

• 实验研究 •

拉喹莫德的合成工艺研究

谢 应¹, 黄淑云², 李兴伟², 罗振福^{2*}, 方 玲¹

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 化学制药研究部, 天津 300193

摘要: 目的 合成拉喹莫德并对工艺进行研究。方法 以 2-氨基-6-氯苯甲酸为起始原料, 经成环反应、甲基化反应、缩合反应、水解反应等合成了拉喹莫德。结果 合成的拉喹莫德总收率为 71.8%。结论 工艺改进后, 简化了操作过程, 提高了拉喹莫德的收率。

关键词: 拉喹莫德; 2-氨基-6-氯苯甲酸; 成环反应; 甲基化反应; 合成

中图分类号: R914.5; R979.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)01-0011-03

Synthesis of Laquinimod

XIE Ying¹, HUANG Shu-yun², LI Xing-wei², LUO Zhen-fu², FANG Ling¹

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Department of Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To synthesize Laquinimod and improve the synthetic technology. **Methods** Taking 2-amino-6-chlorobenzoic acid as the raw material, Laquinimod was obtained after a series of chemical reactions including cyclization, methylation, condensation, and hydrolyzation reaction. **Results** Laquinimod was prepared with an overall yield rate of 71.8%. **Conclusion** The improved procedure could simplify the synthesis and increase the yield of Laquinimod.

Key words: Laquinimod; 2-amino-6-chlorobenzoic acid; cyclization reaction; methylation reaction; synthesis

拉喹莫德 (Laquinimod) 化学名为 5-氯-1,2-二氢-*N*-乙基-4-羟基-1-甲基-2-氧-*N*-苯基-3-喹啉碳酰胺, 是由 Teva 制药公司与 Active 生物技术共同研发的免疫调节药物, 主要用于治疗多发性硬化症, 与治疗多发性硬化症的其他药物如干扰素、米托蒽醌相比使用方便, 不良反应较弱^[1]。文献[2-4]报道使用 2-氨基-6-氯苯甲酸与光气发生成环反应, 生成 5-氯依托酸酐 (1), 然后在氢化钠的作用下与碘甲烷反应得到 *N*-甲基-5-氯依托酸酐 (2), 化合物 2 与丙二酸二乙酯缩合反应得到 5-氯-1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酸乙酯 (3), 化合物 3 在 HCl 条件下水解得到 5-氯-1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酸 (4), 化合物 4 与 *N*-乙基苯胺酰胺化反应得到目标化合物 5, 合成路线见图 1。在合成化合物 1 时, 文献采用光气作为成环反应试

剂, 但是因为光气毒性太大, 不适合于工业生产, 故改为固体光气, 同时在合成化合物 4 时, 考虑其反应机制, 反应加料顺序和反应物质的量比对其反应有重要的影响。在合成化合物拉喹莫德时, 考察了不同缚酸剂对反应的影响, 本实验最终确定了吡啶做为缚酸剂。

1 仪器和试剂

T—200 型电子天平, 美国双杰兄弟 (集团) 有限公司产品; YRT—3 型熔点仪, 天津大学精密仪器厂产品; Anastar 色谱工作站, 天津奥特恩斯仪器有限公司; Bruker AV—400 超导核磁共振仪, 瑞士 Bruker 公司产品。试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 5-氯依托酸酐 (1) 的制备

固体光气 (19.8 g, 0.20 mol) 溶于 150 mL 二

收稿日期: 2011-09-10

作者简介: 谢 应 (1984—), 男, 天津中医药大学硕士研究生, 研究方向: 药物合成。E-mail: yaowuhuax@126.com

*通讯作者 罗振福 E-mail: luozf@tjipr.com

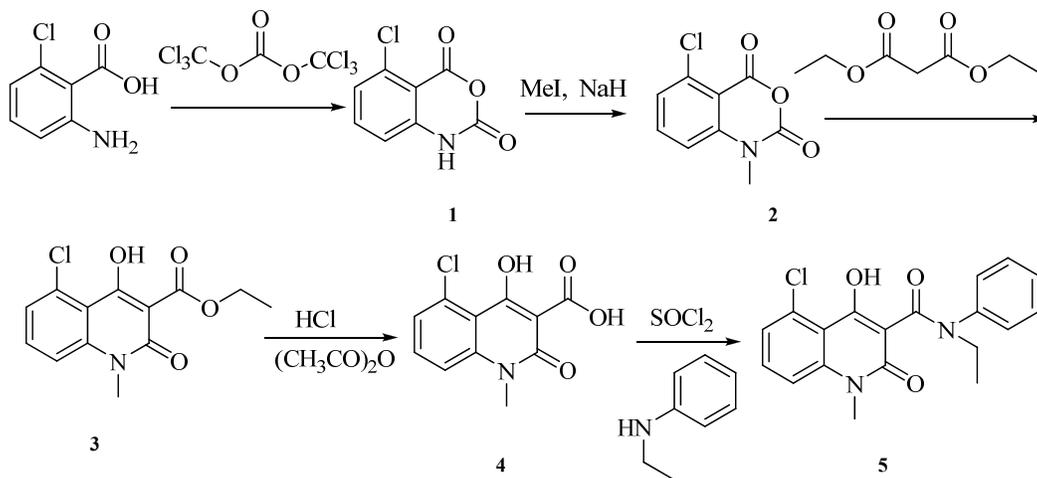


图 1 拉喹莫德的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of Laquinimod

氧六环中，于 20 °C 以下滴加 2-氨基-6-氯苯甲酸 (25.7 g, 0.15 mol)，溶于 150 mL 二氧六环中。滴毕，混合物在室温搅拌 1 h，冷冻过夜，析出固体，滤过，水洗，减压，干燥得到化合物 1 (26.7 g, 收率 90%) (文献[2]收率 93%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.81 (s, br, 1H), 7.64 (t, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.10 (d, 1H, *J*=8.3 Hz)。

2.2 5-氯-1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酸乙酯 (3) 的制备

化合物 1 (10 g, 50.6 mmol) 溶解在 100 mL 二甲基甲酰胺中，冰盐浴冷却至 0 °C，加入 NaH (1.28 g, 53.1 mmol)，然后滴加碘甲烷 (8.62 g, 60 mmol)，且保持温度低于 5 °C。滴加完毕，室温反应 5 h，过量的碘甲烷在 1.5~2.0 MPa 减压蒸除。加入 100 mL 水产生白色固体，滤过，得到化合物 2^[2,4] (10.2 g, 95%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.78 (t, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.42 (m, 2H), 3.45 (s, 3H)。

将 NaH (1.31 g, 54.6 mmol)、丙二酸二乙酯 (8.74 g, 54.6 mmol) 和 10 mL 二甲基甲酰胺在室温混合搅拌 30 min 后，加入化合物 2 (9.6 g, 45.5 mmol) 溶于 80 mL 二甲基甲酰胺中，加热至 95 °C，反应 1 h，冷却，加入 500 mL 水，然后用盐酸调节 pH 2，析出固体，滤过，干燥，得到化合物 3 (11.98 g, 93.5%) (总收率 88.35%，文献[2]为 74%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 15.04 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.26 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.46 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)。

2.3 5-氯-1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酸 (4) 的制备

用冰盐浴冷却至 0 °C，向 45 mL 的醋酸酐溶液中缓慢滴加浓盐酸 14 mL (大量放热)，滴加完毕后，将化合物 3 (4 g, 14.21 mmol) 加入上述溶液中，在 85 °C 反应 2 h，停止反应冷却至室温，用异丙醇稀释，滤过，真空干燥，得化合物 4 (3.42 g, 收率 95%) (文献[2]收率 91%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 15.78 (s, 1H), 15.77 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.45 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.42 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 3.79 (s, 3H)。

2.4 5-氯-N-乙基-1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-3-喹啉甲酰胺 (5) 的制备

在 N₂ 保护下加入化合物 4 (2.7 g, 10.65 mmol)、吡啶 (2.97 g, 37.59 mmol)、N-乙基苯胺 (1.42 g, 11.72 mmol) 和二氯甲烷 40 mL，冰盐浴降至 0 °C，滴加二氯亚砷 (1.52 g, 12.78 mmol)，滴加完毕后在 0 °C 保温 4 h，然后升至室温，搅拌 30 min，用盐酸调节 pH 2，用 CHCl₃ 50 mL 萃取，合并有机相，用无水 Na₂SO₄ 干燥，然后依次用乙醇、正庚烷洗涤，得到化合物 5 (3.63 g, 收率 95.07%) (文献[2-3]收率 87%)。总收率为 71.8%。mp 200.5~201.8 °C；MS-ESI: *m/z* 357[MH]⁺；¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.57 (s, 1H, OH), 7.40 (t, 1H, *J*=8.2 Hz), 7.24~7.08 (m, 7H), 3.98 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

3 讨论

本研究对拉喹莫德的合成工艺进行了 3 点改进：(1) 在合成化合物 1 时文献采用光气作为成环反应试剂，但考虑安全等因素，其应用受到限制，因此实验采用毒性低、使用方便的固体光气代替，

得到了良好的效果。(2) 制备化合物 2 时 5-氯依托酸酐与氯化钠投料的物质的量比由 1:1.2 改为 1:1.05。在制备化合物 2 时考虑其反应机制, 将氯化钠和丙二酸二乙酯充分搅拌反应后, 加入 *N*-甲基-5-氯依托酸酐的反应液, 这样避免了氯化钠引起的开环, 因此收率提高至 88.35% (文献[2]收率 74%)。制备化合物 6 时, 将反应温度提高到 85 °C, 反应时间由 6 h 减至 2 h, 收率由 91% 提高至 95%。(3) 在合成化合物 5 时, 实验考察了 K₂CO₃、KHCO₃、三乙胺、吡啶 4 种碱对反应的影响, 发现用吡啶代替文献报道的三乙胺作缚酸剂的反应效果更好, 收率为 95% (文献报道的收率 85%)。改进后的总收率为 71.8%。

参考文献

- [1] 曹伟, 谢黎崖, 孙洲亮. 口服治疗多发性硬化症药物—拉喹莫德 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 11(27): 853-856.
- [2] Jönsson S, Andersson G, Svensson B, *et al.* Synthesis and biological evaluation of new 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for treatment of autoimmune disorders: structure-activity relationship [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 2075-2008.
- [3] Spannmålsvägen J K. Process for the manufacture of quinolinederivatives [P]. WO: 2003106424, 2002-06-12.
- [4] Wennerberg J, Björk A, Fristed T, *et al.* Development of a practical and reliable synthesis of laquinimod [J]. *Org Proc Res Dev*, 2007, 11: 674-680.

FDA 批准 Eylea 用于治疗老年湿性黄斑变性

2011 年 11 月 18 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 Eylea (afibercept) 用于治疗湿性 (新生血管) 年龄依赖性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)。

在美国 AMD 是导致 60 岁以上人群失明的首要原因, 它会逐渐破坏患者的中心视力, 可影响眼部黄斑, 妨碍人们从事如阅读、驾驶等日常所需精细活动。AMD 分为湿性和干性两种。脉络膜新生血管 (CNV) 是形成湿性老年性黄斑变性并导致其视力丧失的主要原因。

Eylea 由位于纽约州塔里敦的 Regeneron 制药公司上市。FDA 批准的其他湿性 AMD 治疗方法主要包括: 2000 年批准的维替泊芬注射剂 (Visudyne)、2004 年批准的哌加他尼钠注射剂 (Macugen)、2006 年批准的雷珠单抗 (ranibizumab) 注射剂。

FDA 药品评价与研究中心抗菌产品办公室主任、医学博士、公共卫生硕士 Edward Cox 说: “Eylea 对于湿性成人 AMD 患者来说是一项重要的新治疗方法。该病是一个可能致盲的疾病, 患者对新治疗方法的可获得性是非常重要的。”

纳入 2 412 名成人患者的两项临床试验评估了 Eylea 的安全性和有效性。试验中的受试者接受 Eylea 或者雷珠单抗注射剂的治疗。每项试验的主要终点为治疗 1 年之后患者视力的清晰度程度 (视敏度 visual acuity)。Eylea 由眼科医师间隔 4 周或 8 周注入患者眼部。结果表明, Eylea 在维持或改善视敏度上的有效程度与雷珠单抗相当。

Eylea 治疗组患者报告的最常见不良反应包括目痛、注射点出血 (结膜出血), 视野中出现悬浮物 (玻璃体漂浮物)、晶状体浑浊 (白内障)、眼压增高的现象。Eylea 不应用于眼部正处于感染或炎症状态的患者。Eylea 未进行孕妇群体的研究, 因仅当潜在治疗收益大于任何潜在风险时, 才可用于治疗孕妇。AMD 也发生于儿童, Eylea 也未在儿童中进行试验。

(摘译: 董江萍)