

# 安立生坦合成新工艺研究

蒋清伟<sup>1</sup>, 张印广<sup>1</sup>, 王迷娟<sup>2\*</sup>(1.北京协和制药二厂, 北京 102600; 2.北京协和药厂, 北京 102600)

**摘要:**目的 改进安立生坦的合成工艺。方法 以 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯为起始原料, 先水解再经过(R)-(+)-1-苯乙胺拆分得到(S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸, 最后在氨基锂的作用下, 与 4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶反应得到安立生坦。结果 所得产品经 HPLC 检测纯度为 99.91%, ee 值为 99.9%, 总收率为 33.8%, 并通过<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 和 ESI-MS 进行了结构确证。结论 该工艺操作简便, 质量可靠, 成本低廉, 适合工业化生产。

**关键词:** 安立生坦; 肺动脉高压; 合成; 新工艺; (R)-(+)-1-苯乙胺

**中图分类号:** R914.5      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1007-7693(2019)06-0698-04

**DOI:** 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.06.010

**引用本文:** 蒋清伟, 张印广, 王迷娟. 安立生坦合成新工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 698-701.

## New Method for Synthesis of Ambrisentan

JIANG Qingwei<sup>1</sup>, ZHANG Yingguang<sup>1</sup>, WANG Mijuan<sup>2\*</sup>(1. Beijing Union Second Pharmaceutical Factory, Beijing 102600, China; 2. Beijing Union Pharmaceutical Factory, Beijing 102600, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To improve the synthetic method of ambrisentan. **METHODS** As the starting material, methyl 2-hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionate was firstly hydrolyzed and then resolved with (R)-(+)-1-phenylethylamine to give (S)-2-hydroxyl-3-methoxy-3,3-diphenylpropionic acid, and finally reacted with 4,6-dimethyl-2-methylsulfonyl pyrimidine in the presence of LiNH<sub>2</sub> to obtain ambrisentan. **RESULTS** The product was detected by HPLC with the purity of 99.91% and the enantiomeric excess of 99.9%, and the overall yield was 33.8%. The structure of the product had been confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and ESI-MS. **CONCLUSION** This synthetic method is easy to operate with reliable quality and low cost, and it is suitable for industrial production.

**KEYWORDS:** ambrisentan; pulmonary arterial hypertension; synthesis; new method; (R)-(+)-1-phenylethylamine

肺动脉高压是一种身体机能极度衰竭的恶性疾病, 因肺动脉血管收缩或阻塞引起肺动脉压升高、肺细胞肥大和肺血管重构, 患者最终死于伴有严重功能障碍的右心衰竭或心源性猝死, 未经治疗的患者平均生存期为 2.8 年<sup>[1]</sup>。安立生坦(ambrisentan, **1**)化学名称为(+)-(2S)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸, 是一种内皮素-1(endothelin-1, ET-1)受体拮抗剂, 临床用于治疗肺动脉高压<sup>[2-3]</sup>, 可以改善患者运动能力和延缓临床症状恶化<sup>[4]</sup>, 由美国 Myogen 生物制药公司开发, 2007 年 6 月 15 日获得美国 FDA 批准上市(商品名为 Letairis)<sup>[5-6]</sup>, 并于 2011 年在中国上市(商品名: 凡瑞克)。安立生坦目前已经被 WHO 推荐为治疗肺动脉高压心功能分级 II 级和 III 级肺动脉高压患者的一线临床用药<sup>[7]</sup>, 上市后每年全球销售额快速增长, 2017 年销售额预计能突破 12 亿美元, 市场发展潜力巨大。

文献报道的安立生坦的合成工艺<sup>[8-14]</sup>(图 1)主

要通过二苯甲酮(**2**)和氯乙酸甲酯的 Darzens 反应形成环氧化物(**3**), 在酸催化下环氧化物经甲醇醇解开环得到(**4**), 再经过水解生成外消旋体(**5**), 手性拆分得到(S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸(**6**), 最后与 4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶经亲核取代反应得到安立生坦(**1**)。以上文献都对合成关键步骤手性拆分中所用的拆分剂进行了考察, 其中 Riechers 等<sup>[8]</sup>、刘爱霞等<sup>[11]</sup>、李小刚等<sup>[12]</sup>和丁同健等<sup>[15]</sup>选用了 L-脯氨酸甲酯盐酸盐, Riechers 等<sup>[8]</sup>和魏群超等<sup>[13]</sup>选用了(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺或其盐酸盐, Jansen 等<sup>[9]</sup>和周付刚等<sup>[10]</sup>选用了(S)-1-(4-氯苯基)乙胺, 张青扬等<sup>[14]</sup>选用了 L-苯甘氨酰胺。这些拆分方法存在以下问题:L-脯氨酸甲酯无紫外吸收, 难于检测, 不利于产品质量控制和拆分剂回收再利用; (S)-1-(4-硝基苯基)乙胺或其盐酸盐性质不稳定且价格昂贵, 增加了生产成本和质量控制的难度; (S)-1-(4-氯苯基)乙胺在国内货源有限且价格昂贵, 需要大批量进口, 不利于工业化生产;

作者简介: 蒋清伟, 男, 硕士, 工程师      Tel: 15652616493  
员      Tel: (010) 69208054      E-mail: mijuan\_wang@hotmail.com

E-mail: qwjiang999@163.com      \*通信作者: 王迷娟, 女, 博士, 副研究

L-苯甘氨酰胺同样成本较高。而且以上文献多为实验室小试，能否进一步工业化生产应用需要进一步研究。

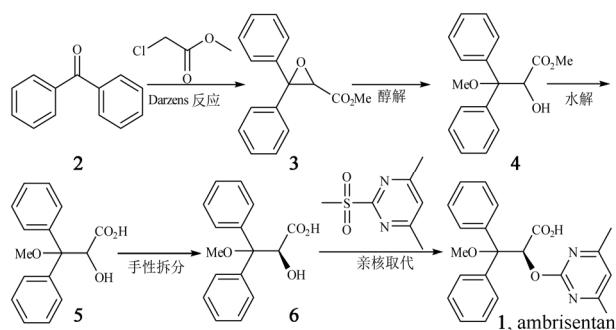


图 1 文献中安立生坦的合成

Fig. 1 Synthesis of ambrisentan in reference

笔者所在团队经实验筛选，选择市售廉价易得的(*R*)-(+)-1-苯乙胺作为拆分剂，经小试工艺优化及放大实验，得到适宜工业化生产的安立生坦合成工艺。鉴于前 2 步合成工艺属于高毒高污染步骤，从成本和环保等因素综合考虑，本研究以有广泛商业来源的 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯(**4**)作为起始原料，经过水解、拆分得到(S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸(**6**)，然后在氨基锂的作用下，与 4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶发生亲核取代反应得到安立生坦，合成路线见图 2。

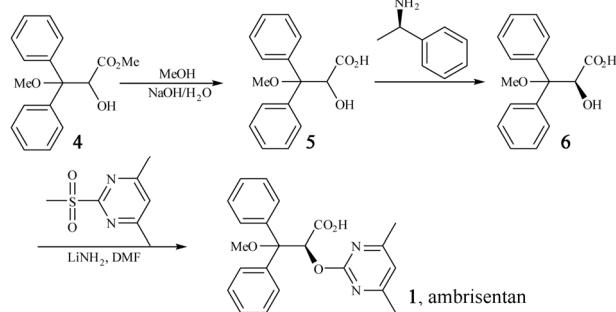


图 2 安立生坦的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of ambrisentan

## 1 仪器与试剂

VARIAN INOVA-500 型高分辨超导核磁共振谱仪(美国瓦里安公司)；TRAP LC/MS-MS system(美国 AB 公司)；YRT-3 熔点仪(天津市精拓仪器科技有限公司)；Agilent 1260 液相色谱仪(美国安捷伦公司)；XS205 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸甲酯(北京海步医药科技股份有限公司，批号：ALST-01-170701；纯度：99.32%)；(*R*)-(+)-1-苯乙

胺(阿拉丁试剂有限公司，批号：B1714057；纯度：99%)；4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶(湖北昊博化工有限公司，批号：160725；纯度：99%)；其它试剂均为市售分析纯。

## 2 合成工艺

### 2.1 2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸(**5**)的制备

将化合物 **4**(288.3 g, 1 mol)投入 5 L 三颈瓶中，加入甲醇 1.43 L，室温搅拌溶解，再加入 2 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 0.55 L，加热回流，TLC 监测，至反应完全。反应液冷却至 0~5 °C，滴加 2 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸，调节 pH 至 2~3，然后 30 min 内滴加水 2 L，0~5 °C 下搅拌析晶 2 h，过滤，用纯化水洗涤固体至中性，50 °C 鼓风干燥至恒重，得白色粉末状固体 264.3 g，收率 97.1%，HPLC 纯度 99.9%。m.p：120~122 °C(文献值<sup>[8]</sup>：120~123 °C)。

### 2.2 (S)-2-羟基-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸(**6**)的制备

将化合物 **5**(109.0 g, 0.4 mol)、甲醇 0.8 L、异丙醇 0.8 L、乙酸乙酯 0.8 L，投入 5 L 的三颈瓶中，加热至 80 °C 回流 10 min 后，滴加(*R*)-(+)-1-苯乙胺(24.2 g, 0.2 mol)，继续回流 30 min，然后梯度降温(10 °C·h<sup>-1</sup>)，冷却至 0~5 °C 搅拌析晶 2 h，抽滤并用乙酸乙酯 0.4 L 淋洗。抽滤后固体加入甲醇 0.4 L、异丙醇 0.4 L、乙酸乙酯共 0.4 L，加热至 80 °C 回流 20 min，梯度降温(10 °C·h<sup>-1</sup>)，冷却至 0~5 °C 搅拌析晶 2 h，抽滤并用乙酸乙酯 0.2 L 淋洗。抽滤后固体加入水 0.3 L，搅拌下滴加 2 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸，pH 调至 2~3，乙酸乙酯(0.5 L×3)萃取，合并有机相，用纯水(0.5 L×3)洗涤，最后用饱和氯化钠溶液 0.5 L 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得白色固体，于 50 °C 鼓风干燥至恒重，得白色粉末固体共 43.8 g，收率 40.2%。HPLC 检测对映体过量(enantiomeric excess, ee)值为 99.8%，HPLC 纯度 99.8%。m.p：119~120 °C(文献值<sup>[8]</sup>：120~121 °C)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ：3.16(s, 3H, OCH<sub>3</sub>)，5.09(s, 1H, CH)，7.35~7.45(m, 10H, Ar-H)；<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ：52.85；73.69；85.62；127.93；128.15；128.24；128.33；128.79；129.65；136.12；136.26；137.04；137.14；173.4。ESI-MS(*m/z*)：271.1[M-H]<sup>-</sup>。

### 2.3 安立生坦(**1**)的制备

向 1 L 三颈瓶中加入化合物 **6**(40.0 g, 0.147 mol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺 0.28 L，搅拌溶解后，加入氨基锂(12.0 g, 0.522 mol)，搅拌 20 min

后,加入4,6-二甲基-2-甲磺酰基嘧啶44.0 g,加毕,开启水浴锅,加热至80 °C,搅拌反应4 h。反应结束后,将反应液转移入5 L三颈瓶中,缓慢滴加纯化水2.8 L淬灭反应,再滴加2 mol·L<sup>-1</sup>盐酸调节pH至4~5,静置析晶16 h。过滤并加纯化水淋洗抽干,滤饼于60 °C下鼓风干燥得到固体54.4 g,将其中54.0 g投入2 L三颈瓶中,加入0.378 L异丙醇和0.432 L水,加热80 °C回流溶清,热滤后自然降至室温,静置析晶16 h,过滤,异丙醇淋洗,60 °C真空干燥至水分合格,得安立生坦(1)47.8 g,收率为86.7%,3步合成总收率为33.8%。HPLC检测有关物质最大单杂0.05%,纯度为99.9%,水分0.23%,HPLC检测ee值为99.9%。m.p>155 °C变黄色,178 °C完全变黑,180 °C熔融(文献值<sup>[16]</sup>: m.p>150 °C变成黄色,>180 °C变成黑色,182 °C熔融)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 2.39(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.32(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.38(s, 1H, CH-COOH), 6.69(s, 1H, Pyrimidine-H), 7.22~7.53(m, 10H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ: 23.80, 53.24, 76.74, 84.54, 115.12, 127.91, 127.96, 128.01, 128.09, 128.28, 128.47, 128.63, 129.52, 129.70, 138.58, 139.55, 163.40, 169.45, 169.91。ESI-MS(*m/z*): 377.2[M-H]<sup>-</sup>。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 中间体(5)的制备

通过考察不同碱(氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等)、溶剂(四氢呋喃、甲醇)、后处理方式和投料比等条件对反应的影响。确定以氢氧化钠/甲醇/水反应体系进行水解,反应液中和后无需减压浓缩,直接加水析晶过滤,该方法反应迅速,简单易操作,能耗低且产率高,适宜工业化生产,产品收率为97.1%,HPLC纯度为99.93%。结果见表1。

#### 3.2 中间体(6)的制备

对中间体(5)的拆分,原工艺中以(S)-1-(4-氯苯基)乙胺为拆分剂,但其价格昂贵且国内货源有限,产业化规模受限。本研究首先选择与其结构相似但价格低廉的(R)-(+)-1-苯乙胺和(S)-(-)-1-苯乙胺为拆分剂进行试验,前者有较好的拆分效果,而后者无拆分效果,然后以(R)-(+)-1-苯乙胺为拆分剂,经试验逐步筛选条件,选择甲醇/异丙醇/乙酸乙酯的混合溶剂,梯度降温(10 °C·h<sup>-1</sup>)的方式析晶得到中间体(6),为进一步提高光学纯度,对其进

行精制,HPLC检测中间体(6)的ee值可达99.8%。条件优化见表2。

表1 中间体(5)的后处理方法与收率对比

Tab. 1 Comparison of the workup methods and the yields of intermediate(5)

试验组	试验溶剂	后处理方式	收率/%
本方法	甲醇/水	加水析晶	97.1
文献 <sup>[10]</sup>	甲醇/水	萃取浓缩	71.1
文献 <sup>[11]</sup>	甲醇/水	浓缩析晶	83.2
文献 <sup>[12]</sup>	甲醇/水	浓缩析晶	85.0
文献 <sup>[14]</sup>	甲醇/水	萃取后加石油醚析晶	84.7

表2 中间体(6)的拆分条件优化

Tab. 2 Optimization of the resolving conditions of intermediate (6)

序号	溶剂	降温方式	收率/%	ee值/%	备注
1	甲醇	自然降温	15.2	99.8	
2	乙酸乙酯	自然降温	35.8	95.4	
3	异丙醇	自然降温	47.9	89.8	单一溶剂
4	丙酮	自然降温	35.0	79.6	
5	无水乙醇	自然降温	10.3	98.0	
6	甲醇/异丙醇	自然降温	41.7	90.0	
7	甲醇/乙酸乙酯	自然降温	38.0	93.2	混合溶剂
8	甲醇/异丙醇/乙酸乙酯	自然降温	36.2	97.0	
9	甲醇/异丙醇/乙酸乙酯 (10:10:10)	梯度降温	35.1	99.4	
10	甲醇/异丙醇/乙酸乙酯 (6:6:6)	梯度降温	46.2	96.0	不同配比
11	甲醇/异丙醇/乙酸乙酯 (7.3:7.3:7.3)	梯度降温	45.0	99.0	
12	甲醇/异丙醇/乙酸乙酯 (3.7:3.7:3.7)	梯度降温	41.2	99.8	精制

本方法选择的(R)-(+)-1-苯乙胺与已报道的拆分剂相比有以下明显优势:拆分效果好,价格最低,国内货源广泛,有巨大成本优势;有紫外吸收,性质稳定,方便质量控制,对比结果见表3。

表3 不同拆分剂对中间体(6)拆分效果的比较

Tab. 3 Comparison of different resolving agents for intermediate (6)

试验组	拆分剂	收率/%	ee值/%
本方法	(R)-(+)-1-苯乙胺	40.2	99.8
文献 <sup>[10]</sup>	(S)-1-(4-氯苯基)乙胺	30.3	99.2
文献 <sup>[12]</sup>	L-脯氨酸甲酯盐酸盐	40.0	99.0
文献 <sup>[13]</sup>	(S)-1-(4-硝基苯基)乙胺	34.2	99.7
文献 <sup>[14]</sup>	L-苯甘氨酰胺	45.2	99.5

#### 3.3 安立生坦(1)的制备

笔者考察了不同反应溶剂、温度、碱对反应

对安立生坦合成的影响；为适应工业化生产，对后处理方式进行进一步优化，由萃取改为析晶过滤；经异丙醇/水精制后，安立生坦的杂质含量进一步降低，安立生坦 *ee* 值可提高到 99.9% 以上，本方法在安立生坦已知报道中纯度和 *ee* 值较高，并且可以尽可能地减少光学异构体杂质所产生的药物不良反应，结果见表 4。

表 4 不同工艺条件下安立生坦的收率与质量的比较

Tab. 4 A comparison of the yield and the quality of ambrisentan under different process conditions

试验组	碱	精制溶剂	收率/%	纯度/%	<i>ee</i> 值/%
本方法	氨基锂	异丙醇/水	86.7	99.9	99.9
文献 <sup>[10]</sup>	氨基锂	甲醇/二氯甲烷	87.5	98.6	99.0
文献 <sup>[12]</sup>	氢氧化钠	异丙醇/水	90.0	99.8	99.6
文献 <sup>[14]</sup>	氢氧化钠	乙酸乙酯	94.7	99.5	99.7

综上所述，本研究对安立生坦制备工艺条件进行了优化，并在关键中间体(6)的制备中，采用(R)-(+)-1-苯乙胺为拆分剂，其价格便宜、易得、性质稳定、易检测，作为拆分剂可广泛应用。新工艺生产成本低廉，操作简便，无特殊试剂，危险性较小，收率适中，且产品纯度较高，适宜安立生坦的工业化生产。

## REFERENCES

- LI J, TIAN L. Improved synthesis process of ambrisentan and darusentan [J]. Chem Eng Trans, 2015(46): 43-48.
- 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.
- GIDWANI R M, JANSSEN C, MATHIEU A, et al. Process for Producing Ambrisentan: WO 2010091877 A2 [P].
- SUN X, CHEN B L, GUO Q M, et al. Investigation of formulation and in-process parameters of ambrisentan tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(11): 1350-1354.
- ZHANG L, YANG H L, WANG J M. Determination of the six residual organic solvents in ambrisentan by GC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1238-1241.
- PENG X Y, LI P J, SHI Y. Synthesis of (+)-ambrisentan via chiral ketone-catalyzed asymmetric epoxidation [J]. J Org Chem, 2012, 77(1): 701-703.
- LIU Y, ZHANG G C, LU R. Therapeutic effect and safety of ambrisentan on Eisenmenger syndrome [J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med(心血管康复医学杂志), 2015, 24(3): 288-292.
- RIECHERS H, KLINGE D, AMBERG W, et al. New carboxylic acid derivatives, their preparation and their use: EP, 0785926 [P]. 2001-08-22.
- JANSEN R, KNOPP M, AMBERG W, et al. Structural Similarity and its surprises: endothelin receptor antagonists-Process research and development report [J]. Org Process Res Dev, 2001, 5(1): 16-22.
- ZHOU F G, GU J M, SU X J, et al. Synthesis of ambrisentan [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2010, 41(1): 1-3.
- LIU A X, CHEN Y F, YU Y K, et al. Improved synthesis of ambrisentan [J]. Chem World(化学世界), 2011(2): 100-102.
- LI X G. Study on the synthesis of ambrisentan [J]. Appl Chem Ind(应用化工), 2014, 43(9): 1675-1678.
- WEI Q C, LIU C Y, SHI Y, et al. Improvement of method for synthesis of ambrisentan [J]. Drug Clin(现代药物与临床), 2016, 31(1): 1-4.
- ZHANG Q Y, LYU J A, HU H. Synthesis of (+)-ambrisentan [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2017, 48(3): 293-296.
- DING T J, GU H P. Synthesis of ambrisentan [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2015, 46(11): 1165-1166.
- SHI Y A, PENG X Y, LI P J. An optically pure (+)-ambrisentan and optically pure (+)-Lobosentan up preparation: CN102276536 [P]. 2011-12-14.

收稿日期: 2018-03-07

(本文责编: 李艳芳)