

伐瑞拉迪的合成

朱周静, 侯党社, 蒋绪, 王莹, 李祯

(咸阳职业技术学院能源化工研究所, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 4-苄氧基吲哚(2)经苯磺酰基保护氮后向吲哚2位引入乙酰基, 用硼氢化钠将乙酰基还原为乙基, 同时脱掉了氮上的苯磺酰基保护基得到4-苄氧基-2-乙基-1H-吲哚(5)。再经N-苄基保护, 4位脱苄后, 用溴乙酸叔丁酯向4位引入乙酸叔丁酯, 吲哚3位上经草酰氯酰化再氨解, 最后水解叔丁酯得伐瑞拉迪1。总收率32.8%。

关键词: 伐瑞拉迪; 磷酸酯酶抑制剂; 吲哚; 合成

中文分类号: R914.5

文献标识码: A

文章编号: 94047-(2014)03-050-03

伐瑞拉迪(varespladib, 1), 化学名为(3-氨基-乙二酰基-1-苄基-2-乙基-1H-吲哚-4-氧)-乙酸, 是Anthera生物医药公司研发的分泌型磷酸酯酶A2(sPLA2)的选择性抑制剂。研究表明动脉粥样硬化与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)有关, 1可使sPLA2水平降低90%以上, 并显著降低LDL胆固醇和C-反应蛋白水平, 可通过抗炎作用抗动脉粥样硬化^[1-3]。

1的合成报道不多, 文献^[4,5]分别以2-甲氧基-6-硝基苯甲醛或2-甲氧基-6-硝基甲苯为原料, 通过环合反应进行吲哚环的合成, 但关环反应收率差, 且用到昂贵试剂, 不适合大量制备。文献^[6]以四烷基吲哚为原料经十步反应制得1, 部分条件复杂, 文献^[7]经过十多步反应合成1及其同系列化合物, 较为繁琐。

本文综合文献^[6,7]进行了工艺改进(见图1)。制备3时, 文献^[6,7]用钠氢做碱, 需无水操作、氮气保护, 本研究采用三乙胺做碱, 加催化量DMAP, 降低了操作难度和易燃性, 收率从80%提高到89.8%。制备5时, 文献^[7]经四氢锂铝、硼氢化钠两步还原得乙基, 本研究用过量硼氢化钠的三氟乙酸溶液可直接将乙酰基还原为乙基, 简化了步骤, 同时避免了四氢锂铝还原复杂的后处理。在制备8时, 文献^[7]经柱层析纯化7后再用碳酸钾做碱引入乙

酸叔丁酯, 损失大收率低。本研究将粗品7经硅胶过滤直接投用, 并改用钠氢做碱, 室温反应, 这样的改进简化了后处理步骤, 提高了收率(由59.1%至79.8%)。总之, 改进后工艺的缩短了步骤, 提高了收率, 条件更温和, 适合大量生产。总收率32.8%。

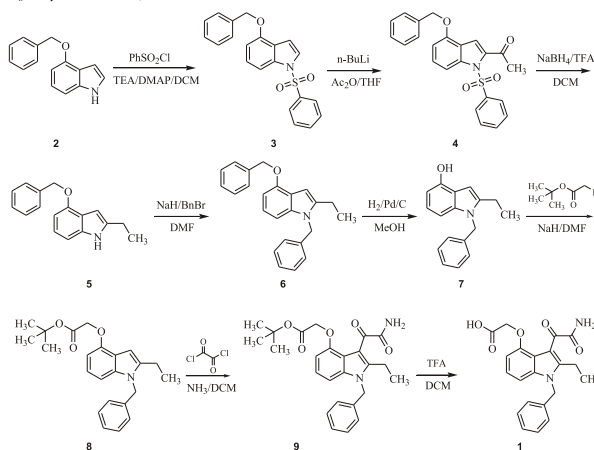


图1 1的合成路线

Fig.1 The synthetic route of 1

实验部分

1-苯磺酰基-4-苄氧基-1H-吲哚(3)

将2(230 g, 1.03 mol)溶于二氯甲烷(3 L)中, 加三乙胺(260 g, 2.58 mol)、DMAP(12.6 g, 0.10 mol), 向反应液中加入苯磺酰氯(200 g,

收稿日期: 2014-07-25

基金项目: 咸阳职业技术学院与天津雅奥科技发展有限公司合作研究项目《伐瑞拉迪合成工艺研究》。

作者简介: 朱周静(1982—), 女, 硕士, 工程师, 从事药物合成工艺研究。Email: zhuzhoujing2012@sohu.com

1.13 mmol) 室温搅拌0.5 h。反应液倒入水(2 L)中, 用二氯甲烷(1 L)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得油状物在搅拌下加入石油醚(2 L), 固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚(1 L)洗涤, 得白色固体3(244 g, 89.8%) (文献^[6] 80%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 5.25(s, 2H), 6.57(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.63(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.71~7.23(m, 9H), 7.81(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.0 Hz, 2H)。

1-苯磺酰基-2-乙酰基-4-苄氧基-1H-吡啶(4)

按文献^[6]操作, 以四氢呋喃为溶剂, 化合物3(208 g, 0.79 mol)在正丁基锂作用下和乙酸酐反应, 制得白色固体4(279 g, 87.2%), 收率87.2% (文献^[6]: 收率89%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 2.62(s, 3H), 5.20(s, 2H), 6.78(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38~7.50(m, 10H), 7.81(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0 Hz, 2H)。

4-苄氧基-2-乙基-1H-吡啶(5)

将4(58.0 g, 0.14 mol)溶于二氯甲烷(600 ml), 滴加到硼氢化钠(27.1 g, 0.72 mol)和三氟乙酸(200 ml)的混合液中, 室温搅拌1 h。反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(500 ml)中, 二氯甲烷(400 ml \times 2)萃取, 减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=5:1, Rf=0.8)得白色固体5(35.9 g, 81.3%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 1.36~1.39(t, J=7.2 Hz, 3H), 2.81(dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz, 2H), 5.25(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.60(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.97(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.35~7.44(m, 3H), 7.54(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.90(br s, 1H)。

1-苄基-4-苄氧基-2-乙基-1H-吡啶(6)

于0 °C、氮气保护下, 向5(29.0 g, 0.12 mol)的DMF(300 ml)溶液中分批加入钠氢(60%, 5.54 g, 0.14 mol), 室温搅拌0.5 h, 滴加苄溴(21.7 g, 0.13 mol), 室温搅拌2 h, 将反应液倒入水(500 ml)中, 乙酸乙酯(400 ml \times 2)萃取, 减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE:EA=20:1, Rf=0.5)得白色固体6(35.0 g, 88.8%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 1.35(t, J=7.2 Hz, 3H), 2.71(dd, J=7.2 Hz, J=1.2 Hz, 2H), 5.28(s, 2H),

5.33(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.62(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.89(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99~7.06(m, 3H), 7.24~7.30(m, 6H), 7.55(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.60(d, J=7.6 Hz, 1H)。

1-苄基-2-乙基-4-羟基-1H-吡啶(7)

将6(35.0 g, 0.102 mol)溶于甲醇(900 ml), 加钨炭(4 g, 10 mol%), 于50 °C, 50 psi, 氢化4 h, 过滤, 浓缩得粗产品7(32 g), 直接用于下步。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 1.32(t, J=7.6 Hz, 3H), 2.67(dd, J=7.2 Hz, J=1.2 Hz, 2H), 4.89(s, 1H), 5.30(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.51(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97(t, J=8.0 Hz, 3H), 7.23~7.28(m, 3H)。

(1-苄基-2-乙基-1H-吡啶-4-氧)-乙酸叔丁酯(8)

将上步粗产品7(32 g, 粗品, 0.10 mol)溶于DMF(150 ml)中, 氮气保护下, 分批加入60%钠氢(4.8 g, 0.12 mol), 室温搅拌0.5 h, 滴加溴乙酸叔丁酯(22.2 g, 0.12 mol), 室温搅拌0.5 h, 将反应液倒入水(200 ml)中, 乙酸乙酯(200 ml)萃取, 减压浓缩, 经柱层析(PE:EA=10:1, Rf=0.7)得白色固体8(29.8 g, 两步收率合计79.8%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 1.33(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.53(s, 9H), 2.68(dd, J=7.2 Hz, J=1.2 Hz, 2H), 4.69(s, 2H), 5.32(s, 2H), 6.42(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.88(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.95~7.02(m, 3H), 7.23~7.28(m, 3H)。

(3-氨基二酰基-1-苄基-2-乙基-1H-吡啶-4-氧)-乙酸叔丁酯(9)

按文献^[6]操作, 将8(15.3 g, 41.9 mmol)经草酰氯酰化再氨解制得白色固体9(18.3 g, 82.5%), (文献^[6]: 收率97.3%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl) δ : 1.23(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.49(s, 9H), 2.97(dd, J=7.2 Hz, J=1.2 Hz, 2H), 4.64(s, 2H), 5.38(s, 2H), 5.49(br s, 1H), 6.55(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04~7.09(m, 3H), 7.28~7.31(m, 3H)。

(3-氨基二酰基-1-苄基-2-乙基-1H-吡啶-4-氧)-乙酸(1)

向9(15.0 g, 0.34 mol)的二氯甲烷溶液(150 ml)中加入三氟乙酸(30 ml), 室温搅拌2 h, 将

反应液倒入水(100 ml)中,二氯甲烷(100 ml × 2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品经甲醇重结晶,得浅黄色固体1(11.5 g, 88.2%),纯度99.3% [HPLC归一化法: 色谱柱 Agela Venusil-MP C18柱(4.6*250mm, 5 μm); 流动相乙腈; 检测波长254 nm; 流速1 ml/min; 柱温30℃; 进样量10 μl]。MS (m/z): 381[M+1]; ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ: 1.08(t, J=7.6 Hz, 3H), 2.91(dd, J=7.2 Hz, J=1.2 Hz, 2H), 4.67(s, 2H), 5.53(s, 2H), 6.55(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.04~7.08(m, 4H), 7.26(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.32(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.42(br s, 1H), 7.76(br s, 1H)。

参考文献

- [1] William Louis Macias, SPL A2 Inhibitor compounds for treatment of disease: US 6340699 B1 [P].2002-1-22.
- [2] Rob C. Oslund, Nathan Cermak, Michael H. Gelb Highly Specific and Broadly Potent Inhibitors of Mammalian Secreted Phospholipases A2 [J]. Med. Chem. 2008, 51(15): 4708-4714.
- [3] Dillard, R.D; Bach, N. J; Draheim, S.E et al. Indole inhibitors of human Nonpancreatic secretory phospholipase A2 [J]. Med.Chem.1996,39(26):5137-5158.
- [4] SAWYER JASON SCOTT. Carbon monoxide-based synthesis of sPLA2 inhibitors: WO,0144185 [P].2001-06-21.
- [5] BACH NICHOLAS JAMES; DILLARD ROBERT DELANE. 1H-Indole-3-glyoxylamide sPLA2 inhibitors: EP0675110(A1) [P]. 1995-10-04.
- [6] 葛敏, 胡春晨, 付明伟. 维诺帕地的制备方法: 中国, CN 101838232 A [P]. 2010-09-22. [7] Brian P. Smart, Rob C. Oslund, Laura A. Walsh, et al. The First Potent Inhibitor of Mammalian Group X Secreted Phospholipase A2: Elucidation of Sites for Enhanced Binding [J]. Med. Chem, 2006, 49(10): 2858-2860.

[责任编辑、校对: 阮班录]

Synthesis of Varespladib

ZHU Zhou-jing, HOU Dang-she, JIANG Xu, WANG Ying, LI Zhen

(Xianyang Vocational & Technical College, Xianyang, Shaanxi 712046)

ABSTRACT: Varespladib, a phospholipase A2 inhibitor, was synthesized from 4-Benzoyloxy-1H-indole (2), which was protected by benzenesulfonyl group, then acetyl was introduced to 2-position of the indole to give (4). Reduction of the ketone was accomplished using NaBH₄ and trifluoacetic acid to produce the desired 2-ethyl compound (6). N1-benylation and 4-hydroxy deprotection followed by addition of tert-butyl bromoacetate. Treatment of (8) with oxalyl chloride followed by ammonia gas and deprotection of the tert-butyl ester yielded the desired varespladib (1). The overall yield was about 32.8%.

Key Words: varespladib; phospholipase A2 inhibitor; synthesis; indole