

氯吡格雷硫酸氢盐合成工艺改进

林治秘¹, 张兰英¹, 吴范宏^{2*}, 赵敏², 陈建中²

(1. 山东省医药工业研究所, 济南 250100; 2. 华东理工大学化学与分子工程学院, 上海 200237)

摘要: 目的 改进硫酸氢氯吡格雷的合成工艺。方法 研究了邻氯苯甘氨酸甲酯的合成及拆分, 2-氯苯基-2-噻吩乙胺基乙酸甲酯盐酸盐合成新方法, 氯吡格雷硫酸氢盐的合成改进等。结果 大范围改进了现有氯吡格雷制备工艺, 工艺总收率52.5%。结论 该工艺操作简便, 稳定性好, 收率高, 适用于工业化生产。

关键词: 氯吡格雷; 工艺改进; 拆分

中图分类号: R973^{+.3}

文献标识码: A

文章编号: 1672-979X(2010)07-0235-03

Improved Synthesis of Clopidogrel Hydrogen Sulfate

LIN Zhi-mi¹, ZHANG Lan-ying¹, WU Fan-hong², ZHAO Min², CHEN Jian-zhong²

(1. Shandong Institute of Pharmaceutical Industry, Jinan 250100, China; 2. School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Objective To improve the synthesis of clopidogrel hydrogen sulfate. **Methods** The synthesis and resolution of o-chlorophenyl glycine methyl ester, a new synthetic method of 2-chlorophenyl-2-thienylethamino methyl acetate hydrochloride and an improved synthesis of clopidogrel hydrogen sulfate were researched. **Results** The existing preparation process of clopidogrel was modified greatly and the total yield of the whole process reached 52.5%. **Conclusion** This improved process is simple, stable, productive and suitable for the industrial production.

Key Words: clopidogrel; process improvement; resolution

收稿日期: 收稿日期: 2010-05-27

作者简介: 林治秘 (1962-), 男, 副主任药师, 从事新药研发工作 E-mail: linzhimi@163.com

*通讯作者: 吴范宏 (1968-), 男, 博士生导师 E-mail: wfh@ecust.edu.cn

表3 不同温度下SH的 M_r 测定结果

样品名	25 °C		30 °C		35 °C	
	$M_r/\times 10^4$	D	$M_r/\times 10^4$	D	$M_r/\times 10^4$	D
SH-1	208.6	2.00	212.9	1.87	209.2	1.93
SH-2	164.5	2.28	168.6	2.16	162.3	2.17
SH-3	125.5	2.32	127.8	2.26	126.5	2.24
SH-4	38.2	2.40	37.3	2.37	36.5	2.38

表4 不同流速下SH的 M_r 测定结果

样品名	0.4 mL/min		0.5 mL/min		0.6 mL/min	
	$M_r/\times 10^4$	D	$M_r/\times 10^4$	D	$M_r/\times 10^4$	D
SH-1	212.5	1.92	212.9	1.87	213.5	2.01
SH-2	168.1	2.09	168.6	2.16	172.3	2.41
SH-3	127.5	2.13	127.8	2.26	128.2	2.32
SH-4	37.3	2.35	37.3	2.37	37.6	2.56

形无明显变化, 见表4。由表4可见, 不同流速下SH的 M_r 测定结果相差不大。低流速延长样品分析时间, 操作效率降低; 流速过高增大柱压, 会缩短色谱柱的使用寿命, 因此采用0.5 mL/min的流速较为适宜。

4 讨论

与黏度法相比, SEC法测定SH的 M_r 具有不受杂质干扰, 并能提供样品分子量分布等优点; 与MALLS-SEC法和离心沉降法相比, SEC法操作简单, 测定成本低, 更容易普及应用。使用优化后的色谱条件, SEC法的测定结果与MALLS-SEC法的测定

结果更为接近, 因此SEC法可广泛用于SH的质量控制和应用研究。

参考文献

- [1] 凌沛学. 透明质酸[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 9-12.
- [2] Kuo W J. Practical aspects of hyaluronan based medical products[M]. New York: CRC Press, 2005:155-202.
- [3] 丁厚强, 王海英, 郭学平. 多角度激光光散射仪与尺寸排阻色谱法联用测定透明质酸相对分子质量及其分布[J]. 食品与药品, 2009, 11 (3): 24-26.

硫酸氢氯吡格雷 (clopidogrel hydrogen sulfate, 1), 化学名为(*S*)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[3.2-*c*]吡啶-5(4*H*)-乙酸甲酯硫酸氢盐, 是新一代血小板聚集抑制剂, 主要用于治疗动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征、预防冠状动脉内支架

植入术后支架内再狭窄和血栓性并发症等^[1, 2]。由法国 Sanofi-Aventis 公司研制,

1998年在英国和美国上市, 2001年8月在中国上市。

关于1的合成路线的文献报道很多^[3], 主要有以下3条思路: (1) 先合成后拆分^[4, 5], 总收率约40%, 工艺繁琐, 最后进行拆分, 成本较高, 不易实现工业化; (2) 先缩合后环合^[6], 总收率约50%, 反应时间较长(40 h), 且终产物1易外消旋化; (3) 先拆分后合成^[7], 文献[7]报道了用手性原料(*R*)-邻氯扁桃酸为起始原料合成氯吡格雷, 此方法使用手性原料, 价格比较贵。

本研究以方法(3)为基础进行了改进。首先, 传统工艺是用硫酸催化酯化, 反应时间长, 收率88%, 纯度95%。本研究^[8]用邻氯苯甘氨酸(5)经氯化亚砷催化酯化得到邻氯苯甘氨酸甲酯(6), 使产物收率提高到95%左右, 纯度提高到99%以上; 其次, 6与*L*-(+)-酒石酸成盐, 得到(*S*)-(+)-邻氯苯甘氨酸甲酯酒石酸盐(7), 在拆分过程中, 优化反应条件, 加入催化剂, 使邻氯苯甘氨酸甲酯动态拆分收率超过50%, 母液回收利用, 拆分收率90%以上; 第三, 研究了2-氯苯基-2-噻吩乙胺基乙酸甲酯盐酸盐(8)的合成新方法, 以往是用对甲苯磺酸噻吩-2-乙酯与(*S*)-(+)-邻氯苯甘氨酸甲酯反应得到, 而本文直接用对甲苯磺噻吩-2-乙酯与(*S*)-(+)-邻氯苯甘氨酸甲酯*L*-(+)-酒石酸盐反应制备^[5]得到该中间体, 保证了产物的旋光纯度; 第四, 合成2-氯苯基-2-噻吩乙胺基乙酸甲酯盐酸盐步骤中加入助溶剂正己烷, 收率从60%^[9]提高到了80%以上。合成化合物1的路线见图1。

1 材料

1.1 药品与试剂

噻吩-2-乙醇(2)(湖北巨龙堂生物科技有限公司, 纯度99%); 对甲苯磺酰氯(3)(日照力德士化工有限公司, 纯度99%); 邻氯苯甘氨酸(5)(浙江燎原药业公司, 纯度90%); *L*-(+)-酒石酸(上海华美化

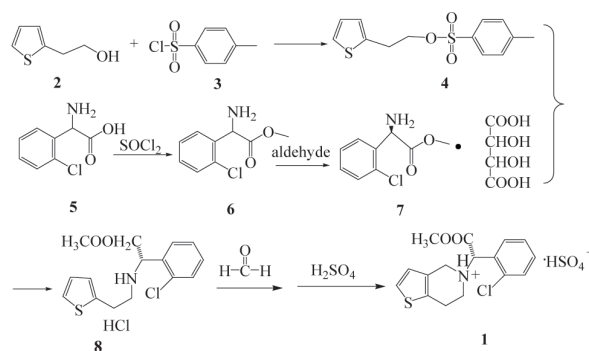


图1 1化合物路线

工公司, 98%); 无水甲醇、氯化亚砷、甲苯、二氯甲烷、氨水、丙酮、无水硫酸钠、浓盐酸、37%甲醛、碳酸钾、乙酸乙酯、碳酸钠均为化学纯; 苯甲醛、正己烷为分析纯。

1.2 仪器

JJ-1增力电动搅拌器(江苏金坛江南仪器厂); WZZ-2B自动旋光仪(上海精密科学仪器有限公司); Agilent1100高效液相色谱仪(安捷伦); DPX-400型超导核磁共振谱仪(瑞士Bruker公司); XT4A数字熔点仪(北京科仪电光仪器厂)。

2 方法

2.1 对甲苯磺噻吩乙酯(4)

根据文献操作^[10], 用2(16.4 g, 0.086 mol)投料, 冰水冷却后缓慢滴加3(10 g, 0.078 mol)与二氯乙烷混合液。滴毕, 缓慢升温至20~25℃, 反应至2反应完全(TLC检测)。反应完毕后, 加入水, 二氯乙烷, 搅拌洗涤10 min后静置分层。减压蒸除二氯乙烷, 得到淡黄色液体4(19.8 g, 99.1%) (文献^[10]: 收率96%), ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ : 7.75(2H, d), 7.33(2H, d), 7.14(1H, m), 6.89(1H, m), 6.8(1H, m), 4.22(2H, t), 3.15(2H, t), 2.45(3H, s)。MS(m/z): 281(M⁺)直接投下一步反应。

2.2 邻氯苯甘氨酸甲酯(6)

5(50 g, 0.27 mol)、200 mL无水甲醇加至500 mL三颈瓶中, 缓慢滴加氯化亚砷(35.34 g, 0.296 mol), 60~65℃反应10 h后, 除去甲醇, 加入甲苯(125 mL×4)和水(300 mL×4), 萃取, 合并水层, 加入100 mL二氯甲烷, 用氨水调至pH 7.0, 分液得有机层, 蒸除二氯甲烷, 得到无色微黄透明液体6(48.5 g, 93.5%), 纯

度99.2% (HPLC归一法), (文献值^[11]: 收率90%), ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.02 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.74 (1H, m), 2.00 (2H, s), 3.67 (3H, s)。MS (m/z): 180 (M⁺) 直接用于下一步。

2.3 (S)-(+)-邻氯苯甘氨酸甲酯酒石酸盐 (7)

L-(+)-酒石酸 (6.6 g, 0.044 mol)、64 mL无水甲醇、5 mL水加至100 mL三颈瓶中, 室温下搅拌至全部溶解, 加入0.3 mL苯甲醛, 搅拌下滴加6 (8.0 g, 0.40 mol) 的丙酮溶液16 mL, 逐渐析出白色固体, 升温至回流, 搅拌20 h, 冷却至20 °C左右, 搅拌1 h, 析出白色固体, 抽滤, 干燥得固体7 (10.72 g, 78%), 母液回收利用, 拆分收率92%, mp166.2 °C, [α]₂₅ D +94°。(文献值^[11]: mp165 °C, [α]₂₅ D +94.5°)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.39 (2H, m), 7.25 (2H, m), 5.00 (1H, s), 3.70 (3H, s), 2.00 (2H, s)。

2.4 2-氯苯基-2-噻吩乙胺基乙酸甲酯盐酸盐 (8)

7 (5.00 g, 0.0143 mol)、4 (5.00 g, 0.0177 mol) 和碳酸钾 (33.2 g, 0.0232 mol) 加至250 mL三颈瓶中, 97~99 °C反应12 h, 反应结束后加50 mL水、40 mL乙酸乙酯, 搅拌分液得到有机层, 用浓盐酸调节pH至1.2~1.5, 冰水浴冷却过滤, 得到产物8 (4.08 g, 82.5%), mp181.6~181.8 °C, [α]₂₅ D +109.4° (c1.0, CH₃OH); (文献值^[12]: mp180~182 °C, [α]₂₅ D +108.5~110°)。¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ: 7.65~7.51 (4H, m), 7.30 (1H, t), 6.98 (2H, t), 5.75 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.84~3.12 (4H, m)。MS (m/z): 308 (M⁺)。

2.5 氯吡格雷硫酸氢盐 (1)

8 (4.00 g, 0.01 mol)、10 mL甲醇、37%甲醛30 mL加至250 mL三颈瓶中, 37~39 °C反应18 h, 加入碳酸钠 (1.55 g, 溶于10 mL水), 搅拌, 加入二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物中加入15 mL丙酮, 15~20 °C下缓慢滴加硫酸 (1.2 g, 0.012 mol), 加6 mL正己烷, 反应3 h, 过滤、滤饼用乙酸乙酯 (1 mL×3) 洗涤, 50 °C减压干燥, 得到白色固体1 (3.62 g, 80.1%), mp184.3 °C, [α]₂₅ D +56.4° [文献[7]: mp185 °C, [α]₂₅ D +56.4° (c1.89, CH₃OH)]。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.89~3.20 (m, 2H, CH₂), 3.32~3.70 (m, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.00~4.52 (m, 2H, CH₂), 5.50~5.70 (br s, 1H, CH), 6.88 (d, J=4.8 Hz, 1H, =CH), 7.45 (d, J=4.8 Hz, 1H, =CH), 7.52~7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.62~7.80 (m, 2H, Ar-H), 9.90~10.65 (br s, 2H, H₂SO₄)。

3 结论

本文在现有硫酸氢氯吡格雷制备工艺的基础上, 对工艺进行了大范围改进, 结果工艺总收率52.5%。改进后的工艺操作简便, 稳定性好, 收率高, 适用于工业化生产。

参考文献

- [1] 潘淑芝. 硫酸氢氯吡格雷治疗急性心肌梗死46例的溶栓效果分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6 (16): 81-81.
- [2] 杨美功, 徐冬梅. 非ST段抬高心肌梗死抗血小板治疗的护理观察[J]. 护理实践与研究, 2009, 6 (16): 50-51.
- [3] 陈子明, 杜玉民, 鲍春和, 等. 氯吡格雷的合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33 (4): 206-208.
- [4] 周林芳. 氯吡格雷的合成路线研究[J]. 安徽医药, 2006, 10 (8): 614-615.
- [5] Auber D, Ferrand C, Maffrand J E. Thieno[3,2-c]pyridine derivatives and their therapeutic application: US, 4529596 [P]. 1985-07-1EP,99802[P]. 1984-02-01. (CA 1984,100: 191856).
- [6] Descamps M, Radisson J. Process for the preparation of an N-phenylacetic derivative of tetrahydrothieno(3, 2-C)pyridine and its chemical intermediate:US,5204469[P]. 1993-04-20;EP, 466569[P]. 1992-01-15. (CA 1992, 117 90266).
- [7] 唐甜, 王焉青, 王海全, 等. 氯吡格雷硫酸氢盐的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40 (5): 324-325.
- [8] 梁美好, 沈正荣. (+)-氯吡格雷的合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17 (3): 163-165.
- [9] 潘仙华, 毛海舫, 朗希红. I型氯吡格雷硫酸氢盐的合成与晶型转换[J]. 精细化工, 2006, 23 (12): 1221-1226.
- [10] Sajja E, Anumula R R, Gilla G, et al. Process for preparing clopidogrel or salt: US, 20060719[P]. 2007-09-27.
- [11] Descamps M[FR], Radisson J[FR]. Process for the preparation of an N-phenylacetic derivative of tetrahydrothieno(3,2-C)pyridine and its chemical intermediate: US, 5204469 [P].1993-04-20.
- [12] Descamps M, Radison J. Preparafim of methyl a-[4,5,6,7-tetrahydmtimo [3,2-c]pym-5-yl] -2,-chlorophenytacetate[P]. EP, 466569.1991-01-15.