



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105130905 B

(45)授权公告日 2017.09.08

(21)申请号 201510591688.X

(22)申请日 2015.09.17

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105130905 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(73)专利权人 浙江金立源药业有限公司  
地址 312369 浙江省绍兴市上虞区杭州湾  
上虞经济技术开发区纬九路3号

(72)发明人 赵海龙 盛金火 张晓伟 赵斌峰  
钱志英 陈晓红

(74)专利代理机构 杭州千克知识产权代理有限公司 33246  
代理人 黎双华

(51)Int.Cl.  
C07D 235/18(2006.01)

(56)对比文件

CN 1768044 A,2006.05.03,  
US 20060264644 A1,2006.11.23,  
CN 101743228 A,2010.06.16,  
周勇等.新药替米沙坦的绿色合成.《现代  
化工》.2009,第29卷(第4期),第47-49页.

审查员 彭英桂

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种替米沙坦的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种替米沙坦的合成方法,包括以下步骤:以2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑为原料,先与对氨基溴苯发生取代反应,然后经过重氮化反应,最后在醋酸钯催化体系下,与2-羧酸苯硼酸钠在甲基四氢呋喃/碳酸钾/三苯基膦共同作用下发生缩合反应生成替米沙坦。该合成路线是一条全新的合成路线,有较大创新性,原料价格便宜,反应条件温和,对环境污染较小,具有较大的工业化应用前景。

1. 一种替米沙坦的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 以2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑为原料,在缚酸剂存在下,以N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DME)、二氧六环或二甲基亚砷(DMSO)为溶剂,与对氨基溴苄经过取代反应生成4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}苯胺,所述缚酸剂为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、三乙胺或三正丁胺;

(2) 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}苯胺在亚硝酸钠、盐酸、-15~5℃条件下发生重氮化反应,得到4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}氯苯;

(3) 以醋酸钡、氯化钡或硫酸钡为催化剂,以四氢呋喃或甲基四氢呋喃为溶剂,在碳酸钾、三苯基磷联合作用下,4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}氯苯与2-羧酸苯硼酸钠发生缩合反应得到替米沙坦。

2. 根据权利要求1所述的替米沙坦的合成方法,其特征在于:步骤(2)重氮化反应温度在0~5℃。

3. 根据权利要求1所述的替米沙坦的合成方法,其特征在于:步骤(3)催化剂与2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑的重量比为0.001~0.02:1。

4. 根据权利要求1所述的替米沙坦的合成方法,其特征在于:步骤(3)反应温度为50~100℃。

5. 根据权利要求4所述的替米沙坦的合成方法,其特征在于:步骤(3)反应温度为65℃。

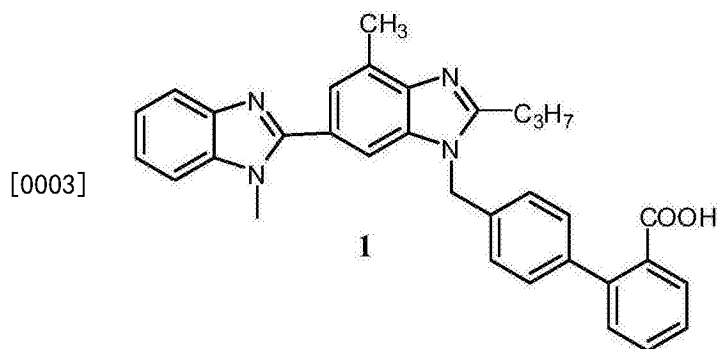
## 一种替米沙坦的合成方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于有机化学合成领域,具体涉及一种替米沙坦的合成方法。

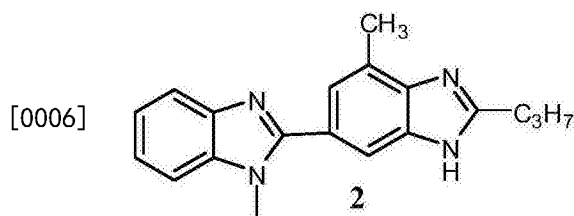
## 背景技术

[0002] 替米沙坦,又名美卡素、沙汀宁、邦坦、迪赛平等,化学名为4-[[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基]联苯基-2-羧酸,英文名为Telmisartan,结构式如下所示。



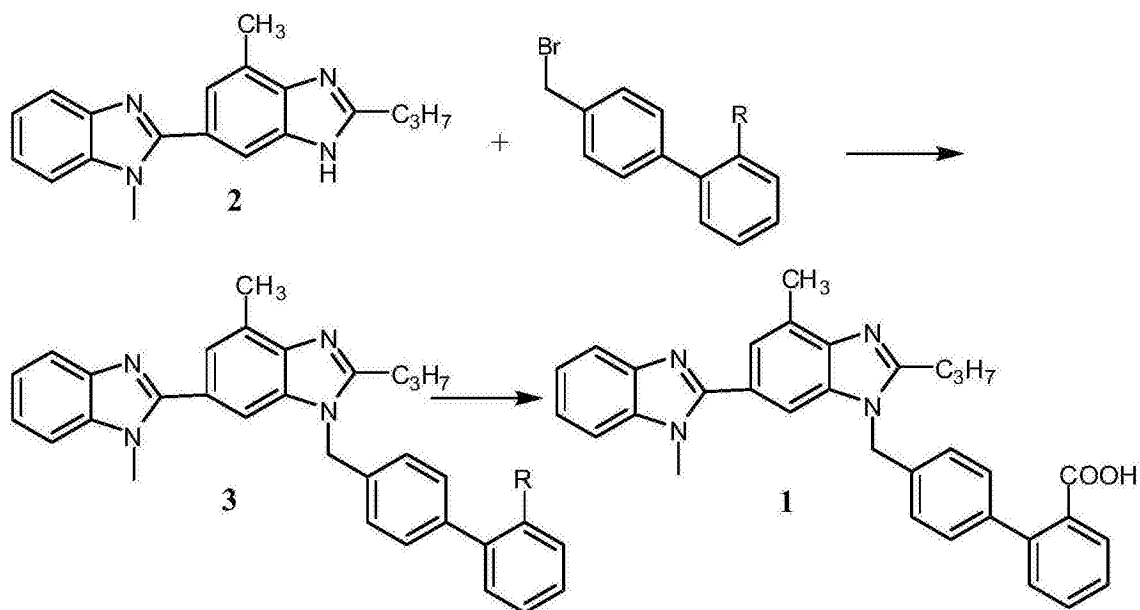
[0004] 替米沙坦最早由德国BoehringerIngelheim药厂开发,于1999年首次在美国上市,商品名为Micardis。2001年在我国进口上市,是一种新型的降血压药物,是一种特异性血管紧张素 II 受体(AT1型)拮抗剂,属于化学药品第二类新药。替米沙坦替代血管紧张素 II 受体与AT1受体亚型(已知的血管紧张素 II 作用位点)高亲和性结合。替米沙坦在AT1受体位点无任何部位激动剂效应,替米沙坦选择性与AT1受体结合,该结合作用持久。降压稳定不引起咳嗽。在众多抗高血压治疗药物中血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)是20世纪90年代出现的新一代抗高血压药,该品作为一种血管紧张素 II 受体拮抗剂,具备维持心血管系统的正常调节功能、对高血压造成的器官损害有效等优点,疗效良好而不良反应小,一日一次用药能稳定降压,比早期的同类品种在治疗特性上有进一步的改进,是一种较好的抗高血压药物。

[0005] 目前国内外文献报道替米沙坦较多的工艺路线,最常采用的方法就是利用中间体2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑(化合物2)合成得到替米沙坦,化合物2的结构式如下所示。



[0007] 以化合物2为原料合成替米沙坦主要有以下几种常见方法:

[0008]



[0009] 其中, R=CN, 或COOCH<sub>3</sub>, 或COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

[0010] 一、氰基路线 (R=CN)

[0011] US20040236113报道了用化合物2与4'-溴甲基联苯-2-氰反应生成替米沙坦的氰基化衍生物,再氰基水解即可得到替米沙坦。该方法路线较为简单,氰基水解也较为完全,但是中间体4'-溴甲基联苯-2-氰价格昂贵,而且合成过程中需要用到剧毒的氰化钠,对人体危害较大,对环境也有较大的负面作用,因此限制了其大规模使用。

[0012] 二、羧酸甲酯路线 (R=COOCH<sub>3</sub>)

[0013] OrgProcResDev, 2007, 11 (1) : 81-85和US2007028784, US2006009488等文献报道了化合物2与4'-溴甲基联苯-2-甲酯反应,生成替米沙坦羧酸甲酯衍生物,然后再水解得到替米沙坦。该方法合成路线较短,但是水解容易反应不完全,粗品纯度相对较低,后处理较为繁琐,且产品需要精制。

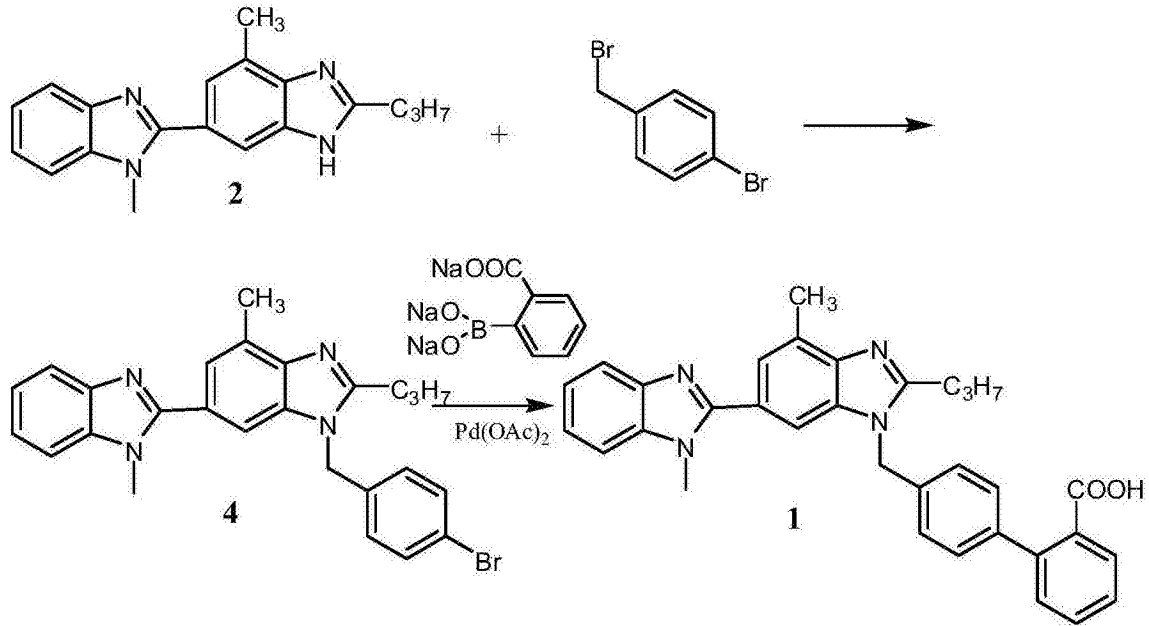
[0014] 三、羧酸叔丁酯路线 (R=COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

[0015] J. Med. Chem, 1993, 36 (25) : 4040-4051报道了化合物2与4'-溴甲基联苯-2-叔丁酯反应生成替米沙坦羧酸叔丁酯衍生物,然后水解得到替米沙坦,与羧酸甲酯路线类似,叔丁酯水解容易反应不完全,且反应不稳定,叔丁基易脱去,使反应不易控制,杂质较多,粗品纯度相对较低,收率也较低,不利于大规模工业化生产。

[0016] 四、对溴溴苄路线

[0017] US20060264644报道了化合物2与对溴溴苄反应生成,然后在醋酸钯作为催化剂,四氢呋喃/碳酸钾/三苯基膦共同作用下生成替米沙坦,该反应路线也较短,但是对溴溴苄价格昂贵,且能与水蒸气一起挥发,易升华,损失大,经常需要补加,因此原料综合成本较高。

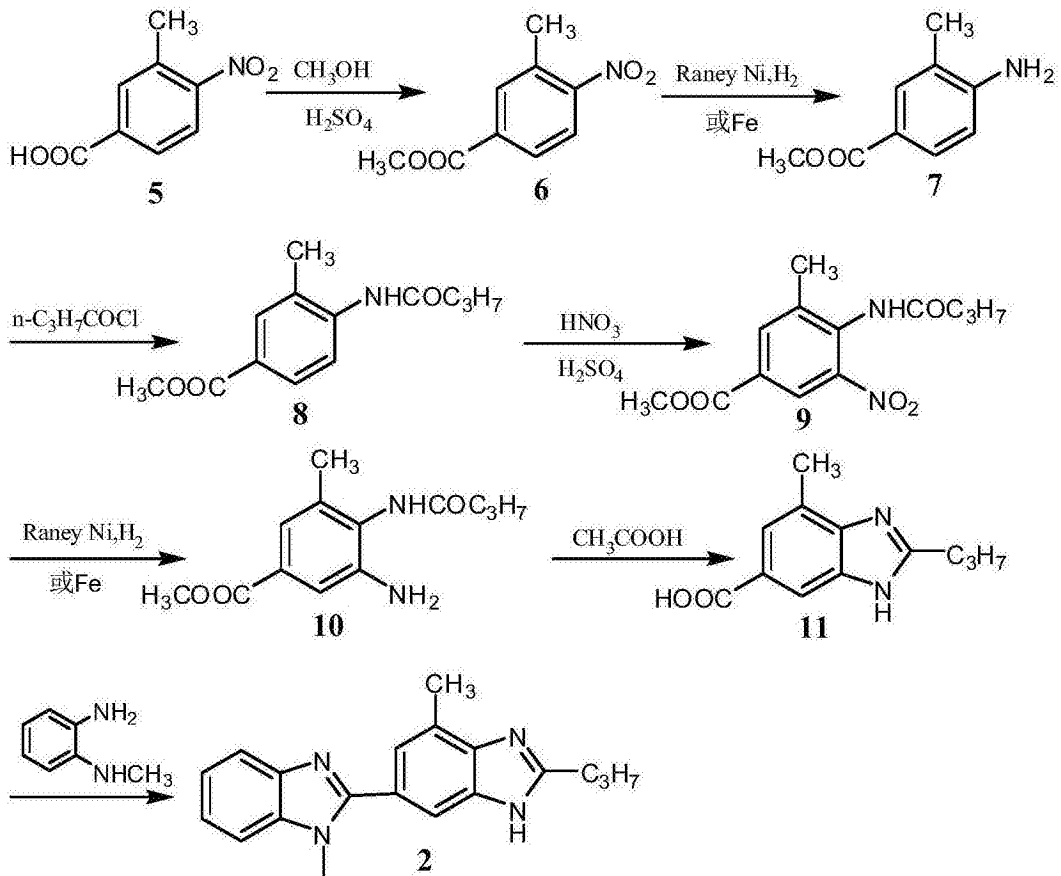
[0018]



[0019] Scheme 2 替米沙坦合成对溴溴苄路线

[0020] 以上几种方法均以相同的中间体化合物2为原料合成得到替米沙坦。由于2结构也较复杂,也不易得,目前其合成是由结构较为简单的3-甲基-4-硝基苯甲酸(化合物5),经过酯化、还原、酰化、硝化、还原、环合和缩合等多步反应制得。

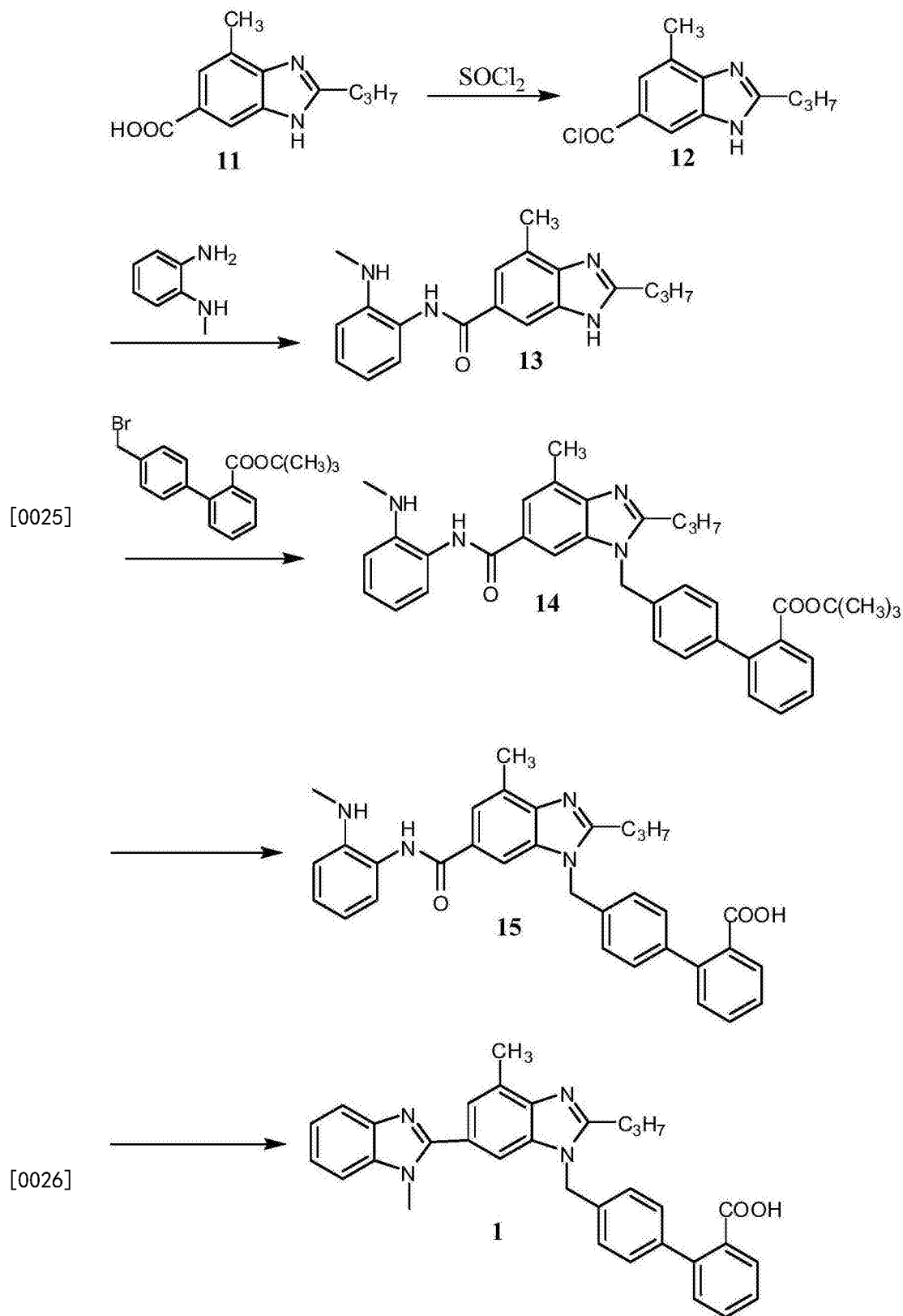
[0021] 2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑的合成:



[0022]

[0023] 路线五:其他的合成路线

[0024] 此外,唐朝军、陈为人等人在CN101024631里报道了替米沙坦的另一种合成方法,该方法以化合物11为原料,先酰氯化、缩合,然后与4'-溴甲基联苯-2-叔丁酯(或甲酯)反应,最后经过两步水解得到替米沙坦,该路线虽然新颖,但是合成路线较长,总收率较低,因此原料成本很高,不利于工业化生产。



[0027] 综合以上合成路线,均有各自的优势,也存在一些弊端,有必要开发一种替米沙坦

新的合成方法。

### 发明内容

[0028] 本发明提供了一种路线新颖、原料价格便宜,对环境污染较小的替米沙坦的合成方法。

[0029] 一种替米沙坦的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

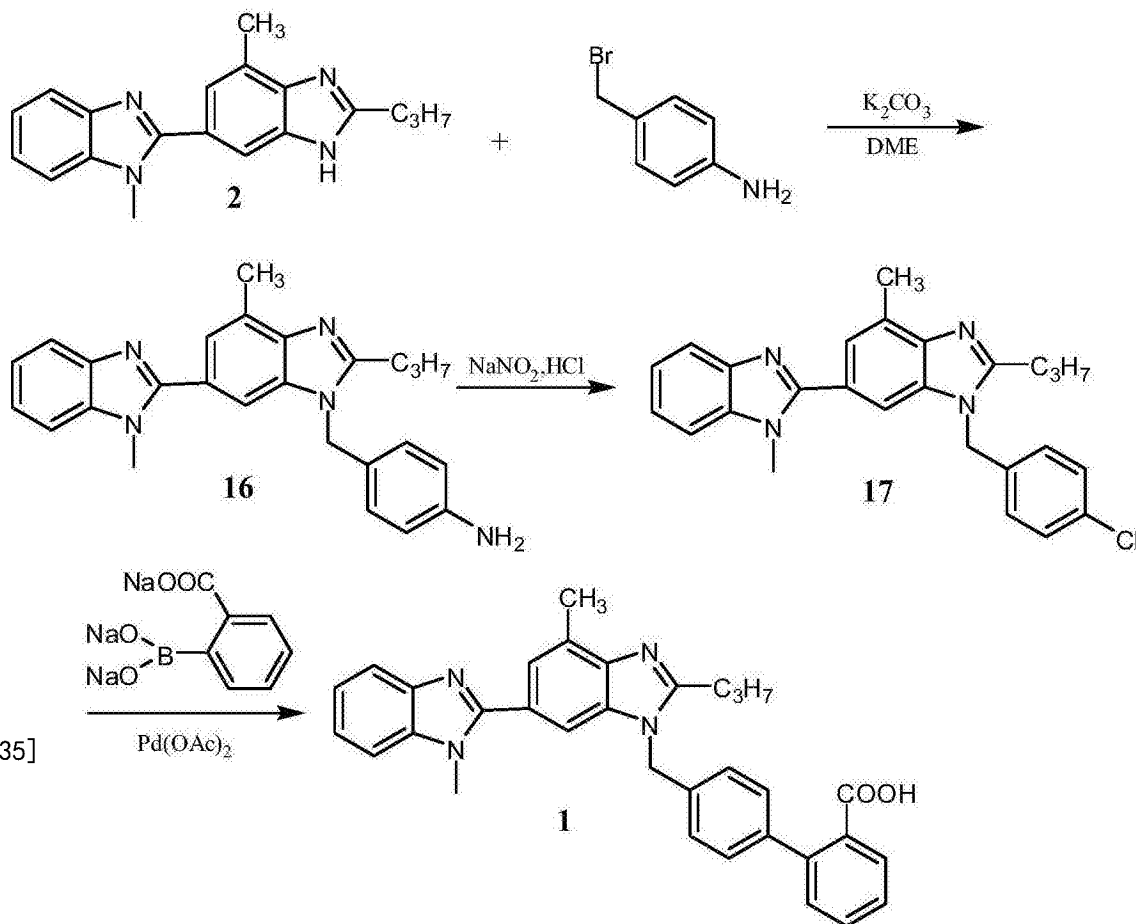
[0030] (1) 以2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑为原料,在缚酸剂存在下,以N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DME)、二氧六环或二甲基亚砜(DMSO)为溶剂,与对氨基溴苄经过取代反应生成4-{{2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基}甲基}苯胺(化合物16);

[0031] (2) 4-{{2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基}甲基}苯胺在亚硝酸钠、盐酸、-15~5℃条件下发生重氮化反应,得到4-{{2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基}甲基}氯苯(化合物17);

[0032] (3) 以醋酸钯、氯化钯或硫酸钯为催化剂,以四氢呋喃或甲基四氢呋喃为溶剂,在碳酸钾、三苯基磷联合作用下,4-{{2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基}甲基}氯苯与2-羧酸苯硼酸钠发生缩合反应得到替米沙坦。

[0033] 本发明替米沙坦合成方法的具体合成路线如下:

[0034]



[0036] 进一步地,步骤(1)缚酸剂可选用碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠等无机碱,也可采用三

乙胺或三正丁胺等有机碱,优选碳酸钾;

[0037] 步骤(2)重氮化反应温度控制在0~5℃。

[0038] 为了节约资源,步骤(3)反应催化剂与2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑的重量比为0.001~0.02:1。

[0039] 步骤(3)缩合反应温度选择50~100℃,优选65℃。

[0040] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0041] 本发明开发了一条替米沙坦的合成方法,是一条全新的合成路线,有较大创新性,原料对氨基溴苄结构简单,价格便宜,较易获得,摒弃了氰基路线剧毒品氰化钠的使用;避免了羧酸甲酯(叔丁酯)路线酯基水解不完全、杂质较大、产品纯度低的缺陷;也避免了对溴苄路线及其他路线原料成本较高的缺点;反应条件温和,容易操作控制,对环境污染较小,适合工业化生产。

### 具体实施方式

[0042] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述,但本发明的保护范围并不仅限于此:

[0043] 实施例1 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}苯胺的制备

[0044] 在500mL四口瓶中加入2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑30.4g(0.1mol),DMSO 150mL,开启搅拌,然后依次加入碳酸钾13.8g(0.1mol),对氨基溴苄18.6g(0.1mol),室温反应10h,加入1200mL甲苯,600mL水,搅拌片刻,分层,有机层用无水硫酸钠干燥后,过滤,浓缩得油状物,加入正己烷50mL,搅拌片刻,有固体析出,过滤收集固体,直接用于下一步。

[0045] 实施例2 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}氯苯的制备

[0046] 将上步反应得到的固体,加入120mL水,100mL30%盐酸,搅拌冷却,在0~5℃下滴加亚硝酸钠溶液(6.9gNaNO<sub>2</sub>溶于30g水),滴完后,继续保温2h,然后加入氯化铜盐酸溶液,加完后放置2h以上,过滤,水洗,干燥得干品39.5g,两步反应摩尔收率92.1%。

[0047] 实施例3 替米沙坦的制备

[0048] 2-羧酸苯硼酸钠27.8g(0.12mol)溶于40mL水中,4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}氯苯34.3g(0.08mol),甲基四氢呋喃200mL,碳酸钾16.6g(0.12mol),三苯基膦31.5g(0.12mol),醋酸钨0.5g,氮气保护,升温至65℃,保温20h,然后减压蒸掉甲基四氢呋喃,残余物加入150mL水,用醋酸调节pH至5,析出固体,过滤,然后用乙醇重结晶,干燥得到替米沙坦36.2g,摩尔收率88.0%。

[0049] 产物的<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz); δ7.66-7.69(m,3H),7.41-7.53(m,4H),7.15-7.30(m,7H),5.60(s,2H),3.80(s,3H),2.91(m,2H),2.60(s,3H),1.80(m,2H),0.98(m,2H),表明产物为替米沙坦。

[0050] 实施例4 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}苯胺的制备

[0051] 在500mL四口瓶中加入2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基-苯并咪唑-2-基)-苯并咪唑



30.4g (0.1mol), DMF 150mL, 开启搅拌, 然后依次加入碳酸钾 13.8g (0.1mol), 对氨基溴苄 18.6g (0.1mol), 室温反应 12h, 加入 1200mL 甲苯, 600mL 水, 搅拌片刻, 分层, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩得油状物, 加入正己烷, 搅拌片刻, 有固体析出, 过滤收集固体, 直接用于下一步。

[0052] 实施例5 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑-1-基] 甲基} 氯苯的制备

[0053] 将实施例4得到的固体, 加入 120mL 水, 100mL 30% 盐酸, 搅拌冷却, 在 0~5℃ 下滴加亚硝酸钠溶液 (6.9g NaNO<sub>2</sub> 溶于 30g 水), 滴完后, 继续保温 2h, 然后加入氯化铜盐酸溶液, 加完后放置 2h 以上, 过滤, 水洗, 干燥得干品 38.9g, 两步反应摩尔收率 90.6%。

[0054] 实施例6 替米沙坦的制备

[0055] 2-羧酸苯硼酸钠 28.1g (0.12mol) 溶于 40mL 水中, 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑-1-基] 甲基} 氯苯 34.3g (0.08mol), 甲基四氢呋喃 200mL, 碳酸钾 16.6g (0.12mol), 三苯基膦 31.5g (0.12mol), 醋酸钯 0.5g, 氮气保护, 升温至 65℃, 保温 20h, 然后减压蒸掉甲基四氢呋喃, 残余物加入 150mL 水, 用醋酸调节 pH 至 5, 析出固体, 过滤, 然后用乙醇重结晶, 干燥得到替米沙坦 35.8g, 摩尔收率 87.0%。

[0056] 产物的 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz); δ 7.66-7.69 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 7H), 5.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 表明产物为替米沙坦。

[0057] 实施例7 替米沙坦的制备

[0058] 2-羧酸苯硼酸钠 28.1g (0.12mol) 溶于 40mL 水中, 4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基) 苯并咪唑-1-基] 甲基} 氯苯 34.3g (0.08mol), 四氢呋喃 200mL, 碳酸钾 16.6g (0.12mol), 三苯基膦 31.5g (0.12mol), 醋酸钯 0.5g, 氮气保护, 升温至 65℃, 保温 20h, 然后减压蒸掉四氢呋喃, 残余物加入 150mL 水, 用醋酸调节 pH 至 5, 析出固体, 过滤, 然后用乙醇重结晶, 干燥得到替米沙坦 35.3g, 摩尔收率 85.8%。

[0059] 产物的 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz); δ 7.66-7.69 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 7H), 5.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 表明产物为替米沙坦。