研究论文

盐酸硫必利的合成

孙 哲，许向阳*，杨相平，王 辉，张 乐
（江苏恩华药业股份有限公司，江苏徐州 221000）

摘要：2- 甲氧基苯甲酸通过氯磺化反应得到 2- 甲氧基 -5-（氯磺酰基）苯甲酸，再用亚硫酸钠和硫酸二甲酯进行还原和甲基化反应得到 2- 甲氧基 -5-（甲磺酰基）苯甲酸，在硫酸催化下和甲醇进行酯化得到 2- 甲氧基 -5-（甲磺酰基）苯甲酸甲酯，与 *N*,*N*- 二乙基乙二胺进行酰化反应制得硫必利，最后成盐酸盐得到盐酸硫必利，总收率为 46.0%。

关键词：盐酸硫必利；工艺改进；节能减排
中图分类号：TQ460.6；R914.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)10-1429-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.004

Synthesis of Tiapride Hydrochloride

SUN Zhe, XU Xiangyang*, YANG Xiangping, WANG Hui, ZHANG Le
(*Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd., Xuzhou 221000*)

ABSTRACT: Tiapride hydrochloride was synthesized from 2-methoxy benzoic acid with an overall yield of 46.0% by the reaction with chlorosulfonic acid, followed by sodium sulfite and dimethylsulfate to generate methyl 2-methoxy-5-(methanesulfonyl) benzoate, the latter was reacted with *N*,*N*-diethylenediamine, and then by salt formation with hydrochloric acid.

Key Words: tiapride hydrochloride; process improvement; energy conservation and emission reduction

盐酸硫必利（又称泰必利、泰必乐，tiapride hydrochloride，**1**），化学名为 *N*-[2-（二乙基氨基）-乙基]-5- 甲磺酰基 -2- 甲氧基苯甲酰胺盐酸盐，是一种多巴胺 D_2 受体重组蛋白拮抗药，临床用于治疗舞蹈症、抽动秽语综合征及老年性精神运动障碍，亦可用于治疗头痛、痛性痉挛、神经肌肉痛及乙醇中毒等[1—3]。

目前工业制备 **1** 的路线如图 1 所示。首先以 2- 甲氧基苯甲酸（**2**）为起始原料，先制得 2- 甲氧基 -5-（氯磺酰基）苯甲酸（**3**）。路线一[3]：用锡试剂还原 **3** 得到 5- 巯基 -2- 甲氧基苯甲酸（**4**），用硫酸二甲酯甲基化得到 2- 甲氧基 -5-（甲硫基）苯甲酸（**5**），用双氧水氧化 **5** 得到关键中间体 2- 甲氧基 -5-（甲磺酰基）苯甲酸（**6**），**6** 酯化得到 2- 甲氧基 -5-（甲磺酰基）苯甲酸甲酯（**7**），再经酰化反应得到硫必利（**9**）。路线二[4—6]：将 **3** 的还原和甲基化反应经“一锅法”操作直接制得关键中间体 **6**。路线一是较早采用的合成路线，方法较成熟，但步骤较长、总收率较低，且锡试剂用量较大，成本较高；路线二缩短了反应步骤，所用试剂均廉价易得，但甲基化收率偏低。2 条路线产生的废液量均较大。

本研究参考文献[4—8]，以 **2** 为起始原料，经氯磺化反应得到 **3**[4—5]，用亚硫酸钠和硫酸二甲酯进行还原和甲基化反应得到关键中间体 **6**[4—6]，在硫酸催化下和甲醇进行酯化反应得到 **7**[7—8]，与

收稿日期：2022-11-29
作者简介：孙 哲(1991—)，男，硕士，从事药物合成工艺的研究与开发。
通信作者：许向阳(1971—)，男，博士，研究员，从事中枢神经系统药物的研究。
E-mail：xuxiangyang@nhwa-group.com

N,*N*- 二乙基乙二胺（**8**）进行酰化反应得到 **9**[7]，最后成盐酸盐得到 **1**，并进行了工艺优化，总收率达 46.0%。

在 **3** 的合成中，文献[5]中氯磺酸使用量一般在 5 倍物质的量以上，本研究最终做到在使用 3.5 倍量时，得到相近收率的产品（71% vs. 75%[5]），氯磺酸用量减少了 30%以上，后处理产生的废水量减少约 40%。在 **3** 的干燥过程中，会释放大量氯化氢气体，对干燥设备造成腐蚀。有研究表明 **3** 的湿品不经过干燥直接用于下步反应，对后续产品质量和收率无影响，因此省略了干燥步骤。

在 **6** 的合成中，文献[6]报道反应 20 h，实际操作时发现延长反应时间可以提高产品转化率，最终确定反应时间为 36 h，产品转化率由 65%[6]提高至 80%。

在 **9** 的合成中，文献[7]报道在 110 ～ 120 ℃反应时间 2 h，收率 91%。研究表明，随着温度的升高及反应时间的延长，**9** 的脱甲基副产物［去甲基硫必利（保留时间 26.5 min）经后处理，可存留于母液中，不引入产品中］逐渐增多（110 ～ 120 ℃反应 2 h，去甲基硫必利在反应液中含量为 4.1%），优化工艺后确定反应温度为 80 ～ 90 ℃、反应时间为 5 h 时收率较高，副产物较少（去甲基硫必利在反应液中含量为 1.5%）。反应需要用到乙二醇作反应溶剂，文献[7]中乙二醇的用量一般为 3 倍体积以上，优化后在保证生产质量的前提下，乙二醇用量可减少至 1 倍体积。在后处理时，文献[7]中水的用量一般为 10 倍体积，优化后减少至 2 倍体积，废液量减少了约 80%。

最后 API 成盐，考察了几种溶剂在常温下对硫必利碱基的溶解度，结果如下：二氯甲烷 3 倍体积、四氢呋喃 6 倍体积、丙酮 10 倍体积、乙酸乙酯 23 倍体积、乙醇 25 倍体积。考虑到本步骤最后溶液中会残留较多的氯化氢，导致溶剂难以回收使用，因此选用成本最低的二氯甲烷。二氯甲烷是 II 类溶剂，后续检测了产品中二氯甲烷的残留量，结果显示未检出；也考察了丙酮作溶剂时的残留量，并进行了公斤级的制备，效果和二氯甲烷类似，但成本略高，可作为备选方案。

实验部分

2- 甲氧基 -5-（氯磺酰基）苯甲酸（3）

将氯磺酸（134 kg，1 152 mol）加至 200 L 搪瓷反应罐中，降至 0 ～ 15 ℃，分批加入 **2**（山东程旭化工有限公司，99%，50 kg，329 mol）。升至 65 ～

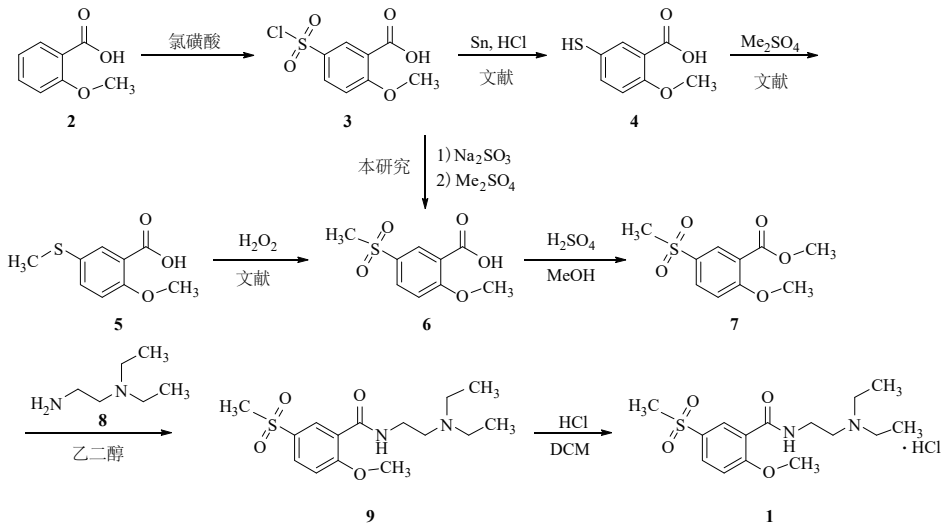


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1**

75 ℃反应 2 h。降至 30 ℃，将反应液分批抽入 1 000 L 搪瓷反应罐中（事先加入碎冰 400 kg），并于 0 ～ 10 ℃搅拌 30 min，甩滤，滤饼用水（50 kg×2）淋洗，得类白色固体 **3**（湿品，73.6 kg，含水量 20.5%；折合干品 58.5 kg，71.0%），取少量烘干，mp 136 ～ 138 ℃（文献[5]：收率 75%，mp 135 ～ 140 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.88（s, 1H, Ph），7.68 ～ 7.71（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），7.06 ～ 7.08（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），3.82（s, 1H, CH_3）；ESI-MS（*m*/*z*）: 251.01[M+H]$^+$。

2- 甲氧基 -5-（甲磺酰基）苯甲酸（6）

将水（585 kg）加至 1 000 L 搪瓷反应罐中，加入亚硫酸钠（47.5 kg，349 mol）和碳酸氢钠（108 kg，1 286 mol），升至 60 ～ 70 ℃，分批加入 **3**（湿品，73.6 kg，含水量 20.5%；折合干品 58.5 kg，233 mol），于 60 ～ 70 ℃反应 2 h。降至 20 ～ 40 ℃，加入硫酸二甲酯（88.5 kg，702 mol），升至 90 ～ 100 ℃反应 36 h，降至 20 ～ 30 ℃，用盐酸调至 pH 1 ～ 2，搅拌 30 min，甩滤，滤饼用水（50 kg×2）淋洗，于 55 ～ 65 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **6**（43.1 kg，80.2%），mp 190 ～ 191 ℃（文献[6]：收率 65%，mp 190 ～ 192 ℃）。纯度 >96.0%［HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；流动相 A 为 5 mmol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 2.6）和甲醇（体积比 95 ∶ 5），B 为水和甲醇（体积比 20 ∶ 80），梯度洗脱（0 － 10 min，A 100%；10 － 25 min，A 100% － 75%；25 － 40 min，A 75%；40 － 60 min，A 75% － 20%；60 － 65 min，A 20%；65 － 66 min，A 20% － 100%；66 － 80 min，A 100%）；检测波长 240 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。保留时间 25.2 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.17（s, 1H, COOH），8.13（s, 1H, Ph），8.03 ～ 8.06（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），7.37 ～ 7.39（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），3.91（s, 1H, CH_3），3.22（s, 1H, CH_3）；ESI-MS（*m*/*z*）: 231.08[M+H]$^+$。

2- 甲氧基 -5-（甲磺酰基）苯甲酸甲酯（7）

将甲醇（136 kg）和 **6**（43.1 kg）加至 500 L 搪瓷反应罐中，控温于 30 ℃以内，加入硫酸（4.3 kg），升至 60 ～ 70 ℃反应 4 h。降至 0 ～ 10 ℃，加入水（108 kg），于 0 ～ 10 ℃搅拌 30 min，甩滤，滤饼用水（43 kg×2）淋洗，于 55 ～ 65 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **7**（42.5 kg，92.9%）（文献[7]：93%），mp 113 ～ 114 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.16（s, 1H, Ph），8.07 ～ 8.10（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），7.41 ～ 7.43（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），3.94（s, 1H, CH_3），3.84（s, 1H, CH_3），3.22（s, 1H, CH_3）；ESI-MS（*m*/*z*）: 245.12[M+H]$^+$。纯度 >99.0%［HPLC 归一化法：条件同化合物 **6**，梯度洗脱（0 － 5 min，A 100%；5 － 20 min，A 100% － 70%；20 － 35 min，A 70% － 35%；35 － 50 min，A 35%；50 － 51 min，A 35% － 100%；51 － 65 min，A 100%）。保留时间 30.3 min］。

硫必利（9）

将乙二醇（48 kg）、**8**（22.5 kg，194 mol）和 **7**（42.5 kg，174 mol）加至 200 L 搪瓷反应罐中，升至 80 ～ 90 ℃反应 5 h。加入饮用水（85 kg），于 0 ～ 10 ℃搅拌 30 min，甩滤，滤饼用水（43 kg×2）淋洗，于 55 ～ 65 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **9**（52.3 kg，收率 91.5%），mp 123 ～ 125 ℃（文献：收率 91%[7]，mp 123 ～ 125 ℃[9]）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.40（s, 1H, NH），8.29（s, 1H, Ph），8.00 ～ 8.03（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），7.40 ～ 7.42（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），4.01（s, 1H, CH_3），3.33 ～ 3.38（m, 2H, CH_2），3.20（s, 1H, CH_3），2.49 ～ 2.57（m, 6H, CH_2），0.97 ～ 1.01（t, 6H, CH_3）；ESI-MS（*m*/*z*）: 329.20[M+H]$^+$。纯度 >99.0%［HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3 μm）；流动相 A 为 0.05 mol/L 高氯酸钠溶液（含 0.1% 三乙胺，用磷酸调至 pH 3.4）和甲醇（体积比 90 ∶ 10），B 为 0.05 mol/L 高氯酸钠溶液（含 0.1% 三乙胺，用磷酸调至 pH 3.4）和甲醇（体积比 20 ∶ 80），梯度洗脱（0 － 20 min，A 100%；20 － 25 min，A 100% － 90%；25 － 35 min，A 90% － 50%；35 － 45 min，A 50% － 20%；45 － 46 min，A 20% － 100%；46 － 60 min，A 100%）；检测波

长 240 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 45 ℃；进样量 10 μL。保留时间 23.0 min］。

盐酸硫必利（1）

将 **9**（52.3 kg）和二氯甲烷（283 kg）加至 500 L 搪瓷反应罐中，于 10 ～ 20 ℃加入氯化氢的异丙醇溶液并调至 pH 1 ～ 2，搅拌 30 min，甩滤，滤饼用二氯甲烷（27 kg）淋洗，于 55 ～ 65 ℃鼓风干燥，得白色固体 **1**（55.2 kg，95.0%），mp 199 ～ 200 ℃（文献[5]：198 ～ 200 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.70（s, 1H, NHCl），8.78（s, 1H, NH），8.25（s, 1H, Ph），8.01 ～ 8.05（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），7.39 ～ 7.42（d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ph），4.00（s, 1H, CH_3），3.67 ～ 3.72（m, 2H, CH_2），3.14 ～ 3.36（m, 9H, CH_2, CH_3），1.23 ～ 1.27（t, 6H, CH_3）；ESI-MS（*m*/*z*）：329.20［M+H］$^+$。纯度 >99.5%（HPLC 条件同化合物 **9**，保留时间 23.0 min）。

参考文献：

［1］ ROPERT R, CAILLARD F, PETITJEAN F. Neurotropic anisamides（author's transl）［J］. *Sem Hop*, 1979, **55**(39/40): 1858-1865.

［2］ 姜　涛, 王希明. 泰必利的药理与临床应用［J］. 中国医刊, 1991, **5**(6): 50-51.

［3］ 刘贻孙, 江明华. 泰必乐的合成、药理和临床应用［J］. 新药与临床, 1983, **2**(1): 7-9.

［4］ BROWN R W. A convenient method for the preparation of（alkysulfonyl）benzoic acids［J］. *J Org Chem*, 1991, **56**(16): 4974-4976.

［5］ 段永熙, 吴达俊, 赵锡炎. 泰必利中间体——2-甲氧基-5-甲磺酰基苯甲酸的新合成法［J］. 华东化工学院学报, 1987, **13**(3): 300-303.

［6］ 李绍华. 泰必利合成工艺研究［J］. 天津药学, 1993, **5**(3): 3-5.

［7］ 术德刚, 吴凯云. 泰必利合成工艺改进［J］. 山东医药工业, 2003, **22**(1): 6-7.

［8］ XU X, FENG H, HUANG L, *et al*. Direct amidation of carboxylic acids through an active α-acyl enol ester intermediate［J］. *J Org Chem*, 2018, **83**(15): 7962-7969.

［9］ ROGERS R, DALY D, SWATLOSKI R, *et al*. Multi-functional ionic liquid compositions for overcoming polymorphism and imparting improved properties for active pharmaceutical, biological, nutritional, and energetic ingredients: US, 20070093462A1［P］. 2007-04-26.