

罗氟司特的合成

钟永刚, 陈国华*, 李 昂, 李素义

(中国药科大学药物化学教研室, 江苏南京 210009)

摘要: 3,4-二羟基苯甲醛与二氟一氯甲烷醚化得到 3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛, 与氯甲基环丙烷醚化得到 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛, 再经氧化、氯代后与 4-氨基-3,5-二氯吡啶反应, 制得慢性阻塞性肺病治疗药罗氟司特, 总收率约 23%。

关键词: 罗氟司特; 慢性阻塞性肺病; 合成

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2011)12-0884-03

Synthesis of Roflumilast

ZHONG Yonggang, CHEN Guohua*, LI Ang, LI Suyi

(Dept. of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT: Roflumilast, an anti-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) drug, was synthesized from 3,4-dihydroxybenzaldehyde *via* etherification with chlorodifluoromethane to give 3-hydroxy-4-difluoromethoxybenzaldehyde, which was subjected to etherification with chloromethylcyclopropane to give 3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxybenzaldehyde, followed by oxidation, chlorination and then reaction with 4-amino-3,5-dichloropyridine with an overall yield of about 23%.

Key Words: roflumilast; chronic obstructive pulmonary disease; synthesis

罗氟司特 (roflumilast, **1**), 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, 是德国 Altana 公司开发的磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂, 2010 年 7 月经欧盟批准首次在德国上市, 临床用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD), 商品名 Daxas, 2011 年 3 月经美国 FDA 批准上市。本品可通过抑制 PDE4 减少炎症介质的释放, 进而抑制如 COPD 和哮喘等呼吸道疾病对肺组织造成的损伤^[1,2]。

1 的合成工艺已有文献报道, 本研究综合相关

文献^[3-7], 以 3,4-二羟基苯甲醛 (**2**) 为原料, 经二氟一氯甲烷醚化得到 3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (**3**), 与氯甲基环丙烷醚化得到 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (**4**), 再经氧化得到 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸 (**5**), **5** 与氯化亚砷氯代后再与 4-氨基-3,5-二氯吡啶反应得到 **1**, 并进行了工艺改进。

文献^[4,5]将 **2** 溶于 DMF 中, 在无水碳酸钾或 30% 氢氧化钠溶液和氯化三乙基苄铵作用下, 与二氟一氯甲烷反应得到 **3**, 收率为 25%~30%。检测含有大量副产物 3,4-二(二氟甲氧基)苯甲醛和未反应的原料 (经 ¹H NMR 和 ESI-MS 确证), 需通过柱色谱分离, 不适合工业化生产。本研究改用二甲基乙酰胺为溶剂, **2** 与无水碳酸钾投料摩尔比为 1 : 1.5, 于 60 °C 通入二氟一氯甲烷 8 h 后继续反应 16 h, 反应毕减压浓缩后加水, 以二氯甲烷除去副产物, 再经石油醚-乙酸乙酯 (3 : 1) 重结晶

收稿日期: 2011-10-25

作者简介: 钟永刚(1986-), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物化学。

E-mail: zyg003@gmail.com

通信联系人: 陈国华(1963-), 男, 副研究员, 从事药物合成研究。

Tel: 025-83241246

E-mail: cgh63@163.com

得到 **3**, 收率可提高到 42%, 纯度达 99.1% (HPLC 归一化法)。

4 的合成文献^[6,7]均以 THF 为溶剂, 碳酸钾作碱, 分次加入 3 当量溴甲基环丙烷后回流反应 14 h。重复此操作发现原料反应不完全, 达不到文献收率 97%。本研究改用氯甲基环丙烷, 以丁酮为溶剂, 碳酸钾作碱, 碘化钾为催化剂, **3** 与氯甲基环丙烷投料摩尔比为 1 : 1.2, 回流反应 2 h 即可, 收率达 95%, 纯度 97.3% (HPLC 归一化法), 可直接用于下步反应。

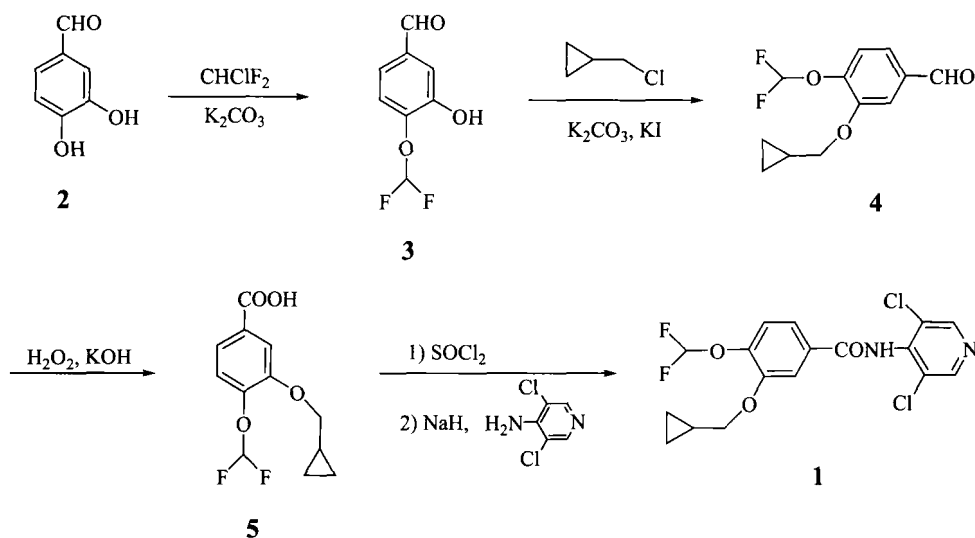


图 1 **1** 的合成路线

实验部分

3-羟基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (**3**)

将 **2** (80.0 g, 579 mmol) 和无水碳酸钾 (119.8 g, 868 mmol) 加至二甲基乙酰胺 (500 ml) 中。搅拌 30 min, 于 60 °C 通入二氟一氯甲烷 (购自浙江兰溪巨化氟化学有限公司) 8 h 后继续同温反应 16 h。减压蒸除溶剂, 加入水 (500 ml), 用二氯甲烷 (200 ml × 2) 洗涤, 加浓盐酸 (约 120 ml) 调至 pH 2。用乙酸乙酯 (300 ml × 2) 萃取, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩至干, 残余物用石油醚 - 乙酸乙酯 (3 : 1) 重结晶, 得类白色晶体 **3** (45.7 g, 42%), mp 94 ~ 95 °C (文献: 收率 25% ~ 30%^[5], mp 94 ~ 95 °C^[8]; 另有文献^[10]报道 3-二氟甲氧基-4-羟基苯甲醛 mp 64 ~ 66 °C)。纯度 98.2% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Hadera ODS-2 柱 (4.6 mm ×

文献^[3,6,7]将亚氯酸钠水溶液加入由 **4**、氨基磺酸和冰乙酸制备的溶液中, 反应毕加水析出 **5**, 收率为 97%。此法反应非常剧烈, 反应条件不易控制, 成本较高。本研究将 30% 双氧水加入由 **4**、50% 氢氧化钾溶液和甲醇制备的溶液中, 双氧水与 **4** 投料摩尔比为 5 : 1, 于 65 °C 反应 1 h, 反应毕用盐酸酸化析出固体, 反应条件容易控制, 试剂价廉易得, 收率与文献相当。改进后的工艺总收率约 23%, **1** 的合成路线见图 1。

150 mm, 5 μm); 流动相 甲醇 - 水 (1 : 1); 检测波长 221 nm; 柱温 25 °C; 流速 1.0 ml/min]。ESI-MS (*m/z*): 189 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.61 (s, 1H, OH), 6.64 (t, 1H, *J*=72.5 Hz, CHF₂), 7.26 (d, *J*=10.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 ~ 7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.54 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.92 (s, 1H, CHO), 与文献^[8]基本相同。

3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲醛 (**4**)

将 **3** (45.0 g, 239 mmol)、无水碳酸钾 (66.0 g, 478 mmol) 和氯甲基环丙烷 (26.0 g, 287 mmol) 加入丁酮 (500 ml) 中, 加入碘化钾 (1.97 g, 11.9 mmol), 搅拌加热回流 2 h, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残余物中加入 2 mol/L 氢氧化钠溶液 (300 ml), 用二氯甲烷 (200 ml × 2) 提取。合并有机层, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 得淡黄色透明液体

4(55.0 g, 95%), 直接用于下步反应。

3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酸(5)

于 65 °C 将 30% 双氧水 (103 ml, 1.03 mol) 加入由 4(50 g, 207 mmol)、50% 氢氧化钾溶液 (60.6 ml, 827 mmol) 和甲醇 (500 ml) 制备的溶液中, 搅拌 1 h。反应毕加入水 (1.5 L), 加浓盐酸 (约 100 ml) 调至 pH 2。抽滤, 滤饼烘干, 得类白色固体 5(51.2 g, 96%), mp 118 ~ 120 °C (文献: 收率 97%^[7], mp 118 ~ 118.5 °C^[9])。ESI-MS(*m/z*): 257[M-H]⁻; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 0.34 ~ 0.36(m, 2H, CH₂CH₂CH), 0.62 ~ 0.68(m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.28(m, 1H, CH), 3.90(d, *J*=6.7 Hz, 2H, CHCH₂O), 6.71(t, 1H, *J*=75.0 Hz, CHF₂), 7.18(d, *J*=7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 ~ 7.64(m, 2H, Ar-H)。

罗氟司特(1)

将 5(50.0 g, 194 mmol) 溶于甲苯 (500 ml) 中, 加入氯化亚砷 (92.3 g, 776 mmol), 加热回流 2 h, 减压浓缩, 残余物溶于 THF(500 ml) 中。25 °C 滴加至由 4-氨基-3,5-二氯吡啶 (34.9 g, 214 mmol)、60% 氢化钠 (31 g, 776 mmol) 和 THF (500 ml) 组成的悬浮液中。滴毕搅拌 2 h, 加 2 mol/L 盐酸 (约 400 ml) 调至 pH 2。水相用乙酸乙酯 (200 ml×2) 萃取, 合并有机层, 经饱和碳酸氢钠溶液 (200 ml×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥后抽滤, 滤液减压浓缩, 残余物用异丙醇重结晶, 得类白色晶体 5(46.8 g, 60%), mp 158 ~ 159 °C (文献^[3]: 157 ~ 158 °C)。纯度 99.4% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Heder ODS-2 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相 乙腈-水 (2:1); 检测波长 214 nm; 柱温 30 °C; 流速 1.0 ml/min]。ESI-MS(*m/z*): 404[M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: 0.36 ~ 0.41(m, 2H, CH₂CH₂CH), 0.65 ~ 0.71(m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.20 ~ 1.36(m, 1H, CH), 3.97(d, *J*=6.9 Hz, 2H, CHCH₂O), 6.75(t, *J*=74.8 Hz, 1H, CHF₂), 7.30 (d, *J*=8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 ~ 7.49 (m, 1H,

Ar-H), 7.59(d, *J*=2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.67(s, 1H, NHCO), 8.58(s, 2H, Py-H); IR(KBr)ν(cm⁻¹): 3 257, 1 652, 1 597, 1 556, 1 305, 1 280, 1 198, 1 156, 1 121, 1 078, 870, 808, 748。

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] Bose P, Sachdeva YP, Rathore RS, *et al.* Process for the preparation of roflumilast: WO, 2005 026095 [P]. 2005-03-24. (CA 2005, 142: 336129)
- [4] Palle VP, Balachandran S, Salman M, *et al.* Inhibitors of phosphodiesterase type-IV: WO, 2005021515 [P]. 2005-03-10. (CA 2005, 142: 298095)
- [5] Gharat LA, Gajera JM, Patil SD, *et al.* Novel processes for preparing 6-(difluoromethoxy) [1] benzofuro[3,2-*c*]pyridine-9-carboxaldehyde, a novel intermediate for the synthesis of PDE IV inhibitors: WO, 2008142542 [P]. 2008-11-27. (CA 2008, 150: 5710)
- [6] Amari G, Armani E, Villetti G. Ester derivatives as phosphodiesterase inhibitors: WO, 2009077068 [P]. 2009-06-25. (CA 2009, 151: 77927)
- [7] Amari G, Armani E, Ghidini E. Derivatives of 1-phenyl-2-pyridinyl alkylene alcohols as phosphodiesterase inhibitors: WO, 2008006509 [P]. 2008-01-17. (CA 2008, 148: 168589)
- [8] Kelly DJ, Williams SJ, Zammit S. Halogenated analogues of anti-fibrotic agents and their preparation: WO, 2009079692 [P]. 2009-07-02. (CA 2009, 151: 100915)
- [9] Amschler H, Flockerzi D, Gutterer B, *et al.* Fluoroalkoxy-substituted benzamides and their use as cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors: WO, 9501338 [P]. 1995-01-12. (CA 1995, 122: 239550)
- [10] Duplantier AJ, Eggler JF, Marfat A, *et al.* Catechol diethers as selective PDEIV inhibitors: WO, 9412461 [P]. 1994-06-09. (CA 1994, 121: 255405)