



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103880756 B

(45) 授权公告日 2016.06.01

(21) 申请号 201410116645.1

审查员 占跃晨

(22) 申请日 2014.03.26

(73) 专利权人 四川奥邦药业有限公司

地址 610000 四川省成都市高新西区百草路
16号

(72) 发明人 刘波 骆俊清 魏岚 但汉兴
刘琳 宛燕飞 丁昭莉

(74) 专利代理机构 成都行之专利代理事务所
(普通合伙) 51220

代理人 谭新民

(51) Int. Cl.

C07D 235/26(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013186792 A2, 2013.12.19, 说明书第
12、28-29页和实施例10、30.

CN 103554031 A, 2014.02.05, 全文.

CN 103476758 A, 2013.12.25, 全文.

CN 103588765 A, 2014.02.19, 全文.

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

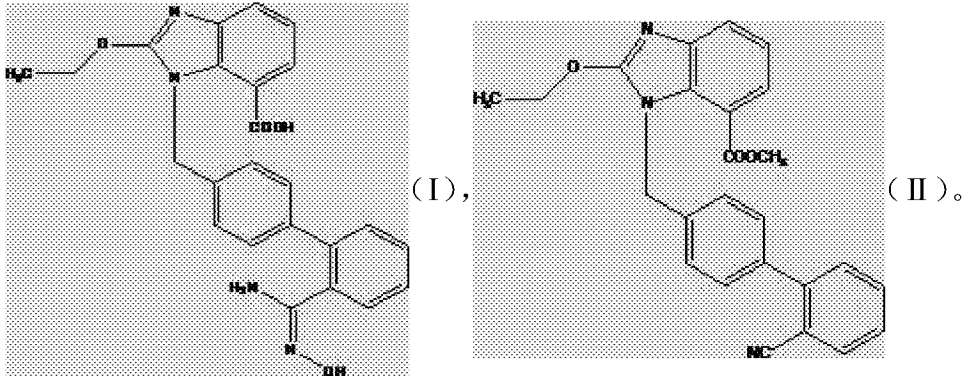
一种阿齐沙坦中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种阿齐沙坦中间体的制备方法。所述阿齐沙坦中间体的制备方法,包括以下步骤:羟胺盐酸盐在质量百分数为90%-95%的乙醇中经碱解离后,过滤,滤液中加入式(II)化合物、三乙胺及乙醇,回流反应至完成后,冷却析晶,过滤,制得式(I)的目标中间体。本发明所述制备方法制得的目标中间体含量高,酰胺杂质含量低,通常少于10%。

1. 一种阿齐沙坦中间体的制备方法,包括以下步骤:

羟胺盐在质量百分数为90%-95%的乙醇中,加入干燥剂、固体碱,至反应体系停止放热时止,过滤,滤液中加入下式(II)化合物、缚酸剂及乙醇,于75-80°C下回流16小时,冷却析晶,过滤,制得式(I)的目标中间体;所述式(II)化合物与所述缚酸剂的摩尔比为1:5或1:10;所述缚酸剂为三乙胺;所述干燥剂为无水硫酸钠;当所述式(II)化合物与所述缚酸剂的摩尔比为1:5时,羟胺盐与固体碱的摩尔比为1:0.8,当所述式(II)化合物与所述缚酸剂的摩尔比为1:10时,羟胺盐与固体碱的摩尔比为1:0.7;



2. 根据权利要求1所述的阿齐沙坦中间体的制备方法,其特征在于,所述羟胺盐选自硫酸羟胺或盐酸羟胺。

3. 根据权利要求1所述的阿齐沙坦中间体的制备方法,其特征在于,所述固体碱为以下物质中的至少一种:氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠。

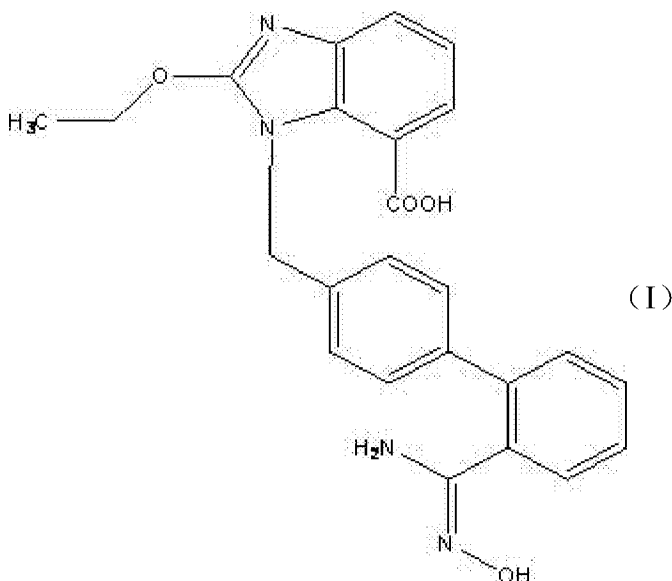
一种阿齐沙坦中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化合物的制备,具体地,涉及一种血管紧张素 II 受体拮抗剂阿齐沙坦中间体的制备方法。

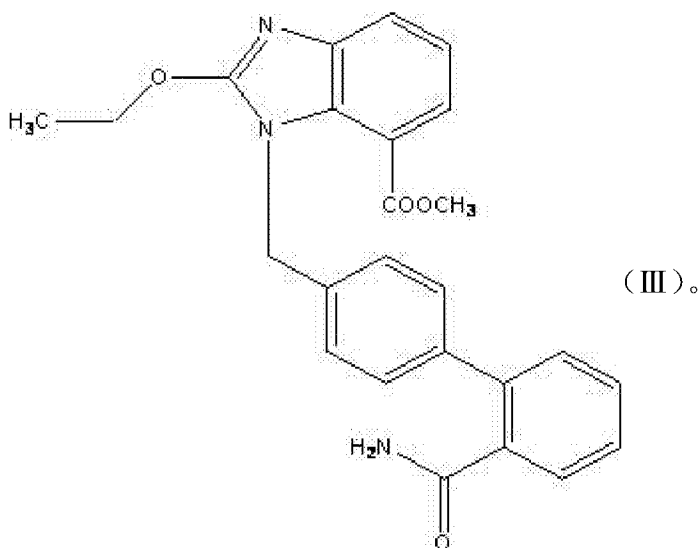
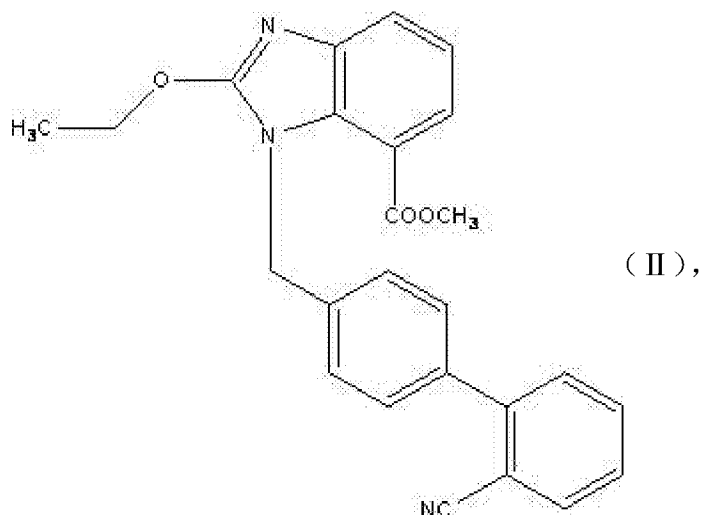
背景技术

[0002] 阿齐沙坦(Azilsartan)是由日本武田药品工业株式会社研究开发的血管紧张素 II 受体拮抗剂,可口服强效降压药。其制备和治疗用途已在中国发明专利CN92105152.2的说明书中得以描述。其中,下式(I)化合物,即,2-乙氧基-1-[[[(2'-羟基氨基亚氨基)联苯基)-4-基]甲基]-1H-苯并咪唑-7-羧酸是合成阿齐沙坦的重要中间体。



[0004] 制备式(I)化合物的方法在文献J. Med. chem. 1996. Vo39(26)5528-5235和中国专利CN92105152.2已详尽描述:取式(II)化合物,即1-[[[(2'-氨基联苯基)-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸甲酯,在盐酸羟胺和三乙胺作用下,以二甲亚砜为溶剂制备。该反应都会产生酰胺类杂质如下式(III),该杂质含量过高对后续反应影响很大,极难去除。因此如何降低该杂质的含量是本类合成方法的关键。

[0005]



[0006] 中国专利CN92105152中式(II)化合物在盐酸羟胺和28%甲醇钠作用下,以二甲基亚砜(DMSO)为溶剂制备。该方法反应时间长,而且会产生大量酰胺副产物(式(III)化合物),致收率低,而且需要后处理。

[0007] 中国专利CN201010245420.8中式(II)化合物在羟胺水溶液和三乙胺作用下,以乙醇为溶剂回流反应24小时制备。该方法需要50%羟胺水溶液,该50%羟胺水溶液放置一段时间后浓度会降低且价格较贵,反应时间较长,且酰胺的生成量比较高且不稳定。

[0008] 中国专利CN201210254405.9中用式(II)化合物与盐酸羟胺和氢氧化钠、四丁基氟化铵,以水为溶剂回流反应制备。用到催化剂四丁基氟化铵价格贵,一锅煮法导致产物很杂,不利于下一步反应。

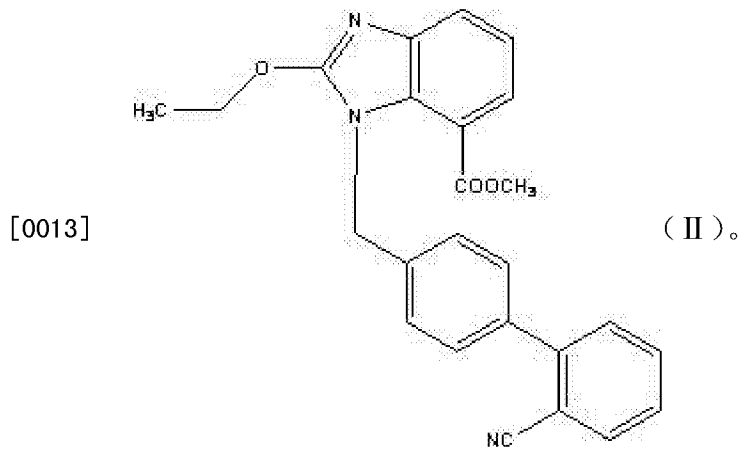
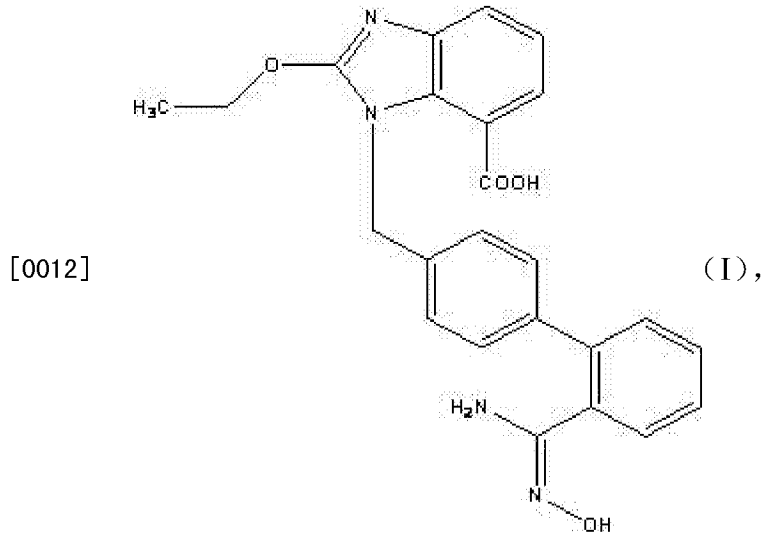
发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是提供一种酰胺杂质含量低且不需后处理的阿齐沙坦中间体的制备方法。

[0010] 本发明解决上述问题所采用的技术方案是:提供了一种阿齐沙坦中间体的制备方法,包括以下步骤:

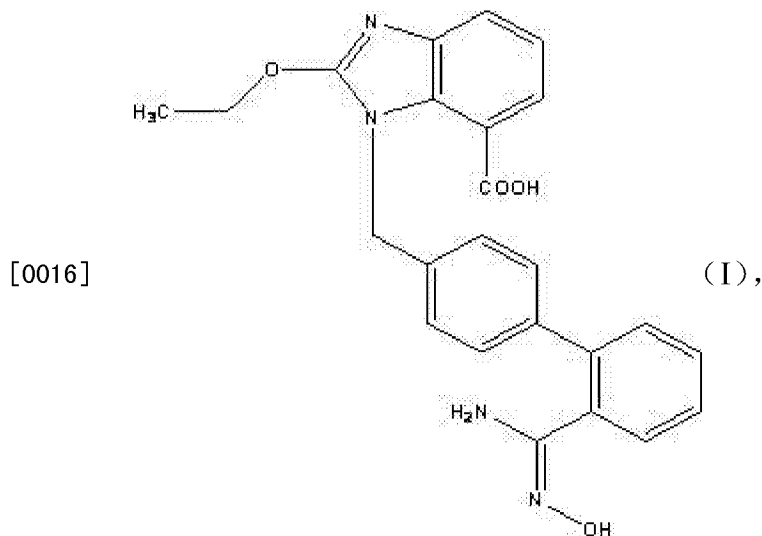
[0011] 羟胺盐在质量百分数为90%~95%的乙醇中经碱解离后,过滤,滤液中加入下式(II)

化合物、缚酸剂及乙醇,回流反应至完成后,冷却析晶,过滤,制得式(I)的目标中间体;

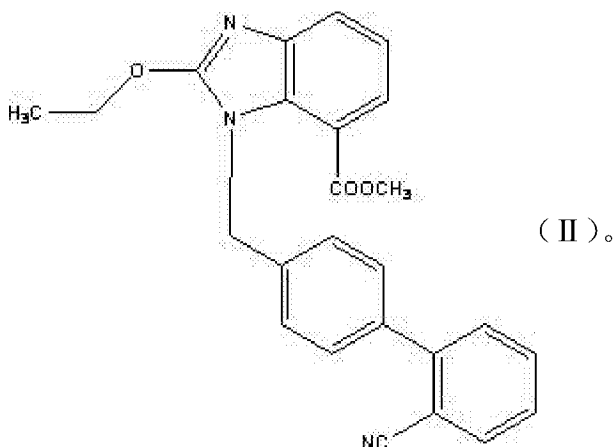


[0014] 本发明所述的阿齐沙坦中间体的制备方法,还可以具体是包括以下步骤:

[0015] 羟胺盐在质量百分数为90%-95%的乙醇中,加入干燥剂、固体碱,至反应体系停止放热时止,过滤,滤液中加入下式(II)化合物、缚酸剂及乙醇,回流反应至完成后,冷却析晶,过滤,制得式(I)的目标中间体;



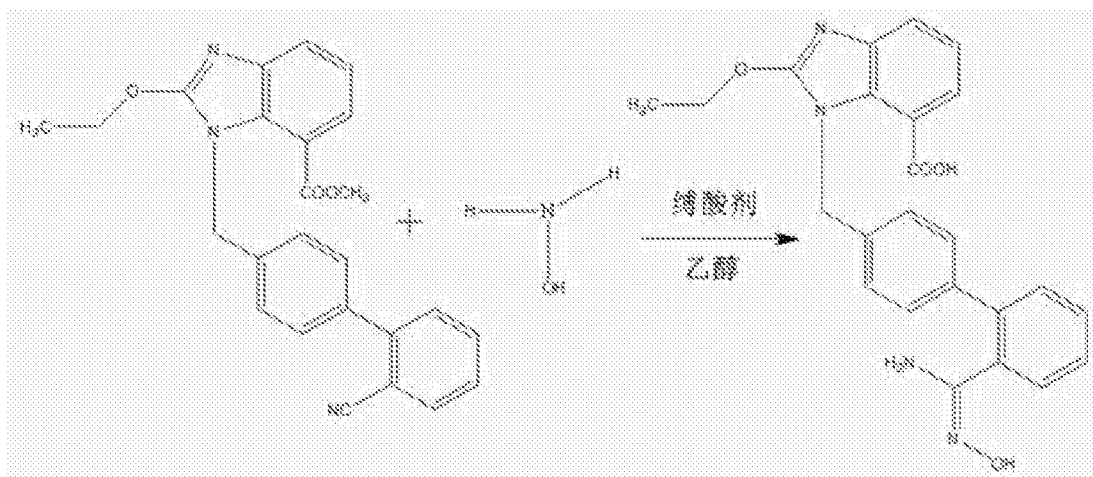
[0017]



[0018] 其中,本发明所述制备方法里,回流反应中加入的乙醇为新鲜乙醇,该乙醇的浓度并无特别指定。

[0019] 本发明所述的制备方法中,羟胺盐经碱解离后得到羟胺,羟胺再与式(II)化合物在缚酸剂及乙醇的条件下回流反应制得式(I)的目标中间体,该回流反应的方程式如下:

[0020]



[0021] 其中,所述羟胺盐选自硫酸羟胺或盐酸羟胺,优选盐酸羟胺。

[0022] 其中,所述干燥剂优选无水硫酸钠。

[0023] 其中,所述固体碱为以下物质中的至少一种:氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠,进一步优选氢氧化钠。

[0024] 其中,所述缚酸剂为二乙胺或三乙胺,进一步优选三乙胺。

[0025] 其中,所述羟胺盐与固体碱的摩尔比可以为1:0.7-1:0.9。进一步地,所述羟胺盐与固体碱的摩尔比优选1:0.7。本发明人通过多次试验,发现当所述羟胺盐与固体碱的摩尔比为1:0.7时,所述制备方法产生的酰胺类杂质含量明显更少。

[0026] 其中,所述式(II)化合物与所述缚酸剂的摩尔比可以为1:4-1:10,优选1:5。

[0027] 其中,所述式(II)化合物与所述羟胺盐的摩尔比可以为1:4-1:10,优选1:5。

[0028] 其中,本发明的碱解离过程中,加入的质量百分数为90%-95%乙醇的添加量并无特别限定,本领域技术人员可根据任意选择,以使所述羟胺盐在该乙醇中能够充分碱解离为宜。

[0029] 其中,所述无水硫酸钠的重量可以为羟胺盐重量的0.23-0.24倍。

[0030] 其中,本发明所述方法中的回流反应的温度为72-80°C,优选78°C。

- [0031] 其中,本发明所述方法中的回流反应16小时。
- [0032] 其中,本发明所述方法中的析晶温度为室温。
- [0033] 本发明所述的制备方法产生的酰胺类杂质少,通常少于10%,更优选地少于5%。
- [0034] 综上,本发明的有益效果是:
- [0035] 1、酰胺杂质含量较低,产品纯度高,提高了目标产物的收率;
- [0036] 2、反应完成无需后处理,直接进行下步反应;
- [0037] 3、成本低,溶剂毒性低且回收简单,对环境影响小;
- [0038] 4、连续投料,操作简便,易于工业生产。

具体实施方式

[0039] 下面结合实施例,对本发明作进一步地的详细说明,但本发明的实施方式不限于此。

[0040] 本发明所述的阿齐沙坦中间体采用以下标准测试:

[0041] HPLC检测:取本品,加入体积比为1:1的乙腈与水溶液溶解并定量稀释成0.4mg/ml溶液,作供试品溶液。取供试品溶液适量,稀释为4 μ g/ml,作为对照溶液。按照高效液相色谱(中国药典2010年版二部附录VD)检测。

[0042] 实施例1

[0043] 取盐酸羟胺42.4g(0.61mol),加入85ml 95%乙醇中,搅拌,0-20 $^{\circ}$ C,加入无水硫酸钠10g,缓慢加入氢氧化钠19.45g(0.49mol),反应体系停止放热时过滤,滤液中加入25g式(II)化合物(0.061mol),61.5g三乙胺(0.61mol),125ml乙醇,75-80 $^{\circ}$ C回流16小时,冷却至室温,过滤,制得式(I)的中间体15.4g。检测HPLC得到:式(I)中间体83.363%,酰胺8.784%。

[0044] 实施例2

[0045] 取硫酸羟胺196.8g(1.2mol),加入420ml 90%乙醇中,搅拌,0-20 $^{\circ}$ C,加入无水硫酸钠50g,缓慢加入氢氧化钾60.5g(1.08mol),反应体系停止放热时过滤,滤液中加入125g式(II)化合物(0.3mol),87.6g二乙胺(1.2mol),600ml乙醇,75-80 $^{\circ}$ C回流16小时,冷却至室温,过滤,制得式(I)的中间体79.0g。检测HPLC得到:式(I)中间体85.741%,酰胺7.518%。

[0046] 实施例3

[0047] 取盐酸羟胺210g(3mol),加入420ml 95%乙醇中,搅拌,0-20 $^{\circ}$ C,加入无水硫酸钠50g,缓慢加入氢氧化钠84g(2.1mol),反应体系停止放热时过滤,滤液中加入125g式(II)化合物(0.3mol),310g三乙胺(3mol),600ml乙醇,75-80 $^{\circ}$ C回流16小时,冷却至室温,过滤,制得式(I)的中间体79.0g。检测HPLC得到:式(I)中间体86.906%,酰胺3.076%。

[0048] 实施例4

[0049] 取盐酸羟胺1056.4g(15.2mol),加入4.2L 95%乙醇中,搅拌状态,0-20 $^{\circ}$ C,加入无水硫酸钠500g,氢氧化钠486.4g(12.16mol),反应体系停止放热时过滤,滤液中加入1250g式(II)化合物(3.04mol),1538.2g三乙胺(15.2mol),6L乙醇,75-80 $^{\circ}$ C回流16小时,冷却至室温,过滤,制得式(I)的中间体814g。检测HPLC得到:式(I)中间体93.160%,酰胺4.304%。

[0050] 实施例5

[0051] 取盐酸羟胺1056.4g(15.2mol),加入4.2L 95%乙醇中,搅拌状态,0-20 $^{\circ}$ C,加入无水硫酸钠500g,氢氧化钠486.4g(12.16mol),反应体系停止放热时过滤,将滤液密封放置5

小时后,加入1250g式(II)化合物(3.04mol),1538.2g三乙胺(15.2mol),6L乙醇,75-80°C回流16小时,冷却至室温,过滤,制得式(I)的中间体788g。检测HPLC得到:式(I)中间体93.502%,酰胺4.711%。

[0052] 对比例1

[0053] 加入10g式(II)化合物,8.45 g盐酸羟胺,12.3g三乙胺,60mlDMSO,85°C油浴,回流反应24h。TLC(薄层色谱)检测原料反应完全,加水240ml 搅拌,降温至室温后,过滤,25ml四氢呋喃洗涤,制得式(I)的中间体。检测HPLC得到:式(I)中间体51.505%,酰胺32.402%。

[0054] 对比例2

[0055] 加入10g式(II)化合物,8.45 g盐酸羟胺,12.3g三乙胺,100ml乙醇,82°C油浴,回流反应24h。TLC检测原料反应完全,加水100ml 搅拌,降温至室温后,过滤,制得式(I)的中间体。检测HPLC得到:式(I)中间体40.525%,酰胺49.503%。

[0056] 对比例3

[0057] 加入10g式(II)化合物,50%羟胺水溶液17g,三乙胺2.5g,乙醇100ml,82°C油浴加热,回流反应24h。冷却,过滤,60°C真空干燥,得7.7g粗产品。检测HPLC得到,式(I)中间体:酰胺:原料=77.316% :16.195% :0.32%。

[0058] 对比例4

[0059] 加入10g式(II)化合物,已密封放置了5小时的50%羟胺水溶液17g,三乙胺2.5g,乙醇100ml,82°C油浴加热,回流反应24h。冷却,过滤,60°C真空干燥,得5.7g粗产品。检测HPLC得到,式(I)中间体:酰胺:原料=57.254% :36.085% :0.32%。

[0060] 从上述实施例1-5与对比例1-4相对比,对比例1-2中的酰胺杂质含量高,对比例3-4中制得的粗产品不能直接用于下一步,还需进行后处理。可以看出,相较于现有技术中阿齐沙坦中间体的制备方法,本发明所述的方法制得的阿齐沙坦中间体中酰胺含量低,且不需后处理可直接用于下一步。

[0061] 本发明所述的制备方法产生的酰胺类杂质少,通常少于10%,更优选地少于5%。

[0062] 实施例1与实施例3对比,可以看出,其余组分的摩尔比不变时,当所述羟胺盐与固体碱的摩尔比为1:0.7时,所述制备方法产生的酰胺类杂质含量明显减少。

[0063] 实施例1与实施例4对比,可以看出,其余组分的摩尔比不变时,当所述式(II)化合物与所述缚酸剂的摩尔比为1:5且所述式(II)化合物与所述羟胺盐的摩尔比为1:5时,所述制备方法产生的酰胺类杂质含量明显减少。

[0064] 从实施例4-5与对比例3-4对比,可以看出,与放置较长时间后的羟胺水溶液相比,本发明中的羟胺盐经碱解离后的溶液放置较长时间后制备得到的式(I)中间体的含量仍然稳定,且酰胺类杂质含量较少。

[0065] 如上所述,可较好的实现本发明。