

抗抑郁药盐酸度洛西汀的合成

柴雨柱^{1,2}, 陈国华^{1*}, 王丽¹, 范琳¹ (1. 中国药科大学药物化学教研室, 南京 210009; 2. 江苏省药物研究所, 南京 210009)

摘要:目的 合成盐酸度洛西汀并改进合成工艺。方法 以 2-乙酰噻吩为起始原料, 经 Mannich 反应、还原、拆分、醚化、脱甲基、成盐等反应制得盐酸度洛西汀。结果 所得产物经元素分析、紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱及质谱等确证了结构。结论 此工艺路线方法简便, 原料易得, 便于工业化生产。

关键词: 盐酸度洛西汀; 抗抑郁药; 合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)03-0209-03

Synthesis of Antidepressant Drug Duloxetine Hydrochloride

CHAI Yu-zhu^{1,2}, CHENG Guo-hua^{1*}, WANG Li¹, FAN Lin¹ (1. Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Jiangsu Institute of Materia Medica, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize duloxetine hydrochloride and optimize the process. **METHODS** Duloxetine hydrochloride was synthesized by steps of reaction (Mannich reaction, reduction, separation, etherification, demethylation and salification) from 2-acetylthiophene. **RESULTS** Chemical structure of duloxetine hydrochloride was confirmed by element analysis, UV, IR, ¹H NMR,

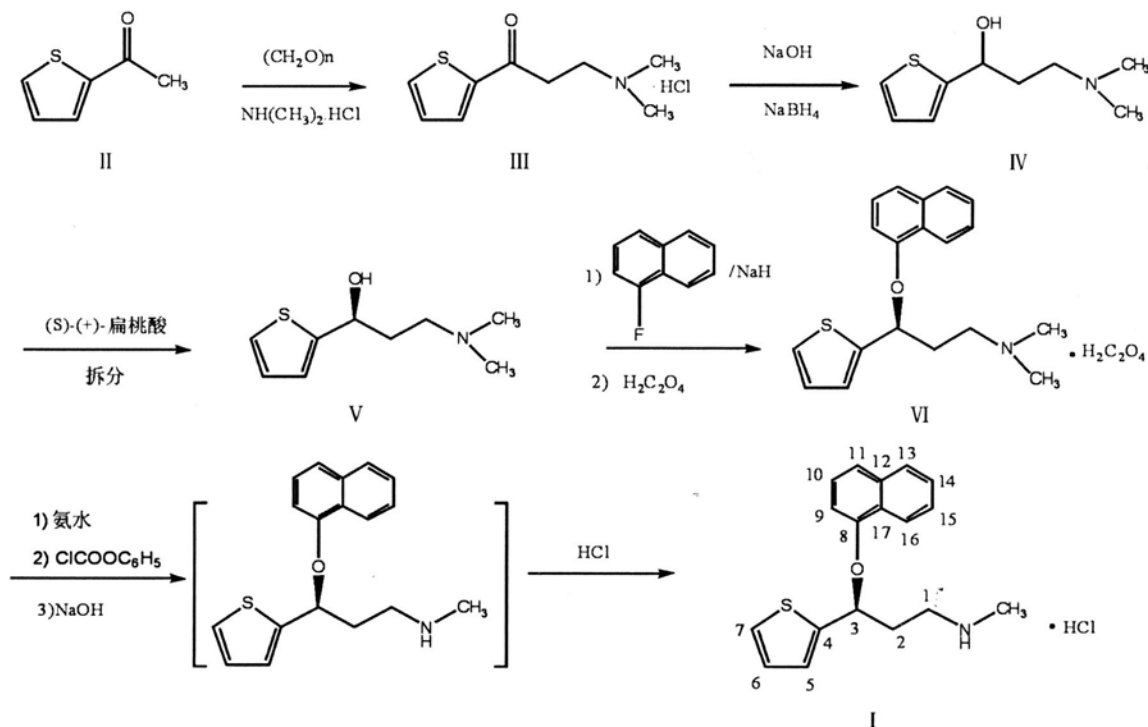
作者简介: 柴雨柱 (1976 -), 男, 硕士, 从事药物合成研究, Tel: 025-8374017; E-mail: chaiyuzhu@163.com

* 通讯作者: 陈国华, Tel: 025-83241246; E-mail: cgh63@163.com

KEY WORDS: duloxetine hydrochloride; antidepressant drug; synthesis

盐酸度洛西汀 (duloxetine hydrochloride, I) 是一种对 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取具有双重抑制作用的抗抑郁药,其化学名为 (S)-(+)-N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐。美国 FDA 于 2004 年 8 月批准上市,商品名为 Cymbalta,其化学稳定性好、安全有效、不良反应少,对其他神经系统亲和力低,在治疗抑郁症方面比目前其他西汀类

药物作用更好,代表了抑郁治疗的一大进步^[1]。文献报道了以不同的化合物作为起始原料,或选择不同的拆分试剂及脱甲基步骤制备盐酸度洛西汀,其合成路线有数条^[1-2]。我们选择了以国产化工原料 2-乙酰噻吩为起始原料,经 Mannich 反应、还原、拆分、醚化、脱甲基、成盐反应制得盐酸度洛西汀,合成路线如下:



作者参考文献方法^[3-5]制得 I,并进行了适当工艺改进。在制备 IV 时,以乙酸乙酯替换了文献^[5]中的萃取溶剂甲基叔丁基醚,增强了实验的安全性,且将文献收率 (85.7%) 提高至 91.6%;在制备 VI 时,省去了文献^[5]中催化剂苯甲酸钾的加入,且以室温搅拌成盐代替了文献中的回流成盐,收率与文献基本一致;在制备 I 时,发现溶液 pH 值显著影响产品纯度及收率, pH 值较低时,有副产物,产品呈深黄色; pH 值过高时,成盐不完全,收率较低。作者采用 pH 计监测,控制反应液 pH 4.0 ~ 5.0,可以得到色泽、含量、收率较好的产品 (含量 > 99.0%, HPLC)。

1 仪器

Yanaco MP-S3 型显微熔点仪 (日本 Yanaco, 温度计未经校正); Foss Heraeus CHN-O-Rapid 型元素分析仪 (德国); 2401-PC 型紫外吸收光谱仪 (日本岛津); Impact 410 型红外光谱仪 (美国尼高力公司, KCl 压片); Bruker AM-500 型核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂); Finnigan LCQ 型电喷雾离子化质谱仪 (美国 Thermo Finnigan 公司)。

2 盐酸度洛西汀的合成

2.1 3-二甲氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮盐酸盐 (III) 的制备

于反应瓶中加入 2-乙酰噻吩 125.0 g (0.99 mol)、多聚甲醛 45.0 g (1.5 mol)、二甲胺盐酸盐 102.0 g (1.25 mol)、异丙醇 300 mL、浓盐酸 4.5 mL, 搅拌加热使回流 6 h。冷却至 0℃ 析晶, 抽滤, 滤饼用冷的无水乙醇洗涤, 干燥得微黄色固体 III 185.5 g, mp 173 ~ 176℃, 收率 85.3%。(文献^[4]: mp 174 ~ 176℃, 收率 87.6%)。

2.2 N,N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺 (IV) 的制备

于反应瓶中加入中间体 III 180.0 g (0.82 mol)、95% 乙醇 500 mL, 搅拌, 用 10% 氢氧化钠溶液调至 pH 12, 冰水冷却下加入硼氢化钠 15.8 g (0.42 mol), 冰浴搅拌 30 min, 再于室温搅拌 6 h。过滤, 滤液减压蒸除大部分乙醇, 加入 300 mL 水稀释, 以乙酸乙酯提取 (300 mL × 3), 合并乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压浓缩得白色固体 IV 139.2 g, mp 76 ~ 79℃, 收率 91.6% (文献^[4]: mp 78 ~ 80℃, 收率 85.7%)。

2.3 (S)-(-)-N,N-二甲基-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙胺 (V) 的制备

于反应瓶中加入中间体 IV 138.0 g(0.74 mol)、甲基叔丁基醚 1500 mL,搅拌,加热到 50℃,滴加 (S)-扁桃酸 乙醇溶液 [56.5 g(0.37 mol)/170 mL],加完回流 1 h,冷却析晶,抽滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤,干燥得白色固体约 119.0 g,直接用于下步反应。

将上述白色固体 119.0 g溶于 500 mL水中,用 50%氢氧化钠溶液调至 pH 11,渐有白色固体析出,续搅 2 h。抽滤,滤饼水洗,干燥得白色固体 V 54.5 g, mp 76 ~ 79℃, 收率 79.0%, $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$ (C=1.0, 甲醇)。(文献^[5]: mp 78 ~ 80℃, $[\alpha]_D^{20} = -7.6^\circ$ (C=1.0, 甲醇))。

2.4 (S)-(+)-N,N-二甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺草酸盐 (VI)的制备

于反应瓶中加入中间体 V 52.0 g(0.28 mol)、二甲基亚砜 300 mL,室温搅拌,加入 60%钠氢 12.2 g(0.31 mol),续搅 0.5 h,加入 1-氟萘 52.6 g(0.36 mol),于 60 ~ 65℃搅拌反应 5 h。冷至室温后,倾入 500 mL冰水中,用冰乙酸调至 pH 5.0,用正己烷洗涤 (200 mL × 2),分出水层,用 50%氢氧化钠溶液调至 pH 12,用乙酸乙酯提取 (250 mL × 3),合并乙酸乙酯层,用饱和盐水洗涤 (100 mL × 2),无水硫酸钠干燥。过滤,滤液中加入草酸 乙醇溶液 [34.7 g(0.39 mol)/130 mL],室温搅拌反应 2 h,渐有白色固体析出,抽滤,滤饼用无水乙醇充分洗涤,干燥得白色固体 VI 93.2 g, mp 149 ~ 152℃, 收率 82.9%, $[\alpha]_D^{20} = +105.2^\circ$ (C=1.0, 甲醇)。(文献^[4]: mp 151 ~ 152℃, 收率 83.7%, $[\alpha]_D^{20} = +105.34^\circ$ (C=1.0, 甲醇))。

2.5 盐酸度洛西汀 (I)的制备

于反应瓶中加入中间体 VI 92.0 g(0.23 mol)、水 300 mL、甲苯 600 mL,搅拌,加热至 40℃,加入浓氨水 55.0 mL,搅拌 30 min,分出甲苯层,以水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩至约 300 mL,加热至 50℃,加入 N,N-二异丙基乙胺 3.2 g,滴加氯甲酸苯酯 45.0 g(0.29 mol),加完于 50 ~ 55℃搅拌反应 1.5 h,冷至 40℃,加入 1000 mL 1.0%碳酸氢钠水溶液,再于 40 ~ 50℃搅拌 30 min。分出甲苯层,依次用 0.5N盐酸、1.0%碳酸氢钠水溶液洗涤,分出甲苯层,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸除甲苯,得黄色油状物,直接用于下步反应。

于上述油状物中加入二甲基亚砜 600 mL,滴加氢氧化钠水溶液 [氢氧化钠 38.0 g(0.91 mol) 水 200 mL],控制内温 40 ~ 50℃,加完于 50℃搅拌反应 20 h。抽滤,滤液冷却至室温后倾入 600 mL冰水中,用冰乙酸调至 pH 5.0,用正己烷洗涤 (500 mL × 2),分出水层,用 50%氢氧化钠溶液调至 pH 12,乙酸乙酯提取 (500 mL × 3),合并乙酸乙酯层,用饱和盐

水洗涤 (150 mL × 3),无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩至 300 mL,冰浴冷却下滴加浓盐酸调至 pH 4.0,续搅 2 h,冷却析晶过夜。抽滤,滤饼用冷的乙酸乙酯洗涤,干燥得盐酸度洛西汀粗品 35.8 g,收率 46.6%。用无水乙醇-乙酸乙酯重结晶,干燥得盐酸度洛西汀纯品 29.5 g, mp 168 ~ 170℃, $[\alpha]_D^{20} = +120.5^\circ$ (C=1.0, 水), 收率 82.4%, (含量 > 99.5%, HPLC 法)。(文献^[5,6]: mp 168 ~ 170℃, 收率 64.7%)。元素分析 C₁₈H₂₀ClNOS, 计算值 (%): C 64.75, H 6.04, N 4.20, S 9.60; 实测值 (%): C 64.80, H 5.95, N 4.12, S 9.32。UV (CH₃OH) λ_{max}: 291 (ε₅, 882); 215 (ε₄₅, 257)。IR (KCl) cm^{-1} : 3092, 3062, 2960, 2771, 2723, 1627, 1596, 1463, 1360, 1264, 1020, 736, 716。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.15 (2H, t, 1-CH₂), 2.75; 2.80 (2H, m, 2-CH₂), 5.92 (1H, t, 3-CH), 7.10 (1H, d, 5-CH), 6.85 (2H, m, 6-CH, 9-CH), 7.25 (1H, m, 7-CH), 7.13 (1H, dd, 10-CH), 7.35 (1H, d, 11-CH), 7.74 (1H, m, 13-CH), 7.48 (2H, m, 14-CH, 15-CH), 8.29 (1H, m, 16-CH), 2.59 (3H, m, -CH₃), 9.76 (2H, br, NH₂⁺)。 ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 45.99 (1-C), 34.75 (2-C), 73.18 (3-C), 142.93 (4-C), 125.59 (5-C, 7-C), 126.74 (6-C), 152.47 (8-C), 107.26 (9-C), 125.30 (10-C), 121.06 (11-C), 134.48 (12-C), 127.48 (13-C), 125.44 (14-C), 126.37 (15-C), 121.85 (16-C), 125.83 (17-C), 32.89 (HN-CH₃)。ESI-MS (m/z): 298.1 (M+1), 299.1 (M+2), 320.0 (M+Na)。

参考文献

- [1] WEN X M, MAO Q, TANG J, *et al.* Development in the synthesis of duloxetine [J]. Chin J Synth Chem (合成化学), 12 (2004): 551-555.
- [2] Duloxetine Oxalate [J]. Drugs of the future, 2000, 25 (10): 907-916.
- [3] ROBERTSON D W, WONG D T, KRUSH INSKI Jr J H. 3-Aryloxy-3-substituted propanamines: US 4,956,388 [P]. 1990-09-11. (CA1988, 109:170224n).
- [4] Staszak Michael Alexander, Staten Gilbert Stanley, Weilel Leland Otto. Chiral synthesis of 1-aryl-3-aminopropan-1-ols: EP 0457559 [P]. 1991-11-21. (CA1992, 116:106081f).
- [5] Berglund Richard A. Asymmetric synthesis: US 5,362,886 [P]. 1994-11-08. (CA1995, 122:132965r).
- [6] GAO L M, ZHU F C, SONG D Q. Synthesis of duloxetine hydrochloride [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2005, 14 (1): 74-76.

收稿日期: 2006-09-12