

УДК 547.7/8

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА АТОМОКСЕТИНА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АЗОЛОСОДЕРЖАЩИМИ СУЛЬФОХЛОРИДАМИ

М.К.Корсаков, Л.А.Шумилова, В.А.Постнов, М.В.Дорогов, М.Ю.Соловьев

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д.Ушинского
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, 108. E-mail: MKKors@mail.ru

Ключевые слова: атомоксетин; ферментативный катализ; карбонил редуктаза; сульфохлорид; сульфонамид

Разработан метод синтеза атомоксетина с использованием стереоспецифичного ферментативного катализа. Карбонильная группа в структуре 3-хлор-1-фенилпропан-1-она региоспецифично восстановлена с образованием NADPH-зависимой карбонилредуктазы (SSCR) в фосфатном буфере. В условиях реакции Мицунобу с о-крезолом происходит обращение конфигурации конечного продукта с образованием в ходе реакции [R]-1-(3-хлор-1-фенилпропокси)-2-метилбензола, который далее при обработке метиламином образует основание атомоксетина, выделяемое из раствора в виде соли с хлористоводородной кислотой. С целью поиска новых биологически активных соединений получен ряд сульфохлоридов с оксазольными и изоксазольными заместителями, которые далее вводились в реакцию с атомоксетином. Полученные в работе сульфонамиды удовлетворяют требованиям, предъявляемым к молекулам – кандидатам для биомедицинских исследований.

A NEW METHOD FOR SYNTHESIS OF ATOMOXETINE AND ITS INTERACTION WITH WITH AZOLE-CONTAINING SULFONYL CHLORIDES

M.K.Korsakov, L.O.Shumilova, V.O.Postnov, M.V.Dorogov, M.Yu.Solovyov

Key words: atomoxetine; enzymatic catalysis; carbonyl reductase; sulfonyl chloride; sulfonamide

A new approach to the synthesis of atomoxetine using the methods of enzymatic catalysis has been developed; the interaction of atomoxetine with a number of azole-containing heterocyclic sulfochlorides has been studied. The carbonyl group of 3-chloro-1-phenylpropane-1-one was region-specifically reduced with NADPH-dependent carbonylreductase (SSCR) in phosphate buffer solution. In Mitsunobu reaction with o-methylphenole the inversion of the final product configuration takes place and [R]-1-(3-chloro-1-phenylpropoxy)-2-methylbenzene is formed. Its further treatment with methylamine results in the base of atomoxetine, which may be isolated from the solution as a chloride. In order to develop the novel biologically active compounds the series of sulfonyl chlorides with oxazole and isoxazole substituents were reacted with atomoxetine. The sulfonamides obtained fully comply with all criteria for the molecules – candidates for the biomedical study.

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ АТОМОКСЕТИНУ ТА ЙОГО ВЗАЄМОДІЯ З АЗОЛОВМІСНИМИ СУЛЬФОХЛОРИДАМИ

М.К.Корсаков, Л.О.Шумилова, В.О.Постнов, М.В.Дорогов, М.Ю.Соловйов

Ключові слова: атомоксетин; ферментативний катализ; карбоніл редуктаза; сульфохлорид; сульфонамід
Розроблено метод синтезу атомоксетину з використанням стереоспецифічного ферментативного каталізу. Карбонільна група в структурі 3-хлоро-1-фенілпропан-1-ону региоспецифічно відновлена з використанням NADPH-залежної карбонілредуктази (SSCR) в фосфатному буфері. В умовах реакції Міцунобу з о-крезолом відбувається обернення конфігурації кінцевого продукту з утворенням [R]-1-(3-хлоро-1-фенілпропокси)-2-метилбензолу, який далі при обробці метиламіном утворює основу атомоксетину, яка виділяється з розчину у вигляді солі з хлористоводневою кислотою. З метою пошуку нових біологічно активних сполук отримано ряд сульфохлоридів з оксазольними та ізоксазольними замісниками, які далі вводились в реакцію з атомоксетином. Отримані в роботі сульфонаміди відповідають вимогам, які висуваються до молекул – кандидатів для біомедичних досліджень.

Атомоксетин является известным лекарственным средством для лечения синдрома дефицита внимания и представляет собой гидрохлорид (3R)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенилпропан-1-амин [1]. В связи с востребованностью данной субстанции в фармацевтической промышленности разработано большое количество методов синтеза, ключевой стадией которых является получение требуемой стереоизомерной формы молекулы. В работе [2] описано региоселективное восстановление карбонильной группы β-хлорпропиофенона бораном в ТГФ в присутствии катали-

затора CBS с энантиомерной чистотой продукта более 95%. Недостатком данного метода является использование в качестве восстановителей дорогостоящих борорганических соединений. В работах [3, 4] предложен метод выделения целевого энантиомера из рацемической смеси в виде комплекса с миндальной кислотой, но с низким выходом и энантиомерной чистотой.

В данной работе разработан метод синтеза атомоксетина с использованием стереоспецифичного ферментативного катализа. Карбонильная группа соединения **1** (синтезированного по из-

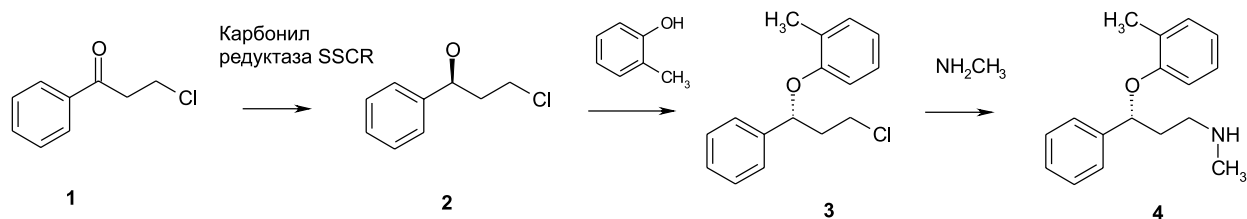


Схема 1

вестному методу [5]) была региоспецифично восстановлена в соответствующий спирт с образованием продукта **2** с энантиомерным избытком более 94% *ee*. В качестве восстановителя использовали NADPH-зависимую карбонилредуктазу *Sporobolomyces salmonicolor* (SSCR) в фосфатном буфере. В качестве NADPH-регенерирующей системы была использована D-глюкозодегидрогеназа (GDH) и D-глюкоза (схема 1).

В ходе реакции спирта **2** с *o*-крезолом был получен продукт **3**. Для получения энантиомерно чистого продукта взаимодействие проводили в условиях реакции Мицунобу с использованием трифенилфосфина и диэтилового эфира азидокарбоновой кислоты. В ходе реакции *S* стереоконформация соединения **2** претерпевает обращение в *R* конформацию. Синтез атомоксетина проводили путем взаимодействия соединения **3** с 40% водным раствором метиламина при температуре 120°C в автоклаве.

Для поиска новых биологически активных соединений был получен ряд сульфоамидных структурных аналогов на основе атомоксетина путем функционализации аминогруппы гетероциклическими сульфохлоридами. Синтез сульфохлоридов проводили сульфохлорированием в избытке хлорсульфоновой кислоты тиофенов, замещенных во 2-ом положении азольным гетероциклом (схема 2). Электрофильная атака при сульфохло-

рировании соединений **5** направлена в 5-ое положение, что было подтверждено результатами ¹H ЯМР-спектроскопии. На ЯМР-спектрах соединений **6** характерно наличие двух дуплетных сигналов, соответствующих протонам в 3- и 4-положениях тиофена.

С использованием сульфохлоридов **6** была проведена сульфоамидизация атомоксетина гидрохлорида до соответствующих сульфоамидов **7**. Реакцию проводили при нагревании в ацетонитриле в присутствии избытка пиридина.

Полученные в работе сульфоамиды удовлетворяют требованиям, предъявляемым к молекулам – кандидатам для поиска лекарственных средств и рекомендованы для биомедицинских исследований. Структура всех синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Экспериментальная часть

Используемые в работе реагенты и растворители были получены из доступных коммерческих источников. Спектры ¹H ЯМР растворов образцов в DMSO-D₆ и CDCl₃ зарегистрированы на спектрометре «Bruker MSL-300», стандарт – остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры электронного удара записаны на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца при 100-150°C и ионизирующем напряжении 70 эВ. Масс-спектры ме-

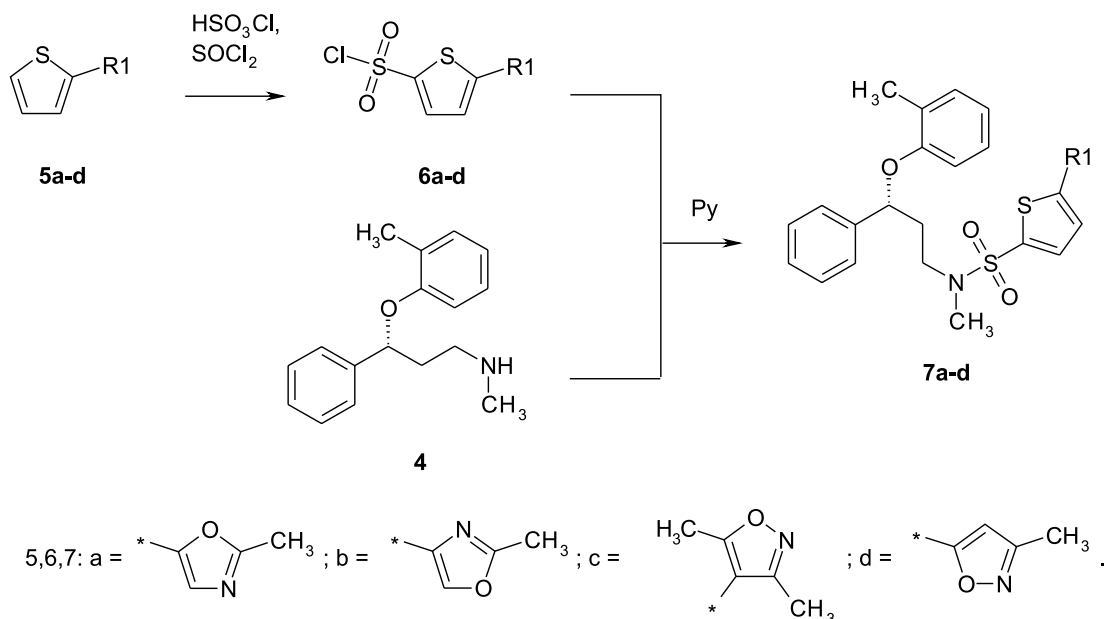


Схема 2

тодом ионизации EPCl получены на приборе Agilent 1100, оснащённом диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Элементный анализ проведён на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены с помощью прибора Buchi Melting Point M-560. Энантиомерная чистота определена на хроматографе Agilent 1100 с хиральной колонкой UltronES-OVM, 150 мм x 4,6 мм, хиральный сорбент (L 57) – пористый силикагель, модифицированный овомукопротеином с диаметром частиц 5 мкм.

[S]-3-хлор-1-фенил-пропан-1-ол 2. К смеси 5,5 г D-глюкозы, 55 мг D-глюкозодегидрогеназы, 50 мг NADPH, 55 мг карбонилредуктазы SSCR в 270 мл фосфатно калиевого буфера (pH = 6,5) добавляют 5 г 3-хлор-1-фенил-пропан-1-она в 10 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали 10 ч при температуре 25-30°C. При протекании процесса необходимо в течение каждого часа контролировать pH в пределах 6,5-6,6 добавлением 0,1 моль раствора гидроксида натрия. После окончания процесса смесь экстрагируют 130 мл метил трет-бутилового эфира. Экстракт упаривают, получают 4,6 г [S] – 3-хлор-1-фенил-пропан-1-она **2** в виде масла с резким запахом. Выход – 92%. R/S = 3/97 (по данным хиральной HPLC). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), σ , м.д.: 2,12 м (1H, CH_2), 2,50 (1H, CH_2), 3,66 м (1H, CH_2Cl), 3,81 м (1H, CH_2Cl), 4,96 м (1H, CH), 5,11 уш.с (1H, OH), 7,45-7,55 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), σ , м.д.: 38,82, 40,56, 101,07, 129,54, 131,45, 135,89, 143,76. Найдено, %: C 63,25; H 6,50. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}$. Вычислено, %: C 63,35; H 6,50.

[R]-1-(3-хлор-1-фенилпропокси)-2-метилбензол 3. В 30 мл ТГФ растворяют 12,3 ммоль о-крезола и 11,4 ммоль (1,94 г) [S] – 3-хлор-1-фенил-пропан-1-она **2**. К полученному раствору порциями добавляют 11,4 ммоль трифенилфосфина и 11,4 ммоль диэтилового эфира азидокарбонной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 14 ч при комнатной температуре, контролируя протекание реакции по ТСХ. Реакционную смесь упаривают, к остатку добавляют 100 мл гексана и нагревают до кипения 30 мин. После охлаждения раствор гексана флеш-хроматографируют и упаривают. Получают 1,85 г [R]-1-(3-хлор-1-фенил-пропокси)-2-метилбензола **3** в виде густой маслянистой жидкости. Выход – 63%. R/S = 98/2 (по данным хиральной HPLC). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), σ , м.д.: 2,23 м (1H, CH_2), 2,31 с (3H, $-\text{CH}_3$), 2,45 м (1H, CH_2), 3,54 м (1H, CH_2Cl), 3,85 м (1H, CH_2Cl), 5,34 дд (1H, $J_1=4,4$ Гц, $J_2=8,5$ Гц, CH), 6,62 д (1H, $J=8,2$ Гц, Ar H-6), 6,78 м (1H, Ar H-5), 6,96 м (1H, Ar H-4), 7,12 л (1H, $J=7,6$, Ar H-3), 7,20-7,39 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), σ , м.д.: 16,64, 41,41, 42,53, 77,21, 112,67, 120,54, 123,91, 125,21, 127,21, 128,50, 129,25, 132,65, 141,23, 155,65. Масс-спектр (ЭУ, m/z $I_{\text{отн}}$ %): 261 (12), 260 (1) $[\text{M}]^+$, 153 (27), 91 (100). Наиде-

но, %: C 73,61; H 6,58. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}$. Вычислено, %: C 73,70; H 6,57.

[R]-метил-(3-фенил-3-о-толилокси-пропил)-аминда гидрохлорид ([R]-атомоксетина гидрохлорид) 4. Смесь 1,85 г (7,1 ммоль) [R]-1-(3-хлор-1-фенил-пропокси)-2-метилбензола **3** и 18,5 мл 40% водного раствора метиламина нагревают в реакторе при 130°C в течение 3 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 18,5 мл воды и экстрагируют 37 мл диэтилового эфира. К экстракту добавляют 0,82 мл (10,7 ммоль) концентрированной соляной кислоты. Образующийся осадок отфильтровывают. Получают 1,62 г атомоксетина гидрохлорида в виде белых кристаллов. Выход – 78%. R/S > 99/1 (по данным хиральной HPLC). Т. пл. – 158-160°C (диэтиловый эфир). $[\alpha]_D^{-43,1}$ (с 5,9, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D6), σ , м.д.: 2,31 с (3H), 2,4-2,6 м (2H), 2,63 с (3H), 3,10 т (2H, $J=7,6$ Гц), 5,35 дд (1H, $J_1=7,6$ Гц, $J_2=4,5$ Гц), 6,62 д (1H, $J=8,2$ Гц), 6,78 дд (1H, $J_1=7,6$ Гц, $J_2=7,0$ Гц), 6,95 дд (1H, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=7,0$ Гц), 7,12 д (1H, $J=7,6$ Гц), 7,25-7,40 м (5H), 9,7 уш.с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-D6), σ , м.д.: 16,53, 32,87, 34,59, 46,26, 77,08, 113,16, 120,91, 125,91, 126,72, 126,95, 128,10, 128,90, 130,85, 140,26, 155,45. Масс-спектр (ЭУ, m/z $I_{\text{отн}}$ %): 255 (95) $[\text{M}]^+$ 312 (5) 44 (100). Найдено, %: C 69,77; H 7,62; N 4,75. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}$. Вычислено, %: C 69,98; H 7,55; N 4,8.

Общая методика получения сульфонилов 6a-d. Соединение (1,8 ммоль) **5a-d** порциями прибавляют при охлаждении и постоянном перемешивании в смесь 18 ммоль хлорсульфоновой кислоты и 1,8 ммоль тионилхлорида. Реакционную массу нагревают до 60°C и выдерживают при перемешивании 2 ч. После охлаждения реакционную массу выливают на лед, осадок отфильтровывают, промывают водой. Растворяют в 25 мл хлороформа, раствор сушат над хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографируют на силикагеле, растворитель упаривают. Получают соединение **6a-d** в виде масла, медленно кристаллизующегося при комнатной температуре.

5-(2-Метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил хлорид 6a. Т. пл. – 112-115°C (хлороформ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), σ , м.д.: 2,21 с (3H, CH_3), 6,27 с (1H, оксазол), 7,36 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен), 7,59 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен). Масс-спектр (EPCl, m/z , $I_{\text{отн}}$ %): 264 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 36,37; H 2,29; N 5,29. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 36,44; H 2,29; N 5,31.

5-(2-Метил-оксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфонил хлорид 6b. Т. пл. – 78-80°C (хлороформ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), σ , м.д.: 2,36 с (3H, CH_3), 6,78 с (1H, оксазол), 7,36 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен), 7,65 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен). Масс-спектр (EPCl, m/z , $I_{\text{отн}}$ %): 264 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 36,43; H 2,30; N 5,32. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 36,44; H 2,29; N 5,31.

5-(3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфонил хлорид 6с. Т. пл. – 121-122°C (хлороформ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), σ , м.д.: 2,23 с (3H, CH_3), 2,44 с (3H, CH_3), 7,36 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен), 7,59 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен). Масс-спектр (EPCI, m/z , $I_{\text{омн}}$, %): 278 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 38,85; H 2,90; N 5,03. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 38,92; H 2,90; N 5,04.

5-(3-Метил-изоксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил хлорид 6d. Т. пл. – 140-143°C (хлороформ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), σ , м.д.: 2,27 с (3H, CH_3), 6,52 с (1H, оксазол), 7,30 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен), 7,77 д (1H, $J=4,2$ Гц, тиофен). Масс-спектр (EPCI, m/z , $I_{\text{омн}}$, %): 264 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 36,40; H 2,30; N 5,30. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 36,44; H 2,29; N 5,31.

Общая методика получения сульфонамидов 7a-d. К 0,75 ммоль (0,22 г) атомоксетина гидрохлорида и 1,87 ммоль (0,15 г) пиридина в 4 мл ацетонитрила прибавляют 0,75 ммоль соединения **6a-d**. Реакционную массу нагревают при перемешивании до 50°C и выдерживают в течение 3 ч. Реакционную массу выливают в 40 мл воды, осадок соединения **7a-d** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из ацетонитрила.

5-(2-Метилорксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты метил-(3-фенил-3-о-толилоксипропил)-амид 7a. Т. пл. – 95-97°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D6), σ , м.д.: 2,10 с (3H), 2,33 с (3H), 2,4-2,6 м (2H), 2,66 с (3H), 3,19 м (2H), 5,30 м (1H), 6,68 д (1H, $J=8,2$ Гц), 6,75 с (1H), 6,73 дд (1H, $J_1=7,4$ Гц, $J_2=7,0$ Гц), 6,95 м (1H), 7,12 д (1H, $J=7,4$ Гц), 7,20-7,47 м (6H), 7,66 д (1H, $J=3,6$ Гц). Масс-спектр (EPCI, m/z , $I_{\text{омн}}$, %): 283 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 62,20; H 5,43; N 5,82. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62,22; H 5,43; N 5,80.

5-(2-Метилорксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты метил-(3-фенил-3-о-толилоксипропил)-амид 7b. Т. пл. – 67-69°C (ацетонитрил).

Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D6), σ , м.д.: 1,92 с (3H), 2,40 с (3H), 2,4-2,65 м (2H), 2,72 с (3H), 3,25 м (2H), 5,33 м (1H), 6,65-6,75 м (3H), 6,95 м (1H), 7,12 д (1H, $J=7,4$ Гц), 7,20-7,50 м (6H), 7,78 д (1H, $J=3,6$ Гц). Масс-спектр (EPCI, m/z , $I_{\text{омн}}$, %): 283 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 62,11; H 5,44; N 5,79. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62,22; H 5,43; N 5,80.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты метил-(3-фенил-3-о-толилоксипропил)-амид 7с. Т. пл. – 131-132°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D6), σ , м.д.: 2,09 с (3H), 2,33 с (3H), 2,4-2,60 м (5H), 2,64 с (3H), 3,27 м (2H), 5,39 м (1H), 6,60-6,75 м (2H), 6,78 м (1H), 7,22 д (1H, $J=7,6$ Гц), 2,27 д (1H, $J=4,0$ Гц), 7,30-7,50 м (5H), 7,91 д (1H, $J=4,0$ Гц). Масс-спектр (EPCI, m/z , $I_{\text{омн}}$, %): 297 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Найдено, %: C 62,80; H 5,69; N 5,65. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62,88; H 5,68; N 5,64.

5-(3-Метилизоксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфоновой кислоты метил-(3-фенил-3-о-толилоксипропил)-амид 7d. Т. пл. – 115-117°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-D6), σ , м.д.: 2,00 с (3H), 2,31 с (3H), 2,4-2,55 м (2H), 2,64 с (3H), 3,21 м (2H), 5,33 м (1H), 6,65-6,75 м (3H), 6,92 м (1H), 7,22 д (1H, $J=7,6$ Гц), 7,20-7,50 м (6H), 7,61 д (1H, $J=4,4$ Гц). Масс-спектр (EPCI, m/z , $I_{\text{омн}}$, %): 283 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Найдено, %: C 62,15; H 5,44; N 5,83. Вычислено, %: C 62,22; H 5,43; N 5,80.

Выводы

1. Предложен новый подход к синтезу атомоксетина на основе 3-хлор-1-фенил-пропан-1-она с использованием карбонилредуктазы *Sporobolomyces salmonicolor*.

2. Изучено сульфохлорирование ряда тиофен-2-ил-азолов хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида.

3. Синтезирован ряд сульфонамидных производных атомоксетина.

Литература

1. Wee S., Woolverton W.L. // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2004. – Vol. 75. – P. 271-276.
2. Chengfu X., Chengye Y. // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61, №8. – P. 2169-2186.
3. Castelli E., Lo Monaco G. // *Пат. US2006/9489 A1*. – 2006.
4. Ramanjaneyulu G., Ramdas C. // *Пат. WO2008/26227 A2*. – 2008.
5. Marvel C., Donald J.C. // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24. – P. 957-962.

Надійшла до редакції 21.10.2013 р.