

• 实验研究 •

盐酸雷莫司琼的合成工艺

魏文涛¹, 李祎亮^{2*}, 王文倩²

1. 天津泰普药品科技发展有限公司, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: **目的** 研究盐酸雷莫司琼的合成工艺。 **方法** 主要是以 4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸甲酯硫酸盐为中间体, 经乙酰化、芳香环碳酰化制备 1-乙酰基-5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑, 此化合物再经水解、拆分得到盐酸雷莫司琼。 **结果** 本工艺所得盐酸雷莫司琼总收率为 21.2%。 **结论** 盐酸雷莫司琼的合成工艺稳定, 操作简便, 适合工业化生产。

关键词: 雷莫司琼; 5-HT₃ 受体拮抗剂; 酰化; 1-乙酰基-5-[(1-甲基吲哚-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2012)02-0094-03

Synthesis of ramosetron hydrochloride

WEI Wen-tao¹, LI Yi-liang², WANG Wen-qian²

1. Tianjin Taipu Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the synthetic process of ramosetron hydrochloride. **Methods** Ramosetron hydrochloride was synthesized by taking 4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole as intermediates, 1-acetyl-5-[(1-methylindole-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole was obtained via acetylation, carbon acylation action, and then was hydrolyzed and split to obtain ramosetron hydrochloride finally. **Results** The total yield of ramosetron hydrochloride was 21.2%. **Conclusion** The synthesis process of ramosetron hydrochloride has several advantages such as stable process, simple operation, and suitable for industrial production.

Key words: ramosetron hydrochloride; 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists; acylation; 1-acetyl-5-[(1-methylindole-3-yl)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole

盐酸雷莫司琼 (ramosetron hydrochloride) 是一种新型高选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂, 用于治疗 and 预防化疗药物引起的恶心、呕吐等消化道症状。它是通过阻断存在于消化道黏膜内传入迷走神经末梢的 5-HT₃ 受体, 抑制化疗药物、手术等引起的恶心、呕吐等胃肠道不良反应^[1]。

已有文献[2]报道了盐酸雷莫司琼重要中间体四氢苯并咪唑衍生物的制备方法。它是以 5-羧酸甲酯苯并咪唑硫酸盐为起始原料, 通过氢化、水解、酰胺化、芳香环碳酰化、拆分、成盐反应制备盐酸雷莫司琼。在以上路线中, 要求保护的范围: 1-甲

基吲哚与 5-羧基四氢苯并咪唑或其羧基活性衍生物进行反应, 制备目标化合物的合成方法。本研究参考各文献方法^[3-5], 对 5-羧酸-4,5,6,7-四氢苯并咪唑硫酸盐游离、乙酰化, 制备得到 1-乙酰基-5-羧酸-4,5,6,7-苯并咪唑。该步骤的改进有效地避开了专利保护的专利范围, 同时也在原合成路线中, 5-羧酸-4,5,6,7-四氢苯并咪唑硫酸盐在四氢吡咯弱碱条件下游离, 产生自身酰化的副反应, 为中间体的纯化带来了困难, 因此本步骤也减少了在原专利路线实际操作中的副反应。

本实验的合成路线以 5-羧酸甲酯苯并咪唑硫酸

收稿日期: 2011-10-13

作者简介: 魏文涛 (1978—), 男 (满族), 河北省霸州市人, 助理研究员, 本科学位, 自 2003 年在天津泰普药品科技发展有限公司工作至今, 主要从事药物化学研究工作。Tel: (022) 23006907 E-mail: weiw@tjipr.com

*通讯作者 李祎亮 Tel: (022)23006023 E-mail: liyl@tjipr.com

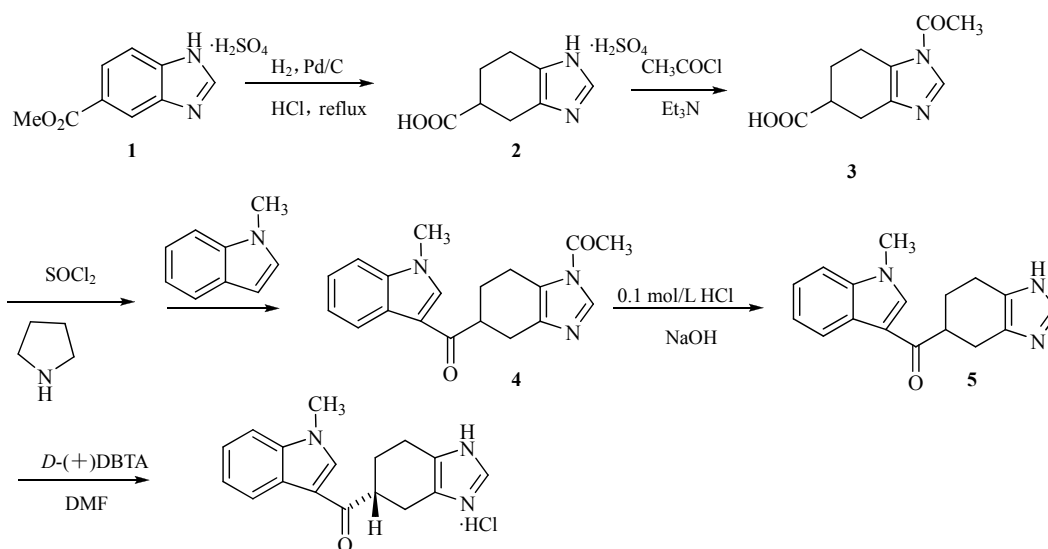


图 1 盐酸雷莫司琼的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of ramosetron hydrochloride

盐为起始原料,通过氢化、乙酰化、芳香环碳酸化,制备中间体 1-乙酰基-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑,再经水解、拆分即得到盐酸雷莫司琼,总收率 21.2%。

1 仪器与试剂

YRT—3 熔点仪(天津大学精密仪器厂),Bruker ARX—400 核磁共振氢谱(400 MHz, TMS 为内标)测定,岛津 LC—10A 高效液相色谱仪。5-羧酸甲酯苯并咪唑硫酸盐(工业品,陕西北辰日化有限公司),其他试剂均为化学纯。

2 方法与结果

2.1 5-羧酸-4,5,6,7-四氢苯并咪唑硫酸盐(化合物 2)的制备

在 2 L 的高压釜中加入乙酸(1 200 mL)、5-羧酸苯并咪唑甲酯硫酸盐(80 g, 292 mmol, 化合物 1), 10% Pd/C(20 g, 干质量), 密闭高压釜, 抽真空后换入氢气, 重复此操作 3 次。控制高压釜内温 60~80 °C、转速为 450 r/min, 在 35~40 kg/cm² 的压力条件下氢化反应约 16 h, 至压力不再变化后, 继续延长 1 h, 然后停止反应。高压釜冷却至 25 °C, 抽真空后换入氮气, 开釜出料。将反应液滤过, 除去催化剂, 滤液减压浓缩至干, 得浅黄色油状物, 加入 200 mL 6 mol/L 盐酸, 加热回流 2 h, 减压浓缩至干, 加入 30 mL 丙酮, 滤过, 干燥, 得 62.7 g 白色结晶(化合物 2), 收率 82%, mp 146~147.5 °C。

2.2 1-乙酰基-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑(化合物 3)的制备

将化合物 2(66 g, 251 mmol)、三乙胺(62 g, 614 mmol)、乙腈(300 mL)加到反应瓶中, 搅拌, 滴加乙酰氯(21.7 g, 276 mmol)。滴毕, 将反应液加热回流反应 4 h, 将乙腈层减压浓缩至干, 冷却, 滴加 300 mL 水, 用醋酸乙酯提取, 干燥, 滤过, 滤液减压浓缩至干, 得淡棕色油状物 80 g(化合物 3, 粗品), 可直接投入下一步进行反应。

2.3 1-乙酰基-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑(化合物 4)的制备

将化合物 3(70 g, 338 mmol)、乙腈(200 mL)、氯化亚砷(44.2 g, 372 mmol)加至反应瓶中, 搅拌, 加热至回流, 反应 2 h。反应毕, 减压蒸馏出 50~70 mL 溶剂。冷却反应液, 控制内温 2 °C, 缓慢滴加四氢吡咯(53 g)和乙腈(100 mL, 745 mmol)的混合溶液。滴毕, 升温至室温, 搅拌 2 h。继续升温至 40 °C, 搅拌 1 h 后, 减压浓缩至干, 得棕色油状物 132 g。将所得棕色油状物、N-甲基咪唑(88.5 g, 676 mmol)加入到乙腈(300 mL)中, 加入磷酸氯(132 g, 862 mmol), 在加热、剧烈回流条件下搅拌反应 7 h。反应完毕, 冷却至室温。外用冰水冷却, 控制内温 10 °C 以下, 缓慢滴加水(660 mL)。滴毕, 加入醋酸乙酯(500 mL), 搅拌, 分层, 有机层用水(150 mL)洗涤后加入 30 g 无水硫酸镁干

燥 2 h。滤过, 除去干燥剂, 滤液减压浓缩至干, 得浅棕色固体 68.6 g (化合物 4), 收率 75%, mp 176~178 °C, HPLC 法检测质量分数 > 98%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.03~2.04 (1H, d), 2.21 (1H, s), 2.66 (3H, s), 2.79~3.23 (4H, m), 3.47 (1H, s), 3.855 (3H, s), 7.258~7.34 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.36~8.51 (2H, q)。

2.4 5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑 (化合物 5) 的制备

将化合物 4 (20 g, 62 mmol) 加入到 1 mol/L 盐酸水溶液 (50 mL) 中, 搅拌, 加热至回流, 反应 4 h。反应毕, 冷却至室温, 将反应液滴加到 25% 氢氧化钠水溶液中, 析出浅黄色固体, 滤过, 干燥, 得淡黄色固体 16.1 g (化合物 5), 收率 97%, mp 118~120 °C。

2.5 盐酸雷莫司琼的制备

将化合物 5 (22.5 g) 和 *D*-(+)-DBTA 单水物 (30.7g, 80 mmol) 加入到二甲基甲酰胺 (200 mL) 中, 搅拌至全溶后, 缓慢加入水 (100 mL), 室温搅拌 2 h 后, 滤过、干燥, 得到浅黄色固体 22 g。将此固体用二甲基甲酰胺-水 (2:1) 重结晶 2 次, 得 20.6 g (-)-(*R*)-5-[(1-甲基咪唑-3-基)羰基]-4,5,6,7-四氢苯并咪唑(+)-DBTA 盐, 收率 40%, mp 169~170 °C, $[\alpha]_D^{20} = +28.8$ (c=1.1, 二甲基甲酰胺)。

将上述盐 (20.6 g) 加到水 (110 mL) 中, 加入氯仿 (110 mL), 搅拌下滴加氨水 (22 mL), 控温 25~30 °C。滴毕, 搅拌 1 h 后, 分层, 用氯仿 60 mL 萃取 (×2), 合并有机相, 减压蒸干, 得浅黄色固体。加入异丙醇 (90 mL), 搅拌溶解, 滴加浓

盐酸 (5 mL), 搅拌, 逐渐析出白色固体, 滤过、干燥, 得 8.6 g 粗品。用 75 mL 异丙醇-水 (10:1) 重结晶, 得精品 7.7 g (化合物 1), 收率 89%, mp 240~245 °C, $[\alpha]_D^{20} = -42.6$ (c=1.0, CH₃OH)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.85~2.18 (2H, m), 2.73 (1H, m), 2.71~2.90 (3H, m), 3.69 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.26~7.3 (2H, m), 7.56 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.96 (1H, s), 14.67 (1H, s)。整个反应路线总收率为 21.2%。

3 讨论

本研究在参照已有相关文献的基础上, 着重对 4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-羧酸硫酸盐的氨基进行乙酰化, 这样既解决了在专利路线实际操作中所遇到的问题, 又有效地避开了专利的保护范围。反应经过小试、中试等研究, 合成方法可行, 工艺操作简便, 产品收率稳定。

参考文献

- [1] 张秀华, 黄字光. 氟哌啶与枢复宁减少术后 PCA 恶心呕吐的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 1999, 5(1): 19.
- [2] 太田光昭, 小出德雄, 铃木健师, 等. 四氢苯并咪唑衍生物 [P]. 中国:1045583, 1990-09-26.
- [3] 李祎亮, 邹美香, 魏文涛, 等. 一种合成盐酸雷莫司琼的新方法 [P]. 中国:1696128, 2005-11-16.
- [4] 吴 宾, 刘定明, 王思清. 盐酸雷莫司琼的合成 [J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(5): 407-408.
- [5] Ohta M, Suzuki T, Koide T, *et al.* Novel 5-hydroxy-tryptamine (5-HT₃) receptor antagonists. I. Synthesis and structure-activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(5): 991-999.