

· 实验研究 ·

RDEA3170的合成工艺研究

张宪生^{1,2Δ}, 刘钰强^{1Δ}, 谢亚非¹, 李川¹, 辛晓^{1,3}, 徐为人¹, 汤立达¹, 赵桂龙^{1*}

1. 天津药物研究院 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

3. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

摘要: 目的 寻找一条合成尿酸转运体 1 (URAT1) 抑制剂的实用的合成路线。方法 利用 3-溴-4-氯吡啶和 1,4-二溴萘作为起始原料来合成 RDEA3170, 并着重研究 1,4-二溴萘合成 4-溴-1-萘腈 (3)、化合物 3 合成(4-氰基萘-1-基)硼酸 (4) 和 Suzuki 偶合 3 步关键反应的反应条件。结果 经 6 步反应合成了 RDEA3170, 并利用 MS 和 ¹H-NMR 确证了结构, 此路线总收率为 16%; 同时得到了上述 3 个关键步骤的最优化的反应条件。结论 得到了一条合成 RDEA3170 的实用路线。

关键词: RDEA3170; 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)10-1179-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.001

Synthesis of RDEA3170

ZHANG Xian-sheng^{1, 2}, LIU Yu-qiang¹, XIE Ya-fei¹, LI Chuan¹, XIN Xiao^{1, 3}, XU Wei-ren¹, TANG Li-da¹, ZHAO Gui-long¹

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

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

3. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To find a practical synthetic route of uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitor RDEA3170. **Methods** 3-Bromo-4-chloropyridine and 1,4-dibromonaphthalene were used as starting materials. Three key synthetic steps, synthesis of 4-bromo-1-naphthonitrile (3), synthesis of (4-cyanonaphthalen-1-yl)boronic acid (4) from compound 3, and the Suzuki coupling, were studied for the optimal reaction conditions. **Results** RDEA3170 was synthesized by 6 steps. The target compound was synthesized and characterized by MS, and ¹H-NMR. The overall yield of this route was 16%. The reaction conditions of the three key steps were optimized. **Conclusion** A practical synthetic route of RDEA3170 is obtained.

Key words: RDEA3170; 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痛疼和肿胀为主要特征的炎症性疾病, 其发病前提是高尿酸血症, 后者会导致尿酸慢慢沉积在关节等部位的组织中而形成痛风石。高尿酸血症一般是由于尿酸产生过多和/或尿酸排泄降

低引起, 其中后者约占 90%^[1]。痛风目前已经逐渐发展为继高血压、高血脂和高血糖后第 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的新靶点, 它位于肾

收稿日期: 2015-06-15

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: 张宪生 (1972—), 男, 山东邹城人, 博士研究生。E-mail: sdzhxs@163.com

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

Δ 对文章有同等贡献, 为共同第一作者

脏的近曲小管上,负责肾脏中大部分(约 90%)尿酸的重吸收^[2-3]。lesinurad (RDEA594) 是 Ardea Biosciences 在抗病毒药物 REDA806 的基础上发展而来的第一代 URAT1 抑制剂(lesinurad 是 RDEA806 的体内代谢产物)^[4-6], 目前已经在欧盟递交了上市申请。本课题组在前期研究中也对其合成工艺进行了研究^[7]; Ardea Biosciences 后来在 lesinurad 的基础上进一步进行结构优化得到了新一代的 URAT1

抑制剂 RDEA3170, 后者相比前者具有更强的药效和更加优异的 URAT1 选择性^[8]。

RDEA3170 的合成方法文献报道较少^[9-10], 且工艺描述不清楚或不完整, 多步反应难以重复。因此, 本课题组对 RDEA3170 的合成路线进行了系统研究, 确定了一条实用的合成路线, 见图 1; 在此过程中, 对其中重要的 3 步反应步骤进行了深入的研究, 获得了最优的反应条件。

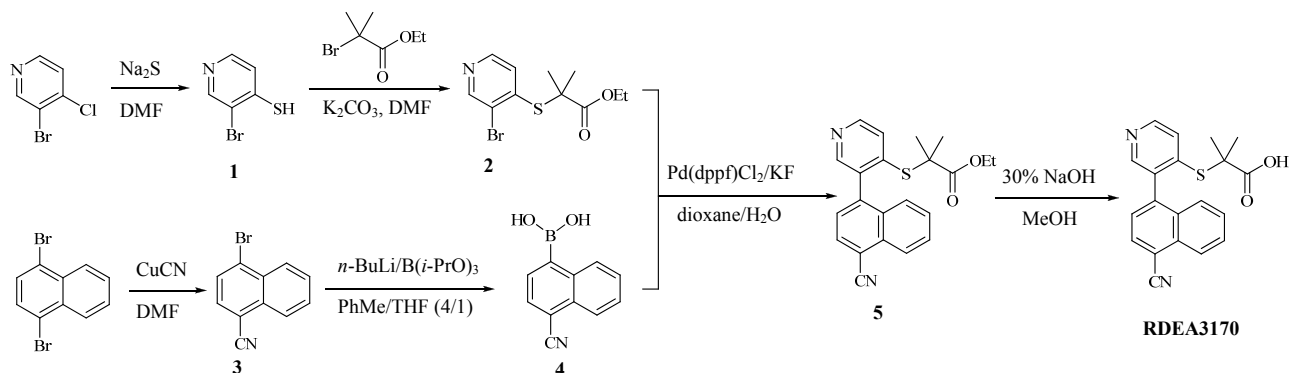


图 1 RDEA3170 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of RDEA3170

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(瑞士 Bruker 公司); Thermo Finnigan LCQ Advantage MAX 型质谱仪。3-溴-3-氯吡啶(南京爱里凯德化工有限公司, 98%)和 1,4-二溴萘(南京盛必诚化工科技有限公司, 98%)均为市售, 使用前未经进一步提纯。干燥的甲苯和 THF 是以二苯甲酮作指示剂从金属钠中蒸馏获得。

2 方法与结果

2.1 3-溴吡啶-4-硫醇(1)的合成

一只 2 L 的圆底烧瓶中加入 3-溴-4-氯吡啶(19.24 g, 100 mmol)、 $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (72.05 g, 300 mmol)和 700 mL DMF, 所得混合物在氮气气氛中 100 °C 下加热搅拌, 醋酸乙酯-石油醚(1:6)为展开剂, TLC 监测反应(通常需要 2 h)。反应完成后, 反应混合物冷却后, 倾倒入 2 L 冰水中, 搅拌, 所得黄色混合物用 CH_2Cl_2 (500 mL \times 2)萃取, 弃去有机相。水相再用浓盐酸调节 pH 值至 5~6, 得到黄色浆状物, 室温下搅拌 1 h, 抽滤收集固体。得到的滤饼在 45 °C 下真空干燥, 得到化合物 1 的粗品, 黄色固体 12.16 g, 收率为 64%。该粗品不用纯化即

可直接用于下一步反应。少量粗品 1 经过硅胶柱色谱纯化, 用醋酸乙酯-甲醇(10:1 \rightarrow 10:3)梯度洗脱, 得到纯品 1, 黄色固体。mp 169.5~171 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.83 (bs, 1H, SH), 8.29 (d, 1H, $J=0.8$ Hz, Ar-H), 7.59 (dd, 1H, $J=0.8, 6.8$ Hz, Ar-H), 7.41 (d, 1H, $J=6.8$ Hz, Ar-H)。上述数据与文献报道^[11]基本一致。

2.2 2-((3-溴吡啶-4-基)硫)-2-甲基丙酸乙酯(2)的合成

一只 1 L 的干燥的圆底烧瓶中加入上述制备的粗品 1 (11.40 g, 60 mmol), 以 250 mL DMF 溶解, 室温下搅拌。而后依次加入固体 K_2CO_3 (24.88 g, 180 mmol)和 2-溴-2-甲基丙酸乙酯(14.04 g, 72 mmol), 室温下搅拌, 醋酸乙酯-石油醚(1:1)为展开剂, TLC 监测反应(通常需要 5 h)。反应完成后, 反应混合物倾倒入 1.2 L 冰水中, 搅拌, 用 CH_2Cl_2 (300 mL \times 3)萃取。合并有机相, 用 5%的饱和氯化钠水溶液 500 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化, 醋酸乙酯-石油醚(1:5)洗脱, 得到化合物 2 的纯品, 无色液体 20.99 g, 收率为 92%。ESI-MS m/z 304.05 [$\text{M}^{(79}\text{Br}) + \text{H}$] $^+$ 、306.01 [$\text{M}^{(81}\text{Br}) +$

HJ^+ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.69 (s, 1H, Ar-H), 8.46 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, Ar-H), 7.26 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, Ar-H), 4.13 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.61 (s, 6H, CMe_2), 1.12 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 172.42, 151.28, 148.12, 145.35, 124.62, 121.84, 61.64, 50.91, 25.64, 13.70。

2.3 4-溴-1-苯腈 (3) 的合成

一只 1 L 的干燥圆底烧瓶中加入 1,4-二溴萘 (57.19 g, 200 mmol)、 CuCN (10.75 g, 120 mmol) 和 600 mL DMF, 所得混合物在氮气气氛中 130 °C 下搅拌 12 h。反应混合物冷却到室温, 转移到一只 5 L 的烧瓶中, 加入 1.8 L 醋酸乙酯, 室温下搅拌 2~3 h, 得到灰褐色浆状物。抽滤, 收集滤液, 滤饼用少量醋酸乙酯洗涤, 洗涤液合并到滤液中。滤液用水 (1 L \times 5) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪蒸去溶剂, 得到的黄色固体中加入 400 mL 醋酸乙酯-石油醚 (1:3), 升温至 70 °C, 搅拌, 得到一澄清溶液。该溶液在搅拌下慢慢冷却到室温后, 得到黄色浆状物, 抽滤收集滤液, 在旋转蒸发仪上蒸干, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化, 用醋酸乙酯-石油醚 (1:50 \rightarrow 1:30) 洗脱, 得到化合物 3 的纯品, 白色固体 12.53 g, 收率为 27%。mp 103~104 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.26~8.31 (m, 1H, Ar-H), 8.13~8.18 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (s, 2H, Ar-H), 7.85~7.92 (m, 3H, Ar-H)。上述数据与文献报道^[12]基本一致。

2.4 (4-氰基萘-1-基)硼酸 (4) 的合成

一只干燥的 500 mL 圆底烧瓶中, 加入化合物 3 (11.60 g, 50 mmol) 和硼酸三异丙酯 (18.81 g, 100 mmol), 以 230 mL 干燥的甲苯和 46 mL 干燥的 THF 溶解, 氮气吹扫后, 以橡胶软塞封口, 启动电磁搅拌, 冷却到-30 °C。通过注射器慢慢滴加 1.6 mol/L $n\text{-BuLi}$ (37.5 mL, 60 mmol), 滴加完毕后, 反应混合物在该温度下搅拌 2~3 h, 再慢慢滴加 50 mL 2 mol/L 的稀盐酸。滴加完毕后, 反应混合物在室温下搅拌 1 h。反应混合物倾倒入 500 mL 冰水中, 搅拌, 分出有机相, 水相再用甲苯 (200 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用 200 mL 5% 的饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物中加入 100 mL 醋酸乙酯-石油醚 (1:5), 室温下搅拌过夜, 抽滤收集滤饼, 室温下真空干燥, 得到化合物 4 的粗品, 白色固体 8.27 g, 收率为 84%;

该粗品难以提纯, 可以直接用于下一步反应, 而不用进一步纯化。

2.5 2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫)-2-甲基丙酸乙酯 (5) 的合成

一只 500 mL 的圆底烧瓶中加入化合物 2 (12.17 g, 40 mmol)、化合物 4 (8.67 g, 44 mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (1.46 g, 2 mmol)、固体 KF (9.30 g, 160 mmol)、180 mL 1,4-二氧六环和 20 mL 水, 所得混合物在氮气气氛中回流 12 h。反应混合物冷却后, 倾倒入 500 mL 冰水中, 搅拌, 用 CH_2Cl_2 (300 mL \times 3) 萃取。合并有机相, 用 200 mL 5% 的饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过硅胶柱色谱纯化, 醋酸乙酯-石油醚 (1:3) 洗脱, 得到化合物 5 的纯品, 白色固体 12.80 g, 收率为 85%。mp 117~119 °C; ESI-MS m/z 377.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.64 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, pyridine-H), 8.42 (s, 1H, pyridine-H), 8.26 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 8.22 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.84 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar-H), 7.67 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.57 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, Ar-H), 7.40~7.42 (m, 2H, Ph-H, pyridine-H), 4.08 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.38 (s, 6H, SCMe_2), 1.12 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 172.81, 149.83, 149.41, 144.34, 139.88, 134.36, 132.60, 131.51, 131.17, 129.21, 128.35, 127.57, 126.16, 124.81, 123.77, 117.34, 109.52, 61.44, 50.56, 25.91, 25.79, 13.73。

2.6 2-((3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)硫)-2-甲基丙酸 (RDEA3170) 的合成

一只 250 mL 的圆底烧瓶中加入化合物 4 (7.53 g, 20 mmol), 以 50 mL 甲醇溶解, 搅拌, 加入 30% NaOH (5.33 mL, 40 mmol) 溶液, 而后升温回流 1 h, 反应混合物冷却后, 倾倒入 200 mL 冰水中, 搅拌, 用浓盐酸调节 pH 值至 6~7, 所得混合物用醋酸乙酯 (100 mL \times 5) 萃取。合并有机相, 用 5% 饱和氯化钠水溶液 200 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物中加入 30 mL 醋酸乙酯-石油醚 (1:10), 室温下搅拌过夜, 抽滤收集滤饼, 室温下真空干燥, 获得 RDEA3170 的纯品, 白色固体 5.71 g, 收率为 82%。mp 206 °C; ESI-MS m/z 347.09 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 13.12 (bs), 8.63 (d, 1H, $J=4.0$ Hz, pyridine-H), 8.39 (s, 1H, pyridine-H), 8.26 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 8.22 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.84 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.67 (t, 1H, $J=7.4$ Hz, Ar-H), 7.58 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, Ar-H), 7.50 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, pyridine-H), 7.41 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 1.39 (s, 3H, SCMe), 1.36 (s, 3H, SCMe); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 174.65, 149.67, 149.28, 145.16, 139.96, 134.00, 132.65, 131.51, 131.18, 129.19, 128.35, 127.51, 126.18, 124.81, 123.22, 117.37, 109.49, 50.56, 26.00, 25.77。上述数据与文献报道^[9-10]基本一致。

3 讨论

3.1 化合物 1 和 2 的合成

原料 3-溴-4-氯吡啶与 $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 在 DMF 中氮气气氛里 100 °C 下加热, 发生芳香亲核取代反应, 选择性将氯原子转变为巯基, 得到化合物 1。需要指出的是, Na_2S 使用的是其 9 水合物 ($\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 而不是无水物, 因为后者价格昂贵。实验证明 $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 中存在的水分子对整个反应影响不大。化合物 1 的极性很大、溶解性较差, 不利于柱色谱提纯, 实验证明粗品 1 可以直接用于下一步的反应。粗品 1 与 2-溴-2-甲基丙酸乙酯在固体 K_2CO_3 存在下在 DMF 中室温下反应, 顺利得到产物 2。

3.2 化合物 3 的合成

原料 1,4-二溴萘与 0.6 mol CuCN 在 DMF 中氮气气氛中 130 °C 下加热, 发生芳香亲核取代反应, 其中一个溴原子被取代, 生成化合物 3。1,4-二溴萘与 CuCN 反应时, 生成的单取代产物 3 在反应条件下仍然会与 CuCN 继续反应从而产生二取代产物 1,4-萘二腈 (6), 而原料 1,4-二溴萘也有剩余的可能性, 见图 2。因此, 为了研究 CuCN 的用量对本反应产物分布的影响以期获得最高产率的期望产物 3, 对 CuCN 的量做了详细的研究, 见表 1。随着 CuCN 量的增加 (0.4 mol \rightarrow 1.6 mol), 回收的未反应的 1,4-二溴萘逐渐减少, 副产物 6 的产率逐渐增加, 而期望产物 3 的收率则出现先升后降趋势, 最高产率出现在 CuCN 为 0.6 mol 时。需要指出的是, 在产物中 3 个组分均存在, 但 3 个组分的溶解度存在差异, 并且在一般有机溶剂中溶解度顺序为 $6 < 3 < 1,4\text{-二溴萘}$ 。基于这 3 个化合物溶解度的差别, 三者的混合物首先使用醋酸乙酯-石油醚 (1:3) 进行重结晶, 除去溶解性最差的副产物 6, 然后再将

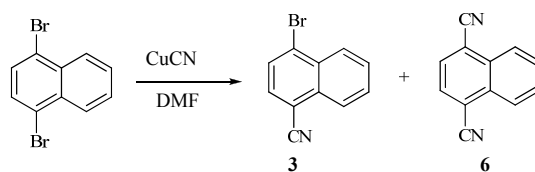


图 2 1,4-二溴萘与 CuCN 反应的副产物

Fig. 2 Byproduct in the reaction of 1,4-dibromonaphthalene and CuCN

表 1 1,4-二溴萘与 CuCN 反应时 CuCN 量的筛选

Table 1 Screening of equivalent of CuCN in the reaction of 1,4-dibromonaphthalene and CuCN

序号	CuCN 的 量 ^a /mol	1,4-二溴萘的 回收率 ^b /%	产物 3 的 收率 ^b /%	副产物 6 收率 ^b /%
1	0.4	61	25	6
2	0.6	50	27	13
3	0.8	37	26	27
4	1.0	29	20	27
5	1.2	19	18	36
6	1.4	15	15	50
7	1.6	7	12	55

a: 相对于 1.0 mol 1,4-二溴萘; b: 分离收率

a: with respect to 1.0 mol 1,4-dibromonaphthalene; b: isolated yield

未反应的原料和期望产物 3 的混合物使用柱色谱纯化, 从而达到分离的目的。

3.3 化合物 4 的合成

化合物 3 与 2 mol 硼酸三异丙酯的混合物在干燥的甲苯/THF (4:1) 的混合物中冷却至 -30 °C, 慢慢滴加 *n*-BuLi 来引发反应, 得到的芳基硼酸二异丙酯中间体用酸处理, 得到期望产物 4。当 *n*-BuLi 滴加到化合物 3 和硼酸三异丙酯的混合物中时, *n*-BuLi 先与溴化物 3 反应, 生成的 4-氰基-1-萘基锂中间体被硼酸三异丙酯“原位淬灭”^[13], 从而最终得到期望的化合物 4。这一结果与文献报道^[11]的“原位淬灭”工艺一致。RDEA3170 的文献^[9-10]中并未报道化合物 4 的合成方法, 因此在开始时尝试使用了传统的芳基硼酸合成工艺 (芳基卤化物先与 *n*-BuLi 或 *i*-PrMgCl 反应, 得到的芳基锂中间体再与后加入的硼酸酯反应)^[14], 但是没有成功, 结果显示 *n*-BuLi 与化合物 3 先反应时也会同时进攻 CN 而导致产物混乱, 几乎得不到产物; 尝试将化合物 3 先与 Knochel 格式试剂 (*i*-PrMgCl-LiCl) 反应^[15], 得到的 4-溴-1-萘基氯化镁中间体再与后加入的硼

酸三异丙酯反应，结果也不理想，确实观察到有期望产物 **4** 生成，但是收率很低且伴随着很多难以除去的副产物；尝试使用溴化物 **3** 与联硼酸频那醇酯反应生成芳基硼酸 **4** 可能的替代产物 **7** 时，结果也不理想，因为期望产物 **7** 的产率很低，有大量自身偶合而导致的副产物 **8** 伴随生成，见图 3。产物 **4** 很难获得高纯的样品用于结构表征，可能存在部分的三聚现象^[13]，但是正如文献^[13]所述，这种三聚现象并不影响 **4** 在后面 Suzuki 偶合中的使用，因此粗品 **4** 没有纯化，而是直接用于了下一步反应。

3.4 化合物 5 的合成

溴化物 **2** 和蔡基硼酸 **4** 在 0.05 mol Pd(dppf)Cl₂ 作催化剂、4 mol KF 作碱条件下在 1,4-二氧六环/H₂O (9/1) 中氮气保护下回流，顺利反应，得到化合物 **5**。RDEA3170 的合成文献^[9-10]使用了 Na₂CO₃ 作为碱，但是该结果很难重现，于是对该反应的碱

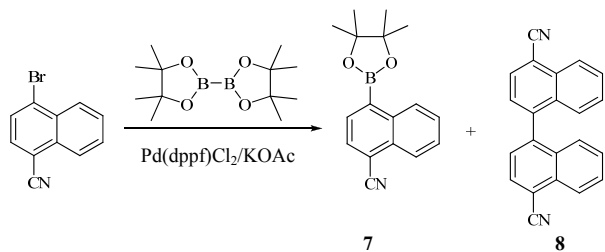


图 3 化合物 3 和联硼酸频那醇酯合成化合物 7 的尝试
Fig. 3 Attempt to synthesize compound 7 from compound 3 and bis(pinacolato)diboron

展开了系统的研究，见表 2。在 1,4-二氧六环/水中使用经典的 Suzuki 偶合反应的碱 (Na₂CO₃、K₂CO₃ 和 K₃PO₄) 时，反应并不发生，即使更换了几种常见的溶剂系统也无济于事。在这 3 种碱存在下，在含水溶剂中回流反应时，不仅化合物 **2** 和 **4** 没有发生 Suzuki 偶合反应，而且溴化物 **2** 中的酯基也没有水解，由此可以推断酯基邻位的偕二甲基基团的位阻非常大，它可以阻碍酯在该条件下的水解，同时该位阻可能也阻止了在经典的 Suzuki 偶合反应所使用的碱的存在下化合物 **2** 和 **4** 的反应。鉴于此，尝试了使用活性更强的氟化物作为碱来活化芳基硼酸酯以期促进该反应^[16]，在固定 Pd(dppf)Cl₂ 催化剂为 0.05 mol 时，当 KF 从 1 mol 增加到 4 mol 时，产物 **5** 的收率逐渐上升，在 KF 为 3 mol 时基本达到顶峰，说明氟化物对芳基硼酸的活化能力比 Na₂CO₃ 之类的经典碱要强得多。为了稳妥起见，最终选择 KF 的最佳量为 4 mol。固定 KF 为 4 mol 时，将 Pd(dppf)Cl₂ 催化剂的量由 0.05 mol 增加为 0.1 mol 时，产物 **5** 的产率基本没有变化。固定 KF 为 4 mol、Pd(dppf)Cl₂ 催化剂为 0.05 mol，将 KF 更换为 CsF 时，产物 **5** 的产率也基本没有变化，由于 CsF 的价格远比 KF 昂贵，因此最终选择 KF。综上所述，化合物 **2** 和 **4** 发生 Suzuki 偶合的最佳反应条件为化合物 **4**/2 的物质的量比为 1.1、4 mol KF、0.05 mol Pd(dppf)Cl₂，使用 1,4-二氧六环/H₂O (9/1) 作为溶剂，在氮气保护下回流 12 h。

表 2 化合物 2 和 4 发生 Suzuki 偶合反应时反应条件的筛选

Table 2 Screening of reaction conditions of the Suzuki coupling of compounds 2 and 4

序号	碱及其物质的量/mol	Pd(dppf)Cl ₂ 物质的量/mol	溶剂	温度/℃	分离收率/%
1	Na ₂ CO ₃ (3 mol)	0.1	1,4-二氧六环/H ₂ O (5/1)	105	0
2	K ₂ CO ₃ (3 mol)	0.1	1,4-二氧六环/H ₂ O (5/1)	105	0
3	K ₃ PO ₄ (3 mol)	0.1	1,4-二氧六环/H ₂ O (5/1)	105	0
4	K ₂ CO ₃ (3 mol)	0.1	DMF	130	0
5	K ₂ CO ₃ (3 mol)	0.1	PhMe/H ₂ O (4/1)	105	0
6	K ₂ CO ₃ (3 mol)	0.1	EtOH/H ₂ O (5/1)	105	0
7	KF (1 mol)	0.05	1,4-二氧六环/H ₂ O (9/1)	105	36
8	KF (2 mol)	0.05	1,4-二氧六环/H ₂ O (9/1)	105	66
9	KF (3 mol)	0.05	1,4-二氧六环/H ₂ O (9/1)	105	76
10	KF (4 mol)	0.05	1,4-二氧六环/H ₂ O (9/1)	105	75
11	KF (4 mol)	0.1	1,4-二氧六环/H ₂ O (9/1)	105	73
12	CsF (4 mol)	0.05	1,4-二氧六环/H ₂ O (9/1)	105	72
13	CsF (5 mol)	0.1	DMF	130	17

3.5 RDEA3170 的合成

化合物 **5** 在回流的 MeOH 中用 NaOH 溶液水解, 顺利得到 RDEA3170, 其 $^1\text{H-NMR}$ 数据与文献报道^[9-10]基本一致, $^{13}\text{C-NMR}$ 和 MS 与结构一致。

综上所述, 利用 3-溴-4-氯吡啶和 1,4-二溴萘作为起始原料经过 6 步反应合成了 RDEA3170, 总收率为 16%, 对化合物 **3**、**4**、**5** 合成的反应条件进行了详细优化和研究, 得到了最优的反应条件。

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 Emerg Drugs*, 2012, 17(4): 511-518.
- [5] 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-naive subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemther*, 2010, 54(8): 3170-3178.
- [6] 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.
- [7] 田禾, 蔡文卿, 谢亚非, 等. lesinurad 的合成工艺研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 1-7.
- [8] Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(2): 164-169.
- [9] Ardea Biosciences Inc. Thioacetate compounds, compositions and methods of use [P]. US: 20130281469, 2013-10-24.
- [10] Ardea Biosciences Inc. 3,4-Disubstituted pyridine compounds, methods of using and compositions comprising the same [P]. WO: 2013067425, 2013-05-10.
- [11] Trecourt F, Queguiner G. Synthesis of xanthenes and thioxanthenes having two heteroaromatic rings [J]. *J Chem Res Synopses*, 1982(3): 76-77.
- [12] Cakmak O, Kahveci I, Demirta I, *et al.* Bromination of tetralin. short and efficient synthesis of 1,4-dibromonaphthalene [J]. *Collect Czech Chem Commun*, 2000, 65(11): 1791-1804.
- [13] Li W, Nelson D P, Jensen M S, *et al.* An improved protocol for the preparation of 3-pyridyl- and some arylboronic acid [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(15): 5394-5397.
- [14] Boardman F H, Dunmur D A, Grossel M C, *et al.* Synthesis and liquid crystal phase behaviour of 2-(4-cyanophenyl)-7-n-alkylfluorenes: luminescent mesogens [J]. *Chem Lett*, 2002, 31(1): 60-61.
- [15] Leermann T, Leroux F R, Colobert F. Highly efficient one-pot access to functionalized arylboronic acids via noncryogenic bromine/magnesium exchanges [J]. *Org Lett*, 2011, 13(17): 4479-4481.
- [16] Li L, Mathieu M C, Denis D, *et al.* The identification of substituted benzothiophene derivatives as PGE2 subtype 4 receptor antagonists: from acid to non-acid [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(2): 734-737.