

文章编号:1671-6833(2015)04-0033-04

普瑞巴林化学拆分过程研究

李 雯¹, 刘春霞¹, 于玉振¹, 张 华¹, 陈水库², 张方杰²

(1. 郑州大学 化工与能源学院, 河南 郑州 450001; 2. 河南辅仁医药科技开发有限公司, 河南 郑州 450003)

摘 要: 对普瑞巴林化学拆分过程进行研究. 以 S-(+)-扁桃酸为拆分剂对普瑞巴林消旋体进行化学拆分, 采用 HPLC 法测定拆分过程中各组分含量, 考察不同拆分条件下各组分含量变化的规律, 得出普瑞巴林较佳拆分条件, 并进行进一步的验证试验. 基于该研究所获得的较佳拆分条件重复性良好, 所获得的巴林含量可达 99.5% 以上, 完全符合药典要求, 规模可达到每批次合格品不少于 100 g. 该研究为普瑞巴林工业化制备提供了有价值的理论研究依据.

关键词: 普瑞巴林; 扁桃酸; 拆分过程; 制备

中图分类号: R971.6 **文献标志码:** A **doi:**10.3969/j.issn.1671-6833.2015.04.008

0 引言

神经病理性疼痛的治疗是当前临床医学难题, 普瑞巴林为解决该医学难题提供了可供选择的有效药物, 其镇痛作用强、用剂剂量低且副作用小. 目前已在全球 80 多个国家和地区上市^[1]. 工业生产普瑞巴林的主要方法为化学拆分法, 已有文献报道中, 采用多种拆分剂进行普瑞巴林或其中间体的拆分, 如文献[2]采用手性有机碱作对普瑞巴林中间体进行拆分, 再经 Hoffmann 降解得到普瑞巴林; 文献[3]采用 N-对甲苯磺酰化、苯磺酰化、对甲苯甲酰化作为拆分剂; 文献[4-5]采用 L-酒石酸、二对甲基苯基-L-酒石酸或樟脑磺酸拆分普瑞巴林消旋体. 但以上方法中存在部分产物消旋化, 拆分剂制备繁琐, 析晶困难且拆

分剂易分解等问题使得生产效率低、成本高. 近年来, 文献[6-12]均采用 S-(+)-扁桃酸做拆分剂, 经过在异丙醇-水中成盐、四氢呋喃-水中盐分解、异丙醇-水中重结晶这 3 个步骤进行拆分得到普瑞巴林(图 1), 这些文献对拆分所采用的 3 个步骤中各组分的含量变化情况却语焉不详, 在实际实验过程中, 发现目标产品的含量随实验条件的稍加变化即发生较大变化, 获得合格品的实验条件苛刻. 因而探索拆分过程中每一步的组分含量及影响因素, 对获得一种高效、品质稳定的拆分条件具有显著的价值. 笔者以 S-(+)-扁桃酸为拆分剂, 采用 HPLC 测定拆分过程中各组分含量, 考察了不同拆分条件下各组分含量变化的规律, 得出普瑞巴林较佳拆分条件.

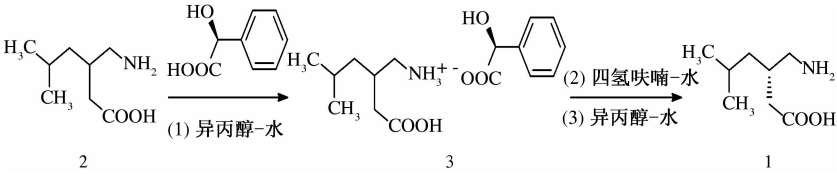


图 1 普瑞巴林的化学拆分路线

Fig. 1 Resolution route of Pregablin

1 实验部分

1.1 分析仪器及试剂

BrukerAvance Digital 400 核磁共振分析仪;

WRS-1B 型数字熔点仪; 岛津 LC-10ATvp 高效液相色谱仪 (SPD-10ATvp 检测器); 普瑞巴林对照品, 购于中国药品生物制品检定所; 普瑞巴林消旋体, 自制; S-(+)-扁桃酸 ($\geq 98\%$), 购于上

收稿日期: 2015-01-03; 修订日期: 2015-05-20

基金项目: 河南省科技厅产学研合作项目 (132107000016); 河南省教育厅科学技术研究重点资助项目 (14A530007).

作者简介: 李雯 (1970-), 女, 河南浚县人, 郑州大学教授, 博士, 主要从事药物合成研究, E-mail: liwen@zzu.edu.cn.

海海曲化工有限公司;四氢呋喃、异丙醇均为分析纯.

1.2 HPLC 检测依据及标准

HPLC 检测按照国家食品药品监督管理局化药试行标准 YBH02442013 规定进行:(S)-3-(氨甲基)-5-甲基己酸,按干燥品计算,含 C₈H₁₇NO₂ 不得少于 98.5%^[13].

1.3 普瑞巴林化学拆分操作过程

取普瑞巴林消旋体 2(7.8 g,0.049 mol)与 S-(+)-扁桃酸(9.3 g,0.061 mol)加入到三口烧瓶中,经过 3 个步骤:(1)加入异丙醇 66 mL 和水 2 mL,微热至固体全溶,冷却析晶,抽滤得到 S,S-盐(表示(S)-3-氨甲基-5-甲基己酸与 S-(+)-扁桃酸所生成的盐,下同);(2)将所获得的 S,S-盐加入到四氢呋喃 160 mL 和水 8 mL 中,回流 0.75 h,冷却析晶,抽滤得到白色固体,经检验,该白色固体为含有普瑞巴林和 S,S-盐混合物;(3)将所获得的白色固体加入到异丙醇 35 mL 和水 7 mL 中,加热溶解,热抽滤,冷却析晶,得到 2.5 g 白色固体普瑞巴林(含量 99.5%以上,HPLC 测定),收率 64.10%.mp185.0-187.0℃[文献值 184.0-185.0℃],(c1.0,H₂O)[文献值+10.5°(c1.0,H₂O)].¹H-NMR(DMSO):δ 0.81-0.84(d,6H,CH₃),1.03-1.06[m,2H,CH₂],1.55[m,1H,CH],2.11~2.21(m,2H,CH₂COOH),2.74~2.78(m,2H,CH₂N).

2 实验研究

2.1 S,S-盐在异丙醇-水中生成条件的选择和优化

拆分过程的第一步,普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸成盐反应,为有机弱酸弱碱成盐的过程,由于弱酸弱碱在中性条件下不稳定,因而,成盐反应需在适当过量酸存在下进行,这就需要考察适宜的普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸的投料比例.经研究在异丙醇和水以 33:1(体积比)条件下,普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸的摩尔比按 1:1.25~1.55 投料时,其实验结果见表 1 所示.

由表 1 可知,S,S-盐的含量和纯度随普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸比例变化而发生明显的变化,S-(+)-扁桃酸投料量的增加,收率增大,但含量下降,当两者以摩尔比为 1:1.4 成盐时,可获得最佳的 S,S-盐含量,其收率为 92.4%,综合考虑含量和收率的因素,选择该条件

为较佳条件,并进一步考察不同异丙醇-水体积比对 S,S-盐形成的影响,选取异丙醇与水的体积比从 9:1 至 ∞ 进行实验,其实验结果见表 2 所示.

表 1 不同的普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸投料比例对含量和收率的影响

Tab.1 The effect of different molar ratio of Racemic Pregabalin and (S)-(+)-Mandelic acid on Purity and yield

n (普瑞巴林消旋体): n (S-(+)-扁桃酸)	S,S-盐的 含量/%	收率/%
1:1.25	97.03	89.67
1:1.30	97.34	90.52
1:1.35	97.63	91.38
1:1.40	98.50	92.40
1:1.45	97.22	93.27
1:1.50	96.83	93.31
1:1.55	96.09	93.42

表 2 不同异丙醇和水的体积比对照试验
Tab.2 The comparative experiments of different volume ratio of isopropyl alcohol(IPA) to H₂O

V (异丙醇): V (水)	S,S-盐的含量/%	收率/%
9:1	97.22	88.83
10:1	98.03	88.92
20:1	98.09	91.95
33:1	98.50	92.40
50:1	98.02	93.21
∞	96.81	93.56

由表 2 可知,不同异丙醇-水体积比对所生成的 S,S-盐的纯度影响较小但收率影响较大,其中体积比为 33:1 时,盐含量达到最高即 98.50%,随着水含量的增加,S,S-盐收率显著下降,因此综合考虑含量和收率因素,选择异丙醇-水体积比为 33:1.

总之,化学拆分第一步,较佳的实验条件为普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸的摩尔比为 1:1.4 的比例投料,异丙醇-水体积比为 33:1,可获得含量为 98.50% 的目标物,收率可达到 92.40%(HPLC 检测结果如图 2).

2.2 S,S-盐在四氢呋喃-水中初步解离条件的选择和优化

拆分过程的第 2 步,S,S-盐在四氢呋喃中进行初步解离.以往的文献中,均假定该步骤为 S,S-盐全部盐解离,后续的第 3 步即异丙醇-水加热析晶为普瑞巴林重结晶过程.经对盐解离溶剂含水量、盐解离时间进行实验研究后,发现在

四氢呋喃-水体系中,S,S-盐只能发生部分解离.以普瑞巴林峰面积与 S,S-盐峰面积的比来表示 S,S-盐解离程度,经测定 S,S-盐的校正因子为 0.41,对应的 S,S-盐解离程度可达67.8%.可见,后续的异丙醇-水加热析晶过程为进一步解离的过程.

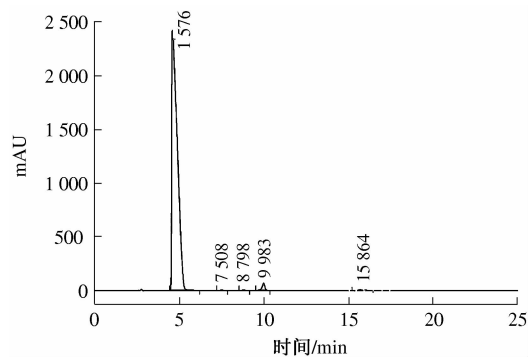


图 2 S,S-盐的 HPLC 含量分析
Fig.2 Purity analysis of racemic pregabalin and (S) - (+) - mandelic acid by HPLC

首先讨论盐分解溶剂含水量对盐解离程度的影响,取四氢呋喃和水体积比从 10:1 至 35:1 进行实验,其实验结果见表 3 所示.

表 3 不同四氢呋喃和水的体积比的对照试验
Tab.3 The comparative experiments of different volume ratio of THF to H₂O %

V(四氢呋喃): V(水)	解离程度(未校正) (普瑞巴林/S,S-盐)	解离程度(普瑞巴林/S,S-盐) %
10:1	34.53/61.58	34.53/25.25
15:1	41.67/57.95	41.67/23.76
20:1	45.82/53.40	45.82/21.89
25:1	43.96/55.79	43.96/22.87
30:1	40.81/58.85	40.81/24.12
35:1	38.60/61.18	38.60/25.08

由表 3 可知,不同四氢呋喃和水的体积比对 S,S-盐解离效果影响较大,当体积比变化时,盐解离的程度先逐渐增加后又下降,其中当体积比为 20:1 时,解离程度最高,因而,选择四氢呋喃与水体积比为 20:1 为较佳工艺条件.

总之,化学拆分第二步,S,S-盐初步解离的较佳实验条件为:四氢呋喃和水的体积比为20:1,代表性的 HPLC 检测结果如图 3 所示.

2.3 S,S-盐在异丙醇-水中进一步盐解离条件的选择和优化

拆分过程的第 3 步,异丙醇-水中 S,S-盐进一步盐解离.在以上研究的基础上,考察溶剂含

水量对普瑞巴林含量和收率的影响.选取以上最佳条件下制得的 S,S-盐混合物为原料,异丙醇与水的体积比从 2:1 至 7:1 进行实验,其实验结果见表 4 所示.

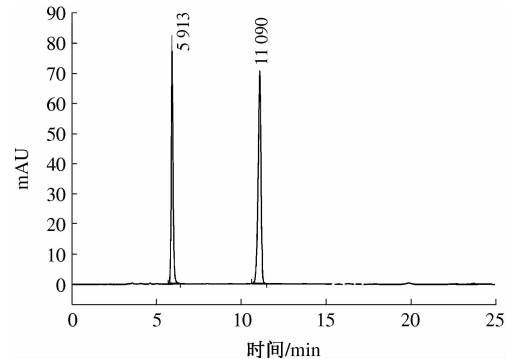


图 3 S,S-盐四氢呋喃中盐分解 HPLC 含量分析
Fig.3 Purity analysis of degrees of salt decomposition in tetrahydrofuran by HPLC

表 4 不同异丙醇和水的体积比的对照试验
Tab.4 The comparative experiments of different volume ratio of IPA to H₂O

V(异丙醇): V(水)	普瑞巴林的含量/ %	普瑞巴林的收率/ %
2:1	96.37	64.31
3:1	97.86	65.33
4:1	98.60	69.09
5:1	99.52	69.37
6:1	98.54	72.54
7:1	96.30	73.97

由表 4 可知,不同异丙醇和水的体积比对 S,S-盐的盐解离程度影响较大,当体积比为 3:1 至 5:1 时,盐解离所得普瑞巴林的含量 >97%;较佳的溶剂为异丙醇和水体积比为 5:1,可得含量为 99.52% 的目标物.以 S,S-盐计收率达到 69.37%,HPLC 检测结果如图 4 所示.

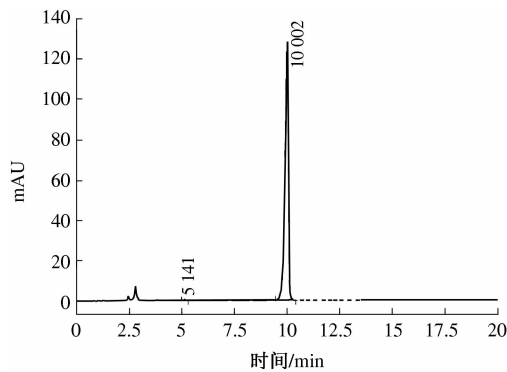


图 4 S,S-盐异丙醇中盐分解 HPLC 含量分析
Fig.4 Purity analysis of degrees of salt decomposition in isopropanol by HPLC

3 结论

通过进行反复实验,最终确定较佳工艺条件为普瑞巴林消旋体与 S-(+)-扁桃酸摩尔比为 1:1.4 投料,异丙醇-水体积比为 33:1 体系中成盐,经四氢呋喃-水体积比为 20:1 的溶剂回流,再经异丙醇-水体积比为 5:1 的体系进一步盐解离,最终得到含量不低于 99.52% 的目标产物。

(1) 探明了普瑞巴林消旋体拆分过程中,在异丙醇-水、四氢呋喃-水、异丙醇-水中分别进行的 3 个步骤,并非先前文献认为的成盐、盐解离和重结晶的拆分过程,而是成盐、初步盐解离、进一步盐解离的过程。

(2) 该研究考查影响每步反应的关键因素,取得了较佳工艺条件,与现有文献相比,所获得的化学拆分较佳的投料、溶剂含水比例等条件,为规模化制备普瑞巴林提供了详实的实验依据;

(3) 基于该研究所获得的较佳拆分条件重复性良好,经后续试验验证,所获得的普瑞巴林含量完全符合药典要求。

参考文献:

[1] LEE C H, LIOH H H. Pregabalin activates ROMK1 channels via cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740(5): 35-44.

[2] PRADHAN B S. Process for the synthesis of (R)-(-)-3-(carbamoylmethyl)-5-methylhexanoic acid and

the intermediates, its intermediates and its use in the preparation of Pregabalin: WO, 2012093411A2 [P]. 2012-07-12.

[3] 付德才,张伟,王博. 一种 S-构型普瑞巴林的化学拆分制备方法: 中国, 103626668A [P]. 2014-03-12.

[4] GORE V, DATTA D, GADAKAR M, et al. Resolution of pregabalin: WO, 2009122215 A1 [P]. 2009-10-08.

[5] KONAKANCHI D P, PILLI R, PULA S R, et al. Novel resolution process for pregabalin: WO, 2009044409 A2 [P]. 2009-04-09.

[6] 陈敖,张建军. 普瑞巴林的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(4): 195-196.

[7] 杨健,黄燕. 普瑞巴林的合成 [J]. *高校化学工程学报*, 2009, 23(5): 825-829.

[8] PRADHAN B S. Processes for preparing pregabalin: WO, 2011016052 A2 [P]. 2011-02-10.

[9] RAZZETTI G, ALLEGRI P, PASTORELO D. Process for the synthesis of pregabalin: CA, 2701656 A1 [P]. 2010-11-07.

[10] 李璟,田铁牛,李秀峰. 抗惊厥药物普瑞巴林的合成工艺改进 [J]. *中国药物化学杂志*, 2007, 17(1): 44-46.

[11] 张桂森,杨相平,刘笔锋. 普瑞巴林的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2007, 38(9): 617-618.

[12] 陈国华,姚秀梅,柴雨柱,等. 普瑞巴林的合成工艺改进及还原副产物的分离鉴定 [J]. *中国药物化学杂志*, 2008, 18(6): 439-441.

[13] 国家食品药品监督管理局. YBH02442013 普瑞巴林[S].

Research of the Chemical Resolution Process for Pregabalin

LI Wen¹, LIU Chun-xia¹, YU Yu-zheng¹, ZHANG Hua¹, CHEN Shui-ku², ZHANG Fang-jie²

(1. School of Chemical Engineering and Energy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China;

2. Henan Furen Pharmaceutical Technology Development Co. Ltd, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: This paper studies the chemical resolution process of Pregabalin. Process for resolving racemic Pregabalin to S- Pregabalin by using S- mandelic acid as the resolving agent, the content of each component in the resolution process were determined by HPLC method. The optimum resolution conditions were obtained by the investigations of the rule in the content variations of different components under different conditions and verified by the further tests. The optimum resolution conditions obtained from this study have good repeatability, and the content of Pregabalin could reach more than 99.5% which fully meets the requirements of Pharmacopoeia, the amount per batch of qualified products is not less than 100 g. This study provides a valuable theoretical foundation for the industrialized preparation of Pregabalin.

Key words: Pregabalin; S-Mandelic acid; chemical resolution; preparation