

盐酸决奈达隆合成路线图解

Graphical Synthetic Routes of Dronedarone Hydrochloride

何晓清, 吴泰志, 张福利*, 谢美华
(上海医药工业研究院, 上海 200437)

HE Xiaoqing, WU Taizhi, ZHANG Fuli*, XIE Meihua
(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437)

中图分类号: R972⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2010)02-0148-04

盐酸决奈达隆(dronedarone hydrochloride, **1** 盐酸盐), 化学名为 2-正丁基-3-[4-(3-二正丁基氨基丙氧基)苯甲酰基]-5-甲磺酰胺基苯并咪唑盐酸盐, 是由法国赛诺菲-安万特公司开发的极化抑制剂, 2009年7月首次在美国上市, 临床主要用于治疗心律失常。本品能有效降低心房纤颤或心房扑动患者心血管事件住院风险, 适用于心房颤动和心房扑动患者的心律控制、维持窦性心律和减慢室性心律。**1**与胺碘酮(amiodarone)有类似的电生理作用, 是后者的替代更新药物, 因为不含碘, 所以不会引起与碘相关的不良反应^[1]。

本文就**1**及其重要中间体4-(3-二正丁基氨基丙氧基)苯甲酰氯盐酸盐(**6**)、2-正丁基-5-硝基苯并咪唑(**12**)的合成路线进行综述。**1**再按常规方法成盐即可得**1**盐酸盐。

1 6的合成

1.1 对羟基苯甲酸甲酯(**2**)与1-二正丁基氨基-3-氯丙烷(**3**), 以DMF为溶剂, 在碳酸钾作用下反应得到**4**。**4**经盐酸水解、成盐得**5**, **5**与氯化亚砷反应得到**6**^[2]。

1.2 **2**与1,3-二溴丙烷在碳酸钾存在下反应得到4-(3-溴丙氧基)苯甲酸甲酯(**7**), **7**与二正丁胺反应得到**4**^[3]。**4**同“**1.1**”项下方法制得**6**。

1.3 **2**与1-氯-3-溴丙烷在碳酸钾存在下反应得到**8**, **8**与二正丁胺反应得到**4**^[4]。**4**同“**1.1**”项下方法制得**6**。

2 12的合成

2.1 对硝基苯酚(**9**)经溴甲基化得到2-羟基-5-硝基苄基溴(**10**)。**10**与三苯膦反应得2-羟基-5-硝基苄基三苯膦溴化物(**11**)。**11**与戊酰氯反应后, 在三乙胺作用下环合得到**12**^[5]。

2.2 **9**经NBS或NIS卤化, 得到的卤化物**13**或**14**, 与1-己炔在有机碱如三乙胺存在下, 以Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI为催化剂, 经Sonogashira反应偶联、环合得到**12**^[6]。

2.3 对氟硝基苯(**15**)与3-羟基-1-己炔反应得到**16**, **16**经Claisen重排得到**17**, **17**在PEG-200作用下环合得到**12**^[7]。

2.4 **15**与3-羟基-1-己烯反应得到**18**, **18**经Claisen重排得到**19**, **19**在Na₂CO₃和1,4-苯醌存在下, 经PdCl₂(PhCN)₂催化环合得到**12**^[8]。

2.5 5-硝基-3*H*-苯并咪唑-2-酮(**20**)与戊酸酐和戊酸盐反应得到**21**, **21**在硫酸作用下得到**12**^[9]。

2.6 邻羟基苯甲醛(**22**)在碳酸钾和碘化钾存在下与2-溴己酸甲酯反应得到**23**, **23**经硝化、水解得**26**, 或先水解再硝化也可制得**26**。**26**在乙酸酐和碳酸钾作用下环合得到**12**^[10]。

收稿日期: 2009-10-09

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助(2009ZX09301-007)

作者简介: 何晓清(1985-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药物化学。

Tel: 021-55514600×257

E-mail: xuesitu@163.com

通信联系人: 张福利(1968-), 男, 研究员, 从事药物合成研究。

Tel: 021-55514600×258

E-mail: zhangfl@sipi.com.cn

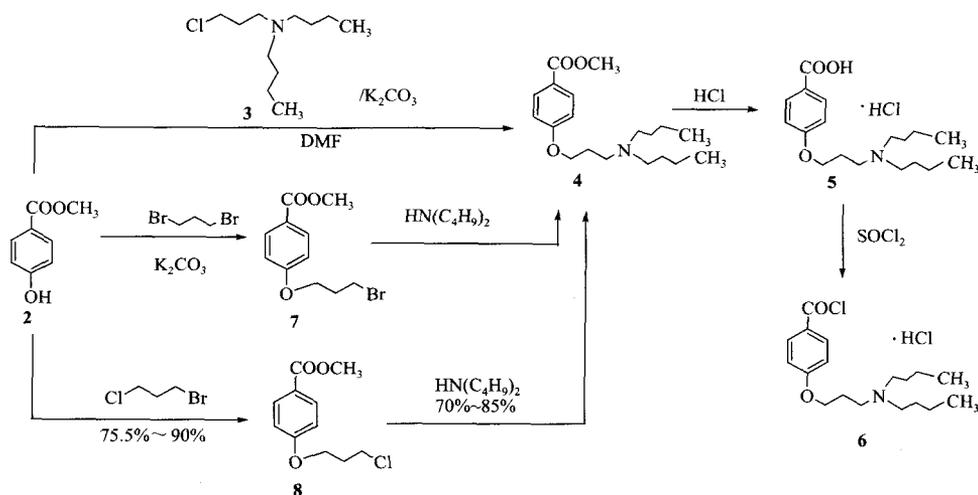


图 1 6 的合成路线

2.7 邻羟基苯甲酸甲酯 (27) 在碳酸钾作用下与 2-溴己酸甲酯反应得 28。28 经水解、环合得 30。30 水解后由烯醇式转化为酮式得到 31。31 硝化得 32, 32 经硼氢化钠还原为醇 33, 33 经浓硫酸脱水得 12^[11]。

2.8 2-己酮 (57) 与羟胺反应得到 2-己酮肟 (58), 58 在氢氧化钠作用下与 4-氯硝基苯 (42) 反应, 产物经硫酸处理后得到 12^[12]。

3 1 的合成

3.1 经由 5-氨基-2-正丁基-3-[4-(3-二正丁氨基丙氧基)苯甲酰基]苯并咪唑 (35) 合成

3.1.1 12 与 6 在四氯化锡作用下经付-克反应得 34, 34 经 PtO_2 催化下氢化还原得 35。35 经甲磺酰化得 1^[2]。

3.1.2 12 与对甲氧基苯甲酰氯经付-克反应得 36, 36 在三氯化铝作用下脱甲基得 37, 37 在碳酸钾作用下, 与 1-二正丁氨基-3-氯丙烷反应得 34^[5]。34 同“3.1.1”项下方法制得 1。

3.1.3 37 与 1,3-二溴丙烷反应得 59, 59 与二正丁胺反应得 35。35 经甲磺酰化得 1^[13]。

3.1.4 42 与 *N*-羟基乙亚氨酸乙酯 (41) 在氢氧化钠作用下反应得到 43, 43 在 HCl 作用下得到 44^[13]。对乙酰苯酚 (38) 与戊酸乙酯 (39) 在叔丁醇钠作用下反应得到 40。40 与 44 反应得到 45, 45 在乙酸中加热闭环得到 37。37 同“3.1.2”或“3.1.3”项下方法制得 1。

3.2 经由 2-正丁基-5-甲磺酰胺基苯并咪唑 (47) 合成

3.2.1 12 依次经氢化还原、甲磺酰化得 47, 47 与 6 直接反应得 1^[14]。

3.2.2 对甲氧基苯胺 (48) 与乙酸酐反应得 49, 49 与 2-溴己酰氯经付-克反应得到 50。50 依次经硼氢化钠还原、碱性条件下环合得 53, 或先环合再还原制得 53。53 与稀盐酸先水解后脱水, 或先脱水后水解, 并形成盐酸盐, 得到的 56 经甲磺酰化得 47^[3]。47 同“3.2.1”项下方法制得 1。

(文献检索至 CA 2009 年第 150 卷)

参考文献:

- [1] 李剑, 罗心平, 施海明. III类抗心律失常新药 Dronedarone 的研究进展[J]. 国外医学——心血管疾病分册, 2004, 31(5): 297-299.
- [2] Biard M. 2-Butyl-3-(4-[3-(diethylamino)propoxy]-benzoyl)-5-nitro-benzofuran hydrochloride and preparation thereof: WO, 2002048078 [P]. 2002-06-20. (CA 2002, 137: 33204)
- [3] Gutman AL, Nisnevich G, Yudovitch L. Process for the preparation of dronedarone: WO, 2003040120 [P]. 2003-05-15. (CA 2003, 138: 385296)
- [4] 杨利民. 一种决奈达隆关键中间体的新的制备方法: 中国, 101153012 [P]. 2008-04-02.
- [5] Gubin J, Lucchetti J, Inion H, et al. Preparation of benzofurans, benzothiophenes, indoles, and indolizines as cardiovascular agents: EP, 471609 [P]. 1992-12-19. (CA

- 1992, **117**: 26336)
- [6] Diouf O, Durand T, Lemeune S, *et al.* Process for preparation of 2-(*n*-butyl)-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran starting from 4-nitrophenol: WO, 2008139057 [P]. 2008-11-20. (CA 2008, **149**: 556432)
- [7] Durand T, Diouf O, Lemeune S, *et al.* Process for preparation of 2-(*n*-butyl)-5-nitrobenzofuran from 1-halogeno-4-nitrobenzenes and 1-hexyn-3-ol *via* Claisen rearrangement and intramol cyclization: WO, 2008152217 [P]. 2008-12-18. (CA 2008, **150**: 35218)
- [8] Durand T, Diouf O, Lemeune S, *et al.* Process for preparation of 2-(*n*-butyl)-5-nitrobenzofuran from 1-halogeno-4-nitrobenzenes and 1-hexen-3-ol *via* Claisen rearrangement and intramol cyclization: WO, 2008139056 [P]. 2008-11-20. (CA 2008, **149**: 556431)
- [9] Schouteeten A, Mordacq F. Process for the preparation of 3-(1-hydroxypentylidene)-5-nitro-3*H*-benzofuran-2-one and its ketone tautomeric from 3-(1-oxo-pentyl)-5-nitro-3*H*-benzofuran-2-one: EP, 1116719 [P]. 2001-10-24. (CA 2001, **135**: 92535)
- [10] Schlama T. Method for preparing a benzofuran or benzothiophene compound: WO, 2001029019 [P]. 2001-04-26. (CA 2001, **134**: 311100)
- [11] Magerlein W. Process for the preparation of 5-nitrobenzofurans by dehydration of 5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran-3-ols in the presence of protic acids or hydroxides: US, 20040034220 [P]. 2004-02-19. (CA 2004, **140**: 181316)
- [12] Eklund L. Process for preparation of 2-butyl-3-(4-methoxybenzoyl)-5-nitrobenzofuran by reaction of 2-butyl-5-nitrobenzofuran using non-halogenated solvents in the reaction and/or extraction steps: WO, 2007140989 [P]. 2007-12-13. (CA 2007, **148**: 54878)
- [13] Eklund L. Process for preparation of benzofurans *via* cyclocondensation of phenylhydroxylamines with ketones: WO, 2009044143 [P]. 2009-04-09. (CA 2009, **150**: 398344)
- [14] Fino N, Leroy C. A process for the preparation of 2-butyl-5-[methanesulfonamido]benzofuran as an intermediate for the synthesis of dronedarone: WO, 2002048132 [P]. 2002-06-20. (CA 2002, **137**: 33205)

伊班膦酸钠合成路线图解 Graphical Synthetic Routes of Ibandronate Sodium

郑美林, 孟 歌*

(西安交通大学医学院药理学系, 陕西西安 710061)

ZHENG Meilin, MENG Ge*

(Faculty of Pharmacy, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061)

中图分类号: R979.1¹⁹ 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2010)02-0151-03

伊班膦酸钠 (ibandronate sodium, **1**), 化学名为 [1-羟基-3-(甲基正戊胺基)亚丙基]二磷酸一

钠盐一水合物, 是瑞士罗氏公司开发的骨吸收抑制剂, 1996年首次在德国和奥地利上市, 临床主要用于治疗伴有或不伴有骨转移的恶性肿瘤引起的高钙血症^[1]。本品是第三代双膦酸盐类骨吸收药物的代表药物, 能特异性作用于骨组织, 抑制破骨细胞活性, 并诱导破骨细胞凋亡。同时它还能抑制肿瘤细胞内分泌活动, 并诱导肿瘤细胞凋亡, 与化疗药物合用会产生明显协同作用, 因此具有抗骨吸收作

收稿日期: 2009-09-03

作者简介: 郑美林(1986-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药物合成。

E-mail: zml.2008@stu.xjtu.edu.cn

通信联系人: 孟 歌(1968-), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事药物合成与构效关系研究。

Tel: 029-82655145×801

E-mail: mengge@mail.xjtu.edu.cn