

盐酸洛美利嗪的合成

周萍(中国药科大学有机化学教研室,江苏 南京 210009)

摘要:目的 合成抗偏头痛药盐酸洛美利嗪。方法 以 2,3,4-三甲氧基苯甲醛为原料与双-(4-氟苯基)甲基哌嗪通过 Leuckart-Wallach 反应生成盐酸洛美利嗪。结果 反应经过改进,收率达到 56.9%。所得产品结构经 IR, $^1\text{H-NMR}$, MS, 元素分析确证。结论 本工艺路线方法简单,原料易得,宜工业化生产。

关键词:洛美利嗪;抗偏头痛;合成

中图分类号:R971;TQ460

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2003)03-0186-02

Synthesis of Lomerizine hydrochloride

ZHOU Ping(Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To synthesize Lomerizine hydrochloride, a new drug for the treatment of antimigraine. **METHOD** Lomerizine hydrochloride was synthesized via Leuckart-Wallach reaction. **RESULTS** The reaction was modified and improved, the yield was 56.9%. The structure of title compound was confirmed by IR, $^1\text{H-NMR}$, MS and elemental analysis data. **CONCLUSION** The process can be easily controlled and is suitable for a scale production.

KEY WORDS: lomerizine; antimigraine; synthesis

随着现代生活节奏的加快,人群中偏头痛的发生率呈上升的趋势^[1]。据报道^[2]偏头痛是一种常见的几乎涉及世界人口 10% 的疾病,偏头痛严重影响患者的生活质量。因此,医药界也有针对性地将开发研制疗效更好、不良反应较小的治疗偏头痛药物作为研究目标。盐酸洛美利嗪(lomerizine hydrochloride, 1)化学名为 1-[双(4-氟苯基)甲基]-4-(2,3,4-三甲氧基)哌嗪二盐酸盐,是由日本钟纺株式会社和法玛西亚-普强公司共同开发研制的新的钙通道阻滞剂^[3],于 1999 年 8 月首次在日本上市,商品名为 Terranas。与氟桂利嗪(Flunarizine)相比,洛美利嗪具有高选择性扩张脑血管,减少锥体外系不良反应等特点,临床上主要用于治疗偏头痛、中枢以及周围性眩晕等脑血管疾病。

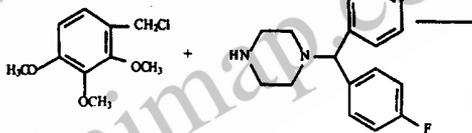
文献报道^[4]盐酸洛美利嗪的合成路线有以下三条:

通过分析,路线 1 和路线 3 相似,都是用取代氯苯和取代哌嗪反应,在苯或甲苯中加三乙胺回流,要求无水操作,且反应时间较长,后处理较繁琐。路线 2 采用 Leuckart-Wallach 反应,具有操作简便,原料 2,3,4-三甲氧基苯甲醛(2)易得,反应时间短,收率较高等特点。因此,我们选择路线 2 为反应路线。原料双-(4-氟苯基)甲基哌嗪(3)参考文献^[5]制得。(2)与(3)反应,不需加溶剂,该步反应从动力学分析为可逆反应,我们通过摸索,采用敞口体系反应便于水蒸气及二氧化碳放出,甲酸过量,反应温度控制在 120℃,反应结束后,直接加入无水乙醇的盐酸溶液即得目标物,使收率达到 56.9%,较文献^[4]报道提高了 16.9 个百分点。该工艺操作方便,且反应中不加溶剂,三废少,较适用于工业化生产。

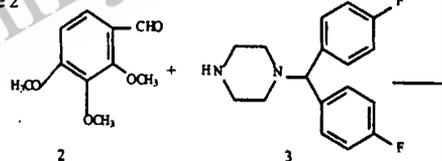
1 仪器

2,3,4-三甲氧基苯甲醛(黑龙江哈尔滨金牛化工厂)

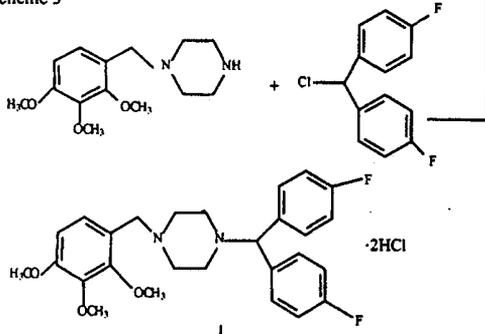
Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3



熔点用中光数字熔点仪测定,温度计未经校正;IR 光谱用 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定, KBr 压片; $^1\text{H-NMR}$ 用 Bruker-ACF-300 核磁共振仪, TMS 为内标测定;MS 用 Agilent 1100 LC-MSD 质谱仪测定;元素分析用 Carlo Erbal 型元素分析仪测定。

2 1-[双(4-氟苯基)甲基]-4-(2,3,4-三甲氧基)哌嗪二盐酸盐(1)

将双-(4-氟苯基)甲基哌嗪 3.1 g (0.0108 mol) 及 2,3,4-三甲氧基苯甲醛 2.1 g (0.0108 mol) 加入 50 mL 反应瓶中,升温至 120 °C,逐滴加入甲酸 0.8 mL,0.5 h 滴毕,继续反应 1 h。将反应液冷却,加入含 2 mL 浓盐酸的无水乙醇 20 mL 溶液,析出大量固体。抽滤,滤饼用无水乙醇洗涤。所得固体用无水乙醇重结晶后再用乙腈重结晶,得白色结晶 3.3 g,收率 56.9%, mp_{204 ~ 207} °C(分解)[文献^[4] mp_{204 ~ 207} °C(dec), 收率 40%]。IR(KBr, cm⁻¹): 3439, 2959, 2313, 1512, 1458, 1439, 1284, 1091, 861, 838; ¹H-[双(4-氟苯基)甲基]-4-(2,3,4-三甲氧基)哌嗪二盐酸盐(1) NMR(Pyridin-d₅): δ 12.92(s, 2H, HCl), 7.92 ~ 6.62(m, 10H, ArH), 4.39(s, 2H, -CH₂-), 4.27(s, 1H, -CH-), 3.77 ~ 3.59(s, s, s, 3H × 3, -OCH₃), 3.26 ~ 2.84(m, m, 4H × 2, 哌嗪环上氢); MS(m/z): 469, 267, 203; Anal. Calcd. for C₂₇H₃₀F₂N₂O₃ · 2HCl:

C, 59.89; H, 5.96; N, 5.17。 Found: C, 59.81; H, 5.89; N, 5.20。

参考文献

- [1] 郑红云. 治疗偏头痛的新药 Eletriptan[J]. 药学进展, 1999, 23(5): 310.
- [2] 金永寿. 偏头痛的药物预防[J]. 国外医药(合成药·生化药制剂分册), 1999, 20(1): 30.
- [3] Lomerizine Hydrochloride[J]. Drugs Fut, 2000, 25(4): 415.
- [4] Hirose Ohtaka, Toshiro Kanazawa, Keizo Ito, et al. Benzylpiperazine Derivatives. XI Synthesis and cerebral vasodilating activities of 1-benzyl-diphenyl-piperazine derivative[J]. Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(8): 3270.
- [5] 项曼文, 莫芬珠, 张世春, 等. 氟苯桂嗪的合成[J]. 南京药学院学报, 1984, 15(2): 50.

收稿日期: 2002-01-28