

文章编号:1674-2869(2012)1-0014-05

雷贝拉唑合成研究进展

肖艳华,冯睿杰

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室,
湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘要:介绍了第二代质子泵抑制剂雷贝拉唑合成的关键中间体2-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基硫}-1H-苯并咪唑,按照化学结构的特点,通过先4-位氯代法、先2-位硫醚化法、先2-位酰化法3种合成路线,以及将其氧化成亚砷的不同氧化方法.对这些方法的收率、副产物等方面的优劣进行了比较,并对一条更为简洁的、绿色的合成路线提出了展望.

关键词:雷贝拉唑钠;合成;工艺改进

中图分类号:R975+.2

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2012.1.004

0 引言

据统计全球消化系统的发病率占人类发病率的10%~12%;我国城镇消化系统疾病的发病率达11.43%,其中胃酸分泌过多是消化系统疾病的重要原因.胃酸分泌是受神经和激素的影响下的复杂现象,质子泵(H^+ 和 K^+ -ATP酶)对壁细胞的刺激是胃酸分泌的最后一步,并且能在人体内产生唯一超过1:100万.足够陡峭的质子梯度,针对阻止这种酶的药物-质子泵抑制剂(PPIs)已经引导着一类新药的发展.从化学结构上来讲,所有PPI都是由一个苯并咪唑环和一个吡啶环组成,区别在于特定的环外取代(图1).

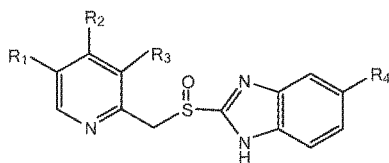


图1 四种质子泵抑制剂的结构

Fig. 1 Structure of four kinds of proton pump inhibitors

注:

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
奥美拉唑	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
泮托拉唑	H	OCH ₃	OCH ₃	OCHF ₃
兰索拉唑	H	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	H
雷贝拉唑	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H

雷贝拉唑是第二代PPI,是日本卫材公司

1998年12月上市的药物,可以同附着在壁细胞管腔的 H^+ , K^+ -ATP酶的外表面相互作用,导致二硫键与一个或多个关键半胱氨酸结合,形成与氢离子转运密切相关的物质,与其他PPI相比效果更快速^[1].来自NICE(The National Institute for Clinical Excellence)的评估表明:雷贝拉唑具有比其它PPIs更快速的抑制胃酸效果,由于酸抑制作用更快速起效与症状迅速缓解有关,所以雷贝拉唑更合适按需治疗^[2-3].

雷贝拉唑有多条合成路线,主要集中在其关键中间体2-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基硫}-1H-苯并咪唑2的合成,以及将其氧化成亚砷的不同氧化剂的研究上.本研究系统介绍从2000年来,雷贝拉唑合成路线及其氧化剂的选择,并对其合成路线和氧化剂的选择作了分析和评价,以利于新的合成路线的设计与实施.

雷贝拉唑的合成根据其结构的特征,主要可分为苯并咪唑3和取代吡啶4两部分的合成,最后亚磺酰基化合物1由硫醚2-[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基硫}-1H-苯并咪唑(2)氧化而成(如图2).

1 中间体2的合成方法

1.1 以2,3-二甲基-4-硝基吡啶氮氧化物(5)为原料的先4-位氯代法合成

以5为原料开始,通过氯代生成2,3-二甲基

收稿日期:2011-10-16

作者简介:肖艳华(1971-),女,湖北武汉人,副教授,博士.研究方向:药物合成、天然药物提取分离和活性研究以及精细化学品研发.

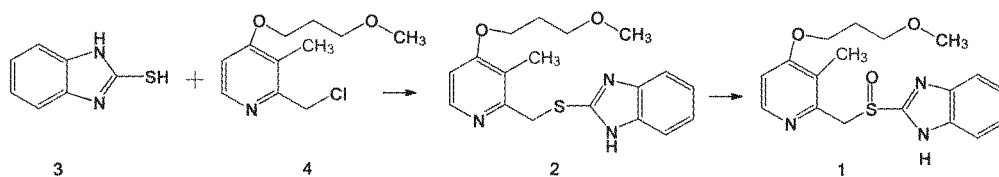


图2 雷贝拉唑的合成

Fig.2 Synthesis of Rabeprazole

-4-氯吡啶氮氧化物(6),这一步可以用的氯代试剂很多如:无水氯化氢气体、乙酰氯.但是这两种试剂对设备和环境腐蚀性比较大,而且气味也比重. Thomas Zich 等在乙腈溶液中,以盐酸和氯化钠为试剂,经三氯甲烷萃取并用丙酮重结晶后,得到淡黄色产6,收率69%^[4].此过程使用的都是常规试剂,反应条件温和,并且分离后纯度可达到99%以上.2,3-二甲基-4-(3-甲氧基丙基)吡啶氮氧化物(7)可由6制备,也可由5直接制备,但是以6为起始原料的产率是明显高于5.其原因是6先通过加成-消去形成迈森海默络合物,再消去氯离子,得到7,这一步反应产率较高,副产物也较少.有文献报道:加入了相转移催化剂三丁基苄基铵可以提高反应转化率^[5],但是笔者在反应中发现其催化效果不明显,而且催化剂不容易除去.7与乙酸酐发生酰化反应生成3-甲基-2-乙酰基氧甲基-4-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(8),收率约为67%.8在NaOH溶液中水解生成3-甲基-2-羟甲基-4-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(9),收率98%.9被氯代生成4的反应中,由于氯化亚砷选择性好,产率高,而且副产物硫化物,易于处理,故以氯化亚砷作为氯代试剂较为普遍.最后4与3缩合生成中间体2^[6-8](如图3).

1.2 以6为原料的先2-位硫醚化法合成

Stanislav Rádl 等选用另外一条合成2路线,但是生成2的氮氧化物必须还原2成才能进行下一步酰化^[9].此路线的基本思路是由原料6开始,首先乙酰化合成乙酰基氧甲基衍生物,再经过水解、氯代生成3-甲基-2-氯甲基-4-氯吡啶(12).将12溶于二氯甲烷中,先用碳酸氢钠饱和溶液洗,再水洗后加入mCPBA将12氧化成其氮氧化物衍生物3-甲基-2-氧甲基-4-氯吡啶氮氧化物(13)^[9].再加入2-巯基苯并咪唑3,进行醚化,生成产物2-[(3-甲基-4-氯吡啶-2-基)甲基硫]-1H-苯并咪唑(14)的氮氧化物.再经过烷氧基化和还原反应生成产物2.

该路线经过7步反应得到,方应步骤较长,生

成2的氮氧化物如果要烷氧基化去掉氯原子就必须先生成氮氧化物,增加 γ 位的亲和取代能力,否则反应会非常迟缓.

在2的还原过程中有许多方法都可以从2氮氧化物中除去氧,如碘化钐、氯化铬、氧化亚锡与低价的钛、甲酸铵与钼都可以在室温下充当催化氢化的催化剂.最常使用的方法是氧转移到三价磷上或二价硫上^[10-11](如图4).

1.3 以6为原料的先2-位酰化法合成

以二氯甲烷为溶剂,6也可以与甲磺酸酐或者4-甲苯磺酸酐生成相应的酸酐衍生物,并再在三乙胺的作用下同2-巯基苯并咪唑生成14.这个反应机理同6的乙酰化是相似的,都是通过重排反应将吡啶氮氧化物的2位甲基转化成酯类衍生物.虽然其对应的磺酸酐衍生物的晶体盐可以从反应液中过滤出来,但是其易分解,难以纯化.而在没有纯化的条件下生成14的产率是比较高的,经过减压蒸馏,水洗,乙醇重结晶后,产率69%^[9].生成的14通过氧化转化成氮氧化物衍生物后,经过烷氧基化,还原生成目标产物2.

由6也可以直接生成2-氯甲基-4-氯-3-甲基吡啶12再硫醚化^[12-13],Mary Lynne Ash 等报道在磷酸酐和三乙胺作用下,直接以6生成了2-氯甲基-4-氯-3-甲基吡啶12,收率中等.若从5直接合成12则收率较低^[14](如图5).

2 以2为原料氧化生成亚砷1的合成路线

在硫醚氧化反应中,可以使用很多氧化试剂,像间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)、次氯酸钠、过氧化氢、过氧基羟基异丙苯(CHP)和五氧化二钒等均有报道.然而不同氧化剂的氧化效果有很大不同,在硫醚的氧化过程中产生了很多副产物,这些副产物对药品的质量与安全有很大影响.人用药物注册技术要求国际协调会的标准(ICH)要求鉴定所有含量超过0.10%的具有活性成分的杂质(API)^[15].对雷贝拉唑合成过程中副产物的分析及鉴定许多文献都有报道.常常通过HPLC,MS,

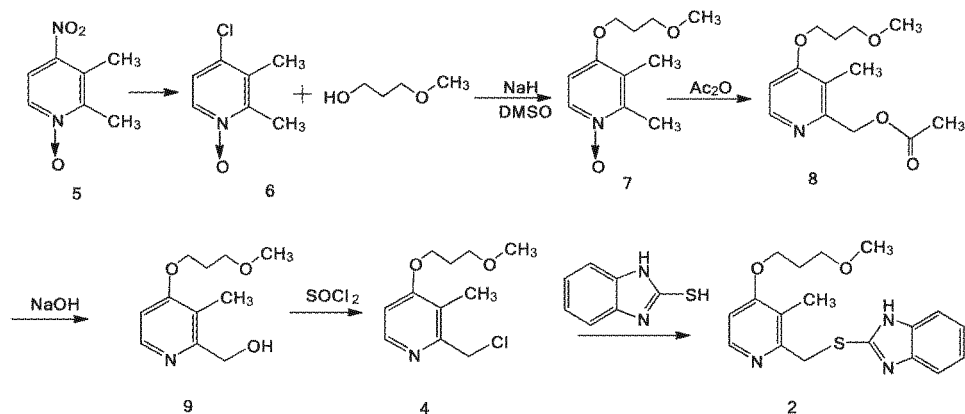


图 3 2 的合成路线 I

Fig. 3 Synthesis scheme I of 2

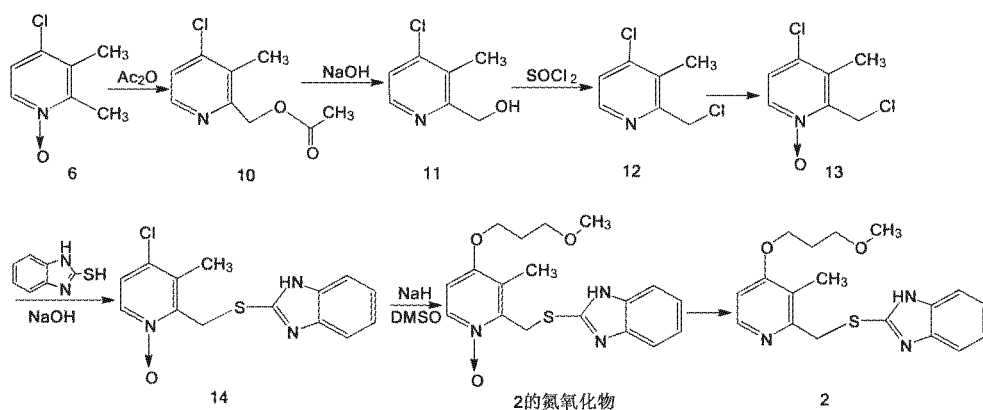


图 4 2 的合成路线 II

Fig. 4 Synthesis scheme II of 2

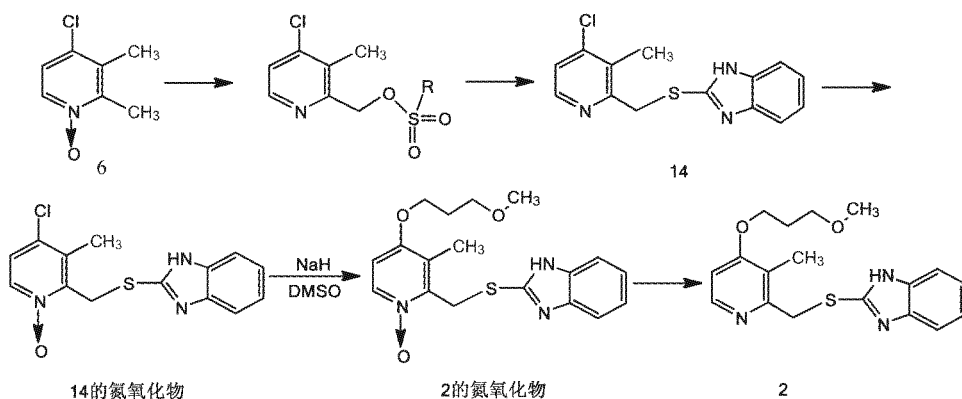


图 5 2 的合成路线 III

Fig. 5 Synthesis scheme III of 2

NMR 和 IR 等方法鉴定这些副产物,而这些副产物也可以作为标准反过来证明原料药鉴定方法的准确性.在这些副产物中硫醚、砒与氮氧化物是最可能出现,而 4 位的氯代物和烷氧代物的衍生物含量较少. Ray 和 Purna C. 等通过 MS, IR 和 NMR 的鉴定报道这些副产物^[16-17].

因为不同氧化剂的氧化效果有很大不同,比如有的氧化剂会出现产率低,纯化难,以及杂质不易分离等问题,因此理想氧化剂的选择显得尤其重要.

2.1 m-CPBA 作为氧化剂的合成方法

m-CPBA 是雷贝拉唑常用的氧化剂,能将溶于

氯仿的 2 较多的氧化成 1 并能得到较好的晶体. 在 0 ~ 5 °C, 氯仿中 1 在相转移催化剂十二烷基硫酸钠(SDS)的存在下, 加入碳酸氢钾水溶液, 冷至 -45 °C, 滴加入摩尔比 1.1 倍于 2 的 m-CPBA, 反应完毕后, 通过萃取、干燥、过滤、蒸馏得到白色固体, 产率为 57 %.

由于 m-CPBA 的氧化作用强, 在反应过程中 2 容易过氧化生成雷贝拉唑氮氧化物和雷贝拉唑酮的衍生物. 反应中加入表面活性剂后, 反应收率有明显提高, 特别是加入阴离子表面活性剂 SDS 后,

产物的收率达 57 %, 含量达 95.5 %^[18-19].

2.2 次氯酸钠作为的氧化剂的合成方法^[20]

最近 Reddy 等发现次氯酸钠能更好的氧化 2^[21-22], 并有效减少了副产物的产生. 其过程是在 25 ~ 30 °C 下将 2 溶于乙腈中, 然后冷却至 0 °C, 在氢氧化钠的水溶液中滴加摩尔比 1.1 倍于 2 的次氯酸钠, 搅拌 1 h, 加入硫代硫酸钠终止反应. 通过过滤、水洗、蒸馏、干燥后得到油状产物 1, 纯度可达到 72 %.

各氧化剂在不同条件下的结果见表 1.

表 1 不同氧化剂在不同条件下对收率的影响

Table 1 Effect of different oxidation on the yield in different condition

氧化剂	溶剂	温度/°C	反应时间/h	收率/%
叔丁基过氧化氢(TBHP) ^[23]	乙醇	16 ~ 17	3	79
间氯过氧苯乙酸(m-CPBA) ^[18-19]	二氯甲烷	-45	1.5	57
过氧羟基异丙苯(CHP) ^[6,24]	甲苯	0 ~ 5	7	68
次氯酸钠 ^[20-22]	乙腈	0 ~ 5	0.5	78
过氧化氢 ^[25]	甲醇, 水	室温	1	88

m-CPBA 和 CHP 的氧化作用强, 但在反应过程中容易氧化生成过氧化物等副产物, 反应条件也较为苛刻需要在 -45 °C 下反应, 收率也不到 70 %.

与其它硫醚的氧化试剂相比, 次氯酸钠和过氧化氢具有原料易得的优势, 收率也较高在 78 % 以上, 反应条件也只需要在 0 ~ 5 °C 下进行, 而且环保高效, 而且生成的氯化钠和水也容易除去.

另外, 雷贝拉唑制成其钠盐可以有效的减少杂质、纯化产物. 得到的固体真空干燥后纯度达到 90 %.

3 展 望

雷贝拉唑的抑酸作用强, 特异性高, 持续时间长, 近年来国内外对雷贝拉唑的研究报道日益增多, 并且已经获得很多成就. 但是由于反应步骤都较长、产物提纯困难, 给其工业化及制剂工艺研究提出了很大挑战, 是限制其进一步开发应用的主要因素之一. 反应路线 I 的收率较高, 适合工业化生产, 但是其反应路线较长. 路线 III 的反应步骤短, 但是反应收率低. 根据反应机理可以推测, 以 7 为原料使用环保高效, 后处理简单的氯代试剂, 开发“一锅法”工艺路线, 也是一种反应步骤少、收率高、成本低的好方法.

考虑反应的收率、试剂的成本以及反应后处理的可操作性等因素, 在今后的研究中一定能找到一条更好的合成路线, 该法反应简洁, 路线不长, 收率高, 更适合工业化生产.

参考文献:

- [1] Savarino V, Mario F D, Carmelo S. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety [J]. Pharmacological Research, 2009, 59(3): 135-153.
- [2] Robinson M. Review article: pH, healing and symptom relief with rabeprazole treatment in acid-related disorders [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2004, 20(Suppl. 6): 30-37.
- [3] Adachi K, H T, Hamamoto N, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole [J]. Gastroenterology and Hepatology, 2003, 18: 1392-1398.
- [4] Zich T, Linz. Production of substituted pyridine N-oxide compounds: US, 2004063957 [P]. 2004-04-01.
- [5] 蒋军荣, 刘学峰, 陈晓芳. 2-氯甲基-3-甲基-4-[(3-甲氧基)丙氧基]-吡啶盐酸盐的合成 [J]. 合成化学, 2007, 15(3): 391-393.
- [6] 徐宝财, 刘家胜, 周雅文, 等. (R)-2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑的合成 [J]. 有机化学, 2008, 28(12): 2155-2158.
- [7] 邓金根, 朱槿, 吴君, 等. 苯并咪唑型质子泵抑制剂及其前提的改进制备和分离纯化方法: CN, 1803794A [P]. 2006-07-19.
- [8] 冯晓亮, 吾国强, 潘向军. 2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]-甲基] 1H-苯并咪唑的合成 [J]. 化学试剂, 2006, 28(7): 430-432.
- [9] Rádľ S, Klecán O, Havlíček J. Synthetic studies con-

- nected with the preparation of H⁺/K⁺ - ATPase inhibitors rabeprazole and lansoprazole[J]. *Heterocyclic Chemistry*, 2006, 43: 1447 - 1453.
- [10] Joule J A, Mills K. *Heterocyclic Chemistry* [M]. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd, 2010: 153 - 156.
- [11] Jordi B B. Process for the preparation of a gastric acid secretion inhibitor; EP, 2022789A1 [P]. 2008 - 01 - 09.
- [12] Pews R G, Ash M L. Preparation of 2 - (chloromethyl)pyridine; US, 4221913 [P]. 1980 - 09 - 09.
- [13] Voza J F. Reaction of 2 - picoline 1 - oxide with reactive halides [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1962, 27: 3856 - 3860.
- [14] Ash M L, Pews R G. The synthesis of 2 - chloromethylpyridine from 2 - picoline - N - oxide [J]. *Heterocyclic Chemistry*, 1981, 18: 939 - 940.
- [15] Reddy G M, Mukkanti K, Bhaskar B V, et al. Synthesis of metabolites and related substances of rabeprazole, an anti - ulcerative drug [J]. *Synthetic Communications*, 2009, 39(2): 278 - 290.
- [16] Ray P C., Mittapelli V, Rohatgi A, et al. Efficient synthesis of N - Oxide derivatives: substituted 2 - (2 - (Pyridyl - Noxide) methylsulphinyl) benzimidazoles [J]. *Synthetic Communications*, 2007, 37(17): 2861 - 2868.
- [17] Rao P S, Ray U K, Gupta P B, et al. Identification, isolation and characterization of new impurity in rabeprazole sodium [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010, 52 (4): 620 - 624.
- [18] Broeckx R L M, Smaela D D, Leurs S M H, et al. Process for preparing benzimidazole - type compounds; US, 20040209918A1 [P]. 2004 - 10 - 21.
- [19] 宁志刚, 徐慧, 王进敏. 一种新的质子泵抑制剂苯并咪唑衍生物的合成与表征 [J]. *化学研究*, 2007, 18(1): 40 - 42.
- [20] Ashok K, Ramdas K, Muniyan P, et al. Process for preparation of pyridinylmethylsulphinyl benzimidazole compounds and pyridine intermediates; WO, 2009/116072 [P]. 2009 - 09 - 24.
- [21] Reddy P R, Himabindu V, Jaydeepkumar L, et al. An improved process for the production of rabeprazole sodium substantially free from the impurities [J]. *Organic Process Research & Development*, 2009, 13 (5): 896 - 899.
- [22] 陈敖, 王智慧. 雷贝拉唑的合成 [J]. *精细与专用化学品*, 2010, 18(2): 28 - 29.
- [23] Ilya A, Marioara M, Nina F. Processes for the production of substituted 2 - (2 - pyridylmethyl) sulfinyl - 1H - benzimidazoles; US, 2004138466A1 [P]. 2004 - 11 - 05.
- [24] 姚勇敢. 一种雷贝拉唑的光学异构体及其制备方法、医药用途; CN, 101250183A [P]. 2008 - 04 - 03.
- [25] Fan C T. Method for preparing 2-(2-pyridylmethyl) sulfinyl-1H-benzimidazoles; US, 20090005570 [P]. 2009 - 01 - 01.

Progress on synthesis of rabeprazole

XIAO Yan-hua, FENG Rui-jie

(1 School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology; Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of novel reactor & green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: The synthesis of the key intermediate of the second generation proton pump inhibitor rabeprazole by using the first 4-bit chloride method, the first 2-bit sulfide method and the first 2-bit acylation method, 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]-methyl]thio]-1H-benzimidazole, and employing various oxidations to perform the sulfide oxidation, were described in detail. The advantages and shortcomings of these methods of yield and by-products were analyzed and compared together, and the improvement of concise and green technology was proposed.

Key words: rabeprazole; synthesis; improvement of technology

本文编辑: 张 瑞