

地拉罗司有关物质的合成

罗艳, 古金华, 罗志腾, 吴杰, 叶连宝*

(广东药科大学药科学院, 广州 510006)

摘要 为控制地拉罗司的药品质量, 建立地拉罗司原料药的质量标准, 从地拉罗司的合成路线入手, 分析并合成其中可能存在的 3 个有关物质: 2-(2-羟基苯基)-4*H*-苯并[1,3-*e*] 噻嗪-4-酮(A)、2-羟基-*N*-(2-羟基苯甲酰基)-苯甲酰胺(B)、4-[3,5-二(2-羟基苯基)-1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基]苯甲酸甲酯(C), 并经¹H NMR 和 MS 确证结构。

关键词 地拉罗司; 有关物质; 合成

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2016)03-0288-03

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160306

引用本文 罗艳, 古金华, 罗志腾, 等. 地拉罗司有关物质的合成[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(3):288-290.

Cite this article as: LUO Yan, GU Jinhua, LUO Zhiteng, *et al.* Synthesis of the related substances of deferasirox[J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(3):288-290.

Synthesis of the related substances of deferasirox

LUO Yan, GU Jinhua, LUO Zhiteng, WU Jie, YE Lianbao*

School of Pharmaceutical Sciences, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract To perform the quality control of deferasirox and establish its quality criterion, three related substances which were determined by analyzing the synthetic route were synthesized, and their structures were confirmed by ¹H NMR and MS. These substances were 2-(2-hydroxyphenyl)-4*H*-benzo[1,3-*e*]oxazin-4-one (A), 2-hydroxy-*N*-(2-hydroxybenzoyl)-benzamide (B), and methyl-4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1*H*-[1,2,4]triazol-1-yl]-benzoate (C).

Key words deferasirox; related substances; synthesis

This study was supported by the Scientific and Technological Planning Project of Guangdong Province; and the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2015A030313586)

地拉罗司(deferasirox, **1**), 化学名 4-[3,5-二(2-羟基苯基)-1-(1,2,4-三唑基)]-苯甲酸, 商品名恩瑞格(Exjade), 是瑞士诺华公司研发的一种新型铁离子螯合剂, 通过与体内的铁离子结合, 有效地提高铁的排泄, 降低体内铁的含量, 可减少由铁超载引起的组织损伤及多个脏器的功能损害^[1]。该药 2005 年 11 月 2 日获得美国 FDA 批准在美国上市, 2006 年开始在欧美许多国家上市, 是首个一日一次的口服铁螯合剂产品, 适合 2 岁以上的儿童和成人患者因输血造成的慢性铁负荷过多。在欧洲,

它被推荐作为 6 岁以上地中海贫血铁过载患者的一线用药, 2010 年 6 月 30 日在中国获得制剂进口。文献报道的地拉罗司原料药的合成以水杨酸、水杨酰胺和对羧基苯肼为原料, 经卤代、酰化、环合、缩合反应制备得到^[2-7], 目前尚未见有关地拉罗司原料药质量标准研究的文献报道。为加强地拉罗司的质量控制, 建立地拉罗司原料药质量标准, 本研究根据《化学药物杂质研究的技术指导原则》, 结合本课题组前期研究经验^[8], 参考文献报道的地拉罗司的工艺路线, 分析出地拉罗司原料中

可能存在的 3 种有关物质,并参考文献^[2-7]对有关物质进行设计合成,并确证结构。

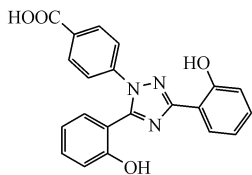
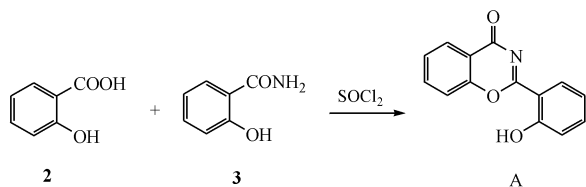


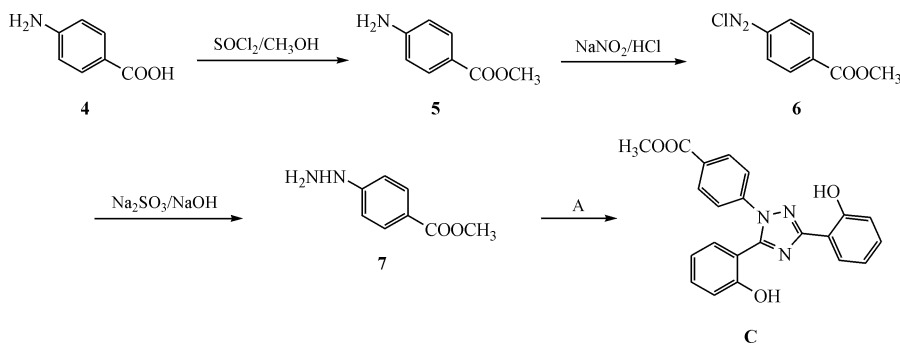
Figure 1 Chemical structure of deferasirox (1)

1 杂质来源与路线设计

有关物质 A 是地拉罗司合成的关键中间体,化学名为 2-(2-羟基苯基)-4H-1,3-苯并噁嗪-4-酮,本研究以水杨酸(2)和水杨酰胺(3)为原料,经氯代、亲核取代、脱水环合反应得 A,此反应操作简单,副产物少,总收率为 62%,纯度达到 99.3% (路线 1)。



Scheme 1 Synthesis of related substance A of deferasirox

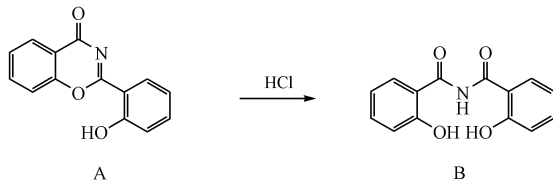


Scheme 3 Synthesis of related substance C of deferasirox

2 材 料

熔点用河南豫华仪器有限公司生产的 X-4 数字显微熔点测定仪测定,温度未经校正;MS 采用 Quadrupole/MS 型质谱仪;¹H NMR 用 Bruker Avance III 400 MHz 核磁共振仪测定,CDCl₃ 为溶剂。试剂均为市售分析纯产品,除特别说明外,不经处理直接使用,由广州小木虫生物科技有限公司提供。

有关物质 B 是由于有关物质 A 不稳定,水解而形成的,化学名为 2-羟基-N-(2-羟基苯甲酰基)-苯甲酰胺,本研究以 A 为原料,在酸性条件下,经水解开环形成 B。此反应条件、操作简单,收率为 75%,纯度大于 99% (路线 2)。



Scheme 2 Synthesis of related substance B of deferasirox

有关物质 C 是地拉罗司在高温条件下与溶剂甲醇反应,脱水成酯形成的,化学名为 4-[3,5-二(2-羟基苯基)-1H-1,2,4-三氮唑-1-基]苯甲酸甲酯,本研究以对氨基苯甲酸(4)为原料,经氯代、与甲醇酯化得对氨基苯甲酸甲酯(5)、重氮化得重氮盐(6)、还原得 4-肼基苯甲酸甲酯(7),再与中间体 A 环合生成 C,收率为 40%,纯度大于 99% (路线 3)。

3 化学合成

2-(2-羟基苯基)-4H-1,3-苯并噁嗪-4-酮(有关物质 A)

在 250 mL 三口烧瓶中依次加入水杨酸(2, 13.8 g, 0.1 mol),水杨酰胺(3, 13.7 g, 0.1 mol)以及甲苯 35 mL,搅拌,加热至 110 °C,滴加二氯亚砷(14.4 mL, 0.2 mol),继续反应 1 h, TLC 检测反应终点(流动相为乙酸乙酯-石油醚, 1:1),浓缩,将反应

液冷却至室温,向其中加入无水乙醇 40 mL,搅拌回流 0.5 h 后,得黄色晶体粉末。乙醇重结晶,得黄色针状结晶(A, 14.88 g, 62%), mp: 211 ~ 213 °C, 纯度 99.3%。ESI-MS (m/z): 240.1 $[M + H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.71 (1H, s, Ar-OH), 8.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 8.12 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 7.80 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, Ar-H), 7.53 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, Ar-H $\times 3$), 7.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.00 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, Ar-H)。

2-羟基-*N*-(2-羟基苯甲酰基)-苯甲酰胺(有关物质 B)

取有关物质 A (2.4 g, 0.01 mol) 置于 100 mL 圆底烧瓶,加入无水乙醇 20 mL,加热至 30 °C,缓慢滴加浓盐酸 1 mL,回流 1 h。冷却至 25 ~ 30 °C,过滤,用无水乙醇 10 mL 洗涤,真空干燥,得白色固体(B, 19.6 g, 76%), mp: 203 ~ 204 °C, 纯度 99.3%。ESI-MS (m/z): 258.2 $[M + H]^+$; 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 7.82 (1H, dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, Ar-H), 7.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, Ar-H), 7.46 - 7.45 (1H, m, Ar-H), 7.44 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, Ar-H), 7.02 (1H, s, Ar-H), 6.99 (1H, dd, $J = 2.1, 1.0$ Hz, Ar-H), 6.97 (1H, s, Ar-H), 6.95 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, Ar-H)。

4-[3,5-二(2-羟基苯基)-1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基]苯甲酸甲酯(有关物质 C)

在装有搅拌装置的 250 mL 三颈瓶中加入甲醇 47 mL,冰浴冷却,缓慢滴加二氯亚砷 2.6 mL,加入化合物 4 (2.1 g, 15.6 mmol),油浴回流,反应 1.5 h 结束,浓缩,得白色固体,所得固体溶解于乙酸乙酯 100 mL 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液 40 mL 中,搅拌 30 min,收集有机层,用去离子水洗涤 3 次,旋蒸除去乙酸乙酯得白色固体 5,将化合物 5 (11 g, 0.075 mol) 置于 250 mL 三颈瓶中,搅拌并冰浴冷却至 0 ~ 5 °C。缓慢滴加亚硝酸钠溶液,搅拌反应 40 min,滤液放入三颈烧瓶中,向其中加入亚硫酸钠溶液搅拌 20 min。加入浓盐酸 70 mL,水浴加热 10 min。静置过夜,抽滤,用饱和的醋酸钠溶液处理,得黄色固体 7。

在三颈烧瓶中加入化合物 A (1.01 g, 4.2 mmol), 化合物 7 (760 mg, 4.6 mmol), 三乙胺 (0.7 mL, 4.3 mmol), 乙醇 70 mL,回流 2 h。加入

水 100 mL,浓缩。调节 pH 至 4,二氯甲烷萃取,分离有机层,无水硫酸钠干燥,抽滤,甲醇和二氯甲烷混合溶液重结晶,得淡黄色的固体(C, 1.03 g, 63%), mp: 172 ~ 175 °C, 纯度 99.3%。ESI-MS (m/z): 389.1 $[M + H]^+$; 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 3.71 (s, 3H, $COOCH_3$), 6.95 (1H, d, Ar-H), 7.03 ~ 7.10 (3H, m, Ar-H), 7.59 (2H, m, Ar-H), 7.8 (1H, d, Ar-H), 7.9 (2H, d, Ar-H), 8.04 (2H, d, Ar-H), 8.2 (1H, d, Ar-H), 10.04 (1H, s, -OH), 10.79 (1H, s, -OH)。

4 结 论

本研究成功地合成 3 个地拉罗司的相关物质,为地拉罗司原料药质量控制提供依据和参考,这些有关物质的合成收率均在 40% 以上,纯度均在 98% 以上,并且所用的成本较低。合成有关物质的工艺反应条件温和、原料易得、绿色环保。

参 考 文 献

- [1] Wang T, Gao C, Chen BA. Deferasirox—a new oral iron chelator review[J]. *J Exper Hemat* (中国实验血液学杂志), 2010, **18** (5): 1359–1364.
- [2] Sun M, Wei HT, Shi CL, et al. Synthesis of deferasirox, an iron chelator[J]. *Chin New Drug J* (中国新药杂志), 2009, **18** (9): 850–851.
- [3] Raman JV, Shah H. Process for the preparation of deferasirox: US, 13988361[P]. 2011-11-04.
- [4] Rao VJ, Mulkanti K, Vekariya NA, et al. Synthesis and characterization of related substances of deferasirox, an iron (Fe^{3+}) chelating agent[J]. *Synthetic Commun* (合成通讯), 2012, **42** (21): 3200–3210.
- [5] Du DM, Chen X, Hua WT, et al. Reinvestigation on the reaction of salicylic chloride with salicylic amide and X-ray crystal structure of a new macrocyclic polyester[J]. *Chin J Struct Chem* (结构化学), 2003, **22** (5): 512–516.
- [6] Xiong Y, Xia KX, Yang L, et al. Study on the facile synthesis of alkyl 4-aminobenzoate[J]. *J Southwest Univ (Nat Sci Ed)* (西南大学学报 自然科学版), 2013, **35** (9): 74–79.
- [7] Furniss BS, Hannaford AJ, Smith PWG, et al. *Vogel's Text Book of Practical Organic Chemistry* [M]. 5th Ed. Longman Scientific and Technical, 1991: 960–961.
- [8] Ye LB, Wu JY, Yang JB, et al. Synthesis of the related substances of gefitinib[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2014, **45** (6): 667–670.