研究论文

氯沙坦的连续流合成工艺研究

高　锋[1]，戴佳炜[1]，王俊峰[2]，夏春年[1]*
（1. 浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014；2. 浙江聚贤医药科技有限公司，浙江台州 317016）

摘要：在已有文献报道的合成路线基础上，利用微通道反应器技术对氯沙坦（**1**）的合成进行连续流工艺改造：以 2- 氰基 -4'- 甲基联苯（**2**）和 2- 丁基 -4- 氯 -5- 甲酰基咪唑（**3**）为起始原料，在微通道反应器内经溴化、*N*- 烷基化及四唑环加成反应制得 **1**，总收率 70.3%（以 **2** 计），纯度 >99.6%。优化后的合成工艺条件温和、操作简便且安全性明显提高，适合工业化生产。

关键词：微通道反应器；连续流；氯沙坦；四唑；制药工艺
中图分类号：TQ460.6；R972^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1060-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.010

Research on Continuous Flow Synthetic Process of Losartan

GAO Feng[1], DAI Jiawei[1], WANG Junfeng[2], XIA Chunnian[1]*
(*1. College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014;*
2. Zhejiang Juxian Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Taizhou 317016)

ABSTRACT: Continuous flow process for the synthesis of losartan (**1**) was realized by microchannel reactor technology based on the synthetic routes reported in the literature. Compound **1** was obtained with an overall yield of 70.3% [based on 2-cyano-4'-methylbiphenyl (**2**)] via bromination, *N*-alkylation and tetrazolium cycloaddition reaction using **2** and 2-butyl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-carboxaldehyde (**3**) as the starting materials. The optimized process bearing mild reaction conditions, simple operation and higher security is suitable for industrial production.

Key Words: microchannel reactor; continuous flow; losartan; tetrazolium; pharmaceutical process

氯沙坦（losartan，**1**），化学名为 2- 丁基 -4- 氯 -1-[[2'-(1*H*- 四唑 -5- 基）[1,1'- 联苯基]-4- 基] 甲基]-1*H*- 咪唑 -5- 甲醇，由 Dupont 和 Merk 公司联合开发，于 1994 年在瑞典首次上市。作为首个上市的非肽类血管紧张素 II 受体拮抗药，因口服活性强、降压效果好、不良反应少，被广泛用于治疗高血压，目前已获得 93 个国家的批准和使用 [1—3]。

目前 **1** 的合成路线主要有 3 条（图 1）。路线①：以 2- 氰基 -4'- 甲基联苯（**2**）和 2- 丁基 -4- 氯 -5- 甲酰基咪唑（**3**）为起始原料的制备方法最成熟并被广泛用于工业化生产，**2** 经 *N*- 溴代琥珀酰亚胺（NBS）溴化得到 2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯（**4**），在碱性条件下与 **3** 经 *N*- 烷基化反应及硼氢化钠还原后得到 2- 丁基 -4- 氯 -5- 羟甲基 -1-(2'- 氰基 - 联苯 -4- 基）甲基咪唑（**5**），**5** 再与叠氮化钠在高温下环合制得 **1**，总收率约 10.0% [4]。该方法虽然合成步骤较少，但溴化反应需要使用四氯化碳作溶剂，环境污染较大；*N*- 烷基化反应和四唑反应收率很低，叠氮化钠需要高温下长时间回流，安全性较差。有文献 [5] 报道该路线优化后总收率可增加至 62.3%，不过仍不能解决使用强毒性溶剂、反应危险性大等问题。路线

收稿日期：2022-06-24
作者简介：高　锋（1996—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成与连续流改造。
通信作者：夏春年（1977—），男，副教授，从事连续流过程强化研究。
E-mail：xcn77@zjut.edu.cn

②：同样使用 **2** 为起始原料，经四唑反应、三苯甲基保护、NBS 溴化、*N*- 烷基化、硼氢化钠还原以及稀盐酸脱保护等制得 **1**，操作烦琐，增加了上保护及脱保护步骤，生产成本增加，总收率约 20.3%[6]。路线③：用 **3** 和 5- 苯基四唑（**12**）作为起始原料，分别制得 2 个关键中间体 *N*-（4- 溴苄基）-2- 丁基 -4- 氯 -5- 羟甲基咪唑（**11**）和 1- 三苯甲基 -5-（2- 苯基硼酸 -2- 基）四唑（**14**），再经 Suzuki 偶联反应及脱保护基制得 **1**，总收率约 70.7%[7]。此路线虽然收率较高，但原料对溴苄溴价格较贵，Suzuki 偶联反应使用的钯催化剂难制备且难回收，导致其工业应用受到限制。

近年来，连续流微反应器技术在医药、化工、材料及生物催化等领域日益受到重视，相比传统釜式工艺，具有比表面积大、传质传热快、易于放大、安全性好等优点[8]。本研究对路线①进行连续流改造，用 **2** 和 **3** 为起始原料，在微通道反应器内经溴化反应、*N*- 烷基化反应及四唑反应制得 **1**，优

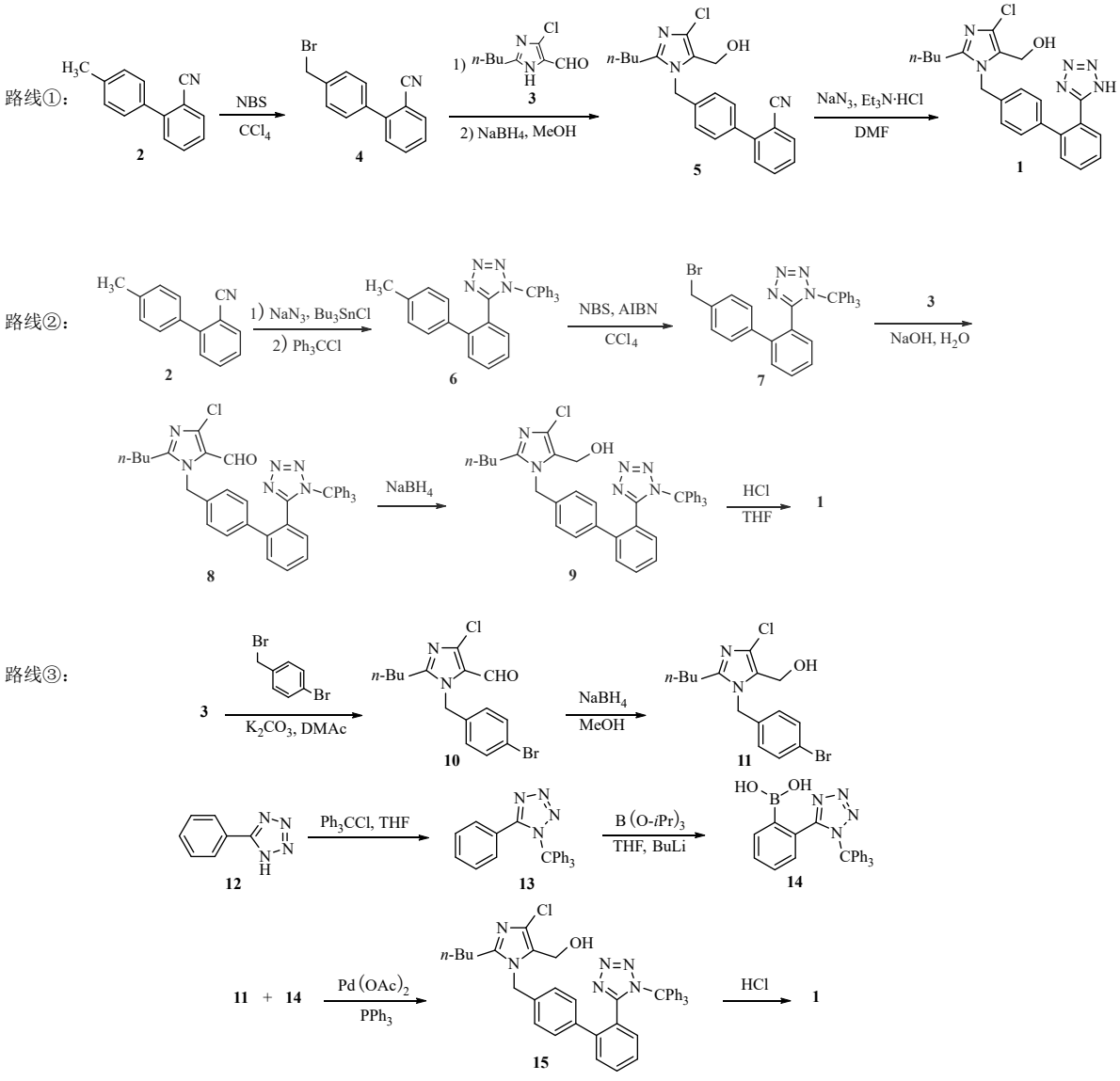


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in the Literature

化了反应溶剂、反应温度、停留时间及物料配比，总收率可达 70.3%。①制备 **4** 时，溴化反应可以使用特定波长的紫外光源代替化学引发剂[9]，乙酸代替毒性大的四氯化碳作溶剂，辐射光源更接近薄层流体，使反应时间缩至 120 s，收率 94.6%（文献[4]：59.7%），工艺图如图 2 所示。②制备 **5** 时，*N*- 烷基化反应使用甲苯与水的两相溶剂体系，微通道反应器混合尺度大，能快速传质、传热，使得反应时间缩短至 135 s，同时降低了反应能耗，收率 90.3%（文献[4]：39.4%），工艺图如图 3 所示。③制备 **1** 时，使用正丁醇与水的液液两相体系，代替传统工艺使用的液固两相体系，同时使用背压阀（back pressure regulator，BPR）加快反应速率，反应时间缩至 75 min，大幅提高了生产效率，收率 82.4%（文献[4]：42.2%），纯度 99.63%，工艺图如图 4 所示。本研究通过使用连续流工艺方法，提高了产物的选择性和总收率，降低了反应过程的危险性，解决了传统釜式工艺在制备 **1** 过程中收率低、能耗大、危险性高等问题。

实验部分

Labtrix Start 型和 Plantrix MR260 型微通道反应器（荷兰 Chemtrix BV 公司）。

2- 氰基 -4'- 溴甲基联苯（4）

将 **2**（1.93 g，10.00 mmol）及 NBS（1.87 g，10.50 mmol）分别溶于乙酸（50 mL）中，通过注射泵以 2.50 μL/min 的流速泵入微通道反应器系统中，同时使用波长 365 nm 的紫外光源照射玻板式微通道反应器引发反应。反应温度为 95 ℃，停留时间为 120 s，流出液加至冰水（20 mL）中，用乙酸乙酯萃取，干燥后蒸除溶剂，剩余物使用柱色谱分离，

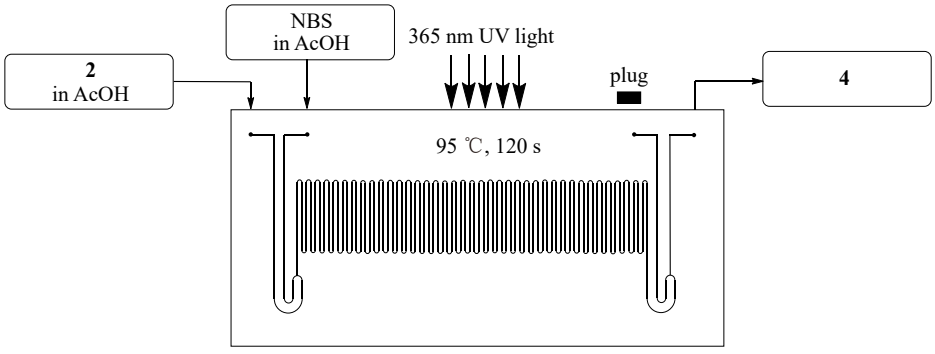


图 2　化合物 4 的连续流合成

Fig.2　Continuous Flow Synthesis of Compound **4**

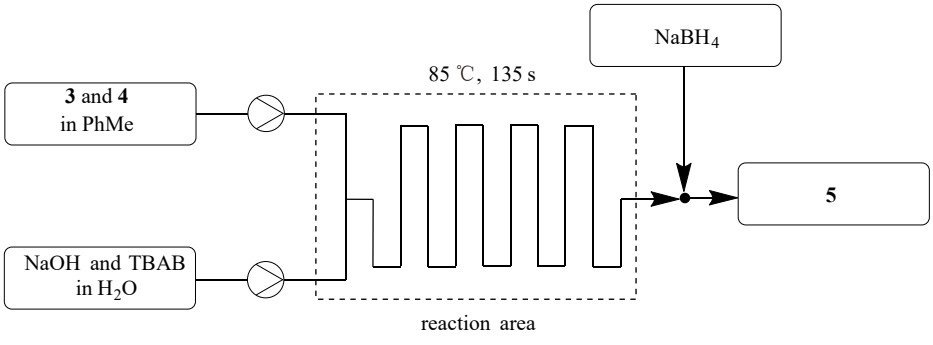


图 3　化合物 5 的连续流合成

Fig.3　Continuous Flow Synthesis of Compound **5**

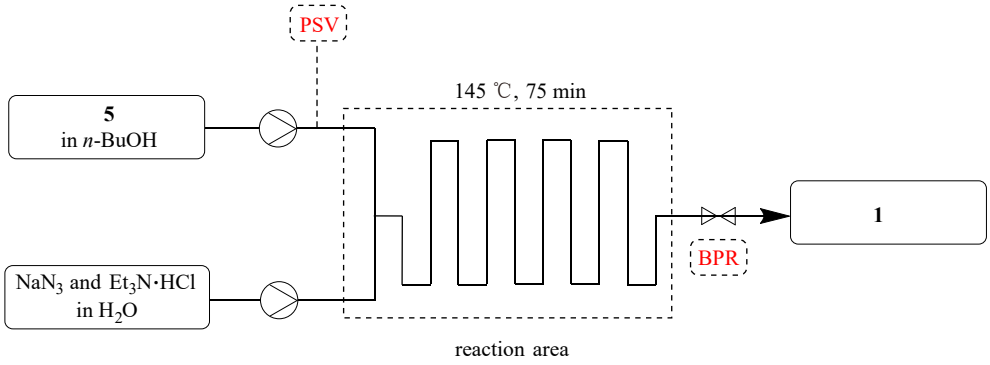


图 4　1 的连续流合成

Fig.4　Continuous Flow Synthesis of **1**

得白色粉末状固体 **4**(2.56g，94.6%)。mp 125.4 ～ 126.1 ℃（文献[10]：120.0 ～ 122.0 ℃）。HRMS-ESI(*m*/*z*)：272.99[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.77(dd, *J*=7.7、1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.65(td, *J*=7.6、1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 ～ 7.56(m, 5H, Ar-H), 7.46(td, *J*=7.6、1.2 Hz, 1H), 4.5(s, 2H, CH_2Br)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 144.8, 138.5, 138.3, 133.9, 133.0, 130.1, 129.5, 129.3, 127.9, 118.7, 111.3, 32.9。

2- 丁基 -4- 氯 -5- 羟甲基 -1-(2'- 氰基 - 联苯 -4- 基）甲基咪唑（5）

将 **3**(9.79 g，52.50 mmol) 和 **4**(13.61 g，50.00 mmol) 加至甲苯 (100 mL) 中，搅拌至完全溶解；另称取氢氧化钠 (2.20 g，55.00 mmol) 和四丁基溴化铵 (1.61 g，5.00 mmol) 加至水 (10 mL) 中，搅拌至完全溶解。控制微反应器温度升至 85 ℃，稳定后，设置 2 个泵的流速都为 7.41 mL/min，将上述 2 种反应溶液泵入微通道反应器进行快速混合并反应，停留时间为 135 s。流出液静置分液后移除水相，有机相加硼氢化钠 (0.51 g, 13.50 mmol)，搅拌 0.5 h。过滤，滤饼用冰水洗涤后干燥，得白色粉末状固体 **5**(17.13g，90.3 %)，mp 158.3 ～ 159.1 ℃（文献[11]：159.2 ～ 160.4 ℃）。HRMS-ESI(*m*/*z*)：380.16 [M+H]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.75(dd, *J*=7.8、1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.64(td, *J*=7.7、1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.51(d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.42 ～ 7.48(m, 2H, Ar-H), 7.11(d, *J*=8.2 Hz, 2H, Ar-H), 5.30(s, 2H, N-CH_2), 4.50(s, 2H, Ar-CH_2), 2.57(t, *J*=1.4 Hz, 2H, CH_2), 1.63 ～ 1.65(m, 2H, CH_2), 1.30 ～ 1.36(m, 2H, CH_2), 0.86(t, *J*=7.4 Hz, 3H, CH_3)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.7, 144.7, 137.9, 136.9, 133.9, 133.1, 130.1, 129.5, 127.9, 127.4, 126.4, 125.1, 118.7, 111.3, 53.2, 47.3, 29.8, 26.9, 22.5, 13.8。

氯沙坦（1）

取 **5**(37.9 g，100.00 mmol) 溶于正丁醇 (1 000 mL) 中，另取叠氮化钠 (13.00 g，200.0 mmol) 和三乙胺盐酸盐 (27.5 g, 200.00 mmol) 溶于水 (250 mL) 中，前者以 1.81 mL/min、后者以 0.45 mL/min 的流速分别泵入微通道反应系统中，设置反应温度 145 ℃，停留时间为 75 min，背压阀调节至 1 MPa，同时配置压力安全阀 (pressure safety valve，PSV) 保证反应过程始终处于安全状态。流出液加入 7.5% 次氯酸钠水溶液 (500 mL) 淬灭，静置 1 h，有机相加 10% 盐酸（约 100 mL）调至 pH 5 ～ 6，减压蒸除正丁醇，剩余物用甲醇重结晶，过滤后干燥，得淡黄色粉末状固体 **1**(34.77 g，82.4%)，mp 184.1 ～ 185.0 ℃（文献[11]：184.2 ～ 186.5 ℃）。HRMS-ESI (*m*/*z*)：423.17[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 16.39(s, 1H, NH), 7.64 ～ 7.68(m, 2H, Ar-H), 7.51 ～ 7.59(m, 2H, Ar-H), 7.07(d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.02(d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H), 5.26(s, 1H, OH), 5.24(s, 2H, N-CH_2), 4.32(s, 2H, Ar-CH_2), 2.45(t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.41 ～ 1.46(m, 2H, CH_2), 1.20 ～ 1.25(m, 2H, CH_2), 0.79(t, *J*=7.3 Hz,

3H, CH_3)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 148.8, 144.7, 137.89, 136.9, 133.9, 133.1, 130.1, 129.5, 127.9, 127.4, 126.4, 125.1, 118.7, 111.3, 53.2, 47.3, 29.8, 26.9, 22.5, 13.8。

参考文献：

[1] CARINI D J, DUNCIA J V, ALDRICH P E, *et al*. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of *N*-(biphenylylmethyl) imidazoles as potent, orally active antihypertensives [J]. *J Med Chem*, 1991, **34**(8): 2525-2547.

[2] HILGERS K F, MANN J F E. ACE inhibitors versus AT_1 receptor antagonists in patients with chronic renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**(4): 1100-1108.

[3] NIE Y, DA Y, ZHENG H, *et al*. Synthesis and biological evaluation of novel potent angiotensin II receptor antagonists with anti-hypertension effect [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, **20**(8): 2747-2761.

[4] CARINI D J, DUNCIA J J, WONG P C. Angiotensin Ⅱ receptor blocking imidazoles: US, 5138069 [P]. 1992-10-11.

[5] VEERA R A, UDAYA B R S, RAJENDIRAN C, *et al*. Process for the preparation of losartan: WO, 2007 026375 [P]. 2007-03-08.

[6] 徐进宜, 赵胜宝, 吴晓明, 等. 新型降压药洛沙坦的合成 [J]. 中国药物化学杂志, 1998, **8**(4): 271-276.

[7] LARSEN R D, KING A O, CHEN C Y, *et al*. Efficient synthesis of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist [J]. *J Org Chem*, 1994, **59**(21): 6391-6394.

[8] ROBERGE D M, DUCRY L, BIELER N, *et al*. Microreactor technology: a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries [J]. *Chem Eng Technol*, 2005, **28**(3): 318-323.

[9] 洪　浩, 张恩选, 刘志清, 等. 一种光催化连续溴代的方法: 中国, 112592247 [P]. 2021-07-06.

[10] FENG S X, GU Z, TANG Y, *et al*. An efficient and green synthetic route to losartan [J]. *J Chem Res*, 2015, **39**(8): 451-454.

[11] 臧永军, 刘　东, 韩邦兴. 氯沙坦的合成工艺改进[J]. 合成化学, 2017, **25**(10): 860-863.