



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107311990 B

(45) 授权公告日 2021.09.03

(21) 申请号 201710611671.5 CN 103012382 A, 2013.04.03
(22) 申请日 2017.07.25 WO 2007017135 A2, 2007.02.15
(65) 同一申请的已公布的文献号 WO 2007048361 A1, 2007.05.03
 申请公布号 CN 107311990 A CN 101778842 A, 2010.07.14
(43) 申请公布日 2017.11.03 WO 2011036674 A1, 2011.03.31
(73) 专利权人 浙江华海致诚药业有限公司 WO 2012055994 A1, 2012.05.03
 地址 317016 浙江省台州市临海市杜桥镇 CN 101094850 A, 2007.12.26
 医化园区东海第五大道7号 CN 101238119 A, 2008.08.06
 专利权人 浙江华海药业股份有限公司 审查员 贾丹
(72) 发明人 金从阳 王集权 张文灵 王鹏
(51) Int. Cl.
 C07D 405/14 (2006.01)
(56) 对比文件
 WO 2007148344 A2, 2007.12.27
 CN 101778843 A, 2010.07.14

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

一种奥美沙坦酯的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种改进的奥美沙坦酯合成方法,包括:由乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯与4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴发生烷化反应,酯基水解后,与4-取代的甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯衍生物,发生亲核取代反应成酯;再脱去三苯甲基保护,得到奥美沙坦酯。本发明“一锅法”完成烷化、水解、酯化和脱保护基反应,中间没有分离纯化过程。所需仪器设备少,工艺简单;整个过程只用一种有机溶剂,有利于工业化生产;使用过滤除盐代替萃取洗涤操作,“三废”少,绿色环保。

1. 一种奥美沙坦酯的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

a) 将乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)在极性有机溶剂、第一种碱和催化剂的存在下,与4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)发生烷化反应;

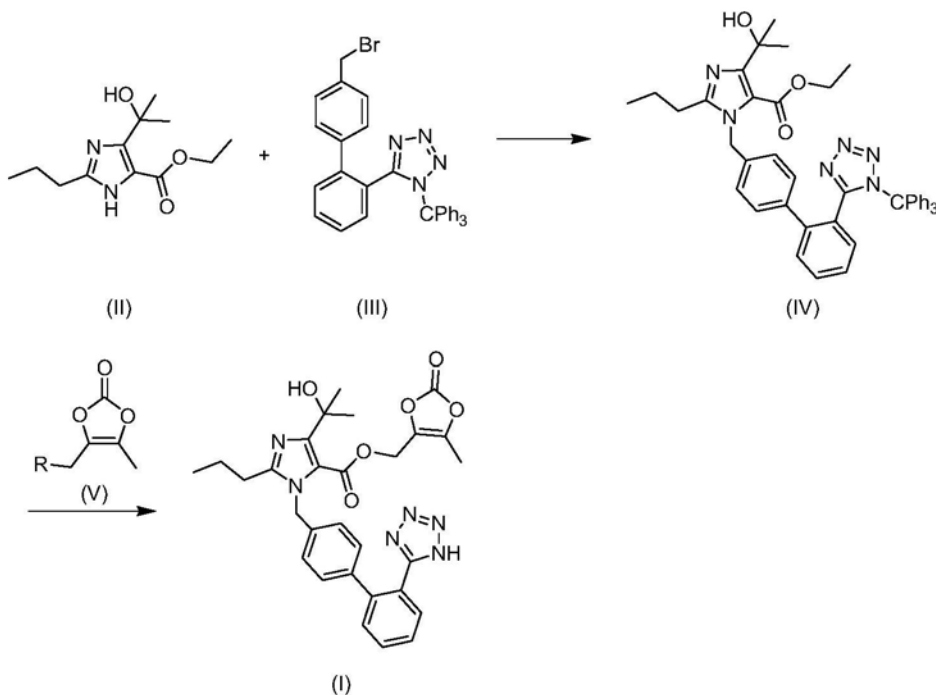
b) 加入第二种碱,发生水解反应;

c) 再加入4-取代的甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯衍生物(V),发生亲核取代反应成酯;

d) 反应液过滤除盐,加入水和酸,脱去三苯甲基保护,过滤;

e) 反应液滴加碱,调节pH,降温析晶,得到奥美沙坦酯;

合成路线如下所示:



其中R为离去基团,选自卤素、对甲苯磺酰氧、对硝基苯磺酰氧、对溴苯磺酰氧、甲基磺酰氧;

其特征在于所述步骤a),步骤b),步骤c),步骤d)的产物不分离纯化;

且所述步骤a),步骤b),步骤c),步骤d)和步骤e)中的反应溶剂均相同;

其中所述的极性有机溶剂选自THF、丙酮,乙腈、二氧六环。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的催化剂为无机碘盐,选自LiI、NaI、KI或NH₄I。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的极性有机溶剂为丙酮。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的第一种碱选自Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、甲醇钠、叔丁醇钾、Na₃PO₄、Na₂HPO₄、K₃PO₄或K₂HPO₄。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的第二种碱选自NaOH、KOH、CsOH或Ba(OH)₂。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述的酸选自盐酸、溴化氢、碘化氢、硫酸或磷酸。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述步骤e)调节pH至3~5。
8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)、4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)、第一种碱、催化剂、甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯衍生物(V)、水和酸的质量比范围为1:2.5~3:0.8~1.5:0.1~0.3:1.0~1.2:2~5:0.7~1。
9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)与极性有机溶剂的质量体积比范围为1:1~20。
10. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述R为卤素,选自氯,溴,碘。
11. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的催化剂为KI。
12. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述的第一种碱为 K_2CO_3 。
13. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述的第二种碱选为KOH。
14. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述的酸为盐酸。
15. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述步骤e)调节pH至3.5~4.5。
16. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)与极性有机溶剂的质量体积比范围为1:12.5。

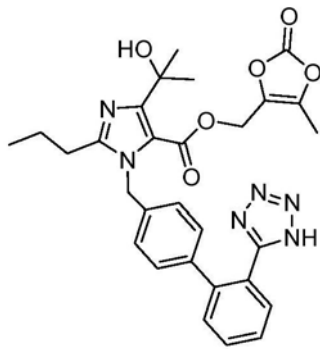
一种奥美沙坦酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种降血压药物奥美沙坦酯的制备方法,属医药化工领域。

背景技术

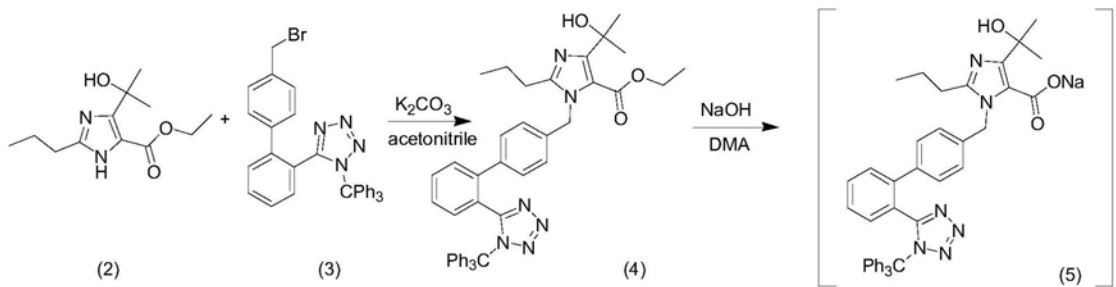
[0002] 奥美沙坦酯是由日本第一三共公司研制开发的一种口服有效的非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂。奥美沙坦酯化学名为2,3-二羟基-2-丁烯基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丁基-1-[4-(2-1H-四唑-5-苯基)苄基]咪唑-5-羧酸酯环-2,3-碳酸酯,结构式如式1所示:



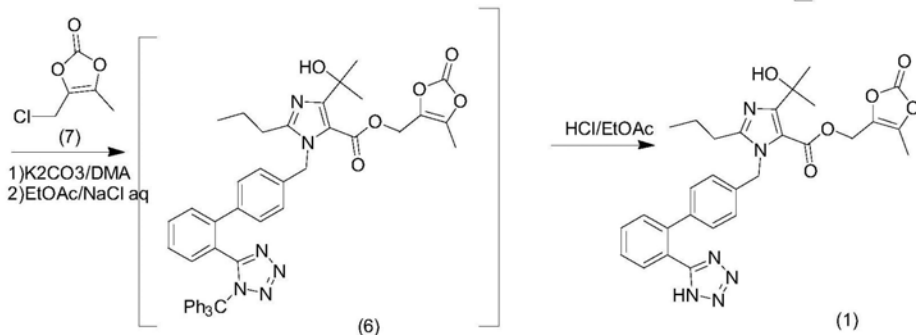
[0003]

(1)

[0004] 专利CN101238119A披露了一种奥美沙坦酯改进的制备方法。以乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(2)和4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苄基]苯甲基溴(3)为起始原料,经烷化反应得到中间体4,其中反应溶剂和结晶溶剂均为乙腈,之后再经过一锅法完成水解、酯化和去保护,得到奥美沙坦酯(1),如路线1所示:



[0005]

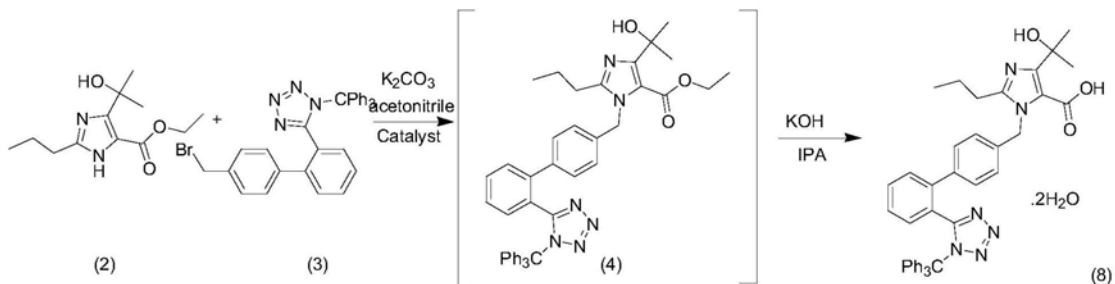


路线 1

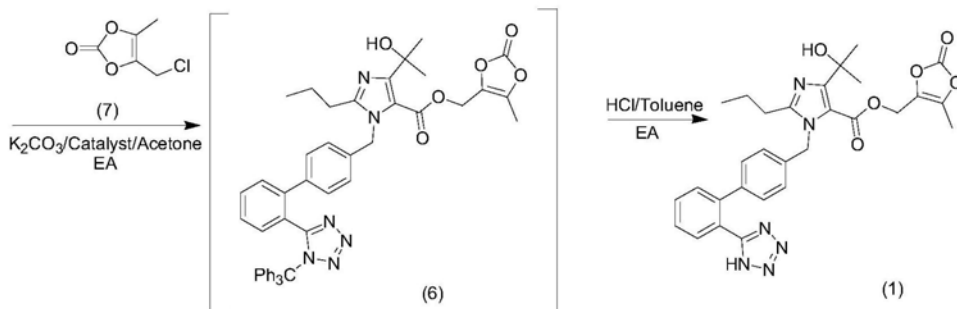
[0006] 其中水解、酯化步骤在DMA (N,N-二甲基乙酰胺) 中完成;完成水解、酯化步骤后,通过将乙酸乙酯和盐水一起加入反应混合物中,三苯甲基奥美沙坦酯再被萃取出来。该合成

方法操作较为简单,产品收率和纯度较高,但存在溶剂种类多,难回收,生产成本低、“三废”量大等问题。

[0007] PCT专利W0 2007148344A2公开一种奥美沙坦酯的制备方法,该方法也是以乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(2)和4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(3)为起始原料,在催化剂作用下经烷化反应得到中间体4,再经氢氧化钾在异丙醇中水解得到三苯甲基奥美沙坦酸二水合物(8),然后再经一锅法酯化和去保护,得到奥美沙坦酯(1),如路线2所示:



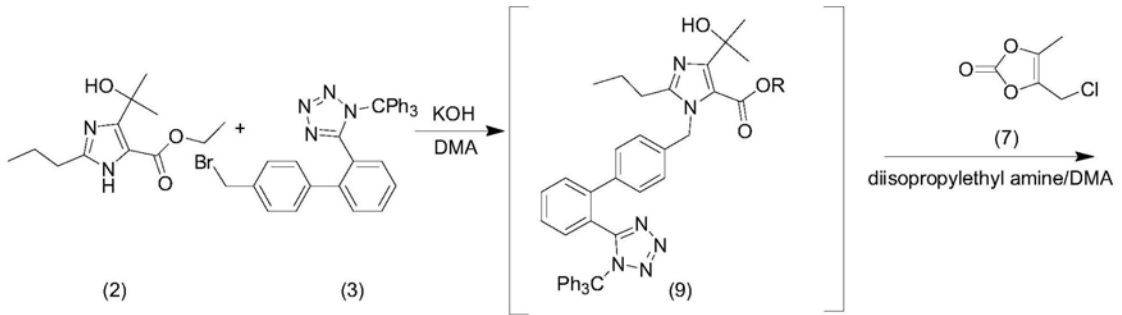
[0008]



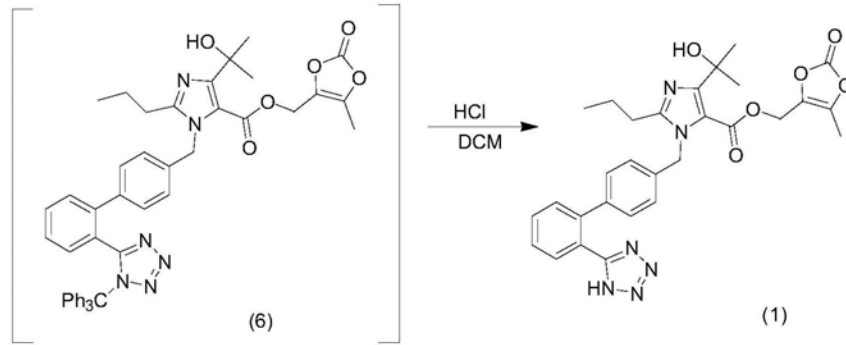
路线 2

[0009] 其中合成三苯甲基奥美沙坦酸二水合物(8)操作,也是通过乙酸乙酯和盐水一起加入浓缩物中,经乙酸乙酯萃取,再蒸馏掉乙酸乙酯得到的,且烷化、水解、酯化和脱保护所用的溶剂都不同,同样存在溶剂种类多,难回收,生产成本低、“三废”量大等问题。

[0010] 美国专利US 8076492B公开了一种奥美沙坦酯的制备方法,该方法也是以乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(2)和4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(3)为起始原料,经一锅法烷化,酯化和脱保护得到奥美沙坦酯(1),如路线3所示:



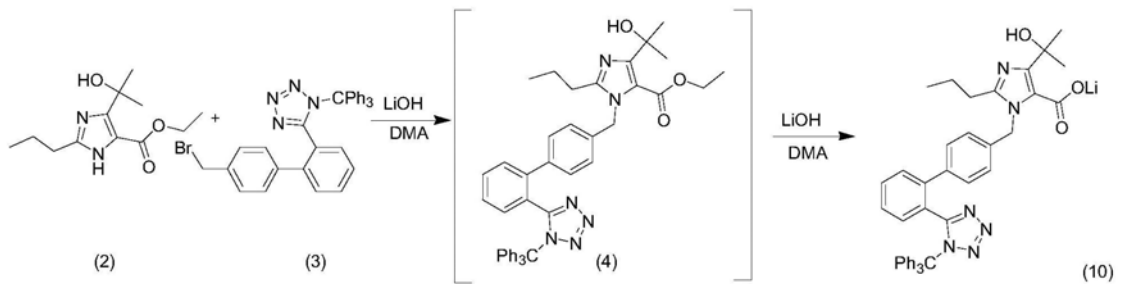
[0011]



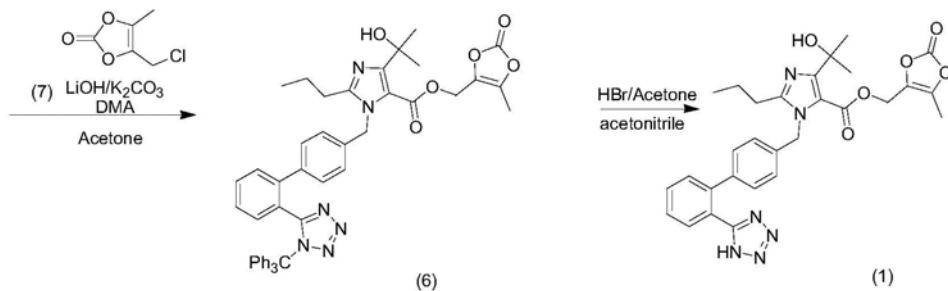
路线 3

[0012] 该方法操作方便,但水解、酯化反应所用的碱是大量的二异丙基乙基胺,会产生高盐高氨氮高COD的废水,工业上很难处理。另外,纯化奥美沙坦酯时二氯甲烷萃取,需要用大量水洗涤,浓缩后,再用丙酮重结晶,且收率仅为47.3%。

[0013] 中国专利CN101778843B公开一种奥美沙坦的制备方法,该方法包括以乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(2)和4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基溴(3)为起始原料,经烷化、水解、酯化反应一锅法制备三苯甲基奥美沙坦酯,再加入另一种反应溶剂在酸条件下脱保护得到奥美沙坦酯。如路线4所示:



[0014]



路线 4

[0015] 其中在烷化、水解、酯化反应所用的碱均为氢氧化锂，溶剂为DMA，成本较高。后处理需要加入大量水使中间体6析出，还需要在过滤时加大量水洗涤除去DMA，“三废”量较大。

[0016] 因此开发一种操作简便，绿色环保，适合工业化大生产的奥美沙坦酯制备方法具有十分重要的意义。

发明内容

[0017] 本发明克服了现有技术存在的放大生产成本高、溶剂回收压力大、操作繁琐等缺点，提供了一种更为简短高效、经济实用、绿色环保，并且总收率高达80%以上，生产周期短，具有明显的成本优势，适合工业化生产。

[0018] 为解决上述的问题，本发明采用如下技术方案：

[0019] a) 将乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)在极性有机溶剂、第一种碱和催化剂的存在下，与4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)发生烷化反应；

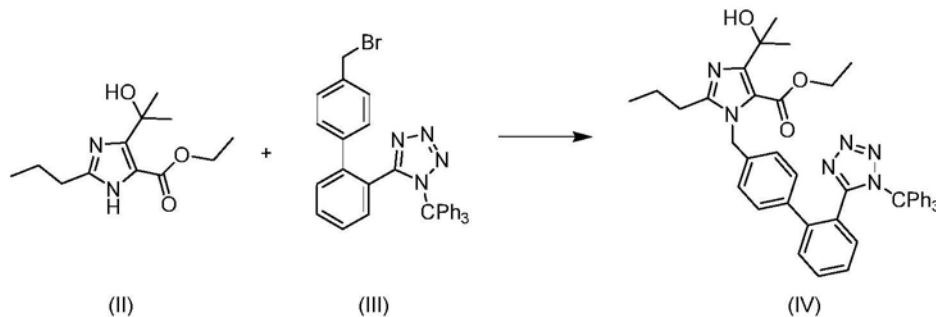
[0020] b) 加入第二种碱，发生水解反应；

[0021] c) 再加入4-取代的甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯衍生物(V)，发生亲核取代反应成酯；

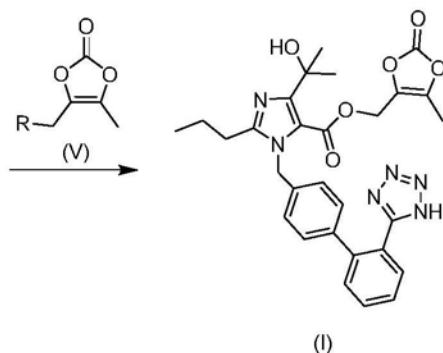
[0022] d) 反应液过滤除盐，加入水和酸，脱去三苯甲基保护，过滤；

[0023] e) 反应液滴加碱，调节pH，降温析晶，得到奥美沙坦酯；

[0024] 合成路线如下所示：



[0025]



[0026] 其中R为离去基团，选自卤素、对甲苯磺酰氧、对硝基苯磺酰氧、对溴苯磺酰氧、甲基磺酰氧，优选为卤素，进一步优选为氯，溴，碘；

[0027] 其中所述步骤a)，步骤b)，步骤c)，步骤d)的产物不分离纯化；

[0028] 且所述步骤a)，步骤b)，步骤c)，步骤d)和步骤e)中的反应溶剂均相同。

[0029] 优选地，本发明所述的催化剂为无机碘盐，选自LiI、NaI、KI或NH₄I，优选KI。

- [0030] 优选地,本发明所述的极性有机溶剂选自THF、丙酮,乙腈、二氧六环,优选为丙酮。
- [0031] 优选地,本发明所述的第一种碱选自 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、甲醇钠、叔丁醇钾、 Na_3PO_4 、 Na_2HPO_4 、 K_3PO_4 或 K_2HPO_4 ,优选为 K_2CO_3 。
- [0032] 优选地,本发明所述的第二种碱选自 NaOH 、 KOH 、 CsOH 或 $\text{Ba}(\text{OH})_2$,优选为 KOH 。
- [0033] 优选地,本发明所述的酸选自盐酸、溴化氢、碘化氢、硫酸或磷酸,优选为盐酸。
- [0034] 优选地,本发明所述步骤e)调节pH至3~5,优选为3.5~4.5。
- [0035] 优选地,本发明所述乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)、4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)、第一种碱、催化剂、甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯衍生物(V,DMDO-C1)、水和酸的质量比范围为1:2.5~3:0.8~1.5:0.1~0.3:1.0~1.2:2~5:0.7~1。
- [0036] 优选地,本发明所述乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)与极性有机溶剂的质量体积比范围为1:1~20,优选为1:12.5。
- [0037] 本发明与现有技术相比具有以下优点:
- [0038] 1.通过“一锅法”完成所有制备过程,生产周期短,产能大,且无萃取洗涤单元操作,所需仪器设备少,工艺简单。
- [0039] 2.整个过程只用到一种有机溶剂,且只需一次性加入,操作简便。另外由于只用到一种有机溶剂,方便了工业生产时溶剂的储存、转移和回收套用。
- [0040] 3.本发明使用过滤除盐代替萃取洗涤操作,“三废”少,绿色环保。
- [0041] 4.本发明具有良好的收率和高纯度的产品,本发明采用的技术方案总收率能达到80%以上,且纯度高,能有效控制杂质,保证产品能够满足药品质量标准。

具体实施方式

[0042] 下面对本发明优选实施方案进行描述,但是应当理解,这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点,而不是对本发明权利要求的限制。

[0043] 实施例1

[0044] 向烧瓶中加入2000g丙酮、160g乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)、150g K_2CO_3 、460g 4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)、20g KI,升温至回流,保温搅拌反应34~38小时。

[0045] 再加入102g KOH,回流反应6~8h。降温至10~20℃,加入170g DMDO-C1,保温搅拌30~60min。升温至回流,反应22~26小时。反应结束后加入40g硅藻土,搅拌30~60分钟,抽滤,200g丙酮淋洗滤饼。

[0046] 向滤液中加入800g饮用水和200g精制盐酸,室温反应2~4小时,过滤除去副产物三苯基甲醇。滴加10% K_2CO_3 水溶液,调节料液pH至4,降温至10~20℃,搅拌析晶2h,抽滤,滤饼用预冷的45g丙酮和230g饮用水的混合液洗涤,烘干,得到奥美沙坦酯309g,总收率83.1%(相对于乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)),纯度:主峰99.27%,奥美沙坦酸0.08%,三苯基甲醇0.14%,最大未知单杂0.13%。

[0047] 实施例2

[0048] 向烧瓶中加入2000g THF、160g乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)、150g K_2CO_3 、460g 4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)、20g KI,升

温至回流,保温搅拌反应34~38小时。

[0049] 再加入102g KOH,回流反应6~8h。降温至10~20℃,加入170g DMD0-C1,保温搅拌30~60min。升温至回流,反应22~26小时。反应结束后加入40g硅藻土,搅拌30~60分钟,抽滤,200g THF淋洗滤饼。

[0050] 向滤液中加入800g饮用水和200g精制盐酸,室温反应2~4小时,过滤除去副产物三苯基甲醇。滴加10%K₂CO₃水溶液,调节料液pH至4,降温至10~20℃,搅拌析晶2h,抽滤,滤饼用预冷的45g THF和230g饮用水的混合液洗涤,烘干,得到奥美沙坦酯280g,总收率75.3% (相对于乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)),纯度:主峰96.24%,奥美沙坦酸0.10%,三苯基甲醇0.54%,最大未知单杂0.93%。

[0051] 实施例3

[0052] 向烧瓶中加入2000g乙腈、160g乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)、150g K₂CO₃、460g 4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III)、20g KI,升温至回流,保温搅拌反应34~38小时。

[0053] 再加入102g KOH,回流反应6~8h。降温至10~20℃,加入170g DMD0-C1,保温搅拌30~60min。升温至回流,反应22~26小时。反应结束后加入40g硅藻土,搅拌30~60分钟,抽滤,200g乙腈淋洗滤饼。

[0054] 向滤液中加入800g饮用水和200g精制盐酸,室温反应2~4小时,过滤除去副产物三苯基甲醇。滴加10%K₂CO₃水溶液,调节料液pH至4,降温至10~20℃,搅拌析晶2h,抽滤,滤饼用预冷的45g乙腈和230g饮用水的混合液洗涤,烘干,得到奥美沙坦酯224g,总收率60.3% (相对于乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)),纯度:主峰99.42%,奥美沙坦酸0.03%,三苯基甲醇0.10%,最大未知单杂0.13%。

[0055] 对比实施例:

[0056] 根据印度公司Cipla申请专利美国专利US 8076492B公开的奥美沙坦酯制备方法,本发明人重复该试验,具体如下:

[0057] 将50g乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)、26g K₂CO₃加入到300mL DMA中,升温至45~50℃,加入135g 4-[2-(三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯甲基溴(III),保温反应5小时。于40~45℃加入100mL二异丙基乙基胺,再滴加80g DMD0-C1溶于160mL DMA的溶液,滴加时间不少于一小时。反应液升温至60~65℃,保温反应4小时,再冷至30~35℃,加入浓盐酸调节至中性。过滤除去无机物,加入10g活性炭脱色,保温40~45℃搅拌30分钟。反应液通过硅藻土过滤。于25~30℃向滤液慢慢加入100mL浓盐酸,升温至60℃搅拌1小时,再降温至0~5℃,过滤除去三苯基甲醇。反应液减压浓缩,加入500ml水,加碱(K₂CO₃)调节至中性,再加入500mL二氯甲烷萃取。有机层减压浓缩至干,加入少量丙酮拖带,再加入250mL丙酮析晶,得到奥美沙坦酯54g(原专利报道产量55g),总收率46.5% (相对于乙基-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸酯(II)),纯度:主峰99.10%,奥美沙坦酸0.23%,三苯基甲醇0.17%,最大未知单杂0.21%。

[0058] 对比试验说明:

[0059] 1. 根据US8076492B的技术方案所得产物收率仅为46.5%,不及本发明的技术方案;

[0060] 2. 后处理繁琐,该对比实施例需要先用二氯甲烷萃取,再用丙酮重结晶,而本发明

的技术方案整个过程只需要在反应前一次性加入一种有机溶剂,反应后只需要调PH,降温析晶即可,操作简便,有利于工业化生产。

[0061] 3.该对比实施例使用二异丙基乙基胺作为碱,而二异丙基乙基胺会产生高盐高氨氮高COD的废水,工业上很难处理,而本发明的技术方案使用的均为常规试剂,“三废少”,绿色环保。

[0062] 本发明提出的一种奥美沙坦酯的制备方法已通过实施例进行了描述,相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的奥美沙坦酯制备方法进行改动或适当变更与组合,来实现本发明技术。特别需要指出的是,所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明的精神、范围和内容中。