

苯磺酸氨氯地平的合成

吴云珍, 吴宁革, 李文辉(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华 321016)

摘要: 目的 苯磺酸氨氯地平的合成。方法 通过吡咯衍生物和氨基巴豆酸甲酯和 2-氯苯甲醛进行 Hantzsch 反应获得高收率的氨氯地平。结果 反应总收率在 45% 以上。目标化合物结构经 $^1\text{H-NMR}$ 确证。结论 此工艺方法简便, 适合工业化生产。

关键词: 苯磺酸氨氯地平; 抗高血压; 二氢吡啶环; 合成

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)02-0140-02

Synthesis of Amlodipine Besylate

WU Yunzhen, WU Ningping, LI Wenhui(Zhejiang Jinhua Conba Bio-pharm Co., Ltd., Jinhua 321016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Synthesis of amlodipine besylate. **METHODS** A high yield of amlodipine can be obtained by performing a Hantzsch reaction of a pyrrole derivative with methyl aminocrotonate and 2-chlorobenzaldehyde. **RESULTS** The total yield was 45%. The structure of amlodipine was identified by $^1\text{H-NMR}$. **CONCLUSION** The process can be easily controlled and suitable for a scale production.

KEY WORDS: amlodipine besylate; antihypertensive; dihydropyridine; synthesis

苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate, **1**), 商品名为络活喜(norvase), 化学名为 2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-3-乙氧羰基-4-(2-氯苯基)-5-甲氧羰基-6-甲基-1, 4-二氢吡啶苯磺酸盐, 是由美国辉瑞公司开发的第 3 代二氢吡啶类钙拮抗剂, 主要用于高血压和心绞痛的治疗, 于 1990 年首先在英国上市。该药是美国 FDA 心肾顾问委员会一致推荐的用于治疗高血压的药物^[1]。因此, 研究该药的合成反应工艺, 寻求成本低廉、收率高、易于实现的工业化的合成路线具有重要意义。

目前国内常见的是以邻苯二甲酸酐和乙醇胺为起始原料, 总收率在 30% 左右, 收率低, 成本高, 俞陆军等^[2]对该路线进行了改进, 使总收率达到 31% 以上。本试验以 4-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)乙氧基]乙酰乙酸乙酯(**2**)、2-氯苯甲醛、3-氨基巴豆酸甲酯为原料构成二氢吡啶环, 再通过羟胺的作用很容易将吡咯基转化为胺, 而不影响相邻的酯保护基, 使脱保护的收率大幅提高, 总收率达 45% 以上。合成路线见图 1。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

YRT-3 熔点仪(天津大学精密仪器厂); Agilent 1100 Series 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);

ARX-500 型核磁共振仪(美国 Bruker 公司)。

1.2 试剂

2-氯苯甲醛(江苏常州港通化工, 批号: 080324); 3-氨基巴豆酸甲酯(上海海曲化工, 批号: 070927), 其他均为色谱级或分析纯试剂。

2 方法

2.1 2-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-乙氧甲基]-3-乙氧羰基-4-(2-氯苯基)-5-甲氧羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶的制备^[3]

将 **2**^[4] 550 g(2.06 mol)、2-氯苯甲醛 263 g(1.87 mol)、3-氨基巴豆酸甲酯 215 g(1.87 mol)和 4 500 mL 异丙醇加入反应瓶中, 搅拌, 油浴升温到回流并保持回流 20 h。反应结束, 减压浓缩去除溶剂得油状物约 1 250 g(通过柱层析纯化, 可得固体约 560 g, 收率 55.8%), 不经处理直接用于下步反应。

2.2 氨氯地平的制备

将上步的油状物 1 000 g[约 450 g(0.924 mol)纯化物]、盐酸羟胺 1 200 g(17.3 mol)、三乙胺 1 100 g(10.9 mol)、95%乙醇 4 000 mL 加入到反应瓶中, 升温到回流, 保持回流 4~5 h, 反应结束, 减压浓缩溶剂后加入水 4 000 mL, 降温到 0~5 °C, 滴加浓盐酸调 pH 1~2, 加入乙酸乙酯 500 mL 洗涤。分去有机层, 水层用 2 mol·L⁻¹氢氧化钠调 pH 8~9,

作者简介: 吴云珍, 女, 工程师 Tel: (0579)83437117 E-mail: wuyz@conbagroup.com

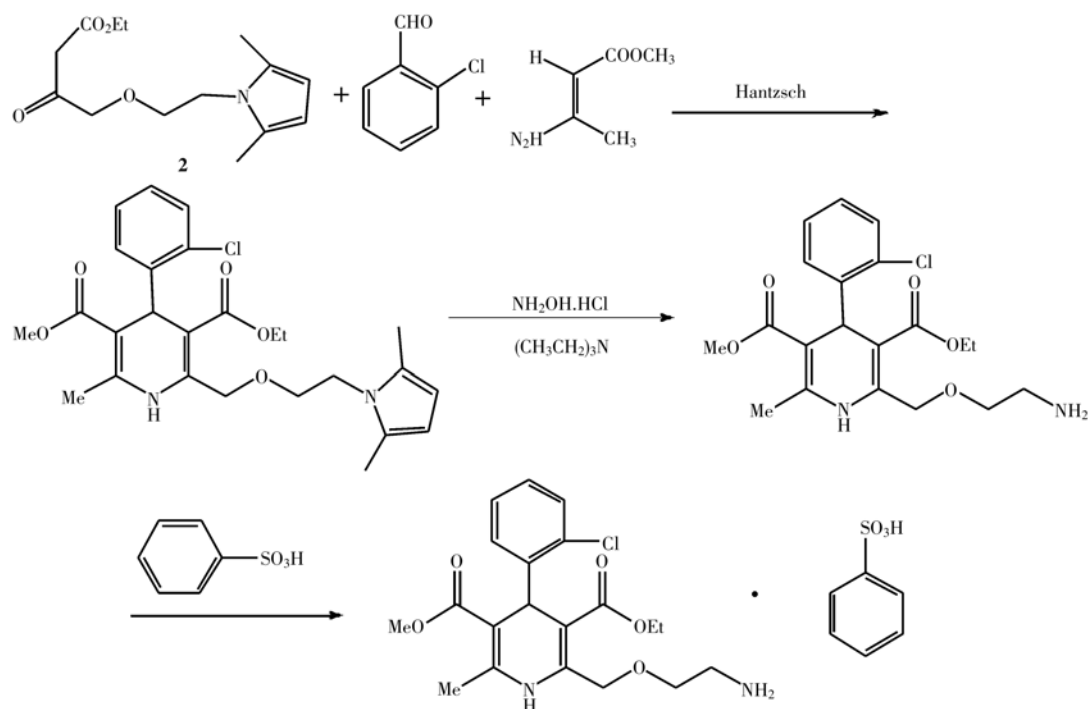


图1 氨氯地平苯磺酸盐的合成路线

Fig 1 Synthesis routes of amlodipine besylate

然后用 2 000 mL 乙酸乙酯分 2 次萃取水层，合并有机层，减压浓缩，残留物加入 3 000 mL 乙酸，搅拌析出晶体，过滤，得淡黄色固体，将固体用水 2 000 mL 搅拌溶解，用 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠调 pH 8~9，用乙酸乙酯提取 2 次，浓缩干，得氨氯地平 360 g，收率 95.3%。

2.3 苯磺酸氨氯地平的制备^[5]

将乙酸乙酯和无水乙醇以 5 : 1 混合，将 270 g(0.66 mol)氨氯地平溶解到 3 000 mL 上述的混合溶剂中，降温到 0~5 °C，搅拌下缓慢滴加 50 g(10.95 mol)苯磺酸溶解到 1 500 mL 的前述混合溶剂的溶液，滴加结束，继续搅拌 2 h。过滤，洗涤，干燥，得到 434 g，收率 86.8 % (熔点：200~201 °C)。

3 结果与讨论

目标产物苯磺酸氨氯地平经检测，熔点：200~201 °C，含量在 99.0%；氨氯地平的 $^1\text{H-NMR}$ 数据与文献[3]数据一致。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40(br s, 1H, NH), 7.02~7.37(n, 4H, ArH), 5.39(s, 1H), 4.75(dd, 2H), 4.02(q, 2H), 3.71(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.12(m, 2H), 2.70(br, 2H, NH), 2.36(s, 3H), 1.19(t, 3H)。

氨氯地平的合成关键步骤是二氢吡啶环的构建及胺基保护后进行的脱保护反应^[6]。目前国内常见的是以邻苯二甲酸酐和乙醇胺为起始原料，总

收率在 30%左右，收率低，成本高。本试验通过吡咯衍生物和氨基巴豆酸甲酯和 2-氯苯甲醛进行 Hantzsch 反应，Hantzsch 反应收率可以到达 55% 以上，并且用吡咯环来保护胺基，吡咯环即使在强碱条件下也较为稳定，而且通过羟胺的作用很容易将吡咯基转化为胺，而不影响相邻的酯基，从而获得目标产物氨氯地平。

4 结论

本合成路线反应条件易于实现，中间体不经过纯化直接获得氨氯地平，总收率在 45%(以 2 计算)以上，高收率，低成本，适宜工业化生产。

REFERENCES

- [1] GAO Z P. New calcium antagonist-amlodipine [J]. Guangdong Med(广东药学), 1999, 9(3): 53-54.
- [2] YU L J, HU X C, MO W M. Synthesis of amlodipine besylate [J]. Liaoning Chem Ind(辽宁化工), 2006, 35(2): 75-76.
- [3] MOON Y H, KIM N D, LEE K K, et al. Method for preparing amlodipine. US: 20020132834 A1 [P]. 2002-09-19.
- [4] BRUEKELMAN S P, LEACH S E, MEAKINS G D, et al. Protection of primary amines as N-substituted 2,5-dimethylpyrroles [J]. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1984: 2801-2807.
- [5] PAN X H, MAO H F. Amlodipine besylate preparation. China, 200610116589.7 [P]. 2006-9-27.
- [6] LIU H C, FENG Y Q. Synthesis of new anti-hypertensive drug of amlodipine [J]. Chem Ind Eng(化学工业与工程), 2006, 23(1): 88-92.

收稿日期：2010-04-01