

地拉罗司的合成工艺研究

陈 樱, 潘凯强, 夏伟峰, 张婷婷, 陈红云*

台州职业技术学院 生物与化工学院, 浙江 台州 318000

摘要: 目的 合成地拉罗司并对工艺进行优化研究。方法 以水杨酸为原料, 经与二氯亚砷氯化、水杨酰胺脱水环合和对羧基苯肼开环重排 3 步得到口服铁螯合剂地拉罗司。结果 地拉罗司合成总收率为 59.36%。结论 对工艺进行了改进, 提高了地拉罗司合成收率。

关键词: 地拉罗司; 口服铁螯合剂; 水杨酸; 合成

中图分类号: R914.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)05 - 0446 - 03

Synthetic technology of deferasirox

CHEN Ying, PAN Kai-qiang, XIA Wei-feng, ZHANG Ting-ting, CHEN Hong-yun

Department of Biochemical and Chemical Engineering, Taizhou Vocational & Technical College, Taizhou 318000, China

Abstract: Objective To synthesize deferasirox and optimize its synthetic technology. **Methods** Deferasirox, an orally available iron chelator, was synthesized by cyclization of salicylaldehyde chloride with salicylamide and 4-hydrazinobenzoic acid, in which salicylaldehyde chloride was prepared with salicylic acid and thionyl chloride under normal temperature. **Results** Deferasirox was prepared with an overall yield of 59.36%. **Conclusion** The improved technology could increase the yield of deferasirox.

Key words: deferasirox; oral iron chelator; salicylic acid; synthesis

地拉罗司 (deferasirox) 化学名为 4-[3,5-二(2-羟基苯基)-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸, 是由瑞士诺华制药有限公司研究开发的铁螯合剂产品, 于 2005 年 11 月获得 FDA 的上市批准。铁螯合剂是目前唯一有效的治疗输血引起铁超负荷的药品, 虽然目前常用的铁螯合剂产品 deferoxamine 的治疗效果良好, 但是需要长期而缓慢的皮下或静脉注射, 使患者非常痛苦。地拉罗司为一日一次的口服铁螯合剂, 用于治疗 2 岁及以上慢性贫血患者在治疗过程中因输血而导致的铁过载^[1-2]。

本研究参考相关文献报道^[2-10], 并进行了适当的改进。以水杨酸为原料, 经氯化亚砷氯化得到水杨酰氯, 水杨酰氯与水杨酸酰胺在高温减压蒸馏条件下代替普通回流^[7]的方法得到中间体, 通过高温减压蒸馏, 可蒸出大量低沸物和副产物, 使中间体的质量分数由 88.7%提高至 97.5%。最后对羧基苯肼盐酸盐在先脱除盐酸后, 与中间体环合制备地拉

罗司产物, 减少了反应后处理中脱盐、蒸除溶剂等操作, 同时减少了无水乙醇的使用量, 使操作更加简便。

1 仪器与试剂

WRS—2A 微机熔点仪 (苏州江东精密仪器有限公司); MAS—I 型微波辅助合成/萃取反应仪 (上海新仪微波化学科技有限公司); Bruker AV—400 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司)。

水杨酰胺 (工业级, 华阴市锦前程药业有限公司), 其他为常规化学纯试剂。

2 方法与结果

2.1 水杨酰氯 (化合物 1) 的制备

在反应瓶中加入水杨酸 (13.8 g, 0.1 mol)、无水吡啶 10 滴、氯化亚砷 10 mL, 室温下搅拌反应 30 min, 缓慢升温至 70 °C 搅拌, 至几乎无氯化氢气体放出, 再升温至 80 °C, 搅拌 3 h。减压蒸出剩余氯化亚砷, 得淡黄色液体, 冷却析出结晶, 直接

收稿日期: 2012-05-04

基金项目: 2012 年度大学生科技创新项目 (2012DKC14)

作者简介: 陈 樱 (1993—), 女, 浙江丽水人, 在读学生。

*通讯作者 陈红云 (1969—), 女, 浙江台州人, 讲师, 主要从事有机合成及其检测。Tel:(0576)88663356 E-mail: chyl19999@163.com

用于下一步反应。

2.2 2-(2-羟苯基)-[1,3]苯并噁嗪酮 (化合物 2) 的制备

在装有蒸馏装置的反应瓶中加入水杨酰胺 (13.7 g, 0.1 mol) 和上步反应制得的化合物 1, 加热至 180 °C, 边反应边减压蒸馏 3 h 以除去反应得到的水。在熔化下 (保温) 加入 50 mL 无水乙醇, 析出固体黄色产物, 滤过, 无水乙醇重结晶, 得黄色产物 16.8 g, 收率 70.3%, mp 210~213 °C。(文献报道 mp 210~212 °C^[7]), 质量分数 97.5% [HPLC 面积归一化法计算, UltimateTM-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相甲醇-水 (70:30), 检测波长 254 nm, 体积流量 1.0 mL/min]。¹H-NMR (DMSO) δ: 12.9 (s, 1H), 8.2 (d, J=9.8 Hz, 1H), 8.0 (d, J=9.56 Hz, 1H), 7.9 (m, J=8.96 Hz, 1H), 7.8 (d, J=9.48 Hz, 1H), 7.6 (m, J=8.44 Hz, 2H), 7.1 (m, J=8.4 Hz, 2H)。

2.3 对羧基苯肼盐酸盐 (化合物 3) 的制备

在 250 mL 三口烧瓶中加入对氨基苯甲酸 (6.85 g, 0.05 mol), 蒸馏水 10 mL, 搅拌成糊状, 低于 5 °C 下滴加浓盐酸 12.5 mL, 冰-盐浴冷却至 -5 °C, 在搅拌下慢慢滴加由亚硝酸钠 (3.5 g, 0.05 mol) 溶于少量水 (8 g) 的饱和溶液进行重氮化反应, 控制反应温度低于 5 °C, 滴加完毕后继续搅拌 30

min, 然后将此重氮盐溶液倒入预先冷却至 5 °C 的亚硫酸钠 (25.2 g, 0.2 mol) 溶于水 (100 mL) 的溶液中, 于此温度下搅拌 30 min, 升温至 80 °C, 保温 1.5 h, 橙红色溶液变至微黄色, 冷却至室温, 缓慢加入盐酸酸化至 pH 3, 得对羧基苯肼盐酸盐沉淀, 滤过, 晾干后备用, 得白色产物 8.3 g, 收率 88.3%。

2.4 地拉罗司的制备

将化合物 3 (3.8 g, 0.02 mol) 用 30%NaOH 调节 pH 值至 6, 搅拌, 静置分层, 分去水层, 油层为对羧基苯肼。将油层置于烧瓶中, 加入化合物 2 (5.0 g, 0.02 mol), 在无乙醇溶液 (75 mL) 中回流反应 2 h。冷却, 析出结晶, 滤过, 用 10 mL 冰乙醇洗涤, 干燥, 乙醇-水重结晶, 得微黄色产物 6.3 g, 收率 84.45%。mp 264~265 °C (文献报道 mp 267.5~268 °C^[7]), 质量分数 98.7% [HPLC 面积归一化法计算, UltimateTM-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (70:30), 检测波长 248 nm, 体积流量 1.0 mL/min]。¹H-NMR (DMSO) δ: 12.9 (s, 1H), 8.2 (d, J=8.24 Hz, 2H), 8.0 (d, J=7.64 Hz, 2H), 7.9 (m, J=8.56 Hz, 2H), 7.8 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.6 (m, J=7.64 Hz, 2H), 7.1 (m, J=7.33 Hz, 2H)。

合成路线见图 1。

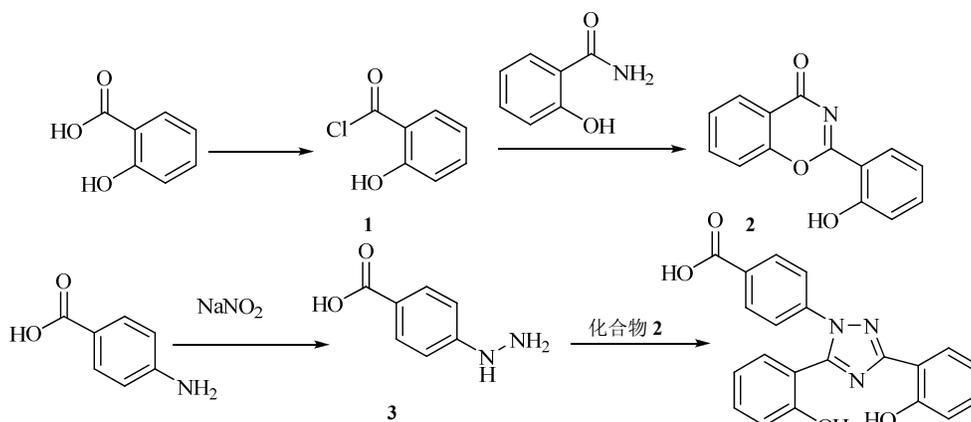


图 1 地拉罗司的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of deferasirox

3 讨论

在制备化合物 2 时, 产物的纯度往往不高, 一般方法得到的产物质量分数均在 90% 以下 (文献^[7]

方法的质量分数为 88.7%), 本工艺采用减压高温蒸馏反应得到纯度较高 (质量分数可以达到 97.5%) 的产物。

化合物 3 的制备时反应温度对产物的影响较大,需严格控制在 0~5 °C,否则重氮化合物会分解。最终产物地拉罗司的质量分数需重结晶才能提高到 99%以上。

参考文献

- [1] McIntyre J. A, Castaner J, Mealy N E, *et al.* Deferasirox [J]. *Drugs Fut*, 2004, 29(4): 331-335.
- [2] FDA 批准诺华公司突破性铁螯合剂产品 deferasirox 上市 [J]. *世界临床药物*, 2006, 27(1): 2.
- [3] 丁盈红, 张 红, 伍焜贤, 等. 水杨酸苯酯的合成新方法研究 [J]. *山西化工*, 2002, 22(2): 10-11.
- [4] 张德华. 水杨酸甲酯的合成改进 [J]. *湖北师范学院学报: 自然科学版*, 2004, 24(2): 81-83.
- [5] Lattmann R, Basel P A. Substituted 3,5-diphenyl-1,2,4-triazoles and their use as pharmaceutical metal chelators [P]. US: 6723742B2, 2004-07-20.
- [6] 程国维, 尤庆祥, 赵 红. 解热止痛药—醋胺沙罗的合成新路线 [J]. *华西药学杂志*, 1994, 9(2): 122-123.
- [7] 孙 敏, 魏红涛, 石春玲, 等. 铁螯合剂去铁斯若的合成 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(9): 850-851.
- [8] 何明华, 林家逊. 醋柳愈酯的相转移催化合成 [J]. *天津化工*, 2001(1): 22.
- [9] 袁其亮, 沈德隆, 刘会君, 等. 2-苯亚甲基胍基苯甲酸-4-磺酸的合成研究 [J]. *精细化工中间体*, 2005, 35(1): 58-59.
- [10] 葛小鹏, 张宝文. 大孔聚丙烯醛-邻羧基苯胺螯合树脂的合成及其性能的初步研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2003, 23(6): 1122-1124.