

撤稿声明

撤稿文章名: 乌拉地尔的有效制备
作者: 周德军, 马文龙, 盛遵田, 刘发文
通讯作者邮箱: zhoudj20220307@163.com

期刊名: 药物化学 (HJMce)
年份: 2022
卷数: 10
期数: 3
页码 (从X页到X页): 275-286
DOI (to PDF): [10.12677/HJMce.2022.103028](https://doi.org/10.12677/HJMce.2022.103028)
文章ID: 3070151
文章页面: <https://www.hanspub.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=55>

095
撤稿日期: 2022-9-27

撤稿原因 (可多选):

- 所有作者
 部分作者:
 编辑收到通知来自于
- 出版商
 科研机构:
 读者:
 其他:
- 撤稿生效日期: 2022-9-27

撤稿类型 (可多选):

- 结果不实
 实验错误
 其他:
 数据不一致
 分析错误
 内容有失偏颇
- 结果不可再得
 未揭示可能会影响理解与结论的主要利益冲突
 不符合道德
- 欺诈
 编造数据
 抄袭
 侵权
- 虚假出版
 自我抄袭
 其他法律相关:
- 其他:
 重复发表*
- 编辑错误
 操作错误
 无效评审
 决策错误
 其他:

其他原因: 因作者疏忽, 文章部分内容有待进一步确认。

出版结果 (只可单选)

- 仍然有效.
 完全无效.

作者行为失误 (只可单选):

- 诚信问题
 学术不端
 无 (不适用此条, 如编辑错误)

* 重复发表: "出版或试图出版同一篇文章于不同期刊."

历史

作者回应:

- 是
 否

信息改正:

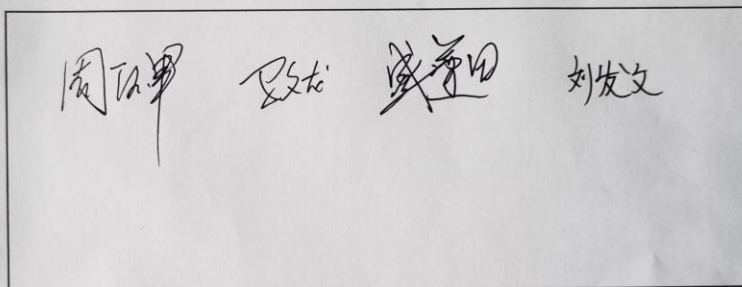
- 是
 否

说明:

“乌拉地尔的有效制备”一文刊登在 2022 年 8 月出版的《药物化学》2022 年第 10 卷第 3 期第 275-286 页上。因作者疏忽，文章部分内容有待进一步确认。根据国际出版流程，编委会现决定撤除此重复稿件，保留原出版出处：

周德军，马文龙，盛遵田，刘发文. 乌拉地尔的有效制备 [J]. 药物化学, 2022, 10(3): 275-286.
<https://doi.org/10.12677/HJMce.2022.103028>

所有作者手写签名:



周德军 马文龙 盛遵田 刘发文

乌拉地尔的有效制备

周德军^{1,2*}, 马文龙¹, 盛遵田¹, 刘发文¹

¹山东达冠医药科技有限公司, 山东 济南

²承德医学院中药研究所, 河北 承德

收稿日期: 2022年7月4日; 录用日期: 2022年7月22日; 发布日期: 2022年8月24日

摘要

本文介绍一种盐酸乌拉地尔的有效工业合成法。乌拉地尔是临床常用的一种降压药物, 合成研究已被多个研究团队报道。本团队采用氨基尿嘧啶为起始原料, 经胺胺交换、氯代、亲核取代、盐酸成盐、重结晶共5步得到盐酸乌拉地尔, 总收率达48.94%, 纯度99.9%以上。本文详细阐述了合成盐酸乌拉地尔的工艺流程, 为今后工业生产提供准确详实的参考。

关键词

乌拉地尔, 氨基尿嘧啶, 降压药, 工艺流程

Effective Preparation of Urapidil

Dejun Zhou^{1,2*}, Wenlong Ma¹, Zuntian Sheng¹, Fawen Liu¹

¹Shandong Daguang Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Jinan Shandong

²Department of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: Jul. 4th, 2022; accepted: Jul. 22nd, 2022; published: Aug. 24th, 2022

Abstract

This paper introduces an efficient industrial synthesis method of urapidil hydrochloride. Urapidil is a commonly used antihypertensive drug in clinic, and its synthesis research has been reported by several research teams. Our team used aminouracil as the starting material, and obtained urapidil hydrochloride through 5 steps of amine-amine exchange, chlorination, nucleophilic substitution, hydrochloric acid salt formation, and recrystallization, the total yield is 48.94%, and the purity is above 99.9%. This paper expounds the technological process of synthesizing urapidil hydrochloride.

*通讯作者。

文章引用: 周德军, 马文龙, 盛遵田, 刘发文. 乌拉地尔的有效制备[J]. 药物化学, 2022, 10(3): 275-286.

DOI: 10.12677/hjmce.2022.103028

ride in detail, and provides accurate and detailed reference for future industrial production.

Keywords

Urapidil, Aminouracil, Antihypertensive Drug, Synthesis Process

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乌拉地尔(Urapidil, URA), 商品名有亚宁定、优匹敌、利喜定, 是1981年由Byk Gulden公司在德国首次上市的降压药, 1989年在日本第二个上市, 我国在1991年批准进口, 目前已在30多个国家批准上市[1][2]。乌拉地尔是一种高选择性 α 受体阻断药, 具有中枢和外周双重降压作用。中枢作用是通过激活5-羟色胺-1A受体, 降低延脑心血管调节中枢的交感反馈而起到降压效果; 外周作用则是通过阻断突触后 α_1 受体, 使外周阻力显著下降, 从而扩张血管达到降压效果[3]-[8]。乌拉地尔具有阻断突触后 α_1 受体和阻断外周 α_2 受体的作用, 但以前者功效为主。对静脉血管的舒张作用大于对动脉血管的作用, 并能降低肾血管阻力和肺动脉高压[9][10][11][12]。乌拉地尔是一个比较强效的降压药物, 临床上一般用于治疗高血压危象和围手术期血压的控制[13][14][15]。

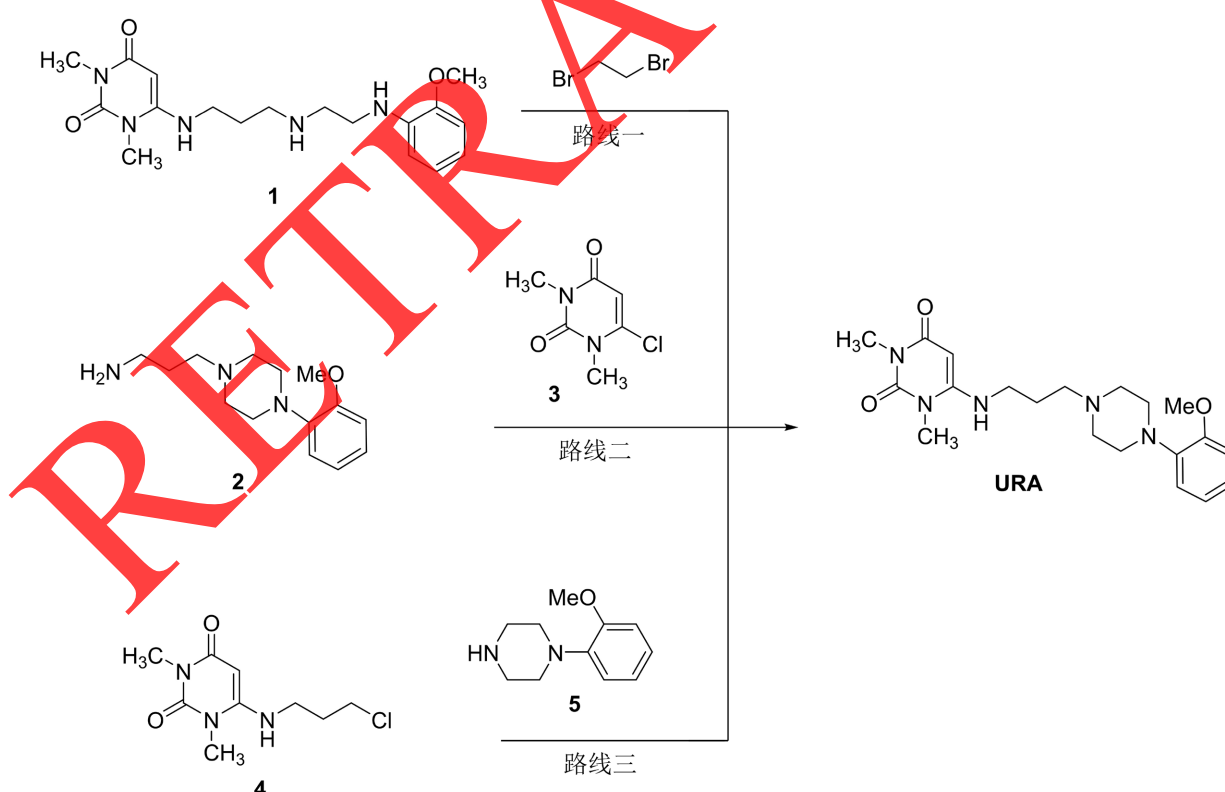


Figure 1. Past synthesis routes of URA

图 1. 以往合成乌拉地尔的路线

乌拉地尔的化学名为 6-[[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]氨基]-1,3-二甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮, 可视为苯嗪啉取代尿嘧啶衍生物。据文献报到目前关于乌拉地尔的合成路线主要有三种[16]-[23]。路线一的合成设计为, 通过关键化合物乙二胺衍生物(1)与 1,2-二溴乙烷反应, 关环构建哌嗪环得到乌拉地尔。该路线在合成乙二胺衍生物(1)时, 步骤较长, 整体收率较低, 不适合工业化生产。路线二以苯基哌嗪胺(2)和氯代尿嘧啶(3)缩合得到乌拉地尔。该路线所用原料价格昂贵, 而且尿嘧啶环上的氯原子反应活性一般导致反应收率低。路线三由氯代氨基尿嘧啶(4)和苯基哌嗪(5)缩合得到乌拉地尔。该路线所有反应安全且污染小, 反应原料廉价且稳性好, 使用此路线进行工业化生产, 成功率较高。(如图 1)

本团队经详细调研后决定通过路线三实现乌拉地尔的工业化放大生产。以氨基尿嘧啶(6)为起始原料与 3-氨基-1-丙醇交换得到化合物(7), 在二氯亚砷作用下得到氯代氨基尿嘧啶(4)。然后氯代氨基尿嘧啶(4)与苯基哌嗪(5)缩合得到乌拉地尔(URA), 最后经盐酸重结晶得到目标产品盐酸乌拉地尔。(如图 2)

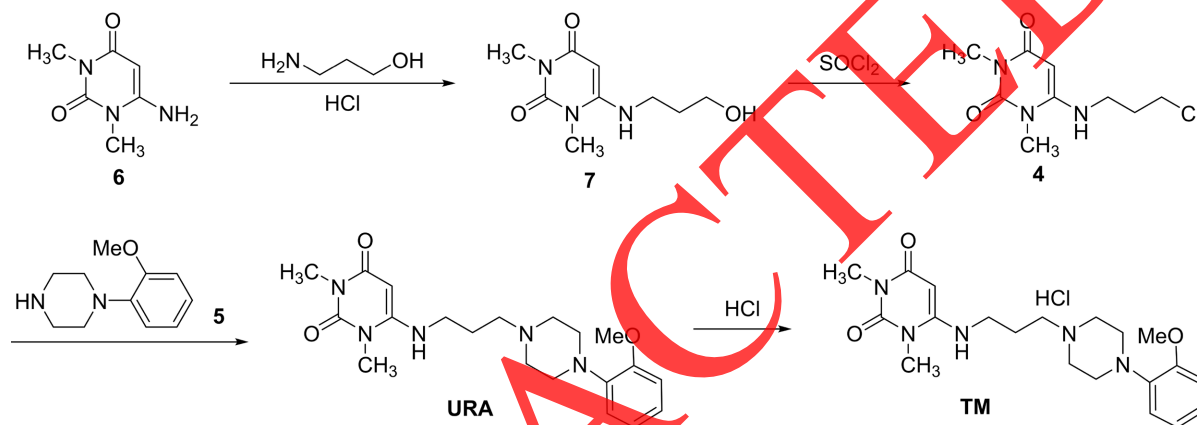


Figure 2. Synthesis routes of URA in our group

图 2. 本课题组合成乌拉地尔的路线

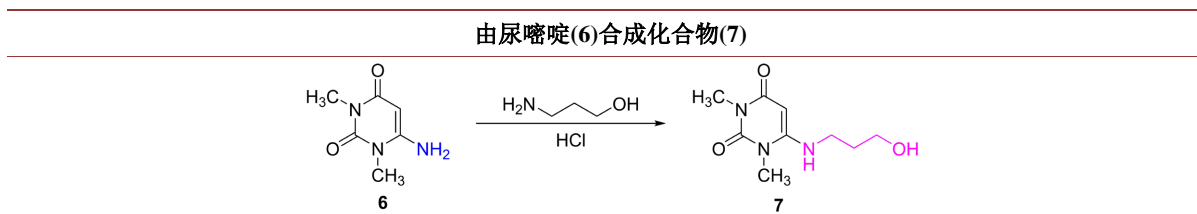
2. 实验部分

2.1. 化合物(7)的合成

在 100 升的反应釜中加入 6-氨基-1,3-二甲基尿嘧啶(6) 19.39 千克和 3-氨基-1-丙醇 24.41 千克。充分搅拌, 缓缓滴加浓盐酸 12.66 千克, 滴加过程中反应体系稳定会升高, 并且伴有白烟产生, 约 1.5 小时加完。在 130℃~140℃条件下, 搅拌反应 7 小时。TCL 监控反应结束后, 降温至 90℃~100℃, 缓慢加入无水碳酸钠 6.62 千克与纯化水 60.00 千克配置好的溶液。温度降至 30℃~50℃时加入晶种 10.0 克, 继续降温至 0℃~10℃搅拌析晶 2 小时。减压过滤, 滤饼用 20.00 千克预冷的纯化水淋洗, 然后在 50℃~60℃的鼓风干燥箱中烘干 20 小时除去游离水分, 再升温至 105℃强力烘干 2 小时除去结晶水, 至水分小于 1%, 得到化合物(7), 类白色固体, 22.53 千克, 收率 84.5%。操作流程和物料比例见表 1, 表 2。

Table 1. Process for preparing compound (7)

表 1. 制备化合物(7)的工艺流程图



工艺名称	物料名称与用量	设备与操作	时间(h)	备注
搅拌反应	6-氨基-1,3-二甲基尿嘧啶(6)19.39 千克、 3-氨基-1-丙醇24.41 千克	 室温搅拌彻底溶解	0.1	浓盐酸滴加过程伴有白烟，并且会放热。
	浓硫酸(12.66 千克)	缓缓滴加	1.5	
		油浴升温至 135℃ ± 5℃	7.0	
	甲醇: 乙酸乙酯(1:5)	TLC 监控反应结束，降温至 100℃ 以下		 板形
淬灭中和	碳酸钠水溶液(6.62 千克 碳酸钠 + 60.00 千克纯化水)	缓缓滴入碳酸钠水溶液，直到 pH 为 8~9 为止		初加碳酸钠溶液要慢，防止中和放出二氧化碳导致反应液喷出。
析晶过滤	化合物(7) 10.0 克	降温至 40℃，加入晶种 降温至 0℃~10℃，搅拌析晶	2.0	
	纯化水 20.00 千克	 减压过滤		
烘干称量		 60℃干燥 20 小时，再 105℃干燥 2 小时，得产品 22.53 千克	22.0	类白色固体，粗品收率 84.5%

Table 2. The amount of materials used to prepare compound (7)

表 2. 制备化合物(7)的物料用量

试剂名称	分子量	投料量(kg)	摩尔量 (mol)	配比	备注
尿嘧啶(6)	155.15	19.39	125.0	1	淡黄色固体
3-氨基-1-丙醇	75.11	24.41	325.0	2.6	无色液体
盐酸(36%)	36.46	12.66	125.0	1	浓盐酸
碳酸钠	105.99	6.62	62.5	0.5	中和盐酸
纯化水	18.02	60.00	/	/	配制碳酸钠水溶液
纯化水	18.02	20.00	/	/	淋洗用
化合物(7)晶种	213.33	0.01	0.047	0.0005	自制

2.2. 化合物(4)的合成

在 200 升的反应釜中加入 21.32 千克的化合物(7)，并用 110 千克的无水二氯甲烷溶解，在室温搅拌状态下，缓慢滴加氯化亚砷 13.09 千克。升温至回流状态反应 2 小时，TLC 监控反应进度，反应结束后

降温至 0℃~20℃ 搅拌析晶 1 小时。减压抽滤，滤饼用 20 千克二氯甲烷淋洗，放入 60℃ 的真空干燥箱干燥 20 小时，得化合物(4) 25.01 千克，白色固体，收率 93.23%。操作流程和物料比例见表 3，表 4。

Table 3. Process for preparing compound (4)

表 3. 制备化合物(4)的工艺流程

由化合物(7)合成化合物(4)				
工艺名称	物料名称与用量	设备与操作	时间(h)	备注
搅拌反应	化合物(7) 21.32 千克, 二氯甲烷 110 千克	 室温搅拌彻底溶解	0.1	氯化亚砷滴加过程伴有白烟，并且会发热。
	13.09 千克 SOCl ₂	缓缓滴加	1.5	
		油浴升温至 45℃ ± 5℃，回流	2.0	
析晶过滤	甲醇：乙酸乙酯(1:5)	TLC 监控反应结束，降温至 20℃ 以下		板形：
		降温至 0℃~20℃，搅拌析晶	1.0	
	二氯甲烷 20 千克	 减压过滤		
烘干称量		 60℃ 干燥，得产品 25.01 千克	20.0	白色固体，收率 93.23%

Table 4. Amount of material for synthesis of compound (4)

表 4. 合成化合物(4)的物料量

试剂名称	分子量	投料量(kg)	摩尔量(mol)	配比	备注
化合物(7)	213.23	21.32	100	1	类白色固体
氯化亚砷	118.97	13.09	110	1.1	淡黄色发烟液体
二氯甲烷	84.93	110.00	/	/	反应溶剂
二氯甲烷	84.93	20.00	/	/	淋洗用

2.3. 乌拉地尔的合成

在 500 升的反应釜中分别加入化合物(4) 24.13 千克，1-(2-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐(5) 24.07 千克和纯

化水 120.00 千克。室温搅拌, 缓慢滴加碳酸钠水溶液(无水碳酸钠 19.08 千克与纯化水 80.00 千克配制), 滴加完毕升温至 85℃~90℃反应 4 小时, TLC 监控反应完毕, 停止加热, 降温至 25℃以下加入晶种 50.00 克, 搅拌析晶 1 小时。减压过滤, 滤饼用 25 千克纯化水淋洗, 60℃鼓风干燥至恒重, 得粗品 28.01 千克, 白色固体, 收率 80.30%。操作流程和物料比例见表 5, 表 6。

Table 5. The technological process of synthesizing URA
表 5. 合成乌拉地尔的工艺流程

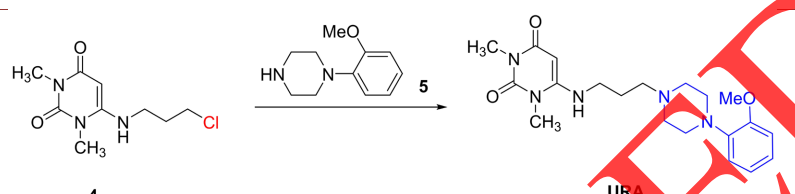

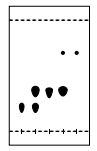


由化合物(4)合成乌拉地尔				
工艺名称	物料名称与用量	设备与操作	时间(h)	备注
				
搅拌反应	化合物(4) 24.13 千克, 哌嗪盐酸盐(5) 24.07 千克, 纯化水 120.00 千克	 室温搅拌彻底溶解	0.1	碳酸钠 19.08 千克和 纯化水 80.92 千克混 合配制
	碳酸钠水溶液 100 千克	缓缓滴加	1.5	
		油浴升温至 85℃ ± 5℃ 搅拌 反应	4.0	
	甲醇: 乙酸乙酯(1:5)	TLC 监控反应结束, 降温至 25℃以下		 板形: 左边是化合物(5)右 边是化合物(4)中间 是反应液
析晶过滤	乌拉地尔晶种 50.00 克	降温至 0℃~20℃, 搅拌析晶	1.0	
	纯化水 25 千克	 减压过滤		
烘干称量		 60℃干燥, 得产品 28.01 千克	20.0	白色固体, 收率 80.30%

Table 6. Material dosage of compound (4) and compound (5) for synthesizing URA
表 6. 化合物(4)与化合物(5)合成乌拉地尔的物料用量

试剂名称	分子量	投料量(kg)	摩尔量 (mol)	配比	备注
化合物(4)	268.14	24.13	90	1	白色固体

Continued

哌嗪盐酸盐(5)	228.72	24.70	108	1.2	白色固体
纯化水	18.02	120	/	/	反应溶剂
碳酸钠水溶液	105.99	19.08	180	2	碳酸钠 19.08 千克与纯化水 80.00 千克混合配制
纯化水	18.02	25	/	/	淋洗用
晶种	387.48	0.05	0.13	/	析晶用

2.4. 粗品游离碱成盐

在 500 升反应釜中加入乌拉地尔粗品游离碱 27.12 千克, 无水乙醇 175.00 千克, 搅拌加热, 在 70℃~75℃ 溶液澄清, 关闭加热。缓缓滴入盐酸(36%) 7.80 千克, 滴加完毕后, 测试 pH 值为 1~2 (如 pH 不到可适度追加盐酸的量), 然后将反应液降温析晶, 在 0℃~10℃ 下搅拌析晶 1 小时, 减压过滤, 滤饼用 20.00 千克无水乙醇淋洗, 产品转入 60℃ 的烘干箱干燥至恒重, 得产物 28.05 千克, 白色固体, 收率 94.52%。操作流程和物料比例见表 7, 表 8。

Table 7. Process flow of URA salt formation

表 7. 乌拉地尔成盐工艺流程



乌拉地尔成盐				
工艺名称	物料名称与用量	设备与操作	时间(h)	备注
搅拌反应	乌拉地尔游离碱 27.12 千克, 无水乙醇 175 千克	 室温加料, 升温至 70℃~75℃ 搅拌彻底溶解后, 停止加热。	1.0	滴加盐酸至 pH 值为 1~2 为止。
	浓盐酸 7.80 千克	缓缓滴加	1.0	
		降温至 0℃~10℃, 搅拌析晶	1.0	
析晶过滤	纯化水 20 千克	 减压过滤		
烘干称量		 60℃ 干燥, 得产品 28.05 千克	20.0	白色固体, 收率 94.52%

Table 8. Material dosage of free base salt**表 8.** 游离碱成盐的物料用量

试剂名称	分子量	投料量(kg)	摩尔量(mol)	配比	备注
粗品游离碱	387.48	27.12	70	1	白色固体
盐酸	36.46	7.80	77	1.1	36%
无水乙醇	46.07	175	/	/	溶剂
无水乙醇	46.07	20	/	/	淋洗用

2.5. 产品精制

在 500 升搪瓷反应釜加热粗品 27.00 千克, 无水乙醇 216.00 千克, 纯化水 13.5 千克, 搅拌加热至 80℃, 溶液变澄清, 加入药用活性炭 270.00 克, 继续搅拌 30 分钟脱色。趁热过滤至洁净区 500 升的结晶釜(过滤管道和结晶釜都需要提前预热), 降温低于 70℃后, 加入晶种 54.00 克, 自然降温至 30℃~40℃后, 开启降温至 0℃~10℃后搅拌析晶 1 小时。减压过滤, 滤饼用 25.00 千克的无水乙醇淋洗, 在 50℃~60℃的烘干箱中干燥至恒重, 得白色精制产品 22.10 千克, 81.85%。操作流程和物料比例见表 9, 表 10。

Table 9. Refining process of URA**表 9.** 乌拉地尔的精制工艺

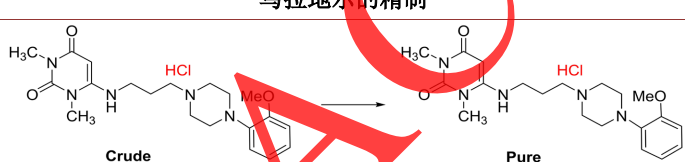
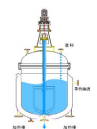
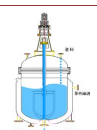
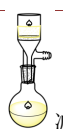

乌拉地尔的精制					
工艺名称	物料名称与用量	设备与操作	时间(h)	备注	
		 Crude → Pure			
搅拌反应	乌拉地尔粗品 27.00 千克, 无水乙醇 216 千克, 纯化水 13.50 千克	 室温加料, 升温至 80℃ 搅拌彻底溶解	1.0	滴加盐酸至 pH 值为 1~2 为止。	
	活性炭 270.00 克	继续搅拌脱色	0.5		
析晶过滤	晶种 54.00 克	 过滤至洁净区结晶釜中, 冷却 降温至 70℃, 搅拌析晶, 自然降温至 40℃ 开启降温至 0℃~10℃, 搅拌析晶	1.0		
	纯化水 25 千克	 减压过滤			
烘干称量		 60℃ 干燥, 得产品 22.10 千克	20.0	白色固体, 回收率 81.85%	

Table 10. Material dosage of refining URA
表 10. 精制乌拉地尔的物料用量

试剂名称	分子量	投料量(kg)	摩尔量(mol)	配比	备注
粗品	423.94	27.0	63.69	1	白色固体
无水乙醇	46.07	216.0	/	/	
纯化水	18.02	13.5	/	/	
药用活性炭	/	0.027	/	/	与粗品质量比 0.01
晶种	423.94	0.054	0.13	0.002	白色固体

3. 结果与讨论

3.1. 机理解释

由氨基尿嘧啶(6)合成化合物(7)可能的机理解释。氨基尿嘧啶(6)质子化形成化合物(a), 互变异构形成亲电化合物(b), 3-氨基-1-丙醇亲核加成形成化合物(c), 质子交换形成化合物(d), 脱去一分子氨到中间体(e), 并去质子化得到化合物(7)。(如图 3)

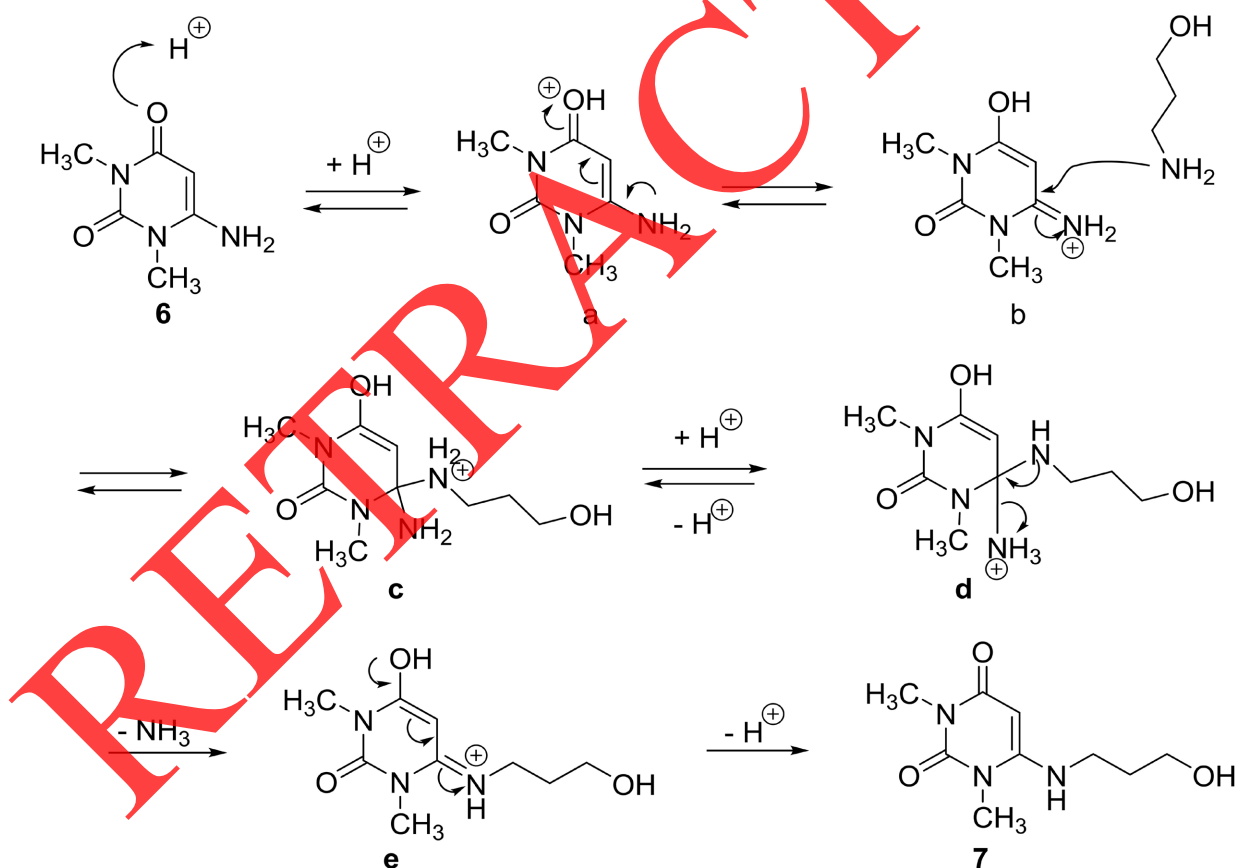


Figure 3. Possible mechanism for the synthesis of compound (7)

图 3. 合成化合物(7)可能的机理

3.2. 实验结果

本论文详细报道了一种合成乌拉地尔的工艺流程, 共分五步完成, 即胺胺交换、氯代、亲核取代、

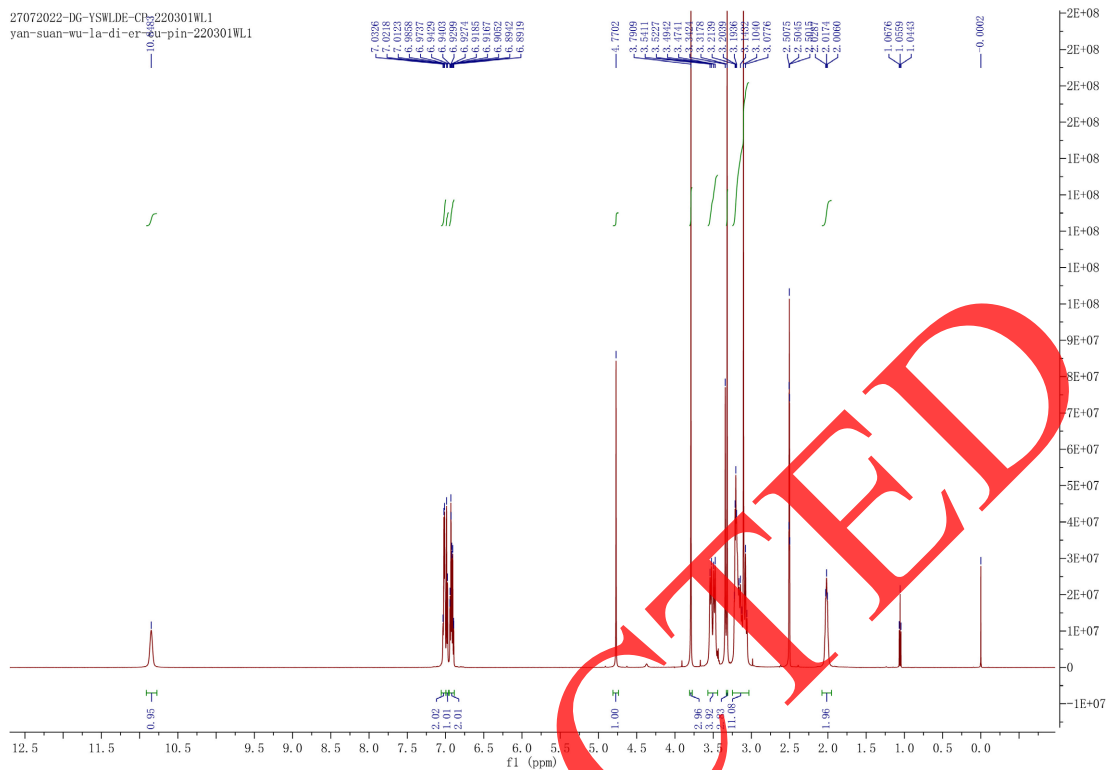


Figure 4. ¹H NMR of URA
图 4. 乌拉地尔的氢谱

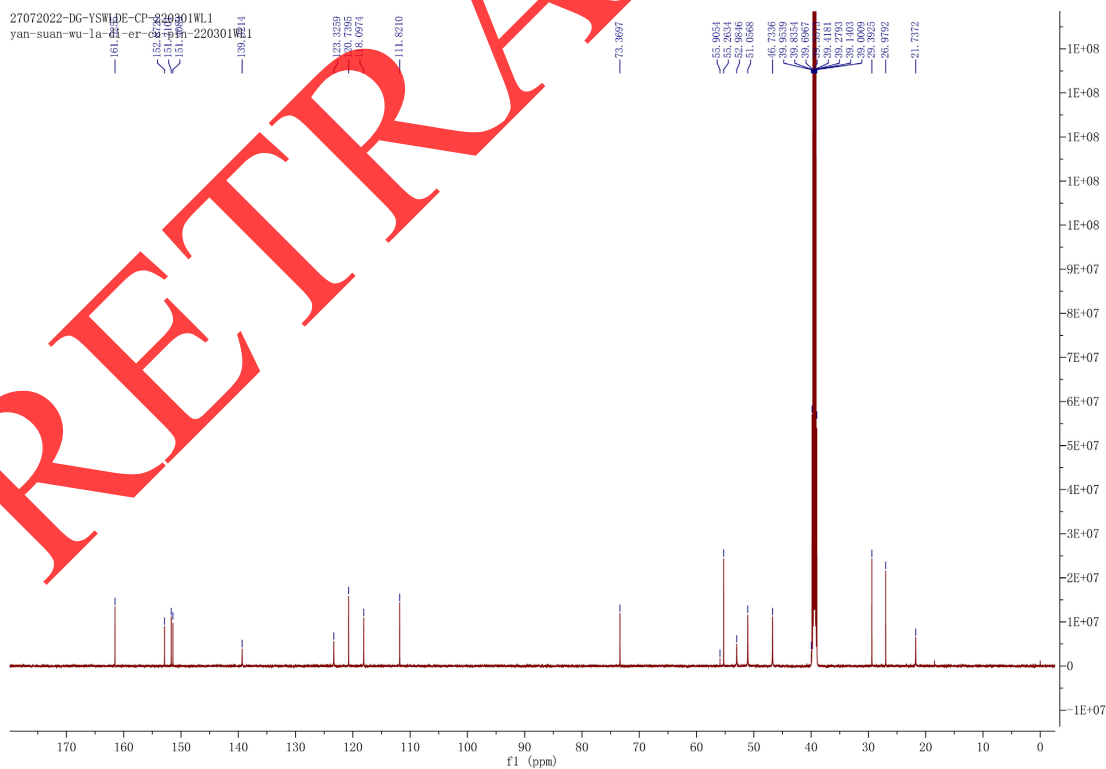


Figure 5. ¹³C NMR of URA
图 5. 乌拉地尔的碳谱

盐酸成盐、重结晶共 5 步得到产品盐酸乌拉地尔, 总收率达 48.94%, 纯度 99.9% 以上。盐酸乌拉地尔的氢谱、碳谱、质谱如下: $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6 , 25°C) δ 11.02 (br, 1H), 6.89~7.05 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 10.80$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 10.80$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.08~3.23 (m, 8H), 3.11 (s, 3H), 2.03 (bt, $J = 6.65$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO-d_6 , 25°C) δ 162.10, 153.45, 152.28, 151.98, 139.91, 123.88, 121.31, 118.65, 112.39, 73.93, 55.84, 53.54, 51.61, 47.28, 39.95, 30.01, 27.55, 22.28. MS (ES-API): m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.2270, found 388.2269。(核磁见图 4、图 5)

3.3. 讨论与展望

本团队对乌拉地尔的合成工艺进行了详细探究, 得出一条温和, 环保, 高效的合成路线。本合成工艺的报道将为相关制药公司提供参考路线, 降低研发成本消减药品价格, 减轻高血压、心脏病患者的压力, 回馈社会。

参考文献

- [1] 李雯, 吴桂英, 马晓青, 等. 乌拉地尔的合成改进[J]. 高校化学工程学报, 2013(1): 5.
- [2] 许佑君, 杨治旻, 蒋清乾, 等. 乌拉地尔的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(7): 294-296.
- [3] 赵国兴. 乌拉地尔治疗高血压急症的临床研究[J]. 健康之友, 2021(7): 32.
- [4] 张萌, 王顺达, 陈新军. 乌拉地尔联合硝苯地平缓释片治疗老年高血压急症的效果及对不良反应发生情况的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(20): 68-70.
- [5] 李曙民, 卞如濂. 肺动脉高压治疗的研究进展[J]. 新医学, 1995, 26(3): 158-159, 133.
- [6] 张淑慧, 丁世全, 解萍, 等. 盐酸乌拉地尔的药理学特点与临床应用[J]. 医药导报, 2003, 22(10): 703-705.
- [7] 刁晓艳, 王定胜. 乌拉地尔治疗高血压病的临床研究(摘要)[J]. 中国循环杂志, 1998(6): 333.
- [8] 季乃军, 金天寿. 乌拉地尔的药理及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 1991, 11(6): 44-45.
- [9] Schmucker, P., Franke, N., van Ackem, K., et al. (1981) Treatment of the Low-Output-Syndrome with Urapidil and Dobutamine (Author's Transl.) *Anaesthesist*, **30**, 22-27.
- [10] Gob, E., Barankay, A. and Richter, J.A. (1981) Control of Hypertension during Cardiopulmonary Bypass with Urapidil and Phentolamine. *Arzneimittelforschung*, **31**, 1479-1481.
- [11] 施伟林, 陈茜. 乌拉地尔对高血压急症患者血脑钠肽及血管紧张素 II 的影响[J]. 现代实用医学, 2020, 32(3): 401-402.
- [12] 赖幸桦, 黄晓毅, 梁之梁. 乌拉地尔与硝酸甘油在高血压脑出血急救中的效果对照研究[J]. 中外医疗, 2021, 40(13): 78-80.
- [13] Barankay, A., Gob, E. and Richter, J.A. (1981) Treatment of Hypertension in Coronary Bypass Surgery. Clinical Experience with Urapidil. *Arzneimittelforschung*, **31**, 849-852.
- [14] Kumar, A., Gupta, N. and Gupta, A. (2020) Urapidil in the Preoperative Treatment of Pheochromocytoma: How Safe Is It? *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **36**, 55-56. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_328_18
- [15] Lopez, P.V., Tebar, C.M., Mesa, R.J., et al. (2021) Management of Hypertensive Crisis with Clevidipine in the Perioperative Setting of a Critically Ill Patient, Non-Responder to High Doses of Nitroglycerin, Labetalol, Urapidil, Doxazosin and Furosemide. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, **68**, 239-240. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.06.015>
- [16] 周军红. 乌拉地尔的合成及多晶型分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津大学, 2007.
- [17] Xu, Y.J., Yang, Z.M., Jiang, Q.Q., et al. (2000) The Synthesis of Urapidil.
- [18] 尹桂. 乌拉地尔及其类似物的合成[D]: [硕士学位论文]. 南京: 中国药科大学, 1998.
- [19] 刘永红, 李静, 谭俊杰. 一种盐酸乌拉地尔的制备方法[P]. 中国, CN200610095298.4. 2006-12-15.
- [20] 邹晓丽, 唐朝, 徐旭, 等. 一种乌拉地尔的制备方法[P]. 中国, CN202111620758.1. 2022.
- [21] Li, W., Zhang, W., Ma, X., Wang, P., et al. (2012) New and Efficient Technique for the Synthesis of Urapidil Using β -Cyclodextrin as an Inverse Phase-Transfer Catalyst. *Applied Catalysis: A General*, **419-420**, 210-214. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.01.030>

- [22] You, X.U., Yang, Z., Jiang, Q., *et al.* (2000) Synthesis of Urapidil. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, **3**, 294-296.
- [23] Pugsley, T.A., *et al.* (2011) Effect of Urapidil on Rat Brain Catecholamine Synthesis. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, **38**, 689-691.

RETRACTED