

托吡酯的合成方法研究

王东岳 (常州齐晖药业有限公司, 江苏 常州 213127)

摘要: 托吡酯是一种主要用于治疗癫痫的药物, 还有预防成人偏头痛和减肥等效果。托吡酯这种原料药在治疗很多疾病方面都有一定的作用, 因此其合成工艺受到了广泛的关注, 本文对托吡酯的合成方法进行了探究。

关键词: 托吡酯; 合称; 研究

1 托吡酯概述

托吡酯是自然态单糖右旋果糖的硫化物, 1985 年研究人员首次在实验室条件下合成了托吡酯, 该物质具有理想的药动学特征, 在治疗癫痫方面有显著的作用, 是一种有效地治疗癫痫的药物。医学研究还显示, 托吡酯在预防偏头痛方面有显著的作用, 在儿童偏头痛的治疗方面也有良好的效果, 基于其在治疗偏头痛方面的确切疗效, FDA 已经批准其用于成人偏头痛的预防; 研究还发现, 托吡酯具有提升人体饱腹感的作用, 而且和预期诱导机制不相同的苯丁胺能够起到协同作用, 通过加入苯丁胺, 可以降低托吡酯的剂量, 从而使产品的安全性和耐受性得到显著提升, 含有托吡酯和苯丁胺的复方减肥药于 2012 年被 FDA 批准上市; 相关研究还显示, 托吡酯对于由缺陷、创伤和癫痫等导致的脑损伤都有一定的保护作用, 此外还可以用于酗酒的治疗, 具有良好的安全性和有效性。随着人们对托吡酯研究的不断深入, 其适应症不断被发现, 并且被 FDA 批准, 这使得托吡酯具有非常大的市场潜力, 因此研究人员开始重视对其合成工艺的研究, 优化其生产工艺, 提高其生产效率和质量。

2 托吡酯的合成

托吡酯的合成主要分为两个步骤, 首先应用以 D-吡喃果糖为原料, 下文称为化合物 2, 使 2,3 和 4,5 位羟基分别和丙酮缩合, 合成中间体 [2,3:4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)-β-D-吡喃果糖, 下文称为中间体 3; 然后, 应用第一步合成的中间体 3 和氨基磺酸基反应, 氨基磺酸基取代中间体羟甲基上的 H, 得到化合物 1。具体的反应过程如图 1 中所示:

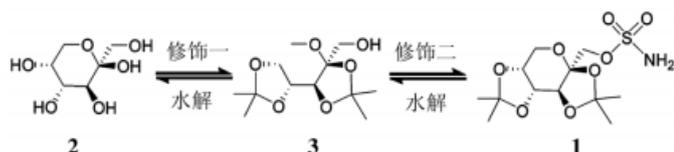


图 1 托吡酯的关键合成步骤

2.1 中间体 3 的合成

在托吡酯合成过程中, 化合物 3 是合成路线中的中

间物, 因此化合物 3 的合成在托吡酯合成工艺中是非常重要的, 相关人员做了大量研究。1987 年, Maryanoff 等研究出了一条合成路线, 以化合物 2 和丙酮为原料, 在酸性条件下缩合, 制备中间体 3。

在 1992 年, Maryanoff 等经过大量研究, 对制备工艺进行了改进, 通过甲基叔丁基醚来作为提取溶剂, 异丙醇-正己烷结晶, 通过这种改进, 提高了制备的中间体 3 晶体的纯度, 并且保持了较高的收率, 收率可以达到 62%; 1999, 卓超等提出了一种新的后处理工艺, 该工艺直接将反应体系中的部分丙酮蒸出, 然后构成丙酮-水析晶体系, 使中间体 3 析出, 得到粗品, 然后再用水代替混合溶剂进行重结晶, 获得较高纯度的中间体 3, 该工艺的收率可以达到 58%, 虽然略低于 Maryanoff 提出的工艺, 但是工艺操作更加简单, 能够有的降低生产成本; 2005 年, Lundt 等提出了一个新的工艺, 该工艺采用 NaOH 溶液萃灭反应, 然后采用三乙胺来对 pH 进行微调至碱性, 采用二氯甲烷进行提取, 石油醚结晶, 最终得到中间体 3, 该工艺显著提高了收率, 可以达到 85%。

2.2 托吡酯的合成工艺

在当前的托吡酯生产工艺中, 采用中间体 3 为原料来制备托吡酯, 常用的工艺包括酯化合成法、氨解合成法、催化氢化合成法和水解合成法等几种, 下面对这几类工艺分别进行介绍:

2.2.1 酯化合成法

酯化合成法是 Maryanoff 在 1985 年提出的, 该方法采用中间体 3 为前驱体, 使其在 NaH 和 DMF 中于氨基磺酰氯进行酯化反应, 生成产物化合物 1。这种合成方法的优点在于操作比较简单, 但是缺点也比较明显, 一方面氨基磺酰氯是一种剧毒的试剂, 生产过程中具有一定的危险性, 同时来源液、也受到管制; 另一方面 NaH 和 DMF 之间的化合反应是放热反应, 反应很难控制; 由于这两方面因素的影响, 酯化合成法在实际生产中具有比较大的危险性。

2.2.2 氨解合成法

这种方法是 Maryanoff 在 1995 年提出的, 通过两步反应来制备化合物 1。具体的反应过程如下: 首先, 在

甲苯和吡啶的体系下，加入中间体 3 和磺酰氯，两种物质反应生成化合物 4；然后以化合物 4 为原料，在无水和加压的条件下，向 4 的 THF 反应液中通入氨气，使之发生氨解反应，最后用正己烷结晶，得到最终产物化合物 1。

1999 年，卓超等对 Maryanoff 提出的氨解合成托吡酯的方法进行了优化，改进了反应条件，使氨解反应在常温常压下进行，成功制备了化合物 1。在改进之后，在常温常压下就可以进行生产，不仅条件温和，而且不需要应用耐压设备，简化了生产工艺，提高了生产的安全性，这一改进对于托吡酯的工业生产具有重要意义。2009 年，左小勇对氨解合成法进行了进一步的改进，采用甲苯-二氯甲烷体系来合成中间体 4，然后在 THF-二氯甲烷体系下，使化合物 4 和氨气进行氨解反应，得到化合物 1，然后利用乙醇-环己烷来对化合物进行纯化精制，提高化合物 1 的纯度，通过这一改进工艺生产化合物 1，氨解合成法的产率可以达到 90%。氨解合成法生产托吡酯的工艺流程如图 2 中所示：

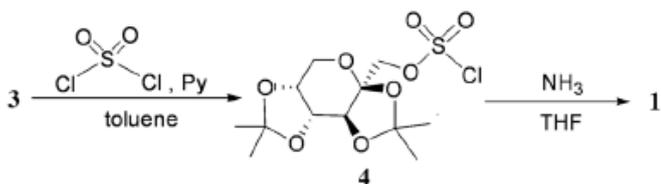


图 2 氨解合成法生产托吡酯的工艺流程

2007 年，唐朝军等将前驱体 4 溶于正己烷中，使其在室温下和氨水反应，制备化合物 1，相较于上述的无水条件下的反应，此方法不用控制无水条件，通过直接萃取的方式来获取化合物 1，具有操作简单、安全性高和设备成本低等多方面优点，不过该方法缺点明显，即在氨解过程中，前驱体 4 容易发生水解反应，生成中间体 3，导致成本的化合物 1 纯度较低，无法用于药用级别的化合物 1 的生产。

2010 年，方志杰等采用 THF 和乙腈 1:1 的体系来溶解前驱体 4，加入固体 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 提供氨气，加入无水 Na_2SO_4 进行脱水，在加热条件下使 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 分解，和前驱体 4 发生氨解反应，制备出化合物 1 的粗品，然后采用异丙醇-正己烷精制活动纯度超过 99.5% 的化合物 1，这种方法不仅操作简单，而且反应快，具有经济性好、安全性高和环境友好等方面的优点，而且制备的化合物 1 能够得到药用级别的要求。

除了通过制备化合物 4，再以其生产化合物 1 的工艺外，氨解合成法还可以直接采用中间体 3 位前驱体。2004 年 Ernst 等提出了这一工艺流程，以中间体 3 位前驱体，在二甲苯和吡啶中，中间体 3 和磺酰二胺在加热

条件下氨解，制备出化合物 1。由于这种方法不需要先合成化合物 4，消除了化合物 4 不稳定的影响，而且直接进行氨解，简化了生产流程，降低了生产成本，因此对于商业化生产非常有利，该方法的缺点是需要较高温度下进行反应，能耗较高。

2.2.3 催化氢化合成法

1986 年，Maryanoff 等提出了催化氢化合成托吡酯的方法。该方法以中间体 3 为原料，通过磺酰化反应制备化合物 4，然后使化合物 4 和叠氮钠进行反应，得到前驱体 5，将前驱体物 5 在钯的催化下氢化，得到化合物 1。在这一工艺中，需要应用到叠氮化合物，由于叠氮化合物的性质，导致在后处理过程中容易发生爆炸，因此具有较高的危险性。合成路线如图 3 所示：

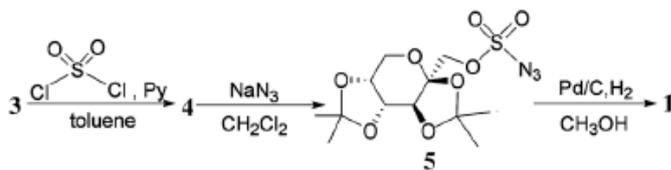


图 3 催化氢化法合成托吡酯路线

2.2.4 水解合成法

水解合成法制备托吡酯最早由 Abdel-magid 等提出，是一种化合物 1 的提纯方法，其首先通过化合物 1 分别和苯甲醛和邻苯二甲酸一甲酯进行反应，得到两种化合物，然后再将得到的产物水解，重新得到化合物 1，通过这样的方式进行提纯。受到这种方法的启发，Geza 提出了一种利用水解法合成化合物 1 的方法。该方法应用 CSI 和二乙胺反应，产物与中间体 3 进行酯化，得到中间体，最后中间体 3 水解，得到化合物 1，产物纯度可以达到 99.8%。

3 结论

当前在托吡酯研究方面，已经研究出很多方法，而在工业生产中，由于原料价格低，不需要使用毒性较高和腐蚀性的原料，氨解法是最常用的方法。当然，随着研究的深入，研究人员在这些合成方法基础上，还能对托吡酯的合成方法进一步优化，更好的进行托吡酯的生产。

参考文献：

- [1] 杨文楨. 托吡酯的脑保护作用研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(19): 1511-1511.
- [2] 田斌. 抗癫痫药托吡酯的合成及工艺研究 [D]. 西安: 西北大学, 2010.
- [3] 翟立海, 周友春, 郭立红, 等. 托吡酯的合成工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, v.51(03): 60-63+85.