

# 奥美沙坦酯的工艺改进

王鹏<sup>1,2</sup>, 曾苏<sup>1\*</sup> (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 台州 317016)

**摘要:** 目的 改进奥美沙坦酯的合成工艺。方法 以2-氰基-4'-甲基联苯(2)为起始原料, 经溴代反应, “一锅法”完成 *N*-烷基化和皂化-酯化反应, 再经氰基四氮唑化反应, 得到奥美沙坦酯(1)。结果 3步得到成品, 总收率46.5%(以2-氰基-4'-甲基联苯计)。结论 改进后的工艺非常实用, 适合工业化生产。

**关键词:** 奥美沙坦酯; 合成; 优化

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0889-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.013

## Improvement of Process for Olmesartan Medoxomil

WANG Peng<sup>1,2</sup>, ZENG Su<sup>1\*</sup> (1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317016, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To improve the synthesis process for olmesartan medoxomil. **METHODS** Olmesartan medoxomil(1) was synthesized using 2-cyano-4'-methylbiphenyl(2) as the starting material, via bromination, “one-pot” tandem *N*-alkylation/saponification-esterification sequence and tetrazolium reaction. **RESULTS** The total yield was 46.5% basing on the starting material 2-cyano-4'-methylbiphenyl over 3 steps. **CONCLUSION** The improved process is practical and suitable for industrial scaling-up.

**KEY WORDS:** olmesartan medoxomil; synthesis; optimization

奥美沙坦酯, 英文名 Olmesartan Medoxomil, 是由日本三共(Sankyo)公司研发的一种新型血管紧张素 II 的 I 型受体(AT1)拮抗剂, 2002 年 5 月以商品名 Benicar 在美国上市。本品是一种较理想的抗高血压药物, 在体内本品可水解形成活性酸结构, 通过阻止血管紧张素 II 与 AT1 受体结合, 使血管平滑肌放松, 从而降低血压。其突出特点是半衰期较长, 可以在 1 d 内有效控制血压。与其他血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物相比, 本品具有剂量小、起效快、降压作用更强且持久、不良反应发生率明显低等明显优点, 是沙坦类药物中总体疗效较好的品种<sup>[1-5]</sup>。

有关奥美沙坦酯的合成路线已有报道<sup>[1-8]</sup>。本实验在参考文献的基础上对现有工艺进行了改进: 使用双氧水和溴化氢水溶液氧化循环实现溴代反应<sup>[9]</sup>; 将皂化-酯化反应溶剂由高沸点、难回收的 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)替换成易回收的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), “一锅法”完成 *N*-烷基化和皂化-酯化反应。本合成路线仅为 3 步, 总收率 46.5%。整个工艺绿色环保, 简洁高效, 适于工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 合成路线

奥美沙坦酯的合成路线见图 1。

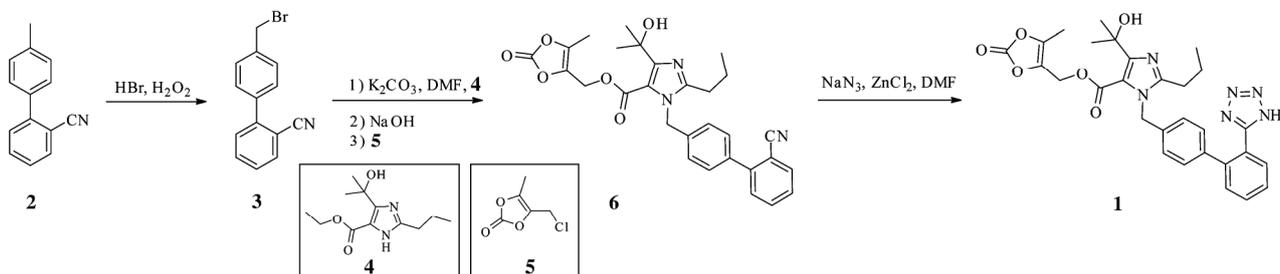


图 1 奥美沙坦酯的合成路线

Fig. 1 Process route of olmesartan medoxomil

作者简介: 王鹏, 男, 硕士生, 工程师 Tel: (0576)85589255  
教授 Tel: (0571)88208407 E-mail: zengsu@zju.edu.cn

E-mail: wangpeng@huahai pharm.com \*通信作者: 曾苏, 男, 博士,

## 1.2 仪器和试剂

YP1201N 型电子天平(上海精科实业有限公司); JB90-S 电动搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司); Heidolph 旋转蒸发仪(德国 Heidolph 公司); LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); MP50 熔点仪系统[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司]; Carlo Erba 1112 型微量元素分析仪(意大利 Carlo Erba 公司); Bruker-AV-400M 核磁共振仪(德国 Bruker 公司)。

使用试剂均为工业级。

## 1.3 实验步骤

**1.3.1 2-氰基-4'-溴甲基联苯(3)的制备** 取 2-氰基-4'-甲基联苯(2) 375 g (1.940 mol) 投入到 5 L 反应瓶中, 加入 2 000 mL 二氯甲烷和 500 g 48% 溴化氢水溶液。控温 28~32 °C 匀速滴加 300 g 50% 双氧水, 约 10 h 滴完。保温 39~43 °C 回流至 TLC 监测反应完全(反应时间约 15~20 h)。降温至 0 °C, 析晶 1 h, 抽滤, 少量清水洗涤滤饼, 干燥, 得 448 g 联苯溴化物(3), 为白色结晶, 收率 84.8%, 纯度 98.2% [HPLC: 色谱柱 Agilent XDB C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm, 流动相为乙腈-0.02 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾(50:50), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 230 nm, 柱温 30 °C]; mp 121~122 °C(文献<sup>[9]</sup>值: mp 120~122 °C)。

**1.3.2 1-[[2"-氰基-(1,1"-联苯基)-4-基]甲基]-4-(2-羟基丙-2-基)-2-丙基-1H-咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯(6)的制备** 向 5 L 反应瓶中依次加入 231 g (0.961 mol) 咪唑酯(4)、2 500 mL DMF 和 200 g (1.45 mol) 细粉碳酸钾, 室温搅拌 0.5 h。再加入 304 g (1.117 mol) 上步所制联苯溴化物(3), 室温搅拌至 TLC 监测咪唑酯(4) 完全消失(反应时间约 32~36 h)。

加入 53.8 g (1.34 mol) 固体氢氧化钠, 升温至 55 °C 保温搅拌至 TLC 监测皂化反应完全(反应时间约 6~8 h), 皂化结束时 pH 值仍>10。降温至 15 °C, 将 194 g (1.304 mol) 碳酸酯(5) 和 300 mL DMF 混合均匀, 滴加到上述反应瓶中, 约 1 h 滴完, 滴加过程中控制反应瓶内温度 15~20 °C。缓慢升温至 50 °C, 保温搅拌至 TLC 监测反应完全(反应时间约 4~6 h)。酯化反应结束时, pH 值应<8, 确认后进行操作。减压蒸干 DMF。加入二氯甲烷和清水各 2 000 mL, 萃取分层, 水层用 2 000 mL 二氯甲烷萃取 1 次。合并有机层, 减压

浓缩至干, 加入 3 000 mL 乙腈, 升温至 78 °C 回流 15 min。缓慢降温至 0 °C, 析晶 1 h, 抽滤, 少量预冷的乙腈洗涤滤饼, 干燥, 得 396 g 酯化物(6), 为白色固体, 收率 79.9%, 纯度 97.0% [HPLC: 色谱柱 Waters symmetry C<sub>8</sub> 柱(4.6 mm×100 mm, 3.5 μm, 流动相为乙腈-0.02 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾(40:60), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 220 nm, 柱温 30 °C]; m.p. 163~164 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=0.93(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.33(s, 6H), 1.69(sx, 2H), 2.08(s, 3H), 2.82(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.00(s, 2H), 5.44(s, 2H), 5.50(s, 1H), 7.31(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.33(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.78~7.95(m, 4H); <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=8.8, 13.5, 20.7, 28.2, 29.7, 48.0, 54.1, 69.4, 114.9, 116.2, 123.4, 125.3, 127.9, 129.2, 130.4, 130.5, 131.2, 132.8, 136.5, 138.3, 140.2, 141.0, 151.2, 151.8, 157.7, 160.8。C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(%): 计算值, C 67.56, H 5.67, N 8.15; 测得值: C 67.58, H 5.64, N 8.17。

**1.3.3 奥美沙坦酯(1)的制备** 取 100 g (0.194 mol) 上步所制酯化物(6) 投入到 1 L 反应瓶中, 加入 220 mL DMF、18.9 g (0.291 mol) 叠氮钠、18.9 g (0.139 mol) 无水氯化锌, 升温至 130 °C 保温搅拌至 TLC 监测反应完全(反应时间约 21~23 h)。降温至 80 °C, 减压蒸去 DMF。恢复至室温, 加入 500 mL 乙腈、200 mL 水和 20 g 次氯酸钠, 滴加稀硫酸调节水层 pH 至 4, 搅拌 0.5 h。降温至 10 °C, 析晶 1 h, 抽滤, 少量清水洗涤。

将上述滤饼投入到 1 L 反应瓶中, 加入 1 000 mL 乙腈和 40 mL 蒸馏水, 升温至 55 °C, 加入 8.8 g 活性炭, 搅拌 0.5 h, 热过滤。滤液滴加到 1 000 mL 蒸馏水中, 降温至 5 °C, 析晶 1 h, 抽滤, 少量预冷的乙腈洗涤滤饼, 干燥, 得 74 g 白色固体, 即为奥美沙坦酯(1), 收率 68.6%, 纯度 99.5% [HPLC: 色谱柱 Waters symmetry C<sub>8</sub> 柱(4.6 mm×100 mm, 3.5 μm, 流动相为乙腈-0.02 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾(40:60), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长 220 nm, 柱温 30 °C]; m.p. 181~182 °C(文献<sup>[2]</sup>值: m.p. 180~182 °C)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=0.89(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.49(s, 6H), 1.61(sx, 2H), 2.09(s, 3H), 2.62(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 5.24(s, 1H), 5.44(s, 2H), 6.87(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.05(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54~7.70(m, 4H), 12.13(s, 计算值 1H);

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>(%): 计算值 C 62.36, H 5.41, N 15.05; 测得值 C 62.37, H 5.43, N 15.09。

## 2 结果与讨论

与以前的合成方法相比, 本实验在以下几点做了改进: ①使用溴化氢代替剧毒、易挥发的溴素作为溴源, 更为安全环保; ②通过合理安排反应步骤, 避免了分子量较大的保护基“三苯基甲基(-CPh<sub>3</sub>)”的使用, 体现了原子经济性; ③“一锅法”实现了 *N*-烷基化和皂化-酯化反应, 操作大大简化; ④四氮唑化反应, 使用固体氯化锌代替传统的液体三丁基氯化锡作为路易斯酸, 挥发性减少, 易于操作; ⑤整个工艺只用到 DMF、二氯甲烷、乙腈 3 种有机溶剂, 工业化时可减少分析、仓储费用, 降低生产成本。

本合成工艺路线简短, 操作简便, 绿色环保, 成本较低, 收率高, 适合奥美沙坦酯的工业化生产。

## REFERENCES

- [1] 张海波, 陈国俊, 孟霆. 奥美沙坦酯合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(1): 867-869.

- [2] YANAGISAWA H, AMEMIYA Y, KANAZAKI T, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure-activity relationships of imidazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(1): 323-338.
- [3] JEONG-SOO C, MOHAMMED I E-G, CHANG-HYUN O, et al. Design, synthesis, bioconversion, and pharmacokinetics evaluation of new ester prodrugs of olmesartan [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(9): 3564-3569.
- [4] ZUPANCIC S, PECAVAR A, VRBINC M, et al. Process for the preparation of olmesartan medoxomil: US, 7943779B2 [P]. 2011-05-17.
- [5] 何其林, 耿玉先. 一种奥美沙坦酯的制备方法: China, 1680335 [P]. 2005-10-12.
- [6] WU T Z, LIU X H. A novel synthesis of olmesartan medoxomil and examination of its related impurities [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2006, 41(6): 537-543.
- [7] VEVERKA M, PUTALA M, BRATH H, et al. Process for the preparation of sartan derivatives and intermediates useful in such process [P]. US: 7868180B2, 2011-01-11.
- [8] HAN W W, WU J L. Summary of synthesis methods of olmesartan medoxomil and key intermediates [J]. *Chem Reagent(化学试剂)*, 2013, 35(8): 711-716.
- [9] ALDO S, RENATO C. Process for the preparation of 4-bromomethyl diphenyl compounds: US, 611114A [P]. 2000-08-29.

收稿日期: 2015-12-26

# 多指标综合评分法优化痹痛消巴布膏提取工艺

詹强<sup>1</sup>, 陈红梅<sup>1</sup>, 俞忠明<sup>2</sup>, 王娜妮<sup>2</sup> (1. 杭州市中医院, 杭州 310007; 2. 浙江省中医药研究院, 杭州 310007)

**摘要:** 目的 优选痹痛消巴布膏的提取工艺。方法 以挥发油提取率为指标, 采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交法优化挥发油提取工艺; 分别以丹酚酸 B、阿魏酸, 干浸膏得率为指标, 采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交法优化药材水提取与醇提取工艺。结果 最佳挥发油提取工艺为药材剪碎成颗粒加 10 倍量水提取 3 h; 最佳水提取工艺为提取 2 次, 每次加水量 15 倍, 每次提取时间为 3 h; 最佳醇提取工艺为乙醇回流法, 提取 3 次, 每次 65% 乙醇倍数为 20 倍, 每次提取时间为 2.5 h。结论 采用多指标综合评分法优选的痹痛消巴布膏提取工艺合理、可行。

**关键词:** 痹痛消巴布剂; 正交设计; 丹酚酸 B; 阿魏酸

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)07-0891-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.014

## Optimization for Extraction Technology of Bitongxiao Cataplasms by Multicriteria Comprehensive Assessment

ZHAN Qiang<sup>1</sup>, CHEN Hongmei<sup>1</sup>, YU Zhongming<sup>2</sup>, WANG Nani<sup>2</sup> (1. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 2. Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To optimize the extraction conditions of Bitongxiao Cataplasms. **METHODS** Orthogonal design

基金项目: 浙江省经贸委中药现代化专项

作者简介: 詹强, 男, 硕士, 主任中医师

Tel: (0571)85827931

E-mail: zqtow@163.com