

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/90

A61K 31/4422



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99816774.6

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1141297C

[22] 申请日 1999.7.5 [21] 申请号 99816774.6

[86] 国际申请 PCT/HU99/00050 1999.7.5

[87] 国际公布 WO01/02360 英 2001.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.26

[71] 专利权人 里克特格登化工有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 亚诺什·菲舍尔 卡塔林·瑟凯

拉斯洛·多贝 山多尔·雷外

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

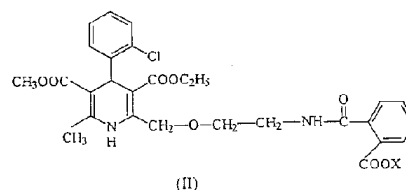
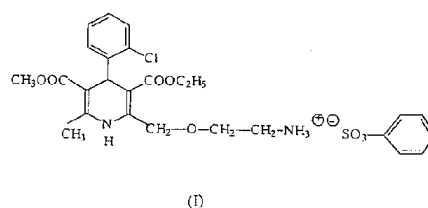
代理人 王维玉 丁业平

权利要求书 2 页 说明书 10 页

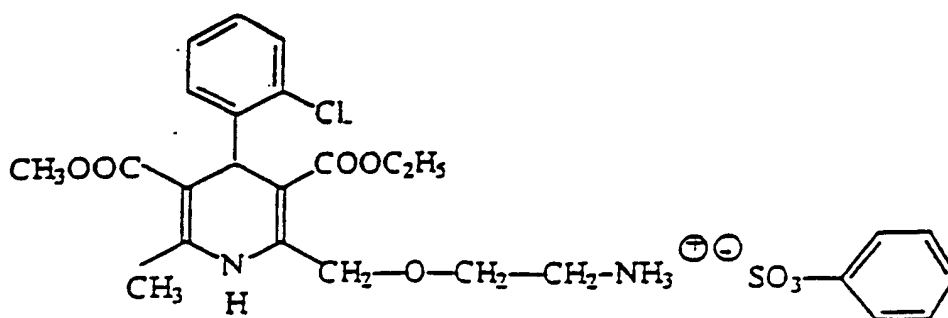
[54] 发明名称 氨氯地平苯磺酸盐的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种通过使通式 (II) 表示的新型的 2 - [(2 - N - (2 - 羧基 - 苯甲酰基) - 氨基乙氧基) 甲基] - 4 - (2 - 氯苯基) - 3 - 乙氧基羰基 - 5 - 甲氧基羰基 - 6 - 甲基 - 1, 4 - 二氢吡啶衍生物 — 其中 X 表示氢或碱金属或碱土金属或季铵 — 与苯磺酸反应, 制备通式 (I) 表示的氨氯地平苯磺酸盐的新方法。

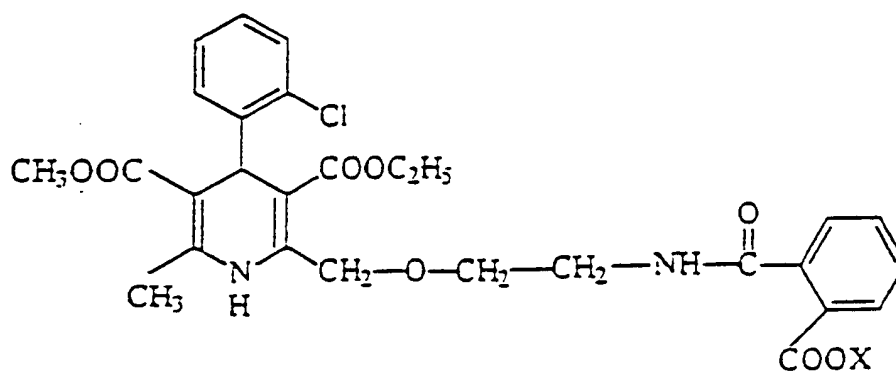


1. 制备由下面的通式(I)表示的氨氯地平苯磺酸盐的方法,



(I)

其特征在于由下面的通式(II)表示的邻羧基苯甲酰胺衍生物与苯磺酸反应, 其中 X 表示氢或碱金属或碱土金属或季铵。

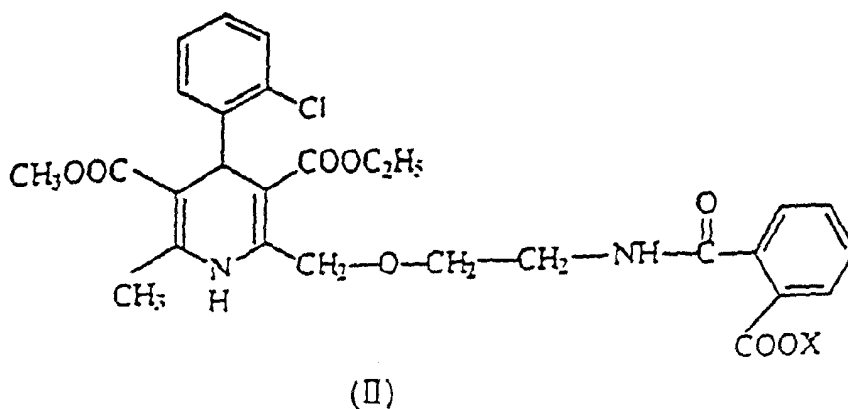


(II)

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于通式II表示的邻羧基苯甲酰胺衍生物与至少化学计量量或稍微过量的苯磺酸反应, 其中 X 按权利要求 1 定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于所述反应在 70-80℃ 的温度下在一种惰性溶剂中进行。

4. 由下面的通式(II)表示的邻羧基苯甲酰胺衍生物,



其中 X 表示氢或碱金属或碱土金属或季铵。

5. 2-[(2-N-(2-羧基-苯甲酰基)-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙
 15 氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶。

6. 制备通式II表示的新型邻羧基苯甲酰胺衍生物的方法, 其中 X
 表示氢或碱金属或碱土金属或季铵, 其特征在于使 4-(2-氯苯基)-3-乙
 20 氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)甲基-
 1,4-二氢吡啶与一种强碱反应得到 X 表示碱金属或碱土金属或季铵的
 通式 II 所示的化合物, 并且经过分离或不分离所得到的所述化合物进
 一步与酸反应得到 X 表示氢的通式 II 所示的化合物。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其特征在于所述强碱为碱金属氢氧
 25 化物、碱土金属氧化物或氢氧化物或季铵碱。

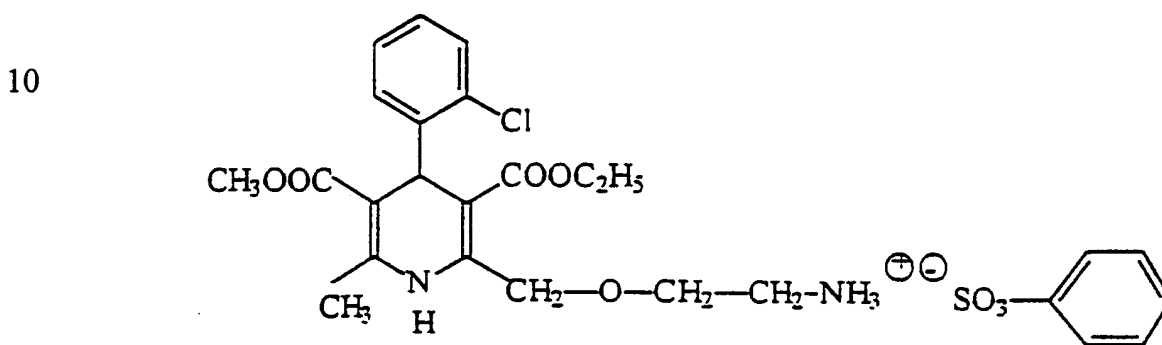
8. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其特征在于所述强碱的用量至
 少为化学计量量或稍微过量, 并且酸用量为化学计量量。

9. 根据权利要求 6 或 7 的方法, 其特征在于与所述强碱的反应
 30 在室温下进行, 并且与酸的反应在用冰冷却下进行。

氨氯地平苯磺酸盐的制备方法

5 技术领域

本发明涉及由下面的通式(I)表示的氨氯地平苯磺酸盐及含有该物质的药物组合物的新的制备方法。



(I)

背景技术

20 欧洲专利说明书第 89167 号中首先以一种要求的新型 1,4-二氢吡啶及其药学可接受盐报道了氨氯地平及其盐。在不同种类的盐中，马来酸盐作为特别优选的盐公开。

25 在按照欧洲专利说明书第 89167 号的方法中，由前体制备包括氨氯地平及其盐在内的 1,4-二氢吡啶，该前体可以通过例如三苯基膦或锌与盐酸还原或通过钨催化剂加氢还原转化为氨基的对应的叠氮衍生物。该方法的缺点是制备对应的叠氮化合物前体的过程产率较低，另外，由于叠氮结构具有众所周知的爆炸性，而使叠氮化合物的控制不太方便。

30 其它的前体可以是氨基被保护的 1,4-二氢吡啶。在这些情况下，

可以通过去掉保护基得到包括氨氯地平在内的氨基 1,4-二氢吡啶，然后分离得到包括氨氯地平在内的 1,4-二氢吡啶碱油状物，然后用酸处理。

- 5 当保护基为苄基时，通过在室温下，在溶剂如甲醇中利用钨催化剂催化氢化脱去苄基。当保护基为 2,2,2-三氯乙氧基羰基时，通过甲酸或乙酸中的锌还原将其脱去。

- 10 当保护基为邻苯二甲酰基时，通过与一级胺如甲胺反应将其脱去。邻苯二甲酰基也可以使用水合肼，在回流温度下在一种溶剂如乙醇中脱去。也可以利用 2 当量的碱金属氢氧化物如氢氧化钾在室温下脱去邻苯二甲酰基，然后回流含有过量盐酸或硫酸的四氢呋喃或水溶液的混合物。

- 15 上述方法的缺点在于由于制备 1,4-二氢吡啶前体的产率较低，从而过程产率较低，前体通过不对称 1,4-二氢吡啶酯的汉栖(Hantzsch)合成法进行。此外上述每种方法还具有技术、安全和环境方面的问题。

- 20 即，当使用甲胺从邻苯二甲酰基氨氯地平上脱去邻苯二甲酰基时，最终产物马来酸盐的产率较低(49%)，并且需要使用有害的甲胺。该试剂刺激眼睛和呼吸道(请参见：Merck-Index, 5944 页，第 11 版，Merck and Co., Rahway, USA, 1989)。当使用水合肼时，终产物氨氯地平马来酸盐的产率为 81%，但是肼确定具有致癌性(请参见：D.Beabei, Sicherheit, Handbuch fur das Labor, 第 136 页，GIT-Verlag, Darmstadt, 25 1991)。当使用碱金属氢氧化物和盐酸时，最终氨氯地平马来酸盐的产率为 81%，但是按照实施例 22，方法 C 的描述无法重现该过程。

- 30 在欧洲专利说明书第 244 944 号中，作为一种新型化学个体的氨氯地平苯磺酸盐本身及含有氨氯地平苯磺酸盐的药物组合物被要求保护。由于前述的盐无法满足药物制剂的目的，并发现氨氯地平苯磺酸

盐比前述的盐如马来酸盐等更具优越性，因此在该说明书中，还描述和要求了通过将氨氯地平碱与苯磺酸反应制备氨氯地平苯磺酸盐的方法，以及通过将氨氯地平苯磺酸盐与一种药学可接受的稀释剂或载体混合制备含有氨氯地平苯磺酸盐的药物组合物的方法。

5

在欧洲专利说明书第 244 944 号中描述了以下两种制备氨氯地平苯磺酸盐的方法。

10 第一种方法，氨氯地平碱与接近化学计量量的苯磺酸以甲醇悬浮液进行反应，氨氯地平苯磺酸盐的产率为 83.8%。第二种方法，氨氯地平碱与苯磺酸铵在甲醇中反应，然后短暂加热回流后，分离获得氨氯地平苯磺酸盐，产率为 70%。

在该说明书中没有描述起始氨氯地平碱的制备。

15

欧洲专利说明书第 599 220 号描述了一种制备氨氯地平苯磺酸盐的方法，在 20℃至回流温度下，使一种新型三苯甲基保护的氨氯地平碱与苯磺酸在甲醇介质或含水的甲醇介质中发生反应，然后分离氨氯地平苯磺酸盐并纯化。

20

25 尽管以上发明的目的是找到一种简单并方便可行的方法以高产率和高纯度得到所需要的氨氯地平苯磺酸盐，而不是如前述的两个欧洲专利说明书中描述的那样进行碱形式的氨氯地平的辅助制备和分离，但在该专利说明书中公开的方法仍然具有一些缺点。即，起始的 N-三苯甲基-乙醇胺的制备方法相当复杂，很难进行工业规模的应用。此外，三苯甲基-烷基化在起始乙醇胺的氨基和羟基上都可以发生，因此可能同时制备 N-三苯甲基-、O-三苯甲基-和 N,O-二(三苯甲基)-乙醇胺[请参见：J. G. Lammer, J. H. van Boom: Recueil Trav. Comm. Pays-Bas. 98(4), 243 (1979)]。由于三苯甲基基团具有酸不稳定性，因此汉栖反应不可能按照期望的方式完成。三苯甲基保护的氨氯地平碱与苯磺酸

30

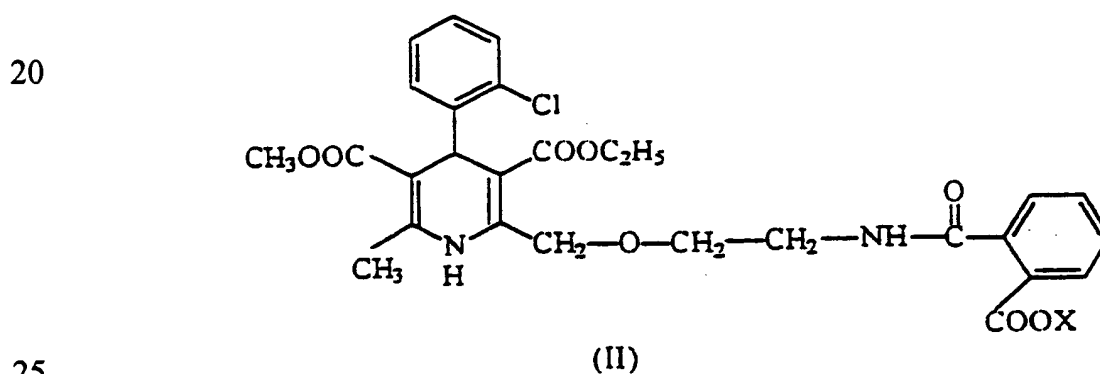
的反应期相当长，即必须搅拌反应混合物 13 小时。得到的产物为树脂形式，因此包括连续萃取在内的产物的处理相当复杂。

5 氨氯地平 {2-[(2-氨基乙氧基)-甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶} 苯磺酸盐为具有长期作用效果的钙通道阻断剂，它对治疗缺血性心脏病和高血压非常有用。

10 目前出乎意料地发现氨氯地平苯磺酸盐可以不用制备氨氯地平碱，通过使一种方便制备的、新型的、稳定的和纯净的、通式II表示的晶体邻羧基苯甲酰胺衍生物与苯磺酸发生反应，以一步合成法而直接制备，这与上述欧洲专利号 89 167 和 244 944 中描述的方法不同。

发明内容

15 按照本发明中公开的方法，通过使一种新型的由下面的通式(II)表示的邻羧基苯甲酰胺 {2-[(2-N-(2-羧基-苯甲酰)氨基乙氧基)-甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶} 衍生物与苯磺酸反应制备氨氯地平苯磺酸盐，



其中，X 代表氢或碱金属或碱土金属或季铵。

30 本发明还涉及通式(II)表示的新型邻羧基苯甲酰胺衍生物及其制备方法，其中 X 本身代表氢或碱金属或碱土金属或季铵。这些化合物

是合成氨氯地平苯磺酸盐过程中的新型的最终关键中间体(前体)。

本发明也涉及当按照本发明方法制备氨氯地平苯磺酸盐时，制备含有氨氯地平苯磺酸盐的药物组合物的方法。

5

所使用的苯磺酸的量至少为化学计量量或稍微过量。反应时间为3-4小时。

10

新型的通式II表示的邻羧基苯甲酰胺衍生物，其中 X 代表氢或碱金属或碱土金属或季铵，可以通过使 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)甲基-1,4-二氢吡啶与一种强碱反应选择性地制备。分离或不分离由此获得的通式II表示的化合物—其中 X 代表碱金属或碱土金属或季铵基，如果需要，可以将其与一种酸反应，以制得通式II表示的邻羧基苯甲酰胺衍生物—其中

15

X 代表氢。

该方法的起始物料可以常规方法，通过汉栖反应制得。

20

适合的强碱可以是碱金属氢氧化物，例如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂等，或碱土金属氧化物，例如氧化钙等，或碱土金属氢氧化物，或季铵碱，例如四甲基铵氢氧化物等。

25

但是强碱的用量不确定，实际上需要至少化学计量量的强碱，或更常规地，需要稍微过量的强碱。

对于中和步骤，按照应用的碱，需要化学计量量的酸。

30

与强碱的反应在室温下进行，与酸的中和步骤在用冰冷却的过程中进行。

以下更详细地描述本发明。

在本发明方法中，该新型邻羧基苯甲酰胺或其通式II表示的碱式盐—其中 X 表示氢或碱金属或碱土金属或季铵—在惰性气氛下，方便地为在氮气或氩气下，在有机溶液与水的混合物中，方便地为水与乙腈以 2: 1 混合的混合物中，在加热条件下与至少化学计量量的苯磺酸水溶液反应。反应温度为 70-80℃，反应时间为约 3-4 小时。所得的通式I表示的氨氯地平苯磺酸盐的产率很好(80-90%)，纯度很高(99.5%，通过 HPLC)。

本发明方法的优点总结如下：

1. 合成氨氯地平苯磺酸盐中的新型的关键中间体—新型邻羧基苯甲酰胺衍生物以纯净的晶体形式选择性地制得。因此从该新型的纯净晶体邻羧基苯甲酰胺衍生物制备的氨氯地平苯磺酸盐的纯度也很高。

2. 由于避免了分离氨氯地平碱，因此通过该新型邻羧基苯甲酰胺衍生物制备氨氯地平苯磺酸盐过程的总产率比现有技术高很多。

3. 本发明的总工序比现有技术中描述的总工序实质上更短和更简单。

4. 本发明方法可以容易地以工业规模应用。

5. 事实上可以选择性地制备本发明方法的最终中间体并分离得到其纯净的晶体形式，这对于满足良好的生产目的非常合适，而良好的生产对于活性药物组合来讲是不可缺少的。

6. 因为不需要对氨基脱保护，因此就避免了使用对健康和环境有害的肼或甲胺试剂。

具体实施方式

以下的实施例说明本发明的方法，但不是限制性的。

实施例 1

氨基地平苯磺酸盐

室温下, 将 2-[(2-N-(2-羧基-苯甲酰基)-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶(3.9g)在氩气氛下悬浮于水(100ml)和乙腈(60ml)中, 并向悬浮液中加入苯磺酸(1.2g)在水(20ml)中的溶液。将混合物在 80℃下搅拌 3-4 小时。然后蒸掉溶剂, 冷却使产物结晶, 然后过滤并用水洗涤。得到标题化合物(3.5g, 87%), 用乙酸乙酯与甲醇的混合物将产物重结晶。

熔点: 200-204℃。

TLC(硅胶(Kieselgel), Merck 5719), R_f :0.31(吡啶/乙酸/水/乙酸乙酯 16/5/9/70)。

实施例 2

氨基地平苯磺酸盐

将 2-[(2-N-(2-羧基-苯甲酰基)-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶钠盐(5.8g)在氩气氛下悬浮于蒸馏水(120ml)和乙腈(70ml)的混合物中, 然后向该混合物中加入苯磺酸(3.5g)在蒸馏水(20ml)中的溶液。在 70-80℃下搅拌混合物 3-4 小时。蒸掉溶剂后, 通过冷却结晶标题化合物(5.5g)。用乙醇重结晶该标题化合物, 得到 4.5g(80%)纯净的产物。

实施例 3

2-[(2-N-(2-羧基-苯甲酰基)-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶(通式II, 其中 X 表示氢)

a) 用氢氧化钾制备

将 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-[(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)-甲基]-1,4-二氢吡啶(10.8g)悬浮于异丙醇(80ml)中, 然后向该悬浮液中加入氢氧化钾(1.6g)在水(40ml)中的溶液, 并在室温下, 在氮气氛下搅拌 3-4 小时。在用冰冷却的过程中加入 1N 盐酸溶液(28ml), 过滤沉淀的产物并用水洗涤。得到标题化合物(10.9g, 98%), 熔点 167-169℃。

TLC(硅胶) R_f : 0.29(苯/甲醇 14/3)

^1H NMR 表征

5 仪器: Varian UNITYINOVA 500(500MHz 用于 ^1H): $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ 作为溶剂, TMS 作为内标物; (30°C)

10 δ : 1.10 t (3H, OCH_2CH_3); 2.22 s (3H, CH_3); 3.43-3.48 m (2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$); 3.50 s (3H, OCH_3); 3.56-3.65 m (2H) (2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{NH}$); 3.92-4.10 m (2H) [OCH_2CH_3]; 4.58 d (1H)和 4.67 d (1H) [$-\text{CH}_2\text{O}-$]; 5.31 s (1H) [CH]; 7.11 td (1H), 7.21 td (1H), 7.26 dd (1H), 7.34 dd (1H), 7.42 dd (1H), 7.51 td (1H), 7.57 td (1H), 7.78 dd (1H) [ArH]; 8.41 t (1H) 和 8.43 s (1H) [$2\times\text{NH}$]; 12.90 br s (1H) [COOH].

b) 用氢氧化钠制备

15 室温下, 将 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-[(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)-甲基]-1,4-二氢吡啶(6.5g)在氩气氛下悬浮于异丙醇(20ml)中, 然后向悬浮液中加入 1N 氢氧化钠溶液。在室温下搅拌反应混合物 3-4 小时。蒸掉异丙醇后, 在冰中冷却残余物, 并加入 1N 盐酸溶液。得到标题化合物(6.4g, 96%), 熔点 165.5-166°C。

20 c) 用氢氧化锂制备

25 室温下, 将 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-[(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)-甲基]-1,4-二氢吡啶(2.7g)在氩气氛下悬浮于异丙醇(20ml)中, 然后向悬浮液中加入氢氧化锂(0.4g)在水(20ml)中的溶液。室温下搅拌反应混合物 2-3 小时。蒸掉异丙醇后, 在冰中冷却并加入 1N 盐酸溶液。得到标题化合物(2.6g, 93%), 熔点 165.5-166°C。

d) 用氧化钙制备

30 将 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-[(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)-甲基]-1,4-二氢吡啶(3.0g)溶于四氢呋喃(30ml)和水(20ml)的混合物中, 然后边搅拌边向混合物中加入氧化钙(0.31g)。室

温下搅拌反应混合物 1 小时，然后在冰中冷却并加入 1N 盐酸溶液。蒸掉四氢呋喃后，过滤并用水洗涤晶体产物。得到标题化合物(3.0g, 97%)，熔点 165.5-166℃。

5 e) 用四甲基铵氢氧化物制备

将 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-[(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)-甲基]-1,4-二氢吡啶(3.0g)溶于四氢呋喃(30ml)中，然后向反应混合物中加入四甲基铵氢氧化物的 25%水溶液(4.0ml)，室温下搅拌反应混合物 1 小时。然后用 2N 盐酸溶液(6ml)酸化反应混合物。真空蒸掉四氢呋喃后，用乙醚结晶残余物得到标题化合物(3.0g, 97%)，熔点 165-166℃。

实施例 4

2-[(2-N-(2-羧基-苯甲酰基)-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-1,4-二氢吡啶钠盐

室温下，将 4-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-5-甲氧基羰基-6-甲基-2-[(2-邻苯二甲酰亚氨基乙氧基)-甲基]-1,4-二氢吡啶(6.5g)在氩气氛下悬浮于异丙醇(20ml)中，然后加入 1N 氢氧化钠溶液(20ml)。室温下搅拌反应混合物 3-4 小时。形成均匀的溶液。蒸掉溶剂，然后在水中结晶油状的残余物，过滤并用水洗涤，得到标题化合物(6.9g)，熔点 140-146℃。

TLC(硅胶) R_f : 0.72(吡啶/乙酸/水/乙酸乙酯 16/5/9/70)

实施例 5

含有氨氯地平苯磺酸盐的片剂

将无水磷酸氢钙(315g)和微晶纤维素(525g, 90 μ m)混合并转移至滚筒中。然后将氨氯地平苯磺酸盐(70g)和微晶纤维素(187.5g, 50 μ m)混合并使该混合物穿过一个筛子进到含有上述粉末混合物的滚筒中。用微晶纤维素(525g, 90 μ m)冲洗上一步中使用的筛子。将无水磷酸氢钙(315g)加到混合物中，并将全部混合物混合 10 分钟。向混合物中加入羟基乙酸淀粉钠(40g)，然后混合 6 分钟。最后加入硬脂酸镁(20g)并将

所得到的混合物混合 3 分钟。然后使用常规方法将粉末混合物压成片剂。

使用该方法制备含有不同浓度的氨氯地平苯磺酸盐的片剂。