

77. Doi: 10.1186/s12935-015-0228-7.
- [12] CHEN C, RIDZON D A, LEE D H, et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(20): e179.
- [13] LIVAK K J, SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method [J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402-408.
- [14] PRATHAPAN A, VINEETHA V P, RAGHU K G. Protective effect of *Boerhaavia diffusa* L. against mitochondrial dysfunction in angiotensin II induced hypertrophy in H9c2 cardiomyoblast cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e96220.
- [15] ZHENG X, LI J, LI Y, et al. MicroRNA-24 induces cisplatin resistance by targeting PTEN in human tongue squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(11): 998-1003.
- [16] WANG X, HE X, LU C, et al. Involvement of Bim in Photofrin-mediated photodynamically induced apoptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1527-1536.
- [17] SHAO Y Y, CHANG Y L, CHENG A L, et al. The germline BIM deletion polymorphism is not associated with the treatment efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2013, 85(5): 312-316.
- [18] WEBER K, HARPER N, COHEN G M, et al. BIM-mediated membrane insertion of the BAK pore domain is an essential requirement for apoptosis [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(2): 409-420.
- [19] EMEAGI P U, VAN LINT S, BRECKPOT K, et al. Proinflammatory characteristics of SMAC/DIABLO-induced cell death in antitumor therapy [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(6): 1342-1352.

收稿日期: 2015-08-29

盐酸达泊西汀的合成

伍平华^{1,2}, 杜全海², 陆涛^{1*} (1.中国药科大学理学院, 南京 210009; 2.南京康福顺药业有限公司, 南京 210009)

摘要: 目的 优化盐酸达泊西汀的合成工艺。方法 以 3-氯代苯丙酮为原料经还原、醚化、二甲氨基取代、拆分、成盐反应制得目标产物。结果与结论 改进后的工艺简化了操作、降低了成本、较大程度上提高了收率, 利于工业化生产。

关键词: 达泊西汀; 工艺优化; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂

中图分类号: TQ460.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)02-0181-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.011

Improved Synthesis of Dapoxetine Hydrochloride

WU Pinghua^{1,2}, DU Quanhai², LU Tao^{1*} (1.College of Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2.Nanjing Kang Fushun Pharmaceutical Company Limited, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the method for the synthesis of dapoxetine hydrochloride. **METHODS** Starting with 3-chloro-1-phenyl-1-propanone, dapoxetine hydrochloride was synthesized via a 5-step chain reaction including reduction, etherification, amination by dimethylamine, separation, and acidification by HCl·EA. **RESULTS & CONCLUSION** The improved process has the advantages of convenient operation, low cost, high yield, and is suitable for industry.

KEY WORDS: dapoxetine; synthesis; SSRI

达泊西汀化学名为(S)-(+)-N,N-二甲基-1-苯基-3-(1-萘氧基)丙胺, 是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂, 最初广泛用于治疗抑郁症和相关的情感障碍, 后被开发用于治疗男性早泄。通常成品为其盐酸盐。

1 合成路线

国内外报道的合成达泊西汀的文献较多^[1-6]。本研究在参考文献[3]的基础上, 对其合成工艺进行优化。以 3-氯代苯丙酮(2)为原料, 经还原得到 3-氯代苯丙醇(3), 3 与 1-萘酚经醚化反应得到化合

物 4, 4 与二甲胺进行亲核取代得到化合物 5, 化合物 5 经 D-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸拆分、成盐酸盐得到目标化合物 1。合成路线见图 1。

与文献[3]相比, 本路线改进了还原 3-氯代苯丙酮(2)的方法。文献[3]将硼氢化钠溶解在乙醇中, 实际操作发现硼氢化钠在乙醇中溶解度低, 本研究改用甲醇溶解硼氢化钠, 同时加入少量氢氧化钠增加其稳定性, 可完全溶解, 操作简便。文献[3]选用二氯甲烷作溶剂, 产生大量副产物 1-苯丙醇。改用甲醇作溶剂可使产品纯度>97%, 大大减少了

作者简介: 伍平华, 女, 硕士生 Tel: 15051852061
(025)86185086 E-mail: lutao@cpu.edu.cn

E-mail: phwu2014@163.com *通信作者: 陆涛, 男, 博士, 教授 Tel:

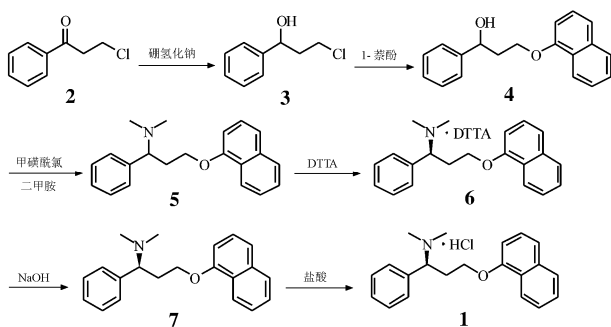


图1 达泊西汀的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of dapoxetine

副产物的产生。经醚化反应制备化合物 4 时,文献[3]采用溶剂二甲基亚砜,催化剂碳酸钾,反应温度为 90 °C,原料反应不完全,且副产物多,需进行纯化才能投入下一步反应。本研究采用二甲基甲酰胺作溶剂,氢氧化钠作催化剂,温度降低到 50 °C,改进后原料反应完全且纯度提升到>98%,不需纯化后处理,可直接投入下一步反应,简化了操作步骤。经亲核取代反应制备化合物 5 时,文献[3]采用 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作催化剂,但 DMAP 在后处理中很难除去,残留在产品中成为一种杂质,实验证明不需要添加 DMAP 也可反应完全。此步反应加入甲磺酰氯时放热剧烈,温度过高容易产生副产物,本研究将反应温度由-5~0 °C降低到-10~-5 °C,能更好的控制温度,减少副产物的生成。文献[3]在加入二甲胺后反应时间为 40 h,笔者研究发现 20 h 即可反应完毕,可大大缩短反应时间。改进方法后纯度达到 97%。化合物 5 经 *D*-(+)-DTTA 拆分时,按照文献[3]采用二氯甲烷作溶剂、拆分温度为 25~35 °C,收率在 28%左右。在采用二氯甲烷作溶剂的基础上,加入一定量的乙酸乙酯作反溶剂,并将拆分温度降至 15 °C,能将收率提高到>43%。达泊西汀 DTTA 盐经氢氧化钠溶液游离,成盐酸盐得到最终目的产物。在纯化达泊西汀盐酸盐的这一过程中,文献[3]采用 10~15 °C析晶,重复操作发现在此温度下重结晶收率仅在 60%左右,改用-8 °C析晶收率能提高到>90%,纯度达到 99.98%,最大单杂<0.01%。改进后的工艺原料易得,操作简便,更利于工业化生产。消旋体收率达到 91%,总收率达到 35%,比已报道的文献值有了较大提高。

2 实验部分

2.1 3-氯苯丙醇(3)的制备

在 250 mL 三口烧瓶中加入化合物 2(10 g,

59.3 mmol), 甲醇 100 mL, 搅拌溶解。降温至-5 °C, 缓慢滴加硼氢化钠的甲醇溶液(1.79 g, 47.44 mmol 硼氢化钠中加入甲醇 30 mL、5%氢氧化钠溶液 1 mL), 低温反应 2 h。滴加盐酸调 pH 至 3~4, 旋蒸除去甲醇; 用乙酸乙酯萃取 3 次; 碳酸氢钠溶液洗涤 2 次; 水洗 2 次; 饱和食盐水洗涤 1 次; 经无水硫酸钠干燥; 抽滤; 浓缩得到 10.02 g 化合物 3。收率: 99.0%, 纯度: 97.7%。

2.2 1-苯基-3-(1-萘氧基)-1-丙醇的制备(4)

在 250 mL 三口烧瓶中加入化合物 3(10.00 g, 58.60 mmol)、1-萘酚(9.29 g, 64.46 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 100 mL, 搅拌溶解。控温在 5 °C 左右, 加入氢氧化钠(2.34 g, 58.6 mmol), 于 5 °C 条件下反应 30 min, 再缓慢升温至 50 °C, 反应 8 h。将反应体系降温到 10 °C 左右, 向反应体系中加入 300 mL 冰水; 用甲苯萃取 3 次, 水洗 1 次; 1%氢氧化钠溶液洗至水相无色; 水洗至水相为中性; 饱和食盐水洗 1 次; 无水硫酸钠干燥; 抽滤; 浓缩得到 15.94 g 化合物 4。收率: 97.7%, 纯度: 98.5%。

2.3 *N,N*-二甲基-1-苯基-3-(1-萘氧基)丙胺(5)的制备

在 250 mL 四口烧瓶中加入化合物 4(10.00 g, 35.93 mmol)、三乙胺(7.27 g, 71.86 mmol)、四氢呋喃 100 mL, 通氮气保护, 搅拌溶解, 降温至-5 °C~-10 °C, 控温滴加甲磺酰氯(4.94 g, 43.12 mmol)与四氢呋喃(20 mL)的混合溶液, 低温搅拌 2 h, 加入二甲胺(24.30 g, 538.95 mmol), 缓慢升温至 25 °C, 反应 16 h。向反应体系加入水 80 mL, 用 5%氢氧化钠溶液调 pH 至 12, 甲苯萃取 2 次; 合并有机相, 水洗 1 次; 饱和食盐水洗 1 次; 无水硫酸钠干燥; 抽滤; 浓缩得 10.60 g 化合物 5。收率: 96.6%, 纯度: 97.3%。

2.4 达泊西汀 DTTA 盐(6)的制备

将化合物 5(10.00 g, 32.74 mmol)、二氯甲烷 50 mL 加入反应瓶, 15 °C 搅拌溶解。加入 *D*-(+)-二对甲基苯甲酰酒石酸(12.65 g, 32.74 mmol), 搅拌 0.5 h, 加入乙酸乙酯 50 mL 继续搅拌 1 h。抽滤, 滤饼用二氯甲烷与乙酸乙酯比例为 1:1 的混合溶剂洗涤, 将固体干燥得到 10.42 g 化合物 6 粗品。收率: 46%, 纯度: 98.6%。

重结晶: 将化合物 6 粗品(10 g, 14.46 mmol), 二氯甲烷 100 mL 加入反应瓶, 加热回流至样品溶解, 加入乙酸乙酯 150 mL, 自然降温到 15 °C 搅

拌析晶 2 h, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷-乙酸乙酯(2:3)混合液洗 3 次, 将产物 40 °C 鼓风干燥 12 h, 得到 9.33 g 化合物 **6**, 收率: 93.3%, 纯度: 99.8%。

2.5 (S)-(+)-N,N-二甲基-1-苯基-3-(1-萘氧基)丙胺(**7**)的制备

将化合物 **6**(10 g, 14.46 mmol)、二氯甲烷 50 mL、水 50 mL 加入反应瓶, 室温搅拌溶解。加 10% 氢氧化钠溶液调 pH 至 10, 继续搅拌 1 h。静置分层, 水层用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相。将有机相水洗 2 次; 饱和食盐水洗 1 次; 无水硫酸钠干燥; 抽滤; 浓缩得到 4.26 g 化合物 **7**。收率: 96.5%

2.6 盐酸达泊西汀(**1**)的制备

将化合物 **7**(4 g, 13.10 mmol)、乙酸乙酯 24 mL 加入反应瓶, 室温搅拌溶解。控温 0~5 °C, 滴加 3.5 mol·L⁻¹ 的氯化氢乙酸乙酯溶液 4.8 mL, 2 °C 条件下搅拌 1 h, 抽滤, 用乙酸乙酯洗涤滤饼 2 次, 将固体 40 °C 干燥 4 h 得到 4.27 g 终成品 **1** 粗品。收率: 95.4%, 纯度: 99.87%。

重结晶: 将终成品 **1** 粗品(4 g, 11.70 mmol)、异丙醇 20 mL 加入反应瓶, 加热回流至样品溶解, 缓慢降温至 -8 °C 搅拌析晶 2 h, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗 2 次。将产物 40 °C 真空干燥 12 h, 得到 3.79 g 终成品 **1**。收率: 94.8%, 纯度: 99.98%(面

积归一化法)。mp 182~184 °C, $[\alpha]_D^{25}=+129.3^{\circ}(C=1\%, \text{ 甲醇})$; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 2.334~2.418[s, 6H, N(CH₃)₂], 2.691~2.775(m, 2H, CHCH₂CH₂O), 3.697~3.733(t, *J*=7.0 Hz, 1H, PhC-H), 3.978~4.035(m, 1H, OCH₂), 4.135~4.188(m, 1H, OCH₂), 6.734~6.753(d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.281~7.609(m, 9H, ArH), 7.885~7.908(d, *J*=9.2 Hz, 1H, ArH), 8.411~8.433(d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH)。MS *m/z*: 306[M+H]⁺。

REFERENCES

- [1] YIN L L, CHEN G H. Improved synthesis of dapoxetine hydrochloride [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2001, 21(1): 37-39.
- [2] DAI R, GU S L, GU F, et al. Synthesis of dapoxetine hydrochloride [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2008, 17(24): 2119-2121.
- [3] MUKUNDRAY D A, JASUBHAI P D, RAJIV K, et al. Process for preparing dapoxetine: WO, 2008035358 [P]. 2008-03-27.
- [4] ROBERTSON D W, THOMPSON D C, WONG D T (Eli Lilly and Company). 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropamines: EP, 0288188 [P]. 1988-10-26.
- [5] KANG S, LEE H K. Highly efficient, enantioselective syntheses of (S)-(+)- and (R)-(-)-dapoxetine starting with 3-phenyl-1-propanol [J]. J Org Chem, 2010, 75(1): 237-240.
- [6] ALT C A, ROBEY R L, VANMETER E E. Intermediates to 1-phenyl-3-naphthalenyloxypropanamines: US, 5292962 [P]. 1994-03-08.

收稿日期: 2015-06-15

利福平脂质体温敏型原位凝胶的制备及其体外释药特征研究

曹佳薇, 倪坚军, 姚君, 周峰, 周中元, 徐颖颖, 蔡鑫君(浙江省中西医结合医院药剂科, 杭州 310003)

摘要: 目的 制备利福平脂质体温敏型原位凝胶, 并对其体外性质进行研究。方法 采用薄膜分散法制备利福平脂质体, 并对利福平脂质体进行表征研究; 以泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407 为凝胶基质, 制备利福平脂质体温敏型原位凝胶; 以无膜溶出模型研究温敏型原位凝胶体外累积溶蚀率; 采用透析袋法分析药物体外释放情况。**结果** 制备的利福平脂质体平均粒径、聚分散指数、Zeta 电位、包封率和载药量分别为(149.0±5.67)nm、0.275±0.056、-(29.8±1.59)mV、(79.6±2.67)%, (18.6±0.25)%; 利福平脂质体温敏型原位凝胶的胶凝温度为(34.3±0.6)°C。体外溶蚀曲线和体外释药曲线均符合零级动力学特征。**结论** 利福平脂质体温敏型原位凝胶的制备工艺简单易行, 体外释放显示其有很好的缓释作用。

关键词: 利福平; 脂质体; 温敏型原位凝胶; 溶蚀

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0183-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.012

基金项目: 杭州市卫生科技计划项目(2013A43); 杭州市科技计划引导项目(20130733Q14)

作者简介: 曹佳薇, 女, 主管药师 Tel: (0571)56109721 E-mail: caojiawei1978@163.com *通信作者: 蔡鑫君, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)56109868 E-mail: zjtcxj@163.com