

利伐沙班降解杂质的合成

彭嘉勋¹, 毛雨² (1.湖南工程学院, 湖南 湘潭 411101; 2.长沙荣光达生物科技有限公司, 长沙 410013)

摘要: 目的 合成利伐沙班的3个降解杂质, 从而加强对Xa因子抑制剂类抗凝药利伐沙班原料药的质量控制。方法 利伐沙班(1)经开环反应得到杂质A; 杂质A经水解反应得到杂质B; 杂质A经取代反应得到杂质C。结果 合成的3种降解杂质的结构经¹H-NMR、¹³C-NMR和MS确证, 纯度经HPLC检测均>99.0%。结论 3个杂质可作为利伐沙班原料药质量控制的杂质对照品。

关键词: 利伐沙班; 降解杂质; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)05-0700-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.014

引用本文: 彭嘉勋, 毛雨. 利伐沙班降解杂质的合成[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 700-702.

Synthesis of the Degradation Impurity of Rivaroxaban

PENG Jiaxun¹, MAO Yu² (1.Hunan Institute of Engineering, Xiangtan 411101, China; 2.Changsha Rongguangda Biological Technology Co., Ltd., Changsha 410013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To perform the quality of rivaroxaban which was a kind of anticoagulant drug, three degradation impurities A, B and C were synthesized and characterized. **METHODS** Rivaroxaban (1) was used as starting material to prepare Impurity A, impurity B was synthesized by hydrolyzing impurity A, and impurity C was obtained from impurity A by substitution reaction. **RESULTS** The structures of the three impurities had been verified by ¹H-NMR and ¹³C-NMR and MS. Their purities were over 99.0% (detected by HPLC). **CONCLUSION** The synthetic degradation impurities can be used as the reference substance of the impurities in the quality control of rivaroxaban.

KEY WORDS: rivaroxaban; degradation impurity; synthesis

利伐沙班(rivaroxaban, 1), 商品名为拜瑞妥(Xarelto), 化学名为5-氯-N-(((5S)-2-氧-3-(4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基)-1,3-恶唑啉-5-基)甲基)噻吩-2-甲酰胺, 是拜耳公司和强生公司于2008年联合研制的直接Xa因子抑制剂, 具有预防和治疗各类血栓性疾病的作用^[1-2]。临床上用于预防髋关节和膝关节置换术后患者深静脉血栓和肺血栓的形成^[3-4]。

目前文献报道的利伐沙班合成工艺较多^[5-6], 主要的合成方法是以4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮和2-[(2S)-2-环氧乙烷基甲基]-1H-异吲哚-1,3-(2H)-二酮为原料^[7], 或者是以4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮和环氧氯丙烷为原料^[8], 经过一系列化学反应最终得到利伐沙班。利伐沙班原料药在储存过程中需严格控制储存条件, 否则容易被降解生成杂质^[9]。通过对利伐沙班合成工艺的考察和原料药的质量研究, 确定了3个主要降解杂质^[9-11], 它们分别为5-氯-(2-羟基-3-N-((4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基)氨基)丙基)噻吩-2-甲酰胺(杂质A)、(2-(4-(2-羟基-3-(5-氯噻吩-2-甲酰胺基)丙基)苯基氨基)乙氧基)乙

酸(杂质B)、5-氯-(2-羟基-3-N-(5-氯噻吩-2-甲酰胺基)-((4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基)氨基)丙基)噻吩(杂质C)。

为了对利伐沙班原料药进行质量控制, 本研究合成了上述3个降解杂质。以利伐沙班1为起始原料, 在65℃下与氢氧化锂发生开环反应得到杂质A。杂质A在冰乙酸和盐酸的作用下发生水解反应得到杂质B。杂质A和杂质B的合成路线见图1。

关于杂质C的合成, 本研究参照文献[12], 以5-氯噻吩-2-甲酸为起始原料, 与二氯亚砷发生酰氯化反应得到中间体3, 中间体3在碳酸钠的作用下再与杂质A发生取代反应, 最终得到杂质C, 经过硅胶柱层析得到纯品, 收率为76.7%。杂质C的合成路线见图2。

1 仪器与试剂

Bruker AVANCE-500 核磁共振仪(Bruker公司, TMS为内标, 以氘代CDCl₃或氘代DMSO为溶剂); RY-I型熔点仪(天津市天分分析仪器厂),

作者简介: 彭嘉勋, 男, 硕士 Tel: 17607321700 E-mail: pengjiaxun@sina.com

温度计未经校正; MERCK 高效液相色谱仪(德国默克公司); 薄层色谱采用薄层色谱硅胶板(青岛海洋化工厂); Agilent 液质联用单四极杆质谱仪(美国 Agilent 公司); Model 341 旋光仪(美国 Perkin elmer 公司); 实验所用试剂均为市售分析纯。

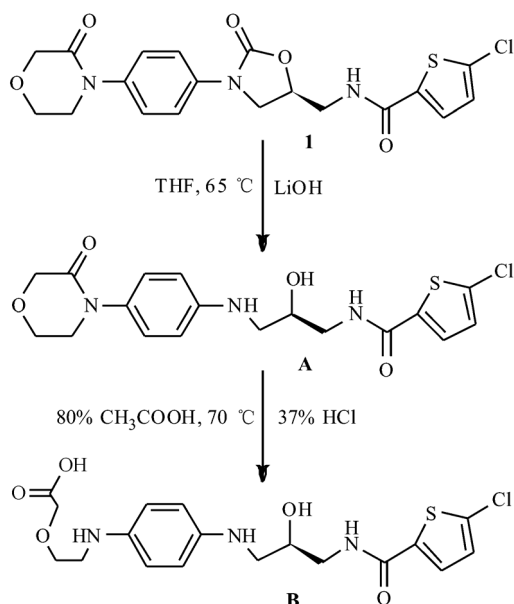


图 1 杂质 A 和杂质 B 的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of impurity A and impurity B

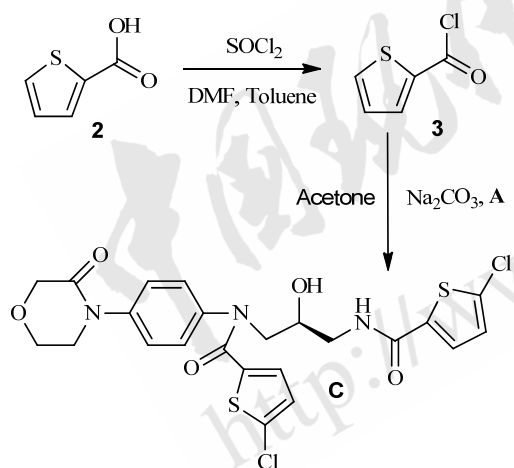


图 2 杂质 C 的合成路线

Fig. 2 Synthetic routes of impurity C

2 杂质制备与结构鉴定

2.1 5-氯-(2-羟基-3-N-((4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基)氨基)丙基)噻吩-2-甲酰胺(A)的合成

将化合物 1(Bayer Schering Pharma, 2.2 g, 5.1 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中, 加入氢氧化锂(0.6 g, 25.5 mmol)和水(20 mL), 在 65 °C 下搅拌 3 h。反应毕, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 再用饱和食盐水洗涤有机相。无水硫酸

钠干燥, 过滤, 浓缩, 再用乙酸乙酯和石油醚的混合液重结晶, 得到白色固体 A(1.5 g, 72.6%), mp 192~194 °C, $[\alpha]_D^{20} = +5.2$ (c=0.5, DMSO)(文献^[11]: +5.5), 纯度 99.5%[HPLC 面积归一法: 色谱柱 Purospher Star RP-C₁₈ 柱(4.6 nm×150 nm, 5 μm); 流动相乙腈: 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调至 pH 4.0)(60 : 40); 柱温 40 °C; 检测波长: 250 nm; 流速: 1 mL·min⁻¹; 进样量: 10 μL; 保留时间: 6.3 min]。LC-MS(*m/z*): 409.9[M+H]⁺; ¹H-NMR(500 MHz, C₃D₆O)δ: 3.11~3.16(m, 1 H), 3.22~3.27(m, 1 H), 3.44~3.55(m, 2 H), 3.68(t, *J*=5.0 Hz, 2 H), 3.98(m, 3 H), 4.12~4.19(m, 2 H), 5.05(s, 1 H), 6.66(d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.05~7.08(m, 4 H, Aromati), 7.60(s, 1 H), 7.91(br s, 1 H); ¹³C-NMR(125 MHz, C₃D₆O)δ: 44.4, 47.9, 50.1, 64.0, 68.3, 68.4, 112.5, 126.9, 127.2, 128.5, 128.6, 129.1, 130.8, 133.2, 139.7, 147.9, 160.8, 166.3。

2.2 (2-(4-(2-羟基-3-(5-氯噻吩-2-甲酰胺基)丙基)氨基)乙氧基)乙酸(B)的合成

将 A(1.2 g, 2.9 mmol)溶于 80% 的冰乙酸溶液(10 mL)中, 再加入 37% 的稀盐酸溶液(10 mL), 升温至 70 °C 搅拌 6 h。反应结束后, 减压蒸除溶剂及大部分氯化氢, 向反应液中加入异丙醇(10 mL), 加热溶解后自然冷却至室温, 移至冰水浴搅拌 2 h, 过滤, 得到杂质 B 的粗品, 再经硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇=10 : 1)得到杂质 B(0.9 g, 71.8%), mp 183~186 °C, $[\alpha]_D^{20} = +4.5$ (c=0.5, DMSO), 纯度 99.0%(HPLC 条件同杂质 A, 杂质 B 的保留时间为 6.1 min)。LC-MS(*m/z*): 428.0[M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆)δ: 2.84~2.86(m, 1 H), 2.98~3.05(m, 4 H), 3.20~3.25(m, 1 H), 3.33~3.44 (m, 3 H), 3.54~3.66(m, 2 H), 3.79~3.80(m, 1 H), 4.62~4.63(m, 1 H), 5.12(s, 1 H), 5.57(s, 1 H), 6.44~6.70(m, 4 H, Aromati), 7.15(s, 1 H), 7.78(s, 1 H), 9.01(s, 1 H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 42.1, 47.6, 48.9, 63.5, 67.5, 71.3, 112.5, 118.3, 119.3, 125.9, 128.1, 128.3, 128.5, 133.2, 138.5, 154.1, 160.8, 171.5。

2.3 噻吩-2-甲酰氯(3)的合成

将噻吩-2-甲酸(2) (5.1 g, 3.9 mmol)溶于甲苯(60 mL)和 DMF (0.2 mL), 再缓慢加入二氯亚砷

(3.5 mL, 4.7 mmol), 加热回流 2 h。反应完全后将反应液浓缩至干, 得到黄色油状物 **3** (4.9 g, 84.2%), 无需纯化直接投入下步。

2.4 5-氯-(2-羟基-3-N-(5-氯噻吩-2-甲酰胺基)-((4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基)氨基)丙基)噻吩(杂质 **C**)的合成

将 **A** (0.8 g, 2.0 mmol) 溶于 2% 的碳酸钠溶液 (10 mL), 在冰浴条件下滴加 **3** (0.4 g, 3.0 mmol) 的丙酮溶液 (10 mL), 滴加完毕后升温至 45 °C 搅拌 3 h。反应毕, 加入水 (20 mL) 稀释反应液, 用 100 mL 二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 减压浓缩溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离纯化 (乙酸乙酯: 甲醇 = 15:1), 得到白色固体杂质 **C** 的粗品, 将杂质 **C** 溶于异丙醇 (10 mL), 加热完全溶解后自然冷却至室温, 移至冰水浴搅拌 2 h, 过滤, 滤饼 45 °C 鼓风干燥 6 h, 得到精制的杂质 **C** (0.8 g, 74.1%), mp 73~76 °C, $[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (c=0.5, DMSO), 纯度 99.5% (HPLC 条件同杂质 **A**, 杂质 **C** 的保留时间为 5.4 min)。LC-MS (m/z): 554.0 $[M+H]^+$; 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.11~3.17 (m, 1 H), 3.35~3.36 (m, 1 H), 3.53~3.56 (m, 1 H), 3.58~3.59 (m, 2 H), 3.59~3.60 (m, 2 H), 3.60~3.61 (m, 2 H), 3.61~3.63 (m, 2 H), 5.23~5.24 (m, 2 H), 6.47~6.48 (m, 1 H), 6.93 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.49~7.65 (d, 4 H, Aromatic), 7.66 (s, 1 H), 8.68 (br s, 1 H); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 43.8, 48.6, 54.7, 63.4, 66.8, 67.7, 125.9, 126.9, 127.9, 128.0, 128.9, 129.5, 131.8, 132.7, 133.1, 133.8, 136.8, 139.1, 139.7, 141.6, 160.2, 160.3, 166.0。

3 讨论

本实验通过简易的方法合成了利伐沙班的 3 个降解杂质, 并通过核磁共振谱和质谱确证了化学结构。本实验设计的杂质 **A~C** 合成路线简便适宜, 反应条件温和, 原料易得。通过对 3 个降解

杂质的研究, 为利伐沙班原料药质量控制提供了杂质对照品。

REFERENCES

- [1] BECKER R, BERKOWITZ S D, BREITHARDT G, et al. Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study [J]. Am Heart J, 2010, 159(3): 340-347.
- [2] LI X Y, LU Y, LIU Y X, et al. Compare anticoagulation effects of rivaroxaban with low molecular weight heparin in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2016, 35(6): 419-422.
- [3] THOMAS T F, GANETSKY V, SPINLER S A. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor [J]. Clin Ther, 2013, 35(1): 4-27.
- [4] YUAN J, HUANG C J, ZHANG J W, et al. Synthesis of rivaroxaban [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2010, 19(23): 54-56.
- [5] ZHANG S J, BI Q, GU H F, et al. Comparison of rivaroxaban and low molecular heparin on complications after hip replacement [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2013, 30(5): 537-540.
- [6] LI C, GUO J C, ZHANG Y J. Graphical synthetic routes of rivaroxaban [J]. Chin J of Pharm (中国医药工业杂志), 2012, 43(12): 1046-1048.
- [7] ALEXANDER S. Substituted oxazolidinones and their use in the field of blood coagulation: WO, 0147919 [P]. 2001-07-05.
- [8] RAO M H. Processes for the preparation of 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1, 3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophene-carboxamide and intermediates thereof: WO, 046211 [P]. 2013-04-04.
- [9] NAGESWARA R R, RAMAKRISHNA K. Development and validation of a stability indicating LC-PDA-MS/MS method for separation, identification and characterization of process related and stress degradation products of rivaroxaban [J]. RSC Adv, 2014(4): 23155-23167.
- [10] LIU C Y, ZHANG G, HANG T J, et al. Identification of related substances in rivaroxaban by LC-MS [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2015, 46(4): 450-457.
- [11] DENG Y, LI Y, XIAO Y G, et al. The preparation method and application of N-epoxypropyl-N-phthalide aniline and its compound: China, 201410057203.4 [P]. 2014-02-20.
- [12] CAI Z Y, WEN Y L, ZHANG S L. Preparation and structural confirmation of the related substances of rivaroxaban [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2014, 45(4): 303-307.

收稿日期: 2016-12-14

(本文责编: 蔡珊珊)