

盐酸坦索罗辛的合成

刘金平¹, 刘文峥²

1. 江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223002

2. 天津天士力集团研究院, 天津 300410

摘要: 目的 研究盐酸坦索罗辛的合成方法。方法 以 4-甲氧基苯丙酮和(*R*)-1-苯乙胺为起始原料, 先进行不对称合成制备 2-[(*R*)-1-(4-甲氧基苯基)]丙基-*N*-[(*R*)-1-苯乙基]胺盐酸盐, 再经过氯磺化、胺解、烃化、氢解和成盐合成盐酸坦索罗辛。

结果 该合成工艺盐酸坦索罗辛的总收率为 26%。**结论** 该合成方法步骤短, 易于操作。

关键词: 盐酸坦索罗辛; 不对称合成; 氯磺化、胺解、烃化、氢解

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)02-0123-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.005

Synthesis of tamsulosin hydrochloride

LIU Jin-ping¹, LIU Wen-zheng²

1. Jiangsu Tasly Diyi Pharmaceutical Co., Ltd., Huaian 223002, China

2. Tianjin Tasly Institute, Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To study the synthesis of tamsulosin hydrochloride. **Methods** (*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-*N*-[(*R*)-1-phenylethyl]propan-2-amine hydrochloride was synthesized from 4-methoxyphenylacetone and (*R*)-1-phenylethanamine by asymmetric synthesis firstly, then tamsulosin hydrochloride was prepared by chlorosulfonation, amination, alkylation, hydrogenolysis, and salification. **Results** The total yield of tamsulosin hydrochloride was 26% by this synthetic technology. **Conclusion** The route of this synthetic method is short and easy to operate.

Key words: tamsulosin hydrochloride; asymmetric synthesis; chlorosulfonation; amination; alkylation; hydrogenolysis

盐酸坦索罗辛 (tamsulosin hydrochloride), 化学名为 *R*-(+)-5-[2-[[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐, 由日本山之内制药株式会社开发^[1-2], 1993 年首次在日本上市, 随后在包括中国在内的 20 多个国家上市。该药能选择性作用于前列腺和尿道平滑肌内 α_1 受体, 降低尿道内压, 在治疗剂量下降压副作用低。适用于治疗前列腺肥大引起的尿频、排尿困难等, 疗效确切, 毒副作用低, 为临床上良性前列腺增生的最佳治疗药物。

文献已报道了盐酸坦索罗辛的合成方法^[3], 其中手性碳的制备是利用 4-甲氧基苯丙酮和(*R*)-1-苯乙胺进行不对称合成, 而后脱出苯乙基得到 *R*-(+)-5-(2-氨基丙基)-2-甲氧基苯磺酰胺, 再经烃化合成, 但在烃化时易出现多烃化物, 不但收率低, 还影响产品纯度。

本实验采用(*R*)-1-苯乙胺与 4-甲氧基苯丙酮反

应先生成 2-[(*R*)-1-(4-甲氧基苯基)]丙基-*N*-[(*R*)-1-苯乙基]胺盐酸盐, 经氯磺酸磺酰化和氨水胺解, 再用 2-(2-乙氧基苯氧基)溴乙烷烃化, 最后氢化脱除苯乙烷, 和氯化氢成盐即得, 合成路线见图 1。此方法克服了烃化反应收率低、产品纯化困难的缺点。

1 仪器与试剂

Mercury Vx300 MHz 核磁共振仪 (美国 Varian 公司); Agilent 1100 Series LC/MSD Trap 型液质联用质谱仪、Agilent 1100 Series 高效液相色谱仪 (Agilent 公司); WRR 熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司)。

4-甲氧基苯丙酮 (质量分数 98%, 上海邦成化工有限公司); (*R*)-1-苯乙胺 (质量分数 99%, 百灵威科技有限公司); 2-(2-乙氧基苯氧基)溴乙烷 (质量分数 98%, 江苏省金坛市城南化工厂); 其余试剂均为市售化学纯。

收稿日期: 2013-01-11

作者简介: 刘金平 (1961—), 男, 硕士, 高级工程师, 研究方向为化学药物的研发和生产。E-mail: liujp@tasly.com

2 方法与结果

2.1 2-[(R)-1-(4-甲氧基苯基)]丙基-N-[(R)-1-苯乙基]胺盐酸盐 (1) 的制备

将甲醇 350 mL、4-甲氧基苯丙酮 (16.4 g, 0.10 mol)、(R)-1-苯乙胺 (10.9 g, 0.09 mol) 和兰尼镍 (湿) 15 g 加入到反应瓶中, 2.026×10^5 Pa 下通入氢气, 45 °C 反应 8 h, HPLC 监测反应进程至原料峰基本消失, 滤过, 蒸出溶剂, 向残留物中加入氯化氢乙醇溶液, 析出结晶。冷却, 滤过, 干燥, 得粗品。将粗品加入到 200 mL 丙酮中, 回流 1 h, 冷却, 滤过, 丙酮洗涤, 得白色固体 **1** (18.7 g, 收率 68%)。熔点 196.5~198.0 °C, $[\alpha]_D^{20} = +36.5^\circ$ ($c=1.03$, CH₃OH)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.06~1.08 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₂CHCH₃), 1.60~1.63 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, ArCHCH₃), 2.82~2.83 (m, 1H, CH₂CHCH₃), 3.27~3.34 (m, 2H, CH₂CH), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.59~4.60 (m, 1H, ArCHCH₃), 6.80~7.71 (d, $J=11.2$ Hz, 9H, Ar)^[4]。

2.2 5-[(R)-2-[(R)-1-苯乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐 (2) 的制备

将氯磺酸 120 g 加入到反应瓶中, 冷却到 -10 °C, 分批加入化合物 **1** (30.6 g, 0.10 mol), 加毕, 于 0~5 °C 搅拌 1 h, HPLC 监测反应进程至原料峰消失, 搅拌下将反应液倒入冰水中, 醋酸乙酯提取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 减压蒸出溶剂, 残留物溶于 300 mL 四氢呋喃中, 于 5 °C 滴加浓氨水 200 mL, 将混合物室温搅拌 1 h, 蒸出四氢呋喃, 加入醋酸乙酯提取, 醋酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 滤过, 蒸出溶剂, 向残留物中加入乙醇和氯化氢乙醇液调 pH 值至 2, 析出产品, 得化合物 **2** (22.6 g, 收率 65%), 熔点 229~232 °C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.04~1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.52~1.57 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, ArCHCH₃), 2.69~2.82 (m, 1H, CH₂CHCH₃), 3.52~3.60 (m, 2H, CH₂CH), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.26~4.28 (m, 1H, CHCH₃), 5.12 (s, 2H, NH₂SO₂), 6.92~7.64 (m, 8H, Ar-H)^[5]。

2.3 5-[(R)-2-[[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基]](R)-1-苯乙基]胺基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐 (3) 的制备

向反应瓶中加入化合物 **2** (38.5 g, 0.10 mol)、2-(2-乙氧基苯氧基)溴乙烷 (31.9 g, 0.13 mol)、无

水碳酸钾 (34.5 g, 0.25 mol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 120 mL, 于 80 °C 反应 10 h, HPLC 监测反应进程至原料峰基本消失, 冷却, 向反应液中加入水 50 mL, 用醋酸乙酯 600 mL 提取 3 次, 醋酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 减压蒸出醋酸乙酯, 残留物中加入乙醇 150 mL, 搅拌下加入氯化氢乙醇液调 pH 值至 2, 析出结晶, 冷却, 滤过, 干燥, 得黄色固体 **3** (41.2 g, 收率 75%), 熔点 193~195 °C。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.26~1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CHCH₃); 1.54~1.57 (t, $J=6.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.63~1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CHCH₃), 3.01~3.06 (m, 1H, CH₂CH), 3.48~3.60 (m, 2H, NCH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.07~4.12 (m, 2H, Ar-CH₂), 4.32~4.36 (q, $J=6.7$ Hz, 2H, CH₃CH₂), 4.59~4.62 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂), 5.43~5.61 (m, 1H, CH₃CH), 6.71~7.91 (m, 12H, Ar-H)^[4]。

2.4 盐酸坦索罗辛的制备

向反应瓶中加入化合物 **3** (11.0 g, 0.02 mol), 乙醇 150 mL, Pd/C (10%, 1.0 g) 在 2.026×10^5 Pa 下于 50 °C 反应 10 h, HPLC 监测反应进程至原料峰消失, 滤过, 蒸出大部分乙醇, 冷却至 0 °C, 析出结晶, 滤过, 干燥, 得盐酸坦索罗辛 (7.0 g, 收率 79%), 熔点 224~226 °C。 $[\alpha]_D^{20} = -4.1^\circ$ ($c=0.35$, CH₃OH)。MS-ESI m/z : 409[M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.11~1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.23~1.27 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.60~2.68 (t, $J=12.9$ Hz, 1H, NH), 3.19~3.24 (t, $J=3.6$ Hz, 2H, Ar-CH₂), 3.44 (br, 2H, NCH₂), 3.55 (br, 1H, CHCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.97~4.04 (q, $J=6.9$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.22~4.25 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂O), 7.04 (br, 2H, NH₂SO₂) 6.89~7.63 (m, 7H, Ar-H)^[4]。

色谱条件: 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为 4.4 mL 高氯酸和约 1.5 g 氢氧化钠配制成的 1 000 mL 水溶液 (pH 2) - 乙腈 (70:30); 检测波长为 225 nm; 体积流量 1 mL/min。盐酸坦索罗辛用 HPLC 面积归一化法测得质量分数为 99.3%。

盐酸坦索罗辛的合成总收率为 26%。

3 讨论

本实验对盐酸坦索罗辛合成路线进行了 3 点改进: (1) 手性碳的合成是采用比较便宜的兰尼镍和

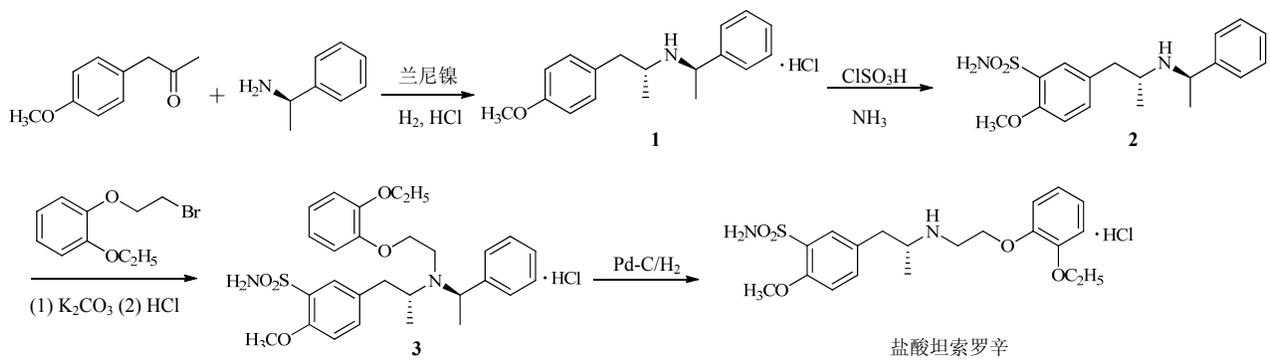


图 1 盐酸坦索罗辛的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of tamsulosin hydrochloride

氢气进行还原胺化, 生产成本较低, 经丙酮重结晶, 获得需要的光学异构体, 而苯乙基不是按通常的方法立即脱除, 而是在烃化完成后再脱除, 避免胺基发生多烃化反应, 对胺基起到保护作用。(2) 氯磺化反应中间体无需纯化, 只需要简单处理可直接进行下一步反应。(3) 烃化完成脱苯乙基后直接成盐, 简化了工艺, 易于产品纯化。

参考文献

[1] Niigata K, Fujikura T. Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives, their preparation, and pharmaceutical

compositions, containing them [P]. US: 4731478, 1988-03-15.

[2] Imai K, Niigata K, Fujikura T, *et al.* Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives, and pharmaceutical compositions, containing them [P]. EP: 034432, 1981-08-26.

[3] 胡 猛, 张福利, 谢美华. 盐酸坦索罗辛合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(6): 430-432.

[4] 王 元, 何训贵, 吴建才, 等. 盐酸坦索罗辛的制备方法 [P]. 中国: 200810043462, 2008-10-15.

[5] 杜洪光, 李 明, 左洪剑, 等. 盐酸坦索罗辛的合成 [J]. 化学试剂, 2007, 29(9): 541-543.