

阿扎胞苷的合成工艺研究

郭建锋¹, 裴虹², 王彦丽³, 孙歆慧¹, 郭振华¹

1. 天津药物研究院 康鸿医药, 天津 300193

2. 山东绿叶制药有限公司, 山东 烟台 264003

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 目的 研究阿扎胞苷的合成工艺。方法 以 5-氮杂胞嘧啶为原料, 在硫酸铵的催化下用双三甲基二硅胺 (HMDS) 保护其羰基和氨基, 再与四乙酰核糖缩合, 在甲醇中进行醇解, 吡啶重结晶得阿扎胞苷。结果 本工艺的总收率为 58.8%。结论 该合成工艺反应条件温和, 操作简便, 阿扎胞苷产品质量分数和收率较高, 适合于工业化生产。

关键词: 阿扎胞苷; 5-氮杂胞嘧啶; 四乙酰核糖; 合成

中图分类号: R914.2; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)04-0282-02

Synthetic process of azacitidine

GUO Jian-feng¹, PEI Hong², WANG Yan-li³, SUN Xin-hui¹, GUO Zhen-hua¹

1. Kanghong Medicinal Co., Ltd., Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the synthetic process of azacitidine. **Methods** Using 5-azacytosine as starting materials, In catalytic of ammonium sulfate, carbonyl and amino were protected with HMDS, and combined with tetraacetylribose, azacitidine was obtained by alcoholysis in methanol and recrystallization with pyridine. **Results** The total yield is 58.8%. **Conclusion** The technology is stable, simple, high productive, and can be applied to industry of azacitidine.

Key words: azacitidine; 5-azacytosine; tetraacetylribose; synthesis

阿扎胞苷化学名为 1-(β-D-呋喃核糖基)-4-氨基-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮, 又名 5-氮杂胞苷、氮杂胞苷, 为白色针状结晶, 由美国 Phaemion 公司开发的 DNA 甲基转移酶抑制剂, 临床上主要用于治疗骨髓增生异常综合征, 包括难治性贫血、难治性贫血伴有环形铁粒幼细胞增多, 如同时伴有中性粒细胞减少症、血小板减少症或需要输血、难治性贫血伴有原始细胞增多、难治性贫血伴有原始细胞增多-转变型和慢性骨髓单核细胞性白血病 5 种亚型^[1]。阿扎胞苷是第一个基于肿瘤表达基因异常而开发的抗肿瘤药物, 能直接掺入 DNA 中, 抑制 DNA 和 RNA 合成, 可杀伤处于 S 期的细胞, 对乳腺癌、肠癌、黑色素瘤等有一定疗效。

文献报道^[2-4]以 5-氮杂胞嘧啶和四乙酰核糖为原料, 通过缩合、水解或氨解、重结晶制得阿扎胞

苷。本实验以 5-氮杂胞嘧啶为原料, 1,2-二氯乙烷为溶剂, 在硫酸铵的催化下用双三甲基二硅胺 (HMDS) 保护其羰基和氨基, 再与四乙酰核糖缩合, 在甲醇中进行醇解, 吡啶重结晶得阿扎胞苷。合成路线见图 1。

1 仪器与试剂

D40—2F 型电动机械搅拌器 (上海群尚仪器仪表有限公司), SHZ—D(III) 型循环水式真空泵 (郑州市南北仪器设备有限公司), Reichart 熔点测定仪 (Austria), R—24B 型核磁共振波谱仪 (300 MHz, 日本日立公司)。双三甲基二硅胺 (成都红胜科技发展有限公司, 工业纯); 5-氮杂胞嘧啶 (上海海曲化工有限公司, 工业纯); 四乙酰核糖 (新乡拓新生化科技有限公司, 工业纯); 三氟甲磺酸三甲基硅酯 (南京芳禾生物科技有限公司, 分析纯); 其他试剂和溶

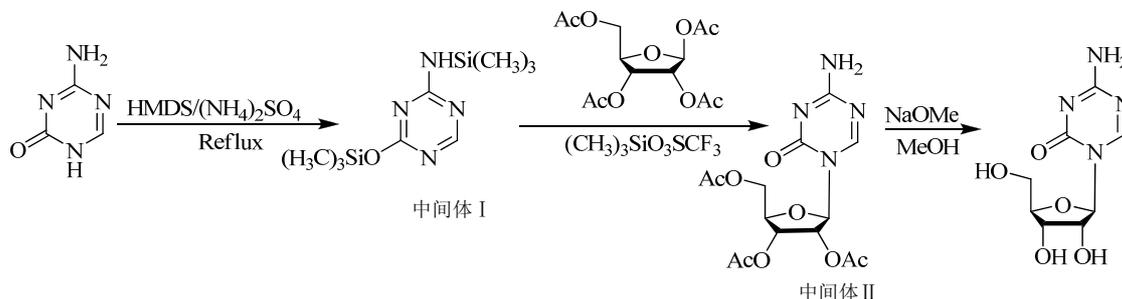


图1 阿扎胞苷的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of azacitidine

剂均为国产分析纯。

2 方法

2.1 *N*-三甲基硅基-4-三甲基硅基氧基-2-胺-1,3,5-三嗪(中间体 I)的合成

向5 L 四口瓶中加入 HMDS 1 L, 5-氨基杂胞嘧啶 200 g, 硫酸铵 20 g, 加热回流 24 h, 体系变为澄清溶液, 降温至 60 °C, 加入 1,2-二氯乙烷 2 L 至 80 °C, 搅拌反应 8 h, 反应完毕, 冷却降温至 5~10 °C, 备用。

2.2 1-(2,3,5-三-*O*-乙酰基-β-*D*-呋喃核糖基)-4-氨基-1,3,5-三嗪-2(1*H*)酮(中间体 II)的合成

向上一部的反应体系中加入四乙酰核糖 680 g, 缓慢滴加三氟甲磺酸三甲基硅酯 200 mL, 室温反应 12 h, 将反应液倒入冰水混合物中, 用氢氧化钠溶液调 pH 值至 7~8, 甲基叔丁基醚萃取 3 次, 每次 600 mL, 有机相用饱和食盐水洗涤 2 次, 每次 300 mL, 合并有机相, 浓缩, 得黄色黏稠状物 900 g。HPLC 测得的质量分数为 94.9%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2.03~2.08 (m, 9H, 核糖-CH₃), 4.18~4.23 (d, 2H, 核糖-CH₂-), 4.24~4.37 (m, 1H, 核糖与嘧啶连接处-CH-), 5.41~5.70 (s, 3H, 核糖其余 3 个-CH-), 7.75~7.78 (d, 2H, 嘧啶环-NH₂), 8.36 (s, 1H, 嘧啶环-CH-)。

2.3 阿扎胞苷的合成

将上述黏稠状物用 2 L 甲醇转移至 3 L 四口瓶中, 加入新鲜制备的甲醇钠 30 g, 室温搅拌过夜, 抽滤, 得白色固体 272 g, 熔点 228~230 °C, 用吡啶重结晶得白色固体 256 g, 收率 58.8%, 熔点 236~237 °C; HPLC 测定质量分数 99.89%。元素分析:

C: 39.18%, H: 5.03%, N: 22.79, O: 33%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.23~3.89 (m, 3H, 核糖-OH), 4.08~4.18 (d, 2H, 核糖-CH₂-), 5.02~5.08 (d, 2H, 核糖与羟基连接的-CH-), 5.5 (d, 1H, 核糖另一个-CH-), 5.7 (d, 1H, 核糖与嘧啶连接处-CH-), 7.55~7.68 (d, 2H, 嘧啶环-NH₂), 8.5 (s, 1H, 嘧啶环-CH-)。MS *m/z*: 267.2 [M+Na]⁺; 517.1 [2M+Na]⁺。

3 讨论

本实验降低了 HMDS 的用量, 避免了减压蒸出过量的 HMDS, 同时加入 1,2-二氯乙烷使反应更加彻底; 减少了三氟甲磺酸三甲基硅酯和后处理时的碱用量, 萃取使用甲基叔丁基醚代替二氯甲烷, 避免了乳化的工艺问题, 回收的甲基叔丁基醚可以循环套用, 降低了溶剂成本及对三废的处理成本; 在阿扎胞苷精制时, 文献报道^[4]为 DMSO 溶解甲醇逼晶, 收率为 36%, 本实验使用吡啶对其进行重结晶, 提高了产品的总收率 (58.8%), 降低了生产成本。

本实验合成工艺条件温和, 操作简便, 产品质量分数和收率较高, 适合于工业化生产。

参考文献

- [1] 王彩娟, 须眉. 抗代谢药 5-阿扎胞苷 [J]. 世界临床药物, 2005, 26(11): 700-701.
- [2] Niedballa U, Vorbruggen H. A general synthesis of *N*-glycosides. V.1,2 Synthesis of 5-Azacytidines [J]. *J Org Chem*, 1974, 39(25): 3672-3674.
- [3] Vorbruggen H, Niedballa U. 5-Azacytidines nucleoside [P]. US: 3817980, 1974-06-18.
- [4] Dumitru I, Peter B. Synthesis of 5-azacytidine [P]. US: 2004186283, 2004-09-23.