

伐地考昔的合成

黄远珺¹, 刘明星^{1*}, 郭年春¹, 姚勃² (1. 湖北工业大学生物工程学院, 武汉 430068; 2. 武汉百科药物开发有限公司, 武汉 430056)

摘要: 目的 合成伐地考昔并改进其工艺。方法 以苯乙腈和苯甲酸甲酯为起始原料, 经 Claisen 缩合一锅法得关键中间体苯基苄基甲酮, 然后经羟胺化、环合和磺酰胺化等反应得伐地考昔。结果 所得产物经 IR、¹H-NMR 和 MS 确证了其结构, 产物总产率约 33.71%。结论 此工艺方法简便, 原料易得, 便于工业化生产。

关键词: 伐地考昔; 非甾体抗炎药; 合成

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)06-0465-02

Synthesis of Valdecixib

HUANG Yuanjun¹, LIU Mingxing^{1*}, GUO Nianchun¹, YAO Bo² (1. Institute of Bioengineering, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China; 2. Wuhan Biocause Pharmaceutical Development Co., Ltd, Wuhan 430056, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize valdecixib and optimize the process. **METHODS** The key intermediate of phenyl benzyl ketone was prepared by the one-pot method using Claisen condensation reaction with phenylacetonitrile and methyl benzoate as materials. Then valdecixib was synthesized by a series reaction of hydroxylamine, cyclozation and sulfanilamide. **RESULTS** The structure of product was characterized by IR, ¹H-NMR and MS. The overall yield of valdecixib was about 33.71%. **CONCLUSION** This process can be easily controlled and is suitable for a scale production.

KEY WORDS: valdecixib; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; synthesis

伐地考昔(valdecixib, **1**)是新型选择性环氧酶-2(cyclooxygenase-2)抑制剂, 化学名为 4-[(5-甲基-3-苯基)-异噁唑基]苯磺酰胺。由 Pfizer 公司开发, 于 2002 年首次在美国上市, 具有强效抗炎镇痛作用, 临床主要用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎和原发性痛经, 服用本品未发现对胃肠道、呼吸系统等有严重的不良反应, 耐受性好^[1]。尽管有报道称该药可能诱发心血管疾病和皮肤不良反应, 但是 FDA 顾问小组最近认为该药可能重新在市场上销售。

苯基苄基甲酮(**2**)是合成伐地考昔(**1**)的关键中间体, 文献报道主要以二苯甲酮、溴苄和苯甲酰氯、苯甲醛和氰化钾为原料, 通过加成或缩合等反应得到, 但这些方法所用原料价格昂贵^[2-3](如 PhSeCH₂Li 等)或采用较苛刻的反应条件^[3](如-78℃等), 而且是分步进行, 产率较低。另外, 在中间体 5-羟基-5-甲基-3, 4-二苯基异噁唑(**4**)合成过程中, 使用了价贵的二异丙基氨基锂作催化剂, 而且收率较低, 操作不便^[4]。

本研究以苯乙腈和苯甲酸甲酯为起始原料, 经 Claisen 缩合一锅法得到关键中间体 **2**^[5]; 以正丁基锂作为催化剂, 乙酸酐作为乙酰化关环试剂, 得到关键中间体 **4**, 收率由 57.7%^[4]提高到 69.3%。然后经磺酰胺化得到目标产物伐地考昔(**1**), 见图 1。其结构经 IR、¹H-NMR、MS 确证。改进后的工艺条件温和, 操作简单易控, 总收率为 33.71%, 适宜工业化生产。

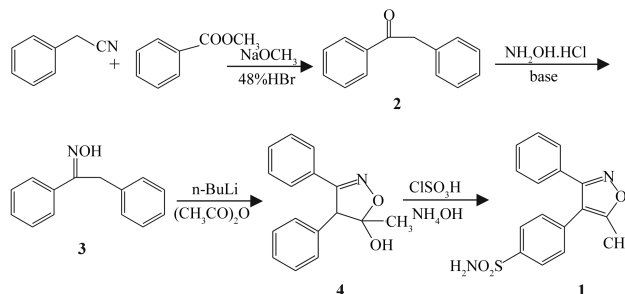


图 1 伐地考昔(**1**)的合成路线

Fig 1 Synthesis route of valdecixib

1 仪器与试剂

美国 Nicolet 406 型傅立叶红外光谱仪;

基金项目: 湖北省科技攻关项目 (2005AA301B01); 湖北省教育厅青年基金 (2004Q001)

作者简介: 黄远珺, 男, 硕士 Tel: (027) 88032320 E-mail: nior_0417@sina.com

*通信作者: 刘明星, 男, 博士, 副教授

Tel: 15607168912 E-mail: Lmxing@mail.hbut.edu.cn

DL-300 超导核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); Waters Alliance 2695LC-ZQ 4000 液质联用仪; X-4 型数显显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)。

苯甲酸甲酯、苯乙腈、盐酸羟胺、四氢呋喃、氯磺酸、三氯甲烷为分析纯; 醋酸钠为工业品(武汉科兴试剂公司); 正丁基锂(北京百灵威公司)。

2 伐地考昔的合成

2.1 苯基苄基甲酮(2)的制备

在 250 mL 三颈瓶中, 加入 50 mL 无水甲醇和切成小块的金属钠 3 g (0.13 mol), 剧烈搅拌, 加热回流至混合物成糊状, 分次交替加入苯甲酸甲酯(14 mL)和苯乙腈(14 mL), 回流 4.5 h 后(TLC 跟踪), 改为蒸馏装置, 蒸出部分甲醇。反应物冷却至 35~40 °C, 加入 30 mL 48 % 氢溴酸, 回流 10 h 后, 冷却至室温。将适量的冰水和 50 mL 三氯甲烷加入到反应瓶中, 搅拌 30 min 后, 分离有机相, 水层用三氯甲烷提取(20 mL×3), 合并有机层, 依次用 5 % 碳酸氢钠、饱和氯化钠水溶液、水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除有机溶剂, 得浅黄色固体, 用正己烷-三氯甲烷(7:1)重结晶, 得类白色结晶粉末 **2**(18.1 g, 92.3 %), mp 56~58 °C(文献^[6]: 57~60 °C)。

2.2 苯基苄基甲酮肟(3)的制备

在 250 mL 三颈瓶中, 加入盐酸羟胺 8.93 g (0.125 mol)、醋酸钠 10.23 g (0.125 mol)、乙醇 (30 mL), 室温搅拌 40 min, 加入苯基苄基甲酮 19.6 g (0.1 mol)的甲苯溶液, 回流 18 h (TLC 跟踪)后, 冷却至室温, 将混合物倾于冰水中, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机层, 依次用饱和氯化钠水溶液、水洗至 pH 为 6~8, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除有机溶剂, 得浅黄色固体。粗品用乙醇-水(7:3)重结晶, 得白色结晶 **3**(20.9 g, 98.5%), mp 88~91 °C(文献^[7]: 87~90 °C)。

2.3 5-羟基-5-甲基-3, 4-二苯基异噁唑(4)的制备

在 250 mL 四颈瓶中, 加入无水四氢呋喃(50 mL)和苯基苄基甲酮肟 18.0 g (0.085 mol), 充氮气, 当体系温度降为-20 °C 时, 滴加正丁基锂(95 mL), 控温在 10 °C 以下, 加入无水乙酸酐(20 mL), 控温在 20 °C 以下, 搅拌 3 h。反应物冷却到 0 °C 左右, 加入盐酸至 pH 为 3~4, 分出有机层, 水洗至中性, 将有机层与正庚烷 (230 mL)混合, 回流 3 h, 减压蒸除部分

有机溶剂, 冷却至室温后, 置于冰箱(4 °C)中, 得黄色固体。将固体加入到乙酸乙酯-庚烷(20:80)中洗涤, 得类白色固体 **4**(13.3 g, 69.3%(文献^[4]: 57.7 %)), mp 122~125 °C。

2.4 伐地考昔(1)的制备

在 250 mL 四颈瓶中, 加入二氯甲烷(50 mL)和 5-羟基-5-甲基-3, 4-二苯基异噁唑(10 g, 0.394 mol), 加入氯磺酸(120 mL), 控温在 15 °C 以下, 加毕, 加热回流 6 h, 然后降温至 0~5 °C, 将反应物加入到冰水和二氯甲烷中, 剧烈搅拌, 控温在 10 °C 以下。分出的有机层加入到预冷(0~5 °C)的 28 % 氢氧化铵溶液(70 mL)中, 搅拌 3 h, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机层, 依次用饱和氯化钠水溶液、水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除有机溶剂, 得类白色固体, 无水乙醇重结晶得白色结晶粉末 **1** (6.64 g, 53.3%), mp 154~157 °C (文献^[7]: 155~157 °C)。IR(KBr)cm⁻¹: 3 265, 1 648, 1 501; ¹H-NMR(CD₃CN, TMS 内标) δ: 7.82 (d, 2H), 7.47 (m, 1 H), 7.39 (s, 4 H), 7.35 (d, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H); MS(ESI⁺), m/z(%): 315[(M+H)⁺]。

REFERENCES

- [1] LIU M X, MI Z Y, ZHANG Y Q, et al. New cyclooxygenase-2 inhibitor-valdecoxib [J]. Herald of Medicine (医药导报). 2005, 24(Suppl): 107-108.
- [2] SAKAE U, KOUICHI O, NOBUYUKI S. A new route to epoxides and ketones by m-chloroperbenzoic acid oxidation of hydroxyalkyl phenyl selenides and tellurides [J]. J Chem Soc Perkin Trans I, 1990: 1697-1703.
- [3] LIJUN Z, YAO Z H, HONG X J, et al. On pentaorganylstiborane. II: Reaction of pentaorganylstiboranes with acyl chlorides and ketones [J]. J Org Chem, 1992, 57: 774-777.
- [4] JOHN J T. Crystalline form of 4- [5- methyl-3- phenylisoxazol-4-yl] -benzenesulfonamide: WO, 98/06708[P]. 1998-02-19. CAN, 181695-72-7
- [5] LIU M X, MI Z Y, ZHANG Y Q, et al. One-pot synthesis of phenyl benzyl ketone [J]. Chem Reagents (化学试剂), 2005, 27(12): 759-760.
- [6] AKIRA M, YUMIKO S, YOKO O, et al. Carbon-carbon bond cleavage of substituted benzoin by Retro-Benzoin condensation; A new method of synthesizing ketones[J]. Chem Pharm Bull, 1998, 46 (1): 6-11.
- [7] JOHN J T. Isoxazole compound as cyclooxygenase inhibitors: US, 5859257 [P]. 1999-01-12. CAN, 181695-85-2

收稿日期: 2008-06-09