

- [12] Golderg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan compared with atenolo, felodipine and angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens*, 1995, 13(suppl 1): 77.
- [13] 肖婉琴, 张静. 氯沙坦和替米沙坦对 X 综合征大鼠血糖、血脂的影响. *南华大学学报·医学版*, 2007, 35(3): 321~325.
- [14] 陈宏, 杨婧. 科素亚改善高血压病人胰岛素抵抗作用及其降压效果的影响. *医学临床研究*, 2006, 23(12): 2002~2003.

- [15] 郑斌, 高丽莉, 党瑜华. 氯沙坦对不同危险层高血压病患者血浆胰岛素水平的影响. *解放军保健医学杂志*, 2000, 2(4): 26~27.
- [16] 刘利. 血管紧张素转化酶抑制剂对冠心病危险因素的影响. *医师进修杂志*, 1999, 22(1): 56~57.
- [17] 沈丽新, 袁晓晨. 特拉唑嗪对高血压患者糖脂代谢的影响. *南通医学院学报*, 2002, 22(24): 451.

## • 药物研究 •

# 氨氯地平的合成路线评述

朱健坤<sup>1,2</sup>, 方浩<sup>1</sup>

(1. 山东大学药学院, 山东 济南 250012; 2. 鲁南制药集团新时代药业有限公司, 山东 临沂 273400)

**摘要:**本文着重介绍了高效心血管药物氨氯地平的合成方法, 并对不同的合成方法以及市场价值进行了评述。

**关键词:**氨氯地平 钙离子拮抗剂 抗高血压药

**中图分类号:** TQ463<sup>+</sup>. 27 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-7738(2009)10-0618-03

## Reviews on synthetic routes of amlodipine

ZHU Jian-kun<sup>1,2</sup>, FANG Hao<sup>1</sup>

(School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012; 2. Lunan Xinshidai Pharmaceutical Limited Company, Linyi 273400)

**ABSTRACT:** This paper summarized the different synthetic routes of amlodipine and reviewed the market value of each routes.

**KEY WORDS:** Amlodipine; calcium channel blockers; antihypertensive

氨氯地平(amlodipine), 商品名为络活喜(Norvase), 化学名为 3-乙基-5-甲基-2-(2-氨基乙氧基甲基)-4-(2-氯苯基)-6-甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸酯(图 1), 是美国辉瑞公司 20 世纪 90 年代开发的二氢吡啶类钙离子拮抗剂(注册的专利 2007 年到期), 主要用于高血压和心绞痛的治疗, 作为治疗高血压病的首选药物, 销售额居世界心血管类药物首位。目前, 我国医药总产值约为 1500 多亿元人民币, 其中心脑血管药物(主要是抗高血压药)约占 20%, 即抗高血压药物约有 200 亿元人民币的市场空间。因此, 开发该药物将有广阔的国内外市场潜力<sup>[1~4]</sup>。本文对氨氯地平的合成进行了归纳总结(图 2)。

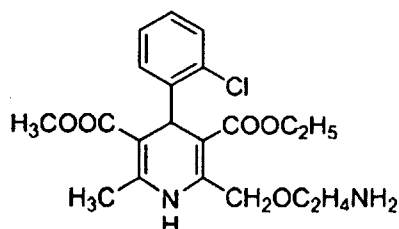


图 1 氨氯地平结构式

## 1 合成方法简介

在氨氯地平的合成过程中, 关键步骤是二氢吡啶环的成环反应。目前的合成工艺中主要通过 Hantzsch 反应或 Michael 反应实现。

**1.1 通过 Hantzsch 反应成环** 该反应分为两个过程, 邻氯苯甲醛的醛基首先与  $\beta$ -二羰基化合物反应, 脱水生成双键得到缩合产物。氨基巴豆酸甲酯的活泼氢与缩合产物双键进行加成反应, 随后氨基再与羰基进一步脱水, 环合生成二氢吡啶环化合物。最后进行水解或还原反应将保护基脱去得到目标产物氨氯地平。根据侧链伯胺保护基的不同, 有以下几条合成路线(如图 2)。

**路线 1 特点:**以叠氮基作为氨基的潜在官能团, 最后通过还原生成氨基, 但叠氮化合物性质不稳定且有爆炸危险而不适合于大规模生产, 环合收率也较低, 该路线的总收率 19%<sup>[5]</sup>。

**路线 2 特点:**以邻苯二甲酰基作为氨基保护基, 该法保护基原料易得, 三元环合生成二氢吡啶环。易操作, 产品成本, 反应收率较低, 该路线的总收率 25%<sup>[6]</sup>。

**路线 3 特点:**以二苄基作为氨基保护基, 三元环合后, 需通过两步还原氢化才可脱去保护的苄基。该路线加氢还原需昂贵催化剂, 成本高。总收率接近 10%, 比前两种方法还低<sup>[7]</sup>。

**路线 4 特点:**以三苯甲基作为氨基保护基, 环合后, 以苯

磺酸处理,脱保护和成盐一步完成,这是本路线的优点,但由于保护基团太大,总收率只有7%,无生产价值。该路线易操作,但收率低,成本高<sup>[8]</sup>。

路线5特点:该法也是目前文献中环合收率较高的一种,收率为53%。但是制备原料操作步骤较多,产品需用柱色谱进行分离操作难度大。在目前技术条件下,工业化成本

较高<sup>[9]</sup>。

1.2 通过 Michael 反应成环 该方法与 Hantzsch 反应方法相比,特点在于反应过程中,中间体生成后,都以固体的形式从反应体系中析出,从而省去了提纯步骤,可以直接获得高纯度产品。该路线收率较高且操作简单,是一条易于工业化的合成路线。

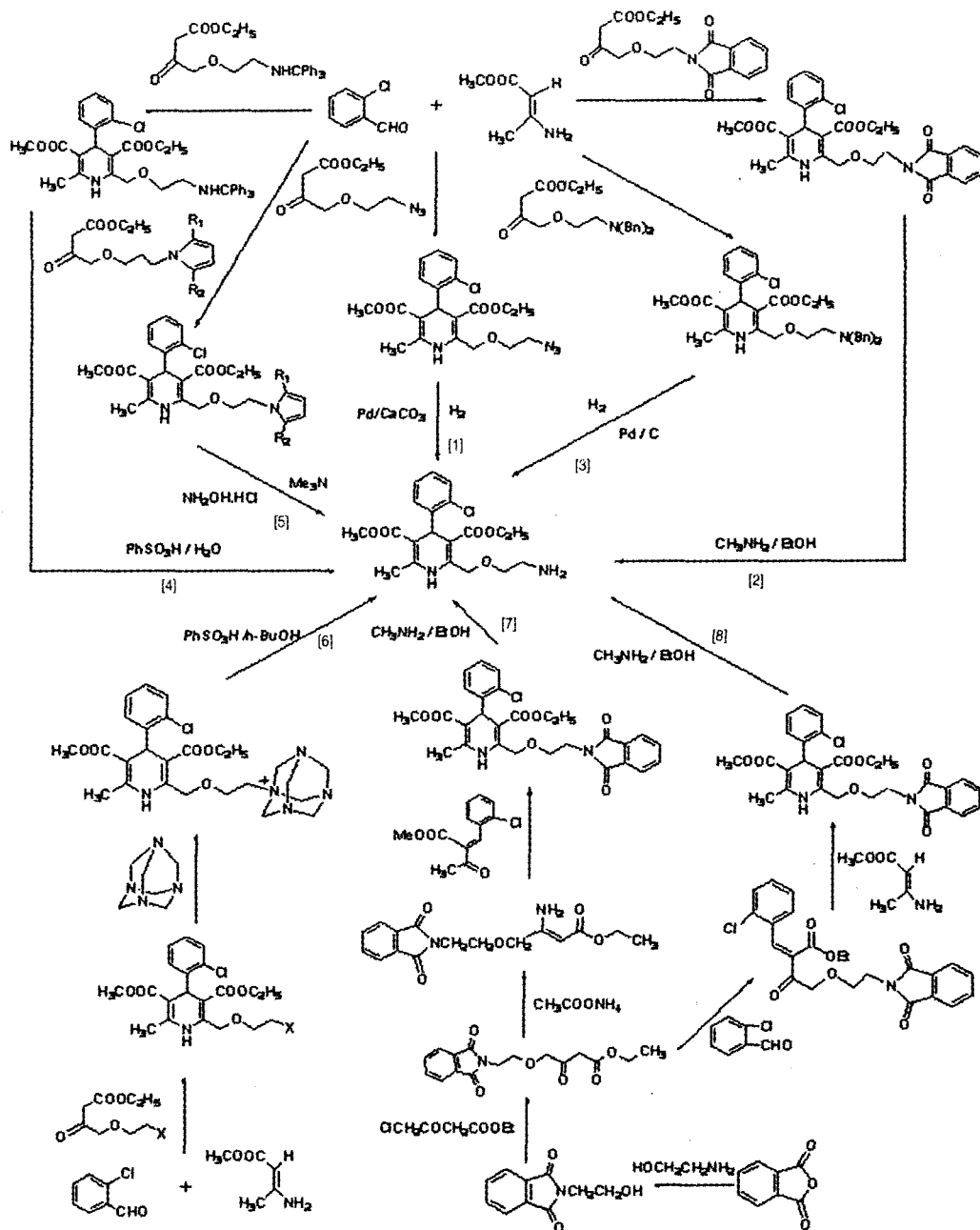


图2 氨氯地平合成路线图

路线6特点:形成主体环结构分两步进行,本路线以乌洛托品作为潜在氨基,最后脱保护一步完成。该路线步骤多,反应时间长,收率低,才22%,导致成本较高<sup>[10]</sup>。

路线7特点:侧链氨基保护基仍用邻苯二甲酰亚胺。我们在实验中发现,醚化物和氨化试剂乙酸铵作缩合反应,数据不易重复,产品外观较差。总体上采用部分会聚式合成,总收率未明确报道<sup>[11]</sup>。

路线8特点:以邻苯二甲酸酐作为氨基保护基,与第2种方法起始原料相同,采取直线式合成,路线较长,缩合与环合步骤,总收率可达43.6%<sup>[12]</sup>。

通过综合比较,笔者认为路线8更适合工业化生产。

#### 参考文献

- [1]王向前. 氨氯地平合成工艺研究. 郑州大学, 2006.
- [2]刘鹤超, 冯亚青. 新一代心血管药物氨氯地平的合成. 天津大

学, 2006.

- [3] 石卫兵, 赖宜生, 张奕华. 苯磺酸氨氯地平的合成研究. 中国药物化学杂志, 2006, 3(16): 161~164.
- [4] 俞陆军, 胡仙超. 莫卫民苯磺酸氨氯地平的合成. 辽宁化工杂志, 2006, 2(35): 75~76.
- [5] Baek U Hyeon, Kim Hyeong Geun, Kim Ji Han, et al. Method for preparation amlodipine besylate. KR:00217240, 1999-06-03.
- [6] Arun Kumar Purohit, Brahmader Chilu Desai, Balasaheb Dashrath Shete. Process for the preparation of anti-ischemic and anti-hypertensive drug amlodipine besylate. US: 2004044218A1, 2004-03-04.
- [7] Jeriha Alenka, Copar Anton Dr, Furlan Borut. A process for the preparation of amlodipine benzensulphonate. EP: 0599220A1, 1994-06-01.
- [8] Campbell Simon Fraser, Cross Peter Edward, Stubbs John Ken-

drick. Dihydropyridine anti-ischaemic and antihypertensive agents, processes for their production, and pharmaceutical compositions containing them. EP: 0089167, 1983-09-21.

- [9] Young-ho, Nam-du kim, Kyung-ik Lee, et al. Method for preparing amlodipine. US: 2002132834A1, 2002-09-19.
- [10] Vereczkey Gyöeri Donath, Blasko G Abor, Simig Gyula, et al. Process for the preparation of a dihydropyridine derivative. US: 6046337A1, 2000-04-04.
- [11] Purohit Arun Kumar, Desai Brahmader Chilu, Shete Balasaheb Dashrath et al. Process for the preparation of anti-ischemic and anti-hypertensive drug amlodipine besylate. U. S. Pat, Appl, Publ, 2004.
- [12] Laura Coppi, Yolanda Gasanz Guillen, Julio Camillon pardo. Intermediate for the Synthesis of Amlodipine, A process for the preparation there and corresponding use. US2002/0068831, Jun. 6, 2002.

## 醋氯芬酸的合成

吴修昆, 丁德平, 聂丽云, 蒋建华, 刘云峰

(江苏吉贝尔药业有限公司, 江苏 镇江 212009)

**摘要:**目的 确定一种新的醋氯芬酸合成工艺。方法 以双氯芬酸钠、溴乙酸叔丁酯为原料, 在丙酸液中以无水三氯化铝为催化剂制得醋氯芬酸粗品, 粗品用丙酮重结晶制得醋氯芬酸。结果 质量符合国家食品药品监督管理局标准 YBH11202004。结论 本工艺收率较高且稳定, 产品质量符合法定标准, 易工业化生产。

**关键词:**醋氯芬酸 合成 双氯芬酸钠 丙酸

中图分类号: TQ463<sup>+</sup>.4 文献标识码: A 文章编号: 1672-7738(2009)10-0620-02

## Synthesis of aceclofenac

WU Xiu-gen, DING De-ping, NIE Li-yun, JIANG Jian-hua, LIU Yun-feng

(Jiangsu Jibeier Pharmaceutical Limited Company, Zhenjiang 212009)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish a new synthetic route of aceclofenac. **METHODS** Aceclofenac was prepared from sodium dichlorophenolate and tert-Butyl bromoacetate, catalyzed by aluminum chloride in propionic acid, then recrystallized with acetone. **RESULTS** The product quality came up to the state food and drug administration YBH11202004. **CONCLUSION** This route was stable and had a high yield, the product met with the legal standard and easily to industrial production.

**KEY WORDS:** Aceclofenac; synthesis; sodium dichlorophenolate; propionic acid

醋氯芬酸(1), 英文通用名为 aceclofenac, 化学名称为 2-(2,6-二氯苯胺基)苯乙酰氧基乙酸, 是由西班牙 Almirall-Prodesfarma 制药公司研发, 1992 年在西班牙首次上市, 1998 年收入欧洲和英国药典。本品是口服强效非甾体抗炎药, 适用于治疗各种风湿性关节炎、类风湿性关节炎, 也适用于各种疾病引起的疼痛和发热, 是治疗急慢性疼痛、抗炎的安全可靠药物<sup>[1~3]</sup>。

醋氯芬酸的合成路线报道较多<sup>[4~7]</sup>, 本文在结合文献报道方法的基础上, 选用新的合成工艺, 双氯芬酸叔丁酯合成选用双氯芬酸钠和溴乙酸叔丁酯在丙酮溶液中反应制得, 避免了工艺路线以双氯芬酸和溴乙酸叔丁酯在三乙胺溶液中反应, 减少了原料三乙胺, 使工艺路线节约成本且更加环保。脱叔丁基的反应, 本文以丙酸在无水三氯化铝催化下实现,

避免了甲酸或乙酸加无水三氯化铝催化的脱叔丁基时过于强烈而产生较多杂质, 同时, 用丙酸在无水三氯化铝催化下脱叔丁基, 反应条件易于控制, 反应温和且彻底, 产生的副反应少, 粗品质量较好, 粗品用丙酮重结晶, 得产品符合国家法定标准要求, 工艺稳定, 收率较高, 易工业化生产。

醋氯芬酸的合成路线:

