

# 氯吡格雷生产技术研究进展

王 威, 薛亚平, 郑裕国

(浙江工业大学生物工程研究所, 浙江 杭州 310014)

**摘要:** 氯吡格雷早期的生产方法主要为外消旋对映体的拆分法, 近年来发展了多种利用手性砌块进行不对称合成的技术。对氯吡格雷生产技术进行了介绍, 并比较了各种生产技术的优缺点。

**关键词:** 氯吡格雷; 抗血小板聚集药物; 外消旋体拆分; 不对称合成

**中图分类号:** TQ460

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2011)05-0030-05

## Research progress in synthesis of clopidogrel

WANG Wei, XUE Ya-ping, ZHENG Yu-guo

(Institute of Bioengineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

**Abstract:** The main early method for preparing enantiomerically pure clopidogrel is the separation of the desired enantiomerically pure compound from a racemic mixture. In recent years, the asymmetric synthetic method for preparing (S)-clopidogrel with chiral building blocks has developed rapidly. In this paper, the major methods for the synthesis of (S)-clopidogrel, and their merits and shortcomings are introduced and compared.

**Key words:** (S)-clopidogrel; antiplatelet agent; racemic mixture resolution; asymmetric synthesis

氯吡格雷 (clopidogrel), 化学名为 (+)-(S)- $\alpha$ -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-乙酸甲酯, 最早是由法国 Sanofi 公司于 1986 年研制开发的新型安全高效的抗血小板凝聚药物<sup>[1]</sup>。近年来, 氯吡格雷的市场占有率一路领先并持续增长, 2008 年全球销售额高达 94 亿美元, 2009 年全球销售额高达 99 亿美元, 单药销售收入排名全球第 2 位, 是目前最畅销的药物之一<sup>[2]</sup>。

随着氯吡格雷需求量的增大, 高收率的合成工艺成了各大制药公司追求的目标。最早的合成工艺是由法国 Sanofi 公司开发的<sup>[1,3]</sup>, 研究表明, 只有 (S)-氯吡格雷显示出血小板凝聚抑制活性, 并且 (R)-氯吡格雷的耐受性是 (S)-氯吡格雷的 1/40<sup>[4-5]</sup>, 氯吡格雷是以 S 构型作为药物进行销售, 因此如何合成单一 S 构型的氯吡格雷成了研究开发的热点。

## 1 主要的合成工艺

目前, 合成氯吡格雷一般有先合成后拆分法、先拆分后合成法、缩合环合法 3 种, 其成盐方法也越来越受到关注, 下面就这几方面来一一阐述。

### 1.1 先合成后拆分法

#### 1.1.1 外消旋体的合成

氯吡格雷外消旋体的合成工艺最早是由法国

Sanofi 公司研发的, 以噻吩乙胺、邻氯苯甲醛、甲醛、甲醇、盐酸、三氯甲烷<sup>[3]</sup>或三溴甲烷<sup>[6]</sup>为原料, 分别合成 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶和  $\alpha$ -氯-苯乙酸甲酯或  $\alpha$ -溴-苯乙酸甲酯, 最后在碳酸钾和四氢呋喃的存在下再合成外消旋的氯吡格雷, 该法最高理论收率仅为产物的一半, 反应路线图如图 1 所示。

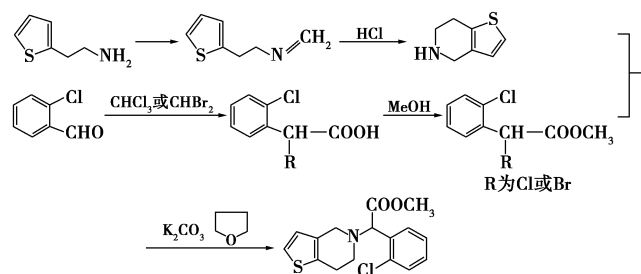


图 1 以噻吩乙胺、邻氯苯甲醛等为主要原料合成外消旋氯吡格雷

上述 2 种方法吡啶环的成环反应发生在噻吩环上, 在合成过程中会使用刺激性的  $\alpha$ -卤代苯乙酸甲酯<sup>[7]</sup>和价格昂贵的三溴甲烷等。后来有方法对上述工艺做了改进, 将吡啶环的闭合反应放在了最后一步, 整个反应过程如下: 以  $\alpha$ -氯苯甲醛为原料, 与噻吩乙胺缩合、水解、酯化, 最后再关环产生吡啶环制得外消旋的氯吡格雷。与 Sanofi 公司专利工艺

收稿日期: 2011-01-18

基金项目: 国家“863”资助项目 (2009AA02Z203)

作者简介: 王威 (1986-), 男, 硕士生; 郑裕国 (1961-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为生物催化与生物转化, 通讯联系人, 0571-88320630, zhengyg@zjut.edu.cn。

相比,此方法反应原料减少,成本降低,但在合成过程中使用了剧毒的氰化钠<sup>[8]</sup>(图2)。

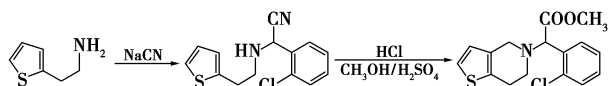


图2 以噻吩乙胺为原料最后关环合成  
外消旋氯吡格雷

中国科学院成都有机研究所直接以4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶和价格便宜的腈类化合物为主要原料,整个合成过程简化到4步,并且总共反应时间只需57 h,反应温度最高110℃,最高收率在70%以上,适于工业化生产<sup>[9]</sup>(图3)。

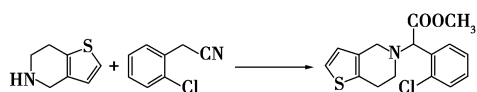


图3 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶和  
邻氯扁桃腈合成外消旋氯吡格雷

### 1.1.2 外消旋体的拆分

目前从多篇专利中<sup>[4,10-13]</sup>拆分情况来看,采用的都是利用外消旋体与(R)-(-)-樟脑磺酸在有机溶剂中成盐,再通过二者溶解度的不同采用结晶法提取出(S)-氯吡格雷左旋樟脑磺酸,进而合成氯吡格雷及其盐。拆分情况如图4所示。

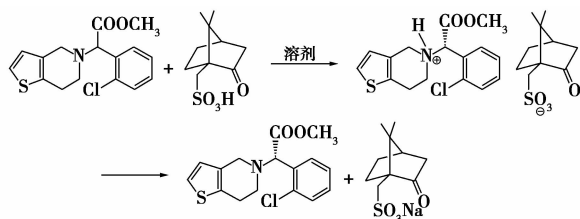


图4 使用(R)-(-)-樟脑磺酸拆分  
外消旋氯吡格雷

韩国发明者的一篇专利<sup>[14]</sup>采用了不同的拆分试剂(+)-辛可宁,使用其与氯吡格雷外消旋羧酸反应再生成非对映体盐,再用有机溶剂提取,产品每步的理论产率在80%左右,光学纯度达到99%,最后的收率不高,此种方法运用不如(R)-(-)-樟脑磺酸应用广泛。

## 1.2 先拆分后合成法

氯吡格雷在不对称合成的过程中,拆分显得尤为重要,不同的合成工艺需要不同的拆分时段,以便获得良好的效果。

### 1.2.1 N原子连在噻吩环上

美国专利中<sup>[15]</sup>有报道,以邻氯扁桃酸为原料,

在甲醇和硫酸存在的条件下回流2 h,拆分得到(R)-邻氯扁桃酸甲酯,甲酯化后与苯磺酰氯反应生成具有强的离去基团的手性中间体,然后与4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶在碳酸钾的催化下发生双分子亲核取代反应,构型翻转生成氯吡格雷,反应路线如图5。该路线中甲酯化反应、生成磺酸酯的反应和最后一步的亲核取代反应,每步收率均在90%以上;且前2步反应基本无消旋化,最后一步的光学纯度也超过90%。国内的唐田等<sup>[16]</sup>对上述反应的催化剂、溶剂、反应温度、投料比进行了优化改进后,总收率提高到83%。

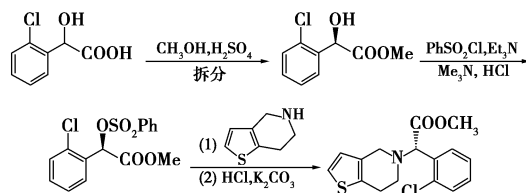


图5 邻氯扁桃酸经拆分后与4,5,6,7-四氢  
噻吩并[3,2-c]吡啶合成(S)-氯吡格雷

另一篇美国专利<sup>[17]</sup>报道,吡啶环的得到是通过2分子的2-噻吩基-乙基胺聚合成新化合物N,N'-二-4,5,6,7-四氢-[3,2]-噻吩并吡啶甲烷,此化合物是一个关键的反应中间体,制备时是在酸性环境下与甲醛反应,然后加入碱,甲醇洗出盐,再用甲基异丁基酮结晶来纯化,整个反应过程中的产率可达45.5%。合成得到的N,N'-二-4,5,6,7-四氢-[3,2]-噻吩并吡啶甲烷与消旋体的(R)-2-氯苯基乙酸甲酯在酸性条件、甲基异丁基酮的作用下回流得到S型的氯吡格雷,收率在45%~84%,反应路线如图6所示。

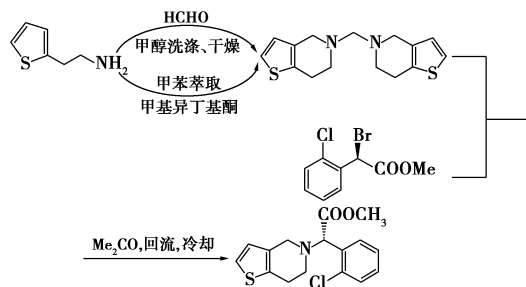


图6 N,N'-二-4,5,6,7-四氢-[3,2]-  
噻吩并吡啶甲烷和(R)-邻氯扁桃酸甲酯生成  
(S)-氯吡格雷

### 1.2.2 N原子连在苯环上

N原子连在苯环上时,往往是通过化学试剂将底物拆分得到单一构型的目标物再参与反应,一般是通过拆分邻氯苯甘氨酸得到消旋的邻氯苯甘氨酸

酸,后者经甲酯化后与 2-(2-噻吩基)乙醇对甲苯磺酸酯发生  $S_N2$  取代反应制成胺,最后与多聚甲醛在甲酸中加热回流,实现关环反应,得到氯吡格雷<sup>[8,18-20]</sup>。此路线反应时间较长,但收率较高,所需设备造价成本低,反应工艺图如图 7 所示。

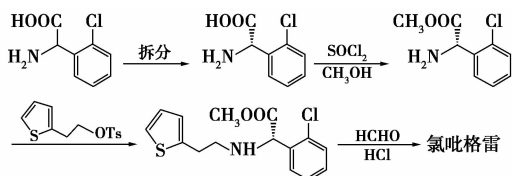


图 7 邻氯苯甘氨酸经拆分后和噻吩乙醇路线生产 (S)-氯吡格雷

在 2007 年的 2 篇美国专利中<sup>[21-22]</sup>也部分采用了上述路线,不同的是一篇专利中是对邻氯苯甘氨酸甲酯进行拆分然后进行上述反应,而另外一篇专利是直接对目标产物进行拆分而得到。此条路线的缺点是在用甲醛和盐酸最后缩合环合时,产生的杂质很难通过结晶去除,单个杂质质量分数大于 0.3%,而且容易产生异构化和消旋化反应,使产品的化学纯度及光学纯度下降。在这条先拆分后环合的工艺思路中,如何设计环合反应、严格控制环合条件是成功合成高纯度、高收率产品的关键。

### 1.3 缩合环合法

近年来,各公司开发出了全新的合成路线,即先合成出手性中间体 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯,再在盐酸和甲醛存在的情况下(如图 8)通过缩合环合生成氯吡格雷。

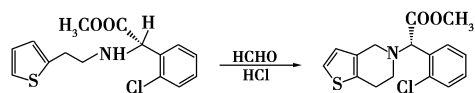


图 8 手性中间体 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯缩合环合法生产氯吡格雷

通过合成 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯后再生成氯吡格雷最早是由 Sanofi 公司发明的<sup>[23]</sup>,相比其他实验方法,在已经闭合的吡啶环化合物分离对映体是很困难的,该思路吡啶环的成环反应放在了最后一步,工艺难度大大降低,手性中间体的制备相对而言也较容易。故近年来,如何合成光学纯的中间体 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯成了研究热点。

对于 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯的合成,同样有关于手性拆分的时间问题,有些工艺将拆分放在了比较靠前的步骤中,有些则

放在了比较靠后的步骤中,下面就这个问题一一阐述。

#### 1.3.1 拆分反应靠前

美国专利报道<sup>[24]</sup>,以  $\alpha$ -氨基(2-氯)苯乙酸甲酯为原料,用 L-酒石酸等拆分后得到单一对映体,再与带噻吩环的化合物噻吩-2-环氧丙酸钠在氰化硼氢化钠和乙酸的催化下生成 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯,整个反应的流程图如图 9 所示。

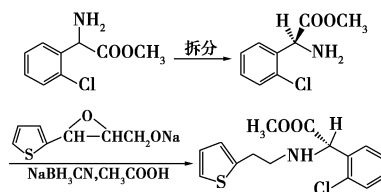


图 9 2-氯苯乙酸甲酯经拆分后与噻吩-2-环氧丙酸钠合成 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯

该方法反应条件较温和,反应温度也较低,各步收率都在 90% 以上,但不足之处是反应所需的原料氰化硼氢化钠价格昂贵,不易得到,噻吩-2-环氧丙酸钠制备成本和工艺也较高,整体来说,该方法离工业化还有一定距离。

#### 1.3.2 拆分反应靠后

在合成过程中,越早进行拆分越不利于后续的操作,因为在反应过程中面临着单一对映体去消旋化的问题,所以现在的工艺都把拆分对映体放在了靠后的步骤上,尽可能减少去消旋化的损失。

Sanofi 公司专利<sup>[23]</sup>报道,以邻氯苯甲醛为原料,在氰化钠和羟胺的存在条件下反应生成  $\alpha$ -氨基(2-氯)苯乙酸,然后与甲醇发生酯化反应后生成  $\alpha$ -氨基(2-氯)苯乙酸甲酯,最后用 2-(2-噻吩基)乙醇对甲苯磺酸酯进行手性拆得到目标产物 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯,整个反应路线图如图 10 所示。

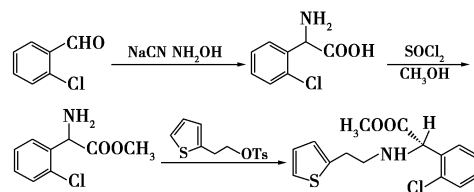


图 10 2-(2-噻吩基)乙醇对甲苯磺酸酯进行手性拆得到 (S)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯

该合成路线在反应过程中同样使用了剧毒的

氰化钠,反应时间长达 40 h,收率不到 50%,反应所需的溶剂条件也较苛刻。

该公司的另一条路线<sup>[25]</sup>也是以邻氯苯甲醛为原料,只不过苯环和噻吩环的连接反应放在了第一步,首先将邻氯苯甲醛和 2-噻吩乙胺在氰化钠存在的条件下,继而在甲醇等存在的条件下生成外消旋的 2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯,最后

用酒石酸等拆分试剂进行手性拆分得到单一对映体,该反应收率有较大的提高,但涉及到酸性环境下的高压反应,对设备材质的要求较高。

2 主要的合成工艺及其比较

综合 3 种合成工艺,氯吡格雷合成工艺主要有以下特点(见表 1)。

表 1 氯吡格雷合成工艺中 3 种思路的比较

| 合成方法   | 总收率   | 主要原料及关键中间体                                    | 主要优点                             | 主要缺点                         |
|--------|-------|-----------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 先合成后拆分 | 约 40% | $\alpha$ -苯乙酸甲酯、噻吩乙胺、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶   | 原料便宜,可使用价格便宜的腈类物质,适合某些生产吡啶类药物的厂家 | 拆分原料浪费严重,工艺步骤繁琐,产率较低,不易实现工业化 |
| 先拆分后合成 | 约 75% | 邻氯扁桃酸、噻吩乙胺、邻氯苯甘氨酸、噻吩乙醇、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶 | 产率较高                             | 拆分过程较难,手性原料较昂贵,有些生产路线对设备要求较高 |
| 缩合环合法  | 约 50% | 邻氯苯甘氨酸、噻吩乙醇、(s)-2-(2-噻吩乙胺基)(2-氯苯基)乙酸甲酯        | 最后一步的缩合环合反应研究得较彻底,步骤较少           | 反应时间较长,终产物面临着外消旋化问题          |

3 展望

纵观氯吡格雷的合成工艺以及生产现状,可以预见今后使用手性原料合成氯吡格雷将是一个比较热门的方向。此外在关键中间体、手性砌块、反应装置、合成条件等方面<sup>[26]</sup>仍有许多值得探索和改进的地方。下面就这几个方面进行阐述。

3.1 关键中间体的合成

氯吡格雷的合成过程中,关键中间体 4,5,6,7-四氢噻吩[3,2-C]并吡啶合成方法复杂,价格昂贵,美国专利报道<sup>[27]</sup>以噻吩乙胺为原料,与甲醛回流,再在 DMF 溶液中与 HCl 反应得到 4,5,6,7-四氢噻吩[3,2-C]并吡啶盐酸盐,收率 90%,最后氯吡格雷的总收率为 88%。这篇专利中,正是由于关键中间体得率的提高,使整体收率大为改观。

3.2 关键手性砌块的合成

在氯吡格雷的合成过程中,邻氯扁桃酸的拆分大多使用的是在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 存在的条件下,与甲醇回流反应不对称生成 R-邻氯扁桃酸甲酯,达到拆分的目的<sup>[15]</sup>,有文献报道<sup>[28]</sup>用钨作催化剂,在氢气作用下进行加氢反应,将邻氯苯甲酰甲酸甲酯不对称还原得到 R-邻氯扁桃酸甲酯,拆分后产物的对映体过量值(e. e. 值)达到 99%,收率为 41%,但反应条件苛刻,不利于工业化生产。

邻氯苯甘氨酸的拆分则困难得多,目前运用最多的往往是用传统的化学拆分试剂如 L-酒石酸等来拆分<sup>[24]</sup>,若采用高效的拆分方法或者直接不对称合成得到 R-邻氯扁桃酸或 R-邻氯苯甘氨酸及其衍

生物,将给氯吡格雷的合成工艺带来极大的改观。

近年来,随着生物技术的发展以及生物酶法在手性拆分中高效的立体选择性的优势,将对氯吡格雷的合成带来极大的促进作用。有韩国学者利用假丝酵母脂肪酶对邻氯扁桃酸乙酯进行了拆分,在 30℃ 下反应 4 h 后,产物收率达 41%,e. e. 值达 99%<sup>[29]</sup>。意大利学者利用枯草杆菌蛋白酶催化拆分了邻氯苯甘氨酸甲酯,在两相体系条件下,e. e. 值可达 98% 以上,目标产物收率为 40%<sup>[30]</sup>。

在不对称合成氯吡格雷关键手性砌块方面,生物法也有广泛的应用。Kimoto 等<sup>[31]</sup>从 *Leuconostoc mesenteroides subsp. dextranicum* 菌株中得到能催化还原 2-氯苯乙酮酸的  $\alpha$ -酮酸还原酶,产物为(R)-邻氯扁桃酸,产率达 100%,e. e. 值达到 99%,极具商业价值。

可以预见,生物酶法将在氯吡格雷关键手性砌块的合成中发挥重要作用,这将大大促进氯吡格雷合成工艺的发展。

3.3 反应条件及装置的改进

氯吡格雷生产过程中,反应条件和装置也越来越约束着最后效率,有时反应条件较苛刻,如邻氯扁桃酸甲酯化后进行氯代<sup>[3]</sup>或溴代<sup>[6]</sup>反应时,反应温度高达 130℃,对设备的要求高,难以控制。

反应装置的精简与否也非常重要,以往很多专利都是分多条路径分别合成,但有文献<sup>[10]</sup>和专利<sup>[27]</sup>报道,反应可以在一个容器内进行,一次性投料,直接反应得到产品,大大增强了实际生产的能力。

氯吡格雷作为一种热门药物,其应用已越来越普遍,目前市场需求供不应求。其生产工艺的改进已成为一个迫在眉睫的问题,今后高效的合成生产方法仍是各大企业的追逐目标。高效的拆分方法或不对称合成技术必将起着重要的作用,一些价格昂贵的关键中间体合成技术也需要改进,反应条件和装置的优化也对氯吡格雷的合成起着重要的作用,这些方面得到完善后,氯吡格雷一定会造福越来越多的患者。

### 参考文献

- [1] Herbert J M, Savi P, Maffrand J P. Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: A new ADP receptor antagonist [J]. *European Heart Journal*, 1999, 20 (Suppl 1 A): 31-40.
- [2] Campo G, Fileti L, Nicoletta de Cesare, *et al.* Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 56: 1447-55.
- [3] Sanofi S A. Thieno [3,2-c] pyridine derivatives and their therapeutic application; US, 4529596 [P]. 1985-07-16.
- [4] Sanofi. Dextro-rotatory enantiomer of methyl alpha-5(4,5,6,7-tetrahydro(3,2-c) thieno pyridyl) (3-chlorophenyl)-acetate and the pharmaceutical compositions containing it; US, 4847265 [P]. 1989-07-11.
- [5] Kim S D, Kang W, Lee H W, *et al.* Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: A randomized, open label, crossover study in healthy Korean male subjects [J]. *Clinical Therapeutics*, 2009, 31 (4): 793-803.
- [6] Sanofi. Process for the preparation of  $\alpha$ -bromo-phenylacetic acids; US, 5036156 [P]. 1991-07-30.
- [7] 许珂慧, 刘蓓蓓, 林斐斐, 等. 外消旋氯吡格雷的合成 [J]. *浙江化工*, 2010, 41 (5): 6-7.
- [8] Sanofi Sa Bakonyi Maria. New Intermediates for clopidogrel and analogs and process for their preparation; WO, 9851681 [P]. 1998-11-19.
- [9] Wang L X, Shen J F. Synthetic improvements in the preparation of clopidogrel [J]. *Organic Process Research & Development*, 2007, 11: 487-489.
- [10] Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Racemization and enantiomer separation of clopidogrel; US, 6800759 [P]. 2004-12-05.
- [11] Sanofi. 2-Thienylglycidic derivative, process for its preparation and its use as synthesis intermediate; US, 5132435 [P]. 1992-07-21.
- [12] Hanmi Pharm Co Ltd. Method preparation clopidogrel and intermediates used therein; US, 7763730 [P]. 2010-07-27.
- [13] Sanofi-Synthelabo. Intermediates and process for the preparation thereof; US, 62150005 [P]. 2001-04-10.
- [14] SK Chemicals Co Ltd. Process for the preparation of S-(+)-clopidogrel by optical resolution; US, 7696351 [P]. 2010-04-13.
- [15] Sanofi-Synthelabo. Hydroxyacetic ester derivatives, preparation method and use as synthesis intermediates; US, 6573381 [P]. 2003-06-03.
- [16] 唐田, 王彦青, 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.
- [17] Dipharma SPA. Process for the preparation of clopidogrel; US, 7329751 [P]. 2008-02-12.
- [18] Sanofi SA. Process for preparation of N-phenylacetyl derivative of tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine and intermediate of synthesis; EP, 466569 [P]. 1992-01-15.
- [19] 熊维. 氯吡格雷不对称合成工艺的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2009.
- [20] 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.
- [21] Sajja E. Process for preparing clopidogrel; US, 20070225320 [P]. 2007-09-27.
- [22] Lee Pharma Limited. Process for preparation of clopidogrel bisulphate form-1; US, 20070191609 [P]. 2007-08-16.
- [23] Sanofi. Process for the preparation of an N-phenyl-acetic derivative of tetrahydrothieno(3,2-c)pyridine and its chemical intermediate; US, 5204469 [P]. 1993-04-20.
- [24] Sanofi-Synthelabo. Method for preparing 2-thienylethylamine derivatives; US, 6080875 [P]. 2000-07-27.
- [25] Sanofi-Synthelabo. Process for the preparation of a pharmacologically active substance; US, 6180793 [P]. 2001-01-30.
- [26] Murakami H. From racemates to single enantiomers chiral synthetic drugs over the last 20 years [J]. *Topics in Current Chemistry*, 2007, 269: 273-299.
- [27] IPCA Laboratories Ltd. Industrial process for preparation of clopidogrel hydrogen sulphate; US, 7629465 [P]. 2009-12-08.
- [28] Yin L, Shan W J, Jia X, *et al.* Ru-catalyzed enantioselective preparation of methyl (R)-O-chloromandelate and its application in the synthesis of (S)-Clopidogrel [J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2009, 694: 2092-2095.
- [29] Uhm K N, Lee S J, Kim H K, *et al.* Enantioselective resolution of methyl 2-chloromandelate by *Candida antarctica* lipase A in a solvent-free transesterification reaction [J]. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2007, 45: 34-38.
- [30] Ferraboschi P, Mieri M D, Galimberti F. Chemo-enzymatic approach to the synthesis of the antithrombotic clopidogrel [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, 21: 2136-2141.
- [31] Daicel Chem. Alpha-keto acid reductase, method for producing the same, and method for producing optically active alpha-hydroxy acids using the same; EP, 1382674 [P]. 2004-01-21. ■