

抗高血压药奥美沙坦酯合成新路线和相关杂质的研究

吴泰志¹, 刘晓华², 张福利^{1*}, 谢美华¹

(1. 上海医药工业研究院, 上海 200437; 2. 青岛国风药业股份有限公司, 山东 青岛 266510)

摘要: 目的 研究奥美沙坦酯的新合成方法,并对合成中产生的主要杂质进行结构确证和有效控制。方法 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯水解,环合成 4,4-二甲基-2-丙基-4,6-二氢咪唑并[3,4-d]咪唑-6-酮,与 4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基溴缩合,经分离纯化,皂化成钠盐,与 4-氯甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯成酯,脱保护基得奥美沙坦酯。对缩合反应的主要杂质应用 X-ray 单晶衍射谱确证其结构为咪唑位置异构体,并用其合成奥美沙坦酯的咪唑位置异构体。通过优化反应条件抑制异构体的量,从而保证奥美沙坦酯的质量。结果 用新路线合成了奥美沙坦酯,总收率 60%,纯度大于 99.0%;成品中异构体含量小于 0.1%。结论 本文合成路线是奥美沙坦酯的新合成方法,并首次报道奥美沙坦酯的咪唑位置异构体。

关键词: 奥美沙坦酯; 合成; 异构体

中图分类号: R916.41 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2006)06-0537-07

A novel synthesis of olmesartan medoxomil and examination of its related impurities

WU Tai-zhi¹, LIU Xiao-hua², ZHANG Fu-li^{1*}, XIE Mei-hua¹

(1. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;

2. Qingdao Growful Pharmaceutical Co. Ltd., Qingdao 266510, China)

Abstract: **Aim** To develop a new synthetic route for olmesartan medoxomil. **Methods** Olmesartan medoxomil was prepared from ethyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propylimidazole-5-carboxylate via hydrolysis and lactonization to afford 4,4-dimethyl-2-propyl-4,6-dihydrofuro[3,4-d]-1H-imidazole-6-one which was condensed with 2-(triphenylmethyl)-5-[4'-(bromomethyl)phenyl]-2-yl]tetrazole, followed by esterification with 4-chloromethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-one, and deprotection. The chemical structure of the major impurity in condensation reaction is the regio-isomer in the imidazole moiety, and confirmed by single crystal X-ray diffraction. The corresponding regio-isomer of olmesartan medoxomil was synthesized from the impurity by similar method. Optimization of the condensation conditions reduced the impurity to a negligible quantity. **Results** Synthesis of olmesartan medoxomil by the new route gave a product of 60% yield and above 99.0% purity. The content of olmesartan medoxomil regio-isomer was effectively controlled to less than 0.1%. **Conclusion** A novel synthetic route for olmesartan medoxomil was developed successfully. The olmesartan medoxomil regio-isomer is reported for the first time.

Key words: olmesartan medoxomil; synthesis; regio-isomer

奥美沙坦酯 (olmesartan medoxomil, 1) 是由日本三共 (Sankyo) 株式会社开发成功的新的 Ang II 受体拮抗剂。奥美沙坦酯是前药, 其代谢产物奥美沙坦

(2) 才是生理活性的药物。奥美沙坦酯于 2002 年首先在美国上市。奥美沙坦酯与其他沙坦类药物相比具有对 AT₁ 受体的选择性作用高 (其对 AT₁ 受体的亲和力是对 AT₂ 受体的 12 500 倍), 能使舒张压和收缩压在 24 h 内持续平稳降低, 故显示出强效和长效的作用, 且副反应少, 是目前上市沙坦类药物

收稿日期: 2005-11-03.

* 通讯作者 Tel: 86-21-55514600, Fax: 86-21-65169893,
E-mail: zhangfl@sipi.com.cn

中总体疗效较好的品种^[1]。

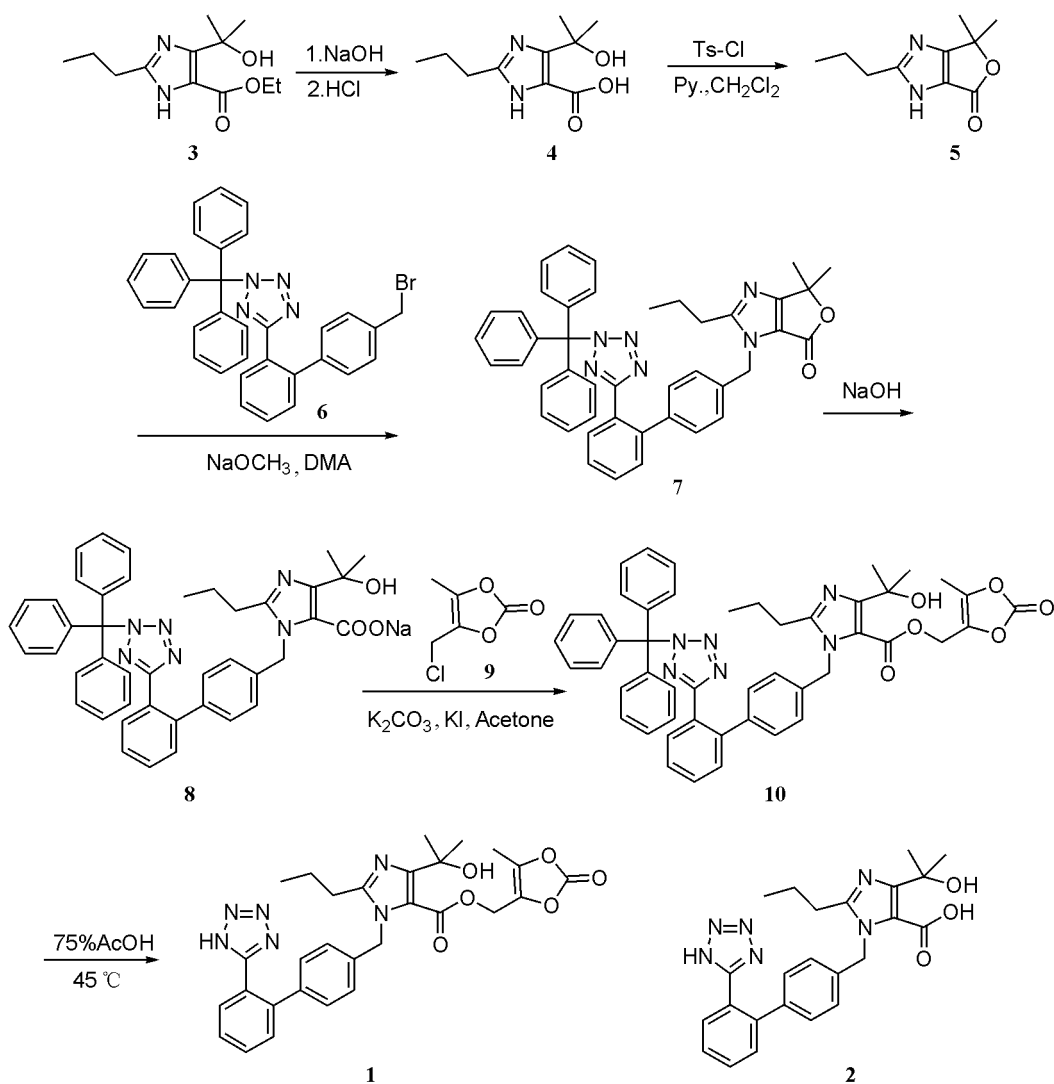
奥美沙坦酯的合成国内外已进行了大量研究^[2-5]。文献^[2]方法虽然反应路线较短,但 4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苄基溴(6)对 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸乙酯(3)的氮烷基化收率低,所用试剂价格较贵,产品纯化较困难。本文将 3 皂化成钠盐,甲苯洗涤除脂溶性杂质,酸化得固体 4。再用对甲苯磺酰氯环合制得内酯 5。6 对内酯化合物 5 的氮烷基化收率较高,并用甲醇钠代替较贵的叔丁醇钾。7 用氢氧化钠替代氢氧化锂皂化成钠盐 8。8 与 9 在碳酸钾存在下缩合时加催化量的碘化钾可缩短反应时间。10 脱保护基时提高乙酸浓度,可增加 10 的溶解度,降低反应温度,缩短反应时间,有利于减少杂质得到纯度更高的奥美沙坦酯(1)。以 3 计,合成总收率 60% (58%)^[2]。

此合成路线收率较高,成本较低,产品纯度高,在国内已申请了专利^[6,7](合成路线图 1)。

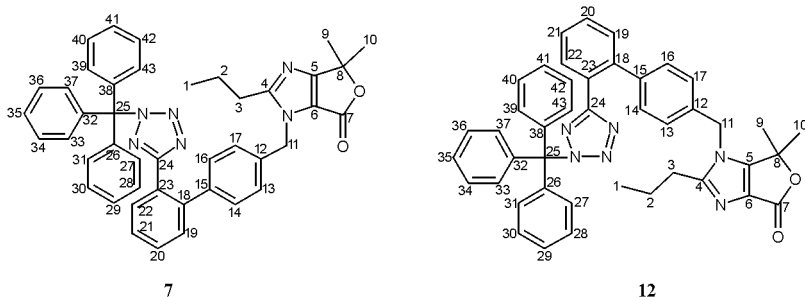
在采用新路线合成研究过程中,发现制备的化合物 7 粗品中有一个含量约占 40% 未知杂质,由此合成的奥美沙坦酯也发现了一个含量约占 5% 的未知杂质。为此从 7 粗品中分离纯化得到此未知物,通过元素分析、质谱、高效液相色谱、核磁共振谱及 X-ray 单晶衍射图谱研究确证其结构。

质谱显示两者分子离子峰一致(相对分子质量均为 670),元素分析 C, H, N 相同。对化合物 7 和未知化合物进行 HPLC 检测,两者保留时间不同,由此可见,化合物 7 和未知化合物是同分异构体。

核磁共振谱测定结果见表 1(溶剂: DMSO-*d*₆, 内标: TMS)。由 HMBC 可知 11 位氢与 6 位碳相关故定为化合物 7,而 HMBC 中 11 位氢与 5 位碳相关



Scheme 1 Synthetic route of olmesartan medoxomil

Table 1 ^1H NMR and ^{13}C NMR data of compounds **7** and **12**

| No. | Compound 7 | | Compound 12 | |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | ^1H NMR(J) | ^{13}C NMR | ^1H NMR(J) | ^{13}C NMR |
| 1 | 0.84 t | 13.54 | 0.83 t | 13.54 |
| 2 | 1.60 m | 20.20 | 1.61 m | 20.07 |
| 3 | 2.60 t | 28.52 | 2.51 t | 28.50 |
| 4 | | 163.38 | | 156.87 |
| 5 | | 169.01 | | 157.79 |
| 6 | | 119.84 | | 130.16 |
| 7 | | 159.45 | | 162.46 |
| 8 | | 82.59 | | 80.21 |
| 9,10 | 1.56 s | 25.68 | 1.36 s | 25.61 |
| 11 | 5.21 s | 47.16 | 5.28 s | 47.46 |
| 12 | | 134.82 | | 135.06 |
| 13,17 | 7.16 d(8.0) | 127.01 | 6.97 d(8.0) | 126.08 |
| 14,16 | 7.09 d(8.0) | 129.43 | 7.12 d(8.0) | 129.50 |
| 15 | | 139.99 | | 139.94 |
| 18 | | 141.03 | | 141.01 |
| 19 | 7.43 - 7.45 m | 130.67 | 7.43 - 7.45 m | 130.64 |
| 20 | 7.58 - 7.62 m | 130.45 | 7.60 - 7.64 m | 130.52 |
| 21 | 7.51 - 7.56 m | 128.27 | 7.53 - 7.57 m | 128.35 |
| 22 | 7.79 - 7.81 m | 130.27 | 7.75 - 7.77 m | 130.47 |
| 23 | | 125.75 | | 125.86 |
| 24 | | 163.38 | | 163.51 |
| 25 | | 82.35 | | 82.39 |
| 26,32,38 | | 140.85 | | 140.96 |
| 27,31,33,37,39,43 | 6.86 - 6.89 m | 129.54 | 6.91 - 6.93 m | 129.60 |
| 28 - 30,34 - 36,40 - 42 | 7.28 - 7.39 m | 127.79 | 7.31 - 7.40 m | 127.90 |

的未知化合物定为化合物 **12**。由于 7 位羰基各向异性的作用,使两个化合物 1 - 11 位碳的化学位移显示明显的差异。

为进一步确证化合物 **7**和 **12**中碳、氮原子的排列方式及其在空间的相对位置。作者对化合物 **7**和 **12**进行了单晶制备,并进行 X-ray 单晶衍射测定,结果如图 1。从 X-ray 单晶衍射图谱可见,化合物 **7**中的 4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基侧链是连接在咪唑 1 位氮 [N(1)] 上,而化合物 **12**是连接在咪唑 3 位氮 [N(2)] 上。

从合成路线上分析可能由于咪唑环存在互变异

构体 **5**和 **11**,其与 **6**缩合时分别得到咪唑 1 位取代产物 **7**,咪唑 3 位取代产物 **12**(合成路线图 2)。确证了杂质 **12**的结构后,在高效液相色谱监控下对此步关键的缩合反应条件进行优化,使 **7**的收率由 50%上升到 85%,而异构体 **12**的含量从 40%下降到 8%。并选择合适的溶剂对反应粗品进行纯化,经一次重结晶化合物 **7**纯度就能达到 99%。并以化合物 **12**为原料,合成奥美沙坦酯咪唑的位置异构体 **15**作为杂质对照品(合成路线图 3)以检测奥美沙坦酯的纯度。

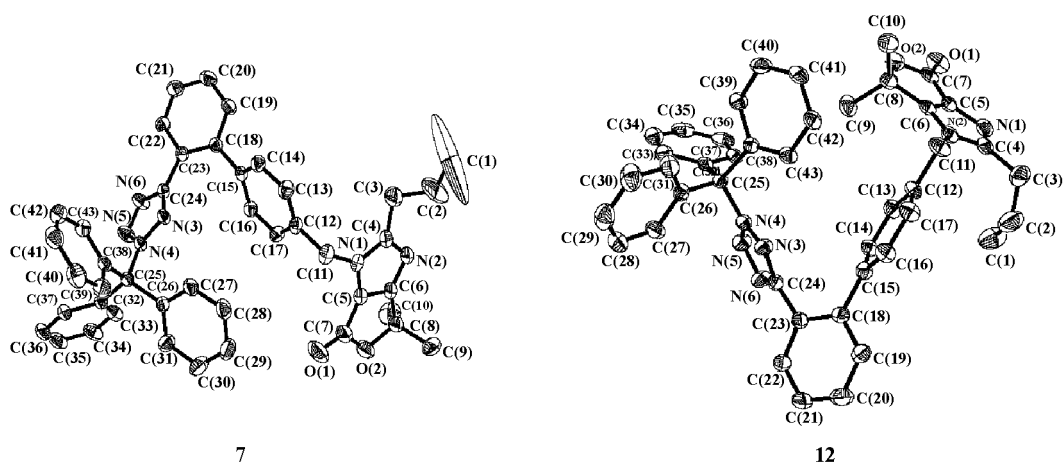
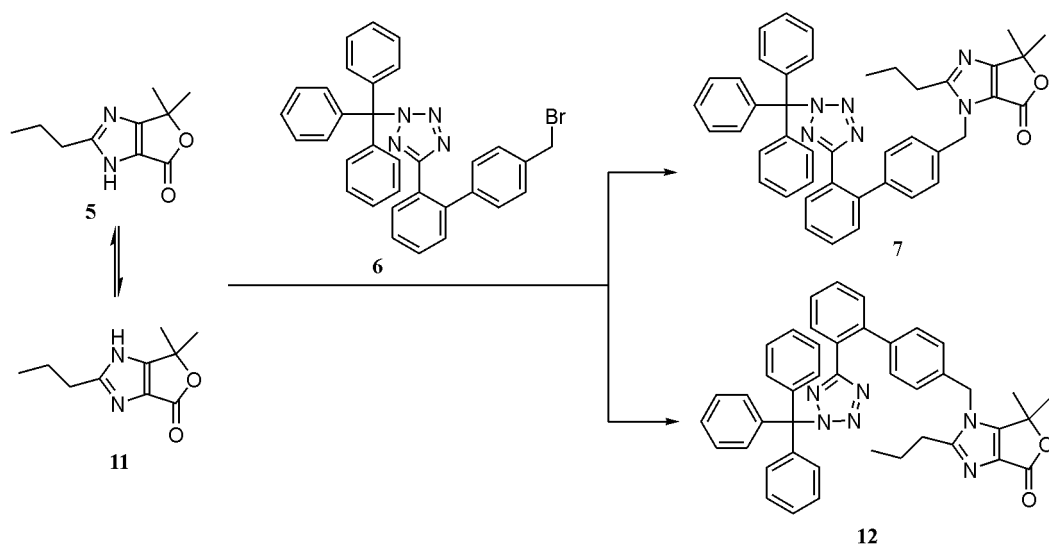
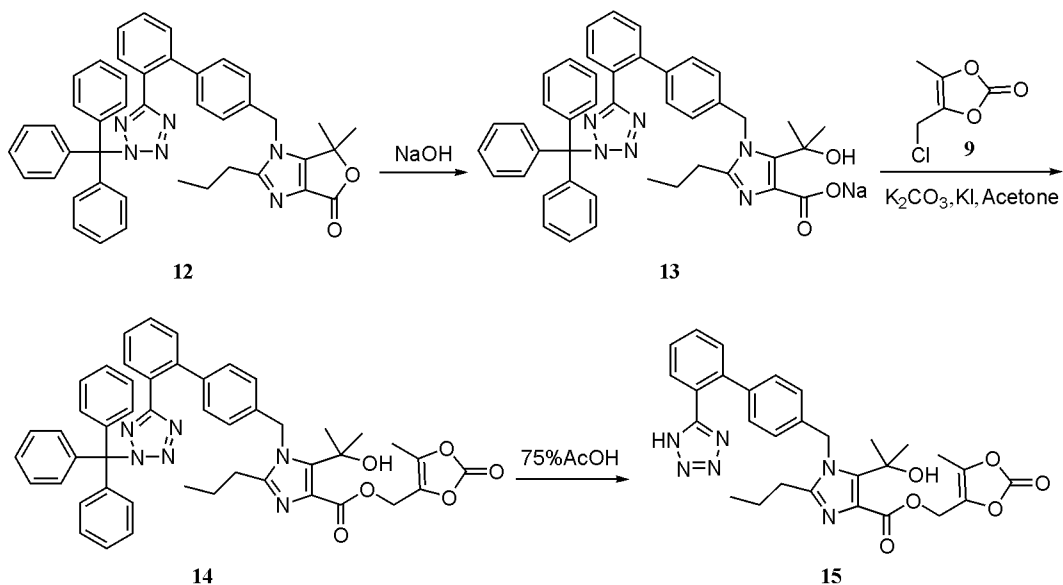


Figure 1 X-ray-diffraction determined structure of compounds 7, 12



Scheme 2 Condensation reaction in the imidazole moiety



Scheme 3 Synthetic route of olmesartan medoxomil regio-isomer 15

结果与讨论

经化合物 7 的 X-ray 单晶衍射图谱分析,由于咪唑边链上的羟基与羧基成内酯环化合物后, N(1)-C(5)-C(7)的二面角由 123° 变为 141° ,咪唑 1 位氮上空间位阻变小,化合物 5 较化合物 3 咪唑 1 位更容易发生取代反应,故反应所得化合物 7 的收率可以高达 85%。

内酯环形成后, N(2)-C(6)-C(8)二面角由 120° 变为 137° ,咪唑 3 位氮上空间位阻也变小,反应时有少量位置异构体 12 产生。但经反应条件优化后,该异构体 12 一次重结晶含量可小于 0.1%,得到所需化合物 7 的纯度大于 99%。制得的一个典型样品奥美沙坦酯的纯度为 99.34%,奥美沙坦酯位置异构体杂质 15 的含量为 0.01%。

化合物 7 不仅是奥美沙坦酯的关键中间体,而且其脱三苯甲基保护基后所得新化合物 16,亦可视为奥美沙坦的内酯,同样是其“前药”,水解得到奥美沙坦 2(合成路线图 4)。为此将化合物 16 进行抗 Ang II 诱导的大鼠升压反应初步药理筛选,其活性为奥美沙坦酯的 1/10,洛沙坦的 3~4 倍,其体内代谢有待进一步深入研究。化合物 16 已获得中国专利^[6],并以此为先导化合物设计合成新的 Ang II 受体拮抗剂。

实验部分

WRR 熔点仪,熔点已经校正。CARLO-ERBA 1106 元素分析仪。日本岛津高效液相色谱仪(10A 型): LC-8A 型泵, SPD-M10Avp 型检测器, SCL-10Avp 型控制器, Shimadzu VP-ODS 柱(150 mm × 4.6 mm)。Q-ToF micro 质谱仪。Varian INOVA-400 核磁共振仪。Smart APEX X 单晶衍射仪。所用试剂为分析纯或化学纯。

1 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基咪唑-5-羧酸(4)

在化合物 3 10.0 g^[2](41.6 mmol)的丙酮溶液

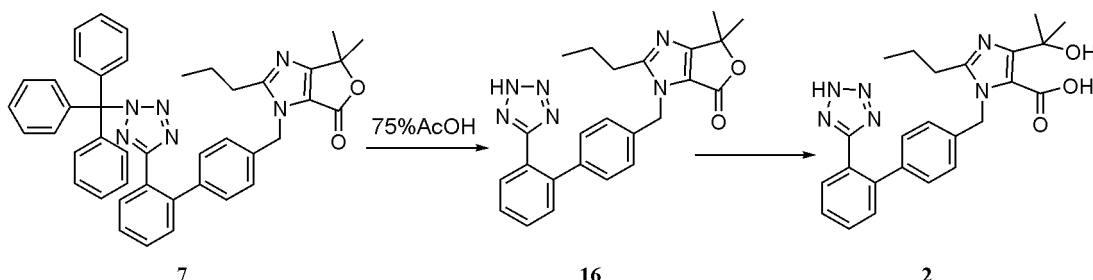
10 mL 中加入氢氧化钠 5.0 g(125 mmol)水溶液 35 mL,回流反应 3 h。反应液减压浓缩至 30 mL。冷至 10°C ,用甲苯 10 mL 洗涤 2 次。水层用浓盐酸调 pH 至 6.4,有固体析出,搅拌 30 min。滤集,用水洗涤,干燥得类白色固体 4(8.7 g, 99%)。mp $207.6 \sim 208.2^{\circ}\text{C}$ (dec); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.60 (2H, t), 1.65 (2H, m), 1.48 (6H, s), 0.86 (3H, t); MS (Q-ToF micro, ESI⁺) m/z 213.12 [M+1]⁺, 235.10 [M+Na]⁺。

2 4,4-二甲基-2-丙基-4,6-二氢咪喃并[3,4-d]咪唑-6-酮(5)

在二氯甲烷 200 mL 中,加入化合物 4 10.0 g (47.1 mmol),对甲苯磺酰氯 9.0 g (47.1 mmol),吡啶 7.5 g (94.2 mmol),室温反应 12 h。用水 50 mL 洗涤 3 次。加水 100 mL,滴加浓盐酸调 pH 至 2。有机相用水 50 mL 提取 2 次,合并水层。加乙酸乙酯 150 mL,加碳酸氢钠固体调 pH 至 9,水层用乙酸乙酯 50 mL 提取 2 次,合并有机层。无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂得类白色固体,用石油醚洗涤得 5(8.9 g, 97%)。mp $112.8 \sim 114.7^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 11.8 ~ 12.6 (1H, b), 2.83 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.70 (6H, s), 1.00 (3H, t); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 171.91, 162.54, 161.49, 119.04, 84.742, 31.42, 25.59, 21.46, 13.61; MS (Q-ToF micro, ESI⁺) m/z 195.08 [M+1]⁺, 217.05 [M+Na]⁺。

3 4,4-二甲基-2-丙基-1-{4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基}甲基-4,6-二氢咪喃并[3,4-d]咪唑-6-酮(7)

在 *N,N*-二甲基乙酰胺 2.69 L 中,加入化合物 5 69.3 g (0.357 mol), 4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基溴(6) 199.0 g (0.357 mol), 甲醇钠 23.1 g (0.428 mol)。于 70°C 反应 5 h,过滤,滤液减压浓缩。加入水 600 mL 中,搅拌 1 h,析出固体,滤集,用



Scheme 4 Proposed transformation of compounds 7 to 2

水洗,干燥得粗品 (235.0 g)。加乙酸乙酯 2.35 L,加热回流 15 min,趁热过滤(滤饼制备 12用),滤液冷却析晶,滤集,洗涤,干燥得化合物 7(203.8 g, 85%)。mp 172.6 ~ 173.4 °C (dec); NMR数据见表 1; MS(Q-ToF micro, ESI⁺) *m/z* 671.32 [M + 1]⁺, 693.28 [M + Na]⁺; 元素分析: C₄₃H₃₈N₆O₂, 计算值 (%): C 76.99, H 5.71, N 12.53; 分析值 (%): C 77.06, H 5.75, N 12.59。

4 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-{4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯 (10)

在化合物 7 150.9 g(0.225 mol)的 3 L二噁烷溶液中加入氢氧化钠 89.5 g(2.24 mol)水溶液 450 mL,升温至回流,搅拌反应 4 h,冷至室温,分去水层,水层用乙酸乙酯 500 mL提取。有机层用饱和食盐水 1 L洗 1次,减压回收二噁烷,剩余液转移至乙酸乙酯中,搅匀,无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂得 8。加丙酮 1.6 L,粉末碳酸钾 53.1 g(0.270 mol),碘化钾 2.4 g(0.015 mol),4-氯甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯^[8](9, GC含量 75.6%) 16.1 g(0.082 mol)。于 50 °C搅拌反应 1 h,过滤,滤液减压蒸除溶剂,剩余物加入乙酸乙酯 1.6 L,水 650 mL,提取,分出有机层,水层用乙酸乙酯(500 mL × 3)提取。有机层用饱和食盐水洗 1次,加无水硫酸镁干燥,蒸除溶剂后重结晶得 10(160.4 g, 89%)。¹H NMR和 MS与文献[2]一致。

5 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-{4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-5-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯(1,奥美沙坦酯)

在 75%乙酸水溶液 2 L中加入化合物 10 200.0 g(0.250 mol),升温至 45 °C,搅拌反应 4 h,冷至 5 °C,抽滤,滤液减压蒸干,剩余物用乙醇 2 L重结晶得 1(114.4 g, 82%)。mp 180.1 ~ 181.6 °C (mp 180 ~ 182 °C)^[2]; ¹H NMR和 MS与文献[2]一致; 元素分析: C₂₉H₃₀N₆O₆, 计算值 (%): C 62.35, H 5.41, N 15.04; 分析值 (%): C 62.39, H 5.43, N 15.11。

6 6,6-二甲基-2-丙基-1-{4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基}甲基-4,6-二氢咪喃并[3,4-d]咪唑-4-酮 (12)

将制备化合物 7粗品中趁热过滤的滤饼用 1:100(g:mL)乙酸乙酯重结晶得化合物 12(18.0 g, 8%)。mp 189.0 ~ 191.9 °C (dec); NMR数据见表 1; MS(Q-ToF micro, ESI⁺) *m/z* 671.33 [M + 1]⁺,

693.30 [M + Na]⁺; 元素分析: C₄₃H₃₈N₆O₂, 计算值 (%): C 76.99, H 5.71, N 12.53; 分析值 (%): C 77.02, H 5.81, N 12.50。

7 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-{4-[2-(2-三苯甲基四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-4-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯 (14)

在化合物 12 1.16 g(1.73 mmol)的 23 mL二噁烷溶液中加入氢氧化钠 0.69 g(0.017 mol)水溶液 7 mL,升温至回流,搅拌反应 2 h,冷至室温,提取,分取有机层,水层再用乙酸乙酯 20 mL提取 3次,合并有机层用饱和食盐水 20 mL洗 1次,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂得 13。加丙酮 10 mL,粉末碳酸钾 0.39 g(2.82 mmol),碘化钾 0.10 g(0.602 mmol),4-氯甲基-5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯(9, GC含量 75%) 0.56 g(2.83 mmol)。于 50 °C搅拌反应 1 h,过滤,滤液减压蒸干,剩余物柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯 2:1)得 14(0.59 g, 43%)。mp 139.8 ~ 143.4 °C (dec); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.75(1H, m), 7.60(1H, m), 7.51(1H, m), 7.44(1H, m), 7.30 ~ 7.39(9H, m), 7.04(2H, d), 6.90 ~ 6.93(6H, m), 6.80(2H, d), 5.63(2H, s), 5.13(2H, s), 2.27(2H, t), 2.21(3H, s), 1.45 ~ 1.49(8H, m), 0.70(3H, t); MS(Q-TOF micro, ESI⁺) *m/z* 801.3 [M + 1]⁺。

8 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-{4-[2-(四唑-5-基)苯基]苯基}甲基咪唑-4-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯 (15)

在 75%乙酸水溶液 10 mL中加入化合物 14 0.40 g(0.499 mmol),升温至 55 °C,搅拌反应 3 h,冷至 5 °C,析出固体,滤除,滤液减压蒸干,残余物柱色谱分离(1,2-二氯乙烷-乙醇 20:1),再用乙酸乙酯-石油醚重结晶得 15(0.18 g, 61%)。mp 128.8 ~ 132.3 °C (dec); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.7 ~ 7.5(4H, m), 7.04(2H, d), 6.85(2H, d), 5.63(2H, s), 5.08(2H, s), 2.35(2H, t), 2.28(3H, s), 1.48(8H, m), 0.79(3H, t); MS(Q-TOF micro, ESI⁺) *m/z* 559.29 [M + 1]⁺。

References

- [1] Tao X, Liu GL. Olmesartan: a novel angiotensin II receptor antagonist [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2003, 22: 368 - 370.
- [2] Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure-activity relationships of

- im idazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds [J]. J Med Chem, 1996, 39: 323 - 338.
- [3] Sankyo Co. , Ltd. Process for preparing 1-biphenylmethyl im idazole derivatives: CN, 92102075. 9[P]. 1999-10-20.
- [4] Zhejiang Academy of Medical Sciences. A new process for preparing olmesartan medoxom il: CN, 02111752. 7 [P]. 2002-11-27.
- [5] Beijing Double-crane Pharmaceutical Co. , Ltd. A new process for preparing olmesartan medoxom il: CN, 1510035[P]. 2004-07-07.
- [6] Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry. 4, 6-Dihydrofuro[3, 4-d] im idazole-6-one derivatives and their salts and process for the preparation of the same: CN, 03115940. 0[P]. 2004-01-14.
- [7] Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry. A new process for preparing olmesartan medoxom il: CN, 03115983. 4[P]. 2004-09-29.
- [8] Ikeda S, Takebe Y, Hirayama R, et al. A convenient and practical preparation of 4-chloromethyl-5-methyl-1, 3-dioxol-2-one [J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36: 394 - 397.