

Synthesis of the Sulfoether Intermediates of Prazole Compounds

Shanhe Liu¹, Fangfang Fan², Hongxin Fang¹, Qianfeng Zhang^{1,2*}

¹Anhui Guoxing Biochemical Co., Ltd., Ma'anshan

²Institute of Molecular Engineering and Applied Chemistry, Anhui University of Technology, Ma'anshan

Email: *zhangqf@ahut.edu.cn

Received: May 6th, 2014; revised: May 12th, 2014; accepted: May 20th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Four derivatives of proton pump inhibitors which have potential therapeutic efficacy of digestive diseases were designed based on the mechanism of action of proton pump inhibitor. These compounds can be used as new drug candidates and provide a reference for new drug development. Finally, these sulfoether intermediates were efficiently synthesized by using 2-chloro-4-alkoxy-methylpyridine hydrochloride, mercaptan and sodium methoxide, and the molar ratio of the three ingredients is 1:1.1:2.5. The yields of them are mostly above 80%. The reaction has the advantage of mild conditions and simple operation.

Keywords

Proton Pump Inhibitors (PPIs), Drug Development, Synthesis, Sulfoether Compounds

拉唑类药物中间体硫醚化合物的合成

刘善和¹, 范芳芳², 方红新¹, 张千峰^{1,2*}

¹安徽国星生物化学有限公司, 马鞍山

²安徽工业大学分子工程与应用化学研究所, 马鞍山

Email: *zhangqf@ahut.edu.cn

收稿日期: 2014年5月6日; 修回日期: 2014年5月12日; 录用日期: 2014年5月20日

*通讯作者。

摘要

通过质子泵抑制剂作用机理设计了四种具有潜在治疗消化性疾病疗效的质子泵抑制剂衍生物, 该类化合物可作为新药筛选的候选药物, 为新药研发提供参考。采用的2-氯甲基-4-烷氧基-甲基吡啶盐酸盐、硫醇和甲醇钠的摩尔配比为1:1.1:2.5, 高效地合成了该类化合物的硫醚中间体, 硫醚产率基本在80%以上, 反应条件温和, 操作简单。

关键词

质子泵抑制剂, 新药研发, 合成, 硫醚化合物

1. 引言

质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitors, PPIs)是现今治疗消化性疾病最先进最有效的一类氮杂环药物, 如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、泰妥拉唑等[1]-[5], 其中, 奥美拉唑是最早被开发的一种质子泵抑制剂[6]。

1986年, Per Lindberg 等人[7]对奥美拉唑的药物作用机理做了深入的研究, 他们认为, 吡啶氮原子在胃液中获得一个质子得到第一次质子化, 得到的质子转移到咪唑环实现咪唑环的第二次质子化, 再经过分子内共价化、重排等一系列反应, 形成的次磺酸类化合物与质子泵相关的酶结合, 从而实现了质子泵的抑制效果(图1)。以后的质子泵抑制剂药物研发都是建立在这个机理的基础上。

在查阅相关文献[8]的基础上, 本文围绕质子泵抑制剂的母核结构($\sim\text{N}_2\text{C-SO-CH}_2\text{-py}$)作出一定的化学修饰, 即将苯并咪唑部分以 N-取代咪唑代替(图2), 以增强原有药物疗效而降低原有药物的不良反应, 同时增加质子泵抑制剂的多样性。

目前, 质子泵抑制剂的合成都是通过硫醚选择性氧化为亚砷得到(图3), 本文主要合成了设计的新型化合物的硫醚中间体, 为选择性氧化亚砷做准备。

2. 试验方法

2.1. 主要仪器与试剂

所用 2-巯基-1-甲基咪唑从阿拉丁购得(98%), 2-巯基-1-对氯苯基咪唑、2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶盐酸盐和 2-氯甲基-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶盐酸盐均自制[9] [10], 所有其他试剂和溶剂均为分析纯(AR), 未做进一步处理直接使用。

所有的红外光谱的样品通过 KBr 压片法在 Nicolet 6700 FT-IR 红外光谱仪上测试记录, 所有样品的 ^1H NMR 谱图在 Bruker Avance II 400 MHz 核磁共振仪上对应于 400 MHz 的频率测定出。

2.2. 合成方法

一般合成步骤: 将 2.2 mmol 2-巯基咪唑衍生物用 2 mL 甲醇溶解, 室温下滴加 2.5 mmol 甲醇钠与 3 mL 甲醇溶液, 待硫醇全部转化成硫醇钠再滴加 2 mmol 2-氯甲基-4-烷氧基-甲基吡啶盐酸盐的 5 mL 甲醇溶液, 滴加完毕后升温回流, TLC 检测反应终点(展开剂体积比: 乙酸乙酯/石油醚 = 1/1)。反应结束后, 减压蒸去甲醇, 残留物中加入 10 mL 水溶解无机盐, 用 20 mL 二氯甲烷萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发即得到目标硫醚化合物。

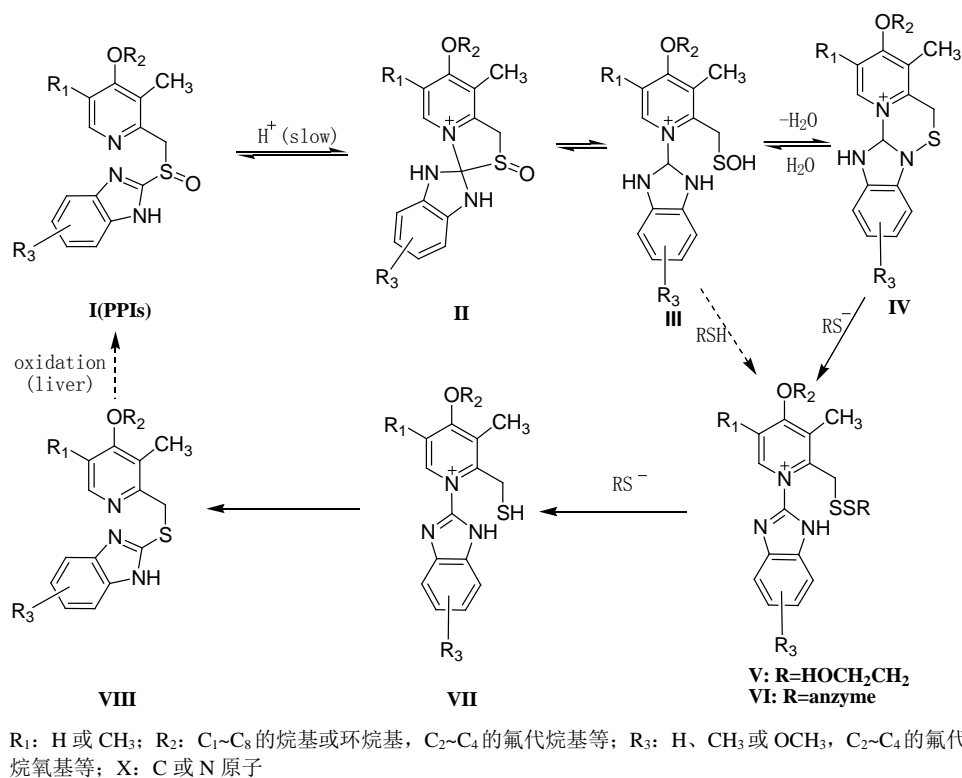


Figure 1. The mechanism of proton pump inhibitors (PPIs)

图 1. 质子泵抑制剂作用机理

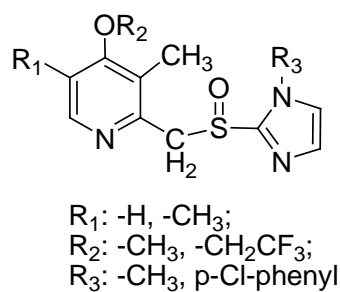


Figure 2. Designed compounds of this paper

图 2. 本论文设计化合物

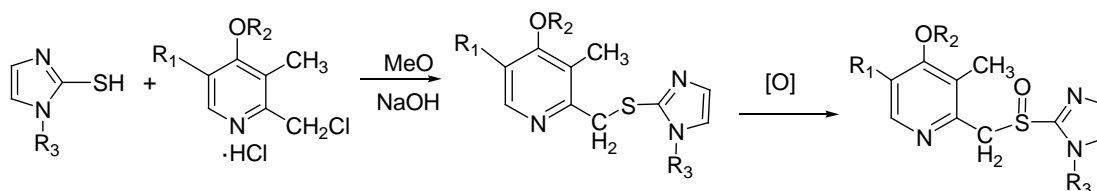


图 3. 合成路线

2.2.1. 2-[(3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1-对氯苯基咪唑的合成

产量 0.592 g, 产率 82.3%。FT-IR: ν : 834.42 cm^{-1} 是 $(-CH_2-S)-C-S$ 键伸缩振动; $^1H \text{ NMR}$ ($CDCl_3$, 400

MHz) δ (ppm): 2.41 (s, 3H, CH_3 in py), 2.43 (s, 3H, CH_3 in py), 4.12 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.57 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 6.68 (s, 1H, H in imidazole), 6.74 (s, 1H, H in imidazole), 7.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, H in Ph), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H in Ph), 8.12 (s, 1H, H in py)。

2.2.2. 2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲硫基]-1-对氯苯基咪唑的合成

产量 0.584 g, 产率 84.5%。FT-IR: ν : 835.44 cm^{-1} 是($-\text{CH}_2\text{S}-$)C-S 键伸缩振动; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2.21 (s, 3H, CH_3 in py), 4.39 (q, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$), 4.50 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 6.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H in py), 6.78 (s, 1H, H in imidazole), 6.84 (s, 1H, H in imidazole), 7.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H in Ph), 7.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H in Ph), 8.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H in py)。

2.2.3. 2-[(3,5-二甲基-4-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1-甲基-咪唑的合成

产量 0.420 g, 产率 79.8%。FT-IR: ν : 832.42 cm^{-1} 是($-\text{CH}_2\text{S}-$)C-S 键伸缩振动; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2.28 (s, 3H, CH_3 in py), 2.30 (s, 3H, CH_3 in py), 3.34 (s, 3H, CH_3 in imidazole), 3.97 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.48 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 6.87 (s, 1H, H in imidazole), 7.02 (s, 1H, H in imidazole), 8.28 (s, 1H, H in py)。

2.2.4. 2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲硫基]-1-甲基咪唑的合成

产量 0.536 g, 产率 84.5%。FT-IR: ν : 832.71 cm^{-1} 是($-\text{CH}_2\text{S}-$)C-S 键伸缩振动; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2.18 (s, 3H, CH_3 in py), 3.23 (s, 3H, CH_3 in imidazole), 4.42 (q, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$), 4.56 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 6.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H in py), 6.81 (s, 1H, H in imidazole), 6.92 (s, 1H, H in imidazole), 8.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H in py)。

3. 结果与讨论

从成本方面考虑, 由于 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶盐酸盐和 2-氯甲基-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶盐酸盐合成步骤繁琐、价格昂贵, 而 2-巯基-1-甲基咪唑和 2-巯基-1-对氯苯基咪唑相对廉价, 因此本文采用 2-巯基-1-甲基咪唑和 2-巯基-1-对氯苯基咪唑适当过量来增加 2-氯甲基-4-烷氧基-甲基吡啶盐酸盐的转化率, 同时过量的硫醇在碱溶液中变成硫醇钠比较容易与硫醚产物分离, 也可通过调节水相的 pH 值进一步回收重复利用。本实验采用的 2-氯甲基-4-烷氧基-甲基吡啶盐酸盐、硫醇和甲醇钠的摩尔配比为 1:1.1:2.5。硫醚产率基本在 80% 以上。

4. 结论

通过质子泵抑制剂作用机理设计了四种具有潜在治疗消化性疾病疗效的质子泵抑制剂衍生物, 该类化合物可作为新药筛选的候选药物, 为新药研发提供参考。高效地合成了该类化合物的硫醚中间体, 反应条件温和, 操作简单。

基金项目

安徽省自主创新专项资金项目(11Z0101026)。

参考文献 (References)

- [1] Sachs, G., Carlsson, E., Lindberg, P., et al. (1988) Gastric $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ as therapeutic target. *Annual Review of Pharmacology*, **28**, 269-284.
- [2] Scheiman, J.M. and Cutler, A.F. (1999) *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *The American Journal of Medicine*, **106**, 222-226.
- [3] Blum, R.A. (1996) Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **53**, 1401-1415.

- [4] Andrew, F. and Lynda, W. (1996) Pantoprazole. *Drugs*, **51**, 460-482.
- [5] 黄东临 (2001) 2000 年美国 FDA 批准的新药. *国外医药——合成药、生化药、制剂分册*, **2**, 121-122.
- [6] Lindberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B., et al. (1990) Omeprazole: The first proton pump inhibitor. *Medicinal Research Reviews*, **10**, 1-54.
- [7] Lindberg, P., Nordberg, P. and Alminger, T. (1986) The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. *Journal of Medicinal Chemistry*, **29**, 1327-1329.
- [8] Shin, J.M., Cho, Y.M. and Sachs, G. (2004) Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *Journal of The American Chemical Society*, **126**, 7800-7811.
- [9] Matsuda, K., Yanagisawa, I., Isomura, Y., et al. (1997) One pot preparation of 1-substituted inidazole-2-thione from isothiocyanate and amino acetal. *Synthetic Communications*, **27**, 3565-3571.
- [10] Pluygers, C.W. and De Vries, G. (1973) p-Chlorophenyl isothiocyanate. *Organic Synthesis*, **5**, 223-224.