

## 替卡格雷关键中间体的合成及工艺优化

郑乐贵<sup>1</sup>, 赵洋<sup>2</sup>, 程城<sup>3</sup>, 赵金浩<sup>3</sup>, 夏敏<sup>1</sup>

(1. 浙江理工大学理学院, 杭州 310018; 2. 浙江工业大学药学院, 杭州 310014;

3. 浙江大学农药与环境毒理研究所, 杭州 310029)

**摘要:**对新型抗凝血药替卡格雷的关键中间体((5S,6S)-5,6-二羟基-2-氧杂-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸苄酯, TG-4)进行了合成新工艺研究。首先以稳定的环己酮肟(TG-1)为起始原料,创新性地采用操作简便、节能降污的连续式反应方法合成 TG-3,三步总收率为 87%,比文献值高出 33%。然后采用廉价的  $\text{KMnO}_4$  替换了文献报道的  $\text{OsO}_4$  进行双键氧化,并对反应温度、投料比和反应时间进行正交试验,确定了  $\text{KMnO}_4$  氧化的最佳工艺条件。产品结构经  $^1\text{H NMR}$  和 MS 确证。

**关键词:**替卡格雷;环己酮肟;连续式反应;双键氧化

**中图分类号:** R972<sup>+</sup>.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3851 (2016) 05-0765-04 **引用页码:** 091001

### 0 引言

替卡格雷(Ticagrelor)是英国阿斯利康(AstraZeneca)公司研发并于2011年在美国FDA成功上市的一种新型的、选择性的小分子抗凝血药<sup>[1-2]</sup>。该药是首个可逆结合作用于血管平滑肌细胞上  $\text{P2Y}_{12}$  受体,对二磷酸腺苷(ADP)引起的血小板聚集有明显的抑制作用,且口服使用后起效迅速,能有效改善急性冠心病患者的症状<sup>[3]</sup>。与噻吩并吡啶类药物不同,替卡格雷对  $\text{P2Y}_{12}$  受体是可逆抑制剂,所以对于需在先期进行抗凝治疗后再行手术的病人尤为适用<sup>[4-5]</sup>。

((5S,6S)-5,6-二羟基-2-氧杂-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸苄酯(TG-4)是合成替卡格雷(Ticagrelor)的关键中间体<sup>[6-9]</sup>。传统工艺(见图1)以1-氯-1-亚硝基环己烷(TG-2)为起始原料,经过Diels-Alder加成反应、Cbz氨基保护和双键氧化反应制得<sup>[6-9]</sup>,但存在以下问题:a)TG-2极不稳定,易被氧化变质,不宜存放,故不能作为工业化生产的起始原料<sup>[9]</sup>;b)TG-2到TG-3,传统工艺采用了两

步合成(见图1),先是形成化合物2-氧杂-3-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-烯(TG-2.3),然后再和Cbz-Cl反应生成TG-3,总产率低、耗费原料,且大大增加了生产的成本<sup>[9]</sup>;c)双键氧化成双羟基这一步,大部分文献采用毒性较高、价格昂贵的  $\text{OsO}_4$ ,虽然产率较高,但是环境污染较重,不利于工业化生产<sup>[10-11]</sup>。

针对传统工艺的不足,本研究在文献的基础上探究出了一条新的合成工艺<sup>[12-13]</sup>,即以环己酮肟(TG-1)为起始原料,经氯气亲核反应和Diels-Alder反应直接合成TG-3,TG-3在碱性条件下与冷的高锰酸钾反应得到目标产物TG-4,反应式如图2所示。本合成路线原料廉价易得,且不易变质,容易存放;TG-3采用连续式直接合成,具有操作简便、节能降污和产率高等优点;TG-4的合成摒弃了文献报道的高污染氧化剂  $\text{OsO}_4$ <sup>[13]</sup>,而采用廉价的  $\text{KMnO}_4$  进行氧化,并通过优化反应温度、投料比和反应时间等参数,确定了  $\text{KMnO}_4$  氧化的最佳工艺条件。经文献检索此路线未见报道,具有新颖性。

收稿日期:2015-10-21

作者简介:郑乐贵(1986-),男,安徽阜阳人,硕士研究生,主要从事精细化学方面的研究。

通信作者:夏敏, E-mail: xiamin@zstu.edu.cn

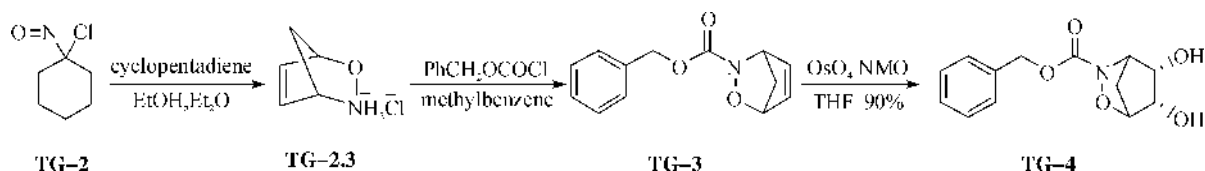


图1 TG-4的传统工艺合成路线

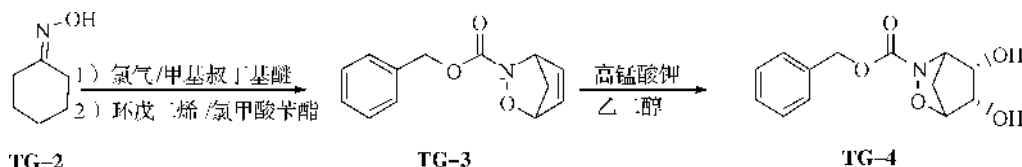


图2 TG-4的新工艺合成路线

## 1 实验部分

### 1.1 实验材料与仪器

实验药品:环己酮肟,氯气,甲基叔丁基醚,环戊二烯,碳酸钠,氯甲酸苄酯,高锰酸钾,乙二醇,碳酸氢钠(以上均为AR)。

仪器:JJ600型电子分析天平(常熟双杰测试仪器厂),DF-101Z型即热式恒温加热磁力搅拌器(杭州大卫科教仪器),DZG-6020型真空干燥箱(上海森信实验仪器),JEOL-ECX500型超导核磁共振仪(日本电子株式会社),LCQ Advantage液质联用仪型(Thermo Finniga)等。

### 1.2 实验操作

#### 1.2.1 (1S,4R)-苄基-2-氧杂-3-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸乙酯(TG-3)合成

将环己酮肟 25 g (220 mmol) TG-1 和 200 mL 甲基叔丁基醚加入反应瓶中,冰盐浴至 0℃,通入氯气约 1 h,直至透明溶液变为深蓝色为止,反应结束后,施加真空抽去残留的氯气,将温度保持在 0℃,慢慢滴加 20% 的碳酸钠水溶液 100 mL 约 30 min 滴加完,静止分层,分离各相。将有机相在 0℃ 下转移到 20% 的碳酸钠水溶液中,慢慢加入 31.5 g (452 mmol) 环戊二烯约 12 min,加入完毕后,43.2 g (242 mmol) 氯甲酸苄酯滴加到反应瓶中约 1 h,滴加完毕后继续反应 2 h,直到反应液由蓝色变为无色为止。减压除去剩余的环戊二烯,静止分层,分离各相,水相用甲基叔丁基醚萃取(40 mL×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到无色液体 TG-3 46.9 g,以 TG-1 计收率 87%,纯度 95.3%。室温下为无色液体,分子式: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>; 分子量: 231.2; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.41 (m, 5H), 6.40 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H),

5.07 (s, 1H), 2.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.49, 135.12, 133.88, 132.42, 127.97, 127.76, 127.62, 83.72, 67.84, 65.12, 48.38. ESI-MS (m/z): 254 [M+Na<sup>+</sup>].

#### 1.2.2 (5S,6S)-5,6-二羟基-2-氧杂-3-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸苄酯(TG-4)合成

将化合物 25 g (105 mmol) TG-3 和 18.3 g (290 mmol) 乙二醇以及 150 mL 丙酮加入反应瓶中,降温至 -35℃,慢慢加入 18 g (210 mmol) 碳酸氢钠保持 5 min。在 -35℃ 条件下慢慢加入 13 g (80 mmol) 高锰酸钾固体,反应瓶中有大量黑色固体二氧化锰产生,继续反应 30 min, TLC 检测反应情况反应结束后,温度升至 -10℃ 加入 10 g 亚硫酸钠水溶液,继续反应 20 min,静置,过滤反应液,除去生成的二氧化锰。滤液旋蒸,除去丙酮,剩余的水相用乙酸乙酯萃取(40 mL×3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,得到无色液体 TG-4, 16.7 g 产率 59.6%,纯度 96.7%。室温下无色液体,分子式: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>; 分子量: 265.15; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61–7.30 (m, 5H), 5.21 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.07 (brs, 2H), 2.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.70, 134.79, 130.37, 130.24, 128.12, 128.01, 127.69, 80.11, 71.49, 70.77, 68.36, 61.88, 35.30. ESI-MS (m/z): 288 [M+Na<sup>+</sup>].

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物 TG-3 的工艺优化

通过 TLC 监控发现,该步反应相对彻底,大部分原料转化成目标产物,但仍有小部分转化为一个

极性较小的杂质 A,借助 HPLC-MS 和<sup>1</sup>H NMR 得知该杂质 A 是苄氧基-羰基-环己酮肟,结构如图 3 所示。

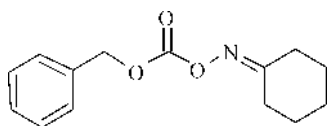


图 3 杂质 A 结构

该杂质 A 产生的原因主要是环己酮肟和氯气反应时间短,少量剩余的环己酮肟与氯甲酸苄酯反应,生产该杂质 A,那么通入氯气时间对杂质产生和主产物收率至关重要,因此探究了通入氯气时间对 TG-3 收率和杂质 A 含量的影响,结果如表 1 所示。

表 1 通入氯气时间对收率和杂质含量的影响

编号	温度/℃	通氯时间/h	TG-3 收率/%	杂质含量/%
1	0~5	0.25	62.8	23
2	0~5	0.5	78.1	11
3	0~5	1.0	87.2	2
4	0~5	1.5	86.9	3
5	0~5	2.0	87.6	1

通过表 1 可以看出随着通入氯气时间的增加,TG-3 收率先是显著增加,然后趋于平稳,在通入时间为 1 h,收率为 87.2%。而杂质 A 的含量是随着通入氯气时间延长,含量是在减少,在通入氯气时间为 1 h 之后杂质含量变化不明显,故最佳时间为 1 h。

## 2.2 化合物 TG-4 的工艺优化条件

在双键被高锰酸钾氧化这步反应中,温度、时间、高锰酸钾的量对反应收率都有较大的影响。反应的温度高,会使高锰酸钾氧化能力增强,容易把双键氧化成羧基或醛基;高锰酸钾的量过多和反应时间过长,都会使生成的产物 TG-4 的双羟基继续氧化变为杂质。因此,对温度、时间、高锰酸钾量进行了正交优化实验研究以提高产物收率、降低能耗。本研究选择了三因素三水平进行正交试验,首先作因素水平表 2,结果见表 3。

表 2 影响因素水平

编号	A (温度/℃)	B (时间/min)	C ( $n_{\text{TG-3}} : n_{\text{KMnO}_4}$ )
1	0	30	1 : 0.6
2	-10	60	1 : 0.8
3	-35	90	1 : 1.0

表 3 正交试验结果及数据分析

编号	A	B	C	收率/%
1	1	1	1	40.2
2	1	2	2	38.5
3	1	3	3	23.5
4	2	1	2	50.7
5	2	2	3	38.9
6	2	3	1	45.3
7	3	1	3	48.3
8	3	2	1	57.6
9	3	3	2	54.7
K1	34.1	46.2	47.7	
K2	44.9	45.1	47.9	
K3	53.5	41.1	36.9	
R	19.4	5.1	10.9	

表 3,  $K_1$ 、 $K_2$ 、 $K_3$  是 3 种影响因素在不同水平下收率的平均值,可见本试验各因素的较优组合是  $A_3B_1C_2$ 。 $R$  是同一因素最大平均值和最小平均值之差,从极差数据中可看出影响该试验的主要因素是温度,其次是高锰酸钾的量,第三是反应时间,在较优组合  $A_3B_1C_2$  条件下,即选择温度选为 -35℃,反应时间为 30 min,原料与高锰酸钾的摩尔比为 1.0 : 0.8 时,进行 3 次重复试验,收率稳定,表明通过本次正交试验筛选得到的较优反应条件稳定性好。

综上所述,高锰酸钾氧化的最佳工艺条件为:温度 -35℃,  $\text{KMnO}_4$  为 0.8 倍,反应时间为 0.5 h,收率平均接近 60%。虽然四氧化锇作为氧化剂的产率比高锰酸钾高,但是四氧化锇的成本是高锰酸钾的 10 倍有余,通过产率和成本的核算,高锰酸钾作为氧化剂最为合适,而且四氧化锇作为一种高毒、高污染的化合物,更不利于国家环境友好型可持续发展战略。

## 3 结 论

a) 探究出了一条以环己酮肟为原料合成 (1S, 4R)-苄基-2-氧杂-3-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸乙酯(TG-4)的新路线,两步总收率 51.8%,本方法操作简单,原料易得,路线较短,且避免了其他很多方法中所使用的高毒物四氧化锇,为进一步工业化制备替卡格雷打下了良好的基础。

b) TG-1 到 TG-3 采用连续式反应,产率达 87%,比文献值高出 33%,对杂质分析得出杂质结构和来源,并探究出了最佳通氯时间;TG-4 的合成中通过正交试验确定最佳工艺条件为:温度 -35℃,原料与高锰酸钾的摩尔比为 1.0 : 0.8 时,反应时间为 0.5 h 时最佳。

## 参考文献:

- [1] 顾春梅,高振宇,卢金森. 抗血小板新药替卡格雷取代氯吡格雷的探讨[J]. 上海医药, 2014, 35(1): 20-21.
- [2] CANNON CP, HARRINGTON RA, JAMES S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9711): 283-293.
- [3] 倪金迪,沈国锋. 抗血小板药预防脑卒中的应用进展[J]. 中国临床神经科学, 2014, 2(4): 412-417.
- [4] 何晓清,徐建国,吴泰志,等. 替卡格雷 Dimroth 重排杂质的研究[J]. 中国药物化学杂志, 2015, 25(2): 129-131.
- [5] 黄阳,王兵,刘颖,等. 替卡格雷的合成工艺改进[J]. 合成化学, 2015, 23(7): 650-652.
- [6] 陈莉莉,岑均达. 替卡格雷合成路线图解[J]. 中国医药工业志, 2011, 42(2): 146-150.
- [7] 马志龙,周峰,吴夏冰. 替卡格雷关键中间体的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(3): 212-214.
- [8] ZHANG H, LIU J, ZHANG L, et al. Synthesis and biological evaluation of ticagrelor derivatives as novel antiplatelet agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(11): 3598-3602.
- [9] RANGANATHAN S; GEORGE K S. 2-Aza-3-oxabicyclo [ 2. 2. 1 ] heptene hydrochloride: an exceptionally versatile synthon for carbocyclic sugars and nucleosides [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(9): 3347-3362.
- [10] SPRINGTHORPE B, BAILEY A, BARTON P, et al. From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist for the prevention of thrombosis [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 21(17): 6013-6018.
- [11] 张燕梅. 替卡格雷中间体 4, 6-二氯-5-氨基-2-丙硫基嘧啶的合成[J]. 化学试剂, 2014, 36(7): 667-669.
- [12] SHIREMAN BT, MILLER MJ. Rapid syntheses of either enantiomer of important carbocyclic nucleoside precursors [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(49): 9537-9540.
- [13] GALLOS JK, STATHATHAKIS CI, KOTOULAS SS, et al. An improved approach to chiral cyclopentenone building blocks. Total synthesis of pentenomycin I and neplanocin A [J]. *J Org Chem*, 2005, 70(17): 6884-6890.

## Synthesis of the Key Intermediate of Ticagrelor and Its Preparation Process Optimization

ZHENG Legui<sup>1</sup>, ZHAO Yang<sup>2</sup>, CHENG Cheng<sup>3</sup>, ZHAO Jinhao<sup>2</sup>, XIA Min<sup>1</sup>

(1. School of Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China; 2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 3. Institute of Pesticide and Environmental Toxicology, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

**Abstract:** As a key intermediate of new anticoagulant Ticagrelor, (5S,6S)-benzyl-5, 6-dihydroxy-2-oxa-3-azabicyclo[2. 2. 1]heptane-3-carboxylate(TG-4), was synthesized by a new technology. First of all, more stable Cyclohexanone oxime (TG-1) was used as starting material, and TG-3 was synthesized through the innovative, simple and energy-saving method of continuous reaction. The overall yield of three steps was 87%, 33% higher than other reports. Then, cheap KMnO<sub>4</sub> was used to replace the OsO<sub>4</sub> reported in literatures for oxidation of double bond, and the orthogonal test was done for the reaction temperature, time and molar ratio. Thus, the optimum process was acquired for potassium permanganate oxidation. The structure of product is confirmed by <sup>1</sup>HNMR and MS.

**Key words:** Ticagrelor; Cyclohexanone oxime; continuous reaction; double-bond oxidation

(责任编辑: 许惠儿)