

左西孟旦合成工艺的改进

孙晋瑞^{1,2*}, 马新成¹, 娄盛茂³, 李丹¹(1.山东省医药工业研究所, 济南 250101; 2.山东省化学药物重点实验室, 济南 250101; 3.日照医药集团公司, 山东日照 276800)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1172-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.07

摘要 目的:探讨合成左西孟旦的新方法。方法:通过对加料顺序、拆分方法、重结晶溶剂的改进,以*N*-[4-(2-氯丙酰)苯基]乙酰胺为起始原料,经缩合、脱羧、环合、拆分、重氮化后再缩合得到左西孟旦,并考察收率和纯度。结果:关键中间体6-(4-氨基苯基)-4,5-二氢吡嗪-5-甲基-3(2*H*)-吡嗪酮的收率达93%以上,经拆分后的纯度达99.5%以上;左西孟旦单一杂质含量小于0.1%,收率为82.6%。结论:改进后的工艺简单、条件温和,产品纯度高,适合大规模生产。

关键词 左西孟旦;合成工艺;改进

Improvement of Synthesis Technology of Levosimendan

SUN Jin-rui^{1,2}, MA Xin-cheng¹, LOU Sheng-mao³, LI Dan¹(1.Shandong Institute of Pharmaceutical Industry, Jinan 250101, China; 2.Shandong Provincial Key Laboratory of Chemical Drug, Jinan 250101, China; 3.Rizhao Medical Group Co., Shandong Rizhao 276800, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore a new method for the synthesis of levosimendan. METHODS: *N*-[4-(2-chloropropanoyl)phenyl]acetamide as raw materials were condensed, decarboxylated and cyclized after improving charging sequence, separation method, recrystallization agent. Levosimendan could be prepared by diazotization and condensation. The yield and purity of levosimendan were determined. RESULTS: Yield of key intermediate 6-(4-aminophenyl)-4,5-dihydro pyridazine-5-methyl-3(2*H*)-pyridazinone reached above 93%, while optical purity reached over 99.5%. The content of single impurity in levosimendan was less than 0.1%, with yield of 82.6%. CONCLUSIONS: The improved technology is simple and mild in reaction with high purity of products, and can be used for large scale production of levosimendan.

KEYWORDS Levosimendan; Synthesis technology; Improvement

左西孟旦(Levosimendan, 化合物A)化学名为(*R*)-2-[[4-(1,4,5,6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈,是由法国Orion pharma公司开发研制的钙增敏剂。2000年10月在瑞典首次上市,美国FDA批准其于2001年开始进行Ⅲ期临床研究,2005年在美国上市,2010年在我国注册上市,目前已在欧美30多个国家广泛使用。化合物A作为钙增敏剂,通过不同于传统的正性肌力药物的作用机制改善心功能,其在增强心肌收缩力的同时不增加细胞内钙浓度、心率和心肌氧耗,并使血管扩张,临床上主要用于治疗各种急性心力衰竭病症。化合物A的安全性及临床耐受性较好,临床效果肯定,被列入欧洲心脏学会(ESC)急性心力衰竭诊断与治疗指南,并被推荐为Ⅱa类建议、B类证据推荐使用药物。随着我国逐渐进入老龄化社会,老年人心力衰竭的发病率明显升高,心力衰竭已成为老年人患病和死亡的主要原因之一。化合物A作为新一代强心药,市场前景看好^[1-3]。

化合物A为西孟旦的左旋体,右旋体的钙增敏作用极其微弱。有关化合物A的合成方法文献报道较多^[4-10],主要分为拆分方法和非拆分方法两种:(1)拆分方法之一,主要以乙酰苯胺为起始原料,经Friedel-Crafts反应、溴化、缩合、脱羧、环合、拆分、重氮化缩合7步反应制备而得^[4];拆分方法之二,是以乙酰苯胺为原料,经Friedel-Crafts酰化、Mannich反应、氧化、水解、环合、拆分、重氮化缩合几个步骤制备而得^[5]。(2)非拆分方法,主要是在反应的初始阶段引入一个手性中心,经Frie-

del-Crafts酰化反应、水解、烃化、Pd/C催化氢解、脱羧、环合、重氮化缩合等反应而得^[6]。传统的合成方法一般在反应的最后通过拆分方法得到异构体,从经济学角度来说,采用拆分方法制备光学纯度较高的手性化合物,至少一半的产物是被浪费掉的。尽管采用不对称合成方法制备的光学活性化合物成为当代有机化学追求的热点,但经过大量的实验探索、对比研究和验证,笔者认为化合物A采用非拆分方法制备存在生产成本高、危险系数大、收率低等缺点,而采用拆分方法原料价廉易得、操作简单。本研究在参考文献^[4-10]的基础上,根据国内原料试剂的供应情况,主要对化合物A采用拆分方法的合成工艺进行研究,重点对化合物A的合成过程中所用各步中间体的合成方法及产品的精制方法进行工艺改进。相比文献报道的方法,本工艺条件温和易控、收率高,并通过改变反应条件和精制方法,解决了化合物A因传统工艺反应条件苛刻、产品杂质多且难以提纯的问题。经高效液相色谱(HPLC)法峰面积归一化法检测本合成产品化合物A的纯度,可达99.5%以上,符合新药注册标准。现笔者将该合成方法介绍如下。

1 材料

1.1 仪器

S212-10L 双层玻璃反应釜(上海一凯仪器设备有限公司);WRS-1B型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司);Nicolet Magna750型红外光谱仪(美国尼高力公司);AVANCE III型超导核磁共振谱仪(瑞士布鲁克公司);JT302N型电子天平(广州沪瑞明仪器有限公司);LC-20AT高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

* 副主任药师。研究方向:新药研发。电话:0531-81213291。E-mail:sjrcxl@126.com.cn

1.2 药品与试剂

N-[4-(2-氯丙酰)苯基]乙酰胺(化合物B,上海韶远化学科技有限公司,批号:20120522,纯度:98.0%);*l*-酒石酸(江莱生物科技有限公司,批号:20120302,纯度:99.0%);丙二酸二乙酯(济南海迪化工贸易有限公司,批号:20120326,纯度:99.0%);丙二腈(上海迈瑞尔化学技术有限公司,批号:20110719,纯度:99.0%);铜粉(北京偶合科技有限公司,批号:20120415,纯度:99.0%);四甲基硅烷(TMS,北京天宇祥瑞科技有限公司,批号:20120217,纯度:99.9%);氯化钠、碳酸氢钠、亚硝酸钠、乙酸钠、乙醇钠、盐酸均为化学纯,乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、丙酮、水合肼、无水硫酸钠、二氧六环等均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 合成路线

化合物A的合成路线见图1。

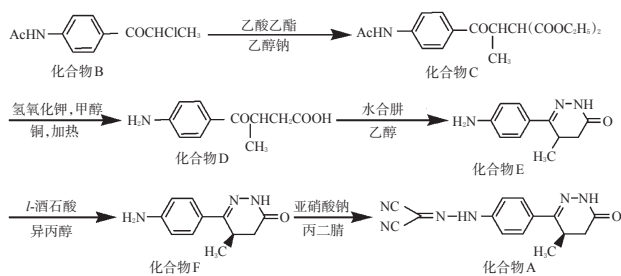


图1 左西孟旦的合成路线

Fig 1 Synthetic route of levosimendan

2.2 合成方法

2.2.1 2-乙氧羰基-3-(4-乙酰胺基苯甲酰基)-丁酸乙酯(化合物C)的合成。将乙醇钠280 g(4.0 mol)、无水乙醇(4.5 L)分别加入到10 L双层玻璃反应釜中,搅拌加热至固体全溶,冷至5℃,搅拌下保持5~10℃,缓慢滴加丙二酸二乙酯534 g(3.3 mol),滴毕在10℃以下搅拌反应2 h,再缓慢滴加化合物B(500 g,2.2 mol)的无水乙醇(1.2 L)溶液,滴毕保持室温搅拌反应3 h,然后继续加热回流反应6 h。减压浓缩回收乙醇,剩余物中滴加10%盐酸溶液至pH为1,用乙酸乙酯(1.6 L)萃取3次,合并有机层,依次用饱和碳酸氢钠、氯化钠水溶液洗至中性,无水硫酸钠干燥,滤过。滤液减压回收乙酸乙酯,残留物加入乙醇、活性炭脱色回流0.5 h,热滤,冷却析晶,滤过,真空干燥后得黄色结晶固体化合物C[667.8 g,收率:86.8%,熔点(mp):96~99℃(文献^[4]mp:97~99℃,文献^[8]mp:94.5~98℃),纯度:98.8%(HPLC法峰面积归一化法)]。

2.2.2 3-(4-氨基苯甲酰基)-丁酸(化合物D)的合成。将氢氧化钾506 g(9.0 mol)、蒸馏水(2.6 L)分别加入到5 L四颈玻璃反应瓶中,搅拌溶解,加入化合物C 630 g(1.7 mol)、甲醇(1.2 L),升温搅拌回流反应8 h,减压蒸除溶剂,再加入蒸馏水(1.0 L),冰水浴冷却下,滴加10%的盐酸溶液,中和至pH在2以下,用乙酸乙酯(1.2 L)萃取3次,合并有机层。将有机层和铜粉10 g(0.2 mol)加入到5 L反应瓶中,搅拌加热回流3 h,减压回收乙酸乙酯2 L,剩余反应液稍冷,加入活性炭脱色回流0.5 h,热滤,冷却析晶,滤过,用二氯甲烷(80 ml)洗涤3次,干燥后得浅黄色晶体化合物D[337.2 g,收率:90.6%,mp:120~121℃(文献^[4]mp:119~121℃,文献^[8]mp:114.5~118℃),纯度:99.5%(HPLC法峰面积归一化法)]。

2.2.3 6-(4-氨基苯基)-4,5-二氢吡嗪-5-甲基-3(2*H*)-吡嗪酮(化合物E)的合成。将化合物D 320 g(1.4 mol)、95%乙醇

(3.8 L)分别加入到5 L四颈玻璃反应瓶中,搅拌加热溶解,反应液为黄色透明,继续加热回流,在回流状态下用恒压滴液漏斗慢慢滴加80%水合肼360 ml(5.6 mol),约1 h滴毕,搅拌回流反应4 h。减压蒸除一半溶剂,稍冷加入活性炭脱色回流0.5 h,热滤,冷却析晶,滤过,用乙醇(100 ml)洗涤3次,干燥后得白色固体化合物E[295.0 g,收率:94.0%,mp:201~203℃(文献^[6]mp:198~201℃,文献^[8]mp:199.5~202℃),纯度:99.1%(HPLC法峰面积归一化法)]。

2.2.4 (*R*)-6-(4-氨基苯基)-4,5-二氢吡嗪-5-甲基-3(2*H*)-吡嗪酮(化合物F)的合成。将化合物E 163 g(0.8 mol)、异丙醇(8.0 L)分别加入到10 L双层玻璃反应釜中,搅拌加热至70℃,固体全溶,保持此温度搅拌下分5次慢慢加入*l*-酒石酸240 g(1.6 mol),回流1.5 h。自然降温至50℃,有白色固体析出,保持50~55℃反应过夜,趁热过滤析出的固体,固体不经干燥直接加入到2 L玻璃反应瓶中,加入蒸馏水(1.2 L),搅拌溶清后用漏斗滴加30%碳酸钾溶液,中和至pH在8~9,析出大量固体,滤过。滤出的固体用二氧六环(550 ml)加热全溶后,活性炭脱色回流后,热滤,滤液自然冷至室温,滤除析出的固体(主要为消旋体,可继续拆分),滤液减压蒸除溶剂,残留物减压干燥后得黄色结晶固体化合物F[36.7 g,收率:45.0%, $[\alpha]_D^{20}$ 为-387°(乙醇-水-浓盐酸=17:2:1, *V/V/V*)[文献^[5] $[\alpha]_D^{20}$ 为-388.1°(乙醇-水-浓盐酸=17:2:1, *V/V/V*)],mp:206~209℃(熔融分解),纯度:99.5%(HPLC法峰面积归一化法)]。

2.2.5 化合物A的合成。将化合物E 30.5 g(0.15 mol)、浓盐酸80 mL、蒸馏水(1.1 L)分别加入到2 L四颈玻璃反应瓶中,搅拌溶解,冰水浴降温至0℃,滴加亚硝酸钠水溶液[亚硝酸钠12 g(0.17 mol),蒸馏水150 ml],滴加过程控制内温不超过5℃,滴毕,继续反应0.5 h,然后在搅拌下保持0~5℃慢慢滴加丙二腈水溶液[丙二腈9.9 g(0.15 mol),蒸馏水150 ml],约45 min滴完,慢慢升至室温,继续搅拌反应3 h。抽滤,滤液用饱和乙酸钠水溶液中和至pH为6,析出固体,抽滤,滤饼用蒸馏水(80 ml)洗涤3次,干燥后,用丙酮和异丙醇的混合溶剂进行重结晶,真空干燥后,得到黄色粉末状结晶固体化合物A{34.6 g,收率:82.6%,mp:210~213℃(文献^[10]mp:210~214℃,文献^[7]mp:210~215.5℃), $[\alpha]_D^{25}$ 为-553.2°(四氢呋喃-甲醇=1:1, *V/V*)[文献^[6] $[\alpha]_D^{25}$ 为-551.3°(四氢呋喃-甲醇=1:1, *V/V*)],纯度:99.8%(HPLC法峰面积归一化法)}。该化合物的元素分析、红外光谱与结构特征相符,质谱和氢谱的数据与文献^[7]报道一致,进一步确定了所得产物为化合物A。

3 讨论

在化合物A的合成过程中,中间体的纯度和拆分时对映体的纯度对最终产品的质量影响较大,带入的杂质难以去除。笔者根据文献^[4-10]报道的方法合成了产品,但纯度均较低;通过改变反应条件和纯化方法等工艺条件进行改进,中间体的收率和纯度大幅度提高,保证了最终产品质量。

在酰化物与丙二酸二乙酯缩合反应中,比较了氢氧化钠和四氢呋喃、甲醇钠和甲醇、乙醇钠和乙醇对合成结果的影响,在收率变化不大的情况下,采用乙醇钠与乙醇进行反应,合成结果较好,产物纯度高。

在化合物E制备的环合反应中,改变文献报道水合肼的加料方式,由直接加料改成在回流状态下慢慢滴加,收率由文献^[6]报道的67.8%增加到94.0%以上,降低了生产成本。

在拆分过程中,化合物E与*l*-酒石酸反应时,保持50~55℃反应并趁热过滤析出的固体;同时在用二氧六环精制时,首先过滤去除析出的固体,再浓缩母液得到拆分产物,化合物

磺胺甲噁啉及其酰化物与低聚物的pH敏感性研究

郝堂娜^{1*}, 李 镇², 乔明曦³, 黄俊梓¹, 裘旭东¹, 陈大为^{3#}(1.大连医科大学附属第二医院药剂科, 辽宁大连 116027; 2.大连医科大学药学院, 辽宁大连 116044; 3.沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1174-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.08

摘要 目的:考察磺胺甲噁啉(SM₁)、磺胺甲噁啉酰化物(SM₁M)和磺胺甲噁啉低聚物(OSM₁)的pH敏感性,为将其设计成pH敏感单体提供依据。方法:制备SM₁、SM₁M和OSM₁的NaOH溶液,采用电位滴定法,用0.01 mol/L的盐酸溶液进行滴定,测定SM₁、SM₁M和OSM₁的解离常数(pKa)。采用紫外分光光度法,在256、270、268 nm波长处测定SM₁、SM₁M、OSM₁在6.0、6.5、7.0、7.2、7.4、7.5、8.0 pH下的溶解度。结果:SM₁、SM₁M、OSM₁的pKa分别为6.21、6.64、7.21;随着pH的增加,SM₁、SM₁M、OSM₁的溶解度均有增大的趋势,但对pH变化的敏感程度表现不同。结论:SM₁、SM₁M和OSM₁具有不同程度的pH敏感性,将其作为pH敏感单体具有一定的应用价值。

关键词 磺胺甲噁啉;磺胺甲噁啉酰化物;磺胺甲噁啉低聚物;pH敏感性

Study on pH Sensitive Properties of Sulfamerazine and Its Acylate and Oligomers

HAO Tang-na¹, LI Zhen², QIAO Ming-xi³, HUANG Jun-zi¹, QIU Xu-dong¹, CHEN Da-wei³(1.Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116027, China; 2.School of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 3.School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pH sensitive properties of sulfamerazine (SM₁), sulfamerazine acylate (SM₁M) and sulfamerazine oligomers (OSM₁), and to provide reference for the design of pH sensitivity site. METHODS: NaOH solution of SM₁, SM₁M and OSM₁ were prepared, and dissociation constant (pKa) of SM₁, SM₁M and OSM₁ were determined by potentiometric titration using 0.01 mol/L hydrochloric acid. The solubility of SM₁, SM₁M and OSM₁ under the condition of pH 6.0, 6.5, 7.0, 7.2, 7.4, 7.5 and 8.0 were determined by UV spectrophotometry in 256 nm, 270 nm, 268 nm. RESULTS: The pKa of SM₁, SM₁M and OSM₁ were 6.21, 6.64 and 7.21, respectively. The solubility of SM₁, SM₁M and OSM₁ increased with pH increasing at different levels. CONCLUSIONS: SM₁, SM₁M and OSM₁ possess pH sensitive properties at different levels obviously, holding high potential as pH sensitive units.

KEYWORDS Sulfamerazine; Sulfamerazine acylate; Sulfamerazine oligomers; pH sensitivity

F对映体的纯度在99.5%。虽然收率稍微降低,但是较好地保证了化合物A对映体的纯度。

工艺中革除了文献^[4,8]报道使用的二苯醚、石油醚、四氢呋喃、甲苯、氰化钠、氯化钠等危险试剂操作,安全性得到提高。

综上所述,化合物A改进后的合成工艺,操作简单、反应条件温和易控、成本低、产品纯度高,适合工业化大生产。化合物A在国内外以注射剂上市,原料药注册标准高,市场前景看好,改进后工艺有很好的推广价值。

参考文献

- [1] 赖鑫芬,黄耀东,宗矩.新型心力衰竭治疗药物研究进展[J].世界临床药物,2007,28(3):157.
- [2] 纪木火,李仁奇,张庆伟,等.钙增敏剂左西孟旦的研究进展[J].药物与临床研究,2010,18(5):458.
- [3] 孙晋瑞,王功霞,梁大连.新型抗心衰药:左西孟旦[J].齐鲁药事,2004,23(7):2359.
- [4] 孟繁浩,刘翔宇,刘雅茹,等.新型抗心力衰竭药左西孟旦

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:缓控释给药系统及高分子药物载体。电话:0411-84671291-5331。E-mail:hao_na_024@163.com

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药物新剂型及其新载体。电话:024-23986308。E-mail:chendawei@syphu.edu.cn

的合成[J].化学与生物工程,2006,23(12):50.

- [5] 张丽娟,宋宏锐,王玉玲,等.6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮的拆分及左西孟旦的合成[J].沈阳药科大学学报,2004,21(1):22.
- [6] Owing FF, Fox M, Kowalski CJ, *et al.* An enantioselective synthesis of SK & F93505 LR, a key intermediate for preparing cardiotonic agents[J]. *J Org Chem*, 1991, 56(5):1963.
- [7] 陈桂荣,陈玉彬.钙增敏剂:左西孟旦的合成[J].化学工程与装备,2011(3):23.
- [8] 郑士才,谢艳,吕延文,等.左西孟旦中间体6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢-3(2H)-吡嗪酮的合成新方法[J].中国新药杂志,2011,20(6):553.
- [9] Robert Greenhouse, Joseph M Muchowski. *Process for preparing 5-aryl 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic acids and novel intermediates therein*: US, 4347187 A[P].1982-08-31.
- [10] Baeckstroem R, Haarala J. *Pyridazine derivative*: GB, 2251615[P].1995-06-13.

(收稿日期:2013-11-01 修回日期:2013-12-10)