



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114163419 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(21) 申请号 202111598794.2

(22) 申请日 2021.12.24

(71) 申请人 辰欣药业股份有限公司

地址 272073 山东省济宁市高新区同济科
技工业园

(72) 发明人 李续 宋玉琴

(74) 专利代理机构 南京灿烂知识产权代理有限
公司 32356

代理人 吴亚

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种兰索拉唑的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种兰索拉唑的制备方法,属于医药技术领域,包括:将2-氯苯并咪唑和3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)反应,得到2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑;然后,在碱性条件下,以及氧化剂和相转移催化剂存在下,氧化生成兰索拉唑粗品;经脱色精制,得到兰索拉唑。本发明通过简单、安全的制备方法,制备得到收率高、纯度高的兰索拉唑,可适用于工业化大生产。

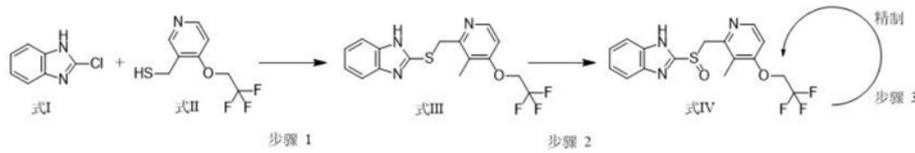
1. 一种兰索拉唑的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤A:将2-氯苯并咪唑和3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)置于第一溶剂中,在碱性条件下反应,得到2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑;

步骤B:将2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑置于第二溶剂中,在碱性条件下,以及氧化剂和相转移催化剂存在下,氧化生成兰索拉唑粗品;

步骤C:将兰索拉唑粗品置于醇类溶剂中经脱色精制,得到兰索拉唑;

反应过程如下:



2. 根据权利要求1所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤A中的碱选自氢氧化钠或氢氧化钾中的至少一种,所述第一溶剂为乙醇。

3. 根据权利要求1所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤B中的碱选自碳酸钠或碳酸氢钠中的至少一种,所述第二溶剂为乙酸乙酯。

4. 根据权利要求1所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤B中的氧化剂和相转移催化剂为过氧化氢-钼酸铵组合物。

5. 根据权利要求1所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤C中的醇类溶剂为乙醇或异丙醇中的一种。

6. 根据权利要求1所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤C中的精制过程中的脱色剂为活性炭。

7. 根据权利要求1~6任一项所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤A的方法为:将3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)溶于乙醇中,加入氢氧化钠,30~40℃滴加2-氯苯并咪唑的乙醇溶液,并在该温度下反应3~6h,反应完毕滴加稀盐酸调pH至6~7,然后在10~20℃搅拌析晶3~6h,过滤得2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑。

8. 根据权利要求7所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤B的方法为:将2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑置于乙酸乙酯中,加入钼酸铵,在25~35℃下滴加过氧化氢和乙酸乙酯的混合溶液,加毕继续在该温度反应2~6h,向反应液中加入碳酸钠水溶液,分液后弃去水相,浓缩有机相,并加入乙醇或异丙醇,析出大量固体,10~20℃搅拌析晶3~6h,过滤得兰索拉唑粗品。

9. 根据权利要求8所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤C的方法为:将兰索拉唑粗品与乙醇或异丙醇混合,加热并使其溶解,加入活性炭脱色1~2h,趁热过滤,滤液降温至0~5℃搅拌析晶6~10h,过滤得兰索拉唑。

10. 根据权利要求1~9任一项所述的兰索拉唑的制备方法,其特征在于,所述步骤A中3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)与2-氯苯并咪唑的摩尔比为1:1~1:1.5,所述步骤B中2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑与过氧化氢的摩尔比为1:0.5~1:1。

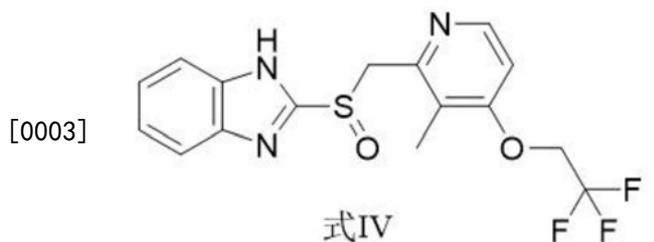
一种兰索拉唑的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种兰索拉唑的制备方法。

背景技术

[0002] 兰索拉唑(Lansoprazole),是继奥美拉唑之后的新一代质子泵抑制剂,化学名为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,CAS号:103577-45-3,分子式:C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S,分子量:369.36,结构式如下:



[0004] 中国专利CN102617555A公开了一种兰索拉唑的制备方法,使用2-氯甲基-3-甲基-4-三氟乙氧基吡啶盐酸盐和2-巯基-苯并咪唑作为起始原料,在碳酸钠甲醇溶液中反应得到中间体2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑,采用异丙苯基过氧化氢-钛酸四异丙酯的组合,氧化得到兰索拉唑。该制备方法为常用的兰索拉唑合成工艺,但上述制备方法仍存在一定的缺陷,该制备方法每步都需要繁复的萃取、洗涤、重结晶等后处理过程,不易于工业化生产;第二步氧化反应剧烈难控,生成难以去除的过氧化杂质,同时氧化杂质难于去除,需要多次萃取、重结晶等提纯操作才有可能提高兰索拉唑含量。

[0005] 中国专利CN101730675A公开了一种“一锅法”制备兰索拉唑的工业化大生产方法,通过在同一反应器内连续完成缩合、氧化反应,无需繁复的萃取、洗涤、干燥、重结晶等后处理步骤,该方法在一定程度上优化了兰索拉唑的合成工艺。但该方法为“一锅法”工艺,反应过程中生成的副产物未能及时去除,易携带到终产品中,导致终产品兰索拉唑纯度降低,去除困难。

[0006] 现有兰索拉唑的制备方法通常生成难以去除的砒型杂质,一旦制备得到砒型杂质,目标化合物亚砒的产量就降低,因为两者的理化性质非常类似,很难分离和提纯。为了除去砒型杂质,必须用色谱制备法及其类似方法进行处理,而且操作复杂,不利于放大生产。

[0007] 因此,为了降低兰索拉唑的生产成本,提高收率,便于在制剂中安全的使用,本文对工艺中的起始原料、反应溶剂以及粗品的精制工艺进行了优化。

发明内容

[0008] 因此,本发明要解决的技术问题在于克服现有技术中兰索拉唑的生产成本高、收率低缺陷,从而提供一种兰索拉唑的制备方法,通过简单、安全的制备方法,制备得到收率高、纯度高的兰索拉唑。

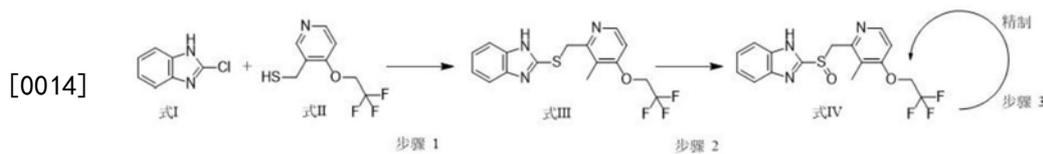
[0009] 为了解决上述问题,本发明提供了一种兰索拉唑的制备方法,包括如下步骤:

[0010] 步骤A:将2-氯苯并咪唑和3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)置于第一溶剂中,在碱性条件下反应,得到2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑;

[0011] 步骤B:将2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑置于第二溶剂中,在碱性条件下,以及氧化剂和相转移催化剂存在下,氧化生成兰索拉唑粗品;

[0012] 步骤C:将兰索拉唑粗品置于醇类溶剂中经脱色精制,得到兰索拉唑;

[0013] 反应过程如下:



[0015] 优选地,所述步骤A中的碱选自氢氧化钠或氢氧化钾中的至少一种,所述第一溶剂为乙醇。

[0016] 优选地,所述步骤B中的碱选自碳酸钠或碳酸氢钠中的至少一种,所述第二溶剂为乙酸乙酯。

[0017] 优选地,所述步骤B中的氧化剂和相转移催化剂为过氧化氢-钼酸铵组合物。

[0018] 优选地,所述步骤C中的醇类溶剂为乙醇或异丙醇中的一种。

[0019] 优选地,所述步骤C中的精制过程中的脱色剂为活性炭。

[0020] 优选地,所述步骤A的方法为:将3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)溶于乙醇中,加入氢氧化钠,30~40℃滴加2-氯苯并咪唑的乙醇溶液,并在该温度下反应3~6h,反应完毕滴加稀盐酸调pH至6~7,然后在10~20℃搅拌析晶3~6h,过滤得2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑。

[0021] 优选地,所述步骤B的方法为:将2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑置于乙酸乙酯中,加入钼酸铵,在25~35℃下滴加过氧化氢和乙酸乙酯的混合溶液,加毕继续在该温度反应2~6h,向反应液中加入碳酸钠水溶液,分液后弃去水相,浓缩有机相,并加入乙醇或异丙醇,析出大量固体,10~20℃搅拌析晶3~6h,过滤得兰索拉唑粗品。

[0022] 优选地,所述步骤C的方法为:将兰索拉唑粗品与乙醇或异丙醇混合,加热并使其溶解,加入活性炭脱色1~2h,趁热过滤,滤液降温至0~5℃搅拌析晶6~10h,过滤得兰索拉唑。

[0023] 优选地,所述滤液降温为梯度降温,所述梯度降温以6~10℃/h的速度降温至0~5℃。

[0024] 优选地,所述步骤C中兰索拉唑粗品与活性炭的质量比为1:0.03~0.05。

[0025] 优选地,所述步骤A中3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)和2-氯苯并咪唑的摩尔比为1:1~1:1.5,所述步骤B中2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑与过氧化氢的摩尔比为1:0.5~1:1。

[0026] 本发明技术方案,具有如下优点:

[0027] 1. 本发明提供了一种兰索拉唑的制备方法,整个反应过程未使用毒性大的二类溶

剂,溶剂毒性比较低,而且反应条件温和;

[0028] 2.本发明提供一种兰索拉唑的制备方法,整个后处理过程不涉及过柱操作,采用反向溶剂析晶,便于操作,得到的产品纯度高达99.9%;

[0029] 3.本发明提供一种兰索拉唑的制备方法,提高了兰索拉唑终产物的总收率达到69.0%,适合工业化大生产。

具体实施方式

[0030] 提供下述实施例是为了更好地进一步理解本发明,并不局限于所述最佳实施方式,不对本发明的内容和保护范围构成限制,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产物,均落在本发明的保护范围之内。

[0031] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

[0032] 实施例1

[0033] 具有结构式(III)的2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑的合成方法:向1000mL的反应瓶中加入乙醇400mL,然后分别加入3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲硫醇22.4g(100mmol)和氢氧化钠0.6g(15mmol),40℃下搅拌,通过恒压低液漏斗滴加16.7g 2-氯苯并咪唑(110mmol)和乙醇(100ml)的混合溶液,加毕控40℃反应6h,HPLC监控,反应完毕向反应瓶中滴加0.1mol/L盐酸,过程控温20℃,调节pH至7,在20℃搅拌析晶6h。将上述体系经布氏漏斗抽滤,得滤饼,使用纯化水44.8g淋洗固体,得湿品。干燥:控温55℃鼓风干燥8h,得产品式III 30.7g(87mmol),收率86.9%,取样检测。

[0034] 兰索拉唑粗品的合成方法:向1000mL的反应瓶中加入300ml乙酸乙酯,然后分别加入0.05g $(\text{NH}_3)_2\text{MoO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、碳酸钠0.05g和式III 24.7g(70mmol),搅拌下控温35℃,通过恒压低液漏斗滴加30%过氧化氢4.0g(35mmol)和乙酸乙酯(100ml)的混合溶液,在35℃反应2h,向反应液中依次加入20% Na_2CO_3 溶液(200ml)和纯化水(150ml \times 2)洗涤,分液后弃去水相,浓缩有机相至总量的1/2,加入乙醇400ml,析出大量固体,控温20℃搅拌析晶6h。将上述体系经布氏漏斗抽滤,得滤饼;使用纯化水49.4g淋洗固体,得湿品。干燥:控温55℃下鼓风干燥,干燥10h,得兰索拉唑粗品22.2g(60mmol),收率85.6%,取样检测。

[0035] 兰索拉唑的合成方法(精制):向500mL的反应瓶中加入兰索拉唑粗品20.3g(55mmol),加入240ml乙醇,打开搅拌,加热至50℃溶解至澄清,加入0.8g活性炭脱色,控温50℃搅拌1h,趁热抽滤,将滤液6℃/h的速度梯度降至0℃,并在此温度下搅拌析晶6h。将上述体系经布氏漏斗抽滤,得滤饼;使用乙醇40.6g淋洗固体,得湿品。干燥:控温55℃下鼓风干燥,干燥8h,得兰索拉唑18.8g(51mmol),为白色结晶性粉末,收率92.7%,HPLC测得纯度为99.9%。

[0036] 兰索拉唑制备的总收率为69.0%。

[0037] 实施例2

[0038] 具有结构式(III)的2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑的合成方法:向1000mL的反应瓶中加入乙醇400mL,然后分别加入3-甲基-4-(2,2,2-

三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲硫醇22.4g (100mmol) 和氢氧化钾0.8g (14mmol), 30℃下搅拌, 通过恒压低液漏斗滴加19.8g 2-氯苯并咪唑 (130mmol) 和乙醇 (100ml) 的混合溶液, 加毕控30℃反应3h, HPLC监控, 反应完毕向反应瓶中滴加0.1mol/L盐酸, 过程控制温度10℃, 调节pH至6, 加毕控温10℃搅拌析晶3h。将上述体系经布氏漏斗抽滤, 得滤饼, 使用纯化水67.2g淋洗固体, 得湿品。干燥: 控温45℃鼓风干燥8h, 得产品式III 31.1g (88mmol), 收率88.1%, 取样检测。

[0039] 兰索拉唑粗品的合成方法: 向1000mL的反应瓶中加入300ml乙酸乙酯, 然后分别加入0.06g $(\text{NH}_3)_2\text{MoO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、碳酸钠0.05g和式III 28.3g (80mmol), 搅拌下控温25~35℃, 通过恒压低液漏斗滴加30%过氧化氢4.5g (40mmol) 和乙酸乙酯 (100ml) 的混合溶液, 在25℃反应2h, 向反应液中依次加入20% Na_2CO_3 溶液 (200ml) 和纯化水 (150ml×2) 洗涤, 分液后弃去水相, 浓缩有机相至总量的1/2, 加入异丙醇400ml, 析出大量固体, 控温10℃搅拌析晶3h。将上述体系经布氏漏斗抽滤, 得滤饼; 使用纯化水56.6g淋洗固体, 得湿品。干燥: 控温45~55℃下鼓风干燥, 干燥10h, 得兰索拉唑粗品30.9g (67mmol), 收率83.7%, 取样检测。

[0040] 兰索拉唑的合成方法 (精制): 向500mL的反应瓶中加入兰索拉唑粗品22.9g (62mmol), 加入350ml异丙醇, 打开搅拌, 加热至40℃溶解至澄清, 加入0.8g活性炭脱色, 控温40℃搅拌2h, 趁热抽滤, 将滤液10℃/h的速度梯度降至5℃, 并在此温度下搅拌析晶10h。将上述体系经布氏漏斗抽滤, 得滤饼; 使用异丙醇45.8g淋洗固体, 得湿品。干燥: 控温45℃下鼓风干燥, 干燥8h, 得兰索拉唑20.7g (56mmol), 为白色结晶性粉末, 收率90.5%, HPLC测得纯度为99.9%。

[0041] 兰索拉唑制备的总收率为66.7%。

[0042] 实施例3

[0043] 具有结构式(III)的2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶]甲基硫基-1H-苯并咪唑的合成方法: 向1000mL的反应瓶中加入乙醇400mL, 然后分别加入3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲硫醇22.4g (100mmol) 和氢氧化钠0.8g (20mmol), 35℃下搅拌, 通过恒压低液漏斗滴加22.8g 2-氯苯并咪唑 (150mmol) 和乙醇 (100ml) 的混合溶液, 在35℃下反应5h, HPLC监控, 反应完毕向反应瓶中滴加0.1mol/L盐酸, 过程控制温度15℃, 调节pH至6, 在15℃下搅拌析晶5h。将上述体系经布氏漏斗抽滤, 得滤饼, 使用纯化水67.2g淋洗固体, 得湿品。干燥: 控温50℃鼓风干燥8h, 得产品式III 30.4g (86mmol), 收率86.1%, 取样检测。

[0044] 兰索拉唑粗品的合成方法: 向1000mL的反应瓶中加入300ml乙酸乙酯, 然后分别加入0.06g $(\text{NH}_3)_2\text{MoO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、碳酸钠0.05g和式III 28.3g (80mmol), 搅拌下控温30℃, 通过恒压低液漏斗滴加30%过氧化氢4.5g (80mmol) 和乙酸乙酯 (100ml) 的混合溶液, 在30℃反应2h, 向反应液中依次加入20% Na_2CO_3 溶液 (250ml) 和纯化水 (150ml×2) 洗涤, 分液后弃去水相, 浓缩有机相至总量的1/2, 加入异丙醇400ml, 析出大量固体, 控温15℃搅拌析晶5h。将上述体系经布氏漏斗抽滤, 得滤饼; 使用纯化水56.6g淋洗固体, 得湿品。干燥: 控温50℃下鼓风干燥, 干燥10h, 得兰索拉唑粗品31.2g (68mmol), 收率84.6%, 取样检测。

[0045] 兰索拉唑的合成方法 (精制): 向500mL的反应瓶中加入兰索拉唑粗品22.9g (62mmol), 加入350ml异丙醇, 打开搅拌, 加热至45℃溶解至澄清, 加入1.1g活性炭脱色, 控温45℃搅拌1h, 趁热抽滤, 将滤液8℃/h的速度梯度降至3℃, 并在此温度下搅拌析晶8h。将上述体系经布氏漏斗抽滤, 得滤饼; 使用异丙醇50.8g淋洗固体, 得湿品。干燥: 控温50℃下

鼓风干燥,干燥8h,得兰索拉唑21.6g (58mmol),为白色结晶性粉末,收率94.4%,HPLC测得纯度为99.9%。

[0046] 兰索拉唑制备的总收率68.7%。

[0047] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。