



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104098552 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 15

(21) 申请号 201310113634. 3

(22) 申请日 2013. 04. 02

(71) 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市静安区北京西路 1320
号

申请人 中国医药工业研究总院

(72) 发明人 李振伟 毕万福 单晓燕 陈旭东
时惠麟

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张静

(51) Int. Cl.

C07D 405/12 (2006. 01)

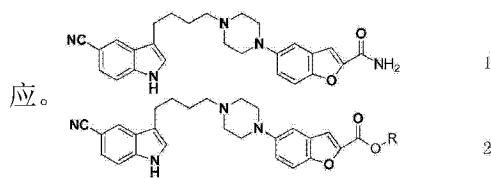
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

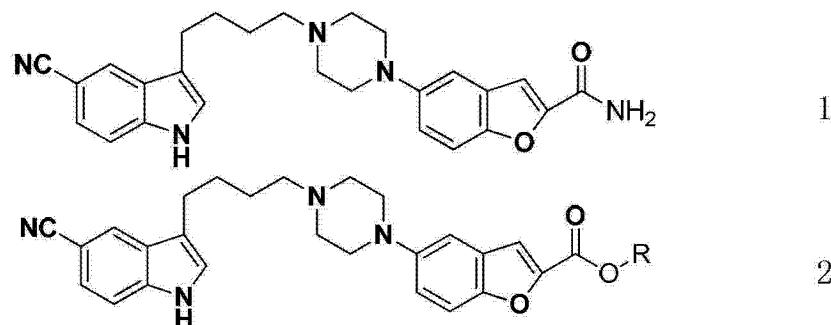
维拉佐酮的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及维拉佐酮的制备方法，具体是制备式 1 化合物的方法，该方法包括在醇盐的存在下，将式 2 化合物在有机溶剂中与酰胺化合物反



1. 一种用于制备式 1 化合物的方法, 其特征在于, 在醇盐的存在下, 将式 2 化合物在有机溶剂中与酰胺化合物反应:



其中, R 为具有 1-6 个碳原子的烷基。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, R 是具有 1-4 个碳原子的烷基。
3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述醇盐是 1-4 个碳原子醇的锂盐、钠盐或钾盐。
4. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述酰胺化合物是甲酰胺或乙酰胺。
5. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂是 DMF。
6. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在 0-25°C 进行。
7. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述反应在室温进行。
8. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述方法包括以下步骤:
 - (1) 将结构式如式 2 所示的化合物溶解在有机溶剂中;
 - (2) 加入酰胺化合物, 然后加入醇盐, 得到反应液 1;
 - (3) 将反应液 1 倒入水中, 析出的固体经过滤、水洗、醚洗、干燥后得到如式 1 所示的化合物。
9. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述醇盐是 1-4 个碳原子醇的锂盐、钠盐或钾盐。
10. 如权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂为 DMF; 所述酰胺化合物是甲酰胺或乙酰胺。

维拉佐酮的制备方法

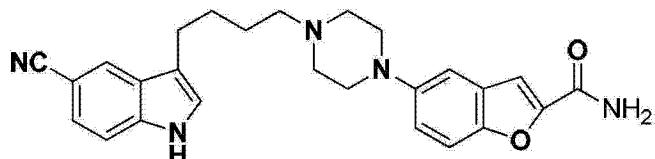
技术领域

[0001] 本发明涉及化学制药领域,尤其涉及一种新的维拉佐酮的制备方法。

背景技术

[0002] 维拉佐酮(英文名 Vilazodone 又名:EMD68843);化学名为 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-甲酰胺。它是由德国默克公司开发的一种新型抗抑郁症药物。英国葛兰素史克公司获得了该新药的市场销售权,并于 2011 年 1 月获得了 FDA 的批准通过。维拉佐酮的结构式如下:

[0003]



(1)

[0004] 抑郁症是一种常见的精神疾病,其主要症状表现为情绪低落、食欲不振、睡眠障碍、甚至企图自杀等,临幊上呈慢性、反复性发作。据世界卫生组织 2009 公布的年度报告中显示:抑郁症目前已位居世界十大疾病中的第四位,预计到 2020 年,将跃至第二位。

[0005] 维拉佐酮作为新一代的抗抑郁症药物,是一种结合了 5-HT 再摄取抑制 (SSRI) 和 5-HT1A 受体拮抗双重作用的新型抗抑郁症药物。相比较于现有的抗抑郁症药物,维拉佐酮被认为是一种有效抑制抑郁症的药物。

[0006] 有关维拉佐酮的制备方法报道相对较少,默克公司 (Merck) 报道的方法是:采用 5- 硝基 - 苯并呋喃 -2- 羧酸乙酯为原料,经过硝基还原、二 (2- 氯乙基) 胺盐酸盐环合、与 5- 氰基 -3-(4- 氯丁基) 吲哚反应、水解、酰胺化得到 J. Med. Chem. 2004, 47. 4684-4692。但是,该方法总收率仅为 3.4%,不适应于工业化生产。

[0007] 文献 Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 第 47 卷, 第 19 期, 4690. 报道的方法包括:

[0008] a. 将 5-{4-[4-(5- 氰基 -3- 吲哚基) 丁基]-1- 哌嗪基 } 苯并呋喃 -2- 羧酸乙酯和 KOH, 加入到含甲醇的反应瓶中, 加热回流 3h, 旋蒸蒸干, 残留物用水溶解后, 用 1N HCl 调 pH 至中性, 过滤, 所得固体干燥后, 即为 5-{4-[4-(5- 氰基 -3- 吲哚基) 丁基]-1- 哌嗪基 } 苯并呋喃 -2- 羧酸的四水合物, 收率 80%;

[0009] b. 将 5-{4-[4-(5- 氰基 -3- 吲哚基) 丁基]-1- 哌嗪基 } 苯并呋喃 -2- 羧酸和 2- 氯 -1- 甲基吡啶碘化物, 用 NMP(N- 甲基吡咯烷酮) 溶解后, 通入 NH₃, 逐滴滴加 N,N- 二异丙基乙基胺, 温度升高至 41°C, 15 分钟后降至室温。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯充分提取后, 干燥, 得到 5-{4-[4-(5- 氰基 -3- 吲哚基) 丁基]-1- 哌嗪基 } 苯并呋喃 -2- 甲酰胺, 即为维拉佐酮, 收率 72%。

[0010] 中国专利 CN102180868 报道的方法包括:

[0011] a. 将 5-{4-[4-(5-溴-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯、80%水合肼、Amberlyst A26 强碱性树脂、乙二醇混合，剧烈搅拌，加热回流 2h，减压蒸馏除去溶剂与剩余的水合肼。再将反应瓶慢慢升温至 130℃，继续反应 2h，降温至室温。加入水和乙酸乙酯洗涤。过滤除去树脂，有机层干燥、过滤、减压蒸馏除去溶剂。粗产物用无水乙醇重结晶，得到 5-{4-[4-(5-溴-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸，收率 72.1%；

[0012] b. 将 5-[4-[4-(5-溴-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基]苯并呋喃-2-羧酸、氯化亚铜、N-甲基吡咯烷酮的混合物置于 200W 的微波反应釜内反应 40 分钟, 然后将反应物冷却至室温, 采用冰水稀释, 过滤, 所得固体用氨水洗涤, 所得固体用氯仿提取, 再用异丙醇重结晶得到 5-[4-[4-(5-氯-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基]苯并呋喃-2-羧酸, 收率 71.4%。

[0013] c. 将 5-{4-[4-(5- 氰基 -3- 吲哚基) 丁基]-1- 味嗪基} 苯并呋喃 -2- 羧

酸、2-氯-1-甲基吡啶碘化物、N-甲基吡咯烷酮混合物置于一个封闭管中。通入氨气，将N,N-二异丙基乙基胺慢慢滴加入反应液中，温度升高至50℃后慢慢降至室温，反应液倒入水中后，用乙酸乙酯进行萃取、用无水硫酸钠干燥、减压蒸馏除去乙酸乙酯，得到5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-甲酰胺的游离态，收率62.4%。

[0014] 在上述两种方法所提及的制备 5-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基苯并呋喃-2-甲酰胺的方法中，均要两步或以上操作，且操作繁琐，收率低。

[0015] 本领域需要一种步骤较少、操作简便且收率较高并适合规模化商业制备的 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-甲酰胺的制备方法。

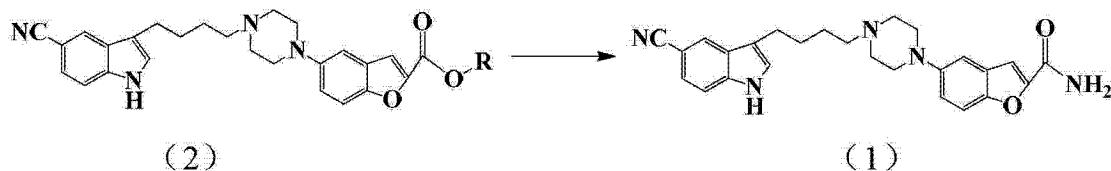
发明内容

[0016] 本发明旨在提供一种新的维拉佐酮的制备方法。

[0017] 在本发明的第一方面，本发明的目的在于提供一种步骤较少、操作简便且收率较高并适合规模化商业制备的 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-甲酰胺的制备方法。

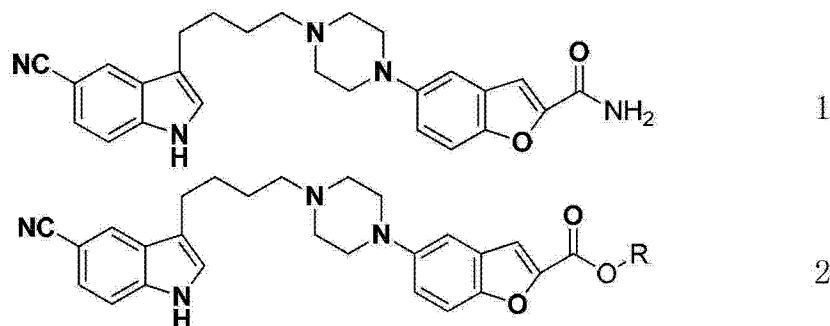
[0018] 本发明方法的反应式如下

[0019]



[0020] 具体说,本发明制备式 1 化合物的方法包括以下步骤:在醇盐的存在下,将式 2 化合物在有机溶剂中与酰胺化合物反应:

[0021]



[0022] 其中，R 为具有 1-6 个碳原子的烷基。

[0023] 在一些实施方式中，R 是具有 1-4 个碳原子的烷基。

[0024] 在一些实施方式中，所述醇盐是 1-4 个碳原子醇的锂盐、钠盐或钾盐。

[0025] 在一些实施方式中，所述酰胺化合物是甲酰胺或乙酰胺。

[0026] 在一些实施方式中，所述有机溶剂是 DMF。

[0027] 在一些实施方式中，所述反应在 0-25℃ 进行。在一些优选的实施方式中，所述反应在室温进行。

[0028] 在一些实施方式中，所述方法包括以下步骤：

[0029] (1) 将结构式如式 2 所示的化合物溶解在有机溶剂中；

[0030] (2) 加入酰胺化合物，然后加入醇盐，得到反应液 1；

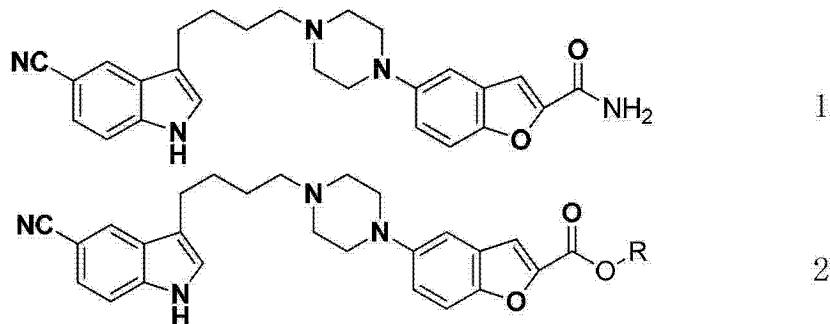
[0031] (3) 将反应液 1 倒入水中，析出的固体经过滤、水洗、醚洗 干燥后得到如式 1 所示的化合物。在一些优选的实施方式中，所述醇盐是 1-4 个碳原子醇的锂盐、钠盐或钾盐。在一些优选的实施方式中，所述有机溶剂为 DMF；所述酰胺化合物是甲酰胺或乙酰胺。

具体实施方式

[0032] 发明人经过广泛而深入的研究，意外地发现在醇盐的存在下，结构式如式 2 所示的化合物可以与酰胺化合物反应后获得结构式如式 1 所示的化合物。

[0033] 本发明涉及的化合物结构式如下：

[0034]



[0035] 式中，R 是 1-6 个碳原子的烷基。

[0036] 在优选的实施方式中，R 是 1-4 个碳原子的烷基。或者，在一些实施方式中，R 是 1-2 个碳原子的烷基。

[0037] 具体地，本发明提供的结构式如式 1 所示的化合物的制备方法是将结构式如式 2 所示的化合物溶解在有机溶剂中，加入酰胺化合物，搅拌后，冰水浴，加入醇盐，室温反应，经后处理得到产物。所述有机溶剂是 DMF。所述醇盐是 1-4 个碳原子醇的锂盐、钠盐、钾盐。

例如,醇盐可以是甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、甲醇锂、异丙醇钠等。所述酰胺化合物可以是甲酰胺或乙酰胺。所述后处理可以包括步骤:a、将反应液倒入水中,析出固体;和b、对析出的固体过滤,水洗、醚洗、干燥后得到最终产物。

[0038] 在本发明的一个实施例中,式1的化合物是通过下述方法制备的:将5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯溶解在DMF中,加入酰胺化合物,搅拌后,冰水浴,加入醇盐,室温反应。然后,将反应液倒入水中,析出固体。继续搅拌,过滤,水洗,醚洗,干燥后得到产物。

[0039] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0040] 本发明的主要优点在于:

[0041] 1、本发明提供的制备方法步骤较少,操作简便。

[0042] 2、本发明提供的制备方法产率高。

[0043] 3、本发明提供的制备方法适于大规模工业化生产。

[0044] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

[0045] 本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的,例如是指在100毫升的溶液中溶质的重量。

[0046] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的含义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0047] 下述实施例和对比例中使用的试剂与原料均为市售工业级化工产品。

[0048] 实施例 1

[0049] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.2g 甲酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.05g 甲醇钠,室温反应,反应液倒入 12ml 水中,析出固体,搅拌 1h,过滤,用 6ml 水洗两次,6ml 甲基叔丁基醚洗两次,烘干得产物 0.14g (78%)。MS :441. 22。

[0050] 实施例 2

[0051] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.2g 甲酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.06g 乙醇钠,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0052] 实施例 3

[0053] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.2g 甲酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.1g 叔丁醇钾,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0054] 实施例 4

[0055] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.2g 甲酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.04g 甲醇锂,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0056] 实施例 5

[0057] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.2g 甲酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.08g 异丙醇钠,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0058] 实施例 6

[0059] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸甲酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.2g 甲酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.05g 甲醇钠,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0060] 实施例 7

[0061] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.26g 乙酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.05g 甲醇钠,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0062] 实施例 8

[0063] 10ml 茄形瓶中,加入 0.2g 5-{4-[4-(5-氰基-3-吲哚基)丁基]-1-哌嗪基}苯并呋喃-2-羧酸乙酯,3ml DMF,溶解后,加入 0.26g 乙酰胺,搅拌 10min 后,冰水浴,加入 0.06g 乙醇钠,室温反应,得到目标化合物。MS :441. 22。

[0064] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并非用以限定本发明的实质技术内容范围,本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中,任何他人完成的技术实体或方法,若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同,也或是一种等效的变更,均将被视为涵盖于该权利要求范围之中。