

# 马来酸阿伐曲泊帕的合成工艺研究

张强<sup>1,2</sup>, 汤君<sup>2</sup>, 王绍杰<sup>1\*</sup>

(1. 沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 合肥医工医药股份有限公司, 安徽 合肥 230601)

**摘要:**目的 优化马来酸阿伐曲泊帕的合成工艺。方法 以 4-(4-氯噻吩-2-基)-2-噻唑胺(10)为起始原料, 经溴代后与 1-环己基哌嗪(11)发生取代反应得到 2-氨基-4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)噻唑(5), 5 与 5,6-二氯烟酸(2)经酰胺化反应得到 5,6-二氯-N-[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]烟酰胺(12), 12 与 4-哌啶甲酸乙酯(3)经取代反应得到 1-[3-氯-5-[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酰基]吡啶-2-基]哌啶-4-羧酸乙酯(6), 6 经水解反应得到阿伐曲泊帕(7), 7 与马来酸成盐得到马来酸阿伐曲泊帕(1)。结果 目标化合物的结构经 HR-ESI-MS、<sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 谱确证, 总收率为 56.6% (以化合物 10 计), 纯度为 99.817% (HPLC)。结论 优化后的合成工艺反应条件温和, 操作简便, 生产成本较低, 适合工业化生产。

**关键词:**马来酸阿伐曲泊帕; 合成; 工艺优化

中图分类号: R914 文献标志码: A

马来酸阿伐曲泊帕 (avatrombopag maleate, 1) 是一种口服促血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA), 可刺激骨髓祖细胞中巨核细胞的增殖和分化, 进而提升血小板的生成量<sup>[1]</sup>。该药由美国 Dova 制药子公司 AkaRx 公司研发, 于 2018 年 5 月 21 日在美国获批上市, 用于治疗择期行诊断性操作或手术的慢性肝病相关血小板减少症的成年患者<sup>[2]</sup>。2020 年 4 月 14 日, 该药在我国获批上市, 是国内首款针对慢性肝病相关血小板减少症的治疗药物, 其商品名为苏可欣 (Doptelet)。

## 1 合成路线

目前国内外对马来酸阿伐曲泊帕的合成工艺报道较少, 文献报道的合成路线主要有以下三条。

路线一(图 1)<sup>[3]</sup>: 以 5,6-二氯烟酸(2)和 4-哌啶甲酸乙酯(3)为起始原料, 经取代反应得到 5-氯-6-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-3-羧酸(4), 4 与 2-氨基-4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)噻唑(5)在三氯氧磷作用下经酰胺化反应得到 1-[3-氯-5-[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酰基]吡啶-2-基]哌啶-4-羧酸乙酯(6), 6 经水解反应得到阿伐曲泊帕(7)。该路线中, 化合物 2 和 3 以 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 为溶剂, 于回流条件下进行取代反应, 高温易生成双取代杂质, 从而影响产品质量和收率。本文作者对该路线进行重现, 所得总收率仅 31.7%, 收率偏低, 因此该路线不适用于工业化生产。

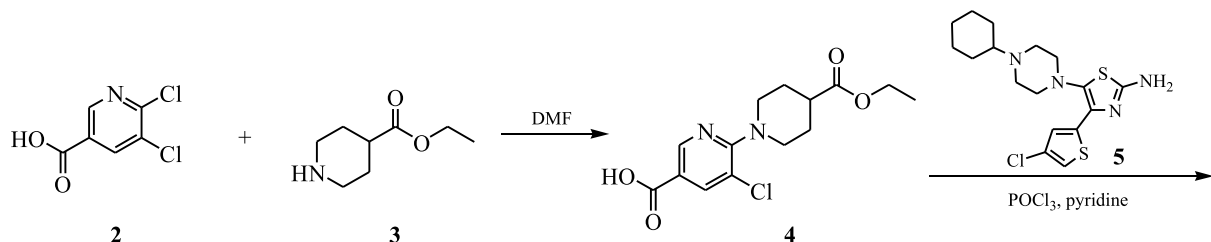
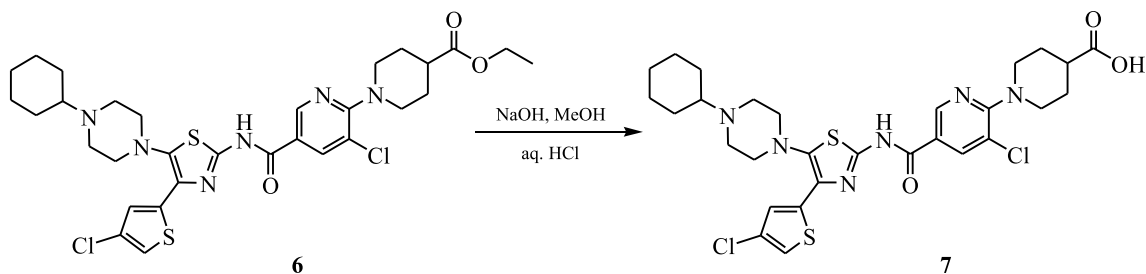


Figure 1 The first synthetic route of avatrombopag

收稿日期: 2024-09-20

作者简介: 张强 (1985-), 男 (汉族), 安徽泗县人, 中级工程师, 主要从事药品研发生产工作, E-mail: zhangqiang@ahipi.com; \* 通信作者: 王绍杰 (1968-), 男 (汉族), 辽宁大连人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事新药设计与研究开发工作, Tel: (024)23986421, E-mail: wangshaojie@syphu.edu.cn.



Continued Figure 1

路线二(图2)<sup>[4-5]</sup>:以6-氨基-5-氯-3-吡啶甲酸(8)和化合物5为起始原料,在苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)和1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)作用下,经酰胺化反应得到*N*-[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]-6-氨基-5-氯-3-吡啶甲酰胺(9),9与4-溴-2-(2-溴乙基)丁酸在十

二烷基硫酸钠(SDS)和碳酸氢钠作用下,经环合反应得到化合物7。

该路线合成化合物9时,需在60~70℃条件下反应24h,收率为76.3%,存在反应时间长、收率偏低的问题;此外,化合物8和4-溴-2-(2-溴乙基)丁酸均不易购得、价格昂贵,因此该路线同样不适用于工业化生产。

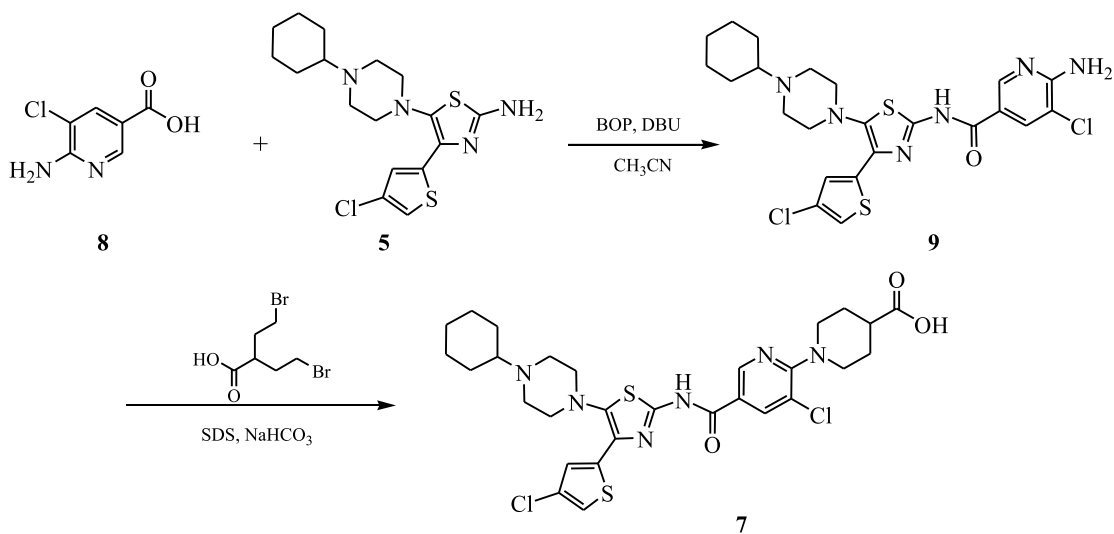


Figure 2 The second synthetic route of avatrombopag

路线三为原研专利路线(图3)<sup>[6-7]</sup>:以4-(4-氯噻吩-2-基)-2-噻唑胺(10)为起始原料,与*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)发生溴代后与1-环己基哌嗪(11)经取代反应得到化合物5,5与2在三氯氧磷作用下,经酰胺化反应得到5,6-二氯-*N*-[4-(4-氯噻吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]烟酰胺(12),12与3经取代反应得到化合物6,6经水解反应得到化合物7,7与马来酸成盐得到目标化合物马来酸阿伐曲泊帕(1),总收率为24.0%<sup>[8]</sup>(以化合物10计)。该路线中需使用柱色谱进行分离纯化,操作复杂,副产物较多,收率偏低,但该合成工艺仍有较大的改进空间。

本文作者在路线三的基础上,结合文献

[9-10]对该路线做了进一步工艺优化。

合成化合物5时,原工艺先以NBS对化合物10进行溴代反应,所得溴代产物再与化合物11在三乙胺的作用下,于70℃反应3d才能完成取代反应。为优化反应效率,本研究采用DBU替代三乙胺,取代反应在55℃条件下仅需1h即可完成,反应时间显著缩短。反应结束后,经后处理得到的产品为棕褐色固体,纯度为93.896%(HPLC)。为改善产品性状和纯度,本文作者尝试采用乙腈和乙酸乙酯对粗品进行纯化,但产品性状未发生明显改观,纯度分别为97.681%和98.203%;当采用二氯甲烷纯化时,所得产品性状为浅黄色固体,纯度为99.857%,纯化效果显著。

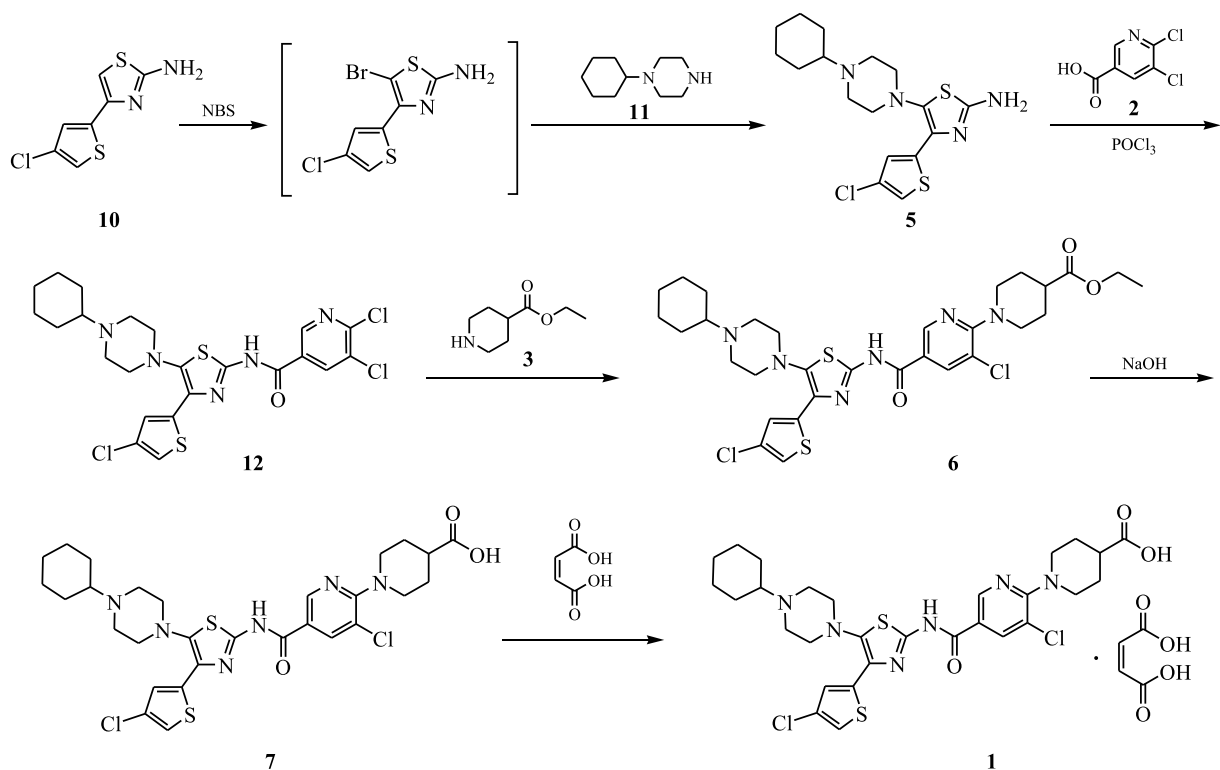


Figure 3 The third synthetic route of avatrombopag maleate

合成化合物 **12** 时,原工艺以 30 倍体积的吡啶作为反应试剂,吡啶刺激性较强,易造成环境污染。此外,三氯氧磷需在  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下滴加,对生产设备要求严苛。为优化该合成工艺,本研究尝试以三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺和 DBU 替代吡啶,结果显示化合物 **5** 均反应不完全。最终采用四氢呋喃作为溶剂,可将吡啶用量降至 2 倍体积,实现吡啶用量的显著缩减,且三氯氧磷的滴加温度可提高至  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

合成化合物 **6** 时,原工艺中化合物 **3** 与 **12** 的物质的量比为 10:1。为改进工艺,本研究对碳酸钾、三乙胺、DBU 以及吡啶等缚酸剂进行考察,结果显示化合物 **12** 均未反应完全。鉴于此,优化二者的物质的量比,当比例为 2.5:1 时,收率为 85.9%,纯度为 95.805%;比例为 3:1 时,收率为 88.8%,纯度为 96.574%。综合考虑,最终确定化合物 **3** 与 **12** 最佳物质的量比为 3:1。因后续步骤对化合物 **6** 中杂质的去除能力有限,经工艺优化,采用 DMF 进行重结晶后,产品纯度可达 99.756%,能够满足后续工艺要求。

合成目标化合物 **1** 时,原工艺将阿伐曲泊帕、二甲亚砜(DMSO)、丙酮、马来酸与水混合,于  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  搅拌反应。本文作者重现该工艺时发现,阿

伐曲泊帕在该溶剂体系中溶解性较差,即使升高反应温度、延长反应时间,仍无法实现完全溶解,这可能导致成盐反应不完全。为优化成盐效果,本研究以 DMSO 为溶剂,采用阿伐曲泊帕和马来酸分批加料的方式,既能确保成盐完全,又可有效降低一次性加料引发的料液粘稠问题;同时适当增加 DMSO、丙酮和水的用量,优化后的工艺更有利于放大生产。

采用改进后的工艺合成马来酸阿伐曲泊帕,所得产品纯度为 99.817%,最大单杂含量为 0.059%,总收率为 56.6% (以化合物 **10** 计),较路线三提升 32.6%。该工艺反应条件温和,操作简便,且降低了生产成本,适用于工业化生产。

## 2 合成实验

质谱采用 LTQ - Orbitrap XL 液相色谱 - 高分辨质谱联用仪(美国 Thermo 公司)和岛津 LC - MS - 2020 液质联用仪(日本岛津公司)测定;核磁共振谱采用布鲁克 Avance III 400 MHz 超导傅里叶数字化核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司)测定;纯度采用 Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)测定。实验所用试剂均为市售分析纯或化学纯。

## 2.1 2-氨基-4-(4-氯嘧吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)噻唑(5)的合成

向10 L反应釜中加入0.485 kg(2.238 mol) 4-(4-氯嘧吩-2-基)-2-噻唑胺(10)和1.9 L DMF, 氮气保护下降温至0~5℃, 滴加2.9 L含有0.406 kg(2.283 mol) NBS的DMF溶液, 滴毕, 0~5℃反应1 h。反应结束, 向反应液中加入0.414 kg(2.462 mol) 1-环己基哌嗪(11), 控温0~5℃滴加0.409 kg(2.686 mol) DBU, 滴毕, 升温至(55±5)℃反应1 h。反应结束, 将反应液降温至(15±5)℃, 向内滴加24.2 L温度为(5±5)℃的水, 滴毕, (5±5)℃搅拌0.5 h, 过滤, 滤饼用2.4 L水洗涤, 将滤饼转移至10 L反应釜中, 加入5.8 L二氯甲烷, 升温至35~40℃搅拌洗涤1 h, 再降温至(5±5)℃析晶1 h, 过滤, 滤饼用1.0 L二氯甲烷洗涤, 干燥, 得到浅黄色固体(5)0.690 kg, 收率为80.5%。纯度为99.857% [HPLC面积归一化法; 色谱柱 Agilent Zorbax Bonus-RP(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A 为水-三氟乙酸(体积比1 000:1), 流动相 B 为乙腈-三氟乙酸(体积比1 000:1), 流动相 C 为甲醇-三氟乙酸(体积比1 000:1), 梯度洗脱(0~10 min: A 85%→62%; 10~15 min: A 62%→54%; 15~38 min: A 54%; 38~70 min: A 54%→30%; 70~75 min: A 30%→5%; 75~80 min: A 5%; 80~81 min: A 5%→85%; 81~90 min: A 85%; C 5%保持不变); 柱温15℃; 检测波长254 nm; 流速1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量10 μL]。HR-ESI-MS  $m/z$ : 383.1121 [M+H]<sup>+</sup>(实测值), 383.1053 [M+H]<sup>+</sup>(理论值)。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.39(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.32(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 2.73~2.65(m, 8H), 2.26(s, 1H), 1.78~1.73(m, 4H), 1.57(d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.22~1.18(m, 4H), 1.12~1.06(m, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 163.4, 138.7, 136.8, 134.5, 123.7, 120.0, 63.1, 55.6, 49.1, 28.9, 26.4, 25.7。

## 2.2 5,6-二氯-N-[4-(4-氯嘧吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]烟酰胺(12)的合成

向30 L反应釜中加入0.630 kg(1.645 mol) 化合物5、12.6 L 四氢呋喃、0.332 kg(1.272 mol) 5,6-二氯烟酸(2)和1.240 kg(15.676 mol) 吡啶, 氮气保护下降温至(0±5)℃, 滴加0.504 kg(3.290 mol) 三氯氧磷, 滴毕, 升温至(35±5)℃

反应1 h。反应结束, 将反应液降温至(25±5)℃, 向内滴加11.0 L水, 滴毕, 滴加1.2 L 质量分数为20%的氢氧化钠水溶液调节pH值至7.0~8.0, (25±5)℃搅拌析晶1 h, 过滤, 滤饼用1.3 L水洗涤, 干燥, 得到白色固体(12)0.908 kg, 收率为99.1%。纯度为99.534% (HPLC面积归一化法; 色谱条件同上)。HR-ESI-MS  $m/z$ : 556.0552 [M+H]<sup>+</sup>(实测值), 556.0488 [M+H]<sup>+</sup>(理论值)。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>COOH) δ: 15.51(s, 1H), 9.03(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.75(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.31(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.66(d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.43~3.38(m, 4H), 3.28~3.21(m, 2H), 2.65(t, *J*=2.0 Hz, 1H), 2.21(d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.95(d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.73(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.55~1.34(m, 4H), 1.26~1.20(m, 1H)。<sup>13</sup>C-NMR(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>COOH) δ: 161.8, 152.6, 151.6, 147.6, 139.2, 138.6, 137.2, 134.4, 129.8, 128.3, 124.8, 124.7, 120.1, 65.2, 51.2, 48.6, 26.7, 24.5, 24.4。

## 2.3 1-{3-氯-5-[4-(4-氯嘧吩-2-基)-5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1,3-噻唑-2-基]氨基甲酰基}吡啶-2-基}哌啶-4-羧酸乙酯(6)的合成

向30 L反应釜中加入0.895 kg(1.607 mol) 化合物12、8.9 L 四氢呋喃和0.758 kg(4.822 mol) 4-哌啶甲酸乙酯(3), 氮气保护下降温至(55±5)℃反应5 h。反应结束, 将反应液降温至(20±5)℃, 向内滴加13.4 L水, 滴毕, 降温至10~20℃析晶1 h, 过滤, 滤饼用1.8 L水洗涤, 将滤饼加入30 L反应釜中, 加入21.8 L DMF, 升温至(80±5)℃溶清, 再降温至10~20℃析晶1 h, 过滤, 滤饼用1.8 L DMF洗涤, 干燥, 得到白色固体(6)0.960 kg, 收率为88.8%。纯度为99.756% (HPLC面积归一化法; 色谱条件同上)。HR-ESI-MS  $m/z$ : 677.1893 [M+H]<sup>+</sup>(实测值), 677.1824 [M+H]<sup>+</sup>(理论值)。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>COOH) δ: 8.89(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.45(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.54(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.44(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.12(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.04(d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.66(d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.42~3.33(m, 5H), 3.21~3.14(m, 2H), 3.09~3.03(m, 2H), 2.65~2.58(m, 2H), 2.19(d, *J*=10.4 Hz, 2H), 2.01~1.90(m, 4H), 1.82~1.68(m, 3H), 1.52~1.31(m,

4H), 1.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ )  $\delta$ : 174.3, 162.8, 162.7, 159.6, 152.9, 146.7, 139.3, 139.0, 137.6, 134.1, 124.6, 121.0, 120.5, 119.5, 64.9, 60.1, 51.4, 48.7, 48.0, 40.5, 28.0, 26.9, 24.8, 24.7, 13.9。

## 2.4 阿伐曲泊帕(7)的合成

向50 L反应釜中加入0.950 kg(1.402 mol)化合物6和14.3 L无水乙醇,控温20~30℃滴加3.9 L含有0.154 kg(3.855 mol)氢氧化钠的水溶液,滴毕,氮气保护下升温至(45±5)℃反应1 h。反应结束,将反应液降温至10~20℃,向内滴加19.0 L含有0.305 kg(2.628 mol)马来酸的水溶液,滴毕,控温10~20℃搅拌2 h,过滤,滤饼用1.9 L无水乙醇洗涤,干燥,得到白色固体(7)0.816 kg,收率为89.6%。纯度为99.756%(HPLC面积归一化法;色谱条件同上)。HR-ESI-MS  $m/z$ :649.1519[M+H]<sup>+</sup>(实测值),649.1511[M+H]<sup>+</sup>(理论值)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :8.82(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.37(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.45(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.42(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.99(d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 3.11~3.04(m, 2H), 2.91~2.89(m, 4H), 2.72~2.71(m, 4H), 2.57~2.52(m, 1H), 2.30(s, 1H), 1.98~1.94(m, 2H), 1.82~1.68(m, 6H), 1.59(d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 1.29~1.19(m, 4H), 1.16~1.07(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :176.0, 163.1, 159.6, 152.8, 147.0, 142.4, 139.0, 138.3, 136.5, 132.9, 124.1, 121.7, 120.4, 119.3, 63.1, 55.2, 49.1, 48.2, 40.6, 29.1, 28.4, 26.4, 25.7。

## 2.5 马来酸阿伐曲泊帕(1)的合成

向30 L反应釜中加入8.0 L DMSO,分三次加入0.267 kg(0.410 mol)化合物7和0.050 kg(0.431 mol)马来酸,每次投料量相同,加毕,升温至(60±5)℃反应3 h。反应结束,控温(60±5)℃,向反应液中滴加8.0 L丙酮,滴毕,控温(60±5)℃滴加8.8 L水,滴毕,降温至10~20℃析晶1 h,过滤,滤饼依次用1.6 L丙酮、4.0 L水和1.6 L丙酮洗涤,干燥,得到白色固体(1)0.847 kg,收率为89.8%。纯度为99.817%(HPLC面积归一化法;色谱条件同上)。HR-ESI-MS  $m/z$ :649.1518[M+H]<sup>+</sup>(实测值),649.1511[M+H]<sup>+</sup>(理论值)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DM-

SO- $d_6$ ) $\delta$ :12.66(s, 1H), 8.83(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.40(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.56(d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.49(d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.07(s, 2H), 3.98(d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 3.43(s, 4H), 3.19(s, 5H), 3.03(t,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 2.57~2.53(m, 1H), 2.11(d,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 1.97~1.85(m, 4H), 1.79~1.63(m, 3H), 1.45~1.25(m, 4H), 1.19~1.13(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :176.2, 167.7, 163.0, 159.7, 152.9, 147.0, 139.8, 139.0, 137.8, 136.0, 133.8, 124.5, 124.4, 121.1(2C), 119.3, 64.6, 51.9, 48.9, 48.2, 40.5, 28.3, 27.2, 25.2, 25.0。

## 3 结果和讨论

本研究对马来酸阿伐曲泊帕的合成工艺进行优化,以4-(4-氯噻吩-2-基)-2-噻唑胺(10)为起始原料,经溴代后与1-环己基哌嗪(11)发生取代反应得到化合物5,5与5,6-二氯烟酸(2)在三氯氧磷作用下经酰胺化反应得到化合物12,12与4-哌啶甲酸乙酯(3)经取代反应得到化合物6,6经酯基水解得到阿伐曲泊帕(7),7与马来酸成盐制得目标化合物马来酸阿伐曲泊帕(1),总收率为56.6%(以化合物10计),纯度为99.817%。在优化后的合成路线中:合成化合物5时,将三乙胺更换为DBU后,反应时间大大缩短,粗品采用二氯甲烷洗涤纯化,纯度由93.896%提高至99.857%;合成化合物12时,降低了吡啶用量,减少了环境污染,同时将反应温度由-25℃提高至0℃,降低了能耗;合成化合物6时,减少了化合物3的投料量,降低了生产成本,粗品经DMF重结晶,纯度得到明显提升;合成目标化合物1时,采用分批加入阿伐曲泊帕和马来酸的方式,降低了料液粘稠度,更有利于放大生产。综上,改进后的工艺操作简便,反应条件温和,无需使用柱色谱纯化,有利于马来酸阿伐曲泊帕的工业化生产。

## 参考文献:

- [1] LOZANO M L. Avatrombopag for the management of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2021, 113(2): 136-140.
- [2] CHEN C, ZHANG Q K, XU Q. A novel thrombopoietin receptor agonist: avatrombopag[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2020, 39(11): 652-656.

- [ 3 ] MIAO D Z, HU Q W, CONG C, et al. Preparation method of platelet increasing agent avatrombopag; CN, 107383000A [ P ]. 2017 - 11 - 24.
- [ 4 ] XU X N. Preparation method of avatrombopag; CN, 111732582A [ P ]. 2020 - 10 - 02.
- [ 5 ] WAN J, WANG Y Q, CHENG M S, et al. Synthetic route of avatrombopag [ J ]. Chin J Med Chem ( 中国药物化学杂志 ), 2021, 31 ( 11 ): 940 - 942.
- [ 6 ] SUGASAWA K, WATANUKI S, KOGA Y, et al. 2-Acylaminothiazole derivatives or salts; CN, 1639157A [ P ]. 2005 - 07 - 13.
- [ 7 ] WANG J J, ZHOU Z R, LI X B, et al. Preparation of 2-acylaminothiazole compound; CN, 114957236A [ P ]. 2022 - 08 - 30.
- [ 8 ] FLICK A C, LEVERETT C A, DING H X, et al. Synthetic approaches to the new drugs approved during 2018 [ J ]. J Med Chem, 2020, 63 ( 19 ): 10652 - 10704.
- [ 9 ] WANG X M, MA Q L, GENG P Q, et al. Preparation method of avatrombopag; CN, 116813609 [ P ]. 2023 - 09 - 29.
- [ 10 ] GONG Z, YI T, SHANG S J, et al. Synthesis of avatrombopag [ J ]. J Wuhan Inst Technol ( 武汉工程大学学报 ), 2023, 45 ( 2 ): 162 - 168.

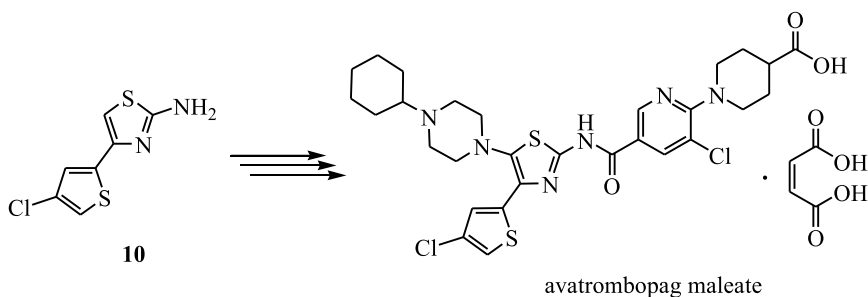
## Study on synthetic process of avatrombopag maleate

ZHANG Qiang<sup>1,2</sup>, TANG Jun<sup>2</sup>, WANG Shaojie<sup>1\*</sup>

( 1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Ltd., Hefei 230601, China )

**Abstract:** The synthetic process of avatrombopag maleate was improved. 4-(4-Chlorothiophen-2-yl)thiazol-2-amine (**10**) was used as the starting material, which underwent bromination, *N*-alkylation, condensation, another *N*-alkylation, hydrolysis and salt formation to give avatrombopag maleate, with a purity of 99.817% (HPLC) and an overall yield of 56.6% (based on compound **10**). The structure of the target compound was confirmed by HR-ESI-MS, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR. The improved synthetic process has the advantages of simpler operation, milder reaction conditions and lower technology costs, which is more suitable for industrial production.



**Key words:** avatrombopag maleate; synthesis; process optimization