依度沙班合成工艺的研究进展

王思凯[1]，宋胜杰[1]，马良秀[2]，贺志良[2]，李坚军[1*]

（1. 浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014；2. 浙江工业大学台州研究院，浙江台州 318014）

摘要：依度沙班（**1**）是口服凝血因子Ⅹa（FⅩa）抑制剂，临床上主要用于治疗接受下肢整形外科术后并发的静脉血栓栓塞。根据逆合成分析，**1** 主要由 3 个关键中间体组成，分别为［（1*R*,2*S*,5*S*）-2- 氨基 -5-（二甲基氨基甲酰基）环己基］氨基甲酸叔丁酯（**2**），5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶 -2- 羧酸（**3**），2-［（5- 氯吡啶 -2- 基）氨基］-2- 氧代乙酸乙酯（**4**）。其中，**2** 的顺环己二胺片段和 **3** 的噻唑环片段合成难度较高。文章归纳整理了以叠氮盐（酯）、光延反应、Burgess 试剂和其他起始原料合成顺环己二胺片段的方案，以单氰胺和硫磺、Asinger 反应、格氏试剂和三氯乙酮鎓盐合成噻唑环片段的方案，并简要点评了相应的优缺点。

关键词：静脉血栓栓塞；依度沙班；合成；研究进展

中图分类号：R973^{+}.2；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）07-0909-10

引用：王思凯，宋胜杰，马良秀，等．依度沙班合成工艺的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55（7）：909-918．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.003

Research Progress on the Synthesis of Edoxaban

WANG Sikai[1], SONG Shengjie[1], MA Liangxiu[2], HE Zhiliang[2], LI Jianjun[1*]

(*1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. Taizhou Institute, Zhejiang University of Technology, Taizhou 318014*)

ABSTRACT: Edoxaban (**1**), an oral inhibitor of coagulation factor Ⅹa (FⅩa), is clinically used for the treatment of venous thromboembolism complicated by undergoing orthopaedic surgery of the lower limbs. According to retrosynthetic analysis, **1** is mainly composed of three key intermediates, namely *tert*-butyl [(1*R*,2*S*,5*S*)-2-amino-5-(dimethylcarbamoyl)-cyclohexyl]carbamate (**2**), 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxylic acid (**3**), and 2-[(5-chloropyridin-2-yl)amino]-2-oxoethyl acetate (**4**). Among them, the synthesis of the *cis*-cyclohexanediamine fragment of **2** and the thiazole ring fragment of **3** is more difficult. The paper summarizes the schemes for the synthesis of *cis*-cyclohexanediamine fragments by azide salts (esters), photo-extension reaction, Burgess reagent and other starting materials, and the synthesis of the thiazole ring fragment by monocyanine and sulphur, Asinger reaction, Grignard reagent and trichloroacetophenonium salts, and briefly comments on the corresponding advantages and disadvantages.

Key Words: venous thromboembolism; edoxaban; synthesis; research progress

静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）是一种常见的术后并发症，主要包括深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）和肺动脉栓塞（pulmonary embolism，PE）。2018 年，美国 VTE 患者超过 100 万例[1]。而在我国，2007—2016 年 VTE 住院率从每 10 万人 3.2 人提升至每 10 万人 17.5 人[2]，且随着人口老龄化加深，VTE 发病率持续提高。

目前，抗凝是治疗和预防 VTE 的基本手段，抗凝药主要包括肝素、维生素 K 拮抗药和凝血因子

收稿日期：2024-01-05

作者简介：王思凯（1997—），男，硕士研究生，专业方向：药物及中间体合成。

通信作者：李坚军（1977—），男，教授，从事药物及中间体合成的研究。

E-mail：lijianjun@zjut.edu.cn

Ⅹa(FⅩa) 抑制剂 3 类。普通肝素存在个体差异大，使用时需检测凝血功能的限制，维生素 K 拮抗药（如华法林）药效易受食物影响，且对孕妇、胎儿有害 [3]。FⅩa 抑制剂可直接抑制 FⅩa 来影响凝血过程，且药效稳定。目前主要的 FⅩa 抑制剂有利伐沙班 (rivaroxaban)、依度沙班 (edoxaban，DU-176b，**1**)、阿哌沙班 (apixaban) 等。

1 化学名为 *N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-*N*'-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(二甲基氨基) 甲酰基]-2-[[(4,5,6,7- 四氢 -5- 甲基噻唑并 [5,4-*c*] 吡啶 -2- 基) 甲酰] 氨基] 环己基]- 乙二酰胺，由第一三共株式会社研发，于 2011 年 4 月首先在日本获批上市，后于 2015 年分别经 FDA 和 EMA 批准上市，2018 年经 NMPA 批准在国内上市，市场潜力巨大。作为一款小分子口服 FⅩa 抑制剂，**1** 能选择性、可逆性地抑制 FⅩa，从而阻止血栓形成，并在临床试验中证明能有效抑制下肢整形外科手术患者的 VTE 并发症 [4]。

根据逆合成分析，**1** 在结构上可由 3 个关键中间体组成（图 1），分别为 [(1*R*,2*S*,5*S*)-2- 氨基 -5-(二甲基氨基甲酰基) 环己基] 氨基甲酸叔丁酯 (**2**)、5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并 [5,4-*c*] 吡啶 -2- 羧酸 (**3**) 和 2-[(5- 氯吡啶 -2- 基) 氨基]-2- 氧代乙酸乙酯 (**4**)。

2 和 **4** 在碱性条件下进行胺酯交换反应，得 [(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[2-[(5- 氯吡啶 -2- 基) 氨基]-2- 氧代乙酰氨基]-5-(二甲基氨基甲酰基) 环己基] 氨基甲酸叔丁酯 (**7**)。**7** 用甲磺酸脱 Boc 保护基后，以 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 [*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide hydrochloride，EDCI·HCl]/1- 羟基苯并三唑 (1-hydroxybenzotriazole，HOBt) 为缩合试剂，与 **3** 进行酸胺缩合得到 **1**（图 2）。该路线是目前合成 **1** 的主要路线，收率较高。在放大生产时进行胺酯交换，易产生物料固化的现象，主要通过改变加料顺序或加料工艺来进行局部工艺优化。

其中，制备中间体 **2** 的主要难点在于顺二胺结构的手性构建。制备中间体 **3** 的主要难点在于噻唑环的高效、绿色构建。而中间体 **4** 相对简单，2- 氨基 -5- 氯吡啶 (**5**) 和草酰氯单乙酯 (**6**) 一步反应即可得到 [5]，收率高且反应条件温和（图 3）。本文根据 **2** 的顺二胺结构和 **3** 的噻唑环结构的不同构建方式，对 **1** 的合成路线进行归纳和总结。

1　顺环己二胺片段的合成

1.1　以叠氮盐（酯）为氮源合成顺环己二胺片段

2003 年，第一三共株式会社发布了一系列具有抗凝作用的二胺结构衍生化合物及其合成路线 [6]。于 2008 年公布了筛选后的化合物结构，以及其抗凝血活性、药代动力学特征和亲脂特性 [7—8]。其中，合成 **2** 的路线较复杂，需多个引入保护基、脱保护

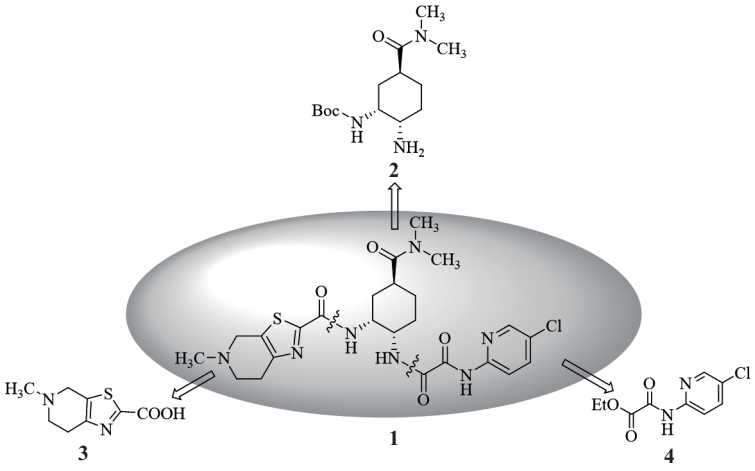


图 1　1 的 3 个关键中间体

Fig.1　Three Key Intermediates of **1**

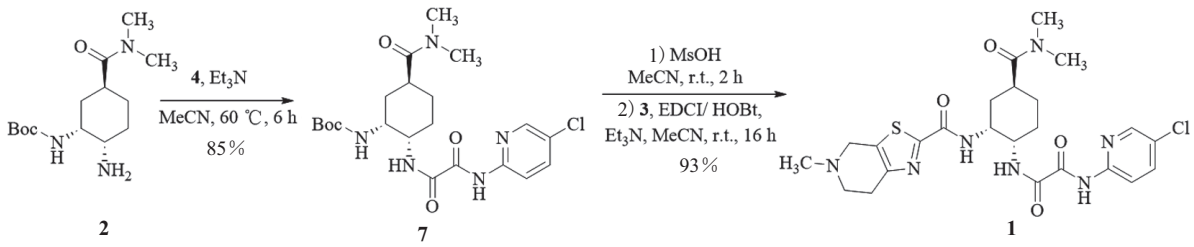


图 2　1 的主要合成路线

Fig.2　The Main Synthetic Route of **1**

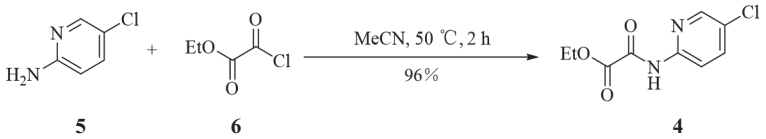


图 3　4 的合成路线

Fig.3　The Synthetic Route of **4**

基步骤，且多次涉及叠氮化钠和高压氢气还原，总收率仅 12.6%，安全性不高，不适合工业生产。

2007—2014 年，第一三共株式会社陆续申请了多项工艺优化的路线专利[5,9—10]，包括目前 **2** 的主流合成工艺，如图 4 所示。

以经过 4 次重结晶、拆分后得到的 (*S*)- 环己 -3- 烯 -1- 羧酸 (**8**) 为起始物料，在 NBS/CaO 体系中进行溴代内酯化反应成环，得光学纯的 (1*S*,4*S*,5*S*)-4- 溴 -6- 氧杂二环 [3.2.1] 辛烷 -7- 酮 (**9**)。**9** 与二甲胺经开环得 **10**，后在氨水作用下经环氧化、胺化开环反应，得 **12**，获取邻位反式的氨基和羟基取代的环己甲酰胺片段。用 Boc 酸酐保护 **12** 的氨基，得 [(1*R*,2*R*,5*S*)-5-(二甲基氨基甲酰基)-2- 羟基环己基] 氨基甲酸叔丁酯 (**13**)。**13** 在三乙胺的碱性条件下，与甲磺酰氯经亲核取代构建离去基团，得 (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(叔丁氧羰基) 氨基]-4-(二甲基氨基甲酰基) 环己基甲磺酸酯 (**14**)。**14** 在 60 ℃下与叠氮化钠反应，并构型翻转，得 [(1*R*,2*S*,5*S*)-2- 叠氮 -5-(二甲基氨基甲酰基) 环己基] 氨基甲酸叔丁酯 (**15**)，该步骤以十二烷基氯化吡啶鎓盐作相转移催化剂，降低直接使用叠氮化钠的危险。最后在钯 / 炭催化下，用甲酸铵还原 **15** 得到 **2**。该路线总收率 33%（以 **8** 计）。

上述路线使用了经典的叠氮基团取代易离去基团，构建邻位的顺二胺结构，但叠氮化钠剧毒、易爆的特性决定了该工艺存在一定的安全隐患。另外，该路线涉及的手性拆分、重结晶次数较多，叠氮化钠参与的 S_N2 反应易产生约 15% 的异构体而影响最终产率，说明仍有较大的提升空间。

2020 年，内蒙古京东药业有限公司[11] 在路线一的基础上进行了优化（图 5）。

以叠氮磷酸二苯酯 (diphenyl azidophosphate，DPPA) 为叠氮基团来源，在 1,8- 二偶氮杂双螺环 -[5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene，DBU) 为碱的条件下，**13** 与 DPPA 进行磷酸酯化反应得到易离去基团，再以无水碳酸钾为碱，经亲核取代得 **15**，最后与三苯基膦经 Staudinger 反应，还原叠氮基团得到 **2**。该路线总收率 66%（以 **13** 计）。

该方法用“一锅法”代替使用甲磺酰氯和叠氮化钠的 2 步反应，避免叠氮化钠的直接使用，收率提高，但 DPPA 价格较叠氮化钠高昂。

1.2　光延反应 (Mitsunobu 反应）实现构型翻转合成顺环己二胺片段

2019 年，浙江华海药业股份有限公司公开了一

条以邻苯二甲酰亚胺为氮源，通过 Mitsunobu 反应制备 **2** 的合成路线[12]（图 6）。

以 **13** 为起始物料，在偶氮二甲酸二乙酯（diethyl-azodicarboxylate，DEAD）/ 三苯基膦体系下构型翻转，得顺式的［(1*R*,2*S*,5*S*)-5-（二甲基氨基甲酰基）-2-(1,3- 二氧代异吲哚啉 -2- 基）环己基］氨基甲酸叔丁酯（**16**），再在无水乙醇中，与水合肼进行肼解反应，脱去邻苯二甲酰基，得到 **2**。该路线总收率 64%（以 **13** 计），手性纯度 100%。

该路线不仅避免了叠氮化钠的使用，且目标产物手性纯度高，但缺点是有机膦试剂对环境污染大，且 Mitsunobu 反应的副产物较多。

2023 年，OCHIAI 等[13] 报道了一条以 DPPA 为氮源的 Mitsunobu 反应合成路线（图 7）。与其他路线不同的是，该课题组提出了先连接 **2** 和 **3**，再通过 Mitsunobu 反应上氨基的策略。

以三乙胺为碱、EDCI/HOBt 为缩合剂，将 **12** 与 **3** 进行酸胺缩合，得 *N*-［(1*R*,2*R*,5*S*)-5-（二甲基氨基甲酰基）-2- 羟基环己基］-5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶 -2- 甲酰胺（**17**），后以 DPPA 为氮源，加三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯（diisopropyl azodiformate，DIAD），在甲苯中进行 Mitsunobu 反应，

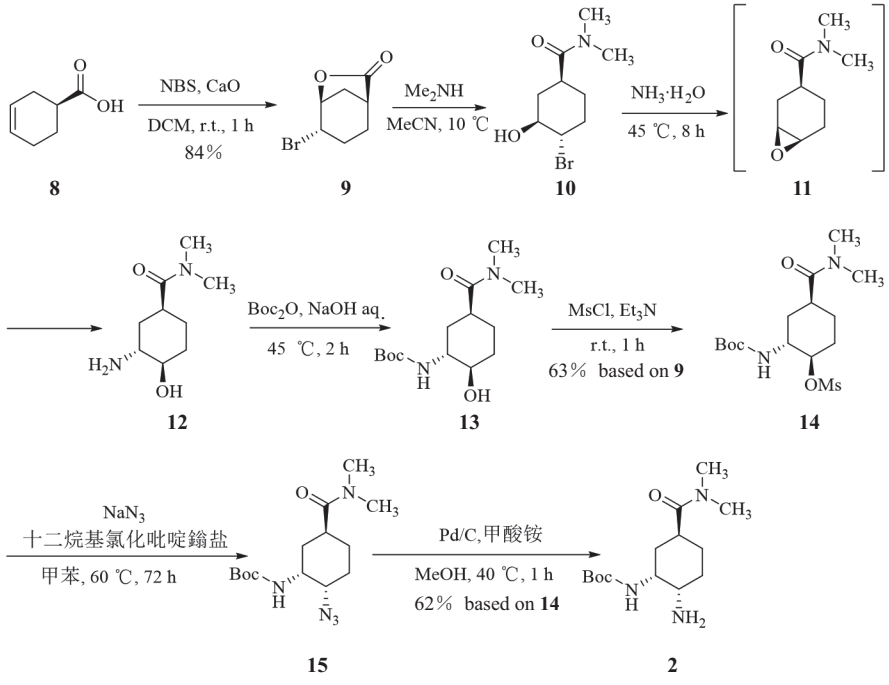


图 4　顺环己二胺片段的合成路线一

Fig.4　The First Synthetic Route of *cis*-Cyclohexanediamine Fragment

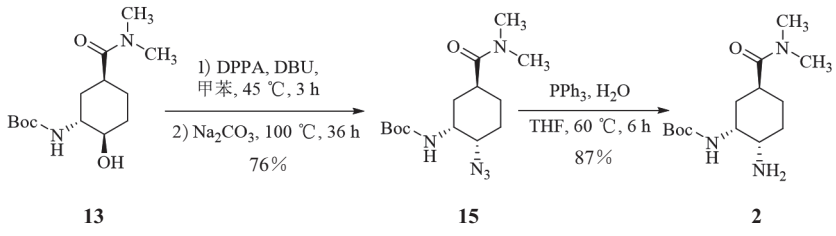


图 5　顺环己二胺片段的合成路线二

Fig.5　The Second Synthetic Route of c*is*-Cyclohexanediamine Fragment

实现构型翻转，得化合物 **18**。直接在体系中加入三苯基膦和二甲胺，在 50 ℃进行 Staudinger 反应，加入樟脑磺酸［(*S*)-camphorsulfonic acid，(*S*)-CSA］和丙酮使其成盐、分离，得 *N*-［(1*R*,2*S*,5*S*)-2- 氨基 -5-（二甲基氨基甲酰基）环己基］-5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶 -2- 甲酰胺双樟脑磺酸盐（**19**）。**19** 与 **4**，在二甲氨基吡啶（4-dimethylaminopyridine，DMAP）和 *N*,*N*- 二异丙基乙胺（*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIEA）体系下经胺酯交换，得目标产物 **1**。该路线总收率 40%（以 **12** 计），纯度 99%。

该路线以 **12** 为起始物料，相较于以 Boc 氨基作为邻基的 Mitsunobu 反应，酰胺作为邻基参与反应的概率更低，因此非对映选择性更高。但该工艺仍涉及大量有机膦试剂的使用，且缩合剂价格高昂；另外其展示的样品量较小，工业放大需进一步优化。

1.3 Burgess 试剂合成顺环己二胺片段

2018 年，第一三共株式会社报道了一种新路线[14—15]（图 8）。通过研究叠氮化钠 S_N2 反应易产生约 10% 反式异构体的机制发现，**14** 在反应时因受邻位的 Boc 基团影响，可生成稳定的碳正离子。因此设想在邻位的氨基上构建其他亲核性氮源，使其自身直接取代易离去基团，进行分子内的环化反应。

第一三共株式会社设计了一种末端有亲核性的 Burgess 试剂。叔丁醇与氯磺酰异氰酸酯在连续流条件下，经酯化反应得氯磺酰基氨基甲酸叔丁酯（**20**），后用三乙胺取代氯原子制备得 Burgess 试剂（**21**）。在碱性条件下，**12** 与 Burgess 试剂经磺酰化反应，得［*N*-［(1*R*,2*R*,5*S*)-5-（二甲基氨基甲酰基）-2- 羟基环己基］氨基磺酰基］氨基甲酸叔丁酯（**22**）。**22** 与甲磺酰氯经亲核取代反应，构建易离去基团，得

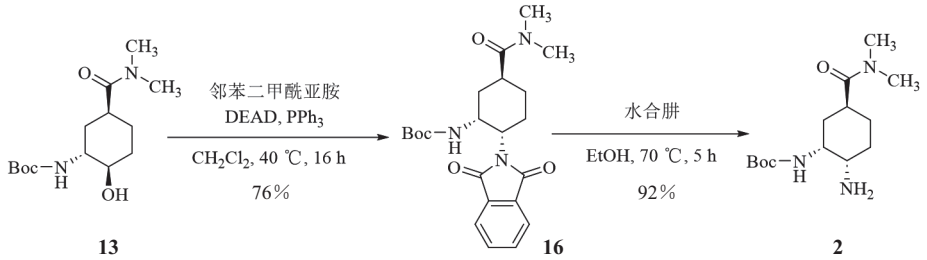


图 6　顺环己二胺片段的合成路线三

Fig.6　The Third Synthetic Route of *cis*-Cyclohexanediamine Fragment

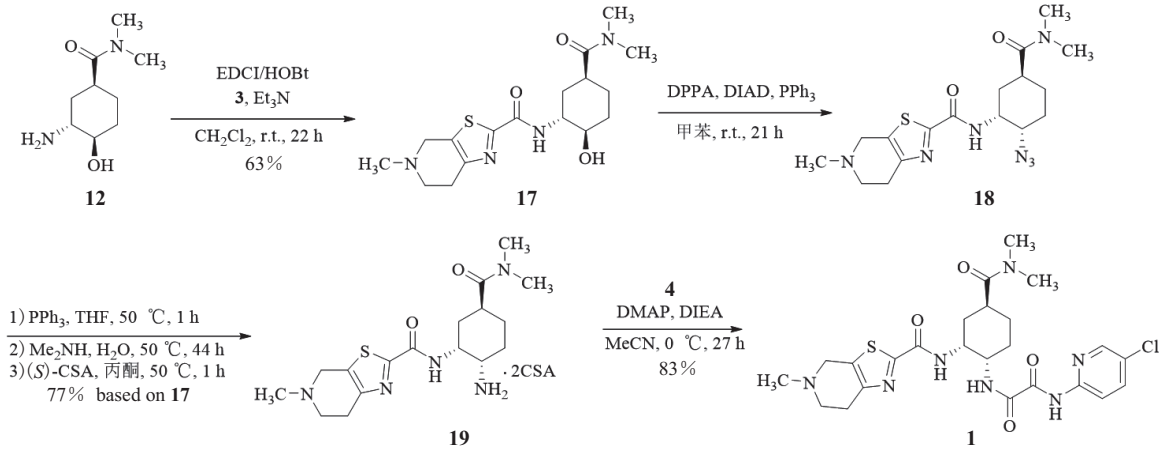


图 7　顺环己二胺片段的合成路线四

Fig.7　The Fourth Synthetic Route of *cis*-Cyclohexanediamine Fragment

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[[*N*-(叔丁氧羰基)氨基磺酰基]氨基]-4-(二甲基氨基甲酰基)环己基甲磺酸酯(**23**)。在三乙胺为碱的条件下，经亲核取代、环合反应，得(3a*S*,6*S*,7a*R*)-6-(二甲基氨基甲酰基)-2,2-二氧代六氢-2,1,3-苯并噻二唑-1(3*H*)-甲酸叔丁酯(**24**)，后在吡啶水溶液中开环、脱磺酰基得到**2**。该路线总收率69%(以**12**计)，纯度99%。

该路线最大的优势是使用了Burgess试剂，巧妙地构建了顺式邻位二胺结构，从而避免了叠氮化钠的使用。缺点是Burgess试剂易氧化、难保存，且在合成化合物**20**的放大反应中，会出现**20**在酸性条件下不稳定而分解和加成反应的放热问题，影响收率。因此，可尝试通过连续流的方法解决这个问题，但在工业生产中的具体条件和参数需进一步探索。

1.4　其他起始物料合成顺环己二胺片段

2020年，翁江等[16]报道了使用不对称催化反应构建顺二胺结构的合成路线(图9)。

以(*E*)-2-(2-硝基乙烯基)异吲哚啉-1,3-二酮(**25**)为起始物料，(*S*)-2-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基][(三甲基硅)氧基]甲基]-吡咯烷(cat.)为催化剂，与乙醛经不对称催化反应，得(*S*)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-硝基丁醛(**26**)。**26**经硼氢化钠还原，得(*S*)-3-氨基-4-硝基-1-丁醇(**27**)。**27**在碱性条件下，用Boc酸酐保护氨基，得(*S*)-(4-羟基-1-硝基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(**28**)。**28**经Dess-Martin高碘烷(Dess-Martin periodinane，DMP)氧化，得(*S*)-(1-硝基-4-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(**29**)。在碳酸铯条件下，**29**与2-二乙氧基氧磷丙烯酸乙酯经环合反应，得(4*S*,5*R*)-4-[(叔丁氧羰基)-氨基]-5-硝基环己-1-烯甲酸乙酯(**30**)。最后，**30**经钯/炭还原得到所需的顺二胺结构，即(1*S*,3*R*,4*S*)-3-氨基-4-[(叔丁氧羰基)氨基]环己烷-1-甲酸乙酯(**31**)。该路线总收率48%(以**25**计)。

虽然目标产物的收率和光学纯度均较高，但是所使用的试剂如原料**25**、手性催化剂、碳酸铯等价格昂贵且不稳定，大多数步骤需使用柱色谱纯化，不适合工业化生产。

2020年，李培申等[17]报道了以2,2,2-三氟-*N*-(4-硝基噻吩-3-基)乙酰胺(**32**)为起始物料的合成路线(图10)。

32与丙烯酸经Diels-Alder反应，得6-硝基-5-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-7-硫杂双环[2.2.1]庚-5-

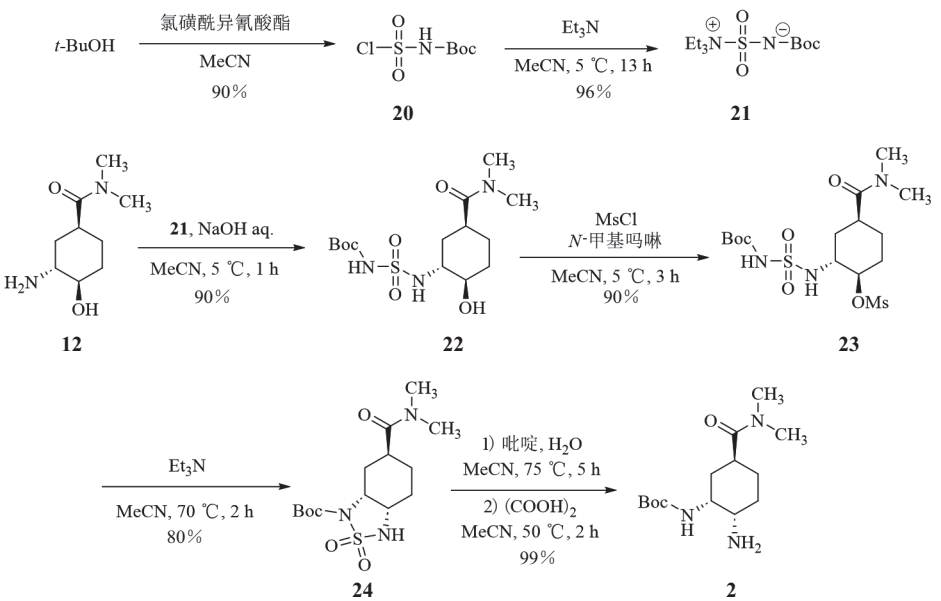


图8　顺环己二胺片段的合成路线五

Fig.8　The Fifth Synthetic Route of *cis*-Cyclohexanediamine Fragment

烯-2-羧酸（**33**），用（*R*）-（+）-α-苯乙胺进行手性拆分，得（2*R*）-6-硝基-5-（2,2,2-三氟乙酰氨基）-7-硫杂双环［2.2.1］庚-5-烯-2-羧酸（**34**）。**34** 与二甲胺进行酸胺缩合反应，得（2*R*）-*N*,*N*-二甲基-6-硝基-5-（2,2,2-

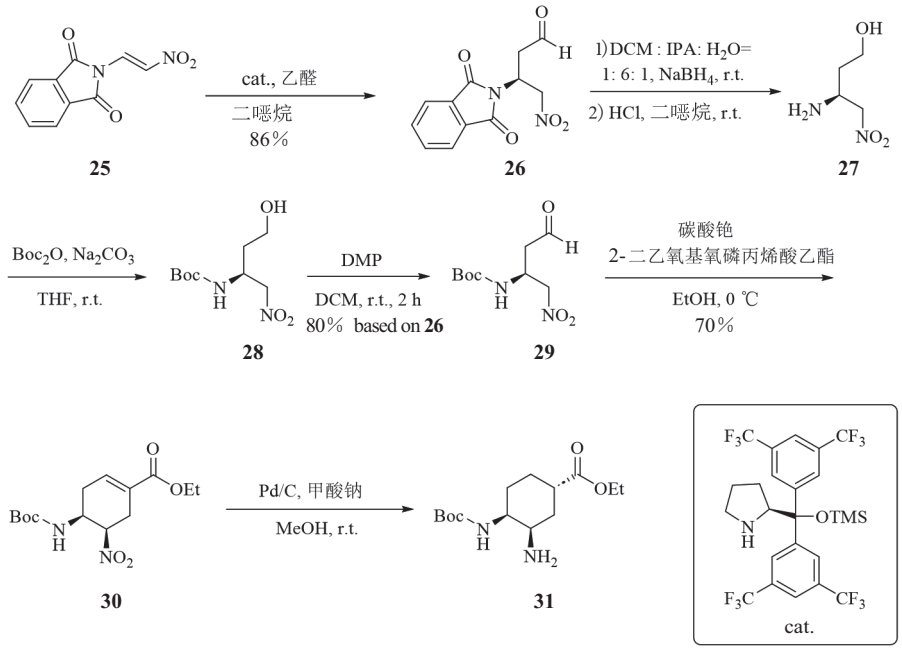


图 9　顺环己二胺片段的合成路线六

Fig.9　The Sixth Synthetic Route of *cis*-Cyclohexanediamine Fragment

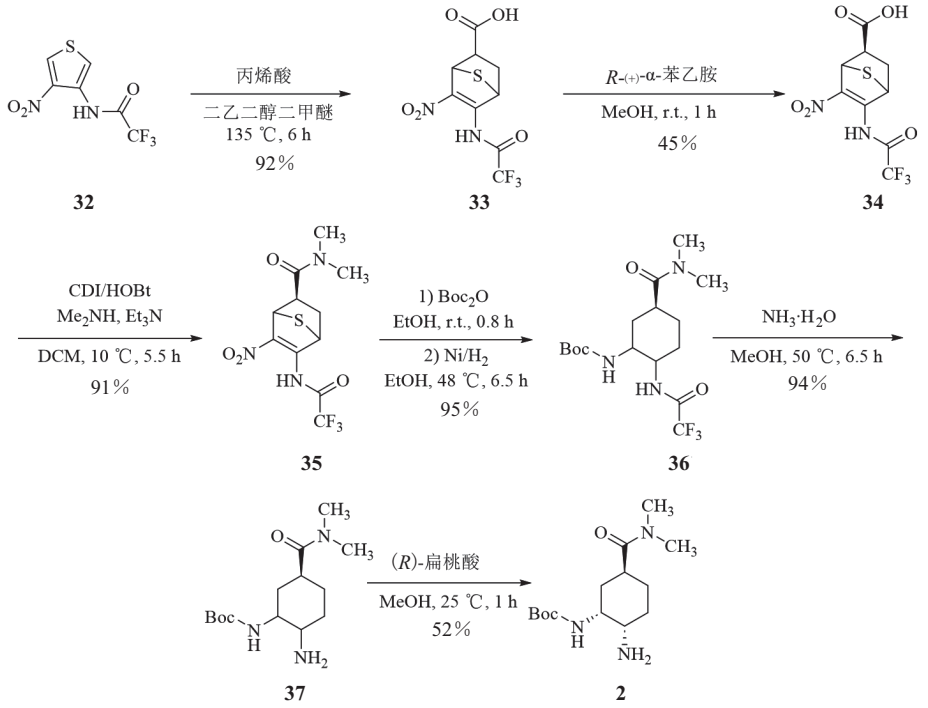


图 10　顺环己二胺片段的合成路线七

Fig.10　The Seventh Synthetic Route of *cis*-Cyclohexanediamine Fragment

三氟乙酰氨基）-7- 硫杂双环［2.2.1］庚 -5- 烯 -2- 甲酰胺（**35**）。后在二碳酸二叔丁酯和镍 - 氢气条件下，“一锅法”进行脱硫、双键加氢、硝基还原和氨基保护，得［(5*S*)-5-（二甲基氨基甲酰基）-2-（2,2,2- 三氟乙酰氨基）环己基］氨基甲酸叔丁酯（**36**）。**36** 在氨水碱性条件下，经水解反应，脱去三氟乙酰基，得［(5*S*)-2- 氨基 -5-（二甲基氨基甲酰基）环己基］-氨基甲酸叔丁酯（**37**）。**37** 用（*R*）- 扁桃酸进行手性拆分，得到 **2**。该路线总收率 17%（以 **32** 计），纯度 99%。

该路线虽然避免了叠氮化合物的使用，但其原料 **32** 难以通过市售得到，且涉及多次手性拆分，成本较高。

2　噻唑环片段的合成

2.1　以单氰胺和硫磺为起始物料合成噻唑环片段

2012 年，第一三共株式会社公开了一条生产噻唑环片段的合成路线[18]（图 11）。

以 1- 甲基 -4- 哌啶酮（**38**）为起始物料，与硫磺粉、单氰胺经缩合反应合成噻唑环，得 5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶 -2- 胺（**39**）。在氮氧自由基化合物 4- 羟基 -2,2,6,6- 四甲基哌啶 -1- 氧基（4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidinooxy，TEMPOL）和氢溴酸条件下，**39** 与亚硝酸钠经重氮化和溴代反应，并用对甲苯磺酸成盐，得 2- 溴 -5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶对甲苯磺酸盐（**40**）。**40** 在深冷条件下用正丁基锂和二氧化碳脱卤素得羧酸锂盐，再用盐酸中和，得到 **3**。该路线总收率 60%（以 **38** 计）。

该路线收率较高，能够进行大规模合成，为原研药厂公布的工业化生产路线。但其中的重氮化反应，以及涉及的试剂如正丁基锂和硫磺粉，均具有危险性；另外，深冷条件也提高了工艺的复杂性和生产成本，需进一步优化。

2.2　通过 Asinger 反应合成噻唑环片段

2022 年，浙江九洲药业股份有限公司公开了一条 **3** 的合成路线[19]（图 12）。

以化合物 **38** 为起始物料，与液溴和氢溴酸经卤化反应在其羰基邻位上溴，得 3- 溴 -1- 甲基哌啶 -4- 酮（**41**）。**41** 与硫化钠经硫代反应，得 3- 巯基 -1- 甲基哌啶 -4- 酮（**42**）。**42** 与乙醛酸和氨经 Asinger 反应，环合得 *N*- 甲基 -4- 哌啶并二氢噻唑甲酸铵（**43**），再在酸催化下与乙醇经酯化反应，得 5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶 -2- 甲酸乙酯（**44**），后经氢氧化钠碱性水解，得到 **3**。该路线 **44** 的总收率为 33%（以 **38** 计）。

该路线工艺条件温和，乙醛酸等原料成本较低，且避免了危险试剂正丁基锂和单质硫的使用。缺点在于 Asinger 反应收率不高，溴试剂对环境有污染，需进一步优化。

2.3　通过格氏试剂合成噻唑环片段

2021 年，陈刚胜等[20]报道了一种用格氏试剂合成 **3** 的方法（图 13）。

以 **40** 为起始物料，与格氏试剂异丙基氯化镁反应置换溴元素，再与二氧化碳进行反应形成羧酸，后用盐酸中和，得到 **3**。该路线收率 91%（以 **40** 计），

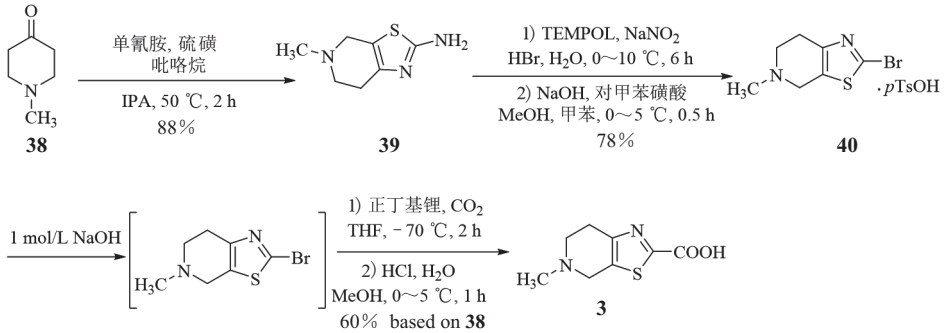


图 11　噻唑环片段的合成路线一

Fig.11　The First Synthetic Route of Thiazole Ring Fragment

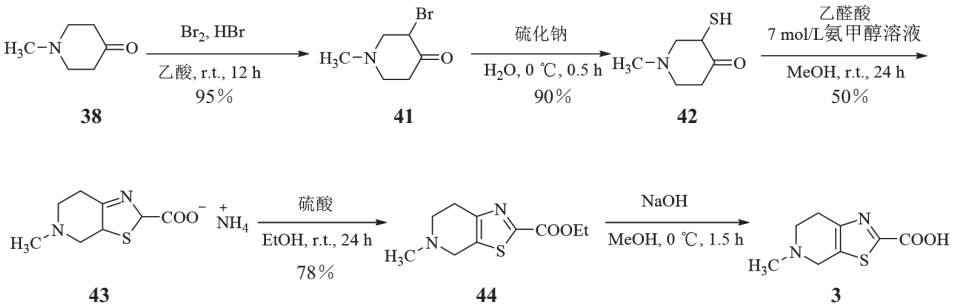


图 12　噻唑环片段的合成路线二

Fig.12　The Second Synthetic Route of Thiazole Ring Fragment

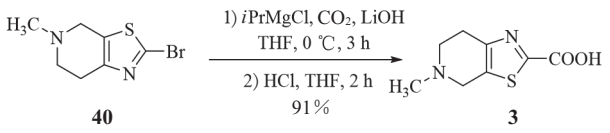


图 13　噻唑环片段的合成路线三

Fig.13　The Third Synthetic Route of Thiazole Ring Fragment

纯度 98%。

该路线因使用格氏试剂，步骤简单且收率高，但格氏试剂活性较高，易与空气中的二氧化碳和水反应，因此对反应条件的要求严格，需要提前制备，有一定的条件限制。

2.4　通过三氯乙酮鎓盐合成噻唑环片段

2020 年，内蒙古京东药业有限公司公布了合成噻唑环片段的一种新方法[21]（图 14）。

以化合物 **38** 为起始物料，经卤代反应，其羰基邻位被溴原子取代得 **41**，再与硫脲缩合形成噻唑环得 **39**，**39** 与亚硝酸钠经重氮化反应得 **40**。**40** 经连二亚硫酸钠（保险粉）还原得 5- 甲基 -4,5,6,7- 四氢噻唑并［5,4-*c*］吡啶（**45**）。**45** 在三乙胺条件下，与三氯乙酰氯经酰基化反应得 2,2,2- 三氯 -1-（4,5,6,7- 四氢 -5- 甲基噻唑并［5,4-*c*］吡啶鎓 -1- 基）乙酮氯化物（**46**）。**46** 在碱性条件下，与 **47** 缩合得目标产物 **1**。该路线总收率 47%（以 **38** 计），纯度 99%。

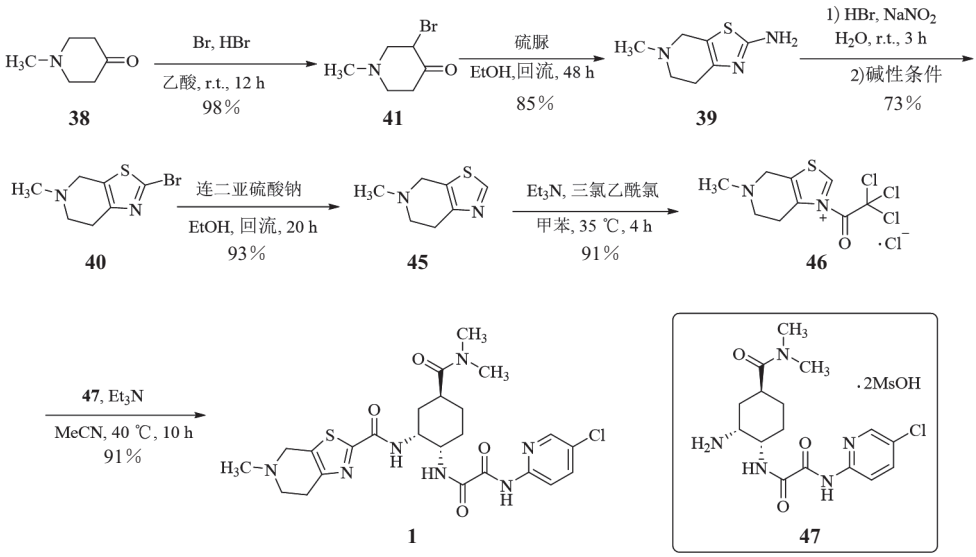


图 14　噻唑环片段的合成路线四

Fig.14　The Fourth Synthetic Route of Thiazole Ring Fragment

该路线收率较高，化合物 **3** 在 45 ℃时会脱羧分解，而 **46** 更稳定，且反应条件温和，成本较低；缺点是步骤较多，且也需要重氮化反应，危险性较高。

3 结论与展望

综上所述，**1** 的工艺路线经过不断优化已取得了较大的发展，不同路线均能带来一定的启发性和实践意义，但也各有不足，如涉及重氮化步骤、原料难以获取等问题。

对于中间体 **2**，其主要合成方法包括叠氮基团取代易离去基团、Mitsunobu 反应、Burgess 试剂上氨基等。其中，Burgess 试剂构建邻位顺二胺的方案具有一定的工业前景，从杂质产生机制的角度巧妙设计，利用磺酰基团易离去的特性和邻基效应获得目标产品，且原料、试剂均兼顾经济性和安全性。对于中间体 **3**，原研工艺涉及重氮化反应、深冷条件、正丁基锂等具有安全性风险的操作或试剂，其他路线虽然仍有不足，但为其合成方法的优化提供了新思路，期望能够得到进一步创新和发展。

参考文献：

[1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, **145**(8): e153-e639.

[2] ZHANG Z, LEI J, SHAO X, *et al*. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from venous thromboembolism, 2007 to 2016, in China [J]. *Chest*, 2018, **155**(2): 342-353.

[3] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）[J]. 中国血管外科杂志（电子版）, 2017, **9**(4): 250-257.

[4] 王利华, 赵丽嘉, 李文利, 等. 直接抑制凝血因子Ⅹa 的口服抗凝药物 Edoxaban Tosilate Hydrate [J]. 药物评价研究, 2011, **34**(6): 478-481.

[5] SATO K, TSUTOMU YAGI Y, KAWANAMI K, *et al*. Optically active diamine derivative and process for producing the same: WO, 2007032498A1 [P]. 2007-03-22.

[6] KOMORIYA S, NAGAMOCHI M, NAITO H, *et al*. Diamine derivatives: WO, 03000680A1 [P]. 2003-01-03.

[7] NAGATA T, NAGAMOCHI M, KOBAYASHI S, *et al*. Stereoselective synthesis and biological evaluation of 3,4-diaminocyclohexanecarboxylic acid derivatives as factor Ⅹa inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(16): 4587-4592.

[8] NAGATA T, YOSHINO T, HAGINOYA N, *et al*. Discovery of *N*-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(5-chloroindol-2-yl)carbonyl]amino]-5-(dimethylcarbamoyl)cyclohexyl]-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamide hydrochloride: a novel, potent and orally active direct inhibitor of factor Ⅹa [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(3): 1193-1206.

[9] Daiichi Sankyo Co., Ltd.. Method for producing (1*S*,4*S*,5*S*)-4-bromo-6-oxabicyclo[3.2.1]octane-7-one: WO, 2014157612A1 [P]. 2014-10-02.

[10] Daiichi Sankyo Co., Ltd.. Process for the preparation of (1*S*,4*S*,5*S*)-4-bromo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-one: WO, 2014081047A1 [P]. 2014-05-30.

[11] 吕关锋, 肖　江, 郭荣耀. 一种制备依度沙班手性胺中间体的方法: 中国, 111606827B [P]. 2022-10-25.

[12] 上海科胜药物研发有限公司, 浙江华海药业股份有限公司. 一种手性二胺化合物的制备方法及其中间体: 中国, 109912493A [P]. 2019-06-21.

[13] OCHIAI H, KUBOTA S, SASAGAWA M, *et al*. Stereoinvertive deoxyamination of *trans*-2-aminocyclohexanol using Bose-Mitsunobu azidation and Staudinger reaction for the stereoselective synthesis of edoxaban [J]. *Org Process Res Dev*, 2023, **27**(18): 1517-1532.

[14] MICHIDA M, ISHIKAWA H, KANEDA T, *et al*. Development of an efficient manufacturing process for a key intermediate in the synthesis of edoxaban [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(4): 524-534.

[15] Daiichi Sankyo Co., Ltd.. Processes for preparing optically active diamine derivatives: WO, 2014157653A1 [P]. 2014-10-02.

[16] 翁　江, 庞孟柯, 鲁　桂, 等. 一种手性氨基化合物及其制备方法和应用、及由其制备依度沙班中间体的制备方法: 中国, 111763157B [P]. 2021-10-26.

[17] 李培申, 张少平, 王林玉, 等. 一种依度沙班中间体的制备方法: 中国, 111606826B [P]. 2022-02-22.

[18] Daiichi Sankyo Co., Ltd.. Process for preparing compound by novel sandmeyer-like reaction using nitroxide radical compound as reaction catalyst: WO, 2012017932A1 [P]. 2012-02-09.

[19] 梅义将, 刘声民, 李永刚, 等. 甲苯磺酸艾多沙班的中间体及其制备方法: 中国, 114456194A [P]. 2022-05-10.

[20] 陈刚胜, 郭彦亮, 刘栓栓, 等. 一种依度沙班及其中间体的制备方法: 中国, 112940012B [P]. 2021-09-03.

[21] 吕关锋, 肖　江, 郭荣耀. 一种由三氯乙酮鎓盐衍生物制备依度沙班的方法: 中国, 111393456A [P]. 2020-07-10.