艾拉莫德新合成工艺

刘 丽[1]，黄 静[1]，朱小雨[1]，季婷婷[1]，王 陈[2]
（1. 安徽医学高等专科学校，安徽合肥 230601；2. 阜阳卫生学校，安徽阜阳 236069）

摘要：该文章报道了一种艾拉莫德（**1**）的新合成工艺。首先，在三氯化铝作用下，起始原料 3- 甲磺酰胺基 -4- 苯氧基苯甲醚（**2**）与乙酰氯反应，生成 *N*-（4- 乙酰基 -5- 羟基 -2- 苯氧基苯基）甲磺酰胺（**3**）。然后，**3** 与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛 /*N*- 溴代丁二酰亚胺经加成环合反应，得关键中间体 *N*-（3- 溴 -4- 氧代 -6- 苯氧基 -4*H*- 色烯 -7- 基）甲磺酰胺（**19**）。**19** 经氨水胺化得 *N*-（3- 氨基 -4- 氧代 -6- 苯氧基 -4*H*- 色烯 -7- 基）甲磺酰胺（**7**），最后 **7** 经甲酰化得目标产物 **1**。总收率由 27.4% 升至 33.0%（以 **2** 计），HPLC 纯度达 99.9%。新合成路线较短，避免了使用易燃、易爆、有毒化学试剂，条件温和，副反应少，适合工业化生产。

关键词：艾拉莫德；抗风湿药；中间体；合成工艺
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)10-1271-06
引用：刘 丽，黄 静，朱小雨，等. 艾拉莫德新合成工艺 [J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10)：1271-1276. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.004

New Synthesis of Iguratimod

LIU Li[1], HUANG Jing[1], ZHU Xiaoyu[1], JI Tingting[1], WANG Chen[2]
(*1. Anhui Medical College, Hefei 230601; 2. Fuyang Heath School, Fuyang 236069*)

ABSTRACT: A new synthetic process of iguratimod (**1**) was reported. Firstly, in the presence of aluminum chloride, the starting material 3-methylsulfonylamino-4-phenoxyphenyl methyl ether (**2**) reacted with acetyl chloride to generate *N*-(4-acetyl-5-hydroxy-2-phenoxyphenyl) methanesulfonamide (**3**). Then, the key intermediate *N*-(3-bromo-4-oxo-6-phenoxy-4*H*-chromen-7-yl) methanesulfonamide (**19**) was synthesized by the addition-cyclization reaction of *N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal/*N*-bromosuccinimide and **3**. Compound **7** was obtained by amination of **19** with ammonium hydroxide. Finally, **1** was synthesized from **7** by formylation. The yield increased from 27.4% to 33.0% (based on **2**), and the HPLC purity of the target **1** reached 99.9%. The new synthetic process has the advantages of short steps, avoiding the use of flammable, explosive, and toxic chemical reagents, and mild reaction conditions, less side reaction, which is suitable for industrial production.

Key Words: iguratimod; antirheumatic agent; intermediate; synthetic process

艾拉莫德（iguratimod，**1**），化学名为 *N*-[3-（甲酰胺基）-4- 氧代 -6- 苯氧基 -4*H*- 色烯 -7- 基] 甲磺酰胺。**1** 由日本 Toyama Chemical 公司研发，于 2003 年提交至日本监管部门申请上市，该申请于 2009 年被撤回，2011 年与补充数据一起重新提交，并于 2012 年在日本获批上市。截至目前，**1** 在欧盟、美国等主要市场暂未获批。**1** 作为新型抗慢性风湿类药物，临床上主要用于治疗类风湿关节炎，通过抑制炎性细胞因子、调节 T 细胞数量以及抑制破骨细胞分化等机制，发挥抗炎、免疫调节、调节骨及软骨代谢等药理作用，从而改善类风湿关节炎患者晨僵、关节肿痛等症状[1]。另外，**1** 还可用于其他自身免疫性疾病，如干燥综合征、强直性脊柱炎、骨关节炎、狼疮性肾炎等。与以往的抗风湿类药物（如甲氨蝶呤、来氟米特）相比，**1** 药效更好，且无论是单药治疗还是联合治疗，毒性更低[2]。

收稿日期：2025-05-15
基金项目：2023 年度安徽省高校自然科学研究重点项目（2023AH052592）、2024 年度安徽省、高等学校省级质量工程项目（2024jyxm1306）
作者简介：刘 丽，教授，从事新药研究与开发的工作。

根据文献[3—9]报道，关于 **1** 合成工艺路线可归纳为 4 条，均以 3- 甲磺酰胺基 -4- 苯氧基苯甲醚（**2**）为关键起始原料。

路线一（图 1）：MORITA 等[3]以 **2** 为起始原料，经傅 - 克酰基化、环合脱氢、氢化、溴代、叠氮化、三苯基膦湿法还原，得 *N*-（3- 氨基 -4- 氧代 -6- 苯氧基 -4*H*- 色烯 -7- 基）甲磺酰胺（**7**），最后 **7** 再经甲酰化反应，得目标产物 **1**。该路线总收率约 27.4%（以 **2** 计），纯度 99.0%。该路线涉及液溴、叠氮化钠等高危、易爆试剂，以及钯炭重金属，对设备要求高、危险性大。另外，该路线反应步骤长、收率低，不利于工业化生产。

路线二（图 2）：SCHROEDER 等[4]以（**2**）为起始原料，经酰化、水解、亲核取代、环合反应得到 **7**，最后 **7** 经甲酰化反应得目标产物 **1**。总收率约 20.3%（以 **2** 计），纯度 99.2%。路线二避免了液溴、叠氮化钠等高危、易爆试剂的应用，但也使用了三氯氧磷、三溴化硼等，对设备腐蚀性大且对环境污染大；且三溴化硼水解反应要求保持温度在 －20 ℃以下，较为苛刻。该路线步骤长、条件苛刻、收率低，也不适合工业化生产。

路线三（图 3）：MORI 等[5]介绍了以 **2** 为起始原料，经傅 - 克酰基化、溴代、成盐、水解、甲酰化反应，得 *N*-［2-（2- 羟基 -4- 甲磺酰胺基 -5- 苯氧基）- 苯基 -2- 氧代乙基］甲酰胺（**16**），**16** 再经环合反应，得目标产物 **1**。该路线总收率约 17.7%（以 **2** 计），纯度 99.2%。该路线反应体系使用了乌洛托品进行成盐再水解，反应时间过长、收率偏低，且液溴溴代导致副反应多，不易提纯，不适合工业化生产。

路线四（图 4）：有研究者在路线三基础上重新设计了由 **2** 合成中间体 **16** 的路线[6—9]，可使反应步骤减少至 4 步，同时能避免使用液溴等高危试剂，消除了因使用乌洛托品导致的生产周期长、收率低等缺陷。该路线总收率约 37.0%[9]，纯度 100%。但该路线酸污染严重（涉及氯化氢气体和过量三氯化铝），且使用了易爆的一级致癌物硝基苯作溶剂，同时碘化钠对水环境有污染。

本研究在路线一的基础上，设计并合成了关键中间体 *N*-（3- 溴 -4- 氧代 -6- 苯氧基 -4*H*- 色烯 -7- 基）- 甲磺酰胺（**19**）。具体如图 5 所示。

以 **2** 为起始原料，在三氯化铝作用下与乙酰氯经傅 - 克酰基化、脱甲基反应，得到 *N*-（4- 乙酰基 -5- 羟基 -2- 苯氧基苯基）甲磺酰胺（**3**）。**3** 与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛（*N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal，DMF-DMA）经加成、再与 *N*- 溴代

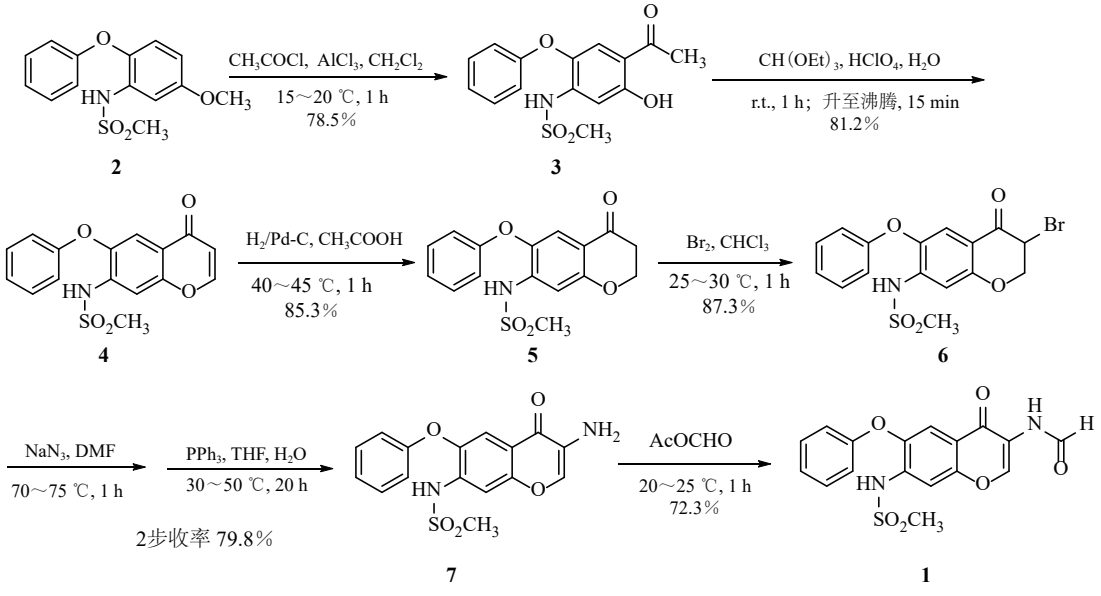


图 1　1 的文献合成路线一

Fig.1　The Synthesis Route One of **1** in the Literature

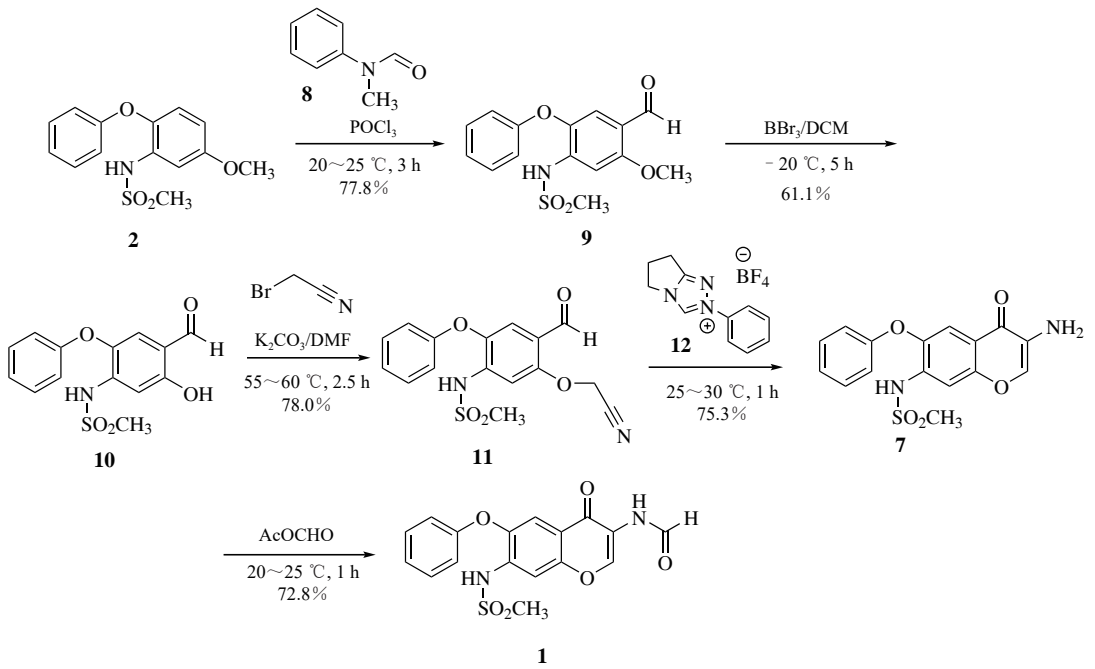


图 2　1 的文献合成路线二

Fig.2　The Synthesis Route Two of **1** in the Literature

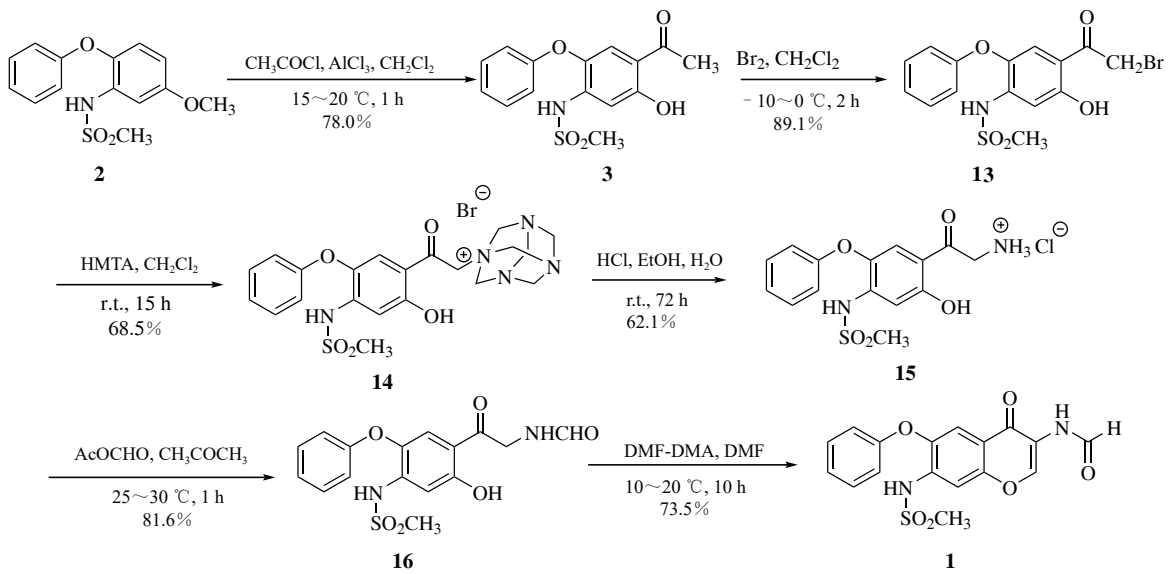


图 3　1 的文献合成路线三

Fig.3　The Synthesis Route Three of **1** in the Literature

丁二酰亚胺反应，得 *N*-(3- 溴 -4- 氧代 -6- 苯氧基 -4*H*- 色烯 -7- 基）甲磺酰胺（**19**）。**19** 在氨水作用下胺化，得化合物 **7**。最后，**7** 经甲酸混酸酐甲酰化得目标产物 **1**。总收率 33.0%（以 **2** 计），HPLC 纯度 99.9%。该路线缩短了由 **2** 到 **19** 的合成步骤，避免了使用液溴、钯炭、叠氮化钠、三溴化硼等高危、高污染试剂，操作简便、安全，反应选择性好，收率高，适合工业化生产。

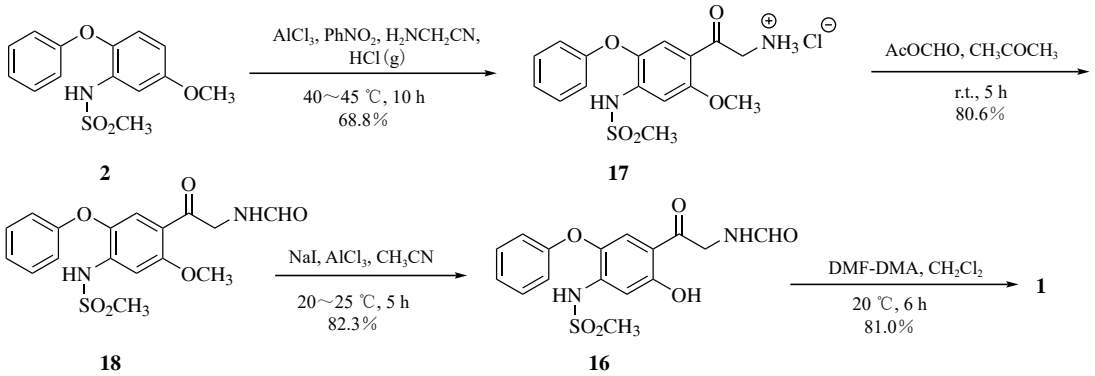


图 4　1 的文献合成路线四

Fig.4　The Synthesis Route Four of **1** in the Literature

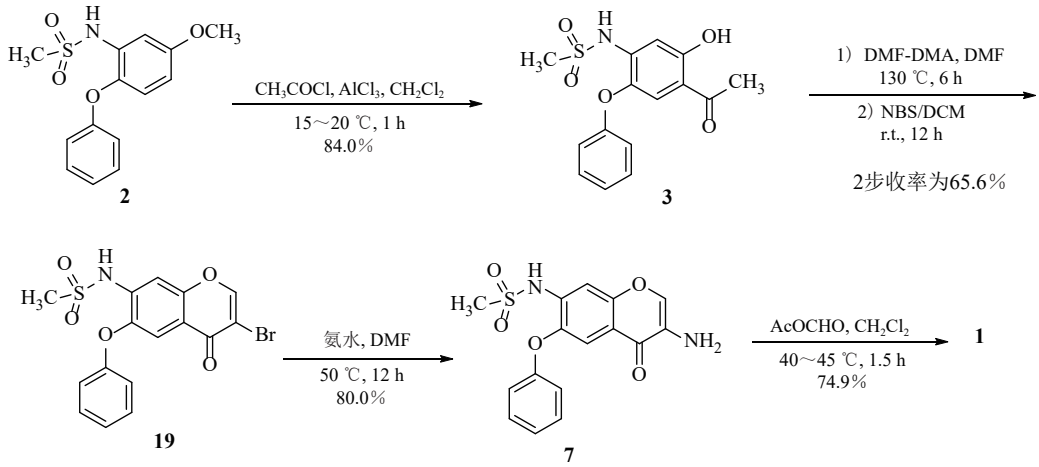


图 5　改进的 1 的合成路线

Fig.5　Improved Synthesis Route of **1**

在制备关键中间体 **19** 时，以经济、易得的 DMF-DMA 经加成反应生成苯基丙烯胺过渡态，再用 *N*- 溴代丁二酰亚胺 (NBS)，一步环合得 **19**[10—11]。在该反应体系中，DMF-DMA 除了与化合物 **3** 的羰甲基可进行加成环合反应，也可与 **3** 结构中的磺酰胺反应，生成甲基化杂质，用乙腈重结晶可有效去除该杂质。另外，**3** 通过该步骤可越过路线一的氢化、溴代、叠氮化等高危步骤，以更温和的氨化条件获得中间体 **19**，有效缩短了路线，大幅提高了反应效率和生产安全性。

在制备中间体 **7** 时，使用氨水胺化，避免使用叠氮化钠，安全性高且绿色、环保。该反应体系中，有少量的含溴基团水解杂质，后处理中经水洗、无水乙醇重结晶可有效去除。

实验部分

***N*-(4- 乙酰基 -5- 羟基 -2- 苯氧基苯基) 甲磺酰胺 (3)**

将化合物 **2**(293.0 g, 1.0 mol) 和干燥二氯甲烷 (3 L) 加至 5 L 反应瓶中，搅拌，降至 0 ～ 5 ℃，依次加入乙酰氯 (77.0 g, 1.0 mol) 和无水三氯化铝 (265.0 g, 2.0 mol)，控温于 0 ～ 10 ℃，搅拌 30 min，缓慢升至室温反应 1 h，TLC[展开剂：乙酸乙酯和石油醚 (体积比 1 ∶ 1)] 跟踪反应。反应液加至冰水

(2 L) 中淬灭反应，静置分层；有机相用水 (2 L) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得黄色油状液体 (360.0 g)，加入异丙醇 (1.8 L)，搅拌，升至 80 ～ 85 ℃回流 0.5 h。降至 0 ～ 5 ℃，析晶 2 h，过滤，滤饼于 60 ℃减压干燥得淡黄色固体 **3**(270.0 g，84.0 %)。mp 153.0 ～ 154.5 ℃ (文献[6]：153 ～ 155 ℃)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.01 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.05 ～ 7.68 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)。

***N*-(3-溴-4-氧代-6-苯氧基-4*H*-色烯-7-基)-甲磺酰胺 (19)**

室温，将化合物 **3** (160.7 g，0.5 mol) 和 DMF (1 L) 加至 2 L 反应瓶中，溶清，再加 DMF-DMA (66 mL，0.5 mol)，升至 130 ℃搅拌反应 6 h，TLC (展开剂条件同化合物 **3**) 跟踪反应。反应液降至 80 ～ 90 ℃，减压浓缩至干，得黄色油状液体 (250.0 g)，待下一步备用。

室温，将上述所得的黄色油状液体 (250.0 g) 和干燥二氯甲烷 (2 L) 加至 5 L 反应瓶中，搅拌溶清，降至 －5 ～ 0 ℃，加 *N*-溴代丁二酰亚胺 (98.2 g，0.56 mol)，控温于 0 ～ 5 ℃搅拌 0.5 h 后，缓慢升至室温反应 12 h，TLC[展开剂：乙酸乙酯和石油醚 (体积比 1 ∶ 2)] 跟踪反应。向反应液中加入水 (1 L) 淬灭反应，静置分层；有机相用水 (1 L) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得黄色油状液体 (300.0 g)，加入乙腈 (1.5 L)，搅拌下升至 80 ～ 85 ℃回流 0.5 h。降至 0 ～ 5 ℃，析晶 2 h，过滤，滤饼于 60 ℃减压干燥得类白色固体 **19** (134.6 g，65.6%)。mp 215.0 ～ 215.5 ℃ (文献[3]：215 ～ 216 ℃)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 ～ 7.66 (m, 5H), 3.23 (s, 3H)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 178.12, 156.23, 155.18, 150.88, 138.00, 135.11, 128.26, 121.75, 119.00, 113.68, 102.50, 96.82, 42.33。ESI-MS (*m*/*z*): 409.97[M+H]$^+$。

***N*-(3-氨基-4-氧代-6-苯氧基-4*H*-色烯-7-基)-甲磺酰胺 (7)**

室温，将化合物 **19** (41.0 g，0.1 mol) 和 DMF (300 mL) 加至 2 L 反应瓶中，搅拌下加 28%氨水 (30.4 g，0.5 mol)，升至 50 ℃反应 12 h，TLC (展开剂条件同化合物 **19**) 跟踪反应。反应液降至室温，加入乙酸乙酯 (1 L) 和水 (300 mL)，搅拌，用 10%稀盐酸调至 pH 1 ～ 2，静置分层；水相用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取，有机相合并后用 10%氢氧化钠水溶液调至 pH 4 ～ 5，静置分层；有机相用水 (600 mL) 洗涤后静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得淡黄色油状液体 (60.0 g)，加入无水乙醇 (300 mL)，搅拌溶清，升至 75 ～ 80 ℃回流 0.5 h 后，降至 －5 ～ 0 ℃，析晶 2 h，过滤，滤饼于 60 ℃减压干燥，得白色固体 **7** (27.7 g，80.0 %)。mp 162.5 ～ 163.0 ℃ (文献[6]：162 ～ 163 ℃)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 ～ 7.49 (m, 5H), 5.50 ～ 7.00 (br s, 2H), 3.19 (s, 3H)。ESI-MS (*m*/*z*): 347.07[M+H]$^+$。

***N*-[3-(甲酰胺基)-4-氧代-6-苯氧基-4*H*-色烯-7-基]甲磺酰胺 (1)**

室温下，将甲酸 (27.60 g，0.6 mol) 和乙酸酐 (30.60 g，0.3 mol) 加至 250 m L 反应瓶，搅拌，升至 40 ～ 45 ℃反应 1.5 h，降至室温，备用。

室温下，将化合物 **7** (34.6 g，0.10 mol) 和二氯甲烷 (400 mL) 加至 1 L 三口瓶中，搅拌，降至 10 ℃以下，加上述所得的混酸酐 (58.20 g)，控温于 20 ℃以下搅拌反应 1 h，TLC (展开剂条件同化合物 **19**) 跟踪反应。反应液减压浓缩至干，得淡黄色油状液体 (60.0 g)，加入异丙醚 (300 mL)，搅拌 2 h，过滤，滤饼于 60 ℃减压干燥，得类白色固体 **1** 粗品 (35.0 g)。

将所得 **1** 粗品 (35.0 g) 和乙腈 (200 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌，升至 80 ～ 85 ℃回流 0.5 h。回流结束，降至 0 ～ 5 ℃，析晶 2 h，过滤，于 60 ℃减压干燥，得白色固体 **1** (28.0 g，74.9 %)。mp 236.5 ～ 237.0 ℃ (文献[6]：mp 236 ～ 238 ℃)。纯度 99.9%[HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent HC-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 20 mmol/L 磷酸二氢铵 (用磷酸调至 pH 3.0±0.2) 和乙腈 (体积比 60 ∶ 40)；柱温 35 ℃；检测波长 256 nm；流速

1.0 mL/min；进样体积 20 μL。保留时间为 12.7 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.10（s, 1H）, 9.85（br s, 1H）, 9.30（s, 1H）, 8.32（d, *J*=1.5 Hz, 1H）, 7.70（s, 1H）, 7.49（dd, *J*=8.5、7.5 Hz, 2H）, 7.32（s, 1H）, 7.29（tt, *J*=7.5、1.0 Hz, 1H）, 7.17（dd, *J*=8.5、1.0 Hz, 2H）, 3.23（s, 3H）。

参考文献：

［1］ MIZUTANI S, KODERA H, SATO Y, *et al*. Clinical effectiveness of iguratimodbased on real-world data of patients with rheumatoid arthritis［J］. *Clin Rheumatol*, 2021, **40**(1): 123-132.

［2］ 穆　荣, 田新平, 曾小峰. 艾拉莫德临床应用再认识［J］. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, **17**(6): 550-554.

［3］ MORITA S, TANAKA K, KITAYAMA I, *et al*. 4*H*-1-Benzopyran-4-one derivative or its salt, process for producing the same and pharmaceutical composition comprising the same as active ingredient: US, 4954518A［P］. 1990-09-04.

［4］ SCHROEDER E, RUFER C, SCHROEDER E. Benzofuran derivatives and their pharmaceutical use: US, 4411910A［P］. 1983-10-25.

［5］ MORI H, YOKOO Y, MATSUURA K, *et al*. Method for producing intermediate of iguratimod derivatives, method for producing iguratimod, iguratimod having novel crystal structure, and method for producing same: WO, 2021020481A1［P］. 2021-02-04.

［6］ INABA T, TANAKA K, TAKENO R, *et al*. Synthesis and antiinflammatory activity of 7-methanesulfonylamino-6-phenoxychromones. antiarthritic effect ofthe 3-formylamino compound（T-614）in chronic inflammatory disease models［J］. *Chem Pharm Bull*（Tokyo）, 2000, **48**(1): 131-139.

［7］ 徐琳寓, 王　栋, 蒋海婷, 等. 艾拉莫德关键中间体的合成工艺改进［J］. 广州化学, 2022, **47**(1): 51-56.

［8］ 王　栋, 陆　俊, 钟　健, 等. 艾拉莫德的合成工艺改进［J］. 广东药科大学学报, 2021, **37**(1): 51-54.

［9］ 李爱军, 姜　枫. 艾拉莫德的合成工艺研究［J］. 化学研究与应用, 2022, **34**(3): 628-632.

［10］ MILIUTINA M, JANKE J, HASSAN S, *et al*. Domino reaction of 3-chlorochromones with aminoheterocycles. synthesis of pyrazolopyridines and benzofuropyridines and their optical and ecto-5'-nucleotidase inhibitory effects［J］. *Org Biomol Chem*, 2018, **16**(5): 717-732.

［11］ BIEGASIEWICZ K F, GORDON IV J S, RODRIGUEZ D A, *et al*. Development of a general approach to the synthesis of a library of isoflavonoid derivatives［J］. *Tetrahedron Lett*, 2014, **55**(37): 5210-5212.

广告索引

封二：墨韵寄情，感恩同行

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

1370 页：公益广告