非诺贝特有关物质的合成

李树亮，闫显光，杨汉跃，仲启亮
（江苏德源药业股份有限公司，江苏连云港 222047）

摘要： 为控制非诺贝特的质量，制备了非诺贝特 7 种有关物质：4- 氯 -4'- 羟基二苯甲酮（有关物质 A）、2-[4-(4- 氯苯甲酰基）苯氧基]-2- 甲基丙酸（有关物质 B）、2-[4-(4- 氯苯甲酰基）苯氧基]-2- 甲基丙酸甲酯（有关物质 C）、2-[4-(4- 氯苯甲酰基）苯氧基]-2- 甲基丙酸乙酯（有关物质 D）、2-[[2-(4-(4- 氯苯甲酰基）苯氧基)-2- 甲基丙酰基] 氧基]-2- 甲基丙酸（有关物质 E）、2-[4-(4- 羟基苯甲酰基）苯氧基]-2- 甲基丙酸（有关物质 F）、2, 2'-[[羰基双 (4,1- 亚苯基)] 双（氧基)] 双 (2- 甲基丙酸)（有关物质 G），并用 MS 和 NMR 对其进行了结构确证。

关键词： 非诺贝特；降血脂药；有关物质；合成；质量控制
中图分类号： TQ460.6；R972+.6　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1001-8255(2024)06-0795-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.008

Synthesis of the Related Substances of Fenofibrate

LI Shuliang, YAN Xianguang, YANG Hanyue, ZHONG Qiliang
(*Jiangsu Deyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047*)

ABSTRACT: In order to control the quality of fenofibrate, seven related substances of fenofibrate were prepared, namely 4-chloro-4'-hydroxybenzophenone (related substance A), 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropionic acid (related substance B), methyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropanoate (related substance C), ethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropanoate (related substance D), 2-[[2-(4-(4-chlorobenzoyl)-phenoxy)-2-methylpropanoyl]oxy]-2-methylpropanoic acid (related substance E), 2-[4-(4-hydroxybenzoyl) phenoxy]-2-methylpropanoic acid (related substance F), 2,2'-[[carbonylbis (4,1-phenylene)]bis (oxy)]bis (2-methylpropanoic acid) (related substance G). Their structures were confirmed by MS and NMR.

Key Words: fenofibrate; hypolipidemic drug; related substance; synthesis; quality control

非诺贝特（fenofibrate，**1**），化学名为 2- 甲基 -2-[4-(4- 氯苯甲酰基）苯氧基] 丙酸异丙酯，最早由法国富尼埃集团（Groupe Fournier SA）开发。该公司于 2005 年被 Solvay SA 收购，2009 年又由美国雅培公司收购。**1** 于 1975 年首次应用于临床，1998 年经 FDA 批准上市，现已在全球 80 多个国家和地区上市。**1** 在临床上主要用于治疗成人饮食控制疗法效果不理想的高胆固醇血症（Ⅱa 型）、内源性高甘油三酯血症单纯型（Ⅳ型）和混合型（Ⅱb 和Ⅲ型）[1—2]。

目前，**1** 的合成工艺已有较多报道 [2—12]。**1** 的原料药及制剂质量标准虽被 USP-NF 2021 年版、EP 10.0 版及 ChP 2020 年版收录，但其有关物质的合成报道较少。

本课题组参考文献 [9] 合成了 **1**，路线如图 1 所示。

以对氯苯甲酰氯（**2**）为起始原料，与苯甲醚（**3**）发生 F-C 酰基化反应，后经酸化水解后生成 4-氯 -4'- 羟基二苯甲酮（**4**，即有关物质 A）；**4** 与三氯甲烷和丙酮发生二氯卡宾加成反应生成 2-[4-(4- 氯苯甲酰基）苯氧基]-2- 甲基丙酸（**5**，即有关物质 B）；**5** 再与异丙醇（isopropyl alcohol，IPA）发生酯

收稿日期： 2023-11-09
作者简介： 李树亮（1987—），男，中级工程师，从事原料药工艺开发及晶型的研究。
E-mail：lishuliang818@163.com

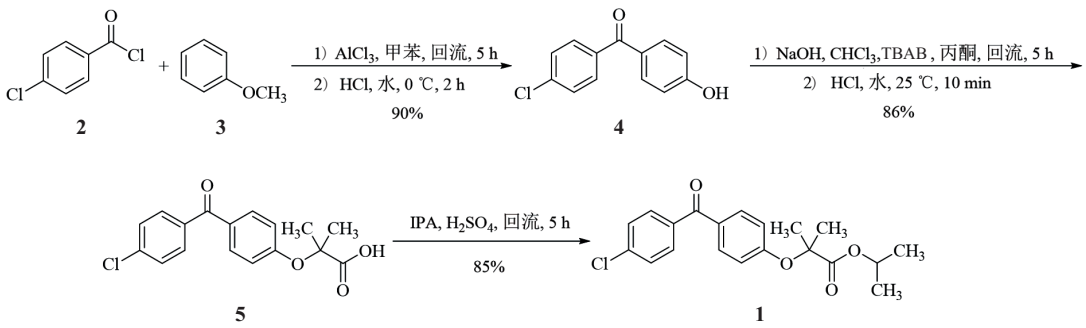


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

化反应，即得 **1**。**1** 的总收率 66%（以 **2** 计），纯度 99.90%。

在上述合成 **1** 的工艺研究中，主要发现了以下 7 种有关物质。

① **4** 为制备 **1** 的关键中间体，且主体结构与 **1** 较为相似。在由 **4** 转化为 **1** 的过程中，未完全转化的 **4** 可能残留到 **1** 中，即有关物质 A。

② **5** 也为制备 **1** 的关键中间体，且主体结构与 **1** 更为相似。在由 **5** 转化为 **1** 的过程中，未完全转化的 **5** 可能残留到 **1** 中，即有关物质 B；同时，有关物质 B 还是 **1** 的降解杂质。

③在由 **5** 制备 **1** 时，**5** 也会与 IPA 引入的甲醇和乙醇发生酯化反应，生成 2-[4-(4- 氯苯甲酰基)- 苯氧基]-2- 甲基丙酸甲酯和 2-[4-(4- 氯苯甲酰基)- 苯氧基]-2- 甲基丙酸乙酯，即有关物质 C 和有关物质 D。

④在由 **4** 制备 **5** 时，**4** 在该反应体系中会发生二氯卡宾深度加成反应，生成 2-[[2-(4-(4- 氯苯甲酰基) 苯氧基)-2- 甲基丙酰基] 氧基]-2- 甲基丙酸，即有关物质 E。

⑤在由 **4** 制备 **5** 时，**4** 在强碱性条件下会发生副反应生成 4, 4'− 二羟基二苯甲酮 (**6**)。**6** 在该反应体系中也会发生二氯卡宾加成反应，生成 2-[4-(4- 羟基苯甲酰基) 苯氧基]-2- 甲基丙酸和 2,2'-[[羰基双 (4,1- 亚苯基)] 双 (氧基)] 双 (2- 甲基丙酸)，即有关物质 F 和有关物质 G。

本研究设计合成了上述 7 种有关物质（图 2），并均进行了结构确证，以期对 **1** 的质量控制及工艺改进提供帮助。其中，有关物质 A、B 被 USP-NF 2021 年版、EP　10.0 版及 ChP 2020 年版收录，有关物质 C、D 被 USP-NF 2021 年版收录，有关物质 E ～ G 未被收录至各国药典中。尚未见有文献报道有关物质 C ～ G 的合成方法；有关物质 A、B 的合成方法已有文献 [9] 报道，本研究对其进行了改进，简化了工艺操作、提升了收率、缩短了反应时间。

制备有关物质 A 时，在无水氯化铝催化下，将 **2** 和 **3** 进行 F-C 酰基化反应，再经酸化、水解制得，收率 90%（以 **2** 计），纯度 99.50%。文献 [9] 收率 90%。

制备有关物质 B 时，尝试文献 [9] 报道的方法，但反应不彻底，用氢氧化钠代替碳酸钠，并加入少量相转移催化剂四正丁基溴化铵，解决了反应不彻底的问题，并将反应时间由约 8 h 缩短至 5 h，收率 86%（以 **4** 计），纯度 99.35%。文献 [9] 未包含重结晶操作，收率 85%。

将 **5** 与甲醇或乙醇在硫酸作用下发生酯化反应，再重结晶得有关物质 C 或 D，收率分别为 86% 和 73%（以 **5** 计）。

制备有关物质 E 时，将 **4** 与丙酮、三氯甲烷、氢氧化钠进行二氯卡宾深度加成反应，再经酸化、柱色谱分离获得，收率 20%（以 **4** 计），纯度 98.12%。

制备有关物质 F 时，将 **6** 与丙酮、三氯甲烷、氢氧化钠进行二氯卡宾加成反应，经酸化、制备色

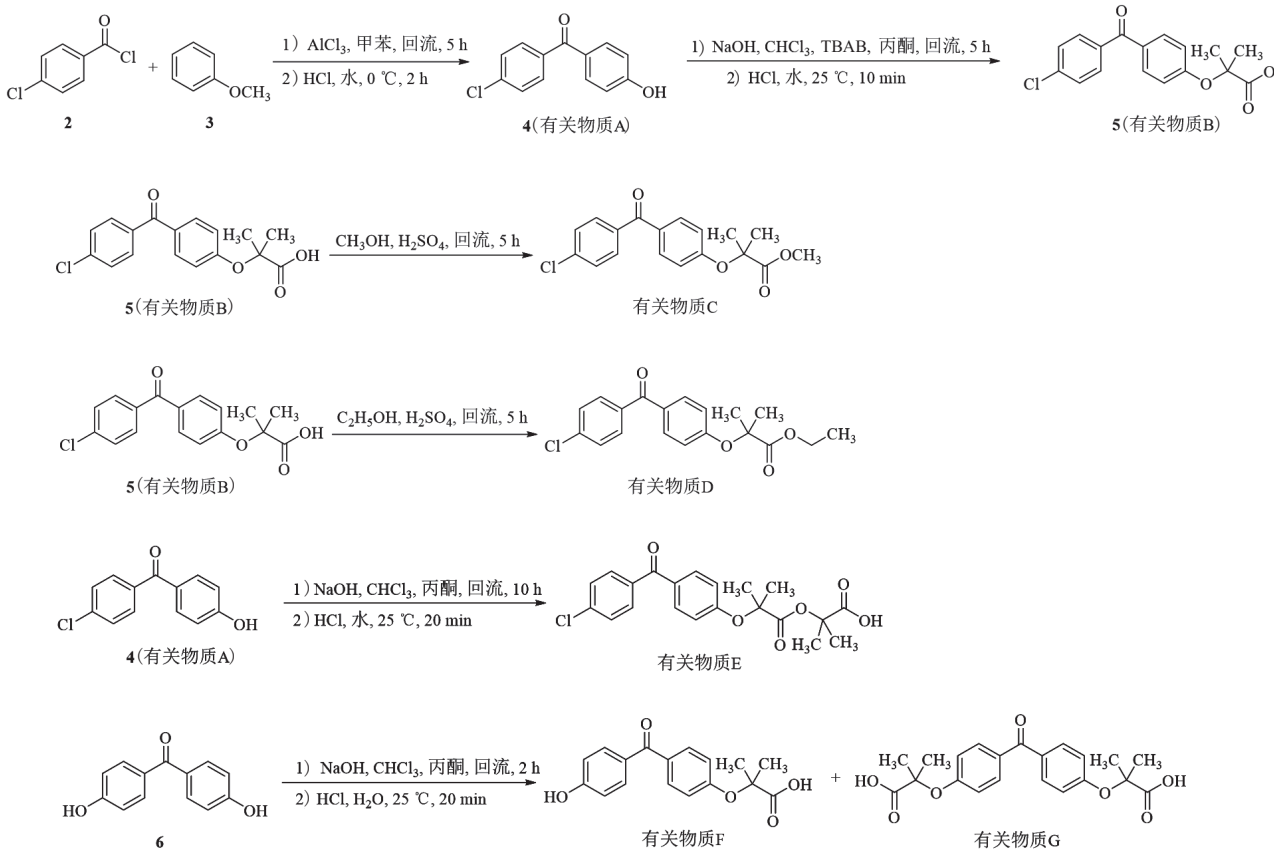


图 2　有关物质 A ～ G 的合成

Fig.2　Synthetic Routes of the Related Substances A－G

谱分离获得，收率 2%（以 **6** 计），纯度 99.94%；同时得有关物质 G，收率 2%（以 **6** 计），纯度 97.07%。

本研究中，有关物质 A ～ G 的制备方法操作简单，纯度均高于 97%，可作为 **1** 质量研究的对照品，对 **1** 的质量控制和工艺改进具有指导意义。

实验部分

4- 氯 -4'- 羟基二苯甲酮（有关物质 A）

将无水氯化铝 (51.00 g，382.0 mmol)、无水 DCM (350 mL) 和 **3** (43.30 g，400.0 mmol) 加至 2 000 mL 反应瓶中，控温于 25 ℃，滴加 **2** (60.00 g，343.0 mmol)；升至 40 ℃回流反应 5 h。反应液降至 25 ℃，加入冰水 (500 mL) 和 37% 浓盐酸 (50 mL)，充分搅拌反应 2 h；然后静置分层，有机相用水 (300 mL) 洗涤后减压蒸除溶剂，剩余物中加入甲醇 (200 mL)，升至 50 ℃溶清，后控温于 5 ℃，搅拌析晶 2 h，过滤；滤饼于 50 ℃减压干燥，得白色固体 (72.00 g，90%)，即有关物质 A，纯度 99. 50 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Merck Purospher STAR RP-18 endcapped 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为水（用磷酸调至 pH 2.5)，B 为乙腈，梯度洗脱（0—10 min，A 40%；10—15 min，A 40%—25%；15—35 min，A 25%；35—40 min，A 25%—40%；40—50 min：A 40 %）；柱温 35 ℃；检测波长 286 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。相对保留时间为 0.30］。mp 178.5 ～ 179.1 ℃（文献[10]：178 ℃）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.47 (s, 1H), 7.69 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 2H)；^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 193.1, 162.1, 136.7, 136.6, 132.4, 130.9, 128.4, 127.6, 115.3；ESI-MS (m/z): 231.02［M－H］$^-$。

2-[4-(4-氯苯甲酰基）苯氧基]-2-甲基丙酸（有关物质 B）

将丙酮（200 mL）、**4**（采用上述方法自制，纯度 >99%，27.00 g，116.0 mmol）、四正丁基溴化铵和氢氧化钠（20.00 g，500.0 mmol）加至 1 000 mL 反应瓶中，升至 56 ℃回流，缓慢滴加三氯甲烷（18.00 g，150.8 mmol），滴毕反应 5 h。反应液减压蒸除溶剂，剩余物中加入水（200 mL），搅拌溶清后，用 37% 浓盐酸调至 pH 1 ～ 2，搅拌 10 min，过滤；滤饼用水（100 mL×3）洗涤后于 50 ℃减压干燥，得黄色固体（33.50 g）。用甲苯（150 mL）重结晶，得淡黄色固体（31.81g，86%），即有关物质 B，纯度 99.35%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；相对保留时间为 0.41）。mp 185.3 ～ 186.0 ℃（文献[9]：182 ℃）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.26（s, 1H），7.73（d, *J*=8.8 Hz, 2H），7.72（d, *J*=8.4 Hz, 2H），7.60（d, *J*=8.4 Hz, 2H），6.94（d, *J*=8.8 Hz, 2H），1.61（s, 6H）；^{13}C NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 193.2, 174.3, 159.5, 137.0, 136.3, 131.7, 131.1, 129.4, 128.5, 117.1, 78.9, 25.0；ESI-MS（*m*/*z*）: 319.07[M+H]$^+$。

2-[4-(4-氯苯甲酰基）苯氧基]-2-甲基丙酸甲酯（有关物质 C）

将甲醇（50 mL）、**5**（上述方法自制，纯度 >99%，5.00 g，15.7 mmol）和 98%浓硫酸（3.00 g，30.0 mmol）加至 100 mL 反应瓶中，升至 68 ℃，回流反应 5 h。反应液降至 5 ℃，搅拌析晶 2 h；过滤，滤饼依次用 5%碳酸氢钠水溶液（50 mL）和水（50 mL）洗涤，于 40 ℃减压干燥，得类白色固体（4.74 g），用甲醇（50 mL）重结晶，得白色固体（4.50g，86%），即有关物质 C，纯度 99.93%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；相对保留时间为 0.75）。mp 86.1 ～ 86.9 ℃。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$-d_6）δ: 7.73（d, *J*=8.8 Hz, 2H），7.70（d, *J*=8.5 Hz, 2H），7.44（d, *J*=8.5 Hz, 2H），6.85（d, *J*=8.8 Hz, 2H），3.77（s, 3H），1.67（s, 6H）；^{13}C NMR（500 MHz, $CDCl_3$-d_6）δ: 194.1, 174.1, 159.6, 138.3, 136.4, 132.0, 131.1, 130.5, 128.5, 117.4, 79.4, 52.6, 25.4；ESI-MS（*m*/*z*）: 333.09[M+H]$^+$。

2-[4-(4-氯苯甲酰基）苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯（有关物质 D）

将乙醇（50 mL）、**5**（5.00 g，15.7 mmol）和 98% 浓硫酸（3.00 g，30.0 mmol）加至 100 mL 反应瓶中，升至 80 ℃，回流反应 5 h。反应液降至 5 ℃，搅拌析晶 2 h；过滤，滤饼依次用 5%碳酸氢钠水溶液（50 mL）和水（50 mL）洗涤，于 40 ℃减压干燥，得类白色固体（4.39 g），用乙醇（50 mL）重结晶，得白色固体（4.00 g，73%），即有关物质 D，纯度 99.66%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；相对保留时间为 0.86）。mp 73.1 ～ 73.8 ℃；^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$-d_6）δ: 7.73（d, *J*=8.8 Hz, 2H），7.70（d, *J*=8.5 Hz, 2H），7.44（d, *J*=8.5 Hz, 2H），6.87（d, *J*=8.8 Hz, 2H），4.23（q, *J*=7.1 Hz, 2H），1.67（s, 6H），1.23（t, *J*=7.1 Hz, 3H）；^{13}C NMR（500 MHz, $CDCl_3$-d_6）δ: 194.1, 173.5, 159.6, 138.3, 136.4, 131.9, 131.1, 130.4, 128.5, 117.4, 79.4, 61.6, 25.4, 14.0；ESI-MS（*m*/*z*）: 347.10[M+H]$^+$。

2-[[2-(4-(4-氯苯甲酰基）苯氧基）-2-甲基丙酰基]氧基]-2-甲基丙酸（有关物质 E）

将丙酮（140 mL）、**4**（20.00 g，86.0 mmol）和氢氧化钠（20.00 g，500.0 mmol）加至 500 mL 反应瓶中，升至 56 ℃回流，滴加三氯甲烷（72.00 g，603.1 mmol），滴毕反应 10 h。反应液减压蒸除溶剂，加入水（200 mL），搅拌溶清后，用 37%浓盐酸调至 pH 1 ～ 2，搅拌 20 min；过滤，滤饼用水（100 mL×3）洗涤，于 50 ℃减压干燥，得黄色固体（19.91 g）；用甲苯（100 mL）打浆，过滤，滤液减压浓缩至干，经柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和正己烷（体积比 1 ∶ 6）］分离、纯化，得白色固体（5.10 g，20%），即有关物质 E，纯度 98.12%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 A；相对保留时间为 0.64）。mp 126.3 ～ 127.1 ℃；^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 12.99（s, 1H），7.72（d, 2H），7.71（d, 2H），7.61（d, *J*=8.1 Hz, 2H），6.98（d, *J*=8.4 Hz, 2H），1.62（s, 6H），1.49（s, 6H）；^{13}C NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 193.2, 172.9, 171.3, 159.0, 137.0, 136.2, 131.6, 131.1, 129.6, 128.5, 117.6, 79.1, 78.8, 24.9, 23.9；ESI-MS（*m*/*z*）: 405.11[M+H]$^+$。

2-[4-(4-羟基苯甲酰基）苯氧基]-2-甲基丙酸（有关物质 F）

将丙酮（60 mL）、**6**（5.00 g，21.5 mmol，北京伊诺凯科技有限公司）和氢氧化钠（10.80 g，270.0 mmol）

加至250 mL反应瓶中，升至56 ℃回流，滴加三氯甲烷(21.00 g，175.9 mmol)，滴毕，保温反应2 h。反应液减压蒸除溶剂。剩余物中加入水(70 mL)，搅拌溶清后，用37%浓盐酸调至pH 1～2，搅拌20 min；过滤，滤饼用水(50 mL×3)洗涤，于50 ℃减压干燥，得淡黄色固体(5.32 g)。经制备型液相色谱[色谱柱H&E SP ODS-A C_{18}柱(50 mm×250 mm，5 μm)；流动相A为0.1%的甲酸水溶液，B为乙腈，梯度洗脱(0—13 min，A 40%；13—14 min，A 40%—10%；14—30 min，A 10%；30—31 min，A 10%—35%)；柱温30 ℃；检测波长286 nm；流速50 mL/min；进样量1 mL]分离、纯化，并收集8.3～8.9 min组分，浓缩后得白色固体(0.14 g，2%)，即有关物质F，纯度99.94%(HPLC归一化法，条件同有关物质A；相对保留时间为0.15)。mp 185.7～185.9 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 16.00～9.00(br s, 2H), 7.67(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.65(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.93(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.91(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 1.61(s, 6H)；^{13}C NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 193.0, 174.6, 161.6, 158.7, 132.2, 131.3, 130.8, 128.4, 117.0, 115.1, 78.8, 25.1；ESI-MS(*m*/*z*): 301.14[M+H]$^+$。

2,2'-[[羰基双(4,1-亚苯基)]双(氧基)]双(2-甲基丙酸)(有关物质G)

合成方法、后处理方法、制备型液相色谱条件等同有关物质F，收集10.5～11.7 min组分，浓缩后得白色固体(0.15 g，2%)，即有关物质G，纯度97.07%(HPLC归一化法，条件同有关物质A；相对保留时间为0.18)。mp 188.6～188.7 ℃；^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.21(s, 2H), 7.68(d, *J*=8.8 Hz, 4H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 4H), 1.60(s, 12H)；^{13}C NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 193.0, 174.4, 158.9, 131.4, 130.2, 117.0, 78.8, 25.0；ESI-MS(*m*/*z*): 385.13[M－H]$^-$。

参考文献：

[1] YU J X, YANG C X, WANG M L, *et al*. Relative bioavailability of fenofibrate capsules in healthy volunteers [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2008, **43**(15): 1177-1179.

[2] 李 续, 张百坤, 龚 若, 等. 一种非诺贝特的制备方法: 中国, 109651144A [P]. 2019-04-19.

[3] VALERY D. Method for producing fenofibrate: US, 20100185008A1 [P]. 2010-07-22.

[4] 周国斌, 管月清. 一种降血脂药物非诺贝特的制备方法: 中国, 104311422A [P]. 2015-01-28.

[5] 谢 劲, 热汗古丽·如孜, 刘 凯. 一种非诺贝特药物分子的合成方法: 中国, 111072478A [P]. 2020-04-28.

[6] 李卓才, 李苏杨. 一种非诺贝特的纯化方法: 中国, 104478717A [P]. 2015-04-01.

[7] LUCAS B. Novel method of synthesizing fenofibrate: US, 20120065421A1 [P]. 2012-03-15.

[8] 李 敢, 王德堂, 刘 颖, 等. 一种低温均相绿色合成普鲁脂芬的方法: 中国, 107827745A [P]. 2018-03-23.

[9] ANDRE M. Phenylmethylphenoxy propionic acid esters: US, 4072705A [P]. 1978-02-07.

[10] 时光霞. NKC-9催化合成非诺贝特研究 [J]. 广东化工, 2014, **41**(21): 82.

[11] LYU Z X, WANG Z D, XIAO F Y, *et al*. Synthesis and evaluation of fenofibric acid ester derivatives: studies of different formulation with their bioavailability and absorption conditions [J]. *J Braz Chem Soc*, 2020, **31**(2): 280-287.

[12] 姜远宁, 丁现帅. 硫酸氢钠催化绿色合成非诺贝特的方法研究 [J]. 山西化工, 2019, **39**(1): 14-15.