



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101125848 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 12

(21) 申请号 200710153132. 8

(22) 申请日 2003. 12. 10

(30) 优先权数据

0229583. 0 2002. 12. 19 GB

(62) 分案原申请数据

200380109793. 0 2003. 12. 10

(73) 专利权人 希普拉有限公司

地址 印度孟买

(72) 发明人 达尔马拉杰·拉马钱德拉·拉奥

拉金德拉·纳拉扬拉奥·坎坎

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 333/20 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1019113 B, 1992. 11. 18, 说明书第 4, 5, 8 栏, 实施例 1, 2 和 14.

WO 00/61540 A1, 2000. 10. 19, 说明书第 8-11 页.

EP 0650965 A1, 1995. 05. 03, 说明书第 4, 5 页.

EP 0457559 A2, 1991. 11. 21, 说明书第 3-8 页.

US 5362886 A, 1994. 11. 08, 说明书第 4-6 栏.

CN 1109470 A, 1995. 10. 04, 实施例 1, 制备 2.

L. A. Sorbera, et al.. Duloxetine Oxalate. *Drugs of the Future* 25 9. 2000, 25(9), 907-916.

Jack Deeter, et al.. Asymmetric Synthesis and Absolute Stereochemistry of LY248686. *Tetrahedron Lett.* 31 49. 1990, 31(49), 7101-7104.

审查员 李亨

(54) 发明名称

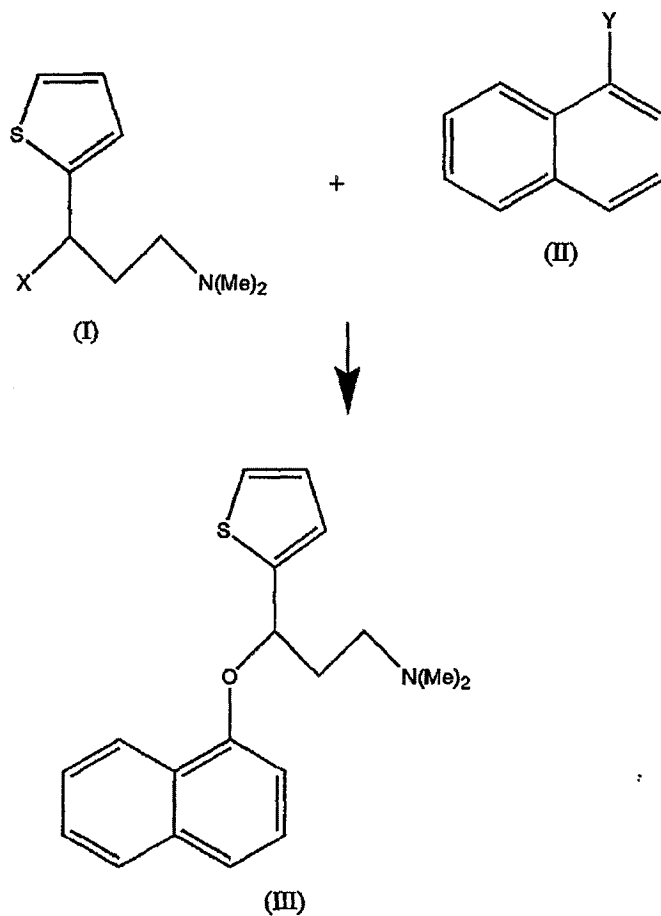
度洛西汀的制备方法及其中所用的中间体

(57) 摘要

本发明涉及 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的制备方法, 具体而言, 本发明涉及在碱和相转移催化剂存在下获得基本上不含 (-) 度洛西汀的 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的方法。

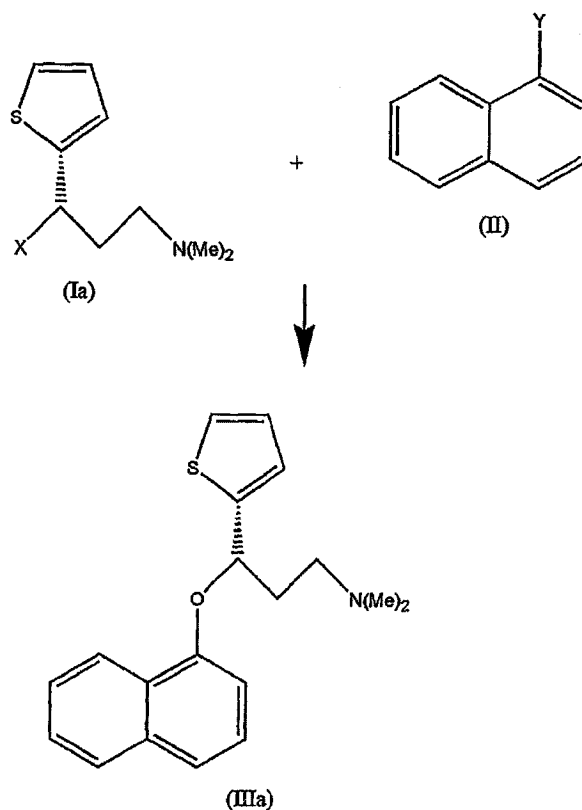
权利要求书 4 页 说明书 7 页

1. 一种 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的制备方法, 所述方法包括在碱和相转移催化剂存在下, 使式 (I) 和 (II) 的中间化合物反应以获得式 (III) 的化合物或其酸加成盐:



其中 X 和 Y 中的一个为羟基且另一个为离去基团, 和对式 (III) 的化合物或其酸加成盐进行另一处理步骤以获得基本上不含 (-) 度洛西汀的 (+) 度洛西汀或其酸加成盐, 其中所述碱选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐。

2. 一种 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的制备方法, 所述方法包括在碱和相转移催化剂存在下, 使式 (I a) 和 (II) 的中间化合物反应以获得式 (IIIa) 的化合物或其酸加成盐:

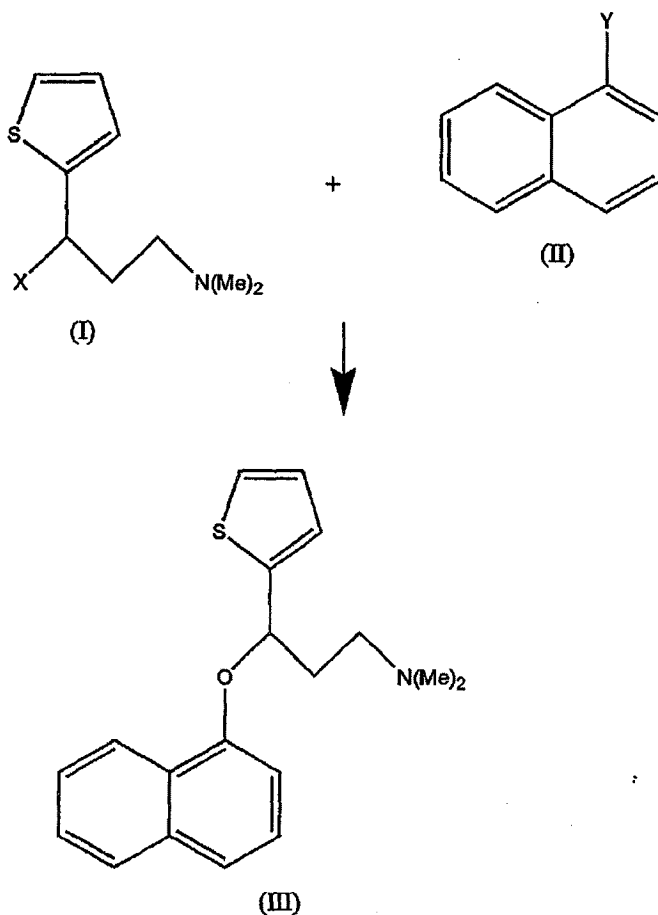


其中 X 和 Y 中的一个羟基且另一个是离去基团, 和对式 (IIIa) 的化合物或其酸加成盐进行另一处理步骤以获得基本上不含 (-) 度洛西汀的 (+) 度洛西汀或其酸加成盐, 其中所述碱选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中通过脱甲基将式 (III) 或 (IIIa) 的中间体或其酸加成盐分别转化为 (±) 度洛西汀或 (+) 度洛西汀。

4. 一种 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的制备方法, 所述方法包括:

(i) 在碱和相转移催化剂存在下, 使式 (I) 和 (II) 的中间化合物反应以获得式 (III) 的中间化合物或其酸加成盐:



(ii) 使式 (III) 的化合物或酸加成盐脱甲基以获得 (±) 度洛西汀 ;和

(iii) 通过用手性酸拆分外消旋 (±) 度洛西汀将步骤 (ii) 中获得的 (±) 度洛西汀转化为 (+) 度洛西汀或其酸加成盐,以获得基本上不含 (-) 度洛西汀的所述手性酸与 (+) 度洛西汀的盐 ;和

(iv) 如果需要的话,将步骤 (iii) 中制备的所述盐转化为游离碱或另一酸加成盐,其中所述碱选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐。

5. 根据权利要求 4 的方法,其中所述手性酸选自扁桃酸、酒石酸、二对甲苯甲酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸和樟脑磺酸。

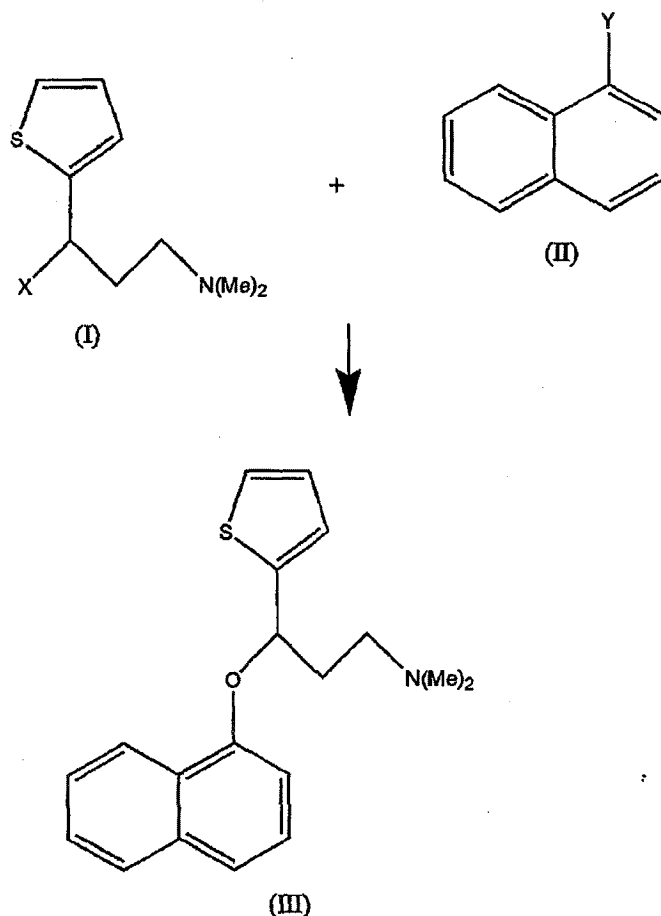
6. 根据权利要求 5 的方法,其中所述手性酸是二对甲苯甲酰酒石酸。

7. 根据权利要求 4 至 6 之任一项的方法,其中步骤 (iv) 包括使步骤 (iii) 中制备的盐和盐酸反应以获得 (+) 度洛西汀盐酸盐。

8. 根据权利要求 4 的方法,其中用二对甲苯甲酰酒石酸拆分所述外消旋 (±) 度洛西汀以获得基本上不含 (-) 度洛西汀的 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐 ;和将步骤 (iii) 中制备的 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐转化为 (+) 度洛西汀盐酸盐。

9. 一种 (+) 度洛西汀盐酸盐的制备方法,所述方法包括 :

(i) 在碱和相转移催化剂存在下,使式 (I) 和 (II) 的中间化合物反应,其中 X 为羟基并且 Y 为氟,之后利用草酸以获得式 (III) 的中间化合物的草酸盐 :



(ii) 将步骤 (i) 获得的所述式 (III) 的中间化合物脱甲基以获得 (±) 度洛西汀 ; 和
 (iii) 通过用二对甲苯甲酰酒石酸拆分外消旋 (±) 度洛西汀将步骤 (ii) 中获得的 (±) 度洛西汀转化为 (+) 度洛西汀, 以获得基本上不含 (-) 度洛西汀的 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐, 并将所述的 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐转化为 (+) 度洛西汀盐酸盐, 其中所述碱选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐。

10. 根据权利要求 1、2、4 或 9 之任一项的方法, 其中所述碱选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。

11. 根据权利要求 1、2、4 或 9 之任一项的方法, 其中所述相转移催化剂选自冠醚、季铵盐和磷盐。

12. 根据权利要求 1 至 4 之任一项的方法, 其中 X 是羟基且 Y 是离去基团。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中所述离去基团是卤素。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中所述离去基团是氟。

15. 根据权利要求 1、2、4 或 5 之任一项的方法, 其中产物选自 (+) 度洛西汀扁桃酸盐、(+) 度洛西汀酒石酸盐、(+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐、(+) 度洛西汀二苯甲酰酒石酸盐和 (+) 度洛西汀樟脑磺酸盐。

度洛西汀的制备方法及其中所用的中间体

[0001] 本申请是 2003 年 12 月 10 日提交的,发明名称为“度洛西汀的制备方法及其中所用的中间体”的中国专利申请 200380109793.0 的分案申请。

技术领域

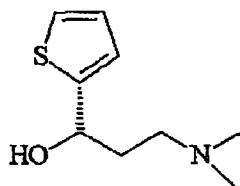
[0002] 本发明涉及度洛西汀的制备方法,具体地,涉及对映体纯形式的 (+) 度洛西汀的制备方法,以及其中所用的中间体。

背景技术

[0003] 度洛西汀,N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺是一种双重的 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂。(+) 度洛西汀作为抗抑郁药有特殊的治疗用途。

[0004] 度洛西汀及其制备在美国专利 5023269 和 4956388 以及还有 Tetrahedron Letters, 31, (49), 7101-04, 1990 中有描述。在 Drugs of the Future 2000, 25(9) 907-916 中还报道了七种不同的合成路线。这些合成或者涉及关键中间体的拆分或者涉及酮基立体有择地还原成醇。

[0005] 目前我们已观察到,在 (+) 度洛西汀的合成中所用的一种具体的手性中间体,即
[0006]



[0007] 在现有技术所用的反应条件下,在与 1-萘基卤化物的偶联过程中进行相当多的外消旋化。具体地,在强碱如氢氧化钠和质子极性溶剂如 DMSO 存在下,能产生二甲磺酰基阴离子,其可引起缩合产物部分或完全外消旋化。

发明内容

[0008] 因此,需要一种改进的 (+) 度洛西汀制备方法,其减轻与上面所提到的现有技术方法相关的问题。我们开发了一种对于避免外消旋化有优势,以使得获得对映体纯形式的 (+) 度洛西汀的方法。具体地,可见我们的方法通过在该反应方法中作为最后一步进行拆分(从而在进行中间体处理步骤中避免外消旋化的机会)和/或避免可能导致容易外消旋化的中间体产物产生的条件,来实现上述的优势。

[0009] 因此,根据本发明,提供了一种 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的制备方法,所述方法包括:

[0010] (i) 用手性酸拆分外消旋(±)度洛西汀以便获得基本上不含(-)度洛西汀的该手性酸和 (+) 度洛西汀的盐;以及

[0011] (ii) 如果需要的话,将步骤(i)中制备的所述盐转化为游离碱或另一适当的酸加成盐。

[0012] 该拆分步骤 (i) 在合适的溶剂中用合适的手性酸来实现。典型地,所述手性酸可选自扁桃酸、酒石酸、二对甲苯甲酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸和樟脑磺酸等等。其它合适的手性酸可以由试验和落入本发明范围内的如上所述的方法中的应用来决定。优选地,本发明的方法中所用的手性酸为 (-) 二对甲苯甲酰酒石酸。所用的溶剂合适地为低级链烷醇,例如甲醇或乙醇,不过同样其它合适的溶剂可以由试验和落入本发明范围内的如上所述的方法中的应用决定。优选的溶剂为甲醇。

[0013] 通过拆分步骤 (i) 制备的 (+) 度洛西汀的盐代表本发明的另一方面,因此本发明还提供了手性酸和 (+) 度洛西汀的盐,其基本上不含 (-) 度洛西汀。这些基本上不含 (-) 度洛西汀的手性酸和 (+) 度洛西汀的盐作为中间体用以制备游离碱或另一适当的酸加成盐是有用的。

[0014] 本发明提供的合适的盐包括 (+) 度洛西汀扁桃酸盐、(+) 度洛西汀酒石酸盐、(+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐、(+) 度洛西汀二苯甲酰酒石酸盐和 (+) 度洛西汀樟脑磺酸盐等等。根据本发明优选的盐为 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐,其作为中间体用以制备游离碱或另一适当的酸加成盐是有用的。

[0015] 根据本发明方法的步骤 (ii),可以将如上所述的根据本发明制备的中间体盐转化为游离碱或另一酸加成盐。合适地,手性酸和 (+) 度洛西汀的中间体盐可以用碱例如氢氧化钠处理以产生游离碱。如果需要的话,可以将游离碱本身转化为它的酸加成盐。

[0016] 可以在步骤 (ii) 中形成的合适的酸加成盐包括那些用药物学可接受的有机或无机酸形成的和本领域普通技术人员众所周知的酸加成盐。通常用以形成这些盐的酸包括无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机和有机酸。因此这些药物学可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐 (decanoate)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐 (caprate)、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔 -1,4- 二酸盐、己炔 -1,6- 二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ - 羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘 -1- 磺酸盐、萘 -2- 磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的药物学可接受的酸加成盐包括那些用无机酸例如盐酸和氢溴酸形成的酸加成盐,以及那些用有机酸例如草酸和马来酸形成的酸加成盐。特别优选的酸加成盐为盐酸盐。

[0017] 根据本发明特别优选的方法包括:

[0018] (i) 用二对甲苯甲酰酒石酸拆分外消旋 (±) 度洛西汀以便获得基本上不含 (-) 度洛西汀的 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐;以及

[0019] (ii) 将步骤 (i) 中制备的 (+) 度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐转化为 (+) 度洛西汀盐酸盐。

[0020] 本发明的方法优选获得基本上纯对映体形式的 (+) 度洛西汀。因此本发明制备的 (+) 度洛西汀: (-) 度洛西汀比率可以至少大约为 94 : 6,例如至少大约 98 : 2,或更优选至少大约 99 : 1。优选地根据本发明的方法制备的 (+) 度洛西汀有至少大约 99% 的对映

体纯度,或更特别地至少大约 99.5%。

[0021] 根据本发明的方法获得的 (+) 度洛西汀的比例可以通过在步骤 (i) 中进行一次或多次例如两或三次重结晶来增加。为此目的,可以将作为拆分结果获得的结晶盐溶于所用溶剂中,并从得到的溶液中重结晶该盐。这样,因此 (+) 度洛西汀的盐的比例能增加直到它基本上是纯的,也就是说,基本上仅有 (+) 度洛西汀的盐存在。

[0022] 来自拆分步骤 (i) 的母液或来自该或每次重结晶步骤的母液富含 (-) 度洛西汀。可以将这些溶液的一个或多个或合并的溶液中存在的 (-) 度洛西汀转化为 (±) 度洛西汀以再用于基本上如上文中所描述的本发明的方法中。

[0023] 本发明的方法的另一优选方面包括:

[0024] (i) 用手性酸拆分外消旋 (±) 度洛西汀并获得富含 (-) 度洛西汀的母液;

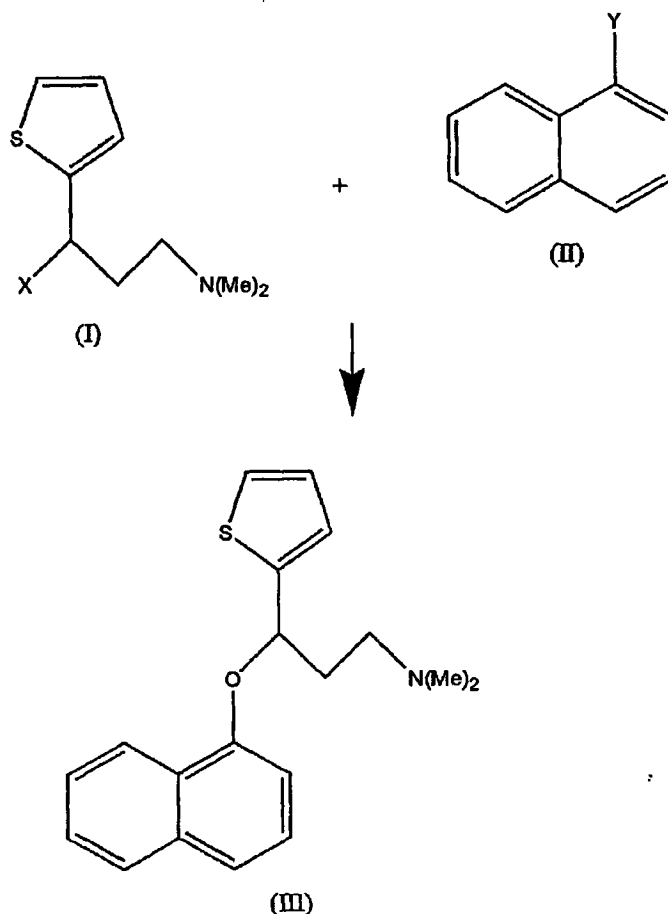
[0025] (ii) 将从步骤 (i) 获得的 (-) 度洛西汀转化为 (±) 度洛西汀;以及

[0026] (iii) 如果需要的话,将步骤 (ii) 中获得的 (±) 度洛西汀用于基本上如上文所描述的本发明的方法中。

[0027] 合适地,从如上所述的方法中获得的一个或多个母液或合并的这些母液可以用碱处理以去除任何残余手性酸并从而提供富含 (-) 度洛西汀的游离碱。然后,任选在合适的酸 (例如 HCl) 或碱 (例如 NaOH) 存在下,典型地通过在合适的溶剂中回流几个小时,能将游离碱转化为外消旋物,然后该外消旋物能再循环用于基本上如上文描述的本发明的方法中。

[0028] 基本上如上文所描述,本发明的方法的目的是避免与现有技术的方法有关的外消旋化以便获得对映体纯形式的 (+) 度洛西汀。根据本发明,这通过在基本上如上文所描述的 (+) 度洛西汀的制备中作为最后处理步骤拆分 (±) 度洛西汀可实现,而且根据本发明的优选方面,通过在度洛西汀合成中所用的 O-烷基化步骤中利用以下反应条件还可以进一步修改制备度洛西汀的现有的技术。更具体地,本发明的方法中所用的中间体处理步骤包括在碱和相转移催化剂存在下,使式 (I) 和 (II) 的中间化合物反应以获得式 (III) 的化合物或其酸加成盐:

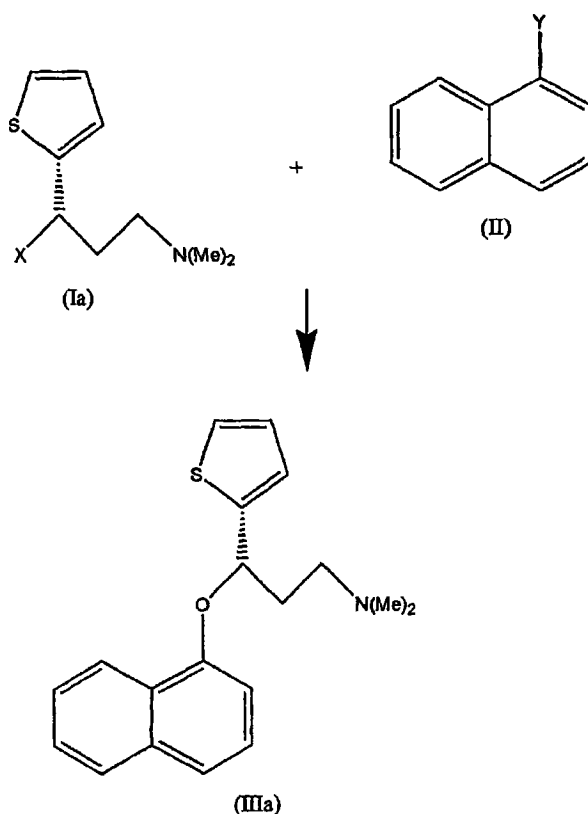
[0029]



[0030] 其中 X 和 Y 中的一个羟基且另一个是离去基团。通过使用有利于上述反应步骤在更温和的条件下进行的相转移催化剂,本发明的这些反应条件的使用在避免根据现有的制备技术所用的更强碱例如氢氧化钠的使用(这些更强碱是火灾隐患且也是昂贵的)方面是有利的。

[0031] 使用上述反应条件在于 (+) 度洛西汀的合成中使用手性中间体时也可提供优势,其通过避免现有技术所用的反应条件下在其与 1-萘基卤化物偶联过程中所见的该手性中间体 (S)-2-(1-N, N-二甲基-3-羟基)丙基氨基)-噻吩的相当多的外消旋化而提供。具体地,如先前所讨论的在强碱例如氢氧化钠和质子极性溶剂例如 DMSO 存在下,在现有技术反应条件下产生二甲磺酰基阴离子,其引起缩合产物的部分或完全外消旋化。这一不希望的外消旋化通过在本发明的反应条件下进行 O-烷基化步骤可以避免,并因此进一步提供 (+) 度洛西汀或其酸加成盐的制备方法,其包括以下的使式 (Ia) 和 (II) 的中间化合物反应以获得式 (IIIa) 的化合物或其酸加成盐的中间体处理步骤:

[0032]



[0033] 优选地,所用的碱可以是碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐等。合适地,所述的碱可选自氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠等。氢氧化钾经常可为优选的。

[0034] 合适的相转移催化剂可以是冠醚、季铵盐、季磷盐等。优选的相转移催化剂可以合适地为溴化四丁基铵或18-冠-6。

[0035] 由X或Y表示的合适的离去基团可以是对甲苯磺酰、甲磺酰、氧化三苯膦、卤素等,卤素为优选。

[0036] 优选地,X是羟基并且Y是离去基团例如卤素,典型地为氟。

[0037] 式(III)的中间体或其酸加成盐通过如下步骤典型地转化为(±)度洛西汀:典型地在试剂如氯甲酸苯酯或三氯乙基氯甲酸酯等存在下脱甲基以提供相应的中间体,然后水解该中间体以提供(±)度洛西汀或其酸加成盐。式(IIIa)的中间体或其酸加成盐通过如下步骤类似地典型地转化为(+)度洛西汀或其酸加成盐:典型地在试剂如氯甲酸苯酯或三氯乙基氯甲酸酯等存在下脱甲基以提供相应的中间体,然后水解该中间体以提供(+)度洛西汀或其酸加成盐。

[0038] 本发明另一优选的方法包括使式(I)和(II)的中间化合物反应以获得式(III)的中间化合物或其酸加成盐,将式(III)的化合物或酸加成盐脱甲基以获得(±)度洛西汀,并使用基本上如上文所描述的本发明的方法将(±)度洛西汀转化为(+)度洛西汀或其酸加成盐。本发明的另一优选方法包括使式(Ia)和(II)的中间化合物反应以获得式(IIIa)的中间化合物或其酸加成盐,使式(IIIa)的化合物或酸加成盐脱甲基以获得(+)度洛西汀或其酸加成盐。

[0039] 本发明特别优选的方法包括使其中X为羟基并且Y为氟的式(I)和(II)的中间化合物反应,之后用草酸以获得式(III)的中间化合物的草酸盐,将式(III)的中间化合物

脱甲基以获得(±)度洛西汀,并使用基本上如上文所描述的本发明的方法将(±)度洛西汀转化为(+)度洛西汀。具体地,特别优选获得(+)度洛西汀的拆分包括:

[0040] (i) 用(-)二对甲苯甲酰酒石酸拆分外消旋(±)度洛西汀以便获得基本上不含(-)度洛西汀的(+)度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐;以及

[0041] (ii) 将步骤(i)中制备的(+)度洛西汀二对甲苯甲酰酒石酸盐转化为(+)度洛西汀盐酸盐。

[0042] 本发明的方法中用作原料的化合物可以通过本领域已知的标准程序制备。

[0043] 本发明还提供通过基本上如上文所描述的方法获得的(+)度洛西汀或其酸加成盐。可合适地配制本发明的这些(+)度洛西汀或其酸加成盐以提供本发明的药物组合物,并且本发明还提供包含通过基本上如上文所描述的方法获得的(+)度洛西汀或其酸加成盐的药物组合物。

具体实施方式

[0044] 现在将通过下面的实施例例证本发明,这些实施例不以任何方式限制本发明的范围。

[0045] 实施例 1

[0046] N,N-二甲基-2-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺草酸盐

[0047] 将 2-(1-N,N-二甲基-3-羟基)丙基氨基)-噻吩(12.4g)溶于 DMSO(70ml)中。加入氢氧化钾(18.7g)和溴化四丁基铵(0.1g)。在 60°C 下搅拌反应混合物 1 小时并在 2 小时内慢慢加入 4-氟萘(11.7g)。在反应完成后,在冰水中骤冷并萃取入甲苯中。干燥并在真空下浓缩甲苯层。将残余物溶于 100ml 乙酸乙酯中并加入草酸(7g)。搅拌反应混合物 1 小时并过滤(15.5g,76%收率)。

[0048] 实施例 2

[0049] (±)N-甲基-2-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺((±)度洛西汀)

[0050] 将 N,N-二甲基-2-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺(50g)溶于甲苯(250ml)中。向反应混合物中加入二异丙基乙胺(24.8g)并缓慢加入氯甲酸苯酯(30g)。将反应混合物加热到 60°C 并搅拌 2 小时。在反应完成后,在 50ml 15%碳酸氢钠溶液中骤冷混合物。分离甲苯层,干燥并浓缩以产生残余物。

[0051] 将残余物溶于二甲亚砜和水的混合物中。向其中加入氢氧化钠(22g)并将该反应混合物回流 8 小时。然后反应物用 700ml 水稀释并用乙酸乙酯萃取。干燥乙酸乙酯层并浓缩以产生标题化合物(74%)。

[0052] 实施例 3

[0053] (+)N-甲基-2-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺((+)度洛西汀)

[0054] 将(±)度洛西汀(20g)溶于甲醇(20ml)中并加入(-)二对甲苯甲酰酒石酸(6.5g)。将反应物在回流下搅拌 1 小时,在真空下浓缩甲醇,加入丙酮(150ml)并冷却至 5°C。将获得的固体过滤并在 40°C 和真空下干燥以获得(+)度洛西汀的(-)二对甲苯甲酰酒石酸盐(12.5g)。

[0055] 将上述酒石酸盐悬浮在水和甲苯的混合物中并在搅拌下加入 500mg 氢氧化钠。分离甲苯层,干燥并在真空下浓缩以产生残余物。将乙酸乙酯(20ml)加入残余物中,之后加

入草酸 (2.2g)。将反应物冷却至 5℃ 并搅拌混合物 1 小时。过滤固体并在 40℃ 下真空下干燥以获得作为草酸盐的标题化合物 (6.5g)。

[0056] (+) 度洛西汀的 (-)DPTA 盐过滤后获得的甲醇母液通过碱液 (50% NaOH) 碱化到 pH 10 并加热回流 10 小时。用二氯甲烷 (100ml) 萃取, 之后浓缩溶剂获得通过手性 HPLC 测得的对映体比率 (+/-) 为 48 : 52 的外消旋碱 (8.5g)。

[0057] 实施例 4

[0058] (S)-N,N-二甲基-?--(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺草酸盐

[0059] 将 (S)-2-(1-N,N-二甲基-3-羟基)丙基氨基)-噻吩 (12.5g) 溶于 DMSO (60ml) 中。加入氢氧化钾 (20.5g) 和 18-冠-6 (0.12g)。在 60℃ 下搅拌反应混合物 1 小时并在 2 小时内慢慢加入 4-氟萘 (11.9g)。在反应完成后, 在冰水中骤冷并萃取入甲苯中。干燥并在真空下浓缩甲苯层。将残余物溶于 100ml 乙酸乙酯中并加入草酸 (7.5g)。搅拌反应混合物 1 小时并过滤以产生收率为 88% 的标题化合物。

[0060] 实施例 5

[0061] (±)N-甲基-?--(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺盐酸盐 ((±) 度洛西汀盐酸盐)

[0062] 将 (S)-N,N-二甲基-?--(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺草酸盐 (50g) 溶于水中。用 5% 氢氧化钠将溶液的 pH 值调整在 9-10 之间。用甲苯萃取混合物。在真空下使甲苯层浓缩到大约 250ml。向反应混合物中慢慢地加入?-氯乙基氯甲酸酯 (30g)。将反应混合物加热至 60℃ 并搅拌 2 小时。反应完成后, 在真空下将混合物浓缩为残余物。将残余物溶于甲醇中并回流 2 小时。在真空下浓缩反应混合物以产生固体残余物, 用丙酮研制该固体残余物以产生标题化合物 (36g)。