氘可来昔替尼中间体的合成新方法

刘长春，周鑫鑫，薛　纯
（江苏食品药品职业技术学院制药工程学院，江苏淮安 223003）

摘要：文章报道了酪氨酸激酶 2（TYK2）抑制剂氘可来昔替尼关键中间体，2- 甲氧基 -3-（1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基）苯胺（**1**）的合成新路线，仅 3 步反应。2- 氟 -3- 硝基苯甲腈（**2**）在氢氧化钾和四丁基溴化铵存在下，与甲醇和盐酸羟胺经“一锅法”进行醚化 / 加成反应，得 *N*'- 羟基 -2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲脒（**3**）。**3** 与对甲苯磺酰氯（TsCl）发生酯化反应，生成中间体 *N*'-（对甲苯磺酰氧基）苯甲脒（**4**），无需进一步分离、纯化，直接与甲胺盐酸盐和原甲酸三乙酯缩合、环化，得 3-（2- 甲氧基 -3- 硝基苯基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑（**5**）。**5** 在氢氧化钠存在下，经二氧化硫脲还原得目标产物 **1**。总收率 76%（以 **2** 计），纯度 99.3%。该路线步骤少、收率高、选择性良好、操作安全，能避免使用有毒试剂肼（或其衍生物）构建 1,2,4- 三唑环。

关键词：2- 甲氧基 -3-（1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基）苯胺；氘可来昔替尼；酪氨酸激酶 2 抑制剂；中间体；合成
中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)08-1011-06
引用：刘长春，周鑫鑫，薛　纯. 氘可来昔替尼中间体的合成新方法[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(8): 1011-1016.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.006

A Novel Synthetic Method of the Intermediate of Deucravacitinib

LIU Changchun, ZHOU Xinxin, XUE Chun
(*School of Pharmaceutical Engineering, Jiangsu Food and Pharmaceutical Science College, Huaian223003*)

ABSTRACT: Herein, a new three-step synthetic route for the key intermediate of the tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor deucravacitinib, 2-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl) aniline (**1**) was described. *N*'-Hydroxy-2-methoxy-3-nitrobenzimidamide (**3**) was prepared via one-pot etherification/addition reaction of 2-fluoro-3-nitrobenzonitrile (**2**) with methanol and hydroxylamine hydrochloride in the presence of potassium hydroxide and tetrabutylammonium bromide. The esterification of compound **3** with tosyl chloride gave *N*'-(tosyloxy) benzimidamide (**4**), without further separation and purification, which was directly subjected to the condensation cyclization with methanamine hydrochloride and triethoxymethane to afford 3-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-1-methyl-1*H*-1,2,4-triazole (**5**). Compound **5** was reduced by thiourea dioxide in the presence of sodium hydroxide to obtain the target product **1** with overall yield of 76% (based on **2**) and purity of 99.3%. This new synthetic route has fewer reaction steps, higher overall yield, good selectivity, safe operation, which avoids the use of toxic hydrazine (or its derivatives) to construct 1,2,4-triazoles.

Key Words: 2-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl) aniline; deucravacitinib; tyrosine kinase 2 inhibitor; intermediate; synthesis

氘可来昔替尼（deucravacitinib，图 1），化学名为 6-（环丙烷甲酰胺基）-4-[2- 甲氧基 -3-（1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基）苯胺基]-*N*-（三氘甲基）哒嗪 -3- 甲酰胺，是一种酪氨酸激酶 2（tyrosine kinase 2，TYK2）抑制剂[1—2]。氘可来昔替尼由美国百时美施贵宝公司研发，于 2022 年 9 月经 FDA 批准上市。临床上主要用于治疗中度至重度斑块状银屑病[3—4]，也有望用于治疗银屑病关节炎和系统性红斑狼疮等疾病[5—6]。

2- 甲氧基 -3-（1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基）苯胺（**1**）是合成氘可来昔替尼的关键中间体。已报道

收稿日期：2024-12-27
基金项目：淮安市自然科学研究计划项目（HAB201916）
作者简介：刘长春，教授，从事药物合成的研究。

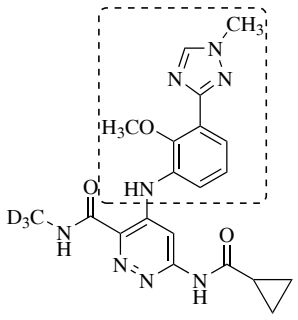


图 1　氘可来昔替尼的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of Deucravacitinib

的合成路线[7—14]主要有 7 种，根据构建 1,2,4- 三唑环的方法可分为 3 类。①通过水合肼和取代苯甲酸酯构建 1,2,4- 三唑环，即百时美施贵宝公司的原研工艺路线（图 2）；②通过 *N*- 甲基甲酰肼和取代苯甲腈构建 1,2,4- 三唑环（图 3）；③通过 1- 叔丁氧羰基（Boc）-1- 甲基肼和取代苯甲酸及其酯构建 1,2,4- 三唑环（图 4）。

路线一：以 3- 硝基水杨酸甲酯（**6**）为起始原料，与碘甲烷经醚化反应，得 2- 甲氧基 3- 硝基苯甲酸甲酯（**7**）。**7** 与氨水酰胺化后得 2- 甲氧基 3- 硝基苯甲酰胺（**8**）。**8** 与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲缩醛（*N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal，DMF-DMA）缩合、水合肼环化，得 3-（2- 甲氧基 -3- 硝基苯基）-1*H*-1,2,4- 三唑（**9**）。**9** 与碘甲烷经烷基化反应，得 3-（2- 甲氧基 -3- 硝基苯基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑（**5**）。**5** 经 Pd/C 催化氢化，得目标产物 **1**。总收率 35%（以 **6** 计）[7]。

路线二：是美国百时美施贵宝公司的商业化规模工艺路线。以 5- 氯 -2- 甲氧基苯甲腈（**10**）为起始原料，与 *N*- 甲基甲酰肼经加成、环化后，得 3-（5- 氯 -2- 甲氧基苯基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑（**11**）。**11** 经硝酸 / 硫酸硝化，得 3-（5- 氯 -2- 甲氧基 -3- 硝基苯基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑（**12**）。**12** 经 Pd/C 催化氢化，得目标产物 **1**。总收率 72%（以 **10** 计），纯度 100.0%[8]。

路线三：以 2- 羟基苯甲腈（**13**）为起始原料，经硝酸 / 乙酸硝化后，又经碘甲烷醚化，后经 Pd/C 催化氢化，得 3- 氨基 -2- 甲氧基苯甲腈（**16**）。**16** 与 *N*- 甲基甲酰肼经加成、环化反应，得目标产物 **1**。总收率 24%（以 **13** 计），纯度 99.0%[9]。

路线四：以 3- 溴 -2- 甲氧基苯甲腈（**17**）为起始原料，与 *N*- 甲基甲酰肼经加成、环化反应，得到 3-（3- 溴 -2- 甲氧基苯基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑（**18**）。**18** 经高温胺化后得目标产物 **1**。总收率 87%（以 **17** 计）[10]。

路线五：以 3- 硝基水杨酸（**19**）为起始原料，经硫酸二甲酯醚化以及亚硫酰氯氯化后，得 2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲酰氯（**21**）。**21** 与 1-Boc-1- 甲基肼发生酰胺化反应，得 2-（2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲酰基）-1- 甲基肼 -1- 甲酸叔丁酯（**22**）。**22** 与甲脒缩合环化后，经 Pd/C 催化氢化，得目标产物 **1**。总收率 47%（以 **19** 计），纯度 98.6%[11]。

路线六：以 2- 氟 -3- 硝基苯甲酸（**23**）为起始原

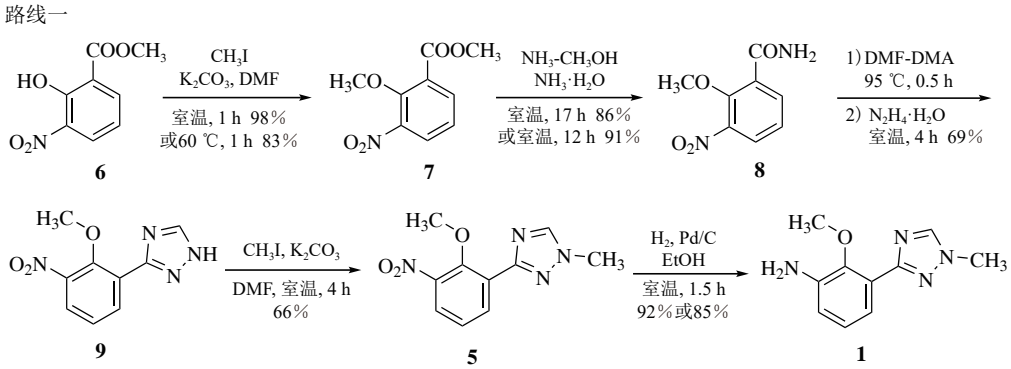


图 2　1 的原研工艺合成路线

Fig.2　The Original Synthetic Route of **1**

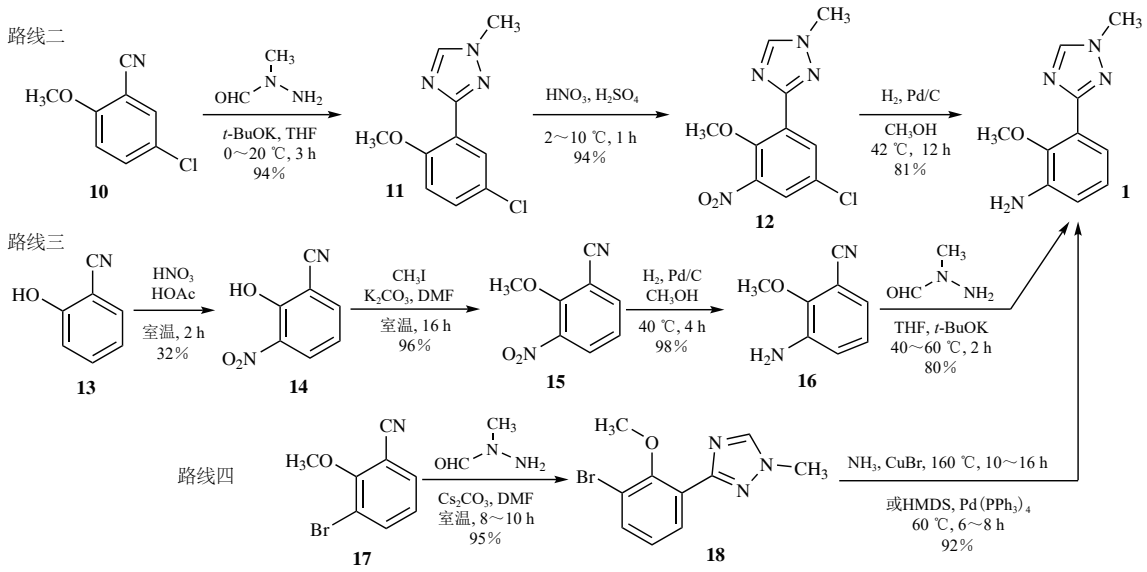


图 3 经 *N*- 甲基甲酰肼和取代苯甲腈合成 1 的 3 条路线

Fig.3 Three Synthetic Routes of **1** via *N*-Methylformohydrazide and Substituted Benzonitriles

料，与甲醇钠经亲核取代（S_NAr）得化合物 **20**，**20** 与草酰氯经氯化、与 1-Boc-1- 甲基肼经酰胺化后得 **22**。**22** 脱 Boc 保护基，与硫氰酸钾加成、环化，得 5-(2- 甲氧基 -3- 硝基苯基)-2- 甲基 -2,4- 二氢 -3*H*-1,2,4- 三唑 -3- 硫酮（**26**）。**26** 经硝酸脱硫后，经 Pd/C 催化氢化得目标产物 **1**。总收率 58%（以 **23** 计），纯度 99.6%[12]。

路线七：以 **6** 为起始原料，经碘甲烷醚化、氨水酰胺化、Lawesson 试剂硫代，得 2- 甲氧基 -3- 硝基硫代苯甲酰胺（**27**）。**27** 与碘甲烷经烷基化反应，得 2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲亚胺硫酸甲酯（**28**）。**28** 经 1-Boc-1- 甲基肼取代，得 2-[亚胺基 (2- 甲氧基 -3- 硝基苯基) 甲基]-1- 甲基肼 -1- 甲酸叔丁酯（**29**）。**29** 与甲酸缩合环化后，经 Pd/C 催化氢化得目标产物 **1**。总收率 49%（以 **6** 计）[13—14]。

综上所述，路线一的原料成本高、反应步骤长、收率低，三唑环的 *N*- 甲基化区域选择性差，涉及使用的水合肼试剂有毒，危险性高。路线二至四的反应步骤少，但 *N*- 甲基甲酰肼价格昂贵，硝化反应污染严重、对设备腐蚀大，胺化反应温度高、压力高、时间长。路线五至七的反应步骤多，涉及使用有毒的碘甲烷、硫酸二甲酯和亚硫酰氯试剂，环境污染大。除路线四外，其他文献路线均使用 Pd/C 催化氢化还原硝基化合物，生产成本高，操作不安全。

文献[15—16]报道，苯胺与原甲酸三乙酯、*N*'-（对甲苯磺酰氧基）苯甲脒在酸催化下，可发生多组分反应，一步构建 1,2,4- 三唑环。该反应条件温和、收率良好、区域选择性好，无需过渡金属催化剂，避免使用有毒试剂，为合成 1,3- 二取代 -1,2,4- 三唑化合物提供了一条高效路线。

因此，本研究设计、开发了一条 **1** 的合成新路线，具体如图 5 所示。

以 2- 氟 -3- 硝基苯甲腈（**2**）为起始原料，经醚化 / 加成、酯化 / 缩合环化和还原 3 步反应，得目标产物 **1**，总收率 76%（以 **2** 计），HPLC 纯度 99.3%。与文献[5,7,9—11]相比，该路线的原料低毒且经济易得，反应条件温和，步骤较少，收率高，选择性好，避免使用有毒的肼及其衍生物和价格昂贵的钯催化剂，操作安全，适合工业化生产。

第 1 步醚化 / 加成反应。在氢氧化钾和相转移催化剂四丁基溴化铵存在下，**2** 与甲醇和盐酸羟胺回流反应，得 *N*'- 羟基 -2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲脒（**3**），收率良好。其中，氢氧化钾与甲醇反应生成的甲醇钾，既是醚化反应的亲核试剂，又是加成反应的催化剂，使醚化 / 加成反应一锅完成，原子利用率高，区域选择性好。

第 2 步酯化 / 缩合环化反应。室温，**3** 在三乙

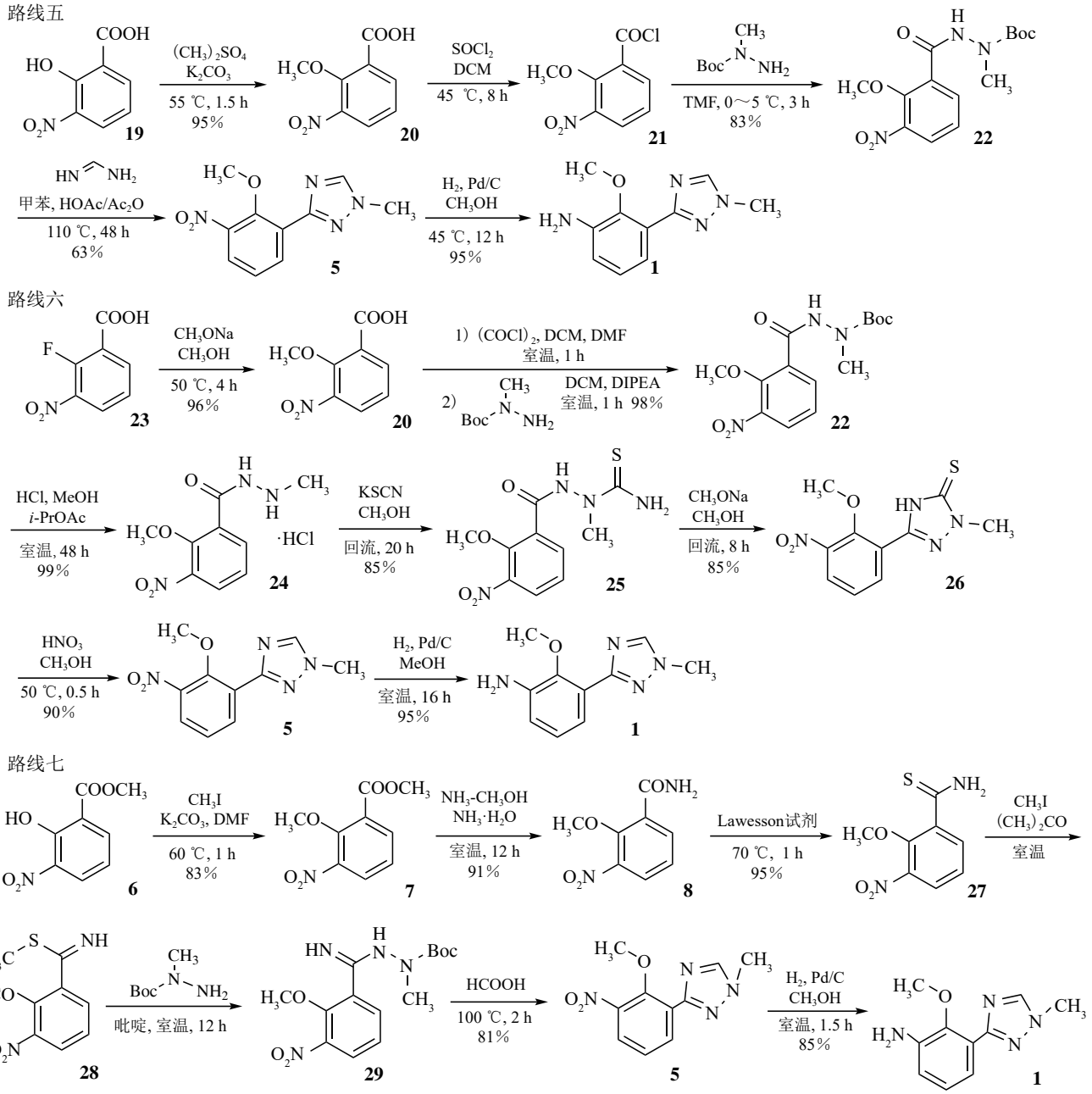


图 4　经 1-Boc-1- 甲基肼和取代苯甲酸及其酯合成 1 的 3 条路线

Fig.4　Three Synthetic Routes of **1** via 1-Boc-1-Methylhydrazine and Substituted Benzoic Acids/Esters

胺存在下与 TsCl 发生反应，生成中间体 *N*'-（对甲苯磺酰氧基）-2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲脒（**4**），无需分离、纯化，直接与甲胺盐酸盐、原甲酸三乙酯在 THF 中反应得 **5**。该步反应收率高、选择性好，避免使用有毒的肼等试剂。可能的反应机制如图 6 所示。

3 与 TsCl 酯化生成 **4**，甲胺盐酸盐和原甲酸三乙酯在酸存在下缩合生成亚胺酸酯中间体（**30**）[16]，**4** 和 **30** 在酸存在下，经亲核取代反应生成中间体 **31**，**31** 环化得化合物 **5**[15]。

第 3 步还原反应。以二氧化硫脲（thiourea dioxide，TDO）为还原剂，在氢氧化钠存在下，**5** 在水 / 甲醇中反应，得目标产物 **1**。该步反应时间较短，过滤即可分离产物，TDO 还原性强、热稳定性好、储存和运输方便、操作安全。

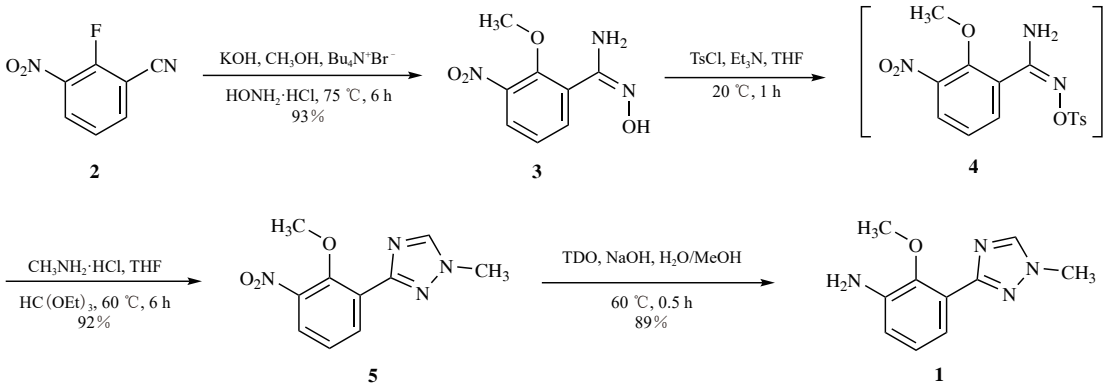


图 5 1 的合成新路线

Fig.5 The Novel Synthetic Route of **1**

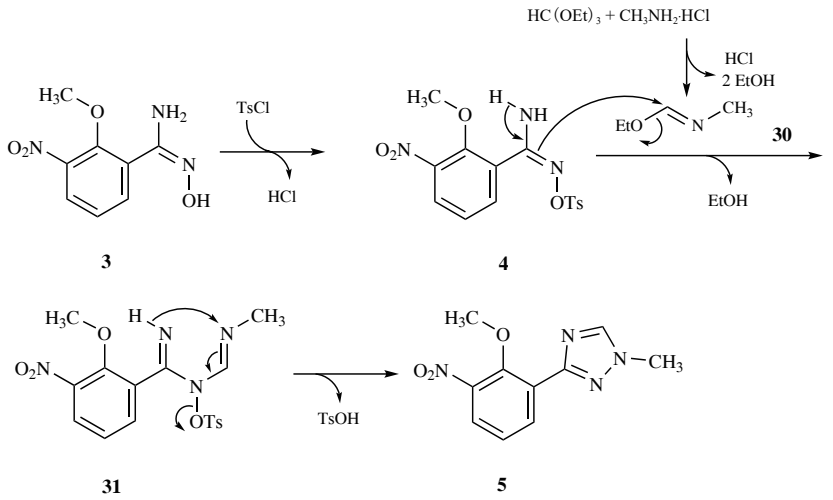


图 6 酯化 / 缩合环化反应的可能机制

Fig.6 Probable Mechanism of Esterification/Condensation Cyclization

实验部分

***N*'- 羟基 -2- 甲氧基 -3- 硝基苯甲脒（3）**

将氢氧化钾（1.46 g，26 mmol）和甲醇（20 mL）加至 100 mL 反应瓶中，溶清，再加入盐酸羟胺（1.81 g，26 mmol）的甲醇（20 mL）溶液，室温搅拌 20 min 后，抽滤，滤液转移至 100 mL 茄形瓶中，加入 **2**（3.32 g，20 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、氢氧化钾（3.37 g，60 mmol）和四丁基溴化铵（0.48 g，1.5 mmol），将油浴控温于 75 ℃，回流反应 6 h。反应液冷却至室温后，用冰乙酸调至 pH 6，减压蒸馏至干后，向剩余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL），于冰水浴中搅拌 30 min，抽滤，滤饼用水淋洗，于 40 ℃减压干燥后得黄色固体 **3**（3.92 g，93%）。mp 92.1 ～ 93.5 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.87（s, 1H）, 8.08（dd, *J*=7.5、1.5 Hz, 1H）, 7.87（dd, *J*=7.5、1.6 Hz, 1H）, 7.23（t, *J*=7.5 Hz, 1H）, 5.94（s, 2H）, 3.96（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 150.98, 150.77, 139.88, 129.63, 126.77, 126.21, 122.02, 62.50。

3-（2- 甲氧基 -3- 硝基苯基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑（5）

将 **3**（3.17 g，15 mmol）、三乙胺（1.56 g，15.45 mmol）和 THF（25 mL）加至 100 mL 茄形瓶中，冷却至 5 ℃，

加 TsCl(2.89 g，15.15 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，1.5 h 内分 5 次加完，升至 20 ℃搅拌 1 h，再加入甲胺盐酸盐 (1.01 g，15 mmol) 和原甲酸三乙酯 (3.78 g，25.5 mmol)，升至 60 ℃搅拌反应 6 h。反应液冷却至室温，1 h 内缓慢加入水 (35 mL)，搅拌 2 h，抽滤，滤饼用 THF 和水 (体积比 1 ∶ 2) 的混合溶液 (5 mL×3) 洗涤，于 40 ℃减压干燥后得黄色固体 **5**(3.24 g，92%)。mp 199.4 ～ 200.8 ℃ (文献 [14]：198 ～ 201 ℃)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.63 (s, 1H), 8.17 ～ 8.13 (m, 2H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 156.60, 150.92, 144.60, 139.07, 133.72, 126.48, 125.43, 121.46, 61.42, 36.39。

2- 甲氧基 -3-(1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基) 苯胺 (1)

将 **5**(1.87 g，8 mmol) 和甲醇 (10 mL) 加至 200 mL 茄形瓶中，搅拌后溶清，加入 1 mol/L 氢氧化钠水溶液 (64 mL) 和 TDO (3.46 g，32 mmol)，升至 60 ℃反应 30 min 后，置冰浴中冷却。反应液抽滤，滤饼用冷水 (5 mL×3) 洗涤，于 40 ℃减压干燥得灰白色固体 **1**(1.45 g，89 %)。mp 82.6 ～ 83.7℃ (文献 [14]：78 ～ 83 ℃)。纯度 99.3% [HPLC 归一化法：色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，3.5 μm)；流动相 水、甲醇和三乙胺 (体积比 10 ∶ 90 ∶ 1)，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流速 0.8 mL/min]。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.60 (s, 1H), 7.43 (dd, *J*=7.5、1.5 Hz, 1H), 7.15 (t, *J*=7.5 Hz,1H), 6.90 (dd, *J*=7.5、1.5 Hz,1H), 5.04 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 156.30, 145.73, 144.60, 135.64, 124.26, 123.24, 121.47, 116.31, 61.23, 36.36。

参考文献：

[1] BLAUVELT A, RICH P, SOFEN H, *et al*. Deucravacitinib, a selective, allosterictyrosine kinase 2 inhibitor, in scalppsoriasis: a subset analysis of two phase3 randomized trials in plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, **90**(4): 775-782.

[2] FDA. Novel drug approvals for 2022 [EB/OL]. [2022-09-09]. https://www. fda. gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022.

[3] 毕思举 , 林快乐 , 刘玲玲 , 等. 2022 年美国 FDA 批准上市的新药简介 [J]. 中国医药工业杂志 , 2023, **54**(1): 1-18.

[4] 李嘉怡 , 王翰丞 , 张　涵 , 等. 药物分子氘代修饰方法研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, **55**(11): 1449-1466.

[5] WANG S, NING W, TANG H, *et al*. Efficacy and safety study of targeted smallmoleculedrugs in the treatment of systemiclupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, **26**(1): 98.

[6] MORAND E, MEROLA J F, TANAKA Y, *et al*. TYK2: an emerging therapeutic target in rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, **20**(4), 232-240.

[7] WROBLESKI S T, MOSLIN R, LIN S, *et al*. Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165 [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(20): 8973-8995.

[8] TREITLER D S, SOUMEILLANT M C, SIMMONS E M, *et al*. Development of a commercial process for deucravacitinib, a deuterated API for TYK2 inhibition [J]. *Org Process Res Dev*, 2022, **26**(4): 1202-1222.

[9] 陈君豪 , 茆勇军 , 刘　威 , 等. 2- 甲氧基 -3-(1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基) 苯胺的制备方法 : 中国 , 118184591A [P]. 2024-06-14.

[10] 郑旭春 , 张一平 , 付晨晨. 一种 2- 甲氧基 -3-(1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基) 苯胺的制备方法 : 中国 , 114989103B [P]. 2024-07-09.

[11] 秦天洪 , 旷玉龙 , 王学超 , 等. 一种氘可来昔替尼中间体的制备方法 : 中国 , 117447353A [P]. 2024-01-26.

[12] 刘　豪 , 黎柏晨 , 王　建 , 等. 一种 2- 甲氧基 -3-(1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基) 苯胺的制备方法 : 中国 , 117247360A [P]. 2023-12-19.

[13] 李丕旭, 王　鹏, 周　鹏. 一种杂环药物中间体的合成方法: 中国 , 117447411A [P]. 2024-01-26.

[14] 陈梦雅 , 吴　诗. 2- 甲氧基 -3-(1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基) 苯胺的合成工艺研究 [J]. 湖北科技学院学报 (医学版), 2020, **34**(4): 293-295.

[15] TAM A, ARMSTRONG I S, LA CRUZ T E. Multicomponent synthesis of 1-aryl 1,2,4-triazoles [J]. *Org Lett*, 2013, **15**(14): 3586-3589.

[16] LA CRUZ T E, TREITLER D S, TAM A, *et al*. Process development and scale-up of a multicomponent synthesis of a 3-methyl-1-aryl-1,2,4-triazole building block [J]. *Org Process Res Dev*, 2020, **24**(2): 279-285.