苯溴马隆的合成工艺优化

张福建，朱金波，王连进
（寿光富康制药有限公司，山东省溴系列药物技术创新中心，山东潍坊 262700）

摘要：对抗痛风药物苯溴马隆（**1**）的合成工艺进行优化。以 2- 乙基苯并呋喃（**2**）和 4- 甲氧基苯甲酰氯（**3**）为起始原料，在活性炭固载催化剂 $FeCl_3/AlCl_3$ 存在的条件下，经傅克酰基化、脱甲基化、成酚盐 3 步反应，得 2- 乙基 -3- 对羟基苯甲酰 - 苯并呋喃钠盐（**16**）的水溶液，**16** 的水溶液在磷钨酸的催化下，经选择性溴化反应得目标产物 **1**。总收率 66.0%（以 **2** 计），纯度 99.91%。改进后的工艺产品纯度高、成本低，适合工业化生产。

关键词：苯溴马隆；抗痛风药物；高尿酸血症；工艺优化
中图分类号：TQ460.6；$R971^+.1$ **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)06-0747-04
引用：张福建 , 朱金波 , 王连进．苯溴马隆的合成工艺优化［J］．中国医药工业杂志 , 2025, 56(6): 747-750．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.006

Optimized Synthesis of Benzbromarone

ZHANG Fujian, ZHU Jinbo, WANG Lianjin
(*Shandong Bromine Series Drug Technology Innovation Center, Shouguang Fukang Pharmaceutical Co.,Ltd., Weifang 262700*)

ABSTRACT: This study optimized the synthesis process of the antigout drug benzbromarone(**1**). Starting from 2-ethylbenzofuran(**2**) and 4-methoxybenzoyl chloride(**3**), 2-ethyl-3-(4-hydroxybenzoyl)benzofuran sodium(**16**) was prepared by Friedel-Crafts acylation, demethylation, and phenolate formation in the presence of $FeCl_3/AlCl_3$ catalyst supported on activated carbon. The aqueous solution of **16** was selectively brominated under the catalysis of phosphotungstic acid to obtain the target product **1**, with the total yield of 66.0% (based on **2**) and the purity of 99.91%. The improved product has high purity, low cost, and is suitable for industrial production.

Key Words: benzbromarone; antigout drug; hyperuricemia; process optimization

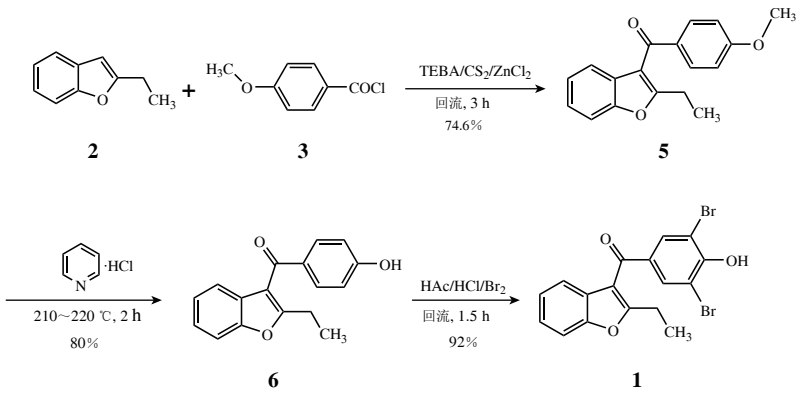
苯溴马隆（benzbromarone，**1**），又名苯溴香豆酮，化学名为（3,5- 二溴 -4- 羟基苯基）-（2- 乙基 -3- 苯并呋喃基）甲酮。**1** 最早是由法国制药公司赛诺菲（Sanofi）的前身法国乐培士（Labaz）公司研发，于 1971 年经德国药监部门批准上市，于 2000 年在中国上市。**1** 在临床上主要用于治疗尿酸过高引起的痛风和高尿酸血症等疾病[1—2]。

常见的降尿酸药物分为抑制尿酸合成和促进尿酸排泄 2 类。例如，非布司他（febuxostat）是通过抑制黄嘌呤氧化酶活性来减少尿酸合成，从而降低血尿酸水平。**1** 则是通过抑制肾小管尿酸重吸收而促进尿酸排泄，降低血尿酸水平。**1** 具有强去尿酸的作用，并以原型药形式通过尿液、粪便排出体外，药物起效快、不良反应小，对于肝肾功能影响小，在国内得到了广泛应用[1—3]。

1 的合成方法有较多[2—12]，文献报道的 **1** 的工业化合成路线均是以 2- 乙基苯并呋喃（**2**）为起始物料，根据另一起始反应物［① 4- 甲氧基苯甲酰氯（**3**）；② 3,5- 二溴 -4- 羟基苯甲酰氯（**4**），或是 **4** 的酚羟基位被保护（乙酰化或二氢吡喃化）后的化合物］的不同，分为 2 种方法。

路线一[3,7,11]：具体如图 1 所示。李家明等[3]以

收稿日期：2025-01-05
作者简介：张福建（1980—），男，高级工程师，从事药物研发及工艺优化研究。
E-mail：150172480@qq.com



2　　**3**　　**5**　　**6**　　**1**

图 1　1 的文献合成路线一

Fig.1　Synthetic Route One of **1** in the Literature

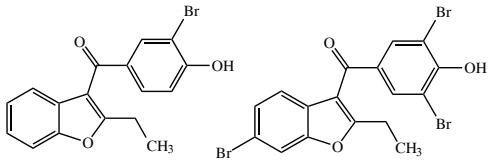
2 和 **3** 为起始物，在路易斯酸的催化下经傅克酰基化反应，得 2- 乙基 -3- 对甲氧基苯甲酰基 - 苯并呋喃（**5**），**5** 经脱甲基后得 2- 乙基 -3- 对羟基苯甲酰 - 苯并呋喃（**6**），**6** 经溴代后得目标产物 **1**。总收率 55%（以 **2** 计）。

文献 [3,7] 使用吡啶盐酸盐脱甲氧基保护时，需要 200 ℃以上高温和耐酸反应条件，且分离步骤烦琐，收率较低，不利于工业化生产。

文献 [11] 采用的路线使用了大量二氯甲烷、氯仿等低沸点溶剂，回收困难，工业化成本较高。每一步的中间体均需经重结晶、过滤、溶剂洗涤、烘干等步骤，操作较复杂。另外，二溴化选择性不高，导致（3- 溴 -4- 羟基苯基）-（2- 乙基 -3- 苯并呋喃基）甲酮（ChP 2020 版中 **1** 的杂质Ⅰ，图 2）和（6- 溴 -2- 乙基 -3- 苯并呋喃基）-（3,5- 二溴 -4- 羟基苯基）甲酮（ChP 2020 版中 **1** 的杂质Ⅱ，图 2）的含量较高，**1** 纯度较低（99.6%～ 99.7%），不能满足国内外高端市场的需求。

路线二 [8—12]：具体如图 3 所示。

①以 3,5- 二溴 -4- 四氢吡喃醚 - 苯甲酰（**7**）（**4** 的酚羟基被二氢吡喃化保护后的产物）与 **2** 反应。3,5- 二溴 -4- 羟基苯甲酸（**8**）在二氢吡喃溶剂中，经磷酸铝催化，得 3,5- 二溴 -4- 四氢吡喃醚 - 苯甲酸（**9**）。**9** 经氯化亚砜氯化得到 **7**。**7** 与 **2** 在三氯化铝的催化下，经傅克酰基化反应，得（3,5- 二溴 -4- 四氢吡喃醚苯基）-（2- 乙基 -3- 苯并呋喃基）酮（**10**）。最后，



杂质Ⅰ　　杂质Ⅱ

图 2　杂质Ⅰ和杂质Ⅱ的化学结构

Fig.2　Chemical Structures of Impurities I and II

10 在乙醇中经回流反应，得目标产物 **1** [8]。总收率 70%（以 **8** 计），纯度 98%。

②以 3,5- 二溴 -4- 乙酰氧基苯甲酰氯（**11**）（**4** 的酚羟基被乙酰化保护后的产物）与 **2** 反应。化合物 **8** 经乙酰化生成 3,5- 二溴 -4- 乙酰氧基苯甲酸（**12**）。**12** 经氯化亚砜氯化得 **11**。**11** 与 **2** 经傅克酰基化反应，得（3,5- 二溴 -4- 乙酰氧基苯基）-（2- 乙基 -3- 苯并呋喃基）酮（**13**），**13** 经碱水解得目标产物 **1** [12]。总收率 65.3%（以 **8** 计）。

上述 2 条路线 [8,12]，需对酚羟基进行保护与去保护，步骤复杂，收率不高，且保护与去保护过程生成杂质较多，导致 **1** 的 HPLC 纯度较低，仅约为 98%，后续难以精制合格。

③以 **4** 与 **2** 反应。化合物 **2** 在催化剂和惰性保护溶剂下，与 **4** 进行酰化反应，得到含杂质较多的 **1** 粗品，再进行精制得目标产物 **1** 的精制品 [9—10]。总收率 69.9%（以 **2** 计），纯度 99.79%。

文献 [9] 中，起始物料 **4** 化学性质极不稳定，遇

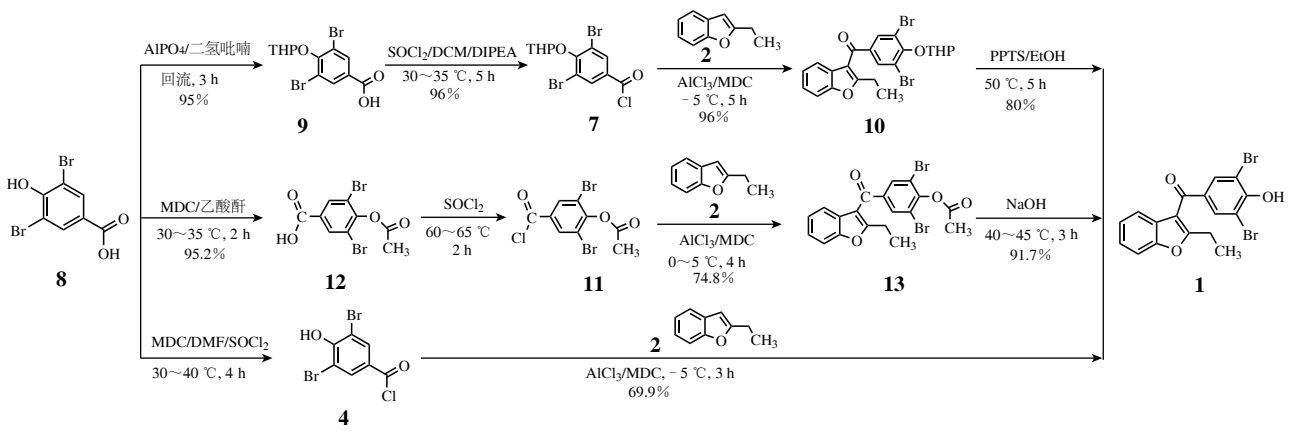


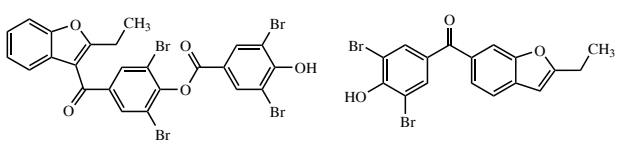
图 3 1 的文献合成路线二

Fig.3 Synthetic Route Two of **1** in the Literature

水极易分解，且目前工业品来源匮乏，成本较高。反应中不可避免地生成较多特定的二聚体杂质，即 2,6- 二溴 -4-(2- 乙基苯并呋喃 -3- 羰基）苯基 -3,5- 二溴 -4- 羟基苯甲酸酯（**14**），以及异构体杂质（3,5- 二溴 -4- 羟基苯基）-(2- 乙基苯并呋喃 -6- 基）甲酮（**15**）。二者化学结构如图 4 所示。杂质 **14**、**15** 与 **1** 的理化性质很接近，较难被清除，因此无法达到 **1** 原料药中有关物质小于 0.15%的注册申报要求。文献 [10] 路线有所改进，先用强卤试剂氯化亚砜将 **8** 氯化得到 **4**，后用烷基化苯对 **1** 粗品进行重结晶，可有效去除 **14** 和 **15**，获得理想纯度的 **1**；但 **8** 价格昂贵，且涉及危险的氯化工艺，不适合工业化生产。

综上所述，目前 **1** 的合成工艺多采用路线一，路线二由于关键原料 **8** 价格昂贵，鲜少采用。本研究在路线一的基础上，结合文献 [3,7,11,13] 对 **1** 的合成工艺进行了优化，具体如图 5 所示。

以 **2** 为起始原料，以氯苯为溶剂，在活性炭固载三氯化铁 [14] 的催化下，于低温下与 **3** 进行傅克酰基化反应，得中间产物 **5**。**5** 不经分离，在活性炭固载三氯化铝的催化下，经脱甲基反应得 **6**，**6** 经碱水萃取、去杂，得 2- 乙基 -3- 对羟基苯甲酰基 - 苯并呋喃钠盐（**16**）的水溶液。**16** 的水溶液在磷钨酸的催化下，经双氧水氧化和氢溴酸溴化后，得目标产物 **1**。总收率 66.0%，较文献报道的 49.7% [2]、55% [3]（均以 **2** 计）明显提高；纯度 99.91%，也显



14 **15**

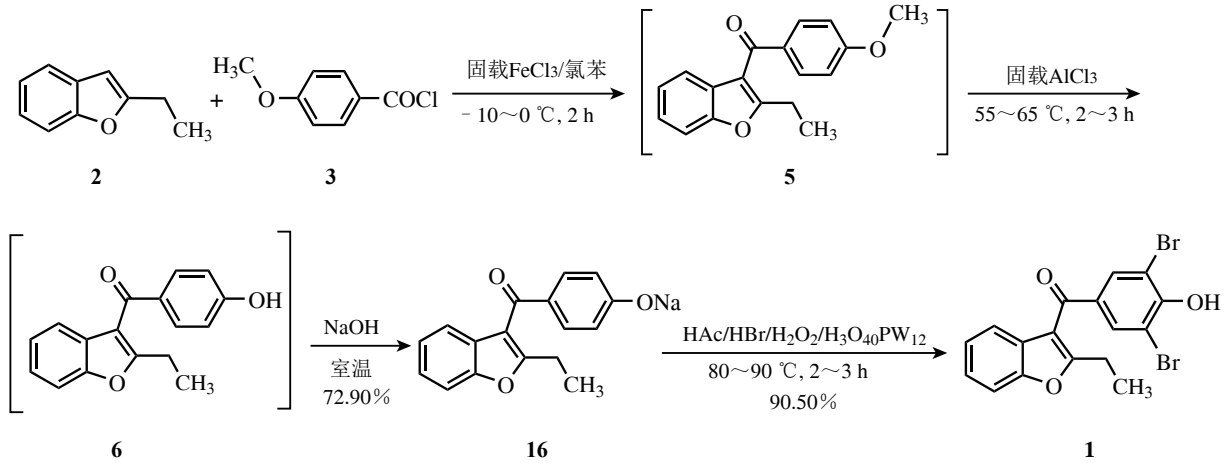
图 4 二聚体杂质 14 和异构体杂质 15 的化学结构

Fig.4 Chemical Structures of Dimer Impurity **14** and Isomer Impurity **15**

著高于文献报道（99.6% [11]）。

改进后的工艺，有以下 4 点优势。①成功革除了涉及氯化亚砜的氯化工艺，避免低沸点溶剂（如二氯甲烷、氯仿）的使用，安全、环保；②制备 **16** 时，摒弃了价格昂贵的 **8**，改用经济、易得的原料 **3**，降低成本；③制备 **16** 时，实现傅克酰基化、脱甲基化、成酚盐 3 步反应的“一锅法”操作，中间产物 **5** 和 **6** 无需重结晶、过滤、溶剂洗涤、烘干等步骤，直接以钠盐 **16** 的水溶液形式进入下步反应，反应步骤简化，反应时间缩短，且提高了 **16** 的收率和纯度；④制备 **1** 时，采用磷钨酸催化剂的绿色催化氧化溴化工艺 [13,15]，反应机制如图 6 所示。二溴化反应的选择性高，原子利用率高，**1** 的 HPLC 纯度达到 99.91%，总杂小于 0.1%。

优化后的工艺避免了昂贵、易分解原料的使用，使成本明显降低，目前已通过百升级玻璃釜放大验证，以期为 **1** 的工业化生产提供一定的参考。



2　　**3**　　**5**　　**6**　　**16**　　**1**

图 5　1 的优化合成工艺

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

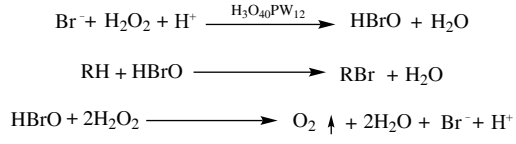


图 6　磷钨酸催化氧化溴化反应的机制

Fig.6　Mechanism of Phosphotungstic Acid-catalyzed Oxidative Bromination

实验部分

2- 乙基 -3- 对羟基苯甲酰基 - 苯并呋喃钠盐（16）

控温于 －10 ～ 0 ℃，将氯苯（36 L）、**3**（12.5 kg，73.27 mol，泰兴市中染化工有限公司）、活性炭固载三氯化铁（0.5 kg，1.08 mol，自制）加至 200 L 玻璃反应釜中，搅拌均匀后，滴加 **2**（10 kg，68.40 mol，上海邦成化工有限公司），滴毕，搅拌 2 h，TLC 监测反应［展开剂：乙酸乙酯和正己烷（体积比 1 ∶ 6）］。控温于 －5 ～ 5 ℃，滴入活性炭固载三氯化铝和氯苯（质量比 1 ∶ 3）的混合料液（100 kg），滴毕，升温至 55 ～ 65 ℃反应 2 ～ 3 h，反应完成后用冰水（100 L）淬灭，过滤，静置分层。有机相用 4.5%氢氧化钠水溶液（60 kg）调至 pH 7.5 ～ 8.5，用水萃取得 **16** 的水溶液（80.50 kg，72.90%）。纯度 99.32%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenomenex Kinetex F5 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液（用磷酸调至 pH 3.0），B 为乙腈，梯度洗脱（0—20 min，A 65%—68%；20—30 min，A 68%—55%；30—50 min，A 55%—45%）；柱温 30 ℃；检测波长 221 nm；进样体积 10 μL。**16** 保留时间为 29.2 min］。ESI-MS（*m*/*z*）：266.08［M+H］$^+$。

苯溴马隆（1）

控温于 80 ～ 90 ℃，向含 **16** 的水溶液的玻璃反应釜中加乙酸（46 L）、磷钨酸（1.04 kg，0.36 mol，湖北兴恒业科技有限公司），滴加 48% 氢溴酸（16.90 kg，100.27 mol）和 35%过氧化氢（11.10 kg，114.26 mol），滴毕，于 80 ～ 90 ℃反应 2 ～ 3 h，TLC 监测反应（展开剂条件同化合物 **16**）。于 85 ～ 90 ℃加入异丙醇（123 L）、活性炭（1.40 kg）和硫代硫酸钠（0.96 kg，6.07 mol），溶液脱色、过滤，滤液降至 10 ～ 20 ℃结晶，过滤，滤饼用纯化水（50 L×2）洗涤，至 pH 值为 6 ～ 7，于 70 ℃减压干燥后得白色粉末 **1**（19.16 kg，90.50%）。mp 152.0 ～ 153.5 ℃（文献[3]：147 ～ 148 ℃）。纯度 99.91%［HPLC 归一化法：色谱柱 岛津 Shim-pack Scepter C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 甲醇、乙腈、水和冰乙酸（体积比为 990 ∶ 25 ∶ 300 ∶ 5）的混合溶液；柱温 35 ℃；检测波长 231 nm；进样体积 20 μL。**1** 保留时间为 25.78 min］；ESI-MS（*m*/*z*）：424.91［M+H］$^+$。

（下转第 817 页）

中国药学杂志 , 2023, **58**(4): 356-364.
[13] 孟伟娟 , 邱迎昕 , 俞培富 , 等. 我国药包材相关法规及卤化丁基药用胶塞与药物相容性分析方法研究进展 [J]. 药物分析杂志 , 2021, **41**(11): 1860-1867.
[14] 吴 慧 , 仪忠勋 , 田 霖 , 等. 卤化丁基橡胶塞助剂润滑剂在羧酸类药物中迁移量的测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, **55**(10): 1419-1425.
[15] 陈晓莉 , 付 蒙 , 王经纬 , 等. 电感耦合等离子体发射光谱法测定药用卤化丁基橡胶塞表面硅油量 [J]. 医药导报 , 2024, **43**(5): 696-699.
[16] 郝贵周 , 陈晓杰 , 孙建合 , 等. UPLC-MS 法测定注射用盐酸表柔比星丁基橡胶塞中 3 个酰胺化合物的迁移量 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(7): 1034-1037.
[17] 李 樾 , 孙会敏. 药用卤化丁基胶塞中硫化剂及抗氧剂的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2021, **52**(10): 1377-1381.
[18] 朱廷丽 , 吴 莹 , 高大林 , 等. 药用丁基胶塞中硫磺及 4,4′-二辛基二苯胺的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2018, **49**(4): 517-521.
[19] 林黄静 , 朱涵超 , 张毅兰. 药用卤化丁基橡胶塞表面残留二甲基硅油量的红外光谱法测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2017, **48**(11): 1650-1653.

（上接第 750 页）

参考文献：

[1] 李付刚，张敏恒. 含溴医药的制备方法与生产现状（一）[J]. 精细与专用化学品 , 2006, **14**(6): 1-6.
[2] 张大永，华维一. 苯溴马隆的合成及工艺改进 [J]. 精细化工 , 2002, **19**(6): 329-331.
[3] 李家明，查大俊，何广卫. 苯溴马隆的合成 [J]. 中国医药工业杂志 , 2000, **31**(7): 289-290.
[4] BUU-HOÏ N P, BISAGNI E, ROYER R, *et al*. Oxygen heterocycles. Part Ⅴ Ⅱ. Spasmolytic ketone in the benzofuran series, and related compounds [J]. *J Chem Soc*, 1957, 625-628.
[5] WEMPE M F, JUTABHA P, QUADE B, *et al*. Developing potent human uric acid transporter 1 (hURAT1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(8): 2701-2713.
[6] HUANG W B, XU J, *et al*. Lewis acid-catalyzed synthesis of benzofurans and 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurans from acrolein dimer and 1,3-dicarbonyl compounds [J]. *J Org Chem*, 2019, **84**(5): 2941-2950.
[7] 黄丽荣 , 胡铁军 , 李 想 , 等. 一种苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 102659727A [P]. 2012-09-12.
[8] 赵 旭 , 杨甫余. 一种制备苯溴马隆的方法 : 中国 , 111533718A [P]. 2020-08-14.
[9] 朱炳跃 , 杨 君 , 刘雨人 , 等. 一种高纯度苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 103333143A [P]. 2013-10-02.
[10] 卢 杰 , 靳 磊 , 高 洋 , 等. 一种高纯度苯溴马隆的工业化合成方法 : 中国 , 117186043A [P]. 2023-08-16.
[11] 殷晓伟 , 王 姝 , 汤金春. 一种苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 112457275B [P]. 2022-03-01.
[12] 何广卫 , 吴 强 , 张 磊 , 等. 一种高纯度苯溴马隆的制备方法 : 中国 , 103242272A [P]. 2013-08-14.
[13] 李天宇. 磷钨酸催化下含氮杂环衍生物的绿色合成 [D]. 保定 : 河北大学硕士学位论文 , 2013.
[14] 陶贤平. 活性炭固载氯化铁催化合成柠檬酸三乙酯 [J]. 精细化工中间体 , 2005, **35**(6): 47-48.
[15] 丁俊红 , 龚树文 , 刘丽君 , 等. 二氧化硅负载磷钨酸铵催化苯酚氧化溴代反应 [J]. 应用化学 , 2012, **29**(2): 135-139.