

盐酸绿卡色林的工艺研究

何光超, 王均伟, 管哲, 朱启华, 徐云根* (中国药科大学药学院, 南京 210009)

摘要: 目的 研究减肥药盐酸绿卡色林(1)的合成工艺。方法 以 *N*-烯丙基-*N*-[2-(4-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(3)为原料, 经一步反应同时实现分子内的傅-克烷基化反应和脱 Boc 保护基反应, 再经 L-(+)-酒石酸手性拆分和成盐制备得到 1。结果 合成工艺总收率为 24.7%, 化学纯度为 99.9%, 光学纯度 *ee* 值>99.8%。各中间体和目标产物经 ¹H NMR、¹³C NMR、ESI-MS 表征。结论 所研制的合成工艺路线操作简便、经济实用, 适合工业化生产。

关键词: 盐酸绿卡色林; 合成工艺; 减肥药

中图分类号: R914 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)09-1067-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.007

引用本文: 何光超, 王均伟, 管哲, 等. 盐酸绿卡色林的工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1067-1070.

Practical Synthesis of Lorcaserin Hydrochloride

HE Guangchao, WANG Junwei, GUAN Zhe, ZHU Qihua, XU Yungen* (Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the synthetic process of antiobesity drug lorcaserin hydrochloride(1). **METHODS** 1 was synthesized from *N*-allyl-*N*-[2-(4-chlorobenzyl)ethyl]tert-butyl carbamate(3) in a three-step process via one-step intramolecular Friedel-Crafts alkylation and deprotection, chiral resolution with L-(+)-tartaric acid, and the final salification. **RESULTS** In overall yield was 24.7% the purity was 99.9%, and excellent enantioselectivity(*ee*) >99.8%. The intermediates and target product were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and ESI-MS. **CONCLUSION** This convenient and economical procedure is remarkably applicable for industry.

KEYWORDS: lorcaserin hydrochloride; synthesis process; antiobesity drug

盐酸绿卡色林(lorcaserin hydrochloride, 1), 化学名为(*R*)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-3-苯并氮杂萘盐酸盐。2005年由美国 Arena 制药公司开发研制, 其特异性靶点 5-HT_{2C} 有很强的控制食欲的作用, 用于成人体质指数(body mass index, BMI)>27 的肥胖或超重者治疗, 并且患者至少有 1 项与体重相关的疾病(如高血压、II 型糖尿病或高血脂症)^[1]。2012 年 6 月 27 日, 绿卡色林被 FDA 正式批准在美国上市^[2], 是自减肥药奥利司他之后, 13 年来首个被批准的减肥药。与以往作用于 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)通路的减肥药芬氟拉明、右旋芬氟拉明、盐酸氟西汀等相比^[3-4], 绿卡色林具有更少的不良反应, 可避免对心脏瓣膜和肺动脉压的影响, 而且绿卡色林在治疗肥胖同时, 还能改善心率、血压以及低密度脂蛋白胆固醇水平, 结构式见图 1。

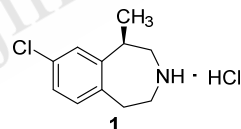


图 1 盐酸绿卡色林结构式

Fig. 1 Structures of lorcaserin hydrochloride

近年来, 国内外技术人员对消旋绿卡色林的合成工艺进行了大量的研究^[5-18]。这些制备方法通常是利用不同的原料制备得到消旋绿卡色林(5), 再将消旋绿卡色林用 L-(+)-酒石酸拆分, 碱游离, 与氯化氢成盐, 即得盐酸绿卡色林(1)。

本课题组前期研究以 2-(4-氯苯基)乙胺为起始原料, 先与二碳酸二叔丁酯(Boc 酸酐)反应得到中间体 2, 再与烯丙基溴反应得到 *N*-烯丙基-*N*-[2-(4-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(3), 脱去叔丁氧羰基(Boc)保护基得到 *N*-[2-(4-氯苯基)乙基]丙

基金项目: 江苏省产学研前瞻性联合研究项目(BY2015072-02)

作者简介: 何光超, 男, 博士生 Tel: 13222003639 E-mail: superchaocpu@163.com
Tel: (025)83271244 E-mail: xyg@cpu.edu.cn

*通信作者: 徐云根, 男, 博士, 教授, 博导

-2-烯-1-胺盐酸盐(4),最后经傅-克烷基化反应得到消旋绿卡色林(5),路线见图2。以2-(4-氯苯基)乙胺计,该路线消旋绿卡色林(5)的总收率达76.2%^[19-20],其中由中间体3制备消旋绿卡色林(5)的收率为82.8%。但该条合成路线较长,且脱Boc保护基需要用到HCl饱和的乙酸乙酯溶液,会产生大量的废气和废酸,不利于环境保护和设备维护。

为了进一步优化工艺路线,笔者课题组通过不断尝试,以化合物3为原料,在路易斯酸金属催化剂作用下,同时进行分子内傅-克烷基化反应和脱Boc保护基反应,成功制得消旋绿卡色林(5),再用酒石酸拆分后成盐得到盐酸绿卡色林(1),路线见图3。其中由化合物3制备消旋绿卡色林(5)的收率为81.6%。优化后的工艺路线不仅缩短了一步反应,而且避免了HCl饱和乙酸乙酯溶液的使用,减少“三废”的产生,有利于设备维护 and 环境保护,具有操作简便、成本低、更适合工业化生产等优点。

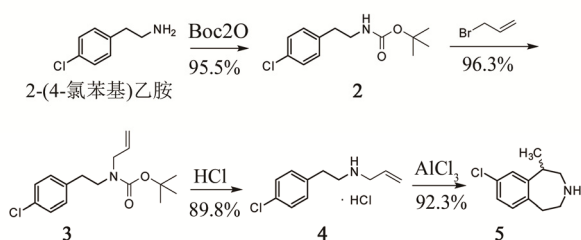


图2 课题组前期研究成果

Fig. 2 Previous research results of research group

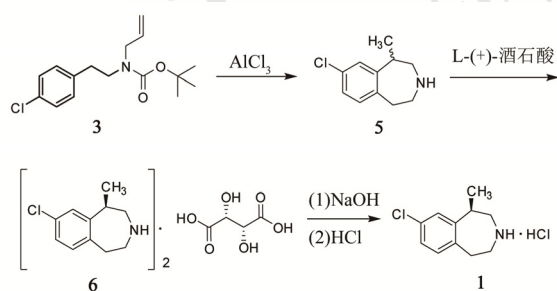


图3 优化后新的工艺路线

Fig. 3 Optimized new process route

1 仪器与试剂

RY-1 型熔点仪(天津市分析仪器厂); AM-300 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司, TMS 内标); HP 1100 型质谱仪(美国惠普公司); HSGF 254 型 TLC 硅胶板(烟台市化学工业研究所);

SHIMADZU-HPLC 色谱仪、Inertsil ODS-3 C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)购自日本岛津公司; Daicel AD-RH 手性柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm, 日本大赛璐公司)。中间体3的制备参考文献[19-20]; 其他常用试剂均为市售分析纯或色谱纯。

2 化学纯度和光学纯度(excellent enantioselectivity, ee)的 HPLC 测定方法

2.1 HPLC 测定化学纯度

色谱柱: Inertsil ODS-3 C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长: 220 nm; 流动相: 磷酸缓冲液(pH=6.0)(A)-乙腈(B); 梯度洗脱: 0~30 min, 20%A; 30~60 min, 75%A。

2.2 HPLC 测定 ee

色谱柱: Daicel AD-RH 手性柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 检测波长: 220 nm; 流动相: 正己烷-异丙醇-二乙胺(92:8:0.1)。

3 盐酸绿卡色林(1)的合成

3.1 消旋绿卡色林(5)的制备

取无水三氯化铝(27.1 g, 203.2 mmol)研磨成粉末状,加入 500 mL 三颈瓶中,加入氯苯(100 mL),搅拌呈混悬液,冰浴降温至 0~5 °C。取化合物3(20.0 g, 67.6 mmol)用氯苯(50 mL)溶解后缓慢滴加入上述混悬液中,加毕,升温至 110 °C 反应 1~2 h, TLC 检测反应完成后,冷却至室温。缓慢倒入 150 g 冰水混合物中,淬灭反应。调节 pH 至 1~2,萃取,分出水层,有机层再用水萃取 1 次(50 mL),合并水层,用乙酸乙酯洗涤 2 次(100 mL+50 mL),水层用 30%氢氧化钠溶液调节 pH 至 10~12,乙酸乙酯萃取(200 mL+150 mL),合并乙酸乙酯层,饱和氯化钠溶液洗涤 2 次(200 mL×2),无水硫酸钠干燥。抽滤,减压浓缩得黄色油状物消旋绿卡色林(5, 10.8 g, 收率 81.6%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.16~7.11(1H, m, ArH), 7.08(1H, dd, J=8.0, 2.1 Hz, ArH), 7.00(1H, d, J=8.0 Hz, ArH), 3.13~2.81(6H, m, CH₂), 2.77~2.63(1H, m, CH), 1.33(3H, d, J=7.3 Hz, CH₃); MS(ESI, 70 eV): m/z=196.0[M+H]⁺。

3.2 (R)-8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂草L-(+)-酒石酸盐(6)的制备

将消旋绿卡色林(5)(10.0 g, 51.1 mmol)置于 100 mL 三颈瓶中,加入丙酮(40 mL),搅拌溶解后加热至 50 °C。将 L-(+)-酒石酸(1.92 g, 12.8 mmol)

溶于水中(5 mL),缓慢滴加入上述反应液中,加毕,于 50 °C 保温搅拌 3 h,加入丙酮(8 mL),自然冷却至室温,再降温至 5 °C 析晶 5 h,抽滤,冷丙酮(10 mL)洗涤滤饼得白色固体,40 °C 真空干燥得粗品 5.3 g。将粗品与混合溶剂(70 mL, 丙酮:水=3:1)混合,加热回流至澄清,缓慢冷却至 0~5 °C,保温 5 h,抽滤,冷丙酮(10 mL)洗涤滤饼,40 °C 真空干燥得白色粉末状晶体(6, 4.6 g, 收率 33.2%, HPLC 纯度 99.9%, *ee* 值 99.8%), 见图 4。

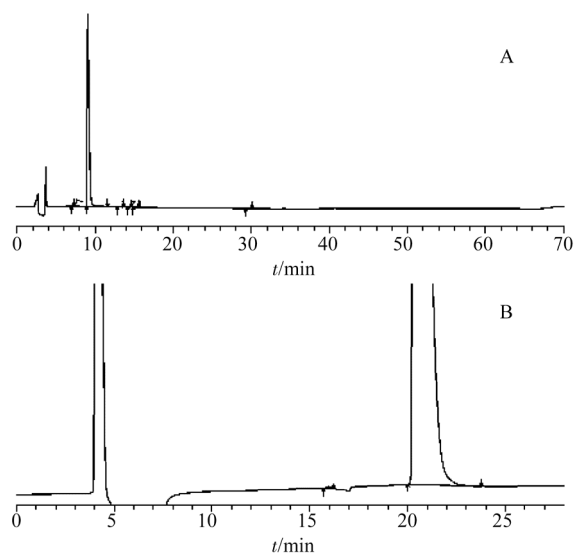


图 4 化合物 6 的纯度

A-化学纯度; B-光学纯度。

Fig. 4 Purity of compound 6

A-chemical purity; B-excellent enantioselectivity.

3.3 盐酸绿卡色林(1)的制备

将中间体 6 (4.5 g, 16.6 mmol)溶解于 10 mL 水中,加入 20% NaOH 溶液调 pH 至 8~9。乙酸乙酯萃取(20 mL+20 mL)。合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗涤(15 mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到微黄色油状物(3.2 g, 收率 98.4%)。

将上述油状物(3.2 g, 16.3 mmol)溶于 10 mL 无水乙醇,搅拌下缓慢滴入饱和 HCl 的乙酸乙酯溶液至 pH 至 1~2,滴加过程控制温度≤20 °C,室温搅拌 1 h 后,减压蒸除溶剂得到盐酸绿卡色林粗品。向粗品中加入甲基叔丁基醚(15 mL),室温打浆 1 h,抽滤,40 °C 真空干燥,得白色晶体(1, 3.6 g, 收率 91.3%, HPLC 纯度 99.9%, *ee* 值 99.8%, 见图 5)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.61(2H, bs, HCl), 7.29~7.21(3H, m, ArH), 3.55~3.45(1H, m, CH₂), 3.33~3.18(3H, m, CH₂), 3.01(1H, dd,

J=15.7, 7.1 Hz, CH), 2.91~2.83(2H, m, CH₂), 1.34(3H, d, *J*=7.2 Hz, CH₃); ¹³C NMR(75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 145.4, 138.1, 131.5, 126.4, 126.0, 114.5, 50.1, 44.5, 34.1, 30.8, 17.5; MS(ESI, 70 eV): *m/z*=196.1[M+H]⁺。

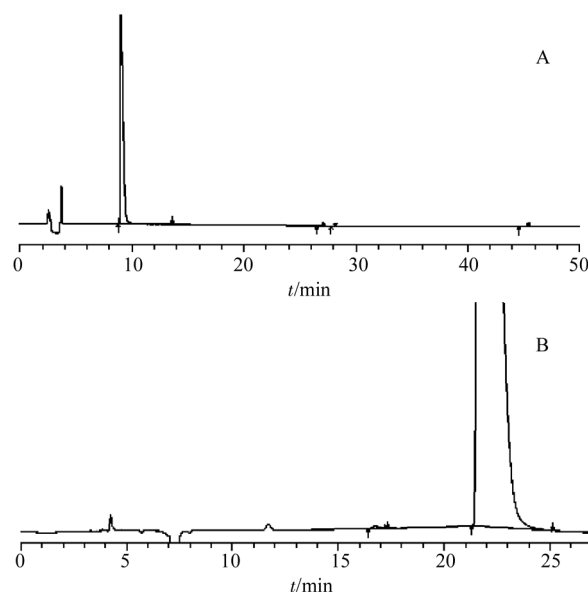


图 5 盐酸绿卡色林的纯度

A-化学纯度; B-光学纯度。

Fig. 5 Purity of lorcaserin hydrochloride

A-chemical purity; B-excellent enantioselectivity.

4 结论

通过分析傅-克烷基化反应和脱 Boc 保护基反应机制,经过多次尝试,最终实现以 *N*-烯丙基-*N*-[2-(4-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(3)为原料,在路易斯酸金属催化剂作用下同时进行分子内傅-克烷基化反应和脱 Boc 保护基反应,该方法未见文献报道。由化合物 3 制备消旋绿卡色林(5),本研究的“一步法”与文献[19-20]的“两步法”相比,所得的收率以及化学和光学纯度相当,但“三废”显著降低,操作明显简化,更适合工业化放大。

REFERENCES

- [1] NIKOLIC D, TOTH P P, FERLITA A, et al. Novel anti-obesity drugs and plasma lipids [J]. *Clinical Lipidol*, 2014, 9(2): 179-187.
- [2] KANG Y H, JIN Z. A novel anfiobesity drug lorcaserin hydrochloride [J]. *Prog Pharm Sci(药学进展)*, 2008, 32(9): 423-425.
- [3] JIANG H Y. The adverse reactions of fluoxetine hydrochloride [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2008, 25(8): 763-765.
- [4] ZHANG L Z, ZHU Q H, XU Y G. Progress in researches for

- antiobesity drugs [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(15): 1721-1725.
- [5] SMITH B M, SMITH J M, TSAI J H, et al. Discovery and SAR of new benzazepines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists for the treatment of obesity [J]. Cheminform, 2005, 15(5): 1467-1470.
- [6] SMITH B M, SMITH J M, TSAI J H, et al. Discovery and structure- activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity [J]. J Med Chem, 2008, 51(2): 305-313.
- [7] HE X, WANG J W, ZHU Q H, et al. Progress in synthesis of lorcaserin hydrochloride [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(23): 2676-2682.
- [8] LIU W Z, WANG D W, WANG G C, et al. Graphical synthetic routes of lorcaserin hydrochloride [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2016, 47(3): 347-351.
- [9] WEIGL U, PORSTMANN F, STRAESSLER C, et al. Processes for the preparation of 8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and intermediates related thereto: US, 20090143576 [P]. 2009-06-04.
- [10] GHARBAOUI T, TANDEL S K, MA Y, et al. Processes for preparing (R)-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and intermediates thereto: WO, 2008070111 [P], 2008-06-12.
- [11] SMITH B, GILSON C, SCHULTZ J, et al. Benzazepine derivatives useful for the treatment of 5-HT_{2C} receptors associated diseases: WO, 2005003096 [P]. 2005-01-13.
- [12] DURAN LÓPEZ E. Process for the enantioselective synthesis of a tetrahydrobenzazepine compound: WO, 2014060575 [P]. 2014-04-24.
- [13] LIU J F. Deuterated Lorcaserin: WO, 2009051747 [P]. 2009-04-23.
- [14] BURBAUM B W, GILSON C A, AYLES S, et al. Processes for preparing 3-benzazepines: WO, 2005019179 [P]. 2005-03-03.
- [15] STAVBER G, JEROME C, FRANK R, et al. Novel synthetic process to 8-chloro-1-methyl- benzo[d]azepine, novel intermediates and the production thereof: WO, 2014173928 [P]. 2014-10-30.
- [16] STAVBER G, CLUZEAU J. Novel synthetic processes to 8-chloro-3-benzo[d]azepine via Friedel-Crafts alkylation of olefin: WO, 2014187768 [P]. 2014-11-27.
- [17] STAVBER G, IVANA G S, JEROME C, et al. Preparation of chiral 1-methyl-2,3,4,5-1H-benzodiazepine via asymmetric reduction of alpha-substituted styrenes: WO, 2014202765 [P]. 2014-12-24.
- [18] MENG T, LIU D, HE C, et al. Study on synthetic process and impurity of lorcaserin hydrochloride hemihydrate [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2018, 28(2): 128-133.
- [19] 朱启华, 徐云根, 卞学国, 等. 一种减肥药盐酸绿卡色林及其中间体的制备方法: 中国, 105367497 [P]. 2016-03-02.
- [20] ZHU Q H, WANG J W, BIAN X G, et al. Novel synthesis of antiobesity drug lorcaserin hydrochloride [J]. Org Pro Res Dev, 2015, 19(9): 1263-1267

收稿日期: 2018-09-10

(本文责编: 李艳芳)