

抗艾滋病药物拉替拉韦合成工艺研究

刘文杰 崔中元 (江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223002)

摘要: 拉替拉韦是默克公司研发的 HIV 整合酶抑制剂, 于 2007 年 10 月经美国 FDA 批准上市。该药近年来成为艾滋病患者治疗的一个强有力的组成部分, 且不良反应和药物相互作用较少, 临床应用价值高。拉替拉韦的合成路线国内外报道较多, 本文对近 5 年来的主要合成方法进行介绍和对比分析, 以便找到一条更适合于工业化生产的合成路线。

关键词: 抗艾滋病药物; 拉替拉韦; 合成工艺

0 概述

由默克公司开发的拉替拉韦于 2007 年获得了美国食品药品监督管理局的批准, 并于 2009 年发布了指南。拉替拉韦钾是世界上第一个 HIV 整合酶抑制剂, 用于治疗 HIV 感染者。与传统核苷类抗病毒药物相比, 该药物保持了较好的抗 HIV 活性, 同时副作用少, 不易产生耐药性, 药物作用时间长。

自从拉替拉韦上市以来, 已经报道了几种合成路线。但综合而言, 关键中间体的合成策略基本一致, 具体以 2-甲基-2-氨基丙腈 (2) 为起始原料, 经过氨基苄氧羰基保护生成 3、盐酸羟胺与氰基反应生成 4, 与乙炔丁二酸二乙酯反应并通过 N-甲基化形成双羟基嘧啶甲酸甲酯 (5) 和 6。也有报道称, 如利用微波进行 6 的合成, 以及关键中间体 5-甲基-2-噻基吡喃氧基氮的简单合成等, 但均不适合工业化生产。因此, 结合各合成路线特点, 找到一条更适合规模化生产的工艺路线显得尤为重要。

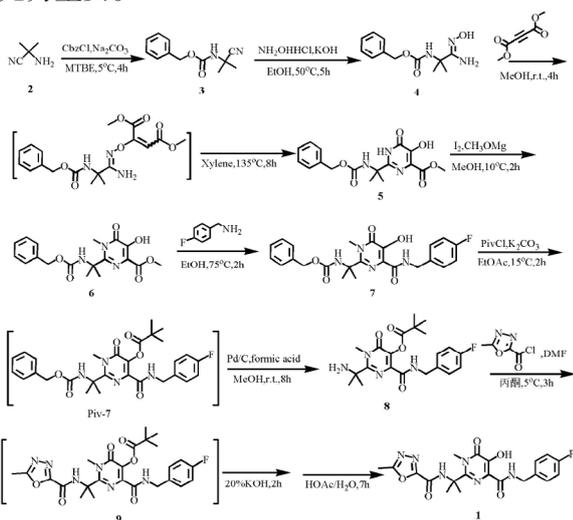


图 1 拉替拉韦的合成路线

1 合成方法

1.1 合成方法一

以 2-氨基-2-甲基丙腈盐酸盐 (2) 为起始原料, 在溶剂四氢呋喃中, 加入碳酸钠水溶液, 使用氯甲酸苄酯对氨基进行保护, 得到 N-(1-苄氧羰基-1-甲基乙基)氨基甲酸苄酯 (3), 3 在氢氧化钾溶液中与盐酸羟胺反应制得 N-(2-氨基-2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基甲酸苄酯 (4)。

4 与丁炔二酸二甲酯 (DMAD) 在甲醇中反应生产过渡态 5, 然后在二甲苯中回流得到 2-(1-甲基-1-(苄氧基羰基氨基)乙基)-5-羟基-6-氧代-1,6-二氢-4-嘧啶甲酸甲酯 (6); 用碘甲烷在甲醇镁的甲醇溶液中将 6 进行甲基化得到 2-[1-甲基-1-(苄氧基羰基氨基)乙基]-5-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4-嘧啶甲酸甲酯 (7); 7 与对氟苄胺在乙醇中反应得到 {1-[4-(4-氟苄基氨基甲酰基)-5-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-2-嘧啶基-1-甲基乙基]氨基甲酸苄酯 (8); 用特戊酰氯对 8 的 5-OH 进行保护得到 9, 不经后处理直接用钯炭/甲酸体系脱掉苄氧羰基得到 4-(4-氟苄基氨基甲酰基)-5-叔丁基羰基氧基-1-甲基-2-(1,1-二甲基)-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶 (10); 10 与 5-甲基-1,3,4-噁二唑甲酰氯反应得到 11, 不经后处理, 加氢氧化钠水溶液水解脱去叔丁基, 再用醋酸中和得到拉替拉韦 (1), 总收率 19.45%。

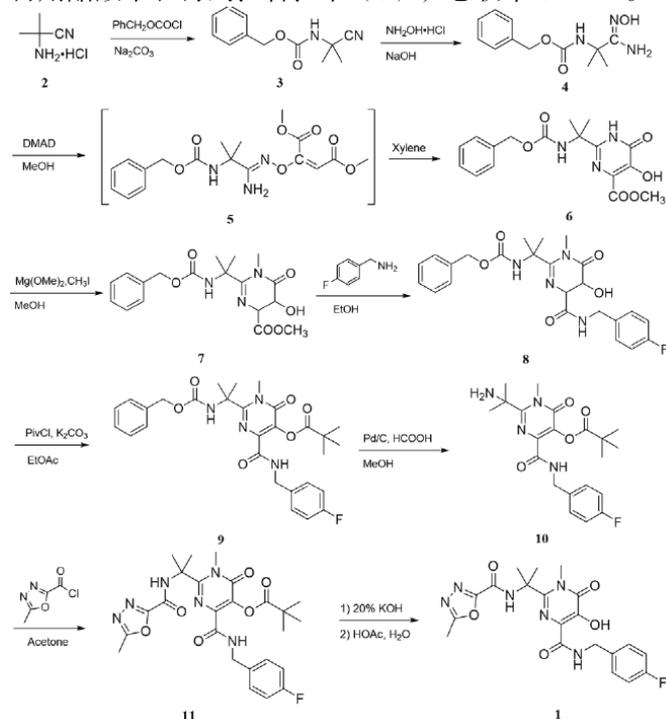


图 2

1.2 合成方法二

以 2 为起始原料, 用与方法一相同的方法合成 8 后, 用钯炭催化氢化脱去保护基得到 N-(4-氟苄基)

-2-(1-氨基-1-甲基乙基)-5-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4-嘧啶甲酰胺(12); 12与5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氯反应制得拉替拉韦(1), 总收率25.29%。

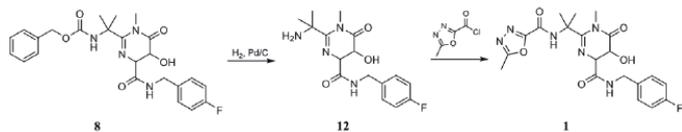


图3

1.3 合成方法三

以2为起始原料, 在二氯甲烷中, 以二异丙基乙基胺为缚酸剂, 与氯甲酸甲酯反应生成化合物14, 然后在甲醇溶液中用盐酸羟胺肟化得到N-(2-氨基-2-肟基-1,1-二甲基乙基)氨基甲酸甲酯(15)。15与DMAD在甲醇中反应生成过渡态16(Z/E的混合物), 然后在二甲苯中回流得到2-(1-甲基-1-(甲氧基羰基氨基)乙基)-5-羟基-6-氧代-1,6-二氢-4-嘧啶羧酸甲酯(17); 17与对氟苄胺在甲醇中反应得到{1-[4-(4-氟苄基氨基甲酰基)-5-羟基-6-氧代-1,6-二氢-2-嘧啶基-1-甲基乙基]氨基甲酸甲酯(18), 18溶在N-甲基吡咯烷酮(NMP)中, 在氢氧化镁存在下与三甲基碘化亚砷发生甲基化制得{1-[4-(4-氟苄基氨基甲酰基)-5-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-2-嘧啶基-1-甲基乙基]氨基甲酸甲酯(19); 19用氢氧化钠在正丁醇中脱去保护基得到N-(4-氟苄基)-2-(1-氨基-1-甲基乙基)-5-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4-嘧啶甲酰胺(9); 9与5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氯反应制得拉替拉韦(1), 总收率34.06%。

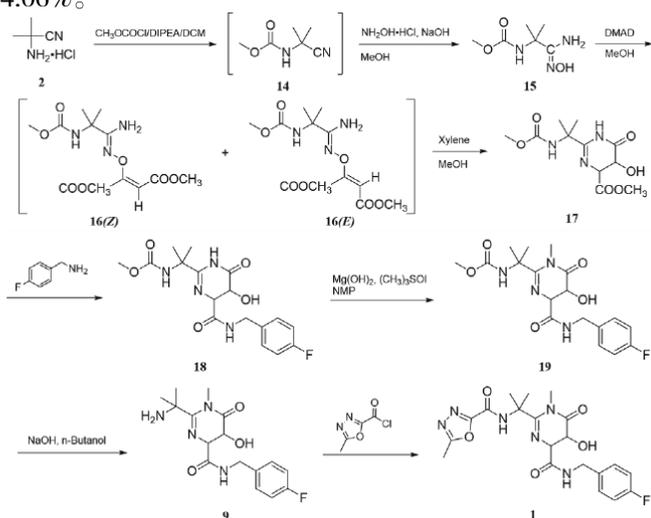


图4

1.4 合成方法四

以2-氨基-2-甲基丙腈(20)为起始物料, 在二氯甲烷和N-甲基吡咯烷酮中与5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氯在低温下反应制得N-(2-肟基丙基-2-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-酰胺(21); 21在异丙醇中与盐酸羟胺反应得到N-[1-氨基-1-肟基-2-甲基

丙基-2-基]-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-酰胺(22); 22在甲醇中与DMAD反应后, 在二甲苯中回流得到2-(2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺)丙基-2-基)-1,6-二氢-5-羟基-6-氧代-4-嘧啶甲酸甲酯(23); 23在异丙醇中与4-氟苄胺反应得到N-(4-氟苄基)-2-(2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺)丙基-2-基)-1,6-二氢-5-羟基-6-氧代-4-嘧啶甲酸甲酯(24); 24与氢氧化镁、三甲基碘化亚砷反应生成拉替拉韦(1), 收率36.74%。

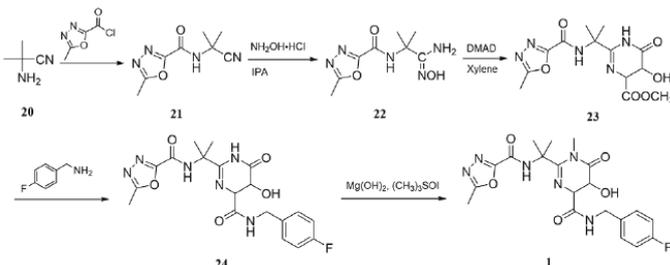


图5

2 几种合成方法的优缺点分析

方法一中先用苯甲氧酰基对氨基进行保护, 又对嘧啶环上的5-OH用特戊酰基进行保护, 合成过程中有两次基团的保护和脱保护, 反应步骤较长, 收率较低, “三废”较多; 方法二中未对嘧啶环上5-OH进行配位, 较方法一减少了一次基团保护和脱保护, 但反应步骤依然较长, 收率偏低, “三废”较多; 方法三与方法二相比, 使用甲氧酰基替代苯甲氧酰基进行氨基保护, 从而避免了在脱苯甲氧酰基保护时使用钯炭, 收率也大幅提高; 方法四第一步就要5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氯与2-氨基-2-甲基丙腈进行反应, 完全避免了氨基的保护和脱保护, 使得工艺路线更短, 收率更高。几种方法中使用的物料都有商业化生产, 从收率和反应步骤上看, 方法三和方法四可应用于工业化生产; 考虑到方法三较方法四多使用了高毒的氯甲酸甲酯, 综合考虑, 方法四比较适宜于工业化生产。建议加强对方法四进行研究和优化, 作为工业化生产的技术方案。

3 结语

综上, 上述路线在提高收率的同时, 提高了生产的可操作性和安全性, 并降低了成本。

参考文献:

- [1] 樊印波, 王忠美, 李翔, 王世辉. 多替拉韦钠有关物质的合成与表征[J]. 浙江化工, 2021, 52(03):7-10.
- [2] 樊印波, 韩永飞, 苏枫, 冯祥龙, 王世辉. 多替拉韦关键中间体的合成工艺优化[J]. 精细化工中间体, 2021, 51(01):15-18+22.
- [3] 高磊, 杨德志. 多替拉韦合成工艺改进[J]. 精细化工中间体, 2020, 50(06):49-52+71.
- [4] 王丽霞. 拉米夫定、替诺福韦、依非韦伦联合治疗艾滋病的价值体会[J]. 中外医学研究, 2020, 18(29):127-128.
- [5] 徐靖坤, 王瑞, 张祖良, 田磊, 邹慧. 多替拉韦开环杂质的合成[J]. 安徽化工, 2019, 45(03):39-42.