

## 盐酸特拉唑嗪杂质的合成

武红娜 李波 张文轩\* 吴松

(中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 活性物质发现与适药化研究北京市重点实验室 北京 100050)

**摘 要:** 目的 为了加强对  $\alpha$  受体阻滞剂类抗高血压药盐酸特拉唑嗪原料药的质量控制,合成了盐酸特拉唑嗪的 3 个特定杂质。方法 以盐酸特拉唑嗪为原料,经重氮化、水解反应制得 1-(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[[四氢呋喃基]碳酰基]-哌嗪(杂质 B);以盐酸特拉唑嗪为起始原料,经水解制得 1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)哌嗪二盐酸盐(杂质 C);以 2-氯-4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉为起始原料,经 *N*-取代反应制得 1,4-二(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)哌嗪二盐酸盐(杂质 E)。结果与结论 合成的 3 种杂质的结构经  $^1\text{H-NMR}$ 、MS 确证,纯度相当或优于美国药典杂质对照品,可以作为盐酸特拉唑嗪原料药质量控制的杂质对照品。

**关键词:** 盐酸特拉唑嗪; 杂质; 合成

中图分类号: R914 文献标志码: A

盐酸特拉唑嗪(terazosin hydrochloride, 商品名 Hytrin), 化学名为 1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[[四氢呋喃-2-甲酰]哌嗪盐酸盐二水合物(图 1), 是美国 Abbott 公司 1985 年上市的选择性  $\alpha_1$  受体阻滞剂, 具有舒张血管平滑肌, 降低外周血管阻力, 松弛膀胱颈、前列腺和尿道平滑肌的作用<sup>[1]</sup>。临床上用于治疗高血压, 可单独使用或与其他抗高血压药同时使用, 亦用于改善良性前列腺增生症患者的排尿症状<sup>[2]</sup>。

目前, 美国药典、欧洲药典、英国药典对盐酸特拉唑嗪的有关物质都有收录, 其中, 欧洲药典 8.0 版<sup>[3]</sup>收录的有关物质有: 2-氯-4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉(杂质 A)、1-(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[[四氢呋喃基]碳酰基]-哌嗪(杂质 B)、1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)哌嗪二盐酸盐(杂质 C)、1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-甲酰基哌嗪(杂质 D)、1,4-二(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)哌嗪二盐酸盐(杂质 E)等。中国药典 2015 版也收录了盐酸特拉唑嗪的有关物质, 而目前国内尚无相应的对照品供应, 因此对上述有关物质进行合成研究具有重要意义。

1 合成路线

为了大量制备上述杂质标准品, 本文作者对杂质 B、C、E 进行了合成研究, 并进行了工艺优化, 以期提高产物的收率和纯度。

以盐酸特拉唑嗪为原料, 经重氮化、水解反应可以得到杂质 B。在杂质 B 的合成过程中, 原料在低温下与硫酸和亚硝酸盐发生重氮化反应, 再经水解发生羟基取代反应, 但水解速率较慢。研究发现在水解过程中加入少量硫酸铜可明显提高反应速率<sup>[4]</sup>, 减少副产物的产生, 提高收率。杂质 B 经过 HPLC 法检测纯度为 99.0%, 和美国药典标准品相当。合成路线见图 1。

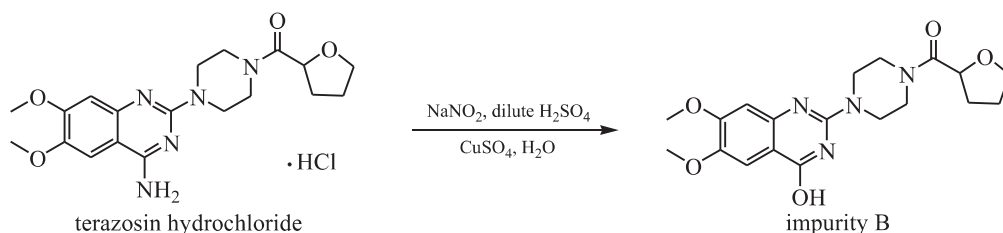


Figure 1 The synthetic route to terazosin hydrochloride impurity B

收稿日期: 2015-07-03

基金项目: 国家“十二五”重大新药创制科技重大专项(2013ZX09402103)

作者简介: 武红娜(1991-), 女(汉族), 河南濮阳人, 硕士研究生, E-mail: hongnawu@imm.ac.cn; \* 通讯作者: 张文轩(1985-), 男(汉族), 甘肃庆阳人, 助理研究员, 主要从事新药研究与开发, Tel: (010) 63162291, E-mail: wxzhang@imm.ac.cn.

文献[5]报道杂质 C 可通过 2-氯-4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉和无水哌嗪在水溶液中回流制得,但同时会产生杂质 E,纯化较为复杂,且收率不高。故选择以盐酸特拉唑嗪为原料,希望通过水解反应得到杂质 C。实验中发现,特拉唑嗪在  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸水溶液中回流,会发生水解取代反

应产生副产物(1);而在  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠水溶液中加热回流,副产物的产生大大减少,后处理也较为简便,还可将目标产物的收率提高到 96%。经 HPLC 法测定杂质 C 纯度为 99.9%。合成路线见图 2。

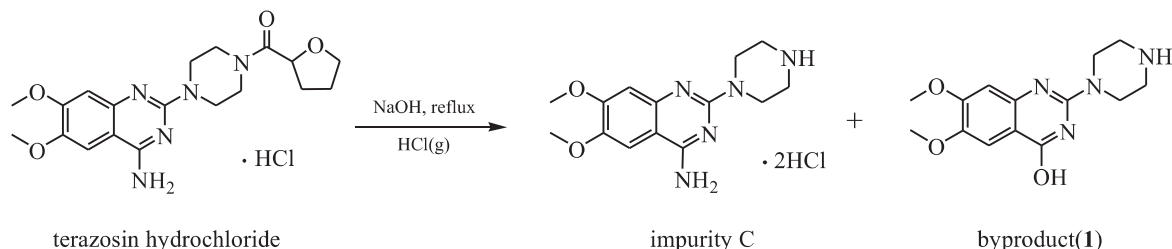


Figure 2 The synthetic route to terazosin hydrochloride impurity C and byproduct(1)

参照文献[6]的方法,以异戊醇为溶剂,2-氯-4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉(2)和无水哌嗪在回流条件下反应可制备杂质 E(图 3)<sup>[6]</sup>,但在化合物 2 与哌嗪的物质的量之比为 2:1 的情况下,化合物 2 并不能反应完全。由于起始原料化合物 2 和产物

的溶解性都极差,难以将其进行有效分离,本文作者希望通过改变投料比以及投料方式,在提高目标产物生成效率的同时使原料基本反应完全以便于产物的纯化。投料比和投料方式对反应的影响如表 1 所示。

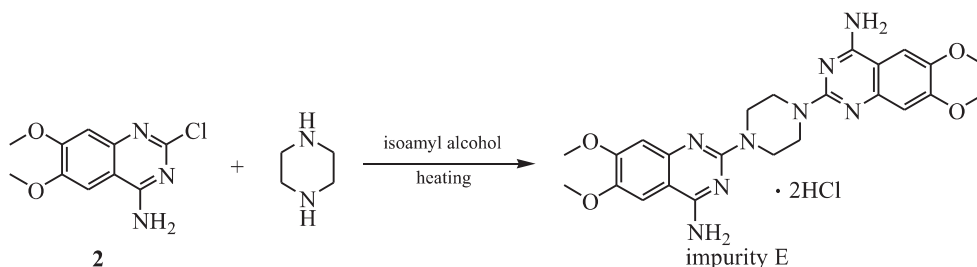


Figure 3 The synthetic route to terazosin hydrochloride impurity E

Table 1 Effects of feed ratio and feeding mode on synthesis of impurity E

Entry	$n(\text{piperazine}) : n(\mathbf{2})$		Yield/%	Remark
	The initial feed ratio	4 h later, the feed ratio with entry piperazine		
1	1:1	1:1	2	$\mathbf{2}$ was entirely consumed, there was almost no impurity E produced
2	1:2	1:1	33	$\mathbf{2}$ was entirely consumed, the main product was impurity C (67%)
3	1:3	1:3	67	$\mathbf{2}$ was not entirely consumed, the main product was impurity E
4	1:3	1:1	67	$\mathbf{2}$ was entirely consumed, the product was the mixture of impurity E and impurity C
5	1:4	1:1	25	$\mathbf{2}$ was entirely consumed, the main product was impurity C (75%)

$n$ : amount of matter

实验结果表明:反应初期无水哌嗪相对于化合物 2 的投料比应该是 0.3~0.5,当投料比超过 0.5 时,会增加副产物杂质 C 的产生,降低目标化

合物的收率。4 h 后再增加无水哌嗪的用量至投料比为 1.0,使得未反应的原料全部转化成杂质 C,得到杂质 C 和杂质 E 的固体混合物。杂质 C

的溶解度较好,用甲醇淋洗固体可以除去,从而可提高杂质 E 的纯度。经过 HPLC 法测定产物杂质 E 的纯度为 98.1%,而美国药典中该杂质标准品的纯度仅为 93.2% (批号 FOC246)。

## 2 合成实验

实验所用仪器: IKA - RCT 恒温加热磁力搅拌器( IKA 公司); LABOROTA 4000 旋转蒸发器(德国 Heidolph 公司); Varian 400 MHz 核磁共振仪(美国 Varian 公司); LC/MSD TOT 液-质联用仪(美国 Agilent 公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。实验所用起始原料(盐酸特拉唑嗪和 2-氯-4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉)均购自上海波以尔化工有限公司;美国药典杂质标准品来自中国食品药品检定研究院;其他试剂均购自北京偶合科技有限公司;所用溶剂均购自北京化工厂。

### 2.1 1-(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[[四氢咪喃基]碳酰基]-哌嗪(杂质 B)的制备

将 1.0 g 盐酸特拉唑嗪置于 25 mL 圆底烧瓶中,浓硫酸与水按照体积比 1:2 的比例混合作溶剂,加入盐酸特拉唑嗪,在 0 °C 下滴加 4.7 mL 1 mol·L<sup>-1</sup> 的亚硝酸钠水溶液,反应 30 min;加入适量尿素淬灭过量的亚硝酸,在 0 °C 下继续加入 1.18 mmol 的 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O,室温下搅拌 2 h。滴加 5 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液调节反应液 pH 值为 7.0~8.0,氯仿萃取,合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干后得到粗品,甲醇-氯仿(体积比 1:1)重结晶,得到白色固体(杂质 B) 0.69 g,收率 68%。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.83 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.56 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> × 2), 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (dd, 1H, COCH), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, Ar-H), 11.30 (s, 1H, OH)。ESI-MS *m/z*: 389.4 [M + H]<sup>+</sup>。HPLC 面积归一化法测定纯度为 99.0% [色谱柱: Kromasil-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm 5 μm); 流动相: 乙腈-水(线性梯度洗脱); 检测波长: 246 nm; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 30 °C; 保留时间: 20.36 min]。

### 2.2 1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)哌嗪二盐酸盐(杂质 C)的制备

将 1.0 g 盐酸特拉唑嗪置于 25 mL 圆底烧

瓶中,加入 10 mL 氢氧化钠(2 mol·L<sup>-1</sup>)水溶液,加热回流, TLC(三氯甲烷-甲醇,体积比 4:1)监测反应, 4 h 后反应结束。停止加热,热抽滤,得 0.71 g 白色固体化合物。将其加入到 25 mL 圆底烧瓶中,加入 5 mL 甲醇,搅拌溶解,通入氯化氢气体 15 min,过滤,得到白色固体粉末 0.82 g。将上述所得白色固体粉末置于 10 mL 无水乙醇中,加热至 40 °C,热抽滤,真空干燥,得白色固体(杂质 C) 0.80 g,收率 96%。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 3.36 (s, 1H, NH), 3.48 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.77 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H)。ESI-MS *m/z*: 290.3 [M + H]<sup>+</sup>。HPLC 面积归一化法测定纯度为 99.9% [色谱柱: Kromasil-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm 5 μm); 流动相: 乙腈-水(线性梯度洗脱); 检测波长: 246 nm; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 30 °C; 保留时间: 12.70 min]。

### 2.3 1,4-二(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)哌嗪二盐酸盐(杂质 E)的制备

将 1.0 g 化合物 2 置于 10 mL 圆底烧瓶中,加入 5 mL 异戊醇,搅拌,再加入 0.12 g 无水哌嗪,加热回流, TLC(三氯甲烷-甲醇,体积比 4:1)监测反应, 4 h 后产物不再增加。加入 0.24 g 无水哌嗪于反应瓶中,继续加热回流, TLC(三氯甲烷-甲醇,体积比 4:1)监测反应。冷却至室温,加入 10 mL 甲醇,搅拌 30 min,过滤,得到 0.74 g 乳白色固体。将上述所得固体置于 50 mL 圆底烧瓶中,加入 30 mL 1 mol·L<sup>-1</sup> 的盐酸水溶液,加热至 40 °C 搅拌 3 h。过滤,水洗,甲醇洗涤,得白色固体(杂质 E) 0.81 g,收率 67%。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.76 (s, 12H, OCH<sub>3</sub> × 4), 3.82 (s, 8H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> × 2), 6.74 (s, 2H, Ar-H), 7.13 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 7.40 (s, 2H, Ar-H)。ESI-MS *m/z*: 493.3 [M + H]<sup>+</sup>。HPLC 面积归一化法测定纯度为 98.1% [色谱柱: Kromasil-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm 5 μm); 流动相: 乙腈-水(线性梯度洗脱); 检测波长: 246 nm; 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 柱温: 30 °C; 保留时间: 44.84 min]。

## 3 结果与讨论

本文作者合成了 3 个盐酸特拉唑嗪的特定杂

质各 50 g, 其结构经  $^1\text{H-NMR}$  和 LC-MS 谱确证。参考文献 [7] 的方法对这 3 种杂质进行含量测定, 结果均达到较高纯度<sup>[8]</sup>, 并且相当或者优于美国药典杂质对照品水平。本文在杂质对照品合成的过程中, 对其合成工艺进行了改进和优化, 解决了杂质对照品来源的问题, 对盐酸特拉唑嗪原料药的质量控制具有重要意义。

#### 参考文献:

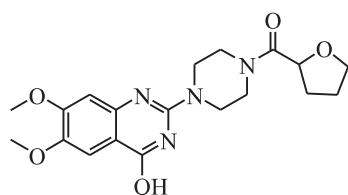
- [1] FERRETTI R, GALLINELLA B, La TORRE F, et al. Direct high-performance liquid chromatography enantioseparation of terazosin on an immobilised polysaccharide-based chiral stationary phase under polar organic and reversed-phase conditions [J]. *J Chromatogr A* 2009, 1216(28): 5385–5390.
- [2] 杜广辉, 齐隽, 宋健, 等. 盐酸特拉唑嗪治疗中国人群良性前列腺增生患者的多中心临床研究 [J]. *中华泌尿外科杂志* 2010, 31(5): 343–346.
- [3] European Pharmacopoeia Committee. *European Pharmacopoeia* 8.0 [M]. Volume II. Strasbourg, France: the Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM), 2013: 3247–3249.
- [4] Van de POEL H, GUILLAUMET G, VIAUD-MASSUARD M C. Synthesis of melatonin analogues derived from furo [2,3-*b*]- and [2,3-*c*]pyridines by use of a palladium-copper catalyst system [J]. *Heterocycles* 2002, 57(1): 55–71.
- [5] TANAKA, MASAHIDE; ITAYA, et al. Method for preparation and purification of quinazoline compound: JP 2001199969 [P]. 2001–07–24.
- [6] YOKOYAMA K, KATO K, KITAHARA T, et al. Quinazoline compounds and antihypertensives: US, 4734418 [P]. 1988–03–29.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2015: 1064–1065.
- [8] 王守箐, 张卫国, 柏学东. HPLC 测定盐酸特拉唑嗪片中盐酸特拉唑嗪的含量 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(7): 554–555.

## Synthesis of impurities of terazosin hydrochloride

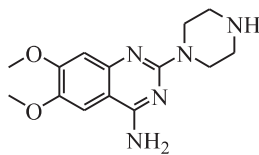
WU Hong-na, LI Bo, ZHANG Wen-xuan\*, WU Song

(Beijing City Key Laboratory of Active Substance Discovery and Druggability Evaluation, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

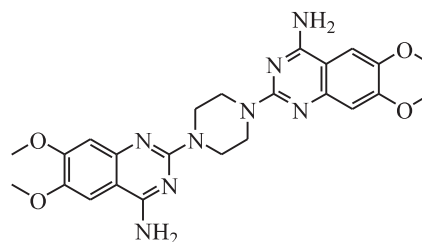
**Abstract:** In order to perform the quality control of  $\alpha_1$ -adrenoceptor blockers antihypertensive drug terazosin hydrochloride, three impurities were synthesized. Impurity B, 1-(4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-[(tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]piperazine was synthesized by diazo reaction followed by hydrolysis from terazosin hydrochloride. Impurity C, 1-(4-amino-6,7-dimethyl-2-quinazolinyl)piperazine dihydrochloride was prepared by hydrolysis of terazosin hydrochloride. And impurity E, 1-[4-bis(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)piperazine dihydrochloride was synthesized by *N*-substitution reaction from 2-chloro-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoline. The structures were confirmed by MS and  $^1\text{H-NMR}$ . Their purities were fairly with or better than USP impurity standard substances, and they can be used as the standard substances in the quality control of terazosin hydrochloride.



impurity B



impurity C



impurity E

**Key words:** terazosin hydrochloride; impurities; synthesis