

盐酸度洛西汀的合成

郭可飞¹, 范传文¹, 张明会¹, 侯自杰²

(1. 齐鲁制药有限公司, 山东济南 250100; 2. 兰州大学化学化工学院, 甘肃兰州 730000)

摘要: 以2-乙酰噻吩、*N*-甲基苄胺和多聚甲醛为原料, 经Mannich反应、硼氢化钠还原、与1-氟萘经*O*-烷基化反应制得(±)-*N*-苄基-*N*-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-1-丙胺, 脱苄基后经L-二苯甲酰酒石酸拆分得到(+)-(*S*)-*N*-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-1-丙胺-L-二苯甲酰酒石酸盐, 用氢氧化钠游离后与盐酸成盐得到盐酸度洛西汀, 总收率为13.5%。

关键词: 盐酸度洛西汀; 抗抑郁药; 合成

中图分类号: R971⁺.43 文献标识码: A 文章编号: 1001-8255(2008)12-0881-04

Synthesis of Duloxetine Hydrochloride

GUO Ke-fei¹, FAN Chuan-wen¹, ZHANG Ming-hui¹, HOU Zi-jie²

(1. Qilu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250100; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

ABSTRACT: Duloxetine hydrochloride was synthesized from 2-acetylthiophene and *N*-methylbenzylamine by Mannich reaction, reduction with NaBH₄, *O*-alkylation with 1-fluoronaphthalene and then debenzoylation to give (±)-*N*-methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)-1-propylamine oxalate, which was subjected to resolution with dibenzoyl-L-tartaric acid followed by HCl salt formation with an overall yield of 13.5%.

Key Words: duloxetine hydrochloride; antidepressant drug; synthesis

盐酸度洛西汀(duloxetine hydrochloride, **1**), 化学名为(+)-(*S*)-*N*-甲基-3-(1-萘氧基)-3-噻吩-2-基丙胺盐酸盐, 是由美国Eli Lilly公司研制开发的选择性5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取双重抑制剂, 2004年首次在美国和欧盟上市, 临床主要用于治疗抑郁症、糖尿病周围神经痛(商品名为Cymbalta)和妇女中至重度紧张性尿失禁症(商品名为Yentreve)^[1-4]。

1的合成方法文献报道较多^[5], 大致可归纳为以下4条合成路线: ①以2-乙酰噻吩、盐酸二甲胺和多聚甲醛为原料, 经Mannich反应、还原、拆分、醚化、去甲基化和成盐等6步反应制得^[6]; ②以2-乙酰噻吩、*N*-甲基苄胺盐酸盐和多聚甲醛为原

料, 经Mannich反应、还原、拆分、醚化、脱苄基、成盐等反应制得^[7]; ③以2-乙酰噻吩、盐酸二甲胺和多聚甲醛为原料, 经Mannich反应、不对称还原、醚化、去甲基、成盐等5步反应制得^[8,9]; ④用噻吩-2-羧酸经氯代、乙烯化、加成、不对称还原、碘化、胺化及成盐等反应制得^[10]。以上路线中方法③的步骤较少, 总收率较高, 但需使用较昂贵的手性催化剂且反应条件较苛刻; 方法④操作繁琐, 不利于工业化生产; 方法①的总收率较低, 且根据文献^[11]报道产物**1**的比旋度判断其光学纯度不够高; 方法②的新颖之处在于用*N*-甲基苄胺盐酸盐代替其他路线普遍采用的盐酸二甲胺进行Mannich反应, 苄基较甲基更易离去, 所以后续脱烷基反应效果更好, 但文献仅列出简单的实验步骤, 没有报道各步反应收率、中间体和最终产物的结构分析数据, 无法与其他路线相比较。此外文献^[12]认为上述各路线中通过拆分(或不对称还原)得到的光学活

收稿日期: 2008-10-08

作者简介: 郭可飞(1973), 男, 工程师, 从事药物合成研究。

Tel: 0531-83126910

E-mail: kefei.guo@qilu-pharma.com

性中间体有可能在后续的醚化反应条件(强碱性)下发生一定程度的外消旋化,进而影响产物的光学纯度,为此提出了将拆分放在醚化及脱苄基之后的方法。

本研究设计了一条新的合成路线:以2-乙酰噻吩、*N*-甲基苄胺盐酸盐和多聚甲醛为原料,经Mannich反应、还原、醚化、脱苄基、拆分和成盐等反应制得**1**(图1)。由于在Mannich反应中使用了*N*-甲基苄胺盐酸盐,因此在后面的脱苄基反应中使用较便宜的氯甲酸乙酯(与之相比脱甲基需使用较昂贵的氯甲酸苄酯或氯甲酸三氯乙酯)即

可获得较好效果。而且将拆分放在醚化及脱苄基化之后进行,保证了产品的光学纯度。工艺总收率为13.5%(文献^[6]:7%;文献^[11]:10.5%)。需要指出的是本研究制得**1**的mp(148~150℃)及比旋度 $[\alpha]_D^{20} +118.9^\circ(c\ 0.53, CH_3OH)$ 与文献报道有较大的不同[文献^[6]:mp 168~170℃,未报道比旋度);文献^[11]:mp 127~130℃, $[\alpha]_D^{20} +87^\circ(c\ 1.0, CH_3OH)$]。为此本研究通过元素分析、核磁共振、质谱和X-射线单晶衍射等确证结构。另外经HPLC测定**1**的化学纯度为99.6%、光学纯度>99%。

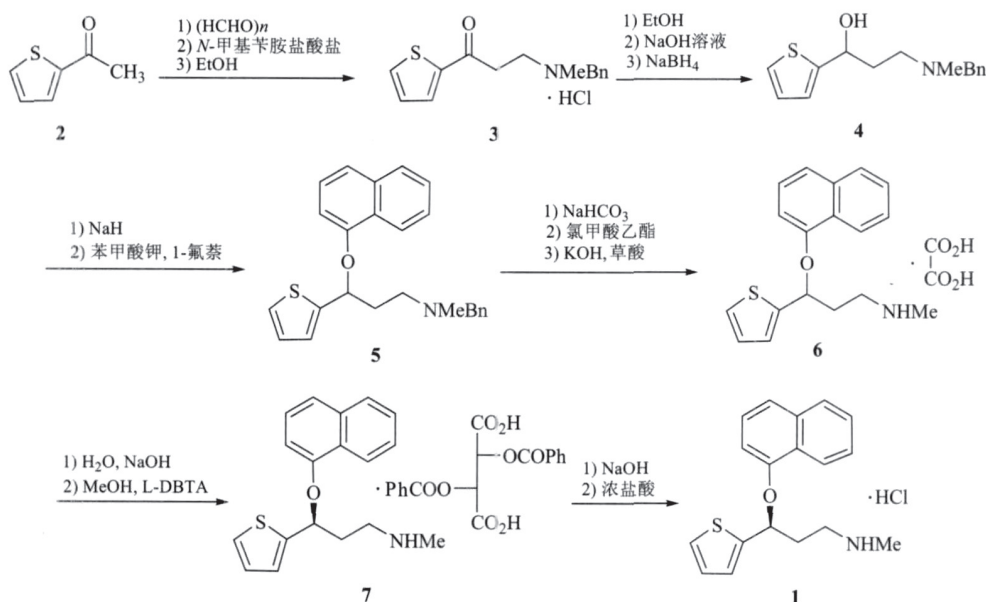


图1 1的合成路线

实验部分

YRT-3型熔点仪,温度计未校正;Varian INOVA-400型核磁共振仪;Q-Tof Micro型质谱仪;Wzz-2B型自动旋光仪;Waters1515-717-2487型高效液相色谱仪(色谱柱 Phenomenex Prodigy ODS3柱,流动相 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾4.08g,加水约800ml溶解后,用磷酸调至pH2.5,用水定容至1L,即得)-甲醇和四氢呋喃(35:10)的混合液(52:48);柱温 30℃;检测波长 230nm。理论板数按**1**峰计不低于2000);光学纯度用同型号高效液相色谱仪测定(CHIRALCEL OD-H手性色谱柱,流动相 异丙醇-正己烷-二乙胺(20:80:0.2);柱温 30℃;检测波长 230nm;流速 0.5ml/min);CARLO-ERBA 1106型元素分析仪;MAC DIP-2030K型单晶X-射线面探测仪。

3-(*N*-苄基-*N*-甲基)氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙酮盐酸盐(3)

用2-乙酰噻吩(22.7g, 180mmol)、*N*-甲基苄胺盐酸盐(34.5g, 240mmol)和多聚甲醛(8.1g, 270mmol)投料,按文献^[7,8]操作,制得白色晶体**3**,收率93.1%,mp 172~175℃(文献^[7,8]:170~180℃)。

(±)-3-(*N*-苄基-*N*-甲基)氨基-1-(2-噻吩基)-1-丙醇(4)^[7]

3(28.0g, 91.8mmol)加至250ml三颈瓶中,加入乙醇(30ml),搅拌下缓慢滴加50%氢氧化钠溶液(约13ml)调至pH 11~12,加入硼氢化钠(3.7g, 97.7mmol),45℃下搅拌反应4h。TLC[展

开剂：乙酸乙酯-二氯甲烷(1:5)]检测反应完全后滴入丙酮(15ml)，搅拌20min，加入水(30ml)后用乙酸乙酯(30ml×3)萃取，合并有机相，依次经水(20ml)和饱和盐水(20ml)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得浅黄色油状液体**4**(21.4g, 86.5%)。¹HNMR(CDCl₃) δ : 1.95~2.08(m, 2H, NCH₂CH₂CH), 2.68(s, 3H, NCH₃), 2.65~2.70(m, 1H, NCH₂CH₂CH), 2.81~2.86(m, 1H, NCH₂CH₂CH), 3.49(d, 1H, $J=7.9$ Hz, PhCH₂), 3.65(d, $J=7.9$ Hz, 1H, PhCH₂), 5.16~5.19(m, 1H, CHOH), 6.92(dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H, SCHCHCH), 6.96~6.99(m, 1H, SCHCHCH), 7.22(dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H, SCHCHCH), 7.27~7.39(m, 5H, PhH)。

(±)-*N*-苄基-*N*-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-1-丙胺(**5**)^[13]

4(21.4g, 70.2mmol)和DMSO(30ml)加至250ml三颈瓶中，剧烈搅拌下加入60%氢化钠(2.9g, 120.8mmol)，继续搅拌15min。加入苯甲酸钾(0.74g, 4.6mmol)，搅拌15min后缓慢加入1-氟萘(15.0g, 102.8mmol)，加毕升温至60~65℃反应3h。TLC[展开剂：乙酸乙酯-二氯甲烷(1:5)]检测反应结束后将反应液倾到至冷水(90ml)中，加冰乙酸(约5ml)调至pH<5.0，25℃加入正己烷(30ml)，搅拌10min后静置分层，水层用正己烷(30ml)洗涤后加50%氢氧化钠溶液(约8ml)调至pH>10，加入乙酸乙酯(30ml)，搅拌15min，过滤，滤液静置分层，水层用乙酸乙酯(30ml×2)萃取，合并有机相，用水(60ml)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸干，得棕色油状物**5**(27.7g, 87.3%)，直接用于下步反应。

(±)-*N*-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-1-丙胺草酸盐(**6**)^[14]

5(27.7g, 71.6mmol)、碳酸氢钠(6.6g, 78.6mmol)和甲苯(50ml)加至250ml三颈瓶内，搅拌后加入氯甲酸乙酯(9.9g, 91.7mmol)，加热至80℃搅拌反应3h，冷却至室温，抽滤，滤液减压浓缩，剩余黄色油状物(23.4g)溶于DMSO(50ml)中，加入氢氧化钾(4.6g, 83.2mmol)的水(10ml)

溶液，缓慢升温至120℃反应3h。TLC[展开剂：甲醇-乙酸乙酯-二氯甲烷(1:2:2)]检测反应结束后加入水(60ml)，加冰乙酸(约7ml)调至pH<5.0，加入正己烷(30ml)，搅拌10min，静置分层。水层用50%氢氧化钠溶液(约10ml)调至pH>10，加入乙酸乙酯(30ml)，搅拌10min，静置分层。水层用乙酸乙酯(30ml×2)萃取，合并有机相，依次用水(60ml)和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除乙酸乙酯，剩余黄色油状物(18g)中加入甲醇(30ml)，搅匀后加入草酸(9.0g, 100.0mmol)，溶至澄清后加入乙酸乙酯(60ml)，冷却至0~5℃搅拌析晶1h，抽滤，滤饼于50℃烘干，得白色粉末状固体**6**(18.6g, 75.4%)，mp 136~138.5℃(文献^[12]: 136~138.5℃)。

(+)-(*S*)-*N*-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-1-丙胺-*L*-二苯甲酰酒石酸盐(**7**)^[12]

6(18.0g, 46.5mmol)的水(30ml)溶液加至250ml三颈瓶中，加50%氢氧化钠溶液(约8ml)调至pH 10~12，用乙酸乙酯(30ml×3)萃取，合并有机相，依次用水(10ml)、饱和盐水(10ml)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，剩余油状物中加入甲醇(12ml)和*L*-二苯甲酰酒石酸(4.17g, 11.6mmol)，加热回流反应1h，减压蒸除溶剂，剩余物中加入丙酮(18ml)，冷却至0~5℃析晶1h，抽滤，滤饼烘干，得**7**(9.65g, 31.7%)，mp 153~158℃， $[\alpha]_D^{20} +110.0^\circ$ (c 0.53, CH₃OH)(游离碱)。

盐酸度洛西汀(**1**)

7(9.6g, 14.7mmol)溶于水(30ml)中，加入50%氢氧化钠溶液(约5ml)调至pH 10~12，用乙酸乙酯(30ml×3)萃取，合并有机相，依次用水(10ml)、饱和盐水(10ml)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液蒸除溶剂，剩余物中加入乙酸乙酯(20ml)，搅匀后加入浓盐酸(1.25ml)，减压浓缩至有晶体析出，冷却至0~5℃析晶1h，抽滤，滤饼于50℃烘干(约6h)，得白色粉末状固体**1**粗品(4.22g)。溶于水(15ml)中，加50%氢氧化钠溶液(约3ml)调至pH 10~12，用乙酸乙酯(15ml×3)萃取，合并有机相，依次用水(5ml)、饱和盐水(5ml)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液蒸除溶剂，

剩余物中加入乙酸乙酯(15ml), 搅匀后加入浓盐酸(1.05ml), 减压浓缩至有晶体析出, 冷却至0~5℃析晶1h, 抽滤, 滤饼于50℃烘干(6h), 得白色粉末**1**(3.98g, 81.7%), mp 148~150℃, $[\alpha]_D^{20} +118.9^\circ$ (c 0.53, CH₃OH), ee>99%。元素分析(C₁₈H₁₉NOS·HCl)实测值(计算值, %): C 64.87(64.75), H 6.08(6.04), N 4.35(4.20)。¹HNMR(D₂O)δ: 2.04~2.23(m, 2H, NCH₂CH₂), 2.32(s, 3H, CH₃), 2.63~2.78(m, 2H, NCH₂CH₂), 5.30(t, $J=6.4$ Hz, 1H, OCH), 6.37(t, $J=4.0$ Hz, 1H, SCHCH), 6.44(d, $J=7.6$ Hz, 1H, naphthalenyl-H), 6.58(d, $J=5.2$ Hz, 1H, SCHCHCH), 6.63~6.71(m, 3H, SCH, naphthalenyl-H×2), 6.84(t, $J=7.6$ Hz, 1H, naphthalenyl-H), 7.02~7.04(m, 2H, naphthalenyl-H×2), 8.00(d, $J=8.4$ Hz, 1H, naphthalenyl-H)。¹³CNMR(D₂O)δ: 35.1(CH₃), 36.3(NCH₂CH₂), 47.8(NCH₂CH₂), 75.7(OCH), 110.4(ArC), 123.3(ArC), 124.1(ArC), 127.8(ArC), 127.9(ArC), 128.1(ArC), 128.2(ArC), 128.8(2×ArC), 129.2(ArC), 129.7(ArC), 136.5(ArC), 145.0(ArC), 154.5(ArC)。MS-ESI(m/z): 298[M+H]⁺。取少量**1**在乙醇中培养可获得其单晶, 属单斜晶系, 空间群为P2₁, 晶胞参数: a=0.9032(1), b=0.6969(1), c=1.3971(1)nm, β=67.95(1)°, V=0.8046(2)nm³, Z=2。**1**的分子立体结构投影图见图2。

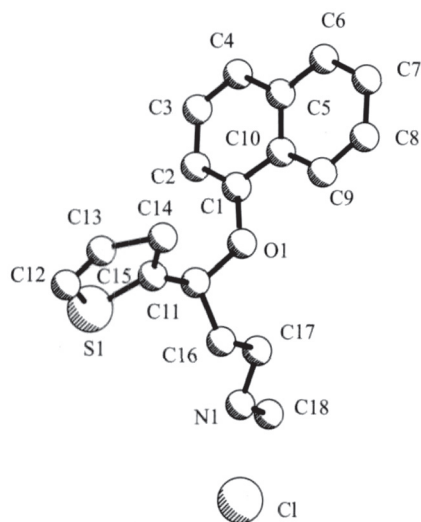


图2 **1**的分子立体结构投影图

参考文献:

- [1] Kirwin JL, Goren JL. Duloxetine: an antidepressant that inhibits both norepinephrine and serotonin uptake [J]. *Formulary*, 2003, **38**(1): 29-30.
- [2] Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, *et al.* Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters *in vitro* and *in vivo*, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, **25**(6): 871-880.
- [3] Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, *et al.* Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **187**(1): 40-48.
- [4] Zinner NR. Duloxetine: a serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor for the treatment of stress urinary incontinence [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, **12**(9): 1559-1566.
- [5] 王晓杰, 潘志权. 度洛西汀合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2004, **35**(5): 315-317.
- [6] 高丽梅, 朱凤昌, 宋丹青. 盐酸度洛西汀的合成[J]. 中国新药杂志, 2005, **14**(1): 74-76.
- [7] 李晶, 程才. 度洛西汀的制备方法和其重要的中间体: 中国, 1687057 [P]. 2005-10-26.
- [8] Staszak MA, Staten GS, Weigel LO. Chiral synthesis of 1-aryl-3-aminopropan-1-ols: EP, 457559 [P]. 1991-11-21. (CA 1992, **116**: 106081)
- [9] Deeter J, Frazier J, Staten G, *et al.* Asymmetric synthesis and absolute stereochemistry of LY248686 [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, **31**(49): 7101-7104.
- [10] Wheeler WJ, Kuo F. An asymmetric synthesis of duloxetine hydrochloride, a mixed uptake inhibitor of serotonin and norepinephrine, and its C-14 labeled isotopomers [J]. *J Label Compd Radiopharm*, 1995, **36**(3): 213-223.
- [11] 虞心红, 温新民, 汤建, 等. 盐酸度洛西汀的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2006, **37**(6): 367-368.
- [12] Rao DR, Kankan RN, Wain CP. A process for preparing duloxetine and intermediates for use therein: WO, 2004056795 [P]. 2004-07-08. (CA 2004, **141**: 106360)
- [13] Berglund RA. Asymmetric synthesis of key intermediate in the synthesis of duloxetine *via* arylation of (*S*)-(-)-*N,N*-dimethyl-3-(2-thienyl)-3-hydroxypropanamine with 1-fluoronaphthalene in presence of potassium compound: US, 5362886 [P]. 1994-11-08. (CA 1994, **122**: 132965)
- [14] 戴维·韦恩·罗伯逊, 汪大卫, 约瑟夫·赫尔曼·鲁新斯基. 3-芳氧基-3-取代丙胺的制法: 中国, 1019113 [P]. 1988-07-06.