



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111196760 A

(43)申请公布日 2020.05.26

(21)申请号 201811369723.3

(22)申请日 2018.11.17

(71)申请人 北京万全德众医药生物技术有限公  
司

地址 102206 北京市昌平区生命科学园博  
达大厦南楼

(72)发明人 姬东方 李恩民 赵国磊

(51)Int.Cl.

C07C 213/00(2006.01)

C07C 215/30(2006.01)

C07C 213/06(2006.01)

C07C 217/48(2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

(54)发明名称

一种盐酸托莫西汀的制备方法

(57)摘要

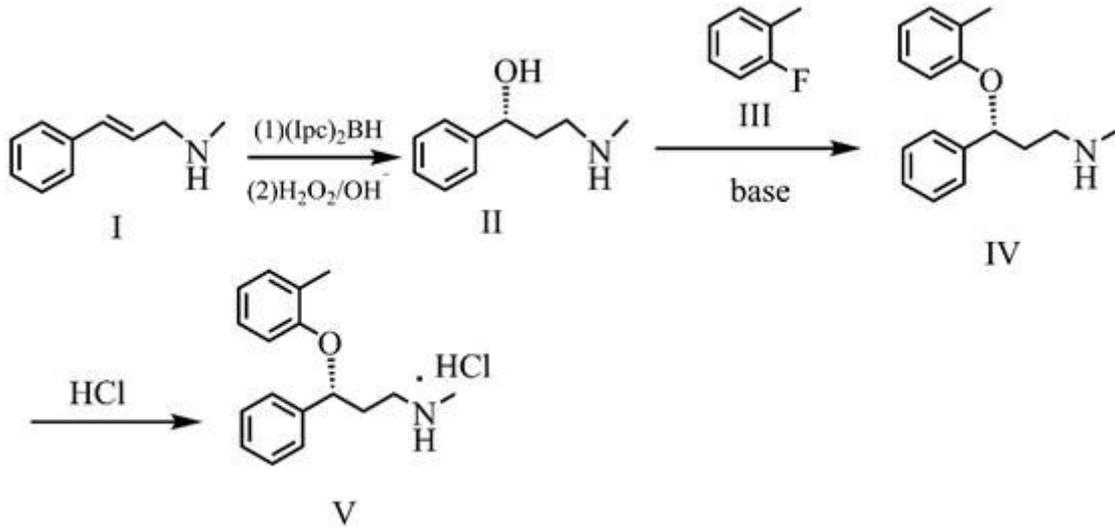
本发明属于医药技术领域,具体涉及了治疗注意缺陷多动症药物盐酸托莫西汀的制备方法。本发明采用市售易得的(E)-N-甲基-3-苯基-2-丙烯-1-胺为起始物料,经过加成、取代、成盐制备盐酸托莫西汀。本发明所涉及的制备工艺简单、操作简便、收率较高、适合工业化生产,能够为药物的研发提供充足的原料药。

1. 一种盐酸托莫西汀的制备方法,其特征在于:

步骤一,化合物I 经加成、氧化制备中间体化合物II;

步骤二,中间体化合物II 与化合物III 取代反应得到中间体化合物IV;

步骤三,在有机溶剂中与氯化氢气体成盐得到盐酸托莫西汀,具体合成路线如下:



2. 根据权利要求书1所述的盐酸托莫西汀的合成工艺,步骤一是在手性催化剂存在下发生加成及氧化反应,其中加成反应中手性催化剂为(+)-二异松蒎烷基硼[(+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH];氧化剂为H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;所用碱为价格低廉的氢氧化钾。

3. 根据权利要求书2所述的制备方法,步骤一中反应溶剂选自四氢呋喃、乙腈、甲醇、DMF、乙醚、异丙醚、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚中的一种或任意两种混合物,优选乙二醇二甲醚。

4. 根据权利要求书1所述的制备方法,步骤一反应温度为-20~30℃,优选25~30℃。

5. 根据权利要求书2所述的制备方法,手性催化剂与化合物I的摩尔比为0.01:1~0.1:1,其中优选0.02:1。

6. 根据权利要求书1所述的制备方法,步骤二中化合物II 在碱性条件与邻氟甲苯(III)进行取代反应生成化合物IV,所用碱为价格低廉的氢氧化钾,反应溶剂可以为N,N-二甲基甲酰胺,二氧六环,二甲基亚砷,1,3-二甲基咪唑啉酮,N-甲基吡咯烷酮中一种或者任意两种混合溶剂,优选二甲基亚砷。

7. 根据权利要求书1所述的制备方法,步骤二反应温度在100~125℃。

8. 根据权利要求书1所述的制备方法,步骤三成盐所用溶剂为丙酮、异丙醇或四氢呋喃中的一种;其中优选丙酮。

9. 根据权利要求书1所述的制备方法,步骤三反应温度在45~70℃。

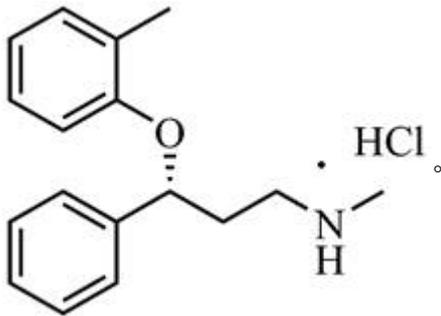
## 一种盐酸托莫西汀的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及治疗多动症药物—盐酸托莫西汀的制备方法。

## 背景技术

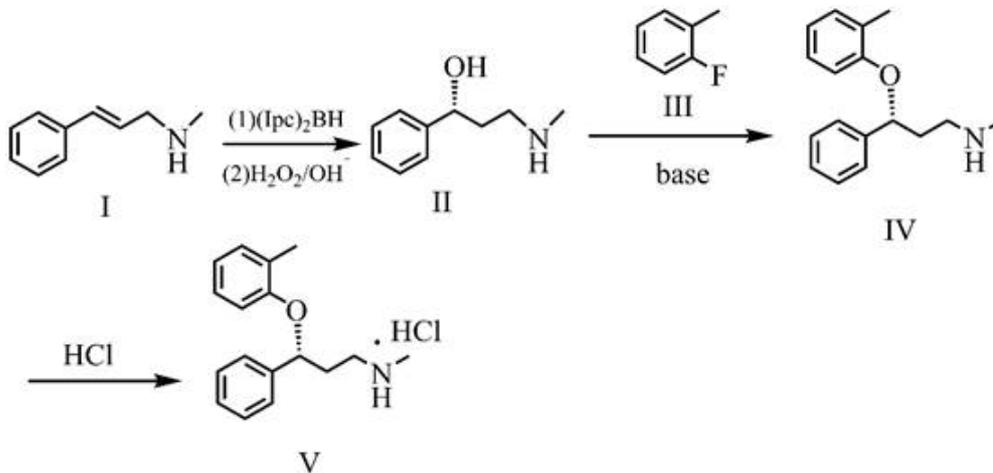
[0002] 盐酸托莫西汀(atomoxetine hydrochloride),化学名:(R)-N-甲基-3-(2-甲基苯氧基)-3-苯基-1-丙胺盐酸盐,由美国Lilly制药公司研发并于2002年11月获得美国FDA批准,且在2003年1月在美国上市。用于儿童和青少年的注意缺陷多动障碍(ADHD),盐酸托莫西汀是突触前去甲肾上腺素转运蛋白的选择性抑制剂,它能延长在突触裂隙释放的去甲肾上腺素的活性,盐酸托莫西汀作为第一个大量试验确认有效的ADHD特异性治疗用非兴奋药物使其具有很大的市场前景。其结构如下所示:



## 发明内容

[0003] 本发明的目的就是提供一种新的治疗注意缺陷多动症药物盐酸托莫西汀的制备方法。其优点在于各工序反应条件温和,操作简单,生产成本低,适用工业化生产,溶剂可回收利用,对环境污染小。

[0004] 本发明是化合物I 经加成、氧化制备化合物II;化合物II与化合物III取代反应得到化合物IV,化合物IV在有机溶剂中与氯化氢气体成盐得到终产品盐酸托莫西汀,合成路线反如下:



步骤一是化合物I与化合物II的加成(1)、氧化(2)反应,其中加成反应在手性催化剂(+)-二异松茛烷基硼(+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH存在下发生反应;手性催化剂与化合物I的摩尔比为0.01:1~0.1:1,其中优选0.02:1;氧化反应(2)可选用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;所用碱为价格低廉的氢氧化钾。

[0005] 步骤一中加成反应所用溶剂可以选自四氢呋喃、乙腈、甲醇、DMF、乙醚、异丙醚、乙二醇二甲醚中的一种或任意两种混合物,优选乙二醇二甲醚;化合物I与H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的摩尔比为1:1。

[0006] 步骤一是在(+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,温度为25℃~30℃条件下硼氢化-氧化生成R构型的化合物II。

[0007] 步骤二中化合物II在碱性条件与邻氟甲苯(III)进行取代反应生成化合物IV,所用碱为价格低廉的氢氧化钾,反应溶剂可以为N,N-二甲基甲酰胺,二氧六环,二甲基亚砷,1,3-二甲基咪唑啉酮,N-甲基吡咯烷酮中一种或者任意两种混合溶剂,优选溶剂为二甲基亚砷。

[0008] 步骤二反应温度在100℃~125℃。

[0009] 步骤三成盐所用溶剂为丙酮、异丙醇或四氢呋喃中的一种;反应温度在45~70℃。

[0010] 本发明所涉及的原料(化合物I)与试剂均市售易得。

[0011] 本发明所述化合物与溶剂质量体积比为1:(1~20),单位为g/mL。即化合物单位为g,溶剂单位为mL。

[0012] 具体实施实例

以下结合实例对本发明进行更详细的描述,但不作为对本发明的限制。

[0013] 实例一

室温下向500mL三口瓶中加入乙二醇二甲醚(150mL)并缓慢分批加入(+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH(6.2g),继续向体系缓慢滴加化合物I(15.0g, 102.04mmol),控温30℃反应2h。TLC监测反应完全,缓慢滴加过氧化氢(3.46g, 102.04mmol)和氢氧化钾,加毕室温反应2h;TLC监测反应完全,停止反应。用无水乙醚萃取,氯仿萃取,合并萃取液,饱和食盐水洗至PH为8.0左右,无水硫酸镁干燥,得浅黄色固体化合物II 13.6g,收率90.67%。

[0014] 实例二

向250 mL三口瓶中依次加入化合物II(10.0g, 60.97mmol),二甲基亚砷(AR, 50mL),氢氧化钾(17.0g, 303.57mmol),升温搅拌,控温130℃搅拌1h,将化合物III(6.71g, 60.97mmol)滴加到反应体系,继续控温130℃反应,TLC监测反应完全,停止反应。反应物体系冷却到室温,向反应体系加乙酸乙酯100ml和水100ml,充分搅拌并静止分出有机相,200ml水洗有机相两次,有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,收集滤液到单口瓶,加入草酸(7.6g, 84.44mmol)的乙酸乙酯溶液100ml,抽滤收集滤饼,50℃鼓风干燥得到类白色固体19.0g,将固体溶于170ml异丙醇,加热回流1h,冷却至室温并抽滤,将滤饼至于50℃鼓风干燥得到合格产品17.0g,收率89.51%。

[0015] 实例三

向250 mL三口瓶中加入化合物IV(10.0g, 39.22mmol),加入丙酮(100ml),搅拌溶解,控制体系温度至70℃,通入氯化氢气体调节体系PH=1~2,大量沉淀析出,搅拌析晶,抽滤,将滤饼放置50℃鼓风干燥,得到化合物V 纯度99.03%,收率76%,白色粉末。