



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107722007 B

(45)授权公告日 2020.05.05

(21)申请号 201711125644.3

(22)申请日 2017.11.15

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107722007 A

(43)申请公布日 2018.02.23

(73)专利权人 天津迪沙医药技术开发有限公司
地址 300450 天津市滨海新区天津滨海高
新区滨海科技园泰康大道59号绿谷健
康产业园26号楼

专利权人 迪沙药业集团有限公司

(72)发明人 金宁 陈江 王东文 丰海申
王明元

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 105566242 A,2016.05.11,

CN 106928220 A,2017.07.07,

梁兴运.阿哌沙班的合成及工艺优化.《河南
大学硕士学位论文》.2017,第18-24、54-62页,尤
其是第24页图2-7,第54页倒数第1段,第57页图
4-1,第58页第1段,第59页第1-2段以及第54页表
3-26中的溶剂.

审查员 蒋薇薇

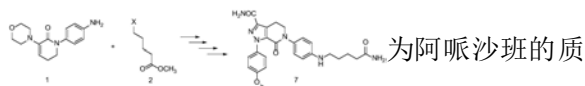
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

阿哌沙班杂质的制备方法

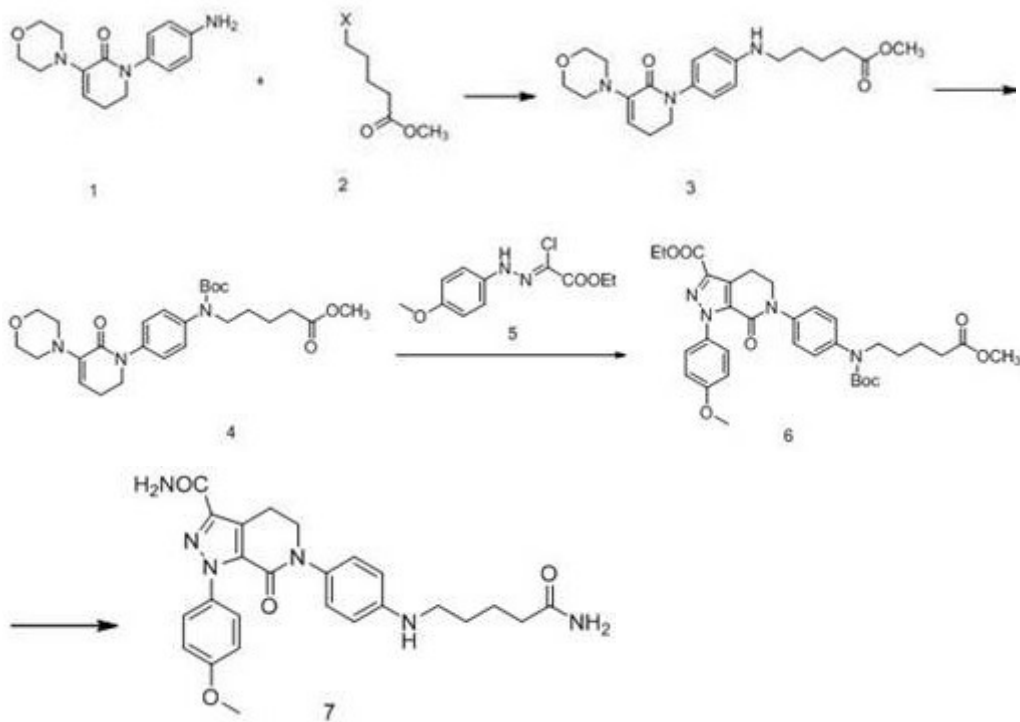
(57)摘要

本发明提供了一种阿哌沙班杂质6-(4-((5-氨基-5-氧代戊基)氨基)苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(化合物7)的制备方法,以化合物1、2为起始物料,经取代、N-端Boc保护、环化、碱解4步反应得到化合物7:



为阿哌沙班的质
量控制研究提供了可靠的杂质对照品。

1. 一种化合物7所示的阿哌沙班杂质的制备方法,其特征在于,



其中,化合物2中X为卤素,选自氯、溴、碘,依次包括如下反应步骤:

- 化合物1与化合物2在碱作用下得到化合物3,所述碱选自三乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯中的一种;所用溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、甲苯中的一种;
- 化合物3与二碳酸二叔丁酯反应得到化合物4;
- 化合物4与化合物5在碱作用下反应,后酸化,得到化合物6;
- 化合物6在甲酰胺、金属碱盐作用下,得到化合物7。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤a中化合物1与化合物2的摩尔比为1:0.5~5.0。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤c中所用溶剂选自乙酸乙酯、甲苯中的一种;所述碱选自三乙胺、碳酸钠、碳酸钾中的一种;酸化时所用酸选自盐酸、硫酸、醋酸、三氟醋酸中的一种。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤d中所用溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈中的一种;所述金属碱盐选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾中的一种。

阿哌沙班杂质的制备方法

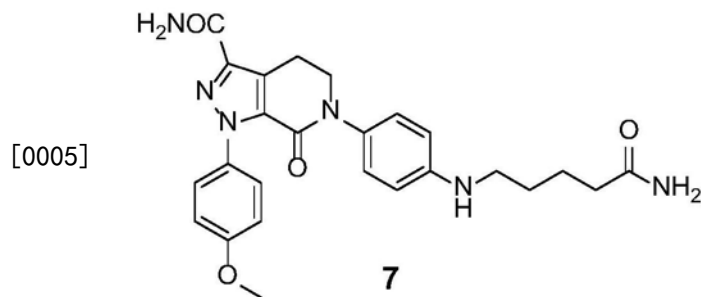
技术领域：

[0001] 本发明涉及一种阿哌沙班杂质的制备方法,属于医药技术领域。

[0002] 发明背景：

[0003] 阿哌沙班(Apixaban)是一种由百时美-施贵宝和辉瑞共同研发的可口服、高选择性、可逆性、竞争性的Xa因蛋白酶抑制剂,用于预防和治疗血栓。临床主要用于预防接受择期髋关节或膝关节置换手术的成年患者的静脉血栓(VTE)形成。2012年FDA批准用于治疗非瓣膜性房颤的治疗,并且对预防急性冠脉综合征(ACS)患者卒中也有积极效果。

[0004] 6-(4-((5-氨基-5-氧代戊基)氨基)苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺(化合物7)是阿哌沙班在碱性分解的副产物：



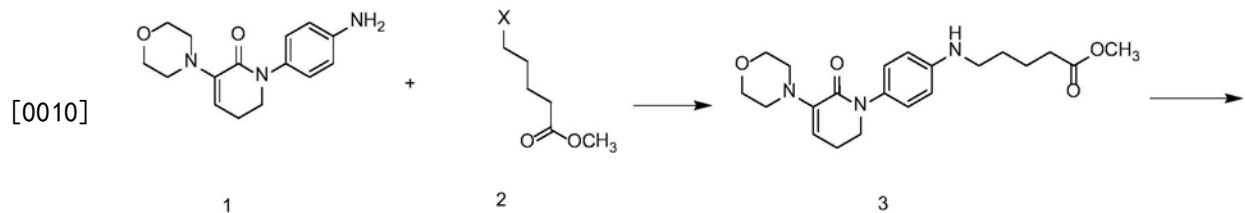
[0006] 该杂质在合成过程中随着碱浓度增加和反应时间延长会明显增加,由于其结构与阿哌沙班相似,难以用过柱层析或重结晶方法等纯化手段除去,目前未见相关的制备方法报道。

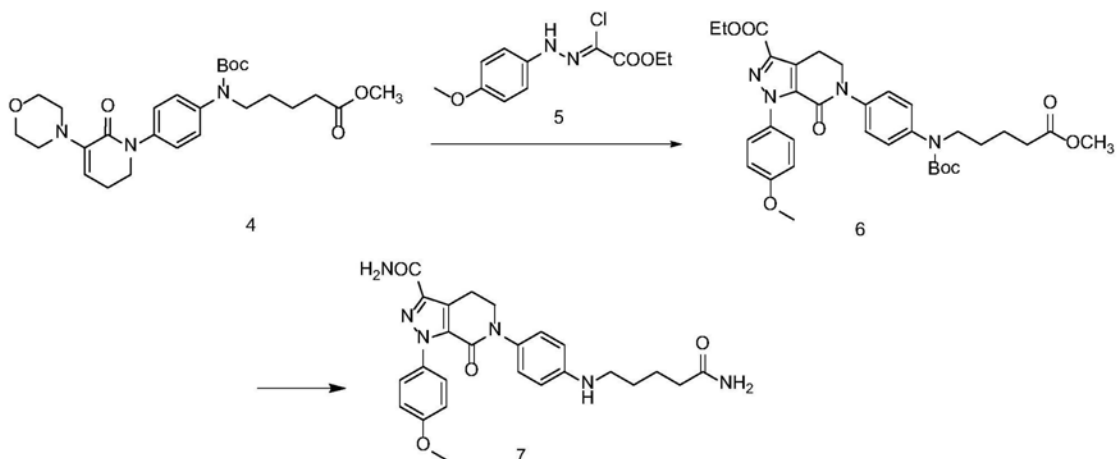
[0007] 随着国家对药品一致性研究工作的推进,确定杂质化合物7的制备方法,提供合格的对照品,能够对阿哌沙班的质量控制起到积极的作用。

发明内容：

[0008] 本发明的目的是提供一种阿哌沙班杂质化合物7的制备方法。

[0009] 本发明的技术方案是提供一种阿哌沙班杂质化合物7的制备方法,其特征在于,依次包括下列反应步骤：





[0011]

[0012] a化合物1与化合物2在碱作用下得到化合物3；

[0013] b化合物3与二碳酸二叔丁酯反应得到化合物4；

[0014] c化合物4与化合物5在碱作用下反应，后酸化，得到化合物6；

[0015] d化合物6在甲酰胺、金属碱盐作用下，得到化合物7；

[0016] 其中，化合物2中X为卤素，选自氯、溴、碘。

[0017] 根据本发明，步骤a所述的碱选自三乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯中的一种；所用溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、甲苯中的一种。

[0018] 根据本发明，优选的，步骤a中化合物1与化合物2的摩尔比为1:0.5~5.0。

[0019] 根据本发明，步骤b在碱作用下反应，所述的碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾中的一种；反应所用溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇中的一种。

[0020] 根据本发明，步骤c所述的碱选自三乙胺、碳酸钠、碳酸钾中的一种；酸化所用的酸选自盐酸、硫酸、醋酸、三氟醋酸中的一种；反应溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇中的一种。

[0021] 根据本发明，步骤d所述的金属碱盐选自甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、钠氢、氨基钠中的一种；反应所用溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、正丁醇、乙二醇、丙二醇、乙腈中的一种。

[0022] 本发明的有益效果是从化合物1、2出发，经4步反应得到化合物7，经柱层析纯化可以得到高纯度的产品，为阿哌沙班的质量控制研究提供了可靠的杂质对照品。

[0023] 说明书附图：

[0024] 图1实施例1中化合物6的¹H NMR图；[0025] 图2实施例1中化合物7的¹H NMR图。

具体实施方式：

[0026] 为更好的理解本发明内容，下面结合具体实施例作进一步说明，但本发明不仅局限于此。

[0027] 实施例1

[0028] a:将化合物1 (10.0g)、5-溴戊酸甲酯 (8.5g)、三乙胺 (2.7g) 加入DMF (20mL) 中，保温80-90℃搅拌至化合物1反应完全。降温至20-30℃后，将反应液缓慢倒入200mL水中，减压

抽滤收集析出的白色固体,干燥后得到10.3g化合物3。

[0029] b:将化合物3 (5.0g)、二碳酸二叔丁酯 (3.4g) 和三乙胺 (2.6g) 加入乙酸乙酯 (30mL) 中,保温50-60℃至化合物3反应完全。降温至20-30℃后,将反应液缓慢倒入60mL水中,静置分层,收集上层有机相,硫酸钠干燥,减压浓缩得到5.2g化合物4。

[0030] c:将化合物4 (5.0g)、化合物3 (3.2g)、三乙胺 (4.2g) 加入甲苯 (50mL),保温90-100℃搅拌6小时后,降温至10-20℃,滴入15mL稀盐酸,保温10-20℃搅拌2小时后,减压抽滤收集浅黄色固体,干燥后得到5.5g化合物6。

[0031] ¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ: 7.47-7.51 (m, 2H), 7.33-7.34 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 4.33-4.37 (q, J=6.0Hz, 2H), 4.07-4.08 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57-3.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.31-2.33 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.40-1.52 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.18-1.19 (t, J=6.0Hz, 3H)。

[0032] d:将化合物6 (5.7g)、甲酰胺 (5.7g) 加入DMF (20mL) 中,然后加入甲醇钠 (2.1g) 保温 50-60℃搅拌至化合物反应完全,然后滴入水 (20mL),继续保温50-60℃搅拌2小时,将反应液降温至室温后,倒入100mL中,减压抽滤收集析出的白色固体,将该固体进行柱层析分离,得到3.2g化合物7。

[0033] ¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ: 7.66 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.05-6.95 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.58-6.47 (m, 2H), 5.60 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.93 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (d, J=6.7Hz, 2H), 2.99 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 2H), 2.09 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.64-1.46 (m, 4H)。

[0034] 实施例2:

[0035] a:将化合物1 (10.0g)、5-氯戊酸甲酯 (27.6g)、催化量碘化钾和碳酸铯 (17.8g) 加入乙腈 (100mL) 中,保温70-80℃搅拌至化合物1反应完全。降温至0-5℃后,将反应液缓慢倒入 500mL水中,减压抽滤收集析出的白色固体,干燥后得到3.8g化合物3。

[0036] b:将化合物3 (5.0g)、二碳酸二叔丁酯 (3.4g) 和碳酸钠 (2.2g) 加入二氯甲烷 (50mL) 中,保持回流至化合物3反应完全。降温至20-30℃后,将反应液缓慢倒入60mL水中,静置分层,收集下层有机相,硫酸钠干燥,减压浓缩得到4.2g化合物4。

[0037] c:将化合物4 (5.0g)、化合物3 (3.2g)、碳酸钠 (2.6g) 加入乙酸乙酯 (50mL),保温70-80℃搅拌6小时后,降温至10-20℃,减压抽滤除去无机盐,收集滤液,然后滴入15mL稀醋酸,保温10-20℃搅拌2小时后,减压抽滤收集浅黄色固体,干燥后得到4.5g化合物6。

[0038] d:将化合物6 (5.7g)、甲酰胺 (5.7g) 加入N,N-二甲基乙酰胺 (20mL) 中,然后加入叔丁醇钾 (3.1g) 保温50-60℃搅拌至化合物反应完全,然后滴入水 (20mL),继续保温50-60℃搅拌2小时,将反应液降温至室温后,倒入100mL中,减压抽滤收集析出的白色固体,将该固体进行柱层析分离,得到3.2g化合物7。

[0039] 实施例3:

[0040] a:将化合物1 (10.0g)、5-碘戊酸甲酯 (4.4g)、碳酸钾 (10.1g) 加入甲苯 (20mL) 中,保温80-90℃搅拌至化合物1反应完全。减压浓缩后,向残留物中加入200mL,减压抽滤收集析出的白色固体,干燥后得到11.5g化合物3。

[0041] b:将化合物3 (5.0g)、二碳酸二叔丁酯 (3.4g)、N,N-二异丙基乙胺 (20mL) 加入乙醇 (50 mL) 中,保温50-60℃至化合物3反应完全。减压蒸出有机溶剂中,然后向残留物中加入

60mL 水, 然后加入二氯甲烷(50mL), 搅拌后静置分层, 收集下层有机相, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得到4.3g化合物4。

[0042] c: 将化合物4(5.0g)、化合物3(3.2g)、碳酸钾(2.8g)加入甲苯(50mL), 保温90-100℃搅拌6小时后, 降温至10-20℃, 减压抽滤除去无机盐, 收集滤液, 滴入15mL稀硫酸, 保温10-20℃搅拌2小时后, 减压抽滤收集浅黄色固体, 干燥后得到6.2g化合物6。

[0043] d: 将化合物6(5.7g)、甲酰胺(5.7g)加入四氢呋喃(50mL)中, 然后加入乙醇钠(1.8g) 保温50-60℃搅拌至化合物反应完全, 然后滴入水(20mL), 继续保温50-60℃搅拌2小时, 将反应液降温至室温后, 倒入100mL中, 减压抽滤收集析出的白色固体, 将该固体进行柱层析分离, 得到3.8g化合物7。

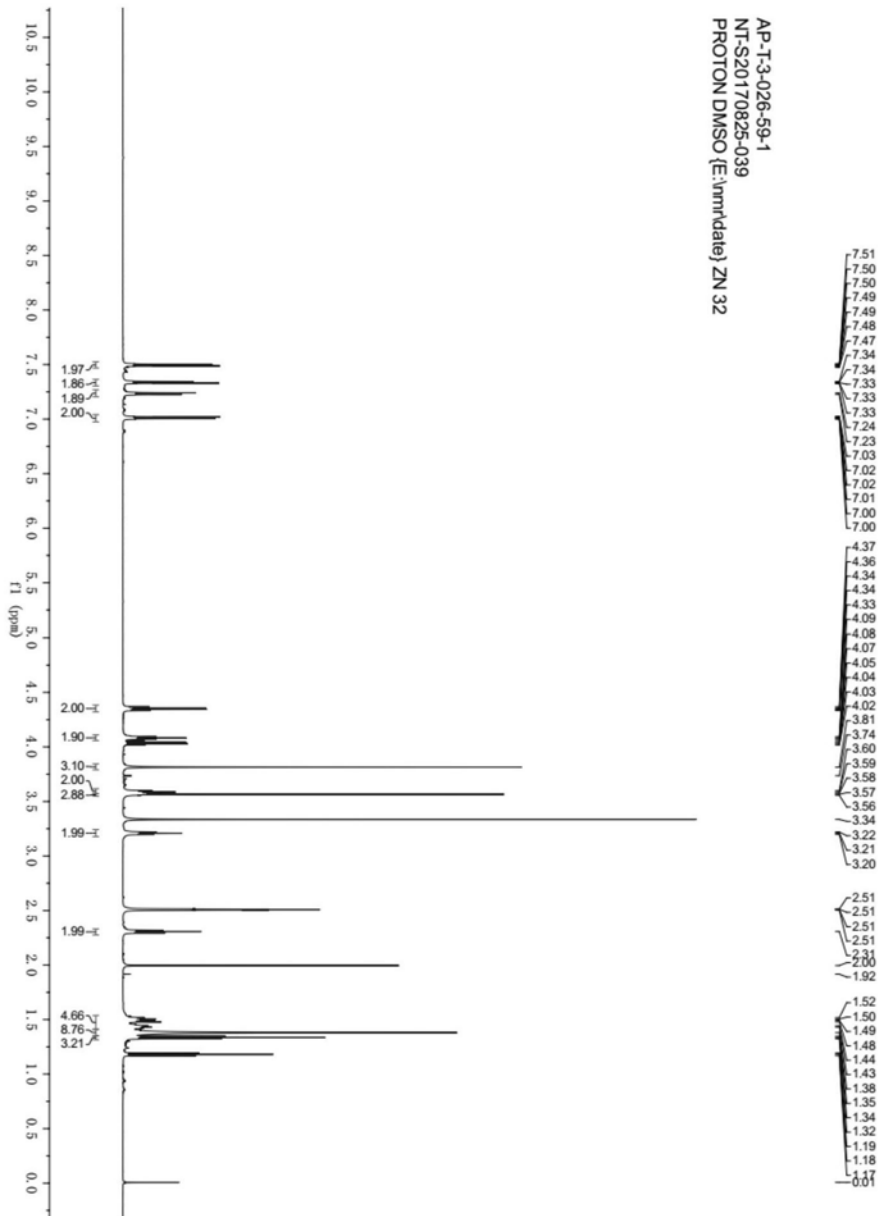


图1

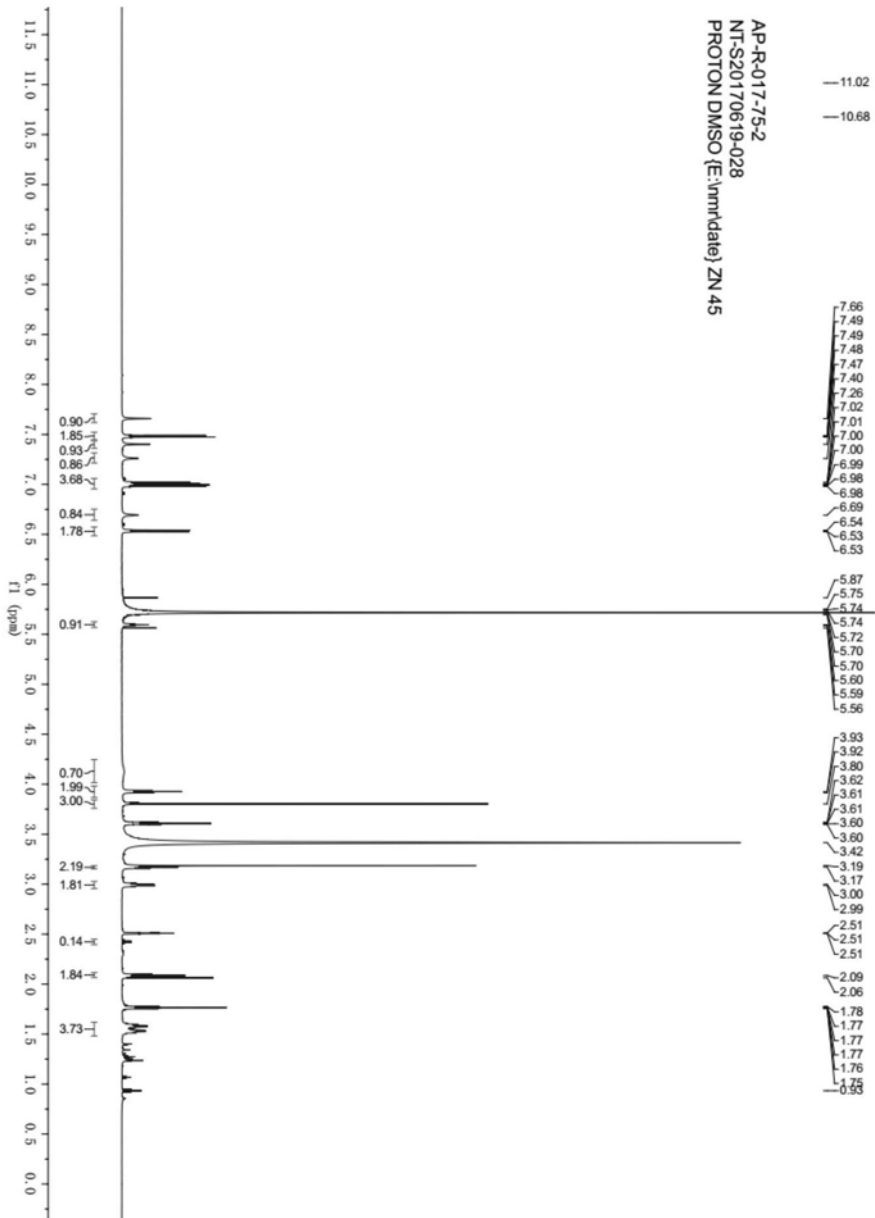


图2