吡仑帕奈合成工艺的改进

仇永富[1,2]，唐 璐[1,2]，黄 雷[1,2]，刘旭岩[1,2]，倪 峰[2]，王 冠[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院化学制药新技术中心，上海 201203；
2. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203）

摘要：本研究优化了吡仑帕奈（**1**）的合成工艺，以 2- 甲氧基吡啶（**2**）为起始原料，经溴代制得 5- 溴 -2- 甲氧基吡啶（**3**），再与 2- 溴吡啶发生 Kumada 偶联制得 6'- 甲氧基 -2,3'- 联吡啶（**4**），经盐酸水解得到［2,3'- 联吡啶］-6'(1'*H*)- 酮（**6**），再与苯硼酸酐发生 Chan-Evans-Lam 偶联反应得 1'- 苯基 -［2,3'- 联吡啶］-6'(1'*H*)- 酮（**7**），**7** 与 *N*- 溴代琥珀酰亚胺发生溴代得 5'- 溴 -1'- 苯基 -［2,3'- 联吡啶］-6'(1'*H*)- 酮（**8**），最后与 2-(1,3,2- 二氧硼己环 -2- 基）苄腈（**9**）在醋酸钯 / 三苯基膦催化下发生 Suzuki 偶联、精制得 **1**。该路线反应条件温和，操作简便，成本低，产品质量可控，总收率约 34%（以 **2** 计）。

关键词：吡仑帕奈；合成；工艺优化

中图分类号：R914 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)07-0969-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.006

Improved Synthetic Process of Perampanel

QIU Yongfu[1,2], TANG Lu[1,2], HUANG Lei[1,2], LIU Xuyan[1,2], NI Feng[2], WANG Guan[1,2]*

(*1. Novel Technology Center of Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: This study improved the synthesis process of perampanel(**1**). 5-Bromo-2-methoxypyridine(**3**) was prepared by bromination of 2-methoxypyridine(**2**), and then Kumada coupling of **3** with 2-bromopyridine was carried out to prepare 6'-methoxy-2,3'-bipyridine(**4**), followed by the hydrolysis with hydrochloric acid to obtain［2,3'-bipyridyl］-6'(1'*H*)-one(**6**), the latter underwent the Chan-Evans-Lam coupling reaction with phenylboronic anhydride to give 1'-phenyl-［2,3'-bipyridyl］-6'(1'*H*)-one(**7**), which was then brominated with NBS to give 5'-bromo-1'-phenyl-［2',3-dipyridyl］-6(1'*H*)one(**8**), finally the Suzuki coupling of **8** with 2-(1,3,2-dioxaborexan-2-yl)benzonitrile(**9**) in palladium acetate/occurred under the catalysis of triphenylphosphine to give **1** with a total yield of 34%(based on **2**).

Key Words: perampanel; synthesis; process improvement

吡仑帕奈（perampanel，**1**），化学名为 2-(6'- 氧代 -1'- 苯基 -1',6'- 二氢 -［2,3'- 二吡啶］-5'- 基）苄腈水合物（3/4），是日本卫材制药开发的第三代抗癫痫药物，2012 年被美国 FDA 批准上市，2019 年进入中国市场。本品是首个非竞争性 α- 氨基羟甲基异唑丙酸受体拮抗药，临床用于治疗 12 岁儿童及以上患者的癫痫部分性发作[1]。2021 年，**1** 被中国列入国家鼓励仿制药第二批次目录。因此，开发 **1** 的合成工艺，降低制备成本，具有积极的应用意义。

1 主要有如下合成路线。用 2- 甲氧基吡啶（**2**）为原料，经溴代制得 5- 溴 -2- 甲氧基吡啶（**3**）[2]。**3** 可在正丁基锂作用下，于 －78 ℃与 2- 苯磺酰基吡啶发生亲核取代得到 6'- 甲氧基 -2,3'- 联吡啶（**4**）[2]；或与三正丁基 2- 吡啶基锡在四（三苯膦）钯作用下偶联得 **4**[3]；或先与正丁基锂和硼酸三甲酯发生亲

收稿日期：2022-05-18

作者简介：仇永富(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：药物合成。

通信作者：王 冠(1976—)，男，博士，研究员，从事创新药物及合成工艺研究。

E-mail：crown1357@sina.com.cn

核取代得（6- 甲氧基吡啶 -3- 基）硼酸（**5**），**5** 再与 2- 溴吡啶发生 Suzuki 偶联得 **4**[4]。**4** 经盐酸水解得到［2,3'- 联吡啶］-6'(1'*H*)- 酮（**6**），**6** 与苯硼酸酐发生 Chan-Evans-Lam 偶联反应得 1'- 苯基 -［2,3'- 联吡啶］-6'(1'*H*)- 酮（**7**），**7** 经 *N*- 溴代琥珀酰亚胺（NBS）溴代得 5'- 溴 -1'- 苯基 -［2,3'- 联吡啶］-6'(1'*H*)- 酮（**8**），**8** 在醋酸钯 / 三苯膦催化下与 2-(1,3,2- 二氧硼己环 -2- 基）苄腈（**9**）发生 Suzuki 偶联制得 **1**[2]。用 2- 氯 -5- 乙酰基吡啶（**10**）经盐酸水解得 5- 乙酰基吡啶 -2(1*H*)- 酮（**11**），**11** 与苯硼酸偶联得到 5- 乙酰基 -1- 苯基吡啶 -2(1*H*)- 酮（**12**），**12** 经 NBS 溴代得 5- 乙酰基 -3- 溴 -1- 苯基吡啶 -2(1*H*)- 酮（**13**），**13** 与 2-(1,3,2- 二氧硼戊环 -2- 基）苄腈（**14**）发生偶联得到 2-(5- 乙酰基 -2- 氧代 -1- 苯基 -1,2-*d*- 二氢吡啶 -3- 基）苄腈（**15**），最后用 **15** 与 3- 甲氧基丙烯醛和乙酸铵在叔丁醇钾作用下发生环合反应得 **1**[5]。

路线在制备 **4** 时，或需要超低温的苛刻条件[2]；或用剧毒且昂贵的锡试剂[3]；或需用大量醋酸钯，导致终产品中钯超限风险高[4]，而且 **4** 盐酸水解时均需用 3 次萃取、2 次重结晶，操作繁琐，且需使用价格贵、沸点高的正丁醇为溶剂，均不适合放大生产。路线中的原料价格昂贵，其中醋酸钯用量高达 24.18 mol%，制备成本高。

本研究对路线进行改进和优化（图 1）。制备 **4** 时，改用 Kumada 偶联，室温即可进行，避免了 −78 ℃超低温条件；使用更廉价的镍催化剂，且用量控制在 1% mol，成本大幅降低。所得 **4** 无需纯化，直接进行下步水解反应，再经简单过滤、一次重结晶即可得到纯度 99.22% 的 **6**，以 **3** 计收率 61%（文献[2]：54%）。制备 **8** 时，文献用乙酸乙酯作溶剂，收率仅 72%[2]，仅用亚硫酸氢钠溶液洗涤，未进行纯化；本研究改用乙腈作为溶剂，产物用乙腈重结晶，收率提高至 92%，纯度大于 99%。改进后的工艺条件温和，能耗较低，废水量较小，产品质量稳定可控，以 **2** 计总收率为 34%（文献[3]：25%）。

实验部分

5- 溴 -2- 甲氧基吡啶（3）

室温，将 **2**（20.00 g，0.18 mol）、乙酸钠（16.80 g，0.21 mol）和乙酸乙酯（100 ml）加至 250 ml 反应瓶中，搅拌下冷却至 0 ～ 5 ℃，滴入溴素（35.20 g，0.22 mol），滴毕保温搅拌反应 10 h。向体系中滴加饱和亚硫酸氢钠溶液（40 ml），溶液逐渐由橙色变为褐色，搅拌 30 min，分液，分取有机相，水相再用乙酸乙酯（40 ml）萃取。合并有机相，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩，得油状物 **3**（28.30 g，84%），纯度 98.26%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm）；流动相 A 为甲醇，B 为 10 mmol/L 磷酸二氢钾溶液，梯度洗脱（0—15 min，A 50%；15—16 min，

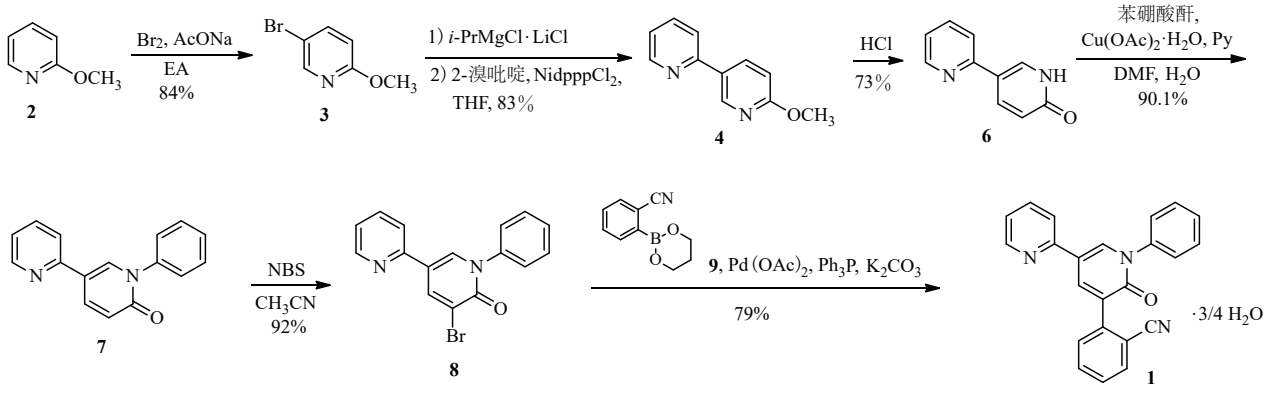


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

A 50%—65%；16—23 min，A 65%；23—24 min，A 65%—90%；24—32 min，A 90%；32—43 min，A 50%）]；柱温 30 ℃；流速 1.0 ml/min；检测波长 222 nm；进样量 5 μl；保留时间 23.5 mim]。ESI-MS（*m/z*）：188.10[M+H]$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ：8.19（d, *J*=2.5 Hz, 1H），7.62（dd, *J*=8.8、2.6 Hz, 1H），6.54 ～ 6.72（m, 1H），3.90（s, 3H）。

6'- 甲氧基 -2,3'- 联吡啶（4）

将如上所得 **3**（20.00 g，0.11 mol）和四氢呋喃（120 ml）加至 250 ml 三口瓶中，室温氮气保护下搅拌，滴加 1.3 mol/L 异丙基氯化镁（106 ml），滴毕室温搅拌过夜，所得格氏试剂待用。在另一反应瓶中加入 2- 溴吡啶（14.00 g，0.090 mol）、1,3- 双（二苯基膦丙烷）二氯化镍（1.40 g，0.60 mmol）及四氢呋喃（60 ml），室温、氮气保护下搅拌，并通过双头针将如前所得格氏试剂逐滴滴加至该体系中，滴毕逐渐升温至 50 ℃，搅拌反应 2 h。向其中滴加饱和氯化铵溶液（100 ml），用甲基叔丁醚（50 ml×3）萃取，合并有机相，经无水硫酸钠干燥后抽滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱（*流动相*：二氯甲烷：甲醇 =40 ∶ 1）分离纯化，得油状物 **4**（13.68 g，83%），纯度 95.7%（HPLC *归一化法*，条件同 **3**，保留时间 18.9 min）。ESI-MS（*m/z*）：187.00[M+H]$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.74（d, *J*=2.3 Hz, 1H），8.63 ～ 8.69（m, 1H），8.23（dd, *J*=8.7、2.5 Hz, 1H），7.72（dd, *J*=7.9、1.9 Hz, 1H），7.67（d, *J*=8.0 Hz, 1H），7.16 ～ 7.24（m, 1H），6.83（d, *J*=8.6 Hz, 1H），3.99（s, 3H）。

[2,3'- 联吡啶]-6'（1'*H*）- 酮（6）

室温，将 **4**（11.00 g，0.059 mol）和乙醇（50 ml）置反应瓶中，搅拌下逐滴加入浓盐酸（16.80 g，0.166 mol），滴毕升温至回流搅拌 4 h。冷却析晶，过滤，滤饼转移至水（100 ml）中，加入 10%氢氧化钠溶液调至 pH 8 ～ 9，加热使固体溶清，冰浴冷却析晶，过滤，滤饼烘干，得白色粉末 **6**（7.42 g，73 %），mp 154.4 ～ 154.7 ℃（文献[6]：147 ～ 150 ℃）。纯度 99.22%［HPLC *归一化法*：色谱柱 Welch Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；*流动相* A 为乙腈，B 为 10 mmol/L 磷酸二氢钾 + 10 mmol/L 磷酸氢二钾混合溶液，梯度洗脱（0—20 min，A 20 % —80 %；21—27 min，A 80 %；28—37 min，A 80%—20%）；柱温 30 ℃；流速 1.0 ml/min；检测波长 290 nm；进样量 5 μl；保留时间 17.7 mim]。ESI-MS（*m/z*）：173.00[M+H]$^+$；^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ：11.93（s, 1H），8.56（dt, *J*=4.7、1.4 Hz, 1H），8.19（dd, *J*=9.6、2.7 Hz, 1H），8.14（d, *J*=2.7 Hz, 1H），7.76 ～ 7.83（m, 2H），7.22 ～ 7.27（m, 1H），6.45（d, *J*=9.6 Hz, 1H）。

1'- 苯基 -[2,3'- 联吡啶]-6'（1'*H*）- 酮（7）

室温，将 **6**（7.00 g，0.041 mol）、苯硼酸酐（8.72 g，0.028 mol）、无水乙酸铜（0.82 g，0.0045 mol）、DMF（70 ml）、吡啶（7 ml）、水（0.70 g）依次加至 500 ml 三口瓶中，通入氧气（5 L/min），室温搅拌 4 h。滴加 12.5%氨水（350 ml），室温搅拌 2 h。过滤，滤饼转移至 500 ml 反应瓶中，加入 12.5%氨水（200 ml），室温搅拌 1 h，降温至 0 ～ 5 ℃析晶 2 h，过滤，滤饼烘干，得灰色晶体 **7**（9.20 g，90.1%），mp 156.3 ～ 160.0 ℃（文献[6]：152 ～ 154 ℃），纯度 99.93%（HPLC *归一化法*，条件同 **6**，保留时间 14.3 min）。ESI-MS（*m/z*）：249.20[M+H]$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ：8.57（d, *J*=4.8 Hz, 1H），8.36（d, *J*=2.6 Hz, 1H），8.29（dd, *J*=9.6、2.7 Hz, 1H），7.90（d, *J*=8.3 Hz, 1H），7.81（td, *J*=7.7、1.8 Hz, 1H），7.44 ～ 7.60（m, 5H），7.23 ～ 7.31（m, 1H），6.62（d, *J*=9.6 Hz, 1H）。

5'- 溴 -1'- 苯基 -[2,3'- 联吡啶]-6'（1'*H*）- 酮（8）

室温，将 **7**（9.00 g，0.036 mol）、*N*- 溴代丁二酰亚胺（7.74 g，0.043 mol）、乙酸乙酯（50 ml）依次加至反应瓶中，室温搅拌 3 h。逐滴加入饱和亚硫酸氢钠溶液（10 ml）和纯水（10 ml），分液，有机相用 2.5%氯化钠溶液（20 ml×3）洗涤，减压浓缩，剩余物用二氯甲烷（30 ml）重结晶，过滤后烘干，得淡红色晶体 **8**（10.90 g，92%），mp 174.2 ～ 175.0 ℃（文献[6]：170 ～ 172 ℃），纯度 99.70%

（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 22.5 min）。ESI-MS（*m/z*）：327.00［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.58 ～ 8.65（m, 1H）, 8.53（d, *J*=2.5 Hz, 1H）, 8.21（d, *J*=2.5 Hz, 1H）, 7.76（td, *J*=7.8、1.8 Hz, 1H）, 7.43 ～ 7.59（m, 6H）, 7.20 ～ 7.28（m, 1H）。

吡仑帕奈（1）

室温，将 **8**（10.00 g，0.031 mol）、**9**（安耐吉，纯度 99%，11.40 g，0.061 mol）、醋酸钯（0.070 g，0.31 mmol）、三苯膦（0.24 g，0.93 mmol）、碳酸钾（8.57 g，0.062 mol）、乙二醇二甲醚（140 ml）依次加至 250 ml 三口瓶中，氮气保护，搅拌下逐渐升温至 80 ℃搅拌 2 h，降温至 50 ℃，过滤，滤渣用乙酸乙酯（50 ml）淋洗，合并滤液和洗液，依次用 12.5%氨水（50 ml）、2.5%氯化钠溶液（50 ml）洗涤，减压蒸除溶剂，用 80%丙酮（400 ml）重结晶，干燥后得白色粉末 **1**（9.21 g，79%），mp 180.8 ～ 182.0 ℃（文献[6]：180 ～ 183 ℃）。纯度 99.90%（HPLC 归一化法，条件同 **6**，保留时间 32.72 min）。ESI-MS（*m/z*）：350.20［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.59（d, *J*=4.19 Hz, 1H）, 8.53（d, *J*=2.6 Hz, 1H）, 8.48（d, *J*=2.6 Hz, 1H）, 8.00（d, *J*=8.1 Hz, 1H）, 7.93（d, *J*=7.6 Hz, 1H）, 7.75 ～ 7.88（m, 2H）, 7.72（dd, *J*=7.9、1.4 Hz, 1H）, 7.53 ～ 7.63（m, 5H）, 7.46 ～ 7.53（m, 1H）, 7.30（ddd, *J*=7.5、4.8、1.0 Hz, 1H）。

参考文献：

[1] 史卫忠, 徐春敏, 韩　容. 新型口服抗癫痫药吡仑帕奈[J]. 药品评价, 2012, **9**(29): 33-37.

[2] 小役丸健一, 福永佳美, 佐竹佳一. 用于制备5-(2'-吡啶基)-2-吡啶酮衍生物的方法: 中国, 1671665A［P］. 2005-09-21.

[3] MCELHINNY C J Jr, CARROLL F I, LEWIN A H. A practical, laboratory-scale synthesis of perampanel［J］. Synthesis, 2012, **44**(1): 57-62.

[4] HIBI S, UENO K, NAGATO S, *et al*. Discovery of 2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl) benzonitrile (perampanel): a novel, noncompetitive α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropanoic acid (AMPA) receptor antagonist［J］. *J Med Chem*, 2012, **55**(23): 10584-10600.

[5] 叶天健, 郁光亮, 马苏旺. 一种吡仑帕奈的合成方法及其中间体和中间体的合成方法: 中国, 103980188A［P］. 2014-08-13.

[6] 刘晶晶, 李　阳, 顾　为, 等. 吡仑帕奈原料药有关物质研究［J］. 中国药物化学杂志, 2016, **26**(4): 318-325.