

抗心律失常新药—(±)慢心律的拆分

夏霖 马维习 杨艺虹 包冬梅

Resolution of (±) Mexiletine — A New Antiarrhythmic Agent

Xia Lin Ma Weixi Yang Yihong Bao Dongmei

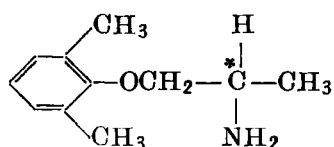
提 要

本文用二苯甲酰—D—酒石酸作为拆分试剂对慢心律消旋体进行了拆分,得到了纯的慢心律光学异构体,并确定了其比旋度: (+)慢心律盐酸盐的比旋度 $[\alpha]_D^{30} = +4^\circ \pm 0.1 (6\% \text{水})$, (-)慢心律盐酸盐的比旋度 $[\alpha]_D^{30} = -3.7^\circ \pm 0.1 (6\% \text{水})$ 。经药理实验表明, (+)或(-)慢心律盐酸盐对于抗小鼠氯仿引起的室性纤颤没有明显区别。

慢心律 (Mexiletine) 化学名为 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氨基丙烷盐酸盐。它是近年来现发的一个抗心律失常新药。经国内外药理及临床的研究^[1·2·3·4·5·6], 认为它是一个比较好的有前途的抗心律失常药。特别是在治疗室性心律失常方面优于利多卡因。并因其毒副作用小, 故可以长期口服预防和治疗室性心律失常。

我们曾研究了适于我国的合成路线^[7], 并已投入生产。

慢心律游离碱的分子中有一个手性中心:



为了进一步研究其生理活性, 对其光学异构体的拆分进行了研究, 得到了纯的旋光异构体, 确定了慢心律旋光异构体的比旋度。

C·H·BOEHRINGER SOHN 等^[7·8·9·10·11]在合成慢心律一类化合物时曾提到能用D-3-溴樟脑-8-磺酸或二苯甲酰-D-酒石酸拆分消旋体, 但均未见报导光学异构体的物理常数和具体拆分方法。我们先后选用了D-酒石酸、D-樟脑磺酸、N-对甲苯磺酰

L(1)-谷氨酸、二苯甲酰-D-酒石酸作为拆分试剂进行了实验，结果认为二苯甲酰-D-酒石酸比较好。

拆分以后，对(+)或(-)慢心律盐酸盐分别进行药理实验，证明对于抗小鼠氯仿引起的室性纤颤没有明显区别。

一、实验部分

(1) 慢心律游离碱的制备：将(±)慢心律盐酸盐 50 克加水 200 毫升溶解，再加 NaOH 水溶液调 pH 到 12—13，油层析出后，用氯仿提取三次，合并提取液，水洗至中性用氢氧化钾干燥后，蒸去氯仿，得出理论量游离碱。

(2) (+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐的制备：将(±)慢心律碱 40 克(0.236 克分子)溶于 95%乙醇 60ml 中。此为溶液(I)。

将二苯甲酰-D-酒石酸 82 克(0.236 克分子)溶于 95%乙醇 157ml 中，置于 1000ml 的三颈瓶中，水浴 60℃ 加热，在搅拌下滴加氢氧化钠溶液(9.8 克，0.236 克分子溶于 242ml 水中)，滴毕，趁热倒入 1000ml 锥形瓶中，55℃ 左右保温。此为溶液(II)。

将溶液(I)置于 1000ml 三颈瓶中，在回流搅拌下缓缓滴加溶液(II)，滴毕，pH 为 7—7.5 左右，然后搅拌 1—1.5 小时，成盐毕，将此溶液趁热倒入 100ml 的锥形瓶中(淡黄色透明液体)，于 25—30℃ 放置，二天后收集结晶，为有光泽的针状结晶。此结晶为(+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐。

mp = 180℃ ± 1℃, $[\alpha]_D^{30} = (-)38.5^\circ \pm 0.5^\circ (4\% \text{DMF})$ 。

(3) (-)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐的制备：将滤去(+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐后的母液减压浓缩到有结晶出来为止，于 25—30℃ 放置；继续收集尚未析出完全的(+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐(其中混有少量(-)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐，过滤后待处理)，其母液再减压浓缩后，于 30℃ 左右放置结晶，抽滤后，得(-)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐。

mp = 155℃ ± 2℃, $[\alpha]_D^{30} = (-)35.5^\circ \pm 0.5^\circ (4\% \text{DMF})$ 。

(4) (+)慢心律盐酸的制备：将上述(+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐悬浮于 4 倍量的水中，搅拌下，缓缓滴加 40% NaOH 水溶液至 pH 12—13，油层析出，用氯仿提取三次，合并提取液，水洗至中性，用氢氧化钾干燥，蒸去氯仿，得(+)慢心律碱。将此碱用 5 倍量的无水乙醇溶解，然后加 8 倍量的无水乙醚，在冰浴中通入干燥的 HCl 气体至 pH = 2，大量白色结晶析出，冰浴中放置 1 小时后，抽滤，用无水乙醚洗二次，得(+)慢心律盐酸盐。

mp = 204—206℃, $[\alpha]_D^{30} = (+)4^\circ \pm 0.1^\circ (6\% \text{水})$ 。

(5) (-)慢心律盐酸盐的制备：处理(-)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐的方法与(+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐相同，所得的(-)慢心律盐酸盐粗品用无水乙醇和无水乙醚混合溶剂重结晶一次，得白色针状结晶。

mp = 203—204℃, $[\alpha]_D^{30} = (-)3.7^\circ \pm 0.1^\circ (6\% \text{水})$ 。

二、结果和讨论

按一般手性分子的拆分原理，本文对拆分试剂的选择、被拆分物质和拆分试剂之间的用量配比、拆分时所用的溶剂、温度和时间、pH 值等进行了摸索。结果认为：

(1) 拆分试剂用二苯甲酰-D-酒石酸较好。(±)慢心律游离碱和拆分试剂之间的用量比以1:1为宜(克分子比)。

(2) 选用45%—50%的含水乙醇作溶剂,(±)慢心律碱及拆分试剂和溶剂的总配比为1:3.7(重量比体积)为宜。

(3) pH值在7—7.5时成盐的晶形及纯度较好。

(4) 成盐时在搅拌下将拆分试剂的含水醇溶液滴入(±)慢心律游离碱含水醇溶液中成盐情况比较好。

(5) 拆分后的溶液在25°—30°C时放置结晶。

非对映异构体及(+)或(-)慢心律盐酸盐的物理常数表:

名 称	物 理 常 数	
	$[\alpha]_D^{30^\circ}$	mp
(+)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐	(-) $38.5^\circ \pm 0.5^\circ$ (4%DMF)	$180^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$
(-)慢心律·二苯甲酰-D-酒石酸钠盐	(-) $35.5^\circ \pm 0.5^\circ$ (4%DMF)	$155^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$
(+)慢心律盐酸盐	(+) $4^\circ \pm 0.1^\circ$ (6%水)	$204^\circ\text{C}—206^\circ\text{C}$
(-)慢心律盐酸盐	(-) $3.7^\circ \pm 0.1^\circ$ (6%水)	$203^\circ\text{C}—204^\circ\text{C}$

为了证实拆分后所得光学异构体的旋光纯度,曾对拆分后的产物,连续进行了三次拆分,证明其比旋度基本恒定。

本文比旋度数据采用WXG 26023旋光仪测定,其比旋度经数次测定数据稳定。

参 考 文 献

- [1] Singh B N et al: Brit J pharmac 44:561—9,1972、
- [2] Allen J D et al: Brit J pharmac 45:561~572 1972、
- [3] 南京药学院药理组: 药学资料 1:37 1976、
- [4] Talbot et al: The Lancet 2:399, 1973
- [5] Camlobell N.P.S. et al: The Lancet 2:404 1973
- [6] 南京药学院: 慢心律鉴定会临床资料 (未发表)
- [7] 南京药学院心血管药物研究组、南通勤奋制药厂: 药学资料 2—3, p. 1 1977;
医药工业 2:14—17, 1977
- [8] 法国专利 Fr 1 881, 088. 1968
- [9] 英国专利 Brit 1 205, 958, 1967
- [10] United States patentoffice Certificate of Correction: patent No 3, 954, 872, Dated May 4. 1976
- [11] CA 86 (16):111183g 1977