研究论文

组蛋白去乙酰化酶抑制剂吉维司他的合成工艺改进

吴星宇[1,2,3]，王佳辉[2,3]，李觅斯[2]，张庆伟[2,3]*

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院，上海 201203；3. 先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：改进了组蛋白去乙酰化酶抑制剂吉维司他（**1**）的合成工艺。以2,6-萘二酸（**2**）为起始原料，与二乙胺经缩合反应制备6-[（二乙基氨基）羰基]-2-萘甲酸（**3**）。**3**经硼氢化钠/三氟化硼乙醚还原反应得到6-[（二乙基氨基）甲基]-2-萘甲醇（**4**）。4-氨基苯甲酸甲酯（**5**）与三光气发生亲核加成-消除反应，生成异氰酸酯中间体，再与**4**盐酸盐发生亲核加成反应，得到4-[[[[6-[（二乙基氨基）甲基]-2-萘基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯（**6**），最后经一水氢氧化锂水解得到4-[[[[6-[（二乙基氨基）甲基]-2-萘基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸（**7**）。**7**与*O*-（四氢吡喃-2-基）羟胺（*O*-THP）发生缩合反应，再经盐酸水解得到终产物**1**，纯度99.31%。总收率27.2%（以**2**计），改进后的工艺操作简单、收率高、条件温和，产物纯度高。

关键词：吉维司他；组蛋白去乙酰化酶抑制剂；进行性假肥大性肌营养不良；工艺改进

中图分类号：TQ460.6；R979.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)09-1049-05

引用：吴星宇, 王佳辉, 李觅斯, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂吉维司他的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1049-1053. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.004

Improved Synthesis of the Histone Deacetylase Inhibitor Givinostat

WU Xingyu[1,2,3], WANG Jiahui[2,3], LI Misi[2], ZHANG Qingwei[2,3]*

(*1. School of Chemistry & Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620; 2. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: This study improved the synthesis process of the histone deacetylase inhibitor givinostat(**1**). Starting from 2,6-naphthalenedicarboxylic acid(**2**), 6-[(diethylamino)carbonyl]-2-naphthalenecarboxylic acid(**3**) was prepared via amide condensation with diethylamine. Compound **3** was reduced with sodium borohydride/boron trifluoride etherate to obtain 6-[(diethylamino)methyl]-2-naphthalenemethanol(**4**), which was then converted into its hydrochloride salt in a solution of hydrogen chloride in ethyl acetate. Methyl 4-aminobenzoate(**5**) underwent a nucleophilic addition-elimination reaction with triphosgene to form an isocyanate intermediate, which then reacted with **4** hydrochloride via nucleophilic addition to afford methyl 4-[[[[6-[(diethylamino)methyl]-2-naphthyl]methoxy]carbonyl]amino]benzoate(**6**). Hydrolysis of **6** with lithium hydroxide monohydrate afforded 4-[[[[6-[(diethylamino)methyl]-2-naphthyl]methoxy]carbonyl]-amino]benzoic acid(**7**). Compound **7** was subjected to an amide condensation reaction with *O*-(tetrahydropyran-2-yl)-hydroxylamine(*O*-THP) and was then hydrolyzed using hydrochloric acid, providing the target compound **1** with an overall yield of 27.2%(based on **2**) and an HPLC purity of 99.31%. The improved process features simple operation, high yield, mild conditions, and high product purity.

Key Words: givinostat; histone deacetylase inhibitor; Duchenne muscular dystrophy; process improvement

吉维司他（givinostat，**1**），又名ITF-2357，化学名为*N*-[4-[（羟基氨基）羰基]苯基]氨基甲酸[6-[（二乙基氨基）甲基]-2-萘基]甲酯盐酸盐一水合物。**1**由意大利Italfarmaco公司研发，是一种具有

收稿日期：2026-02-13

作者简介：吴星宇，硕士研究生，专业方向：新化合物合成及工艺优化。

通信作者：张庆伟，研究员，博士生导师，从事原创性新药研究及医药品种的产业化开发。

口服活性的组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）抑制剂[1]，用于治疗6岁以上进行性假肥大性肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy，DMD）患者。**1**通过抑制患者肌肉组织中异常升高的HDAC活性，缓解肌肉组织损害，保护肌肉超细纤维功能，延缓运动功能衰退。2024年，**1**经美国FDA批准上市，是首款被批准用于治疗DMD所有遗传变异患者的非甾体类口服药物[2]。

1的原研制备工艺如图1所示[3]。

以2,6-萘二酸（**2**）为起始物料，与二乙胺经酰胺缩合反应制备6-[（二乙基氨基）羰基]-2-萘甲酸（**3**）。**3**经氢化铝锂还原，得6-[（二乙基氨基）甲基]-2-萘甲醇（**4**）。**4**与*N,N*'-二琥珀酰亚胺碳酸酯（*N,N*'-disuccinimidyl carbonate，DSC）经碳酸酯化反应，得活性中间体（2,5-二氧代吡咯烷-1-基）碳酸[6-[（二乙基氨基）甲基]萘-2-基]甲酯，再与4-氨基苯甲酸经亲核取代反应，得4-[[[[6-[（二乙基氨基）甲基]-2-萘基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸（**7**）。**7**与氯化亚砜经酰氯化反应后，再与盐酸羟胺发生亲核取代反应，后经盐酸成盐得目标产物**1**。总收率12.44%（以**2**计）。

原研路线存在以下问题。①化合物**3**的还原反应使用了高危险性、强刺激性试剂氢化铝锂。②化合物**4**为油状物，转移或纯化困难。③按文献[3]操作，化合物**4**与缩合剂DSC的反应收率较低（仅40%左右），导致**7**粗品中残留大量未反应的4-氨基苯甲酸，纯化困难。④制备**1**时，氯化亚砜的用量较多，且酰氯化的**7**与盐酸羟胺反应时会重新转化为**7**，而**7**与**1**的性质相近，不利于终产品的纯化。

本研究参考文献[4-6]，对**1**的原研合成路线进行了优化，具体如图2所示。

以化合物**2**为起始原料，与二乙胺经酰胺缩合反应得**3**。**3**在低温下，与硼氢化钠和三氟化硼乙醚经还原反应得**4**。**4**在氯化氢的乙酸乙酯溶液中制得**4**的盐酸盐。4-氨基苯甲酸甲酯（**5**）先与三光气［*bis*(trichloromethyl)carbonate，BTC］经亲核加成-消除反应，生成异氰酸酯中间体，再与**4**盐酸盐经亲核加成反应，得4-[[[[6-[（二乙基氨基）-甲基]-2-萘基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯（**6**）。**6**经一水氢氧化锂水解，得到**7**。**7**先与*O*-（四氢吡喃-2-基）羟胺［*O*-(tetrahydropyran-2-yl)-hydroxylamine，*O*-THP］发生酰胺缩合反应，再经氯化氢甲醇溶液水解、成盐，得目标产物**1**。总收率27.2%（以**2**计），较原研路线[3]的收率提高了

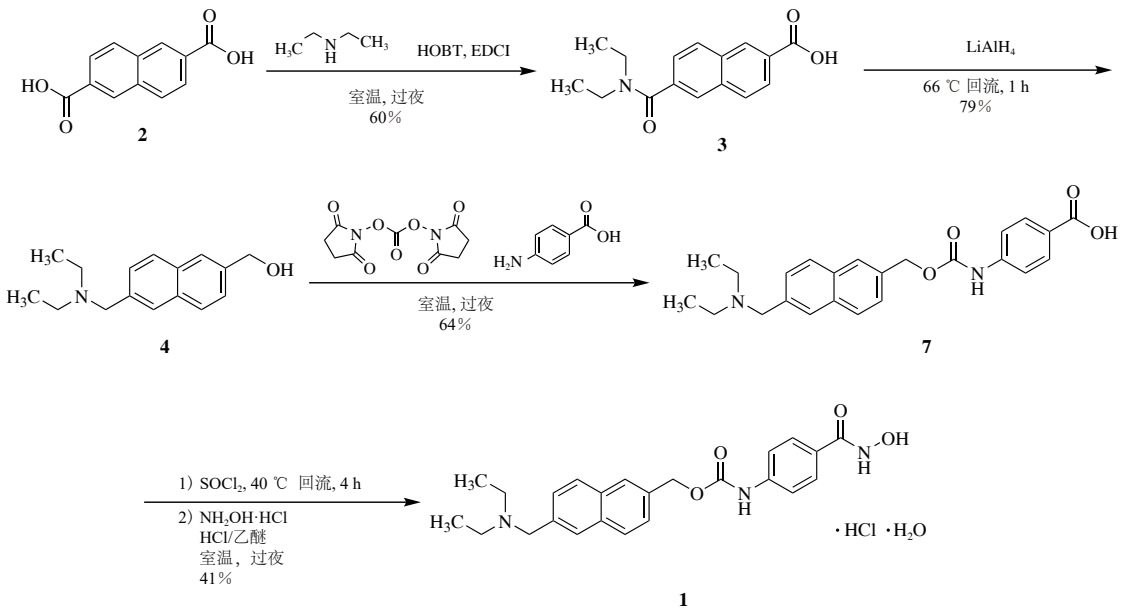


图1　1的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1** in the Literature

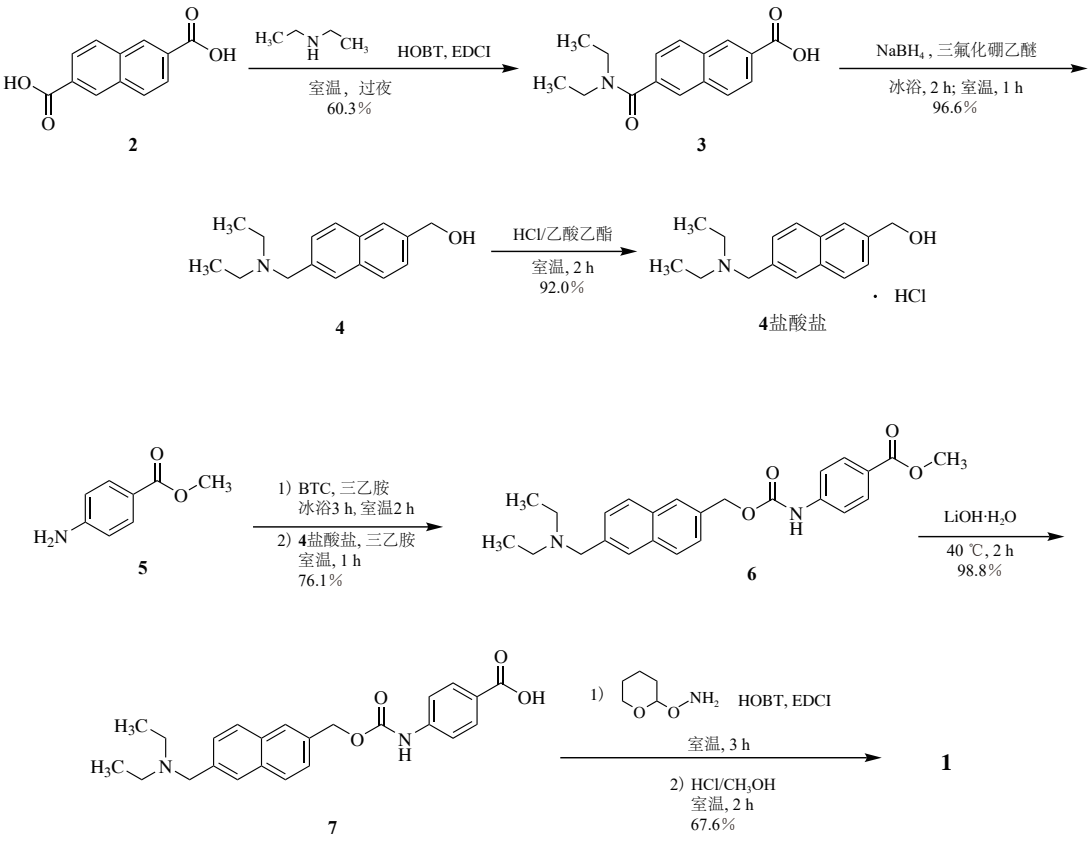


图 2　1 的优化合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

1 倍以上。**1** 纯度达 99.31%。

新工艺具有以下优势：①制备 **4** 时，用温和、安全的硼氢化钠 / 三氟化硼乙醚替换氢化铝锂，收率由原研路线的 79% [3] 提高至 96.6%。②制备了 **4** 盐酸盐固体，便于称量及纯化，纯度可达 98.48%。③制备 **1** 时，为了避免氯化亚砜的使用及原路线中酰氯中间体的水解，采用 *O*-THP 保护 / 脱保护法，收率由原研路线的 41% [3] 提高至 67.6%，后处理操作简便。

实验部分

6-[（二乙基氨基）羰基]-2- 萘甲酸（3）

将 **2**（36.40 g，168.37 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）、1- 乙基 -(3- 二甲基氨基丙基）碳酰二亚胺盐酸盐［1-ethyl-3-(3-dimethyllaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride，EDCI，32.28 g，168.37 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司］和 1- 羟基苯并三唑（1-hydroxybenzotriazole，HOBT，22.75 g，168.37 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司）的 DMF（2.62 L）加至 5 L 反应瓶中，室温搅拌 2 h 后再加入二乙胺（36.94 g，505.11 mmol），室温搅拌过夜。反应液减压蒸除溶剂，向剩余物中加 1 mol/L 盐酸（800 mL）和乙酸乙酯（800 mL），搅拌反应 1 h，过滤，静置分层，有机相用 5% 碳酸钠水溶液（320 mL×2）萃取，水相用浓盐酸调至 pH 3 左右，有大量白色固体析出。过滤，滤饼用热水洗涤，于 40 ℃减压干燥后得白色固体 **3**（27.54 g，60.3%）。纯度 98.79%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Xtimate C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—40 min，B 20%—90%；40—51 min，B 90%—20%；51—60 min，B 20%）；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；进样量 5 μL。**3** 的保留时间为 13.7 min］。mp 101.8 ～ 103.9 ℃（文献 [3]：122 ～ 124 ℃）。^{1}H NMR

(600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.65 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.6、1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.4、1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.30 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.30 (d, J=7.7 Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.17, 170.88, 136.90, 135.33, 132.55, 131.74, 130.06, 128.74, 127.99, 126.39, 125.69, 124.81, 43.63, 39.71, 14.37, 13.03。ESI-MS (m/z): 272.1 [M+H]$^+$。

6-[(二乙基氨基)甲基]-2-萘甲醇盐酸盐 (4 盐酸盐)

将 **3** (24 g, 88.46 mmol) 和 THF (360 mL) 加至 1 L 三颈反应瓶中，溶清。冰浴，加入硼氢化钠 (26.77 g, 707.66 mmol)，控温于 0 ～ 10 ℃，滴加三氟化硼乙醚 (75.33 g，530.75 mmol)，2 h 滴毕，室温搅拌反应 1 h。冰浴，滴加 50% 甲醇水溶液 (80 mL)，产生大量气泡。混合溶液减压蒸除溶剂，所得剩余物中加入水 (200 mL)，用 DCM (120 mL×3) 萃取。有机相合并后用水 (100 mL×2) 洗涤，再用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得浅白色油状物 (24.22 g)；加入甲醇 (120 mL)，加热至 69 ℃回流反应 4 h。反应液减压浓缩后于 40 ℃减压干燥，得无色透明油状粗品 **4** (20.79 g，96.6%)。

将粗品 **4** (19.65 g, 80.76 mmol) 和乙酸乙酯 (180 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，滴加 2 mol/L 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (60.57 mL)，滴毕，室温搅拌 2 h。反应液抽滤，滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤，于 40 ℃减压干燥，得白色固体 **4** 盐酸盐 (20.80 g, 92.0%)。纯度 98.48% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **3**。**4** 盐酸盐的保留时间为 10.5 min)。mp 158.9 ～ 159.3 ℃。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 ～ 7.90 (m, 2H), 7.84 (dd, J=8.5、1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.6、1.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.42 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.05 (qdd, J=15.2、6.8、3.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 141.47, 132.90, 131.64, 130.56, 128.18, 128.08, 127.75, 127.36, 125.90, 124.07, 62.80, 54.75, 45.65, 8.26。ESI-MS (m/z): 244.2 [M+H]$^+$。

4-[[[[6-[(二乙基氨基)甲基]-2-萘基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸甲酯 (6)

将化合物 **5** (11 g, 72.77 mmol)、三乙胺 (14.73 g, 145.54 mmol) 和 DCM (100 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，搅拌，溶清。待下步反应备用。

将化合物 **4** 盐酸盐 (20.36 g，72.77 mmol)、三乙胺 (8.10 g，80.05 mmol) 和 DCM (120 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，搅拌，溶清。待下步反应备用。

将 BTC (10.80 g，36.38 mmol) 和 DCM (65 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌，溶清。冰盐浴，控温 5 ℃以下，滴加上述备用的含 **5** 溶液。3 h 滴毕，室温反应 2 h。反应液减压浓缩，得淡黄色固体，加入 DCM (120 mL)，溶清，再加入上述 **4** 盐酸盐溶液，滴毕，室温反应 1 h。反应液用水 (240 mL) 萃取，水相再用 DCM (240 mL) 萃取。有机相合并后依次用水 (240 mL)、饱和氯化钠溶液 (240 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，于 40 ℃减压干燥得米黄色 **6** 粗品 (27.76 g)。**6** 粗品用无水乙醇 (35mL) 重结晶，得白色固体 **6** (23.29 g，76.1%)。纯度 99.52% [HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Xtimate C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)；流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—30 min，B 10%—60%；30—40 min，B 60%—90%；40—50 min，B 90%—10%；50—60 min，B 10%)；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；进样量 5 μL。**6** 的保留时间为 20.1 min]。mp 135.7 ～ 136.2 ℃。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.95 ～ 8.01 (m, 2H), 7.80 ～ 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.4、1.6 Hz, 1H), 7.47 (td, J=6.4、3.3 Hz, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.57 (q, J=7.1 Hz, 4H), 1.07 (t, J=7.1 Hz, 6H)；^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 166.79, 153.07, 142.24, 133.30, 132.73, 132.52, 131.05, 128.41, 128.12, 127.98, 127.57, 127.17, 126.08, 124.99, 117.74, 67.69, 57.83, 52.10, 46.96, 11.83。ESI-MS (m/z): 421.2 [M+H]$^+$。

4-[[[[6-[(二乙基氨基)甲基]-2-萘基]甲氧基]羰基]氨基]苯甲酸(7)

将化合物**6**(19.70 g,46.85 mmol)和THF(400 mL)加至1 L反应瓶中，搅拌，溶清，再加入一水氢氧化锂(3.93 g，93.70 mmol)的水(200 mL)溶液，40 ℃反应2 h。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用1 mol/L盐酸调至pH 3左右，析出大量白色固体。过滤，滤饼用水洗涤，于40 ℃减压干燥，得白色固体**7**(18.81 g，98.8%)。纯度97.71%[HPLC归一化法：色谱柱Welch Xtimate C_{18}柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相A为0.1%甲酸水溶液，B为乙腈，梯度洗脱(0—30 min，B 10%—40%；30—45 min，B 40%—90%；45—50 min，B 90%—10%；50—60 min，B 10%)；柱温30 ℃；检测波长254 nm；进样量5 μL。**7**的保留时间为21.7 min]。mp 205.9～207.9 ℃(文献[3]：201～205 ℃)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.25(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.01(dd, *J*=5.1、3.5 Hz, 2H), 7.97(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.83～7.91(m, 3H), 7.62(td, *J*=7.7、1.8 Hz, 3H), 5.37(s, 2H), 4.41(s, 2H), 3.04(q, *J*=7.6 Hz, 4H), 1.26(t, *J*=7.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.02, 153.26, 143.27, 133.89, 132.47, 132.11, 130.48, 128.00, 127.85, 127.82, 126.71, 126.25, 124.57, 117.36, 66.14, 56.50, 46.13, 10.87。ESI-MS(*m*/*z*): 407.2[M+H]$^+$。

吉维司他(1)

将**7**(15 g，36.90 mmol)、EDCI(7.78 g，40.59 mmol)、HOBT(5.49 g，40.59 mmol)、*O*-THP(4.32 g，36.90 mmol)、三乙胺(3.73 g，36.90 mmol)和DMF(225 mL)加至500 mL反应瓶中，室温搅拌反应3 h。反应液减压浓缩，得棕黄色油状物。加入水(300 mL)，用正丁醇(300 mL×2)萃取，有机相用水(300 mL)洗涤后减压浓缩，剩余物于40 ℃减压干燥，得棕黄色油状物(32.06 g)。加入甲醇(150 mL)，滴加4 mol/L氯化氢的甲醇溶液(36.9 mL)，室温反应2 h；反应液减压浓缩，剩余物于40 ℃减压干燥，得黄色固体粗品(29.23 g)。用无水乙醇(35 mL)热打浆，得白色固体**1**(11.43 g，67.6%)。纯度99.31%[HPLC归一化法：色谱柱Welch Xtimate C_{18}柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相A为甲酸铵1.23 g、甲酸0.6 mL和水1 000 mL的混合溶液，B为甲酸铵1.23 g、甲酸0.6 mL和甲醇1 000 mL的混合溶液，梯度洗脱(0—5 min，B 25%；5—35 min，B 25%—90%；35—40 min，B 90%；40—40.1 min，B 90%—25%；40.1—50 min，B 25%)；柱温30 ℃；检测波长263 nm；进样量5 μL。**1**的保留时间为17.9 min]。mp 187.8～190.3 ℃(文献[3]：162～165 ℃)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12(s, 1H), 10.96(s, 1H), 10.13(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.18(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.94～8.04(m, 3H), 7.87(dd, *J*=8.5、1.8 Hz, 1H), 7.71(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.63(dd, *J*=8.5、1.7 Hz, 1H), 7.55(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.36(s, 2H), 4.44(d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.05(tdd, *J*=13.1、9.7、6.7 Hz, 4H), 1.27(t, *J*=7.2 Hz, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.93, 153.27, 141.71, 135.31, 132.72, 132.13, 130.64, 128.47, 128.44, 128.36, 128.28, 127.81, 126.64, 126.58, 126.54, 117.43, 65.86, 54.73, 45.75, 8.28；ESI-MS(*m*/*z*): 422.2[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] Li Y, Zhao K, Yao C, *et al*. Givinostat, a type Ⅱ histone deacetylase inhibitor, induces potent caspase-dependent apoptosis in human lymphoblastic leukemia[J]. *Genes Cancer*, 2016, **7**(9/10): 292-300.

[2] Lamb Y N. Givinostat: first approval[J]. *Drugs*, 2024, **84**(7): 849-856.

[3] Bertolini G, Biffi M, Agozzino S, *et al*. Compounds with anti-inflammatory and immunosuppressive activities: US, 6034096A[P]. 2000-03-07.

[4] Congreve M S, Gill A L, Murray C W, *et al*. 3-Hetero arylmethoxy ! pyridines and their analogues as p38 MAP kinase inhibitors: WO, 2004004720A1[P]. 2004-01-15.

[5] Wagner A, Koniev O. 3-Aryl propiolonitrile compounds for thiol labeling: WO, 2015001117A1[P]. 2015-01-08.

[6] PENG X, LI L, CHEN J, *et al*. Discovery of novel histone deacetylase 6(HDAC6) inhibitors with enhanced antitumor immunity of anti-PD-L1 immunotherapy in melanoma[J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(3): 2434-2457.