阿齐沙坦合成的新工艺

彭文毫
（广东省湛江卫生学校，广东湛江 524037）

摘要：以 1-[(2'- 氰基 -[1,1'- 联苯]-4- 基）甲基]-2- 乙氧基 -1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑 -7- 羧酸甲酯为原料，在高压釜中与碳酸铵于 90 ～ 105 ℃反应得到阿齐沙坦甲酯，再经氢氧化钠溶液水解及甲醇重结晶得到抗高血压药阿齐沙坦，总收率为 69.3%，纯度 99.5%。

关键词：阿齐沙坦；抗高血压药；血管紧张素Ⅱ受体拮抗药；合成
中图分类号：R972+.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)06-0840-02
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.010

New Synthetic Process of Azilsartan

PENG Wenhao
(*Zhanjiang Health School of Guangdong, Zhanjiang 524037*)

ABSTRACT: Azilsartan methyl ester was synthesized from methyl 1-[(2'-cyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl]-2-ethoxy-1*H*-benzo[*d*]imidazole-7-carboxylate in autoclave with ammonium carbonate at 90 – 105 ℃, then hydrolyzed with sodium hydroxide solution and recrystallized with methanol to obtain azilsartan, an antihypertensive drug. The overall yield was 69.3% and the purity was 99.5%.

Key Words: azilsartan; antihypertensive drug; angiotensin Ⅱ receptor antagonist; synthesis

阿齐沙坦（azilsartan，**1**），化学名为 2- 乙氧基 -1-[[2'-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）-[1,1'- 联苯]-4- 基] 甲基] 苯并 [*d*] 咪唑 -7- 羧酸，由日本武田制药研发，于 2011 年 2 月获得美国 FDA 批准上市，商品名为 Edabi[1]。**1** 是血管紧张素Ⅱ受体拮抗药类降压药，不仅可拮抗血管紧张素Ⅱ的 1 型受体，还能通过多种机制降低心血管疾病及糖尿病的风险，疗效较好，不良反应发生率较低，依从性较好，可单独使用或与其他降血压药一起用于治疗高血压及其并发症，系欧美临床一线治疗药物[2]。目前国内尚无 **1** 的生产和销售，因此开发一条易于工业化生产的工艺具有较大的市场价值。

1 的主要合成路线见图 1（实线）。以 1-[(2'- 氰基 -[1,1'- 联苯]-4- 基）甲基]-2- 乙氧基 -1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑 -7- 羧酸甲酯（**2**）为起始物，与羟胺或者羟胺盐酸盐、羟胺硫酸盐等在高温下缩合得到 2- 乙氧基 -1-[[2'-(*N*'- 羟基氨基甲酰亚氨基)-[1,1'- 联苯]-4- 基] 甲基]-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑 -7- 羧酸甲酯（**3**），**3** 与羰基二咪唑或氯甲酸酯等反应引入羰基后闭环得到阿齐沙坦甲酯（**4**），**4** 最后水解得到目标产物 **1**，总收率为 40%～ 55%，生产中使用的羟胺在高温下存在爆炸风险[3—6]。

本研究对上述路线进行优化（图 1 虚线）。用 **2** 在高压釜中以二甲基亚砜为溶剂，与碳酸铵发生闭环反应直接制得 **4**，并优化了底物配比、溶剂类别、温度和压力。产物 **4** 不经纯化直接经氢氧化钠溶液水解，所得 **1** 粗品经甲醇重结晶纯化即可得到纯度 99.5%以上的 **1**，总收率为 69.3%。本工艺原子经济性好，物料廉价易得、操作简单，便于工业化生产放大。

收稿日期：2021-09-10
作者简介：彭文毫（1982—），女，硕士，从事有机合成的研究。
E-mail：wenhao24@163.com

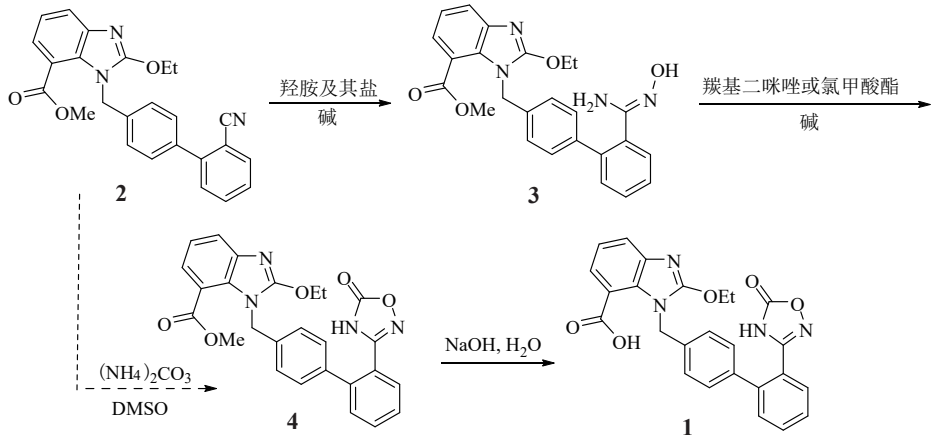


图 1　1 的合成路线（实线为文献路线，虚线为本研究路线）

Fig.1　Synthesis Routes of **1** (The solid line represents the literature route, the dashed line represents the reported route.)

实验部分

阿齐沙坦甲酯（4）

向 5 L 高压釜中加入二甲基亚砜（2 kg）、碳酸铵（240 g，3.0 mol）和 **2**（纯度 99.3%，江西同和药业有限公司，205.5 g，0.5 mol），体系用氮气置换 3 次，升温至 90 ～ 105 ℃反应 4 ～ 6 h，TLC（展开剂：乙酸乙酯：正己烷 =1 ∶ 5）跟踪反应。反应完毕冷却至 20 ～ 30 ℃，排空高压釜内生成的氨气以及未消耗的二氧化碳，转移到 10 L 玻璃釜中，控温于 10 ～ 20 ℃滴加冰水混合物（6 kg），析出大量白色固体。滴毕在 20 ～ 25 ℃搅拌 2 h，过滤，所得 **4** 湿品直接用于下步反应。LC-MS（*m*/*z*）：471.50［M+H］$^+$。

阿齐沙坦（1）

向 3 L 三口瓶中加入纯化水（1.5 kg）、氢氧化钠固体（60 g，1.5 mol）和如上所得 **4** 湿品，升温到 30 ～ 40 ℃反应 2 ～ 3 h，TLC（展开剂：乙酸乙酯：正己烷 =1 ∶ 3）跟踪反应。反应完毕后控温于 5 ～ 15 ℃，滴加 6 mol/L 盐酸调至 pH 2 ～ 3，期间当 pH 5 时开始析出大量白色固体。pH 2 ～ 3、10 ～ 15 ℃搅拌 1 h，过滤，滤饼用甲醇（2 kg）重结晶，于 45 ℃减压干燥 8 h，得白色固体 **1**（158.2 g，以 **2** 计收率 69.3%），mp 210 ～ 211 ℃（文献[4]：210 ～ 211 ℃）。纯度 99.5%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Zorbax SB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5.0 μm），流动相 A 为 0.1%磷酸溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0 min，A 80%；0.1—12 min，A 10%；12.1—14 min，A 10%；14.1—19.9 min，A 80%；20 min，A 80%）；柱温 25 ℃；流速 1.0 ml/min］。^{1}H NMR（DMSO-d_6，400 MHz）δ: 13.11（br s, 1H），12.18（br s, 1H），7.64 ～ 7.68（m, 3H），7.47 ～ 7.56（m, 3H），7.19 ～ 7.25（m, 3H），7.06（d, *J*=7.8 Hz, 1H），5.68（s, 2H），4.59（q, *J*=8.0 Hz, 2H），1.39（t, *J*=8.0 Hz, 3H）；LC-MS（*m*/*z*）：457.50［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 武田药品工业株式会社．苯并咪唑衍生物及其作为ATI受体拮抗剂的用途: 中国, 101381366A［P］．2009-03-11.

［2］ IWAI M, CHEN R, IMURA Y, *et al*．TAK-536, A new ATI receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation［J］．*Am J Hypertens*, 2007, **20**(5): 579-586.

［3］ NAKA T, INADA Y．Benzimidazole derivatives, their production and use: EP, 0425921［P］．1991-05-08.

［4］ RÁDL S, ČERNÝ J, STACH J, *et al*．Improved process for azilsartan medoxomil: a new angiotensin receptor blocker［J］．*Org Process Rev Dev*, 2013, **17**(1): 77-86.

［5］ 张树文, 徐　伟, 杨　彬, 等．阿齐沙坦的合成[J]．化工中间体, 2014, (4): 39-41.

［6］ GARAGA S, MISRA N C, REDDY R, *et al*．Commercial synthesis of azilsartan kamedoxomil: an angiotensin Ⅱ receptor blocker［J］．*Org Process Rev Dev*, 2015, **19**(4): 514-519.