替格瑞洛的绿色高效合成工艺

吴水高[1]，牛晓雯[2]
（1. 杭州卫本药业有限公司，浙江杭州 310056；2. 杭州民生药物研究院有限公司，浙江杭州 310056）

摘要：以 4,6- 二氯 -2-（丙硫基）-5- 氨基嘧啶（**2**）和 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6- 氨基 -2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并 [*d*]-[1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基] 氧基] 乙醇（*R*)- 扁桃酸盐（**3**）为起始物料，经亲核取代、重氮化环合、氨基取代和脱保护 4 步反应，得目标产物替格瑞洛（**1**）。该路线总收率 80.4%（以 **2** 计），所得产物纯度为 99.6%。在制备关键中间体 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-[[5- 氨基 -6- 氯 -2-（丙硫基）嘧啶 -4- 基] 氨基]-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并 [*d*][1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基] 氧基] 乙醇（**4**）时，以水为反应溶剂，磷酸三钾为缚酸剂，收率 93.8%。该步骤避免使用有机溶剂和有机碱，降低了成本且更环保。在制备 **1** 时，在体系中加入氯化镁以降低盐酸的用量，减少了废水排放。优化后的路线操作简便，经济、环保，更适合工业化生产。

关键词：替格瑞洛；抗血小板治疗；绿色合成；氯化镁络合物；抗凝血药
中图分类号：TQ460.6；R973^{+}.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0173-06
引用：吴水高, 牛晓雯. 替格瑞洛的绿色高效合成工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 173-179. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.005

Green and Efficient Synthetic Process of Ticagrelor

WU Shuigao[1], NIU Xiaowen[2]
(*1. Hangzhou Weiben Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310056; 2. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Hangzhou 310056*)

ABSTRACT: Starting from 4,6-dichloro-2-propylthio-5-aminopyrimidine (**2**) and 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-aminotetrahydro-2,2-dimethyl-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]oxy]ethanol (*R*)-mandelate (**3**), the target compound ticagrelor (**1**) was synthesized via a four-step process including nucleophilic substitution, diazotization and cyclization, amination and deprotection. The process achieved a total yield of 80.4% (based on **2**) with a final purity of 99.6%. The key intermediate, 2-[[(3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-[[5-amino-6-chloro-2-(propylthio)pyrimidin-4-yl]amino]-2,2-dimethyltetrahydro-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]oxy]ethanol (**4**), was synthesized in water using tripotassium phosphate as an acid binding agent with a yield of 93.8%. This approach avoided the use of organic solvents and organic bases, reducing costs and making the process more environmentally friendly. During the preparation of compound **1**, magnesium chloride was added to the system to reduce the required amount of hydrochloric acid and consequently minimize wastewater discharge. The optimized process is simple to operate, cost-effective and environmentally friendly, making it highly suitable for industrial production.

Key Words: ticagrelor; antiplatelet therapy; green synthesis; magnesium chloride complex; anticoagulant

替格瑞洛（ticagrelor，**1**），化学名为（1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[[(1*R*,2*S*)-2-(3,4- 二氟苯基）环丙基] 氨基]-5- 丙硫基三唑并 [4,5-*d*] 嘧啶 -3- 基]-5-(2- 羟乙氧基）-1,2- 环戊二醇，是嘌呤能受体 P2Y12（purinergic receptor P2Y12）拮抗药，由阿斯利康制药有限公司研发。**1** 于 2010 年经 EMA 批准上市，于 2011 年经 FDA 批准上市，随后于 2012 年经 NMPA 批准在中国上市[1]。目前，**1** 是临床指南推荐的急性冠状动

收稿日期：2025-04-04
作者简介：吴水高，工程师，从事药物合成的研究。

脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）患者双联抗血小板治疗（dual antiplatelet therapy，DAPT）的一线药物之一，主要通过抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集，发挥抗血小板作用[2-4]。

目前，**1** 的主流合成路线如图 1 所示，该路线由原研公司于 2001 年在专利（WO 2001092263A1）中公开。

以 4,6- 二氯 -2-（丙硫基）-5- 氨基嘧啶（**2**）和 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6- 氨基 -2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并 [*d*][1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基]- 氧基] 乙醇（*R*）- 扁桃酸盐（**3**）为起始物料，经亲核取代反应，得 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-[[5- 氨基 -6- 氯 -2-（丙硫基）嘧啶 -4- 基] 氨基]-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并 [*d*][1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基] 氧基] 乙醇（**4**）。**4** 经重氮化环合反应，得 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-[7- 氯 -5-（丙硫基）-3*H*-[1,2,3] 三唑并 [4,5-*d*] 嘧啶 -3- 基]-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并 [*d*][1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基]- 氧基] 乙醇（**5**）。**5** 与（1*S*,2*R*）-2-（3,4- 二氟苯基）环丙胺（**6**）经氨基取代反应，得 2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-[7-[[(1*R*,2*S*)-2-(3,4- 二氟苯基）环丙基] 氨基]-5-（丙硫基）-3*H*-[1,2,3] 三唑并 [4,5-*d*] 嘧啶 -3- 基]-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并 [*d*][1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基] 氧基] 乙醇（**7**）。**7** 在浓盐酸作用下脱除保护基，得目标产物 **1**。总收率 54.8%（以 **3** 计），纯度大于 98%[5]。

在原研路线基础上，已有大量优化工作[6-11]，旨在提升反应的整体收率、简化操作流程，并增强路线对工业化生产的适应性。其中，路线一将原有的 4 步反应优化为 3 步，显著简化了操作流程，在生产效率方面具有明显优势；路线二所得终产品纯度较高，杂质控制水平符合原料药的质量标准，在产品质量方面更符合工业化要求；路线三则整体反应收率较高，表现出较好的原子经济性。尽管上述路线在特定方面各有长处，但仍存在一定不足之处，具体如下。

路线一：2018 年，孙兰天等[6]在制备化合物 **4** 时，以 **2** 和 **3** 为起始物，以二噁烷为溶剂，在 *N*,*N*- 二异

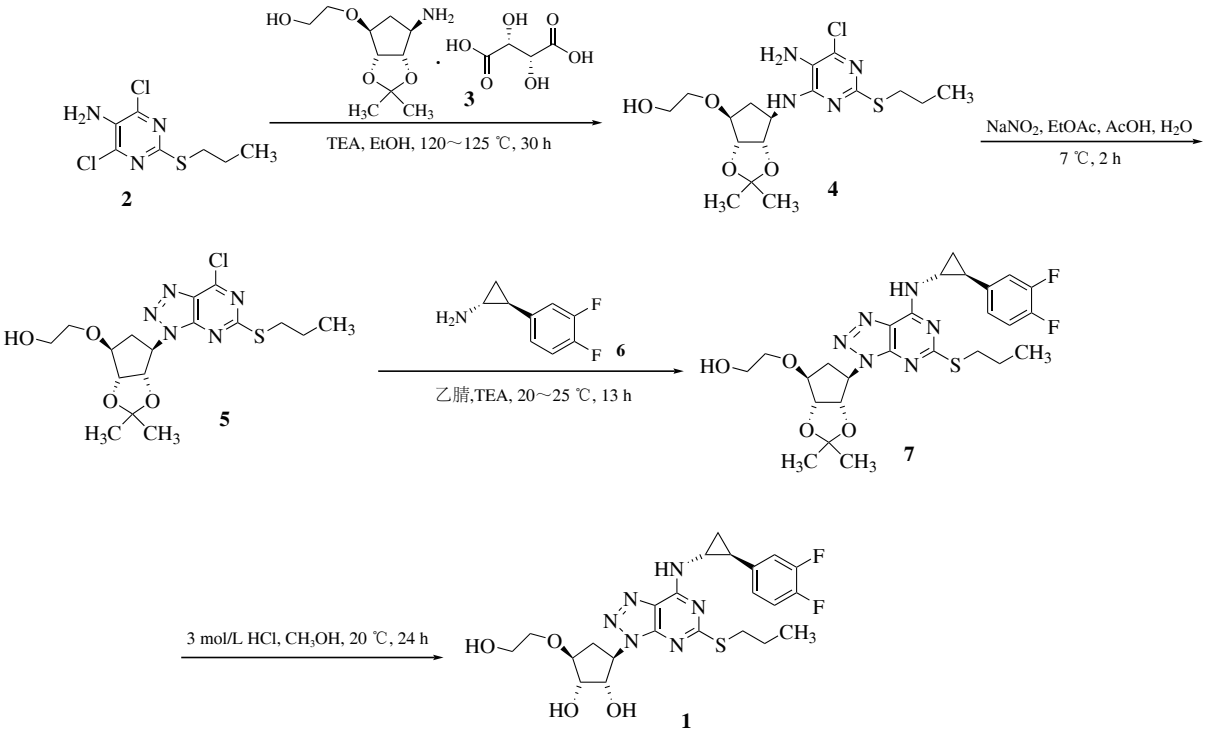


图 1　1 的原研合成路线

Fig.1　The Original Synthetic Route of **1**

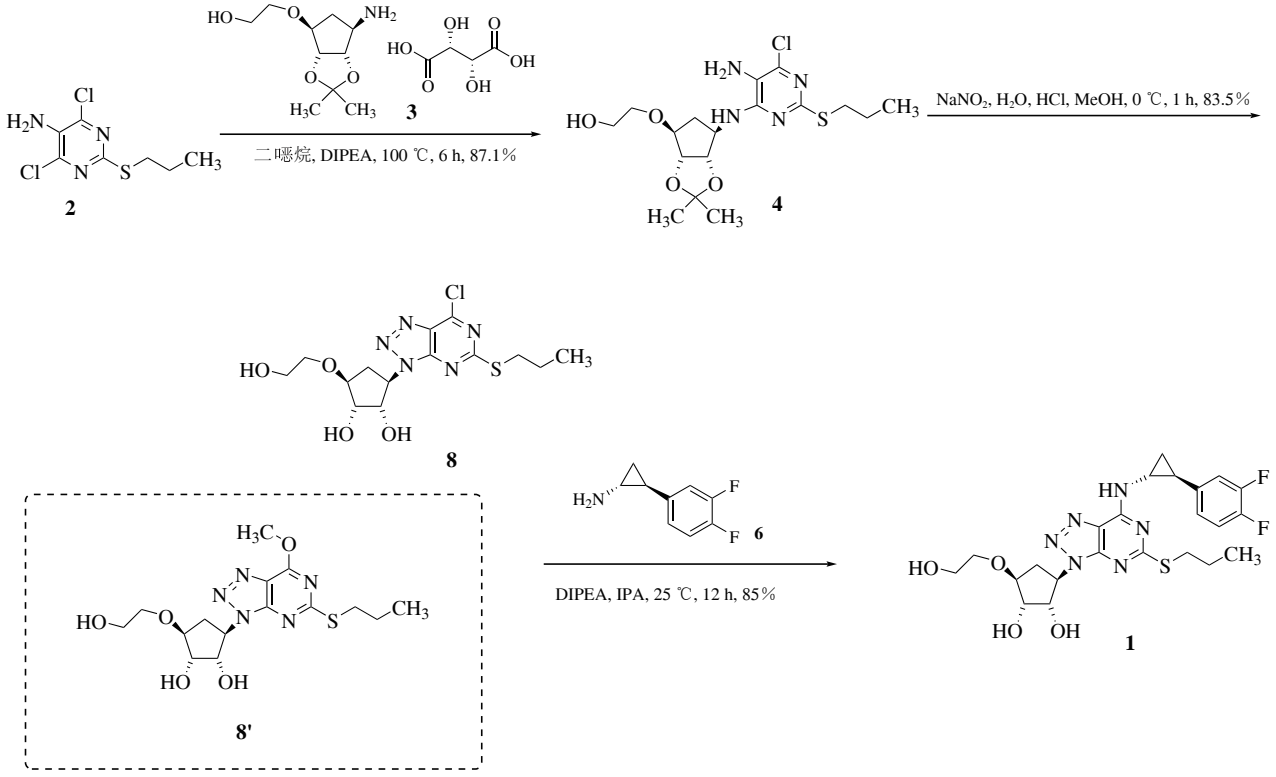


图 2　1 的文献合成路线一

Fig.2　Synthetic Route One of **1** in the Literature

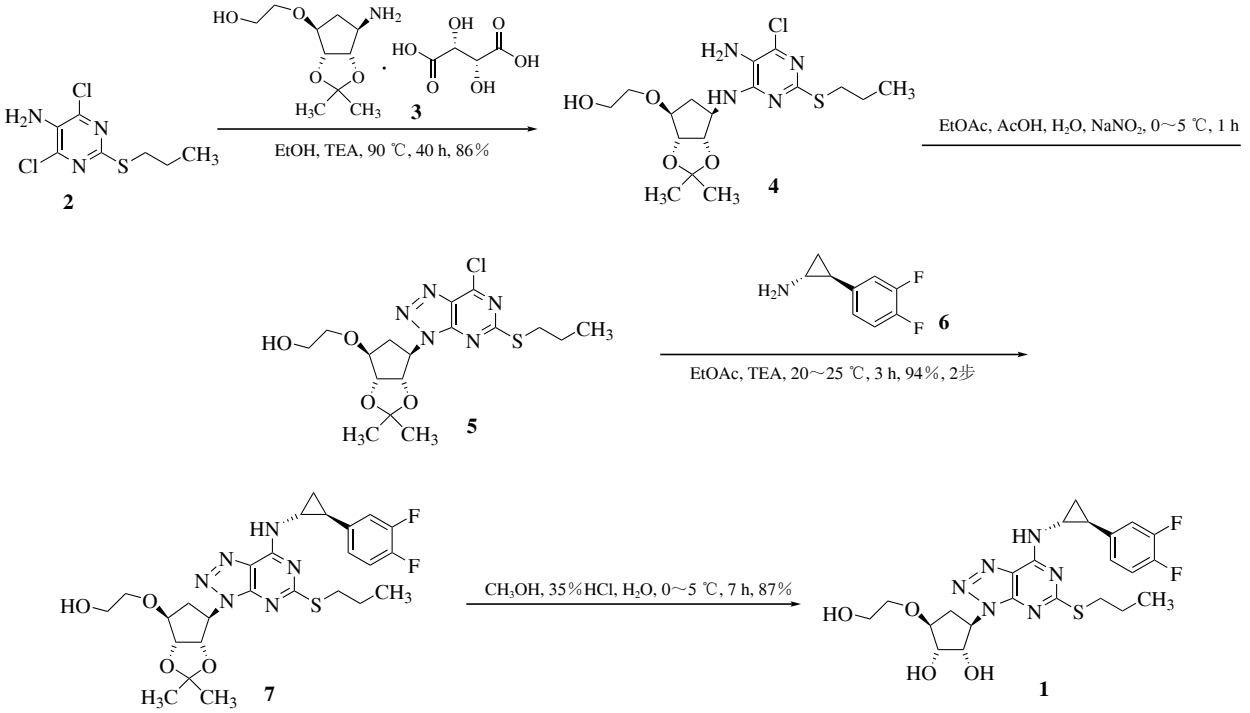


图 3　1 的文献合成路线二

Fig.3　Synthetic Route Two of **1** in the Literature

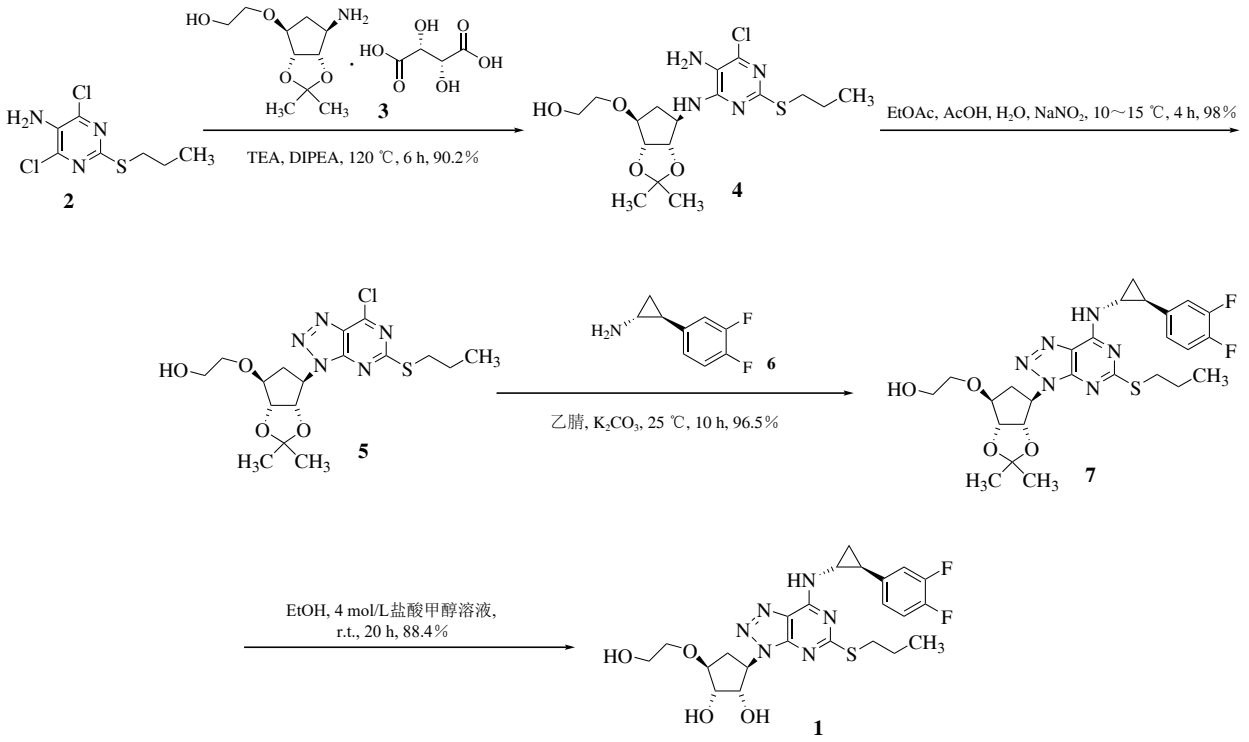


图 4　1 的文献合成路线三

Fig.4　Synthetic Route Three of **1** in the Literature

丙基乙胺的作用下，于 100 ℃进行取代反应，收率由 57.2%[7] 提高至 87.1%；随后，**4** 经“一锅法”（包含重氮化和脱除保护基反应），得 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-氯 -5-（丙硫基）-3*H*-[1,2,3] 三唑 [4,5-*d*] 嘧啶 -3-基]-5-(2- 羟乙氧基）环戊烷 -1,2- 二醇 (**8**)。**8** 与 **6** 在 *N*,*N*- 二异丙基乙胺的作用下，经氨基取代反应，得目标产物 **1**，总收率 61.8%（以 **2** 计），纯度 99.1%。该工艺的优点是将重氮化和脱保护“一锅法”进行，简化操作；缺点是使用的有机溶剂二噁烷毒性较大，且有致癌风险。此外，在制备化合物 **8** 时，后处理过程中需使用氢氧化钠溶液中和盐酸；体系中存在的甲醇也会与 **8** 发生取代反应，生成杂质 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7- 甲氧基 -5-（丙硫基）-3*H*-[1,2,3]- 三唑 [4,5-*d*] 嘧啶 -3- 基]-5-(2- 羟乙氧基）环戊烷 -1,2- 二醇 (**8'**)。为去除该杂质，需采用乙酸乙酯 / 正己烷体系进行重结晶纯化，导致部分产品损失。

路线二：2023 年，KANTH 等 [8] 在制备化合物 **4** 时，以 **2** 和 **3** 为起始物，用乙醇作为反应溶剂，在三乙胺的作用下，于 90 ℃进行取代反应，收率由 80%[9] 提高至 86%；制备 **5** 时，控制亚硝酸钠水溶液的滴加速度（使时长大于 45 min）和滴加温度 (0 ～ 10 ℃)，可有效减少相对保留时间为 0.1 的未知杂质生成（小于 0.1%），使得到的 **5** 纯度较高（大于 99%），可直接用于下一步反应。最后，**1** 粗品用乙酸正丁酯 / 环己烷进行重结晶，所得纯化产品中的单个杂质含量均低于 0.1%，总收率 70%（以 **2** 计），纯度 99.7%。该工艺的优点是收率较高，产品纯度较高，结晶纯化工艺成熟，适合工业化生产；缺点是第 1 步需要长时间 (40 h) 高温 (90 ℃）反应，能耗较高。

路线三：2023 年，陈全会等 [10] 在制备化合物 **4** 时，以 **2** 和 **3** 为起始物，用三乙胺作为缚酸剂，*N*,*N*-二异丙基乙胺作溶剂，于 120 ℃进行取代反应，收率由 84%[11] 提高至 90.2%；制备 **7** 时，用碳酸钾为缚酸剂，与三乙胺等有机碱相比，易于水洗或过滤去除。总收率 75%（以 **2** 计），纯度 98%。该工艺首步反应时间缩短至 6 h，提高了效率，但需要更高的温度 (120 ℃)，增大了能耗。另外，化合物 **2**、

三乙胺和 *N*,*N*- 二异丙基乙胺投料时的物质的量比例为 1 ∶ 15 ∶ 24，其中三乙胺和 *N*,*N*- 二异丙基乙胺的用量大，成本较高。

本研究在路线二的基础上，引入绿色化学理念进行优化，具体如图 5 所示。

以 **2** 与 **3** 为起始物料，以水为反应溶剂，在磷酸三钾作用下，于 90 ℃经亲核取代反应得 **4**。化合物 **4** 溶于乙酸乙酯中，在亚硝酸钠水溶液和乙酸的作用下进行重氮化环合。反应结束后，依次用 20% 碳酸钠溶液、盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤得到 **5** 的乙酸乙酯溶液。**5** 的乙酸乙酯溶液在三乙胺作用下，与化合物 **6** 经氨基取代得到 **7**。**7** 溶于甲醇，在浓盐酸和氯化镁的共同作用下，脱除亚异丙基保护基，得目标产物 **1**，总收率 80.4%（以 **2** 计），纯度 99.6%。

优化后的路线具有以下优势。①制备 **4** 时，以水为反应溶剂，以磷酸三钾为缚酸剂，避免了有机溶剂和有机碱的使用，降低了成本，更加绿色、环保，收率提高至 93.8%。②制备 **5** 和 **7** 时，均用乙酸乙酯为溶剂，避免溶剂切换，简化了操作。③制备目标产物 **1** 时，利用 **1** 与二价离子络合的性质 [12]，加入氯化镁与 **1** 形成络合物，使产物以固体形式析出，促进反应平衡正向移动，同时 **7** 与盐酸投料时物质的量比例由 1 : 11[8] 降至 1 : 5.3，减少了废水排放。后处理用氢氧化钠溶液调节 pH 使络合物解离，得到终产品 **1**。该路线经济、环保，操作简便，为 **1** 的工业化生产提供了更具竞争力的技术方案。

实验部分

2-[[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-[[5- 氨基 -6- 氯 -2-（丙硫基）嘧啶 -4- 基］氨基］-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并［*d*］[1,3] 二氧杂环戊烯 -4- 基］氧基］乙醇（4）

将化合物 **2**（10 g，0.042 mol，上海泓博智源医药股份有限公司）、化合物 **3**（17 g，0.046 mol，上海泓博智源医药股份有限公司）、磷酸三钾（25 g，

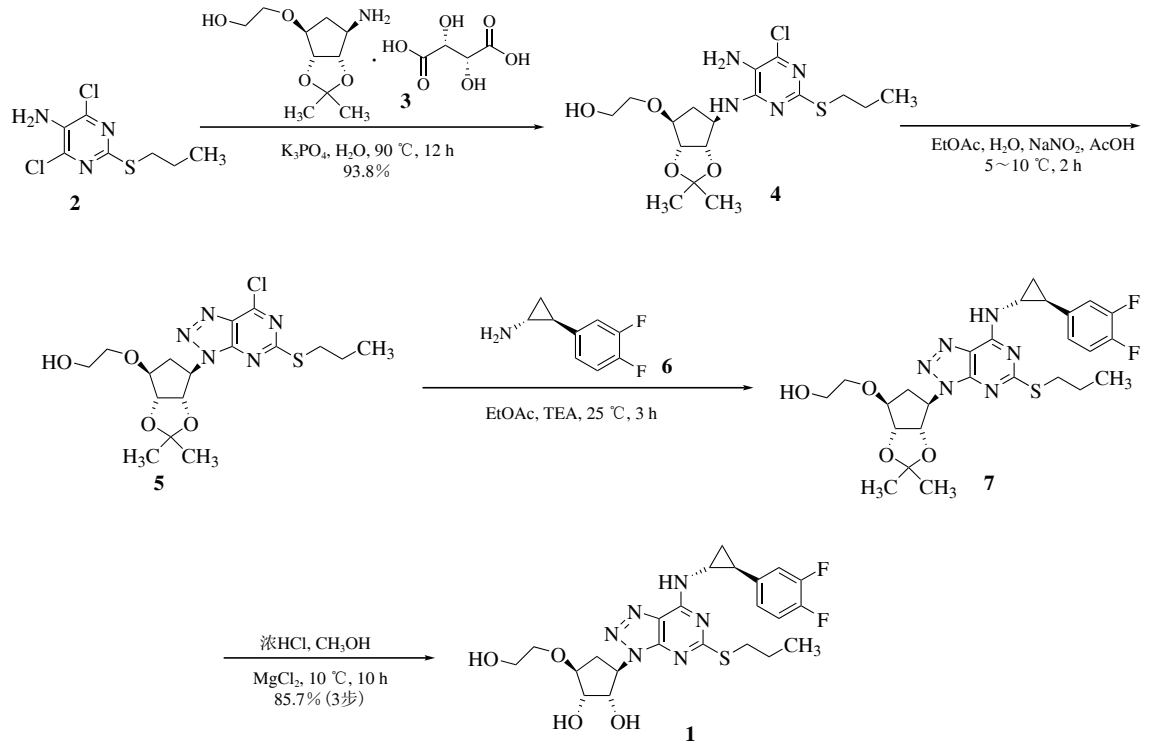


图 5　1 的优化合成路线

Fig.5　Improved Synthetic Route of **1**

0.118 mol）和水（50 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升温至 90 ℃，搅拌反应 12 h。反应液降至 60 ℃，加入乙酸乙酯（50 mL），静置分层；有机相用饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，剩余物用乙酸乙酯和正庚烷（体积比 1 ∶ 15）的混合溶液（160 mL）重结晶，得白色固体 **4**（16.5 g，93.8%）。纯度 99.5%［HPLC 归一化法：色谱柱 ODS C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—15 min，B 40%；15—30 min，B 40%—60%；30—32 min，B 60%—90%；32—40 min，B 90%；40—42 min，B 90%—40%；42—45 min，B 40%）；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流速 1 mL/min］。mp 108.2 ～ 109.5 ℃（文献[13]：108.0 ～ 109.1 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 6.17（d, *J*=7.9 Hz, 1H）, 4.56 ～ 4.60（m, 2H）, 4.53（d, *J*=8.0 Hz, 1H）, 3.94（s, 1H）, 3.78 ～ 3.81（m, 2H）, 3.68 ～ 3.71（m, 1H）, 3.55 ～ 3.60（m, 1H）, 3.42（br s, 2H）, 3.11 ～ 3.16（m, 1H）, 2.96 ～ 3.02（m, 1H）, 2.64 ～ 2.78（m, 1H）, 2.21 ～ 2.28（m, 1H）, 1.92（d, 1H）, 1.70 ～ 1.79（m, 2H）, 1.42（s, 3H）, 1.27（s, 3H）, 1.02（t, *J*=7.2 Hz, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 419.150 8［M+H］$^+$。

2-［［（3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*）-6-［7- 氯 -5-（丙硫基）-3*H*-［1,2,3］三唑并［4,5-*d*］嘧啶 -3- 基］-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并［*d*］［1,3］二氧杂环戊烯 -4- 基］-氧基］乙醇（5）

将化合物 **4**（16 g，0.038 mol）和乙酸乙酯（50 mL）加至 250 mL 反应瓶中，加入乙酸（16 g，0.266 mol），控温 10 ℃以下，滴加 16%亚硝酸钠水溶液（20 g，0.046 mol），滴毕，5 ～ 10 ℃保温反应 2 h。反应液用 20%碳酸钾溶液调至 pH 7 ～ 8，静置分层；有机相用饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤饼用乙酸乙酯（10 mL）淋洗，收集滤液和洗涤液，得到 **5** 的乙酸乙酯溶液（70 g），直接用于下步反应。

2-［［（3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*）-6-［7-［［（1*R*,2*S*）-2-（3,4- 二氟苯基）环丙基］氨基］-5-（丙硫基）-3*H*-［1,2,3］三唑并［4,5-*d*］嘧啶 -3- 基］-2,2- 二甲基四氢 -4*H*- 环戊二烯并［*d*］［1,3］二氧杂环戊烯 -4- 基］氧基］乙醇（7）

将上述所得 **5** 的乙酸乙酯溶液（70 g，0.038 mol）和化合物 **6**（13 g，0.040 mol，上海泓博智源医药股份有限公司）加至 250 mL 反应瓶中，控温 20 ℃以下，加入三乙胺（4.5 g，0.044 mol），加毕，25 ℃保温反应 3 h。反应液用 1 mol/L 盐酸调至 pH 4 ～ 5，静置分层；有机相用饱和氯化钠水溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，得棕红色油状物 **7**（25 g），直接用于下步反应。

替格瑞洛（1）

将上述所得化合物 **7**（25 g，0.038 mol）和甲醇（50 mL）加至 500 mL 反应瓶中，加入氯化镁（3.8 g，0.040 mol），降至 －5 ℃，控温 5 ℃以下滴加 37%盐酸（20 mL，0.203 mol），滴毕，控温于 10 ℃反应 10 h。向反应液中加入乙酸乙酯（50 mL），用 20%氢氧化钠溶液调至 pH 值大于 7，静置分层；有机相用饱和氯化钠水溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩至干，剩余物用乙腈（60 mL）重结晶，得类白色固体 **1**（18 g，85.7%）。纯度 99.6%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**）。mp 148.3 ～ 152.7 ℃（文献[13]：149.0 ～ 152.9 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.89 ～ 9.32（m, 1H）, 7.25 ～ 7.34（m, 2H）, 7.01 ～ 7.05（m, 1H）, 5.10 ～ 5.14（m, 1H）, 5.02 ～ 5.07（m, 1H）, 4.95（q, *J*=9.1 Hz, 1H）, 4.58（d, *J*=4.6 Hz, 1H）, 4.53 ～ 4.58（m, 1H）, 3.94 ～ 3.98（m, 1H）, 3.74 ～ 3.80（m, 1H）, 3.47 ～ 3.53（m, 4H）, 3.16 ～ 3.20（m, 1H）, 2.81 ～ 3.01（m, 2H）, 2.59 ～ 2.67（m, 1H）, 2.12 ～ 2.25（m, 1H）, 2.01 ～ 2.07（m, 1H）, 1.43 ～ 1.60（m, 3H）, 1.35 ～ 1.39（m, 1H）, 0.83（t, *J*=7.3 Hz, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 523.193 3［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 宋柳全, 黎晓亮, 何国欢. 替格瑞洛临床应用概述［J］. 中国药师, 2018, **21**(7): 1269-1274.

［2］ 赵凯凯, 白俊琴, 张 波. 新型P2Y12受体拮抗剂替格瑞洛广谱抗血小板作用机制的研究进展［J］. 中国动脉硬化杂志, 2022, **30**(2): 180-184.

［3］ 吕思奇, 杨艳敏. 急性冠状动脉综合征患者P2Y12受体抑制剂降阶治疗研究进展［J］. 中国循环杂志, 2023, **38**(4):

464-468.

[4] 王 潜, 陈 颖, 左君丽, 等. 氯吡格雷和替格瑞洛对急性冠脉综合征支架术后患者血小板抑制效果、疗效及安全性比较[J]. 世界临床药物, 2022, **43**(3): 253-258.

[5] Astrazeneca. Novel triazolo pyrimidine compounds: WO, 2001092263A1 [P]. 2001-05-31.

[6] 孙兰天, 王业明, 闫 红. 替格瑞洛的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(4): 445-449.

[7] 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.

[8] KANTH V R, SIDDAIAH V, RAO B H. A concise, greener, and improved scalable process for the preparation of an anti-thrombotic agent, ticagrelor [J]. *J Fluorine Chem*, 2023, **272**: 110207.

[9] SHINDE G B, MAHALE P K, PADAKI S A, *et al*. An efficient and safe process for the preparation of ticagrelor, a platelet aggregation inhibitor via resin-NO_2 catalyzed formation of triazole ring [J]. *SpringerPlus*, 2015, **4**: 493.

[10] 陈全会, 吕新宇, 邱 滔. 替格瑞洛的合成工艺研究[J]. 化学反应工程与工艺, 2023, **39**(2): 159-165.

[11] WANG L, LIU J. An effective and convenient process for the preparation of ticagrelor: optimized by response surface methodology and one-pot reaction [J]. *Pharm Chem J*, 2019, **52**(1): 813-819.

[12] ZUPANCIC B. Ticagrelor adducts with divalent metal salts: WO, 2014006091A1 [P]. 2014-01-09.

[13] 李小东, 廖祥伟, 蒲道俊, 等. 替格瑞洛的合成工艺改进 [J]. 合成化学, 2016, **24**(11): 994-997.

(上接第 166 页)

of an AI image analysis and classification approach to characterise dissolution and precipitation events in the flow through apparatus [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, **189**: 36-47.

[31] CHEVALIER E, VIANA M, ARTAUD A, *et al*. A novel application of the T-cell for flow-through dissolution: the case of bioceramics used as ibuprofen carrier [J]. *Talanta*, 2009, **77**(4): 1545-1548.

[32] BHARDWAJ U, BURGESS D J. A novel USP apparatus 4 based release testing method for dispersed systems [J]. *Int J Pharm*, 2010, **388**(1/2): 287-294.

[33] AUEL T, GROßMANN L, SCHULIG L, *et al*. The EyeFlowCell: development of a 3D-printed dissolution test setup for intravitreal dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(9): 1394.

[34] PATEL S K, GREENE A C, DESAI S M. Biorelevant and screening dissolution methods for minocycline hydrochloride microspheres intended for periodontal administration [J]. *Int J Pharm*, 2021, **596**: 120261.