瑞司美替罗的合成研究进展

郭淑倩[1]，常金珂[2]，张乃华[3]，祝士国[2,3]，张贵民[1,3]*

（1. 山东中医药大学药学院，山东济南 250355；2. 桂林医学院药学院，广西桂林 541004；3. 鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：瑞司美替罗（**1**）是 2024 年美国 FDA 批准用于治疗非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的首个药物，临床上主要用于治疗 F2、F3 期肝纤维化的非酒精性脂肪性肝炎。该药物安全性及疗效好，市场需求大。因此，研究适用于工业化生产 **1** 的合成方法具有重要意义。6-（4- 氨基 -2,6- 二氯苯氧基）-4- 异丙基哒嗪 -3（2*H*）- 酮（**2**）是合成 **1** 的关键中间体，文章归纳了关键中间体 **2** 和目标产物 **1** 的合成策略及可行路线，为其合成工艺的研究提供一定参考。

关键词：瑞司美替罗；非酒精性脂肪性肝炎；合成

中图分类号：R975^{+}.5；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2025）03-0335-06

引用：郭淑倩，常金珂，张乃华，等. 瑞司美替罗的合成研究进展 [J]. 中国医药工业杂志，2025, 56（3）: 0335-0340.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.007

Recent Progress in the Synthesis of Resmetirom

GUO Shuqian[1], CHANG Jinke[2], ZHANG Naihua[3], ZHUShiguo[2,3], ZHANG Guimin[1,3]*

(*1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355; 2. School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541004; 3. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: Resmetirom（**1**）is the first FDA-approved drug for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis（NASH）in 2024. It is primarily used in clinical settings to address stage F2 and F3 liver fibrosis associated with non-alcoholic steatohepatitis. The drug exhibits favorable safety and efficacy, thereby generating substantial market demand. Consequently, investigating a synthesis method suitable for industrial-scale production of **1** holds immense significance. 6-（4-Amino-2,6-dichlorophenoxy）-4- isopropylpyridazin-3（2*H*）-one（**2**）is a key intermediate for the synthesis of **1**. This review summarizes the strategies and specific feasible synthetic routes of key intermediate **2** and the target product **1**, providing a reference for the research of its synthesis process.

Key Words: resmetirom; non-alcoholic steatohepatitis; synthesis

瑞司美替罗（resmetirom，MGL-3196，VIA-3196，**1**），又称瑞美替罗，化学名为 2-[3,5- 二氯 -4-[（5- 异丙基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基）氧基]- 苯基]-3,5- 二氧代 -2,3,4,5- 四氢 -1,2,4- 三嗪 -6- 甲腈，是美国新泰医药（Madrigal Pharmaceuticals）公司研发的口服选择性甲状腺激素 β 受体激动药。**1** 片剂于 2024 年 3 月经美国 FDA 批准上市，商品名为 Rezdiffra®，适应证为 F2、F3 期肝纤维化的非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）[1—2]。NASH 在肥胖人群中患病率较高，NASH 患者的肝脏更易向肝纤维化、肝衰竭和肝细胞癌等疾病进展，因此 NASH 的诊断和治疗已成为代谢领域的研究热点[3—4]。**1** 是首个用于 NASH 治疗的药物，因此研

收稿日期：2024-08-12

作者简介：郭淑倩（1997—），女，硕士研究生，专业方向：化药工艺优化与产业化改进。

通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，硕士生导师，从事药物研发及工程化研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

究其工业化合成方法具有重要意义。

目前，关于 **1** 的合成报道较多，本文对 **1** 的合成进行归纳，以期为其合成工艺的研究提供一定参考。根据逆合成分析，制备中间体 6-(4- 氨基 -2,6- 二氯苯氧基)-4- 异丙基哒嗪 -3(2*H*)- 酮 (**2**) 是合成 **1** 的关键 (图 1)。将 **2** 的合成分为 3 个策略：①片段 A+ 片段 B+ 片段 C；②片段 A+ 片段 C+ 片段 B；③片段 AC+ 片段 B。另外，本文总结出由 **2** 制备 **1** 的 2 条路线，并作简要评述。

1　关键中间体 2 的合成

1.1　以 3,6- 二氯哒嗪 (**3**) 为起始原料，先拼接片段 B，再引入异丙基 (片段 C) 制备 **2**

路线一：在原研专利中，2014 年，KEITH 等 [5] 以 **3** 为起始原料，在碳酸铯的作用下与 2,6- 二氯 -4- 氨基苯酚 (**4**) 经取代反应，得 3,5- 二氯 -4-[(6- 氯哒嗪 -3- 基) 氧基] 苯胺 (**5**)。在乙酸中，**5** 经酰化、水解，得 *N*-[3,5- 二氯 -4-[(6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基)- 氧基] 苯基] 苯甲酰胺 (**6**)，2 步收率 74%(以 **3** 计)。化合物 **6** 可经 2 条路线合成关键中间体 **2**，具体如图 2 所示。

路径①：氮气保护下，**6** 的双键与异丙基氯化镁经加成反应，得 *N*-[3,5- 二氯 -4-[(5- 异丙基 -6- 氧代 -1,4,5,6- 四氢哒嗪 -3- 基) 氧基] 苯基] 苯甲酰胺 (**7**)。**7** 经“一锅法”溴化、水解脱去氢溴酸，得 *N*-[3,5- 二氯 -4-[(5- 异丙基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基) 氧基] 苯基] 苯甲酰胺 (**8**)，随后脱除保护基，得关键中间体 **2**。总收率 59.1%(以 **3** 计)。

路径②：**6** 的双键与异丙烯基溴化镁经加成反应，得 *N*-[3,5- 二氯 -4-[[6- 氧代 -5-(丙 -1- 烯 -2- 基)-1,4,5,6- 四氢哒嗪 -3- 基] 氧基] 苯基] 苯甲酰胺 (**9**)。**9** 在氢氧化钾作用下发生双键迁移，可能的反应机制如下，**9** 的碳碳双键在强碱作用下生成共振稳定的碳负离子，再与 1 个质子结合，从而形成热力学更稳定的双键。在化合物 **8** 中，新生成的双键可与碳氧双键、碳氮双键共轭，使得 **8** 更加稳定。最后，**8** 经脱除保护基，得关键中间体 **2**。路径②中化合物 **9** 的 β- 异丙基异构体明显减少，**2** 的纯度由 87.6%提高至 92.6%。总收率 70.3% [5](以 **3** 计)。

该路线经过验证，工艺稳定性和产品质量均较好。但工艺中需要用到价格较贵的碳酸铯、格氏试剂，溴化试剂毒性大且存在较多副反应，对设备腐蚀性强、废液处理成本高。另外，**4** 的化学性质不稳定，也是本路线的不足之处。

2023 年，杨峰等在专利 [6] 中公开了中间体 **2** 的改进合成方法，可改进原研路线的不足。化合物 **4** 的氨基先经 *t*-BuOCO—、PhCO—、CH_3CO—、CF_3CO— 或 CCl_3CO— 保护，提高 **4**(片段 B 底物) 的稳定性，避免碱性条件下化合物 **3** 和 **4** 的氨基发生取代反应，从而减少副产物的生成。同时，在 **6** 的哒嗪氨基引入 3,4- 二氢 -2*H*- 吡喃 (3,4-dihydro-2*H*-pyran，DHP) 进行酰胺保护 (可减少在哒嗪的氨基反应位点发生副反应)，后再与 2- 位取代的丙烷 (取代基为—NO_2、—SO_2Ph、—SO_2Me、—CN、—CF_3 或—CCl_3) 进行加成－消除－双键移位反应引入异丙基，最后在碱性条件脱除保护基得关键中间体 **2**。

该方法避免使用较危险的格氏试剂，反应条件较温和，实施例中每步反应的收率均在 80%以上，中间产物均为固体，便于提纯，产生的固废和废液量较小，环保性好。不足之处是路线较长，各种保护基团的使用、脱除，操作烦琐。

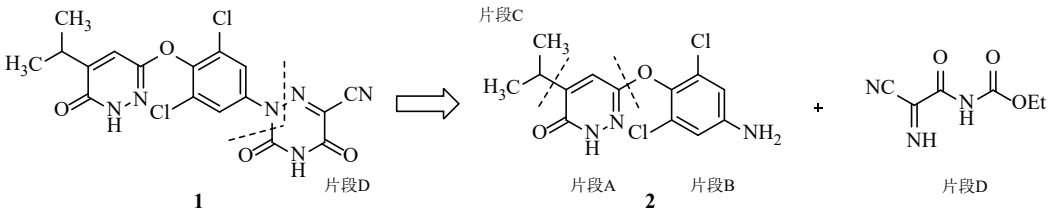


图 1　1 的逆合成分析

Fig.1　Retrosynthetic Analysis of **1**

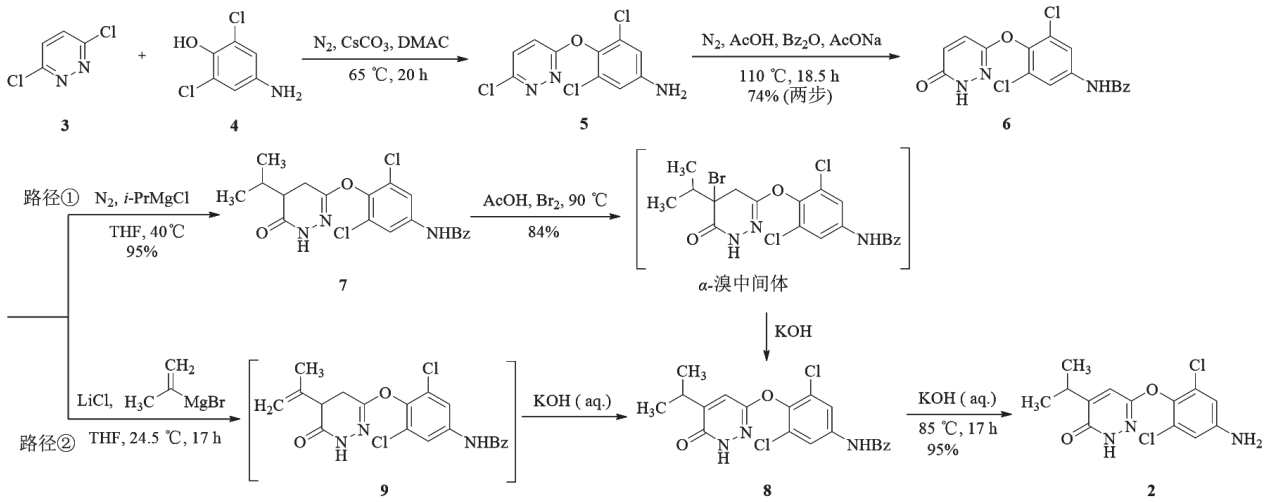


图 2 中间体 2 的合成路线一

Fig.2 The First Synthetic Route of Intermediate **2**

1.2 以 **3** 为起始原料，先引入异丙基（片段 C），再拼接片段 B 制备 **2**

路线二：2007 年，HAYNES 等[7] 以 **3** 为起始物料，在硝酸银与过硫酸铵的作用下，与异丁酸经 Minisci 反应引入异丙基得 3,6- 二氯 -4- 异丙基哒嗪（**10**）。2021 年，吕彬华等[8] 以同样的方法合成 **10**。氩气保护下，**10** 在碘化亚铜的作用下，与 **4** 经取代反应得 3,5- 二氯 -4-[(6- 氯 -5- 异丙基哒嗪 -3- 基）-氧基] 苯胺（**11**），最后 **11** 在冰乙酸和乙酸钠的作用下水解，得关键中间体 **2**（图 3）。该路线共计 3 步，总收率 17.8%（以 **3** 计）。

该路线步骤较短，操作简单，但各步反应时间均较长且收率低。此外，使用硝酸银试剂，价格较贵，且增加了废液处理难度。后 2 步需要采用柱色谱进行分离和纯化，不适合工业化生产。

路线三：2023 年，庞泽远等[9] 以 **3** 为起始原料，在氮气保护下与苯亚磺酸钠经取代、水解反应，得 6-（苯磺酰基）哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**12**）。在对甲苯磺酸的催化下，**12** 与 DHP 经酰胺保护反应，得 6-（苯磺酰基）-2-（四氢吡喃 -2- 基）哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**13**）。在碳酸钾的作用下，**13** 与 2- 硝基丙烷经加成、消除、双键移位反应，得 4- 异丙基 -6-（苯磺酰基）-2-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**14**）。**14** 与 **4** 经亲核取代反应，得 6-(4- 氨基 -2,6- 二氯苯氧基）-4- 异丙基 -2-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**15**），再脱除保护基，得关键中间体 **2**（图 4）。总收率 83.1%（以 **3** 计）。

该路线共 5 步，由于化合物 **13** 的苯砜基有强吸电效应，显著增强了 **13** 的加成反应活性，使得反应时间明显缩短。且苯砜基是易离去基团，因此也缩短了 **14** 制备 **15** 的反应时间。另外，该路线避免了硝酸银的使用，且各步反应收率较高。综上所述，该路线具备产

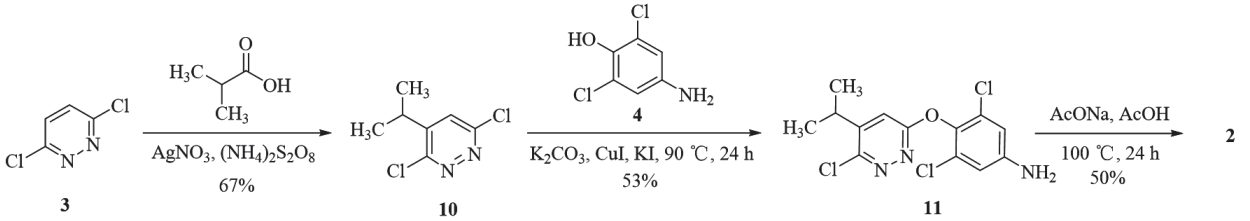


图 3 中间体 2 的合成路线二

Fig.3 The Second Synthetic Route of Intermediate **2**

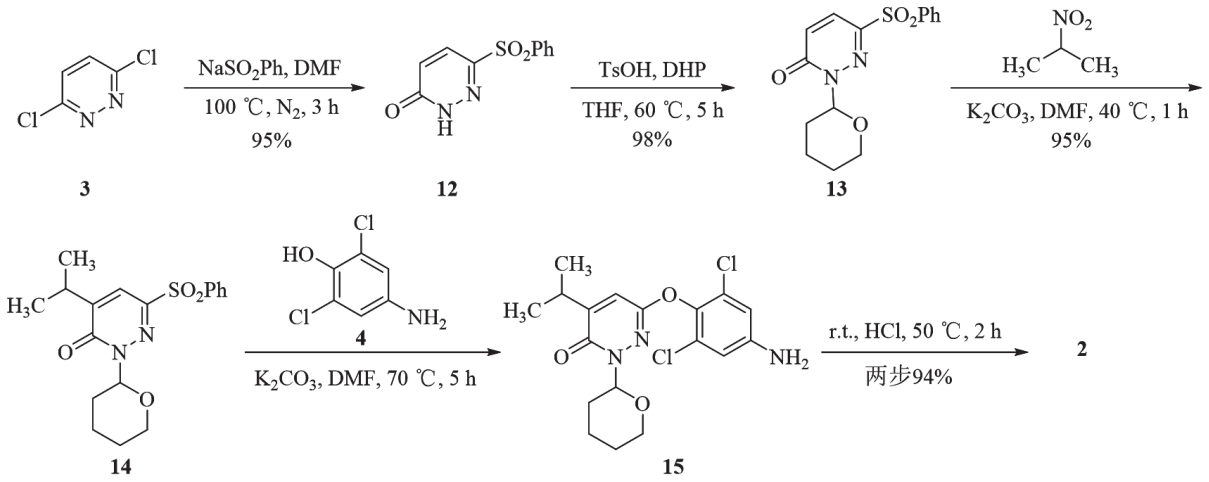


图 4　中间体 2 的合成路线三

Fig.4　The Third Synthetic Route of Intermediate **2**

业化生产可行性，且生产成本较低、生产周期较短。

路线四：2024 年，朱高翔等[10]以 **3** 为起始原料，在乙酸钠和乙酸的作用下，经取代、水解反应得 6- 氯哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**16**）。**16** 与 2- 硝基丙烷在 1,8- 二氮杂双环［5.4.0］十一碳 -7- 烯（1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU）的作用下，得 6- 氯 -4- 异丙基哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**17**）。**17** 与 DHP 经酰胺保护反应，得 6- 氯 -4- 异丙基 -2-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**18**）。**18** 经 **4** 取代，得化合物 **15**，最后 **15** 在三氟乙酸的作用下水解，得关键中间体 **2**。总收率 84.8%（以 **3** 计，如图 5 所示）。

该路线共 5 步，具有选择性好、产物易纯化、收率高等优点，用 2- 硝基丙烷代替格氏试剂引入异丙基，降低了生产成本、减少了安全隐患。此外，固废量和废液量也相对较小，更加环保，适合工业化生产。

1.3　3- 异丙基呋喃 -2,5- 二酮（**19**）引入异丙基（片段 C），再拼接片段 B 制备 **2**

路线五：2022 年，郑旭春等[11]以 **19** 为起始原料，在乙酸作用下先与水合肼反应，环合得 4- 异丙基 -1,2- 二氢哒嗪 -3,6- 二酮（**20**）。再以三乙胺为缚酸剂，在三氯氧磷的作用下，经氯代反应得 3,6- 二氯 -4- 异丙基哒嗪（**10**），**10** 随后水解生成 **17**。最后，

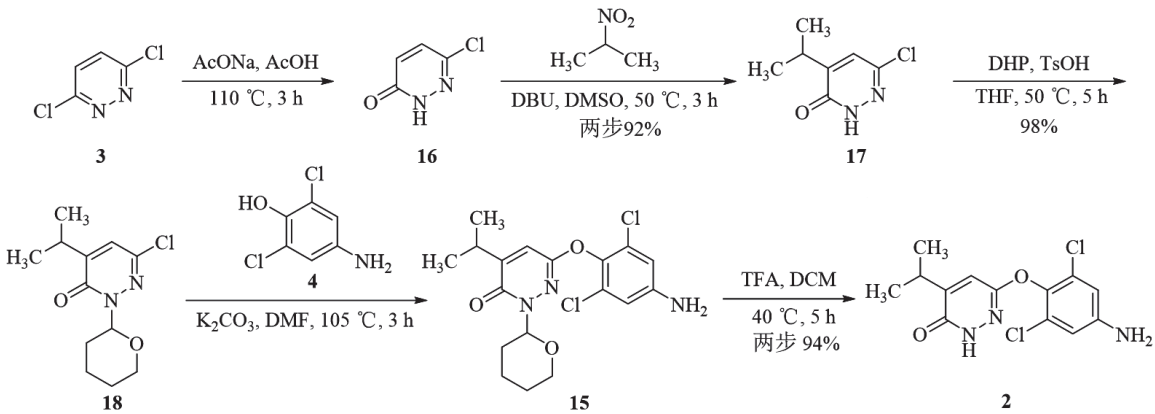


图 5　中间体 2 的合成路线四

Fig.5　The Fourth Synthetic Route of Intermediate **2**

17 经 **4** 亲核取代，得关键中间体 **2**（图 6）。总收率 70.5 %（以 **19** 计）。2023 年，CONFALONE 等 [12] 直接用 **20** 和 3,5- 二氯 -4- 氟硝基苯（**21**）发生取代反应得到化合物 6-(2,6- 二氯 -4- 硝基苯氧基)-4- 异丙基哒嗪 -3(2*H*)- 酮（**22**），然后 **22** 经 Pd/C 催化氢化，得关键中间体 **2**，总收率 61.4%（以 **19** 计）。

该路线收率较高，原料经济易得；在起始原料引入异丙基，避免了较危险的格氏试剂的使用。但反应过程中有基因毒性杂质水合肼的生成及重金属钯的残留，对原料药的质量研究和控制带来较大挑战。

2 目标产物 1 的合成

2.1 2 与（2- 氰基乙酰胺基）碳酸乙酯缩合引入片段 D 制备 1

KEITH 等 [5] 报道了从关键中间体 **2** 到目标产物 **1** 的合成方法（图 7）。首先，**2** 在亚硝酸钠、37% 盐酸作用下，经重氮化反应后，再与（2- 氰基乙酰胺基）碳酸乙酯缩合，得（*Z*)- 乙基 -[2- 氰基 -2-[2-[3,5- 二氯 -4-[(5- 异丙基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基）氧基］苯基］肼基］乙酰基］氨基甲酸酯（**23**）。最后，**23** 在碱（乙酸钾或乙酸钠）的作用下经高温环化，得目标产物 **1**。总收率 57.9%（以 **2** 计）。

该路线共 2 步，但路线成本较高，且收率较低。使用亚硝酸钠进行重氮化反应，后续环合反应使用 *N*,*N*- 二甲基乙酰胺（*N*,*N*-dimethylacetamide，DMAC）为溶剂，并于高温（120 ℃）加热，增大成品中亚硝胺杂质的风险。

2.2 2 与氰基乙酰胺缩合，再与羰基二咪唑环合引入片段 D 制备 1

2022 年，郑旭春等 [11] 公开了另一种从关键中间体 **2** 到目标产物 **1** 的合成方法（图 8）。首先，**2** 在 5% 稀盐酸和亚硝酸钠的作用下发生重氮化反应，再在乙酸钠的作用下与氰基乙酰胺经缩合反应，得（*Z*)-2- 氨基 -*N*-[3,5- 二氯 -4-[(5- 异丙基 -6- 氧代 -1,6- 二氢哒嗪 -3- 基）氧基］苯基]-2- 氧代乙酰苯腙腈（**24**）。最后，**24** 经 *N*,*N*'- 羰基二咪唑（*N*,*N*'-carbonyldiimidazole，CDI）环化，得目标产品 **1**。总

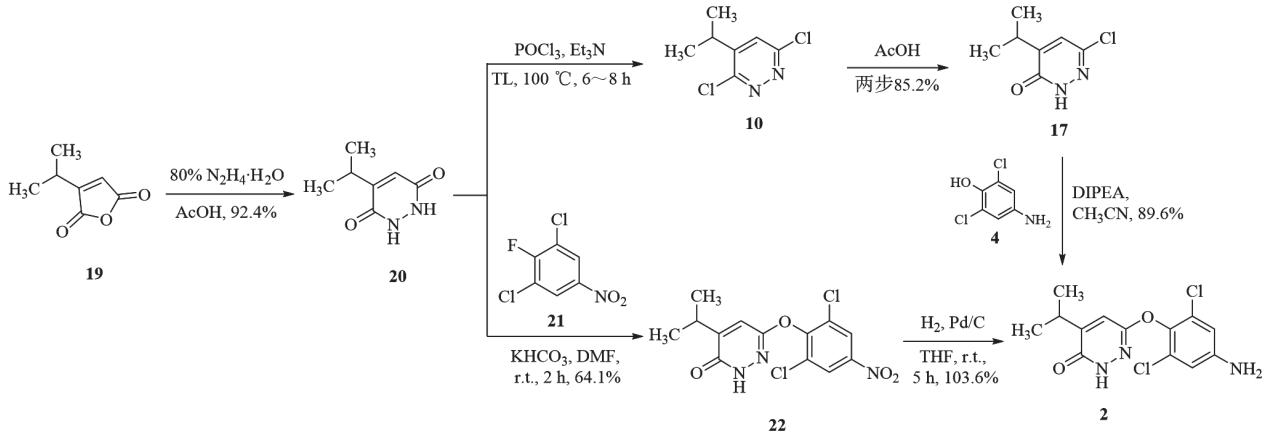


图 6 中间体 2 的合成路线五

Fig.6 The Fifth Synthetic Route of Intermediate **2**

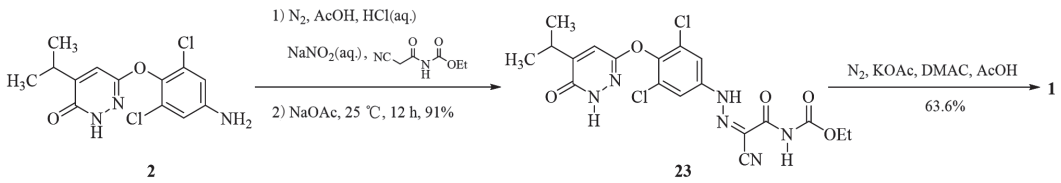


图 7 1 的合成路线一

Fig.7 The First Synthetic Route of **1**

收率 86.5%（以 **2** 计）。

该路线共 2 步，操作简单、条件温和，且转化率较高。另外，降低了基因毒性杂质 / 亚硝胺杂质的风险。但该路线仅为小试工艺，尚未经放大生产验证。

3　结语

本文归纳了 **1** 的合成研究进展，重点总结关键中间体 **2** 的 3 种合成策略（共 5 条路线）。其中路线一工艺稳定性和产品质量均较好，但存在试剂价格高、固废和废液量大等问题。路线三和路线四收率较高、反应条件温和，经过必要的工艺改进，具有工业化生产的潜力。此外，由中间体 **2** 制备 **1** 的 2 种合成方法中，**2** 经重氮化反应与氰基乙酰胺反应，随后进行环化反应，操作简单，工艺成本低，产生基因毒性杂质亚硝胺的风险小且产率较高，但该工艺仍需放大生产验证。

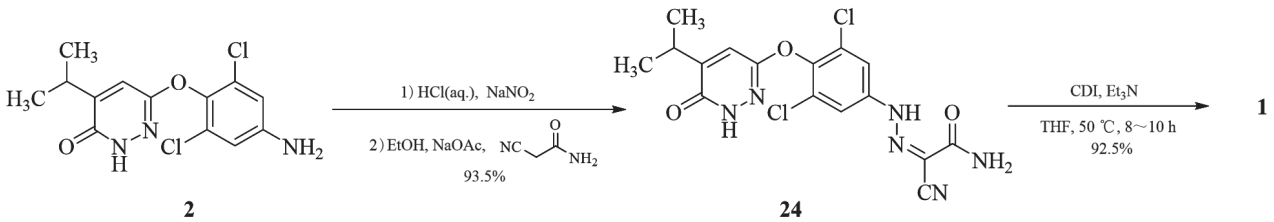


图 8　1 的合成路线二

Fig.8　The Second Synthetic Route of **1**

参考文献：

[1] 刘彩红，侯少聪，李平平．非酒精性脂肪肝炎治疗药物临床研发进展 [J]．药学学报，2023, **58**(12)：3528-3538.

[2] 赵贞贞，王凌霄．非酒精性脂肪性肝炎治疗药物——resmetirom[J]．临床药物治疗杂志，2023, **21**(9)：21-24.

[3] 王佳丹，郑　叶，彭秀华，等．软肝逐瘀方对高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝炎的疗效评价 [J]．世界临床药物，2024, **45**(5)：470-477.

[4] 徐正婕，范建高．非酒精性脂肪性肝病的综合治疗 [J]．世界临床药物，2010, **31**(9)：513-516.

[5] KEITH H D, ROBERT D J, MARTHA K, *et al*．Methods of synthesizing thyroid hormone analogs and polymorphs thereof: WO, 2014043706A1 [P]．2014-03-20.

[6] 杨　峰，庞泽远，叶四明，等．一种 Resmetirom 关键中间体Ⅲ的制备方法：中国，117263870A [P]．2023-12-22.

[7] HAYNES N E, KERTESZ D J, PIETRANICO-COLE S L, *et al*．Pyridazinone derivatives as thyroid hormone receptor agonists: WO, 2007009913A1 [P]．2007-01-25.

[8] 吕彬华，崔大为，庞旭东，等．哒嗪酮或哒嗪类化合物及其衍生物和药物组合物：中国，112707892A [P]．2021-04-27; b. WO, 2021078274A1 [P]．2021-04-29.

[9] 庞泽远，叶四明，杨　峰，等．一种 Resmetirom 中间体及其制备方法以及中间体Ⅲ的制备方法：中国，117164568A [P]．2023-12-05.

[10] 朱高翔，周立勇，杨　峰，等．一种 Resmetirom 中间体及其制备方法以及关键中间体Ⅲ的制备方法：中国，117603149A [P]．2024-02-27.

[11] 郑旭春，张一平，刘巧灵，等．一种瑞司美替罗的合成方法：中国，116768802A [P]．2023-09-19.

[12] CONFALONE P N, VELLEKOOP A S．Process for the preparation of 6-(4-nitro-phenoxy)-2*H*-pyridazin-3-one and 6-(4-amino-phenoxy)-2*H*-pyridazin-3-one derivatives as intermediates of thyroid hormone analogues: WO, 2022087141A1 [P]．2022-04-28.