

## 马来酸氟吡汀的合成工艺改进研究

董 凯

天津红日药业股份有限公司, 天津 武清 301700

**摘要:** 目的 对马来酸氟吡汀的合成工艺进行改进研究。方法 以对氟苄胺和 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶为起始原料, 通过取代反应合成中间体 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺基吡啶, 然后再通过一锅法合成马来酸氟吡汀。结果 合成了目标化合物马来酸氟吡汀, 并利用  $^1\text{H-NMR}$ 、MS、IR 等确证了结构。本合成工艺的总收率为 46.7%, 质量分数为 99.95%。结论 该合成工艺改进后操作性好, 条件温和, 更适于药品的工业化生产。

**关键词:** 马来酸氟吡汀; 对氟苄胺; 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶; 工业化生产

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)09-1605-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.001

## Improvement of synthesis method for flupirtine maleate

DONG Kai

Tianjin Chasesun Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 301700, China

**Abstract: Objective** To study the improved method for synthesis of flupirtine maleate. **Methods** 4-Fluorobenzylamine and 2-amino-6-chloro-3-nitropyridine were used as the starting materials to synthesize  $\text{N}_2$ -(4-fluorophenyl)-5-nitropyridine-2,6-diamine by substitution reaction. Flupirtine maleate was synthesized by one pot method. **Results** The target compound flupirtine maleate was achieved and characterized by  $^1\text{H-NMR}$ , MS, and IR. The total yield of this synthetic route was 46.7%, and the purity of target compound was 99.95%. **Conclusion** The synthetic process has the advantages of simple operation, mild conditions, and suitable for industrial production as drugs.

**Key words:** flupirtine maleate; 4-fluorobenzylamine; 2-amino-6-chloro-3-nitropyridine; industrial production

马来酸氟吡汀化学名为 2-氨基-3-乙酰氨基-6-(*p*-氟苯氨基)-吡啶, 原研厂家为德国 AWD 制药股份有限公司, 于 1986 年在德国上市, 后在巴西和葡萄牙上市。我国于 2006 年 9 月批准马来酸氟吡汀胶囊进口, 商品名为科达得龙。马来酸氟吡汀是一种选择性神经元钾通道开放剂, 是一种作用于中枢神经系统的非阿片类镇痛药, 不产生依赖性和耐受性。由于其优异的镇痛作用, 因此很有必要对其生产工艺进行进一步的研究。

在过去的几十年中针对马来酸氟吡汀的合成研究引起了化学家们广泛的兴趣, 发展出许多巧妙合成策略。Obermeier 等<sup>[1]</sup>于 1981 年首次完成了氟

吡汀马来酸盐的合成, 首先对氟苄胺与 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶发生取代反应, 随后经加氢还原、酰化反应生成氟吡汀盐酸盐, 再经氨水中和, 与马来酸成盐得到马来酸氟吡汀。随后 Choi 等<sup>[2]</sup>和 Seydel 等<sup>[3]</sup>分别对此路线进行了优化, 简化了操作步骤, 但收率和产品纯度并不理想。1986 年, Orth 等<sup>[4]</sup>报道了以 2-氨基-3-硝基-6-甲氧基吡啶为起始原料, 与对氟苄胺发生取代反应, 随后加氢还原, 酰化得氟吡汀盐酸盐, 3 步总收率为 53.3%。此方法取代反应的收率较高, 但是加氢、酰化两步收率只有 56.0%, 且加氢后滤除催化剂而使操作不便。1994 年, Stefan 等<sup>[5]</sup>设计了全新的合成路线, 首先 2,3-

收稿日期: 2017-02-11

基金项目: 天津市科技支撑计划资助项目 (14ZCZDSY00003)

作者简介: 董 凯 (1974—), 男, 硕士, 研究方向为小分子和多肽创新药物的分子设计及研发。Tel: (022)59693535 E-mail: dbqay@sina.com

二氨基吡啶与环己酮生成缩醛胺中间体, 在  $\text{MnO}_2$  的存在下与对氟苄胺发生氧化偶联, 进而还原生成 2,3-二氨基-6-对氟苄胺基吡啶, 经过酰化生成氟吡汀碱的盐酸盐, 氨水中和后再生成马来酸盐, 5 步总收率为 7.0%。此方法收率极低, 且操作繁琐。

以上两种策略的收率较低, 并且都采用了重金属试剂, 因此限制了其在工业化生产中的应用。目前,

马来酸氟吡汀已经开发出了用于注射剂的剂型<sup>[6]</sup>, 普通的活性炭除杂方法已经无法满足钯残留达到  $1 \times 10^{-6}$  以下的需求。针对以上问题, 本课题组对马来酸氟吡汀的合成工艺进行进一步的优化, 简化了合成工艺以较高收率得到了高纯度的马来酸氟吡汀, 并采用吸钯硅胶对工艺中使用的重金属催化剂钯进行处理得到了较为理想的效果, 合成路线见图 1。

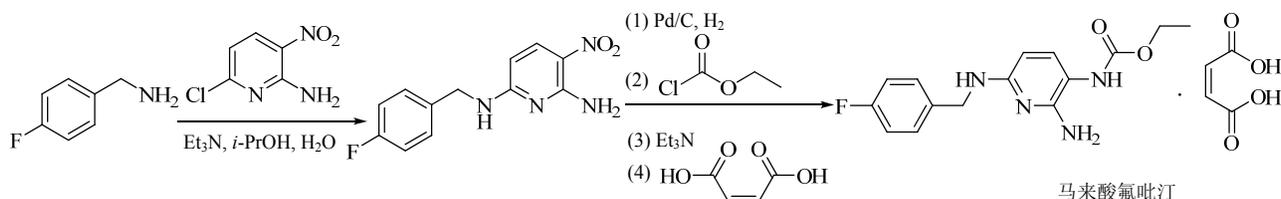


图 1 马来酸氟吡汀的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of flupirtine maleate

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Shimadzu UV-2450 型紫外-可见分光光度计、Varian 640-IR 红外光谱仪、ECA 400 MHz 核磁共振仪、Agilent 6520 QTOF 高分辨质谱仪、Agilent 1260 高效液相色谱仪、PerkinElmer NexION™ 300X 电感耦合等离子体质谱仪。

### 1.2 试剂

2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶 (质量分数  $\geq 98\%$ , 天津市维智精细化工有限公司); 对氟苄胺 (质量分数  $\geq 95\%$ , 北京嘉瑞时代科技有限公司); 钯碳 (5%, 宝鸡市博通有色金属有限责任公司); 所用溶剂均来自国药集团化学试剂有限公司, 使用前未经进一步提纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺基吡啶的合成<sup>[7]</sup>

向 3 L 三口烧瓶中, 加入异丙醇 (1.2 L), 搅拌下依次加入三乙胺 (630 mL, 4.55 mol)、对氟苄胺 (392 g, 3.13 mol) 和 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶 (522 g, 3.02 mol), 加热至回流, 在此条件下 TLC 跟踪反应进度, 反应完毕后, 将反应液滴加入 3 L 纯化水中, 静止析晶 8 h, 滤过, 收集固体于 80 °C 下鼓风干燥得 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺基吡啶 751 g, 总收率 95%, mp 177.2~177.8 °C。

### 2.2 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺基吡啶的精制

向 3 L 反应釜中加入 1.2 L 异丙醇、600 mL 水, 搅拌下加入上述制备的 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺

基吡啶, 升温至回流, 至完全溶解。趁热滤过至 3 L 圆底烧瓶中, 搅拌 30 min, 反应液自然冷却至 25~30 °C, 静置 10 h。离心, 80 °C 干燥, 得到精品 676 g, 收率 90%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.42~7.84 (m, 4H, Py-H, NH<sub>2</sub>, NH), 7.43~7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.19~7.15 (m, 2H, Ar-H), 6.04~6.02 (d, 1H, Py-H), 4.59~4.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), HR-ESI-MS  $m/z$ : 263.093 2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 2.3 马来酸氟吡汀的合成

将 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺基吡啶 (655 g, 2.5 mol)、钯碳 (65.5 g, 10%) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF, 1.2 L) 加入氢化釜中。完成氢气置换后, 保持氢化釜内压力为 0.5~1.0 MPa, 温度 35 °C。直到氢化釜内压力不再下降, 保压反应 30 min。泄压, 表压显示 0 MPa, 关闭排空阀, 将反应釜内环境置换为氮气环境, 滴加氯甲酸乙酯 (298 g, 2.75 mol), 35 °C 下反应, TLC 检测反应进度, 反应完全后, 保持温度不变, 向反应体系中加入三乙胺 (303.6 g, 3.0 mol), 继续搅拌 30 min, 冷至室温, 滤过, 将滤液滴加入 29% 马来酸水溶液 (2 kg) 中, 升温至 50 °C 并保温反应 3 h, 冷至室温, 放置析晶, 滤过, 收集固体干燥。将马来酸氟吡汀粗品以 1 L DMF 溶解后, 加入 5% 的吸钯硅胶进行精制, 乙醇打浆。得到马来酸氟吡汀纯品 735 g, 收率为 70%。

### 2.4 马来酸氟吡汀的精制

向 3 L 搪瓷反应釜中, 加入 DMF-H<sub>2</sub>O (1:1) 的混合溶液, 启动搅拌, 加入上述制得的马来酸氟

吡汀粗品 (700 g, 1.66 mol), 加热至 60~65 °C, 待固体完全溶解后, 继续保温搅拌 0.5 h。将上述反应液趁热滤过至另一 3 L 搪瓷反应釜中, 冷至室温, 放置析晶 8 h 以上, 滤过出产品。将固体 70~80 °C 下干燥 8~10 h, 得马来酸氟吡汀精品 546 g, 收率 78.0%, 质量分数 99.95%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.40~7.38 (m, 3H), 7.16 (t, 2H), 6.17 (s, 2H), 5.80 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.03~4.02 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)。<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 167.2, 162.5, 160.1, 155.2, 152.1, 150.9, 139.8, 135.3, 133.3, 129.3, 129.2, 115.3, 115.1, 107.0, 94.1, 60.4, 44.1, 14.6。UV λ: 328.4, 247.6 nm; IR ν 3 429, 3 217, 3 000, 1 703, 1 625, 1 361, 1 278, 863。HR-ESI-MS *m/z*: 305.141 3 [M+H]<sup>+</sup>。

该合成路线的总收率为 46.7%。

### 3 讨论

在反应过程中, 对马来酸氟吡汀一锅法合成中涉及到的各步反应条件进行了筛选, 以期得到最佳反应条件。

#### 3.1 压力的优化

首先, 对氢化反应的压力进行了优化, 从表 1 可以看出, 压力对反应时间和产品质量分数有显著影响, 当常压反应时所需时间较长, 而当压力升到 20 kPa 时, 反应时间缩短但产品收率明显降低, 因此选定压力为 10 kPa 作为氢化反应的标准压力条件。

表 1 压力的优化  
Table 1 Optimization of pressure

样品编号	压力/kPa	反应时间/h	收率/%
A0401	0	18	94.63
A0402	10	4	96.72
A0403	20	3	90.53

#### 3.2 反应温度的优化

在确定最佳反应压力后, 对氢化反应的温度进行了优化, 实验结果显示, 在 10 kPa 压力条件下, 随着温度的升高反应时间逐渐缩短, 但是当升温至 50、60 °C 时, 反应收率明显降低。因此将氢化温度设定为 35 °C。见表 2。

#### 3.3 反应物质量比的优化

随后对酰胺化条件进行了筛选, 从以上实验结果可以看出, A0601 实验方案的收率明显低于

A0602 和 A0603, 继续增加氯甲酸乙酯的用量对收率影响不大, 从经济方面考虑, 将 2-氨基-3-硝基-6-对氟苄胺基吡啶与氯甲酸乙酯的质量比为 0.435 作为最佳投料比。见表 3。

表 2 反应温度的优化  
Table 2 Optimization of reaction temperature

样品编号	反应温度/°C	反应时间/h	收率/%
A0501	25	12	87.99
A0502	35	6	97.39
A0503	50	2	91.80
A0504	60	2	94.94

表 3 反应物质量比的优化

Table 3 Optimization of reagent mass ratio

样品编号	质量比	收率/%
A0601	0.399	86
A0602	0.435	90
A0603	0.471	92

#### 3.4 吸钯硅胶的优化

随着马来酸氟吡汀原料药对于金属钯残留的要求越来越高, 普通的活性炭吸附无法满足要求。选择采用更严格的硅胶吸附方法除钯, 并对硅胶用量进行了筛选, 从以上实验结果可以看出, 当硅胶用量为 1% 时钯残留依然较多, 当硅胶用量提高到 5% 时, 钯残留明显降低到  $9 \times 10^{-7}$ , 完全能够满足商品化需求, 进一步增加硅胶用量至 10%, 钯残留并没有明显降低, 因此决定将 5% 用量的吸钯硅胶作为标准反应条件。见表 4。

表 4 吸钯硅胶的优化  
Table 4 Optimization of palladium silica gel

样品编号	吸钯硅胶用量/%	钯含量/( $\times 10^{-6}$ )
A0701	1	9
A0702	5	0.9
A0703	10	0.9

文献中已报道关于马来酸氟吡汀的一锅法合成最终得到的产品质量分数仅为 96.5%<sup>[8]</sup>, 而且没有对反应中涉及到的重金属元素进行处理, 远远达不到原料药的要求。虽然路线简短, 但是无法实现工业化生产。

本文通过对马来酸氟吡汀一锅法工艺的进一步探索, 简化了操作, 得到了高纯度的马来酸氟吡汀产品, 重金属残留能满足制备各种剂型的需求, 具有极高的工业化生产潜力。

#### 参考文献

- [1] Obermeier K, Niebch G, Thiemer K. Synthesis of  $^{14}\text{C}$ -flupirtine melete [J]. *Arzneimittelforschung*, 1981, 35(1): 60-67.
- [2] Choi Y M, Kucharczyk N, Duane Sofia R, et al. A nine-step synthesis of [ $^{14}\text{C}$ ] flupirtine maleate labeled in the pyridine ring [J]. *J Labelled Compd Rad*, 1987, 24(1): 1-14.
- [3] Seydel J K, Schaper K, Coats E A, et al. Synthesis and quantitative structure-activity relationships of anticonvulsant 2,3,6-triamino-pyridines [J]. *J Med Chem*, 1994, 37(19): 3016-3022.
- [4] Orth W. The patent of flupirtine [P]. DE: 3608762, 1986-10-02.
- [5] Stefan S, Walter K, Richard M. 2,3-Dihydrispiro[1*H*-4-and 5-azabenzimidazole-2,1'-cyclohexane]: reactions with nucleophiles [J]. *Helv Chim Acta*, 1994, 77(8): 2175-2190.
- [6] European Medicines Agency. List of flupirtine-containing medicinal products in the EU. [OL]. (2014-05-05) [2017-02-11]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicines\\_under\\_additional\\_monitoring/2014/02/WC500162060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2014/02/WC500162060.pdf).
- [7] Kurt T, Walter B F. Certain substituted benzyl pyridyl methyl derivatives of 2-, 3- or 4- pyridyl carbamates [P]. US: 3513171A, 1970-05-19.
- [8] 杨尚彦, 温利民, 曹德峰. 马来酸氟吡汀的一锅法合成 [J]. *海峡药学*, 2016, 28(1): 211-212.