普拉洛芬有关物质的合成

肖 虎，都建卫，刘梦瑶，李 帅，张岱州 *

（山东省药学科学院，山东省黏膜与皮肤给药技术重点实验室，山东济南 250101）

摘要：为有效控制普拉洛芬（**1**）原料药的质量，合成了 4 种有关物质，分别是：2-（5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）-丙烯酸（有关物质 A）、2-（5- 氧代 -[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸（有关物质 B）、2- 羟基 -2-（5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸（有关物质 C）和 2-（5- 羟基 -[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸（有关物质 D），并用 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、MS 进行了结构确证。各有关物质的合成路线步骤较短、反应条件温和，产物纯度均达 98.5％以上，为 **1** 的质量控制提供参考。其中，有关物质 A 和 C 的合成为首次报道。

关键词：普拉洛芬；非甾体抗炎药；有关物质；合成

中图分类号：R779.6；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)09-1215-05

引用：肖 虎，都建卫，刘梦瑶，等．普拉洛芬有关物质的合成 [J]．中国医药工业杂志，2024, 55(9)：1215-1219.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.007

Synthesis of Related Substances of Pranoprofen

XIAO Hu, DOU Jianwei, LIU Mengyao, LI Shuai, ZHANG Daizhou*

(*Shandong Provincial Key Lab. of Mucosa and Transdermal Drug Delivery Technology, Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250101*)

ABSTRACT: In order to effectively control the quality of pranoprofen (**1**), four related substances were synthesized, namely 2-(5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridin-7-yl) acrylic acid (related substance A), 2-(5-oxo-5*H*-chromeno[2,3-*b*]-pyridin-7-yl) propanoic acid (related substance B), 2-hydroxyl-2-(5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridin-7-yl) propanoic acid (related substance C), 2-(5-hydroxy-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridin-7-yl) propanoic acid (related substance D), and their structures were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS. The synthetic routes of these four related substances were short with mild reaction conditions, and their purities were more than 98.5％, providing some references for the the quality control of **1**. Among them, the synthesis routes of related substances A and C were reported at the first time.

Key Words: pranoprofen; nonsteroidal anti-inflammatory drug; related substance; synthesis

普拉洛芬（pranoprofen，**1**），化学名 2-（5*H*-[1]-苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸，是日本 Welfide 公司（原吉福制药株式会社，现三菱制药）研发的非甾体抗炎药，并由日本千寿制药公司开发为滴眼剂，于 1988 年经日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）批准上市，临床上主要用于外眼部以及眼前段炎症性疾病的治疗。1999 年，该滴眼液获批进入中国，商品名为普南扑灵 ®，目前国内已有 6 家仿制药上市。**1** 因良好的疗效和较少的不良反应，已成为治疗眼部炎症、缓解眼部疼痛的基本药物 [1—3]。

1 的合成方法较为成熟 [4—7]，主流路线如图 1 所示。以 5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶（**2**）和 2- 氯丙酰氯（**3**）为起始原料，经傅克酰化反应得到 7-（2-氯丙酰基）-5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶（**4**）；**4** 在甲醇钠甲醇溶液中，同时完成缩酮和水解反应，得到 7-（1,1- 二甲氧基 -2- 羟丙基）-5*H*-[1] 苯并吡喃

收稿日期：2024-06-14

作者简介：肖 虎（1978—），男，高级工程师，从事药物合成的研究。

通信作者：张岱州（1974—），女，主任药师，硕士生导师，从事新药的研究与开发。

E-mail：zhangdaizhou@163.com

[2,3-*b*] 吡啶（**5**）；**5** 在二氯甲烷溶液中经磺酰氯活化，经 1,2- 芳基重排反应得到普拉洛芬甲酯（**6**），**6** 经水解、酸化得到目标产物 **1**。总收率 40%～ 50%（以 **2** 计），纯度≥ 99%。该路线原料经济、易得，收率较高，适合工业化生产。

原料药中的有关物质对药品的质量和安全性有重大影响，在原料药工艺开发中，应对其杂质谱进行研究，包括合成相关的有关物质。目前，在各国药典及公开的质量标准中，仅日本药典（JP 18）和韩国药典（第 10 版）收录了 **1** 原料药的质量标准。在收录的质量标准中，有关物质检查项也仅规定了总杂和最大单杂的限度，未对特定杂质进行控制。文献 [6,8] 报道，按 **1** 的合成路线（图 1）制备，可得 2 种含量较高的有关物质：有关物质 A 为 2-（5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙烯酸，有关物质 B 为 2-（5- 氧代 -[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸，结构如图 2 所示。文献 [6,8] 论述可通过工艺优化或重结晶方式，将有关物质 A、B 的含量控制在 0.1% 以下，但未提及其制备方法。

本课题组在研究 **1** 合成工艺（图 1）时发现，**1** 粗品中还有除有关物质 A、B 以外的其他 2 个未知杂质，含量均大于 0.1%，命名为有关物质 C 和 D。经富集、分离和结构确证，有关物质 C 为 2- 羟基 -2-（5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸，有关物质 D 为 2-（5- 羟基 -[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7- 基）丙酸，结构如图 2 所示。其中，有关物质 C 的结构为首次报道。

有关物质 C 和 A 的来源，推测是在 **5** 制备 **6** 的过程中，化合物 **6** 羰基 *α* 位的 H 被氯取代产生氯代杂质 **6-1**，**6-1** 经水解生成有关物质 C，若发生消除反应则生成有关物质 A。有关物质 D 的来源，推测也是在 **5** 制备 **6** 的过程中，化合物 **6** 亚甲基的 H 被氯取代产生氯代杂质 **6-2**，**6-2** 在后续反应中水解生成有关物质 D。有关物质 B 是 **1** 的氧化降解杂质，在生产过程中会持续产生。有关物质 A、B、C 和 D 均与 **1** 结构相似，难以通过工艺控制实现完全清除，是 **1** 生产和贮存过程中产生的主要杂质（图 2）。为有效控制 **1** 质量并对工艺改进提供帮助，本研究合成了上述 4 种有关物质。

①有关物质 C 的合成，参考文献 [9] 以 **2** 为起始原料，与甲基草酰氯（**7**）在无水氯化铝催化下，经傅克酰化反应，得到 2-（5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7 基）-2- 氧代乙酸甲酯（**8**）；**8** 在 THF 中与甲基碘化镁经格氏反应，得到 2-（5*H*-[1] 苯并吡喃 [2,3-*b*] 吡啶 -7 基）-2- 羟基丙酸甲酯（**9**）；**9** 经过碱水解、酸化得到有关物质 C（图 3）。总收率 33.7%（以 **2** 计），纯度 98.81%。

②有关物质 A 的合成，以有关物质 C 为起始原料，在二噁烷中经硫酸催化，加热脱水即可（图 3）。收率 30.0%，纯度 99.02%。

③有关物质 B 的合成，参考文献 [10] 以 **1** 为起始物料，在乙醇中经过氧化氢氧化。但在实际操作中发现，**1** 吡啶环的 N 原子也易被过氧化氢氧化，生成氮氧化物，因此得到的有关物质 B 纯度差、收率低。针对以上不足，本研究进行优化，仍以 **1** 为起始物料，在乙酸中用二氧化硒氧化，后续经柱色谱纯化可

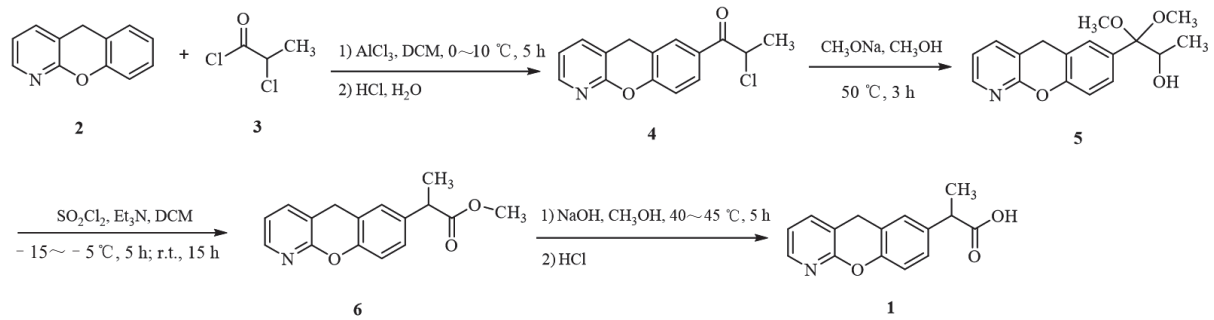


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

得有关物质 B（图 4）。优化后的工艺有效减少了氮氧化物的生成，收率 55.9%（以 **1** 计），纯度 99.53%。

④有关物质 D 的合成，参考文献[11]将有关物质 B 经硼氢化钾还原即可（图 4）。收率 69.7%，纯度 98.78%。

4 种有关物质的合成反应步骤短、条件温和，且产物纯度较高，可为 **1** 的质量控制提供参考。其中，有关物质 A 和 C 的合成路线为首次报道。

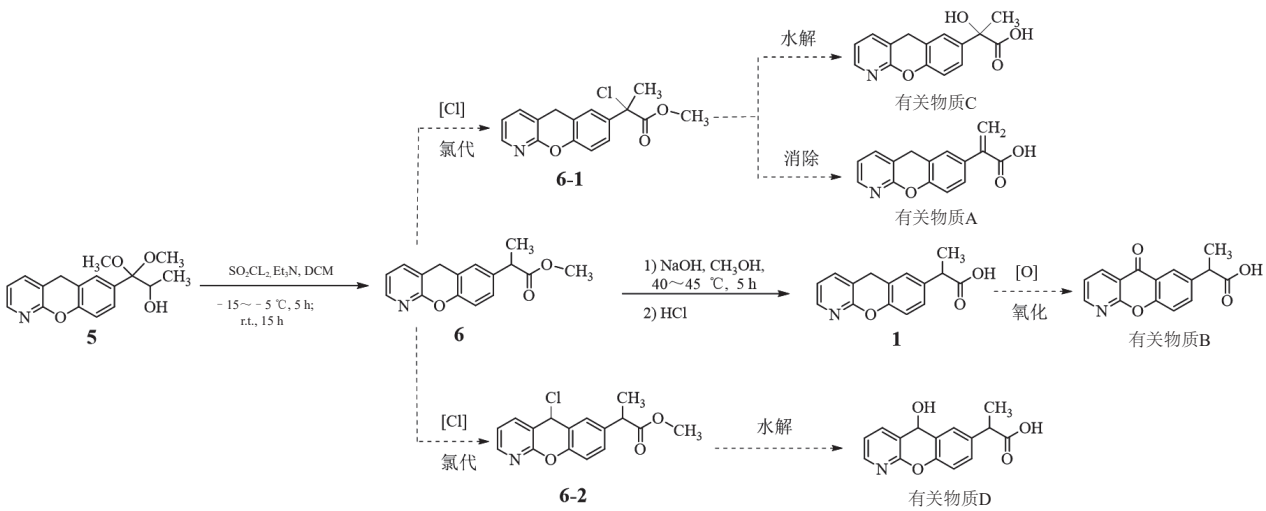


图 2 有关物质 A、B、C 和 D 的可能产生途径

Fig.2 The Possible Paths of Related Substances A, B, C and D

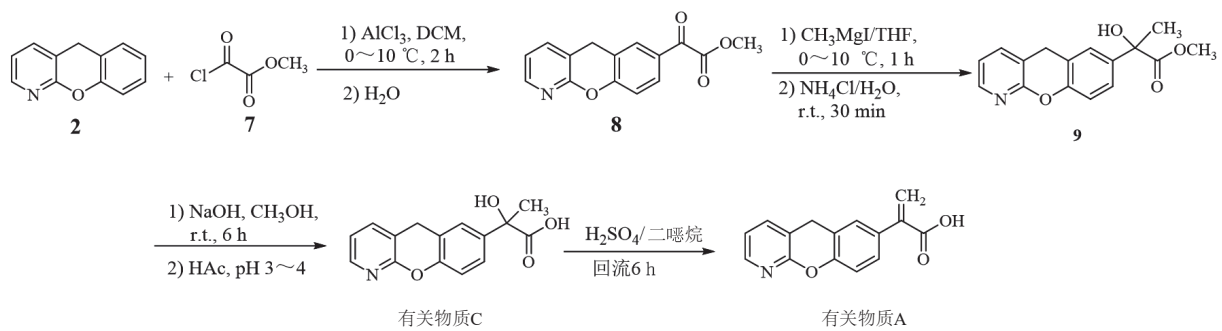


图 3 有关物质 A 和 C 的合成路线

Fig.3 Synthetic Routes of Related Substances A and C

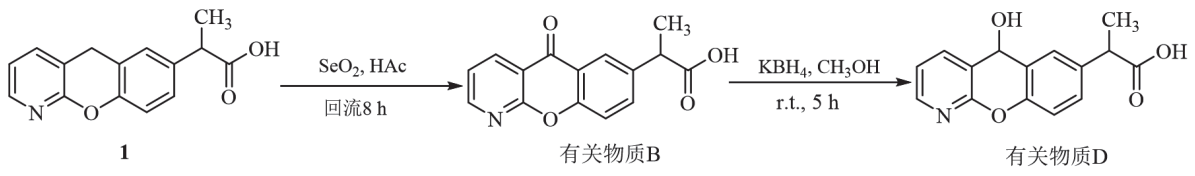


图 4 有关物质 B 和 D 的合成路线

Fig.4 Synthetic Routes of Related Substance B and D

实验部分

2-羟基-2-(5*H*-[1]苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶-7-基)-丙酸（有关物质C）

将**2**（参考文献[4]自制，36.6 g，0.20 mol）和DCM（400 mL）加至500 mL反应瓶中，搅拌，溶清。控温于0～10 ℃，分批缓慢加无水氯化铝（80.0 g，0.60 mol），加毕搅拌30 min后，缓慢滴加**7**（29.4 g，0.24 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司），约1 h滴毕，反应2 h。反应液缓慢升至室温，再反应15 h。将反应液倒入碎冰中淬灭反应，静置分层，有机相先用纯化水（200 mL）洗涤，再用饱和碳酸氢钠水溶液（200 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物用甲醇（200 mL）加热溶解，室温静置析晶，抽滤，滤饼于50 ℃减压干燥，得黄色固体**8**（38.3g，71.1%）。

将**8**（35.0 g，0.13 mol）和THF（350 mL）加至1 000 mL反应瓶中，室温下搅拌溶清。控温于0～10 ℃，滴加3 mol/L甲基碘化镁乙醚溶液（50 mL，0.15 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司），反应1 h后，滴加饱和氯化铵溶液（200 mL），室温搅拌30 min，静置分层，有机相减压浓缩至干，得到红色油状物**9**（30.4 g，82.0%）。直接用于下一步反应。

将**9**（30.0 g，105 mmol）和甲醇（300 mL）加至500 mL反应瓶中，加入氢氧化钠（6.0 g，150 mmol）和纯化水（150 mL），室温搅拌反应6 h。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用DCM（50 mL×2）洗涤后静置分层。水相转移至250 mL反应瓶中，室温搅拌下用乙酸调至pH 3～4，析出类白色固体。抽滤，滤饼用无水乙醇（150 mL）加热溶解，室温下静置析晶。抽滤，滤饼于60 ℃减压干燥，得白色粉末状固体有关物质C（16.5g，57.9%）。mp 207～210 ℃。纯度98.81%［HPLC归一化法：色谱柱 Phenomenex Gemini C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相7.7 g/L乙酸铵溶液（用磷酸调至pH 4.5）和乙腈（体积比70∶30），等度洗脱；检测波长275 nm；柱温25 ℃；流速1.0 mL/min。与**1**的相对保留时间为0.28］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.65（br s, 1H），8.14（dd, 1H），7.74（dd, 1H），7.37（m, 2H），7.16（dd, 1H），7.09（d, 1H），5.79（br s, 1H），4.13（s, 2H），1.64（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 176.72, 158.53, 150.93, 146.96, 140.58, 139.60, 126.43, 125.73, 120.98, 120.03, 116.55, 116.37, 75.19, 28.02；ESI-MS（*m/z*）: 272.01［M+H］$^+$。

2-(5*H*-[1]苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶-7-基)丙烯酸（有关物质A）

将有关物质C（10.0 g，37 mmol）和二噁烷（100 mL）加至250 mL反应瓶中，搅拌下缓慢加入98%浓硫酸（5 mL）。油浴加热至105 ℃，回流反应6 h。反应完毕，降至室温，加入纯化水（100 mL），用27%氨水调至pH 3～4，析出浅黄色固体，过滤，得粗品。将粗品和无水乙醇（60 mL）加至100 mL反应瓶中，加热至80 ℃回流后降至室温，静置，析出淡黄色固体。过滤，滤饼于50 ℃减压干燥，得淡黄色粉末状固体有关物质A（2.8 g，30.0%）。mp 196～198 ℃。纯度99.02%（HPLC归一化法，条件同有关物质C。与**1**的相对保留时间为0.70）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.42（br s, 1H），8.15（dd, 1H），7.74（dd, 1H），7.34（m, 2H），7.17（dd, 1H），7.12（d, 1H），6.21（d, 1H），5.97（d, 1H），4.15（s, 2H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 168.22, 158.18, 151.42, 146.77, 141.12, 139.39, 132.77, 129.10, 128.31, 125.79, 120.86, 120.09, 116.47, 116.05, 27.61；ESI-MS（*m/z*）: 254.20［M+H］$^+$。

2-(5-氧代-[1]苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶-7-基)-丙酸（有关物质B）

将**1**（参考文献[4]自制，10.0 g，39 mmol）、冰乙酸（100 mL）加至250 mL反应瓶中，搅拌下加入二氧化硒（11.1 g，100 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司），油浴加热至120 ℃，回流反应8 h，TLC［展开剂：乙酸乙酯、正己烷和冰乙酸（体积比10∶10∶0.2）］跟踪反应。反应液趁热过滤，滤液减压浓缩至干，向剩余物中加入纯化水（200 mL），室温打浆1 h后过滤，滤饼用纯化水洗涤，于70 ℃鼓风干燥得粗品（8.2 g）。粗品经硅胶柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯、正己烷和冰乙酸（体积比10∶10∶0.2）］分离、纯化，得白色粉末状固体有关物质B（5.9 g，55.9%）。mp 193.5～195 ℃（文

献[10]：194 ～ 195 ℃）。纯度 99.53％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 C。与 **1** 的相对保留时间为 0.62）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.54（br s, 1H）, 8.82（dd, 1H）, 8.66（d, 1H）, 8.08（d, 1H）, 7.87（dd, 1H）, 7.73（d, 1H）, 7.61（dd, 1H）, 3.94（q, 1H）, 1.46（d, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 176.75, 174.95, 159.74, 154.44, 154.11, 137.86, 136.82, 135.51, 124.14, 121.56, 120.71, 118.61, 116.07, 43.83, 18.41；ESI-MS（*m*/*z*）：270.13［M+H］$^+$。

2-（5- 羟基 -［1］苯并吡喃［2,3-*b*］吡啶 -7- 基）- 丙酸（有关物质 D）

将有关物质 B（4.0 g，15mmol）和甲醇（50 mL）加至 100 mL 反应瓶中，搅拌下加入氢氧化钠（0.6 g，15 mmol）和硼氢化钾（0.8 g，15 mmol），室温反应 5 h，TLC［展开剂：乙酸乙酯、正己烷和冰乙酸（体积比 10 ∶ 10 ∶ 0.2）］跟踪反应。室温下，将反应液用 10％乙酸溶液调至 pH 7 ～ 8，减压蒸除溶剂。剩余物中再加入纯化水（40 mL）和异丙醇（40 mL），用 10％乙酸溶液调至 pH 3 ～ 4，析出白色固体。搅拌 1 h 后过滤，滤饼用纯化水洗涤，于 60 ℃鼓风干燥，得到白色粉末有关物质 D（2.8g，69.7％）。mp 135.5 ～ 137.5 ℃。纯度 98.78％（HPLC 归一化法，条件同有关物质 C。与 **1** 的相对保留时间为 0.39）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.34（br s, 1H）, 8.28（dd, 1H）, 8.02（dd, 1H）, 7.45（d, 1H）, 7.24（m, 2H）, 7.18（d, 1H）, 6.26（d, 1H）, 5.75（d, 1H）, 3.73（q, 1H）, 1.38（d, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 175.87, 156.92, 148.20, 146.90, 140.22, 137.19, 128.64, 127.13, 124.12, 120.88, 119.57, 116.85, 62.32, 44.03, 19.16；ESI-MS（*m*/*z*）: 272.15［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 赵家良，黎晓新，董冬生，等. 普拉洛芬滴眼液治疗白内障术后炎症和非感染性眼前段炎症的临床评价［J］. 眼科研究，2000,（6）: 560-564.

［2］ 吴超琼，王晋英，鲁 铭，等. 普拉洛芬滴眼液在 LASEK 中应用的临床评价［J］. 医学临床研究，2007,（9）: 1560-1561.

［3］ 赵江月，陆 博，孙 琦，等. 普拉洛芬滴眼液治疗干眼症眼表炎症的临床评价［J］. 国际眼科杂志，2010,（3）: 492-494.

［4］ YOSHIHIDE N. Method for synthesizing benzopyrano［2,3-*b*］pyridine derivative: JP, H04288081A［P］. 1992-10-13.

［5］ 金荣庆，张海波，孟 霆，等. 普拉洛芬的合成研究改进［J］. 精细化工中间体，2009, **39**（3）: 37-39.

［6］ 张恒源，管童伟，姜志尧，等. 一种普拉洛芬的制备方法：中国，116041358A［P］. 2023-05-02.

［7］ 马向东，黄 伟，杨毅跃. 一种普拉洛芬的制备方法：中国，115611908A［P］. 2023-01-17.

［8］ 管童伟，朱 斌，张恒伟，等. 一种普拉洛芬的精制方法：中国，115947732A［P］. 2023-04-11.

［9］ CHIAKI K, MICHIO N, HIROSHI M. Substituted alkanoic acids and derivatives: US, 3931205A［P］. 1976-01-06.

［10］ 陈 容，汪国松，徐 杨，等. 一种普拉洛芬有关物质的制备方法：中国，113429414A［P］. 2021-09-24.

［11］ 权志攀，李 孟，胡锦波，等. 一种普拉洛芬中间体的合成方法及其中间体合成普拉洛芬的方法：中国，117209504A［P］. 2023-12-12.