盐酸曲美他嗪的合成工艺改进

陈 敏[1]，陈多鹏[1]，刘祈星[1*]，刘义稳[2]，周海峰[1*]
（1. 三峡大学生物与制药学院，天然产物研究与利用湖北省重点实验室，湖北宜昌 443002；2. 五峰赤诚生物科技股份有限公司，湖北宜昌 443003）

摘要：文章对盐酸曲美他嗪（**1**）的合成工艺进行改进。以廉价、易得的2,3,4-三甲氧基苯甲醛（**2**）和无水哌嗪（**3**）为起始原料，商业可得的吡啶酰胺铱络合物（**4**）为催化剂，甲酸为氢源，通过还原胺化和水解反应制备曲美他嗪（**5**），再与氯化氢成盐得到**1**，纯度达99.8%，总收率为75.5%（以**2**计）。该合成工艺反应条件温和，催化剂用量少（物质的量分数为0.01%），收率高，**3**和甲酸的用量少、成本较低。

关键词：曲美他嗪；活性药物成分；抗心绞痛药；工艺改进
中图分类号：R914.5；TQ460.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)02-0187-03
引用：陈 敏, 陈多鹏, 刘祈星, 等. 盐酸曲美他嗪的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(2): 187-189. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.006

Improvement of Synthetic Process of Trimetazidine Dihydrochloride

CHEN Min[1], CHEN Duopeng[1], LIU Qixing[1*], LIU Yiwen[2], ZHOU Haifeng[1*]
(*1. Hubei Key Lab. of Natural Products Research & Development, College of Biological & Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002; 2. Wufeng Chicheng Biotech Co., Ltd., Yichang 443003*)

ABSTRACT: The synthesis process of trimetazidine hydrochloride(**1**) was improved in this study. Trimetazidine(**5**) was prepared from inexpensive and widely available 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde(**2**) and anhydrous piperazine(**3**) via reductive amination and hydrolysis with formic acid as hydrogen source and commercially available pyridinamide iridium complex(**4**) as catalyst, which was further treated with hydrogen chloride to provide trimetazidine dihydrochloride(**1**) with 99.8% purity and 75.5% total yield (based on **2**). This improved process has the advantages of mild reaction conditions, low catalyst loading(0.01% of mole fraction), high yield, less consumption of **3** and formic acid and low cost.

Key Words: trimetazidine; active pharmaceutical ingredient; antianginal drug; process improvement

盐酸曲美他嗪（trimetazidine dihydrochloride，**1**），化学名为1-(2,3,4-三甲氧基苄基）哌嗪二盐酸盐，是法国施维雅（Servier）公司研发的一种哌嗪类抗心绞痛药，商品名为万爽力（Vastarel），临床用于治疗冠脉功能不全、心绞痛和陈旧性心肌梗死等[1]。

收稿日期：2024-09-12
基金项目：国家自然科学基金面上项目（22278244）
作者简介：陈 敏（2000—），女，硕士研究生，专业方向：药学。
通信作者：刘祈星（1986—），男，副教授，从事原料药研发和创新药研究。
E-mail：qixingliu86@163.com
周海峰（1979—），男，教授，从事原料药工艺开发研究。
E-mail：zhouhf@ctgu.edu.cn

1的合成方法如图1所示。一条路线是以2,3,4-三甲氧基氯苄（**6**）为原料的取代反应，具体有2种方法：①用**6**与六水合哌嗪反应合成曲美他嗪（**5**）[2]；②用**6**与*N*-Boc-哌嗪反应合成**5**[3]。由于**6**价格昂贵，限制了该工艺路线的工业化应用。

另一条路线是以廉价、易得的2,3,4-三甲氧基苯甲醛（**2**）为原料的还原胺化反应，**2**可通过我国林特资源五倍子深加工产品没食子酸转化而得，易得、环保且价格低廉[4]。该路线具体有以下5种方法。③用**2**与无水哌嗪（**3**）经Pd/C催化的氢化反应制得**5**。因方法中Pd/C催化剂的用量大（3%～10%），

成本较高[5—8]。④用 **2** 与乙酸哌嗪盐经 Ni 络合物催化的氢化反应制得 **5**。此法中氢气压力高（0.5～0.8 MPa），存在一定安全隐患[9]。⑤用 **2** 与 **3** 在当量还原剂（$LiAlH_4$ 或 $NaBH_4$）作用下制得 **5**。因 $LiAlH_4$ 和 $NaBH_4$ 是活性较高的还原剂，操作也有一定的安全隐患[10]。⑥用 **2** 与 *N*- 哌嗪甲酸乙酯在当量还原剂 $NaBH_3CN$ 的作用下还原胺化、再水解制得 **5**，其中的 *N*- 哌嗪甲酸乙酯价格贵，且反应收率较低（69%）[11]。⑦用 **2** 与 **3** 在甲酸存在下经 Leuckart-Wallach 反应、水解反应制得 **5**，该法需要使用过量甲酸，成本高、三废多[12]。

吡啶酰胺铱络合物（pyridinamide iridium complex，**4**）及其衍生物可催化醛[13]、二氧化碳[14—15]、卤代硅烷[16]等化合物的氢化还原或氢解反应。近年来，研究[17—18]表明 **4** 还可催化甲酸脱氢反应，且催化活性非常高。基于此，本研究用 **2** 和 **3** 为原料，**4** 为催化剂[19]，甲酸为氢源，经还原胺化和水解反应制得 **5**，进一步成盐得到 **1**（图2），总收率为 75.5%（以 **2** 计），纯度为 99.8%，特定单杂含量 <0.02%，其他单杂含量 <0.02%，总杂含量 <0.20%。本研究路线相较于前述方法⑦，加入了少量 **4**（物质的量分数 0.01%）作催化剂，从而大幅减少 **3** 和甲酸的用量（**3** 减少近 40%、甲酸减少 33%），工艺成本降低，反应体系更加温和，成本低、收率较高。

实验部分

吡啶酰胺铱络合物（4）[19]

向试管中加入 2- 吡啶酰胺（上海笛柏生物科技有限公司，32 mg，262 μmol）、$[Cp^*IrCl_2]_2$（上海皓鸿生物医药科技有限公司，100 mg，126 μmol）、二氯甲烷（2.5 mL）和三乙胺（27 mg，262 μmol），于室温下搅拌反应 15 h。反应体系用水洗涤（1 mL×3），经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余黄灰色固体依次经异丙醇洗涤和减压干燥，得淡黄色固体 **4**（85 mg），直接用于后续反应。

曲美他嗪（5）

向 1 L 干燥三颈瓶中依次加入 **2**（五峰赤诚生物科技股份有限公司，49.05 g，0.25 mol）、**3**（上海麦克林生化科技有限公司，107.63 g，1.25 mol）、如上所得的 **4**（12.10 mg，25 μmol）和无水甲醇

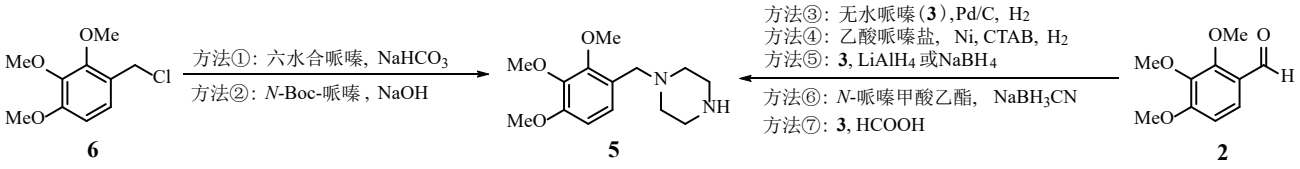


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Literature Synthetic Routes of **1**

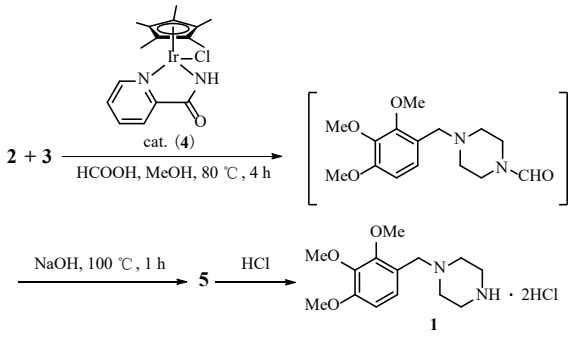


图 2　1 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **1**

(200 mL)，于 30 ℃搅拌反应 30 min，缓慢滴加甲酸(115.00 g，2.50 mol)，加毕迅速升温至 80 ℃回流反应 4 h，HPLC 快速检测 [HPLC 归一化法：色谱柱 COSMOSIL 5C_{18}-MS-Ⅱ柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为 0.28%庚烷磺酸钠溶液和甲醇（体积比为 643 ∶ 357，用 10%磷酸调至 pH 3.0)，B 为甲醇，线性梯度洗脱 (0—10 min，A 100%；10—60 min，A 100%—40%；60—62 min，A 40%—100%；62—70 min，A 100 %)；检测波长 240 nm；进样量 10 μL]，待原料 **2** 的含量 <1%即达到反应终点。减压浓缩，加入 35%氢氧化钠溶液 (200 mL)，反应体系升温至 100 ℃回流反应 1 h，HPLC 快速检测（色谱条件同前），待中间体 4-(2,3,4- 三甲氧基苄基）哌嗪 -1- 甲醛（保留时间 21.18 min) 含量小于 1%即达到反应终点。冷却至 30 ～ 50 ℃，用甲苯 (50 mL×3) 萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 **5** 粗品。

向 **5** 粗品中加入水 (100 mL)，加 5%盐酸调至 pH 4 ～ 5，用二氯甲烷 (30 mL×3) 洗涤，水相加 10%氢氧化钠溶液调至 pH 11，用甲苯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得淡黄色液体 **5**(54.96 g，82.54%)，纯度 >99.05%，特定单杂含量 <0.20%，其他单杂含量 <0.20%，总杂含量 <0.95% (HPLC 法，色谱条件同前，**5** 保留时间为 37.6 min)。

盐酸曲美他嗪 (1)

向 1 L 干燥的反应瓶中加入 **5**(54.89 g，0.21 mol) 和异丙醇 (400 mL)，搅拌下通入氯化氢气体反应 1.5 h，直至 pH 值约为 1，室温搅拌 2 ～ 4 h，抽滤，滤饼用异丙醇 (40 mL) 洗涤后于 35 ℃减压干燥过夜，得白色固体 **1**(65.13 g，91.42%)，mp 232 ～ 234 ℃（文献[2]：234 ～ 236 ℃)。纯度 >99.80%，单杂含量 <0.02 %，总杂含量 <0.20 % (HPLC 法，色谱条件同上，**1** 保留时间为 37.62 min)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.81 (s, 1H), 9.75 (s, 2H), 7.36 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.20 ～ 3.60 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 155.41, 153.11, 141.66, 128.53, 114.28, 108.22, 61.74, 60.91, 56.44, 53.56, 47.36。

参考文献：

[1] 唐 寒, 孙雅妮, 明 圆, 等. 粉末直接压片法制备盐酸曲美他嗪固体分散体片 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 500-506.

[2] 王文浩, 张 欣, 徐 萍. 曲美他嗪合成方法的改进 [J]. 中国药物化学杂志, 2003, **13**(4): 219-220.

[3] 张乐波, 孙守飞, 张百坤, 等. 一种盐酸洛美利嗪的合成方法：中国, 109666008A [P]. 2019-04-23.

[4] 张亮亮, 陈笳鸿, 汪咏梅, 等. 2,3,4- 三甲氧基苯甲醛标准样品的制备和定值研究 [J]. 生物质化学工程, 2010, **44**(4): 8-12.

[5] SOUVIE J C. Process for the preparation of 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazine by reductive animation: US, 5142053A [P]. 1992-08-25.

[6] 颜文革, 漆新国, 李昕昊, 等. 一种曲美他嗪及其盐酸盐的生产方法：中国, 102140084A [P]. 2011-08-03.

[7] 朱 墨, 张 波, 郭亚兵. 一种制备盐酸曲美他嗪的方法：中国, 102010386A [P]. 2011-04-13.

[8] 王昭文, 闰江梅, 张 鹏, 等. 曲美他嗪合成用 Pd/C 催化剂的制备研究 [J]. 山东化工, 2017, **46**(19): 53-54.

[9] 沈建伟. 一种盐酸曲美他嗪的制备方法：中国, 106397357A [P]. 2017-02-15.

[10] 王玉生, 曲 峰. 一种简单的曲美他嗪及其药用盐的制备方法：中国, 1715275A [P]. 2006-01-04.

[11] FERTÉ J, KÜHNEL J M, CHAPUIS G, *et al*. Flavonoid-related modulators of multidrug resistance: synthesis, pharmacological activity, and structure-activity relationships [J]. *J Med Chem*, 1999, **42**(3): 478-489.

[12] 何茂群, 苗得足, 王龙科, 等. 曲美他嗪的制备方法：中国, 10285096A [P]. 2013-01-02.

[13] NGO A H, IBAÑEZ M, DO L H. Catalytic hydrogenation of cytotoxic aldehydes using nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in cell growth media [J]. *ACS Catal*, 2016, **6**(4): 2637-2641.

[14] KANEGA R, ERTEM M Z, ONISHI N, *et al*. CO_2 hydrogenation and formic acid dehydrogenation using Ir catalysts with amide-based ligands [J]. *Organometallics*, 2020, **39**(9): 1519-1531.

[15] KANEGA R, ONISHI N, SZALDA D J, *et al*. CO_2

（下转第 238 页）

ointment in the management of atopic keratoconjunctivitis [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2019, **42**(4): e147-e151.

[6] 王　鑫, 黎　绫, 田　娟, 等. 他克莫司软膏的体外经皮渗透性考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(4): 354-358.

[7] 凌　霞, 叶晓霞, 张　弢, 等. 苦参软膏体外释放评价方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2023, **43**(8): 1408-1417.

[8] FDA. Nonsterile semisolid dosage forms scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing and controls; *in vitro* release testing and *in vivo* bioequivalence documentation [EB/OL]. (1997-05-02) [2023-06-01]. https: //www. fda. gov/media/71141/download.

[9] FDA. *In vitro* permeation test studies for topical drug products submitted in andas guidance for industry [EB/OL]. (2022-10-27) [2023-06-01]. https://www. fda. gov/media/162475/download.

[10] LIU X, YOUSEF S, ANISSIMOV Y G, *et al*. Diffusion modelling of percutaneous absorption kinetics. Predicting urinary excretion from in vitro skin permeation tests (IVPT) for an infinite dose [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **149**: 30-44.

（上接第 189 页）

hydrogenation catalysts with deprotonated picolinamide ligands [J]. *ACS Catal*, 2017, **7**(10): 6426-6429.

[16] BEPPU T, SAKAMOTO K, NAKAJIMA Y, *et al*. Hydrosilane synthesis via catalytic hydrogenolysis of halosilanes using a metal-ligand bifunctional iridium catalyst [J]. *J Org Chem*, 2018, 869: 75-80.

[17] MENENDEZ RODRIGUEZ G, DOMESTICI C, BUCCI A, *et al*. Hydrogen liberation from formic acid mediated by efficient iridium (Ⅲ) catalysts bearing pyridine-carboxamide ligands [J]. *Eur J Org Chem*, 2018, **2018**(20/21): 2247-2250.

[18] MENENDEZ RODRIGUEZ G, ZACCARIA F, TENSI L, *et al*. Understanding the deactivation pathways of iridium (Ⅲ) pyridine-carboxiamide catalysts for formic acid dehydrogenation [J]. *Chemistry*, 2021, **27**(6): 2050-2064.

[19] TANAKA K, MIKI T, MURATA K, *et al*. Reductive amination of ketonic compounds catalyzed by Cp*Ir (Ⅲ) complexes bearing a picolinamidato ligand [J]. *J Org Chem*, 2019, **84**(17): 10962-10977.