非布司他的合成工艺

宋长江，王云珑，姚其玉，虞海天，张贵民*
（鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：以 4- 异丁氧基间苯二甲酸二甲酯（SM）为原料，经胺解生成 4- 异丁氧基间苯二甲酰胺（**2**），**2** 脱水生成 4- 异丁氧基间苯二甲腈（**3**），2 步收率 87.9%。中间体 **3** 和硫代乙酰胺加成后，与氯乙酰乙酸乙酯环合生成 2-（3- 氰基 -4- 异丁氧基苯基）-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸乙酯（**5**），**5** 经碱性水解后酸化得到非布司他（**1**），总收率 54.9%（以 SM 计）。该工艺简化了 **1** 的合成路线，减少氰化物等剧毒品的使用，反应条件温和，适合 **1** 的工业化生产。

关键词：非布司他；黄嘌呤氧化酶抑制剂；化学合成
中图分类号：R971^{+}.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)02-0210-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.007

Synthesis Process of Febuxostat

SONG Changjiang, WANG Yunlong, YAO Qiyu, YU Haitian, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: Using dimethyl 4-isobutoxyisophthalate(SM) as raw material to generate ammonolysis reaction for giving 4-isobutoxyisophthalamide(**2**), 4-isobutoxyisophthalonitrile(**3**) was generated by dehydration of **2**, and the yield of this two-step reaction was 87.9%. After the addition of **3** and thioacetamide, it was cyclized with ethyl chloroacetoacetate to produce ethyl 2-(3-cyano-4-isobutoxyphenyl)-4-methylthiazole-5-carboxylate(**5**), which was hydrolyzed in an alkaline solution and acidified to obtain febuxostat(**1**). The total yield was 54.9%(based on SM). The process simplifies the synthesis route of **1**, reduces the use of cyanide and other highly toxic chemicals, and its reaction conditions are mild. It is suitable for industrial production of **1**.

Key Words: febuxostat; xanthine oxidase inhibitor; chemical synthesis

非布司他（febuxostat，**1**），化学名为 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基）苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸，是由日本帝人（Teijin）制药株式会社研发的、用于治疗高尿酸症的非嘌呤选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂。**1** 可明显抑制氧化型和还原型的黄嘌呤氧化酶活性，从而降低患者体内尿酸水平，作用强大且持久，对涉及嘌呤和嘧啶代谢的其他酶的影响较小。目前，**1** 主要用于治疗有轻至中度肾功能不全和使用别嘌呤醇治疗失败或不耐受的患者[1]。

1 的合成方法已有较多文献报道[2—6]，主要围绕异丁氧基的引入、噻唑环的构建以及氰基的生成展开。其中，氰基的引入方式是工艺能否实现低成本、安全工业化生产的重要影响因素。无论是通过醛基和羟胺引入氰基，还是通过剧毒的氰化钾或氰化亚铜引入氰基，都存在环境不友好、难以放大生产等缺点。

本研究设计了一种以 4- 异丁氧基间苯二甲腈（**3**）为关键中间体合成 **1** 的方法。以 4- 异丁氧基间苯二甲酸二甲酯（SM）为原料，胺解生成 4- 异丁氧基间苯二甲酰胺（**2**），**2** 在三氟乙酐（TFAA）作用下脱水生成 **3**，此法未见文献报道，我司已申请国家发明专利[7—8]。用 **3** 在酚醚对位氰基处引入硫代甲酰胺后得到 3- 氰基 -4- 异丁氧基苯并硫代酰胺（**4**）[9]，**4** 经闭环反应制得 2-(3- 氰基 -4- 异丁氧基苯

收稿日期：2022-04-29
作者简介：宋长江(1989—)，男，硕士，从事药物合成及工艺优化。
通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，从事新药的研究与开发。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

基）-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸乙酯（**5**），**5** 再经水解即得目标产物 **1**，总收率为 54.9%（文献[10—11]：40%～50%）。合成路线如图 1 所示。此路线原料价廉易得，未使用剧毒类受限制试剂，提高了工业生产的安全性和适用性；中间体 **4** 和 **5** 在文献[9—10]中用柱色谱纯化，本研究改用重结晶或溶剂打浆纯化，提高了生产效率，减少了环境污染，适合工业化生产。

实验部分

4- 异丁氧基间苯二甲酰胺（2）

将 SM（上海澄绍生物科技有限公司，98%，1 kg，3.68 mol）缓慢加至 20%氨的甲醇溶液（7 L）中，在 45 ℃闷罐搅拌，反应体系逐渐溶清，4 h 后反应结束。将反应体系于 30 ℃减压浓缩，除去过量氨（使用酸式气体洗瓶吸收浓缩尾气）和甲醇，得白色固体 **2**（807.8 g，92.9%），无需纯化，直接进行下步反应。mp 240 ～ 241 ℃（熔点未见有文献报道）；MS（*m*/*z*）：237.1［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.24（d, *J*=1.5 Hz, 1H, Ph-H）, 7.90（dd, *J*=7.5、1.5 Hz, 1H, Ph-H）, 7.39（s, 2H, NH_2）, 7.10（s, 2H, NH_2）, 6.93（d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H）, 3.91（dd, *J*=11.1、7.0 Hz, 1H, CH_2）, 3.84（dd, *J*=11.0、7.0 Hz, 1H, CH_2）, 2.00（dq, *J*=13.7、6.8 Hz, 1H, CH）, 1.03（d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH_3×2）。

4- 异丁氧基间苯二甲腈（3）

在冰浴下依次将 **2**（800 g，3.39 mol）和三乙胺（771 g，7.62 mol）加至二氯甲烷（16 L）中，在 0 ℃搅拌下向反应体系滴加 TFAA（1 424 g，6.78 mol），15 min 内滴毕。反应体系逐渐升温至 45 ℃，保温反应 6 h，将反应液倒入清水（5 L）中，有固体析出。减压抽滤，滤饼加至乙醇（6.5 L）中，于 75 ℃搅拌 1 h 后缓慢冷却至室温，析出固体，过滤，滤饼于 28 ℃减压干燥，得白色产物 **3**（641.4 g，94.6%）。mp 129 ～ 130 ℃（文献[9]：128 ～ 132 ℃）；MS（*m*/*z*）：201.1［M+H］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.98（d, *J*=1.5 Hz, 1H, Ph-H）, 7.75（dd, *J*=7.5、1.6 Hz, 1H, Ph-H）, 7.07（d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H）, 3.91（d, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2）, 1.98（dp, *J*=13.7、6.9 Hz, 1H, CH）, 1.03（d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH_3×2）。

3- 氰基 -4- 异丁氧基苯并硫代酰胺（4）

于室温向 6 mol/L 氯化氢的异丙醇溶液（10 L）中加入 **3**（630 g，3.15 mol）和硫代乙酰胺（592 g，7.88 mol），加热到 60 ℃反应 24 h，加入纯水（3 L）淬灭反应，加入 20%碳酸氢钠（1.4 L）调至 pH 6.3，用乙酸乙酯萃取（7 L×3），合并有机相，经无水硫酸钠（105 g）干燥后过滤，滤液于 35 ℃减压浓缩至干，剩余深黄色固体加入到环己烷（2.1 L）中，升温至 50 ℃搅拌 1 h，冷却至室温，析出固体，过滤，滤饼于 28 ℃减压干燥，得深黄色固体 **4**（606.9 g，82.3%）。mp123 ～ 124 ℃（文献[9]：123 ～ 124 ℃）；MS（*m*/*z*）：257.2［M+Na］$^+$；^{1}H NMR（400 MHz,

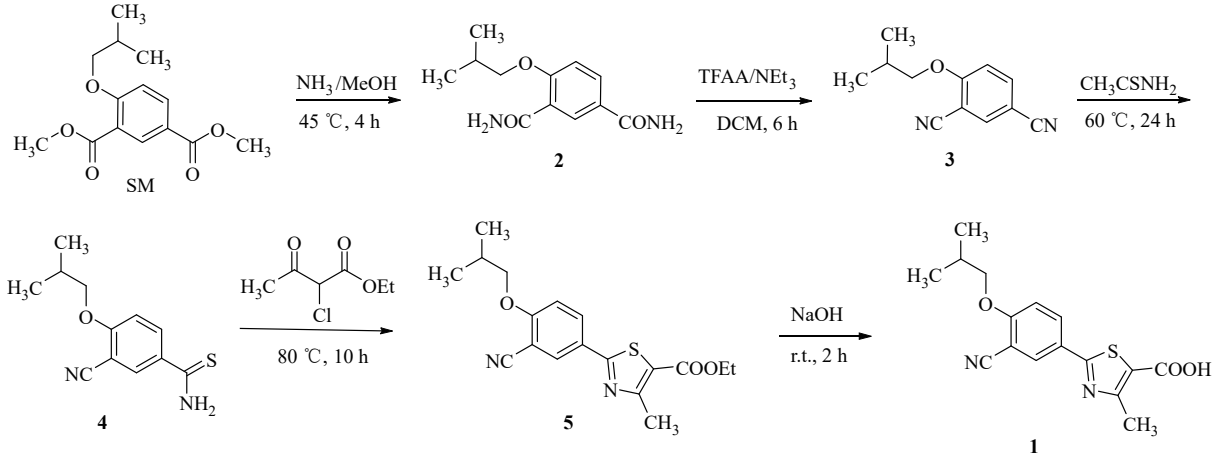


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

$CDCl_3$) δ: 7.92 (d, *J*=6.7 Hz, 1H, Ph-H), 7.81 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, Ph-H), 7.60 ～ 7.69 (m, 2H, NH_2), 6.94 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H), 3.91 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.99 (dp, *J*=13.7、6.8 Hz, 1H, CH), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH_3×2)。

2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸乙酯 (5)

于室温条件下将 **4** (600 g，2.56 mol) 和氯代乙酰乙酸乙酯 (420 g，2.55 mol) 加至乙酸乙酯 (1.8 L) 和 DMF (225 mL) 的混合溶剂中，加热至 80 ℃反应 10 h，冷却至室温，析出固体。过滤，滤饼加到乙酸乙酯中 (1.68 L)，升温至 70 ℃溶清后搅拌 1 h，冷却至室温析出淡黄色固体，过滤，滤饼于 35 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **5**。收集前 2 次滤液，于 40 ℃减压浓缩至无馏分流出，加入乙酸乙酯 (560 mL)，升温至 70 ℃继续搅拌 1 h，冷却至室温，析出淡黄色固体 **5**。合并后共得 **5** 775.5 g，收率 87.9%。mp 176 ～ 177 ℃ (文献[10]：175 ～ 177 ℃)；MS (*m*/*z*): 345.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.99 ～ 8.06 (m, 2H, Ph-H×2), 7.04 ～ 7.11 (m, 1H, Ph-H), 4.27 (q, *J*=7.9 Hz, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 3.93 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.05 (dp, *J*=13.7、6.8 Hz, 1H, CH), 1.35 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH_3×2)。

非布司他 (1)

将 **5** (760 g，2.20 mol) 和氢氧化钠 (353 g，8.83 mol) 加至四氢呋喃 (3.8 L) 和水 (190 mL) 的混合溶剂中，室温搅拌 2 h，冷却至室温，加入 1 mol/L 盐酸 (12.3 L) 调至 pH 1.5，用乙酸乙酯 (2 L×3) 萃取，有机相合并，用无水硫酸钠 (190 g) 干燥后过滤，再用活性炭 (23.8 g) 脱色 30 min，硅藻土过滤除炭，于 35 ℃减压浓缩至干，剩余类白色固体加到丙酮 (2.85 L) 中回流 30 min，冷却至室温，加入纯水 (4.5 L)，过滤，滤饼于 28 ℃减压干燥，得白色固体 **1** (602.3 g，86.3%)。纯度 99.1% [HPLC 归一化法：色谱柱 Welch UltimateXB-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 5 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 (用磷酸调至 pH 2.5) 和乙腈 (40 ∶ 60) 的混合溶液，等度洗脱；柱温 25 ℃；检测波长 218 nm；流速 1 mL/min；进样量 20 μL]。mp 206 ～ 208 ℃ (文献[11]：205 ～ 208 ℃)；MS (*m*/*z*): 317.1 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.98 ～ 8.06 (m, 2H, Ph-H), 7.08 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, Ph-H), 3.93 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.05 (dp, *J*=13.7、6.8 Hz, 1H, CH), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH_3×2)；^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.2, 163.1, 162.2, 159.3, 132.7, 131.2, 125.4, 129.9, 115.1, 113.5, 100.8, 75.2, 27.4, 19.2, 17.0。

参考文献：

[1] 朱　君, 邱炽昌, 叶雅龙. 非布司他治疗慢性肾脏病患者高尿酸血症的临床观察[J]. 中国处方药, 2020, **18**(1): 97-99.

[2] KONDO S, FUKUSHIMA H, HASEGAWA M, *et al*. 2-Arylthiazole derivatives and pharmaceutical composition thereof: US, 005614520 [P]. 1997-03-25.

[3] VELLANKI S R, SAHU A, NUCHU R, *et al*. Process for the preparation of 2-arylthiazole derivatives: US, 20130303780 [P]. 2013-09-14.

[4] CHEN H, SUN S J, XI H Y, *et al*. Catalytic oxidative conversion of aldehydes into nitriles using $NH_3{\cdot}H_2O/FeCl_2/NaI/Na_2S_2O_8$: a practical approach to febuxostat [J]. *Tetrahedron Lett*, 2019, **60**(21): 1434-1436.

[5] 种连娥, 廖慧敏, 王海燕, 等. 非布索坦的合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志, 2014, **24**(4): 303-306.

[6] 孙运强, 王玉玲, 周辛波, 等. 非布索坦合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2009, **40**(12): 954-956.

[7] 张贵民, 李文芳, 宋长江, 等. 一种非布司他中间体化合物: 中国, 113620829A [P]. 2021-11-09.

[8] 宋长江, 李文芳. 一种非布司他中间体的制备方法: 中国, 113620832A [P]. 2021-11-09.

[9] HASEGAWA M. A facile one-pot synthesis of 4-alkoxy-1,3-benzenedicarbonitrele [J]. *Heterocycles*, 1998, **47**(2): 857-864.

[10] 周宇涵, 曲景平, 陈　晗. 一种非布司他及其中间体的合成方法: 中国, 109503512A [P]. 2018-12-28.

[11] TAMURA T, MORIYAMA K, TOGO H. Facile one-pot transformation of arenes into aromatic nitriles under metal-cyanide-free conditions [J]. *Eur J Org Chem*, 2015, **2015**(9): 2023-2029.