

文章编号:1674-2869(2013)09-0001-06

马来酸罗格列酮合成研究进展

古双喜,段 婷,乔 恒,陈金芳,巨修练

(武汉工程大学化工与制药学院,湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘 要:罗格列酮(RSG)是一种噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,1999 年 5 月马来酸罗格列酮(RSGM)被美国食品与药物管理局批准上市,用于非胰岛素依赖型(NIDDM 型/II 型)糖尿病的治疗.国内外文献中报道的 RSG 和 RSGM 的合成方法较多,根据不同的起始原料及合成工艺 RSG 和 RSGM 及其关键中间体的合成路线主要有:以 2,5-二溴吡啶为原料经 4 步反应可制备 RSG,RSG 与马来酸成盐即得 RSGM,该法反应条件温和,但是原料价格较贵,且反应的原子经济性不高;以 2-溴吡啶或 2-氯吡啶为原料的合成工艺有多条,以 4-羟甲基苯酚为原料的合成路线因试剂毒性大、价格高,不适于工业化;以 4-羟基苯甲醛为原料的合成路线有两条,其中一条中的醚化反应要用到 N,N'-二环己基碳二亚胺,成本较高,第二条路线复杂冗长,操作繁琐,亦不理想;以对氟苯甲醛为原料的合成路线因原料价格较贵,缺乏竞争力;其中以 2-氯吡啶为原料、4-[2-(甲基-2-吡啶基氨基)-乙氧基]-苯甲醛为关键中间体的合成路线最具吸引力.

关键词:马来酸罗格列酮;合成路线;噻唑烷二酮类;胰岛素增敏剂

中图分类号:TQ463

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2013.09.001

0 引 言

罗格列酮(Rosiglitazone,**1**,见图 1),化学名为(±)-5-[[4-[2-(甲基-2-吡啶氨基)乙氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮,是由英国 SmithKline Beecham 制药公司在对环格列酮(Ciglitazone)的代谢物进行结构修饰时发现的一种新的噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂^[1],于 1999 年 5 月以马来酸罗格列酮(Rosiglitazone Maleate,**2**,见图 1)的形式被 FDA 批准上市,用于非胰岛素依赖型(NIDDM 型/II 型)糖尿病的治疗.马来酸罗格列酮通过与过氧化物酶增生活化受体 γ (PPAR γ)结合而发挥药理作用,通过激活脂肪组织的 PPAR γ 受体减少游离脂肪酸的生成,提高组织的胰岛素敏感性^[2].罗格列酮对 PPAR γ 的亲合力约为同类药物吡格列酮的 30 倍,曲格列酮的 100 倍^[3].因其药效强,服药量小,极性肝损害作用小,多年位居世界 Top 200 畅销药物前列.

国内外文献中报道的 **1** 和 **2** 的合成方法较多,本文根据不同的起始原料及合成工艺综述和归纳了 **1** 和 **2** 及其关键中间体的合成路线.

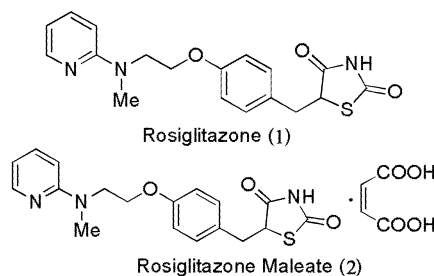


图 1 罗格列酮及其马来酸盐的化学结构

Fig. 1 Chemical structures

of Rosiglitazone and its maleate

1 以 2,5-二溴吡啶(3)为原料

3 与 2-(甲基氨基)乙醇(**4**)在 150℃ 条件下反应 18 h 即可以定量的收率得到 2-[(5-溴-2-吡啶基-甲基-氨基)-乙氧基]-苯甲醛(**5**);粗品 **5** 不经分离在 60% 氢化钠作用下与 4-氟苯甲醛(**6**)发生亲核取代反应得到 4-{2-[(5-溴-2-吡啶基)-甲基-氨基]-乙氧基}-苯甲醛(**7**),收率为 72%;**7** 与 2,4-噻唑烷二酮(**8**)在哌啶的乙醇溶液中发生 Knoevenagel 反应以 62% 的收率得到 5-(4-{2-[(5-溴-2-吡啶基)-甲基-氨基]-乙氧基}-亚苄基)-噻唑烷-2,4-二酮(**9**);**9** 在 DMF 溶剂中经钨碳催化氢化得到 **1**(图 2),收率为 43%^[4].该法反应条

收稿日期:2013-09-23

基金项目:湖北省新型反应器和绿色化学工艺重点实验室开放基金(RGCT201201);武汉工程大学科学研究基金(10128301)

作者简介:古双喜(1979—),男,湖北黄冈人,博士,硕士研究生导师.研究方向:药物合成工艺,药物化学,有机合成.

件比较温和,但是原料 **4** 价格较贵,且原料 **4** 的 C-5 位溴原子在最后一步反应中须脱除,原子经济性不高。

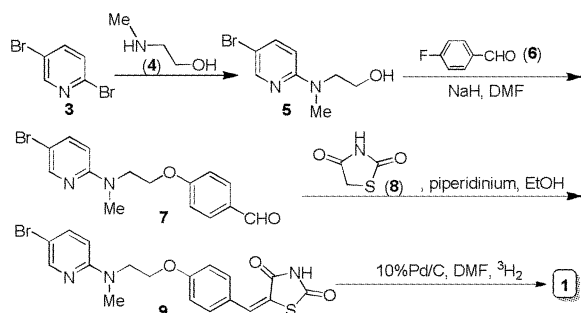


图 2 由 2,5-二溴吡啶合成 1 的路线

Fig. 2 Synthetic route of 1 from 2,5-dibromopyridine

2 以 2-溴吡啶(10)或 2-氯吡啶(16)为原料

文献[5]报道了以 **10** 为原料的两条合成路线,其中一条路线如图 3 所示:以 **10** 和 **4** 在 120~130℃ 条件下反应得到 2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙醇(**11**),收率为 68%;**11** 和对硝基氯苯在 60% 氯化钠作用下反应得到甲基-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-2-吡啶基胺(**12**),收率为 87%;**12** 在钯碳和 85% 水合肼的作用下以 90% 的收率还原得到[2-(4-氨基-苯氧基)-乙基]-甲基-2-吡啶基胺(**13**);**13** 和烯丙酸乙酯、亚硝酸钠在浓盐酸及氧化亚铜的作用下发生 Meerwin 芳基化反应得到 2-氯-3-[4-[2-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-乙氧基]-苯基]-丙酸乙酯(**14**),收率为 48%;**14** 和硫脲在醋酸钠的作用下以 82% 的收率反应得到 2-亚氨基-5-[4-[2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基]-苄基]-噻唑烷-4-酮(**15**);**15** 经盐酸水解后得到 **1**,收率为 85%;**1** 在乙醇溶剂中与马来酸发生成盐反应得到 **2**,收率为 94%^[5]. 该路线中第二步反应须用到氯化钠,且 Meerwin 芳基化反应收率较低,因此缺乏竞争力。

和文献[5]报道的另一条路线类似,以 **10** 或 2-氯吡啶(**16**)为原料制备 **1** 的大部分合成路线^[6-9] 中都经由中间体 **11** 和关键中间体 4-[2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基]-苯甲醛(**18**,见图 4),**18** 再经过缩合反应、还原反应得到 **1**。

首先,**10** 和 **4** 在 120℃ 条件下反应得到 **11**,收率为 68%^[6]. **16** 与 **4** 在 150℃ 条件下反应也可得到 **11**,收率高达 95%^[1]. 接下来,如图 4 所示,**11** 和 4-氯苯腈在氯化钠作用下以 78.2% 的收率得到 4-[2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基]-苯腈(**17**);**17** 于甲酸溶液中在雷尼镍作用下得到 **18**,收率为

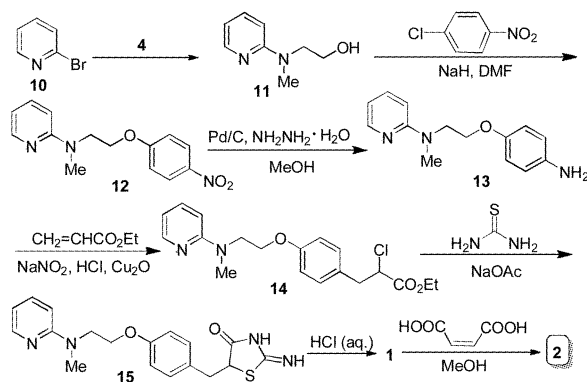


图 3 由 2-溴吡啶合成 2 的路线

Fig. 3 Synthetic route of 2 from 2-bromopyridine

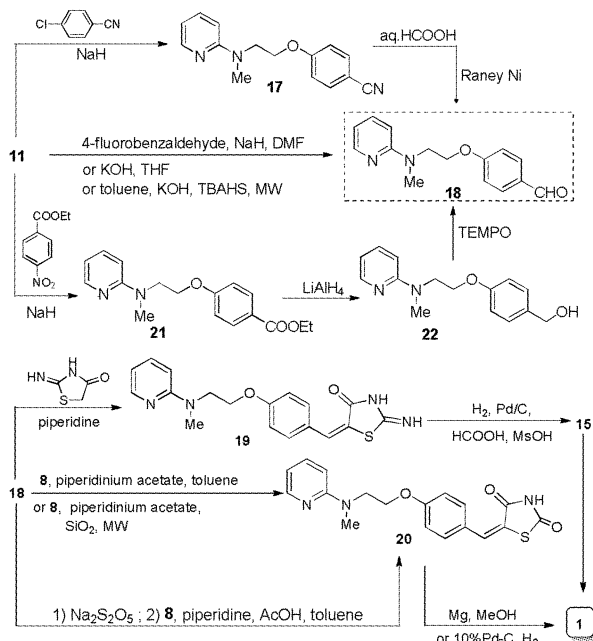


图 4 由 11 经关键中间体 18 合成 1 的路线

Fig. 4 Synthetic route of 1 via key intermediate 18 from 11 82%^[6]. **11** 与 4-氟苯甲醛在氯化钠(收率 72%)^[1] 或氢氧化钾(收率 52%)^[7] 或氢氧化钾/TBAHS/微波条件(收率 90%)^[8] 下反应均可直接得到 **18**. **11** 和 4-硝基苯甲酸乙酯在 60% 氯化钠作用下反应得到 4-[2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基]苯甲酸乙酯(**21**),收率为 83%;**21** 经氢化铝锂还原可得到 4-[2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基]苯酚(**22**),收率几乎定量;**22** 经 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)氧化得到中间体 **18**,收率为 90.5%^[9].

18 和 2-亚氨基-4-噻唑烷酮的缩合反应在哌啶作溶剂条件下以 93% 的收率得到 4-亚氨基-5-[4-[2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基]-苄基]噻唑烷-2-酮(**19**);**19** 于甲酸和甲磺酸中经钯碳催化氢化还原得到 **15**,收率为 87.1%;**15** 经盐酸水解以 95.6% 的高收率得到 **1**^[10]. **18** 和 **8** 在哌啶乙酸

盐作用下发生 Knoevenagel 缩合反应得到 5-(4-{2-[5-溴-2-吡啶基]-甲基-氨基}-乙氧基)-亚苄基)-噻唑烷-2,4-二酮(**20**),收率为 95 %^[1]; **20** 在金属镁的作用下发生还原反应得到 **1**^[1, 5, 8]. **18** 与偏亚硫酸钠盐反应得到羟基(4-{2-[甲基(2-吡啶基)氨基]乙氧基}苯基)甲磺酸钠;再和 **8** 在哌啶乙酸盐中发生缩合反应得到 **20**^[11]; **20** 再经 10 % 钨碳催化剂还原反应即可得到 **1**^[7]. 上述路线中,以廉价的 **16** 为原料,依次经过中间体 **11**、**18** 和 **20** 制备 **1** 的合成路线各步反应收率较高,操作简便,易于工业放大,最具有吸引力.

3 以 4-羟甲基苯酚(23)为原料

以 4-羟甲基苯酚的合成路线如图 5 所示. **23** 在碳酸钾的作用下与碘乙酸乙酯反应得到 2-[4-(羟甲基)苯氧基]乙酸乙酯(**24**),收率为 96 %; **24** 于甲胺的四氢呋喃溶液中进行氨解反应,以定量的收率得到 2-[4-(羟甲基)苯氧基]-N-甲基乙酰胺(**25**); **25** 在硼烷的四氢呋喃溶液中加热 24 h 后与盐酸二乙胺反应得到 4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]甲醇(**26**),收率为 84 %; **26** 和 2-氟吡啶在 120 °C 条件下反应以 82 % 的收率得到{4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}甲醇(**27**); **27** 在聚合物负载的铬酸条件下氧化得到 **18**,收率为 86 %; **18** 和 **8** 在哌啶基甲基聚苯乙烯作用下发生 Knoevenagel 缩合反应,以定量的收率得到 **20**; **20** 再经氢氧化钨催化还原,以 82 % 的收率得到 **1**^[12]. 该路线中需用到毒性较大的硼烷和价格较高的 2-氟吡啶,且树脂催化剂在反应釜中易于磨损并引起分离困难,因此该路线不适于工业化.

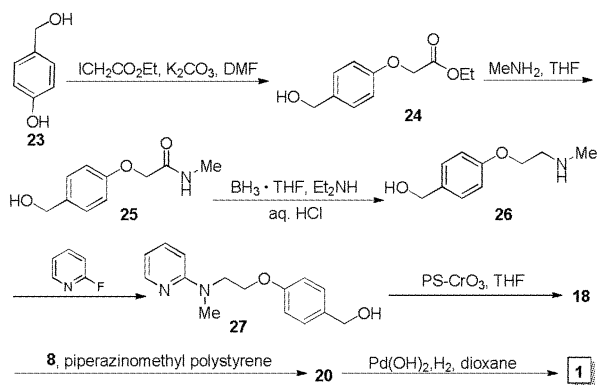


图 5 由 23 合成 1 的路线

Fig. 5 Synthetic route of 1 from 23

从 **3** 制备 **2** 的还原反应还可采用多种还原体系,如 5 % 钨碳(收率 75 %)^[13]、硼氢化锂(收率 80 %)^[14]、三仲丁基硼氢化锂(收率 79 %)^[15]、氯化钴/硼氢化钾/氢氧化钠(收率 96 %)^[16]、六水合氯

化钴/丁二酮肟(DMG)/硼氢化钠/氢氧化钠(收率 > 90 %)^[17]、酵母菌^[18-19]、亚硫酸氢钠^[20]及 2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸二乙酯^[21-23]等. 其中以 5 % 钨碳催化剂较为理想,不仅反应液与催化剂易于分离,而且催化剂还可以多次回收套用.

4 以 4-羟基苯甲醛(28)为原料

以 **28** 为原料合成 **1** 主要有两条合成路线. 第一条路线是如图 6 所示.

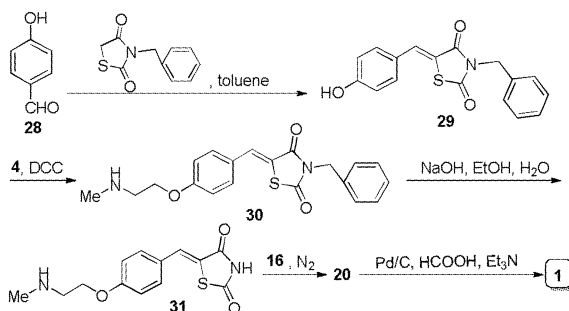


图 6 由 28 合成 1 的路线

Fig. 6 Synthetic route I of 1 from 28

28 和 N-苄基-2,4-噻唑烷二酮于甲苯中回流得到 3-苄基-5-(4-羟基亚苄基)-2,4-噻唑烷二酮(**29**);粗品 **29** 不经分离在 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)作用下和 **4** 反应得到 3-苄基-5-[4-(2-甲基氨基-乙氧基)亚苄基]-2,4-噻唑烷二酮(**30**),两步反应收率为 78 %; **30** 在氢氧化钠作用下反应得到 5-[4-(2-甲基氨基-乙氧基)亚苄基]-2,4-噻唑烷二酮(**31**),收率为 73 %; **31** 和 **16** 在氮气保护下于 130 °C 反应得到 **20**,收率为 93 %; **20** 经金属镁还原以 78 % 的收率得到 **1**^[24]. 该路线中醚化反应要用到 DCC,还原反应用到金属镁,成本较高.

第二条路线如图 7 所示: **28** 和氯甲基树脂负载的 2,4-噻唑烷二酮在哌啶醋酸的苯溶液中反应得到 **32**; **32** 和 N-苄基氧羰基-N-甲基-2-氨基乙醇在哌啶作用下反应得到 **33**; **33** 在三正丁胺作用下和 2-氟吡啶反应得到 **34**; **34** 在三氟乙酸(TFA)和癸二酸二甲酯(DMS)作用下脱去树脂部分得到 **20**; **20** 再经金属镁还原得到 **1**; **34** 也可在甲苯中经铜络合物[(Ph₃P)CuH]₆ 催化作用还原得到 **35**; **35** 经三氟乙酸(TFA)和癸二酸二甲酯(DMS)作用脱去树脂部分得到 **1**^[25]. 该路线较复杂冗长,负载反应物的树脂在制备和脱除树脂部分时均增加了反应操作,不是理想的方法.

5 以 4-氟苯甲醛(36)为原料

文献^[26]报道了 **6** 和 **8** 在低温共熔物中发生 Knoevenagel 缩合反应得到 5-(4-氟亚苄基)-2,4-

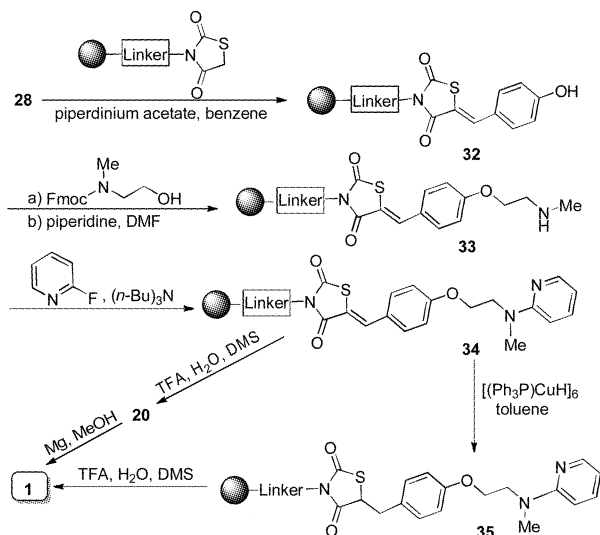


图 7 由 28 合成 1 的路线 II

Fig. 7 Synthetic route II of 1 from 28

噻唑烷-二酮(36), 收率为 93 %; 文献[27]报道了 6 和 8 在固体碱 $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ 和微波的条件下反应以 96 % 的收率得到 36; 而在文献[28]中, 6 和 8 在氢氧化锂和氧化铝的作用下也可得 36, 收率为 61 %。36 和 11 于二甲基亚砜(DMSO)溶剂中在碳酸钾作碱的条件下反应得到 20, 收率为 80 %; 20 再经钨碳还原以 80 % 的收率得到 1^[26], 如图 8 所示。

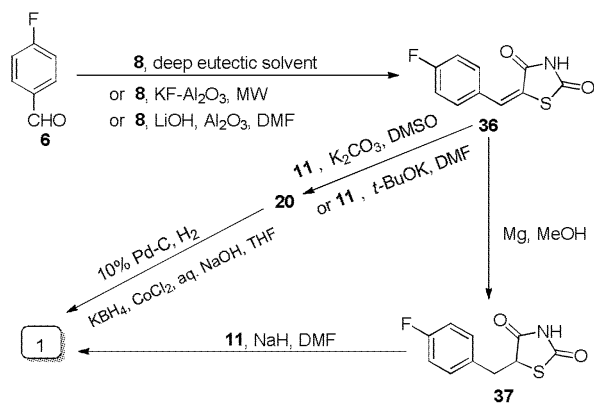


图 8 由 36 合成 1 的路线

Fig. 8 Synthetic route of 1 from 36

36 和 11 还可在叔丁醇钾作碱的条件下反应得到 20, 收率为 85.1 %; 20 再经硼氢化钾、二氯化钴和氢氧化钠的作用还原得到 1, 收率为 84.2 %^[27]。36 在金属镁的作用下还原得到 5-(4-氟苄基)-2,4-噻唑烷-二酮(37); 37 和 11 再经氢化钠作用得到 1, 收率为 54 %^[28]。对氟苯甲醛相对于其它原料而言价格较贵, 缺乏竞争力。

致谢

感谢湖北省新型反应器和绿色化学工艺重点

实验室开放基金和武汉工程大学科学研究基金的资助。

参考文献

- [1] Cantello B C, Cawthorne M A, Haigh D, et al. The synthesis of BRL 49653-a novel and potent antihyperglycaemic agent [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1994, 4(10): 1181-1184.
- [2] Smith S, 罗格列酮改善胰岛素抵抗和 β 细胞功能及对心血管的潜在保护作用 [J]. *国外医学内分泌学分册*, 2002, 22(5): 284-286.
Smith S. The improvement of insuline resistance and β cell function of Rosiglitazone and its potential protective effect on angiocarp [J]. *Foreign Med Sci (Section Endocrin)*. 2002, 22(5): 284-286.
- [3] Lebovitz H E, Dole J F, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1): 280-288.
- [4] Willson T M, Cobb J E, Cowan D J, et al. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor γ agonism and the antihyperglycemic activity of thiazolidinediones [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(3): 665-668.
- [5] 王恩思, 王俊才, 姜作辉, 等. 马来酸罗格列酮的合成 [J]. *吉林大学自然科学学报*, 2000, 3(3): 68-72.
Wang E S, Wang J C, Jiang Z H, et al. Synthesis of Rosiglitazone Maleate [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Jilinensis*, 2000, 3(3): 68-72. (in Chinese)
- [6] Modi I A, Shukla D, Chandrakant M, et al. An improved process for the preparation of 4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy] benzaldehyde, an intermediate for the preparation of rosiglitazone: EP, 1905761[P]. 2007-09-22.
- [7] 雷琴, 广兵, 王良兵, 等. 罗格列酮的合成 [J]. *四川大学学报*, 2003, 35(3), 107-109.
Lei Q, Guang B, Wang L B, et al. Synthesis of Rosiglitazone [J]. *Journal of Sichuan University (Engineering Science edition)*, 2003, 35(3), 107-109. (in Chinese)
- [8] Gaonkar S L, Shimizu H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(18): 3314-3317.
- [9] Winiarski J, Plesniak K. Method of obtaining 5-[4-[2-(N-methyl-N-(pyridil-2)-amino)-ethoxy]-benzyl]-thiazolydin-2, 4-dione: PL, 194428 [P]. 2003-05-05.
- [10] Shimamura H, Kagara K. Method for producing 2-

- imino-4-thiazolidinone derivative and 2, 4-thiazolidine- dione derivative ; JP, 2009209106[P]. 2009-09-17.
- [11] Kankan R N, Rao D R. Process for the preparation of rosiglitazone: GB, 2413795 [P]. 2004-05-05.
- [12] Li X, Abell C, Warrington B H, et al. Polymer-assisted solution phase synthesis of the antihyperglycemic agent Rosiglitazone (Avandia?) [J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1(24): 4392-4395.
- [13] Halama A, Jirman J. Method for the preparation of rosiglitazone: WO, 2006032218[P]. 2005-08-31.
- [14] Giles R G, Lewis N J, Quick J K, et al. Regiospecific reduction of 5-benzylidene-2, 4-thiazolidinediones and 4-oxo-2-thiazolidinethiones using lithium borohydride in pyridine and tetrahydrofuran [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(26): 4531-4537.
- [15] Giles R, Lewis N, Moore S, et al. Process for the preparation of substituted thiazolidinedione; WO, 1998037073 [P]. 1998-02-13.
- [16] 刘昆,李彦. 一种制备噻唑烷二酮类化合物的方法: CN, 1840526[P]. 2006-10-04.
Liu K, Li Y. A method for preparing Thiazolidinediones. CN, 1840526[P]. 2006-10-04. (in Chinese)
- [17] 王建村,史大勇,谢春红. 噻唑烷二酮类化合物的制备方法: CN, 10875656[P]. 2010-11-03.
Wang J C, Shi D Y, Xie C H. The preparing method of Thiazolidinediones. CN, 10875656[P]. 2010-11-03. (in Chinese)
- [18] Heath C M, Imrie RC, Jones J J, et al. Whole Cell Biotransformation of 5-(4-(2-(2-Pyridyl) methylamino) ethoxy) benzylidenethiazolidine-2, 4-dione to its Benzyl Derivative Using a Yeast Reductase [J]. *J Chem Technol Biot*, 1997, 68 (3): 324-330.
- [19] Hindley R, Woroniecki S. Process for the preparation of pharmaceutically active thiazolidine or oxazolidine compounds by a yeast reductase; WO, 1993010254[P]. 1993-05-27.
- [20] Namblar S, Pise A. Process for preparing thiazolidine-diones; WO, 2005049610[P]. 2005-06-02.
- [21] Venkatasubramanian H, Bandi V R, Kodali H P. Reducion of the exocyclic double bond of substituted thiazolidine diones by hantzsch 1, 4-dihydropyridine [J]. *Indian J Heterocy CH*, 2006, 15: 407-408.
- [22] Duran López E, Tojo Suárez G, Process for the preparation of rosiglitazone; WO, 2005108394 [P]. 2005-11-17.
- [23] Duran LE. Process for preparation of intermediates of rosiglitazone, rosiglitazone and new polymorphic forms thereof; WO, 2008010089[P]. 2008-01-24.
- [24] 张爱华,沈义鹏,丁娅. 罗格列酮的合成 [J]. *齐鲁药事*, 2005, 24(11): 685-687.
Zhang A H, Shen Y P, Ding Y. Chemical synthesis of Rosiglitazone [J]. *Oilu Pharmaceutical Affairs*, 2005, 24(11): 685-687. (in Chinese)
- [25] Brummond K M, Lu J. Solid-phase synthesis of BRL 49653 [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(5): 1723-1726.
- [26] Jawale D V, Pratap U R, Mane RA. An alternative synthetic route for an antidiabetic drug, rosiglitazone[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22 (2): 924-928.
- [27] 杨德红. II型糖尿病新药罗格列酮的合成工艺研究和相关药物中间体的合成反应研究[D]. 杭州:浙江大学, 2003.
Yang D H. Synthetic route of new drug Rosiglitazone against diabetes mellitus type II and synthetic reaction of relevant drug intermediates [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2003. (in Chinese)
- [28] Ujire S, Sridharan M, Ganesh S. Novel process for the synthesis of thiazolidione derivatives; WO, 2003029251 [P]. 2004-04-10.

Advance on synthesis of Rosiglitazone Maleate

GU Shuang-xi, DUAN Ting, QIAO-Heng, CHEN Jin-fang, JU Xiu-lian

(Hubei Key Lab of Novel Reactor & Green Chemical Technology,

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Rosiglitazone (RSG) is a thiazolidinedione insulin sensitizer, which was approved by American Food and Drug Administration (FDA) in the form of Rosiglitazone Maleate (RSGM) for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) or diabetes mellitus type II. At present, many synthetic methods of RSG and RSGM were reported. Base on different starting materials and synthetic technology, the synthetic routes of RSG and RSGM as well as their key intermediates were reviewed as follows: The reaction conditions of preparing RSG from 2,5-dibromopyridine via 4-step reactions are mild but with expensive starting materials and low atom economy; most of the synthetic routes of RSGM are from the starting material 2-bromopyridine or 2-chloropyridine, among which the synthetic route of RSGM with 2-chloropyridine as starting material and 4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy)benzaldehyde as key intermediate is the most attractive one; the synthetic route of RSGM from 4-hydroxymethylphenol is not suitable for industrialization due to the high toxicity and high price of reaction reagents; one of the two synthetic routes from 4-hydroxybenzaldehyde is high-cost due to the use of NN'-Dicyclohexylcarbodiimide in the etherification reaction, and the other route is tedious and non-ideal; the two routes of preparing RSGM from p-fluorobenzaldehyde are less competitive due to the expensive starting material.

Key words: rosiglitazone maleate; synthetic route; thiazolidinediones; insulin sensitizer

本文编辑: 龚晓宁