



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104177336 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201310203806. 6

(22) 申请日 2013. 05. 28

(71) 申请人 上海汇伦生命科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区郭守敬路 351 号 2 号楼 650-10 室

(72) 发明人 李文华 秦继红

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限
公司 31224

代理人 吕伴

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种对映选择性合成右兰索拉唑的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种高效合成右兰索拉唑的制备方法,该方法是不对称诱导催化剂存在下,利用相对于前手性化合物兰索拉唑硫醚 1.3 到 1.5 倍摩尔当量的氧化剂进行选择催化氧化得到右兰索拉唑。本发明方法经济环保、高效、产物光学纯度和化学纯度高,是一种适合工业化生产的方法。

1. 一种对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,该方法是不对称诱导催化剂存在下,利用相对于前手性化合物兰索拉唑硫醚 1.3 到 1.5 倍但不包括 1.5 倍摩尔当量的氧化剂进行选择催化氧化得到右兰索拉唑。

2. 如权利要求 1 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述不对称诱导催化剂是钛复合物。

3. 如权利要求 2 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述钛复合物由手性二醇、钛酸四异丙酯和水组成。

4. 如权利要求 3 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述手性二醇为 L-酒石酸二乙酯或 L-酒石酸二异丙酯。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述手性二醇、钛酸四异丙酯和水的摩尔比为 1/1-4/0.1-1。

6. 如权利要求 5 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述手性二醇、钛酸四异丙酯和水的摩尔比为 1/2-3/0.4-0.8。

7. 如权利要求 1 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,反应温度为 5 ~ 25°C。

8. 如权利要求 1 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,反应温度为 10 ~ 20°C。

9. 如权利要求 1 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述氧化剂为过氧化氢异丙苯,氧化剂相对于右兰索拉唑硫醚为 1.3-1.5 倍摩尔当量。

10. 如权利要求 1 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,反应在碱存在下进行。

11. 如权利要求 10 所述的对映选择性合成右兰索拉唑的制备方法,其特征在于,碱为二异丙基乙基胺或三乙胺。

一种对映选择性合成右兰索拉唑的方法

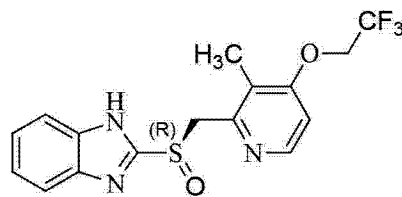
技术领域

[0001] 本发明属于化学合成药物制备技术领域,涉及一种对映选择性催化氧化制备具有抗消化溃疡活性的右兰索拉唑的方法。

背景技术

[0002] 右兰索拉唑(dexlansoprazole)是兰索拉唑的右旋体,化学名为(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其结构如式(I)所示:

[0003]

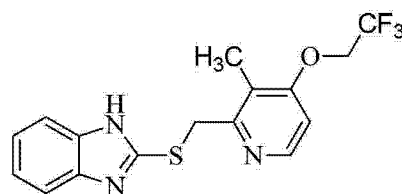


(I)

[0004] 右兰索拉唑控释胶囊由武田制药北美公司生产,2009年获得美国FDA的上市批准。右兰索拉唑控释胶囊是首个设计提供分2次释药的双重控释(DDR)的质子泵抑制剂,一日1次用于治疗非糜烂性胃食管返流病(GERD)患者引起的胃灼热、糜烂性食管炎和维持治疗糜烂性食管,具有很好的市场前景。

[0005] 现有公开技术制备右兰索拉唑的方法主要有手性试剂拆分和不对称氧化两种方法。传统的手性拆分方法对消旋体兰索拉唑进行拆分很难,而且会浪费一半的兰索拉唑原料;而采用对兰索拉唑硫醚的不对称氧化方法相对更加简便高效,具有明显优势。兰索拉唑硫醚结构式如下式(II)所示:

[0006]



(II)

[0007] W0 9602535 公开了在手性配体、钛金属络合物和碱的存在下,用氧化剂不对称催化氧化硫醚制备旋光的亚砷化合物的方法。本公开的所有实施例的氧化剂摩尔当量在0.9-1.1的范围,其中实施例22中制备右兰索拉唑,得到的反应体系为13%硫醚、8%砷和76%亚砷组成,经快速色谱处理后仅得到对映体过量为46%的右兰索拉唑。

[0008] W0 01083473 描述了在不对称诱导催化剂下制备旋光的亚砷化合物的方法,其氧化剂的用量为兰索拉唑硫醚的1.5-10摩尔当量。其中实施例16至19中所用氧化剂用量

为 1.5 摩尔当量,得到的反应体系中硫醚和砜均超过 3.5%。该专利公开的氧化剂用量优选 2.5-4 摩尔当量。而使用过多的氧化剂会增加后处理难度,更重要的是不经济环保,因为该公开的氧化剂氢过氧化桉烯具有中等的毒性。

[0009] 由上看出,传统的不对称方法存在一些不足:例如反应生成的亚砜光学纯度不高,生成较多难以去除的砜;或者需要过多的有毒氧化剂,不够经济环保。

[0010] 本发明公开了一种经济环保、高效、易生产放大的制备右兰索拉唑的方法。

发明内容

[0011] 本发明所要解决的技术问题在于针对现有右兰索拉唑制备方法所存在的不足,而提供一种高效制备右兰索拉唑的方法。本方法经济环保,收率高,获得产物具有很高的光学纯度和化学纯度。

[0012] 本发明所要解决的技术问题可以通过以下技术方案来实现:

[0013] 一种对映选择性合成右兰索拉唑的方法,该方法是在不对称诱导催化剂存在下,利用相对于前手性化合物兰索拉唑硫醚 1.3 到 1.5 倍但不包括 1.5 倍摩尔当量的氧化剂进行选择催化氧化得到右兰索拉唑。

[0014] 在本发明的一个优选实施例中,所述不对称诱导催化剂为钛复合物。所述钛复合物由手性二醇、钛酸四异丙酯和水组成。所述手性二醇为 L-酒石酸二乙酯或 L-酒石酸二异丙酯。

[0015] 在本发明的一个优选实施例中,所述手性二醇、钛酸四异丙酯和水的摩尔比为 1/1-4/0.1-1,优选 1/2-3/0.4-0.8。

[0016] 在本发明的一个优选实施例中,所述反应温度为 5 ~ 25℃,优选 10 ~ 20℃。

[0017] 在本发明的一个优选实施例中,所述氧化剂为烷基芳基过氧化物。所述烷基芳基过氧化物优选为过氧化氢异丙苯。

[0018] 在本发明的一个优选实施例中,所述氧化剂相比于兰索拉唑硫醚的摩尔当量为 1.3-1.5 倍。

[0019] 在本发明的一个优选实施例中,反应在碱存在下进行。所述碱为有机碱,优选二异丙基乙基胺或三乙胺。

[0020] 本发明方法经济环保、操作简便、产物光学纯度和化学纯度高,是一种适合工业化生产的方法。

具体实施方式

[0021] 本发明所给出的 HPLC 纯度由高效液相色谱法测定,有关物质检测条件如下:

[0022] 固定相:月旭 XB-C18, 4.6×150mm, 5μm

[0023] 流动相:流动相 A:水

[0024] 流动相 B:乙腈-水-三乙胺(160:40:1)

[0025] 流动相梯度

Time(minutes)	流动相 A	流动相 B
0	80	20
40	20	80
50	20	80
51	80	20
60	80	20

[0027] 流速 :1mL/min

[0028] 检测波长 :285nm

[0029] 保留时间 :15min

[0030] 本发明所给出的 ee 值由手性高效液相色谱法测定,对映体纯度检测条件如下 :

[0031] 色谱柱 :ChiralPak IC,4.6×250mm,5um

[0032] 流动相 :正己烷 :乙醇(6 :4)

[0033] 流速 :0.5mL/min

[0034] UV 检测波长 :285nm

[0035] 保留时间 :左旋兰索拉唑 :15min

[0036] 右旋兰索拉唑 :20min

[0037] 实施例 1 右兰索拉唑的制备

[0038] 在 20L 反应釜中,兰索拉唑硫醚(1.77kg,5.0mol)悬浮于甲苯(8.8L),加入 L-(+)-酒石酸二乙酯(412g,2.0mol)和水(9.0g,0.5mol),50-60℃下加热反应 30 分钟。滴加入钛酸四异丙酯(284g,1.0mol),55-60℃下继续加热反应 50 分钟。停止加热,冷至 30℃以下,加入二异丙基乙基胺(194g,1.5mol),继续冷却至 10℃以下,再缓慢滴加入过氧化氢异丙苯(78%,1.37kg,7.0mol),13-18℃反应 3 小时。经色谱分析,硫醚 1.6%,砒 1.4%,亚砒 96.8%, ee 值 97.5%。

[0039] 体系用 Na₂S₂O₃ 水溶液(30%,3L)淬灭,分层。有机层转入 50L 反应釜中,在室温条件下依次滴加入水(1.7L),正庚烷(5.3L),叔丁基甲醚(7.0L),正庚烷(10.6L),加完后用外冷浴 5-10℃降温搅拌过夜,离心过滤,用甲苯-叔丁基甲醚混合物(甲苯 :叔丁基甲醚=1:4,2.5L)洗涤,得到粗品右兰索拉唑。粗品用丙酮-水混合物(丙酮 :水=1:3,42L)结晶,离心干燥得到右兰索拉唑 1.6kg。经色谱分析,亚砒 99.9%,砒 0.1%,无其他杂质, ee 值 99.9%。

[0040] 实施例 2 右兰索拉唑的制备

[0041] 在 500mL 三口瓶中,兰索拉唑硫醚(35.3g,100mmol)悬浮于甲苯(180mL),加入 L-(+)-酒石酸二乙酯(12.4g,60mmol)和水(0.29g,16mmol),50-60℃下加热反应 30 分钟。

滴加入钛酸四异丙酯(5.7g, 20mmol), 55-60°C下继续加热反应1小时。停止加热, 冷至30°C以下, 加入二异丙基乙基胺(3.9g, 30mmol), 继续冷却至10°C以下, 再缓慢滴加入过氧化氢异丙苯(78%, 25.4g, 130mmol), 15-25°C反应3小时。经色谱分析, 硫醚1.9%, 砒1.6%, 亚砒96.2%, ee值96.5%。

[0042] 后续步骤参见实施例1。

[0043] 实施例3右兰索拉唑的制备

[0044] 在500mL三口瓶中, 兰索拉唑硫醚(35.3g, 100mmol)悬浮于甲苯(180mL), 加入L-酒石酸二异丙酯(10.3g, 50mmol)和水(0.15g, 8mmol), 50-60°C下加热反应30分钟。滴加入钛酸四异丙酯(5.7g, 20mmol), 55-60°C下继续加热反应50分钟。停止加热, 冷至30°C以下, 加入二异丙基乙基胺(3.9g, 30mmol), 继续冷却至5°C, 再缓慢滴加入过氧化氢异丙苯(78%, 29.3g, 150mmol), 10-15°C反应3小时。经色谱分析, 硫醚1.5%, 砒1.5%, 亚砒96.5%, ee值96.8%。

[0045] 后续步骤参见实施例1。

[0046] 实施例4右兰索拉唑的制备

[0047] 在500mL三口瓶中, 兰索拉唑硫醚(35.3g, 100mmol)悬浮于甲苯(180mL), 加入L-(+)-酒石酸二乙酯(9.3g, 45mmol)和水(0.22g, 12mmol), 50-60°C下加热反应30分钟。滴加入钛酸四异丙酯(5.7g, 20mmol), 55-60°C下继续加热反应1小时。停止加热, 冷至30°C以下, 加入三乙胺(3.0g, 30mmol), 继续冷却至5°C, 再缓慢滴加入过氧化氢异丙苯(78%, 28.3g, 145mmol), 10-17°C反应3小时。经色谱分析, 硫醚1.5%, 砒1.6%, 亚砒96.6%, ee值97.0%。

[0048] 后续步骤参见实施例1。