研究论文

阿昔莫司的合成工艺改进

褚延军，提文利，程 磊，张贵民*
（鲁南制药集团股份有限公司国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 276006）

摘要：以 5- 甲基吡嗪 -2- 羧酸（**2**）为原料，过氧化氢 / 钨酸钠为氧化剂，通过氢氧化钠调至 pH 3 ～ 5 以增大 **2** 在溶剂中的溶解度，解决了产物包裹原料的问题，反应彻底。活性炭趁热过滤步骤前移后，用丙酮和水的混合溶液打浆纯化即可得到纯度 99.93％（其中 **2** 的含量不超过 0.03％，过氧化物杂质不超过 0.01％）的阿昔莫司，总收率约 84％。优化后的工艺操作简单，易于工业化生产。

关键词：阿昔莫司；烟酸类衍生物；工艺改进
中图分类号：R972^{+}.6；R914 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)03-0315-02
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.005

Improved Synthetic Method of Acipimox

CHU Yanjun, TI Wenli, CHENG Lei, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006*)

ABSTRACT: 5-Methylpyrazine-2-carboxylic acid (**2**) was oxidated with hydrogen peroxide/sodium tungstate to produce acipimox. In the process, the pH value was adjusted to 3 – 5 with sodium hydroxide to increase the solubility of compound **2**, so that the reaction was complete. After the filtration in heating with activated carbon, followed by the reslurry with the mixed solution of acetone and water, the target compound with purity of 99.93% (with no more than 0.03% of **2**, and no more than 0.01% of the peroxide impurity) was obtained, and the total yield was about 84%. The improved process with simple operations was suitable for industrial application.

Key Words: acipimox; nicotinic acid derivative; process improvement

阿昔莫司（acipimox，**1**），化学名为 5- 甲基吡嗪 -2- 羧酸 -4- 氧化物，是美国辉瑞公司开发的一种烟酸类衍生物，1985 年首次在意大利上市。**1** 能抑制脂肪组织的分解、减少游离脂肪酸的释出和三酰甘油的合成，从而降低血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平，提高高密度脂蛋白水平，且作用持久稳定。**1** 临床主要用于治疗高甘油三酯血症（Ⅳ型），高胆固醇血症Ⅱa 型、Ⅱb 型、Ⅲ型，以及Ⅴ型高脂蛋白血症[1]。

1 的合成多要先制得关键中间体 5- 甲基吡嗪 -2- 羧酸（**2**），然后氧化得到[2—4]。随着原料 **2** 的商业化成熟，比较适合工业化生产的路线为[5—6]：以 **2** 为原料，以水为溶剂，在过氧化氢 / 钨酸钠 / 浓硫酸体系作用下氧化得到 **1** 粗品，精制即可得到 **1** 纯品。该方法操作简单，但在实际操作时发现，原料 **2** 在反应溶液中不能全溶，反应过程中生成的 **1** 对原料 **2** 有包裹效应，导致反应不彻底；同时在精制的过程中[7]，加入活性炭趁热过滤的步骤很容易析出固体，造成设备堵塞。

本研究对上述方法进行改进（图 1），将 **2** 和钨酸钠加入纯化水中，升温到 70 ℃，加入氢氧化钠固体调至 pH 3 ～ 5，然后加入 30％过氧化氢溶液，

收稿日期：2021-03-15
作者简介：褚延军(1988—)，男，硕士，从事药物化学的研究。
通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，从事新药的研究与开发。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

反应完毕后加入活性炭，升温至全溶，趁热过滤，滤液用浓盐酸调至 pH 1，降温析晶，抽滤，所得 **1** 粗品在丙酮和水的混合液中打浆纯化，即可得到 **1** 纯品。本工艺具有如下优势：①调节反应体系至 pH 3 ～ 5，相较于强酸条件下的反应[8]，溶剂用量减少的同时，可使 **2** 在溶液中基本全溶，避免了产物的包裹效应，**1** 粗品收率由 73%提高到了 92%。②一次精制即可使过氧化物杂质 2- 羧基 -5- 甲基吡嗪 -1,4- 二氧化物（**1a**）和原料 **2** 剩余量都达到较低的水平（前者不超过 0.01%，后者不超过 0.03%）。③将趁热过滤脱色的步骤前移到 **1** 粗品的合成中，避免了原工艺精制时堵塞设备的问题，且在精制过程中无需物料全溶，因此可采用丙酮和水的混合溶剂来打浆纯化，操作简单，产物纯度 99.9%以上。

本工艺操作简单，原料易得，总收率约 84%，已通过公斤级试验验证，有利于工业化生产。

实验部分

于 100 L 搪玻璃反应釜中加入 **2**（自贡市华气化学制品有限公司，99.0%，25.0 kg，181.0 mol）、钨酸钠（1.0 kg，3.0 mol）和纯化水（35.0 kg），开启循环水浴加热到 70 ℃，加入氢氧化钠固体调至 pH 3 ～ 5，加入 30% 过氧化氢溶液（30.8 kg，271 mol），保温反应 3 h。反应完毕加入活性炭（0.8 kg），升温至全溶，趁热过滤，滤饼用热的纯化水（1.0 kg）洗涤，滤液和洗液合并，缓慢降温至 50 ～ 60 ℃，用浓盐酸调至 pH 1，降温至 5 ～ 15 ℃，保温搅拌 2 h，抽滤，滤饼用 5 ～ 15 ℃的纯化水（5.0 L×3）淋洗，在 80 ～ 90 ℃、－0.08 MPa 条件下干燥 20 ～ 22 h，得白色固体 **1** 粗品（25.66 kg，92%），纯度 99.20%［HPLC 归一化法：色谱柱 Shim-pack VP-ODS C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇：0.01 mol/L 四丁基氢氧化铵溶液（15 ∶ 85）（用磷酸调至 pH 6.0）；检测波长 264 nm；柱温 25 ℃；流速 1 ml/min］。**1a** 含量 0.163 2%，相对保留时间 0.69；**2** 含量 0.125 9%，相对保留时间 1.49。

将丙酮和水（质量比 1 ∶ 2）的混合溶液（28.2 kg）加入到反应釜中，开启循环水浴，升温到 55 ℃，加入 **1** 粗品，搅拌打浆 0.5 h，然后降温到 5 ～ 15 ℃，保温搅拌 1.0 h，离心甩滤，在 80 ～ 90 ℃减压干燥 20 ～ 22 h，得白色粉末固体 **1**（23.35 kg，91%）。纯度 99.93%（HPLC 方法如上），**1a** 含量 0.002 3%；**2** 含量 0.026 3%。mp 188.2 ～ 189.1 ℃（分解）［文献[2]：188 ～ 189.5 ℃（分解）］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.90（s, 1H, COOH）, 8.72（s, 1H, 3-H）, 8.66（s, 1H, 6-H）, 2.39（s, 3H, CH_3）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 163.7, 147.4, 146.3, 145.5, 134.4, 14.1；ESI-MS（*m/z*）: 153［M－H］$^-$。

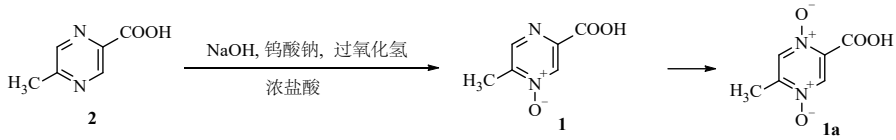


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

参考文献：

[1] 衣淑华, 衣淑珍. 降血脂药物临床合理用药研究进展[J]. 国药学研究杂志, 2012, **39**(3): 210-214.

[2] 张贵民, 肖月华, 王洪刚, 等. 阿昔莫司的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2009, **40**(10): 724-725.

[3] 陈文华, 陈绘如, 张玉秀. 阿昔莫司的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(2): 175-177.

[4] 蔡华军. 一种阿昔莫司的制备方法: 中国, 103508963A [P]. 2014-01-05.

[5] 唐良伟, 雍智全, 文薪沣, 等. 阿昔莫司的合成工艺: 中国, 105218464A [P]. 2016-01-06.

[6] 杨光瑞, 王海荣, 苗长庆, 等. 一种制备阿昔莫司的方法: 中国, 103664805A [P]. 2014-03-26.

[7] 赵志全, 提文利, 赵桂芳. 一种阿昔莫司的精制方法: 中国, 103923024A [P]. 2014-07-16.

[8] VENTURELLO C, D'ALOISIO R. Process for the preparation of 2-carboxypyrazine 4-oxides: AU, 577191B2 [P]. 1988-09-15.