

富马酸依美斯汀原料药合成工艺的改进及其结构表征

李艳芹^{a*} 于凤丽^b 庄胜利^a(^a杭州民生药业有限公司 杭州 310011; ^b青岛科技大学化学与分子工程学院 青岛 266042)

摘要 以邻苯二胺为起始原料,经5步反应合成了富马酸依美斯汀(**1**)。采用加入相转移催化剂的方法,改进了2个关键中间体2-氯-1-(2-乙氧基乙基)苯并咪唑(**4**)和依美斯汀(**5**)的合成工艺。反应无需控制水分,中间体**4**和**5**的收率分别提高至67.9%和74.9%。产物的结构经IR、¹H NMR、¹³C NMR、质谱、元素分析、差热分析及X射线粉末衍射证实。

关键词 富马酸依美斯汀,合成,表征,相转移催化剂

中图分类号:O621.3

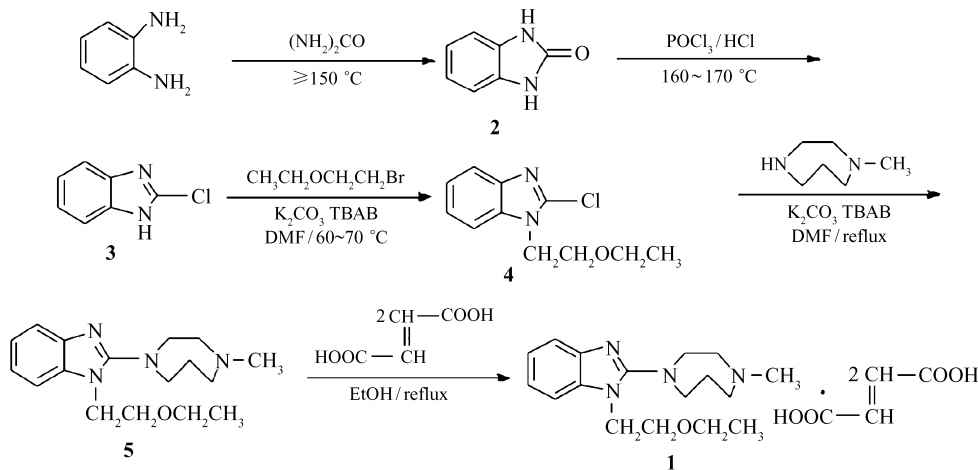
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)11-1285-04

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20601

富马酸依美斯汀(emedastine difumarate,**1**),化学名为1-(2-乙氧基乙基)-2-(4-甲基-1-高哌嗪基)苯并咪唑双富马酸盐,属于组胺H₁受体拮抗剂,与同类药物相比,具有强效、选择性高、起效快和副作用少等优点^[1],用于治疗过敏性鼻炎和慢性荨麻疹,剂型为口服胶囊。由日本 Kanebo-Kowa 公司联合开发,于1993年8月在日本首先上市^[2]。1997年12月暂时缓解过敏性结膜炎的体征和症状可适用3岁以上儿童剂型的滴眼液^[3]又获美国食品药品监督管理局(FDA)批准在美国上市,2000年底,瑞士的 Salcu-Pharma 制药公司从 Kanebo 公司(已与 Oraganon 公司合并)得到其口服制剂在西欧、拉丁美洲、土耳其、以色列、埃及和伊拉克的销售权。在韩国、西班牙、瑞典和英国也已上市。本品在我国已进口^[4],因此开发具有我国自主知识产权、符合我国国情的富马酸依美斯汀的合成路线以实现原料药的工业化有重要意义。

文献报道的合成路线主要有3条:1)2-氯苯并咪唑(**3**)在NaH作用下与2-溴乙醚缩合,再与N-甲基高哌嗪缩合,乙氧基乙基化反应收率低,成本高,且NaH不稳定,对实验条件要求苛刻;2)先使2-氯-1-(2-乙氧基乙基)苯并咪唑(**4**)与高哌嗪缩合,再与CH₃X反应引入甲基,但因空间位阻大,反应杂质多,难以纯化;3)本文采用以邻苯二胺为起始原料,经5步反应的合成路线^[5-7](Scheme 1)。为提高2个关键中间体**4**和依美斯汀(**5**)的合成收率,降低对工艺条件的要求,本文采用加入相转移催化剂的方法,使反应无需在无水条件下进行,且明显提高了反应收率,其质量达到欧盟标准。



Scheme 1 The synthetic route of emedastine difumarate(**1**)

2012-12-24 收稿,2013-03-12 修回

通讯联系人:李艳芹,高级工程师; Tel:0571-89973633-248; Fax:0571-88840407; E-mail:lyqin@mspharmcom; 研究方向:药物化学研究及新药的开发

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

WRS-1B 型数字熔点仪(上海精贤光电科技有限公司),温度未校正;Bruker Vector 22 型红外光谱仪(德国 Bruker 公司),KBr 压片;Bruker AV-400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司);HP598913 型质谱仪(美国惠普公司);Carlo Erba 1106 型元素分析仪(意大利 Carlo-Erba 公司);Perkin Elmer Delta TGA-7 型差热分析仪(美国 Perkin Elmer 公司);Rigaku D/MAX-3D 型 X 射线衍射仪(日本理学公司)。

2-溴乙醚按文献[8]方法自制,其它试剂均为分析纯或化学纯,乙醇、DMF 和乙酸乙酯为工业品。

1.2 中间体及目标化合物的合成

1.2.1 苯并咪唑酮(**2**)的合成 在装有搅拌器、温度计的 1000 mL 三口烧瓶中,加入邻苯二胺 100.0 g (0.926 mol)及尿素 55.6 g (0.926 mol),缓慢升温至 150 °C,保温反应 2 h。降温,加入质量分数 5% 氢氧化钠水溶液,搅拌,用浓盐酸调 pH 值为 7~8。过滤,滤饼用乙醇洗,得类白色固体苯并咪唑酮(**2**) 110.5 g,收率 89.1%,mp 306~308 °C(文献值^[9]:mp 308 °C)。

1.2.2 2-氯苯并咪唑(**3**)的合成 在 2000 mL 的封管中加入 110.5 g (0.825 mol)化合物 **2**、550 mL 三氯氧磷和 4 mL 盐酸,封闭后,升温至 160~170 °C,保温反应 3 h。冷却至室温,倒入冰水中,用氨水调 pH=7。过滤,干燥,得白色固体 2-氯苯并咪唑(**3**) 108.8 g,收率 86.8%。

1.2.3 2-氯-1-(2-乙氧基乙基)苯并咪唑(**4**)的合成 在装有机机械搅拌器的 2000 mL 三口烧瓶中,加入 240.0 g (1.57 mol)化合物 **3**、260.0 g (2.40 mol) 2-溴乙醚、720 mL DMF、324.0 g K₂CO₃和 10.0 g 四丁基溴化铵(TBAB)搅拌升温至 60~70 °C,保温反应 12 h 以上,硅胶板 TLC 跟踪反应结束(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=3:1)。加水,用 1000 mL 乙酸乙酯提取 3 次。合并有机相,水洗,加无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂,得淡黄色油状物 2-氯-1-(2-乙氧基乙基)苯并咪唑(**4**) 240.0 g,收率 67.9%。

1.2.4 1-(2-乙氧基乙基)-2-(4-甲基-1-高哌嗪基)苯并咪唑(依美斯汀,**5**)的合成 在装有机机械搅拌器、温度计的 2000 mL 三口烧瓶中,加入 240.0 g (1.07 mol)化合物 **4**、130.0 g (1.14 mol) *N*-甲基高哌嗪、720 mL DMF、300.0 g K₂CO₃和 10.0 g 四丁基溴化铵(TBAB),回流反应 12 h,硅胶板 TLC 跟踪反应结束(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=3:1)。冷却至 40 °C,用质量分数 5% 氢氧化钠水溶液调 pH 值在 10 以上,用乙酸乙酯 1000 mL 提取 3 次,合并有机相,水洗,食盐水洗,加无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干后得无色或淡黄色液体依美斯汀(**5**) 242.0 g,收率 74.9%。

1.2.5 目标化合物富马酸依美斯汀(**1**)的合成 在装有搅拌器、温度计的 2000 mL 三口烧瓶中,将 242.0 g (0.80 mol)依美斯汀(**5**)用 4.0 倍的无水乙醇溶解,稍冷,加入 186.0 g (1.60 mol)富马酸,加热溶解,冷却,析出白色结晶性粉末(**1**) 299.0 g,收率 70.0%。mp 149~151 °C(文献值^[10]:150 °C)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ: 0.998(t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.128~2.152(m, 2H), 2.753(s, 3H), 3.291(t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.357(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.411(t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.591(t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.726(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.757(t, *J*=4.4 Hz, 2H), 4.194(t, *J*=5.2 Hz, 2H), 6.575(s, 4H), 7.020~7.076(m, 2H), 7.340~7.391(m, 2H), 10.741(br, 4H); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆), δ: 14.546, 23.823, 43.051, 44.001, 46.743, 50.245, 54.533, 55.471, 65.368, 67.273, 109.478, 116.273, 119.957, 120.899, 134.231, 135.130, 140.797, 157.439, 166.819; IR(KBr), σ/cm⁻¹: 3428, 2971, 2635, 1679, 1616, 1468, 1121; MS(APCI), *m/z*: 303, 245, 230, 218, 206, 174, 147, 133, 117, 97, 82, 70, 57, 53, 42; 元素分析(C₂₅H₃₄N₄O₉, 计算值)/%: C 56.19(56.17), H 6.55(6.41), N 10.27(10.48)。与文献报道结果一致。

2 结果与讨论

2.1 合成工艺的改进

在按 Scheme 1 路线合成时,对中间体 **4** 和 **5** 的合成工艺进行了改进。Iemura 等^[5]采用在 NaOH 水溶液中使化合物 **3** 与 2-溴乙醚反应生成化合物 **4**,其收率很低,只有约 15%;杨劲松等^[7]用碳酸钾代替氢氧化钠溶液,反应在无水 DMF 中进行,收率由 15% 提高到了 40%。本文通过在该体系中加入相转移

催化剂,使中间体的收率提高至 67.9%。同样加入相转移催化剂 TBAB 改进杨劲松等^[7]对化合物 **5** 的合成。无需控制水分,收率由 52% 提高至 74.9%。

2.1.1 加入相转移催化剂反应时间对收率的影响 分别考察了中间体 **4** 和 **5** 在反应温度及配比不变的情况下,加和不加催化剂时反应时间对收率的影响,结果见图 1 及图 2。由图可以看出,中间体 **4** 在加催化剂时,反应 12 h 基本完成,不加时反应 24 h 收率只有 44.5%,再延长反应时间,副反应增加,收率下降;中间体 **5** 在加催化剂时,反应 12 h 基本完成,不加时要 20 h,收率只有 55.1%,再延长反应时间,副反应增加,收率变化不大。由此可见,在加催化剂反应进行 12 h 后逐渐稳定,较为适宜。

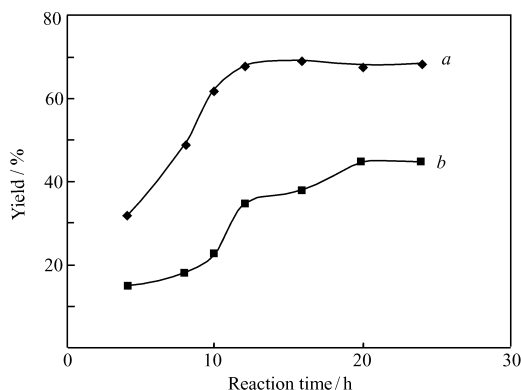


图 1 中间体 **4** 在加催化剂(*a*)和不加催化剂(*b*)时反应时间对收率的影响

Fig.1 The effects of reaction time on the yield of intermediate **4** with(*a*) and without(*b*) catalyst

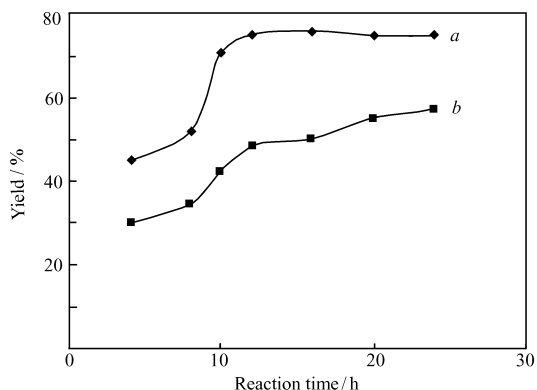


图 2 中间体 **5** 在加催化剂(*a*)和不加催化剂(*b*)时反应时间对收率的影响

Fig.2 The effects of reaction time on the yield of intermediate **5** with(*a*) and without(*b*) catalyst

2.1.2 催化剂用量对反应收率的影响 分别考察了中间体 **4** 和 **5** 在反应温度、配比及反应时间不变的情况下,催化剂用量对收率的影响,结果见图 3 及图 4。由图可以看出,随着催化剂用量的增加,收率不断提高,当催化剂与中间体的质量分数为 3% ~ 5% 时达到平衡,催化剂用量继续增加,收率基本不变,确定催化剂的用量为中间体 **3** 和 **4** 质量的 3% ~ 5%。

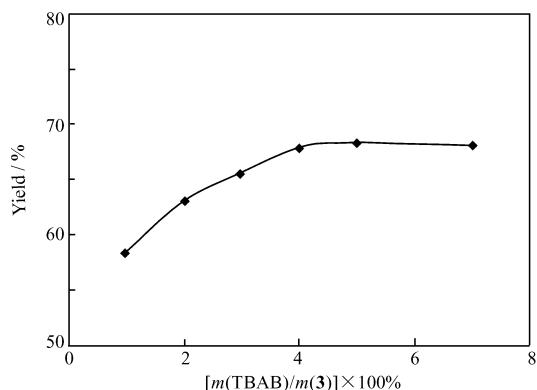


图 3 催化剂用量对中间体 **4** 收率的影响

Fig.3 The effect of catalyst dosage on the yield of intermediate **4**

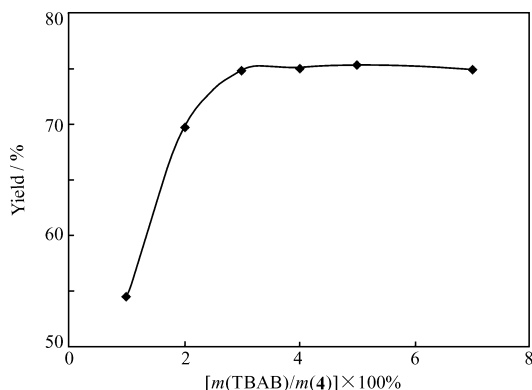


图 4 催化剂用量对中间体 **5** 收率的影响

Fig.4 The effect of catalyst dosage on the yield of intermediate **5**

2.2 目标化合物晶型的确定

文献^[10]报道,富马酸依美斯汀有 2 种晶型,晶型 I 的熔点为 139 ℃,晶型 II 的熔点为 150 ℃。晶型 I 受热可转变成更稳定的晶型 II。差热分析表明,本文合成的产品在 150.0 ℃ 处有明显的熔融点。因此所合成的富马酸依美斯汀晶体为 II 型晶体。文献报道^[10],晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 为 7.1°、8.6° 及 21.4° 有特征峰,而晶型 II 的特征峰则在 2θ 为 7.9° 和 24.0° 处。本文合成化合物的 X 射线粉末衍射谱在 2θ 为 7.900° 及 24.00° 处出现衍射峰。也表明合成的富马酸依美斯汀固体属于 II 型晶体。

3 结 论

采用加入相转移催化剂,改进以邻苯二胺为起始原料,经缩合、氯代、2步取代及成盐等5步反应合成富马酸依美斯汀(**1**)中的2步取代反应(中间体**4**和**5**)的生产工艺。反应无须控制水分,中间体**4**和**5**的收率分别提高至67.9%和74.9%。方法操作简单,反应条件温和,产率高,是制备富马酸依美斯汀的一条新工艺路线。

致谢:感谢浙江大学有机化学与药物化学研究所在分析方面的支持。

参 考 文 献

- [1] Andoh T, Kuraishi Y. Involvement of Blockade of Leukotriene B₄ Action in Anti-pruritic Effects of Emedastine in Mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, **406**(1):149-152.
- [2] SHE Xiaodong, CHEN Yun. Application Prospect of Anti-histamine Drug Emedastine[J]. *Chinese Rem Clin*, 2007, **7**(3): 202-203 (in Chinese).
余晓东, 陈云. 抗组胺药依美斯汀的应用前景[J]. *中国药物与临床*, 2007, **7**(3):202-203.
- [3] YANG Jian'gao, LING Yangzhi. Saluc Will Apply to England for Emedastine[J]. *World Pharm Newslett*, 2000, **12**:23-24 (in Chinese).
杨坚稿, 凌仰之. Saluc 将向英国申请 Emedastine[J]. *国外药讯*, 2000, **12**:23-24.
- [4] HE Meifeng, WU Wei, WANG Yandong. Emedastine Difumarate Eye Drops[J]. *Chinese J New Drugs*, 2004, **3**:275-276 (in Chinese).
何梅风, 吴伟, 王延东. 依美斯汀滴眼液[J]. *中国新药杂志*, 2004, **3**:275-276.
- [5] Iemura R, Kawashima T, Fukuda T, *et al.* Synthesis of 2-(4-Substituted-1-piperazinyl) benzimidazoles as H₁-Antihistaminic Agents[J]. *J Med Chem*, 1986, **29**(7): 1178-1183.
- [6] Iemura R, Kawashima T, Fukuda T, *et al.* Novel Benzimidazole Derivatives, Process for the Preparation Thereof and Pharmaceutical Composition Containing the Same; EP, 79545[P], 1982-11-05.
- [7] YANG Jinsong, WANG Li, LUO Yu, *et al.* Synthesis of a New Anti-histamine Drug Emedastine Difumarate[J]. *Chinese J Med Chem*, 2003, **13**(2): 104-105 (in Chinese).
杨劲松, 王立, 罗愈, 等. 抗组胺新药富马酸依美斯汀的合成[J]. *中国药物化学杂志*, 2003, **13**(2):104-105.
- [8] Harrison G C, Diehl H. β -Ethoxyethyl Bromide (ethane, 1-bromo-2-thoxy-) [J]. *Org Synth*, 1955, **3**:370-371.
- [9] Efros L S, Porai-Koshits B A, Farbenshtein S G. Imidazole Derivatives; XI. Condensation of Phthalic Anhydride with Derivatives of Benzimidazole [J]. *Zhur Obshchei Khim*, 1953, **23**:1691-1696.
- [10] Tanaka H, Miyata T, Nakagawa H. Physico-chemical Properties and Stability of Emedastine Difumarate[J]. *Iyakuhin Kenkyu*, 1990, **21**(2):229-241.

Improved Synthetic Method and Characterization of Emedastine Difumarate

LI Yanqin^{a*}, YU Fengli^b, ZHUANG Shengli^a

(^aHangzhou Minsheng Pharmaceutical Group Co., Ltd., Hangzhou 310011, China;

^bCollege of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

Abstract Emedastine difumarate (**1**) was prepared *via* improved synthetic processes. After adding phase transfer catalyst, the synthesis of the two key intermediates such as 2-chloro-1-(2-ethoxyethyl) benzimidazole (**4**) and emedastine(**5**) for the reactions could be optimized. No water was needed for the reactions and the yields were significantly enhanced. Typically, the yields of compounds **4** and **5** are up to 67.9% and 74.9%, respectively. The structure of the prepared product was confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS, elemental analysis, differential thermal analysis, and X-ray powder diffraction.

Keywords Emedastine difumarate, synthesis, characterization, phase transfer catalysts