

# 氘代沃拉帕沙的设计与合成

黄雨, 刘保民, 刘戌时, 张寅生\*

(正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏省抗病毒靶向药物研究重点实验室, 南京 210023)

**摘要** 沃拉帕沙(vorapaxar)是一种新型蛋白酶激活受体1(PAR-1)拮抗剂, 可抑制凝血过程。氘代沃拉帕沙作为内标可满足临床样品分析检测的需要。本文以未标记的沃拉帕沙为起始原料, 经过水解、缩合、酯交换和氢氘交换4步反应首次高效地合成以D<sub>8</sub>为主的氘代沃拉帕沙。所有中间体和终产物均经过核磁和高分辨质谱确证, 所制备氘代化合物[D<sub>8</sub>]沃拉帕沙满足内标化合物的使用要求。

**关键词** 沃拉帕沙; 稳定同位素标记; 氢-氘交换; 内标; PAR-1 拮抗剂; 抗血小板药物

**中图分类号** R914    **文献标志码** A    **文章编号** 1000-5048(2018)03-0295-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180307

**引用本文** 黄雨, 刘保民, 刘戌时, 等. 氘代沃拉帕沙的设计与合成[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(3):295–300.  
**Cite this article as:** HUANG Yu, LIU Baomin, LIU Xushi, et al. Design and synthesis of deuterium-labeled vorapaxar [J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(3):295–300.

## Design and synthesis of deuterium-labeled vorapaxar

HUANG Yu, LIU Baomin, LIU Xushi, ZHANG Yinsheng\*

Jiangsu Key Laboratory of Targeted Antiviral Research, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Nanjing 210023, China

**Abstract** Vorapaxar, a novel antagonist of the protease-activated receptor 1 (PAR-1), can inhibit the clotting process. Deuterium-labeled vorapaxar was required for the analysis of clinical sample as an internal standard. Starting from unlabeled vorapaxar, four-step reactions including hydrolysis, condensation, transesterification and hydrogen-deuterium exchange were carried out to synthesize [D<sub>8</sub>] vorapaxar effectively for the first time. All intermediates and final products were confirmed by NMR and high resolution mass spectrometry (HRMS). Importantly, the prepared [D<sub>8</sub>] vorapaxar could meet the requirements of sample analysis as the internal standard.

**Key words** vorapaxar; stable isotope labeling; hydrogen-deuterium exchange; internal standard; PAR-1 antagonist; antiplatelet agents

沃拉帕沙[((1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-((E)-2-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙烯基)-1-甲基-3-氧代十二氢萘并[2,3-c]呋喃-6-基)氨基甲酸乙酯]是默沙东公司首创的蛋白酶激活受体1(PAR-1)拮抗剂, 是一种抗血小板制剂, 旨在减少血小板聚集倾向, 抑制血凝块的形成<sup>[1]</sup>。2014年5月8日获FDA批准, 用于心脏病发作患者或腿部动脉栓塞患者, 以降低进一步心脏病发作和脑卒中等风险<sup>[2]</sup>。

近年来, 稳定同位素标记的化合物已经广泛的运用于药物的临床研究当中<sup>[3]</sup>, 由于氘同位素与

其他稳定同位素(如<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N)相比价廉易得, 故最为常用。为满足开展沃拉帕沙生物等效性试验时样品分析检测的需要, 本研究拟合成稳定同位素氘标记的沃拉帕沙, 沃拉帕沙的高分辨质谱显示M+3仍有明显出峰(0.68%), 所以需向沃拉帕沙分子中至少引入4个氘原予以避免原研药M+3质谱峰对氘代化合物主峰的影响。

制备氘代药物分子有下列3种常用的方法:  
①以市售的氘代小分子化合物(如氘代甲醇或氘代乙醇)为氘代源, 通过一步或多步反应制备氘代

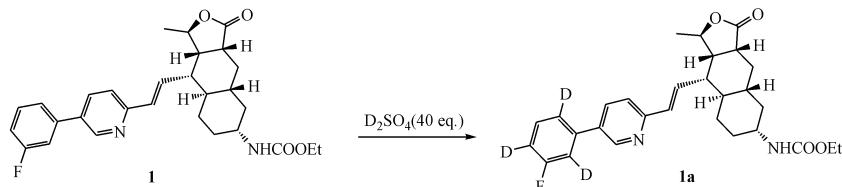
药;②用氘代还原试剂(如  $\text{LiAlD}_4$ ,  $\text{NaBD}_4$ )为氘代源,还原不饱和键来制备氘代药;③在金属或酸碱催化下,用氘代水( $\text{D}_2\text{O}$ )直接与药物分子进行氢(H)-氘(D)交换来制备氘代药(此法最为高效)。当然,不同的药物分子有时需要设计不同的引入氘原子的途径,本文采用了①和③组合的途径来制备所需的氘代沃拉帕沙。

## 1 材 料

### 1.1 试 剂

除特殊注明外,所有反应均在干燥的反应瓶中通氮气搅拌进行。采用硅胶 GF<sub>254</sub> 薄板(青岛海洋化工厂)作薄层色谱分析,柱色谱采用烟台康必诺化学试剂厂生产的硅胶(200~300目)装柱。沃拉帕沙(1)和中间体5[(1*R*,3a*R*,4a*R*,6*R*,8a*R*,9*S*,9a*S*)-9-(二苯基氨基甲酰基)-1-甲基-3-氧代十二氢萘并[2,3-*c*]呋喃-6-基]氨基甲酸对硝基苯酯]由正大天晴药业集团合成研究所提供,其他所有商业化试剂均为市售化学纯或分析纯产品,除特别说明外,未经处理直接使用。氘代硫酸( $\text{D}_2\text{SO}_4$ , D≥99.5%)和氘代乙醇( $\text{C}_2\text{D}_5\text{OD}$ , D≥99.5%)购自Sigma-Aldrich 上海贸易有限公司。

Table 1 Hydrogen-deuterium exchange of vorapaxar under concentrated  $\text{D}_2\text{SO}_4$  conditions



Entry	<i>t/h</i>	<i>T/°C</i>	Isotope abundance of compound 1a/%
1	16	50	[M <sup>a</sup> +3]:100; [M+4]:26.7; [M+2]:17.2; [M+5]:4.9; [M+1]:1.5; [M]:0.39
2	12	80	[M+3]:100; [M+4]:36.8; [M+2]:15.8; [M+5]:5.3; [M+1]:1.1

Reagents and conditions: Compound 1 (0.4 mmol),  $\text{D}_2\text{SO}_4$  (16 mmol); <sup>a</sup>HRMS (*m/z*[M+H]<sup>+</sup>) of compound 1

### 2.2 以沃拉帕沙为起始原料合成[D<sub>5</sub>]沃拉帕沙(4)

以沃拉帕沙(1)为起始原料(路线1),在盐酸和冰醋酸混合体系下高温水解得到化合物2<sup>[4]</sup>,收率为98.7%。化合物2在三乙胺存在下与氯甲酸对硝基苯酯缩合得到化合物3,收率为37.9%,此步反应收率较低,有可能是实验过程中使用的氯甲酸对硝基苯酯变质所致。化合物3在三乙胺下与购买的氘代乙醇([D<sub>6</sub>]CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>OD)进行酯交换反应生成化合物4,收率为82%。高分辨质谱显示氘代化合物4

## 1.2 仪 器

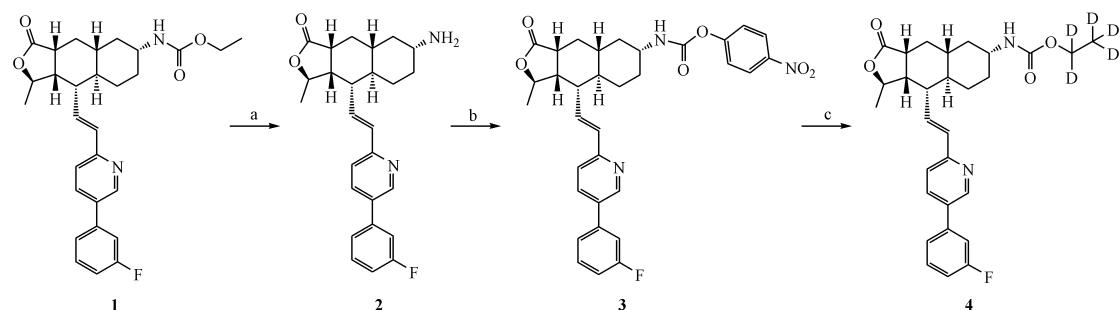
<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 在 Bruker AM-500 型核磁共振仪上测定,以 TMS 为内标。高分辨质谱采用 AB SCIEX Triple TOF 4600 高分辨质谱仪测定。液相色谱质谱联用采用 Agilent-ABI LC/MS 3200Q-Trap 光谱仪测定。熔点采用 BUCHI B-545 熔点仪测定。

## 2 合成路径

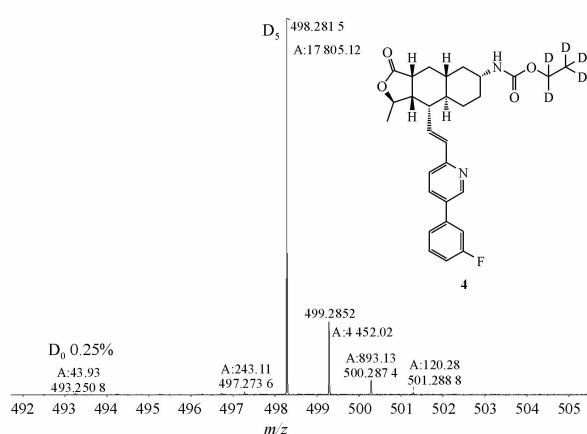
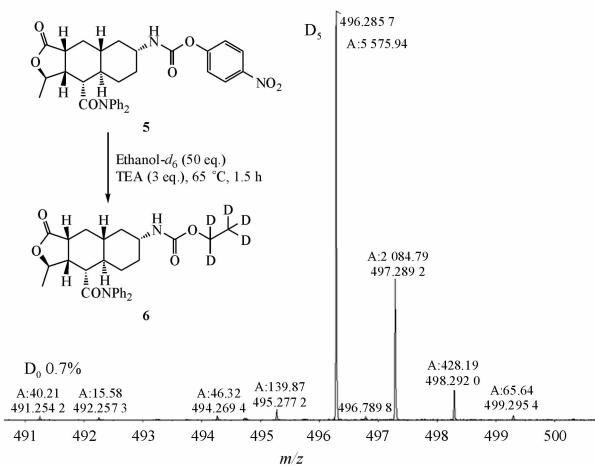
### 2.1 以氘代浓硫酸为氘源,对沃拉帕沙进行直接氢氘交换

如表1所示,沃拉帕沙(1)与  $\text{D}_2\text{SO}_4$  在 50 °C 下,反应 16 h 后,高分辨质谱显示主要以 D<sub>3</sub> 为主,并且存在少量 D<sub>0</sub>。纯化后进行二次氘代,仍是以 D<sub>3</sub> 为主,D<sub>4</sub> 没有增多的趋势。LC-MS 显示没有 D<sub>0</sub> 存在。在该条件下,原料降解不明显。UPLC 纯度在 90% 左右;尝试升高温度至 80 °C, LC-MS 显示仍是以 D<sub>3</sub> 为主,原料降解明显。结合核磁和高分辨质谱,初步判断氢-氘交换主要发生在氟代芳环的邻位和对位。在酸性条件下,吡啶环活性降低,在上述条件下未发现氢-氘交换现象发生。

存在着 0.25% 未标记的沃拉帕沙(图 1)。由于本研究是以未标记的沃拉帕沙为起始原料,所以其原因有可能是原料 3 中存在微量未反应的沃拉帕沙所致。为了排除这个因素,本研究以中间体 5 为原料在三乙胺下与同一批次的氘代乙醇进行酯交换反应合成化合物 6,结果显示仍存在 0.7% 左右的未标记乙醇进行酯交换的副产物(图 2)。所以初步判断,市售的氘代乙醇(如 [D<sub>6</sub>]CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>OD)会含有微量的未标记乙醇(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH),从而导致内标物不合格。

**Scheme 1** Synthetic route of [ $D_5$ ] vorapaxar (**4**)

Reagents and conditions: (a) HCl/AcOH, 118 °C, 6 h; (b) 4-Nitrophenyl chloroformate (1.2 eq.), TEA (2 eq.), DCM, r.t., 30 min; (c) Ethanol- $d_6$  (50 eq.), TEA (3 eq.), 65 °C, 1.5 h

**Figure 1** HRMS ( $m/z$ [M + H]<sup>+</sup>) of compound **4****Figure 2** Synthesis and HRMS ( $m/z$ [M + H]<sup>+</sup>) of compound **6**

### 2.3 以[D<sub>5</sub>]沃拉帕沙为起始原料合成[D<sub>8</sub>]沃拉帕沙(**7**)

为了消除D<sub>0</sub>的存在,以氘代浓硫酸为氘源,再对化合物**4**进行氢-氘交换(路线2)。50 °C条件下,氘代浓硫酸中,反应16 h后,以56.7%的收率得到化合物**7**。高分辨质谱显示化合物**7**主要以D<sub>8</sub>为主,没有未标记的沃拉帕沙存在(图3)。

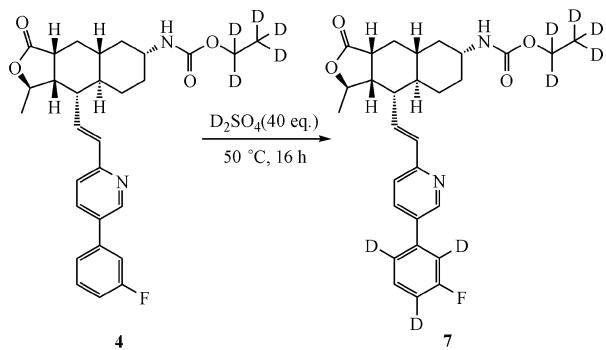
HPLC 纯度为 99.47%, 满足内标化合物的使用需求。结合氢谱和碳谱,初步判断氢-氘交换主要发生在氟代芳环的邻位和对位。

### 3 合成步骤及产物结构表征

#### 3.1 ((1*R*,3*aR*,4*aR*,6*R*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-((*E*)-2-(5-(3-氟[2,4,6-*D*<sub>3</sub>]苯基)吡啶-2-基)乙烯基)-1-甲基-3-氧化十二氢萘并[2,3-*c*]呋喃-6-基)氨基甲酸乙酯(**1a**)

单口瓶中,依次加入沃拉帕沙(**1**,0.2 g,0.406 mmol)和[D<sub>2</sub>]浓硫酸(1.625 g,16.24 mmol),N<sub>2</sub>保护下加热到50 °C反应16 h,反应结束后用碳酸钾溶液调节pH至碱性,然后向其中加入乙酸乙酯(50 mL),萃取分液,水相用乙酸乙酯(50 mL)再次萃取,合并有机相,分别用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯(2:1)为洗脱剂得到白色粉末状固体0.073 g,产率36.3%。mp:124 ~ 125 °C;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.89(1H,s,Ar-H),8.12(1H,d,*J* = 10 Hz,Ar-H),7.55 ~ 7.53(2H,m,Ar-H,NH),7.03(1H,d,*J* = 10 Hz,Ar-H),6.72 ~ 6.67(1H,m,C = CH),6.60(1H,d,*J* = 15 Hz,C = CH),4.87 ~ 4.83(1H,m,CH),3.99 ~ 3.94(2H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3.42(1H,s,CH),2.68 ~ 2.65(1H,m,CH),2.38 ~ 2.31(2H,m,2 × CH),1.80 ~ 1.68(4H,m,2 × CH<sub>2</sub>),1.31(3H,d,*J* = 5 Hz,CH<sub>3</sub>),1.20 ~ 1.18(2H,m,CH<sub>2</sub>,CH),1.16 ~ 1.14(5H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>,CH),1.02 ~ 0.96(1H,m,CH<sub>2</sub>),0.89 ~ 0.83(1H,m,CH<sub>2</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 177.92, 164.13, 162.19, 155.92, 154.46, 147.75, 139.58, 139.51, 138.15, 135.63, 132.91, 131.35, 131.29,

130.38, 121.88, 76.56, 59.77, 49.46, 48.60, 45.04, 41.81, 38.34, 32.90, 31.44, 30.43, 26.81, 22.19, 15.16。HRMS (ESI) Calcd. for  $C_{29}H_{31}D_3FN_2O_4$  ( $[M + H]^+$ )  $m/z$ : 496.269 1, Found: 496.279 4。



Scheme 2 Synthetic route for [ $D_8$ ] vorapaxar (7)

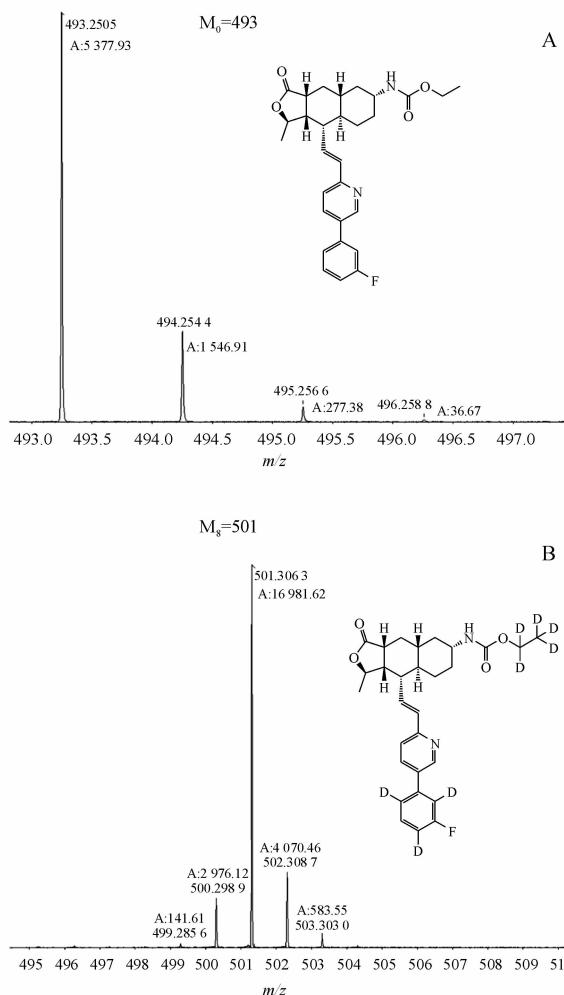


Figure 3 HRMS ( $m/z [M + H]^+$ ) of vorapaxar (A) and [ $D_8$ ] vorapaxar (B)

3.2 ( $(3R,3aS,4S,4aR,7R,8aR,9aR)$ -7-氨基-4-(( $E$ )-2-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙烯基)-3-甲基十二氢萘并[2,3-c]呋喃-1( $3H$ )-酮(2)

150 mL 耐压瓶中,依次加入沃拉帕沙(1,3 g, 6.09 mmol)、盐酸(48.0 g, 40 mL, 1 317 mmol)和冰醋酸(20.98 g, 20 mL, 349 mmol),将混合物加热到118 °C反应6 h。反应结束后,向其中缓慢滴加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 mL)调节pH至碱性,加入二氯甲烷(100 mL)萃取分液(乳化严重),水相用二氯甲烷(60 mL)再次萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩,抽干得到白色粉末状固体2.22 g,产率98.7%。mp: 112 ~ 113 °C; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.69 (1H, s, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J$  = 5 Hz, Ar-H), 7.38 ~ 7.34 (1H, m, Ar-H), 7.29 ~ 7.27 (1H, m, Ar-H), 7.20 ~ 7.18 (2H, m, Ar-H), 7.03 ~ 7.00 (1H, m, Ar-H), 6.55 ~ 6.44 (2H, m, 2 × C = CH), 4.67 (1H, s, CH), 2.66 ~ 2.61 (2H, m, 2 × CH), 2.31 ~ 2.26 (2H, m, 2 × CH), 1.89 ~ 1.86 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.81 ~ 1.79 (3H, m, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.36 (3H, d,  $J$  = 5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.23 ~ 1.16 (1H, m, CH), 1.13 ~ 0.99 (3H, m, CH<sub>2</sub>, CH), 0.88 ~ 0.82 (2H, m, CH<sub>2</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.91, (164.27, 162.31), 154.13, 148.11, (139.87, 139.80), 136.55, 134.89, 133.82, 130.78, (130.72, 130.66), (122.54, 122.52), 121.55, (115.00, 114.83), (113.898, 113.71), 76.82, 50.15, 49.07, 45.49, 43.65, 42.22, 40.94, 38.67, 36.45, 31.82, 30.43, 22.11。MS (ESI):  $m/z$  421.49 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>。

3.3 (( $1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS$ )-9-(( $E$ )-2-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙烯基)-1-甲基-3-氧化十二氢萘并[2,3-c]呋喃-6-基)氨基甲酸对硝基苯酯(3)

三口瓶中加入化合物2(0.5 g, 1.189 mmol),二氯甲烷(17 mL)和三乙胺(0.241 g, 0.331 mL, 2.378 mmol),氮气保护下将混合物降温至0 °C。向其中加入氯甲酸对硝基苯酯(0.288 g, 1.427 mmol),然后升至室温反应30 min。反应结束后,反应液浓缩,硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯(2:1)为洗脱剂得到白色粉末状固体0.314 g,产率37.9%。mp: 145 ~ 146 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.70 (1H, s, Ar-H), 8.16 (2H, d,  $J$  =

5 Hz, Ar-H), 7.76 (1H, d,  $J$  = 5 Hz, Ar-H), 7.39 ~ 7.35 (1H, m, Ar-H), 7.29 (1H, d,  $J$  = 5 Hz, Ar-H), 7.24 ~ 7.19 (4H, m, Ar-H), 7.04 ~ 7.01 (1H, m, Ar-H), 6.57 ~ 6.47 (2H, m,  $2 \times$  C = CH), 5.02 (1H, d,  $J$  = 10 Hz, CH), 4.69 ~ 4.66 (1H, m, NH), 3.56 ~ 3.54 (1H, m, CH), 2.65 ~ 2.64 (1H, m, CH), 2.34 ~ 2.30 (2H, m,  $2 \times$  CH), 2.07 ~ 2.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.92 ~ 1.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.38 (3H, d,  $J$  = 5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.21 ~ 1.09 (4H, m, CH<sub>2</sub>,  $2 \times$  CH), 1.02 ~ 0.89 (2H, m, CH<sub>2</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.72, (164.25, 162.30), 155.89, 153.85, 152.25, 148.07, 144.75, (139.74, 139.68), 135.94, 135.03, 133.99, 130.97, (130.75, 130.69), 125.10, (122.54, 122.51), 121.93, 121.86, (115.07, 114.91), (113.88, 113.71), 76.81, 50.17, 48.85, 45.24, 41.99, 40.71, 39.78, 38.46, 32.89, 31.57, 30.17, 22.11。MS (ESI) :  $m/z$  586.59 [M + H]<sup>+</sup>。

3.4 ((1*R*,3*aR*,4*aR*,6*R*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-((*E*)-2-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)乙烯基)-1-甲基-3-氧代十二氢萘并[2,3-*c*]呋喃-6-基)氨基甲酸[D<sub>5</sub>]乙酯(4)

单口瓶中,依次加入化合物3(0.14 g, 0.239 mmol)和[D<sub>6</sub>]乙醇(0.624 g, 0.7 mL, 11.98 mmol),将其置于60 °C油浴中,然后向其中加入三乙胺(0.073 g, 0.100 mL, 0.717 mmol),混合物在60 °C下搅拌反应1.5 h。反应结束后,反应液浓缩,硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯(1:1)为洗脱剂得到白色粉末状固体0.17 g,产率82%。mp: 125 ~ 126 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.70 (1H, d,  $J$  = 2.5 Hz, Ar-H), 7.75 ~ 7.73 (1H, m, Ar-H), 7.39 ~ 7.34 (1H, m, Ar-H), 7.28 (1H, d,  $J$  = 8 Hz, Ar-H), 7.21 ~ 7.17 (2H, m, Ar-H), 7.04 ~ 7.00 (1H, m, Ar-H), 6.56 ~ 6.51 (1H, m, C = CH), 6.47 (1H, d,  $J$  = 15.5 Hz, C = CH), 4.69 ~ 4.63 (1H, m, CH), 4.46 (1H, br. s, NH), 3.46 (1H, br. s, CH), 2.66 ~ 2.61 (1H, m, CH), 2.33 ~ 2.27 (2H, m,  $2 \times$  CH), 1.99 ~ 1.94 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.89 ~ 1.81 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.36 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.19 ~ 1.18 (2H, m, CH<sub>2</sub>, CH), 1.07 ~ 1.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>, CH), 0.93 ~ 0.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.72, (164.25, 162.29), 155.87,

153.98, 148.11, (139.84, 139.78), 136.15, 134.90, 133.85, 130.88, (130.71, 130.65), (122.53, 122.50), 121.73, (115.00, 114.83), (113.87, 113.69), 76.75, 49.52, 48.94, 45.29, 42.03, 40.78, 40.22, 38.53, 33.23, 31.60, 30.21, 22.10。HRMS (ESI) Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>D<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M + H]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 498.2816, Found: 498.2815。  
3.5 ((1*R*,3*aR*,4*aR*,6*R*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-(二苯基氨基甲酰基)-1-甲基-3-氧代十二氢萘并[2,3-*c*]呋喃-6-基)氨基甲酸[D<sub>5</sub>]乙酯(6)

单口瓶中,依次加入中间体5(0.2 g, 0.343 mmol)和[D<sub>6</sub>]乙醇(0.894 g, 1 mL, 17.15 mmol),将其置于60 °C油浴中,然后向其中加入三乙胺(0.104 g, 0.143 mL, 1.03 mmol),混合物在60 °C下搅拌反应1.5 h。反应结束后,反应液浓缩,硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯(1:1)为洗脱剂得到白色粉末状固体0.11 g,产率60%。mp: 195 ~ 196 °C; HRMS (ESI) Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>D<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ([M + H]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 496.2860, Found: 498.2857。  
3.6 ((1*R*,3*aR*,4*aR*,6*R*,8*aR*,9*S*,9*aS*)-9-((*E*)-2-(5-(3-氟[2,4,6-D<sub>3</sub>]苯基)吡啶-2-基)乙烯基)-1-甲基-3-氧代十二氢萘并[2,3-*c*]呋喃-6-基)氨基甲酸[D<sub>5</sub>]乙酯(7)

单口瓶中,依次加入化合物4(0.3 g, 0.603 mmol)和[D<sub>2</sub>]浓硫酸(2.413 g, 24.11 mmol),N<sub>2</sub>保护下加热到50 °C反应16 h。反应结束后用碳酸钾溶液调节pH至碱性,然后向其中加入乙酸乙酯(50 mL),萃取分液,水相用乙酸乙酯(50 mL)再次萃取,合并有机相,分别用水(50 mL)和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯(2:1)为洗脱剂得到白色粉末状固体0.172 g,产率56.7%。mp: 126 ~ 127 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.79 (1H, d,  $J$  = 2 Hz, Ar-H), 7.84 ~ 7.82 (1H, m, Ar-H), 7.45 (1H, d,  $J$  = 5.5 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J$  = 8 Hz, Ar-H), 6.61 ~ 6.54 (2H, m,  $2 \times$  C = CH), 4.75 ~ 4.73 (1H, m, CH), 4.50 (1H, br. s, NH), 3.52 (1H, br. s, CH), 2.72 ~ 2.70 (1H, m, CH), 2.41 ~ 2.37 (2H, m,  $2 \times$  CH), 2.08 ~ 2.03 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.98 ~ 1.96 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.94 ~ 1.90 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.45 (3H, d,  $J$  = 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.29 ~ 1.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>, CH), 1.16 ~ 1.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>,

$\text{CH}$ , 0.99~0.94(2H, m,  $\text{CH}_2$ )。 $^{13}\text{C}$  NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.73, (164.21, 162.25), 155.88, 153.99, 148.12, (139.68, 139.61), 136.16, 134.90, 133.80, 130.89, (130.50, 130.43), 121.75, 76.76, 49.51, 48.94, 45.30, 42.04, 40.78, 40.22, 38.53, 33.24, 31.60, 30.21, 22.10。HRMS(ESI) Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{D}_8\text{FN}_2\text{O}_4$  ([M + H]<sup>+</sup>)  $m/z$ : 501.3005, Found: 501.3063[M + H]<sup>+</sup>。

#### 4 小结

本研究以未标记的沃拉帕沙为起始原料及氘代乙醇和氘代浓硫酸为氘源, 经过水解、缩合、酯交换和氢氘交换4步反应高效地合成以D<sub>8</sub>为主的氘代沃拉帕沙。所有中间体和终产物均经过核磁和高分辨质谱确证, 所制备氘代化合物[D<sub>8</sub>]沃拉帕沙满足内标化合物的使用要求。值得注意的是市售的氘代乙醇(如[D<sub>6</sub>]CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>OD)会含有微量的

未标记乙醇, 从而导致内标物不合格或给制备带来麻烦。

#### 参考文献

- [1] Chackalamannil S, Wang Y, Greenlee WJ, et al. Discovery of a novel, orally active himbacine-based thrombin receptor antagonist (SCH 530348) with potent antiplatelet activity [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(11):3061–3064.
- [2] Xia XM. The first protease-activated receptor antagonist Zontivity (vorapaxar) approved by FDA[美国FDA批准首种蛋白酶活化受体1拮抗剂新药Zontivity(vorapaxar)] [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm*(广东药学院学报), 2014, **30**(3):362–362.
- [3] Sambu N, Curzen N. Monitoring the effectiveness of antiplatelet therapy: opportunities and limitations[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2011, **72**(4):683.
- [4] Penner NA, Voronin KN. Active metabolite of a thrombin receptor antagonist: WO, 2010141525 A1[P]. 2010-12-09.

#### · 征订启事 ·

#### 欢迎订阅 2018 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊, 主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉, 目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录, 被国内权威数据库:中国科学引文核心数据库(CSCD核心)、《中文核心期刊要目总览》(2014年版)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊, 屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010年连续3次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国科学技术信息研究所最新发布的《2017年版中国科技期刊引证报告(核心版)》,《中国药科大学学报》2016年度核心被引半衰期为9.1,在47种药学核心期刊中排名第一。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定 价:40元/期,全年240元

地 址:南京市童家巷24号

邮政编码:210009

电 话:025-83271566

传 真:025-83271279

E-mail:xuebao@cpu.edu.cn

http://www.zgykdxxb.cn