酒石酸伐尼克兰有关物质的合成

罗邦德[1,2]，陈　恬[1]，王乃星[1]，钟　惺[1]，张仰明[2]，蒲　通[1]*
（1. 浙江车头制药股份有限公司，浙江省抗病毒药物工程技术研究中心，浙江台州 317321；
2. 中国科学院上海药物研究所国家新药筛选中心，上海 201203）

摘要：为控制原料药酒石酸伐尼克兰的质量，基于其合成工艺合成了 4 种有关物质，分别是 7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬 -1- 氧化物（有关物质 A）、7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬 -1,4- 二氧化物（有关物质 B）、1,5,6,7,8,9- 六氢 -5,9- 亚甲基咪唑并［4,5-*h*］［3］苯并氮杂䓬（有关物质 C）和 7,8,9,10- 四氢 -8- 亚硝基 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬（有关物质 D）。这些有关物质的结构均经 HRMS、^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 确证。

关键词：酒石酸伐尼克兰；质量控制；有关物质；合成
中图分类号：TQ460.6；R914　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1070-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.012

Synthesis of the Related Substances of Varenicline Tartrate

LUO Bangde[1,2], CHEN Tian[1], WANG Naixing[1], ZHONG Xing[1], ZHANG Yangming[2], PU Tong[1]*
(*1. Zhejiang Antiviral Drugs Engineering Research Center, Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317321;
2. The National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In order to control the quality of varenicline tartrate, four related substances, namely 7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6*H*-pyrazino[2,3-*h*][3]benzazepine-1-oxide (related substance A), 7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6*H*-pyrazino[2,3-*h*][3]benzazepine-1,4-dioxide (related substance B), 1,5,6,7,8,9-hexahydro-5,9-methanoimidazo[4,5-*h*][3]benzazepine (related substance C) and 7,8,9,10-tetrahydro-8-nitroso-6,10-methano-6*H*-pyrazino[2,3-*h*][3]benzazepine (related substance D), were synthesized based on the synthetic process of varenicline tartrate. The structures of these related substances were confirmed by HRMS, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR.

Key Words: varenicline tartrate; quality control; related substance; synthesis

酒石酸伐尼克兰（varenicline tartrate，**1**）是美国辉瑞公司研发的一款新型非尼古丁类戒烟药[1]，化学名为 7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬（2*R*,3*R*）-2,3- 二羟基丁二酸盐（1 ∶ 1），商品名为 Chantix® 或 Champix®（畅沛），先后于 2006 年 5 月和 8 月由美国 FDA 和欧洲药品管理局批准上市，目前已经在全球超过 70 个国家获得批准用作成人戒烟辅助药[2—3]。

1 原料药的质量标准尚未收入药典，为了有效控制药品质量，有必要对其有关物质进行深入研究。**1** 的合成路线很多[1—6]，但工业生产中仍以原研公司的合成方法[6]为主（图 1）：以邻溴氟苯（**2**）和环戊二烯（**3**）为原料，经 Diels-Alder 反应生成 1,4- 二氢 -1,4- 亚甲基萘（**4**），**4** 经四氧化锇氧化生成 1,2,3,4- 四氢 -1,4- 亚甲基萘 -2,3- 二醇（**5**），**5** 经高碘酸钠氧化生成 2,3- 二氢 -1*H*- 茚 -1,3- 二甲醛（**6**），**6** 在还原剂三乙酰氧基硼氢化钠作用下与苄胺环合生成 3- 苄基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*-1,5- 亚甲基苯并［*d*］-氮杂䓬（**7**），**7** 脱去苄基生成 2,3,4,5- 四氢 -1*H*-1,5-

收稿日期：2022-12-22
作者简介：罗邦德（1986—），男，博士，高级工程师，从事药物合成研究。
通信作者：蒲　通（1971—），男，硕士，教授级高级工程师，从事药物化学研究。
E-mail：putong@charioteer.cn

亚甲基苯并［*d*］氮杂䓬（**8**），**8** 与三氟乙酐、吡啶混合物在二氯甲烷中反应生成 2,3,4,5- 四氢 -1*H*-3-（三氟乙酰基）-1,5- 亚甲基苯并［*d*］氮杂䓬（**9**），**9** 经硝化生成二硝基取代物 **10**，**10** 经催化加氢还原生成 1-（7,8- 二氨基 -1,2,4,5- 四氢 -3*H*-1,5- 亚甲基苯并［*d*］氮杂䓬 -3- 基）-2,2,2- 三氟乙 -1- 酮（**11**），**11** 与乙二醛环合反应生成 7,8,9,10- 四氢 -8-（三氟乙酰基）-6,10- 亚甲基桥 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬（**12**），**12** 去掉保护基生成 7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬（伐尼克兰，**13**），**13** 与 L- 酒石酸成盐得 **1**。

本研究在按此路线合成的产品 **1** 中发现了 4 个潜在工艺杂质：7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬 -1- 氧化物（有关物质 A）、7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬 -1,4- 二氧化物（有关物质 B）、1,5,6,7,8,9- 六氢 -5,9- 亚甲基咪唑并［4,5-*h*］［3］苯并氮杂䓬（有关物质 C）和 7,8,9,10- 四氢 -8- 亚硝基 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬（有关物质 D）。其中有关物质 A 和有关物质 B 的结构较类似，推测可能在 **11** 到 **13** 的环合脱保护基过程中，**13** 在较高温度条件下被空气中的氧气氧化，导致有关物质 A 和有关物质 B 的生成；有关物质 C 推测可能是原料乙二醛中含有的甲酸或其衍生物与中间体 **11** 进行环合脱保护基反应所得；有关物质 D 推测可能是制备二硝基化合物 **10** 时，氨基被亚硝化，后续随主反应生成。

本研究用 **12** 与不同浓度过氧化氢溶液反应，分别得到 7,8,9,10- 四氢 -8- 三氟乙酰基 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬 -1- 氧化物（**14**）和 7,8,9,10- 四氢 -8- 三氟乙酰基 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并［2,3-*h*］［3］苯并氮杂䓬 -1,4- 二氧化物（**15**），**14** 和 **15** 脱保护基分别得到有关物质 A 和有关物质 B（图 2）。

文献 [7] 报道制备有关物质 C 时，在制备中间体 1,5,6,7,8,9- 六氢 -7- 三氟乙酰基 -5,9- 亚甲基咪唑并［4,5-*h*］［3］苯并氮杂䓬（**16**）过程中需使用氨基磺酸做催化剂，目标产物提纯需经柱色谱分离，操作烦琐。本研究以 **11** 为起始物料，直接与甲酸发生环合反应得 **16**，**16** 经水解后再减压浓缩即得有关物质 C，操作简化（图 2）。

在制备有关物质 D 的过程中，黄乐群等 [8] 采用 0 ～ 5 ℃的条件，需重结晶纯化且没有报道收率及产物纯度；魏彦君等 [9] 于 52 ℃反应，也未报道收率。本研究用 **11** 与乙二醛发生环合反应得 **12**，**12** 水解得 **13**，**13** 经亚硝酸钠氧化得有关物质 D（图 2），室温操作即可，反应条件温和，操作简便，收率大于 80%，纯度大于 99%。

本研究合成了 **1** 的 4 个有关物质，通过 HRMS、^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 确证结构，对提高 **1**

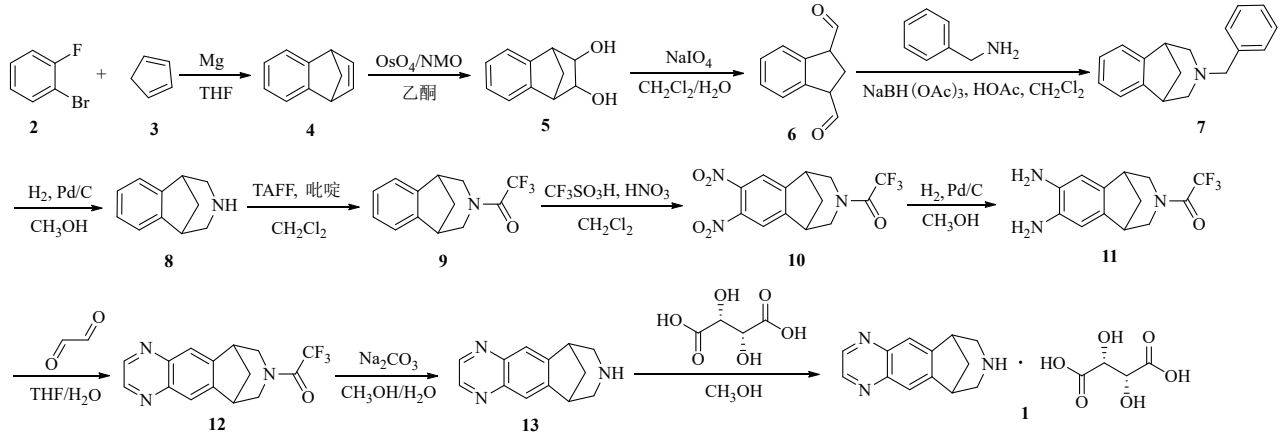


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

的产品质量和改进工艺具有指导意义。

实验部分

7,8,9,10-四氢-6,10-亚甲基-6*H*-吡嗪并[2,3-*h*]-[3]苯并氮杂䓬-1-氧化物（有关物质 A）

在 500 mL 三口烧瓶中加入 **11**（按文献[6]制备，99%，17.2 g，60 mmol）、乙二醛（4.0 g，68 mmol）、无水四氢呋喃（140 mL）和饮用水（140 mL），搅拌升温至 50 ℃反应 4 h，TLC[展开剂：正庚烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）。未作说明时，下同]检测直至反应结束。降温至 25 ℃，用二氯甲烷（60 mL×3）萃取，合并有机相，依次用 0.1 mol/L 盐酸（60 mL）和水（60 mL）洗涤，分液，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得 **12**（14.6 g，79.2%），mp 164 ～ 166 ℃；LC-HRMS（*m/z*）：308.100 4[M+H]$^+$。

将 **12**（7.3 g，24 mmol）和乙酸（75 mL，1 302 mmol）加至 100 mL 单口烧瓶中，25 ℃搅拌至溶清。加入 10%过氧化氢溶液（16.9 g，50 mmol），搅拌升温至 70 ℃反应 6 h，TLC 跟踪反应。加入水（200 mL），加 50%氢氧化钠溶液调至中性，用二氯甲烷（120 mL×2）萃取，合并有机相，减压浓缩，残余物用二氯甲烷（50 mL）溶解，经柱色谱[洗脱剂：正庚烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 2)]纯化，得白色固体 **14**（5.7 g，73.5%）。mp 340 ℃；LC-HRMS（*m/z*）：324.095 9[M+H]$^+$。

将 **14**（5.7 g，18 mmol）、氢氧化钠（2.8 g，70 mmol）、甲苯（50 mL）和水（50 mL）加至 250 mL 三口烧瓶中，氮气保护下搅拌均匀，升温至 60 ℃反应 4 h，TLC 跟踪反应。降温至 25 ℃，用二氯甲烷（40 mL×2）萃取，合并有机相，减压浓缩，得浅红色固体有关物质 A（3.7 g，92.3%），纯度 93.7%[HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Poroshell 120 EC-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，4 μm）；流动相 A 为 10 mmol/L 磷酸氢二钾缓冲液（取磷酸二氢钾 1.7 g，加水 1 L 使溶解，加 85%磷酸调至 pH 8.0）和乙腈（体积比 95 ∶ 5），B 为 10 mmol/L 磷酸氢二钾缓冲液和乙腈（体积比 25 ∶ 75），梯度洗脱（0—5 min：A 100%—93%，5—50 min：A 93%—0，50—55 min：A 0，55—56 min：A 0—100%，56—70 min：A 100%）；检测波长 213 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。与 **1** 的相

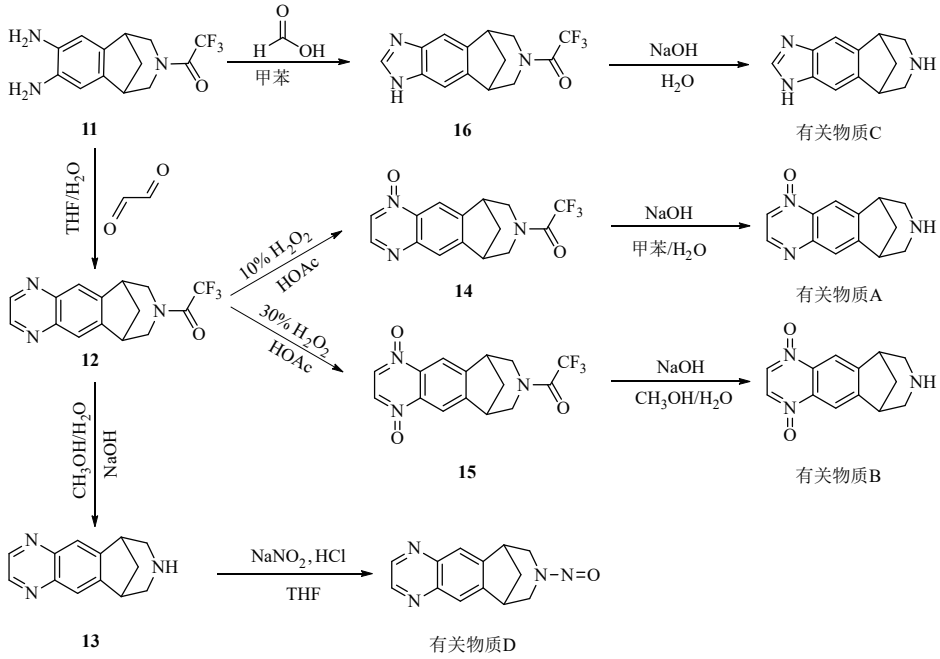


图 2　有关物质 A、B、C 和 D 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of the Related Substances A, B, C and D

对保留时间为 0.68]。mp 302 ～ 306 ℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.75 ～ 8.76 (m, 1H), 8.56 ～ 8.57 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.54 (d, *J*=12.49 Hz, 2H), 3.37 (d, *J*=12.40 Hz, 2H), 2.48 ～ 2.51 (m, 1H), 2.24 (d, *J*=11.88 Hz, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 148.06, 146.67, 144.75, 144.75, 142.42, 142.40, 122.76, 122.41, 55.96, 47.09, 40.53, 39.52, 38.58；LC-HRMS (*m*/*z*): 228.104 5 [M+H]$^{+}$。

7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并 [2,3-*h*]- [3] 苯并氮杂萘 -1,4- 二氧化物（有关物质 B）

在 250 mL 三口烧瓶中加入 **12** (5.2 g，18 mmol) 和乙酸 (45 mL，787 mmol)，25 ℃搅拌至溶清。加入 30% 过氧化氢溶液 (8.5 g，75 mmol)，搅拌升温至 70 ℃反应 6 h，TLC 跟踪反应。加入水 (150 mL)，加 50% 氢氧化钠溶液调至中性，用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，合并有机相，减压浓缩，残余物用二氯甲烷 (30 mL) 溶解，经柱色谱 [洗脱剂：正庚烷和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 2)] 纯化，得白色固体 **15** (4.5 g，73.7%)。mp 356 ℃；LC-HRMS (*m*/*z*): 310.090 9 [M+H]$^{+}$。

将 **15** (4.5 g，13 mmol)、氢氧化钠 (2.1 g，85 mmol)、甲醇 (30 mL) 和水 (60 mL) 加至 250 mL 三口烧瓶中，氮气保护，搅拌均匀，升温至 60 ℃反应 4 h，TLC 跟踪反应。降温至 25 ℃，用二氯甲烷 (25 mL×2) 萃取，合并有机相，减压浓缩，得红色固体有关物质 B (3.0 g，94.9%)，纯度 95.8% (HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 1.61]。mp 316 ～ 320 ℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.30 (d, *J*=12.14 Hz, 2H), 3.11 (d, *J*=11.91 Hz, 2H), 2.30 ～ 2.32 (m, 1H), 2.14 (d, *J*=11.25 Hz, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 148.99, 148.99, 138.47, 138.47, 130.76, 130.76, 114.61, 114.61, 46.72, 46.72, 40.45, 38.99, 38.99；LC-HRMS (*m*/*z*): 244.109 1 [M+H]$^{+}$。

1,5,6,7,8,9- 六氢 -5,9- 亚甲基咪唑并 [4,5-*h*] [3]- 苯并氮杂萘（有关物质 C）

在 250 mL 单口烧瓶中加入 **11** (按文献 [6] 制备，99%，5.0 g，18 mmol)、甲酸 (2.0 g，43 mmol) 和甲苯 (25 mL)，加热回流反应 7 h，TLC 跟踪反应。降温至 25 ℃，减压浓缩，向残余物中加入甲苯 (50 mL)，升温至 80 ℃打浆 2 h，冷却至 25 ℃。抽滤，滤饼用水 (20×2) 洗涤，60 ℃烘干得 **16** (5.2 g，97.9%)，mp 290 ℃；LC-HRMS (*m*/*z*): 296.101 2 [M+H]$^{+}$。

将 **16** (5.2 g，18 mmol)、氢氧化钠 (2.2 g，55 mmol) 和水 (10 mL) 加至 250 mL 单口烧瓶中，搅拌升温至 70 ℃反应 4 h，TLC [展开剂：甲醇和二氯甲烷 (体积比 1 ∶ 10)] 跟踪反应。减压浓缩，得有关物质 C (3.0 g，83.7%)，纯度 95.6% (HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。与 **1** 的相对保留时间为 0.70)。mp 268 ～ 272 ℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.16 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.28 (d, *J*=11.95 Hz, 2H), 3.08 (d, *J*=11.80 Hz, 2H), 2.23 ～ 2.26 (m, 1H), 2.08 (d, *J*=10.95 Hz, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 158.43, 158.12, 141.66, 136.30, 136.30, 110.78, 110.78, 46.48, 46.48, 41.19, 37.92, 37.92；LC-HRMS (*m*/*z*): 200.118 2 [M+H]$^{+}$。

7,8,9,10- 四氢 -8- 亚硝基 -6,10- 亚甲基 -6*H*- 吡嗪并 [2,3-*h*] [3] 苯并氮杂萘（有关物质 D）

在 100 mL 三口瓶中加入 **12** (2.1 g，6.8 mmol) 和甲醇 (20 mL)，搅拌均匀，滴加含氢氧化钠 (0.5 g，12.5 mmol) 的水溶液 (40 mL)，加毕升温至 60 ℃反应 2 h，TLC 跟踪反应。减压浓缩，在残余物中加入水 (20 mL)，用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得浅黄色固体 **13** (1.4 g，97.5%)。mp 139 ℃；LC-HRMS (*m*/*z*): 212.118 2 [M+H]$^{+}$。

将 **13** (1.4 g，6.6 mmol) 和无水四氢呋喃 (30 mL) 加至 100 mL 三口烧瓶中，室温搅拌至溶清。加入 2.4 mol/L 盐酸 (2.8 mL)，搅拌 0.5 h。加入亚硝酸钠 (0.8 g，12 mmol)，室温反应 10 h，TLC [展开剂：甲醇和二氯甲烷 (体积比 1 ∶ 10)] 跟踪反应。用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取，合并有机相，减压浓缩，得浅红色固体有关物质 D (1.3 g，82.0%)，纯度 99.1% (HPLC 归一化法，条件同有关物质 A。

与 **1** 的相对保留时间为 1.43)。mp 286 ～ 289 ℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.55 ～ 8.56 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.78 ～ 4.79 (m, 1H), 4.70 ～ 4.76 (m, 1H), 4.33 (dd, *J*=12.8、2.0 Hz, 1H), 3.74 ～ 3.74 (m, 1H), 3.59 ～ 3.61 (m, 2H), 3.15 ～ 3.19 (m, 2H), 2.38 ～ 3.51 (m, 2H), 3.30 (d, *J*=11.32 Hz, 1H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 148.06, 146.67, 144.75, 144.75, 142.42, 142.40, 122.76, 122.41, 55.96, 47.09, 40.53, 39.52, 38.58；LC-HRMS (*m*/*z*): 241.108 9 [M+H]$^{+}$。

参考文献：

[1] 涂　明. 伐仑克林的合成及其路线优化[D]. 上海: 华东师范大学硕士学位论文, 2010.

[2] 汤　荡, 胡俊斌, 谭　军. 伐伦克林的合成路线优化研究[J]. 化工生产与技术, 2019, **25**(4): 17-19.

[3] 于　伟, 隽海龙, 王　伟. 酒石酸伐伦克林的合成[J]. 药学与临床研究, 2014, **22**(1): 50-52.

[4] PASIKANTI S, REDDY D S, VENKATESHAM B, *et al*. An efficient synthesis of varenicline [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, **51**(1): 151-152.

[5] 周丽华. 伐尼克兰的合成方法: 中国, 113185513B [P]. 2022-05-31.

[6] COE J W, BROOKS P R P. Aryl fused azapolycyclic compounds: WO, 1999035131A1 [P]. 1999-07-15.

[7] 汪　静, 王　磊, 黄乐群. 一种酒石酸伐尼克兰杂质的制备方法: 中国, 114685498A [P]. 2022-07-01.

[8] 黄乐群, 汪　静, 王　磊. 酒石酸伐尼克兰*N*-亚硝胺基因毒性杂质的制备方法: 中国, 113788829A [P]. 2021-12-14.

[9] 魏彦君, 巴萨瓦拉杰·希达贡纳瓦, 孙中亚, 等. 一种能够减少亚硝胺杂质生成的伐尼克兰药物组合物及其制备与应用: 中国, 113908131A [P]. 2022-01-11.