磷酸氟达拉滨的制备

郝二军，赵　琰，贾茹萍，宋禹漫，崔杨波，李　桐，卢丙辉
（河南师范大学化学化工学院，精细化学品绿色制造河南省协同创新中心，绿色化学介质与反应教育部重点实验室，河南新乡 453007）

摘要：以氟达拉滨为原料，与磷酸三乙酯和三氯氧磷反应制得磷酸氟达拉滨，所得产品收率约 81%，纯度 99.91%。该工艺反应条件温和、操作简便且工艺稳定，已完成工艺验证，适合工业化生产。

关键词：磷酸氟达拉滨；磷酸三乙酯；三氯氧磷；合成
中图分类号：TQ460.6；R927.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)08-1098-02
引用：郝二军，赵　琰，贾茹萍，等．磷酸氟达拉滨的制备[J]．中国医药工业杂志，2024, 55(8)：1098-1099．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.009

Preparation of Fludarabine Phosphate

HAO Erjun, ZHAO Yan, JIA Ruping, SONG Yuman, CUI Yangbo, LI Tong, LU Binghui
(*Key Lab. of Green Chemical Media and Reactions, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Henan Province for Green Manufacturing of Fine Chemicals, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of fludarabine phosphate(**1**) was developed. Commercially available fludarabine was subjected to a nucleophilic substitution with triethyl phosphate. Subsequently, the target compound **1** was obtained through hydrolysis of triethyl phosphate on exposure to phosphorus oxychloride condition with an overall yield of 81% and a purity of 99.91% . The optimized process bearing mild reaction conditions, simple operation and stable process had been tested by process verification, and was suitable for industrial production.

Key Words: fludarabine phosphate; triethyl phosphate; phosphorus oxychloride; synthesis

磷酸氟达拉滨（fludarabine phosphate，**1**），化学名为 9-β-D- 阿拉伯呋喃糖 -2- 氟腺嘌呤 -5'- 磷酸酯。1991 年，**1** 注射用冻干粉针剂首次在美国上市，商品名为福达华（Fludara）。**1** 可在人体内代谢为氟达拉滨三磷酸酯，抑制 DNA 合成，从而抑制肿瘤细胞生长，是慢性淋巴细胞白血病化疗的一线药物[1—3]。

目前 **1** 的合成方法多以氟达拉滨（**2**）为原料[1—8]，与冰乙酸和吡啶的混合液在三氯氧磷催化下反应，然后用 50%氢氧化钠溶液调至 pH 1.6，最后经过滤和重结晶得 **1**，但终产品中的有机溶剂残留量较高。

本研究参考美国专利[8—9]，用 **2** 和磷酸三乙酯在三氯氧磷催化下反应得 **1**（图 1），并优化了反应时间、反应温度和三氯氧磷用量对收率的影响，确定 **2**(g) 与三氯氧磷 (mL) 投料比 1 ∶ 1，于 －6 ℃

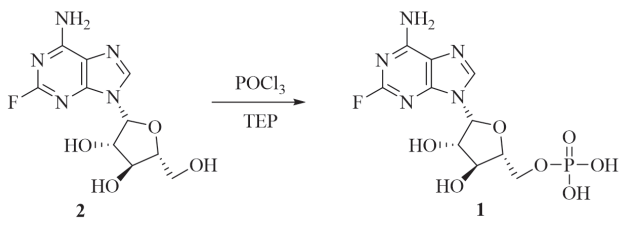


图 1　1 的合成路线
Fig.1　Synthetic Route of **1**

收稿日期：2023-11-23
基金项目：国家自然科学基金项目 (21602045)、河南省高等学校重点科研项目计划 (21A150002)、河南师范大学研究生科研创新项目 (YL202110)
作者简介：郝二军 (1979 —)，男，博士，副教授，从事药物合成研究。E-mail：hej@htu.edu.cn

反应 12 h 为最佳条件，收率约 81%，纯度 99.91%。

实验部分

在 500 mL 烧瓶中加入 **2**(20 g，新乡拓新药业股份有限公司）和磷酸三乙酯［triethyl phosphate(PET)，20 mL］，置 −6 ℃反应浴中，20 min 后搅拌下缓慢滴加三氯氧磷 (20 mL)，滴毕反应 12 h。反应液中迅速加入水 (80 mL) 和二氯乙烷 (200 mL)，静置 30 min，分液，水相加氢氧化钠溶液调至 pH 2 ～ 3。过滤，滤饼用水重结晶，减压干燥，得白色粉末状固体 **1**(20.71 g，81.02%)，mp 201 ～ 203 ℃，纯度 99.91%［HPLC 归一化法：色谱柱 C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 10 mmol/L 磷酸二氢钾溶液和甲醇 (94 ∶ 6)；检测波长 260 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 100 μL］。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.94(m, 2H), 4.09(m, 2H), 4.15(t, *J*= 9.2 Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 6.15(d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.77 ～ 7.89(br s, 2H), 8.13(s, 1H)；ESI(*m/z*): 364.21[M − 1]$^-$。

参考文献：

［1］ TSYBULSKAYA I, KULAK T, KALINICHENKO E, *et al*. Phospholipid derivatives of cladribine and fludarabine: synthesis and biological properties［J］. *Bioorg Med Chem*, 2015, **23**(13): 3287-3296.

［2］ 龚智华 , 胡 莎 , 余学平 , 等. 磷酸酯类前药的合成方法与应用［J］. 化学进展 , 2022, **34**(9): 1972-1981.

［3］ HASSAN A E A, ABOU-ELKHAIR R A I, PARKER W B, *et al*. 6-Methylpurine derived sugar modified nucleosides: Synthesis and *in vivo* antitumor activity in D54 tumor expressing M64V-*Escherichia coli* purine nucleoside phosphorylase［J］. *Eur J Med Chem*, 2016, **108**: 616-622.

［4］ HAO E, LI G, LIANG Y, *et al*. Design, synthesis, and activity evaluation of novel acyclic nucleosides as potential anticancer agents *in vitro* and *in vivo*［J］. *J Med Chem*, 2021, **64**(4): 2077-2109.

［5］ 郝二军 , 付丹丹 , 蒋小涵 , 等. 一种磷酸氟达拉滨的制备方法 : 中国 , 105859812B［P］. 2019-07-26.

［6］ HAO E, ZHANG Q, ZHANG Q, *et al*. Efficient synthesis of spirocyclic nucleosides via michael-initiated intermolecular cyclopropanation reaction［J］. *Chin J Org Chem*, 2019, **39**(11): 3237-3243.

［7］ 鲍广龙 , 张乃华 , 陈成富 , 等. 醋氯芬酸的合成工艺优化［J］. 中国医药工业杂志 , 2021, **52**(10): 1319-1322.

［8］ BLUMBERGS P, OAK R. Hydrogenation of 2-fluoro-9-(2,3,5-*tri*-*O*-benzyl-β-D-arabino-furanosyl) adenine: US, 5296589A［P］. 1994-03-22.

［9］ TILSTAM U, SCHMITAZ T, NICKISCH K. Process for the production of fludarabine-phosphate lithium: US, 7547776B1［P］. 2009- 06-16.