研究论文

贝曲沙班的合成及杂质研究

汪海波[1]，金 辉[2]，肖 扬[2]，金诗苑[2]，于安生[2*]

（1. 台州职业技术学院药物创新研究所，浙江台州 318000；2. 浙江宏元药业股份有限公司，浙江临海 317016）

摘要：对贝曲沙班（**1**）的合成工艺进行优化。以 5- 甲氧基 -2- 硝基苯甲酸（**8**）为原料，经酰化后与 2- 氨基 -5- 氯吡啶（**7**）缩合制得 *N*-（5- 氯 -2- 吡啶基）-5- 甲氧基 -2- 硝基苯甲酰胺（**6**）；**6** 经还原制得 2- 氨基 -*N*-（5- 氯 -2- 吡啶基）-5- 甲氧基苯甲酰胺（**4**）；**4** 与 4- 氰基苯甲酸缩合制得 *N*-（5- 氯 -2- 吡啶基）-2-［（4- 氰基苯甲酰基）氨基］-5- 甲氧基苯甲酰胺（**3**）；**3** 经氨解反应制备 *N*-（5- 氯 -2- 吡啶基）-2-［［4-［（二甲基氨基）亚氨基甲基］苯甲酰基］氨基］-5- 甲氧基苯甲酰胺（**2**），最后 **2** 与马来酸成盐得目标产物 **1**。总收率 27.6%（以 **8** 计），纯度 99.9%。此外，合成了该工艺中产生的特征杂质，并对其产生和去除进行了系统研究，其中有关物质 D 为首次报道。通过控制还原反应温度、氨解反应的干燥温度以及二甲胺 / 正丁基锂用量，可将特征杂质均控制在 0.15% 以下。

关键词：贝曲沙班；工艺改进；预防静脉血栓；Ⅹa 凝血因子抑制剂

中图分类号：TQ460.6；R973^{+}.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2025）10-1261-10

引用：汪海波，金 辉，肖 扬，等. 贝曲沙班的合成及杂质研究［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**（10）：1261-1270. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.003

Synthesis and Impurity Study of Betrixaban

WANG Haibo[1], JIN Hui[2], XIAO Yang[2], JIN Shiyuan[2], YU Ansheng[2*]

(*1. Institute of Drug Innovation, Taizhou Vocational and Technical College, Taizhou 318000; 2. Zhejiang Hongyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317016*)

ABSTRACT: An optimized synthesis process of betrixaban（**1**）was reported in the paper. *N*-（5-Chloro-2-pyridinyl）-5-methoxy-2-nitrobenzamide（**6**）was prepared by acylation of 5-methoxy-2-nitrobenzoic acid（**8**）and condensation with 2-amino-5-chloropyridine（**7**）. 2-Amino-*N*-（5-chloro-2-pyridinyl）-5-methoxybenzamide（**4**）was prepared form **6** via reduction. Then compound **4** was condensed with 4-cyanobenzoic acid to obtain *N*-（5-chloro-2-pyridinyl）-2-［（4-cyanobenzoyl）amino］-5-methoxybenzamide（**3**）. Next, *N*-（5-chloro-2-pyridinyl）-2-［［4-［（dimethylamino）iminomethyl］-benzoyl］amino］-5-methoxybenzamide（**2**）was prepared from **3** by ammonolysis reaction. Finally, compound **2** was salted with maleic acid to obtain the target product **1**, with an overall yield of 27.6% and purity of 99.9%. Meanwhile, the characteristic impurities generated in the process were synthesized, and their generation and removal were studied in detail. Among them, related substance D was reported at the first time. By controlling the temperature of the reduction reaction, the drying temperature and the amounts of dimethylamine/*n*-butyllithium in the ammonolysis reaction, all characteristic impurities of the process were controlled below 0.15%.

Key Words: betrixaban; process improvement; prevention of venous thromboembolism; Ⅹa coagulation factor inhibitor

贝曲沙班（betrixaban，**1**），化学名为 *N*-（5- 氯吡啶 -2- 基）-2-［4-（*N*,*N*- 二甲基甲脒基）苯甲酰胺基］-5- 甲氧基苯甲酰胺马来酸盐。**1** 由波托拉制药公司（Portola Pharmaceuticals）开发，为新型口服

收稿日期：2024-12-31

作者简介：汪海波，正高级工程师，主要从事功能杂环类化合物的研究。

通信作者：于安生，工程师，主要从事仿制药工艺的研究。

Ⅹa凝血因子抑制剂，于2017年6月首次在美国获批上市，商品名为Bevyxxa®，临床上主要用于急性病患者术后血栓栓塞的预防[1]。**1**可选择性地阻断Ⅹa凝血因子的活性位点，抑制游离Ⅹa凝血因子的活性，减少凝血酶的产生[2—3]，从而起到预防静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）的作用。目前，同样通过阻断Ⅹa凝血因子的抗凝血药物主要有利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等[4—6]，而**1**因半衰期长、能减少药物间相互作用的风险，为VTE的预防提供了新选择。

目前，已有较多文献报道**1**的合成方法[7—9]，具体如图1所示。

路线一：化合物专利[7]中报道的路线。以5-甲氧基-2-硝基苯甲酸（**8**）为原料，经三氯氧磷酰化后，与2-氨基-5-氯吡啶（**7**）缩合，得*N*-(5-氯-2-吡啶基)-5-甲氧基-2-硝基苯甲酰胺（**6**）。**6**经氢化还原得2-氨基-*N*-(5-氯-2-吡啶基)-5-甲氧基苯甲酰胺（**4**），**4**与4-氰基苯甲酰氯缩合，在低温下再与二甲胺锂经氨解反应得到*N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-[[4-[(二甲基氨基)亚氨基甲基]苯甲酰基]氨基]-5-甲氧基苯甲酰胺（**2**），最后与马来酸成盐得目标产物**1**。克级总收率20.4%（以**8**计），纯度99.1%。该路线有以下不足：①涉及有毒试剂三氯氧磷；②原子利用率低；③氢化还原反应时间长（30～60 h），影响工业化生产产能；④产品纯度偏低（纯度99.1%，最大单杂0.26%），无法满足原料药质量要求[10]。

路线二[8]：该路线用氰基苯甲酸乙酯（**10**）构建

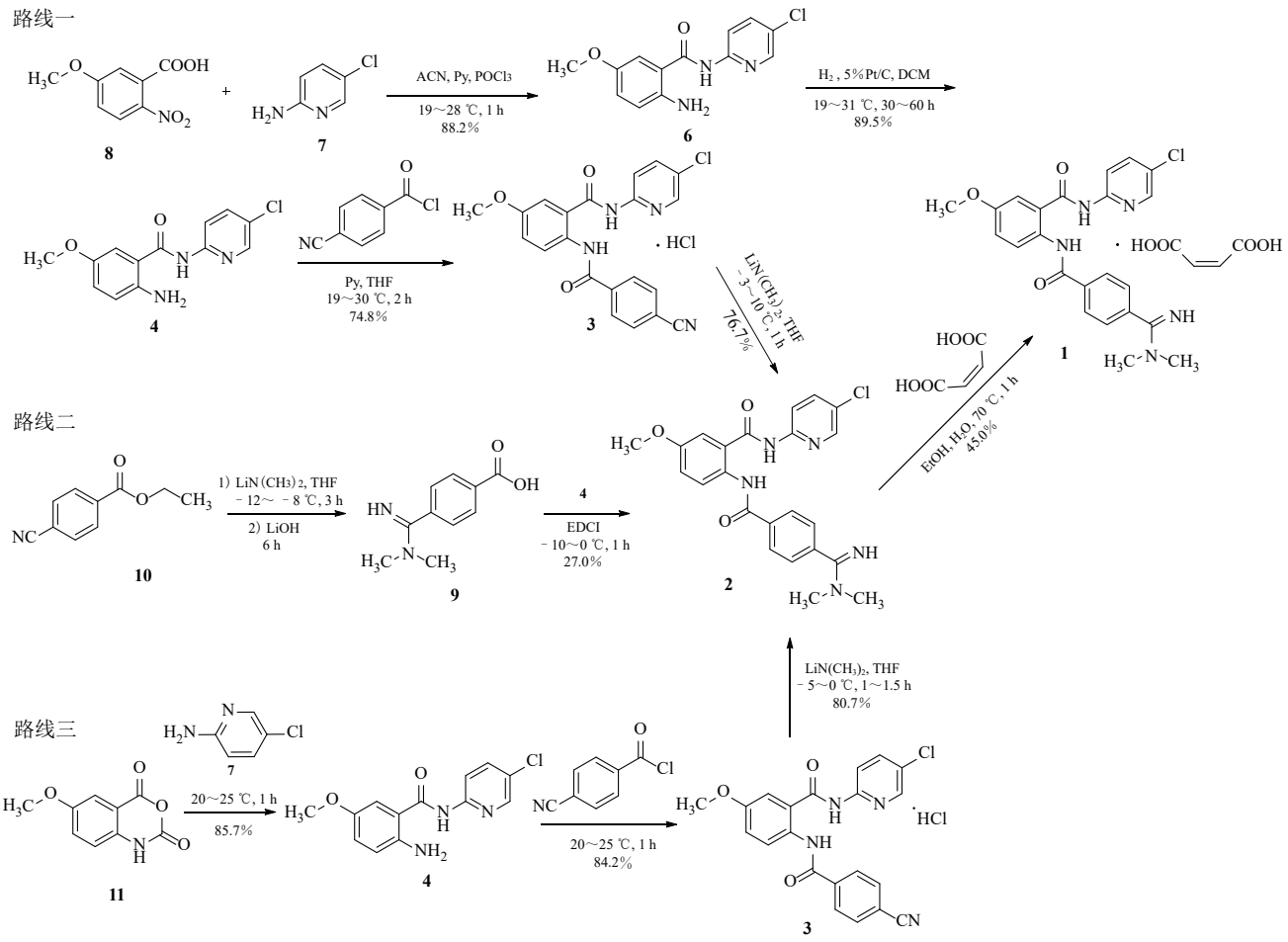


图1　1的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in the Literature

脒基。以 **10** 为原料，通过二甲胺锂进行氨解反应后再经水解得到 4-(*N*,*N*- 二甲基氨基甲酰亚胺基）苯甲酸 (**9**)，然后与 **4** 进行缩合制备得到 **2**。缩合步骤收率 27.0%（以 **4** 计），纯度 99.9%。由于脒基易水解，酯基水解过程中需对碱的用量、反应温度和时间等进行严格控制，不利于工业化生产。

路线三[9]：以 6- 甲氧基 -1*H*- 苯并 [*d*][1,3] 噁嗪 -2,4- 二酮 (**11**) 和 **7** 为原料，在叔丁醇钾作用下一步合成 **4**，然后与 4- 氰基苯甲酰氯缩合制备得到 **3** 的盐酸盐，最后经氨解反应制备得到 **2**。**2** 收率为 58.2%（以 **11** 计）。该路线避开了酰化反应和氢化还原步骤，较为简便，但原料 **11** 价格昂贵，不适合工业化。

本文在路线一的基础上对 **1** 的合成工艺进行了优化，具体如图 2 所示。

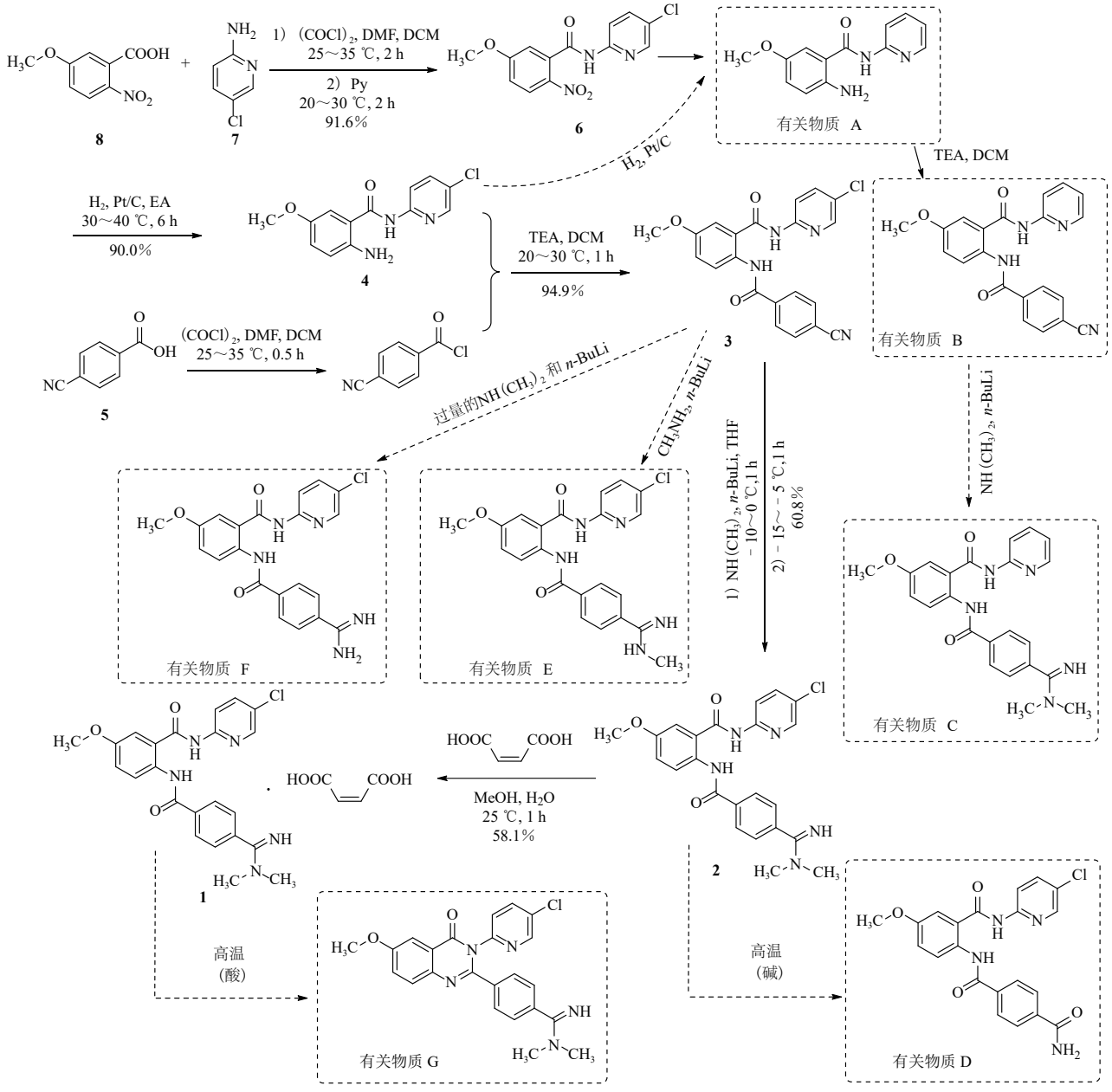


图 2　1 的改进合成路线及有关物质的生成路径

Fig.2　Improved Synthetic Routes of **1** and Pathways for the Generation of Related Substances

以 **8** 为起始原料，经酰化反应后制得酰氯，再与 **7** 反应制得 **6**，**6** 在铂炭催化下氢化还原制得 **4**；4- 氰基苯甲酸（**5**）酰化得酰氯与 **4** 反应，得 *N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[(4- 氰基苯甲酰基) 氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺（**3**），**3** 经氨解得 **2**，**2** 与马来酸成盐得目标产物 **1**。总收率 27.6%（以 **8** 计），纯度 99.9%。

本工艺相对于文献 [7] 路线，有以下 3 点优势。①在制备 **6** 时，将缩合反应的三氯氧磷替换为更经济、安全的草酰氯试剂，并将吡啶用量降至 1.2 eq（文献 [7] 为 3.0 eq）；②在制备 **4** 时，将反应溶剂替换为乙酸乙酯，同时反应温度提高至 30 ～ 40 ℃，可使反应时间缩短至 6 ～ 10 h（文献 [7] 为 30 ～ 60 h）；③在制备 **2** 时，氨解反应步骤用 DMF 进行精制，**1** 的总收率由 20.4% [7] 提高至 27.6%，纯度由 99.1% [7] 提高至 99.9%。

目前，**1** 尚未被国内外药典收录。本课题组在合成 **1** 后，对其有关物质进行了研究（见图 2），以确保工艺过程中产生的杂质能够得到有效控制，保证 **1** 的质量。合成的有关物质分别为 2- 氨基 -5- 甲氧基 -*N*-2- 吡啶基苯甲酰胺（有关物质 A）[11]、2-[(4- 氰基苯甲酰基) 氨基]-5- 甲氧基 -*N*-2- 吡啶基苯甲酰胺（有关物质 B）[12]、2-[[4-[(二甲基氨基) 亚氨甲基]- 苯甲酰基] 氨基]-5- 甲氧基 -*N*-2- 吡啶基苯甲酰胺（有关物质 C）[11]、*N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[4-(胺基甲酰基) 苯甲酰胺基]-5- 甲氧基苯甲酰胺（有关物质 D）、*N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[[4-[(甲基氨基) 亚氨基甲基] 苯甲酰基] 氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺（有关物质 E）[13]、*N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[[4-(氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺（有关物质 F）[13]、4-[3-(5- 氯 -2- 吡啶基)-6- 甲氧基 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基]-*N*,*N*- 二甲基苯甲酰亚胺（有关物质 G）[14]。

有关物质 A 为氢化还原脱氯杂质。在制备 **4** 时，**4** 在加氢还原过程中吡啶环上的氯被脱去，得有关物质 A；后续制备 **3** 和 **2** 时，残留的有关物质 A 进一步生成有关物质 B 和有关物质 C。这 3 个有关物质的结构与对应中间体接近，通常需多次结晶去除。因此，在还原反应时应对反应温度、时间进行严格控制。研究表明，在制备 **4** 时，将反应温度设置在 30 ～ 40 ℃，反应时间为 6 ～ 10 h 可有效控制有关物质 A（≤ 0.5%），进而控制 **3** 中的有关物质 B（≤ 0.5%）；另外，使用 DMF 对 **2** 进行精制，可将有关物质 C 控制在 0.15%以下。

有关物质 D、E 和 F 均在制备 **2** 时产生，距离最终产品 **1** 仅一步，因此需严格控制，确保 **1** 的质量要求。其中，有关物质 D 是 **2** 的降解杂质，当淬灭温度或干燥温度过高时，**2** 中的二甲基甲脒基在碱性体系下发生水解，从而生成有关物质 D。另外，二甲胺四氢呋喃溶液中存在的一甲胺和氨也可与 **3** 反应，产生有关物质 E 和 F。因此，制备 **2** 时使用氯化铵溶液进行淬灭，并将粗品的干燥温度严格控制在 45 ℃以下，可提高收率，同时控制有关物质 D（≤ 0.15%）。且研究中观察到，当二甲胺 / 正丁基锂的用量增至 6.5 eq 以上时，有关物质 F 含量由 <0.1% 增至 >0.5%；将二甲胺和正丁基锂用量控制在 4.5 eq/5.5 eq 时，可有效抑制有关物质 E（≤ 0.15%）和 F（≤ 0.15%）。

化合物 **2** 与马来酸成盐时，高温条件下酰胺可发生脱水、闭环反应，产生有关物质 G。由于该杂质在反应溶剂和结晶溶剂中溶解性较高，一般不会残留至成品中，因此在结晶后产品中未检出有关物质 G。

对上述 7 个有关物质进行合成。

有关物质 A、B 和 C 的合成路线如图 3 所示。① 2- 氨基吡啶与 **8** 经缩合、还原反应，得有关物质 A，收率 78.8%，纯度 98%。② **5** 与草酰氯反应制备 4- 氰基苯甲酰氯，然后与有关物质 A 反应，得有关物质 B，收率 88.6%，纯度 98%。③有关物质 B 与二甲胺锂经氨解反应，得有关物质 C，收率 50.6%，纯度 97%。

有关物质 D、E 和 F 的合成路线如图 4 所示。①将 **2** 加至 60%乙腈中，加入氢氧化钠溶液，升温至 **2** 完全水解后，降温过滤、干燥得有关物质 D，收率 74.2%，纯度 98%。②将正丁基锂滴加至甲胺四氢呋喃溶液中，并控制温度 －10 ～ 0 ℃，制备甲

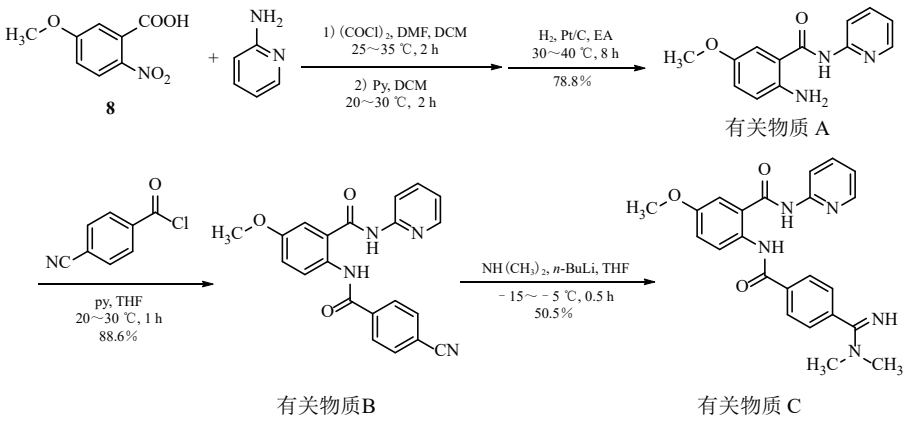


图 3 有关物质 A、B 和 C 的合成路线

Fig.3 Synthetic Routes of Related Substances A, B and C

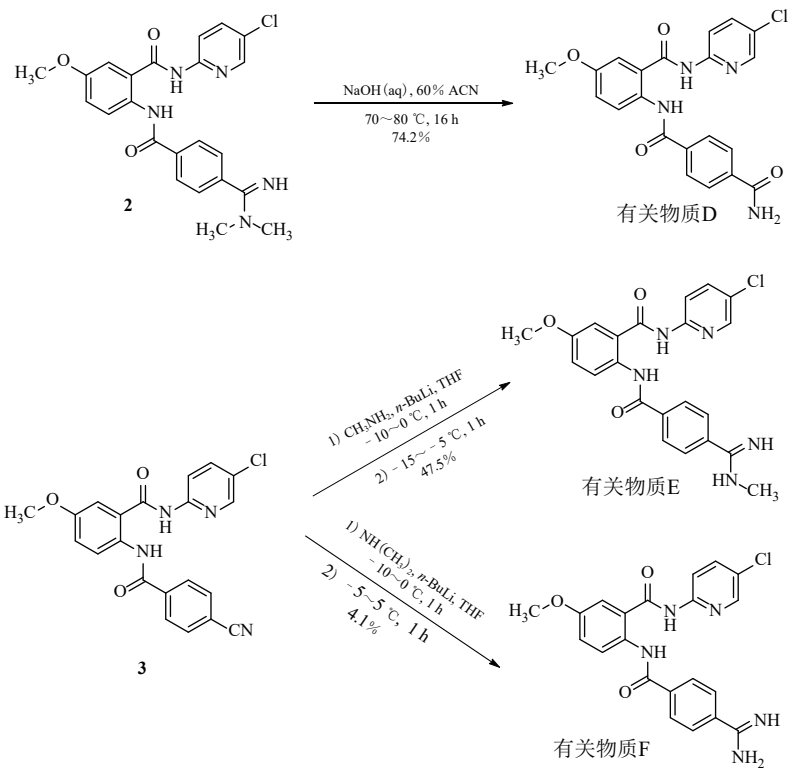


图 4 有关物质 D、E 和 F 的合成路线

Fig.4 Synthetic Routes of Related Substances D, E and F

胺锂溶液。后将甲胺锂滴加至 **3** 的四氢呋喃溶液中。反应毕滴加氯化铵溶液淬灭反应，过滤、干燥得有关物质 E，收率 47.5%，纯度 95%。③与制备有关物质 E 方法相同，通过提高正丁基锂和二甲胺的用量，增加 **2** 中有关物质 F 含量，经硅胶柱色谱分离得有关物质 F，收率 4.1%，纯度 97%。

有关物质 G 的合成路线如图 5 所示。将马来酸和化合物 **2** 升温、回流 24 h 以上，浓缩后加水析晶、过滤，滤液浓缩后经硅胶柱色谱分离得有关物质 G，收率 1.2%，纯度 96%。

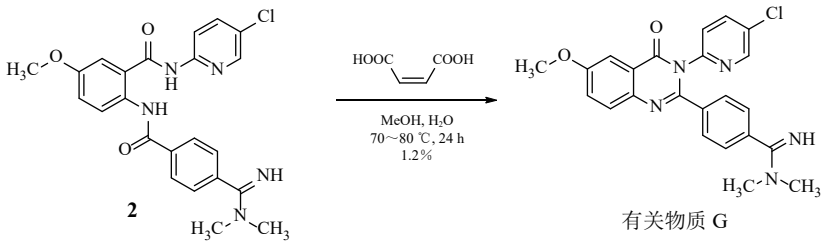


图 5　有关物质 G 的合成路线

Fig.5　Synthetic Route of Related Substance G

实验部分

***N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-5- 甲氧基 -2- 硝基苯甲酰胺 (6)**

将 **8**(20.0 g，101.4 mmol，安庆金明医药科技有限公司)、二氯甲烷 (100 mL) 和 DMF(0.1 g，1.4 mmol) 加至 250 mL 反应瓶中，控温于 25 ～ 35 ℃，滴加草酰氯 (19.2 g，151.3 mmol，上海凌峰化学试剂有限公司)，反应 2 h。反应液于 40 ℃减压浓缩至干，向剩余物加二氯甲烷 (40 mL) 得酰氯溶液 (74.5 g)，待下一步备用。

将 **7**(14.4 g，112.0 mmol)、吡啶 (9.6 g，121.4 mmol) 和二氯甲烷 (200 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，降至 0 ～ 10 ℃，滴加上述酰氯溶液 (74.5 g)。滴毕，升至 20 ～ 30 ℃，反应 2 h。向反应液中加水 (100 mL) 进行淬灭，静置分层；有机相用水 (100 mL) 洗涤后，于 40 ℃减压浓缩至干，向剩余物中加入乙醇 (120 mL)，于 20 ～ 30 ℃搅拌 2 h，过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥，得类白色固体 (28.6 g，91.6%)。mp 164.7 ～ 168.7 ℃ (文献 [15]：155 ～ 158 ℃)。纯度 99.5 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX SB-C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—25 min，A 60%；25—35 min，A 20%；35—45 min，A 60 %)；柱温 25 ℃；检测波长 240 nm；流速 1.2 mL/min］。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.88 (br, 1H), 8.31 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.9、2.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.01 ～ 7.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 164.9, 164.0, 149.7, 145.6, 138.6, 138.4, 134.7, 127.1, 127.0, 115.6, 115.5, 113.4, 56.3。MS (*m*/*z*): 306.029 6［M－H］$^-$。

2- 氨基 -*N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-5- 甲氧基苯甲酰胺 (4)

将 **6**(80.0 g，260.0 mmol)、5% 铂炭 (1.2 g，陕西瑞科新材料股份有限公司) 和乙酸乙酯 (800 mL) 加至 1.0 L 高压氢化釜 (GSH-1 型高压釜，威海汇鑫化工机械有限公司) 中，氮气置换并用氢气加压至 0.3 ～ 0.4 MPa，升至 30 ～ 40 ℃，反应 6 h，TLC［展开剂：己烷和乙酸乙酯 (体积比 5 ∶ 1)］监测反应。反应液过滤，滤液于 50 ℃减压浓缩至干，向剩余物中加入乙醇 (120 mL×2) 夹带。加入乙醇 (480 mL)，在 20 ～ 30 ℃下搅拌 1 h 后，过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥，得黄色固体 **4**(65.0 g，90.0%)。mp 132.0 ～ 137.1 ℃。纯度 99.0% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **6**)。^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.31 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.68 ～ 7.70 (dd, *J*=8.9、2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 6.93 ～ 6.95 (dd, *J*=8.9、2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.09 (br, 2H), 3.76 (s, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 167.1, 151.5, 150.0, 146.5, 142.8, 137.9, 126.6, 121.0, 119.5, 116.2, 114.5, 111.5, 56.0。MS (*m*/*z*): 300.052 0［M+Na］$^+$。

***N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-［(4- 氰基苯甲酰基) 氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺 (3)**

将 **5**(15.9 g，108.1 mmol，潍坊市前进精细化工有限公司)、DMF (0.1 g，1.4 mmol) 和二氯甲烷 (48 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，控温于 25 ～ 35 ℃滴加草酰氯 (20.6 g，162.2 mmol)，滴毕，反应 0.5 h。反

应液过滤，滤液于 40 ℃减压浓缩至干，向剩余物加二氯甲烷（40 mL），溶清，得 4- 氰基苯甲酰氯溶液（69.5 g），待下一步备用。

将 **4**（20 g，72.0 mmol）、三乙胺（EA，1.5 g，14.8 mmol）和二氯甲烷（400 mL）加至 500 mL 反应瓶中，控温于 20 ～ 30 ℃滴加上述 4- 氰基苯甲酰氯溶液（69.5 g），滴毕，保温反应 1 h。反应液过滤，滤饼中加入乙醇（400 mL），再加入 2.5% 碳酸氢钠溶液（300 mL），搅拌反应 1 h。反应液过滤，滤饼于 70 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **3**（27.8 g，94.9%）。mp 212.5 ～ 216.1 ℃（文献[16]：210.4 ～ 211.4 ℃）。纯度 98.5%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **6**）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.10（br, 1H）, 10.96（br, 1H）, 8.43（m,1H）, 8.12（d, *J*=8.9 Hz, 1H）, 8.03（m, 4H）, 7.93 ～ 7.96（m, 2H）, 7.40（m, 1H）, 7.17 ～ 7.19（dd, *J*=8.9、3.0 Hz, 1H）, 3.86（s, 3H）。^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 167.0, 163.6, 155.7, 150.6, 146.3, 138.6, 137.8, 132.7, 129.9, 128.1, 127.2, 125.7, 125.0, 118.2, 118.0, 116.1, 113.9, 113.8, 55.5。MS（*m*/*z*）: 429.071 6[M+Na]$^+$。

***N*-（5- 氯 -2- 吡啶基）-2-[[4-[（二甲基氨基）亚氨基甲基]苯甲酰基]氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺（2）**

将二甲胺四氢呋喃溶液（2.0 mol/L，110 mL，220.0 mmol，上海凯曼化工科技有限公司）加至 500 mL 反应瓶中，降至 －10 ～ 0 ℃滴加 2.5 mol/L 正丁基锂溶液（108 mL，安耐吉化学），滴毕，保温反应搅拌 1 h，得二甲胺锂溶液（162.3 g），待下一步备用。

将 **3**（20.0 g，49.2 mmol）和四氢呋喃（300 mL）加至 1.0 L 反应瓶中，降至 －15 ～ －5 ℃滴加上述所得的二甲胺锂溶液（162.3 g），滴毕，保温搅拌反应 1 h。将反应液加至 2.5% 氯化铵溶液（400 mL）中进行淬灭，搅拌下过滤，所得滤饼加水（600 mL）打浆，再过滤，滤饼于 40 ℃减压干燥，得黄色固体粗品（16.8 g）。向粗品中加入 DMF（100 mL），升至 80 ℃搅拌 1 h，降至 20 ℃，过滤，滤饼用四氢呋喃（20 mL×2）淋洗，于 50 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **2**（13.5 g，60.8%）。mp 232.2 ～ 234.7 ℃（文献[12]：214.5 ～ 215.5 ℃）。纯度 99.8%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent ZORBAX SB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—30 min，A 75%；30—50 min，A 25%；50—60 min，A 75%）；柱温 40 ℃；检测波长 230 nm，流速 1.0 mL/min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.1（br, 1H）, 11.0（br, 1H）, 9.00（br, 1H）, 8.45（d, *J*=2.7 Hz, 1H）, 8.08 ～ 8.12（dd, *J*=18.3、8.6 Hz, 3H）, 8.02（d, *J*=9.0 Hz, 1H）, 7.95 ～ 7.97（dd, *J*=8.9、2.7 Hz, 1H）, 7.76（d, *J*=8.2 Hz, 2H）, 7.44（d, *J*=2.9 Hz, 1H）, 7.19 ～ 7.21（dd, *J*=9.0、3.0 Hz, 1H）, 3.86（s, 3H）, 3.23（s, 3H）, 2.99（s, 3H）。^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 167.2, 164.0, 163.8, 155.5, 150.5, 146.4, 137.5, 132.2, 130.3, 128.6, 127.8, 126.5, 125.8, 124.7, 118.2, 116.2, 113.8, 55.5, 41.8, 38.9。MS（*m*/*z*）: 452.146 3[M+H]$^+$。

贝曲沙班（1）

将 **2**（10.0 g，22.1 mmol）、马来酸（3.8 g，33 mmol，东阳市天宇化工有限公司）、甲醇（200 mL）和纯化水（50 mL）加至 500 mL 反应瓶中，控温于 25 ℃搅拌溶清后，搅拌反应 1 h。反应液过滤，滤液于 40 ～ 50 ℃减压浓缩，加入纯化水（20 mL×2）夹带，再加入纯化水（30 mL），缓慢降至 25 ℃，搅拌反应 1 h。反应液过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥得 **1** 粗品（8.8 g）。

将粗品（8.8 g）和丙酮（50 mL）加至 100 mL 反应瓶中，控温于 25 ℃，搅拌反应 2 h。反应液过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥，得类白色固体 **1**（7.3 g，58.1%）。mp 198.6 ～ 202.1 ℃（文献[8]：198.2 ～ 199.1 ℃）。纯度 99.9%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.1（br, 1H）, 11.0（br, 1H）, 9.00（br, 1H）, 8.45（d, *J*=2.7 Hz, 1H）, 8.08 ～ 8.12（dd, *J*=18.3、8.6 Hz, 3H）, 8.02（d, *J*=9.0 Hz, 1H）, 7.95 ～ 7.97（dd, *J*=8.9、2.7 Hz,1H）, 7.76（d, *J*=8.2 Hz, 2H）, 7.44（d, *J*=2.9 Hz, 1H）, 7.19 ～ 7.21（dd, *J*=9.0、3.0 Hz, 1H）, 6.02（s, 2H）, 3.86（s, 3H）, 3.23（s, 3H）, 2.99（s, 3H）。^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 167.2, 167.1, 164.0, 163.8, 155.5, 150.5, 146.4, 137.5, 135.9, 132.2, 130.3, 128.6, 127.8, 126.5, 125.8, 124.7, 118.2, 116.2, 113.8, 55.5, 41.8, 38.9。

MS(*m*/*z*): 452.146 3[M+H]$^+$。

2- 氨基 -5- 甲氧基 -N-2- 吡啶基苯甲酰胺（有关物质 A）

将 **8**(20.0 g，101.4 mmol)、二氯甲烷 (100 mL) 和 DMF(0.1 g，1.4 mmol) 加至 250 mL 反应瓶中，控温于 25 ～ 35 ℃滴加草酰氯 (19.2 g, 151.3 mmol)，反应 2 h。反应液于 40 ℃减压浓缩至干，向剩余物中加入二氯甲烷 (40 mL)，得酰氯溶液 (74.5 g)，待下一步备用。

将 2- 氨基吡啶 (10.4 g，111.0 mmol，麦克林试剂)、吡啶 (9.6 g，121.4 mmol) 和二氯甲烷 (200 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，降至 0 ～ 10 ℃，滴加上述所得的酰氯溶液 (74.5 g)。滴毕，升至 20 ～ 30 ℃，反应 2 h。反应液加水 (100 mL) 进行淬灭，静置分层；有机相经水 (100 mL) 洗涤，于 40 ℃减压浓缩至干，不经纯化直接用于下步反应。向剩余物加入 EA(200 mL)，搅拌溶解后转移至 1.0 L 高压氢化釜 (GSH-1 型高压釜，威海汇鑫化工机械有限公司) 中，加 5% 铂炭 (0.3 g)，氮气置换后再用氢气置换，加压至 0.3 ～ 0.4 MPa，升至 30 ～ 40 ℃反应 8 h。反应液过滤，滤液于 50 ℃减压浓缩至干，加入乙醇 (120 mL×2) 夹带，再加入乙醇 (100 mL)，控温于 20 ～ 30 ℃，搅拌反应 2 h。反应液过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥，得黄色固体有关物质 A(16.0 g，78.8 %)。mp 128.4 ～ 131.9 ℃。纯度 98 % (HPLC 归一化法，条件同化合物 **6**；与 **4** 相对保留时间为 0.36)。^{1}H NMR(600 MHz, pyridine-d_5) δ: 11.55(br, 1H), 8.67(d, *J*=8.5, 1H), 8.45(ddd, *J*=4.9、2.0、0.9 Hz, 1H), 7.65 ～ 7.68(m, 2H), 7.06 ～ 7.08(dd, *J*=8.8、2.9 Hz, 1H), 7.02(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.96 ～ 6.98(ddd, *J*=7.3、4.9、1.1 Hz, 1H), 6.47(br, 2H), 3.55(s, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.2, 153.5, 150.9, 148.5, 144.8, 138.1, 120.9, 119.6, 118.8, 117.5,115.1, 114.1, 55.8。HR-MS(*m*/*z*): 266.089 9[M+Na]$^+$。

2-[(4- 氰基苯甲酰基) 氨基]-5- 甲氧基 -*N*-2- 吡啶基苯甲酰胺（有关物质 B）

将 **5**(10.9 g，74.1 mmol)、DMF(0.1 g，1.4 mmol) 和二氯甲烷 (50 mL) 加至 100 mL 反应瓶，控温于 25 ～ 35 ℃，滴加草酰氯 (14.1 g，111.1 mmol)。滴毕，反应 0.5 h。反应液于 40 ℃减压浓缩至干，向剩余物加四氢呋喃 (30 mL)，溶清，得 4- 氰基苯甲酰氯溶液 (51.3 g)。

将有关物质 A(15.0 g，61.7 mmol)、吡啶 (5.9 g，74.6 mmol) 和四氢呋喃 (300 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，控温于 20 ～ 30 ℃，滴加上述所得的 4- 氰基苯甲酰氯溶液 (51.3 g)。滴毕，反应 1 h。反应液过滤，将滤饼和乙醇 (300 mL) 加至 1.0 L 反应瓶中，滴加 2.5 % 碳酸氢钠溶液 (200 mL)。滴毕，搅拌反应 2 h 后过滤，所得滤饼于 50 ℃减压干燥，得淡黄色固体有关物质 B(20.4 g，88.6 %)。mp 202.1 ～ 205.8 ℃。纯度 98% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **6**；与 **3** 相对保留时间为 0.84)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12(br, 1H), 10.95(br, 1H), 8.39(m, 1H), 8.09(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.02 ～ 8.05(m, 5H), 7.83 ～ 7.86(m, 1H), 7.45(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.17 ～ 7.20(m, 2H), 3.87(s, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.0, 163.4, 155.6, 151.7, 147.9, 138.6, 138.2, 132.7, 130.2, 128.0, 126.7, 124.7, 120.1, 118.2, 118.1, 115.2, 114.0, 113.8, 55.5。HR-MS(*m*/*z*): 395.110 2[M+Na]$^+$。

2-[[4-[(二甲基氨基) 亚氨甲基] 苯甲酰基]- 氨基]-5- 甲氧基 -*N*-2- 吡啶基苯甲酰胺（有关物质 C）

将 2.0 mol/L 二甲胺四氢呋喃溶液 (121 mL，242.0 mmol) 加至 500 mL 反应瓶中，降至 －10 ～ 0 ℃，滴加 2.5 mol/L 正丁基锂溶液 (97 mL，242.0 mmol)。滴毕，保温搅拌 1 h，得二甲胺锂溶液 (160.3 g)。

将有关物质 B(15.0 g，40.4 mmol) 和四氢呋喃 (300 mL) 加至 1.0 L 反应瓶中，降温至 －15 ～ －5 ℃滴加上述二甲胺锂溶液 (160.3 g)。滴毕，反应 1 h。向反应液中加入 2.8 % 氯化铵溶液 (300 mL) 进行淬灭，搅拌 0.5 h。过滤，将滤饼转移至 1.0 L 反应瓶，加入水 (300 mL)，搅拌 1 h，过滤，所得滤饼于 35 ～ 45 ℃减压干燥，得黄色固体有关物质 C (8.5 g，50.5 %)。mp 207.5 ～ 211.8 ℃。纯度 97% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**；与 **2** 相对保留时间为 0.60)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)

δ: 8.39(ds, 1H), 8.07 ～ 8.11(m, 4H), 7.82 ～ 7.85(m, 1H), 7.70(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.48(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.16 ～ 7.19(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.06(s, 6H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 167.2, 164.7, 163.9, 155.3, 151.9, 148.0, 138.0, 137.2, 134.0, 131.2, 128.3, 126.7, 126.1, 124.5, 120.0, 118.2, 115.3, 113.7, 55.5, 40.0。HR-MS(*m*/*z*): 418.186 3[M+Na]$^+$。

***N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[4-(胺基甲酰基)苯甲酰胺基]-5- 甲氧基苯甲酰胺**(有关物质 D)

将 **2**(10 g,22.2 mmol)和 60%乙腈溶液(100 mL)加至 200 mL 反应瓶中，滴加 30%氢氧化钠溶液(5.9 g,44.4 mmol)。滴毕,升至 70 ～ 80 ℃,反应 16 h。降至 20 ～ 30 ℃，过滤，所得滤饼用水(50 mL×4)洗涤至中性，于 50 ～ 60 ℃减压干燥，得有关物质 D(7.0 g，收率 74.2%)。mp 200.7 ～ 203.6 ℃。纯度 98%(HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**；与 **2** 相对保留时间为 1.41)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 11.13(br, 2H), 8.44(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.11(br, 1H), 8.07(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.94 ～ 8.00(m, 5H), 7.52(br, 1H), 7.44(d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.17 ～ 7.19(dd, *J*=9.0、3.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 167.2, 167.1, 164.2, 155.3, 150.9, 146.3, 137.7, 136.9, 130.8, 127.7, 127.1, 126.3, 125.6, 124.5, 118.1, 116.2, 113.8, 55.5。HR-MS(*m*/*z*): 447.082 1[M+Na]$^+$。

***N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[[4-[(甲基氨基)亚氨基甲基]苯甲酰基]氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺**(有关物质 E)

将 2.0 mol/L 甲胺四氢呋喃溶液(55 mL，110.0 mmol，安耐吉化学)加至 250 mL 反应瓶中，降至 －10 ～ 0 ℃，滴加 2.5 mol/L 正丁基锂溶液(54 mL，135 mmol)。滴毕，保温搅拌 1 h，得甲胺锂溶液(75.8 g)。

将 **3**(10.0 g，24.6 mmol)和四氢呋喃(150 mL)加至 500 mL 反应瓶中，降至 －15 ～ －5 ℃，滴加上述所得的甲胺锂溶液(75.8 g)。滴毕，保温搅拌反应 1 h。将反应液加至 2.5%氯化铵溶液(200 mL)中进行淬灭，淬灭后搅拌过滤，所得滤饼加水(300 mL)打浆。过滤，滤饼于 40 ℃减压干燥，得黄色固体有关物质 E(5.1 g，47.5%)。mp 199.2 ～ 203.4 ℃。纯度 95%(HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**；与 **2** 相对保留时间为 0.96)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.69(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.48(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.41(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.24(d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.83(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.73(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.63 ～ 7.65(dd, *J*=8.9、2.8 Hz, 1H), 6.94 ～ 6.96(dd, *J*=9.0、3.3 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 2.86(s, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 167.7, 163.9, 159.2, 158.6, 153.6, 146.2, 137.9, 137.4, 136.0, 135.7, 128.0, 127.6, 126.3, 121.7, 121.4, 117.7, 116.1, 114.1, 55.1, 31.5。HR-MS(*m*/*z*): 438.130 7[M+Na]$^+$。

***N*-(5- 氯 -2- 吡啶基)-2-[[4-(氨基亚氨基甲基)-苯甲酰基]氨基]-5- 甲氧基苯甲酰胺**(有关物质 F)

将 2.0 mol/L 二甲胺四氢呋喃溶液(123 mL，246.0 mmol)加至 250 mL 反应瓶中,降至 －10 ～ 0 ℃，滴加 2.5 mol/L 正丁基锂溶液(98 mL，246 mmol)。滴毕，保温搅拌 1 h，得二甲胺锂溶液(161.7 g)。

将 **3**(10.0 g，24.6 mmol)和四氢呋喃(150 mL)加至 1.0 L 反应瓶中，降至 －5 ～ 5 ℃滴加上述所得的二甲胺锂溶液(161.7 g)。滴毕，保温搅拌反应 1 h。将反应液加至 2.5%氯化铵溶液(200 mL)中进行淬灭，淬灭后搅拌过滤，所得滤饼于 40 ℃减压干燥，后经制备液相[仪器型号为北京创新通恒科技有限公司 LC6000 型高效液相色谱仪；色谱柱 Agilent ZORBAX SB-C_{18} 柱(4.6 mm× 250 mm，5 μm)；流动相 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液和乙腈(体积比 35 ∶ 65)，等度洗脱；柱温 40 ℃；检测波长 230 nm；流速 10 mL/min]分离、纯化，得淡黄色固体有关物质 F(427 mg,4.1%)。mp 209.8 ～ 211.2 ℃。纯度 97%(HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**；与 **2** 相对保留时间为 0.93)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.45(d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.19 ～ 8.24(m, 4H), 7.87 ～ 7.93(m, 3H), 7.52(d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.11 ～ 7.13(dd, *J*=9.0、3.1 Hz, 1H), 3.83(s, 3H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 167.2, 165.1, 163.8, 154.7, 152.7, 146.4, 139.7, 137.3, 131.8, 127.9, 126.5,

124.6, 124.0, 117.7, 116.4, 113.8, 55.4。HR-MS(*m*/*z*): 424.115 7[M+Na]$^+$。

4-[3-(5-氯-2-吡啶基)-6-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲酰亚胺(有关物质 G)

将 **2**(10.0 g，22.1 mmol)、马来酸(5.1 g，43.9 mmol)、甲醇(200 mL)和水(50 mL)加至 500 mL 反应瓶中。升至 70 ～ 80 ℃，反应 24 h。反应液于 70 ℃减压浓缩至干，加水(50 mL)，降至 20 ～ 30 ℃，过滤。滤液于 70 ～ 80 ℃减压浓缩至干，然后经制备液相(条件同有关物质 F)纯化得淡黄色固体有关物质 G(115 mg，1.2%)。mp 179.5 ～ 182.7 ℃。纯度 96%(HPLC 归一化法，条件同化合物 **2**；与 **2** 相对保留时间为 0.78)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.46(d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.41(br, 1H), 8.10 ～ 8.12(dd, *J*=8.5、2.6 Hz, 1H), 7.77 ～ 7.81(dd, *J*=12.9、8.7 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.56 ～ 7.58(dd, *J*=8.8、3.0 Hz, 1H), 7.52(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.44(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 2.96(s, 6H)。^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6)δ: 165.1, 160.9, 158.6, 150.8, 149.3, 147.5, 141.4, 138.2, 137.5, 131.8, 131.2, 129.5, 129.1, 127.4, 126.6, 124.6, 121.4, 106.6, 55.9, 40.0。HR-MS(*m*/*z*): 434.136 1[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 黄震华. 凝血因子Ⅹa 抑制药研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, **31**(9): 505-510.

[2] JIN N Z, GOPINATH S C B. Potential blood clotting factors and anticoagulants[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, **84**: 356-365.

[3] GOPINATH S C B, SHIKAMOTO Y, MIZUNO H, *et al*. A potent anticoagulant RNA aptamer inhibits blood coagulation by specifically blocking the extrinsic clotting pathway[J]. *Thromb Haemost*, 2006, **95**(5): 767-771.

[4] 王思凯, 宋胜杰, 马量秀, 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.

[5] 李明华, 宋丽丽, 阮朝滨. 利伐沙班的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(2): 159-162.

[6] 吕小丹. 阿哌沙班的合成改进[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(8): 990-992.

[7] KANTER J P, SUJINO K, ZUBERI S S. Methods of synthesizing pharmaceutical salts of a factor Ⅹa inhibitor: WO, 2008057972[P]. 2008-05-15.

[8] PANDEY A, LEITAO E P, RATO J, *et al*. Methods of synthesizing factor Ⅹa inhibitor: WO, 2011084519[P]. 2011-07-14.

[9] 袁建勇, 李雁武, 李　伦. 一种贝曲西班的制备方法: 中国, 105732490A[P]. 2016-07-06.

[10] 周海钧. 药品注册的国际技术要求[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[11] PANDEY A, ROSE J W. Compounds and methods for purification of serine proteases: WO, 2014106128[P]. 2014-07-03.

[12] 刘海伦, 常月赏, 胡发红, 等. 一种贝曲沙班中间体 *N*-(5-氯-2-吡啶基)-2-[(4-氰基苯甲酰基)氨基]-5-甲氧基苯甲酰胺的制备方法: 中国, 107868039[P]. 2018-04-03.

[13] ZHU B Y, ZHANG P L, WANG L Y, *et al*. Benzamides and related inhibitors of factor Ⅹa: WO, 200119788[P]. 2001-03-22.

[14] ZHANG P L, LI W H, HUANG W R, *et al*. Bicyclic pyrimidin-4-one based inhibitors of factor Ⅹa: WO, 2002026718[P]. 2002-04-04.

[15] PANDYA V, JAIN M, CHAKRABARTI G, *et al*. Synthesis and structure-activity relationship of potent, selective and orally active anthranilamide-based factor Ⅹa inhibitors: application of weakly basic sulfoximine group as novel S_4 binding element[J]. *Eur J Med Chem*, 2012, **58**: 136-152.

[16] LI J Y, CHEN L G, YAN X L, *et al*. A facile method for the synthesis of betrixaban[J]. *J Chem Res*, **39**(9): 524-526.