

• 实验研究 •

丁酸氯维地平的合成

孙华君, 黄璐, 杨尚金*

武汉远大制药集团有限公司, 湖北 武汉 430035

摘要: 目的 研究短效二氢吡啶类钙通道阻滞剂——丁酸氯维地平的合成工艺。方法 双乙烯酮和 3-羟基丙腈经加成、胺化、然后与 2,3-二氯亚苄基乙酰乙酸甲酯闭环缩合、水解, 最后与正丁酸氯甲酯反应制得丁酸氯维地平。结果 本工艺所得丁酸氯维地平总收率约为 48%。结论 本合成工艺稳定, 条件温和, 操作简便, 适合丁酸氯维地平工业化生产。

关键词: 丁酸氯维地平; 钙通道阻滞剂; 合成; 环加成; 胺化; 工业化生产

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)01-0040-03

Synthesis of clevidipine butyrate

SUN Hua-jun, HUANG Lu, YANG Shang-jin

Wuhan Grand Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wuhan 430035, China

Abstract: Objective The process for synthesis of clevidipine butyrate (a short-acting dihydropyridine calcium channel blocker) was studied. **Methods** It was synthesized from diketene and 3-hydroxypropionitrile by cycloaddition and amination, then coupled with methyl 2-(2,3-dichlorobenzylidene) acetoacetate by cyclocondensation and hydrolysis, finally reacted with chloromethyl butyrate to give desired clevidipine butyrate. **Results** The overall yield of clevidipine butyrate was 48%. **Conclusion** The synthesis technology of clevidipine butyrate has more advantages such as stable process, mild reaction condition, and simple operation, and suitable for industrial production.

Key words: clevidipine butyrate; calcium channel blocker; synthesis; cycloaddition; amination; industrial production

丁酸氯维地平是一种超短效二氢吡啶类钙通道阻滞剂, 美国 FDA 于 2008 年 8 月批准 The Medicines Company 公司的丁酸氯维地平静脉注射用乳剂 (商品名 Cleviprex) 上市, 用于降低不宜口服或口服治疗无效患者的血压。在急性高血压期, 氯维地平能快速、安全地降低血压, 维持血压控制目标范围^[1]; 在不同的临床试验中, 氯维地平已被证明在术前、术后急性高血压控制方面安全有效^[2]。该药是 10 年来美国 FDA 批准的首个新型静脉注射用抗高血压药。

丁酸氯维地平的制备方法已有文献综述^[3]。文献[4-5]采用 2,3-二氯苯甲醛、3-氨基巴豆酸甲酯和乙酰乙酸(2-甲硫基)乙酯为原料, 经闭环缩合、与碘甲烷反应生成相应的二甲基硫鎓盐, 再经氢氧化钠水解得 3-氨基巴豆酸氰乙酯, 最后与正丁酸氯甲酯

经酯化反应得丁酸氯维地平。该方法反应步骤长、操作繁琐, 且原料碘甲烷价格昂贵、乙酰乙酸(2-甲硫基)乙酯不易获得。曹秀芝等^[6]以 2,3-二氯苯甲醛、乙酰乙酸甲酯和浓氨水为原料, 在甲醇中直接闭环缩合得 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, 经水解得 3-氨基巴豆酸氰乙酯, 再与正丁酸氯甲酯反应得丁酸氯维地平。该方法所得丁酸氯维地平质量分数较低, 需先经柱色谱分离之后, 再重结晶纯化。上述方法都不适合工业化生产。李树军等^[7]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。

收稿日期: 2010-09-28

作者简介: 孙华君 (1979—), 男, 湖北武汉人, 硕士, 工程师, 从事化学新药的研究开发。Tel: (027) 59409616 E-mail: sunhua jun8@126.com

* 通讯作者 杨尚金 (1961—), 男, 湖北南漳人, 博士, 研究员, 从事化学新药的研究开发。Tel: (027) 59409639 E-mail: s.yang@wuhan-grand.com

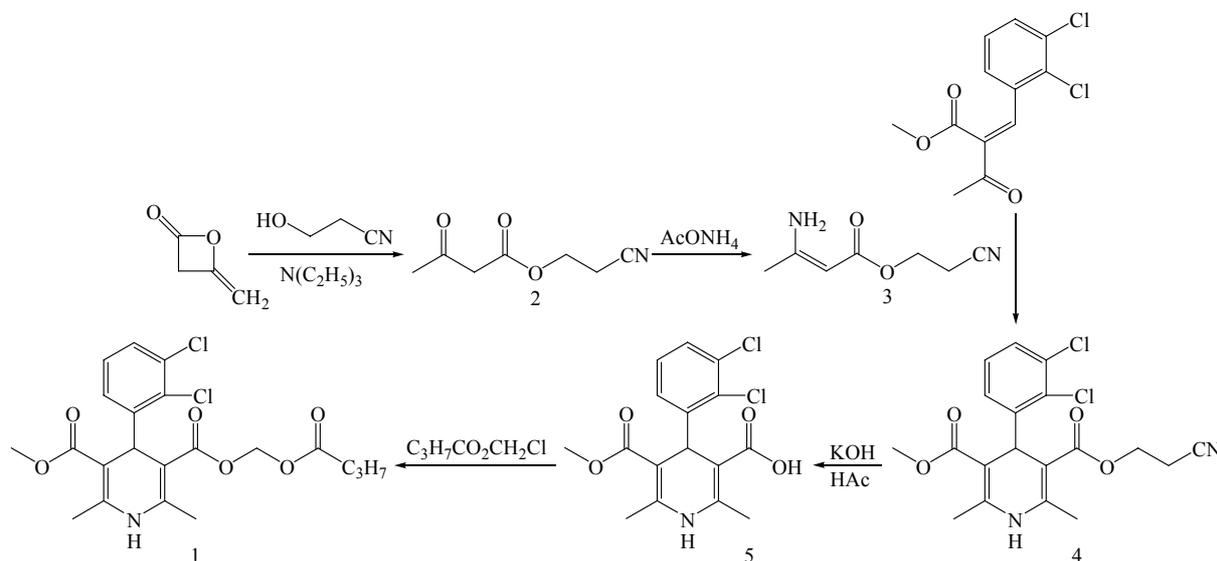


图1 丁酸氯维地平的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of clevidipine butyrate

本研究参考相关文献报道^[4-8]合成制得丁酸氯维地平(1),并进行了工艺改进,合成路线见图1。以双乙烯酮和3-羟基丙腈为起始原料,在三乙胺、醋酸乙酯中经开环加成得乙酰乙酸氰乙酯(2),再与醋酸铵发生胺化反应得3-氨基巴豆酸氰乙酯(3),然后与2,3-二氯亚苄基乙酰乙酸甲酯闭环缩合得2-氰乙基甲基-4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯(4),经氢氧化钾水解再用乙酸中和得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(5),最后与正丁酸氯甲酯反应,产物纯化处理后即得化合物1。

1 仪器与试剂

Buchu B—545 熔点仪; FTIR—NEXUS670 傅立叶变换红外光谱,固体KBr压片); INOVA—400 核磁共振波谱仪(内标TMS); Q—Tof micro 质谱仪(ESI源); HP1100 高效液相色谱仪。

双乙烯酮(武汉武药制药有限公司,分析纯); 3-羟基丙腈(台州市永丰化工有限公司,分析纯); 2,3-二氯亚苄基乙酰乙酸甲酯(常州瑞明药业有限公司,分析纯); 其他试剂均为国产分析纯。

2 方法和结果

2.1 乙酰乙酸氰乙酯(2)的制备

双乙烯酮(614.5 g, 7.31 mol)、3-羟基丙腈(572 g, 8.04 mol)、三乙胺(7 mL)加到醋酸乙酯(1 000 mL)中。室温搅拌反应1.5 h后,用10% NaHCO₃

溶液洗涤,醋酸乙酯提取有机相,无水硫酸镁干燥,滤过,减压浓干,得淡黄色油状物化合物2(1029.7 g, 收率91%)。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.28(s, 3H), 2.76(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.54(s, 2H), 4.34(t, J=6.2 Hz, 2H)。

2.2 3-氨基巴豆酸氰乙酯(3)的制备

化合物2(77 g, 0.497 mol)、乙酸铵(150 g, 1.948 mol)加入到甲醇(200 mL)中,室温搅拌反应3 h。抽滤,滤饼用水洗涤,干燥后得白色固体化合物3(73.2 g, 收率96%), mp 86~88 °C。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.84(s, 3H), 2.81(t, J=6.2 Hz, 2H), 4.09(t, J=6.2 Hz, 2H), 4.34(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.73(s, 1H)。

2.3 2-氰乙基甲基-4-(2',3'-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯(4)的制备

2,3-二氯亚苄基乙酰乙酸甲酯(130 g, 0.476 mol)、化合物3(70 g, 0.454 mol)加到异丙醇(500 mL)中,回流反应6 h,冷却析出固体,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥后得淡黄色固体化合物4(162.0 g, 收率92%), mp 157~159 °C。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.31(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.65(t, J=6.2 Hz, 2H), 3.62(s, 3H), 4.23(t, J=6.2 Hz, 2H), 5.45(s, 1H), 5.89(s, 1H), 7.09(t, J=7.84 Hz, 1H), 7.25~7.31(m, 2H)。

2.4 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 (5) 的制备

化合物 4 (80 g, 195.5 mmol)、氢氧化钾 (12 g, 214.3 mmol) 加到异丙醇 (400 mL) 中, 室温搅拌反应过夜, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 滤饼中加纯净水 (500 mL), 再加入乙酸 (40 g), 室温搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼干燥后得浅黄色固体化合物 5 (54.3 g, 收率 78%), mp 178~180 °C。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.09 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.25~7.10 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.16 (s, 6H)。

2.5 丁酸氯维地平 (1) 的制备

化合物 5 (33.2 g, 84.2 mmol)、无水碳酸钾 (13.9 g, 101.0 mmol)、正丁酸氯甲酯 (16.1 g, 117.9 mmol) 加到乙腈 (150 mL) 中。升温至 80 °C, 回流 5 h。抽滤, 滤饼用乙腈洗涤, 滤液中加入 75% 乙醇 (150 mL), 搅拌析晶, 抽滤, 滤饼用 75% 乙醇洗涤, 所得固体用乙醇重结晶, 得白色晶体 1 (29.3 g, 76%), mp 136.5~138.5 °C (文献报道^[4]收率 66%, mp 136.2~138.5 °C)。ESI-MS (*m/z*): 456 [M+H]; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.27~7.20 (m, 2H), 7.02 (t, *J*=8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.74 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.26~2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.56 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 0.874 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); IR (KBr) *v* (cm⁻¹): 3 332, 3 092, 2 966, 1 732, 1 710, 1 641, 1 618, 1 494, 1 272, 1 208, 1 075, 975。

3 讨论

在本工艺的加成反应中, 双乙烯酮与 3-羟基丙腈的投料物质的量比为 1 : 1.10, 反应时间 1.5 h, 收率 91%, 所得化合物 2 无须纯化可直接用于下步反应。

在闭环缩合反应中, 中间体化合物 3 与 2,3-二氯亚苄基乙酰乙酸甲酯的投料物质的量比为 1 :

1.05, 反应时间 6 h, 收率 92%, 该新的制备方法已申请中国专利^[9]。

在化合物 5 与正丁酸氯甲酯反应时, 用无水碳酸钾和乙腈代替文献报道中的碘化钾、碳酸氢钠和 DMF^[4], 回流反应的时间由 16 h 缩短至 6 h, 产物无需柱色谱分离, 而是用乙醇结晶析出, 收率 76% (文献报道中收率 66%^[4])。该新的合成工艺稳定、条件温和、后处理操作简单、所得产物质量分数高, 并适合工业化生产, 总收率约 48% (文献报道中总收率约 44%^[6])。

参考文献

- [1] Bergese S D, Puente E G. Clevidipine butyrate: a promising new drug for the management of acute hypertension [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(2): 281-295.
- [2] Prlesi L, Cheng-Lai A. Clevidipine: a novel ultra-short-acting calcium antagonist [J]. *Cardiol Rev*, 2009, 17(3): 147-152.
- [3] 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.
- [4] Andersson K H, Nordlander M, Westerlund R C, *et al.* Short-acting dihydropyridines [P]. WO: 9512578, 1995-05-11.
- [5] Mattson A, Svensson C, Thoernblom K, *et al.* Manufacturing process [P]. US: 6350877, 2002-02-26.
- [6] 曹秀芝, 陈国华, 张明亮, 等. 氯维地平的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(3): 170-172.
- [7] 李树军, 黄汉忠, 闫少杰. 丁酸氯维地平的合成工艺 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 445-447.
- [8] Yamamoto T, Niwa S, Ohno S, *et al.* Structure-activity relationship study of 1,4-dihydropyridine derivatives blocking *N*-type calcium channels [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(4): 798-802.
- [9] 孙华君, 黄 璐, 杨 波, 等. 一种二氢吡啶类化合物的制备方法 [P]. 中国: 101638379, 2009-08-21.