研究论文

盐酸乌拉地尔的新合成工艺研究

王 栋[1]，蒋海婷[1]，罗 鹏[1]，陆 俊[2]，王 玲[2]，李友军[1]，金 悦[1]
（1. 江苏润安制药有限公司研发部，江苏淮安 223299；2. 江苏正大清江制药有限公司研究所，江苏淮安 223001）

摘要：以3-[（叔丁氧羰基）氨基]丙酸（**2**）和1-（2-甲氧基苯基）哌嗪盐酸盐（**3**）为起始原料，通过活性酯法进行酰胺合成，得[3-[4-（2-甲氧基苯基）哌嗪-1-基]-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯（**4**），再经脱保护得3-[4-（2-甲氧基苯基）哌嗪-1-基]丙胺三盐酸盐（**6**盐酸盐），最后与6-氯-1,3-二甲基尿嘧啶-2,4（1*H*,3*H*）-二酮（**7**）缩合得盐酸乌拉地尔（**1**盐酸盐）。目标产物经HPLC、^{1}H NMR、^{13}C NMR、MS和元素分析确证。总收率达61.2%（以**2**计），纯度99.95%。改进后的工艺解决了关键中间体**6**国产化的技术难题，适合工业化生产。

关键词：乌拉地尔；α受体阻滞剂；*N*,*N*-羰基二咪唑；合成
中图分类号：R972^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）04-0501-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.008

Study on the Synthetic Process of Urapidil Hydrochloride

WANG Dong[1], JIANG Haiting[1], LUO Peng[1], LU Jun[2], WANG Ling[2], LI Youjun[1], JIN Yue[1]
(*1. Research and Development Dept., Jiangsu Run'an Pharmaceutical Co., Ltd., Huai'an 223299; 2. Research Institute, Jiangsu Chiatai Qingjiang Pharmaceutical Co., Ltd., Huai'an 223001*)

ABSTRACT: With 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanoic acid (**2**) and 1-(2-methoxyphenyl)piperazine hydrochloride (**3**) as starting materials, *tert*-butyl [3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxopropyl]carbamate (**4**) was obtained by active ester method. 3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propylamine trihydrochloride (**6** hydrochloride) was prepared by the reduction of **4** followed by removing the Boc protective group. Finally, **6** was condensed with 6-chloro-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**7**) to obtain the title compound with an overall yield of above 61.2% (based on **2**) and a purity of 99.95%. The target product was confirmed by HPLC, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS and elemental analysis. The improved process is suitable for industrial production as it solves the technical problem of localization of key intermediate **6**.

Key Words: urapidil; α receptor blocker; *N*,*N*-carbonyldiimidazole; synthesis

盐酸乌拉地尔（**1**盐酸盐），化学名为6-[[3-[4-（2-甲氧苯基）-1-哌嗪基]丙基]氨基]-1,3-二甲基-2,4（1*H*,3*H*）嘧啶二酮盐酸盐[1]，是一种选择性α受体阻滞剂，对外周血管平滑肌和交感神经末梢突触后膜上的T_1受体具有阻滞作用，并直接兴奋脑干5-羟色胺$_{1A}$受体，从而产生中枢性降压作用[2—4]。**1**盐酸盐注射液由德国武田制药研发，1988年首次在德国获批上市，随后在日、英、奥地利等多国陆续上市，商品名为亚宁丁®，是首个获批的具有中枢和外周双重降压机制的药物。临床主要用于治疗原发性高血压、肾性高血压等。该药起效快、作用时间适中、安全平稳，是迄今为止较为

收稿日期：2023-11-23
作者简介：王 栋（1986—），男，硕士生导师，主要从事药物合成的研究。
E-mail：520wangd@163.com

理想的静脉降压药物[5—6]。

目前公开报道的 **1** 合成路线较多，其中主流路线有以下 2 种。

路线一（图 1）：1-(2- 甲氧基苯基）哌嗪盐酸盐（**3**）与 6-[(3- 氯丙基）氨基]-1,3- 二甲基嘧啶 -2,4(1*H*, 3*H*)- 二酮（**8**）缩合，得目标产物乌拉地尔（**1**），收率 76.5%（以 **8** 计），均未报道纯度[7—9]。

该路线中的 2 个原料虽已实现商业化生产，但 **8** 的生产会使用强卤试剂氯化亚砜或三氯氧磷，且反应选择性较差，副产物较多，产品质量难以保证；同时涉及危险的氯化工艺，在安全、环保要求与日俱增的大环境下，通过安全性评价等合规流程的难度逐渐增大，易被淘汰。

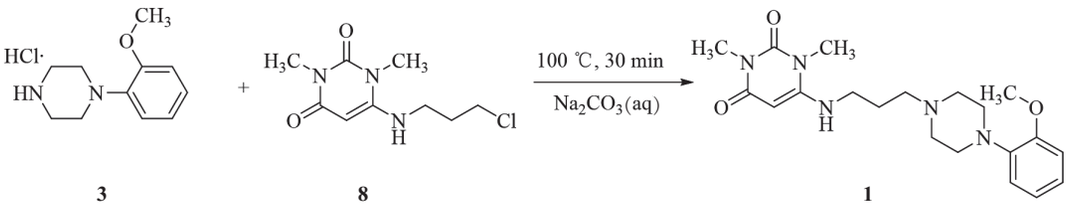
路线二（图 2）：3-[4-(2- 甲氧苯基）哌嗪 -1- 基]- 丙胺（**6**）与 6- 氯 -1,3- 二甲基尿嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮（**7**）在三乙胺、碳酸钾、碳酸钠，以及氢氧化钾或氢氧化钠等碱性条件下，经缩合得到 **1**，收率 85.0%（以 **6** 计），纯度 98.3%[10]。

该路线中的原料 **6** 国内无生产；进口产品价格昂贵[11]，且为油状物，纯度不易提高。HE 等[12]报道，*N*-(3- 溴丙基）邻苯二甲酰亚胺（**9**）可与 1-(2- 甲氧基苯基）哌嗪（**10**）经 *N*- 烷基化反应（收率 90%）；再与水合肼发生裂解反应，制得 **6**，收率 94%[13]。该路线（图 3）反应能耗高，烷基化步骤需要回流 16 h 以上，裂解步骤需要回流 5 h 以上；并且，水合肼试剂易爆，后处理涉及限制级二类试剂氯仿，故不适合大规模生产。

因此，目前 **1** 盐酸盐的合成工艺多采用路线一，而路线二由于关键中间体 **6** 不易获得、不易纯化的问题，鲜少采用。

本研究参考文献[10]，合成重要中间体 **6** 盐酸盐，再与 **7** 合成目标产物 **1**（图 4）。以 3-[(叔丁氧羰基）-氨基]丙酸（**2**）和 **3** 为起始原料，通过活性酯法完成酰胺合成，得到 [3-[4-(2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基]-3- 氧代丙基]氨基甲酸叔丁酯（**4**），经酰胺还原反应，得 [3-[4-(2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基]丙基]氨基甲酸叔丁酯（**5**），在盐酸条件下脱除叔丁氧羰基，得 **6** 盐酸盐，最后与 **7** 在碱性条件下缩合得目标产物 **1** 盐酸盐。各步产物结构均经 ^{1}H-NMR、^{13}C-NMR、MS 和元素分析等结构确证，HPLC 检测纯度均达到 97% 以上，4 步反应总收率在 61.2% 以上。

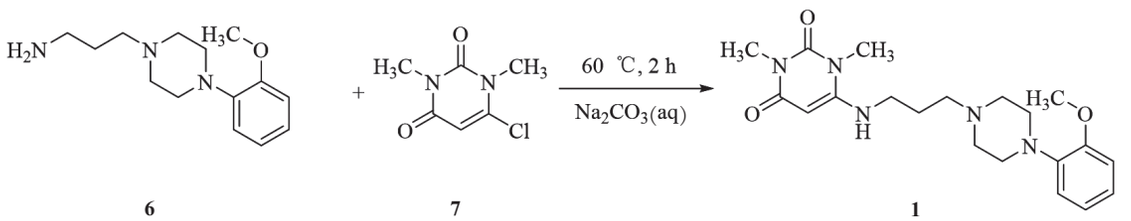
改进后的合成工艺中，有以下 3 点优势。



3　　**8**　　**1**

图 1　1 的合成路线一

Fig.1　The First Synthetic Route of **1**



6　　**7**　　**1**

图 2　1 的合成路线二

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

①步骤 1 酰胺合成反应结束后，减压浓缩得到的 **4** 是黏稠状液体，经热正己烷打浆，可得类白色固体，方便产品纯化及生产转料。

②步骤 2 酰胺还原反应的同时，会有微量副产物 **3** 的游离碱产生，利用 **3** 易溶于水的特性，增加稀盐酸水洗步骤，可使副产物与稀盐酸充分成盐后随水相去除，有效提高了中间体 **5** 的纯度。

③步骤 3 在脱除叔丁氧羰基（Boc）保护基的同时，与目标产物成盐得到固体，经氯离子含量检测确认为三盐酸盐，解决了关键中间体 **6** 为油状物的弊病。

本工艺的反应顺序经研究、论证后确定。如将 **4** 先脱保护，由于产物相对分子质量较低，则所得中间体为液体，不利于纯化及转料；在进行酰胺还原时，由于主链长度缩短，会有大量酰胺水解副产物生成，产品质量和收率远不及本文改进路线。

改进后的工艺重点解决了关键中间体 **6** 国产化的技术难题，同时通过成盐解决了该油状物不易纯化的问题，为商业化生产提供了新思路。

实验部分

[3-[4-(2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基]-3- 氧代丙基] 氨基甲酸叔丁酯（4）

将 **2**（50.0 g，0.264 mol，阿拉丁试剂有限公司）、二氯甲烷（150 mL）加至 500 mL 三口反应瓶中，

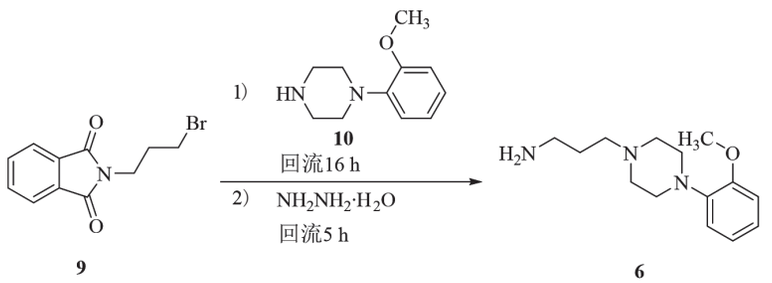


图 3　6 的文献合成路线

Fig.3　Synthetic Route of **6** in Literature

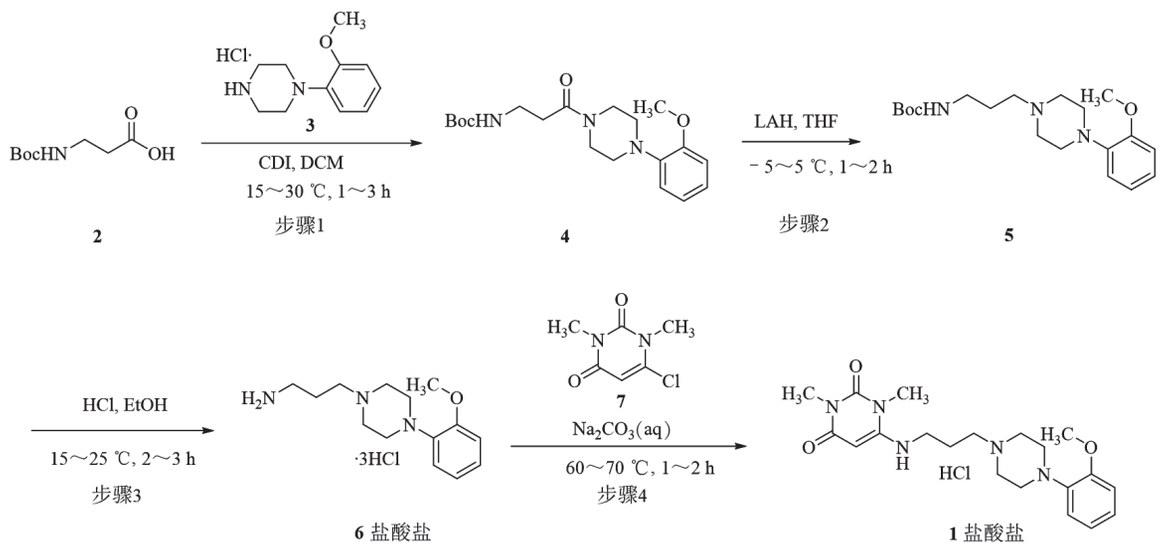


图 4　1 盐酸盐的改进合成路线

Fig.4　Improved Synthetic Route of **1** Hydrochloride

溶清，控温 15 ～ 30 ℃，分批加入 *N*,*N*- 羰基二咪唑（CDI，42.9 g，0.265 mol），搅拌反应 1 h 至体系溶清。继续加入 **3**（54.4 g，0.238 mol，内蒙古京东药业有限公司），反应 1 ～ 3 h，TLC［展开剂 甲醇和二氯甲烷（体积比 1 ∶ 15）］监测反应。缓慢加纯化水（200 mL）淬灭反应，搅拌后静置分层，有机相经纯化水（200 mL）洗涤后减压浓缩至干，得浅黄色油状物（88.39 g）。加入正己烷（100 mL），升至 50 ℃打浆 30 min，于 55 ℃减压干燥，得类白色固体 **4**（83.0 g，96.02 %），纯度 98.01 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Shimadzu InertSustain C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；检测波长 206 nm；进样量 10 μL］。mp 85.5 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 1.38（s, 9H），2.51（t, *J*=8.0 Hz, 2H），2.89（t, *J*=4.0 Hz, 2H），2.95（t, *J*=4.0 Hz, 2H），3.16（q, *J*=8.0 Hz, 2H），3.57（t, *J*=4.0 Hz, 4H），3.79（3H, s），6.72（t, *J*=4.0 Hz, 1H），6.88（d, *J*=4.0 Hz, 2H），6.94 ～ 7.02（m, 2H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 28.71, 33.25, 37.01, 41.63, 45.65, 50.48, 50.93, 55.80, 78.07, 112.34, 118.70, 121.27, 123.33, 135.60, 141.26, 152.48, 155.93, 169.52, 173.33；ESI-MS（*m*/*z*）: 364.33［M+H］$^+$。

［3-［4-（2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基］丙基］氨基甲酸叔丁酯（5）

将 **4**（60.0 g，0.165 mol）和四氢呋喃（400 mL）加至 1 L 三口反应瓶中，搅拌溶清，冰浴，控温 －5 ～ 5 ℃，分批缓慢加入氢化锂铝（12.5 g，0.329 mol），反应 1 ～ 2 h，TLC［展开剂 甲醇和二氯甲烷（体积比 1 ∶ 25）］监测反应。滴加纯化水（200 mL）淬灭反应，过滤，滤液用二氯甲烷（200 mL×2）萃取，有机相合并后加 5 % 稀盐酸（200 mL），搅拌后静置分层，有机相减压浓缩至干，得类白色固体 **5**（50.1 g，86.9 %），纯度 97.80 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Bonus-RP 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 0.02 mol/L 高氯酸钠溶液，B 为甲醇，梯度洗脱（0—40 min，A 85%—55%；40—45 min，A 55%—85%；45—50 min，A 85%）；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；检测波长 206 nm；进样量 10 μL］。mp 132.2 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 1.45（s, 9H），1.99（t, *J*=4.0 Hz, 2H），3.06（t, *J*=8.0 Hz, 2H），3.25 ～ 3.32（m, 10H），3.87（s, 3H），5.44（s, 1H），6.88 ～ 6.94（m, 3H），7.04 ～ 7.08（m, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 24.94, 28.39, 37.88, 48.49, 53.21, 55.47, 55.70, 79.86, 111.46, 118.69, 121.15, 124.12, 139.37, 152.23, 157.18；ESI-MS（*m*/*z*）: 350.73［M+H］$^+$。

3-［4-（2- 甲氧基苯基）哌嗪 -1- 基］丙胺三盐酸盐（6 盐酸盐）

将 **5**（45.0 g，0.129 mol）和无水乙醇（114 mL）加至 1 L 三口反应瓶中，溶清。控温 15 ～ 25 ℃，滴加 2 mol/L 盐酸（520 mL），反应 2 ～ 3 h，TLC［展开剂 甲醇和二氯甲烷（体积比 1 ∶ 5）］监测反应。反应液减压浓缩至干，得淡黄色固体 **6**（41.9 g，90.6 %），纯度 99.15 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Shimadzu InertSustain C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.02 mol/L 高氯酸钠溶液和甲醇（体积比 1 ∶ 4）；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；检测波长 206 nm；进样量 10 μL］。mp 148.7 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 2.12（t, *J*=4.0 Hz, 2H），2.92（d, *J*=4.0 Hz, 2H），3.14（d, *J*=8.0 Hz, 4H），3.26（t, *J*=4.0 Hz, 2H），3.47（d, *J*=8.0 Hz, 4H），3.79（s, 3H），6.91 ～ 7.02（m, 4H），8.32（s, 2H），11.38（s, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 21.79, 36.76, 47.13, 51.63, 53.04, 55.88, 112.42, 118.69, 121.32, 123.95, 139.84, 152.27；滴定法测氯离子含量 30.46 %（理论值：29.65 %）；ES-MS（*m*/*z*）: 250.90［M+H］$^+$。

盐酸乌拉地尔（1 盐酸盐）

将碳酸钠（17.7 g，0.167 mol）、纯化水（200 mL）、**6** 盐酸盐（20 g，0.056 mol）和 **7**（9.73 g，0.056 mol，内蒙古京东药业有限公司）加至 1 L 三口反应瓶中，升至 60 ～ 70 ℃，搅拌 1 ～ 2 h，TLC（条件同化合物 **4**）监测反应。反应液降至室温，加入二氯甲烷（500 mL）萃取，有机相减压浓缩至干，得淡黄色固体（19.43 g）。将淡黄色固体转移至 500 mL 反应瓶中，加入无水乙醇（200 mL），搅拌升至 50 ～ 60 ℃，固体溶清后，缓慢滴加 33 % 氯化

氢乙醇溶液调至 pH 1 ～ 2，搅拌 30 min 后降至 0 ～ 10 ℃，保温析晶 2 h，过滤后于 55 ℃减压干燥，得白色结晶固体 **1** 盐酸盐粗品（19.1 g，80.94%）。将上述粗产品（17.0 g，0.040 mol）、纯化水（12.75 mL）和乙腈（153.78 mL）加至 250 mL 三口反应瓶中，升温至 75 ～ 80 ℃，保温搅拌 15 min。热过滤，降至 2 ～ 8 ℃，保温析晶 2 h，过滤得白色结晶固体。将所得固体转移至 100 mL 三口反应瓶中，加无水乙醇（77.0 mL）升至 78 ℃打浆 1 h，然后降至 20 ～ 30 ℃，保温析晶 2 h，过滤后于 55 ℃减压干燥，得白色结晶固体（15.20 g，89.41%），纯度 99.95%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX Bonus-RP 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 0.02 mol/L 高氯酸钠溶液，B 为甲醇，梯度洗脱（0—10 min，A 93%—80%；10—67 min，A 80%—65%；67—68 min，A 65%—93%；68—75 min，A 93%）；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；检测波长 206 nm；进样量 10 μL］。mp 250.8 ℃（文献[14]：243.1 ～ 256.8 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 2.03（m, 2H）, 3.05 ～ 3.17（m, 4H）, 3.11（s, 3H）, 3.17 ～ 3.26（m, 4H）, 3.32（s, 3H）, 3.42 ～ 3.59（m, 4H）, 3.79（s, 3H）, 4.77（s, 1H）, 6.87 ～ 6.96（m, 2H）, 6.98（d, *J*=7.0 Hz, 1H）, 7.02（td, *J*=2.1、6.3 Hz, 1H）, 7.04（m, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 22.29, 27.56, 30.00, 39.73, 47.29, 51.62, 53.55, 55.84, 73.94, 112.40, 118.66, 121.31, 123.89, 139.91, 151.98, 152.28, 153.45, 162.11。滴定法测氯离子含量 8.34%（理论值：8.36%），元素分析（$C_{20}H_{29}N_5O_3$·HCl）实测值（理论值，%）: C 56.78（56.66）, H 7.25（7.13）, N 16.40（16.52）。ESI-MS（*m*/*z*）: 388.23［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 贾雪冬，张 婉，孙 志，等. 乌拉地尔注射液中有关物质的色谱 - 质谱结构鉴定［J］. 药物分析杂志，2021, **41**(7): 1226-1236.

［2］ KOLASSA N, BELLER K D, SANDERS K H. Evidence for the interaction of urapidil with 5-HT$_{1A}$ receptors in the brain leading to a decrease in blood pressure［J］. *Am J Cardiol*, 1989, **63**(6): 36C-39C.

［3］ DOODS H N, BODDEKE H W, KALKMAN H O, *et al*. Central 5-HT$_{1A}$ receptors and the mechanism of the central hypotensive effect of (+)8-OH-DPAT, DP-5-CT, R28935, and urapidil［J］. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, **11**(4): 432-437.

［4］ DOOLEY M, GOA K L. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension［J］. *Drugs*, 1998, **56**(5): 929-955.

［5］ 王从娟. 盐酸乌拉地尔注射液药学质量研究［D］. 南京：南京中医药大学硕士学位论文，2022.

［6］ 毕 曼. 可注射水凝胶的制备及其性能研究［D］. 西安：西北大学硕士学位论文，2008.

［7］ KLEMM K, SCHOETENSACK W, PRUSSE W. Aryl-substituted piperazinyl-alkylamino-uracils, -uracil ethers and -uracil thioethers and method for their production: US, 3957786A［P］. 1976-05-18.

［8］ 许佑君，杨治旻，蒋清乾，等. 乌拉地尔的合成［J］. 中国医药工业杂志，2000, **31**(7): 294-296.

［9］ 韩 婷，于宏伟，陈芳芳，等. 一种盐酸乌拉地尔的制备工艺：中国，104262264B［P］. 2016-04-06.

［10］ 张 辑，陈文辉，吕 帅，等. 一种盐酸乌拉地尔的制备方法：中国，109516960B［P］. 2021-07-02.

［11］ 李 雯，吴桂英，马晓青，等. 乌拉地尔的合成改进［J］. 高校化学工程学报，2013, **27**(1): 131-135.

［12］ HE X S, KRISTINE W, ROBBIN B. A new series of selective dopamine D4 ligands: 3-([4-arylpiperazin-1-yl]-alkylamino)-2H-1,4-benzoxazines［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, **7**(18): 2399-2402.

［13］ YOO E, YOON J, PAE A N, *et al*. Synthesis and biological evaluation of(phenylpiperazinyl-propyl) arylsulfon-amides as selective 5-HT$_{2A}$ receptor antagonists［J］. *Bioorg Med Chem*, 2010, **18**(4): 1665-1675.

［14］ 刘亚伟，曹 柳，白伟东，等. 一种盐酸乌拉地尔晶型及其制备方法和应用：中国，114933566A［P］. 2022-08-23.