

文章编号: 1005-0108(2013)06-0506-04

罗 氟 司 特 合 成 路 线 图 解

刘文峥¹(LIU Wen-zheng), 王国成¹(WANG Guo-cheng),刘博文²(LIU Bo-wen), 张 宇²(ZHANG Yu)

(1. 天津天士力集团有限公司研究院, 天津 300402; 2. 佳木斯大学 药学院, 黑龙江 佳木斯 154007)

中图分类号: R914

文献标志码: A

罗氟司特(roflumilast, **1**) 化学名为 *N*-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺, 是由德国安达(Altana)公司研发, 瑞士奈科明公司(Nycomed Pharma GmbH)完成Ⅲ期临床试验的磷酸二酯酶 4(PDE4) 抑制剂, 于 2010 年 7 月在欧洲获得批准, 随后在德国、英国和西班牙上市, 商品名为 Daxas。2011 年 3 月又获得美国 FDA 批准, 在美国上市。该药是十多年来首个获得批准的治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的药物。本品可通过抑制 PDE4 减少炎症介质的释放, 进而降低 COPD 和哮喘等呼吸道疾病对肺组织造成的损伤。

罗氟司特的合成路线较多, 本文按不同的起始原料对合成路线进行总结, 合成路线见图 1。

1 以 3,4-二羟基苯甲醛(**2**)为起始原料(A 法)

以化合物 **2** 为起始原料, 可经以下 5 种途径制得 **1**。A-1: 于 60 °C, 在无水碳酸钾存在下, 向化合物 **2** 的二甲基乙酰胺溶液中通入氯二氟甲烷进行烃化得 3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛(**3**), 然后在无水碳酸钾存在下用环丙基氯甲烷烃化得 3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛(**4**), 再在氢氧化钾存在下用双氧水氧化得 3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸(**5**), 将 **5** 溶于甲苯中加入氯化亚砷制成 3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰氯(**6**), 将 **6** 加入到氢化钠和 4-氨基-3,5-二氯吡啶(**7**) 的反应液中得到 **1**^[1]。

A-2: 将化合物 **2**、氢氧化钠和氯二氟乙酸钠的 DMF 水溶液在 120 °C 加热 2 h 得 **3**, 在碳酸钾

存在下用环丙基溴甲烷烃化得 **4**, 在醋酸和氨基磺酸存在下用亚氯酸钠氧化 **4** 得到化合物 **5**, 化合物 **6** 的制备同 A-1 法^[2]。

A-3: 将化合物 **2**、碳酸氢钠、四氢苯醌和氯二氟乙酸的混合溶液在 120 ~ 125 °C 反应 48 h 得 **3**。**4** 的制备同 A-2 法, **5** 和 **1** 的制备同 A-1 法^[3]。

A-4: **3** 的制备同 A-1 法, **4** 和 **5** 的制备同 A-2 法。将 **5** 在 1-乙基-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐(EDAC·HCl) 存在下与对硝基苯酚反应得到 3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸对硝基苯酯(**8**), 再将 **8** 加入到 **7** 的氢化钠反应液中得到 **1**^[4]。

A-5: 以中间体 **3** 为原料, **4** 的制备同 A-2 法, **4** 用高锰酸钾氧化得 **5**, **6** 的制备同 A-1 法, 最后将 **6** 加入到 **7** 的氢氧化钠反应液中得到 **1**^[5]。

2 以儿茶酚(**9**)为起始原料(B 法)

将化合物 **9** 在氢氧化钠乙醇液中反应 1 h, 然后用环丙基溴甲烷烃化得邻环丙甲氧基苯酚(**10**), **10** 在 -60 °C 进行溴代得 3-环丙甲氧基-4-羟基溴苯(**11**, 纯度 85%), 然后在四丁基溴化铵(TBAB) 存在下与氯二氟甲烷反应得 3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基溴苯(**12**), 从 **10** 到 **12** 两步反应总收率为 45.5%, 最后在三乙胺、醋酸钨和三苯基膦存在下与一氧化碳反应得 **5**, 由 **5** 制备目标物 **1** 的方法同 A-1 法^[6]。

3 以 3-硝基-4-羟基苯甲酸酯(**13**)为原料(C 法)

在苄基三甲基氯化铵(BTMAC) 和氢氧化钠存在下将化合物 **13** 用氯二氟甲烷烃化得 3-硝基-

收稿日期: 2013-08-23

作者简介: 刘文峥(1961-), 女(汉族), 内蒙古海拉尔人, 硕士, 副教授, 主要从事药物化学及药物合成工艺研究,
Tel: (022) 26736515, E-mail: liuwz@tasly.com。



4-二氟甲氧基苯甲酸酯(14),14用质量分数为10%钨炭常压氢化10 h,再用硫酸和亚硝酸钠进行重氮盐转化反应得3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲酸酯(16),最后在水解条件下用环丙基溴甲烷烃化和氢氧化钠水解得5^[7]。

4 以对羟基苯腈(18)为起始原料(D法)

将化合物18在BTMAC和无水碳酸钾存在下用氯二氟甲烷进行烃化得对二氟甲氧基苯腈(19),然后用硝酸硝化、质量分数10%钨炭还原、重氮盐转化得3-羟基-4-二氟甲氧基苯腈(22),再在水解条件下用环丙基溴甲烷烃化(23)和在二甲基亚砷中用双氧水氧化得3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺(24)。从24到1有两种方法:方法一是在叔丁醇钾存在下与3,4,5-三氯吡啶反应得1,收率为48%;方法二是在醋酸铈和碳酸铈存在下以4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽为配体与3,5-二氯-4-溴吡啶反应得1,收率为78.6%^[8]。

5 以3,4-二羟基苯甲酸甲酯(25)为起始原料(E法)

将化合物25在无水碳酸钾存在下用环丙基溴甲烷烃化得3-环丙甲氧基-4-羟基苯甲酸甲酯(26),然后在氢氧化钠和TBAB存在下用氯二氟甲烷进行烃化,不经分离直接加热水解得5,1的制备同A-1法^[9]。

6 以异香兰素(27)为起始原料(F法)

向含化合物27、无水碳酸钾和苄基三乙基氯化铵(BTEAC)的DMF溶液中加入环丙基溴甲烷进行烃化得3-环丙甲氧基-4-甲氧基苯甲醛(28),再在BTEAC存在下用十二硫醇(NDM)脱甲基得3-环丙甲氧基-4-羟基苯甲醛(29)^[10],最后在氢氧化钠和BTMAC存在下用氯二氟甲烷进行烃化得4,5的制备同A-2法,1的制备同A-1法^[11]。

7 以香兰素(30)为起始原料(G法)

向含化合物30、BTMAC和氢氧化钠的溶液中通入二氯二氟甲烷得3-甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛(31),再在N-甲基吡咯烷酮(NMP)存在下用硫酚脱甲基得3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛

(32)5和1的制备同A-1法^[3]。

8 以3,4-二羟基苯甲酸(33)为起始原料(H法)

将化合物33先用乙酸酐对羟基进行保护得3,4-二乙酰氧基苯甲酸(34),然后用草酰氯或氯化亚砷酰化成3,4-二乙酰氧基苯甲酰氯(35),35与7反应得N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3,4-二乙酰氧基苯甲酰胺(36),化合物36在2.0 mol·L⁻¹盐酸中水解得N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3,4-二羟基苯甲酰胺(37)。然后采用两种方法进行烃化:方法一是在TBAB存在下用氯二氟甲烷烃化,再用环丙基溴甲烷烃化制得1;方法二是先用环丙基溴甲烷烃化,再用氯二氟甲烷烃化制得1^[12]。

9 以化合物4为原料(I法)

将化合物4用约7.0 mol·L⁻¹过氧叔丁醇和氧化铋氧化制得5,再在N-甲基吗啉(NMM)和2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)存在下与7反应制得1^[13]。

10 以化合物6为起始原料(J法)

以化合物6为起始原料,可经3种方法得到1。

J-1: 化合物6在叔丁醇钾存在下与7反应制得1^[14]。

J-2: 化合物6与苯酚或取代苯酚反应得到3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸苯酯(38),再与7的叔丁醇钠、氢化钠或氢氧化钠的DMF溶液反应制得1^[15]。

J-3: 向化合物7和吡啶的DMF溶液中加入化合物6得到4-[N,N-双(3-环丙甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰)]氨基-3,5-二氯吡啶(39),再用氢氧化钠溶液水解制得1^[16]。

综上所述,A法第一步有两个可烃化的羟基,选择性差,收率较低。二氟甲基的引入用氯二氟甲烷反应不易控制。1的制备多数采用氢化钠和7反应,然后再和6反应,收率在58.6%~88.2%。B法的缺点较多,主要是烃化选择性、产物的纯度和-60℃溴代问题。C法各步收率较高,但存在反应步骤长、氢化还原和重氮盐转化反应等问题。D法的优点是各步收率较高,但合成路线长,最后一步虽然采用加入配体的方式解决了收率低的问题,但增加了成本。E法反应步骤短,烃化和水解一步完成,缺点是存在烃化选择性

问题。F 法各步收率高,缺点是用硫醇脱甲基问题。G 法烃化反应选择性高,但需用二氯二氟甲烷烃化和用硫酚脱甲基。H 法虽然改变了通常的合成方式,即先和 7 反应再对羟基烃化,但增加了羟基保护和脱保护反应,对羟基的烃化也存在选择性,生产成本低。I 法是以 4 为起始原料,合成路线短,直接用 5 和 7 反应制得 1,但用了价格昂贵的 HATU,生产成本较高。J 法选择 6 为原料,制备成活性酯的方法增加了反应步骤,制备成二氯化物的方法不但增加了反应步骤,也消耗了大量的 6,增加了生产成本。

目前报道的罗氟司特合成方法较多,但都存在着这样或那样的问题,合成路线短、收率高和生成本低的合成工艺有待于进一步开发。

参考文献:

- [1] 钟永刚,陈国华,李昂,等. 罗氟司特的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(12): 884-886.
- [2] AMARI G, ARMANI E, GHIDINI E. Derivatives of 1-phenyl-2-pyridinyl alkylene alcohols as phosphodiesterase inhibitors: WO, 2008006509 [P]. 2008-01-17.
- [3] LOHRAY B B, LOHRAY V B, DAVE M G. Preparation of roflumilast and its analogs: IN, 2004MU00478 [P]. 2007-10-12.
- [4] GAVHANE S B, WAKADE S M, KADAM S M. Novel process for the preparation of 3-(cyclopropylmethoxy)-N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy) benzamide: WO, 2012147098 [P]. 2012-11-01.
- [5] 王一茜,戚太林,刘威加. 一种罗氟司特原料及中间体的制备方法: 中国, 102532011 [P]. 2012-01-05.
- [6] WILLIAMS E L, WU T C. Process for production of fluoroalkoxy-substituted benzamides and their intermediates: WO, 2004033430 [P]. 2004-04-22.
- [7] 廖明毅,李瑞,杨少宁,等. 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸的合成新方法: 中国, 102093194 [P]. 2011-06-15.
- [8] 严洁,黄欣. 高生物利用度的罗氟司特化合物: 中国, 102351787 [P]. 2012-02-15.
- [9] BOSE P, SACHDEVA Y P, RATHORE R S, et al. Process for the preparation of roflumilast: WO, 2005026095 [P]. 2005-03-24.
- [10] 丁克,朱克明,肖广常. 一种制备罗氟司特的方法: 中国, 102336704 [P]. 2012-02-01.
- [11] AMSCHLER H, RADOLFZELL. Fluoroalkoxy-substituted benzamides and their use as cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors: US, 5712298 [P]. 1998-06-27.
- [12] 田广辉,王治升,陈基,等. 制备罗氟司特的方法及中间体: 中国, 102775345 [P]. 2012-11-14.
- [13] 剧仑,邵江,杨琰,等. 一种制备罗氟司特的方法: 中国, 102336703 [P]. 2012-02-01.
- [14] KOHL B, MUELLER B, PALOSCH W. Novel process for the preparation of roflumilast: WO, 2004080967 [P]. 2004-09-23.
- [15] 王颖,闫革新,李泽林. 一种制备 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺的方法: 中国, 102336705 [P]. 2012-02-01.
- [16] 刘立刚,李瑞文,王猛,等. 一种制备罗氟司特的方法及其中间体: 中国, 102276522 [P]. 2011-12-14.