利鲁唑的合成新工艺

鲍广龙，张乃华，张　超，焉兆凯，张贵民*
（国家手性制药工程技术研究中心，山东新时代药业有限公司，山东临沂 273400）

摘要：报道了利鲁唑（**1**）的合成新工艺。以 2- 氨基 -5-（三氟甲氧基）苯硫醇（**2**）为起始物料，与硫脲（**3**）在盐酸作用下反应制得 1-[2- 巯基 -4-（三氟甲氧基）苯基]硫脲（**4**），**4** 经 $CuSO_4·5H_2O$/ 三乙胺催化发生分子内环化得目标产物 **1**，纯度 99.9%，总收率 79.3%（以 **2** 计）。该路线未见文献报道，改进后的工艺稳定、操作简便。

关键词：利鲁唑；肌萎缩性脊髓侧索硬化；合成工艺
中图分类号：R971；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)06-0881-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.007

A Novel Synthetic Process for Riluzole

BAO Guanglong, ZHANG Naihua, ZHANG Chao, YAN Zhaokai, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: A novel synthetic process of riluzole(**1**) was reported in this paper. 1-[2-Mercapto-4-(trifluoromethoxy)phenyl]thiourea(**4**) was prepared through the condensation of 2-amino-5-(trifluoromethoxy) benzenethiol(**2**) and thiourea(**3**) in the presence of hydrochloric acid. Then, **4** was transformed into the target compound through intramolecular cyclization catalyzed by $CuSO_4·5H_2O$/TEA system with an overall yield of 79.3%(based on **2**) and a purity of 99.9%. This synthetic method with stable process and simple operation has not yet been reported in previous literature.

Key Words: riluzole; amyotrophic lateral sclerosis; synthetic process

利鲁唑（riluzole，**1**），化学名为 2- 氨基 -6- 三氟甲氧基苯并噻唑，是由法国赛诺菲公司研发的用于治疗肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS，又称渐冻人症）的药物，**1** 对延长 ALS 患者生存期、缓解症状及改善生活质量效果显著。该药物于 1996 年获美国 FDA 和欧盟 EMEA 批准上市，1999 年在中国上市。此外，**1** 具有广泛的药理学作用，包括谷氨酸调节、神经保护作用、抗抑郁、抗焦虑、抗癫痫、镇痛等[1—2]。

目前已报道的 **1** 的合成方法大致分为以下 2 种。①一步合成法：以 4- 三氟甲氧基苯胺[3—8]为起始原料，与硫氰酸铵[3—7]或硫氰酸钾[5]为原料，氧化剂体系可选用 Br_2/AcOH[3,7]、$PhCH_2NMe_3Br_3$[4,6]、$NaBrO_3$/AcOH[5]、MnO_2/AcOH[5]、2,3- 二氯 -5,6- 二氰对苯醌（DDQ）/AcOH[5]，偏高碘酸钠 /AcOH[5] 或 $K_2S_2O_8$/AcOH[5] 等，“一锅法”合成 **1**。由于该方法所生成的中间体 1-[4-（三氟甲氧基）苯基]硫脲未经分离和纯化，导致反应液杂质较多。另外，所用氧化性试剂存在诸多问题：液溴挥发性大、毒性强、对操作者危害较大、对环境污染严重；其他固体氧化剂虽然挥发性和毒性减小，但相关试剂价格较昂贵，产物需经柱色谱纯化，增加了工艺成本和操作难度，且总收率波动较大（46%～85%），不利于工业化生产。②两步合成法：以 4- 三氟甲氧基苯胺为起始原料，与硫氰酸铵在盐酸作用下得 1-[4-（三氟甲氧基）苯基]硫脲后，经浓硫酸 /

收稿日期：2022-12-15
作者简介：鲍广龙(1990—)，男，工程师，从事仿制药物的研究。
通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，从事药物研发及工程化的研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

$NaBr/MnO_2$ 体系作用得 **1**[8]。该方法由于相关中间体得到了分离和纯化，操作步骤虽然增加，但总收率达 85%以上。

本研究参考相关文献[7—9]，采用“两步合成法”制得 **1**（图 1）：以 2- 氨基 -5-（三氟甲氧基）苯硫醇（**2**）为起始物料，与硫脲（**3**）在盐酸环境下反应制得 1-[2- 巯基 -4-（三氟甲氧基）苯基]硫脲（**4**），**4** 经 $CuSO_4·5H_2O$/ 三乙胺催化发生分子内环化制得目标产物 **1**。该路线未见文献报道，并已申请专利（CN202011023099.9[10]）。合成 **4** 时，参考文献[11]，将 **2** 和 **3** 在盐酸作用下于 90 ～ 95 ℃（文献[12]：160 ℃）反应，条件更温和。合成 **1** 时，参考文献[13]，以价廉的 $CuSO_4·5H_2O$ 为催化剂，高收率（92.6%）地获得了目标产物。通过该工艺合成得到的白色晶体 **1** 纯度 99.9%，单杂 <0.05%，总收率 79.3%（以 **2** 计），改进后的工艺稳定、操作简便。

实验部分

1-[2- 巯基 -4-（三氟甲氧基）苯基]硫脲（4）

室温下将 **2**（参考文献[14]方法制备，20.92 g，0.10 mol）、**3**（16.74 g，0.22 mol）加至纯化水（200 mL）中，搅拌均匀后加入浓盐酸（210 mL），控温于 90 ～ 95 ℃反应 1 h，TLC[展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 15 ∶ 1）的混合溶液]跟踪反应。反应结束后将反应液降至室温，过滤，所得白色固体用 2 mol/L 氢氧化钠溶液（200 mL）溶解，于 65 ～ 70 ℃下搅拌 1 h，趁热抽滤，滤液降至室温后，用二氯甲烷（50 mL×2）洗涤，加入 2 mol/L 盐酸调至 pH 5 ～ 6。过滤，滤饼减压干燥得白色固体 **4**（22.96 g，85.6%），mp 126.2 ～ 128.7 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.26（s, 1H）, 9.42（s, 2H）, 7.17（d, *J*=1.72 Hz, 1H）, 6.78（d, *J*=8.68 Hz, 1H）, 6.74（dd, *J*=8.70、1.76 Hz, 1H）, 4.07（s, 1H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 183.12, 151.27, 138.83, 127.51, 123.74, 122.93, 121.88, 121.34。ESI-HRMS（*m/z*）: 269.002 8 [M+H]$^+$。

利鲁唑（1）

室温下将 **4**（22.96 g，85.58 mmol）、$CuSO_4·5H_2O$（10.68 g，42.79 mmol）、三乙胺（8.66 g，85.58 mmol）加至二甲基亚砜（250 mL）中，控温于 25 ～ 30 ℃反应 1 h，TLC[展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1）的混合溶液]跟踪反应。反应结束后趁热过滤，滤液降温至 0 ～ 5 ℃，搅拌析晶 1 h 后过滤，滤饼用 50%乙醇重结晶，得白色晶体 **1**（18.56 g，92.6%），mp 117.8 ～ 118.6 ℃（文献[8]：116 ～ 118 ℃）。纯度 99.9%[HPLC 归一化法：色谱柱 Symmetry-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈和水（9 ∶ 1）的混合溶液，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 221 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间 7.2 min]。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.78（d, *J*=1.68 Hz, 1H）, 7.65（s, 2H）, 7.38（d, *J*=8.70 Hz, 1H）, 7.19（dd, *J*=8.64、1.74 Hz, 1H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 167.17, 151.43, 141.54, 131.38, 119.72, 118.38, 117.40, 113.85。ESI-HRMS（*m/z*）: 235.014 7[M+H]$^+$。

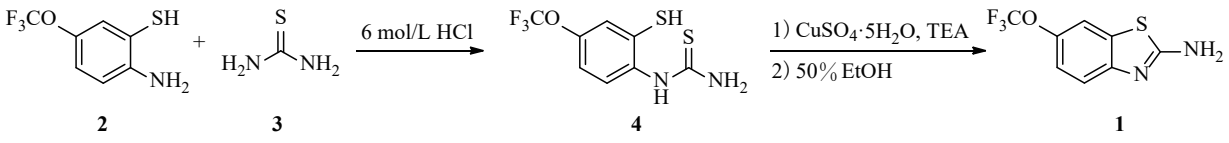


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

参考文献：

[1] VERMA S K, ARORA I, JAVED K, *et al*. Enhancement in the neuroprotective power of riluzole against cerebral ischemia by using brain targeted drug delivery vehicle [J]. *ACS Appl Mater Inters*, 2016, **8**(30): 19716-19723.

[2] 李海亮, 李游嘉, 杜潇洒, 等. 利鲁唑药理学作用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2015, **50**(14): 1165-1168.

[3] PADI P R, GANTA M R, BOLLIKONDA S, *et al*. Process

for preparing riluzole: US, 20080108827Al［P］. 2008-05-08.

［4］ ANZINI M, CHELINI A, MANCINI A, *et al*. Synthesis and biological evaluation of amidine, guanidine, and thiourea derivatives of 2-amino-(6-trifluoromethoxy)benzothiazole as neuroprotective agents potentially useful in brain diseases［J］. *J Med Chem*, 2010, **53**(2): 734-744.

［5］ GATTI P A, ZACCHE M, GERLI F. Process for the preparation of riluzole: EP, 2284161A1［P］. 2011-02-16.

［6］ MANCINI A, CHELINI A, DI CAPUA A, *et al*. Synthesis and biological evaluation of a new class of benzothiazines as neuroprotective agents［J］. *Eur J Med Chem*, 2017, **126**: 614-630.

［7］ ANZINI M, GIORDANI A, MAKOVEC F, *et al*. Amidine, thiourea and guanidine derivatives of 2-aminobenzothiazoles and aminobenzothiazines for their use as pharmacological agents for the treatment of neurodegenerative pathologies: WO, 2009040331A2［P］. 2009-04-02.

［8］ 毛远湖, 王丽丽, 齐双双, 等. 利鲁唑合成工艺优化[J]. 广东化工, 2020, **47**(5): 18-19.

［9］ TAKAGI K. A novel synthesis of 2-benzothiazolamine and its derivatives by a nickel(0)-catalyzed reaction of 1,2-aminoiodoarenes with thioureas［J］. *Chem Lett*, 1986,**15**(2): 265-266.

［10］ 鲍广龙, 张乃华, 刘　忠. 一种利鲁唑中间体化合物及其制备方法: 中国, 114249677A［P］. 2022-03-29.

［11］ DULCIN. Arylureas Ⅱ. Urea method: *p*-ethoxyphenylurea［J］. *Org Synth*, 1951, **31**: 11.

［12］ SRIKANTH L, NAIK U, JADHAV R, *et al*. Synthesis and evaluation of new phenylamino-thiadiazolo-oxadiazolo-1,3-benzoxazoles for their antifungal and anti-inflammatory activity［J］. *Der Pharma Chemica*, 2010, **2**(4): 231-243.

［13］ BODDAPATI S N M, KURMARAYUNI C M, MUTCHU B R, *et al*. Copper-catalyzed synthesis of 2-aminophenyl benzothiazoles: a novel approach［J］. *Org Biomol Chem*, 2018, **16**(37): 8267-8272.

［14］ CALABRÒ M L, CAPUTO R, ETTARI R, *et al*. Synthesis and biological evaluation of new 2-amino-6-(trifluoromethoxy)benzoxazole derivatives, analogues of riluzole［J］. *Med Chem Res*, 2013, **22**(12): 6089-6095.