

右旋雷贝拉唑钠的制备工艺改进

张春来¹, 罗宏军^{1*}, 姜琦¹, 李国贤¹, 顾国庆², 张杰¹

(¹扬子江药业集团有限公司, 泰州 225321; ²江苏海慈生物药业有限公司, 泰州 225321)

摘要 为改进右旋雷贝拉唑钠的制备工艺, 简化合成步骤, 提高产品质量和收率, 获得稳定可行的生产工艺, 以 2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基]硫代]-1*H*-苯并咪唑为起始原料, 以钛酸四异丙酯和 L-酒石酸二乙酯为手性催化剂, 以过氧化氢异丙苯为氧化剂对其进行不对称氧化得到右旋雷贝拉唑, 精制后与氢氧化钠成盐得目标化合物, 收率为 79%, 产品 HPLC 纯度 99.6% 以上。目标化合物经 NMR、IR、元素分析、LC-MS 确证其结构。改进后的工艺生产周期短, 操作步骤简单, 产品收率和纯度得到提高, 适合工业化生产。

关键词 右旋雷贝拉唑; 不对称氧化; 合成工艺

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)03-0291-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180306

引用本文 张春来, 罗宏军, 姜琦, 等. 右旋雷贝拉唑钠的制备工艺改进[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(3): 291–294.

Cite this article as: ZHANG Chunlai, LUO Hongjun, JIANG Qi, et al. Improved process of dexrabeprazole sodium[J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(3): 291–294.

Improved process of dexrabeprazole sodium

ZHANG Chunlai¹, LUO Hongjun^{1*}, JIANG Qi¹, LI Guoxian¹, GU Guoqing², ZHANG Jie¹

¹Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225321;

²Jiangsu HaiCi Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 225321, China

Abstract The aim of the work is to improve the synthetic process of dexrabeprazole sodium, enhance quality and yield of the product, simplify synthetic steps, and offer a stable and feasible process. Starting from 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridine-2-yl] methyl] thio]-1*H*-benzimidazole, dexrabeprazole was produced by asymmetric oxidation reaction with oxidant cumene hydroperoxide in the presence of chiral catalyst tetraisopropyl titanate and L-(+)-tartaric acid diethyl ester. Dexrabeprazole sodium was obtained by the reaction of purified dexrabeprazole with sodium hydroxide in a total yield of 79% with an HPLC purity of >99.5%. The structure of dexrabeprazole sodium was confirmed by NMR, IR, elemental analysis and LC-MS. The improved process of dexrabeprazole sodium possesses simple operations, good yield and high purity, which is feasible for industrialization.

Key words dexrabeprazole; asymmetric oxidation; synthetic process

右旋雷贝拉唑钠(dexrabeprazole sodium, **1**), 化学名 *R*-(+)-2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚硫酰基]-1*H*-苯并咪唑钠盐, 是一种质子泵抑制剂(PPI), 由印度 Emcure 公司研发, 于 2007 年在印度上市。PPI 在治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、幽门螺旋杆菌感染等与胃酸分泌失调有关的疾病效果最显著^[1-2]。

雷贝拉唑钠作为第二代 PPI, 是亲脂性的弱碱性化合物, 其 pK_a 在目前所知 PPI 中最高, 并且雷贝拉唑钠具有多个结合靶点, 因此, 雷贝拉唑钠具有起效快、药效持久、安全性高等特点, 比其他 PPIs 抑制胃酸起效更快^[3-4]。右旋雷贝拉唑钠为雷贝拉唑钠右旋体, 与消旋体及左旋雷贝拉唑钠相比, 具有使用剂量小、受体选择性和生物利用

度好、作用效果强、血浆蛋白结合率高及不良反应低等特点^[5-6]。

目前制备右旋雷贝拉唑钠的方法有两种:一是采用手性拆分试剂对消旋体雷贝拉唑进行手性拆分^[7-9],此方法难以获得高纯度的光学异构体,并且会浪费一半以上的雷贝拉唑原料;二是采用不对称氧化的方法,即使用手性氧化试剂或者手性催化剂不对称氧化制备单一雷贝拉唑的光学对映体。例如使用 10-樟脑氧氮杂环丙烷 (DBU) 作为手性氧化试剂可以选择性氧化硫醚化物为手性亚砷化物,具有很高的反应性和对映选择性^[10],但所得最终产物 *ee* 值并不高;使用钛酸四异丙酯和 L-酒石酸二乙酯作为手性催化剂对硫醚不对称氧化是目前制备右旋雷贝拉唑最常用的方法^[11-14],但是该方法常用氨水后处理,制备工艺繁琐复杂,消耗

大量物料,成本代价大,生产周期长。

本研究采用手性催化剂不对称氧化的合成方法,对文献中的工艺进行改进,针对上述问题优化反应条件和处理工艺,简化操作步骤,更改成盐工艺,提高产品收率和纯度,产品质量满足药物申报要求,工艺符合工业化生产要求。本研究以市售的 2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基]硫代]-1*H*-苯并咪唑(**3**)为起始原料,钛酸四异丙酯、L-酒石酸二乙酯为手性配位催化剂,加入 *N,N*-二异丙基乙胺、过氧化氢异丙苯对其进行不对称氧化,得到右旋雷贝拉唑(**2**),后经精制合格后与氢氧化钠成盐得到右旋雷贝拉唑钠(**1**),整个工艺共 3 步,总收率 79%,产品经 HPLC 检测^[15],纯度 99.5% 以上,工艺路线如图 1 所示。

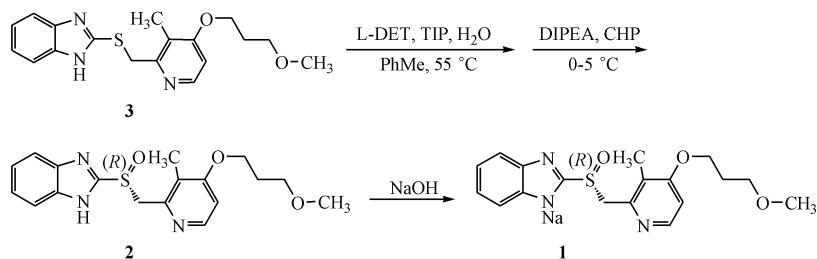


Figure 1 Synthetic route of compound dexrabepazole sodium (**1**)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点使用 MP90 型数字熔点仪 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); HPLC 纯度使用 Agilent 1260 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); 质谱使用 LC-IT-TOF-MS 型液相色谱串联质谱仪 (日本 Shimadzu 公司); 核磁共振谱使用 AV-300 型超导核磁共振仪 (德国 Bruker 公司)。

2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基]硫代]-1*H*-苯并咪唑(**3**) (盐城浩华有机化工有限公司, 含量: 99.58%, 批号: LBSHW-20140701H); 钛酸四异丙酯 (南京品宁偶联剂有限公司, 批号: 20140927); L-酒石酸二乙酯 (成都丽凯手性技术有限公司, 含量: 99.62%, *ee*: 99.96%, 批号: 1310001); *N,N*-二异丙基乙胺 (南京奇可医药化工有限公司, 含量: 99.6%, 批号: 140507); 过氧化氢异丙苯 (泰兴市润源化工材料有限公司, 含量: 83.3%, 批号: 20141225); 其他所用溶剂和试剂

均为市售分析纯。

1.2 工艺改进

1.2.1 右旋雷贝拉唑(**2**)的合成 2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基]硫代]-1*H*-苯并咪唑 (137.4 g, 0.4 mol) 悬浮于甲苯 1 500 mL 中, 加入 L-酒石酸二乙酯 (49.6 g, 0.24 mol), 钛酸四异丙酯 (34.0 g, 0.12 mol), 纯化水 (0.92 g, 0.05 mol), 升温至 50 ~ 55 °C, 保温搅拌 1 h 成酒红色透明溶液。停止加热降温至 30 °C, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (15.5 g, 0.12 mol), 继续降温至 0 °C, 析出大量白色固体, 缓慢滴加过氧化氢异丙苯 (88.1 g, 0.48 mol), (0 ± 3) °C 保温反应 12 h, TLC 监控反应无原料 (展开剂: 甲醇-二氯甲烷, 1: 10)。向反应体系中加入 5% 氢氧化钠水溶液 1 500 mL, 搅拌 30 min, 静置, 过滤出不溶物, 分出水相。水相用甲苯 (300 mL × 3) 洗涤后, 过滤出水相中少量不溶物, 降温至 15 °C 以下, 补加纯化水 1 500 mL, 用冰醋酸约 40 mL 调节水相 pH 至 7 ~ 8, 析出大量白色固体, 体系呈黏稠浆状, 在此温度下析晶 2 h, 抽滤,

滤饼用纯化水(200 mL×3)洗涤,抽干得到湿重白色右旋雷贝拉唑(2)354.4 g,HPLC 纯度:95.8%。

1.2.2 右旋雷贝拉唑(2)的精制 将上述得到的固体室温下溶解于丙酮 550 mL 中,溶液呈黄色透明状,向体系中加入氢氧化钠 0.2 g,降温至 15 ℃ 左右,在此温度下滴加纯化水 1 600 mL,体系析出大量白色固体,析晶 4 h,抽滤,得到白色右旋雷贝拉唑精品 316.3 g,mp:98~101 ℃(文献 mp:98~101 ℃^[16]),HPLC 纯度检测 99.6%。

1.2.3 右旋雷贝拉唑钠(1)的合成 将精制得到右旋雷贝拉唑溶于丙酮 600 mL 中,溶液呈黄色透明,加入氢氧化钠固体(12.8 g,0.32 mol),等固体全部消失后,继续搅拌 30 min,溶液呈浅黄色。将体系降温至 10 ℃ 以下,开始滴加甲基叔丁基醚 2 100 mL,析出大量白色固体,在此温度下析晶 4 h,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚(300 mL×3)洗涤,将得到的固体在 40 ℃ 下真空干燥 6 h 得到白色粉末右旋雷贝拉唑钠 120.4 g,总收率 79%(文献总收率 53.4%^[16]),HPLC 纯度:99.6%,*ee* 值 100%。mp:137~142 ℃,比旋度 $[\alpha]_D^{20} = +97.0^\circ$ ($c = 10$ mg/mL)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.28(1H, d, $J = 5.6$ Hz, ArH), 6.93(1H, d, $J = 5.7$ Hz, ArH), 6.86~6.90(1H, m, ArH), 4.67(1H, d, $J = 13.0$ Hz, O=S-CH₂), 4.43(1H, d, $J = 13.0$ Hz, O=S-CH₂), 4.09(2H, t, $J = 6.2$ Hz, ArOCH₂CH₂O), 3.48(2H, t, $J = 6.2$ Hz, ArOCH₂CH₂O), 3.41(1H, s, NH), 3.25(3H, s, ArCH₃), 2.16(3H, s, OCH₃), 1.94~2.02(2H, m, CH₂)¹³C NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 163, 162, 152, 148, 147, 122, 118, 117, 106, 68, 65, 29, 11; IR (KBr): 3 368, 2 937, 2 892, 1 584, 1 464, 1 382, 1 311, 1 295, 1 270, 1 073, 1 042, 1 031, 829, 750 cm⁻¹; 元素分析 (C₁₈H₂₀N₃NaO₃S·H₂O): C 54.43%, H 5.67%, N 10.60%; LC-MS (ESI⁺, MeOH) m/z : 360.1 [M-Na+2H]⁺。

2 结果与讨论

在不对称氧化过程中,通过对反应温度、时间、氧化剂过氧化氢异丙苯用量进行优化,可以控制反应过程中两种主要杂质氧化杂质砒和起始物料硫醚的含量在 2% 以下。当氧化温度为 -3~3 ℃ 时,砒杂质含量可控制在最低值。文献报道氧化温度

在 20 ℃ 以上^[12-14],虽然缩短反应时间,但是砒杂质含量大大升高,在此温度下反应 12 h,硫醚和砒的含量改变不大。氧化剂用量经过优化后发现为起始物料的 1.2 倍时可使硫醚反应完全,并且砒杂质的含量控制在 2% 以下。

氧化反应后处理过程中,文献报道均采用氨水萃取 3 次^[11-12],本工艺使用 5% 氢氧化钠溶液与反应液等体积淬灭后,萃取 1 次即可,HPLC 对甲苯相进行检测发现含有少量产品和原料,且容易分层,并没有出现大量絮状沉淀影响分层的现象发生,仅有少量钛盐沉淀生成,对反应液过滤处理即可很好分层。水相用冰醋酸调节 pH 为 7~8 即会析出大量白色雷贝拉唑,产品性状好、含量较高。此步骤避免了氨水的大量使用,节省生产成本,降低对环境的损害,省去使用有机溶剂对水相二次萃取过程,大大减少了产品氧化的可能性。

目前右旋雷贝拉唑粗品的精制方法鲜有报道^[12],且精制方法复杂,使用了氨水萃取和乙酸调节 pH 等操作。本工艺仅在丙酮-水体系下即可完成精制,且可将杂质砒含量降至 0.1% 以下。

文献中右旋雷贝拉唑制备工艺均进行干燥处理^[11-14],但右旋雷贝拉唑不稳定,在室温以上环境中放置时各个杂质含量均增大,右旋雷贝拉唑含量大大降低,且性状由白色固体变成黑色油状物。本工艺在右旋雷贝拉唑制备和精制过程中无需进一步干燥,直接投入下一步反应。

右旋雷贝拉唑在丙酮体系中成盐,在此均相体系中成盐完全,加入甲基叔丁基醚后析出钠盐。文献[12]在成盐时采用高沸点溶剂甲基异丁基酮和乙腈,烘干时不易去除;文献[13-14]皆在非均相体系中成盐,致使成盐不完全,文献[17-19]均为晶型制备专利,在成盐过程中需要加热处理,而杂质砒在加热时含量升高,使得产品不稳定。本工艺在均相体系下室温成盐,10 ℃ 以下析晶得到产品,工艺稳定,可有效控制最终产品的纯度。

总之,本研究对右旋雷贝拉唑钠合成工艺进行优化,产品收率 79%,文献报道的收率为 53.4%,经 HPLC 检测纯度 99.6%,符合药品申报要求,产品经 NMR、IR、元素分析、LC-MS 确证其结构。改进后的工艺稳定,反应容易控制,操作步骤简单,大大降低生产成本,适合工业化生产。

参考文献

- [1] Tytgat GNJ. Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, **13**(S1): 29–33.
- [2] Kawakami Y, Akahane T, Yamaguchi M, et al. *In vitro* activities of rebaprazole, a novel proton pump inhibitor and its thioether derivative alone and combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of helicobacter pylori [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**(2): 458–461.
- [3] Robinson M. Review article: pH, healing and symptom relief with rebaprazole treatment in acid-related disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, **20**(S6): 30–37.
- [4] Carswell CI, Goa KL. Rabeprazole: an update of its use in acid-related disorders[J]. *Drugs*, 2001, **61**(15): 2327–2356.
- [5] Pai V, Pai N. Randomized, double-blind, comparative study of dexrabeprazole 10 mg versus rabeprazole 20 mg in the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, **13**(30): 4100–4102.
- [6] Zhang HT, Qi X. Micronucleus test of the right-handed rabeprazole sodium in mice[J]. *J Pharm Res* (药学研究), 2014, **33**(7): 384–385.
- [7] Lennart LP, Sverker VU. Optically pure salts of pyridinylmethyl sulfinyl-1H-benzimidazole compounds; CA, 2139653 [P]. 1994-12-08.
- [8] Su XX. Preparation method for optical pure rebeprazole; CN, 101343266A [P]. 2009-01-14.
- [9] Erik LM, Jan SU, Henrik S, et al. Process for synthesis of substituted sulphoxides; WO, 9602535 [P]. 1996-02-01.
- [10] Mahale RD, Rajput MR, Maikap GC, et al. Davis oxaziridine-mediated asymmetric synthesis of proton pump inhibitors using dbu salt of prochiral sulfide [J]. *Org Process Res Dev*, 2010, **14**(14): 1264–1268.
- [11] Rao DR, Kankan RN, Pathi SL, et al. Salts and polymorphs of dexrabeprazole; WO, 2011161421 [P]. 2011-12-29.
- [12] Qin Y, Zhao W, Jin C, et al. Preparation methods of optically pure rabeprazole and sodium salt thereof; CN, 104418841A [P]. 2015-03-18.
- [13] Tan SZ, Li PJ, Liu XY. Preparation method of right-handed rabeprazole sodium monohydrate crystal; CN, 104327049A [P]. 2015-02-04.
- [14] Cai H, Liu AM, Yi SY, et al. Method for synthesizing rabeprazole sodium; CN, 104311540A [P]. 2015-01-28.
- [15] Song L, Yu GX. Dexrabeprazole sodium monohydrate crystal form and preparation method thereof; CN, 104031030A [P]. 2014-09-10.
- [16] Liu L. The synthesis study of R-(+)-rabeprazol sodium salt (右旋雷贝拉唑钠的合成研究) [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2013.
- [17] Zhang Y, Chen P, Tan SZ. Determination of the content of R-rabeprazole sodium by high performance liquid chromatography [J]. *Guangdong Chem Ind* (广东化工), 2015, **42**(2): 122–123.
- [18] Liu FW, Li W, Yu XF, et al. Dexrabeprazole sodium monohydrate crystal form and preparation method thereof; CN, 102924434A [P]. 2013-02-13.
- [19] Xu ZZ, Li DG, Zhao YH, et al. Novel crystal form of R-rabeprazole sodium hydrate, preparation method and application thereof; CN, 103113350A [P]. 2013-05-22.