

阿哌沙班的合成工艺改进研究

张馨文¹, 张村子², 范巧云^{3*}, 张晓军^{3*}, 韩学文³, 高立国³, 穆 帅³

1. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

2. 天津泰普制药有限公司, 天津 300462

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: **目的** 对阿哌沙班的合成工艺进行改进研究。**方法** 以 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-氧代-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯为起始原料, 通过还原、取代、环合、胺化反应得到阿哌沙班。**结果** 合成了目标化合物阿哌沙班, 经 MS、¹H-NMR 确证了结构, 质量分数为 99.2%, 本合成工艺的总收率为 76.4%。**结论** 该合成工艺改进后操作简单、安全, 适合工业化生产。

关键词: 阿哌沙班; Xa 因子抑制剂; 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-氧代-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯; 合成工艺

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)12-2296-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.002

Improvement of synthetic process of apixaban

ZHANG Xin-wen¹, ZHANG Cun-zi², FAN Qiao-yun³, ZHANG Xiao-jun³, HAN Xue-wen³, GAO Li-guo³, MU Shuai³

Abstract: Objective To study the improved method for synthesis of apixaban. **Methods** 4,5,6,7-Tetrahydro-1-(4-methoxyphenyl)-6-(4-nitrophenyl)-7-oxo-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester was used as starting material to synthesize apixaban by reduction reaction, substitution reaction, cyclization reaction, and amination reaction. **Results** The target compound apixaban was synthesized and characterized by MS and ¹H-NMR. And the purity was 99.2%, and the total yield of this route was 76.4%. **Conclusion** The synthetic process has the advantages of simple operation, security, and suitable for industrial production.

Key words: apixaban; Xa factor inhibitor; ethyl 7-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-1-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-cyclopenta [*c*]pyridine-5-carboxylate; synthetic process

阿哌沙班的化学名为 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-1-哌啶基)苯基]-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸, 是一种口服的选择性活化 Xa 因子抑制剂, 用于预防接受择期髋关节或膝关节置换术的成年患者出现的静脉血栓栓塞症事件。口服简便, 有利于提高患者依从性, 且不会增加出血危险。疗效明显优于阿司匹林, 并且安全性良好。在所有治疗房颤的新型口服抗凝剂中, 其效果最好, 显著超越达比加群和利伐沙班^[1-3]。阿哌沙班的合成方法已有一些文献报道^[4-6], 但是大多数合成路线较长, 收率较低, 或使用了不易购买、保存或价格昂

贵的试剂, 不利于产业化大量制备。专利中报道^[5]的合成路线, 是以对硝基苯胺为起始原料, 经过 9 步反应得到阿哌沙班, 虽然该路线与原研厂家百时美施贵宝公司一致, 但是该路线的缺点是收率低, 产品纯度低, 且反应中使用了高压氢化, 操作危险。针对以上问题, 本研究对阿哌沙班的合成工艺进行了改进, 改进后的工艺操作比较简单, 以 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-氧代-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯为起始原料, 通过还原、取代、环合以及胺化反应, 以较高收率得到了高纯度的阿哌沙班, 其合成路线见图 1。

收稿日期: 2017-11-22

作者简介: 张馨文 (1982—), 女, 助理研究员, 从事药品注册临床工作。Tel: (022)23006850 E-mail: zhangxw@tjipr.com

*通信作者 范巧云, 女, 副研究员, 从事药品合成研究工作。Tel: (022)23003587 E-mail: fanqy@tjipr.com

张晓军, 男, 研究员, 从事药品合成研究工作。Tel: (022)23003587 E-mail: zhangxj@tjipr.com

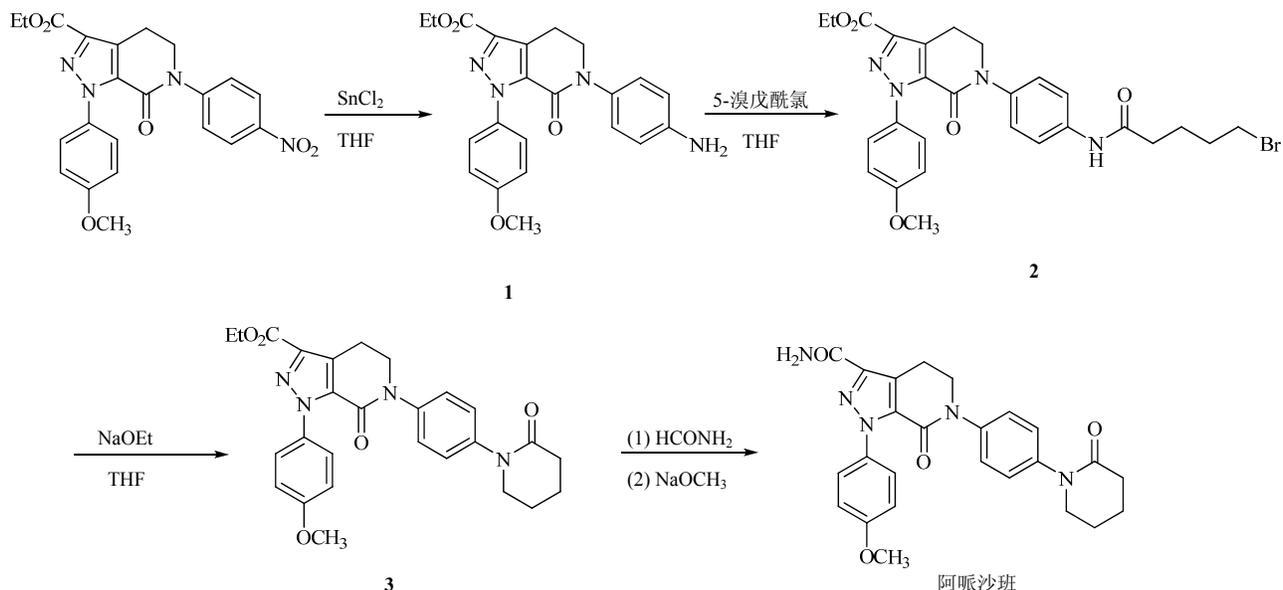


图1 阿哌沙班的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of apixaban

1 仪器与试剂

Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); Bruker 400 MHz 核磁共振仪; 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-氧代-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯 (质量分数 >98%, 天津泰尔奇科技有限公司); 其他所用试剂均为国产分析纯。

2 方法与结果

2.1 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-6-(4-氨基苯基)-7-氧代-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯 (1) 的制备

5 L 三口反应瓶中加入 4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-6-(4-硝基苯基)-7-氧代-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯 (100 g, 0.23 mol)、四氢呋喃 (THF, 1 600 mL), 室温搅拌均匀后, 滴入 SnCl₂ 的盐酸水溶液 (1 560 g), 滴毕, 升温至 65 °C, 保温反应 2 h, 滴加 20% 氢氧化钠水溶液 (1 200 g), 滴毕, 搅拌 0.5 h, 静置分层, 下层水层弃去, 上层为棕红色溶液 (化合物 1 的 THF 溶液), 倒入 5 L 三口反应瓶中, 密封备用。

2.2 2-[4-(5-溴戊酰胺)苯基]-7-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-2,3,4,7-四氢-1*H*-环戊二烯[C]吡啶-5-羧酸乙酯 (2) 的制备

向上一步制备的化合物 1 的 THF 溶液中, 加入 5-溴戊酰氯 (44 mL, 0.33 mol), 搅拌升温至 30 °C, 反应 3 h, 降温至 5 °C, 加入水 (1 400 mL) 和醋酸乙酯 (1 000 mL), 搅拌均匀, 静置分层, 下层水

层弃去, 有机层用 5% 碳酸钠水溶液 1 000 mL 萃取, 无水硫酸镁干燥, 滤过, 减压蒸除溶剂, 得到化合物 2 (116 g), 收率为 88.9%, 质量分数为 97.2%。ESI-MS *m/z*: 569.13 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t), 1.79 (4H, m), 2.22 (2H, t), 3.31 (2H, t), 3.53 (2H, q), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, t), 4.45 (2H, q), 6.90 (2H, m), 7.17 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.71 (1H, s)。

2.3 1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-哌啶-1-基)-苯基]-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[3,4-*C*]吡啶-3-羧酸乙酯 (3) 制备

1 L 四口反应瓶中加入化合物 2 (60 g, 0.105 mol) 和二甲基甲酰胺 (DMF, 480 mL), 搅拌均匀, 加入原甲酸三乙酯 (11.86 g, 0.08 mol), 三氟乙酸 (5.7 g, 0.05 mol), 室温下搅拌反应 1 h, 加入碘化钾 (4.5 g, 0.027 mol), 滴加 21% 乙醇钠的乙醇溶液 (108 g), 滴毕, 升温至 30 °C, 反应 2 h, 降温至 5 °C 以下, 将上述反应液加入到冰水中 (3 500 g), 搅拌析晶, 抽滤, 烘干, 得到化合物 3 (47.8 g), 收率为 93.2%, 质量分数为 98.2%。ESI-MS *m/z*: 489.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.32 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CH₃), 1.83 (4H, m, CH₂×2), 2.37 (2H, t, *J*=6.4 Hz, CH₂), 3.19 (2H, t, *J*=6.4 Hz, CH₂), 3.57 (2H, t, *J*=5.2 Hz, CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, t, *J*=6.8 Hz, CH₂),

4.33 (2H, m, CH₂), 6.99 (2H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.26 (2H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 7.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.47 (2H, d, $J=7.2$ Hz, Ar-H)。

2.4 阿哌沙班的制备

1 L 四口瓶中加入化合物 **3** (34 g, 0.07 mol)、DMF (180 mL) 和甲酰胺 (60 mL), 搅拌溶清后, 加入原甲酸三甲酯 (6.6 g, 0.062 mol) 和三氟乙酸 (3.74 g, 0.033 mol), 升温至 55 °C 反应 0.5 h, 滴加 25% 甲醇钠的甲醇溶液 (42.5 g), 滴毕, 55 °C 保温反应 2 h, 反应完毕, 加入水 (209 g), 降温至 25 °C 搅拌 2 h, 抽滤, 烘干, 得到阿哌沙班 (29.5 g), 收率为 92.2%, 质量分数为 99.2%。ESI-MS m/z : 460.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.83 (4H, m, CH₂×2), 2.37 (2H, t, $J=6.4$ Hz, CH₂), 3.19 (2H, t, $J=6.4$ Hz, CH₂), 3.57 (2H, t, $J=5.2$ Hz, CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.03 (2H, t, $J=6.4$ Hz, CH₂), 6.98 (2H, d, $J=9.2$ Hz, Ar-H), 7.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.42 (1H, s, NH), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.69 (1H, s, NH)。以上数据与文献报道^[8]基本一致。

本合成路线的总收率为 76.4%。

3 讨论

3.1 化合物 **1** 的制备

此步反应是将苯环上的硝基还原成氨基, 文献报道^[4]的方法是使用 Pd/C 或 5% Pd/Al₂O₃ 做催化剂, 通过高压氢化来实现的。但是这种还原方法用到的催化剂价格昂贵, 且高压氢化操作起来比较危险。本研究发现, 用 SnCl₂ 的盐酸水溶液将硝基还原成氨基, 收率几乎与高压氢化一致, 但是纯度更高, 操作简单, 成本低, 适合工业化生产。

3.2 化合物 **3** 的制备

此步环合反应的后处理中, 文献报道^[4]的后处

理方法是先用酸中和反应液, 然后再将水滴加入反应液中, 通过实验发现, 文献方法容易使吡唑环上的羧酸乙酯水解成羧酸, 影响收率和纯度。经过理论分析及多次实验发现, 如果后处理中先将反应液降温至 5 °C 以下, 再将反应液倒入一定量的冰水中, 则可以避免吡唑环上的乙酯基水解成羧酸, 从而减少阿哌沙班成品中杂质羧酸的量, 提高成品的纯度^[9]。

通过本工艺制备的阿哌沙班, 粗品的质量分数 98% 以上, 精制一次即可达到药用级别, 并且工艺简单, 成本低, 操作方便, 效率高, 实现了阿哌沙班高纯度、高收率工业化生产, 有利于提高原料药的纯度, 从而提高制剂产品的质量, 减少毒副作用和保障临床用药的安全性。

参考文献

- [1] Wittkowsky A K. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29(2): 182-191.
- [2] 许 昕, 薛晓文. 开发中的新型口服抗凝血药—Xa 因子抑制剂 [J]. *药学与临床研究*, 2010, 18(3): 294-298.
- [3] 王 磊, 钟静芬, 时惠麟. 口服 Xa 因子直接抑制剂阿哌沙班的临床研究进展 [J]. *上海医药*, 2012(17): 17-20.
- [4] R·沙皮罗, L·T·罗萨诺, B·M·穆德里克, 等. 制备 4,5-二氢-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-酮的方法 [P]. 中国: 101065379, 2007-10-31.
- [5] J·周, L·M·欧, P·马, 等. 4,5-二氢-吡唑并[3, 4-c]吡啶-2-酮类化合物的合成 [P]. 中国: 1639147, 2005-07-13.
- [6] 张 涛, 孔令金, 丁姗姗, 等. 阿哌沙班的合成 [J]. *药学研究*, 2014, 45(9): 550-551.
- [7] Wei C K, Yang B S. Crystallization via high-shear transformation [P]. US: 20060160841, 2006-07-20.
- [8] Gant T G, Shanba M. Pyrazole carboxamide inhibitors of factor Xa [P]. WO: 2010/030983, 2010-03-18.
- [9] 范巧云, 高立国, 韩学文, 等. 阿哌沙班中 3 个杂质的合成研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(8): 1125-1128.