

盐酸吡西卡尼的合成工艺优化

张 翹¹, 潘德林^{1,2}, 李瑞煜¹, 吴建国¹, 朱雅宁¹

(1. 华润三九(雅安)药业有限公司, 四川雅安 625000;

2. 成都中医药大学 中药资源系统研究与开发利用省部级重点实验室培育基地, 四川成都 611137)

摘要: 本研究对盐酸吡西卡尼(1)的合成工艺进行了优化。采用价廉易得的四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酸盐(2)为起始原料, 经酰氯化反应生成四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酰氯盐(3), 不经分离, 直接与2,6-二甲基苯胺反应生成吡西卡尼(5)。化合物2的氮原子经盐酸保护后, 可有效减少副反应的发生, 提高化合物5的纯度(99%)。化合物5与盐酸成盐后, 经无水乙醇/乙醚重结晶精制得到目标化合物1, 总收率45.5%(以2计), 纯度99.9%。优化后的工艺反应条件温和, 成本低, 收率高, 革除了柱色谱的使用, 操作简便, 易于工业化生产。

关键词: 盐酸吡西卡尼; 四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酸盐; 2,6-二甲基苯胺; 工艺优化

中图分类号: R972⁺.2; R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)03-0309-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.03.006

盐酸吡西卡尼(pilsicainide hydrochloride, 1), 化学名为*N*-(2,6-二甲基苯基)-2-[四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-基]乙酰胺盐酸盐, 商品名Sunrhythm, 由日本Suntory公司研发, 于1991年3月作为抗心律失常I c类药在日本上市; 1993年1月, 本品新增加了“抗心动过速”适应证^[1]。吡西卡尼具有延长心房有效不应期、减慢心房内传导速度和阻断左心房与肺静脉的电传导作用, 临床主要用于室上性和室性心动过速的紧急治疗^[2-4]。

目前国内尚无关于1的合成工艺报道, 国外文献报道的合成方法主要有: ①以2,6-二甲基苯胺(4)为原料, 与四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酸或其酯在氯化钠作用下直接反应得吡西卡尼(5)后, 再与盐酸成盐得1^[5-6]。该法使用危险试剂氯化钠, 反应剧烈, 且后处理采用柱色谱纯化, 不适用于工业生产。②文献采用先将四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酸酰氯化, 再与化合物4反应的方法获得目标产物1^[7]。该法未对氮原子进行保护而直接反应, 副反应较多, 后续精制难度较大。

本研究对上述路线②的方法进行优化: 以价廉

易得的四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酸盐(2)为原料, 以DMF为催化剂, 于无水甲苯中与氯化亚砷反应生成四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酰氯盐(3), 氮原子经盐酸保护后, 可有效减少副反应的发生; 化合物3不经分离, 直接与化合物4反应生成5。该步反应尝试添加缚酸剂(三乙胺、吡啶及氢化钠等), 反应收率接近80%, 但产生杂质较多, 难以除去。不添加缚酸剂, 反应也能进行, 收率相对较低(55%), 但纯度高, 杂质少, 操作工艺简便。然后化合物5与盐酸成盐, 再用无水乙醇/乙醚重结晶得1, 总收率45.5%(以2计), 纯度99.9%。优化后的工艺反应条件温和, 革除了柱色谱分离纯化, 简化了操作, 易于工业化生产。

实验部分

四氢-1*H*-吡咯里嗪-7*a*(5*H*)-乙酰氯盐(3)

氮气保护下, 将化合物2(大连韦德生化科技有限公司, 99%, 205.7 g, 1.0 mol)和无水甲苯(2.0 L)加至反应瓶中, 搅拌加热至60℃; 滴加DMF(10 ml), 搅拌反应30 min; 缓慢滴加氯化亚砷(108 ml, 1.5 mol), 30 min滴毕, 继续保温反应3 h, 反应至无气泡产生。HPLC[面积归一化法: 色谱柱phenomenex gemini C₁₈柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 乙腈: 缓冲液(取水1.0 L加三乙胺4 ml, 用盐酸调至pH 3.5)=20: 80; 检测波长210 nm; 柱温40℃; 流速1.0 ml/min]监测反应

收稿日期: 2017-09-07

作者简介: 张 翹(1985—), 男, 工程师, 从事新药研发, 天然食品、保健品开发工作。

Tel: 18783596212

E-mail: zhangchi1728@163.com

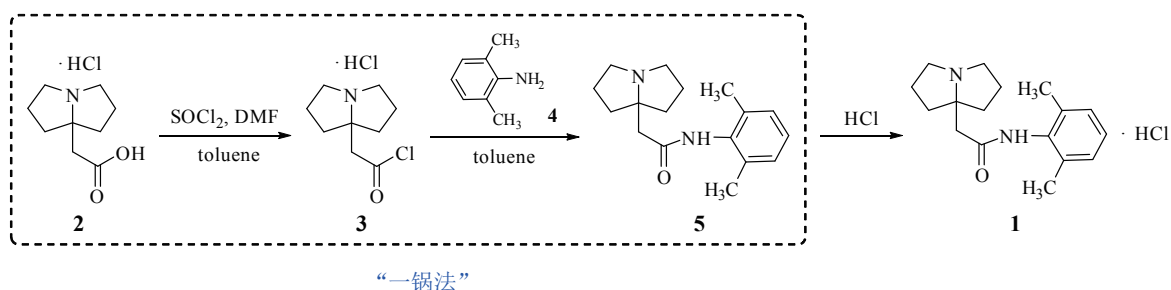


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

显示原料 **2** 含量小于 0.5%，停止加热。通入氮气，排出过量的氯化亚砷和反应产生的 HCl、SO₂ 等酸性气体（采用氢氧化钠碱液收集），直至反应液显中性。所得含化合物 **3** 的反应液直接用于下步反应。

吡西卡尼 (**5**)

将上述所得含化合物 **3** 的反应液加热至 58℃，缓慢滴入化合物 **4**（阿拉丁试剂，99%，650 ml，1.5 mol）和无水甲苯（300 ml）的混合溶液，30 min 滴毕，保温反应 2 h。HPLC〔面积归一化法：色谱柱 phenomenex gemini C₁₈ 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈：缓冲液（取 1 mol/L 磷酸二氢钠溶液 1 ml 和 0.5 mol/L 磷酸氢二钠溶液 30 ml，加水稀释至 1.0 L）=40：60；检测波长 234 nm；柱温 40℃；流速 1.0 ml/min〕监测反应，显示化合物 **4** 含量小于 1%，停止加热。加 1.37 mol/L 盐酸萃取（1.0 L×3），合并水相萃取液，用碳酸钠（约 300 g）调至 pH 7~8，用氯化钠饱和水相萃取液；再用二氯甲烷萃取（1.0 L×3），合并有机相；于 40℃减压回收二氯甲烷得微黄至近无色的油状液体（149.8 g，55.0%），纯度 99%（HPLC 归一化法，条件同上）。bp 415.7~417.2℃（101.3 kPa）。ESI-MS (*m/z*): 273.24[M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.52 (s, 1H), 7.00~7.07 (m, 3H), 3.76~3.81 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.89 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.54~2.58 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.18 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.98~2.05 (m, 4H)。

盐酸吡西卡尼 (**1**)

将 2.74 mol/L 的盐酸溶液（550 ml，1.5 mol）加

至上述所得化合物 **5** 中，加热至 60℃，搅拌反应 0.5 h。反应液于 60℃减压浓缩并干燥，得白色略带微黄色的颗粒状粗品。加入无水乙醇（1.0 L），加热溶解，然后减压浓缩并回收溶剂；采用减压干燥法使粗品水分含量控制在 1% 以下（参照 2015 版中国药典，水分测定第三法进行检测）；再加入无水乙醇（600 ml）加热溶解粗品，然后加入乙醚（250 ml），搅拌均匀，静置冷藏析晶，得白色方块状晶体 **1**（140.5 g，82.7%），纯度 99.9%（HPLC 归一化法，条件同 **3**）。mp 210~214℃（文献^[5]：212~214℃）。ESI-MS (*m/z*): 273.24[M+H]⁺；¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ: 7.14~7.21 (m, 3H), 3.61~3.67 (m, 2H), 3.16~3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.03~2.08 (m, 8H)；¹³C NMR (150 MHz, D₂O) δ: 170.71, 135.83, 132.63, 128.25, 128.11, 79.64, 55.77, 40.35, 36.35, 23.51, 17.26。IR (cm⁻¹): 1 665.68 (—CONH—)，与文献一致^[7]。

参考文献:

- [1] 孙晋瑞, 国大亮, 陈建华. 吡西卡尼[J]. 齐鲁药事, 2005, 24(2): 126—126.
- [2] Plosker GL. Pilsicainide [J]. *Drugs*, 2010, 70(4): 455—467.
- [3] Fukuda K, Watanabe J, Yagi T, *et al.* A sodium channel blocker, pilsicainide, produces atrial post-repolarization refractoriness through the reduction of sodium channel availability [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 225(1): 35—42.
- [4] Takahara A, Takeda K, Tsuneoka Y, *et al.* Electrophysiological effects of the class I c antiarrhythmic drug pilsicainide on the guinea-pig pulmonary vein myocardium [J]. *J Pharmacol*

- Sci*, 2012, **118**(4): 506—511.
- [5] Thorpe PJ, Serradell MN, Castaner J. SUN-1165 [J]. *Drugs Fut*, 1985, **6**(10): 483.
- [6] Miyano S, Sumoto K, Satoh F, *et al*. New antiarrhythmic agents. *N*-Aryl-8-pyrrolizidinealkanamides [J]. *J Med Chem*, 1985, **28**(6): 714—717.
- [7] Miyano S, Sumoto K, Morita M, *et al*. 8-(Substituted *N*-phenylcarboxamidomethyl) pyrrolizidines and use thereof as antiarrhythmics: US, 4564624 [P]. 1986-01-14.

Improved Synthetic Method of Pilsicainide Hydrochloride

ZHANG Chi¹, PAN Delin^{1,2}, LI Ruiyu¹, WU Jianguo¹, ZHU Yaning¹

(1. China Resources SanJiu (Ya'an) Pharmaceutical Co., Ltd., Ya'an 625000; 2. State Key Lab. Breeding Base of Systematic Research Development and Utilization of Chinese Medicine Resources Co-founded by Sichuan Province and Ministry, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137)

ABSTRACT: The synthetic process of pilsicainide hydrochloride (**1**) was improved. Tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-7*a*(5*H*)-acetic acid hydrochloride (**2**) reacted with thionyl chloride to give tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-7*a*(5*H*)-acetyl chloride hydrochloride (**3**). Then compound **3** was subjected to the condensation with 2,6-dimethylaniline directly to afford pilsicainide (**5**). The nitrogen atom in compound **2** was protected by hydrochloric acid, which can effectively reduce the side reaction and improve the purity of compound **5** to 99%. Finally, the target compound was obtained via salification of compound **5** and crystallization in ethanol/diethyl ether with an overall yield of 45.5%, and a purity of 99.9%. The improved synthetic route had some advantages, such as mild reaction conditions, low cost, high yield, and simple work-up, etc., which was more feasible for industrial production.

Key Words: pilsicainide hydrochloride; tetrahydro-1*H*-pyrrolizine-7*a*(5*H*)-acetic acid hydrochloride; 2,6-dimethylaniline; improved process

