研究论文

克立硼罗的合成工艺优化

周 昊，史潇瑶，刘梦瑶，刘葵葵，任文杰*
（山东省药学科学院，山东省生物药物重点实验室，山东济南 250101）

摘要：以 2- 溴 -5- 羟基苯甲醛（**2**）为原料，在对甲苯磺酸和吡啶的催化下与乙二醇进行缩合反应，得 4- 溴 -3-（1,3- 二氧杂环戊 -2- 基）苯酚（**3**）；此步骤中吡啶的加入缓冲了对甲苯磺酸的酸性，解决了反应不完全和聚合物生成的问题。化合物 **3** 与 4- 氟苯甲腈在无水碳酸钾和四丁基溴化铵作用下缩合，得 4-［4- 溴 -3-（1,3- 二氧杂环戊 -2- 基）苯氧基］- 苯甲腈（**4**）；相转移催化剂可缩短反应时间至 8 h。化合物 **4** 脱保护得 4-（4- 溴 -3- 甲酰基苯氧基）苯甲腈（**5**）。化合物 **5** 与联硼酸频哪醇酯在［1,1'- 双（二苯基膦基）二茂铁］二氯化钯［Pd（dppf）Cl_2］催化下，发生 Miyaura 硼化反应得 4-［4-（4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊 -2- 基）-3- 甲酰基苯氧基］苯甲腈（**6**），避免使用易燃易爆试剂、不产生易爆中间体，且无严苛操作要求。化合物 **6** 在碱性条件下经硼氢化钠还原后成环，得克立硼罗（**1**）；硼氢化钠以水溶液（含 5% 氢氧化钠）形式滴加，操作简便安全。本工艺总收率 51.7%（以 **2** 计），**1** 纯度 99.9%。

关键词：克立硼罗；磷酸二酯酶 4 抑制剂；特异性皮炎；合成
中图分类号：R758.2；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2024）02-0217-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.007

Improved Synthetic Process of Crisaborole

ZHOU Hao, SHI Xiaoyu, LIU Mengyao, LIU Kuikui, REN Wenjie*
(*Key Lab. for Biopharmaceuticals Research of Shandong Province, Shandong Academy of Pharmaceutical Science, Jinan 250101*)

ABSTRACT: 4-Bromo-3-(1,3-dioxolane-2-yl) phenol (**3**) was synthesized by condensation of 2-bromo-5-hydroxybenzaldehyde (**2**) with ethylene glycol in toluene under the catalysis of p-toluenesulfonic acid and pyridine. The addition of pyridine buffered the acidity of p-toluenesulfonic acid and solved the problems of reversible reaction and polymer formation. 4-[4-Bromo-3-(1,3-dioxolane-2-yl) phenoxy] benzonitrile (**4**) was synthesized from **3** and 4-fluorobenzonitrile under the action of anhydrous potassium carbonate and tetrabutylammonium bromide. The phase transfer catalyst made the reaction faster. 4-(4-Bromo-3-formylphenoxy) benzonitrile (**5**) was obtained by deprotection of **4**. Miyaura borylation of **5** with *bis* (pinacolato) diboron catalyzed by [1,1'-bis (diphenylphosphino) ferrocene]-dichloropalladium [Pd (dppf) Cl_2] produced 4-[3-formyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]-benzonitrile (**6**), which avoided the flammable and explosive reagents and intermediates and strict operation conditions. After reduction with sodium borohydride, crisaborole (**1**) was obtained by cyclization. Sodium borohydride was added dropwise in the form of aqueous solution (containing 5% NaOH) to make the operation safer and more convenient. The total yield of the improved synthesis was 51.7% (based on **2**), with the purity more than 99.9%.

Key Words: crisaborole; phosphodiesterase Ⅳ inhibitor; atopic dermatitis; synthesis

克立硼罗（crisaborole，**1**，图 1），化学名为 4-［（1,3- 二氢 -1- 羟基 -2,1- 苯并氧杂硼杂环戊烷 -5- 基）氧基］苄腈，是新型硼基小分子局部磷酸二酯

收稿日期：2023-11-23
作者简介：周 昊（1996—），男，高级工程师，从事药物合成的研究。
通信作者：任文杰（1982—），男，高级工程师，从事药物合成的研究。
E-mail：rwjcwz@126.com

酶 4 抑制剂，通过增加细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）水平，活化蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA），激活 cAMP-PKA 通路，从而抑制炎症细胞因子的合成[1]。**1** 由美国 Anacor 制药公司（2016 年被辉瑞收购）研发，2016 年经美国 FDA 批准上市，商品名为 Eucrisa®；同年在中国获批上市，商品名为舒坦明 ®，用于局部治疗 2 岁以上患者的轻度至中度特异性皮炎。2020 年，FDA 批准该药物的补充申请，患者的最低年龄从 24 个月扩展至 3 个月[2]。

根据关键步骤硼原子的引入方法，制备 **1** 的合成路线主要分为 3 类[3]。第 1 类通过溴锂或溴镁交换后与硼酸酯类试剂反应，该类合成路线需要用到对空气极其敏感的烷基锂或格氏试剂，反应条件严苛（需要无水、无氧、低温），不适合工业化生产；第 2 类通过重氮化反应引入硼原子，该类合成路线也要严格控制反应温度和反应液浓度以防止爆炸，存在一定的安全隐患；第 3 类通过 Miyaura 硼化反应引入硼原子，可避免使用易燃、易爆试剂，不产生易爆中间体，无需无水等严苛操作条件，适宜工业化生产。

本研究以第 3 类合成路线为基础，参考文献[4—13]，对 **1** 的合成工艺进行优化（图 1）。以 2-溴 -5- 羟基苯甲醛（**2**）为原料，用乙二醇进行缩醛反应得 4- 溴 -3-（1,3- 二氧杂环戊 -2- 基）苯酚（**3**），**3** 与 4- 氟苄腈经缩合反应得 4-［4- 溴 -3-（1,3- 二氧杂环戊 -2- 基）苯氧基］苯甲腈（**4**），**4** 经脱保护得 4-（4- 溴 -3- 甲酰基苯氧基）苯甲腈（**5**），**5** 与联硼酸频哪醇酯在［1,1'- 双（二苯基膦基）二茂铁］二氯化钯［Pd（dppf）Cl_2］催化下，发生 Miyaura 硼化反应得 4-［4-（4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊 -2- 基）-3- 甲酰基苯氧基］苯甲腈（**6**），**6** 经硼氢化钠还原后，成环得 **1**。

改进后的工艺，有以下优势。

制备 **3** 时，有以下 2 个难点。①反应很难进行完全，延长反应时间或增加乙二醇投料量亦无明显改善。推测原因是对甲苯磺酸一方面作为脱水催化剂促进缩醛生成，另一方面因其酸性又导致缩醛的脱保护而使反应逆向进行。②反应过程中通过分水器收集到的水远超理论量，同时反应瓶内壁生成黑色黏稠状物，并随反应时间延长而增多，由此推测是乙二醇自身缩合生成的聚合物副产物。研究表明，

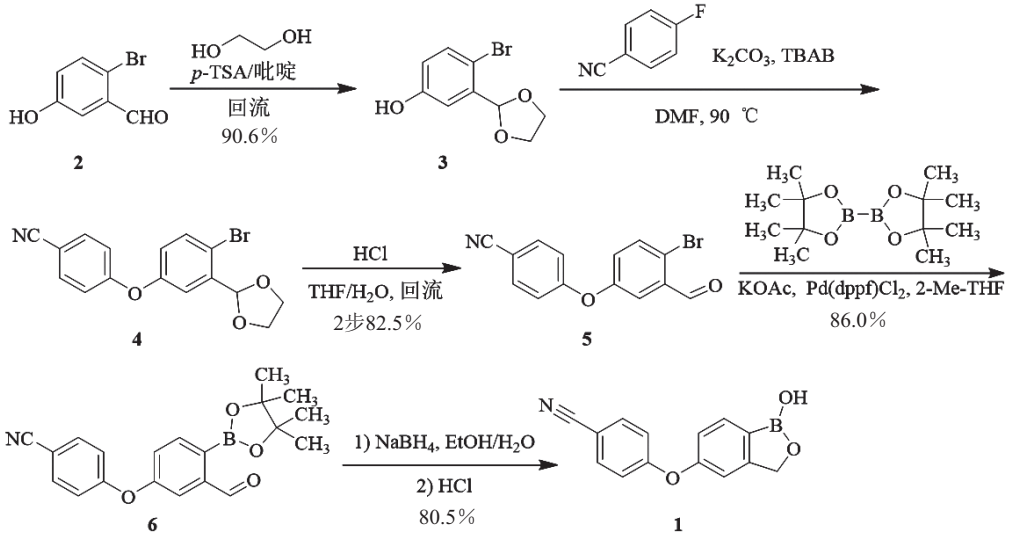


图 1　1 的改进合成路线

Fig.1　Improved Synthetic Route of **1**

通过加入和对甲苯磺酸等物质的量的吡啶，用以缓冲酸性，可使反应完全，同时避免生成黑色粘壁物。

制备 **4** 时，文献[4]报道该步骤反应时间达 20 h 以上。研究表明，通过向反应液中加入相转移催化剂四丁基溴化铵（TBAB），可使反应时间缩短至 8 h。

制备 **5** 时，文献[6-7]报道用 **2** 与 4- 氟苯甲腈可直接缩合制得，实际操作时观察到副产物很多，需要经过硅胶柱色谱纯化，可能是 **2** 中醛基导致副反应增加。为了避免副反应，对 **2** 中醛基进行保护，后续试验表明，**4** 简单处理后，不经纯化可制备 5，简化操作。

制备 **6** 时，反应液为黑色，后处理过程中乳化严重、不易分层。研究表明，在反应结束时加入活性炭进行脱色并过滤，不仅可一起除去体系中的不溶物，还可避免后续处理过程中颜色过深、乳化等问题，收率由 54%（文献[7]）提高至 86%（以 **5** 计）。

制备 **1** 时，文献[6,8]中还原剂硼氢化钠是以固体形式使用，分批、控温、多次加入，生产期间需不停地开盖投料，操作不便且存在安全隐患。研究表明，将硼氢化钠溶于含有氢氧化钠（起稳定剂的作用）水溶液中，然后通过滴加方式参与反应，安全、简便。

综上所述，改进后的工艺通过缩短时间及提高收率使成本降低，操作安全简便，降低了产品中的潜在杂质，适合工业化生产。放大至公斤级，制备的总收率达 51.7%（以 **2** 计），纯度 99.9%。

实验部分

4- 溴 -3-（1,3- 二氧杂环戊 -2- 基）苯酚（3）

将甲苯（20.10 L）、2（1.61 kg，8.01 mol，常州安轩化工有限公司）、乙二醇（893.80 g，14.40 mol）、对甲苯磺酸（68.90 g）及吡啶（31.60 g）加至 50 L 反应釜中，搅拌下升温至 110 ℃回流，搅拌反应 8 h，期间及时分离除去产生的水。反应毕控温于 0 ～ 10 ℃，滴加 64 g/L 碳酸氢钠水溶液（5 L）；滴毕，搅拌反应 2 h。离心（560×*g*），于 60 ℃减压干燥，得白色固体 **3**（1.78 kg，90.6%）。mp 107 ～ 108 ℃。纯度 99.5%［HPLC 归一化法：色谱柱 ODS-3 HYPERSIL C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和 10 mmol/L 磷酸氢二钾缓冲液（体积比 50 ∶ 50），等度洗脱；检测波长 225 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 10 μL］。^{1}H NMR（400 Hz, DMSO-d_6）δ: 8.23（s, 1H），7.36（d, *J*=8.4 Hz, 1H），6.95（d, *J*=2.6 Hz, 1H），6.70（d, *J*=8.2 Hz, 1H），5.93（s, 1H），3.88 ～ 4.12（m, 4H）；MS-ESI（*m*/*z*）: 246.07［M+H］$^+$。

4-（4- 溴 -3- 甲酰基苯氧基）苯甲腈（5）

将 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（8.60 L）、3（1.72 kg，7.02 mol）、对氟苯腈（1.14 kg，9.45 mol，山东程旭化工有限公司）、无水碳酸钾（1.16 kg，8.40 mol）及四丁基溴化铵（7.45 g）加至 50 L 反应釜中，搅拌下升至 90 ℃，反应 8 h。反应完毕降至室温，离心（560×*g*），滤液减压浓缩，加入乙酸乙酯（10.32 L），搅拌均匀后依次用 10% 碳酸氢钠水溶液（5.16 L×3）、饱和氯化钠水溶液（5.16 L×3）洗涤。有机相合并后减压浓缩得 4，无需纯化，直接溶于四氢呋喃（6.88 L）中，搅拌下滴加 3 mol/L 盐酸（6.02 L）；滴毕，升至 65 ℃回流反应 3 h。反应完毕后降至室温，滴加去离子水（15.48 L）；滴毕，室温搅拌析晶 2 h，离心（560×*g*），得黄色固体粗品（2.74 kg），加入甲基叔丁基醚（10 L），室温打浆 1 h，离心（560×*g*），固体于 40 ℃减压干燥，得淡黄色固体 5（1.75 kg，82.5%）。mp 109 ～ 111 ℃。纯度 98.9%［HPLC 归一化法：色谱柱 BDS-3 HYPERSIL C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为乙腈，B 为 0.1% 磷酸水溶液，梯度洗脱（0—30 min，A 30%—85%；30—40 min，A 85%；40—50 min，A 30%）；检测波长 224 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 10 μL］。^{1}H NMR（400 Hz, $CDCl_3$）δ: 10.31（s, 1H），7.64 ～ 7.69（m, 3H），7.56（d, *J*=3 Hz, 1H），7.22（dd, *J*=2.8、3.2 Hz, 1H），7.03（d, *J*=8.4 Hz, 2H）；MS-ESI（*m*/*z*）: 303.15［M+H］$^+$。

4-［4-（4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊 -2- 基）-3- 甲酰基苯氧基］苯甲腈（6）

将 5（1.70 kg，5.63 mol）、联硼酸频哪醇酯（2.15 kg，8.45 mol，沧州普瑞东方科技有限公司），Pd（dppf）Cl_2（35.00 g）、乙酸钾（1.66 kg，16.89 mol）、四丁基溴化铵（6.00 g）及 2- 甲基四氢呋喃（9.35 L）加至 50 L 反应釜中，氮气置换 3 次

后升至 85 ℃，搅拌反应 4 h。反应毕加入活性炭（85.00 g），搅拌 20 min 后过滤，滤液降至室温后加入去离子水（9.35 L）洗涤，静置分液，有机相减压浓缩得棕红色油状物。将油状物溶于乙醇（8.50 L）中，室温下缓慢滴加去离子水（17 L），滴毕，搅拌 2 h。降至 5 ～ 10 ℃，离心（560×*g*），于 80 ℃减压干燥得黄色固体 **6**（1.69 kg，86.0％）。mp 120 ～ 122 ℃。纯度 96.8％（HPLC 归一化法：条件同化合物 **5**）。^{1}H NMR（400 Hz, DMSO-d_6）δ: 10.39（s, 1H），7.86 ～ 7.92（m, 3H），7.51（d, *J*=4 Hz, 1H），7.45（dd, *J*=5.6、6.4 Hz, 1H），7.19 ～ 7.23（m, 2H），1.32（s, 12H）。

克立硼罗（1）

将 **6**（1.50 kg，4.30 mol）和乙醇（15 L）加至 50 L 反应釜中，搅匀。用 N_2 置换体系，置换完毕后控温于 0 ～ 10 ℃，滴加 185.56 g/L 硼氢化钠（含 5％氢氧化钠）水溶液（750 mL），加毕，保温搅拌反应 1 h。反应毕继续控温，滴加 6 mol/L 盐酸（4.5 L）。滴毕升至 40 ℃，滴加去离子水（30 L），滴毕保温搅拌 1 h。降至 0 ～ 10 ℃，搅拌 1 h，离心（560×*g*），得类白色固体粗品（1.68 g），加入甲醇（10 L），加热至 65 ℃回流反应 0.5 h，再降至 0 ～ 10 ℃析晶，控温于 0 ～ 10 ℃搅拌 1 h，离心（560×*g*），于 95 ℃真空干燥得白色固体 **1**（0.87 kg，80.5％）。mp 175 ～ 177 ℃。纯度 99.9％（HPLC 归一化法：条件同化合物 **5**）。^{1}H NMR（400 Hz, $CDCl_3$）δ: 7.77（d, *J*=8.0 Hz, 1H），7.62（d, *J*=8.4 Hz, 2H），7.04 ～ 7.11（m, 4H），6.90（dd, *J*=2.8、8.4 Hz, 1H），5.58（br s, 1H），5.09（s, 2H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 160.6, 157.1, 156.6, 134.6, 132.6, 119.0, 118.7, 112.7, 105.5, 69.6, 26.8, 24.6, 18.5。

参考文献：

[1] JARNAGIN K, CHANDA S, CORONADO D, *et al*. Crisaborole topical ointment, 2%: a nonsteroidal, topical, anti-inflammatory phosphodiesterase 4 inhibitor in clinical development for the treatment of atopic dermatitis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2016, **15**(4): 390-396.

[2] FDA. FDA approves Eucrisa for eczema [EB/OL]. [2022-12-14]. https://www. fda. gov/news-events/press-announcements/fda-approves-eucrisa-eczema#:~:text=The%20U. S. %20Food%20and%20Drug%20Administration%20today%20approved,the%20several%20types%20of%20inflammation%20of%20the%20skin.

[3] 任文杰, 李 帅, 张 彬, 等. 克立硼罗合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志,2023, **33**(1): 69-73.

[4] AKAMA T, BAKER S J, ZHANG Y K, *et al*. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **19**(8): 2129-2132.

[5] 张慧政. 克立硼罗合成新工艺研究及尼洛替尼的合成研究[D]. 北京: 北京化工大学硕士学位论文, 2019.

[6] TEWARI A, BHIRUD S B, KAJALE Y B, *et al*. Process for preparation of crisaborole: WO, 2018224923 A1 [P]. 2018-12-13.

[7] DALMASES B P, HUGUET C J, RODRÍGUEZ R S, *et al*. Process for preparing 4-[(1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-5-yl) oxy]benzonitrile (crisaborole): WO, 2018115362A1 [P]. 2018-06-28.

[8] CERIC H, MALENICA M, RATKAJ M. Solid state forms of crisaborole: US, 2017305936A1 [P]. 2017-10-26.

[9] 赵新华. 一种crisaborole的合成方法: 中国, 106928264A [P]. 2017-07-07.

[10] SRINIVASAN T R, SAJJA E, GHOJALA V R, *et al*. Process for the preparation of 5-(4-cyanophenoxy)-1,3-dihydro-1-hydroxy-[2,1]-benzoxaborole and polymorphs thereof: US, 10865217B2 [P]. 2020-12-15.

[11] PULLAGURLA M R, PITTA B R, NAMANA S B, *et al*. Novel process for the preparation of 4-[(1-hydroxy-1,3-dihydro-2,1-benzoxaborol-5-yl) oxy] benzonitrile (crisaborole): WO, 2018207216A1 [P]. 2018-11-15.

[12] 高 洋. 克立硼罗合成工艺及质量标准研究[D]. 吉林: 吉林大学硕士学位论文, 2019.

[13] MERCHANT R S, MERCHANT A S, LIMBAD P B, *et al*. Novel process for the preparation of crisaborole and its intermediates: US, 20210070778A1 [P]. 2021-03-11.