

· 制药技术 ·

盐酸普拉克索的合成工艺改进

黄 斌*, 李 景, 何作瑜, 谢银彩, 王诗红
(遵义医学院 第五附属(珠海)医院, 广东 珠海 519100)

摘要: 以(*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑(**3**)为原料,经缩合、还原反应制得普拉克索(**2**); **2**与盐酸成盐后制得盐酸普拉克索一水合物(**1**),其结构经¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和 MS(ESI)确证。研究了溶剂、反应温度、投料比 $\gamma[n(\mathbf{3}) : n(\text{正丙醛})]$ 、析晶终止温度和精制降温速度对 **1** 收率的影响。结果表明:在最佳反应条件(无水甲醇为溶剂, $\gamma = 1.0 : 1.8$, 于 $-15 \sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应,析晶终止温度为 $-5 \sim -10\text{ }^{\circ}\text{C}$)下,最高收率可达 61.5%。

关键词: (*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑; 盐酸普拉克索; 抗帕金森氏病药; 药物合成; 工艺改进
中图分类号: O626.25; R914.5 **文献标志码:** A **DOI:** 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2017.03.16174

Process Improvement on the Synthesis of Pramipexole Hydrochloride

HUANG Bin^{1*}, LI Jing, HE Zuo-yu, XIE Yin-cai, WANG Shi-hong
(The Fifth Affiliated(Zhuhai) Hospital, Zunyi Medical College, Zhuhai 519100, China)

Abstract: Pramipexole(**2**) was prepared from (*S*)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazole(**3**) by condensation and reduction reaction. Pramipexole hydrochloride (**1**) was synthesized from **2** via salification and drecrystallization. The structure was confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS (ESI). The effect of reaction solvent, reaction temperature, the raw ratio $\gamma[n(\mathbf{3}) : n(n\text{-propionaldehyde})]$ and terminational temperature of crystallization and cooling speed of refining on the yield of **1** were invistigated. The yield was up to 61.5% under the optimized conditons(anhydrous methanol as reaction solvent, $\gamma = 1.0 : 1.8$, reaction at $-15 \sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$, terminational temperature of crystallization was $-5 \sim -10\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Keywords: (*S*)-2,6-diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol; pramipexole hydrochloride; anti-Par-kinson's disease drug; drug synthesis; process improvement

帕金森病(PD)又称震颤麻痹、巴金森氏症或柏金逊症,主要由于黑质致密区多巴胺能神经元变性导致黑质-纹状体通路多巴胺神经递质明显减少而发病,是老年人中第三位最常见的神经变性疾病。帕金森病的治疗采取综合疗法,包括药物治疗、手术治疗、康复治疗、心理治疗等,其中药物治疗是首选且主要的治疗手段^[1]。

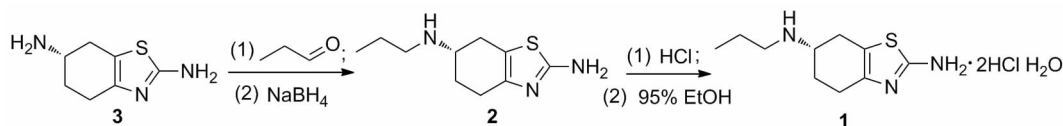
盐酸普拉克索由德国 Boehringer Ingelheim 公

司开发,于 1997 年 5 月 10 日经 FDA 批准上市。其作用靶点是多巴胺系统的 D₂ 和 D₃ 受体亚型,同时具备非麦角类抗帕金森药物的共同特点,副作用比较少,对多巴胺神经有较好的保护作用,是治疗早期的最佳选择,也可用于晚期的联合用药。普拉克索(**2**)联合左旋多巴胺用药对疗效减退、开关现象、异动症的治疗优于卡比多巴联合左旋多巴。

收稿日期: 2016-07-08; 修订日期: 2016-12-28

基金项目: 贵州省科学技术基金资助项目(黔科合 LH 字[2014]7560 号)

作者简介: 黄斌(1987-),女,汉族,湖南娄底人,硕士,主要从事临床药学研究。E-mail: abing312@163.com



Scheme 1

文献报道的合成 **2** 的方法较多,但大都存在一定的弊端。文献^[2-4]以 4-氨基环己醇为原料,用邻苯二甲酸酐或乙酸酐保护氨基,经重铬酸钾氧化生成相应的酮。溴代后经与硫脲环合、肼解、拆分、脱水、还原及成盐等步骤制备盐酸普拉克索一水合物(**1**)。该路线中所采用的氧化试剂为 Jones 试剂($\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4\text{-丙酮}$),环境污染严重且后处理需中和大量的酸。文献^[5]采用(*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与溴丙烷缩合制得。该路线所需要的反应时间 3 d,而且在反应的处理过程中需要通过硅胶柱层析进行提纯,收率仅为 28%,不适合工业化生产。文献^[6]采用(*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与丙酸酐缩合,再经硼烷还原制得。反应中使用到了硼烷的四氢呋喃溶液,该溶液制造方法复杂。由于硼烷为无色剧毒,易燃、易爆、易水解,稳定性差、安全性低,不易储存和运输,不适合工业生产。文献^[7]对上述方法做出了改进,采用硼氢化钠和三氟化硼乙醚溶液现场制备硼烷,但是三氟化硼乙醚溶液遇水分解,释放刺激气味气体,且乙醚高度易燃,极易在生产过程中发生危险。文献^[8-9]采用(*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑与正丙醛在低温下缩合,再经硼氢化钠还原得到目标化合物。该路线采用性质相对稳定,易得,容易储存和运输的硼氢化钠作为还原剂,反应条件温和,但反应产物随温度变化比较难控制,后处理繁琐,收率较低。

本文以(*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑(**3**)为原料,经缩合、还原反应制得 **2**; **2** 与盐酸成盐后制得 **1** (Scheme 1),其结构经¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和 MS (ESI) 确证。研究了溶剂、反应温度、投料比 $\gamma[n(\mathbf{3}):n(\text{正丙醛})]$ 、析晶终止温度和精制降温速度对 **1** 收率的影响。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Avance 500 型超导核磁共振仪($\text{DMSO-}d_6$ 为溶剂, TMS 为内标); ZSD-2 型自动水分测定仪; Agilent 1200 型高效液相色谱仪。

所用试剂均为分析纯或化学纯。

1.2 合成

(1) **2** 的合成与精制

搅拌下在反应瓶中加入 **3** 25.39 g (0.15 mol) 和甲醇 260 mL, 于 $-15 \sim -20\text{ }^\circ\text{C}$ 滴加正丙醛 15.68 g (0.27 mol), 加毕, 反应 1.5 h; 滴加含硼氢化钠 3.98 g (0.105 mol) 的甲醇 (70 mL) 溶液, 滴毕, 升至室温反应至终点 (TLC 检测, 展开剂: $\text{A} = \text{二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇/氨水} = 4/2/1/2$ 滴, $V/V/V/V$)。降温至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 滴加浓盐酸 35 mL 调至 $\text{pH} \approx 3$, 减压蒸除甲醇, 向残留物中加水 60 mL, 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 滴加 25% 氢氧化钠溶液 25 mL 调至 $\text{pH} 7$, 保持 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌析晶 2.5 h 得 **2** 粗品。搅拌下在三口瓶中加入粗品, 无水乙醇 120 mL 和水 25 mL, 加热至回流, 待溶解后停止加热, 降温至 $40\text{ }^\circ\text{C}$ (1 h 内), 再降温至 $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 搅拌 1 h, 过滤, 滤饼经无水乙醇 100 mL 和水 38 mL 第二次重结晶, 重复该过程一次得 **2** 23.8 g, 收率 75.3%, 纯度 99.9% (HPLC 面积归一化法)。

(2) **1** 的合成与精制

在三口瓶中加入 **2** 36.0 g 和丙酮 160 mL, 搅拌下于 $10\text{ }^\circ\text{C}$ 滴加浓盐酸 11 mL 调至 $\text{pH} 2$, 反应 1 h。过滤, 滤饼用丙酮洗涤得盐酸普拉克索粗品。该粗品用 95% 乙醇 270 mL 加热溶解, 加入活性炭 18 g 脱色 30 min, 过滤。滤液于室温搅拌析晶 1 h, 降温至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 搅拌 2 h, 过滤, 滤饼用乙醇洗涤, 于 $50 \sim 60\text{ }^\circ\text{C}$ 鼓风干燥 4 h 得 **1** 29.5 g, 收率 82%, 纯度 99.99% (HPLC 面积归一化法), $\text{m. p. } 296 \sim 299\text{ }^\circ\text{C}$; ¹H NMR δ : 0.94 (t, $J = 3.0\text{ Hz}$, 3H), 1.68 ~ 1.73 (m, 2H), 1.94 ~ 1.98 (m, 1H), 2.24 ~ 2.28 (m, 1H), 2.53 ~ 2.56 (m, 1H), 2.64 ~ 2.68 (m, 1H), 2.74 ~ 2.80 (m, 1H), 2.84 ~ 2.93 (m, 2H), 3.00 ~ 3.04 (dd, $J = 16.0\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 1H), 3.47 (br s, 1H), 9.40 ~ 9.50 (m, 4H); ¹³C NMR δ : 11.59, 19.52, 21.33, 23.87, 25.24, 46.37, 52.64, 111.29, 133.68, 169.22; IR ν : 3 025.7, 2 923.6, 2 849.5, 1 870.3, 1 801.8, 1 601.1, 1 583.1,

1 181.5, 1 154.6, 1 069.1, 1 028.4, 906.6, 697.2 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 212.124 8 {[M + H]⁺}。

2 结果与讨论

2.1 工艺条件优化

研究了溶剂、反应温度、投料比 $\gamma[n(\mathbf{3}):n(\text{正丙醛})]$ 、析晶终止温度和精制降温速度对 **1** 收率的影响。

(1) 溶剂

文献^[8-9]用 DMF 为溶剂,其沸点高且后处理繁琐,需对产物进行柱层析纯化。故本文研究了溶剂对 **1** 收率的影响,结果见表 1。由表 1 可见,溶剂为氯仿和四氢呋喃时,得到的普拉克索粗品纯度较低,且颜色较深,不易纯化。溶剂为无水甲醇时,收率较高,简单处理就可得到颜色纯度较好的普拉克索粗品。所以最佳溶剂为无水甲醇。

表 1 反应溶剂对 1 收率的影响^a

Table 1 The effect of reaction solvent on yield of 1				
溶剂	无水乙醇	氯仿	无水甲醇	四氢呋喃
收率 ^b /%	85.5	87.2	93.3	88.7

^a反应时间 2 h; ^bHPLC 测得收率。

(2) 反应温度

文献^[8-9]方法于 -5 ℃ 进行反应,但在该温度下反应杂质多,后处理繁琐。故本文研究了反应温度对 **1** 收率的影响,结果见表 2。由表 2 可见,于 -15 ~ -20 ℃ 反应温和稳定,能得到纯度较高的产品;于 -5 ~ -10 ℃ 反应不易稳定控制,产品纯度较低;于 -25 ~ -30 ℃ 反应速率较慢,需长时间的升温,造成时间和能源的浪费,所以最佳反应温度为 -15 ~ -20 ℃。

表 2 反应温度对 1 收率的影响^a

Table 2 The effect of reaction temperature on yield of 1		
反应温度/℃	收率/%	粗品纯度/%
-5 ~ -10	79.2	86.83
-15 ~ -20	92.8	94.58
-25 ~ -30	89.6	92.24

^a反应时间 2 h。

(3) γ

文献^[7-8]报导 $\gamma=1.0:2.0$ 和 $1.0:1.2$ 。本文研究了 γ 对 **1** 收率的影响,结果见表 3。由表 3 可见, $\gamma=1.0:1.8$ 时,生成的杂质及原料残留均可控制,通过精制步骤得到质量稳定的产品; $\gamma=1.0:1.2$ 时,起始原料 **3** 剩余较多; $\gamma=1.0:2.0$ 时,生成的杂质较多且不易去除。所以本工艺最佳 $\gamma=1.0:1.8$ 。

表 3 γ 对 1 收率的影响^a
Table 3 The effect of γ on yield of 1

γ	收率/%	粗品纯度/%
1.0 : 1.2	76.8	89.66
1.0 : 1.8	91.2	93.95
1.0 : 2.0	87.2	93.68

^a反应时间 2 h。

(4) 析晶终止温度

研究了析晶终止温度对 **1** 收率的影响,结果见表 4。由表 4 可见,析晶终止温度为 -5 ~ -10 ℃ 时收率高于温度为 5 ~ 0 ℃ 时的收率,且产品纯度无明显差异;析晶终止温度为 -15 ~ -20 ℃ 时,收率无明显提高,并且因为温度过低导致除杂的效果略有降低。故最佳析晶终止温度为 -5 ~ -10 ℃。

表 4 析晶终止温度对 1 收率的影响^a
Table 4 The effect of terminational temperature of crystallization on yield of 1

析晶终止温度/℃	收率/%	纯度/%
5 ~ 0	63.3	99.86
-5 ~ -10	90.0	99.82
-15 ~ -20	93.1	99.73

^a养晶时间 1 h。

(5) 精制降温速度

普拉克索盐酸盐分为普拉克索二盐酸盐和 **1** 两种晶型,本工艺的目标产物为 **1**。研究了精制降温速度对 **1** 收率的影响,结果见表 5。由表 5 可见,采用冰浴迅速降温所得产品中水分为 2.8,通过对含量的测定,结果表明含量已超过质量标准的限定,证明部分产品中不含有结晶水。采用自然缓慢降温得到的产品水分及含量均属合格,所以本工艺拟在降温过程中采用自然缓慢降温。

表 5 精制降温速度对 1 收率的影响^a

Table 5 The effect of cooling speed of refining on yield of 1

降温过程	水分	纯度/%	含量/%
冰浴迅速降温	2.8	99.95	103
自然缓慢降温	5.6	99.97	99.97

^a 养晶时间 2 h, 析晶终止温度 0 ~ -5 °C, 干燥温度 40 ± 2 °C。

综上所述,合成 1 的最佳反应条件为:无水甲醇为溶剂, $\gamma = 1.0 : 1.8$,于 -15 ~ -20 °C 反应,析晶终止温度为 -5 ~ -10 °C,采用自然缓慢降温进行精制。

3 结论

以(*S*)-2,6-二氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑为原料,合成了盐酸普拉克索一水合物(1)并对反应条件进行了优化。该工艺路线后处理操作简单,具有良好的工业应用前景。

参考文献

- [1] 杨任民. 帕金森病的药物治疗[J]. 医药转轮, 2011, **32**(10): 595 - 599.
- [2] Jorge M J, Guisasaola S. Method for the resolution of 2-amino-6-propylamino-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzothiazole and intermediate compounds, particularly di-p-

toluoyltartaric acid salts; WO 2006120268[P]. 2006.

- [3] 金华,李建其. 盐酸普拉克索的合成研究[J]. 中国药物化学杂志, 2011, **21**(6): 430 - 432.
- [4] 汪文婷,宁剑波,王凌云,等. 盐酸普拉克索的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(7): 524 - 426.
- [5] Gerhart G. Tetrahydro-benzthiazoles, the preparation thereof and their use as intermediate products or as pharmaceuticals; US 4886812[P]. 1989.
- [6] Schneider C S. Dopamine autoreceptor agonists: Resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobenzothiazole and an aminothiazole analogue of apomorphine [J]. J Med Chem, 1987, **30** (3): 494 - 498.
- [7] 姜能桥,尹先清. 盐酸普拉克索的制备方法; CN 1834092[P]. 2006.
- [8] Guang X X. Novel process for preparing pramipexole and its optical isomeric mixture by reduction with sodium triacetoxyborohydride; US 20060148866[P]. 2006.
- [9] Mistry D N, Soni K S. Improved process for the preparation of biologically active tetrahydrobenzthiazole derivative; WO 2006003677[P]. 2006.
- [10] 凌青,李欣,沈竞康. 仲胺的合成方法新进展[J]. 合成化学, 2007, **15**(3): 247 - 253.
- [11] 张燕燕,刘万定,吴杰颖. 一种新型己基咪唑(还原)席夫碱的合成[J]. 合成化学, 2012, **20**(3): 337 - 339.

《合成化学》约稿函

尊敬的各位专家学者:

为了进一步提升《合成化学》的学术质量和影响力,特向各位专家学者约稿。编辑部将采取以下鼓励性措施:

- 1、对于学术质量较高的研究论文进行网络优先出版,并全额免除版面费。
- 2、对于排队出版的快递论文、研究简报、制药技术及综合评述类文章,版面费统一降低为:1000 元/篇(即超出 4 页的部分不再收取费用)。

3、以上措施适用于 2016 年 6 月 1 日起所投稿件,未尽事宜,可来电来函咨询。

投稿网址: <http://hchxcioc.com>, Tel. 028-85255007, E-mail: hchx@cioc.ac.cn