

阿哌沙班的合成工艺改进

王鹏, 林丽红* (浙江华海药业股份有限公司, 浙江 台州 317016)

摘要: 目的 改进阿哌沙班的合成工艺。方法 以 3-吗啡啉-1-(4-硝基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(**2**)为起始原料, 经缩合、氨化和“一锅法”还原和环合反应, 得到阿哌沙班(**1**)。结果 中间体和目标化合物的结构经 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、高分辨质谱确证, 3 步合成总收率为 50.2%。结论 改进后的工艺适合工业化生产。

关键词: 阿哌沙班; 合成; 优化

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)14-1783-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.14.011

引用本文: 王鹏, 林丽红. 阿哌沙班的合成工艺改进[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1783-1786.

Improvement on Synthesis Process of Apixaban

WANG Peng, LIN Lihong* (Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthesis process of apixaban. **METHODS** Apixaban(**1**) was synthesized by using 3-morpholino-1-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one(**2**) as the starting material, via condensation, aminolysis and “one-pot” reaction including reduction and cyclization. **RESULTS** The structures of intermediates and target molecule were confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and HRMS. The overall yield was 50.2% over 3 steps. **CONCLUSION** The improved process is suitable for industrial scaling-up.

KEYWORDS: apixaban; synthesis; optimization

阿哌沙班, 英文名 Apixaban, 化学名为 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-1H 吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺, 是由百时美施贵宝与辉瑞研发的一种新型抗凝血药物。2011 年, 阿哌沙班在欧盟 27 国及冰岛、挪威率先被批准用于择期髋关节或膝关节置换手术成人患者静脉血栓症的预防; 2013 年 1 月, 获得原国家食品药品监督管理总局颁发的进口药品许可证, 用于髋关节或膝关节择期置换术的成人患者静脉血栓栓塞事件的预防。阿哌沙班是一种新型口服 Xa 因子抑制剂, 是用于预防和治疗血栓的药品, 在有效预防静脉血栓栓塞症的同时并不增加出血风险, 无需常规监测凝血功能, 亦无需剂量调整^[1]。

阿哌沙班合成路线已有报道^[2-16], 通常以 3-吗啡啉-1-(4-硝基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(**2**)和(Z)-2-氯-2-(2-(4-甲氧基苯基)肼基)乙酸乙酯(**3**)为原料, 见图 1。合成路线主要经过还原、环合、缩合及氨化 4 个步骤, 还原步骤将化合物 **2** 引入的硝基还原为氨基, 再与 5-氯戊酰氯(**7**)环合得到

环戊酰胺结构, 而缩合及氨化的反应顺序各条路线有所不同。

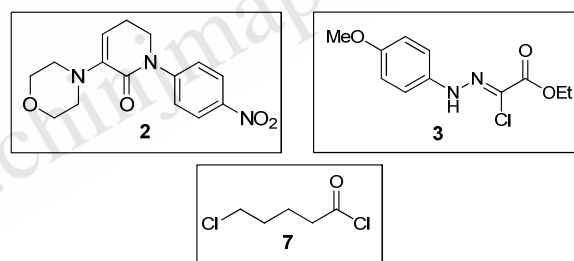


图 1 阿哌沙班的起始原料

Fig. 1 Starting materials of apixaban

环合步骤现常为分步进行, 先进行酰胺化反应再进行环合, 2 个阶段的反应条件有差别, 操作复杂, 另外酰胺化反应通常使用季铵盐为催化剂, 有引入新杂质风险; 氨化步骤常用的反应条件为以甲酰胺为氨化剂, 在二甲基甲酰胺(dimethyl formamide, DMF)/甲醇钠体系中反应, 该条件较温和, 但是强碱条件容易导致原料水解产生难以去除的酸杂质, 并且 DMF 和甲酰胺的使用导致大量高氨氮废水产生, 见图 2。

作者简介: 王鹏, 男, 硕士, 工程师 Tel: (0576)85589251 E-mail: wangpeng@huahaipharma.com
工程师 Tel: (0576)85016200 E-mail: lindalin@huahaipharma.com

*通信作者: 林丽红, 女, 硕士,

为克服现有合成方法操作复杂、易产生难精制杂质、高氨氮废水等缺陷,本研究对阿哌沙班合成工艺进行优化。

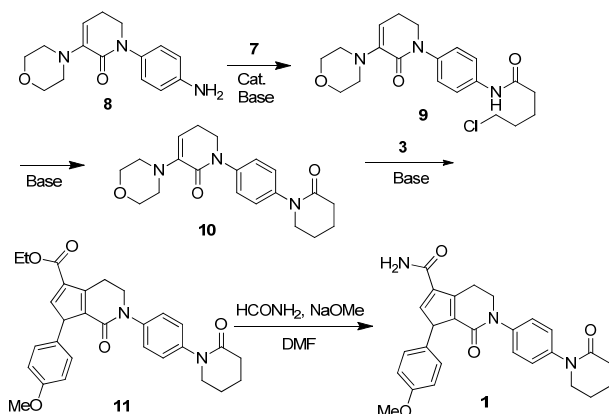


图2 阿哌沙班的合成途径

Fig. 2 Synthetic route of apixaban

1 方法

1.1 合成路线

本研究在参考文献的基础上对现有工艺进行了改进:调整反应路线,先进行缩合反应,以期提高收率与纯度,并简化操作;将氨化反应溶剂由高沸点、难回收的DMF替换成易回收的甲醇,氨化剂由甲酰胺替换为氨气,并避免甲醇钠的使用;还原反应产物不经分离纯化,一锅法直接投入环合反应。本合成路线仅为3步,总收率50.2%。

整个工艺简洁高效,适于工业化生产。阿哌沙班的合成路线见图3。

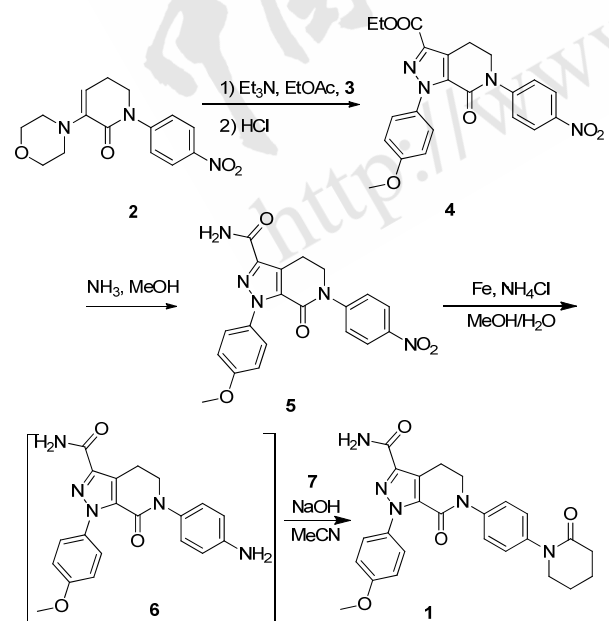


图3 优化后的阿哌沙班合成途径

Fig. 3 Modified synthetic route of apixaban

1.2 仪器和试剂

YP1201N 型电子天平(上海精科实业有限公司);JB90-S 电动搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司);Rotavapor R-300 旋转蒸发仪(瑞士Buchi 公司);LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);MP50 熔点仪系统[梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司];Agilent Q-TOF 1260&6545 质谱仪(美国 Agilent 公司);Bruker-AV-400M 核磁共振仪(德国 Bruker 公司)。

合成反应用试剂均为工业级,HPLC 用试剂为色谱级。

1.3 化合物 HPLC 纯度测定条件

化合物 4, 5: Agilent ZORBAX SB C₁₈ 色谱柱(150 mm×3.0 mm, 3.5 μm), 流动相为乙腈-0.015 mol·L⁻¹ 乙酸铵(50:50), 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 280 nm, 柱温 35 °C。

阿哌沙班: Waters Sunfire C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 3.5 μm), 流动相为乙腈-0.03 mol·L⁻¹ 乙酸铵(50:50), 流速 1.5 mL·min⁻¹, 检测波长 280 nm, 柱温 40 °C。

1.4 实验步骤

1.4.1 1-(4-甲氧基苯基)-7-酮-6-(4-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶[3,4-c]吡啶-3-甲酸乙酯(4)的制备 取 3-吗啡啉-1-(4-硝基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(2) 303 g(1.0 mol)、(Z)-2-氯-2-[2-(4-甲氧基苯基)胍基]乙酸乙酯(3) 308 g(1.2 mol)投入到 10 L 反应瓶中,加入 3 000 mL 乙酸乙酯和 242 g(2.4 mol)三乙胺。升温回流至薄层色谱(TLC)监测反应完全(反应时间约 8~12 h)。降温至 0 °C,滴加 4 mol·L⁻¹ 盐酸 2 500 mL(滴加时间约 2~3 h,控制温度 0~10 °C),滴完升温至 25~30 °C 搅拌至 TLC 监测反应完全(反应时间约 3~5 h),抽滤,少量乙酸乙酯洗涤滤饼,干燥,得 370 g 化合物 4,为粉红色结晶,收率 84.8%,纯度 99.5%;*m.p.* 162~164 °C。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ=1.44(t, *J*=7.6 Hz, 3H), 3.38(t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 4.21(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.48(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.92(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45(m, 2H), 7.50(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.21(d, *J*=8.8 Hz, 2H);¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ=14.3, 21.4, 50.6, 55.5, 61.3, 113.7, 124.1, 125.1, 126.8, 127.1, 132.2, 132.3,

139.0, 144.9, 147.3, 156.9, 160.0, 161.9; HRMS: 计算值 $C_{21}H_{18}N_4O_6$ $[M]^+$ 422.122 6, 检测值 422.122 9。

1.4.2 1-(4-甲氧基苯基)-7-酮-6-(4-硝基苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(5)的制备 向 5 L 反应釜中依次加入 215 g (0.5 mol) 化合物 4 和 2 500 mL 甲醇, 室温搅拌, 将反应釜内温度降至 0~5 °C, 抽至压力 ≤ -0.080 MPa; 控制釜内温度 ≤ 20 °C 通入氨气, 累计通氨时间 1~1.5 h, 关闭阀门, 缓慢将釜内温度升至 50~60 °C, 压力 0.75~1.0 MPa, 保温搅拌 20~24 h。将釜内温度降至 20~25 °C, 打开排气阀门搅拌 1 h, 排空氨气, 继续将釜内温度降至 0~5 °C, 过滤, 滤饼用少量甲醇淋洗, 烘干, 得 171 g 化合物 5, 为黄色固体, 收率 84.0%, 纯度 99.5%; *m.p.* 193~195 °C。 1H -NMR(400 MHz, CD_3CN): δ =3.31(t, J =7.2 Hz, 2H), 3.72(t, J =7.2 Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 6.05(bs, 1H), 6.71(bs, 1H), 7.00(d, J =9.2 Hz, 2H), 7.43(d, J =8.8 Hz, 2H), 7.75(d, J =8.8 Hz, 2H), 8.29(d, J =9.2 Hz, 2H); ^{13}C -NMR(100 MHz, CD_3CN): δ =21.7, 52.0, 56.4, 115.4, 120.0, 124.6, 126.5, 126.7, 132.9, 139.3, 142.9, 143.2, 148.2, 161.0, 163.4, 166.4; HRMS: 计算值 $C_{20}H_{17}N_5O_5$ $[M]^+$ 407.123 0, 检测值 407.122 8。

1.4.3 阿哌沙班(1)的制备 取 122 g (0.3 mol) “1.4.2”项下所制化合物 5 投入到 5 L 反应瓶中, 加入 1 200 mL 混合溶剂(甲醇:水=7:3)、67 g (1.20 mol)铁粉, 31.5 g (0.6 mol)氯化铵, 升温至 60~70 °C 回流搅拌至 TLC 监测反应完全(反应时间约 5~8 h), 降温至 40 °C, 减压蒸去甲醇。加入 800 mL 水、1 000 mL 二氯甲烷, 搅拌 0.5 h 后过滤分液, 水相用 500 mL 二氯甲烷萃取 1 次, 合并有机相, 蒸干, 再加入 200 mL 乙腈带蒸 1 次。

向反应瓶中加入 1 000 mL 乙腈和 72 g (1.8 mol) 氢氧化钠, 搅拌并降温至 0 °C, 保持 0~10 °C 滴加 93 g (0.6 mol) 5-氯戊酰氯(7), 滴加完毕后升温至 30 °C, 搅拌至 TLC 监测反应完全(反应时间约 5~7 h), 蒸干溶剂, 降温至 0 °C, 滴加 500 mL 冰水, 搅拌 1 h, 过滤, 滤饼用水淋洗, 烘干得 97 g 类白色固体, 即为阿哌沙班(1), 收率 70.5%, 纯度 99.7%; *m.p.* 176~178 °C。 1H -NMR(400 MHz,

DMSO- d_6): δ =1.83(m, 2H), 1.94(m, 2H), 2.28(t, J =6.3 Hz, 2H), 3.20(t, J =6.6 Hz, 2H), 3.58(t, J =6.0 Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.08(t, J =6.6 Hz, 2H), 7.02(d, J =8.8 Hz, 2H), 7.27(d, J =9.0 Hz, 2H), 7.35(d, J =8.8 Hz, 2H), 7.42(br, 1H), 7.52(d, J =9.0 Hz, 2H), 7.70(br, 1H); ^{13}C -NMR(100 MHz, DMSO- d_6): δ =21.0, 21.2, 23.1, 32.7, 51.0, 51.1, 55.66, 113.5, 125.4, 126.1, 126.5, 127.0, 132.7, 133.1, 139.9, 141.5, 141.6, 156.8, 159.3, 163.3, 169.0; HRMS: 计算值 $C_{25}H_{25}N_5O_4$ $[M]^+$ 459.190 7, 检测值 459.191 1。

2 结果与讨论

与以前的合成方法相比, 本研究在以下方面做了改进: ①调整反应路线, 将硝基还原为氨基的步骤调整至后面, 由于含硝基基团的中间体 4 和 5 在反应体系中, 会以固体结晶析出, 较好地提高中间体的纯度, 并简化了操作, 避免了多余的精制步骤; ②氨化反应, 使用氨气代替甲酰胺, 使用甲醇代替 DMF, 避免大量含氮废水产生, 后处理简便, 并可避免水解副反应发生; ③“一锅法”实现了硝基还原和环合连续操作, 避免稳定性较差的苯胺中间体长时间存放, 大幅简化处理工艺; ④使用氢氧化钠/乙腈反应体系, 实现酰胺化与环合反应连续进行, 投料与后处理操作简便; ⑤整个工艺只用到乙酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、乙腈 4 种有机溶剂, 工业化时可减少分析、仓储费用, 降低生产成本。

3 结论

本合成工艺路线简短, 操作简便, 可较大程度降低成本, 收率高, 适合阿哌沙班的工业化生产。

REFERENCES

- [1] WU Y, FENG J, PENG Y, et al. Cost-effectiveness of Apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention of atrial fibrillation [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(9): 1183-1188.
- [2] 百时美施贵宝公司. 4,5-二氢-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-酮类化合物的合成: 中国, 1639147 [P]. 2005-07-13.
- [3] 百时美施贵宝公司. 4,5-二氢-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-酮类化合物的合成: 中国, 101065379 [P]. 2007-10-31.
- [4] 冀亚飞, 江健安, 刘倩, 等. 一种抗血栓药物阿哌沙班的制备方法: 中国, 101967145 [P]. 2011-02-09.
- [5] JIANG J A, JI Y F. Alternate synthesis of apixaban (BMS-562247), an inhibitor of blood coagulation factor xa [J]. Syn Commun, 2013, 43(1): 72-79.

- [6] 刘超, 王国平, 侯建, 等. 一种抗凝血药阿哌沙班的制备方法及其关键中间体: 中国, 103694237A [P]. 2014-04-02.
- [7] 王凤卿, 尹克春, 隋金奎, 等. 一种抗血栓药物阿哌沙班的制备方法: 中国, 1061170201 [P]. 2017-10-27.
- [8] 赵纪山, 徐强, 徐卓业, 等. 一种阿哌沙班的合成方法: 中国, 201210195613.6 [P]. 2012-09-19.
- [9] VEVERKA M, PUTALA M, BRATH H, et al. Process for the preparation of sartan derivatives and intermediates useful in such process: US, 20060067612 [P]. 2008-12-18.
- [10] SHRIPRAKASH D, KUMAR K, NITIN T, et al. An improved process for the preparation of apixaban and intermediates thereof: WO, 2014203275A2 [P]. 2014-12-24.
- [11] RAMIREZ A, MUDRYK B, ROSSANO L, et al. A mechanistic study on the amidation of esters mediated by sodium formamide [J]. *J Org Chem*, 2012, 77(1): 775-779.
- [12] WANG Y, SUN X Q, YANG D, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel and effective apixaban derivatives as FXa inhibitors containing 1, 2, 4-triazole/pyrrole derivatives as P2 binding element [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(21): 5646-5661.
- [13] SUN X Q, HONG Z X, LIU M Y, et al. Design, synthesis, and biological activity of novel tetrahydropyrazolopyridone derivatives as FXa inhibitors with potent anticoagulant activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(10): 2800-2810.
- [14] 尚振华, 王江霞. 阿哌沙班的合成工艺研究: 中国, 104045637 B [P]. 2016-04-06.
- [15] 王颖, 向永哲, 岑国栋, 等. 一种吡啶类化合物: 中国, 1061170201 [P]. 2017-10-27.
- [16] 张贵民, 张纪云, 董怀民, 等. 一种阿哌沙班的合成工艺研究: 中国, 104628742 B [P]. 2017-02-01.
- 收稿日期: 2018-07-10
(本文责编: 李艳芳)