

雷诺嗪的合成

何拥军, 罗世能, 谢敏浩, 刘娅灵, 邹霏(江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063)

摘要:目的 抗心绞痛新药雷诺嗪的合成。方法 以2,6-二甲基苯胺为原料,经氯乙酰化,与无水哌嗪缩合,最后与1-(2-甲氧苯氧基)-2,3-环氧丙烷(2)反应制得雷诺嗪。结果 合成产物经熔点、红外光谱、核磁共振谱、质谱等确定结构,并改进了中间体1-[(2,6-二甲基苯基)甲酰胺甲基]哌嗪(4)的合成工艺,从而提高了目标产物的纯度和收率。结论 本工艺路线方法简单,原料易得,易于工业化生产。

关键词:雷诺嗪;抗心绞痛;药物化学;工艺改进;合成

Synthesis of Ranolazine

HE Yong-jun, LUO Shi-neng, XIE Min-hao, LIU Ya-ling, ZOU Pei(Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, WuXi 214063, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize Ranolazine, anew drug for the treatment of antianginal. **METHOD** Ranolazine was prepared from 2,6-dimethylaniline by chloacetylation, condensation with piperazine, at last treated with 1-(2-methoxyphenoxy)-2,3-epoxypropane(2) to get Ranolazine. **RESULTS** The structure of Ranolazine was Characterized by the melting point, IR, ¹HNMR and MS. The preparative of immediate 1-[(2,6-dimethylphenyl) aminocarbonylmethyl]piperazine(4) was improved, the purity and the yield of the target compound were increased. **CONCLUSION** The process can be easily controlled and is suitable for a scale production.

KEY WORDS: Ranolazine; antianginal; medicinal chemistry; process improvement; synthesis

雷诺嗪(1, Ranolazine), 化学名(±)-N-(2,6-二甲基苯基)-4-[2-羟基-3-(2-甲氧苯氧基)丙基]-1-哌嗪乙酰胺二盐酸盐,美国 CV Therapeutics 公司开发,该公司已于2003年3月向美国FDA提交了治疗慢性心绞痛的新药申请。该品是一种新型的心绞痛治疗药物,称之为pFOX(部分脂肪酸氧化酶)抑制剂,它通过改变心脏的代谢,降低心脏的耗氧量来达到治疗目的。大量的临床前及临床试验证实,该品可用于常规治疗无效的心绞痛、心衰、心肌梗塞疾病的治疗^[1,2]。

本实验参考文献^[3]合成了雷诺嗪,在制备1-[(2,6-二甲基苯基)甲酰胺甲基]哌嗪过程中,对文献后处理方法进行了改进,文献中反应液用二氯甲烷萃取,水洗,干燥,浓缩后加入乙醚来析出固体,该粗产物在乙醚中回流后又蒸干,然后在正己烷中研磨得到产物。工艺改进后选用甲苯/甲醇重结晶,得到白色晶体,提高了产物纯度,简化了步骤。进行的对比试验发现:改进后反应产物合成的雷诺嗪晶体颜色为白色,而按文献^[3]方法合成的产物为灰白色,产率也从63.4%提高到70.4%。合成路线见图1:

1 实验部分

熔点用 Yanadimoto 熔点仪, IR 用 Bio-Rad Win-IR 傅立叶交换红外分光光度仪, NMR 用 Bruker Am-500 核磁共振仪, MS 用 Waters Platform ZMD4000 型质谱仪。

图1 合成路线

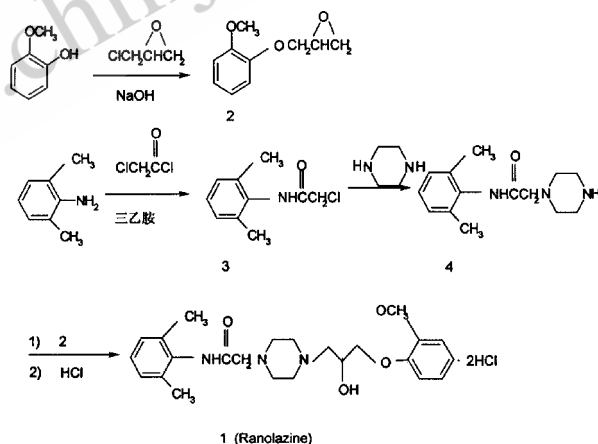


Fig 1 Synthesis routine

2 1-(2-甲氧苯氧基)-2,3-环氧丙烷(2)的制备

在500mL三口烧瓶中,加入14.5g氢氧化钠、30mL水、100mL二氧六环和38g 2-甲氧苯基酚,搅拌溶解后缓慢加入40g 环氧氯丙烷,回流反应3h,冷却后加100mL乙醚,分出有机层,水洗,干燥,蒸去前馏分,减压蒸馏得(2)20g, 180℃/20mHg,收率为68.6%。IR(KBr, cm⁻¹): 3065, 2929, 2839, 1593, 1254, 1225。

3 2-氯-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺(3)的制备

在1L三口烧瓶中,加入500mL二氯甲烷、48g 2,6-二甲

基苯胺和 48g 三乙胺,冰浴冷却下缓慢滴加 44.8g 氯乙酰氯,加毕,室温搅拌反应 4h,加入 200mL 水,分出有机层,水洗,干燥,减压浓缩溶剂,加入正己烷析出固体 65g,收率为 83.0%,mp145 ~ 147℃。(文献^[4]143 ~ 148℃)。

4 1-[(2,6-二甲基苯基)甲酰胺甲基]哌嗪(4)的制备

在 1L 三口烧瓶中,加入 500mL 乙醇、(3)50g 和 80g 无水哌嗪,加热回流反应 2h,冷却,减压蒸除乙醇,冷却后,用二氯甲烷 3 × 150mL 萃取,有机层水洗,干燥,浓缩至干,甲苯/甲醇重结晶,得白色结晶 44g,收率为 70.4%,mp272 ~ 275℃(分解),IR(KBr, cm⁻¹):3460,3306,1684,1503。MS(M + 1, m/z):248.5。

5 雷诺嗪(1)的制备

在反应瓶中加 600mL 甲醇,1200mL 甲苯,12.0g(2),15.0g(4),回流 5h,冷却,通入 HCl 气体,析出沉淀,静置过夜,过滤,收集固体,乙醚洗涤,得白色固体,乙醇重结晶,得

白色片状结晶 23g,收率为 76.0%,mp166 ~ 168℃。(文献^[3]164 ~ 166℃)。IR(KBr, cm⁻¹):3382,3003,1691,1594,1536,1507,1256,1125,964,750。MS(M-2HCl + 1, m/z):428.6。

参考文献

- [1] Ranolazine[J]. Drugs Fut,2002,27(1):95.
- [2] 汪送来,金熔,石文斌,等.用于心绞痛的代谢性治疗药物[J].药学进展,2001,25(6):348.
- [3] Kluge, A. F., Clark, R. D., Strosberg, A. M., etal. Cardioselective aryloxy- and arylthio- hydroxypropylene-piperazinyl acetanilides which affect calcium entry[P]. USA,4 567 264. 1986-1-28.
- [4] Beil[M]. 12(3),2464.

收稿日期:2003-08-25