中加入10.00g化合物1，50mL丙酮搅拌，充分溶解后加入50mL10％氢氧化钠溶液，进行25℃保温反应12h；加入盐酸调节所得反应液PH＝4，后加入100mL乙酸乙酯萃取，有机层用150mL饱和食盐水洗涤后加入10g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为正庚烷和乙酸乙酯组合物，正庚烷:乙酸乙酯＝10:1)；浓缩纯化液，加入10mL丙酮升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅰ。杂质Ⅰ纯度99.3％，重量5.34g，收率为48.2％。

[0052] 实施例3

[0053] 向反应瓶中加入6.00g化合物1，40mL N,N二甲基甲酰胺搅拌，充分溶解后加入40mL5％碳酸氢钠溶液，进行25℃保温反应10h；加入盐酸调节所得反应液PH＝3，后加入40mL乙酸乙酯萃取，有机层用100mL饱和食盐水洗涤后加入5.0g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为二氯甲烷和乙酸乙酯组合物，二氯甲烷:乙酸乙酯＝12:1)；浓缩纯化液，加入10mL乙酸异丙酯升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅰ。杂质Ⅰ纯度99.1％，重量3.62g，收率为54.4％。

[0054] 实施例4

[0055] 向反应瓶中加入8g化合物1，60mL四氢呋喃搅拌，充分溶解后加入40mL10％氢氧化钠溶液，进行25℃保温反应10h；加入盐酸调节所得反应液PH＝4，后加入60mL乙酸乙酯萃取，有机层用150mL饱和食盐水洗涤后加入8g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为正己烷和乙酸乙酯组合物，正己烷:乙酸乙酯＝15:1)；浓缩纯化液，加入8mL乙酸乙酯升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅱ。杂质Ⅱ纯度99.5％，重量5.05g，收率为57.0％。

[0056] 实施例5

[0057] 向反应瓶中加入10.00g化合物1，80mL二甲亚砜搅拌，充分溶解后加入80mL10％碳酸钾溶液，进行25℃保温反应10h；加入盐酸调节所得反应液PH＝4，后加入100mL乙酸乙酯萃取，有机层用200mL饱和食盐水洗涤后加入8g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为正己烷和乙酸乙酯组合物，正己烷:乙酸乙酯＝15:1)；浓缩纯化液，加入8mL1,4-二氧六环升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅰ。杂质Ⅰ纯度99.2％，重量5.27g，收率为47.6％。

[0058] 实施例6

[0059] 向反应瓶中加入8g化合物1，70mLN,N-二甲基乙酰胺搅拌，充分溶解后加入50mL10％碳酸钠溶液，进行25℃保温反应10h；加入盐酸调节所得反应液PH＝4，后加入70mL乙酸乙酯萃取，有机层用160mL饱和食盐水洗涤后加入10g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为二氯甲烷和乙酸乙酯组合物，二氯甲烷:乙酸乙酯＝12:1)；浓缩纯化液，加入8mL乙酸异丙酯升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅱ。杂质Ⅱ纯度99％，重量4.87g，收率为55.0％。

[0060] 实施例7

[0061] 向反应瓶中加入10.00g化合物1，50mL无水甲醇搅拌，充分溶解后加入50mL10％氢

氧化钠溶液，进行25℃保温反应10h；加入盐酸调节所得反应液PH＝3，后加入80mL乙酸乙酯萃取，有机层用120mL饱和食盐水洗涤后加入10g无水硫酸钠干燥、过滤，50℃减压浓缩滤液；浓缩物过柱分离纯化(洗脱液为正庚烷和乙酸乙酯组合物，正庚烷:乙酸乙酯＝10:1)；浓缩纯化液，加入10mL无水乙醇升温回流2h，降温过滤，60℃干燥得杂质Ⅰ。杂质Ⅰ纯度99.1％，重量6.02g，收率为54.3％。

[0062] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已，并不用于限制本发明，对于本领域的技术人员来说，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。