



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115583940 A

(43) 申请公布日 2023.01.10

(21) 申请号 202110754501.9

(22) 申请日 2021.07.05

(71) 申请人 润都制药(荆门)有限公司

地址 448000 湖北省荆门市高新区掇刀区  
阳光一路6号荆门化工循环产业园

(72) 发明人 蔡强 阎智勇 乐东 张春亮

陶少君 徐晨廷 兰柳琴

(51) Int.Cl.

C07D 403/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法

(57) 摘要

本发明提供一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法,所述方法在溶剂中将2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑在有机酸作用下脱三苯甲基保护基,生成2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-H-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑,操作简单,反应时间短,原料便宜易得,产物易分离,收率高,纯度高,有机酸的酸性比强酸弱,在三苯甲基洛沙坦脱保护时不宜产生杂质,且有机酸在工业化生产中,使用,储存更安全。

1. 一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法,其特征在于,所述洛沙坦钾关键中间体为洛沙坦,所述洛沙坦钾关键中间体的制备方法如下:

(a) 在溶剂中将2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑在有机酸作用下脱三苯甲基保护基,生成2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-H-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑,过滤去除副产物甲氧基三苯甲烷;

(b) 将步骤(a)中过滤得到的滤液加入碱性溶液调pH=10.5~11.5,过滤除去有机盐,滤液于30~40℃下减压浓缩至干;

(c) 浓缩完毕,加入水和有机溶剂溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸或甲酸,调pH至4.0~4.5,待析出晶体后,继续降温至0~5℃搅拌养晶1-3h,过滤,干燥,得到洛沙坦。

2. 根据权利要求1所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)中的溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇中的任一种。

3. 根据权利要求2所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)中有机酸为甲酸或乙酸中的任一种。

4. 根据权利要求3所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)中,2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑:有机酸的摩尔比为1:1-1:1.5。

5. 根据权利要求4所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)中,2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑:溶剂的质量比为1:2-1:4。

6. 根据权利要求5所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(b)中的碱性溶液为氢氧化钠甲醇溶液或三乙胺中的任一种。

7. 根据权利要求6所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(c)中的有机溶剂为乙酸异丙酯、或乙酸乙酯或二氯甲烷中的任一种。

8. 根据权利要求7所述的洛沙坦钾关键中间体的制备方法,其特征在于,所述步骤(c)中2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-H-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑:有机溶剂的体积比为1:2-1:4。

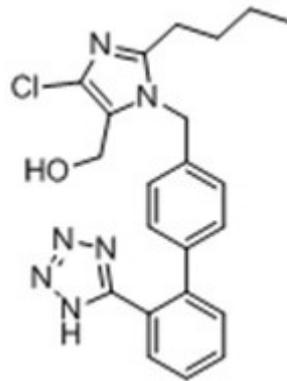
## 一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,具体涉及一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法。

### 背景技术

[0002] 洛沙坦钾(Losartan),化学名为 2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-{[2'-(1H-四氮唑-5-)联苯基]}咪唑,是第一个上市的非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂。由 Merck Company 和 Dupont Merck Pharmaceutical Company 公司联合开发,于 1994年首次在瑞士上市,2000 年,国家食品药品监督管理局批准了默沙东制药有限公司生产,2004 年获得美国食品与药物管理局(FDA)批准,近年来一直是临床治疗高血压的一线药物,在国内的临床应用也有很大的进展。可用于治疗轻、中、重度高血压病人,其降压疗效与目前一线降压药物钙拮抗、血管紧张素转换酶抑制剂药等相类似,但洛沙坦钾有副作用少、作用持续时间长及耐受性好等优点。因此世界卫生组织(WHO)已于 1999 年将其列入治疗高血压的 6 大类药物之一。



[0003] 洛沙坦是洛沙坦钾的关键中间体,结构式如下: ,其质量和收

率对洛沙坦钾的质量和成本有直接影响,目前,制备洛沙坦的方法一般采用将三苯甲基络沙坦在有机溶剂和无机酸或单独使用无机酸进行脱保护,收率不高或所得洛沙坦需采用过柱纯化,均不利于工业化生产,具体如下所述:

专利CN101328167A报道了使用C1-C4的醇作为溶剂,使用的酸为无机常用酸(盐酸,硫酸,磷酸),在室温下反应24h进行脱三苯甲基保护基。该专利方法虽然所用原料易得,但所得络沙坦纯度较低,需采用过柱纯化,且收率不高于75%,不适合工业化生产。

[0004] 专利CN104662008A报道了一种四唑化合物的脱保护方法,对于三苯甲基络沙坦采用50%乙酸水溶液做溶剂,硫酸作用下脱去三苯甲基保护基,所得产物经过柱纯化,并用乙腈重结晶得到络沙坦。该方法需使用过柱纯化得到产物,不适于工业化生产。

[0005] 专利CN102276586A报道使用四氢呋喃做溶剂,稀盐酸作为酸,将三苯甲基络沙坦脱保护得到络沙坦,虽然原料便宜易得,但收率仅约40%,生产成本较高。

[0006] 鉴于现有工艺的不足之处,十分必要开发一种操作简便,反应时间短,原料便宜易得,反应副产物甲氧基三苯甲烷方便回收,收率高,纯度高的洛沙坦的制备方法。

## 发明内容

[0007] 为了解决现有技术中的问题,本发明提供了一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法,操作简单,反应时间短,原料便宜易得,产物易分离,收率高,纯度高。

[0008] 本发明公开了一种制备洛沙坦钾关键中间体的方法,其特征在于,所述洛沙坦钾关键中间体为洛沙坦,所述洛沙坦钾关键中间体的制备方法如下:

(a) 在溶剂中将2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑在有机酸作用下脱三苯甲基保护基,生成2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-H-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑,过滤除去副产物甲氧基三苯甲烷;

(b) 将步骤(a)中过滤得到的滤液加入碱性溶液调pH=10.5~11.5,过滤除去有机盐,滤液于30~40℃下减压浓缩至干;

(c) 浓缩完毕,加入适量的水和有机溶剂溶解,在室温下搅拌均匀,再加入适量乙酸或甲酸,调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶1-3h,过滤,干燥,得到洛沙坦。

[0009] 进一步的,所述步骤(a)中的溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇中的任一种。

[0010] 进一步的,所述步骤(a)中有机酸为甲酸或乙酸中的任一种。

[0011] 进一步的,所述步骤(a)中,2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑:有机酸的摩尔比为1:1-1:1.5,优选1:1.1-1:1.2。

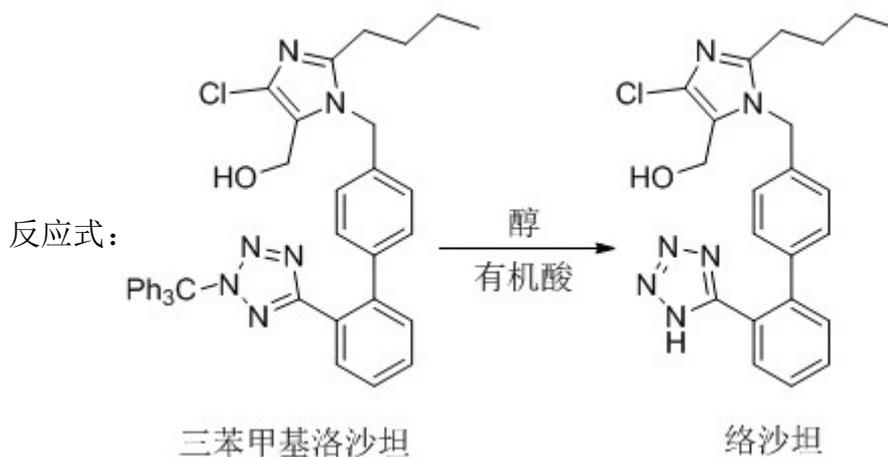
[0012] 进一步的,所述步骤(a)中,2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-三苯甲基-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑:溶剂的质量比为1:2-1:4,优选1:2-1:3。

[0013] 进一步的,所述步骤(b)中的碱性溶液为氢氧化钠甲醇溶液或三乙胺中的任一种。

[0014] 进一步的,所述步骤(c)中的有机溶剂为乙酸异丙酯、或乙酸乙酯或二氯甲烷中的任一种。

[0015] 进一步的,所述步骤(c)中2-丁基-4-氯-5-(羟甲基)-1-[(2'-(1-H-四唑-5-基)-联苯-4-)甲基]咪唑:有机溶剂的体积比为1:2-1:4,优选1:2-1:3。

[0016] 具体工艺过程如下:



本发明的制备洛沙坦钾关键中间体的方法,操作简单,反应时间短,原料便宜易得,产物易分离,收率高,纯度高,有机酸的酸性比强酸弱,在三苯甲基洛沙坦脱保护时不宜产生杂质,且有机酸在工业化生产中,使用,储存更安全。

## 附图说明

[0017] 图1为实施例1中洛沙坦液相色谱图

## 具体实施方式

[0018] 以下通过实施例进一步说明本发明,但不作为对本发明的限制。

### [0019] 实施例1

于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、150g甲醇和6.0g乙酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加10%氢氧化钠甲醇溶液调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入120ml水和120ml乙酸异丙酯溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶2h。过滤,干燥得洛沙坦约37.1g,摩尔纯度99.44%,收率97.3%。

### [0020] 实施例2

于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、180g甲醇和4.1g甲酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加10%氢氧化钠甲醇溶液调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入120ml水和120ml二氯甲烷溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调pH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶2h。过滤,干燥得洛沙坦约36.1g,摩尔纯度98.8%,收率94.6%。

### [0021] 实施例3

于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、120g甲醇和4.9g乙酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加三乙胺调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入100ml水和100ml乙酸乙酯溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶2h。过滤,干燥得洛沙坦约34.8g,摩尔纯度99.7%,收率91.3%。

### [0022] 实施例4

于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、150g乙醇和6.0g乙酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加10%氢氧化钠甲醇溶液调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入120ml水和120ml乙酸异丙酯溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶2h。过滤,干燥得洛沙坦约37.3g,摩尔纯度99.7%,收率97.8%。

### [0023] 实施例5

于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、150g乙醇和4.9g乙酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加三乙胺调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入120ml水和120ml乙酸乙酯溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶

2h。过滤,干燥得洛沙坦约35.5g,摩尔纯度98.4%,收率93.1%。

#### [0024] 实施例6

于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、150g异丙醇和6.0g乙酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加10%氢氧化钠甲醇溶液调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入120ml水和120ml乙酸异丙酯溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶2h。过滤,干燥得洛沙坦约37.1g,摩尔纯度99.5%,收率97.4%。

#### [0025] 实施例7

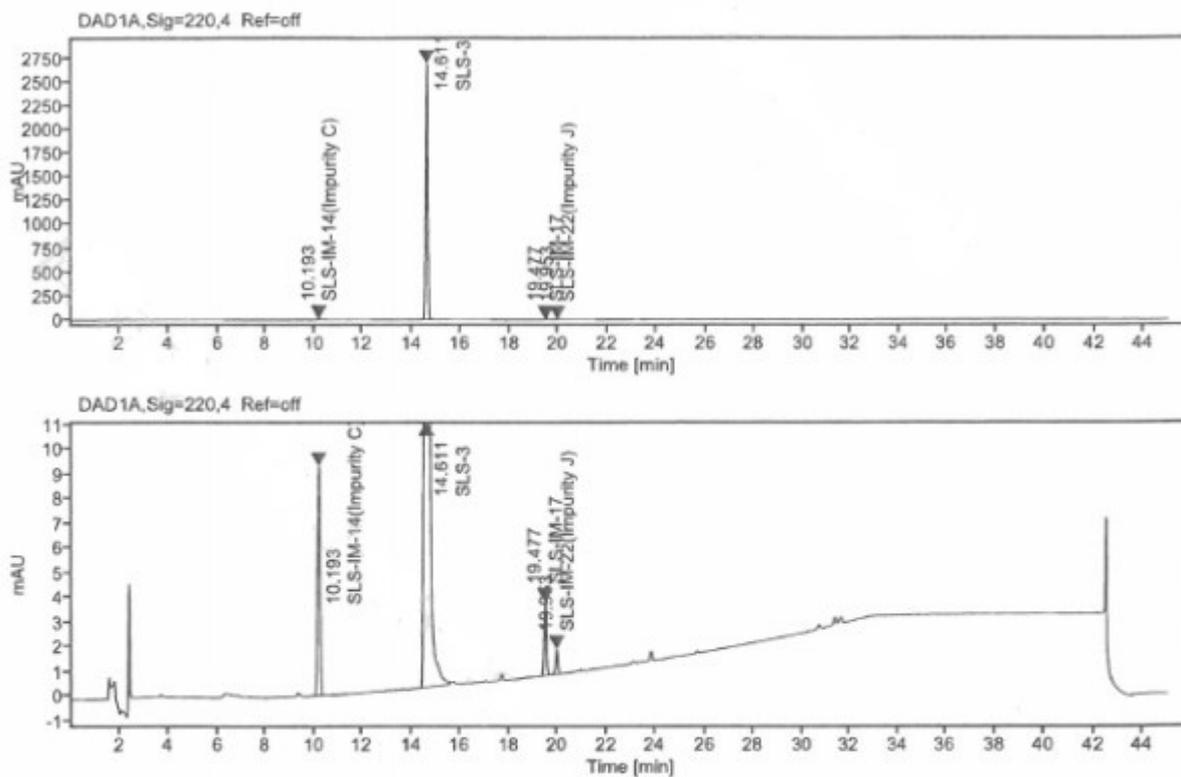
于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5)、150g甲醇和5.4g甲酸,搅拌控温10~15℃,保温10~15℃反应2.0h。HPLC监控反应液中三苯甲基洛沙坦反应完,降温至0~5℃搅拌0.5h,过滤,滤液转至上述500ml四口瓶中,控温10~15℃下滴加10%氢氧化钠甲醇溶液调PH=10.5~11.5,过滤,滤液于30~40℃下减压浓缩至干。浓缩完毕,加入120ml水和120ml乙酸异丙酯溶解,在室温下搅拌均匀,再加入乙酸调PH至4.0~4.5,继续降温至0~5℃搅拌析晶2h。过滤,干燥得洛沙坦约35.6g,摩尔纯度97.9%,收率93.4%。

[0026] 采用实施例1的方法,于500ml四口瓶中加入60g三苯甲基洛沙坦(SLS-5),其他如下表所示,其他未示出的条件选用实施例1中的方法进行制备:

对比例	(a) 溶剂	(a) 酸	(b) 碱液及 pH	(c) 酸及 pH	(c) 有机溶剂	收率	纯度
1	150g 甲醇	10.3gHCl	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 4	乙酸异丙酯 120ml	70%	90%
2	150g 甲醇	9.7gH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 4	乙酸异丙酯 120ml	68%	91%
3	150g 丙酮	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 4	乙酸异丙酯 120ml	49.8%	72.5%
4	150gCH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 4	乙酸异丙酯 120ml	40.5%	74.8%
5	150g 甲醇	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 14	乙酸, 4	乙酸异丙酯 120ml	80.5%	93.2%
6	150g 甲醇	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 13	乙酸, 4	乙酸异丙酯 120ml	85.3%	95%
7	150g 甲醇	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 3	乙酸异丙酯 120ml	87.3%	91.9%
8	150g 甲醇	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 5.5	乙酸异丙酯 120ml	79.3%	90.4%
9	150g 甲醇	6.0g 乙酸	NaOH 甲醇液, 11	乙酸, 4	氯仿 120ml	59%	92.3%

通过以上试验对比可知,三苯甲基洛沙坦在硫酸或盐酸等强酸作用下脱三苯甲基保护基,所得洛沙坦的收率不大于70%,纯度为90%左右,三苯甲基洛沙坦在强酸作用下脱三苯甲基保护基制备洛沙坦的收率及纯度较低,步骤(a)中三苯甲基洛沙坦与有机酸反应的摩尔比摩尔比为1:1-1:1.5,优选1:1.1-1:1.2,反应溶剂优选:甲醇、乙醇或异丙醇,步骤(b)中洛沙坦成盐的pH值优选10.5-11.5,步骤(c)中有机溶剂优选:乙酸异丙酯、乙酸乙酯或二氯甲烷,步骤(c)中洛沙坦和有机溶剂的质量比优选:1:2~1:3,pH值优选4.0-4.5。

[0027] 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来说,在不脱离本发明原理的前提下,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。



Signal: DAD1A, Sig=220,4 Ref=off

Name	RT [min]	RRT	Area	Height	Area%	Resolution
SLS-IM-14(Impurity C)	10.193	0.70	59.75	9.32	0.40	
SLS-3	14.611	1.00	14990.31	2698.66	99.44	27.88
SLS-IM-17	19.477	1.33	17.83	3.00	0.12	32.20
SLS-IM-22(Impurity J)	19.953	1.37	6.32	1.02	0.04	3.14
		Sum	15074.21			

图1