

- Combosyn.com/ for videodemonstration.
- [5] CHOU T C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay Method [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 440-446.
- [6] CHOU T C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 68(3): 621-681.
- [7] CHOU T C. The mass-action law based algorithms for quantitative econo-green bio-research [J]. *Integr Biol(Camb)*, 2011, 3(5): 548-559.
- [8] JIANG Y, LI C, MA Y, et al. The inhibition of the pemetrexed-activated MAPK pathway via sorafenib is involved in the synergistic mechanism of sorafenib subsequent potentiation of pemetrexed cytotoxicity in EGFR TKI-resistant cell lines [J]. *Clin Lab*, 2012, 58(5/6): 551-561.
- [9] BENNETT C N, TOMLINSON C C, MICHALOWSKI A M, et al. Cross-species genomic and functional analyses identify a combination therapy using a CHK1 inhibitor and a ribonucleotide reductase inhibitor to treat triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(4): R109.
- [10] LIU S H, CHENG Y C. Old formula, new Rx: The journey of PHY906 as cancer adjuvant therapy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(3): 614-623.
- [11] LAM W, BUSSOM S, GUAN F, et al. The four-herb chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(45): 45-59.
- [12] BORGES K S, CASTRO-GAMERO A M, MORENO D A, et al. Inhibition of aurora kinases enhances chemosensitivity to temozolomide and causes radiosensitization in glioblastoma cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(3): 405-414.
- [13] OCIO E M, VILANOVA D, ATADJA P, et al. *In vitro* and *in vivo* rationale for the triple combination of panobinostat (LBH589) and dexamethasone with either bortezomib or lenalidomide in multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2010, 95(5): 794-803.
- [14] JIN Z J. The additive of drug combination [J]. *Acta Pharmacol Sin(中国药理学报)*, 1980, 1(1): 70-73.
- [15] ZHENG Q S, SUN R Y. Analysis of multidrug effects by parameter method [J]. *Acta Pharmacol Sin(中国药理学报)*, 1998, 19(3): 37-42.
- [16] BIJNSDROOP I V, GIOVANNETTI E, PETERS G J. Analysis of drug interactions [J]. *Methods Mol Biol*, 2011(731): 421-434.
- [17] TALLARIDA R J. Combination analysis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010(678): 133-137.
- [18] TALLARIDA R J. Quantitative methods for assessing drug synergism [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(11): 1003-1008.
- [19] LEE S I. Drug interaction: focusing on response surface models [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 58(5): 421-434.
- 收稿日期: 2012-07-03

托吡酯的合成研究进展

苗宇^{1,2}, 关永霞^{1,3*} (1.鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276000; 2.国家手性制药工程技术研究中心, 山东 临沂 276000; 3. 国家哺乳动物细胞高效表达工程实验室, 山东 临沂 276000)

摘要: 目的 介绍托吡酯的研究背景和合成研究进展。方法 综合国内外报道的文献, 阐述托吡酯的合成方法。结果 重点列出了关键中间体的合成方法以及酯化法、氨解法、催化氢化法和水解法 4 种托吡酯的合成方法, 分析各方法特点。

结论 氨解法是托吡酯合成方法的主要研究方向。

关键词: 托吡酯; 合成; 进展

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)04-0453-04

Progress in Synthesis of Topiramate

MIAO Yu^{1,2}, GUAN Yongxia^{1,3*} (1.Lunan Pharmaceutical Group Corporation, Linyi 276000, China; 2.National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi 276000, China; 3.National Mammalian Cells Efficiently Express Engineering Laboratory, Linyi 276000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the background and current synthesis progress of topiramate. **METHODS** To review both domestic and international published reports regarding the synthesis of topiramate. **RESULTS** Made a list of synthesis methods of a key intermediate and four synthesis methods of topiramate including esterification, ammonolysis, catalytic hydrogenation and hydrolyzation and analyzing characteristics of synthesis methods. **CONCLUSION** The method of ammonolysis provides us a main research direction for efficient synthesis topiramate.

KEY WORDS: topiramate; synthesis; progress

作者简介: 苗宇, 男, 硕士, 工程师 Tel: 13581069216 E-mail: mystery02@163.com *通信作者: 关永霞, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0539)5030626 E-mail:jmsgyx@163.com

托吡酯(topiramate), 商品名妥泰(Topamax), 化学名为 2,3:4,5-双-*O*-(1-甲基亚乙基)- β -*D*-吡喃果糖氨基磺酸酯(**1**)。它是由美国强生制药公司(Johnson & Johnson)开发, 并于 1995 年在英国上市, FDA 于 1996 年批准用于治疗成人原发性部分性癫痫, 于 2000 年批准用于儿童癫痫治疗。2004 年 FDA 又批准该药用于成人偏头痛的预防。2012 年 7 月 FDA 批准了美国 Vivus 制药公司的含有托吡酯和苯丁胺的复方减肥药 Qsymia 上市, 是美国 13 年来通过的第 2 个减肥新药。本文简要概述托吡酯的研究背景, 详细介绍合成研究进展, 为其合成工艺研究提供依据。

1 研究背景

托吡酯是自然态单糖右旋果糖的硫化物, 于 1985 年首次在实验室合成, 是一种新型的抗癫痫药, 具有理想的药动学特征, 在抗癫痫药销售中占有较大市场份额。医学研究表明托吡酯能有效预防偏头痛的发作^[1], 特别是也可用于儿童偏头痛的治疗^[2], 因其疗效确切, FDA 批准托吡酯用于成人偏头痛的预防。医学研究表明托吡酯可增强饱腹感^[3], 加入诱导机制不同的苯丁胺, 可起到协同作用, 降低使用剂量, 提高安全性和耐受性^[4]。另据研究表明托吡酯对由缺血、创伤、癫痫等引起的脑损伤具有保护作用^[5-6], 对酗酒治疗安全有效^[7]。基于托吡酯新的适应症不断的被研究证实以及得到 FDA 批准, 表明该原料药巨大的市场潜力, 其合成新工艺的优化再次引起研究者的广泛关注。

2 托吡酯的合成

托吡酯的合成按结构修饰可概括分为两步, 第1步以*D*-吡喃果糖(**2**)为母核, 2,3位和4,5位羟基分别与丙酮缩合, 合成重要中间体**3**[2,3:4,5-双-*O*-(1-甲基亚乙基)- β -*D*-吡喃果糖]; 第2步用氨基磺酸基取代中间体**3**羟甲基上的H, 得到目标化合物**1**, 见图1。本文对重要中间体**3**的合成方法进行总结, 以酯化法、氨解法、催化氢化法和水解法为例, 介绍托吡酯的全合成研究进展, 并对各方法的特点进行分析和讨论, 为其合成工艺研究提供依据。

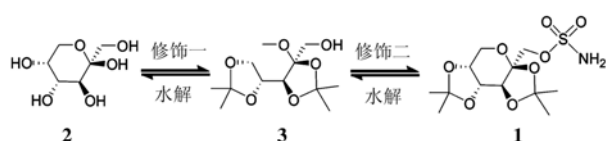


图1 托吡酯的关键合成步骤

Fig 1 The key synthetic steps of topiramate

2.1 中间体 3 的合成

化合物**3**是托吡酯各合成路线的关键中间体。1987年, Maryanoff等^[8]以化合物**2**为原料, 在酸性条件下与丙酮缩合, 得到具有4个手性中心的中间体**3**, 见图2。1992年, Maryanoff等^[9]改进后处理方法, 采用甲基叔丁基醚提取, 异丙醇-正己烷结晶, 得到较高纯度的中间体**3**晶体, 收率62%。1999年, 卓超等^[10]后处理直接蒸出部分反应体系丙酮, 构成丙酮-水析晶体系得到**3**粗品, 用水代替混合溶剂重结晶得到白色针状晶体, 收率58%, 简化工艺操作, 降低了工艺成本。2005年, Lundt等^[11]用NaOH溶液萃灭反应, 用三乙胺微调pH值至碱性, 二氯甲烷提取, 石油醚结晶得到中间体**3**, 收率提高至85%。

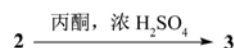


图2 关键中间体**3**的合成路线

Fig 2 Synthetic route of a key intermediate **3**

2.2 托吡酯的合成

2.2.1 酯化合成法 1985年, Maryanoff等^[12]直接以中间体**3**为前驱物, 在NaH和DMF中与氨基磺酰氯酯化, 成功制备化合物**1**, 见图3。该路线操作简单, 缺点是氨基磺酰氯为剧毒试剂, 且来源受限。另外, NaH和DMF化合是较难控制的放热反应, 因此工业生产存在较大危险性。

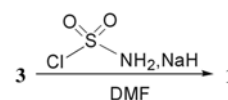


图3 目标产物的合成路线一

Fig 3 The 1st synthetic route of target product

2.2.2 氨解合成法 1995年, Maryanoff等^[13]发明两步法制备化合物**1**。首先将中间体**3**和磺酰氯在甲苯和吡啶的体系中反应, 合成前驱物**4**。无水, 加压条件下, 向**4**的THF反应液中通入氨气氨解, 正己烷结晶得到化合物**1**, 见图4。1999年, 卓超等^[10]对该工艺进行改进, 在常温常压下进行氨解反应, 得到化合物**1**。优化工艺条件温和, 且不需要耐压反应设备, 对工业生产具有重要意义。2009年, 左小勇等^[14]改进用甲苯-二氯甲烷体系合成**4**, 用THF-二氯甲烷作氨解体系合成**1**, 并提供用乙

醇-环己烷的精制方法。改进工艺的反应选择性提高,使产率提高到90%。

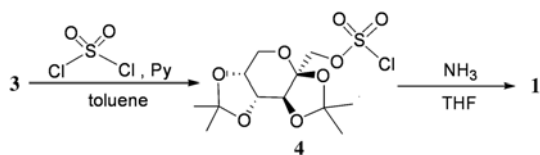


图4 目标产物的合成路线二

Fig 4 The 2nd synthetic route of target product

2004年,Ernst等^[15]以中间体3为前驱物,在二甲苯和吡啶中直接与磺酰二胺加热氨解,得到化合物1,见图5。该方法无需间歇式分离不稳定的化合物4,直接进行氨解,简化操作,节约生产成本,适合于商业化生产,但反应温度较高。

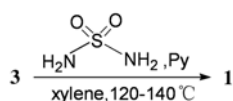


图5 目标产物的合成路线三

Fig 5 The 3rd synthetic route of target product

2007年,唐朝军等^[16]将中间体3合成的前驱物4溶解在环己烷中,室温下与氨水反应得到化合物1,见图6。该方法不需控制无水条件,后处理直接萃取即可得到目标产物1,操作简便,安全,设备成本低。缺点是氨解过程4容易水解成中间体3,超出USP标准限度,因此该方法较难制备符合药用级别化合物1。

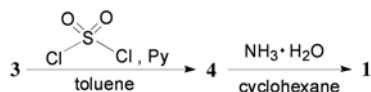


图6 目标产物的合成路线四

Fig 6 The 4th synthetic route of target product

2010年,方志杰等^[17-18]将3合成的前驱物4溶解于THF和乙腈(1:1)体系中,加入固体 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 和脱水剂无水 Na_2SO_4 ,加热反应得到1粗品,经异丙醇-正己烷精制,纯度>99.5%,见图7。该方法反应时间短,环境友好,经济性和安全性提高,产物1达到药用级别要求。

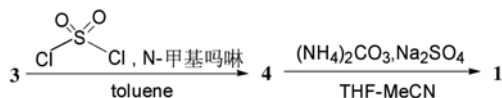


图7 目标产物的合成路线五

Fig 7 The 5th synthetic route of target product

2.2.3 催化氢化合成法 1986年,Maryanoff等^[19]用中间体3磺酰化得4,4与叠氮钠反应得到前驱物5,通过钯催化氢化得到目标产物1,见图8。该路线使用叠氮物,后处理易发生爆炸,工业生产危险性较大。

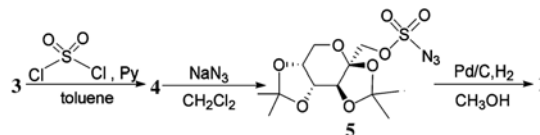


图8 目标产物的合成路线六

Fig 8 The 6th synthetic route of target product

2003年,Abdel-magid等^[20]用氯磺酰异氰酸酯(CSI)与苄醇合成化合物6,6与中间体3酯化得到前驱物7,经Pd/C催化氢化得目标产物1,见图9。方法缺点是使用高毒性和腐蚀性的CSI。

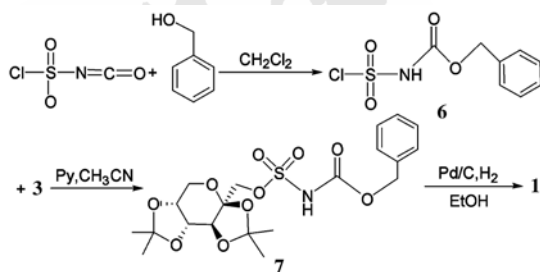


图9 目标产物的合成路线七

Fig 9 The 7th synthetic route of target product

2.2.4 水解合成法 2003年,Abdel-magid等^[20]发明用化合物1分别与苯甲醛和邻苯二甲酸一甲酯反应,得到化合物8和9,纯化后,8,9经水解反应重新得到化合物1,见图10~11。该方法提供了合成高纯度目标产物1的新研究思路。

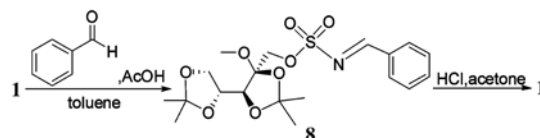


图10 目标产物的合成路线八

Fig 10 The 8th synthetic route of target product

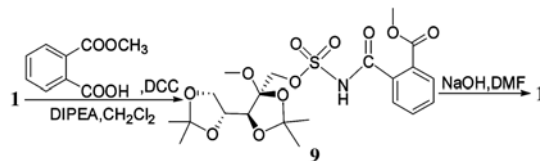


图11 目标产物的合成路线九

Fig 11 The 9th synthetic route of target product

在此研究基础上, 2006 年, Geza^[21]发明用 CSI 与二乙胺合成化合物 **10**, 再与中间体 **3** 酯化得到前驱物 **11**, 通过水解反应全合成目标产物 **1** 的方法, 见图 13。该方法合成的化合物 **1** 热稳定性好, 纯度高达 99.8%, 达到药用级别。缺点是使用高毒性和强腐蚀性的 CSI, 合成 **10**, **11** 需要控制温度在 -20 °C, 生产成本较高。

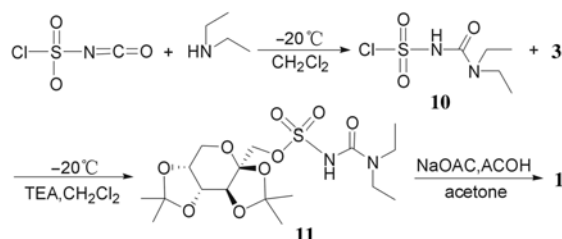


图 12 目标产物的合成路线十

Fig 12 The 10th synthetic route of target product

3 结论

综上所述, 虽然文献报道了多种合成托吡酯的方法, 但目前工业应用的主流合成方法仍是氨解法, 该方法原料价廉, 易得, 可有效避免使用高毒性和强腐蚀性的 CSI。该方法关键在于中间体 **3**, 前驱物 **4** 的合成以及氨源的选择。因此, 构建高纯度的 **3**, **4** 的合成方法以及筛选合适的氨源和氨解条件是工业化生产研究的重点。同时, 托吡酯其他的合成方法也为研究者提供了参考。

REFERENCES

- [1] HU Y H, SHAO S Q, SHI S G. The research advancement of topiramate in the prevention of migraine [J]. Chin J Pain Med (中国疼痛医学杂志), 2010, 16(2): 100-102.
- [2] SUN M L, XIAO N. The research advancement of topiramate in the treatment of migraine in children [J]. J Pediatr Pharm (儿科药学杂志), 2012, 18(1): 53-56.
- [3] KAPLAN L M. Pharmacologic therapies for obesity [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2010, 9(1): 69-79.
- [4] MA P Q. Status and progress in studies on anti obesity drugs [J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2011, 32(6): 304-307.
- [5] YANG W Z. Progress in study on neuroprotection of topiramate [J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2010,

- 9(19): 1511-1513.
- [6] LIU J B, SHI J P, ZHAO X X. Advances in neuroprotective effects of topiramate [J]. J Clin Neurol(临床神经病学杂志), 2005, 18(4): 317-318.
- [7] MA J H, LI Y Z, LIU Z, et al. Observation on clinical effect of topiramate in the treatment of alcohol dependence [J]. China J Health Psychol(中国健康心理学杂志), 2011, 19(2): 156-158.
- [8] MARYANOFF B E, NORTEY S O, GARDOCKI J F, et al. Anticonvulsant *O*-alkyl sulfamates. 2,3:4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose sulfamate and related compounds [J]. J Med Chem, 1987, 30(5): 880-887.
- [9] MARYANOFF C A, SCOTT L, SORGI K L. Two step method for the preparation of sulfamate derivatives: China, 92111591.1 [P]. 1993-08-18.
- [10] ZHUO C, CHENG G H. Synthesis of topiramate [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 1999, 30(11): 486-487.
- [11] LUNDT I, STÜTZ A, DEKANY G, et al. 1,5- and 1,4-anhydroketoses, methods for preparation of 1,5- and 1,4-anhydroketoses, intermediates and uses of 1,5- and 1,4-anhydroketoses: WO, 2005121114 [P]. 2005-12-22.
- [12] MARYANOFF B E, HOPE N, GARDOCKI J F, et al. Anticonvulsant sulfamate derivatives: US, 4513006 [P]. 1985-04-23.
- [13] MARYANOFF C A, HOPE N, SCOTT L, et al. Process for the preparation of chlorosulfate and sulfamate derivatives of 2,3:4,5-bis-*O*-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose and (1-methylcyclohexyl)methanol: US, 5387700 [P]. 1995-02-07.
- [14] ZUO X Y, YANG Y, ZOU X, et al. Method for the preparation of topiramate: China, 200710093092.2 [P]. 2009-06-10.
- [15] ERNST B J, SCOTT D, JOHN M. Process for the preparation of anticonvulsant derivatives of topiramate: WO, 2004078769 [P]. 2004-09-16.
- [16] TANG Z J, HE J. Method for the preparation of topiramate: China, 200710068357.3 [P]. 2007-10-03.
- [17] FANG Z J, HU D D, ZHENG B H, et al. Method for the preparation of topiramate: China, 201010287475.5 [P]. 2011-02-23.
- [18] HU D D, FANG Z J, ZHENG B H, et al. Synthesis of topiramate and its analogous [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2011, 42 (9): 645-647.
- [19] MARYANOFF B E, GARDOCKI J F. Chlorosulfate and azidosulfate esters of tetrahydro-2H-pyran-2-yl-methanol: US, 4582916 [P]. 1986-04-15.
- [20] ABDEL-MAGID A, MARYANOFF C, MEHRMAN S, et al. Novel substituted sulfamate anticonvulsant derivatives: WO, 03097656A2 [P]. 2003-11-27.
- [21] GEZA A. Process for the preparation of topiramate: EP, 04019684.2 [P]. 2006-02-22.

收稿日期: 2012-08-17