

盐酸依匹斯汀的合成工艺研究

郭建锋, 张彩霞, 王彦丽, 孙歆慧, 郭振华
天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 目的 研究盐酸依匹斯汀的合成工艺。方法 以 6-氰基-6,11-1*H*-二苯并[b,e]氮杂草为起始原料, 经硼氢化钠还原, 富马酸盐精制, 溴化氰环合得依匹斯汀溴酸盐, 用氢氧化钠将其游离, 再在乙醇中用盐酸成盐, 用乙醇和水重结晶得盐酸依匹斯汀。结果 所得的盐酸依匹斯汀的结构经 ¹H-NMR、MS、IR 等确证, 总收率为 55%, HPLC 测定质量分数为 99.96%。结论 本合成工艺稳定, 条件温和, 操作简便, 适合盐酸依匹斯汀的工业化生产。

关键词: 盐酸依匹斯汀; 还原; 环合; 成盐; 工业化

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)05-0378-03

Synthesis technology of epinastine hydrochloride

GUO Jian-feng, ZHANG Cai-xia, WANG Yan-li, SUN Xin-hui, GUO Zhen-hua
Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstracts: Objective To study the synthesis technology of epinastine hydrochloride. **Methods** Using 11*H*-dibenzo[b,e]azepine-6-carbonitrile as starting material, epinastine hydrochloride bromate was synthesized by reduction with sodium borohydride, refining with fumaric acid, cyclocondensation by cyanogen bromide. NaOH was used to liberate epinastine hydrochloride bromate and salification was done with HCl in ethanol. And then epinastine hydrochloride was obtained through recrystallisation with ethanol and water. **Results** The structure of epinastine hydrochloride was confirmed by ¹H-NMR, MS, IR, etc, and total yield was 55% with HPLC purity of 99.96%. **Conclusion** The synthesis technology of epinastine hydrochloride is stable, simple, high productive, and can be applied to industry production.

Key words: epinastine hydrochloride; reduction; cyclocondensation; salification; synthesis; industrial production

盐酸依匹斯汀 (epinastine hydrochloride) 化学名为 3-氨基-9,13-二氢-1*H*-二苯并[c,f]-咪唑并[1,5-a]氮杂草盐酸盐, 由德国勃林格殷格翰公司开发成功的一种口服有效的抗组胺药, 与日本三共制药合作进一步共同开发市场, 1994 年在日本首次上市, 商品名为 “Alesion”。盐酸依匹斯汀用于治疗支气管哮喘、过敏性皮炎、荨麻疹、湿疹、皮炎和普通银屑病 (牛皮癣), 对于由组胺和舒缓激肽引起的支气管收缩具有很强的抑制作用, 而对由其他化学介质引起的支气管收缩则没有抑制作用, 是最有效作用于周围神经的无镇静作用的组胺 H₁ 受体拮抗剂之一^[1-2]。D-依匹斯汀、L-依匹斯汀和消旋依匹斯汀在药理活性方面无明显差异。

文献报道以 6,11-二氢-5*H*-二苯并[b,e]氮杂草为起始原料, 在 DMSO 存在下制得 6-氰基-6,11-1*H*-

二苯并[b,e]氮杂草, 再经氯化铝锂或氯化铝还原得到 6-(氨基甲基)-6,11-二氢-1*H*-二苯并[b,e]氮杂草, 并将其转化为富马酸盐处理后, 在乙醇中与溴化氢环合制得 3-氨基-9,13b-二氢-1*H*-二苯并[c,f]咪唑并[1,5-a]氮杂草, 将其悬浮于甲醇中, 用计算量的 HCl-乙醚溶液处理得盐酸依匹斯汀^[2-5]。该方法步骤较长, 研发时间过长, 并且其中使用了剧毒的氰化钠和价格昂贵且易燃的氯化铝锂或氯化铝, 不利于工业化生产。还有文献报道由 6-氯甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂草直接氯化反应生成 6-氨基甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂草, 然后 6-氨基甲基-11-二氢-二苯并[b,e]氮杂草直接还原反应生成 6-氨基甲基-6,11-二氢-5*H*-二苯并[b,e]氮杂草, 最后 6-氨基甲基-6,11-二氢-5*H*-二苯并[b,e]氮杂草经过溴化氰环合生成依匹斯汀, 再将其悬浮于水中, 用浓盐酸调 pH 值至 8,

收稿日期: 2011-06-20

作者简介: 郭建锋, 2009 年四川大学华西药学院药物化学专业硕士毕业, 之后在凯莱英 (天津) 生命科学技术有限公司工作一年, 于 2010 年 7 月加入现单位, 研究方向为药物合成工艺研究。Tel: (022)23003022 E-mail: guojf@tjipr.com

乙酸丁酯萃取，水溶液经醋酸丁酯洗涤后，蒸出残留的有机溶剂，滤过，滤液调 pH 3.5~4.5，加入晶种，冷却析晶^[6-7]。该方法在还原过程中使用了金属硼氢化物，在生产上比较可行，但使用氨气进行氨化在生产上不易操作，不容易定量，并且后处理操作比较繁琐，不利于工业化生产。

本实验对文献报道的盐酸依匹斯汀的合成工艺

进行了改进，以 6-氰基-6,11-1*H*-二苯并[b,e]氮杂茛为起始原料，经硼氢化钠还原，转化为富马酸盐进行精制，得 6-(氨基甲基)-6,11-二氢-1*H*-二苯并[b,e]氮杂茛，再经溴化氰环合得 3-氨基-9,13b-二氢-1*H*-二苯并[c,f]咪唑并[1,5-a]氮杂茛氢溴酸盐，将其用氢氧化钠转化为依匹斯汀，再经盐酸乙醇溶液成盐，乙醇重结晶，得盐酸依匹斯汀。合成路线见图 1。

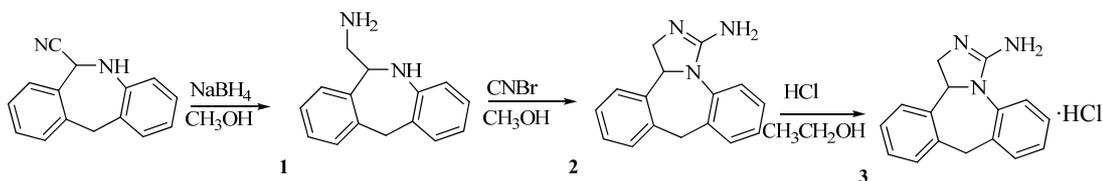


图 1 盐酸依匹斯汀的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of epinastine hydrochloride

1 仪器与试剂

Q100 V9.4 Build 287 分析仪； Nicolet MX—1E FT-IR 红外光谱仪 (KCl 压片)； Bruker 400 MHz 核磁共振波谱仪； Carlo Erba 1106 元素分析仪； Q—Tof micro 型质谱仪 (ESI 源)； Agilent 1200 高效液相色谱仪。

6-氰基-6,11-二氢-1*H*-二苯并[b,e]氮杂茛 (新乡市天中化工有限公司，工业级)； 硼氢化钠、溴化氰 (北京大田丰拓化学技术有限公司，工业级)； 其他试剂均为国产分析纯。

2 方法与结果

2.1 6-(氨基甲基)-6,11-二氢-1*H*-二苯并[b,e]氮杂茛 (1) 的制备

在 1 L 四口瓶中加入 6-氰基-6,11-1*H*-二苯并[b,e]氮杂茛 110 g (0.5 mol)， 甲醇 660 mL， 分批加入硼氢化钠 19 g (0.5 mol)， 室温反应 24 h， 反应完毕， 控温 < 25 °C， 滴加 2% 稀盐酸溶液使其 pH 值至 5~6， 用甲基叔丁基醚萃取 (400 mL × 2)， 得有机层。有机层经饱和食盐水洗涤后， 浓缩， 得红棕色黏稠状物， 即化合物 1 粗品。

将化合物 1 粗品用甲醇 550 mL 溶解， 分批加入富马酸 70 g， 有大量白色固体析出， 室温反应 2 h， 冷却至 0~5 °C， 静置析晶 5 h， 滤过， 滤饼用甲醇洗涤 (50 mL × 2)， 干燥， 得白色结晶状固体， 即化合物 1 的富马酸盐， 熔点 191~192 °C (文献[2]报道为 192~193 °C)。

将化合物 1 的富马酸盐用甲基叔丁基醚 500 mL 制成悬浮液， 于室温下滴加氢氧化钠调 pH 值至 9~10， 分液， 水相用甲基叔丁基醚萃取 (300 mL)，

合并有机相， 用饱和食盐水洗涤， 浓缩， 得红棕色黏稠状物， 即为化合物 1。共 95.3 g， 收率为 85%。

2.2 3-氨基-9,13b-二氢-1*H*-二苯并[c,f]咪唑并[1,5-a]氮杂茛 (2) 的制备

将化合物 1 用 350 mL 无水甲醇溶解， 加入溴化氰 47.3 g (0.45 mol)， 于室温反应 14~16 h， 有大量白色固体析出， 冷却至 0~5 °C， 析晶 5 h， 滤过， 得白色固体， 即为化合物 2 的氢溴酸盐。将该固体用 500 mL 甲基叔丁基醚制成悬浮液， 用氢氧化钠溶液调 pH 值至 10~11， 分液， 水层用甲基叔丁基醚萃取 (300 mL)， 合并有机层， 用饱和食盐水洗涤， 浓缩， 得泡沫状白色固体， 即为化合物 2。共 82.6 g， 收率为 78%， 熔点 206~207 °C (文献[2]报道为 205~208 °C)。

2.3 盐酸依匹斯汀 (3) 的制备

将化合物 2 用 400 mL 乙醇溶解， 控温 ≤ 20 °C， 滴加浓盐酸调 pH 值至 2~3， 室温搅拌 5 h， 冷却至 0~5 °C， 析晶 12 h， 滤过， 滤饼用 60% 乙醇重结晶， 减压干燥， 得白色固体， 即为化合物 3。共 75.6 g， 收率为 83%。

2.4 结构鉴定

化合物 3： 熔点为 275~277 °C (文献报道值为 273~275 °C^[1])， HPLC 测定其质量分数为 99.96%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆)： 3.5~3.74(m, 2H, H-4)、4.30~4.51(m, 2H, CH-12)、5.37(t, 1H, H-5)、7.16~7.52(m, 8H, H-7、H-8、H-9、H-10、H-14、H-15、H-16、H-17)、8.354(s, 2H, -NH₂)、8.71(s, 1H, -HCl)。¹³C-NMR (DMSO-*d*₆)： 37.7(C-12)、50.5(C-4)、63.3(C-5)、127.5(C-7)、128.2(C-8)、128.5(C-9)、

128.8(C-10)、129.2(C-14)、129.4(C-15)、130.1(C-16)、130.9(C-17)、133.8(C-13)、135.7(C-11)、135.9(C-18)、140.9(C-6)、158.4(C-2)。ESI-MS m/z : 286.7[M+H]⁺; IR(KCl): 1 554 (苯环骨架振动), 1 663 (C=N 伸缩振动)、3 079~3 335 (NH₃⁺ 伸缩振动)、753~765 (苯环 C-H 振动)。元素分析: C 为 67.28%, H 为 5.76%, Cl 为 12.22%, N 为 14.74%; 理论值: C 为 67.25%, H 为 5.64%, Cl 为 12.41%, N 为 14.70%。

3 讨论

以 6-氰基-6,11-1*H*-二苯并[b,e]氮杂萘为起始原料, 避免了使用剧毒的氰化钠。在进行氰基还原时使用硼氢化钠, 避免了使用价格较贵且易燃的氢化铝锂或氢化铝, 工业生产中操作更为安全, 同时降低成本。

在进行富马酸盐和氢溴酸盐的游离时, 使用甲基叔丁基醚作为萃取剂, 代替了文献中使用二氯甲烷或氯仿, 避免了萃取时的乳化现象, 优化了后处理方法。

在依匹斯汀成盐酸盐时, 简化了操作, 未使用文献[7]中的醋酸丁酯萃取, 避免了高温蒸除残留溶剂, 直接使用 60%乙醇进行重结晶, 简化了操作步

骤, 缩短了反应时间, 提高了反应收率 (总收率为 55%, 文献报道的收率约为 44.8%^[2])。

该合成工艺稳定, 反应条件温和, 后处理操作简单, 所得盐酸依匹斯汀产品纯度高, 符合相关要求, 适合于工业化生产。

参考文献

- [1] Merck Index [S]. 13th: 3649.
- [2] 陈仲强, 陈虹. 现代药物的制备与合成 [M]. 第 1 卷. 北京: 化学工业出版社, 2008: 358-359.
- [3] Profitt J A, Ong H H. Reduction of diphenylethylenes and related compounds with magnesium in methanol [J]. *J Org Chem*, 1979, 44(22): 3972-3974.
- [4] Seymour C A, Greene F D. Reductive phenylation of Nitroarenes [J]. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 6385-6386.
- [5] Walther G, Bechtel W D, Daniel H, et al. New tetracyclic guanidine derivatives with H₁-antihistaminic properties. chemistry of epinastine [J]. *Arzneim-Forsch Drug Res*, 1990, 40(4): 440-446.
- [6] 王彬峰, 谭忠宇. 依匹斯汀的化学合成方法 [P]. 中国: 200710071444.4, 2007-09-26.
- [7] 罗尔夫·达克. 制造高融化结晶变体的依匹那丁氢溴酸盐的方法 [P]. 中国: 00816517.3, 2000-11-29.

《药物评价研究》杂志 2012 年征订启事

《药物评价研究》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊, 双月刊, 国内外公开发行。

办刊宗旨: 报道药物评价工作实践, 推动药物评价方法研究, 开展药物评价标准或技术探讨, 促进药物评价与研究水平的提高, 为广大药物研究人员提供交流平台。

内容与栏目: 针对药物及其制剂的评价规范以及药理学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容, 设置论坛、综述、方法学研究、试验研究(论著)、审评规范、国外信息、专题 7 个栏目。

读者对象: 药品管理、新药研发、药物临床应用、药学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO 组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白, 为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台, 通过交流药物评价工作的实践经验, 发展和完善评价的方法学, 探讨评价相关的国际标准或指南, 提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿, 广大读者踊跃订阅! 本刊自办发行, 订阅请直接与编辑部联系! 本刊热忱与中外制药企业合作, 宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

天津中草药杂志社《药物评价研究》编辑部

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编: 300193

电话: (022) 23006822

传真: (022) 23006822

电子信箱: DER@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国; www.tiprpress.com

(在线投稿)