富马酸卢帕他定的合成

韩英昂[1]，滕大为[1]，龙中柱[2*]，蔡　畅[2]，蔡水洪[2]
（1. 青岛科技大学化工学院，山东青岛 266042；2. 启东东岳药业有限公司，江苏南通 226251）

摘要：以烟酸乙酯（**4**）和间氯苯乙腈（**5**）为原料，经克莱森缩合、酸水解脱羧反应，得 2-（3- 氯苯基）-1-（吡啶 -3- 基）-1- 乙酮（**6**）。**6** 与水合肼经黄鸣龙还原反应，得 3-（3- 氯苯乙基）吡啶（**7**），**7** 在钨酸钠催化下经过氧化氢氧化后，再经 Reissert-Henze 吡啶氰基化反应，得 3-（3- 氯苯乙基）-2- 氰基吡啶（**8**），水解后闭环得 8- 氯 -10,11- 二氢 -4- 氮杂 -5*H*- 二苯并［*a*,*d*］-5- 环庚酮（**3**），再与 1-［（5- 甲基吡啶 -3- 基）甲基］-4- 哌啶酮（**12**）经 McMurry 偶联反应，并与富马酸成盐，得到富马酸卢帕他定（**1**），总收率 28.0%（以 **4** 计），纯度 99.7%。该路线避免格氏试剂的使用，且环合反应使用“一锅法”，操作方便，适合工业化生产。

关键词：富马酸卢帕他定；抗组胺药；合成
中图分类号：R976　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）01-0048-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.005

Synthesis of Rupatadine Fumarate

HAN Ying'ang[1], TENG Dawei[1], LONG Zhongzhu[2*], CAI Chang[2], CAI Shuihong[2]
（*1. College of Chemistry Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042;*
2. Qidong Dongyue Pharmaceutical Co., Ltd., Nantong 226251）

ABSTRACT: Starting with ethyl nicotinate（**4**）and 3-chlorobenzyl cyanide（**5**）as raw materials, through the Claisen condensation, acid hydrolysis and decarboxylation, 2-（3-chlorophenyl）-1-（pyridin-3-yl）-1-ethanone（**6**）was obtained. Compound 3-（3-chlorophenethyl）pyridine（**7**）was generated by Huang Minglong reduction with hydrazine hydrate. After sodium tungstate catalysis and subsequent oxidation with hydrogen peroxide, followed by the Reissert-Henze pyridine cyanation reaction, 3-（3-chlorophenethyl）-2-cyanopyridine（**8**）was obtained. After hydrolysis and ring closure, 8-chloro-10,11-dihydro-4-aza-5*H*-dibenzo［*a*,*d*］cyclohept-5-one（**3**）was obtained. Then compound **3** reacted with 1-［（5-methylpyridin-3-yl）methyl］-4-piperidone（**12**）by McMurry coupling reaction and salted with fumaric acid, resulting in rupatadine fumarate（**1**）. The overall yield was 28.0%（based on **4**）, with a purity of 99.7%. This synthetic route avoids the use of Grignard reagents. Additionally, the cyclization employs a “one-pot” method, providing convenient operation and suitability for industrial production.

Key Words: rupatadine fumarate; antihistaminics; synthesis

富马酸卢帕他定（rupatadine fumarate，**1**），化学名为 8- 氯 -11-［1-［（5- 甲基 -3- 吡啶基）甲基］-4- 哌啶亚基］-6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚并［1,2-*b*］吡啶富马酸盐，由西班牙 Uriach 制药公司研发，具有抗组胺和抗血小板活化因子双重作用，于 2003 年首次在西班牙上市，临床上主要用于荨麻疹及过敏性鼻炎的治疗[1—2]。2013 年，该药由扬子江药业集团率先在国内上市，目前是我国治疗过敏性疾病的一线药物。

卢帕他定（**2**）的合成路线主要有 2 条（图 1）。

路线一：以氯雷他定（**13**）为原料，用氢氧化钾水解得地氯雷他定（**14**），再与 3- 氯（溴）甲基 -5- 甲基吡啶（**15**）进行 *N*- 烷基化反应，得目标产物

收稿日期：2023-03-27
作者简介：韩英昂（1995—），男，硕士，从事精细化学品的设计与合成研究。
通信作者：龙中柱（1976—），男，博士，研究员，从事药物合成的研究。
E-mail：longzhongzhu@dybiochem.com

2[3—4]，收率 29.1%（以 **13** 计）。或者 **14** 与 5- 甲基烟酸（**16**）进行酰胺化反应得到卢帕他定酰胺（**17**），再经硼氢化钠还原，得目标产物 **2**[4]，收率 22.2%（以 **13** 计）。路线一中的原料 **13** 成本较高，经氢氧化钾水解制备 **14** 的反应时间较长，后处理烦琐且成本高、收率低；另外 **14** 与 **16** 制备 **17** 时，硼氢化钠还原具有一定的安全风险。

路线二：以 8- 氯 -10,11- 二氢 -4- 氮杂 -5*H*- 二苯并［*a*,*d*］-5- 环庚酮（**3**）为原料，与格氏试剂 *N*-［(5- 甲基 -3- 吡啶基）甲基］-4- 哌啶氯化镁（**18**）进行加成反应，得 8- 氯 -11-［1-(5- 甲基吡啶 -3- 基甲基）哌啶 -4- 基］-6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚［1,2-*b*］吡啶 -11- 醇（**19**），再经浓硫酸脱水反应脱水，得目标产物 **2**[5]，收率 56.2%（以 **3** 计）。路线二因采用了格氏试剂，成本较高，且具有一定的操作风险。

参考文献[6—8]，对 **1** 合成工艺进行优化（图 2）。

以烟酸乙酯（**4**）和间氯苯乙腈（**5**）为原料，经克莱森缩合、酸水解脱羧反应，得 2-(3- 氯苯基）-1-（吡啶 -3- 基）-1- 乙酮（**6**）。**6** 与水合肼经黄鸣龙还原反应，得 3-(3- 氯苯乙基）吡啶（**7**）[6]，**7** 在钨酸钠催化下经过氧化氢氧化后，再经 Reissert-Henze 吡啶氰基化反应，得 3-(3- 氯苯乙基）-2- 氰基吡啶（**8**）。参考文献[7]，**8** 先经 65%硫酸水解，再经甲

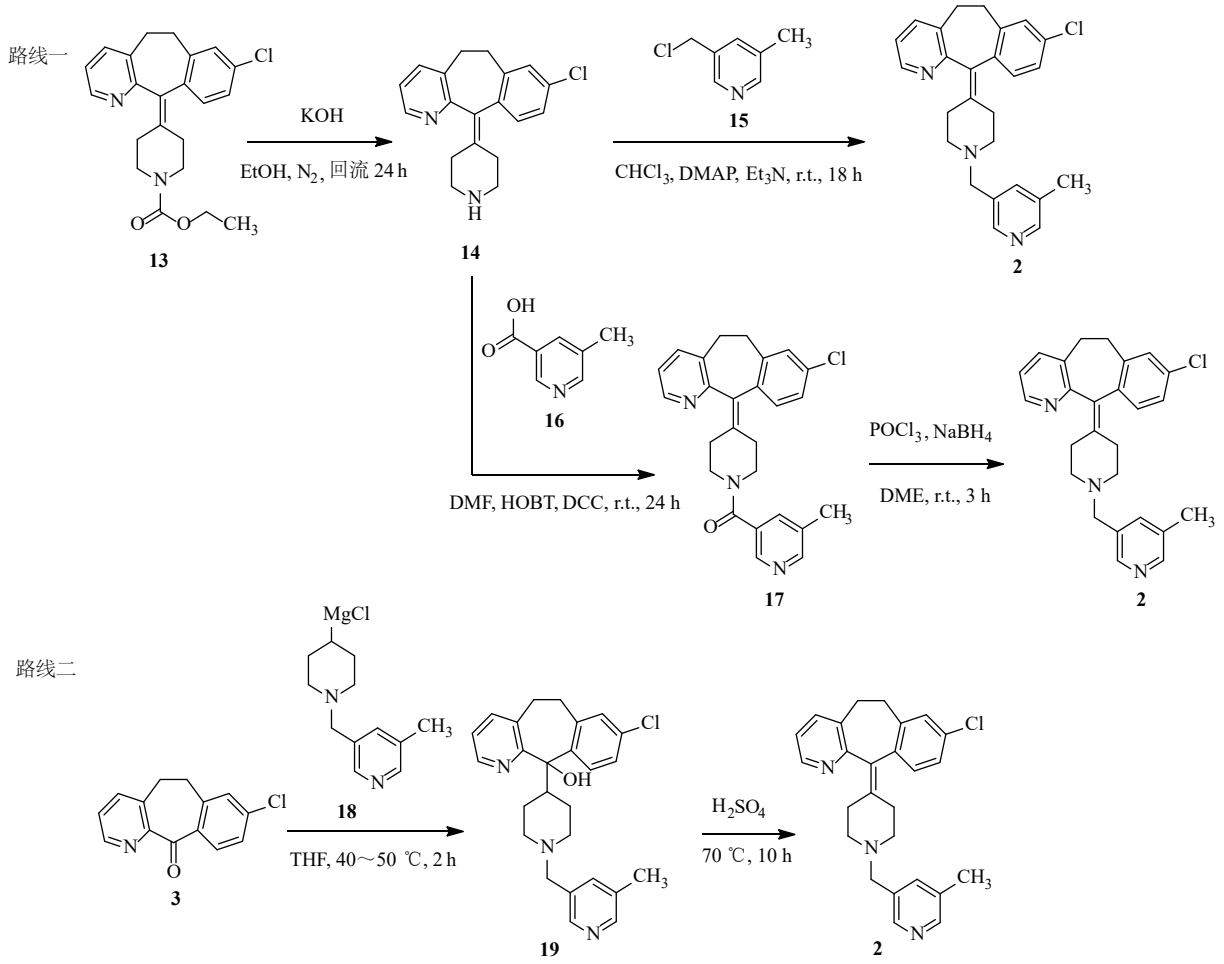


图 1　已报道的 2 合成路线

Fig.1　The Reported Synthetic Routes of **2**

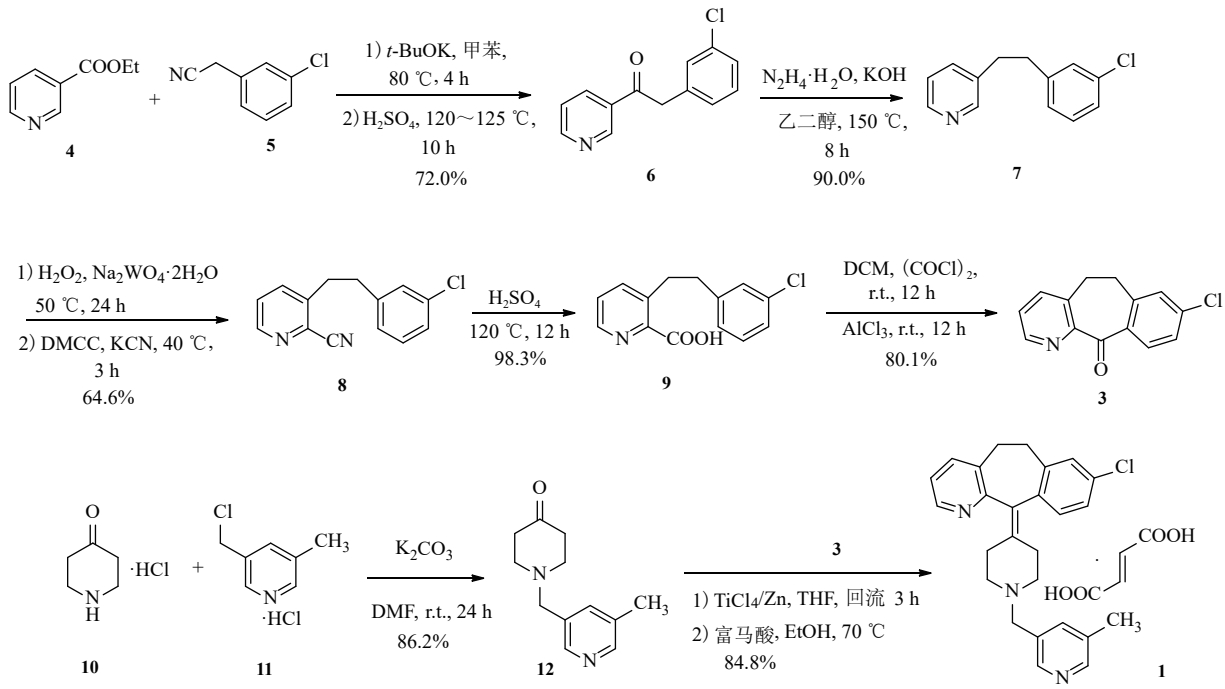


图 2　1 的优化合成路线

Fig.2　The Improved Synthetic Route of **1**

苯重结晶，得 3-(3- 氯苯乙基）吡啶甲酸（**9**），收率达 98.3%（以 **8** 计）。参考文献[8]，**9** 在二氯甲烷中与草酰氯反应转化为酰氯，在三氯化铝作用下进行分子内傅克酰基化，即“一锅法”反应，得化合物 **3**，收率达 80.1%（以 **9** 计）。

4- 哌啶酮盐酸盐（**10**）与 3-（氯甲基）-5- 甲基吡啶盐酸盐（**11**）经 *N*- 烷基化反应，得 1-[(5- 甲基吡啶 -3- 基）甲基]-4- 哌啶酮（**12**）。将上述所得的 **3** 与 **12** 进行 McMurry 偶联反应，并与富马酸成盐，得 **1**。改进后的工艺总收率为 28.0%（以 **4** 计），纯度 99.7%。在改进工艺中，化合物 **8** 的水解方法未采用已报道的氢氧化钠水解后经甲苯重结晶[7]，而是选用硫酸水解，中和后可直接得到化合物 **9**，较文献[7]报道的收率提高了 18.3%；在化合物 **9** 制备 **3** 的过程中，将文献[8]所用的氯化亚砜改为草酰氯，并将两步反应缩为一步，操作方便，同时解决了氯化亚砜蒸除不彻底的问题，较文献[8]报道的收率提高了 15.1%。与现有合成工艺相比，优化后的路线避免使用格氏试剂，符合绿色化学要求。

实验部分

2-(3- 氯苯基）-1-（吡啶 -3- 基）-1- 乙酮（6）

将 **4**(20.0 g，132.3 mmol)、**5**(20.5 g，135.2 mmol)、甲苯（150 mL）和叔丁醇钾（29.6 g，263.8 mmol）加至 500 mL 反应瓶中，升至 80 ℃反应 4 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）]跟踪反应。反应完毕后静置分层，有机相用水（75 mL）萃取；再静置分层，将水相冷却至 0 ～ 5 ℃，缓慢加入 98%硫酸（175 g，1.79 mol），升至 120 ～ 125 ℃搅拌反应 10 h。TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1）]跟踪反应。向反应液中倒入碎冰（100.0 g），用 15%氢氧化钠溶液（约 660 mL）调至 pH 7 ～ 8。用乙酸乙酯萃取（500 mL×2），有机相用饱和氯化钠溶液（200 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得红棕色固体 **6**(22.0 g，72.0%)，mp 63 ～ 65 ℃（文献[7]：66 ℃），直接用于下步反应。

3-(3- 氯苯乙基）吡啶（7）

将 **6**(20.0 g，86.3 mmol)、乙二醇（80 mL）、

80%水合肼（5.6 g，89.5 mmol）和氢氧化钾（10.0 g，178.2 mmol）加至250 mL反应瓶中，升至150 ℃搅拌反应8 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比1 ∶ 1）］跟踪反应。反应完毕后将反应液冷却至室温，加入水（160 mL），用乙酸乙酯萃取（100 mL×2），静置分层；有机相用饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得红棕色油状物**7**（16.9 g，90.0%），直接用于下步反应。

3-（3-氯苯乙基）-2-氰基吡啶（8）

将**7**（80.0 g，367.5 mmol）、70%甲醇（368 mL）和钨酸钠（3.7 g，11.2 mmol）加至1 000 mL反应瓶中，升至50 ℃，滴加27%过氧化氢溶液（277.8 g，2.2 mol），12 h滴毕，继续反应12 h。冷却至25 ℃，用15%氢氧化钠溶液（约40 mL）调至pH 8～9，减压蒸除溶剂，搅拌2 h，析出固体，过滤，滤饼于45 ℃减压干燥，得棕黄色固体（75.6 g），直接用于下步反应。

将上述所得滤饼、乙腈（240 mL）和二甲基氨基甲酰氯（DMCC，80.0 g，743.9 mmol）加至1 000 mL反应瓶中，在氩气保护下升至40 ℃，搅拌反应3 h，TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比10 ∶ 1）］跟踪反应。反应毕冷却至 -5～0 ℃，滴加20%氰化钾水溶液（168.0 g），搅拌反应4 h，TLC（条件同上）跟踪反应。反应液中加入15%氢氧化钠溶液（240 mL），搅拌1 h，用乙酸乙酯萃取（800 mL×2），静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，剩余物用异丙醇（320 mL）重结晶，得淡黄色固体**8**（57.6 g，64.6%）。mp 73～75 ℃（文献[5]：72～73 ℃）。^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ: 8.61（dd, *J*=4.6、1.6 Hz, 1H）, 7.56（dd, *J*=8.0、1.6 Hz, 1H）, 7.44（dd, *J*=8.0、4.7 Hz, 1H）, 7.22～7.28（m, 2H）, 7.19（s, 1H）, 7.05～7.10（m, 1H）, 3.19（dd, *J*=9.0、6.8 Hz, 2H）, 3.00（dd, *J*=9.1、6.6 Hz, 2H）；^{13}C NMR（$CDCl_3$）δ: 148.96, 141.65, 141.38, 137.50, 134.37, 133.84, 129.93, 128.65, 126.82, 126.77, 126.63, 116.20, 36.16, 34.48；HRMS（*m*/*z*）: 243.068 9［M+H］$^+$。

3-（3-氯苯乙基）吡啶甲酸（9）

将**8**（20 g，82.4 mmol）和65%硫酸（20 mL）加至100 mL反应瓶中，升至120 ℃搅拌反应12 h，TLC（条件同化合物**7**）跟踪反应。反应液用30%氢氧化钠溶液（约12 mL）调至pH 3～4，过滤，滤饼于60 ℃减压干燥，得类白色固体**9**（21.2 g，98.3%）。mp 127～129 ℃（文献[7]：126～128 ℃）。

8-氯-10,11-二氢-4-氮杂-5*H*-二苯并［*a*,*d*］-5-环庚酮（3）

于0～5 ℃条件下将**9**（5.0 g，19.1 mmol）、二氯甲烷（50 mL）、*N*,*N*-二甲基甲酰胺（DMF，0.15 g，2.1 mmol）和草酰氯（0.25 g，2.0 mmol）加至250 mL反应瓶中，缓慢滴加草酰氯（2.7 g，21.6 mmol）。在氩气保护下升至25 ℃，搅拌12 h，TLC（条件同化合物**8**）跟踪反应。加入三氯化铝（5.6 g，42.0 mmol），搅拌反应12 h，TLC（条件同化合物**8**）跟踪反应。加入25%氢氧化钠溶液（70 mL），用二氯甲烷萃取（250 mL×2），静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，减压浓缩至干，剩余物用乙酸乙酯（9 mL）重结晶，得红棕色固体**3**（3.7 g，80.1%）。mp 98～100 ℃（文献[7]：99～101 ℃）。^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ: 8.66（dd, *J*=4.6、1.6 Hz, 1H）, 8.01（d, *J*=8.5 Hz, 1H）, 7.61（dd, *J*=7.7、1.5 Hz, 1H）, 7.35（dd, *J*=7.7、4.6 Hz, 1H）, 7.30（dd, *J*=8.5、2.1 Hz, 1H）, 7.22（d, *J*=2.0 Hz, 1H）, 3.18～3.24（m, 2H）, 3.13～3.18（m, 2H）；^{13}C NMR（$CDCl_3$）δ: 192.87, 153.80, 148.20, 142.63, 138.39, 136.96, 136.18, 135.13, 132.36, 129.10, 126.72, 125.56, 33.92, 31.90；HRMS（*m*/*z*）: 244.052 9［M+H］$^+$。

1-［（5-甲基吡啶-3-基）甲基］-4-哌啶酮（12）

将**10**（5.6 g，36.5 mmol）、**11**（5.0 g，28.1 mmol）、DMF（100 mL）和碳酸钾（17.8 g，128.5 mmol）加至250 mL反应瓶中，室温搅拌24 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比6 ∶ 1）］跟踪反应。反应液中加入饱和磷酸二氢钾溶液（200 mL），用乙酸乙酯萃取（100 mL×2），静置分层，有机相合并后用2 mol/L盐酸（100 mL）萃取，再静置分层；水相用30%氢氧化钠溶液（约30 mL）调至pH 10～

11，用乙酸乙酯（100 mL×2）萃取，静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，减压浓缩得微黄色油状物 **12**（5.0 g，86.2%）。^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ: 8.31 ～ 8.45（m, 2H）, 7.50 ～ 7.57（m, 1H）, 3.60（s, 2H）, 2.72 ～ 2.81（m, 4H）, 2.43 ～ 2.51（m, 4H）, 2.36（s, 3H）；^{13}C NMR（$CDCl_3$）δ: 208.70, 149.41, 147.42, 137.02, 133.02, 132.95, 59.16, 52.94, 41.19, 18.34；HRMS（*m*/*z*）: 205.134 1［M+H］$^+$。

富马酸卢帕他定（1）

将 **3**（2.0 g，8.2 mmol）、**12**（1.8 g，8.6 mmol）、锌粉（4.8 g，73.8 mmol）和四氢呋喃（20 mL）加至 100 mL 反应瓶中，于 0 ～ 5 ℃条件下缓慢滴加四氯化钛（6.2 g，32.8 mmol），在氩气保护下回流反应 3 h，TLC（条件同化合物 **7**）跟踪反应。反应毕冷却至室温，加饱和碳酸钾溶液（80 mL），搅拌 30 min。反应液过滤，滤液用二氯甲烷萃取（100 mL×2），静置分层，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，减压浓缩至干。将剩余物、富马酸（1.16 g，10.0 mmol）和乙醇（70 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 70 ℃溶清，降温以析出结晶，过滤，滤饼用乙酸乙酯和甲醇（体积比 2 ∶ 1，40 mL）重结晶，得白色固体 **1**（3.7 g，84.8%），纯度 99.7%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Eclipse XDB-C_{18} 柱（150 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 A 为 7.0 g/L 磷酸二氢钠溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—2 min，A 80%；2—27 min，A 50%）；检测波长 210 nm；柱温 30 ℃；流速 1.20 mL/min；进样量 50 μL］。mp 197 ～ 199 ℃（文献[8]：194 ～ 199 ℃）。^{1}H NMR（DMSO-d_6）δ: 8.33（dd, *J*=4.7、1.7 Hz, 1H）, 8.29（dd, *J*=9.7、2.0 Hz, 2H）, 7.57（dd, *J*=7.8、1.7 Hz, 1H）, 7.52（d, *J*=2.1 Hz, 1H）, 7.29（d, *J*=2.3 Hz, 1H）, 7.20（dd, *J*=7.9、2.5 Hz, 1H）, 7.18（dd, *J*=7.5、4.6 Hz, 1H）, 7.06（d, *J*=8.2 Hz, 1H）, 6.62（s, 2H）, 3.50（s, 2H）, 3.23 ～ 3.38（m, 2H）, 2.77 ～ 2.87（m, 2H）, 2.59 ～ 2.69（m, 2H）, 2.30 ～ 2.41（m, 2H）, 2.28（s, 3H）, 2.14 ～ 2.26（m, 4H）；^{13}C NMR（DDMSO-d_6）δ: 166.08, 157.07, 148.71, 147.29, 146.30, 140.06, 137.88, 137.40, 137.30, 137.04, 134.03, 133.19, 132.63, 132.46, 132.28, 131.45, 130.73, 128.92, 125.59, 122.26, 58.71, 53.99, 53.95, 31.02, 30.50, 30.29, 30.17, 17.75；HRMS（*m*/*z*）: 532.200 3［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 薛　峤, 陈　诚, 魏　梅, 等. 卢帕他定治疗慢性自发性荨麻疹的疗效观察［J］. 实用临床医药杂志, 2020, **24**（17）: 114-117.

［2］ 李晓东, 须　媚. 变应性鼻炎治疗药 卢帕他定（rupatadine）［J］. 世界临床药物, 2005, **26**（6）: 379-381.

［3］ CARCELLER E, MERLOS M, GIRAL M, *et al*. ［（3-Pridylalakyl）piperidylidene］benzocycloheptapyridine derivatives as dual antagonists of PAF and histamine［J］. *J Med Chem*, 1994, **37**（17）: 2697-2703.

［4］ 陈建华, 李　劲, 苏为科. 富马酸卢帕他定的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2007, **38**（10）: 686-688.

［5］ 张万金, 罗　艳, 张燕梅. 卢帕他定的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2006, **37**（7）: 433-435.

［6］ VILLANI F. Alpha-nicotinoyl phenylacetonitriles: US, 3717647［P］. 1973-02-20.

［7］ 苏熠东, 吴范宏. 8-氯-10,11-二氢-4-氮杂-5*H*-二苯并［*a*,*d*］-5-环庚酮的合成［J］. 华东理工大学学报, 2002, **28**（6）: 665-667.

［8］ PAI N R, VISHWASRAO S, DUBAHSHI D. A facile synthesis of 8-chloro-11-（4-fluorophenyl）-6,11-dihydro-5*H*-benzo［5,6］cyclohepta［1,2-*b*］pyridin-11-ol［J］. *Der Pharma Chem*, 2012, **4**（6）: 2298-2304.