

氯氮平有关物质的合成

于立国, 孙光祥, 张云然, 朱怡君, 王 兵
(上海医药集团常州制药厂有限公司, 江苏常州 213018)

摘要: 为控制氯氮平的质量, 本研究基于其合成工艺, 合成了 6 个有关物质, 分别为 8-氯-5,10-二氢-11H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草-11-酮(有关物质 A)、11,11'-(1,4-哌嗪二基)双(8-氯-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草)(有关物质 B)、8-氯-11-(1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草(有关物质 C)、2-(2-氨基-4-氯苯基)氨基苯基-1-(4-甲基哌嗪基)-甲酮(有关物质 D)、8-氯-11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草·氮氧化物(有关物质 E)和 11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草(有关物质 F)。其中, 该有关物质 F 的合成方法尚未见文献报道。上述有关物质的结构均经 ESI-HRMS 和 ^1H NMR 确证。

关键词: 氯氮平; 抗精神病药; 有关物质; 合成

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)11-1383-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.11.007

Synthesis of the Related Substances of Clozapine

YU Ligu, SUN Guangxiang, ZHANG Yunran, ZHU Yijun, WANG Bing
(Changzhou Pharmaceutical Factory Co., Ltd., Shanghai Pharma., Changzhou 213018)

ABSTRACT: In order to control the quality of clozapine, six related substances, namely 8-chloro-5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e]-[1,4]diazepin-11-one (related substance A), 11,11'-(piperazin-1,4-diyl) bis(8-chloro-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepine) (related substance B), 8-chloro-11-(piperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]diazepine (related substance C), [2-[(2-amino-4-chlorophenyl)amino]phenyl] (4-methylpiperazin-1-yl) methanone (related substance D), 8-chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]diazepine-1-oxide (related substance E) and 11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]diazepine (related substance F), were synthesized based on the synthetic process of clozapine. Among them, the synthetic method of related substance F has not been found in literature. The structures of the above related substances were confirmed by ESI-HRMS and ^1H NMR.

Key Words: clozapine; antipsychotic drug; related substance; synthesis

氯氮平(clozapine, **1**), 化学名为 8-氯-11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草, 是由瑞士山德士公司(诺华公司前身)研发的抗精神病药物。其与氟哌啶醇等典型抗精神病药相比, 锥体外系不良反应更小, 对难治性精神分裂症和有暴

力行为的精神分裂症患者有效^[1]。

文献报道 **1** 的合成工艺^[1-5] 如图 1 所示。以邻氨基苯甲酸(**2**)和 2,5-二氯硝基苯(**3**)为原料, 经偶联、硝基还原、脱水环合得到关键中间体 8-氯-5,10-二氢-11H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草-11-酮, 再和 *N*-甲基哌嗪缩合得到 **1**。

尽管 **1** 上市多年, 但仅有少量有关物质检测的研究报道^[6-7], 且关于其有关物质的合成报道较少^[8-9]。本研究中 **1** 的有关物质主要包括合成过程中的中间体、反应副产物和降解物。8-氯-5,10-二

收稿日期: 2020-06-29

基金项目: 江苏省重点产业技术研发合作项目(BZ2018035)

作者简介: 于立国(1956—), 男, 高级工程师, 从事医药工业经营管理工作。

Tel: 0519-88811243

E-mail: yuliguocpf@163.com

氢-11H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草-11-酮为合成**1**的关键物料, 定义为有关物质A; 合成**1**的关键试剂N-甲基哌嗪中含有哌嗪, 会生成11,11'-(1,4-哌嗪二基)双(8-氯-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草)即氯氮平二聚物, 和8-氯-11-(1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草即脱甲基氯氮平, 分别定义为有关物质B和C; **1**在酸性条件下亚胺水解开环得到2-(2-氨基-4-氯苯基)氨基苯基-1-(4-甲基哌嗪基)甲酮, 定义为有关物质D; 在高温条件下, **1**中氮原子容易被氧化, 生成8-氯-11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草·氮氧化物, 定义为有关物质E; 2-(4-氯-2-硝基苯基)氨基苯甲酸(**4**)在还原时, 其中的Cl有可能被还原为H, 该副产物一直传递至成品**1**中, 生成11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草, 定义为有关物质F。

本研究合成了**1**的有关物质A~F, 有关物质A的合成参照文献^[1], 有关物质B~F的合成路线见图2。其中, 有关物质B和C的合成参照文献^[8], 有关物质D直接以2-[(2-氨基-4-氯苯基)-氨基]苯甲酸(**5**)为起始物料一步酰胺缩合得到, 相对于专利中以**4**为起始物料, 节省一步还原操作^[9]; 采用过氧化氢代替间氯过氧苯甲酸进行氧化^[8], 直接过滤得到有关物质E, 革除了后处理分液和柱色谱除去间氯苯甲酸等操作; 基于芳卤加氢还原易脱卤思路^[10], 革除原冗长路线^[11], 一步法

制得有关物质F, 收率79%, 该有关物质F的合成方法尚未见文献报道。这6个有关物质的合成可为**1**的一致性评价质量研究提供对照品。

实验部分

8-氯-5,10-二氢-11H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草-11-酮(有关物质A)

参照文献^[1]制得有关物质A, 纯度99.86% [HPLC峰面积归一化法: 色谱柱 Agilent ZORBAX Bonus RP(RRHD)柱(2.1 mm×150 mm, 1.8 μm); 流动相 A为磷酸盐缓冲溶液(取无水磷酸二氢钾2.0 g, 加1 000 ml水溶解, 用磷酸调至pH 2.35~2.45): 甲醇(75:25), B为磷酸盐缓冲溶液: 甲醇(10:90), 梯度洗脱(0—2 min: A 100%, 2—13 min: A 100%—0); 柱温35℃; 流速0.35 ml/min; 检测波长257 nm; 保留时间13.4 min, 有关物质A 10.6 min]。mp 233~235℃(文献^[5]: 232~234℃); ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.93(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.74(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.37(d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.06(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.02(m, 2H), 6.93(t, *J*=7.4 Hz, 1H); ESI-MS(*m/z*): 267.029 6[M+Na]⁺。

11,11'-(1,4-哌嗪二基)双(8-氯-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草)(有关物质B)和8-氯-11-(1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂草(有关物质C)

在500 ml反应瓶中加入哌嗪(15.84 g, 0.18 mol)

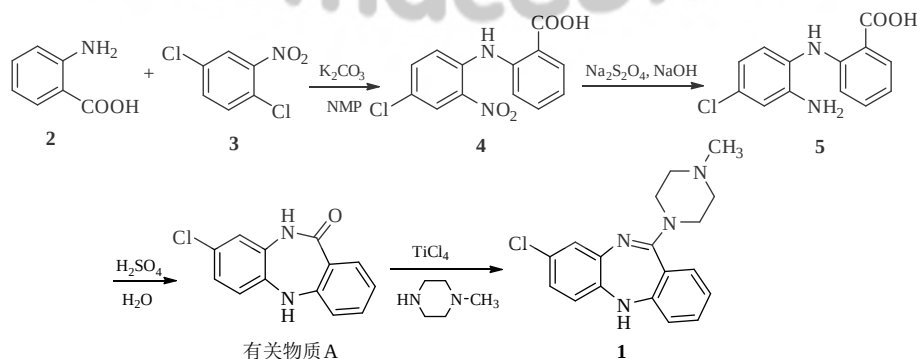


图1 **1**的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

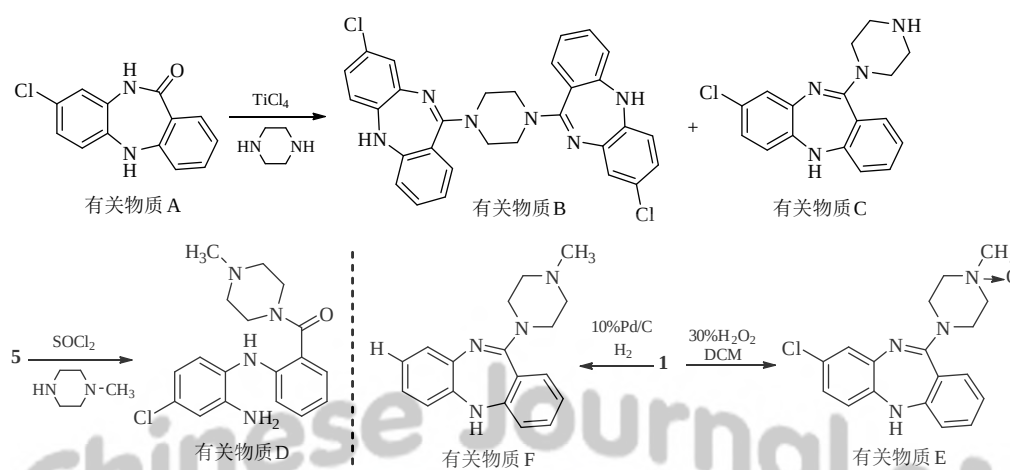


图2 有关物质B~F的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of the Related Substances B-F

和二噁烷 (90 ml), 搅拌部分溶解。室温滴加四氯化钛 (TiCl_4 , 4.5 ml, 0.18 mol), 加毕升温至 50 ~ 55 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 5 ~ 10 min 后加入有关物质 A (9 g, 0.037 mol) 和二噁烷 (150 ml), 升温至回流反应 10 h。反应液于 65 $^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩, 剩余物经柱色谱 [洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 (500 : 1) 洗脱有关物质 A, 二氯甲烷: 甲醇 (400 : 1) 洗脱有关物质 B, 二氯甲烷: 甲醇 (50 : 1) 洗脱有关物质 C] 纯化得到淡黄色粉末有关物质 B (3 g, 30%), 纯度 97.87% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 9.8 min)。mp 330 ~ 333 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[12]: 333 ~ 335 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.35 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 3.43 (br s, 8H); ESI-HRMS (m/z): 539.150 6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 561.133 6 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

同时得到淡黄色固体有关物质 C (1 g, 9%), 纯度 99.81% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 2.8 min)。mp 110 ~ 120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.38 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.84 (dd, $J=8.6$ 、2.2 Hz, 1H),

4.39 (br s, 1H), 3.35 (br s, 4H), 2.91 (br s, 4H); ESI-HRMS (m/z): 313.121 3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

2-(2-氨基-4-氯苯基)氨基苯基-1-(4-甲基哌嗪基)甲酮 (有关物质 D)

在 150 ml 反应瓶中依次加入 5 (常州制药厂有限公司, 99.80%, 10 g, 0.038 mol) 和二氯甲烷 (40 ml), 降温至 0 ~ 5 $^{\circ}\text{C}$, 滴加二氯亚砷 (6.8 g, 0.057 mol), 加毕室温搅拌过夜。反应液于 45 $^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩至干, 加二氯甲烷 (20 ml) 溶解, 同时加入 *N*-甲基哌嗪 (8 g, 0.08 mol), 加热至回流反应 6 h, 用 TLC 监测 [展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 (20 : 1)] 直至反应完全。降至室温, 加入二氯甲烷 (30 ml) 和水 (20 ml), 分液, 水相用二氯甲烷 (30 ml) 萃取, 有机相合并后, 于 35 $^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩。剩余物经柱色谱 [洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇 (100 : 1)] 纯化得到类白色固体有关物质 D (5.2 g, 40%), 纯度 99.76% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 4.5 min)。mp 120 ~ 126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.17 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=2.0$ 、8.3 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 3.47 (br s, 4H), 2.29 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H); ESI-HRMS (m/z): 345.147 9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 367.126 9 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 。

8-氯-11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草·氮氧化物(有关物质 E)

在 500 ml 反应瓶中依次加入 **1** (常州制药厂有限公司, 99.93%, 10 g, 0.03 mol) 和二氯甲烷 (200 ml), 搅拌溶清。降温至 0 °C, 缓慢滴加 30% 过氧化氢溶液 (70 ml, 79.1 g, 0.7 mol), 室温搅拌 24 h, 用 TLC 监测 [展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 (5: 1)] 直至反应完全。抽滤, 滤饼用乙醇 (50 ml) 重结晶得到白色固体有关物质 E (9 g, 87%), 纯度 99.46% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 5.2 min)。mp 155 ~ 160 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.93 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.89 (dd, *J*=1.8, 8.4 Hz, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (br s, 2H); ESI-HRMS (*m/z*): 343.131 9 [M+H]⁺, 365.114 2 [M+Na]⁺。

11-(4-甲基哌嗪基)-5H-二苯并[b,e]-[1,4]二氮杂草(有关物质 F)

在 100 ml 反应瓶中依次加入 **1** (10 g, 0.03 mol)、甲醇 (50 ml) 和 10% 钨炭 (1 g), 氮气置换 3 次, 氢气置换 3 次, 常温常压搅拌反应 6 h, 用 TLC 监测 (展开剂同有关物质 E) 直至反应完全。抽滤, 滤饼用甲醇 (15 ml) 洗涤, 滤液合并后于 40 °C 减压浓缩至约 10 ml, 冷却至 20 ~ 30 °C, 抽滤, 滤饼于 60 °C 常压干燥 4 h 得类白色固体有关物质 F (7.1 g, 79%), 纯度 100.00% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同有关物质 A, 保留时间 0.8 min)。mp 182 ~ 184 °C (文献^[13]: 135 ~ 136 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.30 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.80 ~ 6.87 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.37 (s, 4H), 2.21 (s, 3H); ESI-HRMS (*m/z*): 293.176 4

[M+H]⁺。

参考文献:

- [1] 于立国, 金晓峰, 王 兵, 等. 氯氮平的合成工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(10): 1259-1261.
- [2] 徐开堃, 段士道, 程玲云, 等. 有机药物合成手册 (补编) [M]. 上海: 上海医药工业研究院, 1983: 144-145.
- [3] RUEGER C, ROHNERT H, LOHMANN D. New derivatives of 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepine-11-ones with anticholinergic activity [J]. *Pharmazie*, 1990, 45(8): 555-559.
- [4] SCHNEIDER J. Process for making 11-piperazino-diazepines, oxazepines, thiazepines and azepines: US, 3962248 [P]. 1976-06-08.
- [5] 王福祥, 彭振云. 氯氮平的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(10): 969-971.
- [6] 陈 爽, 陈 悦, 邵 鹏, 等. 《中国药典》氯氮平片有关物质检测方法问题探讨 [J]. 中国药品标准, 2018, 19(1): 12-15.
- [7] 范亚刚, 左文松, 秦 立. 氯氮平有关物质研究 [J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2159-2161.
- [8] GARIPPELLI N, REDDY B M, JITHAN A V. Synthesis and evaluation of clozapine and its related compounds [J]. *Int J Pharm Sci Nanotechnol*, 2010, 2(4): 762-767.
- [9] 周 佳, 李方林, 肖海新. 氯氮平杂质、该杂质的制备方法及其应用: 中国, 108129347A [P]. 2018-06-08.
- [10] 罗先金, 修乃云, 阎建民. 含卤素取代基中间体的还原工艺 [J]. 化学工业与工程, 2008, 25(1): 92-94.
- [11] 闫福林, 曹 轲, 闫建伟, 等. 一种二苯并氮杂草类化合物及其制备方法与应用: 中国, 108586364A [P]. 2017-12-28.
- [12] CAPUANO B. 8-Chloro-11-[4-(8-chloro-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]diazepin-11-yl)piperazino]-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepine [J]. *Molecules*, 1999, 4(4): 329-332.
- [13] TRYNISZEWSKI M, BUJOK R, CMOCH P, et al. Direct reductive cyclocondensation of the nitro group with the amido group: key role of the iminophosphorane intermediate in the synthesis of 1,4-dibenzodiazepine derivatives [J]. *J Org Chem*, 2019, 84(4): 2277-2286.