

• 实验研究 •

lesinurad 的合成工艺研究

田 禾^{1,2}, 蔡文卿^{1,2}, 谢亚非¹, 刘钰强¹, 魏 鹏¹, 高志刚¹, 汤立达¹, 徐为人¹, 赵桂龙^{1*}

1. 天津药物研究院有限公司 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 山东大学 化学与化工学院, 山东 济南 250100

摘 要: **目的** 寻找一条合成尿酸转运体 1 (URAT1) 抑制剂 lesinurad 的实用的合成路线。**方法** 利用 1-溴萘和环丙基溴化镁作为起始原料, 经过 10 步反应合成了目标化合物 lesinurad, 并着重研究了由中间体 4-环丙基-1-萘基异硫氰酸酯 (4) 合成中间体 3-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5(4*H*)-硫酮 (7) 的方法。**结果** 合成了目标化合物, 并利用 IR、MS 和 ¹H-NMR 确证了结构, 此路线所得产品收率为 18.2%, 质量分数为 99.17%。同时得到了一条由化合物 4 合成化合物 7 的新路线, 大幅度提高了合成化合物 7 的收率。**结论** 得到了一条合成 lesinurad 的实用路线, 并获得了一种产率更高的合成重要中间体 7 的新方法。

关键词: lesinurad; URAT1 抑制剂; 合成工艺; 高尿酸血症; 痛风

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)01-0001-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.001

Synthesis of lesinurad

TIAN He^{1,2}, CAI Wen-qing^{1,2}, XIE Ya-fei¹, LIU Yu-qiang¹, WEI Peng¹, GAO Zhi-gang¹, TANG Li-da¹, XU Wei-ren¹, ZHAO Gui-long¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300193, China

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China

Abstract: Objective To find a practical synthetic route of uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitor lesinurad. **Methods** 1-Bromonaphthalene and cyclopropylmagnesium bromide were used as starting materials. The target compound lesinurad was synthesized by 10 steps. The synthetic route of the intermediate 3-amino-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione (7) starting from 4-cyclopropylnaphthalen-1-yl isothiocyanate (4) was studied with expectation of improving yield. **Results** The target compound was synthesized and characterized by IR, MS, and ¹H-NMR. The overall yield of this route was 18.2%, and the purity was 99.17%. A new synthetic route of compound 7 starting from compound 4 was developed with significantly improved yield. **Conclusion** A practical synthetic route of lesinurad is obtained. A new synthetic route of the key intermediate 7 is developed with significantly improved yield.

Key words: lesinurad; URAT1 inhibitor; synthetic technology; hyperuricemia; gout

痛风是由于尿酸单钠盐 (MSU) 在关节等部位沉积而引起的以关节炎症和疼痛为主要特征的疾病, 也是困扰人类的最古老的疾病之一。痛风的发病前提是高尿酸血症, 后者一般是由于尿酸产生过

多和/或尿酸代谢异常引起^[1]。痛风目前已经逐渐发展为继高血压、高血脂和高血糖后的第 4 种代谢性疾病, 其发病率正迅速增加。尿酸转运体 1 (URAT1) 是近年来发现的一个可用于高尿酸血症和痛风治疗

收稿日期: 2014-11-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21302141); 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目 (14JCQNJC12900)

作者简介: 田 禾 (1985—), 男, 陕西汉中, 博士。E-mail: tian_he9562@hotmail.com

*通信作者 赵桂龙 Tel: (022)23006869 E-mail: zhao_guilong@126.com

的新靶点^[2-3]。URAT1 位于肾脏的近曲小管上，负责肾脏中大部分的尿酸重吸收^[2]。lesinurad 是美国 Ardea 生物科学公司研发的 URAT1 抑制剂，目前处于 III 期临床阶段^[4-5]。lesinurad 最早是由抗病毒药物 REDA806 发展而来，为后者的体内代谢产物^[6-7]，REDA806 的结构见图 1。lesinurad 的合成方法已有文献报道^[8-15]，但是工艺描述不清楚，部分反应步骤产率很低。因此，本课题组对 lesinurad 的合成路线进行了研究，明确了一条实用的合成路线，见图 2。在此过程中，重点对由化合物 4 合成关键中间体

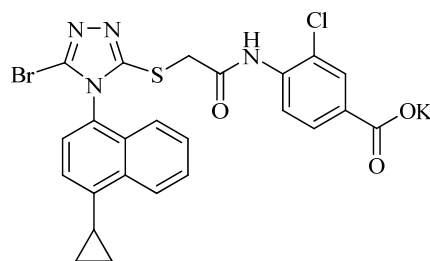


图 1 REDA806 的结构
Fig. 1 Structure of REDA806

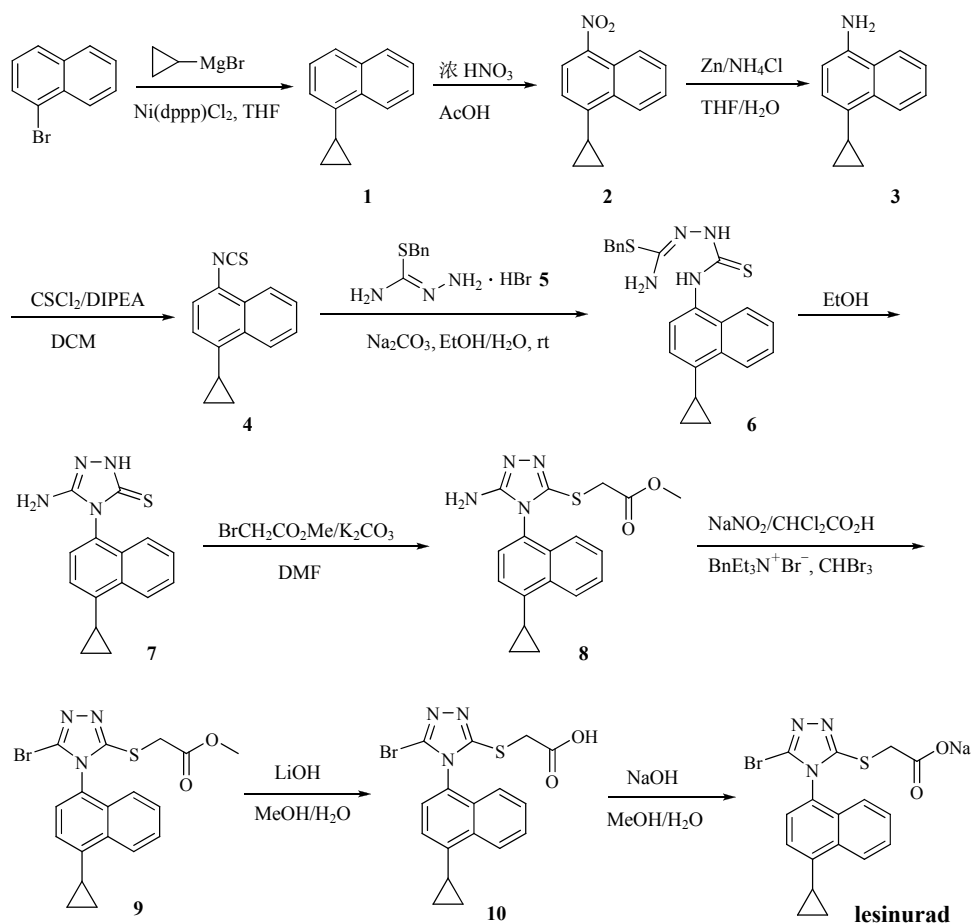


图 2 lesinurad 的合成路线
Fig. 2 Synthetic route of lesinurad

7 的步骤进行了深入研究，获得一种收率更高的合成化合物 7 的方法。

1 仪器与材料

RY-2 显微熔点测定仪(天津天光光学仪器有限公司); Bruker AV 400 MHz 型核磁共振仪、Bruker Vector 22 型傅里叶变换红外光谱仪(瑞士 Bruker 公司); Agilent Q-TOF 6510 型高分辨质谱仪(美国 Agilent 公司)。干燥的 THF 是以二苯甲酮作指示剂

从金属钠中蒸馏获得;干燥的 CH_2Cl_2 是从 CaH_2 中蒸馏获得。

2 方法与结果

2.1 1-环丙基萘(1)的合成

向干燥的 2 L 圆底烧瓶中,加入 1-溴萘(41.41 g, 200 mmol)、[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]氯化镍(16.50 g, 40 mmol)和 100 mL 干燥的 THF,冰水浴冷却下搅拌,用恒压滴液漏斗慢慢往体系中滴加

1.0 mol/L 环丙基溴化镁的 THF 溶液 300 mL。滴加完毕后,反应化合物在氮气保护下室温搅拌 5 h,然后升温至回流,反应 24 h。反应完成后,反应混合物冷却至室温,然后小心倾倒入 2 L 搅拌的冰水中,搅拌,用浓盐酸调 pH 值至 2, CH_2Cl_2 (500 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相,用 500 mL 5%氯化钠溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥。旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物经硅胶柱色谱分离,正己烷洗脱纯化得到化合物 1 的纯品,无色液体 26.92 g,收率 80%。ESI-MS m/z : 359.08 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.36 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.50~7.58 (2H, m, Ar-H), 7.39 (1H, t, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.23 (1H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 2.34~2.40 (1H, m, 环丙基-CH), 1.00~1.05 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.68~0.71 (2H, m, 环丙基- CH_2)。上述数据与文献报道^[16]基本一致。

2.2 1-环丙基-4-硝基萘(2)的合成

向 1 L 的圆底烧瓶中加入化合物 1 (25.23 g, 150 mmol) 和 250 mL 冰醋酸,冰水浴冷却下搅拌,慢慢滴加 50 mL 浓硝酸。滴加完毕后,反应混合物在室温下继续搅拌 5 h。反应完成后,反应混合物倾倒入 1 L 搅拌的冰水中,继续搅拌 5 min, CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相,用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤至水相 pH 值大于 7,再用 500 mL 5%的氯化钠溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物经硅胶柱色谱分离,醋酸乙酯-正己烷(1:30)洗脱纯化得到化合物 2 的纯品,黄色液体 26.87 g,收率 84%。ESI-MS m/z : 214.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.59~8.61 (1H, m, Ar-H), 8.38~8.41 (1H, m, Ar-H), 8.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.75~7.83 (2H, m, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 2.53~2.58 (1H, m, 环丙基-CH), 1.14~1.18 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.83~0.87 (2H, m, 环丙基- CH_2)。

2.3 1-氨基-4-环丙基萘(3)的合成

向 1 L 的圆底烧瓶中加入化合物 2 (25.59 g, 120 mmol)、锌粉 (78.46 g, 1.2 mol)、 NH_4Cl (64.19 g, 1.2 mol)、300 mL THF 和 90 mL 水,在回流下搅拌,反应 10 h。反应完成后,反应混合物冷却到室温,抽滤除去固体,滤液倾倒入 1 L 的冰水中,继续搅

拌 5 min, CH_2Cl_2 (300 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相,用 500 mL 5%氯化钠溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥。旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物经硅胶柱色谱分离,醋酸乙酯-正己烷(1:15)洗脱纯化得到化合物 3 的纯品,红色液体 19.13 g,收率 87%。ESI-MS m/z : 184.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 8.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.46~7.50 (1H, m, Ar-H), 7.37~7.41 (1H, m, Ar-H), 6.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 6.59 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 5.52 (2H, bs, NH_2), 2.10~2.15 (1H, m, 环丙基-CH), 0.89~0.93 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.53~0.57 (2H, m, 环丙基- CH_2)。

2.4 4-环丙基-1-萘基异硫氰酸酯(4)的合成

一只 500 mL 的干燥圆底烧瓶中加入化合物 3 (16.49 g, 90 mmol)、二异丙基乙基胺 (DIPEA, 23.26 g, 180 mmol) 和 150 mL 干燥的 CH_2Cl_2 , 所得混合物在冰水浴冷却下搅拌,慢慢滴加溶解硫光气 (CSCl_2 , 10.35 g, 90 mmol) 的干燥的 CH_2Cl_2 溶液 20 mL。滴加完毕后,反应混合物在室温下继续搅拌 0.5 h。反应完成后,反应混合物小心倾倒入 500 mL 搅拌的冰水中,继续搅拌 1 min, CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相,依次用 200 mL 5%的稀盐酸和 500 mL 5%的氯化钠溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物经硅胶柱色谱分离,石油醚洗脱纯化得到化合物 4 的纯品,无色液体 17.03 g,收率 84%。ESI-MS m/z : 258.04 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.47 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 8.01 (1H, d, $J=1.8$ 、5.8 Hz, Ar-H), 7.69~7.75 (2H, m, Ar-H), 7.55 (1H, dd, $J=2.8$ 、8.0 Hz, Ar-H), 7.23 (1H, dd, $J=1.6$ 、7.6 Hz, Ar-H), 2.40~2.45 (1H, m, 环丙基-CH), 1.05~1.09 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.72~0.75 (2H, m, 环丙基- CH_2)。

2.5 3-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮(7)的合成

一只 500 mL 的圆底烧瓶中加入溴化苄 (11.97 g, 70 mmol) 和 36 mL 乙醇,冰水浴冷却下搅拌,加入硫代氨基脲 (6.38 g, 70 mmol), 反应混合物升温回流 0.5 h, 得到化合物 5 的溶液。冷却至室温,加入 180 mL 水,搅拌,然后依次加入化合物 4 (15.77 g, 70 mmol) 和 Na_2CO_3 (3.71 g, 35 mmol) 的水溶液 18 mL, 所得混合物在室温下搅拌过夜,反应

完成后得到一个浅黄色浆状物。抽滤, 收集固体, 少量水洗涤, 然后室温下真空干燥, 得到一个浅黄色固体, 即为化合物 **6** 的粗品, 在 150 mL 乙醇中回流 0.5 h, 反应完成后, 反应混合物冷却至室温, 得到一黄色浆状物, 倾入 500 mL 搅拌的冰水中, 继续搅拌 1 min, 用 CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用 500 mL 5% 的氯化钠溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯洗脱纯化得到化合物 **7** 的纯品, 浅黄色固体 14.63 g, 收率 74%, mp 260 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{S}$, ESI-HR-MS m/z : 283.102 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 448, 3 291, 3 249, 3 191, 3 116, 1 641, 1 590, 1 514, 1 456。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.85 (1H, bs, NH), 8.51 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.66 (1H, t, $J=7.2$ Hz, Ar-H), 7.57 (1H, t, $J=7.4$ Hz, Ar-H), 7.37 (2H, s, Ar-H), 7.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 5.84 (2H, bs, NH_2), 2.49~2.51 (1H, m, 环丙基-CH), 1.11~1.15 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.81~0.83 (2H, m, 环丙基- CH_2)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 164.92, 152.59, 141.22, 133.75, 129.66, 127.69, 127.53, 126.82, 126.44, 124.73, 122.89, 122.82, 12.86, 7.07, 6.84。

2.6 2-((5-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯 (**8**) 的合成

一只 250 mL 干燥的圆底烧瓶中加入化合物 **7** (14.12 g, 50 mmol)、固体 K_2CO_3 (8.29 g, 60 mmol) 和 150 mL 干燥的 DMF, 所得混合物在室温下搅拌, 再加入溴乙酸甲酯 (8.41 g, 55 mmol), 室温下继续搅拌 2 h。反应混合物倾倒入 500 mL 搅拌的冰水中, 继续搅拌 1 min, 用 CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用 500 mL 5% 的氯化钠溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯洗脱, 得到化合物 **8** 的纯品, 白色固体 16.13 g, 收率 91%, mp 164~166 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, ESI-HR-MS m/z : 355.122 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 427, 3 330, 3 080, 1 747, 1 629, 1 561, 1 479。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.67~7.71 (1H, m, Ar-H), 7.59~7.63 (1H, m, Ar-H), 7.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.38 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 5.72 (2H, s, NH_2),

3.76 (1H, d, $J=15.6$ Hz, SCH), 3.71 (1H, d, $J=15.6$ Hz, SCH), 3.57 (3H, s, OCH_3), 2.51~2.55 (1H, m, 环丙基-CH), 1.12~1.15 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.78~0.87 (2H, m, 环丙基- CH_2)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.61, 156.75, 142.83, 141.71, 133.67, 129.41, 127.30, 126.76, 124.84, 122.76, 122.26, 52.18, 34.26, 12.81, 7.04, 7.02。

2.7 2-((5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸甲酯 (**9**) 的合成

一只干燥的 500 mL 的圆底烧瓶中, 将化合物 **8** (14.18 g, 40 mmol) 溶于 200 mL 溴仿中, 室温下搅拌, 加入 NaNO_2 (27.60 g, 400 mmol) 和苄基三乙基溴化铵 (10.89 g, 40 mmol), 继续搅拌, 再加入二氯乙酸 (10.63 g, 160 mmol), 所得混合物在室温下继续搅拌 2 h。反应完成后, 反应混合物小心倾倒入 600 mL 搅拌的冰水中, 继续搅拌 1 min, 用 CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用 200 mL 5% 的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液和 200 mL 5% 的氯化钠溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯-正己烷 (1:3) 洗脱, 得到化合物 **9** 的纯品, 白色黏稠物 12.88 g, 收率 77%。分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$, ESI-HR-MS m/z : 418.022 2 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$ 、420.021 2 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 070, 3 002, 1 740, 1 596, 1 513, 1 468。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, m, Ar-H), 7.62~7.68 (2H, m, Ar-H), 7.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 4.08 (1H, d, $J=16.0$ Hz, SCH), 4.03 (1H, d, $J=16.4$ Hz, SCH), 3.62 (3H, s, OCH_3), 2.53~2.57 (1H, m, 环丙基-CH), 1.12~1.17 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.83~0.87 (2H, m, 环丙基- CH_2)。上述数据与文献报道^[9]基本一致。 ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.23, 153.14, 143.17, 133.45, 131.50, 128.57, 128.10, 127.24, 126.79, 126.47, 125.12, 122.61, 121.65, 52.47, 33.53, 12.87, 7.30, 7.24。

2.8 2-((5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸 (**10**) 的合成

一只 250 mL 的圆底烧瓶中加入化合物 **9** (8.37 g, 20 mmol) 和 40 mL 甲醇, 室温下搅拌, 加入含 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.52 g, 60 mmol) 的水溶液 5 mL, 室

温下继续搅拌 1 h, 反应完成后, 反应混合物小心倾倒入 200 mL 搅拌的冰水中, 继续搅拌 1 min, 以浓盐酸调 pH 值至 2~3, 用 CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用 200 mL 水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯洗脱得到化合物 **10** 的纯品, 白色黏稠物 6.95 g, 收率 86%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.91 (1H, bs, CO_2H), 8.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.56~7.68 (4H, m, Ar-H), 7.38 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 3.94 (s, 2H, SCH_2), 2.47~2.48 (m, 1H, 环丙基-CH), 1.08-1.22 (m, 2H, 环丙基- CH_2), 0.81~0.88 (2H, m, 环丙基- CH_2), 上述数据与文献报道^[9, 12, 15]基本一致。

2.9 2-((5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫)乙酸钠 (lesinurad) 的合成

一只 250 mL 的圆底烧瓶中, 加入化合物 **10** (6.06 g, 15 mmol) 和 30 mL 甲醇, 室温下搅拌, 加入 NaOH (0.60 g, 15 mmol) 的水溶液 2 mL, 室温下搅拌 1 min, 然后在旋转蒸发仪蒸干, 残余物真空干燥得浅黄色无定型固体, 即为 lesinurad 粗品, 约 6.39 g, 收率 100%。取 6.00 g 上述固体加入 24 mL 醋酸乙酯中, 室温下搅拌, 再加入 1.926 mL 水, 所得到的两相混合物在室温下继续搅 36 h, 得到浅黄色浆状物。抽滤收集固体, 滤饼在室温下真空干燥 24 h, 得到 lesinurad 的纯品, 浅黄色固体 5.31 g, 收率 83%, 质量分数为 99.17%。分子式为 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{NaO}_2\text{S}$, ESI-HR-MS m/z : 425.987 9 [$\text{M} (^{79}\text{Br}) + \text{H}$] $^+$, 427.986 0 [$\text{M} (^{81}\text{Br}) + \text{H}$] $^+$ 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 445, 3 080, 3 005, 1 598, 1 513, 1 469。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.72 (1H, t, $J=7.4$ Hz, Ar-H), 7.63 (1H, t, $J=7.4$ Hz, Ar-H), 7.58 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.42 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 3.69 (1H, d, $J=14.4$ Hz, SCH), 3.64 (1H, d, $J=14.4$ Hz, SCH), 2.51~2.55 (1H, m, 环丙基-CH), 1.11~1.16 (2H, m, 环丙基- CH_2), 0.84~0.88 (2H, m, 环丙基- CH_2)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ : 173.90, 157.71, 145.06, 135.53, 132.44, 130.57, 129.04, 128.33, 128.24, 127.86, 126.35, 123.95, 122.92, 38.99, 14.16, 7.71, 7.64。

该合成工艺的总收率为 18.2%。

3 讨论

1-溴萘和环丙基溴化镁在 $\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2$ 催化下发生 Kumada 交叉偶合, 生成化合物 **1**。化合物 **1** 在醋酸中室温下用浓硝酸硝化, 得到硝基化合物 **2**。化合物 **2** 在回流的含水 THF 中在 NH_4Cl 存在下用锌粉还原, 得到对应的氨基化合物 **3**。

对其他的常用于芳基族硝基化物还原为芳胺的试剂及反应条件进行了筛选, 见表 1。还原剂为铁粉时, 反应体系中容易生成铁泥, 后处理不方便; 使用 Na_2S 还原时, 反应很难完全进行, 24 h 后仍有不少原料剩余; 还原剂为 SnCl_2 时, 反应比较顺利, 但是后处理时容易生成悬浊液而难以分层; 尝试按照文献方法使用 Pd/C 催化氢化还原时, 发现反应速度较慢, 副产物较多^[14]; 改用催化活性更高的 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 做催化剂进行催化氢化还原时, 反应进行迅速 (2~4 h), 但总伴随比例不同的因环丙烷开环导致的副产物 **11**, 见图 3, 该副产物的比例有时可高达 20%~60%, 因此该方法最终被放弃, 锌为还原剂时, 反应 10 h 即可反应完全, 且后处理简单, 收率较高, 所以本课题组采用该方法。

表 1 化合物 **2** 还原为化合物 **3** 的方法

Table 1 Methods of reducing compound **2** to compound **3**

序号	试剂	反应条件	时间/h	收率/%
1	Zn/ NH_4Cl	THF/ H_2O , reflux	10	87
2	Fe/ NH_4Cl	EtOH/ H_2O , reflux	10	72
3	$\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$	1,4-dioxane/ H_2O , reflux	>24	57
4	$\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	EtOH, reflux	10	71

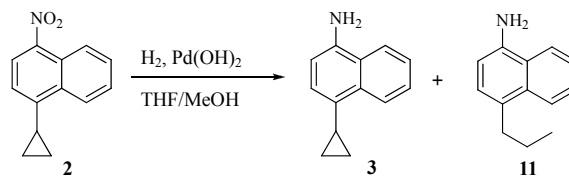


图 3 副产物 **11** 的生成

Fig. 3 Formation of byproduct **11**

化合物 **3** 在 DIPEA 的存在下使用硫光气处理, 得到萘基异硫氰酸酯 **4**。异硫氰酸酯 **4** 在 Na_2CO_3 存在下, 在乙醇/水中与 *S*-苄基化的氨基硫脲 **5** 反应, 得到化合物 **6**^[17]; 化合物 **6** 在乙醇中加热脱去苄硫醇而环化得到化合物 **7**, 见图 4 中方法 A。实际上, 化合物 **6** 稳定性较差, 即使在分离后经过室温干燥, 也发现有部分已经自动环化生成化合物 **7**, 因此很

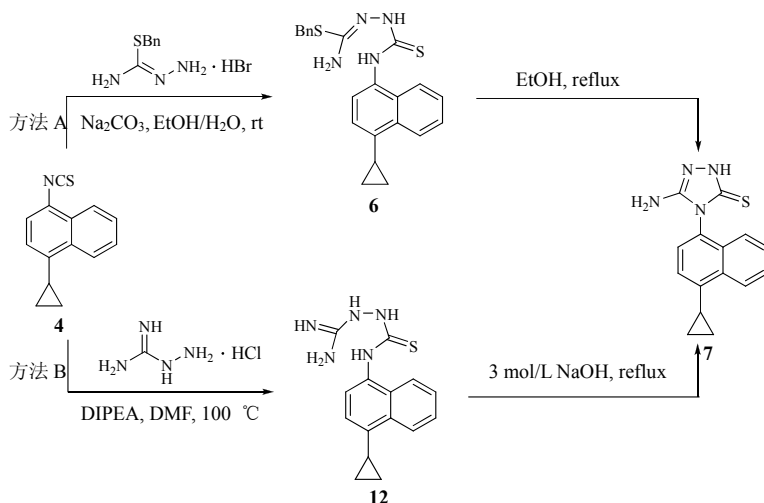


图4 化合物4合成中间体7的路线

Fig. 4 Synthetic routes of intermediate 7 from compound 4

难分离得到化合物6的纯品。文献报道了由化合物4合成化合物7时,首先是使用氨基胍与化合物4反应得到中间体12,该中间体在NaOH溶液中加热脱氮环化得到化合物7^[14],见图4中方法B。方法B的收率为49%,即使经过了条件优化^[18-19],在实验中实际得到的收率只有23%;而本课题组改进的方法A的收率为74%,远高于方法B的收率。方法B的收率较低可能与其环化时使用的反应条件过于剧烈(3 mol/L NaOH中50 °C反应60 h^[14],或在回流状态下反应15~30 min^[18-19])有关。

化合物7在DMF中K₂CO₃存在下与溴乙酸甲酯在室温下反应,顺利得到硫代乙酸甲酯8。化合物8在溴仿中在相转移催化剂苄基三乙基溴化铵催化下使用二氯乙酸和亚硝酸钠溴化,经过重氮盐中间体(类似Sandmeyer反应),最终生成溴代三氮唑9。化合物9在室温下甲醇中用LiOH水解,然后酸化,得到lesinurad的羧酸形式10。化合物10在MeOH中与等当量的NaOH成盐,蒸干溶剂后得到lesinurad钠盐的粗品;该粗品在含水的醋酸乙酯中室温下搅拌得到lesinurad的水合物形式^[14],经过高真空室温干燥后,完全脱水,最终得到lesinurad的钠盐的纯品,其结构经IR、HR-MS和核磁确证。

参考文献

- [1] Punzi L, Scanu A, Ramonda R, *et al.* Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(1): 66-71.
- [2] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular

identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature*, 2002, 417(6887): 447-452.

- [3] Burns C M, Wortmann R L. Gout therapeutics: new drugs for an old disease [J]. *Lancet*, 2011, 377(9760): 165-177.
- [4] Singh J A. Emerging therapies for gout [J]. *Expert Opin Emerging Drugs*, 2012, 17(4): 511-518.
- [5] 耿艳艳, 于冰, 徐为人, 等. 新型痛风治疗药物 lesinurad sodium [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(6): 685-689.
- [6] Moyle G, Boffito M, Stoehr A, *et al.* Phase 2a randomized controlled trial of short-term activity, safety, and pharmacokinetics of a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, RDEA806, in HIV-1-positive, antiretroviral-naïve subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemther*, 2010, 54(8): 3170-3178.
- [7] Usach I, Melis V, Peris J E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability [J]. *J Int AIDS Soc*, 2013, 16(1): 1-14.
- [8] Girardet J L, KOH Y H, De La R M, *et al.* S-triazolyl α -mercaptoacetanilides as inhibitors of HIV reverse transcriptase [P]. WO: 2006026356, 2006-03-09.
- [9] Quart B D, Girardet J L, Gunic E, *et al.* Novel compounds and compositions and methods of use [P]. WO: 2009070740, 2009-06-04.
- [10] Zamansky I, Galvin G, Girardet J L. Polymorphic, crystalline and mesophase forms of sodium 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate, and uses thereof [P]. WO: 2011085009, 2011-07-14.
- [11] Hirano A, Kondo K. Compositions comprising 4-(2-(5-bromo-4-(1-cyclopropylnaphthalen-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-

- 3-ylthio)acetamido)-3-chlorobenzoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods for preparing and using same [P]. US: 20110244049, 2011-08-06.
- [12] Galvin G, Treiber L R, Zamansky I, *et al.* Polymorphic forms of sodium 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid and uses thereof [P]. US: 20120172405, 2012-07-05.
- [13] Treiber L R, Zamansky I, Girardet J L. Polymorphic forms of 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid and uses thereof [P]. US: 20130331403, 2013-12-12.
- [14] Zamansky I, Galvin G, Girardet J L. Polymorphic, crystalline and mesophase forms of sodium 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate, and uses thereof [P]. US: 20130345271, 2013-12-26.
- [15] Gunic E, Galvin G. Manufacture of 2-(5-bromo-4-(4-cyclopropylnaphthalen-1-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid [P]. WO: 2014008295, 2014-01-09.
- [16] Molander G A, Beaumard F, Niethamer T K. Cross-coupling of mesylated phenol derivatives with potassium cyclopropyltrifluoroborate [J]. *J Org Chem*, 2011, 76(19): 8126-8130.
- [17] Indukumari P V, Joshua C P, Rajan V P. Oxidation & eliminative cyclisation of S-alkylisodithiureas [J]. *Indian J Chem*, 1981, 20B(5): 384-387.
- [18] Godfrey L E A, Kurzer F. Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part II. Synthesis and cyclisation of 4-substituted 1-amidino-semicarboxides and thiosemicarboxides [J]. *J Chem Soc*, 1961: 5137-5147.
- [19] Kurzer F, Canelle J. Cyclization of 4-substituted 1-amidinothiosemicarbazides to 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19(11): 1603-1610.