

丁酸氯维地平成品中杂质的合成与结构鉴定

邓超¹, 闫少杰², 黄汉忠^{2*}, 王平保², 余茜¹

1. 河南大学 药学院, 河南 开封 475000

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘要: 目的 研究丁酸氯维地平主要杂质的结构和产生的原因。方法 以 3-羟基丙腈为起始原料, 经过酯化、缩合、水解、取代反应制备目标化合物。用液-质联用法推导该杂质结构。结果 按照设计路线, 合成出丁酸氯维地平主要杂质。结论 经 ¹H-NMR 确证目标化合物结构为 4-(2,3-二氯苯基)-1-4-二氢-2-6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸双(1-氧代丁氧基)甲酯。

关键词: 丁酸氯维地平; 钙通道拮抗剂; 杂质; 结构; 化学合成

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)01-0043-03

Synthesis and identification of the main impurity in cleviprex butyrate

DENG Chao¹, YAN Shao-jie², HUANG Han-zhong², WANG Ping-bao², YU Qian¹

1. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To identify the structure and cause for product of the main impurity of cleviprex butyrate. **Methods** LC-MS was used to speculate the main impurity. The target compound was synthesized via esterification, condensation, hydrolyzation substitution, using 3-hydroxypropionitrile as starting material. **Results** The main impurity of cleviprex butyrate was synthesized by the design route. **Conclusion** ¹H-NMR is used to confirm the target compound, the structure is bis (butyryloxymethyl) 4-(2,3-dichloro-phenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate.

Key words: cleviprex butyrate; calium channel antagonist; impurity; structure; chemical synthesis

丁酸氯维地平, 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)甲酯, 是英国 AstraZeneca 公司研制的新型静脉注射用二氢吡啶类钙通道拮抗剂, 可选择性抑制动脉血管平滑肌细胞外的钙离子内流。本品于 2008 年 8 月经美国 FDA 批准上市, 主要用于包括急进性高血压的治疗, 以及心脏手术、经皮冠状动脉介入治疗等手术后的血压控制^[1]。

在对丁酸氯维地平产品进行高效液相色谱分析中, 发现一种主要杂质峰, 其保留时间为 14.415 min。经液-质联用技术分析, 杂质分子离子峰 (*m/z*) 540.43, 推测其结构可能是 4-(2,3-二氯苯基)-1-4-二氢-2-6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸双(1-氧代丁氧基)甲酯。将药物中杂质控制在安全、合理的范围内, 利于风险控制^[2]。为建立丁酸氯维地平分析方法, 制定已知杂质限度, 提高质量标准, 本实验设计了该杂质合成路线, 即以 3-羟基丙腈为起始原料, 经过

酯化、缩合、水解、取代反应得到该杂质^[3]。

1 仪器与试剂

HP1100 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); Thermo Finnigan LCQ 离子阱质谱仪, Thermo Fishier LCQ Advantage Max 离子阱液质联用仪 (美国赛默飞世尔科技有限公司); Bruker 400 核磁共振仪 (德国 Bruker 公司)。试剂均为市售分析纯。

2 合成方法

2.1 2-乙基乙酰乙酸酯 (1) 的合成^[4]

在 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 3-羟基丙腈 2.5 g、三乙胺 1 mL, 用冰水浴冷却至 5 °C, 缓慢滴加双乙烯酮 3.25 g, 0.5 h 加完。升温至 60 °C 反应 4 h。停止搅拌, 冷却至室温, 加入二氯甲烷 100 mL, 饱和食盐水洗有机层 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 5 g 化合物 1, 为黄色油状物。

2.2 2-(2,3-二氯亚苄基)乙酰乙酸丙腈酯 (2) 的合成

在 100 mL 四口瓶中, 加入 5 g 化合物 1 和 2,3-

二氯苯甲醛 4.5 g、氯仿 25 mL，回流 5 h，冷却至室温，无水硫酸钠干燥有机层。浓缩得 10.1 g 化合物 **2**，为棕色油状物。

2.3 二氰乙基 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸酯 (**3**) 的合成

在 250 mL 三口瓶中，加入 10.1 g 化合物 **2**、乙醇 50 mL，在搅拌下加入 3-氨基丁烯酸丙腈酯 4.37 g，加热回流 30 h，蒸干反应液得棕色黏稠油状物，用醋酸乙酯精制，冰箱放置。次日析出结晶，滤过，少量醋酸乙酯洗，真空干燥得 9.6 g 化合物 **3**，为黄色结晶。

2.4 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸盐 (**4**) 的合成^[5]

在 250 mL 三口瓶中，加入 9.6 g 化合物 **3**、乙醇 52 mL、氢氧化钠 4.52 g，室温搅拌 6 h，滤过，浓缩滤液，得深褐色油状物。用水 50 mL 提取深褐

色油状物，用 10 % 盐酸调 pH 值至 2，固体析出，滤过，少量水洗，得 8.5 g 化合物 **4**，黄色固体。

2.5 目标化合物的合成

在 250 mL 四口瓶中，加入 8 g 化合物 **4**、无水碳酸钾 12.6 g、丁酸氯甲酯 9.43 g，回流 8 h。滤过，浓缩滤液，得棕色固体，将其进行柱色谱分离，流动相为石油醚-醋酸乙酯 (3 : 1)，浓缩得 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧双(1-氧代丁氧基)甲酯 (**5**) 2 g，棕色固体^[6]。经 HPLC 分析化合物 **5** 质量分数为 99.7 %。为确证其结构，进行核磁共振氢谱分析，¹H-NMR(CDCl₃) δ : 7.03~7.25 (m, 3H, Ar-H), 6.0 (s, 1H, NH), 5.70 (m, 4H, OCH₂O), 5.45 (s, 1H, C-4H), 2.28 (s, 6H, 2-CH₃), 2.21 (t, 4H, 2-CH₂-), 1.59 (m, 4H, 2-CH₂-), 0.99 (m, 6H, 2-CH₃)。化合物 **5** 的合成路线见图 1。

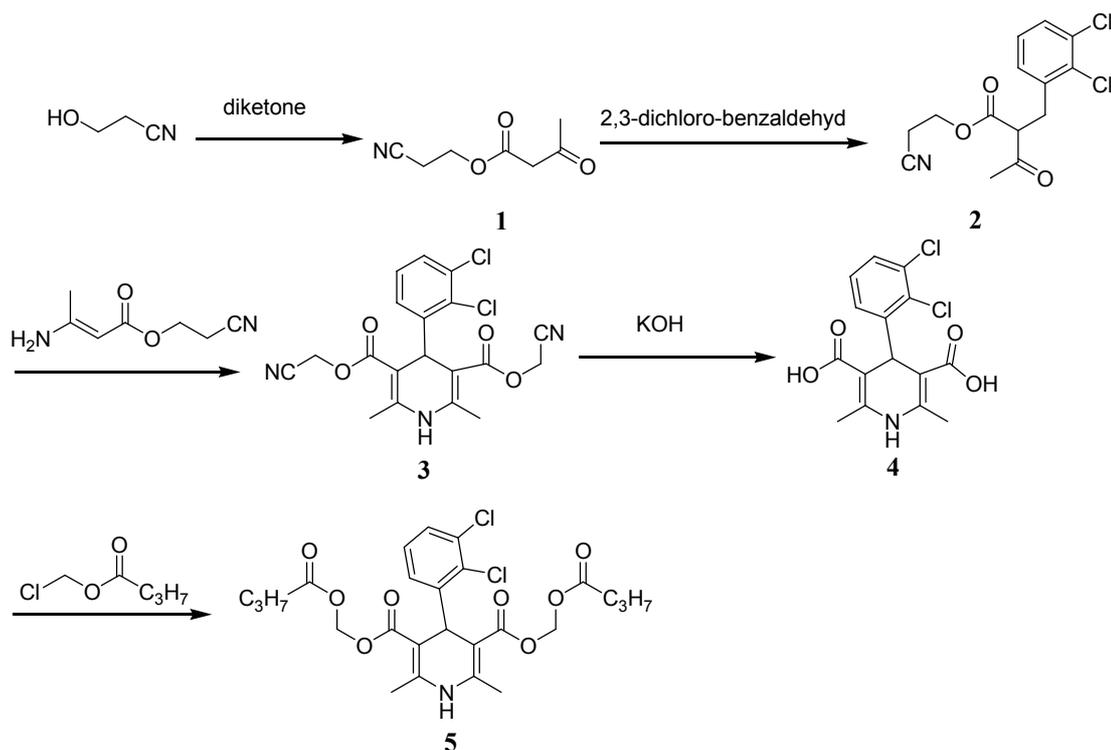


图 1 丁酸氯维地平产品中杂质的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of the main impurity in cleviprex butyrate

3 讨论

本课题组对丁酸氯维地平进行了合成，得到适合工业化生产的工艺路线^[7]。在丁酸氯维地平产品中加入化合物 **5**，进行 HPLC 分析，对应的杂质峰高显著增加，化合物 **5** 的保留时间为 14.415 min，丁酸氯维地平产品中的杂质保留时间为 14.435

min。而且合成的化合物 **5** 的质谱与液-质联用分析得到相对分子质量相符。因此可以断定丁酸氯维地平中的主要杂质即为化合物 **5**。由于杂质与丁酸氯维地平结构相似，很难用精制的方法除去。分析合成工艺得出该杂质的原因，可能因为丁酸氯维地平中间体 4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-

吡啶二羧酸二甲酯在水解过程中, 3位5位羧酸甲酯同时水解成羧酸而与丁酸氯甲酯反应产生。因此, 必须严格控制水解时间和温度以及水解过程中反应液 pH 值, 以减少该杂质的产生。

参考文献

- [1] Grodman A H, Vivas Y. New therapeutic perspectives with clevidipine: an ultra-short-acting intravenous Ca^{2+} channel blocker [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16 (9): 1449-1457.
- [2] 张哲峰. 药物杂质研究中风险控制的几个关键问题 [J]. *现代药物与临床*, 2010, 25(5): 327-233.
- [3] 高辉, 钟静芬, 时惠麟. 丁酸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] Sorbera L A, Castaner J. Clevidipine: treatment of hypertension calcium channel blocker [J]. *Drugs Future*, 2004, 29(2): 105-111.
- [5] Suh J J, Hong Y H. Synthesis of 1,4-dihydropyridine carboxylic acids (II) [J]. *Yakhak Hoechi*, 1989, 33(4): 219-225.
- [6] 徐云根, 陈玉英. 非洛地平成品中杂质的分析和合成 [J]. *中国药科大学学报*, 1995, 26(2): 65-67.
- [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.

Chinese Herbal Medicines 2011 年征订、征稿启事

我国第一份中药专业的英文期刊 *Chinese Herbal Medicines* (CHM) (《中草药》杂志英文版) 已于 2009 年 10 月正式创刊, 由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办, 天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编; 中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员, 天津药物研究院院长汤立达研究员, 中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编; 天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点, 继承和发扬祖国医药学遗产, 报道和反映中草药研究最新进展, 宣扬我国中草药的传统特色, 加强与世界各国在传统药物研究的经验交流, 在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁, 促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM 邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟, 组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍 (第一届编辑委员会由 49 位专家组成, 其中院士 10 名, 国外编委 19 名)。吸引国内外高质量的稿件, 提高期刊的学术质量; 坚持按照国际标准编排, 加强刊物规范化和标准化, 充分利用计算机、网络技术和英语, 加强与国际知名科技期刊的交流合作; 充分发挥中医药特色, 争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引 (SCI), 把 CHM 办成国际知名期刊之一。

欢迎广大作者踊跃投稿! 欢迎广大读者积极订阅!

Chinese Herbal Medicines 编辑部

天津编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编: 300193

E-mail: tjchm@126.com

Tel: 022-27474913

Fax: 022-23006821

Website: www.tjipr.com

北京编辑部

地址: 北京市海淀区马连洼北路 151 号

邮编: 100193

E-mail: bjchm@implad.ac.cn

Tel: 010-62818235

Fax: 010-62894462

Website: www.implad.ac.cn