

氯苯那敏及去甲基降解产物的合成路线

与药品开发经济价值分析

高彦红（山西立业制药有限公司，山西 太原 030021）

摘要：氯苯那敏是一种在临幊上应用广泛的抗过敏药物，本文以提高氯苯那敏生产工艺水平为目的，研究该类药物的合成工艺，根据生产特点剖析物质C的成因，其为反应副产物，积累会降低中间体纯度与收率，制定有利于提高氯苯那敏生产水平的工艺路线，提升中间体稳定性，通过该合成工艺的应用，实现抗过敏药物的绿色合成，减少有机溶剂用量，减轻药品的副反应。优化后的合成工艺具有高效、低成本的优势，提升药品开发经济价值，加强氯苯那敏的市场竞争力。推广改进后的合成工艺有利于提高氯苯那敏产品的质量，保障药品的稳定性，降低患者购药成本，改进工艺具有较高的经济价值和社会价值。

关键词：氯苯那敏；去甲基化；合成实验；工艺路线

中图分类号：R914.5 文献标识码：A 文章编号：1674-5167（2025）022-0034-03

Synthesis route and economic value analysis of chlorpheniramine and demethylation degradation products in drug development

Gao Yanhong(Shanxi Liye Pharmaceutical Co., Ltd. Taiyuan Shanxi 030021, China)

Abstract: Chlorpheniramine is a widely used anti allergic drug in clinical practice. This article aims to improve the production process level of Chlorpheniramine and study the synthesis process of this type of drug. Based on the production characteristics, the cause of substance C is analyzed. It is a byproduct of the reaction, and accumulation will reduce the purity and yield of the intermediate. A process route that is conducive to improving the production level of Chlorpheniramine and enhancing the stability of the intermediate is developed. Through the application of this synthesis process, the green synthesis of anti allergic drugs is achieved, reducing the amount of organic solvents and alleviating the side reactions of the drug. The optimized synthesis process has the advantages of high efficiency and low cost, enhancing the economic value of drug development and strengthening the market competitiveness of Chlorpheniramine. Promoting the improved synthesis process is beneficial for improving the quality of chlorpheniramine products, ensuring drug stability, reducing patient purchasing costs, and improving the process has high economic and social value.

Keywords: Chlorpheniramine; Demethylation; Synthesis experiment; Process route

去甲基降解产物是氯苯那敏合成过程中较为常见的一类代谢产物，若缺乏有效的代谢产物控制措施，氯苯那敏的药物活性和临床用药安全性将受到影响。随着药物质量管控要求的持续提高，去甲基降解产物备受业内认识的关注^[1-2]。传统氯苯那敏合成工艺的操作流程繁琐，对降解产物定向合成的关注度不足，亟需在传统氯苯那敏合成工艺的基础上提出改进策略。基于此，本文在了解氯苯那敏合成工艺路线的基础上，提出去甲基产物的化学合成方法，优化反应条件以降低降解率，为同仁提供技术参考，完善氯苯那敏合成工艺，提升该类抗过敏药物的安全性。

1 氯苯那敏生产

氯苯那敏又名扑尔敏，易溶于水，微溶于乙醚，能溶于96%的乙醇，无臭、味苦，形态为结晶粉末，颜色以白色或类白色为主，需要避光保存。氯苯那敏一般制成马来酸盐的形式，在日光照射下，含有杂质

的氯苯那敏呈淡黄色，有臭气。

生产中，合成氯苯那敏的原料主要为氯苯乙腈，合成工艺如图1所示。碱性环境中，氯苯乙腈与2-溴代吡啶生成2-(4-对氯苯基)-2-(2-吡啶基)乙腈，在以上反应的基础上，生成的物质进一步与二甲氨基氯乙烷产生苄位取代产物，氯苯那敏与等摩尔的马来酸成盐，最终完成整个生产工艺流程，获得马来酸氯苯那敏。值得说明的是，在上述生产工艺中，在酸性条件下脱去氰基后才可获得氯苯那敏。

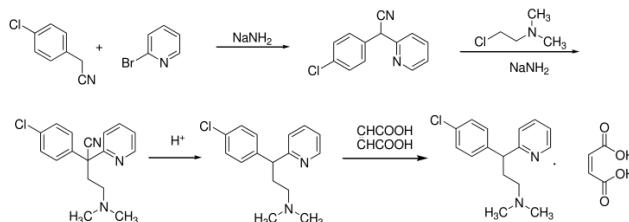


图1 氯苯那敏合成工艺示意图

2 杂质类型及成因

在前文分析的氯苯那敏合成工艺中, 原料对氯苯乙腈未反应完全时可能产生氯苯那敏的有关物质 A; 酸性条件下脱去氨基的过程中, 可能产生有关物质 B; 氯苯那敏的去甲基降解产物为有关物质 C^[3-4]。本文以氯苯那敏合成过程中的有关物质 C 为例, 分析其合成路线以及结构, 为氯苯那敏合成工艺的优化提供思路。

3 有关物质 C 的合成路线

碱性环境中, 作为原料的马来酸氯苯那敏能够产生游离碱, 与氯甲酸乙酯产生 N- 酰基化反应, 再与甲基氯化镁生成目标产物 C, 以上过程涉及的化学反应如图 2 所示。在有关物质 C 的合成路线中, 氯甲酸乙酯为重要物质, 其作用在于作为去甲基化试剂使用。

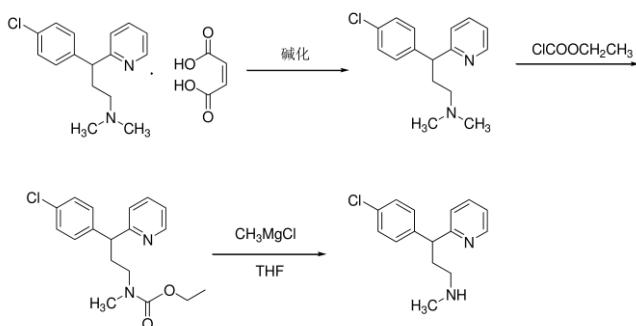


图 2 有关物质 C 的合成路线示意图

该方法具有如下优势: 反应条件温和, 不会由于物质间的接触产生大量副产物; 试验条件易于控制, 原料易获得, 碱化收率高^[5]。为准确判断目标产物, 利用核磁共振波谱仪进行检测, 认为目标产物确实为有关物质 C^[6]。

4 合成实验

4.1 实验方法

4.1.1 TLC 检测

不同溶剂的极性存在差异, 例如甲醇、乙醇的极性相对较大, 正己烷的极性相对较小。单一溶剂所产生的分离效果有限, 难以满足合成实验要求, 采用混合溶剂消除该弊端, 即低极性溶剂与高极性溶剂相组合的方案, 若合理制备该混合溶剂, 高极性溶剂在分离中还能够保证区分度的有效性。

对于展开剂, 需要满足如下基本要求:

- ①可使成分间分开;
- ②对所需成分的溶解效果好;
- ③与待测组分接触后不发生化学反应;
- ④展开后组分斑点圆且集中;
- ⑤黏度低, 沸点适中;
- ⑥尽可能采用由不同极性溶剂按比例配制而成的新鲜混合溶剂。

对于展开剂组成材料的选择, 除了要满足以上要求外, 还需兼顾成本控制要求, 由于正己烷价格较高, 采用此类材料将导致合成实验成本攀升, 因此其不宜作为首选对象, 在综合考虑分离效果和成本控制后, 决定将二氯甲烷 - 甲醇作为展开剂, 经过多次试验和分析, 按照二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺 =20:1:0.1 的比例制备展开剂。

4.1.2 柱色谱提纯

本文采用的是在玻璃管中填入表面积较大的吸附柱色谱。吸附剂吸附待分离混合物中的各类组分, 并在此阶段进行洗脱, 操作方法是从上端加入溶剂(洗脱剂)。各类组分随洗脱剂下移的速度存在差异, 主要原因在于各组分被吸附的能力各异。各组分经过持续性的洗脱后被分为多个层次, 收集从柱下流出的已被分开的各类组分, 对获取到的组分进行鉴定。

柱色谱提纯的主要流程, 如下:

①填装色谱柱。利用循环水式真空泵将铺设在柱子底部且用水润湿后的滤纸抽紧至干, 其中滤纸的直径应小于柱子内径, 具体采用何种直径的滤纸需要以滤纸可完全覆盖滤孔为准进行灵活调整; 分多次加入硅胶 G, 抽紧, 压实, 实际高度控制在柱总高的 9/10 左右。

②洗柱。洗注的意义在于排除吸附剂间隙中的空气, 洗柱材料采用乙酸乙酯, 从柱顶向下加入该材料 2 ~ 3 次, 洗柱需全面, 经过该操作后获得平整、紧密的色谱柱。由于硅胶上附着杂质, 洗柱时也需要尽可能将该部分杂质清理干净。

③填装样品。按比例控制样品和硅胶 G 的数量, 将两者组成的混合物平铺在色谱柱顶部, 压实。考虑到硅胶可能被流动相冲散的问题, 压实后放小块滤纸。

④洗脱。洗脱剂的类型主要根据 TLC 展开剂的极性确定, 合理选材, 保证洗脱的有效性。利用 TLC 检测化合物, 分类并收集所需产品。

4.2 合成结果

有关物质 C 的合成路线, 如图 3 所示。

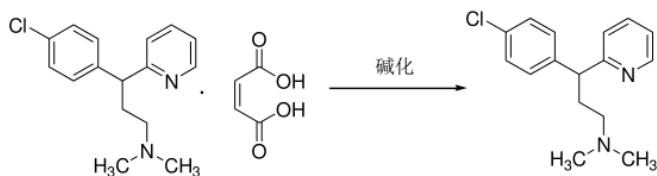


图 3 有关物质 C 合成路线示意图

①选取 8.20g、21mmol 的马来酸氯苯那敏, 将称量好的该类物质悬浮至 20mL 的水中, 两者均匀混合, 形成黄色溶液; 向混合液中持续滴加 50% 氢氧化钠水溶液, 观察混合液的颜色变化, 由黄色转为澄清时结

束滴加。利用乙醚萃取反应液，经过干燥、过滤、浓缩后获得油状物。

②准备 10mL 甲苯，将第一步的产物溶入其中，升温至 55℃；混合 10mL 的甲苯和 3.26g 的氯甲酸乙酯，利用恒压滴液漏斗将两类物质组成的混合液滴加至升温后的混合物中，升温至 80℃，在该恒温环境中反应 2h，此后将反应液冷却至室温。反应期间，利用展开剂监测反应进程。洗涤反应液，用无水硫酸钠干燥有机相，随后过滤、浓缩至干，利用柱色谱洗脱剂处理剩余物，获得墨绿色油状物。

③准备 10mL 无水四氢呋喃，将 1.00g、3mmol 的第二步产物（需要经过纯化处理）溶入其中，冷却至 0℃，在温度低于 10℃ 的实验条件下滴加甲基氯化镁的四氢呋喃溶液，滴加过程必须获得氮气保护。滴加后，在室温环境中反应 2h，类似于第二步的是，反应过程中用 TLC 展开剂监测反应进程，在确认反应结束的前提下，向 20mL 的饱和氯化钠水溶液中倒入反应液，对两者的混合液进行萃取、分离、洗涤。有机相的处理工艺为先干燥、后过滤，处理材料主要采用无水硫酸钠。此外，利用柱色谱洗脱剂分离剩余物质，最终获得 2.23g 的有关物质 C。

5 药品开发经济价值分析

氯苯那敏是一种市场需求量较大的抗过敏药物，此类药品具有较高的开发经济价值。科学的药品制备工艺是提高药品开发经济价值的重要保障，通过对氯苯那敏合成工艺的优化，利用先进工艺提升该类药品的生产质量，保障药品的临床应用效果，为药品开发带来显著的经济价值。

首先，从生产成本角度来看，通过对氯苯那敏及去甲基降解产物合成工艺的优化后，简化工艺流程，提升中间体稳定性，减少原材料浪费量，在保证氯苯那敏产量的同时降低生产成本。传统的氯苯那敏合成工艺因对降解产物的控制效果差、工艺繁琐而存在生产成本高的弊端，本文利用去甲基化及柱层析纯化技术优化传统氯苯那敏合成工艺，副产物生产量减少，药物的纯度较工艺改进前提高，生成成本显著降低。

其次，从市场竞争力的角度来看，基于改进工艺制备的氯苯那敏产品质量可靠，满足患者对药物安全性和有效性的要求，利用改进工艺制备的该类药品具有更突出的市场竞争力。本文合成工艺优化方案的特点在于提升氯苯那敏的临床用药安全性，并加强药物活性以保证药物的临床效果良好，相较于传统工艺制备的氯苯那敏而言具有更强的市场竞争力。此外，合成工艺优化还有利于氯苯那敏药品可持续开发，例如提高抗过敏药品的绿色合成水平，为催化剂筛选等后

续工作的开展创设良好条件，药品生产符合环保理念。经过氯苯那敏合成工艺优化后，为此类药品的深入研发提供思路，提高药品制备水平。

最后，氯苯那敏药品开发对医药行业的高质量发展产生促进作用，推动上下游产业链协同创新，提高医疗药品生产水平，加强我国医药产业在国际市场中的竞争力，打造具有代表性的“名片”，为我国医药产品出口助力，增加我国医药产品在全球的市场份额，为国民经济发展做贡献。

6 结语

综上所述，本文研究氯苯那敏合成工艺优化及去甲基降解产物控制策略，优化工艺有利于提升抗过敏药物的生产质量，带来良好的社会效益和经济效益。未来，随着氯苯那敏及相关药物合成工艺的持续优化，将为药品生产提供更多可能，为我国医药行业可持续发展注入源源不断的动力。

参考文献：

- [1] 张李莉,蒋晓蕊,张玉,贾新征,周凤盈,范桂强.HPLC 法同时测定复方岩白菜素片中岩白菜素和马来酸氯苯那敏的含量 [J]. 广州化工,2025,53(03):74-78.
- [2] 林于茜,罗佳怡,王淑美,谢媛媛.Cocktail 探针法评价感冒治疗药物对大鼠肝 CYP450 酶活性的作用 [J]. 药学学报,1-24.
- [3] 马驰远,段吴燕,马欣欣,宋信卿,周蓉,吴森红,万建春,李仕祥.高效液相色谱法测定化妆品中马来酸氯苯那敏的研究 [J]. 江西化工,2024,40(06):33-37.
- [4] 王晓云,付爱民.四种 PPCPs 在氯化消毒工艺中生成 N- 亚硝胺类消毒副产物的实验研究 [J]. 环境卫生学杂志,2024,14(2):161-166
- [5] 曾永福,陈美芳,邵雨,et al.植物中 27 种典型药品及个人护理品多残留检测方法的建立及其在芽苗菜中迁移规律的分析 [J]. 色谱,2023,41(5).
- [6] 郭铠溶,杜欢欢,尹民,等.复方布洛肾素那敏片的开发及体外溶出评估 [J]. 生物化工,2024(001):010.
- [7] 石磊.复方氨酚烷胺片有关物质研究及安全性评价 [D]. 沈阳:辽宁大学,2023.
- [8] 卫泽辉,高瑜,苏倩倩,等.教学实践中马来酸氯苯那敏定量分析方法探讨 [J]. 广东化工,2023,50(1):226-228.
- [9] 郭铠溶,杜欢欢,尹民,等.复方布洛肾素那敏片的开发及体外溶出评估 [J]. 生物化工,2024(001):010.

作者简介：

高彦红 (1985-)，男，汉族，山西临汾人，本科学历，中级工程师，2021 年毕业于西安电子科技大学应用化学专业，主要从事药品研发管理工作。