

· 制药技术 ·

福司氟康唑杂质——2-(2,4-二氟苯基)-1-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-3-(4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-丙基磷酸二氢酯的合成

章有国, 李 强, 黄 毅, 郑仁林, 袁小红, 李良春^{*}
(西南科技大学 生命科学与工程学院, 四川 绵阳 621010)

摘要: 以1,3-二氟苯为起始原料,依次经傅-克酰基化,1*H*-三氮唑取代,环氧化,胺解,4*H*-三氮唑环化,磷酸酯化和钨碳加氢反应等7步反应合成了福司氟康唑的主要杂质——2-(2,4-二氟苯基)-1-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-3-(4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-丙基磷酸二氢酯,纯度98%,总收率7.8%,其结构经¹H NMR确证。

关键词: 福司氟康唑; 杂质; 4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基; 药物合成

中图分类号: R914.5; O626.26 **文献标志码:** A **DOI:** 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2016.02.15370

Synthesis of Impurity of Fosfluconazole——2-(2,4-Difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl) propan-2-yl Dihydrogen Phosphate

ZHANG You-guo, LI Qiang, HUANG Yi,
ZHENG Ren-lin, YUAN Xiao-hong, LI Liang-chun^{*}

(School of Life Science and Engineering, Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010, China)

Abstract: The main impurity of Fosfluconazole, 2-(2,4-difluoro-Phenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl) propan-2-yl dihydrogen phosphateoxalate with purity of 98% and total yield of 7.8%, was synthesized by a seven-step reaction of Friedel-Crafts reaction, nucleophilic substitution, Corey-Chaykovsky reaction, phosphorylation and catalytic hydrogenation, using 1,3-difluorobenzene as starting material. The structure was confirmed by ¹H NMR.

Keywords: Fosfluconazole; impurity; 4*H*-1,2,4-triazole; drug synthesis

福司氟康唑(Fosfluconazole, **I**),化学名为2,4-二氟- α,α -二(1*H*-1,2,4-三唑-1-基甲基)苯甲醇磷酸二氢酯,是辉瑞公司生产的第三代唑类抗深部真菌药物氟康唑的前体药物^[1]。**I**可以以盐形式电离,使其水溶解度显著增加,并在人体内碱性磷酸酯酶作用下裂解,从而释放出活性药物氟康唑达到治疗目的。**I**具有作用迅速、刺激性小、副作用小和安全性较高等优点^[2]。

合成**I**的过程中会有一些副产物生成,如2-(2,4-二氟苯基)-1-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-3-(4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-丙基磷酸二氢酯(**1**),氟康唑(**2**)和2-(2-氟苯基)- α,α -(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-2-丙基磷酸二氢酯(**3**)等^[3](Chart 1)。

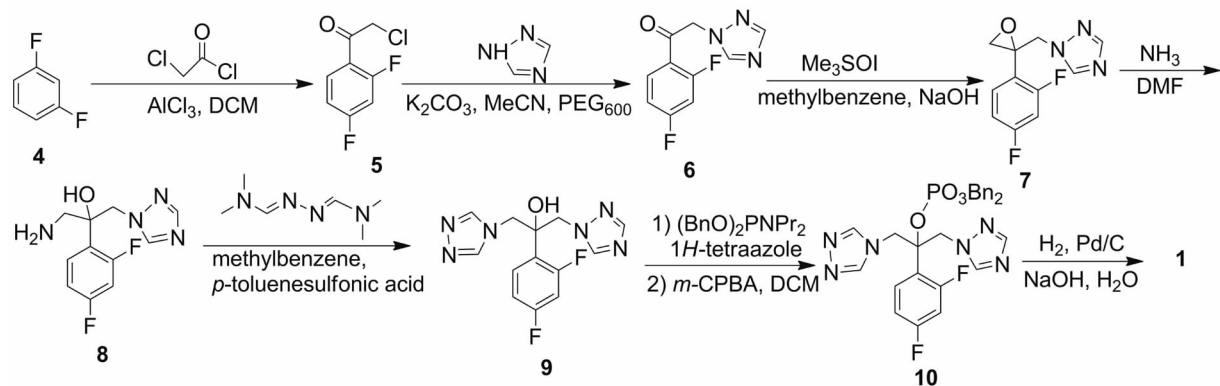
为提高**I**的用药安全性并控制其质量,需对**I**中的杂质进行深入研究。**1**的结构虽已比较清楚,但其合成方法尚无文献报道^[4-14]。本文以间

收稿日期: 2015-11-04; 修订日期: 2015-12-21;

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21002099); 西南科技大学杰出青年基金资助项目(13zx9104)

作者简介: 章有国(1988-),男,汉族,四川绵阳人,硕士研究生,主要从事有机合成的研究。

通信联系人: 李良春,副研究员, E-mail: lilc76@gmail.com



Scheme 1

二氟苯(4)为起始原料,经傅克酰基化^[5-6],1*H*-三氮唑取代^[8],环氧化^[7,15],胺解^[16],4*H*-三氮唑环化^[16-17],磷酸酯化和钯碳加氢反应^[18-19]等7步反应合成了I的主要杂质1(Scheme 1),纯度98%,总收率7.8%,其结构经¹H NMR 确证。

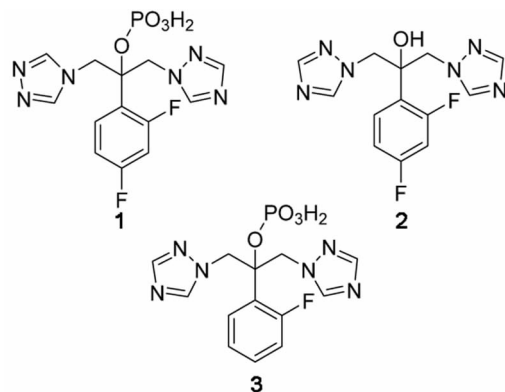


Chart 1 I 的主要杂质

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker Avance 600 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃为溶剂,TMS 为内标);Aglient Exlipse XDB 型高效液相色谱仪[C18 柱:4.5 mm×150 mm,流动相:20 mmol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液/乙腈(*V/V* = 55/45),检测波长:260 nm;流速:1.0 mL·min⁻¹,柱温 25 °C,进样量为 20 μL]。

所用试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 合成

(1) α-氯-2,4-二氟苯乙酮(5)的合成

在单口瓶中加入 AlCl₃ 40 g 和 4 19.8 mL (0.2 mol),密封通氮,搅拌下缓慢滴加氯乙酰氯 18 mL (0.2 mol),滴毕,于常温反应 6 h。反应液倒入冰水中,用二氯甲烷萃取,合并有机相,用无

水硫酸钠干燥;过滤,滤液减压浓缩得淡黄色固体 5 36 g,收率 95%;¹H NMR δ: 8.04 (td, *J* = 8.5 Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.09 ~ 6.99 (m, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 11.0 Hz, 8.5 Hz, 2.3 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H)。

(2) α-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-2,4-二氟苯乙酮的合成(6)^[20]

在单口瓶中加入 K₂CO₃ 4.26 g 和 1*H*-1,2,4-三氮唑 4.83 g (70 mmol),搅拌下加入乙腈 50 mL 和 5 9.5 g (50 mmol),回流反应 5 h。滤除 K₂CO₃,滤液减压浓缩,残余物用乙酸乙酯溶解,用无水硫酸钠干燥;减压浓缩后经硅胶柱层析[洗脱剂:*V*(EtOAc):*V*(Et₂O) = 1:2]纯化得淡黄色固体 6 6.87 g,收率 60%;¹H NMR δ: 8.21 (s, 1H), 8.05 (td, *J* = 8.6 Hz, 6.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 9.2 Hz, 7.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 11.0 Hz, 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H)。

(3) 1-[α-(2,4-二氟苯基)]-2,3-环氧丙基-1*H*-1,2,4-三氮唑(7)的合成^[15,20]

在单口瓶中加入三甲基碘化亚砷 3.30 g 和新制 20% 氢氧化钾溶液 10 mL,于室温搅拌 2 h。加入 6 2.23 g (10 mmol) 和甲苯 80 mL,于 50 °C 反应 2 h (TLC 检测)。冷却至室温,分液,水层用二氯甲烷萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥;减压浓缩后经硅胶柱层析[洗脱剂 A:*V*(DCM):*V*(MeOH) = 20:1]纯化得无色油状液体 7 1.65 g,收率 69%;¹H NMR δ: 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 14.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.89 ~ 6.76 (m, 1H), 4.88 ~ 4.43 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 25.7 Hz, 4.7 Hz, 1H)。

(4) 1-氨基-2-(2,4-二氟苯基)-3-(1*H*-1,2,4-

三氮唑-1-基)-2-丙醇(**8**)的合成^[15]

在单口瓶中加入 **7** 2.32 g (10 mmol), DMF 40 mL 和氨水 20 mL, 搅拌下回流 (80 °C) 反应 4 h。旋蒸除溶, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: A) 纯化得黄色固体 **8** 1.9 g, 收率 75%; ¹H NMR δ: 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (td, *J* = 8.9 Hz, 6.7 Hz, 1H), 6.81 (tdd, *J* = 14.1 Hz, 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 13.0 Hz, 0.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.0 Hz, 1.2 Hz, 1H)。

(5) 2-(2,4-二氟苯基)-1-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-3-(4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-丙醇(**9**)的合成^[4]

在双口瓶中加入 **8** 252 mg (1 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 284 mg (2 mmol) 和一水对甲苯磺酸 38 mg, 氮气保护下加入甲苯 5 mL, 搅拌下回流 (110 °C) 反应 24 h。冷却至室温, 析出固体; 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 干燥得白色固体 **9** 243 mg, 收率 79%; ¹H NMR δ: 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 11.8 Hz, 9.1 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 9.0 Hz, 6.7 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 8.4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H)。

(6) 2-(2,4-二氟苯基)-1-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基)-3-(4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-丙基磷酸二苄基酯(**10**)的合成

在单口瓶中加入 **9** 306 mg (1 mmol), 1*H*-四氮唑 210 mg (3 mmol) 和二苄基二异丙基氨基磷酸酯 690 mg (2 mmol), 氮气保护, 搅拌下于室温加入 DCM 5 mL, 反应 2 h。冷却至 0 °C, 滴加溶有间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA) 242 mg 的 DCM (2 mL) 溶液, 滴毕, 搅拌下于室温反应 1 h。有机相依次用饱和亚硫酸溶液和饱和碳酸钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经硅胶柱层析 (洗脱剂: A = 30 : 1) 纯化得白色固体 **10** 301 mg, 收率 54%; ¹H NMR δ: 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (td, *J* = 4.6 Hz, 1.7 Hz, 5H), 7.28 ~ 7.26 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 6.4 Hz, 3.1 Hz, 2H), 6.74 (tdd, *J* = 12.1 Hz, 7.8 Hz, 4.5 Hz, 2H), 6.64 ~ 6.59 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.92 (dd, *J* = 9.5 Hz, 4.7 Hz, 2H), 4.90 (s, 1H)。

(7) **1** 的合成

搅拌下, 在反应釜中加入 **10** 3 g (5 mmol), 纯水 20 mL, NaOH 0.4 g 和 10% Pd/C 0.3 g, 密封, 用 H₂ 置换 4 次, 加压至 0.4 MPa, 于室温反应 36 h。滤除钯碳, 滤液用浓盐酸调至 pH 1 ~ 2, 搅拌 30 min; 析出固体, 过滤, 滤饼用丙酮 (10 mL) 洗涤, 干燥得白色固体 **1** 1.237 g, 收率 62%; ¹H NMR δ: 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 11.8 Hz, 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 9.0 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 8.5 Hz, 2.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 19.2 Hz, 15.3 Hz, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 合成

对 **1** 进行逆合成分析发现, **1** 可由氟康唑中含有的杂质 **9** 经磷酸酯化、钯碳加氢等反应合成^[4]。因此, 如果我们能通过改变合成条件, 使 **9** 由副产物变为主产物, 合成过程将被大大简化。文献^[4]指出, 在不同反应条件下, 1*H*-1,2,4-三氮唑的 1-位和 4-位取代产物比例不同。如碱性条件下, 生成 4-取代三氮唑^[21]。但实际反应中并未能制得 **9**。故利用 1*H*-1,2,4-三氮唑直接反应并不能合成我们的预期产物。后改用直接成环的方法才合成 4*H*-1,2,4-三氮唑产物。根据文献^[17]方法, 利用 **7** 与氨水回流反应生成 **8**, 再使其成环。实验过程中, 我们发现 **8** 与甲酰胺在乙醇、甲醇中加热反应, 或与二甲酰胺在吡啶中加入三甲基氯硅烷加热至 110 °C 反应, 均未能合成 **9**。最后, 我们以对甲苯磺酸为催化剂, **8** 与 *N,N*-二甲基甲酰胺在甲苯中反应, 合成了关键中间体 **9**。

2.2 纯度

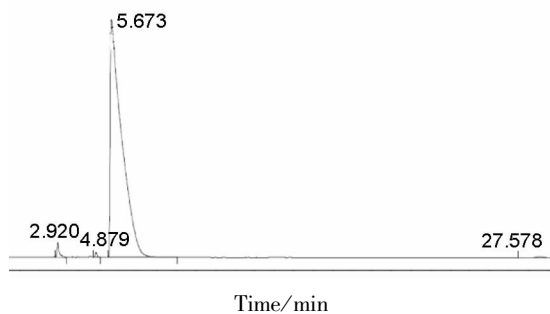
图 1 **1** 的 HPLC 谱图Figure 1 HPLC spectrum of **1**

图1为**1**的HPLC谱图。由图1可见,**1**纯度98%,符合药典要求。

3 结论

合成了福司氟康唑的主要杂质——2-(2,4-二氟苯基-1-(1*H*-1,2,4-三氮唑1-1-基)-3-(4*H*-1,2,4-三氮唑-4-基)-2-丙基磷酸二氢酯(**1**),纯度较高(98%)。**1**的合成解决了杂质对照品的来源问题,对**I**的质量控制具有一定意义。

参考文献

- [1] Hecker S J, Erion M D. Prodrugs of phosphates and phosphonates[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(8): 2328–2245.
- [2] 国大亮,孙晋瑞,刘振国. 福司氟康唑[J]. 齐鲁药事, 2005, **24**(1): 60–60.
- [3] 王琰,王明娟,胡昌勤. 磷氟康唑有关物质分析方法的筛选与优化[J]. 药物分析质, 2010, **30**(5): 883–886.
- [4] 莫安国,谢庆潮,吴瑞芳,等. 氟康唑相关物质的分离与鉴定[J]. 中国医药工业杂志, 1995, **26**(1): 18–19.
- [5] Richardson K. Antifungal 1,3-bis-triazolyl-2-propanol derivative; US 4 554 286[P]. 1985.
- [6] 吴春丽,李幸,施秀芳,等. 氟康唑的合成工艺研究及优化[J]. 中国药物化学杂志, 2011, **21**(4): 304.
- [7] 盛春泉,陈宜,张万年,等. 正交设计法优化氟康唑关键中间体的合成工艺[J]. 中国药物化学杂志, 2002, **12**(6): 344–346.
- [8] Xu Y, Sheng C, Wang W, *et al.* Structure-based rational design, synthesis and antifungal activity of oxime-containing azole derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(9): 2942–2945.
- [9] Sobue S, Tan K, Layton G, *et al.* The effects of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of fosfluconazole and fluconazole following a single intravenous bolus injection of fosfluconazole [J]. *Brit J Clin Pharm*, 2004, **57**(6): 773–784.
- [10] Potts K. The chemistry of 1,2,4-triazoles[J]. *Chem*

Rev, 1961, **61**(2): 87–127.

- [11] Osenderichina, Veinberga. Processes for the preparation of 1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol derivatives; US 5 484 936[P]. 1996.
- [12] Boucher H W, Groll A H, Chiou C C, *et al.* Newer systemic antifungal agents[J]. *Drugs*, 2004, **64**(18): 1997–2020.
- [13] Sajiki H, Hirota K. A novel type of Pd/C-catalyzed hydrogenation using a catalyst poison: Chemoselective inhibition of the hydrogenolysis for *O*-benzyl protective group by the addition of a nitrogen-containing base[J]. *Tetrahedron*, 1998, **54**(46): 13981–13996.
- [14] Bentley A, Butters M, Green S P, *et al.* The discovery and process development of a commercial route to the water soluble prodrug, fosfluconazole [J]. *Org Proc Res Devel*, 2002, **6**(2): 109–112.
- [15] Borate H B, Sawargave S P, Maujan S R. A short synthesis of 3,6-disubstituted *N*-2-thienyl/aryl-indoles[J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50**(47): 6562–6566.
- [16] Willam J H, Robert J S. Matalloenzyme inhibitor compounds; US 201 203 298 02A[P]. 2012.
- [17] Bartlett R K, Humphrey I R. Transaminations of *N*, *N*-dimethylformamide azine [J]. *J Chem Soc*, 1967, 1664–1666.
- [18] C W 默蒂肖, S 格林, P T 斯特菲森. 用于治疗之三唑衍生物; CN 10 852 13C[P]. 2002.
- [19] 冀亚飞,忻许,宗志敏,等. 钨/碳催化3,4,5-三甲氧基苯甲醛还原反应[J]. *J Chem Indust Eng*, 2002, **52**(2): 207–211.
- [20] Lebouvier N, Giraud F, Corbin T, *et al.* Efficient microwave-assisted synthesis of 1-(1*H*-indol-1-yl)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as antifungal agents[J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, **47**(36): 6479–6483.
- [21] Olofoukendall R V J. Protection by acylation in the selective alkylation of heterocycles[J]. *J Org Chem*, 1970, **35**(7): 2246–2248.