

乐卡地平合成路线图解

伍小云

(南方医科大学药学院药物化学系, 广东广州 510515)

[摘要] 本文综述了第三代1,4-二氢吡啶类钙拮抗剂乐卡地平的合成路线, 主要分为 Hantzsch 法和酯化法, 该两种方法各有优势, 在生产中可以根据实际情况选择适合的合成路线。

[关键词] 乐卡地平; 合成路线; 图解

[中图分类号] R914

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2009)01(a)-005-02

Graphical synthetic routes of Lercanidipine

WU Xiao-yun

(School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] Graphical synthetic routes of the third generation 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist Lercanidipine are reviewed in this article, mainly including Hantzsch method and esterification method. They have different merits and can be chosen according to the actual condition.

[Key words] Lercanidipine; Synthetic routes; Graphics

乐卡地平(lercanidipine, 1), 化学名为 2,6-二甲基 4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸-3-[1,1,N-三甲基-N-(3,3-二苯丙基)-2-氨基乙酯]5-甲酯盐酸盐, 商品名为再宁平。由意大利 Recordati 公司开发的第三代二氢吡啶类钙拮抗剂, 主要用于高血压的治疗, 1997 年在荷兰首次上市。乐卡地平通过阻滞血管平滑肌细胞膜 L-型钙通道的钙离子内流, 扩张外周血管而降低血压, 与其他药

物相比, 具有降压作用持久、选择性高以及不良反应发生率较低等优点^[1-3]。

1 合成路线分析

1,4-二氢吡啶化合物的合成主要有 Hantzsch 法和酯化法两种, Hantzsch 法是最常用的方法, 酯化法以 Hantzsch 法为基础^[4-5]。乐卡地平因其结构中含有复杂的侧链, 合成路线的研究较多。现将其合成路线归纳如图 1。

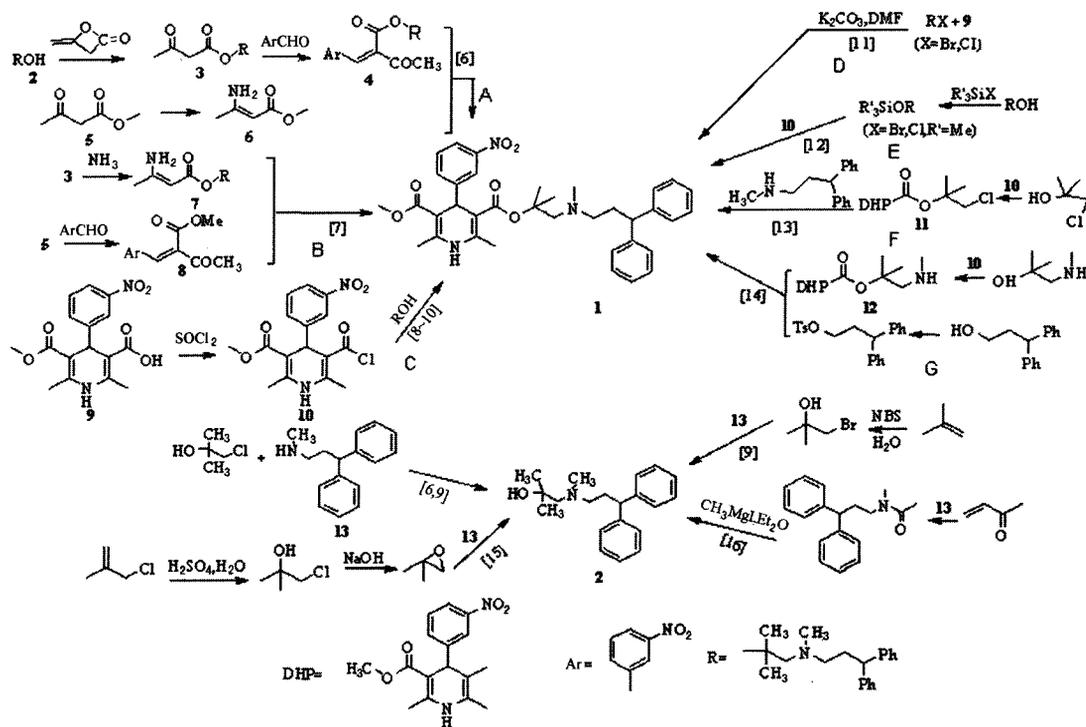


图 1 乐卡地平的合成路线

[基金项目] 广东省卫生厅医学科学技术研究基金(B2007112)

[作者简介] 伍小云(1979-),女,讲师,博士,研究方向:药物化学、有机化学。

1.1 Hantzsch 法

路线 A、B 是 Hantzsch 法, A 路线以侧链醇 2 为起始原料, 用双乙烯酮进行乙酰化反应合成乙酰乙酸酯 3, 3 与间硝基苯甲醛进行缩合反应, 缩合的产物 4 与乙酰乙酸甲酯的氯化产物氨基巴豆酸甲酯 6 环合合成目标化合物 1; B 路线与 A 路线类似, 将乙酰乙酸酯 3 进行氯化得到 7, 乙酰乙酸甲酯与间硝基苯甲醛缩合成 8, 7 与 8 进行环合合成 1。该方法操作简单, 但是其中关键中间体乙酰乙酸酯 3 的合成需要采用双乙烯酮, 双乙烯酮具有反应活性高的优点, 但是易聚合引起爆炸, 不易运输, 给工业生产带来不便。

1.2 酯化法

路线 C-E 是酯化法, 路线 C 采用关键中间体二氢吡啶羧酸 9 (DHP-COOH) 在二氯亚砷存在下得到酰氯 DHP-COCl, 然后与侧链醇 2 (ROH) 合成目标化合物, 路线 D 采用 DHP-COOH 与 RX 反应合成目标化合物, 这两条路线是经典的酯化反应, 操作简单, 但是收率不理想。对此反应进行改进, 将 2 与三甲基氯硅烷反应得到硅醚化物 ROSiMe_3 , 然后与 9 缩合得到乐卡地平, 反应时间缩短而且收率提高。对于路线 C-E, 其中中间体 9 已有成熟的生产工艺, 因此 2 的合成是关键, 可以采用 N-甲基-3,3-二苯基丙胺与 1-氯-2-甲基-2-丙醇(或 1-溴-2-甲基-2-丙醇)反应进行合成。因为侧链醇 2 的结构复杂, 路线 F、G 对路线进行了改进, 在合成二氢吡啶母核的基础上对侧链进行修饰合成了乐卡地平。路线 C~G 是基于 Hantzsch 法的酯化法, 中间体 9 已有成熟的工艺, 避免了使用双乙烯酮, 有利于工业生产。

2 讨论

乐卡地平因为结构比较复杂, 对其合成路线的研究比较多, 本文对乐卡地平合成路线进行了归纳总结, 主要分为 Hantzsch 法和酯化法两种, 这两种方法各有优势, 在生产中可以根据实际情况选择适合的合成路线。

[参考文献]

[1] Corsini A, Bonfatti M, Quarato P, *et al.* Effect of the new calcium anta-

- gonist Lercanidipine and its enantiomers on the migration and proliferation of arterial myocytes[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 28(5): 687-694.
- [2] Mecllellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension[J]. *Drugs*, 2000, 60(5): 1123-1140.
- [3] 孙忠实, 朱珠. 乐卡地平[J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(7): 545-546.
- [4] 陈新. 二氢吡啶类钙拮抗剂的合成工艺研究[J]. *药学进展*, 1990, 14(4): 145-149.
- [5] 鲍春和, 陈子明, 袁凤燕. 尼卡地平及二氢吡啶类钙拮抗剂合成方法概述[J]. *中国药学杂志*, 1992, 27(2): 75-77.
- [6] Nardi D, Leonardi A, Graziani G, *et al.* N-(3,3-Diphenylpropyl) aminoethyl esters of 1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylic acid, compositions and use[P]. US: 4705797. 1987-10-10.
- [7] Kansara R, Patel N, Rehani R, *et al.* A process for the preparation of 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid derivative[P]. WO: 2005107374. 2005-11-17.
- [8] Leonardi A, Motta G. A process for the preparation of Lercanidipine hydrochloride[P]. WO: 9635668. 1996-11-14.
- [9] 廖国平, 高瑞昶, 张广明, 等. 盐酸乐卡地平的合成[J]. *精细化工*, 2005, 22(12): 950-951.
- [10] 马红梅, 徐仲玉, 徐维盛, 等. 盐酸乐卡地平的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(1): 3-5.
- [11] Shrinivas Rao AVV. Novel Process For The Preparation of Lercanidipine[P]. WO: 2007054969. 2007-05-18.
- [12] Reddy P, Reddy R, Reddy M. A novel process for the preparation of Lercanidipine[P]. WO: 200634606. 2006-12-21.
- [13] Tomer Z. Intermediates for the preparation of Lercanidipine[P]. EP: 1824824. 2007-08-29.
- [14] Adam B, Gyogyo O. Process For Producing Lercanidipine[P]. EP: 1860102. 2007-11-28.
- [15] 王绍杰, 周伟锋, 李亚文, 等. 2-N-二甲基-N-(3,3-二苯基丙基)-1-氨基-2-丙醇的合成[J]. *中国药物化学杂志*, 2004, 14(1): 30-32.
- [16] Leonardi A, Motta G, Pennini R, *et al.* Asymmetric N-(3,3-diphenylpropyl)- aminoalkyl esters of 4-aryl-2,6-dimethyl-1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acids with antihypertensive activity[J]. *Eur J Med Chem*, 1998, 33(5): 399-420.

(收稿日期: 2008-09-12)

本刊研究进展栏目介绍

要求在作者查阅文献的基础上, 综合介绍、分析、评述该学科领域国内外的研究新成果、发展新趋势, 并表明自己的观点, 作出学科发展的预测, 提出建设性意见和建议。选题新颖, 说理透彻, 层次清晰, 语言流畅, 具有综合性、先进性、评述性的特点。要求至少 15 条参考文献, 1/3 以上为外文参考文献, 3 年内的参考文献占 70% 以上。

来稿请寄: 北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601《中国医药导报》杂志社
邮政编码: 100025

电 话: 010-59679061

传 真: 010-59679056

E-mail: yyzx99@163.com