

丁酸氯维地平的合成工艺

李树军, 黄汉忠, 闫少杰

(天津药物研究院 化学制药研究部, 天津 300193)

摘要: 目的 研究适合工业化生产的丁酸氯维地平合成方法。**方法** 采用 2,3-二氯苯甲醛、 β -氨基巴豆酸甲酯与乙酰乙酸乙酯环化缩合, 选择性水解得到 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸单甲酯钾盐, 再同丁酸氯甲酯反应得到丁酸氯维地平。**结果** 该合成工艺的丁酸氯维地平总收率为 48%。**结论** 该工艺稳定, 操作简单, 适合工业化生产丁酸氯维地平。

关键词: 丁酸氯维地平; 短效钙通道拮抗剂; 化学合成; 工艺改进

中图分类号: TQ463.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2010)06-0445-03

Technological improvement of synthesis for clevidipine butyrate

LI Shu-jun, HUANG Han-zhong, YAN Shao-jie

(Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To investigate the industrialization method for clevidipine butyrate. **Methods** Clevidipine butyrate was synthesized after several processes, including cyclocondation of 2,3-dichlorobenzaldehyde, methyl β -aminobutenate and ethyl acetoacetate, selective hydrolysis through which 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid monomethyl ester potassium salt was obtained, and reaction with chloromethyl butyrate. **Results** The total yeild rate of clevidipine butyrate was 48%. **Conclusion** This method was simple and reproducible, and this synthesis route is suitable for the commercial production of clevidipine butyrate.

Key Words: clevidipine butyrate; short-action calium channel antagonist; chemical synthesis; improvement of technology

丁酸氯维地平 (clevidipine butyrate), 化学名为 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸甲基(1-氧代丁氧基)甲基酯, 是由英国 Astra Zeneca 公司开发的新一代注射用短效钙通道拮抗剂。该药于 2008 年 8 月经 FDA 批准在美国上市, 商品名为 Cleviprex^[1], 是美国近 10 年来首次批准的静脉注射用降压药物。药理研究表明, 丁酸氯维地平能选择性阻滞钙离子, 诱发钙离子流动, 降低细胞内钙离子浓度, 减少血管平滑肌的张力及其对内源性加压物质的反应, 从而舒张血管, 降低血压。本品为注射用乳剂, 用于降低不宜口服治疗或口服治疗无效的高血压, 起效快、作用消除也快, 可递增剂量精确地控制血压。与目前许多经肾和(或)肝代谢的静脉注射用抗高血压药不同, 丁酸氯维地平在血液和组织中代谢, 因而不在于体内

蓄积。

丁酸氯维地平的合成方法有数种, 其中有以 3-氨基巴豆酸甲酯与乙酰乙酸(2-甲硫基)乙酯经环化缩合、选择性水解, 最后同丁酸氯甲酯发生酯化反应生成丁酸氯维地平的^[2-5]。与文献报道的其他方法相比, 该方法反应路线较短, 操作比较简便, 但该反应原料乙酰乙酸(2-甲硫基)乙酯和碘甲烷价格昂贵, 不适于工业化生产。笔者参考文献 [6-9] 的方法, 以 2,3-二氯苯甲醛为起始原料, 重新设计了反应路线, 进行了工艺改进, 改进后的方法操作简便、反应温和、中间体质量可控, 总收率达到 48%。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Bruker AV400 核磁共振仪, JJ500 电子天平(美

国双杰); YRT—3 熔点仪 (天津大学天发科技有限公司)。乙酰乙酸乙酯、异丙醇、乙醇、乙腈、无水碳酸钾均为分析纯; 2,3-二氯苯甲醛、 β -氨基巴豆酸甲酯、苄基三乙基氯化铵、丁酸氯甲酯均为工业纯; 氢氧化钾为化学纯。

1.2 目标化合物的合成

1.2.1 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二甲酯的制备

将 2,3-二氯苯甲醛 17.5 g (0.1 mol)、 β -氨基巴豆酸甲酯 13.81 g (0.12 mol)、乙酰乙酸乙酯 12.27 g (0.11 mol)、异丙醇 60 mL 加入反应瓶中, 加热回流反应 8 h。反应结束后降温, 反应液放置过夜, 析出固体, 滤过。滤饼干燥至恒定质量, 得 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二甲酯 (1) 15.4 g, 黄绿色晶体, mp 178~180 °C, 收率 83.2%。用文献 [6] 报道的方法, 收率 30.4%, mp 172~174 °C。

1.2.2 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸单甲酯钾盐的制备

将化合物 1 (14.7 g, 0.04 mol) 加入 105 mL 异丙醇中, 搅拌下加入氢氧化钾 3.15 g (0.056 mol)、苄基三乙基氯化铵 (TEBA) 0.09 g (0.004 mol), 加热回流反应 10 h, 后降至室温, 滤过, 得 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸单甲酯钾盐 (2) 12.97 g, 浅黄色固体, 收率 82.9%。

1.2.3 丁酸氯维地平合成

将化合物 2 (9.1 g, 0.023 mol)、丁酸氯甲酯 3.74 g (0.027 mol)、无水碳酸钾 3.18 g (0.023 mol), 加入 55 mL 乙腈中, 加热回流反应 6 h, 反应结束后降温至 40 °C, 滤过, 滤液减压抽干, 得到黄色粗品, 乙醇重结晶得目标化合物丁酸氯维地平 7.36 g, 白色固体, 收率 70%。

丁酸氯维地平的合成路线见图 1。

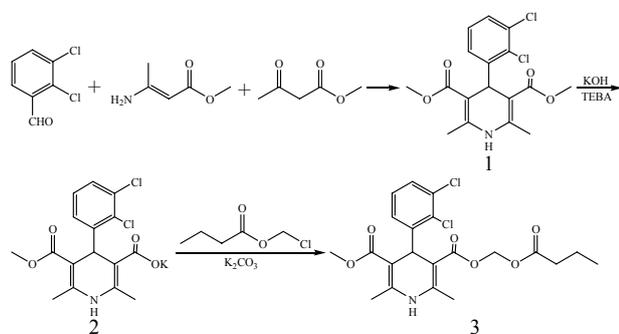


图 1 丁酸氯维地平的合成

2 结果

以 2,3-二氯苯甲醛为起始原料, 经 3 步反应制得丁酸氯维地平, 总收率 48%。

经 HPLC 检测中间体 1 (即化合物 1) 的质量分数达到 99.5%, 可直接用于下一步反应。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.02~7.29 (m, 3 H, Ar-H), 5.68 (s, 1 H, -NH), 5.47 (s, 1 H, C₄-H), 3.60 (s, 6 H, -COOCH₃), 2.33 (s, 6 H, -CH₃)。

丁酸氯维地平为类白色结晶性粉末, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.02~7.29 (m, 3 H, Ar-H), 5.82 (s, 1 H, -NH), 5.74 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H, -O-CH₂-O), 5.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H, -O-CH₂-O), 5.46 (s, 1 H, C₄-H), 3.60 (s, 3 H, -COOCH₃), 2.32 (s, 3 H, -CH₃), 2.30 (s, 3 H, -CH₃), 2.2 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.55~1.65 (m, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 0.9 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃)。经对图谱解析, 确证结构正确。

3 讨论

3.1 催化剂的选择及用量

化合物 2 制备步骤为选择性水解, 反应条件苛刻, 时间长, 后处理繁琐, 不利于工业化操作。因此笔者考虑加入相转移催化剂催化, 并对催化剂用量对反应收率的影响做了研究。结果见表 1。

表 1 催化剂用量对化合物 2 收率及熔点的影响

底物/mol : 催化剂/mol	收率/%	熔点/°C
1 : 0.05	76.3	176~179
1 : 0.1	82.9	178~180
1 : 0.2	81.7	175~177
1 : 0.5	74.5	176~180

从表 1 可以看出, 随着催化剂用量的提高, 反应收率提高, 但当催化剂的量增加到一定程度以上时, 收率反而逐渐下降, 而且反应产物杂质增多, 熔距变长, 滤过操作困难。因此, 催化剂用量为底物 (中间体 1) 的 10% 为宜。

3.2 缚酸剂的用量

在丁酸氯维地平的合成步骤, 考察了缚酸剂碳酸钾的用量对反应收率的影响, 结果见表 2。

由表 2 可知, 当缚酸剂物质的量与底物物质的量之比小于 1 时, 反应不完全, 反应 36 h 后 TLC 板上仍可见原料斑点, 无法测量产物的熔点; 大于 1 时收率未提高。因此, 加入缚酸剂碳酸钾物质的量

表2 缚酸剂用量对丁酸氯维地平收率及熔点的影响

底物/mol : 缚酸剂/mol	收率/%	熔点/°C
1 : 0.5	未反应完全	—
1 : 1	70	136.0~138.0
1 : 1.2	70.2	136.5~138.0

与底物物质的量相等即可。

通过以上实验结果可知,该合成丁酸氯维地平的方法条件温和、操作简便、收率稳定,适于工业化生产。

参考文献

- [1] FDA. FDA approval letter [EB/OL]. [2008-08-10]. <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2008/022156s0001tr.pdf>.
- [2] 高辉,钟静芬,时惠麟.丁酸氯维地平合成路线图解[J].中国医药工业杂志,2009,40(10):791-793.
- [3] Andersson K H, Nordlander M, Westerlund R C. Preparation of short-acting 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate calcium antagonist antihypertensives: WO, 9512578 [P]. 1995-05-11.
- [4] Mattson A, Svensson C, Thronblom K, et al. Manufacturing process: US, 6350887 [P]. 2002-02-26.
- [5] Sorberala L A, Castaner J. Clevidipine: treatment of hypertension Calcium channel blocker [J]. Durgs Future, 2004, 29 (2): 105-111.
- [6] Antoncic L, Jazbec I, Kocjan D, et al. Process for the preparation of 2-(N-benzyl-N-methylamino)-ethylmethyl-2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate and its hydrochloride salt: US, 4769465 [P]. 1988-09-06.
- [7] Suh J J, Hong Y H. Synthesis of 1,4-dihydropyridine carboxylate acids (II) [J]. Yakhak Hoechi, 1989, 33 (4): 219-225.
- [8] Desai R, Aguilar D A, Aslam M, et al. Process to prepare dihydropyridine and derivatives thereof: WO, 9724326 [P]. 1997-07-10.
- [9] Matteson A, Svensson C. New manufacturing process: EP, 1133473 [P]. 2001-09-19.

(收稿日期 2010-08-25)

《中草药》杂志 2011 年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊,月刊,国内外公开发行人。本刊创刊于1970年1月,1992年荣获首届全国优秀科技期刊评比一等奖;2001年荣获中国期刊方阵“双奖期刊”;2003年荣获第二届国家期刊奖;2005年荣获第三届国家期刊奖提名奖;2004—2009年连续6年荣获“百种中国杰出学术期刊”;2008年度荣获“中国精品科技期刊”;2009年荣获“新中国60年有影响力的期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA千刊表”,并被美国《国际药学文摘》(IPA)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)、《英国皇家化学学会系列文摘》(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)等国际著名检索系统收录。本刊主要报道中草药化学成分;药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法;药理实验和临床观察;药动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文,并辟有中药现代化论坛、综述、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持,本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期,增加信息量,2011年本刊由A4开本每期168页扩版为208页,定价35.00元。国内邮发代号:6—77,国外代号:M221。请到当地邮局订阅。欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者订阅,欢迎与中外制药企业合作,宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

中草药杂志社在线投稿、审稿、查询系统于2010年1月开通,欢迎广大读者、作者、编委使用。

《中草药》杂志编辑部

地址:天津市南开区鞍山西道308号
 邮编:300193
 电话:022-27474913 23006821
 传真:022-23006821
 邮箱:zcy@tiprpress.com

开户银行:兴业银行天津南开支行
 账号:44114010010081504
 户名:天津中草药杂志社
 网址:www.中草药杂志社.中国
 www.tiprpress.com