

## • 实验研究 •

## 达比加群酯的合成工艺研究

高航<sup>1,2</sup>, 宗新杰<sup>1,3</sup>, 刘长鹰<sup>1\*</sup>, 张海枝<sup>1</sup>, 李川<sup>1</sup>, 徐为人<sup>1\*</sup>, 陈会慧<sup>1</sup>

1. 天津药物研究院 天津市药物设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070

3. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

**摘要:** 目的 对达比加群酯的合成工艺进行研究。方法 以 3-[[[2-[[[4-氰基苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯为起始原料, 经改进后的 Pinner 反应得到脒, 再与氯甲酸正己酯反应得到达比加群酯。结果 合成了目标化合物, 并利用 MS 和 <sup>1</sup>H-NMR 确证了结构; 收率为 38.8%, 质量分数为 99.6%。结论 该合成工艺简化了操作, 设计合理, 终产物达比加群酯收率及纯度较高, 具备工业化可行性。

**关键词:** 达比加群酯; Pinner 反应; 工艺改进; 化学合成

**中图分类号:** R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)12-1331-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.001

## Synthesis of dabigatran etexilate

GAO Hang<sup>1,2</sup>, ZONG Xin-jie<sup>1,3</sup>, LIU Chang-ying<sup>1</sup>, ZHANG Hai-zhi<sup>1</sup>, LI Chuan<sup>1</sup>, XU Wei-ren<sup>1</sup>, CHEN Hui-hui<sup>1</sup>

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

2. School of Graduate, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To study the synthetic technology of dabigatran etexilate. **Methods** 3-[[[2-[[[4-Cyanophenyl]amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl] pyridin-2-ylamino]propionic acid ethyl ester was used as starting material to synthesize amidine by Pinner reaction, then to obtain target compound by reacting with hexyl chloroformate. **Results** The target compound was synthesized and characterized by MS and <sup>1</sup>H-NMR. The yield was 38.8% and the purity was 99.6%. **Conclusion** The synthetic route of dabigatran etexilate has the advantages of simple operation and reasonable design with high yield and purity, and is suitable for industrial production.

**Key words:** dabigatran etexilate; Pinner reaction; process improvement; chemical synthesis

达比加群酯 (dabigatran etexilate), 商品名为 Pradaxa, 是由德国勃林格殷格翰公司开发的具有多种特点的新型抗凝血药物, 于 2008 年 4 月在德国和英国率先上市<sup>[1]</sup>, 2013 年 2 月在中国上市。达比加群酯是达比加群的前体药物, 在体内转化为有活性的达比加群, 后者通过直接抑制凝血酶而发挥抗凝血效应。达比加群酯可用于膝关节和髌关节置换术

后深静脉血栓栓塞预防、深静脉血栓栓塞治疗、心房颤动、冠脉事件的二级预防, 具有固定剂量给药以及无需实验室监测等多项优势。随着研究的不断进展, 其临床应用的观察范围也会不断扩大<sup>[2]</sup>。

达比加群酯的合成方法已有多篇文献报道<sup>[3-9]</sup>, 其中 3-[[[2-[[[4-脒基苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯 (2) 的

收稿日期: 2014-08-21

作者简介: 高航 (1990—), 男, 河北石家庄人, 硕士研究生。E-mail: albertgh@sina.com

\*通信作者 刘长鹰, 工程师。Tel: (022)23006870 E-mail: liucy@tjipr.com

徐为人, 研究员。Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

制备方法主要有以下 3 种：(1) 向反应液中通入干燥氯化氢气体至饱和，成脬后，减压蒸馏继续通入氨气至饱和，柱色谱分离得到产物；(2) 将通入氯化氢气体的操作改为直接滴加氯化氢乙醇溶液，成脬后，减压蒸馏再加入碳酸铵和乙醇继续反应，最后用氯化氢乙醇溶液酸化析晶得到产物；(3) 先将化合物 **1** 与盐酸羟胺反应制成羟基苯脬基，再由甲酸铵、Pd/C 还原得到化合物 **2**。上述方法中，通入气体的操作不便，且易造成污染，而方法 (2) 尽管使用了氯化氢乙醇溶液，但配制该溶液同样需要通

入氯化氢气体的操作，且溶液浓度难以准确定量。此外，柱色谱分离的操作明显不利于工业化。

本实验针对上述文献中的合成工艺进行了改进，使用乙酰氯与无水乙醇反应得到含有氯化氢和乙醇的溶液，该溶液在氯化锌催化下经改进后的 Pinner 反应使化合物 **1** 转化成脬，减压浓缩后加入氨水及乙醇反应，最后用盐酸酸化得到化合物 **2**，再与氯甲酸正己酯反应得到达比加群酯。改进后的方法克服了已有方法的缺陷，并提高了产品收率。达比加群酯的合成路线见图 1。

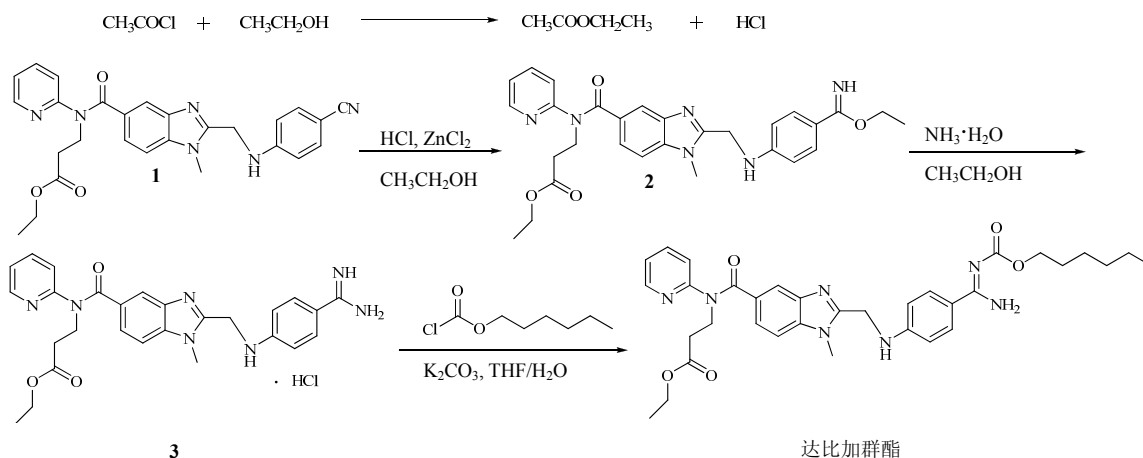


图 1 达比加群酯的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of dabigatran etexilate

## 1 仪器与试剂

Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); Waters e2695 - 2998 系列高效液相色谱仪 (PDA 检测器, 美国 Waters 公司); Finnigan LCQ Advantage Max 型质谱仪 (美国 Finnigan 公司); YRT-3 型熔点仪 (天大天发科技有限公司)。

3-[[[2-[[[4-氰基苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯 (**1**, 质量分数 99.75%), 购自上海同昌生物医药科技有限公司; 氯甲酸正己酯 (质量分数 99.30%), 购自上海同昌生物医药科技有限公司; 其余试剂均为市售分析纯; 所用试剂均无需处理。

## 2 方法与结果

### 2.1 氯化氢乙醇溶液的制备

在烧瓶中加入无水乙醇 (342.7 mL, 5.89 mol), 于 0~10 °C 搅拌下缓慢滴加乙酰氯 (240.4 mL, 3.40 mol), 加毕, 继续于该温度下搅拌 2 h, 得到含有

醋酸乙酯的氯化氢乙醇溶液。

### 2.2 3-[[[2-[[[4-乙氧基-碳-亚氨基苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯 (**2**) 的制备

室温 (20~30 °C) 搅拌下向上述氯化氢乙醇溶液中分批加入起始原料 **1** (20.0 g, 41.4 mmol) 至固体完全溶解, 随后于搅拌下分批加入无水氯化锌 (2.31 g, 16.9 mmol), 加毕, 继续于室温下搅拌约 12 h, 减压蒸干溶剂, 残留物即为化合物 **2** 的粗品, 不经进一步处理直接进行下面的反应。

### 2.3 3-[[[2-[[[4-脬基苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯盐酸盐 (**3**) 的制备

向上述化合物 **2** 的粗品 (19.1 g) 中加入无水乙醇 260 mL, 搅拌均匀后加入浓氨水 85 mL, 室温搅拌 10 h, 减压蒸干溶剂后加入醋酸乙酯和蒸馏水各 200 mL, 搅拌均匀后加入 1 mol/L HCl 溶液 50 mL, 继续于室温搅拌 4 h, 抽滤, 干燥, 得白色固

体 15.12 g, 收率 73% (以化合物 **1** 计) (文献值<sup>[4]</sup>: 65.3%)。ESI-MS  $m/z$ : 500  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.11 (3H, t,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2.66 (2H, t,  $J=7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.96 (2H, q,  $J=7.2$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.21 (2H, t,  $J=7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.63 (2H, d, NCH<sub>2</sub>), 6.87 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 6.88 (1H, m, Ar-H), 7.09~7.15 (1H, m, Py-H), 7.15 (1H, m, Py-H), 7.36 (1H, m, Ar-H), 7.46 (1H, m, Ar-H), 7.51 (1H, s, HCl), 7.53 (1H, m, Py-H), 7.61 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 8.36 (1H, m, Py-H), 8.38 (2H, brs, NH), 8.78 (2H, brs, NH<sub>2</sub>)。

#### 2.4 达比加群酯的合成

将化合物 **2** (15.0 g, 30 mmol) 加入到 300 mL 四氢呋喃和 60 mL 水的混合液中, 搅拌下加入碳酸钾 (24.9 g, 0.18 mol), 搅拌 15 min 后, 室温搅拌下缓慢滴加氯甲酸正己酯 (5.91 g, 36 mmol), 滴毕, 继续于室温下搅拌反应 1 h。向体系中加入水 240 mL, 搅拌均匀后减压蒸馏除去四氢呋喃, 加入丙酮 150 mL, 室温搅拌 2 h, 抽滤, 干燥得黄色固体。将干燥后的粗品加入 300 mL 醋酸乙酯, 搅拌 2 h 后抽滤, 干燥得白色固体 11.43 g, mp 127~128 °C, 收率 76% (文献值<sup>[4]</sup>: 70%)。ESI-MS  $m/z$ : 628  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.84~0.88 (3H, t,  $J=9.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.10~1.13 (3H, t,  $J=8.5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.28~1.39 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 2.66~2.69 (2H, t,  $J=14.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CO), 3.76 (3H, s, CH<sub>3</sub>N), 3.94~3.99 (4H, m, 2×CH<sub>2</sub>O), 4.20~4.23 (2H, t,  $J=14.0$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.58~4.59 (2H, d,  $J=5.5$  Hz, CH<sub>2</sub>N), 6.75~6.77 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 6.87~6.89 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, Ar-H), 6.91~6.94 (1H, t, NH), 7.09~7.16 (2H, m, Py-H), 7.37~7.40 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d,  $J=1.5$  Hz, Ar-H), 7.53~7.55 (1H, m, Py-H), 7.78~7.80 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 8.37~8.39 (1H, m, Py-H), 8.90 (2H, brs, NH<sub>2</sub>)。

#### 2.5 纯度和收率

色谱条件: Waters Symmetry C<sub>18</sub> 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相为 0.2% 醋酸铵溶液 (A) - 乙腈 (B), 梯度洗脱, 0~18 min, 10%B; 18~35 min, 60%B; 35~40 min, 10%B; 体积流量为 1.0 mL/min; 检测波长为 340 nm; 柱温为 40 °C; 进样量为 20  $\mu$ L。在上述色谱条件下, 采用面积归一化法测得目标化合物的质量分数为 99.6%。本合成路线的总收率为 38.8%。

#### 3 讨论

本实验以乙酰氯与乙醇的反应液作为氯化氢的来源, 并辅以氯化锌催化, 避免了化合物 **2** 的现有合成方法操作不便以及难以工业化的不足, 并进一步提高了目标产物达比加群酯的收率, 产物质量较好。随着达比加群酯的推广, 市场需求也越来越大。改进后的工艺操作简便, 条件温和, 收率高, 降低了污染, 具有良好的工业推广价值。

#### 参考文献

- [1] 宫平, 贾薇. 新型口服抗凝血药物达比加群酯 [J]. 世界临床药物, 2008, 29(9): 544-547.
- [2] 李明慧. 新型口服抗凝血剂达比加群酯的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(18): 28-31.
- [3] 郭雅俊, 朱雪焱, 黄雨, 等. 达比加群酯的合成 [J]. 合成化学, 2014, 22(2): 262-264.
- [4] 刘晓君, 陈国华. 达比加群酯的合成 [J]. 应用化学, 2013, 30(4): 373-377.
- [5] Segade Rodriguez A, Pasto Aguila M. Process of preparing a thrombin specific inhibitor [P]. WO: 2012004396, 2011-07-08.
- [6] 邢松松, 王晓蕾, 周付刚, 等. 达比加群酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(5): 321-325.
- [7] 朱津津, 樊士勇, 仲伯华. 达比加群酯的合成工艺改进 [J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(3): 204-208.
- [8] 程青芳, 王启发, 陆微, 等. 达比加群酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(12): 961-964.
- [9] Huel N H, Nar H, Pripke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(9): 1757-1766.