

## 坎地沙坦酯关键中间体的合成

黄新宇<sup>2</sup>, 杨毅华<sup>1</sup>

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 石家庄 050018;

2. 中国科学院兰州资源环境科学信息中心, 兰州 730000)

**摘要:** 按照坎地沙坦酯的关键中间体结构, 对关键中间体的合成路线进行了简要介绍。

**关键词:** 坎地沙坦酯; 坎地沙坦; 关键中间体; 合成路线

**中图分类号:** TQ463 **文献标识码:** A

### 1 前言

坎地沙坦酯(candesartan cilexetil, 1), 化学名为(±)-2-乙氧基-1-[ [ 2'-(1*H*-四唑-5-基) [ 1, 1'-联苯基]-4-基]甲基]-1*H*-苯并咪唑-7-甲酸-1-[[ (环己氧基)羰基]氧基]乙酯, 是坎地沙坦(candesartan, 2)的前药; 其可在胃肠道吸收过程中完全水解转化为具有活性的坎地沙坦, 而坎地沙坦(2)可以选择性地与血管紧张素II受体亚型AT1结合, 是一种新型血管紧张素II受体亚型AT1拮抗剂。

坎地沙坦酯(1)是一种化学结构独特、口服有效的高选择性血管紧张素II型受体拮抗剂类抗高血压药, 是由日本Takeda公司开发, 于1997年11月首次

在瑞典上市, 临床用于治疗循环系统疾病, 如高血压、心脏病(心肌梗死、心力衰竭)、脑卒中、肾炎等; 现已在英国、丹麦、德国、美国等地上市。由于坎地沙坦(2)增加了循环系统和组织中血管紧张素II受体水平阻断的专属性和选择性, 具有比血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂有更优越的特点, 降血压效果好, 而且较少有不良反应, 无食物、药物以及代谢相互作用, 是一种具有良好前景的抗高血压药。按照坎地沙坦酯的关键中间体结构, 本文对关键中间体的合成路线进行了简要介绍(图1)。

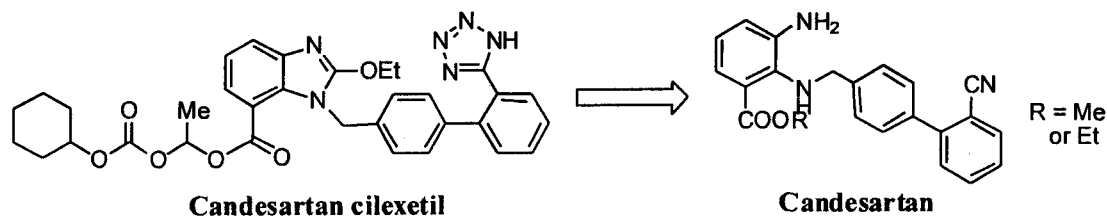


图1 坎地沙坦酯和关键中间体坎地沙坦

### 2 关键中间体的合成路线

坎地沙坦酯的关键中间体具有2-烷氧基苯并咪唑结构。通常的制备方法是将对苯二胺类化合物与原碳酸酯等羰基化试剂经缩合反应制得。如已报道的坎地沙坦酯的制备方法是以前述酰基叠氮化合物在叔丁醇中进行Curtius重排生成氨基甲酸叔丁酯, 再水解脱去烷氧基后与原碳酸四乙酯缩合制得苯并咪唑环(见合成路线一)。文献<sup>1,2</sup>报道的两条合成坎地沙坦酯路线基本相同, 主要区别在于构建苯并咪唑环片段有所不同。方法一是经过化合物 6

物在叔丁醇中进行Curtius重排生成氨基甲酸叔丁酯, 再水解脱去烷氧基后与原碳酸四乙酯缩合制得苯并咪唑环(见合成路线一)。文献<sup>1,2</sup>报道的两条合成坎地沙坦酯路线基本相同, 主要区别在于构建苯并咪唑环片段有所不同。方法一是经过化合物 6

直接与原碳酸四乙酯反应来构建苯并咪唑环化合物7; 方法二是化合物6先与氯代甲酸酯反应, 在碱性条件下催化环化得到苯并咪唑环, 然后与三氯氧磷反应, 在醇钠的作用下得到苯并咪唑环化合物7; 很明显, 方法二的合成效率显然远远低于方法一。徐安龙<sup>3</sup>小组对这一合成路线进行了改进, 基本路线没有作人的变动, 在构建苯并咪唑环的合成工

艺上作了较大的改进; 不仅减少了原碳酸四乙酯的用量, 简化了操作过程, 而且也提高了产率。他们将经过还原反应的粗产物6, 通过运用重结晶的手段, 使得化合物的纯度提高到了98%; 同时, 在接下来的用原碳酸四乙酯与邻苯二氨基甲酸酯反应构建苯并咪唑环过程中, 优化了工艺条件, 使化合物7的平均收率达74%。

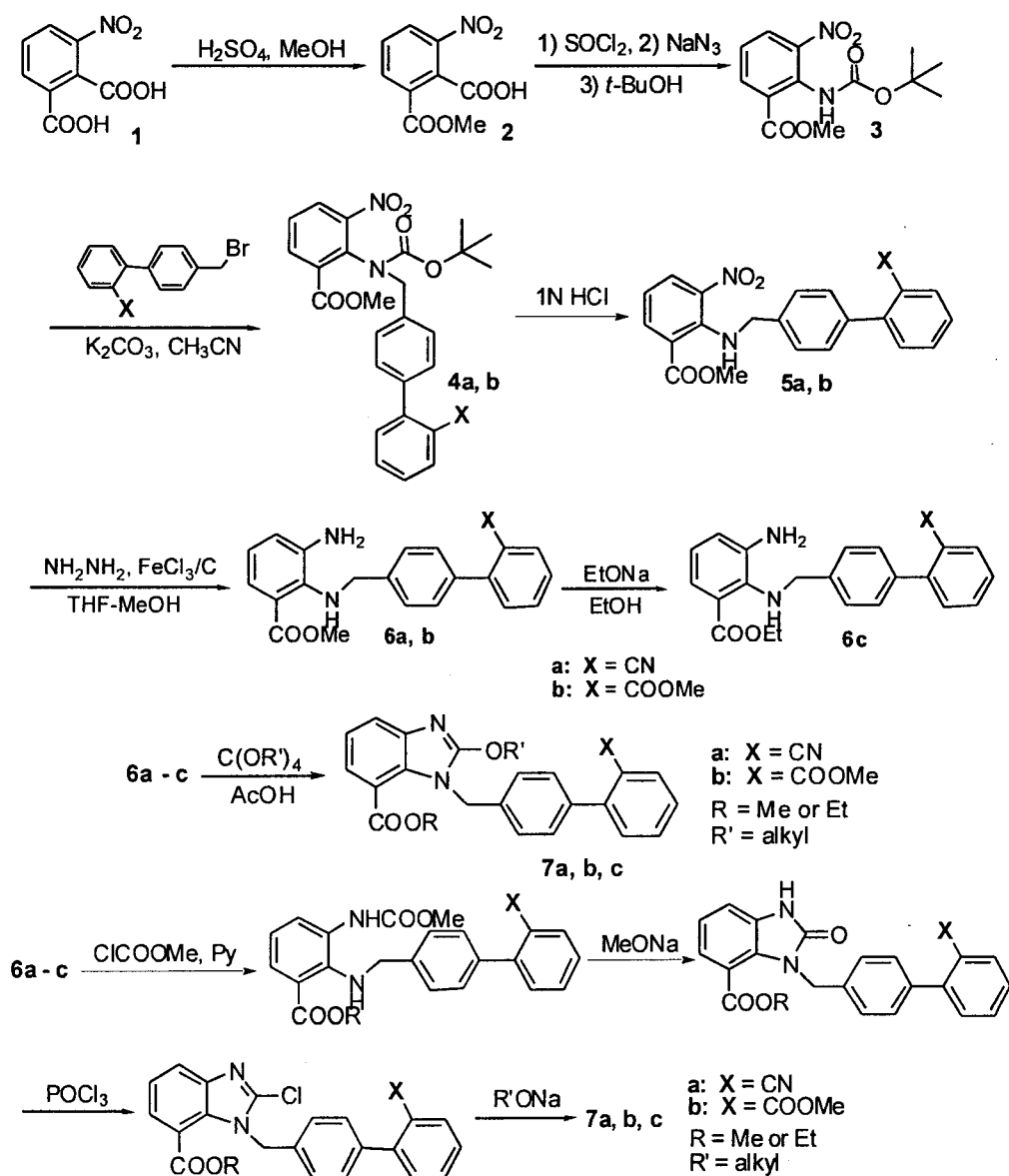


图2 坎地沙坦合成路线一

朱崇泉课题组<sup>4</sup>也报道了两条不同的合成坎地沙坦路线。他们以无水乙醇代替叔丁醇进行Curtius重排反应,利用氨基甲酸酯羰基与邻位氨基缩合而构建苯并咪唑环,从而避免了用原碳酸四乙酯来构建苯并咪唑环,利用了Curtius重排产物氨基甲酸酯,也降低了原材料消耗(见合成路线二)。据作者报道,以3-硝基-2-羧基苯甲酸甲酯计,合成坎地沙坦的总收率为25.3%,较酰基叠氮化合物在叔丁醇

中进行Curtius重排来制备坎地沙坦的方法,收率高出许多。他们报道的另外一条合成坎地沙坦的路线是通过氨基与氯甲酸酯反应,制得氨基甲酸酯类化合物,然后与邻位氨基缩合形成苯并咪唑环(见合成路线三)。这两条合成路线虽然在构建苯并咪唑环上与此前的文献报道有较大不同,但基本思路与前面的路线有相近之处。

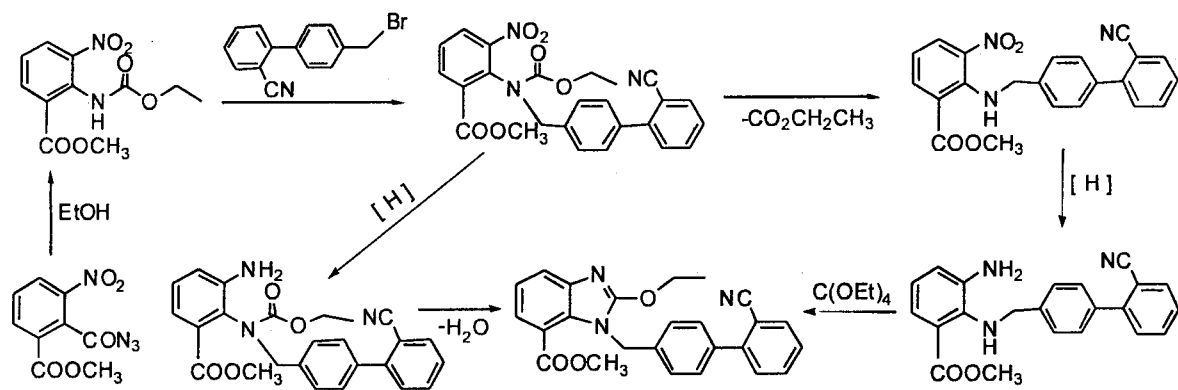


图3 坎地沙坦合成路线二

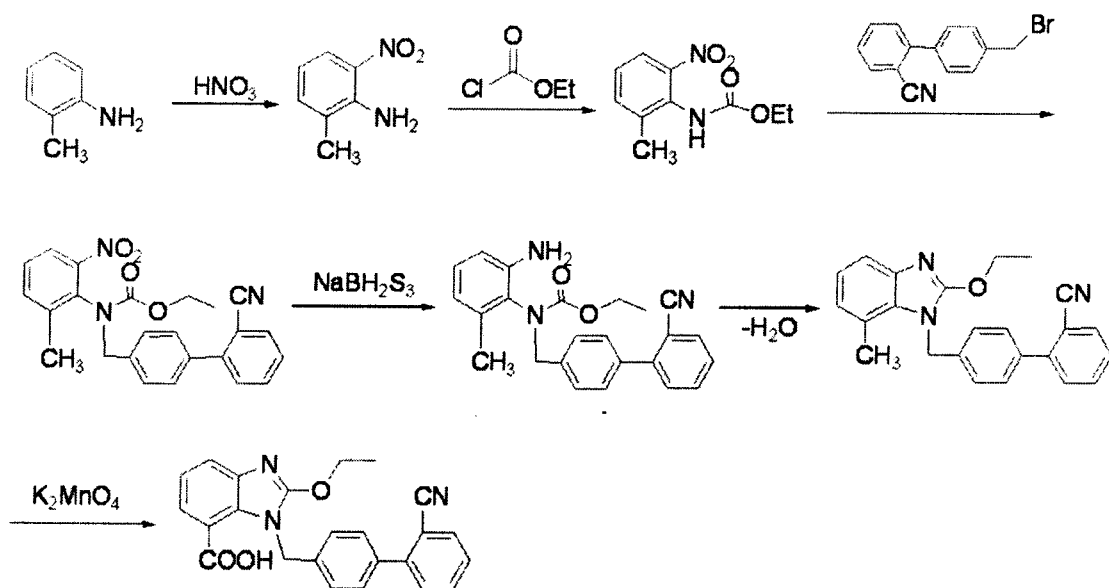


图4 坎地沙坦合成路线三

最近, Porcs-Makkay小组<sup>5</sup>报道了两条新的合成坎地沙坦路线。其合成策略是通过N-硝基苯胺化合物在酸性条件下发生重排反应, 在分子中引入第二个氨基, 从而可以很方便地大量制备邻苯二胺类化合物, 尽管在其合成路线中有同分异构体存在, 对

分离纯化带来一些麻烦, 收率由此受到一定影响, 但其制备邻苯二胺类化合物的方法与此前的文献报道完全不同, 不失为一条切实可行的合成坎地沙坦酯路线。

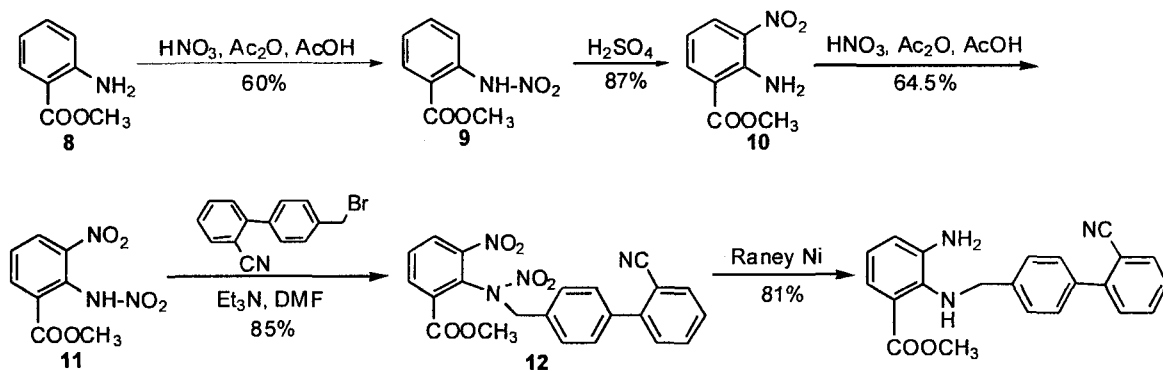


图5 坎地沙坦合成路线四

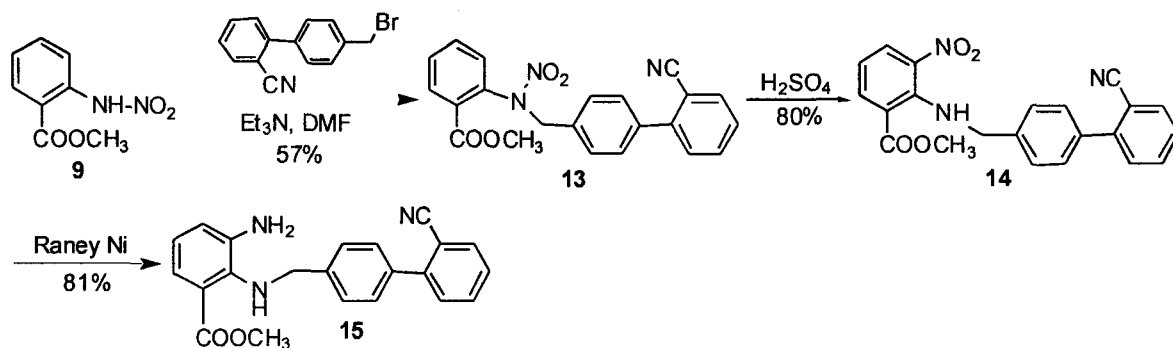


图6 坎地沙坦合成路线五

### 参考文献

1. Kobe Takehiko Naka, Kyoto Kohei Nishikawa, *et al.* 1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzi-midazole-7-carboxylate and compositions and methods of pharmaceutical use thereof: US, 5196444 [P]
2. a) Keiji Kubo, Yasuhisa Kohara, Yoshinobu Yoshimura, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of potential prodrugs of benzimidazole-7-carboxylic acids *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2343; b) Keiji Kubo, Yasuhisa Kohara, Eiko Imamiya,

- et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazolecarboxylic acids *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2183
3. 曹日晖, 钟庆华, 彭文烈, 徐安龙, 坎地沙坦酯的合成 *中国医药工业杂志* 2003, 34, 425
4. 苏国强, 郭涤亮, 朱兰, 朱崇泉, 坎地沙坦的合成方法研究 *中国药科大学学报* 2005, 36, 190
5. Marta Porcs-Makkay, Tibor Mezei, Gyula Simig, New practical synthesis of the intermediate of candesartan *Organic Process Research & Development* 2007, 11, 49