



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102766137 B

(45) 授权公告日 2015.07.08

(21) 申请号 201210278518.2

第 12-14 页.

(22) 申请日 2012.08.07

审查员 郭冰洁

(73) 专利权人 四川百利药业有限责任公司

地址 611130 四川省成都市温江区成都温江  
海峡两岸科技产业开发园区

(72) 发明人 王一茜 肖捷

(51) Int. Cl.

C07D 413/04(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101768153 A, 2010.07.07, 说明书第 5-9  
页.

WO 2005005437 A1, 2005.01.20, 全文.

CN 102276547 A, 2011.12.14, 全文.

CN 1847233 A, 2006.10.18, 全文.

US 4466972 A, 1984.08.21, 全文.

GB 2117761 A, 1983.10.19, 全文.

黄震华, 等. 新型钙通道阻滞剂伊拉地  
平. 《中国新药杂志》. 1993, 第 2 卷 (第 06 期),

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

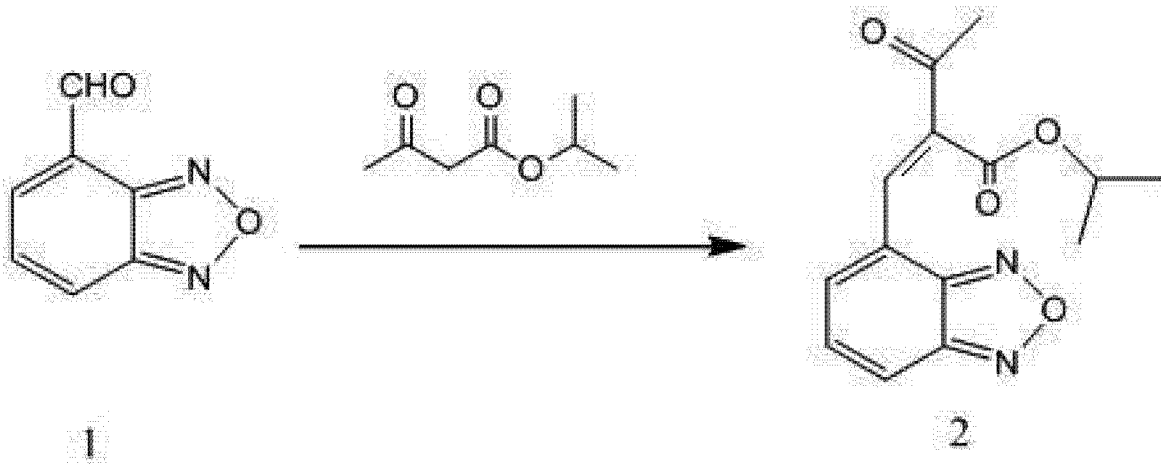
一种高纯度伊拉地平的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种高纯度伊拉地平的制备方法, 包括: 在惰性溶剂中, 对 4- 甲醛基苯并呋咱进行脱水缩合, 形成 2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯; 对乙酰乙酸甲酯进行氨解, 形成 3- 氨基巴豆酸甲酯; 将 2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯与 3- 氨基巴豆酸甲酯反应, 形成伊拉地平。本发明操作简单, 操作简便, 收率高, 可制得高纯度伊拉地平。

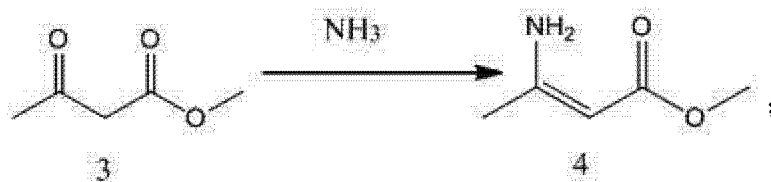
1. 一种高纯度伊拉地平的制作方法,其特征包括以下步骤:

A、在惰性溶剂中,将重量比例为 1:1 ~ 3 的 4- 甲醛基苯并呋咱、乙酰乙酸异丙酯在催化剂存在下进行脱水缩合形成 2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯,即式 2 化合物,催化剂选自浓盐酸、浓硫酸、PPA/ 浓硫酸或乙酸酐 / 浓硫酸,催化剂与 4- 甲醛基苯并呋咱的重量比例为 :1:10 ~ 3,反应温度为 0 ~ 5℃,反应时间为 1 ~ 2 小时,惰性溶剂选自乙醇,异丙醇或叔丁醇中的一种或两种

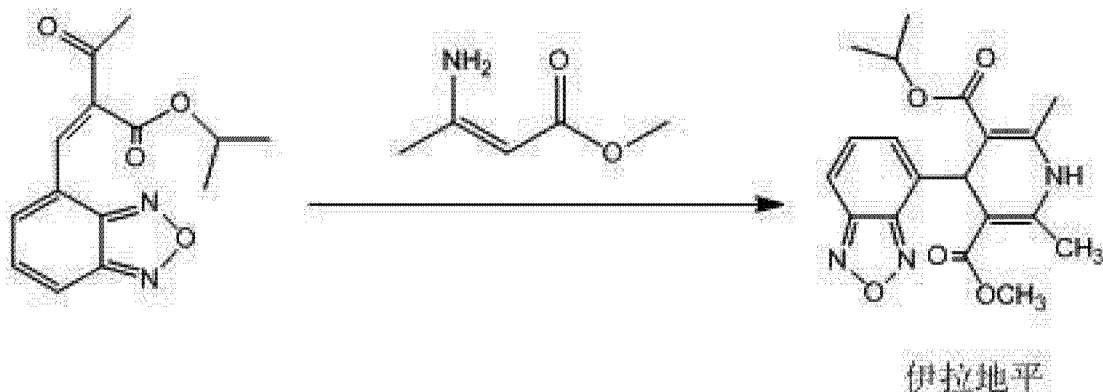


;

B、对乙酰乙酸甲酯进行氨解,形成 3- 氨基巴豆酸甲酯,即式 4 化合物,反应温度为 -5 ~ 5℃,反应时间为 2 ~ 5 小时



C、将步骤 A 得到的 2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯与步骤 B 得到的 3- 氨基巴豆酸甲酯按照重量比例 1:1 ~ 1.5 在惰性溶剂中进行反应,形成伊拉地平,反应温度为 20 ~ 30℃,反应时间为 16 ~ 24 小时,惰性溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇中的一种或多种



## 一种高纯度伊拉地平的制备方法

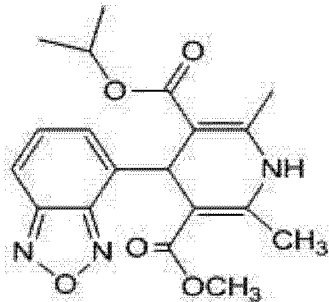
### 技术领域

[0001] 本发明属于化学制药技术领域,涉及一种高纯度伊拉地平的制备方法。

### 背景技术

[0002] 伊拉地平(Isradipine)结构式如下:

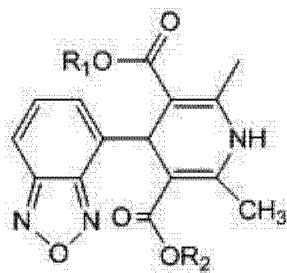
[0003]



[0004] 伊拉地平是一种二氢吡啶类钙拮抗药,对血管的选择性高,能舒张外周血管、冠状血管和脑血管,对心脏的作用较小,仅抑制窦房结的自发活动,用于高血压、冠心病和心绞痛,也可用于充血性心力衰竭。

[0005] 美国专利 US4466972 公开了伊拉地平的合成方法,该方法采用“一锅法”制备伊拉地平,该方法无法对中间体进行质量控制,因此制备的产物含有一定量的下式同系物杂质,且同系物杂质不易去除,其杂质结构如下:

[0006]



[0007] 上式中,  $R_1$ ,  $R_2$  同时或分别为甲基,乙基及异丙基。将所述同系物杂质与伊拉地平分开极为困难,导致无法有效纯化伊拉地平。

[0008] 申请号为 200810205014.1 的中国专利申请公开了一种制备伊拉地平的方法。该方法中采用乙酰乙酸甲酯、3-氨基巴豆酸异丙酯、4-甲醛基苯并呋喃一锅法制备伊拉地平。由于 3-氨基巴豆酸异丙酯熔点较低,常温下为液体,因此无法在常温下得到固体,因此该方法中制备 3-氨基巴豆酸异丙酯采用乙酰乙酸异丙酯与醋酸铵反应,通过洗涤,浓缩,蒸馏收集馏分的方法制备得到。该方法制备的乙酰乙酸异丙酯后处理较为繁琐。

### 发明内容

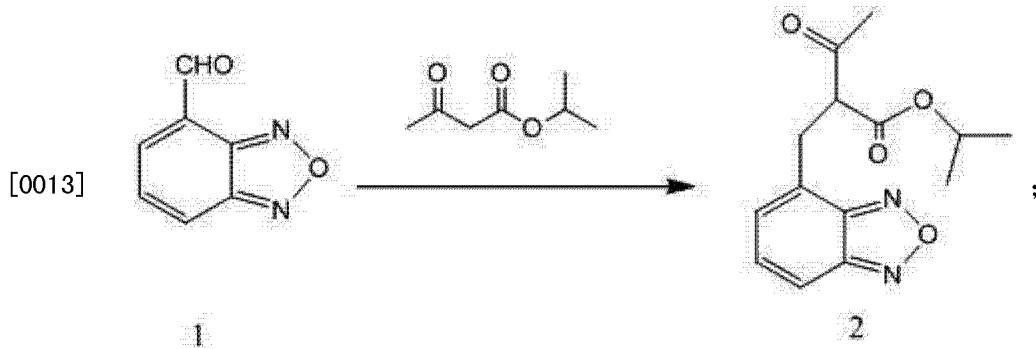
[0009] 本发明的目的在于克服上述现有技术存在的不足,提供一种工艺稳定、操作简便,

产品质量稳定,纯度高、收率高的制备高纯度伊拉地平的方法。

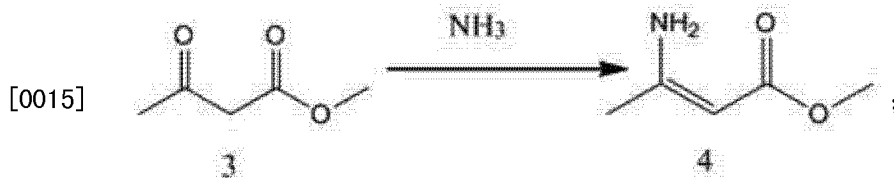
[0010] 为实现上述目的,本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

[0011] 一种高纯度伊拉地平的制备方法,包括以下步骤:

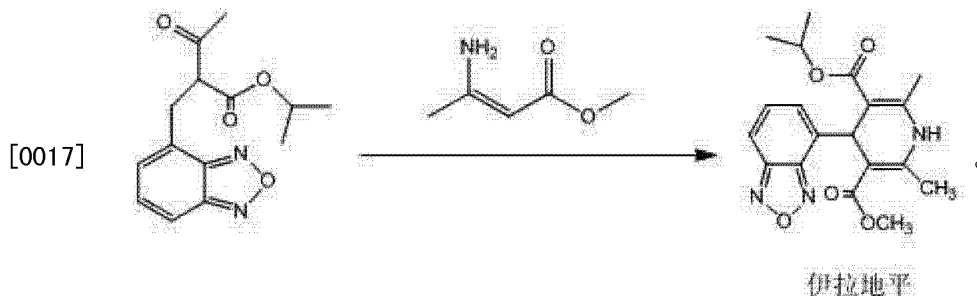
[0012] A、在惰性溶剂中,将比例为 1:1 ~ 3 的 4- 甲醛基苯并呋咱、乙酰乙酸异丙酯在催化剂存在下进行脱水缩合形成 2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯,即式 2 化合物



[0014] B、对乙酰乙酸甲酯进行氨解,形成 3- 氨基巴豆酸甲酯,即式 4 化合物



[0016] C、将步骤 A 得到的 2- 乙酰基 -3- 苯并呋咱 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯与步骤 B 得到的 3- 氨基巴豆酸甲酯按照比例 1:1 ~ 1.5 在惰性溶剂中进行反应,形成伊拉地平



[0018] 作为优选方式,所述步骤 A 中,惰性溶剂选自乙醇,异丙醇或叔丁醇中的一种或两种。

[0019] 作为优选方式,所述步骤 A 中,催化剂选自浓盐酸、浓硫酸、PPA/ 浓硫酸或乙酸酐 / 浓硫酸,催化剂与 4- 甲醛基苯并呋咱的比例为 :1:10 ~ 3。

[0020] 作为优选方式,所述步骤 C 中,惰性溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇中的一种或多种。

[0021] 作为优选方式,所述步骤 A 中,反应温度为 -10 ~ 10℃,反应时间为 0.5 ~ 10 小时。

[0022] 进一步优选,所述步骤 A 中,反应温度为 0 ~ 5℃,反应时间为 1 ~ 2 小时。

[0023] 作为优选方式,所述步骤 B 中,反应温度为 -10 ~ 20℃,反应时间为 1 ~ 10 小时。

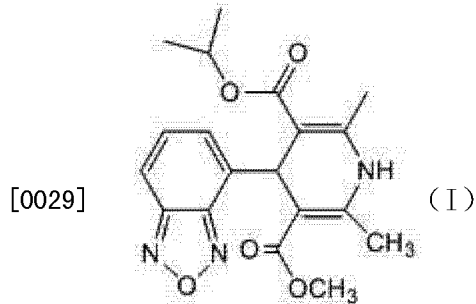
[0024] 进一步优选,所述步骤 B 中,反应温度为 -5 ~ 5℃,反应时间为 2 ~ 5 小时。

[0025] 作为优选方式,所述步骤 C 中,反应温度为 0 ~ 80℃,反应时间为 6 ~ 48 小时。

[0026] 进一步优选,所述步骤 C 中,反应温度为 20 ~ 30℃,反应时间为 16 ~ 24 小时。

[0027] 本发明人经过深入而广泛的研究,改进了现有的伊拉地平制备工艺,从而可高效、简便的制备高纯度的伊拉地平。

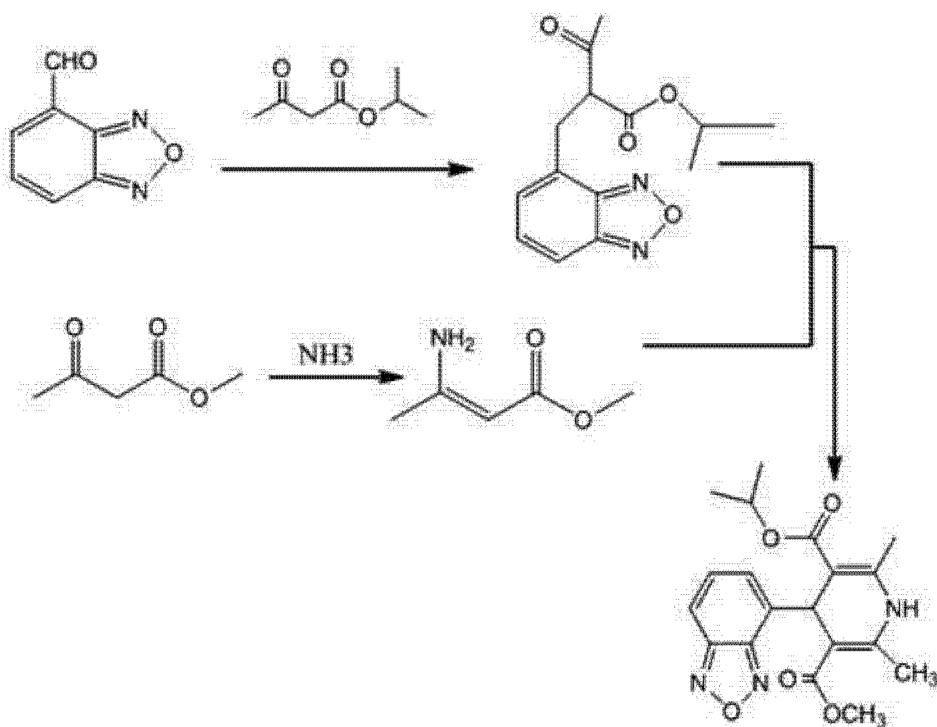
[0028] 在本发明中,术语“伊拉地平”指结构如下式 I 表示化合物,还可包括式 I 化合物的药学上可接受的盐:



伊拉地平

[0030] 本发明的伊拉地平制备方法可用以下流程表示:

[0031]



[0032] 下面更具体的描述本流程:

[0033] A、将 4- 甲醛基苯并咪唑与乙酰乙酸异丙酯在催化剂存在下低温脱水形成 2- 乙酰基 -3- 苯并咪唑 -4- 基 - 丙烯酸异丙酯。(化合物 2)

[0034] 在该步骤中,所使用的催化剂优选为浓硫酸或乙酸酐 - 浓硫酸。

[0035] 反应温度没有特别限制,通常为 -10 ~ 10℃,较佳的为 0 ~ 5℃。

[0036] 反应时间没有特别限制,通常为 0.5 ~ 10 小时,较佳的为 1 ~ 2 小时。

[0037] B、对乙酰乙酸甲酯进行氨解,形成 3-氨基巴豆酸甲酯。(化合物 3)

[0038] 在该步骤中,反应温度没有特别限制,通常为  $-10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ ,较佳的为  $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 。

[0039] 反应时间没有特别限制,通常为 1 ~ 10 小时,较佳的为 2 ~ 5 小时。

[0040] C、2-乙酰基-3-苯并咪唑-4-基-丙烯酸异丙酯与 3-氨基巴豆酸甲酯在惰性溶剂中反应,形成伊拉地平。

[0041] 在该步骤中,可使用的惰性溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇或其任意两者组合。优选异丙醇。

[0042] 反应温度没有特别限制,通常为  $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ ,较佳的为  $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

[0043] 反应时间没有特别限制,通常为 6 ~ 48 小时,较佳的为 16 ~ 24 小时。

[0044] 发明人对伊拉地平的制备方法进行了大量的研究,通过无数次的实验,我们惊讶的发现,当采用本发明所记载的伊拉地平制备方法时,该制备方法从整体上达到了超乎预期的技术效果,有效的提高了最终产品质量。

[0045] 本发明的有益效果在于:

[0046] 本发明的放弃了“一锅法”制备伊拉地平工艺,采用分步制备方法,中间体质量可控,后续成品纯化处理方便、易行,所以达到了工艺稳定、操作简便,产品质量稳定,纯度高、收率高的效果。

### 具体实施方式

[0047] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不限本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0048] 实施例 1:2-乙酰基-3-苯并咪唑-4-基-丙烯酸异丙酯(化合物 2)的制备

[0049] 将 22.2g (0.15mol)乙酰乙酸异丙酯和 10ml 醋酸酐加入到反应瓶中,冰盐浴冷却至  $5^{\circ}\text{C}$  以下,滴加 1ml 浓硫酸,加毕后缓慢加入 2,1,3-苯并恶二唑-4-甲醛 14.8g (0.1mol),加毕后,撤去冰盐浴,固体搅拌全溶后,继续保温反应 3.5 小时,液相监测反应至 2,1,3-苯并恶二唑-4-甲醛剩余量小于 1% 时终止反应,加入 20ml 异丙醇搅拌均匀,冷却,冰浴搅拌 1 小时,过滤,滤饼用少量异丙醇洗涤,然后用大量水洗涤,干燥后得 23.9g 黄色晶体,收率为 86.6%, HPLC Purity (顺、反异构纯度之和)  $\geq 99.0\%$ 。

[0050] 实施例 2:3-氨基巴豆酸甲酯(化合物 3)的制备

[0051] 将乙酰乙酸甲酯 55ml 加入三口圆底烧瓶中,降温至  $0^{\circ}\text{C}$  以下,保温通入氨气搅拌反应 2 小时, TLC 监测至反应结束,  $-10^{\circ}\text{C}$  以下静置过夜,抽滤,减压干燥后得固体 53.6g,熔点:  $82 \sim 83^{\circ}\text{C}$ , 收率为 93.2%。

[0052] 对比例 1:

[0053] 按照申请号为 200810205014.1 中国专利申请记载的方法制备 3-氨基巴豆酸甲酯

[0054] 将 54ml 乙酰乙酸甲酯, 57.8g 醋酸铵和 600ml 甲醇加入到 2L 反应瓶中,加入 100g 4A 分子筛,加热回流 6h, TLC 检测反应完毕,停止加热,冷却至室温后,过滤得黄色溶液,浓缩至无液体蒸出,残留液溶于 300ml 二氯甲烷中,饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 ( $300\text{ml} \times 2$ ),水洗 ( $300\text{ml} \times 2$ ) 饱和氯化钠水溶液洗涤 ( $300\text{ml} \times 2$ ),无水硫酸钠干燥,加压浓缩后得 90g 粗产物,减压蒸馏收集  $100^{\circ}\text{C}$  以上馏分(真空度 0.09MPa),将收集液体置

于 -10℃ 下静置过夜。0℃ 下迅速过滤, 称重得 38.8g (收率 67.5%)

[0055] 实施例 4 : 伊拉地平 的制备

[0056] 于反应瓶中加入 3-氨基巴豆酸甲酯 11g 和异丙醇 60ml, 搅拌下加入 2-乙酰基-3-苯并咪唑-4-基-丙烯酸异丙酯 23.9g, 避光搅拌反应 20 小时, 将反应液浓缩至干, 加入乙酸乙酯 100ml、水 20ml, 搅拌后分液, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 回收乙酸乙酯至干, 得到伊拉地平粗品 31g, 将粗品加 40ml 异丙醇中, 加热溶解, 趁热过滤, 滤液于 5℃ 以下静置析晶 16 小时, 过滤, 滤饼用少量冷冻异丙醇洗涤后于 40℃ 下真空干燥, 得黄色伊拉地平 25.7g, 收率 80% (HPLC 纯度为 99.4%, 同系物杂质含量小于 0.1%)。

[0057] 实施例 5 : 重复实施例 3, 不同点在于用异丙醇 / 水代替异丙醇对粗品进行精制。收率 86.1% (HPLC 纯度为 99.7%, 同系物杂质含量小于 0.1%)。

[0058] 对比实例 2

[0059] 按照美国专利 US4466972 方法制备伊拉地平 :

[0060] 于三口瓶中将 2, 1, 3-苯并恶二唑-4-甲醛 14.8g、3-氨基巴豆酸异丙酯 13.3g、乙酰乙酸甲酯 17.3g、醋酸酐 20g、浓硫酸 1ml 和乙醇 320ml 混合搅拌, 液相监测反应物剩余少于 1% 时, 终止反应。将反应物浓缩, 残留物用二氯甲烷溶解, 水洗, 干燥, 浓缩, 油泵抽干, 得 29.8g 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 20.2g (HPLC 纯度 : 99.0%, 同系物杂质含量大于 0.3%), 收率 54.4%。

[0061] 从上述实验数据可见, 本发明方法操作简便, 所制备的产品纯度高, 杂质含量少, 收率高, 产品质量明显好于现有技术。