



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103788010 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 14

(21) 申请号 201210431202. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 11. 01

C07D 277/56 (2006. 01)

(71) 申请人 北大方正集团有限公司

地址 100871 北京市海淀区成府路 298 号中  
关村方正大厦 5 层

申请人 北大国际医院集团西南合成制药股  
份有限公司

北大国际医院集团有限公司

(72) 发明人 王威 徐虹 张铮 任娟

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理  
有限公司 11112

代理人 丁业平 张天舒

权利要求书2页 说明书14页

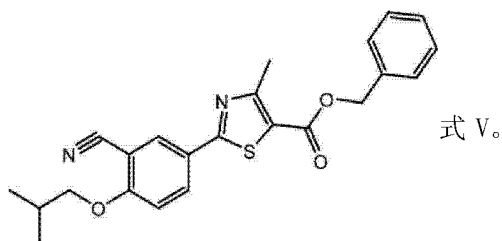
(54) 发明名称

非布索坦中间体及其制备方法

(57) 摘要

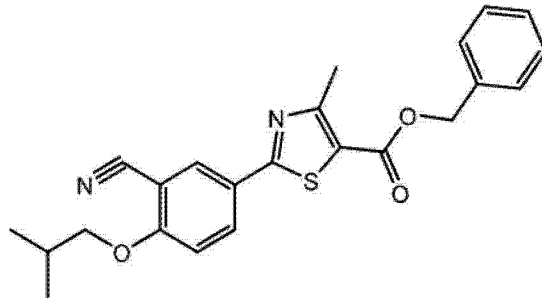
本发明提供了一种非布索坦中间体及其制备方法。本发明的非布索坦中间体为式 V 所示的化

合物：



由本发明的制备非布索坦中间体的方法以及通过该非布索坦中间体制备非布索坦的方法得到的非布索坦的收率较高,可高达 90% 以上,并且所得的非布索坦的纯度高,可高达 99% 以上。此外,在本发明的制备非布索坦中间体的方法以及通过该非布索坦中间体制备非布索坦的方法中可避免使用剧毒氰化物,并且该方法中所用的脱水剂环保经济,适合应用于工业化大生产。

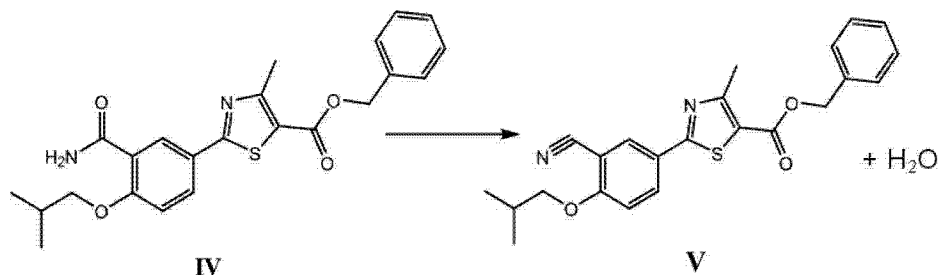
1. 一种非布索坦中间体,其中,所述的非布索坦中间体为式 V 所示的化合物:



式 V。

2. 一种制备根据权利要求 1 所述的非布索坦中间体的方法,所述方法包括:

使式 IV 所示的化合物在脱水剂的存在下进行如下所示的脱水反应,得到式 V 所示的化合物:



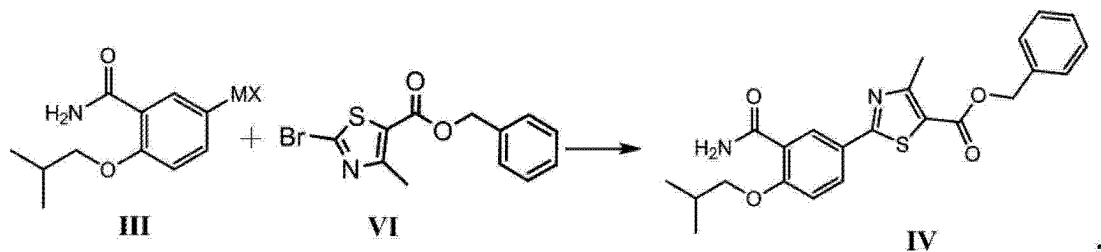
3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述的脱水剂为酸性脱水剂;所述的酸性脱水剂优选选自:三氯氧磷、氯化亚砷、三氟乙酸酐、三氟甲磺酸酐或五氧化二磷;更优选为三氯氧磷或氯化亚砷。

4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述的脱水反应的反应温度为  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$ ;优选为  $50^{\circ}\text{C}$  至  $70^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述的脱水反应的反应时间为 1-10 小时;优选为 2-6 小时。

6. 根据权利要求 2 所述的方法,其中,所述的脱水剂与式 IV 所示的化合物的摩尔比为 (2-20):1;优选为 (4-7):1。

7. 根据权利要求 2-6 中任意一项所述的方法,其中,式 IV 所示的化合物是通过使式 VI 所示的 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式 III 所示的格氏试剂发生如下所示的格氏反应而制备得到的:



其中,在式 III 中, M 为镁或锌,优选为镁;

X 为卤素,优选为氯、溴或碘,更优选为溴。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中,所述的格氏反应的反应温度为  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $15^{\circ}\text{C}$ ,优选为  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ 。

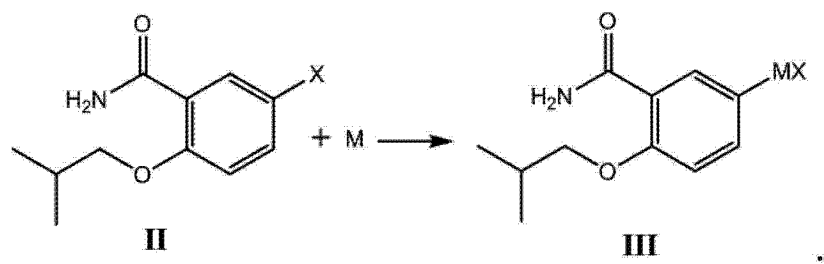
9. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述的格氏反应的反应时间为1-10小时,优选为2-5小时。

10. 根据权利要求7所述的方法,其中,式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式III所示的格氏试剂的摩尔比为(1-1.3):1,优选为1:1。

11. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述的格氏反应是在非质子性溶剂中进行的,所述的非质子性溶剂优选选自四氢呋喃、乙醚或苯,更优选为四氢呋喃。

12. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述的格氏反应是用质子性试剂进行淬灭的,所述质子性试剂优选选自:1重量%的盐酸水溶液或10重量%的氯化铵水溶液,更优选为10重量%的氯化铵水溶液。

13. 根据权利要求7所述的方法,其中,式III所示的格氏试剂是通过使式II所示的5-卤代-2-异丁氧基苯甲酰胺与活性金属M发生如下所示的反应而制备得到的:



其中,所述的活性金属M为镁或锌,优选为镁;X为卤素,优选为氯、溴或碘,更优选为溴。

## 非布索坦中间体及其制备方法

## 技术领域

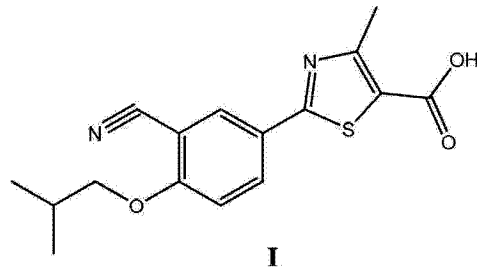
[0001] 本发明属于药物的化学合成领域,具体而言,涉及一种新的非布索坦中间体及其制备方法。

## 背景技术

[0002] 痛风是由于体内产生的尿酸过多而导致的高尿酸血症,一直以来都是引起致残性麻痹的重要原因之一,近年来其发病率一直呈现上升的趋势。尿酸的生成是一个很复杂的过程,需要一些本酶的参与,其中黄嘌呤氧化酶是一种主要的促进尿酸合成的酶。

[0003] 非布索坦是一种选择性抑制黄嘌呤氧化酶活性的抑制剂,能有效地降低痛风病患者体内尿酸的水平,其英文名为:Febuxostat,化学结构式如式 I 所示,化学名为:2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸,CAS 编号:144060-53-7。

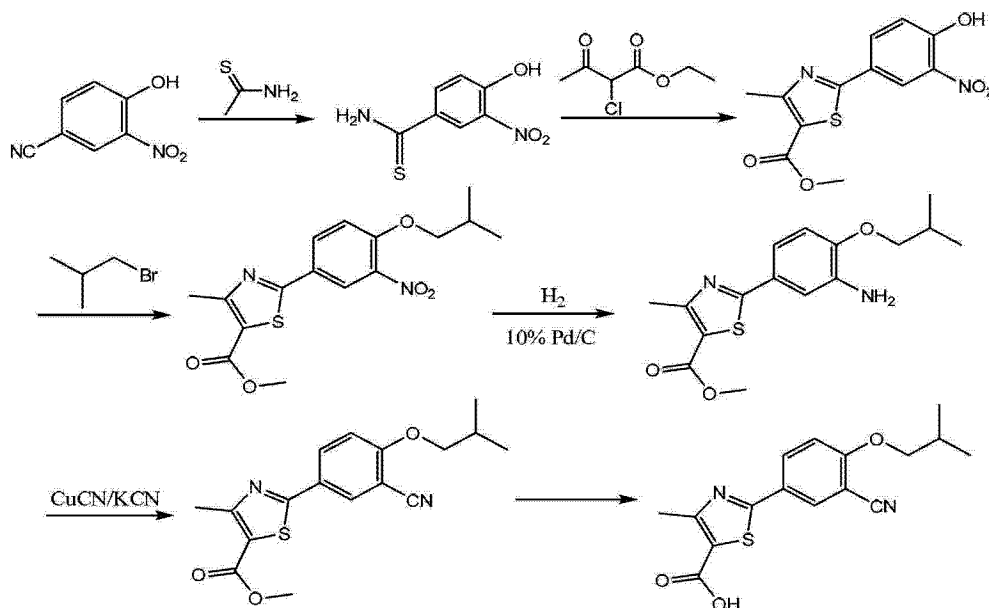
[0004]



[0005] 非布索坦由日本帝人公司开发,2004年日本上市,2008年在欧洲上市,FDA于2009年批准在美国上市。目前该药现有较经典的合成方法主要有以下几类:

[0006] 1. 起始原料苯环上已有氰基、硝基、羟基定位取代基,通过将氰基制备成硫代酰胺,然后与2-氯乙酰乙酸乙酯关环制备噻唑环,再还原硝基后进行氰基取代。此类合成方法的代表文献有(例如)美国专利文献US5614520,其合成工艺如下:

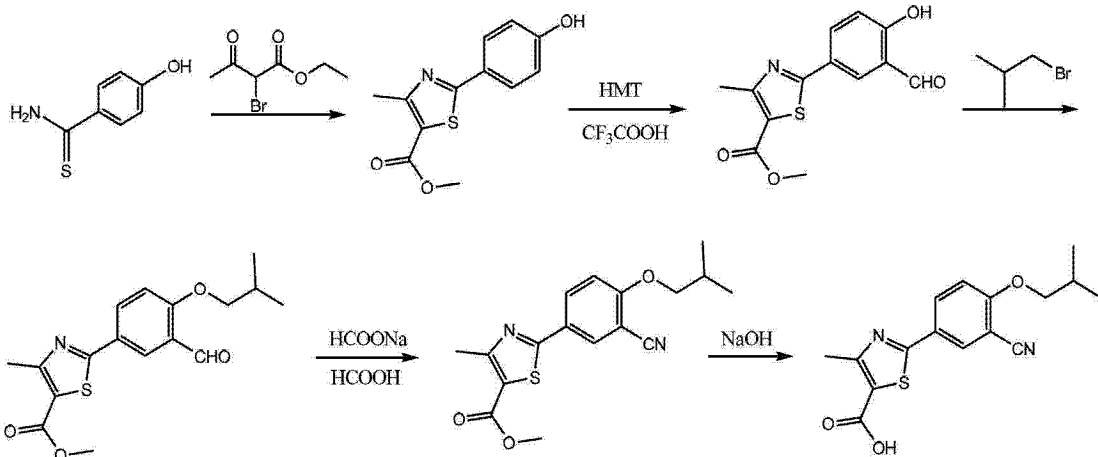
[0007]



[0008] 此方法要用到剧毒物氰化钾和氰化亚铜,工艺的安全性很难保障,不适合大规模工业化生产。另外还原硝基时要用到昂贵的钯炭做催化剂,导致原料成本偏高。

[0009] 2. 另一类是经过工业优化后的路线,避免了直接用氰化物上氰基,此类合成方法的代表文献有(例如)日本专利文献 JP1994329647,工艺过程如下:

[0010]



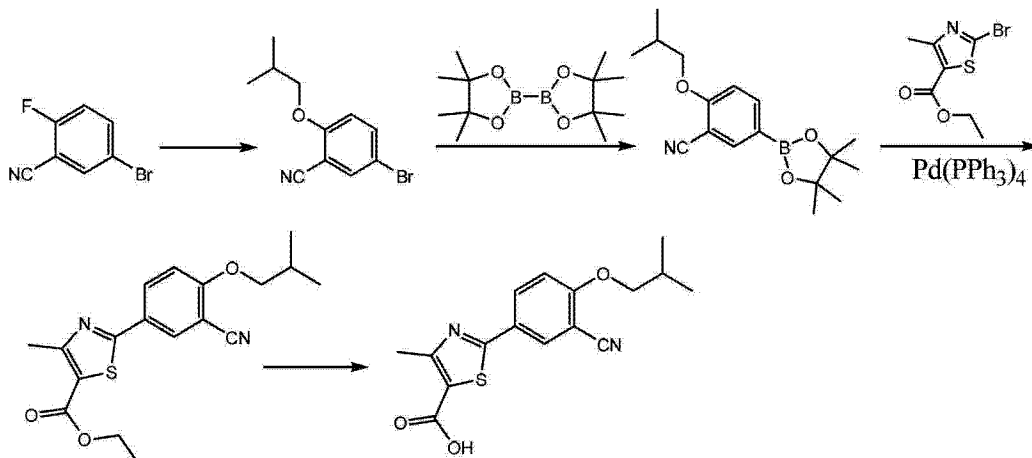
[0011] 此类方法的关键是先通过制备醛基后再引入氰基,制备醛基的方法使用了昂贵、高腐蚀性的三氟乙酸,成本高,对设备损耗大,不易工业化。

[0012] 另有日本专利文献 JP11060552、JP1045733 报道用多聚磷酸做溶剂来引入醛基,但多聚磷酸在反应过程中会聚合变得极为粘稠,不利于生产操作,并且产品纯度低。

[0013] 中国专利文献 CN102002017 报道了使用多聚磷酸与多种强酸分别组合,配成混酸做溶剂来制备醛基,此方法由于仍会使用大量的强酸而导致酸污染较大。

[0014] 3. 起始原料已有三个准确定位基,不经过关环步骤制备噻唑环,而是直接两环对接,此类合成方法的代表文献有(例如)中国专利文献 CN102285937,其工艺过程如下:

[0015]



[0016] 此类合成方法中要用到较昂贵的四三苯基磷钯做催化,原料成本较高;制备硼酸频哪醇酯与双环对接这两步反应的收率都比较低,分别只有72%和75%。并且都需要过柱纯化,导致操作周期长,不适合应用于实际生产中。

## 发明内容

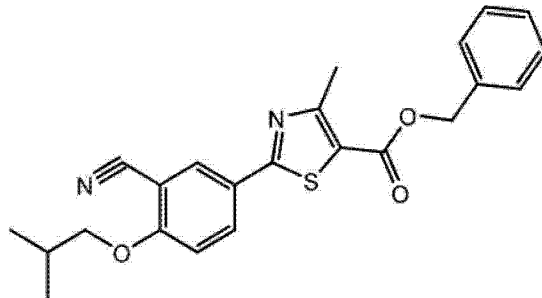
[0017] 为解决上述现有技术中存在的问题,本发明提供了一种新的非布索坦中间体及其

制备方法。

[0018] 具体而言,本发明提供:

[0019] (1) 一种非布索坦中间体,其中,所述的非布索坦中间体为式 V 所示的化合物:

[0020]

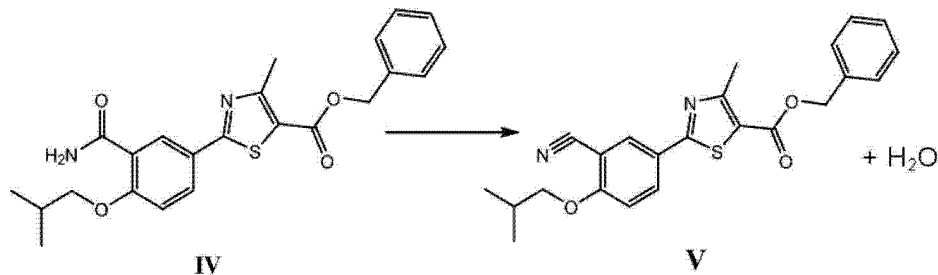


[0021] 式 V。

[0022] (2) 一种制备根据(1)所述的非布索坦中间体的方法,所述方法包括:

[0023] 使式 IV 所示的化合物在脱水剂的存在下进行如下所示的脱水反应,得到式 V 所示的化合物:

[0024]



[0025] (3) 根据(2)所述的方法,其中,所述的脱水剂为酸性脱水剂;所述的酸性脱水剂优选选自:三氯氧磷、氯化亚砷、三氟乙酸酐、三氟甲磺酸酐或五氧化二磷;更优选为三氯氧磷或氯化亚砷。

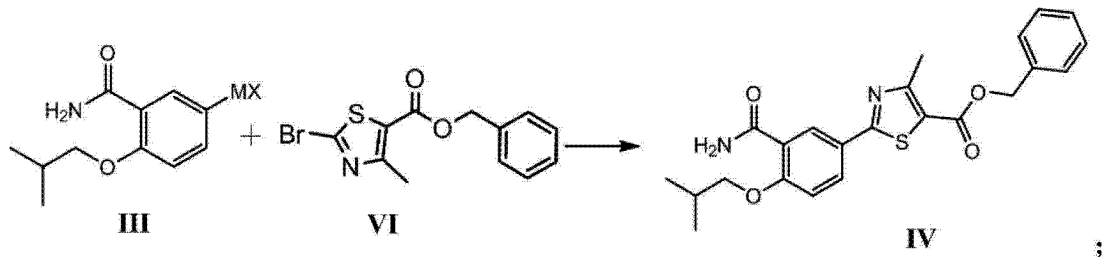
[0026] (4) 根据(2)所述的方法,其中,所述的脱水反应的反应温度为  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$ ;优选为  $50^{\circ}\text{C}$  至  $70^{\circ}\text{C}$ 。

[0027] (5) 根据(2)所述的方法,其中,所述的脱水反应的反应时间为 1-10 小时;优选为 2-6 小时。

[0028] (6) 根据(2)所述的方法,其中,所述的脱水剂与式 IV 所示的化合物的摩尔比为 (2-20):1;优选为 (4-7):1。

[0029] (7) 根据(2)-(6)中任意一项所述的方法,其中,式 IV 所示的化合物是通过使式 VI 所示的 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式 III 所示的格氏试剂发生如下所示的格氏反应而制备得到的:

[0030]



[0031] 其中,在式 III 中, M 为镁或锌,优选为镁;

[0032] X 为卤素,优选为氯、溴或碘,更优选为溴。

[0033] (8)根据(7)所述的方法,其中,所述的格氏反应的反应温度为  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $15^{\circ}\text{C}$ ,优选为  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ 。

[0034] (9)根据(7)所述的方法,其中,所述的格氏反应的反应时间为 1-10 小时,优选为 2-5 小时。

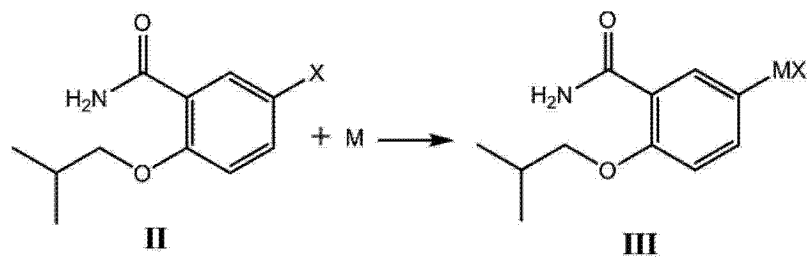
[0035] (10)根据(7)所述的方法,其中,式 VI 所示的 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式 III 所示的格氏试剂的摩尔比为 (1-1.3):1,优选为 1:1。

[0036] (11)根据(7)所述的方法,其中,所述的格氏反应是在非质子性溶剂中进行的,所述的非质子性溶剂优选选自四氢呋喃、乙醚或苯,更优选为四氢呋喃。

[0037] (12)根据(7)所述的方法,其中,所述的格氏反应是用质子性试剂进行淬灭的,所述质子性试剂优选选自:1 重量%的盐酸水溶液或 10 重量%的氯化铵水溶液,更优选为 10 重量%的氯化铵水溶液。

[0038] (13)根据(7)所述的方法,其中,式 III 所示的格氏试剂是通过使式 II 所示的 5-卤代-2-异丁氧基苯甲酰胺与活性金属 M 发生如下所示的反应而制备得到的:

[0039]



[0040] 其中,所述的活性金属 M 为镁或锌,优选为镁;X 为卤素,优选为氯、溴或碘,更优选为溴。

[0041] 本发明的方法与现有技术相比具有以下优点和积极效果:

[0042] 1. 本发明提供了一种经过格氏反应制备中间体 2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV)的新方法。并且所述中间体 2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV)为本发明首次得到的。

[0043] 2. 本发明提供了一种经过中间体 2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV)制备 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V)的新方法。并且所述中间体 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V)为本发明首次得到的。

[0044] 3. 本发明提供了一种经过中间体 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V)制备非布索坦的新方法。

[0045] 4. 由本发明的制备非布索坦中间体的方法以及通过该非布索坦中间体制备非布索坦的方法得到的非布索坦的收率较高,可高达 90% 以上,并且所得非布索坦纯度高, HPLC 检测纯度在 99% 以上。因此,所得产品收率和质量都很理想。

[0046] 5. 在本发明的制备非布索坦中间体的方法以及通过该非布索坦中间体制备非布索坦的方法中,避免了使用剧毒氰化物制备非布索坦芳环上的氰基,并且酰胺脱水制备氰基方法中所用的脱水剂环保经济,降低了实际生产成本、环保压力以及操作工人的健康风险,适合应用于工业化大生产。

### 具体实施方式

[0047] 以下通过具体实施方式的描述对本发明作进一步说明,但这并非是对本发明的限制,本领域技术人员根据本发明的基本思想,可以做出各种修改或改进,但是只要不脱离本发明的基本思想,均在本发明的范围之内。

[0048] 本发明的一个目的在于提供一种非布索坦中间体 IV 及其制备方法。

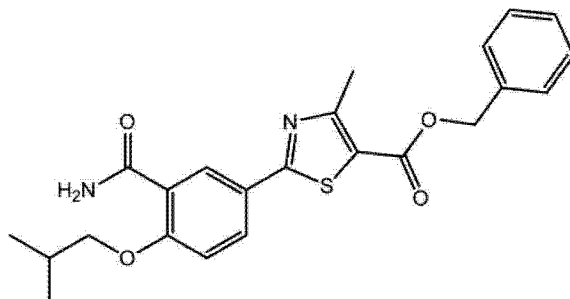
[0049] 本发明的另一个目的在于提供一种非布索坦中间体 V 及其制备方法。

[0050] 本发明的再一个目的在于提供非布索坦的制备方法。

[0051] A. 非布索坦中间体 IV 及其制备方法

[0052] 本发明提供了一种新的非布索坦中间体,其中,所述的非布索坦中间体为式 IV 所示的化合物:

[0053]

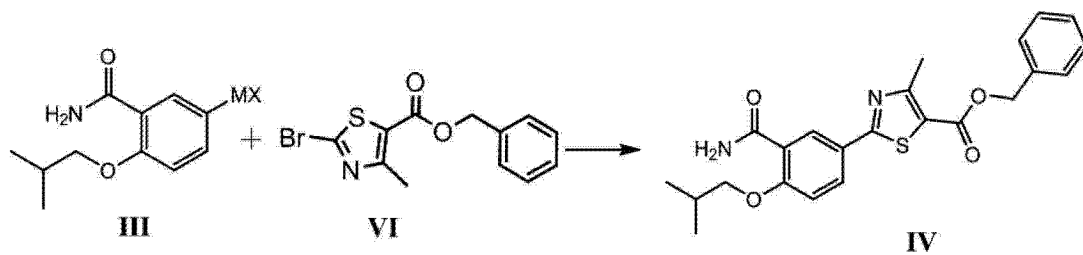


[0054] 式 IV。

[0055] 本发明还提供了一种制备式 IV 所示的非布索坦中间体的方法,所述方法包括以下步骤:

[0056] 使式 VI 所示的 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式 III 所示的格氏试剂发生如下所示的格氏反应,得到式 IV 所示的非布索坦中间体:

[0057]



[0058] 其中,在式 III 中, M 为镁或锌,优选为镁; X 为卤素,优选为氯、溴或碘,更优选为溴。



[0059] 优选的是,所述的格氏反应的反应温度为 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $15^{\circ}\text{C}$ ,更优选为 $-10^{\circ}\text{C}$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 。其中,如果反应温度过高会产生更多的杂质,过低会使反应进程变慢。

[0060] 优选的是,所述的格氏反应的反应时间为1-10小时,更优选为2-5小时。其中,如果反应时间过长会产生更多的小杂质,过短会使反应不完全。

[0061] 优选的是,式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式III所示的格氏试剂的摩尔比为(1-1.3):1,更优选为1:1。其中,如果式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与式III所示的格氏试剂的摩尔比过高会增加原料成本并且过量的化合物VI会作为杂质带入下步反应中;摩尔比过低会使格氏反应不完全。

[0062] 优选的是,所述的格氏反应是在非质子性溶剂中进行的,所述的非质子性溶剂优选选自四氢呋喃、乙醚或苯,更优选为四氢呋喃。所述非质子性溶剂优选为无水的非质子性溶剂。

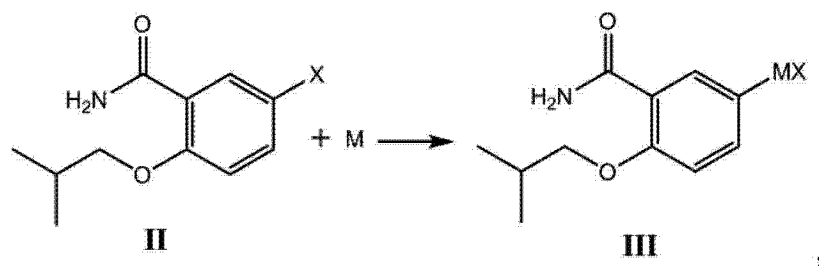
[0063] 优选的是,式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与非质子性溶剂的质量/体积比为(1-4):1;更优选为(1-2):1(单位为:g:ml)。其中,如果式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与非质子性溶剂的质量/体积比过高会使溶剂量偏少,反应体系不够均匀;过低会增加溶剂的用量,并且反应液中底物浓度变稀,减慢反应进程。

[0064] 优选的是,所述格氏反应是用质子性试剂进行淬灭的,所述质子性试剂优选选自:1重量%的盐酸水溶液或10重量%的氯化铵水溶液,更优选为10重量%的氯化铵水溶液。因为淬灭时反应比较剧烈而且会放热,所以低温下加入质子性试剂有利于对反应温度的控制,因此质子性试剂自身温度优选为 $0^{\circ}\text{C}$ 到 $25^{\circ}\text{C}$ 之间,更优选为 $0^{\circ}\text{C}$ 到 $5^{\circ}\text{C}$ 。

[0065] 优选的是,式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与质子性溶剂的质量/体积比为1:(2-20);更优选为1:(2-10)(单位为:g:ml)。其中,如果式VI所示的2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与质子性溶剂的质量/体积比过高会导致淬灭不完全,过低会增加质子性溶剂的用量,增加了原料成本。

[0066] 优选的是,式III所示的格氏试剂是通过使式II所示的5-卤代-2-异丁氧基苯甲酰胺与活性金属M发生如下所示的反应而进行制备的:

[0067]



[0068] 其中,所述的活性金属M为镁或锌,优选为镁;X为卤素,优选为氯、溴或碘,更优选为溴。

[0069] 优选的是,式II所示的5-卤代-2-异丁氧基苯甲酰胺与活性金属M的摩尔比为1:(1.1-5),更优选为:1:(1.1-2)。其中,如果式II所示的5-卤代-2-异丁氧基苯甲酰胺与活性金属M的摩尔比过高会增加原料成本;过低会使反应不完全。

[0070] 优选的是,式II所示的5-卤代-2-异丁氧基苯甲酰胺与活性金属M的反应温度为 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $70^{\circ}\text{C}$ ,更优选为 $10^{\circ}\text{C}$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ ;如果反应温度过高会增加反应的不稳定性;温度过低

会导致反应不完全。

[0071] 优选的是,式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与活性金属 M 的反应时间为 1-20 小时,更优选为 4-10 小时。其中,如果反应时间过长会增加不稳定因素,易产生更多的杂质;过短会导致反应不完全。

[0072] 优选的是,式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与活性金属 M 的反应是在非质子性溶剂中进行的,所述的非质子性溶剂优选选自乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃,更优选为四氢呋喃。

[0073] 优选的是,式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与非质子性溶剂的质量/体积比为 (1-5):1;更优选为 (1-3):1(单位为:g:ml)。如果式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与非质子性溶剂的质量/体积比过高会使反应体系不均匀,影响反应正常进行;过低会使底物在反应体系中浓度过低,反应不易进行完全。

[0074] 优选的是,式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与活性金属 M 的反应是在引发剂的作用下进行的,所述的引发剂优选为碘、1,2- 二溴乙烷或碘甲烷,更优选为碘。

[0075] 优选的是,式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与引发剂的重量比为 (20-100):1,更优选为 (40-60):1。如果式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与引发剂的重量比过高会导致引发不完全;比例过低会使引发剂过量,给后续除去杂质带来困难,同时也增加了原料成本。

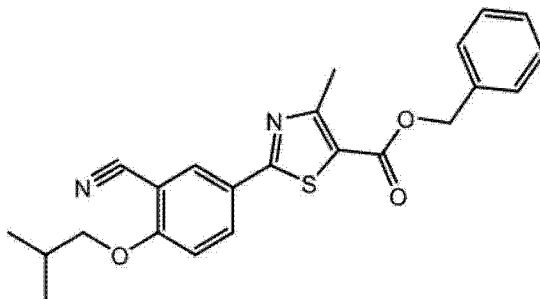
[0076] 优选的是,式 III 所示的格氏试剂是在惰性气体(例如氮气)保护下制备的。

[0077] 例如,在本发明的一个实施方案中,式 III 所示的格氏试剂是通过以下方法进行制备的:将式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺在非质子性溶剂中,在惰性气体(例如氮气)保护下,利用引发剂,使式 II 所示的 5- 卤代 -2- 异丁氧基苯甲酰胺与活性金属反应,从而制得式 III 所示的格氏试剂。

[0078] B. 非布索坦中间体 V 及其制备方法

[0079] 本发明还提供了一种新的非布索坦中间体,其中,所述的非布索坦中间体为式 V 所示的化合物:

[0080]

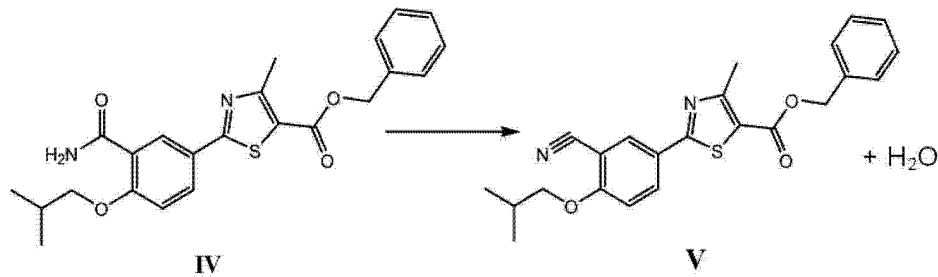


[0081] 式 V。

[0082] 本发明还提供了一种制备式 V 所示的非布索坦中间体的方法,所述方法包括以下步骤:

[0083] 使式 IV 所示的非布索坦中间体在脱水剂的存在下进行如下所示的脱水反应,得到式 V 所示的化合物:

[0084]



[0085] 优选的是,所述的脱水剂为酸性脱水剂,所述的脱水剂优选选自:三氯氧磷、氯化亚砷、三氟乙酸酐、三氟甲磺酸酐或五氧化二磷;更优选为三氯氧磷或氯化亚砷。

[0086] 优选的是,所述的脱水反应的反应温度为  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$ ;更优选为  $50^{\circ}\text{C}$  至  $70^{\circ}\text{C}$ 。如果反应温度过高会产生更多的杂质;过低会使反应不完全。

[0087] 优选的是,所述的脱水反应的反应时间为 1-10 小时;更优选为 2-6 小时。其中,如果反应时间过长会产生更多的杂质;过短会使反应不完全。

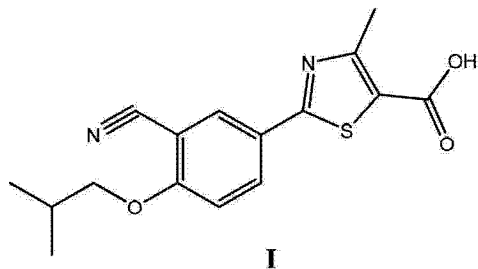
[0088] 优选的是,所述的脱水剂与式 IV 所示的非布索坦中间体的摩尔比为 (2-20):1;更优选为 (4-7):1。如果脱水剂与式 IV 所示的非布索坦中间体的摩尔比过高会增加原料成本;过低会导致脱水不完全。

[0089] 优选的是,将制备得到的式 V 所示的化合物用有机溶剂进一步提取纯化。优选的是,有机溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷以及甲基叔丁基醚中的一种;更优选为二氯甲烷。

[0090] C. 非布索坦的制备方法

[0091] 本发明还提供了一种制备非布索坦的方法,其中,所述的非布索坦如式 I 所示:

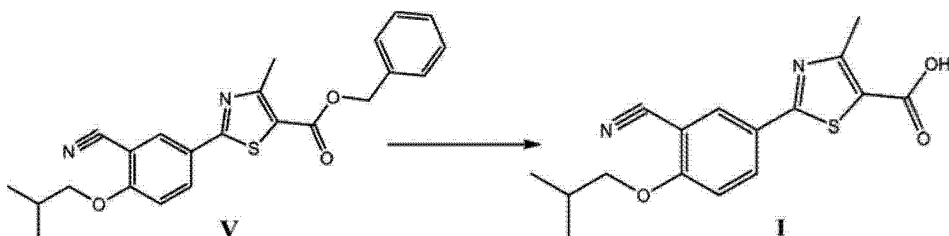
[0092]



[0093] 所述的方法包括以下步骤:

[0094] 使式 V 所示的化合物在水解催化剂的存在下进行如下所示的水解反应,以得到所述的非布索坦:

[0095]



[0096] 优选的是,所述的水解催化剂与式 V 所示的化合物的摩尔比为 (1-10):1;更优选为 (1-5):1。如果水解催化剂与式 V 所示的化合物的摩尔比过高会增加原料成本;过低会使水解反应不完全。

[0097] 优选的是,所述的水解催化剂为碱;优选地,所述的碱选自氢氧化钠或氢氧化钾。

[0098] 优选的是,所述的水解反应的反应温度为 50℃ 至 80℃;更优选为 65℃ 至 75℃。如果反应温度过高会产生更多的杂质;过低会导致水解反应不完全。

[0099] 优选的是,所述的水解反应的反应时间为 1-8 小时;更优选为 2-5 小时。其中,如果反应时间过长会产生更多的杂质;过短会导致水解反应不完全。

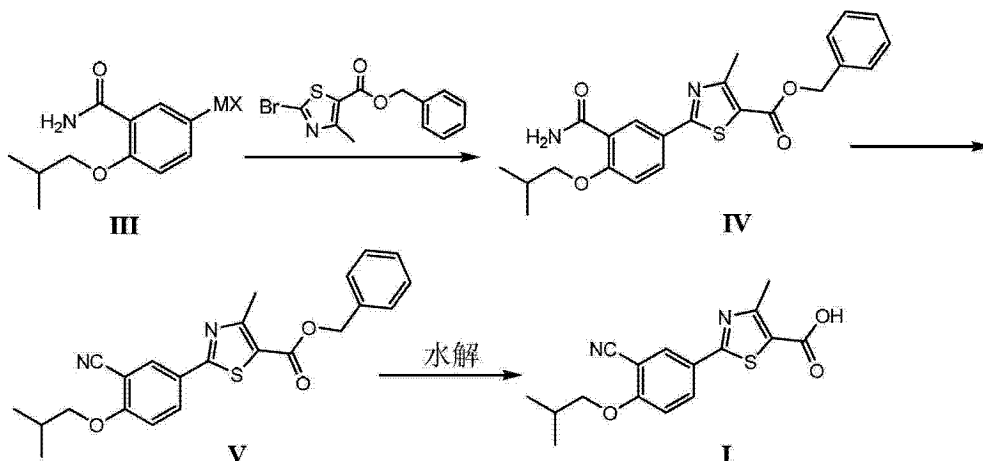
[0100] 优选的是,所述的水解反应是在有机溶剂中进行的。优选的是,有机溶剂选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇;更优选为四氢呋喃。

[0101] 当水解催化剂为碱时,可将水解产物调至酸性(如 pH1-3),从而得到非布索坦。优选的是,可将水解产物的有机相去除(例如通过蒸馏去除),再用有机溶剂萃取以除去杂质,水相用酸调节 pH 值至 1-3,再用有机溶剂提取分离出非布索坦。

[0102] 优选的是,有机溶剂选自二氯甲烷、甲基叔丁基醚、甲苯;更优选为二氯甲烷。

[0103] 在本发明的一个具体实施方案中,首先通过 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯和格氏试剂(III)进行格氏反应,合成中间体 2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV)。然后通过将中间体 2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV)在脱水剂条件下进行脱水反应得到中间体 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V)。再通过水解反应,最终得到非布索坦(I)。其反应过程可为如下所示的反应过程:

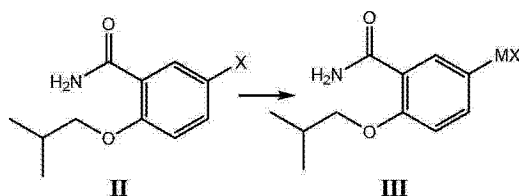
[0104]



[0105] 根据以上反应式,本发明的方法可具体包括以下步骤:

[0106] 1. 在非质子性溶剂中,惰性气体(如氮气)保护下,加入少量引发剂,与活性金属(如镁屑或锌屑)反应制备格氏试剂(III):

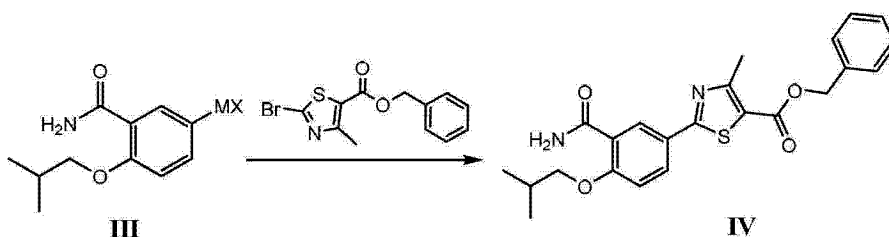
[0107]



[0108] 上述反应温度可在 0℃ 到 70℃,优选为 10℃ 到 50℃;反应时间可在 1-20 小时,优选为 4-10 小时;非质子性溶剂可选自乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃,优选为四氢呋喃;引发剂可选自碘、1,2-二溴乙烷、碘甲烷,优选为碘。

[0109] 2. 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯与自制格氏试剂(III)在无水非质子性溶剂中进行格氏反应,然后用质子性试剂进行淬灭得到2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV):

[0110]



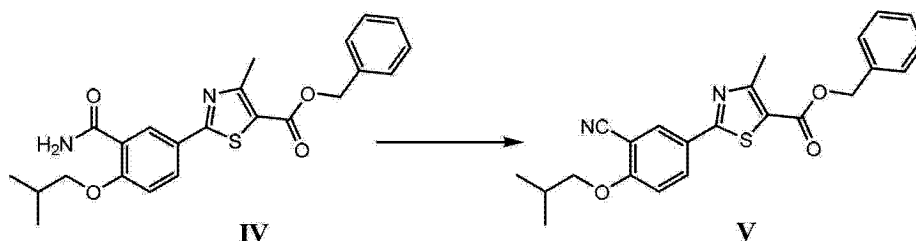
[0111] 上述反应温度为 $-20^{\circ}\text{C}$ 到 $15^{\circ}\text{C}$ 之间,优选为 $-10^{\circ}\text{C}$ 到 $0^{\circ}\text{C}$ ;反应时间在1-10小时之内,优选为2-5小时。所用溶剂可以为四氢呋喃、乙醚、苯,优选为四氢呋喃。

[0112] 上述反应所用淬灭试剂可以为1%稀盐酸、10%的氯化铵水溶液,优选为10%的氯化铵水溶液;其中各浓度为质量百分浓度。淬灭剂自身温度为 $0^{\circ}\text{C}$ 到 $25^{\circ}\text{C}$ 之间,优选为 $0^{\circ}\text{C}$ 到 $5^{\circ}\text{C}$ 。

[0113] 上述反应中间体 III 与原料 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯的摩尔比为1:(1-1.3),优选为1:1。

[0114] 3. 对2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV)进行脱水,制取中间体2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V):

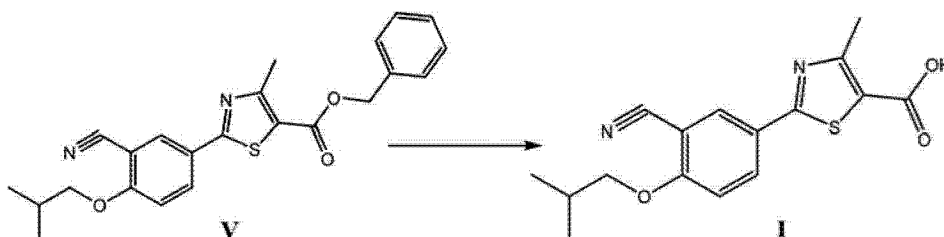
[0115]



[0116] 上述反应所用脱水剂可以为三氯氧磷、氯化亚砷、三氟乙酸酐、三氟甲磺酸酐、五氧化二磷,优选为三氯氧磷或氯化亚砷。反应温度可以为 $-10^{\circ}\text{C}$ 到 $100^{\circ}\text{C}$ ,优选为 $50^{\circ}\text{C}$ 到 $70^{\circ}\text{C}$ 。反应时间可以为1-10小时,优选为2-6小时。脱水剂与中间体(IV)的摩尔比可以为(2-20):1,优选为(4-7):1。反应结束后可对产物中间体V用有机溶剂进一步提取纯化,所用的有机溶剂可以为乙酸乙酯、二氯甲烷或甲基叔丁基醚,优选为二氯甲烷。

[0117] 4. 在有机溶剂中,在水解催化剂的存在下,对中间体2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V)的酯键进行水解,以得到最终产品非布索坦(I):

[0118]



[0119] 其中,水解催化剂优选为碱,所述的碱优选为氢氧化钠、氢氧化钾,更优选为氢氧化钠。所述的水解反应的反应温度优选为 $50^{\circ}\text{C}$ 至 $80^{\circ}\text{C}$ ;更优选为 $65^{\circ}\text{C}$ 至 $75^{\circ}\text{C}$ 。所述的水

解反应的反应时间优选为 1-8 小时 ;更优选为 2-5 小时。所述的碱与式 V 所示的非布索坦中间体的摩尔比优选为 (1-10):1 ;更优选为 (1-5):1。

[0120] 所得产品纯度可达到 99% 左右。

[0121] 以下通过实施例的方式进一步解释或说明本发明内容,但这些实施例不应被理解为对本发明保护范围的限制。

[0122] 在以下实施例中,HPLC 检测所用仪器可以是(例如)日本岛津公司生产的 Shimadzu LC-20A。纯度的计算方法采用的是面积归一法 ;纯度的测定方法可参见中国药典(2010 版) 第二部附录 VD ;摩尔收率的计算公式为:(目标产品的摩尔数 / 主要原料的摩尔数) × 100%。质谱检测所用仪器为可得自美国 AB SCIEX 公司的 API5500 型液相色谱质谱联用仪。NMR 检测所用仪器为可得自 BRUKER 公司的 AM 400MHZ 型核磁共振仪。

[0123] 在以下实施例中,5- 溴 -2- 异丁氧基苯甲酰胺和 2- 溴 -4- 甲基噻唑甲酸苄酯可得自北大国际医院集团西南合成制药股份有限公司 ;甲基叔丁基醚可得自上海甲美精细化工有限公司 ;四氢呋喃可得自淄博茂辰经贸有限公司 ;三氯氧磷可得自淄博东宏化工有限公司 ;氯化亚砷可得自济南沃尔德化工有限公司 ;二氯甲烷可得自苏州乐诚化工有限公司。

[0124] 实施例 1 :式 III 所示的格氏试剂的制备 :

[0125] 保温在 30℃ 左右,通入氮气保护,向 1000ml 反应瓶中加入 200ml 四氢呋喃(以下简称为 THF)、经预处理后的镁屑 72.9g (3.00mol)、碘 12.7g (0.05mol),搅拌 1 小时,升温到 45℃,同时缓慢滴加溶于 250ml THF 的 5- 溴 -2- 异丁氧基苯甲酰胺 680.4g (2.50mol) 和 12.7g (0.05mol) 碘的混合物,滴毕,保温在 45℃ 反应 5 小时,冷却到 15℃ 到 20℃,待用。

[0126] 其中,镁屑预处理方法如下 :用 5% 的盐酸搅拌洗涤 30 分钟,快速抽滤并用丙酮淋洗(尽量减少与空气接触的时间),真空干燥后马上使用。

[0127] 实施例 2 :式 III 所示的格氏试剂的制备 :

[0128] 保温在 20℃ 左右,通入氮气保护,向 1000ml 反应瓶中加入 200ml 甲基叔丁基醚、经预处理后的镁屑 72.9g (3.00mol)、碘 12.7g (0.05mol),搅拌 1 小时,升温到 50℃,同时缓慢滴加溶于 300ml 甲基叔丁基醚的 5- 溴 -2- 异丁氧基苯甲酰胺 680.4g (2.50mol) 和 12.7g (0.05mol) 碘的混合物,滴毕,保温在 45℃ 反应 6 小时,冷却到 15℃ 到 20℃,待用。

[0129] 其中,镁屑预处理方法如下 :用 5% 的盐酸搅拌洗涤 30 分钟,快速抽滤并用丙酮淋洗(尽量减少与空气接触的时间),真空干燥后马上使用。

[0130] 实施例 3 :2-(3- 氨基甲酰基 -4- 异丁氧基苯基) -4- 甲基噻唑 -5- 甲酸苄酯(IV) 的制备 :

[0131] 三口反应瓶中加入 780.5g (2.50mol) 的 2- 溴 -4- 甲基噻唑甲酸苄酯和 500ml THF,降温至 -10℃,机械搅拌下,滴加按照实施例 1 方法制取的约 600ml 的格氏试剂(III),滴加温度控制在 -10℃ 到 -5℃,滴加完毕后继续保温在 -10℃ 左右反应 4 小时。减压蒸除 THF,加入 400ml 甲基叔丁基醚提取目标产物,冰水浴(0℃ 左右) 机械搅拌下加入冷却后的 10% 氯化铵溶液(0℃ 到 5℃) 300ml 进行淬灭。分液,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,蒸除有机溶剂,得标题产物,得油状物 987.1g,摩尔收率 93.0%,HPLC 纯度 95.5%。

[0132] 通过核磁共振和质谱分析得到的标题产物的检测数据如下 :<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 8.48 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.36-7.50 (m, 7H), 7.22 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.90 (d, 6H) ;<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ = 169.5, 168.0,

166.6, 161.8, 156.5, 136.1, 131.5, 128.9, 128.5, 127.1, 127.4, 125.2, 118.6, 116.5, 74.0, 65.5, 28.2, 19.4, 16.5; HR-MS (ESI):  $C_{23}H_{24}N_2O_4S$  分子量: 424.51,  $[M+H]^+$  测量值: 425.67。

[0133] 实施例 4: 2-(3-氨基甲酰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(IV) 的制备:

[0134] 三口反应瓶中加入 780.5g (2.50mol) 的 2-溴-4-甲基噻唑甲酸苄酯和 500ml THF, 降温至  $-5^{\circ}C$ , 机械搅拌下, 滴加按照实施例 2 方法制取的约 700ml 格氏试剂(III), 滴加温度控制在  $-5^{\circ}C$  到  $0^{\circ}C$ , 滴加完毕后继续保温在  $-5^{\circ}C$  左右反应 3 小时。减压蒸除 THF, 加入 400ml 甲基叔丁基醚提取目标产物, 冰水浴 ( $0^{\circ}C$  左右) 机械搅拌下加入冷却后的 10% 氯化铵溶液 ( $0^{\circ}C$  到  $5^{\circ}C$ ) 300ml 进行淬灭。分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 蒸除有机溶剂, 得标题产物, 得油状物 945.6g, 摩尔收率 89.1%, HPLC 纯度 94.3%。

[0135] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下: HR-MS (ESI):  $C_{23}H_{24}N_2O_4S$  分子量: 424.51,  $[M+H]^+$  测量值: 425.80。

[0136] 实施例 5: 脱水制备 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V):

[0137] 将实施例 3 方法制得的中间体(IV) 共 987g (2.33mol) 在反应瓶中溶于 1530g (10.00mol) 三氯氧磷, 升温至  $70^{\circ}C$ , 加装回流装置, 机械搅拌下, 保温反应 4 小时, TLC 显示反应完全(展开剂: 乙酸乙酯: 正己烷 = 1:3)。减压蒸除三氯氧磷, 加入 500ml 二氯甲烷和 300ml 冰水 ( $0^{\circ}C$  到  $5^{\circ}C$ ) 机械搅拌充分提取产品。分液, 有机层用 50ml 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥 1 小时, 抽滤, 蒸除二氯甲烷, 得到中间体(V) 880.8g, 摩尔收率为: 93.0%, HPLC 纯度 98.1%。

[0138] 通过核磁共振和质谱分析得到的标题产物的检测数据如下:  $^1H$ NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.95 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.22 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.90 (d, 6H);  $^{13}C$  NMR (75MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 169.5, 166.6, 161.8, 160.0, 136.1, 132.5, 131.1, 128.9, 127.6, 127.4, 127.1, 125.8, 115.8, 115.6, 101.8, 74.0, 65.7, 28.2, 19.5, 16.6; HR-MS (ESI):  $C_{23}H_{22}N_2O_3S$  分子量: 406.50,  $[M+H]^+$  测量值: 407.41。

[0139] 实施例 6: 脱水制备 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V):

[0140] 将按照实施例 4 方法制得的中间体(IV) 424.5g (1.00mol) 在反应瓶中溶于 920g (6.00mol) 三氯氧磷, 升温至  $70^{\circ}C$ , 加装回流装置, 机械搅拌下, 保温反应 4 小时, TLC 显示反应完全(展开剂: 乙酸乙酯: 正己烷 = 1:3)。减压蒸除三氯氧磷, 加入 200ml 二氯甲烷和 120ml 冰水 ( $0^{\circ}C$  到  $5^{\circ}C$ ) 机械搅拌充分提取产品。分液, 有机层用 30ml 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥 1 小时, 抽滤, 蒸除二氯甲烷, 得到中间体(V) 381.7g, 摩尔收率为 93.9%, HPLC 纯度为 98.8%。

[0141] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下: HR-MS (ESI):  $C_{23}H_{22}N_2O_3S$  分子量: 406.50,  $[M+H]^+$  测量值: 407.12。

[0142] 实施例 7: 脱水制备 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V):

[0143] 将按照实施例 4 方法制得的中间体(IV) 424.5g (1.00mol) 在反应瓶中溶于 535.5g

(4.50mol) 氯化亚砷, 升温至 50℃, 加装回流装置, 机械搅拌下, 保温反应 5 小时, TLC 显示反应完全(展开剂: 乙酸乙酯: 正己烷=1:3)。减压蒸除氯化亚砷, 加入 200ml 二氯甲烷和 120ml 冰水(0℃到5℃)机械搅拌充分提取产品。分液, 有机层用 30ml 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥 1 小时, 抽滤, 蒸除二氯甲烷, 得到中间体(V) 370.7g, 摩尔收率为: 91.2%, HPLC 纯度 97.1%。

[0144] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下: HR-MS(ESI):  $C_{23}H_{22}N_2O_3S$  分子量: 406.50,  $[M+H]^+$  测量值: 407.22。

[0145] 实施例 8: 脱水制备 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸苄酯(V):

[0146] 将按照实施例 4 方法制得的中间体(IV) 424.5g (1.00mol) 在反应瓶中溶于 833g (7.00mol) 氯化亚砷, 升温至 50℃, 加装回流装置, 机械搅拌下, 保温反应 4 小时, TLC 显示反应完全(展开剂: 乙酸乙酯: 正己烷=1:3)。减压蒸除氯化亚砷, 加入 200ml 二氯甲烷和 120ml 冰水(0℃到5℃)机械搅拌充分提取产品。分液, 有机层用 30ml 饱和食盐水洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥 1 小时, 抽滤, 蒸除二氯甲烷, 得到中间体(V) 376.4g, 摩尔收率为: 92.6%, HPLC 纯度 96.6%。

[0147] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下: HR-MS(ESI):  $C_{23}H_{22}N_2O_3S$  分子量: 406.50,  $[M+H]^+$  测量值: 407.79。

[0148] 实施例 9: 制备非布索坦(I):

[0149] 在反应瓶中加入按照实施例 5 方法制得的中间体(V) 产品 300g (0.74mol) 以及四氢呋喃 1200ml, 搅拌溶解后加入 1mol/L 的氢氧化钠水溶液 1100ml, 加热至 70℃ 搅拌反应 3 小时, 停止反应, 将混合液的四氢呋喃蒸出, 水相用二氯甲烷(150ml) 萃取三次, 将有机相弃之。水相用 1mol/L 的盐酸调节 pH 值至 2, 再用二氯甲烷(300ml) 提取三次, 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到白色固体 222.6g, 摩尔收率 95.1%, HPLC 纯度 99.2%。

[0150] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下: HR-MS(ESI):  $C_{16}H_{16}N_2O_3S$  分子量 316.37,  $[M+H]^+$  测量值: 317.20。

[0151] 实施例 10: 制备非布索坦(I):

[0152] 在反应瓶中加入按照实施例 6 方法制得的中间体(V) 产品 150g (0.37mol) 以及四氢呋喃 1200ml, 搅拌溶解后加入 1mol/L 的氢氧化钾水溶液 3700ml, 加热至 80℃ 搅拌反应 1 小时, 停止反应, 将混合液的四氢呋喃蒸出, 水相用二氯甲烷(150ml) 萃取三次, 将有机相弃之。水相用 1mol/L 的盐酸调节 pH 值至 1.2, 再用二氯甲烷(300ml) 提取三次, 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到白色固体 110.0g, 摩尔收率 94.0%, HPLC 纯度 99.0%。

[0153] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下: HR-MS(ESI):  $C_{16}H_{16}N_2O_3S$  分子量 316.37,  $[M+H]^+$  测量值: 317.11。

[0154] 实施例 11: 制备非布索坦(I):

[0155] 在反应瓶中加入按照实施例 7 方法制得的中间体(V) 产品 300g (0.74mol) 以及四氢呋喃 1200ml, 搅拌溶解后加入 1mol/L 的氢氧化钠水溶液 3700ml, 加热至 50℃ 搅拌反应 8 小时, 停止反应, 将混合液的四氢呋喃蒸出, 水相用二氯甲烷(150ml) 萃取三次, 将有机相弃之。水相用 1mol/L 的盐酸调节 pH 值至 2.6, 再用二氯甲烷(300ml) 提取三次, 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到白色固体 220.8g, 摩尔收率 94.3%, HPLC 纯度 99.0%。



[0156] 质谱分析得到的标题产物的检测数据如下:HR-MS(ESI): $C_{16}H_{16}N_2O_3S$  分子量 316.37,  $[M+H]^+$  测量值:317.63。