

• 实验研究 •

盐酸维拉佐酮的合成工艺研究

王志龙¹, 康江鹏^{2*}, 潘毅², 陈蔚², 王立敏¹

1. 天津工业大学 材料科学与工程学院, 天津 300387

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘要: 目的 对盐酸维拉佐酮的合成工艺进行研究。方法 以 5-氰基吲哚为起始原料, 通过傅克反应、还原反应、磺酰化反应、缩合反应得到维拉佐酮, 然后与盐酸反应得到盐酸维拉佐酮。结果 合成了目标化合物, 并利用 ¹H-NMR、MS 确证了结构。此路线的总收率为 47.89%, 质量分数为 99.66%。结论 该合成工艺设计合理, 操作简单, 适用于工业化生产, 盐酸维拉佐酮的收率和纯度较高。

关键词: 盐酸维拉佐酮; 5-氰基吲哚; 合成

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)07-0753-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.001

Synthesis of vilazodone hydrochloride

WANG Zhi-long¹, KANG Jiang-peng², PAN Yi², CHEN Wei², WANG Li-min¹

1. School of Material Science and Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the synthetic technology of vilazodone hydrochloride. **Methods** 5-Cyanoindole was used as starting material to synthesize vilazodone by Friedel-Craft reaction, reduction reaction, sulfonylation reaction, and condensation reaction. Then vilazodone hydrochloride was synthesized by reacting with hydrochloric acid. **Results** The target compound was synthesized and characterized by ¹H-NMR and MS. The total yield of vilazodone hydrochloride with the purity of 99.66% was 47.89%. **Conclusion** The synthetic route of vilazodone hydrochloride has the advantages of reasonable design and simple operation with high yield and purity, and is suitable for industrial production.

Key words: vilazodone hydrochloride; 5-cyanoindole; synthesis

盐酸维拉佐酮(商品名为 Viibryd),是由美国 Trovis Pharmaceuticals LLC 公司开发的一种具有双重作用的选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 受体部分激动剂,并于 2011 年 1 月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗成年人中重度抑郁症。其抗抑郁的作用机制尚未完全阐明,目前认为其可以高效地阻断 5-HT 再摄取位点,同时与去甲肾上腺素、多巴胺再摄取位点无高亲和力,与 5-HT_{1A} 受体亲和力高,从而对抑郁症有一定的疗效。临床实验数据表明,其疗效明显优于安慰剂,耐受性好,不良反应小^[1-2]。

维拉佐酮的合成方法已有一些文献报道^[3-8],大多合成步骤较长,或使用了不宜购买、保存或价格昂贵的试剂,不利于产业化大量制备。另有文献报道^[9-10]以 5-氰基吲哚为原料,与 4-氯丁酰氯通过傅克反应生成 3-(4-氯丁酰基)-1*H*-吲哚-5-甲氰(1),经硼氢化钠还原得到 3-(4-羟基丁基)吲哚-5-甲氰(2),再由对甲苯磺酰氯磺酰化得到 4-(5-氰基吲哚-3-基)丁基-4-甲基苯磺酸酯(3),最后与 5-(1-哌嗪基)苯并咪唑-2-甲酰胺缩合生成 1-[4-(5-氰基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰基苯并咪唑-5-基)哌嗪(维拉佐酮)。该方法合成线路短,反应条件温和,在合成化合物 1

收稿日期: 2015-04-16

作者简介: 王志龙,男,天津人,硕士研究生。E-mail: myyxcd@163.com

*通信作者 康江鹏,助理研究员。Tel: (022)23006836 E-mail: kangjp@tjipr.com

的过程中,以四氯化锡作为催化剂代替了原有合成方法中所用的三氯化铝和异丁基氯化铝,不仅提高了产品的纯度,而且避免了反应中产生不溶和难以搅拌固体,同时避开了性质不稳定且难以购买的异丁基氯化铝,更适合于工业生产^[9]。但是,此方法使用了对环境与人体有极大危害的硝基甲烷,后处

理繁琐,且收率仅为 73%;对于合成化合物 2 的反应,所得产物为黏稠的油状物且直接用于下步反应,影响了关键中间体 3 的质量和收率。本研究通过对相应步骤的催化剂或后处理方法进行工艺改进,解决了上述问题,进一步提高了关键中间体 3 的质量和收率,使其更适于工业化生产。合成路线见图 1。

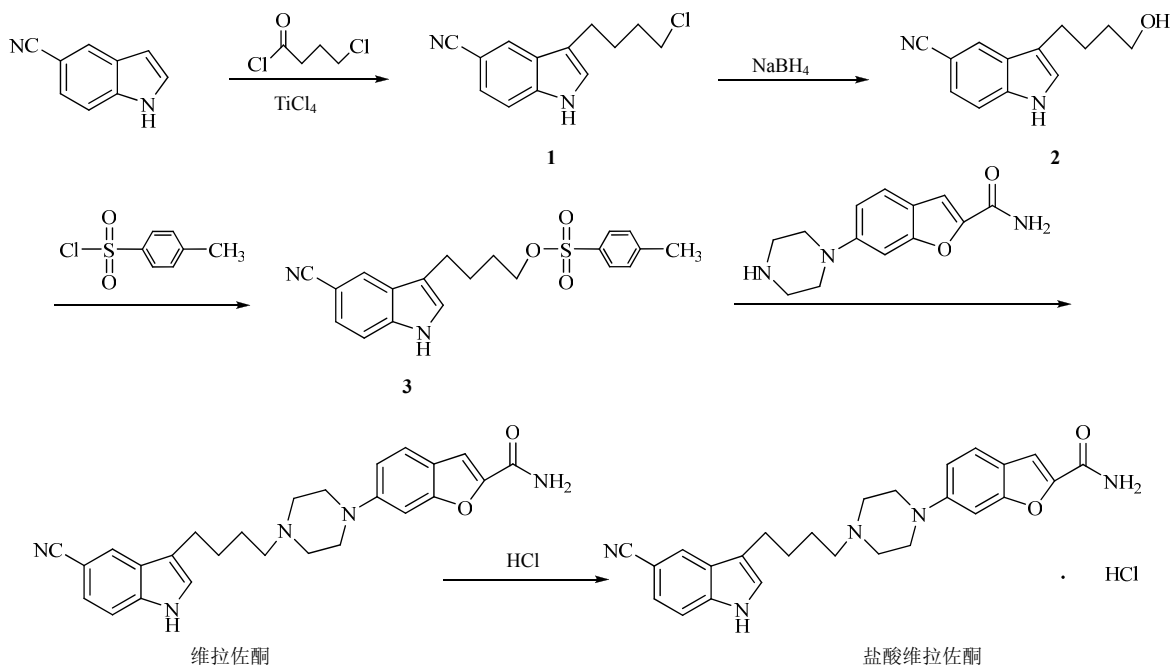


图 1 盐酸维拉佐酮的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of vilazodone hydrochloride

1 仪器与试剂

Agilent LC1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司); YRT-3 熔点仪(天津大学精密仪器厂); Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪(美国 Thermo 公司); 5-氰基吲哚(质量分数 98%, 上海卓锐化工有限公司); 4-氯丁酰氯(质量分数 98%, 北京力德士化学技术有限公司); 四氯化钛(质量分数 99%, 天津市苏庄化学试剂厂); 碘化钾(质量分数 99%, 天津市江天化工技术有限公司); 5-(1-哌嗪基)苯并呋喃-2-甲酰胺(质量分数 98%, 天津永强化工有限公司); 其余试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 3-(4-氯丁酰基)-1H-吲哚-5-甲酰(1)的合成

在四口反应瓶中加入 5-氰基吲哚(113.6 g, 0.8 mol)与 142 mL 二氯甲烷,搅拌溶解,依次加入四氯化钛(160 g, 0.84 mol)和 4-氯丁酰氯(112.8 g, 0.8 mol),室温反应 8 h。醋酸乙酯-正己烷

为展开剂, TLC 检测反应完毕,倒入冰水,搅拌 2 h,滤过,水洗,干燥得到橙黄色固体 1 (153 g),收率为 78%。ESI-MS m/z : 247.06 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.06~2.13 (m, 2H), 3.03~3.06 (t, 2H, $J=14.4$ Hz), 3.70~3.73 (t, 2H, $J=13.2$ Hz), 7.56~7.58 (m, 1H), 7.63~7.65 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.50 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 12.42 (s, 1H)。以上数据与文献报道^[9]基本一致。

2.2 3-(4-羟基丁基)吲哚-5-甲酰的合成(2)

将化合物 1 (59 g, 0.24 mol)与 885 mL 异丙醇加入四口反应瓶中,搅拌,加入硼氢化钠(23.6 g, 0.60 mol),加热至回流反应 8 h。醋酸乙酯-正己烷(3:2)为展开剂, TLC 检测反应完毕,减压蒸除溶剂,然后加入水、醋酸乙酯各 320 mL,搅拌 1 h,分出水层,水层用 160 mL 醋酸乙酯萃取,无水硫酸镁干燥,滤过,减压蒸除溶剂,得到油状物 54 g。加入 120 mL 丙酮,保持温度低于 10 °C 搅拌 1 h,

白色固体析出, 滤过, 常温晾干后得到白色固体 **2** (48 g), 收率为 94%。ESI-MS m/z : 215.12 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.82~1.86 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 3.54~3.57 (m, 2H), 7.10 (t, 1H, $J=1$ Hz), 7.24~7.42 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)。以上数据与文献报道^[8]基本一致。

2.3 4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基-4-甲基苯磺酸酯 (**3**) 的合成

将化合物 **2** (27 g, 0.126 mol) 和二氯甲烷 270 mL 加入四口反应瓶中, 搅拌, 加热至 35 °C 左右溶解, 降温至 30 °C 以下, 加入三乙胺 (38.2 g, 0.379 mol), 将对甲苯磺酰氯 (30 g, 0.158 mol) 溶于 150 mL 二氯甲烷中, 滴加至反应瓶中, 保持温度低于 30 °C, 滴毕, 保持温度在 25~30 °C 反应 5 h, 醋酸乙酯-正己烷 (3:2) 为展开剂, TLC 检测反应完毕, 加入 200 mL 水, 搅拌 10 min, 分出水层, 水层用 200 mL 二氯甲烷萃取, 合并二氯甲烷层, 稀盐酸洗至 pH 值小于 2, 水洗, 减压蒸干溶剂得白色固体 **3** (39.5 g), 收率为 85%。ESI-MS m/z : 391.09 $[M+Na]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.59~1.60 (t, 4H, $J=2.4$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.61~2.65 (t, 2H, $J=13.6$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J=11.6$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 8.00 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 以上数据与文献报道^[8]基本一致。

2.4 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰基苯并咪唑-5-基)哌嗪 (维拉佐酮) 的合成

将化合物 **3** (5.1 g, 0.022 mol) 与二甲基甲酰胺 (DMF, 50 mL) 加入四口反应瓶中, 搅拌至溶解, 加入碘化钾 (7.3 g, 0.044 mol), 升温至 70~75 °C, 反应 1 h, 加入 5-(1-哌嗪基)苯并咪唑-2-甲酰胺 (4.9 g, 0.02 mol) 和三乙胺 (3 g, 0.03 mol), 保持温度 70~75 °C 反应 8 h。醋酸乙酯-正己烷-甲醇-氨水 (5:0.5:1:0.5) 为展开剂, TLC 检测反应完毕, 降温至 40~50 °C, 加入 100 mL 二氯甲烷, 滴加稀盐酸调至 pH 值小于 2, 升温, 回流 30 min, 降温至室温, 搅拌 30 min, 滤过, 分别用 100 mL 水和 100 mL 二氯甲烷各洗两次, 得到浅褐色固体 10.9 g。将所得固体加入到四口反应瓶中, 加入 50 mL DMF, 搅拌溶解, 然后加入 5 g 三乙胺, 搅拌 10 min, 滴加 100 mL 水, 固体析出, 搅拌 30 min, 滤过, 滤饼用 50 mL 水洗 3 次, 得固体 7.7 g。

用 28 mL 甲醇精制, 得到维拉佐酮 (5.4 g), 收率为 81%。ESI-MS m/z : 442.22 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.49~1.51 (m, 2H), 1.62~1.67 (m, 2H), 2.30~2.34 (m, 2H), 2.47~2.50 (m, 4H), 2.72 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.04~3.09 (m, 4H), 7.09~7.12 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38~7.51 (m, 4H), 7.60 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.35 (s, 1H)。以上数据与文献报道^[8]基本一致。

2.5 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基酰基苯并咪唑-5-基)哌嗪盐酸盐 (盐酸维拉佐酮) 的合成

将维拉佐酮 (5 g, 0.105 mol) 与 190 mL 四氢呋喃加入四口反应瓶中, 搅拌至溶解, 在冰浴下滴加盐酸至 pH 值小于 2, 滤出沉淀, 用四氢呋喃洗 2 次, 烘干后, 得到白色粉末盐酸维拉佐酮 (4.7 g), 收率为 96%, 质量分数为 99.66%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.49~1.51 (m, 2H), 1.62~1.67 (m, 2H), 2.30~2.34 (m, 2H), 2.47~2.50 (m, 4H), 2.72 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.04~3.09 (m, 4H), 7.09~7.12 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38~7.51 (m, 4H), 7.60 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.35 (s, 1H)。以上数据与文献报道^[8]基本一致。

本合成路线的总收率为 47.89%, 比文献报道^[8]的 33.56% 有所提高。

3 讨论

文献中化合物 **1** 的合成, 采用四氯化锡代替三氯化铝, 其目的是降低催化剂的活性, 从而抑制傅克烷基化、吡啶上的氮酰化反应等副反应, 从而提高了产物的质量和收率^[9]。本研究使用具有不同催化活性的路易斯酸进行了 4 组对照实验, 通过数据对比明显看出, 催化剂四氯化钛在提高产品的质量和收率上都有很大优势, 同时避免使用高毒的硝基甲烷, 适于工业生产。见表 1。

文献中化合物 **2** 的合成过程中, 反应后得到黏稠油状物, 经石油醚洗涤后直接投入下一步反应, 不仅不利于中间体的质量控制, 而且对下一步合成化合物 **3** 有很大影响^[8]。本研究尝试使用精制的方法得到质量分数更高的产品, 但发现精制效果并不理想, 收率过低, 最高收率不足 50%。在此过程中偶然发现丙酮可使产品固化得到白色固体, 质量分数由油状物的 90% 上升至 97.5%。本研究使用白色固体和油状物分别合成关键中间体 **3**, 见表 2。

表1 不同催化剂得到化合物1的数据

Table 1 Data of compound 1 synthesized by different catalysts

催化剂	收率/%	质量分数/%	熔点/°C	杂质数目/个	最大杂质的量/%
三氯化铝	34.48	64.82	<150	3	33.46
四氯化锡	70.18	95.97	160~165	1	4.03
四氯化钛	77.59	98.31	177~179	1	1.69
三氟化硼	—	—	—	—	—

—: 未发生反应

—: no reaction

表2 工艺改进后化合物3的数据

Table 2 Data of compound 3 after process improvement

化合物3	性状	质量分数/%	收率/%
油状物	红色固体	90.23	37.69
白色固体	白色固体	99.52	85.07

相对于原文献中的方法,工艺改进后,下一步反应操作简便,不仅收率大大提高,而且所得产品关键中间体3的纯度满足质量要求。

综上所述,本研究通过工艺改进,得到了质量合格的目标产物盐酸维拉佐酮,其质量分数为99.66%,最大杂质的量仅为0.08%。本工艺操作简单安全,原料廉价易得,总收率由33.56%提高到47.89%,具有很高的工业化生产价值。

参考文献

- [1] 王永福,王成港,王春龙.成人重度抑郁症治疗药物维拉佐酮片[J].药物评价研究,2011,34(4):311-314.
- [2] 王来海,张瑞岭,李焕芬.新型抗抑郁药维拉唑酮的药

理与临床评价[J].中国新药杂志,2011,20(18):1729-1731.

- [3] 王启发,程青芳,陈娜,等.盐酸维拉唑酮的合成[J].中国医药工业杂志,2013,44(1):3-12.
- [4] 吕天翔,张灿,胡春.维拉佐酮合成路线图解[J].中国药物化学杂志,2012,22(1):74-81.
- [5] 默克专利股份有限公司.制备5-(4-[4-(5-氰基-3-咪唑基)-丁基]-1-哌嗪基)-苯并咪唑-2-甲酰胺的方法[P].中国:101163698B,2011-05-18.
- [6] Boettcher H, Seyfried C, Greiner H. Piperazinybenzodioxane derivatives [P]. US: 5242925, 1993-09-07.
- [7] Bottcher H, Seyfried C, Bartoszyk G, et al. Piperidines and piperazines [P]. US: 5532241, 1996-07-02.
- [8] 上海医药工业研究院.4-(5-氰基-1H-咪唑-3-基)丁基取代磺酸类化合物及其应用[P].中国:102267932A,2011-12-07.
- [9] 上海医药工业研究院.维拉佐酮或其盐酸盐的制备方法[P].中国:102267985A,2011-12-7.
- [10] 上海开义医药化工有限公司.3-(4-氯丁酰基)-1H-咪唑-5-甲氧的制备方法[P].中国:102249979A,2011-11-23.