

# 罗氟司特的合成路线图解

杨展雄 孙焕亮 蔡开明

(江苏奥赛康药业股份有限公司 江苏 南京 211112)

提要: 综述罗氟司特关键中间体 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸及罗氟司特的合成路线。

关键词: 磷酸二酯酶 4 抑制剂; 慢性阻塞性肺病; 合成路线

中图分类号: R914

文献标志码: B

文章编号: 1006-0103(2014)02-0222-02

DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2014.02.041

罗氟司特 (Roflumilast **1**) 为德国 Altana 公司开发的磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂, 化学名为 *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。通过抑制 PDE4 减少炎症介质的释放, 进而抑制慢性阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘等呼吸道疾病

对肺组织造成的损伤<sup>[1-3]</sup>。该药于 2010 年 7 月经欧盟批准首次在德国上市, 用于治疗 COPD。美国 FDA 于 2011 年 2 月 28 日批准上市。现根据不同起始原料及合成工艺, 对关键中间体 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸 (**7**) 及 **1** 的合成路线进行综述 (图 1)。

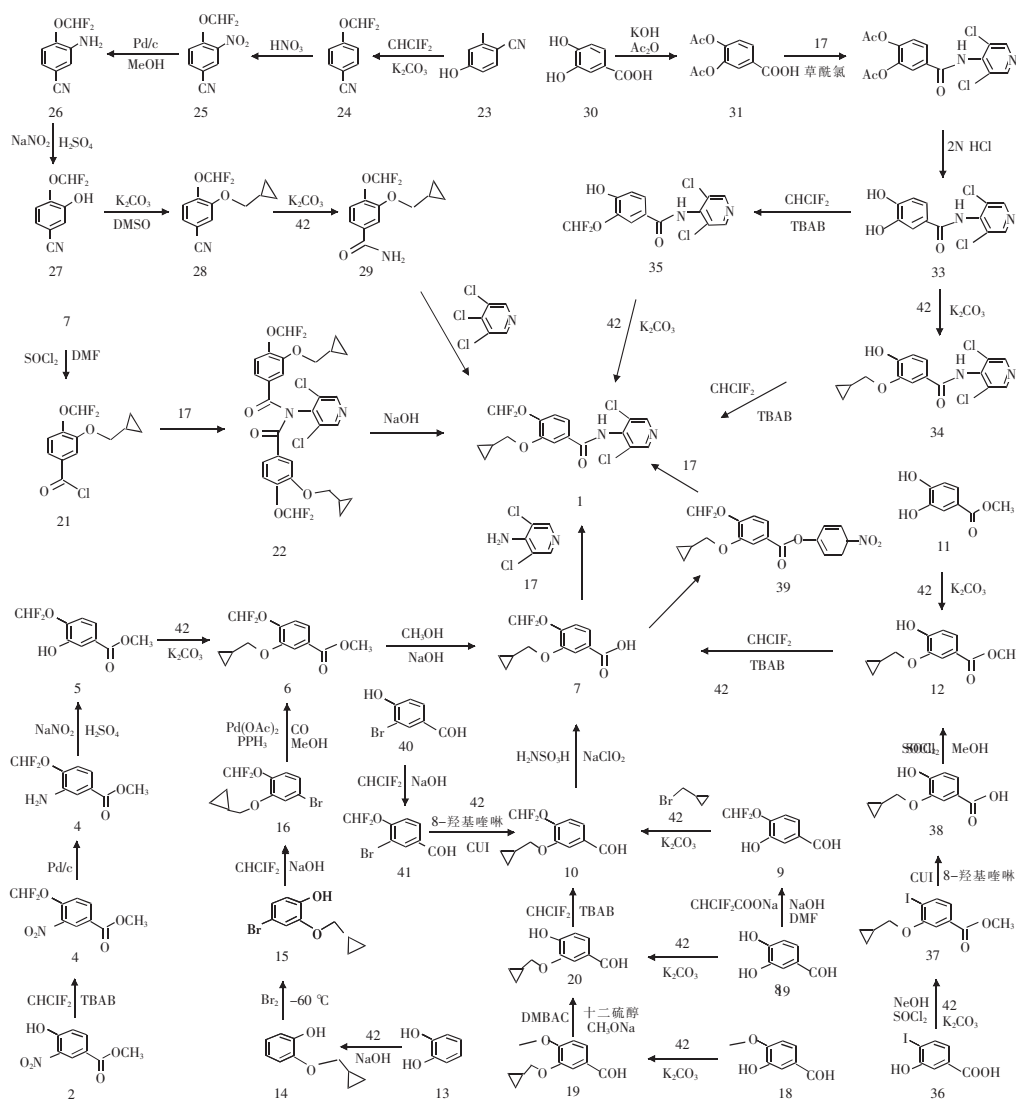


图 1 罗氟司特 (**1**) 的合成路线图解

作者简介: 杨展雄 (1984—), 男, 江苏淮安, 副研究员, 从事药物合成研究工作。Email: yangzhanxiong@163.com

## 1 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸(7)关键中间体的制备<sup>[3-10]</sup>

关键中间体7可以用3-硝基-4-羟基苯甲酸甲酯(2)、邻苯二酚(13)、3-溴-4-羟基苯甲醛(40)、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛(18)、3,4-二羟基苯甲醛(8)、3,4-二羟基苯甲酸甲酯(11)、3-羟基-4-碘苯甲酸(36)等为起始原料,经环丙甲烷氧化、二氟甲烷氧化、氧化还原、溴代、酯化、重氮化、水解等反应制得。

## 2 罗氟司特的制备

由中间体7制备罗氟司特(1)有3条途径:中间体7直接与4-氨基-3,5-二氯吡啶(17)酰化得到目标物1<sup>[11-12]</sup>;中间体7经酰氯化,与17反应得到4-(N,N-双(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰基)氨基-3,5-二氯吡啶(22),再水解得到目标物1<sup>[13]</sup>;中间体7经活化得3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸-4-硝基苯酯(39)活性酯,再与化合物17酰化得到目标物1<sup>[14]</sup>。

另外目标物1还可通过3种途径制备:以对羟基苯甲腈(23)为起始原料,经二氟甲烷氧化、硝化、还原、重氮化、环丙甲烷氧化、水解等反应,再与3,4,5-三氯吡啶炔化得到目标物1<sup>[15]</sup>;以3,4-二羟基苯甲酸(30)为起始原料,经乙酰化保护后,再与化合物17酰化、水解脱保护得到中间体33,从中间体33出发,经环丙甲烷氧化、二氟甲烷氧化或二氟甲烷氧化、环丙甲烷氧化反应途径可得到目标物1<sup>[16]</sup>。

### 参考文献:

[1] 冯波. 第二代 PDE4 抑制剂 Roflumilast [J]. 药学进展, 2002,

26(2): 121-122.

- [2] 冯桂山,宋宁,段争,等. 罗氟司特治疗慢性阻塞性肺疾病药理作用的临床前研究现状[J]. 临床荟萃, 2011, 26(4): 363-366.
- [3] 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[P]. CN102093194A, 2010-12-24.
- [4] Williams EL, Wu TC. Process for production of fluoroalkoxy-substituted benzamides and their intermediates [P]. WO2004033430, 2003-10-06.
- [5] 蔡志强,徐为人,邹美香,等. 一种制备罗氟司特的新方法[P]. CN102617457A, 2011-01-28.
- [6] 丁克,朱克朋,肖广常. 一种制备罗氟司特的方法[P]. CN102336704A, 2011-10-19.
- [7] 阿莫里,阿曼尼,吉迪尼. 作为磷酸二酯酶抑制剂的1-苯基-2-吡啶基烯基醇的衍生物[P]. CN101490004A, 2008-01-17.
- [8] 钟永刚,陈国华,李昂,等. 一种罗氟司特中间体的制备方法[P]. CN102503815A, 2011-11-11.
- [9] Bose P, Sachdeva Y, Pal R, et al. Process for preparation of Roflumilast [P]. WO2005026095, 2003-12-09.
- [10] Ni F, Li JQ. A new route to Roflumilast via copper-catalyzed hydroxylation [J]. Synthesis, 44, 3598-3602.
- [11] Bose P, Sachdeva YP, Rathore RS, et al. Process for the preparation of Roflumilast [P]. WO2005 026095, 2005-03-24.
- [12] 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, 2022, 42(12): 884-886.
- [13] 刘立刚,李瑞文,王猛,等. 一种制备罗氟司特的方法及中间体[P]. CN102276522A, 2011-06-15.
- [14] Gavhane S, Baban W, Sanjay M, et al. Novel process for the preparation of 3-(cyclopropyl-methoxy)-N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)benzamide [P]. WO2012147098A2, 2012-04-13.
- [15] 严洁,黄欣. 高生物利用度的罗氟司特[P]. CN102351787A, 2011-08-18.
- [16] 田广辉,王治升. 制备罗氟司特的方法及中间体[P]. CN102775345A, 2011-05-13.

收稿日期:2013-02-26