

## 他米巴罗汀的合成工艺改进

赵明珠<sup>1</sup>, 臧成旭<sup>2</sup>, 蔡 瞻<sup>1</sup>, 姜志辉<sup>1</sup>, 黄景华<sup>2</sup>, 张大志<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院有机教研室, 上海 200433; 2. 桂林八加一药物研究股份有限公司, 广西 桂林 541004)

**[摘要]** 目的 改进他米巴罗汀的合成工艺。方法 以2,5-二甲基-2,5-己二醇为起始原料经氯代后与乙酰苯胺进行Friedel-Crafts环合反应制得1,2,3,4-四氢-1,1,4,4-四甲基-6-乙酰氨基萘,再经脱乙酰基、酰化、水解共5步反应合成了抗白血病药物他米巴罗汀。结果 优化后的工艺成本低、后处理容易、产物纯度高(纯度>99.7%,单个杂质<0.1%)、收率高。结论 新工艺的总收率达到26.6%,且适合工业化生产。目标产物结构经<sup>1</sup>H-NMR,ESI-MS和元素分析确证。

**[关键词]** 他米巴罗汀;合成;工艺改进

**[中图分类号]** R914.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0287-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.011

## Process improvement of tamibarotene preparation

ZHAO Ming-zhu<sup>1</sup>, ZANG Cheng-xu<sup>2</sup>, CAI Zhan<sup>1</sup>, JIANG Zhi-hui<sup>1</sup>, HUANG Jing-hua<sup>2</sup>, ZHANG Da-zhi<sup>1</sup> (1. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Guilin Eight Plus One Pharmaceutical Co., Ltd., Gui Lin 541004, China)

**[Abstract]** **Objective** To improve the preparation process of tamibarotene. **Methods** 1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethyl-6-acetylaminonaphthalimide was prepared from 2,5-dimethyl-2,5-hexanediol by chloridized and Friedel-Craft reaction with acetanilide, which was subjected to deacylation, acylation and hydrolyzation to give tamibarotene. **Results** The process was successfully improved due to low cost, easier post-processing and good yield. The purity of the product was high (>99.7%) and no impurity more than 0.1%. **Conclusion** The total yield of the improved process was 26.6%, which was more suitable for industrial manufacturing. The structure of tamibarotene was confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, ESI-MS and elementary analysis.

**[Key words]** tamibarotene; synthesis; process; improvement

他米巴罗汀(tamibarotene),化学名为4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸,为一种新的维甲酸受体 $\alpha$ (retinoic acid receptor  $\alpha$ ,RAR  $\alpha$ )激动剂,由日本新药株式会社(Nippon Shinyaku)开发作为治疗复发或难治性急性早幼粒细胞白血病(APL)的新药。于2005年6月在日本首次上市,商品名为Amnolake<sup>[1-2]</sup>。

目前,他米巴罗汀的文献合成路线主要有两种方法。文献<sup>[3]</sup>是以2,5-二甲基-2,5-己二醇为原料,经氯代后与乙酰苯胺进行傅克反应后环合,在低温(-20℃~-30℃)条件下经N,N-二甲基苯胺和五氯化磷处理后,再与4-甲氧羰基苯甲酰氯酰化,最后经水解反应制得目标化合物4-[(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)氨基甲酰基]苯甲酸(1)。

文献<sup>[4]</sup>是以2,5-二甲基-2,5-己二醇为原料,经

盐酸氯代后,在无水三氯化铝催化下与苯进行傅克反应环合得到1,2,3,4-四氢-1,1,4,4-四甲基萘,再经混酸(硝酸/硫酸)硝化、催化氢化还原,然后与对甲氧羰基苯甲酰氯反应,最后经水解反应制得目标产物(1)。

本文在文献<sup>[3]</sup>的基础上,分别优化了傅克反应的工艺,改进了脱乙酰基的方法。改进后的工艺操作简便,制得的中间体纯度较高,易于工业化生产,为获得高纯度的终产品奠定了坚实的基础。合成路线见图1。

### 1 实验部分

**1.1 化合物2的合成** 将2,2-二甲基-2,2-二羟基己烷(100.0 g,0.68 mol)加入反应瓶中,加入1 000 ml浓盐酸,机械搅拌2.5 h后,过滤析出固体。二氯甲烷600 ml溶解固体,水洗至中性,无水硫酸镁60 g搅拌干燥0.5 h。减压浓缩得白色固体117.5 g(收率94.1%,mp:65℃~66℃)。

**1.2 化合物3的合成** 将乙酰苯胺(135.6 g,1 mol)

**[作者简介]** 赵明珠(1984-),男,硕士研究生。E-mail:zhao-mingzhu@163.com.

**[通讯作者]** 张大志。Tel:(021)81871228。E-mail:zhangdz@hot-mail.com.

溶于2 000 ml 二氯甲烷中,加入三氯化铝(333.4 g, 2.5 mol)在搅拌下冷却到 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。保持此温度,滴加2,2-二甲基-2,2-二氯己烷(366.2 g, 2 mol)的二氯甲烷(500 ml)溶液。滴毕,升至室温继续反应4 h。将

反应液缓慢倒入冰水中,分出二氯甲烷层,水层用二氯甲烷萃取,合并有机层水洗至中性,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,残留物用乙腈重结晶得白色结晶136.4 g(收率55.6%, mp: $116\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 118\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。

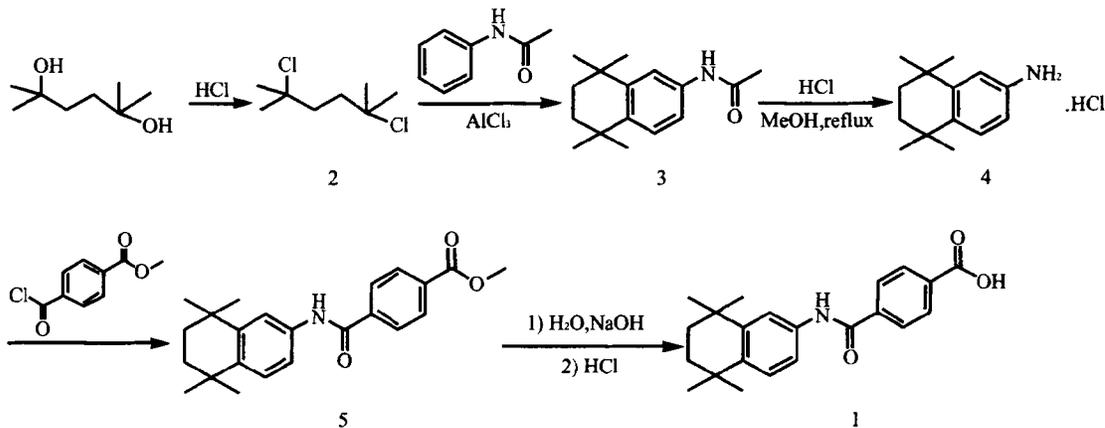


图1 他米巴罗汀的合成路线

**1.3 化合物4的合成** 将1, 2, 3, 4-四氢-1, 1, 4, 4-四甲基-6-乙酰氨基萘(24.5 g, 0.1 mol)溶100 ml 甲醇中,加入25 ml 浓盐酸,回流4 h,减压浓缩得20.4 g 灰白色固体,直接投入下一步反应(收率85.3%, mp: $239\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 242\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。

**1.4 化合物5的合成** 在反应瓶中加入二氯甲烷(400 ml)、4-甲氧羰基苯甲酰氯(37.7 g, 0.19 mol)、5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘胺(38.6 g, 0.19 mol)、三乙胺(40.5 g, 0.4 mol)和4-二甲氨基吡啶(4.88 g, 0.04 mol),加热反应,TLC监测反应至5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘胺基本消失,依次用1.2 mol/L的HCl溶液洗涤、水、10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液洗涤、水、饱和NaCl水溶液洗涤,减压浓缩至恒重,粗品中加入甲醇搅拌打浆,过滤,甲醇洗涤,干燥得白色固体50.8 g(收率73.2%, mp: $211\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 212\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。

**1.5 化合物1的合成** 反应瓶中加入4-[5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基]氨基甲酰基]苯甲酸甲酯(47.5 g, 0.13 mol),氢氧化钠(10.4 g, 0.26 mol),甲醇520 ml,再加入260 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ,加热反应,TLC监测反应,反应完毕,趁热过滤,在搅拌下,用2.0 mol/L的HCl溶液调节pH值至pH 5.0左右,过滤析出的固体,干燥得类白色固体。

采用甲醇-水混合溶剂对粗品重结晶,真空干燥,得白色粉末4-[5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基]氨基甲酰基]苯甲酸36.1 g。收率83.4%, mp: $231\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 232\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

含量测定:纯度 $>99.7\%$ (面积归一化法),典型HPLC色谱图见图2。

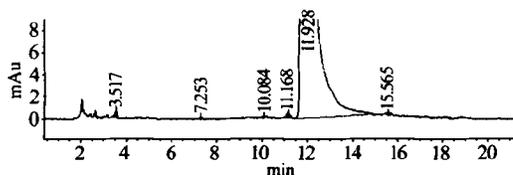


图2 他米巴罗汀 HPLC 图谱

色谱条件:色谱柱为菲罗门  $\text{C}_{18}$  柱(4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相为乙腈-0.1% TFA 水溶液(60:40);流速为1 ml/min;检测波长为234 nm;柱温为 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ )理论值(%):C 75.19, H 7.17, N 3.99;实测值(%):C 75.17, H 7.19, N 3.96。ESI-MS ( $m/z$ ): 350.26 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ , 701.06 [ $2\text{M}-\text{H}$ ] $^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.14 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.08~8.01 (m, 4H), 7.67 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.59~7.55 (dd,  $J_1 = 2.1\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 1.63 (s, 4H), 1.23 (s, 12H)。

## 2 结果与讨论

原工艺化合物(4)的合成路线工艺条件要求苛刻,合成工艺重现性较差,并且其合成原料成本较

(下转第304页)

40 ℃)条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 2.6 月;室温( $t = 25\text{ ℃}$ )条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 1.11 年;在阴凉库( $t \leq 20\text{ ℃}$ ,以 20 ℃计)条件下,奥硝唑含量下降 10% 所需的时间为 1.97 年。

### 3 讨论

**3.1** 从本实验的结果可以看出,奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的含量下降符合一级降解动力学模型,随着温度的升高,奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的分解速率常数逐渐增大,药物的有效期也越来越短,温度对奥硝唑氯化钠注射液的稳定性有较大的影响,贮存时应特别注意温度对药物的影响,控制贮存温度,以保证制剂质量和临床用药安全。

**3.2** 微量的铁离子会影响奥硝唑氯化钠注射液中奥硝唑的稳定性,铁离子会加速奥硝唑分解,致使奥硝唑含量明显下降,贮存时间变短。奥硝唑氯化钠注射液加速试验( $40\text{ ℃} \pm 2\text{ ℃}$ )6 个月留样稳定性考察数据表明奥硝唑含量下降 10% 的时间与通过恒

温经典法预测的有效期基本相符(数据未列出),经典恒温法可以很好的预测奥硝唑氯化钠注射液的稳定性及有效期。

**3.3** 为保证奥硝唑氯化钠注射液生产及贮存中药物质量,应尽量降低铁离子浓度,生产中应采取防治措施,尽量减少铁离子的引入,同时改进工艺缩短配制时间,减少铁离子对药物的影响。

### 【参考文献】

- [1] 蒋林波. 甲硝唑注射液灭菌后浑浊原因探讨[J]. 中国医院药学杂志,1993,12(7):314.
- [2] 胡宝顺. 甲硝唑注射液灭菌后沉淀的处理[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(4):248.
- [3] 曾凡明. 甲硝唑注射液质量的影响因素及其控制方法[J]. 中国药业,2007,16(4):63.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 中国医药科技出版社. 2002:238.
- [5] 国家药品标准[S]. WS1-(X-012)-2010Z-2010.

[收稿日期]2011-12-27

[修回日期]2012-02-27

(上接第 288 页)

高,不适合大规模工业化生产。文献<sup>[4]</sup>在引入氨基时需先经混酸(硝酸/硫酸)硝化,然后再经催化氢化还原,增加了反应步数,且使用昂贵的 Pd/C 催化剂。文献<sup>[3]</sup>脱乙酰基反应条件苛刻(需氮气保护, -25℃ 的低温条件)操作繁琐,且 N,N-二甲基苯胺、甲醇的用量较大<sup>[5]</sup>。

本工艺在制备化合物(4)的过程中,首先是利用 2,5-二氯-2,5-二甲基己烷与乙酰苯胺进行烷基化成环得到化合物(3)。笔者优化了傅克反应的工艺:研究了原料配比、投料顺序、温度以及反应时间。以乙酰苯胺:2,5-二氯-2,5-二甲基己烷:AlCl<sub>3</sub> = 1:2:2.5 的摩尔配比, -10 ℃ 滴加 2,5-二氯-2,5-二甲基己烷、滴毕升至室温反应 4 h,产物收率最高可达到 55%,且无需柱层析纯化,使得操作简化,损失减少。其次,化合物(3)在脱乙酰基保护时,笔者选用了浓盐酸/甲醇,避免了使用五氯化磷及 N,N-二甲基苯胺,降低了成本,并且简化了操作,制备的化合物(4)可直接用于后续反应。

目标产物(1)存在三种不同的晶型:mp 193 ℃ 的 I 晶型<sup>[4]</sup>与 mp 233 ℃ 的 II 晶型<sup>[3]</sup>,以及 I 型和 II 型的混合晶型(简称 III 型 mp 206 ℃),研究表明 I 晶型在室温放置时不稳定,不宜作为质量可控的药用制剂原料,而 II 晶型非常稳定,适合作为上市药物晶型。本研究参考文献<sup>[3]</sup>用甲醇-水混合溶剂重

结晶粗品,得到的目标产物为 II 晶型 (mp:230 ~ 232 ℃)。改进后化合物(1)总收率为 26.6%。

### 3 结论

本文对原工艺进行了优化,从而降低了成本,简化操作,总收率为 26.6%,比原工艺提高了 14%,(文献<sup>[3-4]</sup> II 晶型收率 12.8%),且经过放大实验,适合工业生产。经本工艺合成的他米巴罗汀纯度可达 99.7% 以上,单个杂质含量不超过 0.1%,可用于医药制备。

### 【参考文献】

- [1] Takeuchi M. Clinical experience with a new synthetic retinoid, tamibarotene (Am-80) for relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2006, 33(3):401.
- [2] Davies SL, Castaner J, Capdevila LG. Tamibarotene[J]. Drugs Future, 2005, 30(7):688.
- [3] Kagechika H, Kawachi E, Hashimoto Y, et al. Retinobenzoic acids. I. structure-activity relationships of aromatic amides with retinoid activity[J]. J Med Chem. 1988, 31(11):2182.
- [4] Yoshinori H, Isamu Y, Masaaki U, et al. Novel process for producing benzoic acid derivative: WO, 9114673[P]. 1991-03-10.
- [5] 肖健,罗兰,何舒澜. 抗白血病药他米巴罗汀的合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志,2009,19(4):268.

[收稿日期]2011-09-28

[修回日期]2012-01-11