琥珀酸普芦卡必利关键中间体 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸的合成工艺改进

张乃华，王亚青，鲍广龙，朱安国，张贵民*

（鲁南制药集团股份有限公司，山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：本研究对琥珀酸普芦卡必利关键中间体 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸（**1**）的合成工艺进行了优化。以 4- 乙酰胺基 -5- 氯 -2- 羟基苯甲酸甲酯（**2**）为起始原料，在碳酸钾存在下与碳酸亚乙酯经 *O*- 烷基化反应制得 4- 乙酰氨基 -5- 氯 -2-（2- 羟基乙氧基）苯甲酸甲酯（**3**），**3** 在三氟化硼乙醚催化下发生分子内环化制得 4- 乙酰氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸甲酯（**4**），最后 **4** 水解得目标产品 **1**，纯度 99.8%，收率 76.0%（以 **2** 计）。改进后的工艺稳定、操作简便，适合工业化生产。

关键词：琥珀酸普芦卡必利；抗便秘药；中间体；4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸；工艺优化

中图分类号：R574；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)09-1323-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.006

Improved Synthetic Process of 4-Amino-5-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic Acid, a Key Intermediate of Prucalopride Succinate

ZHANG Naihua, WANG Yaqing, BAO Guanglong, ZHU Anguo, ZHANG Guimin*

(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of 4-amino-5-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic acid (**1**), a key intermediate for the preparation of prucalopride succinate, was developed. Methyl 4-acetamido-5-chloro-2-(2-hydroxyethoxy) benzoate (**3**) was prepared by *O*-alkylation of the starting material methyl 4-acetamido-5-chloro-2-hydroxybenzoate (**2**) with ethylene carbonate in the presence of potassium carbonate. Then, compound **3** was transformed into methyl 4-acetamido-5-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylate (**4**) by the intramolecular cyclization on exposure to boron trifluoride etherate. Finally, the target compound **1** was obtained from **4** via hydrolysis reaction with an overall yield of 76.0% (based on **2**) and a purity of 99.8%. The optimized process was robust with simple operation, which was suitable for industrial production.

Key Words: prucalopride succinate; anti-constipation drug; intermediate; 4-amino-5-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic acid; process optimization

琥珀酸普芦卡必利（prucalopride succinate），又名琥珀酸普卡必利，化学名为 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢 -*N*-[1-(3- 甲氧基丙基）-4- 哌啶基]-7- 苯并呋喃甲酰胺丁二酸盐，是由强生旗下子公司比利时 Movetis 公司开发的新一代高选择性、高亲和力的 5- 羟色胺 4(5-HT_4) 受体激动药，它通过对肠道壁的直接作用恢复受损肠道的活动能力。2009 年 10 月，该药经欧洲药品管理局批准上市，商品名为 Resolor®（力洛 ®），临床上用于治疗慢性便秘；

收稿日期：2021-08-09

作者简介：张乃华(1977—)，男，硕士，工程师，主要从事仿制药的研究。

通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，主要从事药物研发及工程化的研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

2010 年 1 月在德国上市，同年 3 月在英国上市，2012 年 10 月在美国上市。临床研究 [1—2] 表明，该药对严重慢性便秘患者疗效恒定且安全。

普芦卡必利主要由 4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸（**1**）[3—7]、（4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 基）甲醇（**1'**）[8a] 或（4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 基）甲醛（**1''**）[8b]，与 1-（3- 甲氧基丙基）-4- 哌啶胺反应得到。因此，**1** 是合成普芦卡必利的关键中间体，可直接影响该药品的生产、市场供应和质量。目前化合物 **1** 的合成路线较多，**1** 及其衍生物（**1'** 或 **1''**）的制备难点在于所涉及相关中间体 2,3- 二氢苯并呋喃环部分的构建。目前已公开的制备工艺分别采用环氧乙烷 [9—10]、3- 溴丙 -1- 烯 [6,11—13]、1,2- 二溴乙烷 [7,14—15]、氯乙酰氯 [16—17]、三甲基硅乙炔 [18]、乙二醇 [8] 等作为关键试剂进行 2,3- 二氢苯并呋喃环系的构建。

上述工艺仍存在不足之处需要改进。其中，文献 [7,14—15] 以对氨基水杨酸 [7,14] 或 2- 甲氧基 -4- 乙酰氨基 -5- 氯苯甲酸甲酯 [15] 为起始物料制得关键中间体 4- 乙酰胺基 -5- 氯 -2- 羟基苯甲酸甲酯（**2**）后，分别经 *N*- 溴代丁二酰亚胺 [7,14] 或溴素 [15] 溴代反应制得 2- 羟基 -3- 溴 -4- 乙酰氨基 -5- 氯苯甲酸甲酯，然后与 1,2- 二溴乙烷发生 *O*- 溴乙基化反应，在锌粉 [7,14] 或金属钠条件下经 Wurtz 反应 [15] 脱卤素、偶联、闭环制得 4- 乙酰氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸甲酯（**4**），最后 **4** 水解生成目标产物 **1**，相关工艺总收率为 27.9% [7]、54.8% [14]、69.1% [15]（以 **2** 计）。上述工艺（图 1）需要增加引入溴的导向基团的步骤，使得操作较为烦琐；此外，专利 [18] 同样也需引入碘的导向基团的步骤。更重要的是，上述工艺中由于 1,2- 二溴乙烷反应选择性较差，易产生二取代杂质 1,2- 二［（2- 甲氧基羰基 -4- 氯 -5- 乙酰胺基）苯氧基］乙烷（**3'**，结构如图 1 所示），需反复纯化，造成该步收率较低（64% [7]）。

另外，冯成亮等 [8] 在专利中分别以 2- 氯 -4- 氨基甲苯和对硝基苯甲醛为起始物料，各通过 8 步反应制得 **1** 的衍生物 **1'** 或 **1''**，如图 2 所示。乙二醇与相关中间体经 *O*- 羟乙基化反应成醚后，通过三氟化硼乙醚催化的 Friedel-Crafts 烷基化反应制备苯并 2,3- 二氢呋喃环，使环化操作步骤大幅简化。但相关工艺整体路线较长，操作烦琐，总收率分别为 40.7% [8a]、59.8% [8b]；由于乙二醇反应选择性也较差，同样易生成相关二取代杂质。此外，文献 [7,15—16,18] 在中间体经最后一步水解反应制备 **1** 时，需引入价格稍高且对眼睛、皮肤和呼吸道刺激性较强的丙二醇单甲醚做溶剂，存在生产成本较高、危害性较高的问题。

为解决上述问题，本研究在现有路线 [7—8,14—15] 的基础上并参考文献 [8,19] 方法，对相关工艺进行了整合，优化 **1** 的合成工艺，如图 3 所示。本研究以

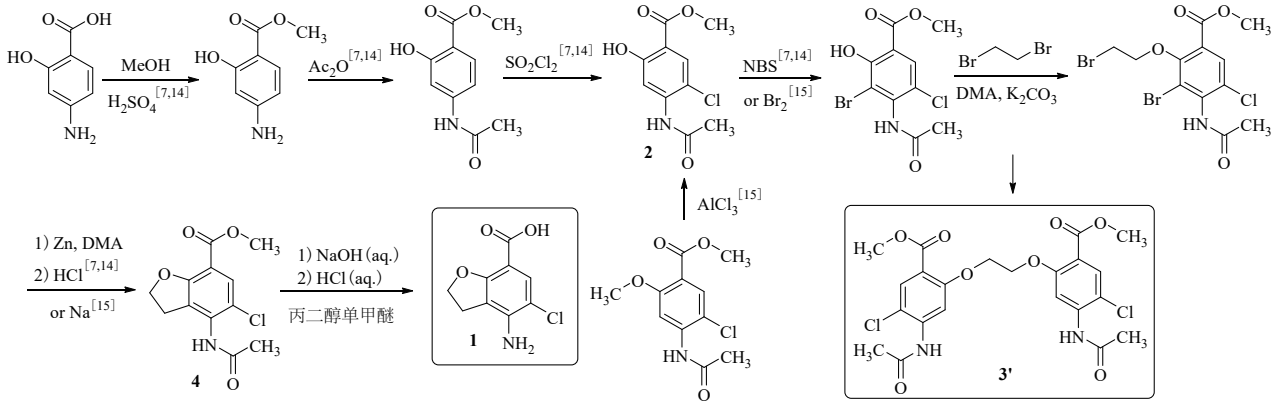


图 1　1 的文献合成路线及杂质 3' 的结构

Fig.1　Synthetic Route of **1** in the Literature and Structure of Imputy **3'**

2 为起始原料，在碳酸钾碱性条件下与碳酸亚乙酯发生 *O*- 烷基化反应得 4- 乙酰氨基 -5- 氯 -2-（2- 羟基乙氧基）苯甲酸甲酯（**3**），**3** 在三氟化硼乙醚催化下经 Friedel-Crafts 烷基化反应闭环生成 **4**，**4** 经水解得目标产品 **1**。

改进后的工艺具有以下优势：①合成 **3** 时，参考文献[19]以碳酸亚乙酯代替乙二醇[8]和 1,2- 二溴乙烷[7,14—15]作为取代乙基化试剂，可有效避免二取代杂质 **3'** 的产生；②合成 **4** 时，参考文献[8]采用三氟化硼乙醚催化 Friedel-Crafts 烷基化反应，无需增加引入溴[7,14—15]或碘[18]等导向基团的步骤，反应条件温和、操作简便；③合成 **1** 时，参考文献[5—6,12]方法制备，可有效避免丙二醇单甲醚溶剂[7,14—15,17]的使用，同时降低生产成本；④本工艺中，由 **2** 制备 **4** 的路线尚未见文献报道，已申请专利（CN 114591278A[20]）。通过该工艺合成的 **1** 纯度 99.8%，总收率 76.0%（以 **2** 计）。改进后的工艺稳定、操作简便、路线较短、整体收率较高，适合工业化生产。

实验部分

4- 乙酰氨基 -5- 氯 -2-（2- 羟基乙氧基）苯甲酸甲酯（3）

将 **2**（南京世洲生物科技有限公司，99%，1 230.5 g，5.00 mol）、碳酸钾（829.2 g，6.00 mol）加入 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（10 L）中，于 10 ～ 15 ℃加入碳酸亚乙酯（上海泽崇医药科技有限公司，99.5%，708.0 g，8.00 mol），加毕于 100 ～ 105 ℃反应 8 h 后，冷却至室温，过滤除无机盐。滤液倾入纯化水（80 L）中，用二氯甲烷（30 L×3）萃取，合并有机相，依次用纯化水（30 L×2）、饱和氯化钠（30 L）洗涤，有机相减压浓缩，得白色固体 **3**（1 347.9 g，93.7%）。mp 156.4 ～ 157.7 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.63（s, 1H）, 7.68（s, 1H）, 7.19（s, 1H）, 4.72（t, *J*=8.8 Hz, 2H）, 3.95（s, 3H）, 3.15（t, *J*=8.8 Hz, 2H）, 2.13（s, 3H）, 1.83（s, 1H）；

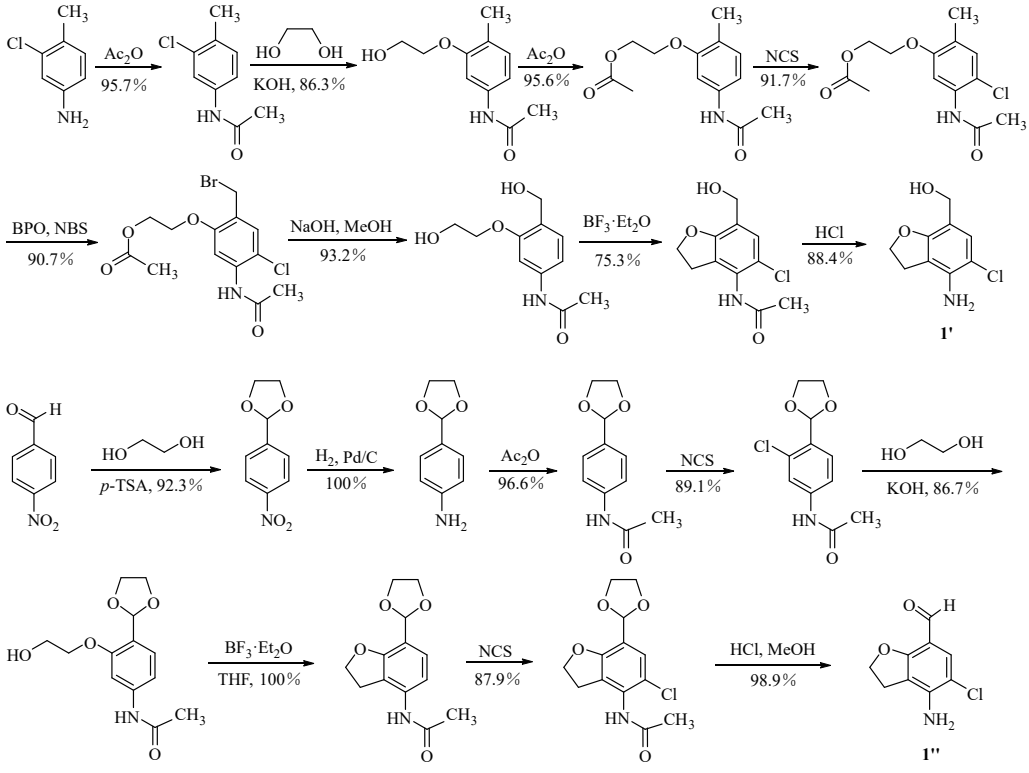


图 2　1' 和 1'' 的文献合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **1'** and **1''** in the Literature

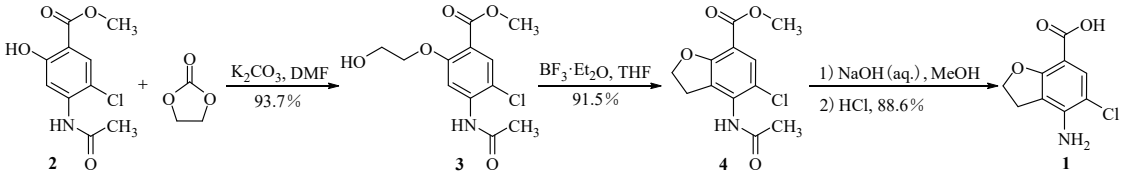


图 3　1 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of **1**

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.74, 167.84, 156.83, 142.27, 130.12, 120.66, 116.91, 110.34, 70.38, 60.85, 52.06, 23.77；ESI-HRMS (*m*/*z*): 288.057 3 [M+H]$^+$。

4- 乙酰氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸甲酯 (4)

将 **3**(1 337.8 g，4.65 mol) 加入无水四氢呋喃 (8 L) 中，于 －5 ～ 5 ℃加入三氟化硼乙醚 (858.7 g，6.05 mol) 的无水四氢呋喃溶液 (2 L)，于 20 ～ 25 ℃反应 10 h，减压蒸除溶剂，剩余物加至冰水 (10 L) 中，用二氯甲烷 (3 L×3) 萃取，有机相合并，依次用纯化水 (3 L×2)、饱和氯化钠 (3 L) 洗涤，有机相减压蒸除溶剂，剩余物用石油醚和乙酸乙酯 (体积比 2 ∶ 1，5.4 L) 重结晶得白色固体 **4** (1 147.4 g，91.5%)。mp 172.3 ～ 173.6 ℃ (文献[15]：171 ～ 174 ℃)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.68 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 171.82, 169.64, 153.76, 146.28, 130.54, 126.77, 120.35, 109.43, 75.82, 50.46, 26.93, 22.75；ESI-HRMS (*m*/*z*): 270.047 6 [M+H]$^+$。

4- 氨基 -5- 氯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -7- 羧酸 (1)

将 **4**(1 146.0 g，4.25 mol)、15% 氢氧化钠溶液 (9.1 kg，34.00 mol) 加至甲醇 (8 L) 中，加热至回流反应 5 h，减压蒸除溶剂，剩余物用 4 mol/L 盐酸调至 pH 4 ～ 5，有大量白色固体析出，搅拌析晶 2 ～ 3 h 后过滤，滤饼用预冷至 5 ～ 10 ℃的 50% 乙醇 (2.0 L×2) 淋洗，滤饼干燥后得类白色固体 **1**(804.4 g，88.6%)，纯度 99.8% [HPLC 归一化法：色谱柱　YMC Triart C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相　A 为 0.02 mol/L 磷酸二氢钠缓冲液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—10 min，A 90%—70%；10—20 min，A 70%—60%；20—30 min，A 60%—30%；30—35 min，A 30%；35—36 min，A 30%—90%；36—45 min，A 90%)；柱温 30 ℃；检测波长 226 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。mp 254.5 ～ 255.9 ℃ (文献[6]：254 ～ 256 ℃)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.60 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 2.98 (t, *J*=8.8 Hz, 2H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 165.00, 160.14, 144.94, 129.95, 111.29, 108.75, 102.00, 71.88, 27.05；ESI-HRMS (*m*/*z*): 214.026 4 [M+H]$^+$。

参考文献：

[1] JAMES E F. Prucalopride [J]. *Drugs*, 2009, **69**(17): 2463-2476.

[2] 帅晓玮，王蔚虹. 普芦卡必利对慢性便秘的治疗作用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2014, **12**(6): 46-49.

[3] 龚彦春，周西朋，浦益清，等. 琥珀酸普芦卡必利的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(11): 1158-1160.

[4] 詹斯药业有限公司. 促肠动的苯甲酰胺: 中国, 1164233A [P]. 1997-11-05.

[5] 柴雨柱, 徐　丹, 龚彦春, 等. 一种普卡必利的合成工艺: 中国, 103664912A [P]. 2014-03-26.

[6] 刘　宇, 夏　超, 刘　媛, 等. 普卡必利的合成[J]. 药学与临床研究, 2011, **19**(4): 306-307.

[7] 原友志，唐家邓，岑均达. 琥珀酸普卡必利的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(1): 5-8.

[8] 冯成亮, 严　宾, 张　民. 一种普卡必利的制备方法: 中国, a. 109232544A [P]. 2019-01-18; b. 108976216A [P]. 2018-12-11.

(下转第1386页)

https://www．pmda．go．jp/files/000156725．pdf.

[2] ICH．Final concept paper addendum for ICH E6: guideline for good clinical practice [EB/OL]．(2014-06-05)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6_R2_Concept_Paper_0．pdf.

[3] ICH．ICH reflection on “GCP renovation”: modernization of ICH E8 and subsequent renovation of ICH E6 [EB/OL]．(2017-05-31)[2023-07-01]．https://admin．ich．org/sites/default/files/2021-05/ICH_ReflectionPaper_GCPRenovation_2021_0519．pdf.

[4] ICH．Final concept paper ICH E6(R3): guideline for good clinical practice [EB/OL]．(2019-11-18)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117．pdf.

[5] ICH．Final business plan ICH E6(R3): guideline for good clinical practice [EB/OL]．(2019-11-17)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6-R3_FinalBusinessPlan_2019_1117．pdf.

[6] ICH．ICH E6(R3) EWG work plan [EB/OL]．(2023-01-02)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/E6%28R3%29_EWG_WorkPlan_2023_0102．pdf.

[7] ICH．ICH E6 (R3) guideline for good clinical practice annex-2 [EB/OL]．(2023-04-28)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Annex2_ConceptPaper_2023_0405．pdf.

[8] ICH．The ICH E6(R3) draft guideline presentation available now on the ICH website [EB/OL]．(2023-06-13)[2023-07-01]．https://www．ich．org/news/ich-e6r3-draft-guideline-presentation-available-now-ich-website.

[9] 国家药品监督管理局ICH办公室．关于公开征求ICH《E6(R3)：药物临床试验质量管理规范(GCP)》指导原则及附件1草案的通知[EB/OL]．(2023-05-29)[2023-07-01]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/news/getNewsDetail/2/fd1a2e7f52a8593c404592ba7eea5200/3.

[10] ICH．Good clinical practice(GCP) E6(R3) draft version [EB/OL]．(2023-05-19)[2023-07-01]．https://database．ich．org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519．pdf.

(上接第1326页)

[9] 詹斯药业有限公司．*N*-(3-羟基-4-哌啶基)(二氢苯并呋喃, 二氢-2*H*-苯并吡喃或二氢苯并二噁英)甲酰胺衍生物: 中国, 1045781A [P]．1990-03-21.

[10] MARBURG S, TOLMAN R L．A short efficient synthesis of 4-amino-2,3-dihydrobenzofuran [J]．*J Het Chem*, 1980, **17**(6): 1333-1335.

[11] KAKIGAMI T, USUI T, TSUKAMOTO K, *et al*．Synthesis and structure-activity relationship of 3-substituted benzamide, benzo[*b*]furan-7-carboxamide, 2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-carboxamide, and indole-5-carboxamide derivatives as selective serotonin 5-HT_4 receptor agonists [J]．*Chem Pharm Bull*, 1998, **46**(1): 42-52.

[12] 付开勇, 李　华, 许　仓．4-乙酰氨基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酸甲酯的合成工艺: 中国, 103012337A [P]．2013-04-03.

[13] 黄　辉, 张孝清, 包金远．2,3-二氢苯并呋喃类化合物的制备方法: 中国, 102942542A [P]．2013-02-27.

[14] 王绍杰, 雷　玉, 鲍　丽．一种琥珀酸普卡必利中间体4-氨基-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸的合成方法: 中国, 107337658A [P]．2017-11-10.

[15] 石权达, 闫　冬, 高　静, 等．普芦卡必利关键中间体4-氨基-5-氯-2,3-二氢-7-苯并呋喃苯甲酸的合成工艺研究[J]．中国药业, 2016, **25**(2): 38-40.

[16] 杨应朗, 魏农农．一种普芦卡必利中间体的制备方法: 中国, 104529960A [P]．2015-04-22.

[17] 王　吉, 曹荣浩．一种普卡必利中间体的制备方法: 中国, 106316998A [P]．2017-01-11.

[18] CANDIANI I, DEBERNARDINIS S, CABRI W, *et al*．A facile one-pot synthesis of polyfunctionalized 2-unsubstituted benzo[*b*]furans [J]．*Synlett*, **1993**(4): 269-270.

[19] DICE J R．Substituted amines: US, 3154581 [P]．1964-10-27.

[20] 鲍广龙, 张乃华．一种4-乙酰氨基-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸甲酯的制备方法: 中国, 114591278A [P]．2022-06-07.