

· 实验研究 ·

盐酸维拉佐酮的合成工艺改进研究

康江鹏, 潘毅, 陈蔚, 陶勇

天津药物研究院 化学原料药研究中心, 天津 300193

摘要: 目的 对盐酸维拉佐酮的合成工艺进行改进。方法 以 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚为起始原料, 经 Duff 反应、取代、环化、脱保护、酰胺化得到关键中间体 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲酰胺, 再与 3-(4-氯丁酰基)-1*H*-吲哚-5-甲腈缩合、成盐得到盐酸维拉佐酮。结果 合成了目标化合物盐酸维拉佐酮, 并利用 ¹H-NMR、MS 确证了结构, 质量分数为 99.8%, 该路线的总收率为 22.5%。结论 该合成工艺原料廉价易得、操作简单, 适于工业化生产。

关键词: 盐酸维拉佐酮; 合成工艺; Duff 反应; 工业化生产

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)03-0361-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.001

Improvement of synthetic process of vilazodone hydrochloride

KANG Jiang-peng, PAN Yi, CHEN Wei, TAO Yong

Research Center of Chemical Raw Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To improve the process for synthesis of vilazodone hydrochloride. **Methods** The key intermediate 5-(1-piperazinyl)benzofuran-2-carboxamide was prepared from 4-(4-acetyl-piperazine-1-yl)phenol by Duff reaction, substitution, cyclization, deprotection, and amidation. Vilazodone hydrochloride was synthesized from 5-(1-piperazinyl)benzofuran-2-carboxamide and 3-(4-chlorobutyryl)-1*H*-indole-5-carbonitrile by substitution and salification. **Results** The target compound vilazodone hydrochloride was synthesized and characterized by ¹H-NMR and MS. The purity was 99.8%, and the total yield of this synthetic route was 22.5%. **Conclusion** The synthetic process with facile material and simple operation simplified method is applicable to industrial production.

Key words: vilazodone hydrochloride; synthetic process; Duff reaction; industrial production

盐酸维拉佐酮是美国 Trovis Pharmaceuticals LLC 公司研制的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, 2011 年 1 月由 FDA 批准上市, 用于治疗成年人中重度抑郁症。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], 在治疗中重度抑郁症方面有显著的疗效, 市场前景广阔。

盐酸维拉佐酮的化学名为 5-(4-(4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基)-1-哌嗪基)苯并咪喃-2-甲酰胺盐酸盐, 其合成方法已有多篇文献报道^[3-7], 均用到了关键中间体 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲酰胺或其衍生物, 而此关键中间体的合成方法主要有两种: (1) 5-硝基

苯并咪喃-2-甲酸乙酯经过还原得到 5-氨基苯并咪喃-2-甲酸乙酯, 然后与双(2-氯乙基)胺缩合得到 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲酸乙酯; (2) 5-溴苯并咪喃-2-甲酰胺在金属钯催化剂的作用下, 与 *N*-单叔丁氧羰基取代哌嗪偶联, 之后脱保护得到 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲酰胺。第 1 种方法收率较低, 且双(2-氯乙基)胺是一种对环境 and 人体有危害的化学品, 不适于工业化生产; 第 2 种方法中用到钯催化剂, 成本较高, 而且在催化偶联反应的碱性条件下, 容易产生酰胺水解的杂质。

为了降低成本, 避免使用重金属催化剂, 本课题组改进了关键中间体 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲

收稿日期: 2016-11-04

作者简介: 康江鹏 (1985—), 男, 助理研究员, 研究方向为药物合成。Tel: (022)23006836 E-mail: kangjp@tjipr.com

酰胺的合成方法,以廉价的酮康唑侧链 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚为原料,经过 Duff 反应^[8]、取代、环化、脱保护,最后酰胺化得到关键中间体 5-(1-哌嗪基)-苯并呋喃-2-甲酰胺,之后与 3-(4-氯丁酰基)-1H-

吲哚-5-甲酰缩合得到目标化合物盐酸维拉佐酮,见图 1。与本课题组的前期研究路线^[9]相比,本路线原料易得,成本低廉,操作性强,避免使用具有潜在基因毒性风险的对甲苯磺酰氯,适于工业化生产。

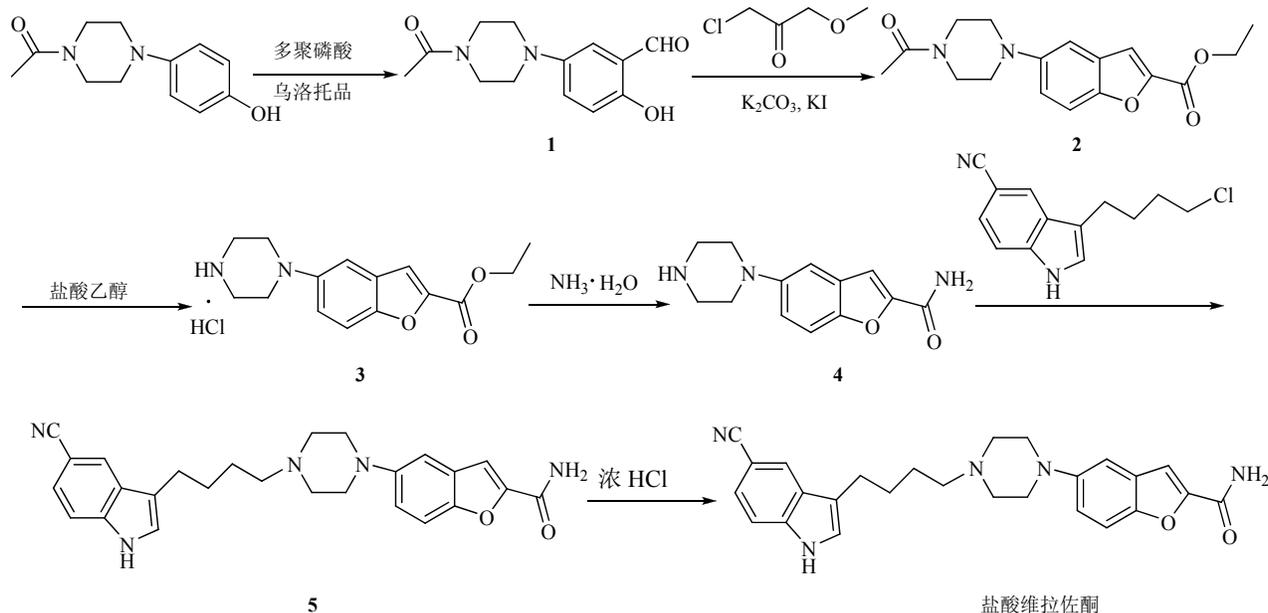


图 1 盐酸维拉佐酮的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of vilazodone hydrochloride

1 仪器与试剂

Agilent LC 1200 高效液相仪(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); 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲酰基苯酚(质量分数 99.52%, 湖北健源化工有限公司); 3-(4-氯丁酰基)-1H-吲哚-5-甲酰(质量分数 98%, 天津永强化工有限公司); 氯乙酸乙酯(质量分数 98%, 北京力德士化学技术有限公司); 其余试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲酰基苯酚(1)的合成

将多聚磷酸(1 897 g, 5.6 mol)和无水乙醇(100 mL)加入 5 L 四口反应瓶中,搅拌,加入 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚(176 g, 0.8 mol)和乌洛托品(56 g, 0.8 mol),在氮气保护下保持 100~110 °C 反应 1 h。降温,滴加 400 mL 水,搅拌,滴加 2 L 氨水,加入 2 L 醋酸乙酯,搅拌 10 min,分出水层,水层用醋酸乙酯(1 L×2)提取两次,合并醋酸乙酯层,

并用水(200 mL)洗 1 次,无水硫酸镁干燥,滤过,减压蒸除溶剂得油状物(1) 125.6 g,收率 63.3%。ESI-MS m/z : 249.3 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.12~2.15 (m, 3H, COCH₃), 3.00~3.10 (m, 4H, piperazine-H), 3.64 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, piperazine-H), 3.79 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, piperazine-H), 6.94~6.96 (m, 1H, Ar-H), 7.04~7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.22~7.27 (m, 1H, Ar-H), 9.86 (s, 1H, OH), 10.67 (s, 1H, CHO)。

2.2 5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(2)的合成

将化合物 1 (120 g, 0.48 mol) 和 DMF (1 200 mL) 加入 2 L 四口反应瓶中,搅拌,依次加入氯乙酸乙酯(65.2 g, 0.53 mol)、碳酸钾(86.8 g, 0.624 mol)和碘化钾(5.2 g, 0.0312 mol),加热至 110~120 °C,反应 15 h。减压蒸除溶剂,加入 600 mL 醋酸乙酯和 600 mL 水,搅拌至溶解,分出醋酸乙酯层,水层用醋酸乙酯(400 mL)提取 1 次,合并醋酸乙酯层,水洗(200 mL)1 次,饱和氯化钠溶液(200 mL×2)洗两次,无水硫酸镁干燥,滤过,减压蒸

除溶剂得黄色粗品 104 g。粗品用醋酸乙酯-正己烷(3:1)精制得黄色固体(2) 75.4 g, 收率 49.7%。ESI-MS m/z : 317.4 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.07~2.09 (m, 3H, $COCH_3$), 3.05~3.11 (m, 4H, piperazine-H), 3.60 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, piperazine-H), 3.74 (t, $J=4.8$ Hz, 2H, piperazine-H), 4.38 (dd, $J=14.4, 7.2$ Hz, 2H, $COOCH_2$), 7.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (s, 1H, Ar-H), 7.43 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, Ar-H)。

2.3 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲酸乙酯盐酸盐(3)的合成

将化合物 2 (76 g, 0.12 mol) 和 15% 盐酸乙醇 (1 000 mL) 加入 2 L 四口反应瓶中, 加热至回流, 反应 12 h。冷却至室温, 滤过, 得浅褐色固体(3) 74.8 g, 收率 100%。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.24 (s, 4H, piperazine-H), 3.38~3.41 (m, 4H, piperazine-H), 4.33 (dd, $J=14.4, 7.2$ Hz, 2H, $COOCH_2$), 7.32~7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.63~7.66 (m, 2H, Ar-H), 9.55 (s, 2H, $NH\cdot HCl$), 上述数据与文献报道^[4]基本一致。

2.4 5-(1-哌嗪基)-苯并咪喃-2-甲酰胺(4)的合成

将化合物 3 (50 g, 0.15 mol) 和氨水 (400 mL) 加入 1 L 四口反应瓶中, 升温至 45~50 $^{\circ}C$, 反应 6 h。冷却至室温, 滤过, 滤饼用水 (200 mL \times 2) 洗两次得灰色固体(4) 31.8 g, 收率 86.5%。ESI-MS m/z : 246.3 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.87 (s, 4H, piperazine-H), 3.03 (s, 4H, piperazine-H), 7.25 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 7.47 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, $CONH_2$), 8.06 (s, 1H, $CONH_2$), 9.15 (s, 1H, NH)。

2.5 5-(4-(4-(5-氰基-3-吡啶基)丁基)-1-哌嗪基)苯并咪喃-2-甲酰胺(5)的合成

将 3-(4-氯丁酰基)-1H-吡啶-5-甲腈 (25.5 g, 0.11 mol) 和 DMF (250 mL) 加入 1 L 四口反应瓶中, 搅拌, 加入碘化钾 (36.5 g, 0.22 mol), 升温至 70~80 $^{\circ}C$, 反应 1 h。降温, 加入化合物 4 (24.5 g, 0.1 mol) 和三乙胺 (15 g, 0.15 mol), 升温至 70~80 $^{\circ}C$, 反应 8 h。降温至室温, 加入 500 mL 二氯甲烷和 500 mL 水, 滴加 20 mL 浓盐酸至 pH 值 < 2, 回流

30 min。降温至室温, 搅拌 30 min。滤过, 滤饼用水 (100 mL \times 2) 洗两次, 二氯甲烷 (100 mL \times 2) 洗两次, 将所得滤饼加入 1 L 四口反应瓶中, 加入 250 mL DMF 和 5 g 三乙胺, 搅拌至全部溶解, 滴加 500 mL 水, 固体析出, 搅拌 30 min。滤过, 滤饼用水 (100 mL \times 3) 洗 3 次, 得类白色固体 44 g。所得粗品用 200 mL 甲醇精制得白色固体(5) 37.5 g, 收率 84.9%。ESI-MS m/z : 442.5 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.48~1.52 (m, 2H, CH_2), 1.61~1.68 (m, 2H, CH_2), 2.30~2.33 (m, 2H, CH_2), 2.45~2.51 (m, 4H, piperazine-H), 2.73 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.05~3.10 (m, 4H, piperazine-H), 7.09~7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.38~7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, $CONH_2$), 8.03 (s, 1H, $CONH_2$), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 11.35 (s, 1H, NH)。

2.6 盐酸维拉佐酮的合成

将化合物 5 (20 g, 0.045 mol) 和四氢咪喃 (800 mL) 加入 1 L 四口反应瓶中, 搅拌至溶解, 冰水浴下滴加浓盐酸至 pH 值 < 2, 搅拌 30 min。滤过, 滤饼用四氢咪喃 (50 mL \times 3) 洗两次, 得白色固体 21.1 g, 收率 97.5%, 质量分数为 99.8%。mp 277.3~278.8 $^{\circ}C$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.66~1.74 (m, 2H, CH_2), 1.78~1.85 (m, 2H, CH_2), 2.76 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.12~3.20 (m, 6H, piperazine-H), 3.53~3.56 (m, 2H, CH_2), 3.72~3.75 (m, 2H, piperazine-H), 7.20 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.38~7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.41 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50~7.55 (m, 3H, Ar-H, $CONH_2$), 7.93 (m, 1H, $CONH_2$), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 10.67 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, HCl)。上述数据与文献报道^[4]基本一致。

此合成工艺的总收率为 22.5%。

3 讨论

3.1 化合物 1 的合成

此步反应是 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚的邻位甲酰基化反应。酚类化合物的邻位甲酰化反应通常可以通过 Duff 反应、Vilsmeier 反应^[10]、R-T 反应、Casiraghi 反应^[8]来实现。本研究对这 4 种方法分别进行了尝试, 见表 1。可以看出, Duff 反应与其他 3 种方法相比, 在收率和质量分数上都有较大的优

表 1 化合物 1 的收率和质量分数
Table 1 Yield and purity of compound 1

方法	收率/%	质量分数/%
Duff 反应	48	97
Vilsmeier 反应	25	93
R-T 反应	0 (未反应)	0 (未反应)
Casiraghi 反应	14	90

势, 并且 Vilsmeier 反应所用的三氯氧磷腐蚀性强, 具有很强的吸湿性, 不适于工业化生产, R-T 反应和 Casiraghi 反应对无水的条件要求比较苛刻, 微量水分会影响收率甚至导致无产物生成^[8]。因此本研究选取 Duff 反应进行 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚的邻位甲酰化反应, 经过工艺的改进, 化合物 1 的收率可达 63%。

3.2 化合物 4 的合成

按照常规的设计思路, 化合物 4 可由化合物 2 经过甲酰化, 再脱掉乙酰基得到, 但是乙酰基的完全脱除需要在强酸下回流 10 h 以上。通过实验发现在强酸的条件下, 酰胺会逐渐水解, 影响产品的收率和质量。因此本研究考虑先脱去乙酰基生成化合物 3, 再进行酰胺化反应生成化合物 4。

文献报道^[5]先对化合物 3 进行 Boc 保护, 之后用甲酰胺进行酰胺化, 最后脱除 Boc 保护得到化合物 4, 虽然产品的质量和收率较高, 但是反应步骤较长, 操作繁琐, 增大了生产周期和成本。本研究利用氨水直接对化合物 3 进行酰胺化反应^[11], 在不影响收率和质量的情况下, 缩短反应路线, 降低生产成本。

改进后的合成方法有如优点: (1) 使用 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚为原料, 原料易得, 价格低廉, 极大降低了工艺的成本; (2) 避免使用双(2-氯乙基)胺和重金属催化剂, 操作安全, 环境友好; (3) 使

用氨水直接进行酰胺化反应, 缩短反应路线, 简化操作步骤。

综上所述, 本研究改进了盐酸维拉佐酮关键中间体 5-(1-哌嗪基)-苯并咪唑-2-甲酰胺的合成方法, 进而得到结构正确的盐酸维拉佐酮, 质量分数为 99.8%, 总收率为 22.5%。此路线原料廉价易得, 安全环保, 操作简单, 产业化前景广阔。

参考文献

- [1] 王来海, 张瑞玲, 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.
- [2] Sorbera L A, Rabasseda X, Silvestre J, et al. Vilazodone hydrochloride [J]. *Drugs Fut*, 2001, 26(3): 247-252.
- [3] A·巴斯, B·海尔福特, H·博特彻尔, 等. 苯并咪唑类 [P]. 中国: 1181067, 2004-12-22.
- [4] Heinrich T, Böttcher H, Gericke R, et al. Synthesis and structure-activity relationship in a class of indolebutylpiperazines as dual 5-HT_{1A} receptor agonists and serotonin reuptake inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(19), 4684-4692.
- [5] A·巴瑟, S·埃莫特, B·海尔夫特, 等. 通过过渡金属催化的氨基化反应制备 5-(1-哌嗪基)-苯并咪唑-2-甲酰胺的方法 [P]. 中国: 1232519, 2005-12-21.
- [6] 竺伟, 陈宇, 袁利. 一种制备维拉佐酮中间体 5-哌嗪基-2-酰基取代苯并咪唑的方法 [P]. 中国: 103145664, 2011-12-06.
- [7] 薛小平, 刘长欢, 邓国昌. 5-氨基苯并咪唑-2-甲酸酯及其中间体的制备方法 [P]. 中国: 102108070, 2011-01-26.
- [8] 郑广兵. 酚类化合物的催化邻甲酰基化研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2012.
- [9] 王志龙, 康江鹏, 潘毅, 等. 盐酸维拉佐酮的合成工艺研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(7): 753-756.
- [10] 钱定权, 曹如珍. Vilsmeier 试剂近年来在有机合成中的应用 [J]. 有机化学, 2000, 20(1): 30-43.
- [11] 程青芳, 王启发, 邱峰, 等. 盐酸维拉佐酮的合成方法改进 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(2): 226-229.