

文章编号:1005-0108(2026)02-0164-04

DOI:10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.20240032

马来酸茛达特罗合成路线图解

金同阳(JIN Tongyang),刘国超(LIU Guochao),
程卯生(CHENG Maosheng),刘洋(LIU Yang)*

(沈阳药科大学 制药工程学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室,辽宁 沈阳 110016)

中图分类号:R914

文献标志码:A

马来酸茛达特罗(indacaterol maleate, **1**, 图 1) 化学名称为 (*R*)-5-[2-(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮马来酸盐, CAS 登记号为 312753-06-3, 是由瑞士诺华制药公司开发的一种超长效 β_2 受体激动剂。该药于 2011 年 7 月 1 日获美国 FDA 批准上市, 商品名为 Arcapta, 用于治疗慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^[1]。目前, 国内已获批的茛达特罗制剂有马来酸茛达特罗吸入粉雾剂、茛达特罗莫米松吸入粉雾剂和茛达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂。

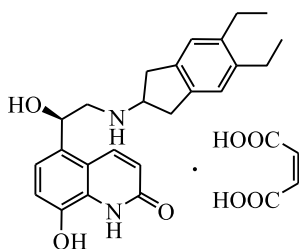


Figure 1 The structure of indacaterol maleate

本文作者对已发表的文献和专利中关于马来酸茛达特罗的合成方法进行整理与归纳, 汇总的马来酸茛达特罗合成路线见图 2。

A 法^[2-3]: 以 2-氨基茛满(**2**)为起始原料, 与三氟乙酸乙酯发生 *N*-酰化反应, 得到 *N*-(2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(**3**), **3** 在三氯化铝作用下, 与乙酰氯发生傅-克酰基化反应, 得到 *N*-(5-乙酰基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(**4**), **4** 经钨炭催化氢化, 得到 *N*-(5-乙

(**5**), **5** 经傅-克酰基化反应, 得到 *N*-(5-乙酰基-6-乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(**6**), **6** 经钨炭催化氢化, 得到 *N*-(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(**7**), **7** 与氢氧化钠溶液反应, 脱去三氟乙酰基保护基后与盐酸成盐, 得到 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺盐酸盐(**8**)。以 8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮(**9**)为原料, 在三氯化铝催化下发生傅-克酰基化反应, 生成 5-乙酰基-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮(**10**), **10** 在碳酸钾作用下与溴化苄反应引入苄基作为保护基, 生成 5-乙酰基-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮(**11**), **11** 与四丁基三溴化铵发生羰基 α 位卤代反应, 生成 5-(2-溴乙酰基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮(**12**), **12** 在 (*R*)-Me-CBS 催化下, 与硼烷四氢吡喃络合物发生不对称还原反应, 生成 5-[(1*R*)-1-羟基-2-溴乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮(**13**), **13** 在碳酸钾作用下发生环合, 生成 5-[(2*R*)-环氧乙烷基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮(**14**)。中间体 **8** 与 **14** 发生亲核取代反应后与苯甲酸成盐, 生成 5-[(1*R*)-2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基]-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮苯甲酸盐(**15**), **15** 经氢解脱苄基后与马来酸成盐, 制得目标化合物马来酸茛达特罗(**1**)。该方法使用的原料安全环保, 反应条件温和, 收率较高, 具备良好的工业化生产价值, 其中茛胺中间体的合成工艺仍有进一步优化的空间。

B 法^[4]: 以邻甲氧基苯胺(**16**)为起始原料, 与肉桂酰氯(**17**)发生 *N*-酰化反应生成 *N*-(2-甲氧基苯基)肉桂酰胺(**18**), **18** 经三氯化铝催化环合

收稿日期:2024-03-03

作者简介:金同阳(2001-),男(回族),内蒙古呼伦贝尔人,硕士研究生, E-mail:2651149664@qq.com; * 通信作者:刘洋(1976-),男(汉族),辽宁沈阳人,博士,教授,主要从事创新药物研究, Tel:(024)43520227, E-mail:ly_99@sina.com。

生成中间体 **9**, **9** 与氯乙酰氯 (**19**) 在三氟甲磺酸作用下发生傅-克酰基化反应, 生成 5-(2-氯乙酰基)-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮 (**20**), **20** 在碳酸钾作用下, 与溴化苄反应生成 5-(2-氯乙酰基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**21**), **21** 在 (*R*)-Me-CBS 催化下, 与硼烷四氢呋喃络合物发生不对称还原反应, 生成 (*R*)-5-(2-氯-1-羟乙基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**22**), **22** 在碳酸钾作用下发生环合, 生成中间体 **14**, 后续按照 A 法制得目标化合物马来酸茛达特罗 (**1**)。该方法所用原料安全, 反应条件温和, 但收率略低于 A 法。

C 法^[5-7]: 以 8-羟基喹啉 (**23**) 为起始原料, 在间氯过氧苯甲酸作用下生成 8-羟基喹啉-*N*-氧化物 (**24**), **24** 与乙酸酐发生酰化反应, 生成 8-乙酰氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**25**), **25** 与乙酰氯在三氯化铝作用下发生傅-克酰基化, 生成中间体 **10**, **10** 在碳酸钾作用下, 与溴化苄反应生成中间体 **11**, **11** 与氢溴酸反应生成 5-(2,2-二羟基乙酰基)-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**26**), **26** 与 **8** 在硼氢化钠作用下, 生成 5-{2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**27**)。 **27** 可经手性色谱柱拆分得到 5-{(1*R*)-2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**28**), **28** 经氢解脱苄基得到 5-{(1*R*)-2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮 (**29**); 或者 **27** 直接经钨炭催化氢化脱除苄基生成 5-{2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮 (**30**), **30** 再经手性色谱柱拆分得到 **29**。最后 **29** 与马来酸成盐制得目标化合物马来酸茛达特罗 (**1**)。该方法需使用色谱柱拆分手性化合物, 导致收率降低, 原子经济性差, 不适合工业化生产。

D 法^[8-9]: 以 1,3-二氢-2*H*-茛-2-酮 (**31**) 为起始原料, 与羟胺盐酸盐反应生成 1,3-二氢-2*H*-茛-2-酮肟 (**32**), **32** 与 *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 发生取代反应, 生成 5,6-二溴-1,3-二氢-2*H*-茛-2-酮肟 (**33**), **33** 与乙烯正丁基醚 (**34**) 经 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 ([Pd(dppf)Cl₂]) 催化, 生成关键中间体 **8**, **8** 与苯甲醛 (**35**) 在硼氢化钠作用下, 生成 *N*-苄基-5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺 (**36**), **36** 与 **12** 在三乙胺和碘化钾作用下, 生成 5-{2-[*N*-苄基-(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-

基)氨基]乙酰基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**37**)。 **37** 经硼氢化钠还原生成 5-{2-[*N*-苄基-(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**38**), **38** 经氢解脱苄基后, 再使用手性色谱柱拆分得到 **30**; 或者 **37** 经 (*R*)-Me-CBS 催化与硼烷四氢呋喃络合物反应生成 5-{(1*R*)-2-[*N*-苄基-(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**39**), **39** 经氢解脱苄基生成 **29**。最后 **29** 与马来酸成盐制得目标化合物马来酸茛达特罗 (**1**)。该方法收率较好, 且反应步骤相对较少, 但需使用价格昂贵的催化剂, 导致工业化应用受限。

E 法^[10]: 以化合物 **13** 为起始原料, 与叔丁基二甲氯硅烷 (TBDMSCl) 在三乙胺作用下生成 5-{(1*R*)-1-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-2-溴乙基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**40**), **40** 与 **8** 在碳酸氢钠和碘化钠作用下生成 5-{(1*R*)-1-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮 (**41**)。 **41** 与盐酸成盐生成 5-{(1*R*)-2-[(5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-基)氨基]-1-羟乙基}-8-苄氧基-1*H*-喹啉-2-酮盐酸盐 (**42**), **42** 先经氢解脱苄基, 再与马来酸成盐生成目标化合物 **1**; 或将 **41** 与 L-酒石酸成盐, 生成喹啉酮 L-酒石酸盐 (**43**), **43** 经钨炭催化氢化后与马来酸成盐生成目标化合物 **1**。该方法所用原料安全环保, 反应条件温和, 收率较高, 具有较好的规模化工业生产前景。

综上所述, 马来酸茛达特罗的合成路线通常为先分别制备 5,6-二乙基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-胺和 8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮衍生物两种母核, 再进一步合成茛达特罗, 最后与马来酸成盐制得目标化合物。其中, A、B、D、E 法均通过构建手性中间体直接制备目标化合物; B 法收率相对较低; C 法先合成外消旋中间体再进行手性拆分, 原子利用率较低, 工业化生产成本较高; D 法所用催化剂价格昂贵, 放大生产经济性不佳。A 法与 E 法反应条件温和, 原料绿色环保, 产品收率和纯度均较高, 具备工业化生产前景。目前茛达特罗合成过程中, 手性中心构建往往需要多步反应且依赖高价催化剂, 因此开发高效、低成本的手性构建方法仍是该领域的关键问题。

参考文献:

[1] FANG X C, BAI C X. A new generation of ultra-

- long-acting bronchodilator-indacaterol [J]. Chin J Asthma(中华哮喘杂志),2010,4(6):445-450.
- [2] PRASHAD M, HU B, LOHSE O. Process for preparing 5, 6-diethyl-2, 3-dihydro-1*H*-inden-2-amine; US,6933410B2[P]. 2005-08-23.
- [3] CHU X Q. Study on the synthesis process of indacaterol maleate[D]. Tianjin: Tianjin Medical University,2017.
- [4] WANG K P, HU Z H. Preparation method of 5-chloroacetyl-8-benzyloxy-2 (1*H*)-quinolinone: CN, 107629000B[P]. 2019-11-26.
- [5] MITSUYAMA E, HARA T, IGARASHI J, et al. Quaternary ammonium salt compound; JP, 2012107008[P]. 2012-06-07.
- [6] MAMMEN M, DUNHAM S, HUGHES A, et al. Biphenyl derivatives; US,2004167167[P]. 2004-08-26.
- [7] LUDEK M, PAVLA V. A method for the preparation of 5-[(*R*)-2-(5, 6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one (indacaterol); WO,2014139485[P]. 2014-09-18.
- [8] WEI Y, ZHOU H, ZHOU J, et al. Indacaterol intermediate and method for synthesizing indacaterol; WO,2014008640[P]. 2014-01-16.
- [9] LI J Y, LIU N, WEN H S, et al. A method for the preparation of 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-amine hydrochloride; CN,116239474A[P]. 2023-06-09.
- [10] PERE D B, JUAN H C, ENRIC C, et al. Process for the manufacture of (*R*)-5-[2-(5, 6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-(1*H*)-quinolin-2-one; WO,2014154841[P]. 2014-10-02.

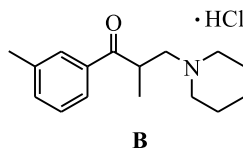
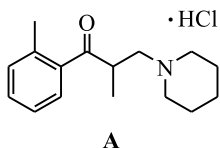
(上接第 109 页)

Synthesis of two related substances of tolperisone hydrochloride

ZHOU Ya, HUANG Yiling*

(Harvest(Hunan)Pharmaceutical Co.,Ltd., Changsha 410200, China)

Abstract: A study on the related substances of tolperisone hydrochloride identified two positional isomeric impurities. Using *o*-bromopropiophenone and *m*-bromopropiophenone as starting materials, the corresponding *o*-methylpropiophenone and *m*-methylpropiophenone were obtained *via* Suzuki coupling with methylboronic acid. Subsequent Mannich reaction with paraformaldehyde and piperidine hydrochloride yielded the *ortho*-methyl impurity (**A**) and *meta*-methyl impurity (**B**). The structures of both impurities were confirmed by ESI-MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR, with purities exceeding 98% as determined by HPLC. This study provided a reference for establishing quality standards for tolperisone hydrochloride, and offered insights for the study of other active pharmaceutical ingredients containing similar positional isomers.



Key words: tolperisone hydrochloride; related substances; synthesis; coupled reaction

文章编号:1005-0108(2026)02-0168-01

DOI:10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2026.02.010

新药信息

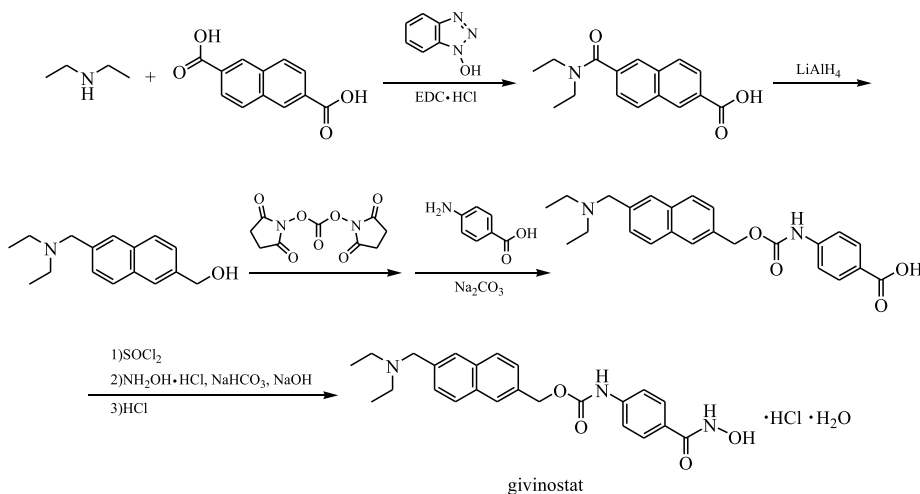
吉维司他 (Givinostat, Duvyzat)

吉维司他 (givinostat) 是由意大利 Italfarmaco 公司研发的一种口服组蛋白脱乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂,于 2024 年 3 月 21 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,商品名为 Duvyzat,用于 6 岁及以上杜氏肌营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 患者的治疗^[1]。

吉维司他的中文化学名称:[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基]甲基[4-(羟基氨基甲酰基)苯基]氨基甲酸酯盐酸

盐一水合物;英文化学名称:[6-(diethylaminomethyl)naphthalen-2-yl]methyl[4-(hydroxycarbamoyl)phenyl]carbamate hydrochloride monohydrate;分子式: $C_{24}H_{30}N_3O_5Cl$;相对分子质量:475.97;CAS 登记号:732302-99-0。

文献[2]报道了吉维司他的合成路线:以二乙胺和 2,6-萘二羧酸为起始原料,经酰胺缩合、羧酸还原、亲核取代、羟胺缩合等反应得到目标化合物吉维司他。合成路线如下所示。



杜氏肌营养不良症是一种神经肌肉退行性疾病,其病理根源在于 DMD 基因突变引发的抗肌萎缩蛋白表达缺失或功能异常,进而导致进行性肌纤维坏死和不可逆的肌肉功能退化。吉维司他通过抑制 DMD 患者体内异常升高的 HDAC 活性,促进肌肉修复,减少炎症反应,同时减少患者肌肉纤维化与脂肪堆积的发生^[3]。

在了一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 (NCT02851797) 中,179 例受试者被随机分配至吉维司他组 ($n=118$) 或安慰剂组 ($n=61$)。通过比较给药前与用药 72 周后平均攀爬四层楼梯的时间,结果显示吉维司他组爬楼梯时间增加 27%,安慰剂组增加 48%,表明研究期间两组运动功能均呈下降趋势,但吉维司他组下降幅度显著小于安慰剂组^[4]。吉维司他最常见的不良反应为腹泻、腹痛、血小板减少、恶心、呕吐、高甘油三酯血症和发热等^[5]。

与吉维司他相关的专利有 WO 2020178776、CN 114306311、WO 2022088047 等,这些专利分别对该药物的合成方法及用途进行了保护。

参考文献:

[1] LAMB Y N. Givinostat: first approval [J]. *Drugs*, 2024, 84:

849-856.

- [2] BERTOLINI G, BIFFI M, LEONI F, et al. Compounds with anti-inflammatory and immunosuppressive activities; WO, 6034096 [P]. 2000-03-07.
- [3] AARTSMA-RUS A. Histone deacetylase inhibition with givinostat; a multi-targeted mode of action with the potential to halt the pathological cascade of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025. doi: 10.3389/fcell.2024.1514898.
- [4] MERCURI E, VILCHEZ J, BOESPFLUG-TANGUY O, et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 393-403.
- [5] US FDA. FDA approved drugs [EB/OL]. [2024-03-21]. <https://www.fda.gov/news-finals/press-announcements/fda-approves-nonsteroidal-treatment-Duchenne-muscular-dystrophy>.