

盐酸普拉格雷合成工艺的改进

代黎,姜志辉,蔡瞻,赵明珠,李宴,倪廷峻弘,田淑娟,张大志(第二军医大学药学院有机化学教研室,上海200433)

[摘要] 目的 改进盐酸普拉格雷的合成工艺,以便于放大生产,提高产品纯度。方法 以邻氟苯乙酸和环丙烷甲酸甲酯为原料合成环丙基-2-氟苄基酮,再用NBS溴代得到 α -环丙基羰基-2-氟苄基溴,在碱存在下,与2-氧代-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐发生亲核取代反应,再经乙酰化和成盐反应制得盐酸普拉格雷。结果 优化后的合成工艺操作简便,成本低廉,可获得高纯度的盐酸普拉格雷。结论 新工艺总产率达到48%,有利于工业生产。

[关键词] 盐酸普拉格雷;抗血栓药;药物合成

[中图分类号] R914.4, R972⁺.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)03-0195-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.03.009

Optimization of synthetic process of prasugrel hydrochloride

DAI Li, JIANG Zhi-hui, CAI Zhan, ZHAO Ming-zhu, LI Yan, NI Ting-jun-hong, TIAN Shu-juan, Zhang Da-zhi, (Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To improve the synthetic process of prasugrel hydrochloride in order to enlarge production and get high purity. **Methods** 2-fluorine phenylacetic acid was reacted with methyl cyclopropanecarboxylate, followed by bromination with NBS to afford α -cyclopropyl carbonyl-2-fluorobenzyl bromide. The latter was condensed with 2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-thieno[3,2-c]pyridine hydrochloride, and then acetylated and solified to finally afford prasugrel hydrochloride. **Results** The cost of this optimized synthetic process of prasugrel hydrochloride was obviously low, with easy operation process and availability of high purity. **Conclusion** The overall yield of new process was 48%, which ensured a more appropriate process for industrial production.

[Key words] Prasugrel hydrochloride; antithrombotic drug; drug synthesis

盐酸普拉格雷(prasugrel hydrochloride)由美国礼来公司和日本第一制药三共株式会社共同开发,于2009年7月经FDA批准在美国首次上市,商品名为Efiect。盐酸普拉格雷中文化学名称为:2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐,结构式如图1中化合物1所示^[1]。普拉格雷是一个前药,其药理作用是通过活性代谢物与血小板P2Y₁₂ADP(二磷酸腺苷)受体不可逆结合,抑制血小板活化和聚集。临床上用于治疗动脉粥样硬化和急性冠状动脉综合征,较已上市的同类药物氯吡格雷,其抑制血小板聚集的作用更快、更强和更持久,市场前景广阔^[2]。

盐酸普拉格雷合成方法较多,综合文献^[3-6]报道,本文以邻氟苯乙酸(2)和环丙烷甲酸甲酯为原料合成环丙基-2-氟苄基酮(3),再由NBS(N-溴代丁二酰亚胺)溴代得到 α -环丙基羰基-2-氟苄基溴

(4),中间体4于碱存在下,与2-氧代-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐(5)发生亲核取代反应得到中间体(6),再经乙酰化和成盐反应即可制得盐酸普拉格雷。合成路线见图1。

1 实验部分

1.1 环丙基-2-氟苄基酮(3) 5 L反应瓶中加入45 g(1.88 mol)镁粉,1.7 L无水四氢呋喃,滴加228 g(1.85 mol)溴代异丙烷,滴毕后回流1 h,冷却至室温滴加120 g(0.78 mol)化合物2的四氢呋喃溶液,滴毕后回流2 h,冷至10℃,滴加74.2 g(0.74 mol)环丙基甲酸甲酯的四氢呋喃溶液,滴毕回流3 h,冷却后盐酸调至pH<7,分取有机层,水层用400 ml二氯甲烷萃取,合并有机层,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得131 g红色油状物,收率99.5%^[6]。¹H NMR(CDCl₃) δ : 7.02~7.30(m, 4H, ArH), 3.86(s, 2H, ArCH₂), 1.96~2.03(m, 1H, CH), 0.85~1.26(m, 4H, CH₂)。MS-ESI(*m/z*): 217 [M+K]⁺。

[作者简介] 代黎(1988-),男,硕士研究生。Tel: (021) 81871228, E-mail: dailigrass@163.com.

[通讯作者] 张大志. E-mail: zhangdzh@hotmail.com.

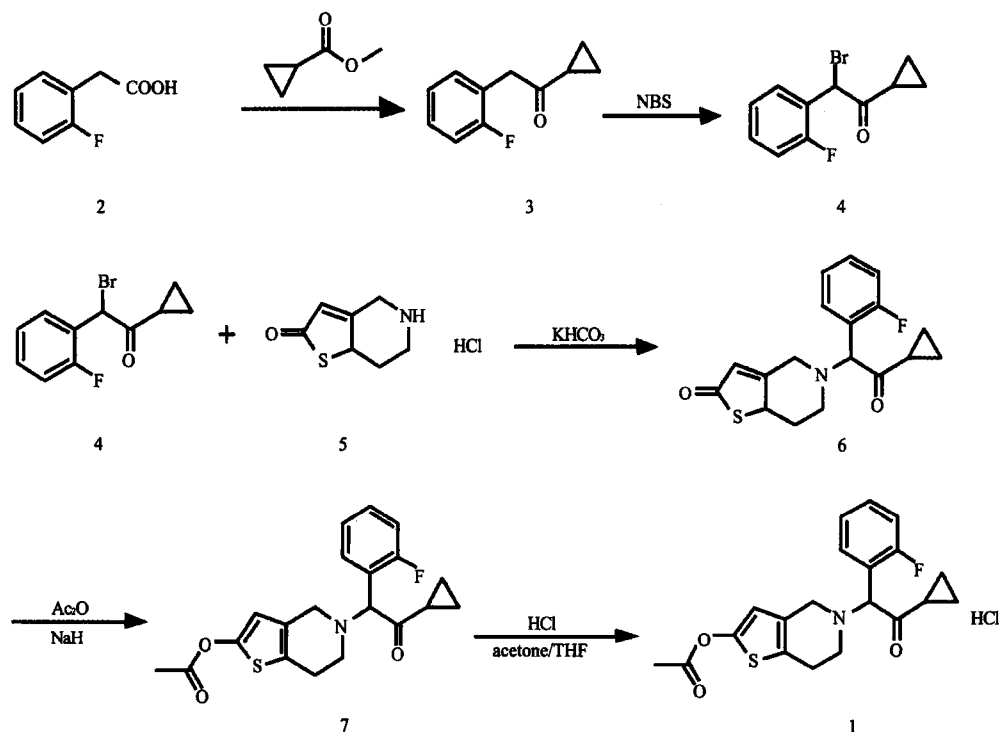


图 1 盐酸普拉格雷的合成

1.2 α -环丙基羰基-2-氟苄基溴(4) 将 50 g(0.28 mol)化合物 3 加至 500 ml 三口瓶中,加入 200 ml 二氯甲烷,2 g(11.61 mmol)对甲苯磺酸,加热至 50 $^{\circ}\text{C}$,再分批加入 50 g(0.28 mol)NBS,加毕,反应 3 h 后,冷却至室温,加适量饱和硫代硫酸钠水溶液,搅拌 15 min,加入 100 ml 二氯甲烷,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸除反应溶剂,浓缩液中加入 250 ml 正己烷,搅拌,过滤,减压浓缩得浅黄色液体 68 g,收率 94% (文献^[4]:收率 70%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.02 ~ 7.43 (m, 4H, ArH), 5.86 (s, 1H, CHBr), 2.03 ~ 2.09 (m, 1H, CH), 0.85 ~ 1.26 (m, 4H, CH_2)。MS-ESI (m/z): 257 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

1.3 5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-2-氧-2,4,5,6,7,7a-六氢噻吩并[3,2-c]吡啶(6) 将 80 g(0.31 mol)化合物 4 和 52 g(0.27 mol)化合物 5 溶于 700 ml 乙腈中,加入 100 g (1.00 mol)无水碳酸氢钾和 80 ml 水,室温搅拌 4 h,TLC 监测反应结束。反应液经过滤、减压浓缩得油状物,加入 1 000 ml 1N 盐酸溶解,用乙酸乙酯洗 3 次,再用氢氧化钾调 pH 至 9 ~ 10。然后用乙酸乙酯萃取 3 次,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂后,加入 100 ml 异丙醇固化,得灰白色固体 63 g,收率:61%, mp 122 ~ 124 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[4]:收率 32%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 ~ 7.38 (m, 4H, ArH), 6.04 (s, 1H, CH), 4.86 (s, 1H, NCH), 3.92 ~ 3.99 (m, 1H, CH), 3.08 ~ 3.15 (m,

1H, NCH $_2$), 2.86 (m, 1H, NCH $_2$), 2.53 ~ 2.58 (m, 1H, CH $_2$), 2.31 ~ 2.41 (m, 2H, CH $_2$), 2.10 ~ 2.14 (m, 1H, CH $_2$), 1.88 ~ 1.98 (m, 1H, CH), 1.05 ~ 1.15 (m, 2H, CH $_2$), 0.83 ~ 0.93 (m, 2H, CH $_2$)。MS-ESI (m/z): 354 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。

1.4 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(7) 将 33.1 g(0.10 mol)化合物 6 和 60 g(0.59 mol)醋酐溶于 200 ml DMF 中,冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$,加入 4 g(0.10 mol)60% NaH (氢化钠),室温反应 3 h 后缓慢加入 600 ml 水,乙酸乙酯萃取 3 次,有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗 3 次、200 ml 饱和食盐水洗 1 次,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除溶剂。所得粗品用乙腈/水重结晶,得类白色固体 34 g。收率:92%, mp 121 ~ 122 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[4]:收率 65%, mp 120 ~ 121.5 $^{\circ}\text{C}$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10 ~ 7.47 (m, 4H, ArH), 6.26 (s, 1H, CH), 4.83 (s, 1H, CH), 3.48 ~ 3.55 (m, 2H, CH $_2$), 2.79 ~ 2.92 (m, 4H, CH $_2$ -CH $_2$), 2.27 ~ 2.30 (m, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, CH $_3$), 0.82 ~ 1.07 (m, 4H, CH $_2$ -CH $_2$)。MS-ESI (m/z): 374 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

1.5 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐(1) 将 21 g(0.06 mol)化合物 7 溶于 300 ml 丙酮和 20 ml 四氢呋喃中,55 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌下,5 min 内滴加 3 g 36% HCl,加入少量晶种,搅拌 1 h,再在 60 min 内滴加 2.7 g 36% HCl,搅拌 2 h 后,冷却至室温,抽滤,得白色固体 21.9 g,收率:

95%, 纯度 99.5% [HPLC: 归一化法; 色谱柱: Phenomenex, 4.6 mm × 250 mm (4 μm); 流动相: 乙腈-异丙醇-水-三氟乙酸 (10:12:78:0.1); 检测波长: 220 nm; 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 30℃]。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 ~ 7.69 (m, 4H, ArH), 6.44 (s, 1H, CH), 6.07 (s, 1H, CH), 3.80 ~ 4.60 (m, 2H, CH_2), 3.68 (m, 1H, CH_2), 3.15 (m, 1H, CH_2), 2.90 ~ 3.50 (m, 2H, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.90 (m, 1H, CH), 0.93 ~ 1.30 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$)。MS-ESI (m/z): 374 [$\text{M-HCl} + \text{H}$] $^+$ 。

2 结果与讨论

本文从起始原料到合成最终产物盐酸普拉格雷共经 5 步反应, 总收率 48%, 终产物纯度达 99.5%。本合成对以下几个方面进行了深入的研究。

2.1 以邻氟苯乙酸和环丙烷甲酸甲酯为原料合成环丙基-2-氟苄基酮, 再经 NBS 溴代制得化合物 4, 此方法与文献^[3]中用邻氟苄溴为起始原料, 再经溴代反应相比, 避免了使用乙醚、四氯化碳等毒性较大的溶剂, 更加绿色环保; 且产率大大提高, 适合工业生产。

2.2 在化合物 6 的合成中, 本合成中用乙腈为溶剂, 碳酸氢钾为缚酸剂, 文献^[4]用碳酸钾做缚酸剂, 反应收率低且需要用硅胶柱层析进行纯化, 操作繁琐, 本方法改进后用异丙醇重结晶, 避免了柱层析纯化, 且收率由 32% 提高至 61%。

2.3 在制备化合物 7 的过程中, 文献^[4]需要通过硅胶柱层析后再重结晶来进行纯化, 本合成通过对重结晶方法的改进, 仅用乙腈/水重结晶, 即可制得纯度较高的产品, 简化了纯化方式。

2.4 在最后一步成盐过程中, 反应温度及浓盐酸的滴加速度尤为重要, 本方法采用 55℃ 搅拌下分两次滴加, 能高收率的得到纯度高的产品。

2.5 本文对于得到的终产品进行了含量测定, 色谱

图如图 2 所示, 保留时间和相对含量如表 1 所示, 含量达到 99.5% 以上。

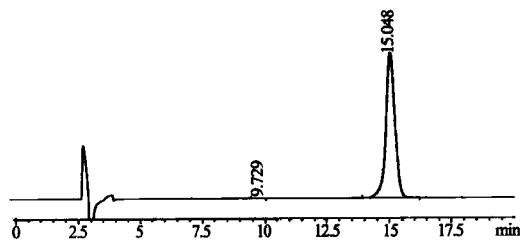


图 2 盐酸普拉格雷的色谱图

表 1 盐酸普拉格雷的相对含量

序号	保留时间 (min)	相对含量 (%)
1	9.729	0.26
2	15.048	99.74

【参考文献】

- [1] 宋建虹, 杜小莉. 新型口服抗血小板活化和聚集药物——普拉格雷[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(17): 1357.
- [2] Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al. Prasugrel; a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile[J]. Cardiovascular Drug Rev, 2007, 25(4): 357.
- [3] Alain B, Daniel F, Jian-Pierre M, et al. Derivatives of alpha(2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl) phenyl acetic acid, and their use as platelet and thrombotic aggregation inhibitors[P]. US. 4740510, 1988-04-26.
- [4] Hiroyuki K, Fumitoshi A, Atsuhiko S, et al. Tetra-hydrothienopyridine derivatives, furo and pyrrolo analogs thereof and their preparation and uses for inhibiting blood platelet aggregation[P]. EP 0542411, 1993-05-19.
- [5] 吴雪松, 岑均达, 郭 珩. 制备普拉格雷的中间体及其制备方法[P]. CN101245072A, 2008-08-20.
- [6] 程兴栋, 童 玲, 杨玉雷, 等. 普拉格雷的合成工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(15): 1314.

[收稿日期] 2012-08-30

[修回日期] 2013-04-25

(上接第 168 页)

- [48] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002, 159.
- [49] Kasahara Y, Kumaki K, Katagiri S, et al. Carthami flos extract and its components stigmasterol, inhibit tumor promotion in mouse skin two-stage carcinogenesis[J]. Phytother Res, 1994, 8: 327.
- [50] 安川宪. 红花的抑癌作用[A]. 第 10 次天然药物的开发与利用学术讨论会论文集, 1995: 467.
- [51] 徐国钧, 王 强, 余伯阳, 等. 抗肿瘤中草药彩色图谱[M].

福州: 福建科学技术出版社, 2000: 368.

- [52] 凌 均, 樊明文, 魏国贤. 植物化学抑制变形链球菌附着的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 1989, 7(4): 217.
- [53] 赵永娜, 蒋家雄. 三种活血化淤药对四氯化碳损伤大鼠灌流肝作用的研究[J]. 中医药研究, 1997, 13(4): 43.
- [54] 张诗平, 徐传福. 红花的临床应用进展概况[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(7): 439.

[收稿日期] 2012-09-12

[修回日期] 2012-11-19