

· 实验研究 ·

安立生坦的合成工艺改进研究

魏群超, 刘长鹰, 石 玉, 张海枝, 李 川, 刘 鹏, 徐为人

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

摘要: 目的 对安立生坦合成工艺的改进进行研究。方法 以二苯甲酮为起始原料, 经过缩合、醇解、水解、拆分和取代反应合成安立生坦。醇解采用盐酸进行反应, 采用拆分剂盐酸盐和碱试剂通过“一锅法”进行拆分。结果 优化了醇解和拆分反应, 避免了高毒性物质的产生; 优化后, 安立生坦的质量分数为 99.7%, 光学纯度达 99.8%, 工艺的总收率为 30.0%。结论 安立生坦的合成工艺改进后操作性好, 条件温和, 避免产生基因毒性和其他高毒性物质, 成本较低, 更适于药品的工业化生产。

关键词: 安立生坦; 合成工艺; 一锅法; 工业化生产

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)01 - 0001 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.001

Improvement of method for synthesis of ambrisentan

WEI Qun-chao, LIU Chang-ying, SHI Yu, ZHANG Hai-zhi, LI Chuan, LIU Peng, XU Wei-ren

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

Abstract: Objective To study the improved method for synthesis of ambrisentan. **Methods** Benzophenone was used as starting material to synthesize the target compound by condensation, alcoholysis, hydrolysis, resolution, and substitution reactions. Hydrochloric acid was used in alcoholysis reaction, and resolving agents hydrochloride and alkali were used in resolution reaction by “one pot” method. **Results** Alcoholysis and resolution reactions were optimized, avoiding the production of highly toxic substances. After optimization, the purity was 99.7%, and the optical purity was 99.8%. The total recovery of the synthetic route was 30.0%. **Conclusion** After optimization, the synthetic process of ambrisentan has the advantage of simple operation, mild condition, avoiding gene toxic reagent and other toxic reagent, with low cost, and is suitable for industrial production of drugs.

Key words: ambrisentan; synthetic process; one pot; industrial production

安立生坦片是吉利德科学公司研制的特异性内皮素受体 A (ETA 受体) 抑制药, 该药薄膜包衣片的规格为 5、10 mg/片, 2007 年 6 月由 FDA 批准上市, 用于治疗肺动脉高压。由于被用于治疗罕见疾病, 安立生坦被 FDA 授予孤儿药待遇, 并给予药品开发商税收优惠和市场激励^[1]。

安立生坦的化学名为(+)-(2*S*)-2-[(4,6-二甲基哌啶-2-基)氧基]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸。安立生坦的合成方法已经有多篇文献报道^[2-7], 大都采用了如图 1 的合成路线即以二苯甲酮为起始原料, 经过缩合、醇解、水解、拆分、游离和取代反应或拆分后直

接取代反应合成安立生坦, 但较易引入有关物质^[8-9]。

文献报道^[10-11], 图示路线中的醇解反应是在 Lewis 酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、对甲苯磺酸或硫酸作用下发生, 本课题组实验验证以上条件可行, 但 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 是一种易燃、有毒、具有强烈的刺激性和强腐蚀性的试剂, 在潮湿空气中易分解产生剧毒的氟化氢烟雾, 该方法虽适于实验室研究, 但不适于工业化放大生产; 对甲苯磺酸在醇中反应, 易生成对甲苯磺酸酯, 具有基因毒性, 作为医药中间体的合成应避免使用; 文献用到的硫酸^[11]易与甲醇发生酯化, 生成剧毒的硫酸二甲酯, 为中间体的杂质控制及最终成品的质

收稿日期: 2015-11-10

作者简介: 魏群超, 男, 内蒙古赤峰市人, 助理研究员, 有机化学硕士。Tel: (022)23006293 E-mail: wei_qunchao@126.com

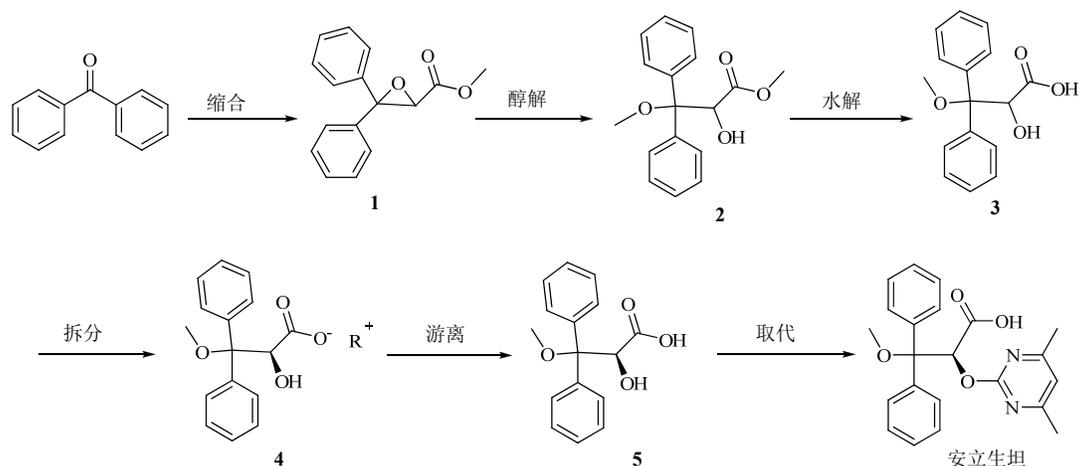


图 1 安立生坦的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of ambrisentan

量控制增加隐患，且国家食品药品监督管理局药品审评中心的药品注册申报要求避免使用可能生成剧毒、基因毒性或潜在基因毒性的试剂，故应该避免硫酸与甲醇配伍使用。

另外，图示路线中拆分反应的文献报道中^[4, 12]，(S)-1-(4-氯苯基)乙胺价格昂贵，采用该方法会大大提高产品的成本，难于实施工业化。价格相对低廉的 L-脯氨酸甲酯或(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺也可以用来拆分 2-羟基丙酸消旋物，然而，L-脯氨酸甲酯分子无荧光，不便于检测，进行完拆分反应后回收困难；(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺是一种不稳定的物质，常温暴露于空气中，颜色就会变深，放置时间久，HPLC 检测有杂质产生。

参考李小刚^[11]的合成路线，针对现阶段文献报道醇解、水解和拆分反应中存在的问题，本课题组进行了工艺优化：选用价廉易得的盐酸进行醇解反应，反应安全，不产生基因毒性杂质和剧毒物质如硫酸二甲酯和对甲苯磺酸酯；选用一水合氢氧化锂进行水解反应，相比文献报道的氢氧化钠方法，水解后的锂盐固体更易抽滤，且部分杂质随滤液被清除，有利于产品的质量；选用稳定性较好的(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺盐酸盐和小分子有机碱如 Et₃N 在单一溶剂中一锅法进行拆分，克服了(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺稳定性差等问题。

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)。

二苯甲酮购自阿拉丁试剂有限公司；氯乙酸甲酯购自昆山市亚龙贸易有限公司；(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺盐酸盐购自上海波以尔化工有限公司；4,6-二甲基-2-甲基-磺酰咪唑购自安耐吉化学；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 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯(1)的制备

取 1 L 单口瓶，先后加入四氢呋喃(THF, 300 mL)和二苯甲酮(80 g, 439.6 mmol)，搅拌，加入氯乙酸甲酯(95.4 g, 879.1 mmol)。控制内温小于 10 °C，分批加入甲醇钠(47.5 g, 879.1 mmol)。加料完毕，保持料液温度(20±5) °C 反应 13~15 h。将反应液倾入 1.8 L 冰水中，搅拌，加入 500 mL 醋酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干得棕色油状 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯(1)粗品，直接进行下一步反应。

2.2 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯(2)的制备

将化合物 1 的粗品用 500 mL 甲醇溶解，转移至 1 L 单口瓶中，搅拌，滴加 30 mL 盐酸。加毕，继续搅拌 1 h。旋蒸，除去约 300 mL 溶剂，剩余溶液中加入 200 mL 水，析晶 1 h，抽滤，烘干得到白色粉末状固体(2) 117.0 g，收率 93.1% (以二苯甲酮计)。ESI-MS *m/z*: 309.109 7 [M+Na]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.33~7.19 (10H, m, Ar-H), 5.72 (1H, d, *J*=5.6 Hz, CR₃H), 5.18 (1H, d, *J*=5.6 Hz, OH), 3.39 (3H, s, CO₂CH₃), 3.18

(3H, s, OCH₃)。

2.3 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 (3) 的制备

取 2 L 单口瓶, 加入 800 mL 甲醇、400 mL 水和化合物 2 (117.0 g, 409.2 mmol), 搅拌, 加入一水合氢氧化锂 (34.3 g, 816.7 mmol)。加毕, 60 °C 反应 4 h。抽滤, 固体转移至 2 L 单口瓶中, 加入 500 mL 水, 搅拌下, 1 mol/L 盐酸酸化至溶液 pH < 3, 30 °C 反应 1 h, 抽滤, 烘干得到白色粉末状固体 (3) 107.4 g, 收率 96.5%。ESI-MS *m/z*: 295.094 1 [M+Na]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.37~7.18 (10H, m, Ar-H), 5.24 (1H, br, OH), 5.14 (1H, s, CR₃H), 3.18 (3H, s, OCH₃)。

2.4 (S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸乙酯 (4) 的制备

取 2 L 单口瓶, 加入 850 mL 无水乙醇、三乙胺 (39.9 g, 394.9 mmol)、(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺盐酸盐 (39.9 g, 197.5 mmol) 和化合物 3 (107.4 g, 394.9 mmol), 加毕, 搅拌回流 1 h, 冷却至 20 °C, 搅拌析晶 1 h, 抽滤, 得到化合物 4, 直接进行下一步反应。

2.5 (S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸 (5) 的制备

取 2 L 单口瓶, 加入 1.2 L 水和化合物 4, 搅拌, 1 mol/L 盐酸将溶液调至酸性, 加 400 mL 醋酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸, 除去约 1 L 溶剂, 向剩余溶液中加入 500 mL 甲基叔丁基醚, 搅拌析晶 1 h, 抽滤, 得到白色粉末状固体 (5) 36.7 g, 收率 34.2% (以化合物 3 计), 对映体超量 ee 值 99.7%。ESI-MS *m/z*: 295.094 2 [M+Na]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.36~7.18 (10H, m, Ar-H), 5.25 (1H, br, OH), 5.13 (1H, s, CR₃H), 3.18 (3H, s, OCH₃)。

2.6 安立生坦的制备

取 100 mL 三口瓶, 加入 100 mL DMF、化合物 5 (36.7 g, 134.9 mmol), 搅拌, 冰浴, 加入氨基锂 (5.0 g, 217.4 mmol), 加毕, 搅拌 0.5 h, 加入 4,6-二甲基-2-甲基-磺酰嘧啶 (27.6 g, 148.4 mmol), 60 °C 搅拌 4 h。将反应液倒入 800 mL 水中, 用 1 mol/L 盐酸调至溶液 pH < 4, 搅拌析晶 4 h, 抽滤, 烘干得到白色粉末状安立生坦 49.7 g, 收率 97.4%, 质量分数为 99.7%, 光学纯度为 99.8%。ESI-MS *m/z*: 379.165 7 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.53 (1H, s, COOH), 7.36~7.19 (10H, m, Ar-H), 6.92 (1H, s, Py-H), 6.16 (1H, s, CR₃-H), 3.38 (3H, s, OCH₃), 2.33 (6H, s, CH₃)。

该合成工艺的总收率为 30.0%。

3 讨论

本实验针对文献报道的路线中较重要的醇解和拆分步骤进行了优化, 克服了文献在醇解步骤运用 Lewis 酸 BF₃·Et₂O、对甲苯磺酸或硫酸时操作不便、产生毒性大副产物及基因毒性物质等缺点, 采用价廉易得, 且不产生毒性副产物的盐酸顺利地完

成反应。同时, 本课题组还针对文献报道拆分步骤的不足进行了优化。经分析, 文献报道的拆分剂主要有 3 种: (S)-1-(4-氯苯基)乙胺、L-脯氨酸甲酯和 (S)-1-(4-硝基苯基)乙胺, 其中, (S)-1-(4-氯苯基)乙胺价格昂贵, L-脯氨酸甲酯无荧光, 不易检测, 故 (S)-1-(4-硝基苯基)乙胺是最适合于本实验的拆分剂, 但它的稳定性较差, 常温放置颜色变深, 市售以盐酸盐形式为主。针对以上问题, 本课题组拟采取将外消旋反应物、拆分剂盐酸盐和碱试剂“一锅法”完成拆分, 选用了无机碱和有机碱作对比试验, 10 mmol 化合物 3、5 mmol (S)-1-(4-硝基苯基)乙胺盐酸盐和 10 mmol 碱试剂在无水乙醇中反应下的产品光学纯度见表 1。

表 1 产品的光学纯度
Fig. 1 Optical purity of products

碱试剂	类型	产品光学纯度/%
NaOH	无机碱	66.5
K ₂ CO ₃	无机碱	62.8
CH ₃ ONa	无机碱	69.3
Et ₃ N	有机碱	99.8

试验数据显示, 三乙胺的拆分效果明显好于其他碱试剂。拆分反应结束后, 拆分剂(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺可以成盐酸盐形式回收, 回收的拆分剂质量好, 可以多次重复利用, 再次拆分的效果与新品相当, 极大的降低了工艺的成本。

经过对醇解和拆分步骤的工艺优化, 本课题组得到了一个操作性好、条件温和、避免产生基因毒性和其他高毒性物质、成本较低的安立生坦合成工艺, 更适于药品的工业化生产。

参考文献

[1] 彭 婕. 安立生坦的研究进展 [J]. 医药导报, 2010, 29(5): 640-643.
[2] 刘爱霞, 陈一芬, 禹艳坤, 等. 安立生坦合成的改进 [J]. 化学世界, 2011(2): 100-103.

- [3] 周付刚, 谷建敏, 苏信杰, 等. 安贝生坦的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(1): 1-3
- [4] H·里彻尔斯, D·克林吉, W·埃姆伯格, 等. 新的羧酸衍生物, 其制备和应用 [P]. 中国: 1160396, 1997-09-24.
- [5] E·鲍曼, J·莱恩海默, U·J·沃格尔巴彻, 等. 3-(杂)芳基羧酸衍生物, 其制备和中间体 [P]. 中国: 1121711, 1996-05-01.
- [6] H·里彻尔斯, D·克林吉, W·埃姆伯格, 等. 新的羧酸衍生物, 其制备和应用 [P]. 中国: 1923820, 2007-03-07.
- [7] H·里彻尔斯, D·克林吉, W·埃姆伯格, 等. 新的羧酸衍生物, 其制备和应用 [P]. 中国: 1513844, 2004-07-21.
- [8] 陈保来, 李家春, 仲艳, 等. HPLC 法测定安立生坦原料药中有关物质 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 149-152.
- [9] 吴国顺, 王博, 张海枝, 等. HPLC 法测定安立生坦中 *R* 异构体 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 185-188.
- [10] Riechers H, Albrecht H P, Amberg W, *et al.* Discovery and optimization of a novel class of orally active nonpeptidic endothelin-A receptor antagonists [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(11): 2123-2128.
- [11] 李小刚. 安立生坦的合成研究 [J]. 应用化学, 2014, 43(9): 1675-1678.
- [12] H·博纳德, H·理查斯. 2-羟基丙酸类消旋物的拆分 [P]. 中国: 1325375, 2001-12-05.