

伊曲康唑重要中间体的合成新方法

和波¹, 黄火明², 郝群^{1*}, 刘珍仁¹, 周伟澄¹

(1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海市抗感染药物研究重点实验室, 上海 201203; 2. 复旦大学药学院, 上海 201203)

摘要: N^2 -(2-丁基)甲酰肼与 4-[4-(4-羟基苯基)-1-哌嗪基]苯基]氨基甲酸苯酯 (**3**) 缩合, 制得伊曲康唑重要中间体 4-[4-[4-(4-羟基苯基)-1-哌嗪基]苯基]-2,4-二氢-2-(1-甲基丙基)-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮, 收率 61.1%, 纯度 99.68%。该反应中, 化合物 **3** 的酚羟基不需保护, 减少了脱保护步骤, 避免了强酸的使用; 并且在构建三唑酮环之前引入仲丁基, 避免了收率较低的丁基化反应。

关键词: 伊曲康唑; 中间体; 合成新方法

中图分类号: R978.5; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2018)04-0458-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.04.010

伊曲康唑 (itraconazole), 化学名为顺式-4-[4-[4-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]苯基]-1-哌嗪基]-2,4-二氢-2-(1-甲基丙基)-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮 (结构见图 1), 是美国强生公司研制开发的一种真菌细胞膜色素 P450 氧化酶抑制剂, 临床上主要用于治疗敏感念珠菌、曲霉菌等引起的真菌感染^[1]。

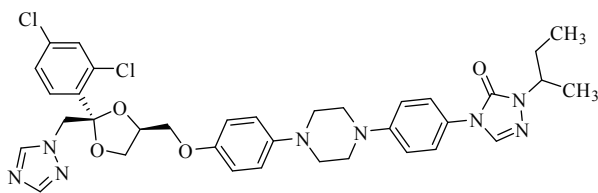


图 1 伊曲康唑的结构式
Fig.1 Structure of Itraconazole

伊曲康唑主要是以 4-[4-[4-(4-羟基苯基)-1-哌嗪基]苯基]-2,4-二氢-2-(1-甲基丙基)-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮 (**1**) 和顺式-[2-(2,4-二氯苯基)-2-

(1*H*-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊环-4-基]-甲基甲磺酸酯经取代反应而得^[2-3]。其中重要中间体 **1** 的合成方法主要有 2 种 (图 2)。①以 4-[4-(4-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]苯基]氨基甲酸苯酯为原料, 与水合肼反应得相应的氨基甲酰肼, 再与乙酸甲脒环合得相应的三唑酮; 经丁基化后再经氢溴酸脱甲基得中间体 **1**^[2]。该法需使用腐蚀性试剂 48% 氢溴酸, 不仅对设备要求较高, 且会带来较多的废水污染。此外, 丁基化反应收率低 (57%), 增加了生产成本。② 4-[4-(4-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]苯基]氨基甲酸苯酯与 N^2 -(2-丁基)甲酰肼 (**2**) 环合后再经氢溴酸脱甲基得 **1**^[3]。该法同样需要氢溴酸。

为了解决上述路线中存在的问题, 本研究设计了一种合成伊曲康唑关键中间体 **1** 的新方法 (图 3): 化合物 **2** 与 4-[4-(4-羟基苯基)-1-哌嗪基]苯基]-氨基甲酸苯酯 (**3**) 直接环合得目标化合物 **1**。

由于化合物 **3** 有游离酚羟基, 存在较多副反应, 因此, 本研究对反应条件 (包括反应温度、溶剂及碱等) 进行了筛选 (表 1)。首先, 以 N,N -二异丙基乙胺 (DIPEA) 为碱, 化合物 **2** 和 **3** 在 DMSO 中, 于 110 ~ 120 °C 反应, 结果产物组成很复杂, 可能是由于酚羟基也参与了反应; 后在甲苯中回流反应, 发现主要生成未关环产物 A, 几乎无化合物 **1** 生成, 提示甲苯的反应温度或活性不够; 如在混合溶剂 (甲苯: DMSO=5:1) 中于 110 ~ 120 °C 反应时, 产

收稿日期: 2018-01-29

作者简介: 和波 (1993—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物化学。

Tel: 021-20572000×5029

E-mail: 263786154@qq.com

通信联系人: 郝群 (1982—), 博士, 副研究员, 从事药物化学研究。

Tel: 021-20572000×5032

E-mail: smarthq@163.com

物 **1** 的收率为 49.5%。使用沸点更高的二甲苯做反应溶剂时, 收率 55.7%。然后, 筛选化合物 **2** 的投料量, 结果化合物 **2** 的摩尔量为 **3** 的 1.2 倍时最优。随后, 又考察碱的种类, 发现有机碱 DIPEA 的反应效果优于 1,8- 二氮杂二环十一碳 -7- 烯 (DBU) 或无机碱碳酸钠, 如不加碱, 则反应不能进行。经上述条件筛选, 最终确定表 1 中编号 6 的条件为最佳反应条件。该反应条件下收率可达 61.1%, 纯度

大于 99.5%。由本研究方法制备的 **1**, 按文献方法^[2], 可顺利获得符合美国药典要求的伊曲康唑。

化合物 **2** 参照文献路线^[4], 以水合肼为起始原料, 经甲酸乙酯甲酰化, 与丁酮缩合及硼氢化钠还原制得 (图 4)。文献中硼氢化钠还原是以甲醇作溶剂, 本研究通过将反应溶剂替换成异丙醇 / 水, 硼氢化钠用量由文献的 0.85 倍减少至 0.5 倍 [与 N^2 -(丁基 -2- 亚基) 甲酰肼 (**5**) 的摩尔比], 用减压

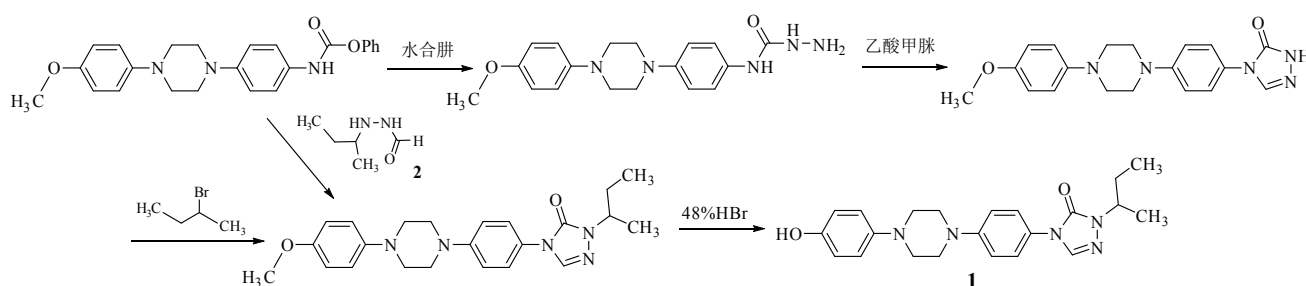


图 2 **1** 的文献合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of **1** in Literature

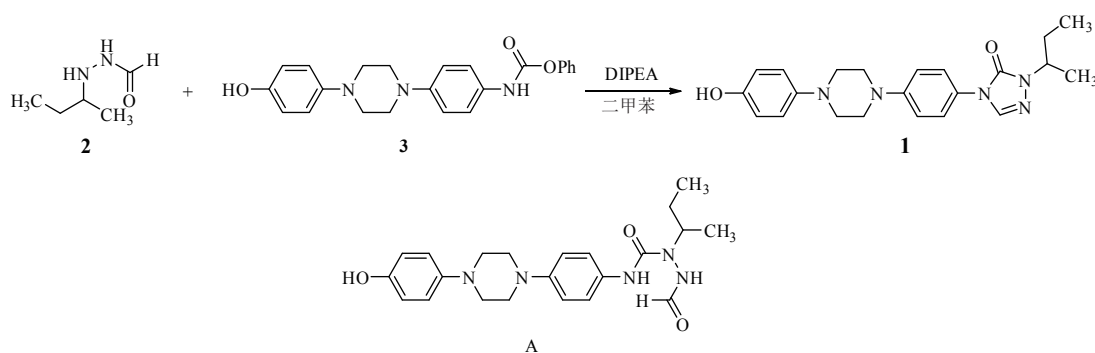


图 3 关键中间体 **1** 的合成路线

Fig.3 Synthetic Route of the Key Intermediate **1**

表 1 工艺条件筛选

Tab.1 Screening of the Process Conditions

| 编号 | 摩尔比 (2 : 3) | 碱 | 溶剂 | 反应温度 | 收率 | 熔点/℃ |
|----|-----------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------|-------|---------|
| 1 | 1.1 : 1 | DIPEA | DMSO | 110~120 ℃ | 产物复杂 | — |
| 2 | 1.1 : 1 | DIPEA | 甲苯 | 回流 | 主要生成A | — |
| 3 | 1.1 : 1 | DIPEA | 甲苯/DMSO (5 : 1) | 110~120 ℃ | 49.5% | 184~186 |
| 4 | 1.1 : 1 | DIPEA | 二甲苯 | 回流 | 55.7% | 183~186 |
| 5 | 1.3 : 1 | DIPEA | 二甲苯 | 回流 | 62.6% | 182~185 |
| 6 | 1.2 : 1 | DIPEA | 二甲苯 | 回流 | 61.1% | 182~185 |
| 7 | 1.2 : 1 | DBU | 二甲苯 | 回流 | 产物复杂 | — |
| 8 | 1.2 : 1 | Na ₂ CO ₃ | 二甲苯 | 回流 | 25.7% | 180~184 |
| 9 | 1.2 : 1 | — | 二甲苯 | 回流 | 不反应 | — |

蒸馏代替文献中的柱色谱进行纯化, 简化了试验操作。化合物 **3** 是按文献方法由 1-(4-氨基苯基)-4-(4-羟基苯基) 哌嗪与氯甲酸苯酯反应制得^[5]。

本方法在构建三唑酮环之前引入仲丁基, 避免了收率较低的丁基化反应; 且化合物 **3** 的酚羟基无需保护, 减少了脱保护步骤, 避免了强酸的使用。

实验部分

甲酰肼 (4)

向 1 L 三口瓶中加入 85 % 水合肼 (150.0 g, 2.55 mol) 和甲醇 (300 ml), 冰盐浴条件下滴加甲酸乙酯 (189.0 g, 2.55 mol)。滴毕, 撤冰盐浴, 加热至 60 °C 反应 16 h, 反应液由无色变为粉红色。停止加热, 冷却至室温, 减压蒸除甲醇; 加异丙醇 (300 ml), 有白色固体生成。抽滤, 滤饼用异丙醇 (约 20 ml) 淋洗, 30 °C 减压烘干, 得类白色固体 **4** (243.0 g, 80.4%), mp 54.7 ~ 58.9 °C (文献^[6]: 54 ~ 55 °C)。

*N*²-(丁基-2-亚基) 甲酰肼 (5)

将化合物 **4** (100.0 g, 1.65 mol) 和丁酮 (360.0 g, 5.00 mol) 加至反应瓶中, 加热至回流反应 2 h。减压蒸除溶剂, 再向反应瓶中加入正庚烷 (550 ml), 加热回流; 趁热抽滤, 滤液在室温下搅拌析晶。抽滤, 滤饼于 35 °C 减压烘干, 得白色至类白色固体 **5** (158.4 g, 83.3%)。mp 64.9 ~ 66.6 °C (文献^[7]: 64 ~ 66 °C)。

*N*²-(2-丁基) 甲酰肼 (2)

将硼氢化钠 (16.55 g, 438.0 mmol)、异丙醇 (100 ml) 和水 (100 ml) 加至反应瓶中, 冰盐浴条件下滴加 **5** (100 g, 876.0 mmol) 的异丙醇 (900 ml) 溶液。滴毕, 室温搅拌反应 3 h。减压蒸除异丙醇, 剩余物中加入水 (400 ml) 和 DCM (600 ml), 分液; 水相再用 DCM (600 ml×2) 萃取; 合并有机相, 用

无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液回收 DCM 后, 减压蒸馏, 收集 85 ~ 89 °C (0.532 kPa) 的馏分, 得无色液体 (60.6 g, 59.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 ~ 7.79 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.77 (br s, 4H), 1.44 ~ 1.60 (m, 1H), 1.24 ~ 1.38 (m, 2H), 1.05 (dd, *J*=2.0、4.0 Hz, 3H), 0.92 (td, *J*=3.2、7.6 Hz, 3H)。

4-[4-[4-(羟基苯基)-1-哌嗪基]苯基]-2,4-二氢-2-(1-甲基丙基)-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮 (1)

在 500 ml 三颈烧瓶中依次加入化合物 **3** (20.0 g, 0.051 mol)、**2** (7.1 g, 0.061 mol)、DIPEA (7.8 g, 0.061 mol) 和二甲苯 (200 ml), 加热至 140 °C 搅拌反应 20 h, 反应液逐渐从灰白色变为棕黑色, TLC [展开剂: DCM : 甲醇 (20 : 1)] 显示反应完全。冷却至室温, 抽滤, 滤饼用甲苯 / 异丙醇的混合溶剂 (1 : 1, 180 ml) 重结晶, 得淡黄色固体 **1** (12.3 g, 61.1%), 纯度 99.68% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Agilent Ecilpse Plus C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A: 乙腈, B: 0.05% 甲酸水溶液, 梯度洗脱 (0 → 20 min: A 20% → 85%); 柱温 40 °C; 检测波长 230 nm; 流速 1.0 ml/min]。mp 184 ~ 187 °C (文献^[2]: 211 °C; 文献^[3]: 76 ~ 78 °C); ESI-MS (*m/z*): 394.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.72 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.06 (br s, 1H), 4.26 ~ 4.33 (m, 1H), 3.32 ~ 3.39 (m, 4H), 3.18 ~ 3.25 (m, 4H), 1.65 ~ 1.91 (m, 2H), 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

化合物 A

参照上述化合物 **1** 的方法, 按照表 1 中编号 2 的反应条件进行反应, 后处理同化合物 **1**, 即

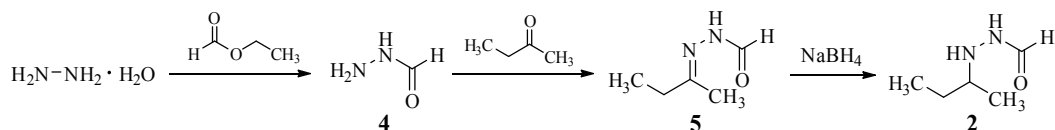


图 4 化合物 **2** 的合成路线

Fig.4 Synthetic Route of **2**

可制得化合物 A。ESI-MS (m/z): 412 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.69 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.26 ~ 4.31 (m, 1H), 3.16 ~ 3.18 (m, 4H), 3.07 ~ 3.10 (m, 4H), 1.27 ~ 1.47 (m, 2H), 1.10 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); mp >213 °C (分解)。

参考文献:

- [1] 王进, 肖永红. 伊曲康唑的药理作用和临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(5): 387-388.
- [2] Heeres J, Backx LJ, Van CJ, *et al.* Antimycotic azoles. 7. Synthesis and antifungal properties of a series of novel triazole-3-ones [J]. *J Med Chem*, 1984, 27(7): 894-900.
- [3] 贾爱琼, 周洪彬, 陈林, 等. 伊曲康唑三唑酮侧链的合成工艺改进[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(3): 220-222.
- [4] 刘·J, 张·CR, 徐·J, 等. 作为血管新生抑制剂的伊曲康唑的手性纯的异构物及羊毛甾醇14A-去甲基酶的抑制剂: 中国, 101711156A [P]. 2010-05-19.
- [5] Reddy MS, Rajan ST, Eswaraiiah S, *et al.* Process for the preparation for triazole antifungal drug, its intermediates and polymorphs thereof: US, 20140343285 [P]. 2014-11-20.
- [6] Boland Y, Hertsens P, Marchand-Brynaert J, *et al.* New ditopic and tripodal 1,2,4-triazole and tetrazole-based ligands for coordination chemistry [J]. *Synthesis*, 2006, (9): 1504-1512.
- [7] Yandovskii VN, Zamorina IA. Syntheses from hydrazine. III. formylhydrazones of aliphatic ketones in the synthesis of 4-acetyl-1,3,4-oxadiazolines[J]. *Chemischer Informationsdienst*, 1976, 7(24): 245-247.

A Novel Synthetic Route for the Key Intermediate of Itraconazole

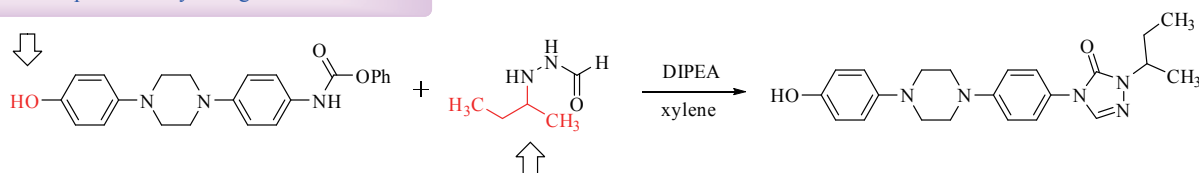
HE Bo¹, HUANG Huoming², HAO Qun^{1*}, LIU Zhenren¹, ZHOU Weicheng¹

(1. Shanghai Key Lab. of Anti-infectives, State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

ABSTRACT: The key intermediate of itraconazole, 4-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one was prepared via condensation of N^2 -(2-butyl) formohydrazide and phenyl 4-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]phenyl carbamate (**3**) with a yield of 61.1%, and a purity of 99.68%. In this novel synthetic route, the phenolic hydroxyl of compound **3** didn't need to be protected, so that the de-protection by strong acid was avoided. Besides, the introducing of *sec*-butyl before the building of triazole ring could save the butylation (with low yield) successfully. This new method is more suitable for industrial production.

Key Words: itraconazole; intermediate; synthesis

The phenolic hydroxyl did not need to be protected, so that the de-protection by strong acid was avoided.



The introducing of *sec*-butyl before the building of triazole ring could save the butylation (with low yield) successfully.