

富马酸卢帕他定的合成

李六林^{1,2}, 陈黎², 盛荣^{1*} (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江赐富医药有限公司, 浙江 绍兴 312073)

摘要: 目的 合成富马酸卢帕他定并改进工艺。方法 以 5-甲基烟酸为起始物料, 经过酯化、还原、氯化、烷基化、成盐等步骤制得富马酸卢帕他定。结果 所得产物经核磁共振氢谱、质谱、红外等确证其结构, 总收率为 46.4%。结论 该工艺安全可靠, 方法简便, 适合工业化生产。

关键词: 富马酸卢帕他定; 5-甲基-3-吡啶甲醇; 合成

中图分类号: R916.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)12-1481-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.12.014

Synthesis of Rupatadine fumarate

LI Liulin^{1,2}, CHEN Li², SHENG Rong^{1*} (1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Zhejiang Cifu Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang Shaoxing 312073, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis rupatadine fumarate and optimize the reaction conditions. **METHODS** Rupatadine fumarate was synthesized from 5-methyl nicotinic via esterification, reduction, chlorination, alkylation and salification. **RESULTS** The rupatadine fumarate was synthesized with a total yield of 46.4% and its structure was confirmed by ¹H-NMR, MS and IR. **CONCLUSION** The synthetic route is suitable for production of rupatadine fumarate in industry.

KEY WORDS: rupatadine fumarate; 5-methyl-3-pyridyl methanol; synthesis

富马酸卢帕他定(rupatadine fumarate, **1**), 化学名为 8-氯-6,11-二氢-11-[1-[(5-甲基-3-吡啶基)甲基]-4-哌啶亚基]-5H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶富马酸盐, 是西班牙 Uriach 制药公司研制的新型抗过敏药, 具有抗组胺和抗血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)双重作用^[1], 于 2003 年首次在西班牙上市。

卢帕他定(**2**)的文献合成方法主要有 2 种: ①以 3,5-二甲基吡啶为起始原料, 经 NBS 溴代得到 5-甲基-3-溴甲基吡啶, 不经过处理直接与地氯雷他定烷基化得到 **2**^[2], 由于溴代时会出现多取代产物, 杂质较多, 中间体需柱色谱分离, 操作繁琐, 而且收率也很低(文献[2]收率为 40%); ②以 5-甲基烟酸(**3**)与地氯雷他定缩合得到酰胺, 再将酰胺还原得到 **2**^[3-4], 其中文献[3]将酰胺先用三氯氧磷处理, 再用 NaBH₄ 还原, 三氯氧磷为剧毒物品, 且腐蚀性较强, 大量使用存在安全问题, 对设备和操作要求较高; 文献[4]使用 LiAlH₄ 进行还原, LiAlH₄ 还原性强但是价格昂贵, 安全性差, 反应条件要求高, 后处理繁琐。因此, 寻求更适合工业化的工艺路线具有重要意义。

笔者参考文献[5-7]基础上设计了以下合成路

线: 以 5-甲基烟酸(**3**)为起始原料, 先酯化反应得到 5-甲基烟酸甲酯(**4**), 然后还原得到 5-甲基-3-吡啶甲醇(**5**), 经氯代后继续与地氯雷他定烷基化得到卢帕他定(**2**), 最后与富马酸成盐得到目标产物富马酸卢帕他定(**1**), 见图 1。

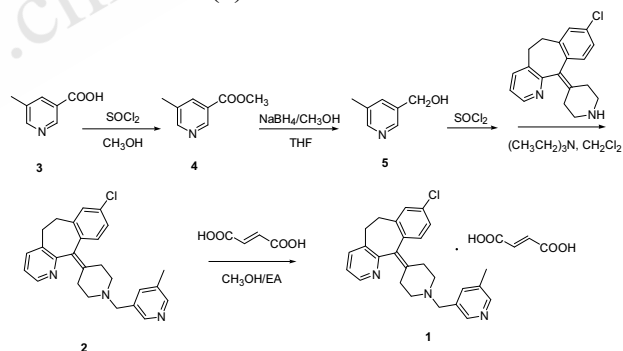


图 1 富马酸卢帕他定的合成路线

Fig. 1 The synthesis route of rupatadine fumarate

1 仪器及试剂

YRT-3 熔点仪(天大天友科技有限公司); ZF-2 型三用紫外分析仪(上海安亭电子仪器厂); Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); NICOLET-5700 型傅立叶变换红外光谱仪(美国热电公司); Q TRAP LC/MS-MS 系统; BRUKER AV500-III型高分辨超导核磁共振谱仪(德国 Bruker

作者简介: 李六林, 男, 硕士生 Tel: (0575)85623768 E-mail: liliuling600@163.com *通信作者: 盛荣, 男, 博士, 副教授 Tel: (0571) 88208458 E-mail: shengr@zju.edu.cn

公司); 5-甲基烟酸(湖州恒远生物科技有限公司, 纯度: 99.2%); 地氯雷他定(北京云迪同创医药科技有限公司, 纯度: 99.5%); 其余试剂均为分析纯。

2 合成方法

2.1 5-甲基烟酸甲酯(4)的制备

将 **3**(50 g, 0.365 mol)加至 1 000 mL 三口烧瓶中, 加入 300 mL 甲醇搅拌溶解, 常温下滴加氯化亚砷(55 mL, 0.75 mol), 滴加完毕后加热回流搅拌 2 h, 然后减压浓缩至干, 加入乙酸乙酯(300 mL)溶解, 饱和盐水洗涤(250 mL×2)。无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至稠状, 然后冰箱冷藏过夜至结晶析出, 抽滤, 常温减压干燥, 得白色晶体 **4**(51.4g, 93.2%), mp=45~46 °C(文献^[5]: 收率为 95.5%, mp=45~47 °C)。

2.2 5-甲基-3-吡啶甲醇(5)的制备

将 **4**(45 g, 0.3 mol)和四氢呋喃(经分子筛干燥, 250 mL)加至 500 mL 三口烧瓶中, 搅拌溶解后加入硼氢化钠(NaBH₄)粉末(68 g, 1.8 mol), 搅拌回流反应 20 min 后滴加 80 mL 甲醇, 有气泡产生, 待气泡减少后继续搅拌回流反应 2 h, 反应结束后冷却至室温, 加入 NH₄Cl 饱和溶液 300 mL, 继续搅拌 1.5 h, 分层, 收集有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(500 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 得油状液体 **5**(31.1 g, 84.7%), 纯度为 95.4%(HPLC 面积归一化法)(文献^[5]: 收率为 95%, 纯度为 98.8%; 文献^[6]: 收率为 46.7%)。¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.31(s, 3H), 4.72(s, 2H), 7.65(brs, 1H), 8.26~8.28(m, 2H)。

2.3 卢帕他定(2)的制备

将 **5**(25 g, 0.2 mol)和氯化亚砷(125 mL)加至 500 mL 三口烧瓶中, 加热回流反应 2 h, 然后减压蒸除多余的氯化亚砷。残余物冷却后加入 250 mL 二氯甲烷, 搅拌溶解。另取一 1 000 mL 三口烧瓶, 依次加入地氯雷他定(50 g, 0.16 mol)、二氯甲烷(400 mL)、三乙胺(55 mL, 0.4 mol), 搅拌溶解后冰浴冷却; 将 **5** 氯化后的二氯甲烷溶液滴加至地氯雷他定溶液中, 滴加完毕后撤掉冰浴, 自然升温至室温, 继续搅拌反应过夜。反应结束后将反应液过滤, 滤饼用少量二氯甲烷洗涤, 滤液用饱和磷酸二氢钾溶液洗涤(300 mL×3), 饱和盐水洗涤(300 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得淡红色固体 **2**(59.6 g, 71.6%), 纯度为 96.8%(HPLC 面积归一化法)(文献^[5]: 收率为 70.9%, 纯度为 96.3%)。mp=58~61 °C(文献^[3]: mp=56~59 °C)。

MS-ESI(*m/z*): 416(M)⁺。

2.4 富马酸卢帕他定(1)的制备

在 500 mL 三口瓶中加入 **2**(41.6 g, 0.1 mol)和乙酸乙酯(100 mL), 溶解。另取一烧瓶加入富马酸(11.6 g, 0.1 mol)和甲醇(180 mL), 加热回流, 搅拌溶解, 然后将富马酸甲醇溶液与上述溶液混合, 搅拌 15 min 后冷却至室温, 冰箱冷藏过夜, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯-甲醇混合溶剂(150 mL, 乙酸乙酯: 甲醇=1:1)洗涤, 继续抽干, 60 °C 减压干燥得目标产物 **1**(43.7 g, 82.1%), mp=200~201 °C(文献^[5]: 收率为 71.82%, mp=194~201 °C), 纯度为 99.2%(HPLC 面积归一化法)。

IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3430.8, 3030.9, 2897.4, 1701.5, 1659.6, 1593.3, 1480.2, 1438.0, 1392.3, 972.3, 948.7, 874.2, 831.5; ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 10.4(brs, 2H), 8.29(d, *J*=6.0 Hz, 3H), 7.52~7.55(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.17(s, 2H), 7.04(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.61(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.24~3.28(m, 2H), 2.77~2.81(m, 2H), 2.66(s, 2H), 2.49(s, 1H), 2.19~2.36(m, 8H); ¹³C-NMR(DMSO-d₆)δ: 18.2, 30.4, 30.5, 31.0, 31.5, 54.2, 54.3, 59.0, 122.8, 126.1, 129.4, 131.2, 132.0, 132.6, 132.9, 133.0, 133.7, 134.6, 137.6, 137.7, 137.8, 138.3, 140.6, 146.8, 147.9, 149.3, 157.5, 166.7。MS-ESI(*m/z*): 416(M)⁺-C₄H₄O₄。

3 结果与讨论

3.1 5-甲基-3-吡啶甲醇(5)的制备

制备化合物 **5** 时, 文献[5]使用强还原剂 LiAlH₄ 在 -75~-70 °C 条件下还原, 虽然有较好的效果, 但反应条件苛刻, 要求严格控制温度和无水操作, 且成本较高, 后处理也比较繁琐, 不适合工业化生产; 文献[6]使用 NaBH₄/MgCl₂ 为还原体系, 条件较为温和, 但收率仅为 46.7%; 笔者参考文献[7], 用价格低廉的硼氢化钠/甲醇体系还原杂环芳香酯的方法, 顺利地将 5-甲基烟酸甲酯(**4**)还原成 5-甲基-3-吡啶甲醇(**5**), 无需低温无水条件, 而且收率较文献值明显提高(84.7%)。

NaBH₄ 在 THF 中微溶, 因此只能分散在反应体系中, 增加 NaBH₄ 与反应体系的接触面有利于反应的进行, 在相同投料比的情况下, 粒径小的 NaBH₄ 是增加反应接触面的最好选择; 笔者曾用大颗粒的 NaBH₄ 进行试验, 发现反应性较差, 用粉末状 NaBH₄ 则能达到较好的效果。

3.2 卢帕他定(2)的制备

文献[5]将 **5** 在 1,4-二氧六环中用氯化亚砷氯化,然后在异丙醚中结晶制得 5-甲基-3-氯甲基吡啶盐酸盐,本研究将 **5** 氯化后,不经纯化处理,直接用于下一步反应,简化操作过程,在保持较高收率的同时还能得到纯度较高的卢帕他定(2)。文献[5]在制备 **2** 时,用二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂,无水碳酸钾作为碱,反应结束后需要将 DMF 蒸干再加二氯甲烷萃取,本研究直接改用二氯甲烷为反应溶剂,用三乙胺作缚酸剂,并降低三乙胺的投料比,反应结束后直接滤去三乙胺盐酸盐即可,操作方便,同时避免了高温蒸除 DMF 时造成对产物的破坏。改进后的工艺反应条件温和,后处理的操作得到简化,总收率为 46.4%,适用于工业化大生产。制备 **2** 时 5-甲基-3-氯甲基吡啶盐酸盐与地氯雷他定的投料比为 1.5 : 1^[5],笔者通过试验发现,将投料比降低至 1.25 : 1 也能得到不错的收率,减少了原料的投料量,从而降低成本。

综上所述,以 5-甲基烟酸(3)为起始原料,经 4 步反应最终制得富马酸卢帕他定(1),并对各步反应条件及后处理操作进行了优化,使得各步反应

条件易于实现,操作简便,成本下降,更加适用于工业化生产。

REFERENCES

- [1] MERLOS M, GIRAL M, BALSÀ D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF) [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1997, 280(1): 114-121.
- [2] XIN S B, WU H F. Synthesis of rupatadine [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2005, 14(4): 451-452.
- [3] CHEN J H, LI J, SU W K. Synthesis of rupatadine fumarate [J]. *J Chin Med Ind*(中国医药工业杂志), 2007, 38(10): 686-688.
- [4] ALMANSA C, BARTROLI J, CARCELLER E, et al. 8-chloro-11-[1-[(5-methyl-3-pyridyl)methyl]-4-piperidylidene]-6, 11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1]pyridine: US, 5407941 A [P]. 1995-4-18.
- [5] AGARWAL R, BHIRUD S B, BIJUKUMAR G, et al. Expedient synthesis of rupatadine [J]. *Synth Commun*, 2008, 38(1): 122-127.
- [6] ZOU M H, LIU J S, XIE Y Q, et al. Improve the synthesis process of 5-methyl-3-pyridylmethanol. Proceedings of the 13th China conference of applied chemistry, Changchun, August 23-26, 2013 [C]. Changchun: Chinese Journal of Applied Chemistry, 2013.
- [7] BOECHAT N, JORGE C S, KARLA C, et al. Simple reduction of heteroaromatic esters to alcohols using a sodium borohydride-methanol system [J]. *Synth Commun*, 2005, 35(24): 3187-3190.

收稿日期: 2014-03-05

复方天宁滴丸制备工艺效应面优化模型的研究

王友芳¹, 洪清¹, 朱善岚¹, 陈庆伟², 袁曦^{1*} (1.福建医科大学附属第一医院, 福州 350005; 2.福州市药品检验所, 福州 350001)

摘要:目的 应用星点设计-效应面法优化复方天宁滴丸制备工艺。方法 以 PEG6000 和棕榈山梨坦(司盘 40)为联合基质,以药物的质量分数及 PEG6000 质量分数为自变量,以丸重差异、溶散时限以及一定时间的阿魏酸溶出度为因变量,对试验数据进行多元线性模型和二项式模型拟合,得出最佳数学模型,绘制效应图和等高线图,再根据效应图优选最佳条件。**结果** 二项式模型相关系数优于多元线性模型,复相关系数为 0.970,复方天宁滴丸最佳处方为药物质量分数 23%,PEG6000 质量分数 47%,模型的理论预测值与实测值偏差较小,模型具有良好的预测性。**结论** 星点设计-效应面法建立的模型预测性良好,可用于对复方天宁滴丸制备工艺的优化。

关键词: 复方天宁滴丸; 星点设计-效应面优化法; 总评归一值

中图分类号: R283.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)12-1483-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.12.015

Research of Tianning Dropping Pills Preparation by Response Surface Methodology Optimization Model

WANG Youfang¹, HONG Qing¹, ZHU Shanlan¹, CHEN Qingwei², YUAN Xi^{1*} (1.The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 2.Fuzhou Institute for Drug Control, Fuzhou 350001, China)

基金项目: 福建省卫生厅青年科学研究课题(2003-2-12)

作者简介: 王友芳, 女, 主管药师 Tel: (0591)83231712 E-mail: hqwfy2002@163.com *通信作者: 袁曦, 男, 主任药师 Tel: (0591)87981335 E-mail: xi yuan767@sina.com