研究论文

抗精神分裂症候选药物盐酸 ulotaront 的拆分工艺改进

薛云林，钱　坤，王　真，姚星宇，陈　寅 *
（江苏海洋大学药学院，江苏连云港 222005）

摘要：改进抗精神分裂症候选药物盐酸 ulotaront（SEP-363856，**1**）的拆分工艺。筛选 5 种常用的拆分剂 L- 苹果酸、L- 乳酸、L- 酒石酸、L- 樟脑磺酸和 L- 樟脑酸，确定最佳拆分剂为 L- 酒石酸，用量为 0.3 当量。并对重结晶溶剂及其用量也进行了优化，最终确定用 25 倍体积无水乙醇重结晶，得（*S*）-（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺 L- 酒石酸盐（**8**），**8** 依次经氢氧化钾游离、成盐酸盐，得目标产物 **1**，*ee* 值为 99.0%。优化后的工艺拆分收率由 27%（原研工艺）提高至 38%，总收率由 14%（原研工艺）提高至 21%。

关键词：盐酸 ulotaront（SEP-363856）；手性拆分；L- 酒石酸
中图分类号：R971；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2024）07-0928-04
引用：薛云林 , 钱　坤 , 王　真 , 等 . 抗精神分裂症候选药物盐酸 ulotaront 的拆分工艺 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55（7）: 928-931. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.005

Improvement of Resolution Process for Schizophrenia Candidate Drug Ulotaront Hydrochloride

XUE Yunlin, QIAN Kun, WANG Zhen, YAO Xingyu, CHEN Yin*
（*School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005*）

ABSTRACT: The resolution process for schizophrenia candidate drug ulotaront hydrochloride（SEP-363856, **1**）had been optimized in this study. By screening five common resolving agents, namely L-malic acid, L-lactic acid, L-tartaric acid, L-camphorsulfonic acid, and L-camphoric acid, the best one was determined to be L-tartaric acid, and the optimal equivalent was found to be 0.3. The recrystallization solvent and its amount were also optimized, and 25 volumes of anhydrous ethanol was used to obtain（*S*）-（5,7-dihydro-4*H*-thieno［2,3-*c*］pyran-7-yl）-*N*-methylmethylamine L-tartrate（**8**）. Compound **8** was treated with aqueous potassium hydroxide and subsequent salt formation with HCl in ethyl acetate, then **1** was obtained with *ee* value of 99.0% . The optimized resolution yield increased from 27%（original research process）to 38% , and the total yield increased from 14%（original research process）to 21% .

Key Words: ulotaront hydrochloride（SEP-363856）; chiral resolution; L-tartaric acid

盐酸 ulotaront（SEP-363856，**1**），化学名为（*S*）-（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺盐酸盐，是由日本住友制药株式会社研发的一种双重激动药，主要通过活化痕量胺相关受体 1（trace amine-associated receptor 1，TAAR1）和 5- 羟色胺 1A 型（5-HT_{1A}）受体发挥作用[1—2]。**1** 不与多巴胺 D_2 和 5-HT_{2A} 受体结合，因此不会导致多巴胺 D_2 相关的锥体外系反应及内分泌相关不良反应[3]。目前，**1** 正在进行精神分裂症（NCT05628103）、

收稿日期：2024-03-09
基金项目：连云港市高新区重点研发计划项目（ZD201916）、江苏省研究生创新实践项目（SJCX22-1651）
作者简介：薛云林（1989—），男，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：陈　寅（1981—），男，副教授，从事中枢神经系统创新药物研发及新药工艺的研究。
E-mail：2019000015@jou.edu.cn

广泛性焦虑障碍（NCT05729373）等多种精神疾病相关的临床研究。

1 的原研合成路线[4—5]，如图 1 所示。

以噻吩 -3- 乙醇（**2**）和甲氨基乙醛缩二甲醇（**3**）为起始物料，在三氟甲磺酸（TfOH）存在下进行环合反应，得（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺三氟甲磺酸盐（**4**）。**4** 经氢氧化钾游离，得（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺（**5**）；**5** 在乙腈中经（*R*）- 扁桃酸拆分、丙酮重结晶，得（*S*）-（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺（*R*）- 扁桃酸盐（**6**），拆分收率 27%。**6** 经氢氧化钾游离、成盐酸盐，得目标产物 **1**。总收率 14%（以 **2** 计），纯度 99.98%。原研工艺有以下不足：①使用了乙腈和丙酮的混合溶剂进行拆分，不利于溶剂的回收利用；②（*R*）- 扁桃酸拆分需加入晶种以控制晶型，操作烦琐，且拆分收率低。因此，开发操作更简便、拆分收率更高的新工艺，在工业上有重要意义。

本文对拆分工艺进行优化，包括拆分剂种类、拆分剂当量、重结晶溶剂及其用量。选择 L- 苹果酸、L- 乳酸、L- 酒石酸、L- 樟脑磺酸和 L- 樟脑酸 5 种常用拆分剂进行试验，并与（*R*）- 扁桃酸进行对照，筛选结果如表 1 所示。

结果表明，L- 酒石酸比原工艺中（*R*）- 扁桃酸的拆分效果更好，因此选定 L- 酒石酸作为拆分剂。然后，进一步对其使用当量（0.5、0.4、0.3 和 0.25 当量）进行筛选，筛选结果如表 2 所示。（注：拆分工艺中化合物 **5** 取 1 g。）可见，使用 0.3 和 0.25 当量拆分后产物的 *ee* 值较高，拆分所得粗品的收率分别为 54%和 45%，因此优选 0.3 当量。

表 1 5 的手性拆分剂筛选

Tab.1 Screening of Chiral Resolving Agents for **5**

拆分剂	当量（eq.）	溶剂	*ee* 值 /%
（*R*）- 扁桃酸	1	乙腈	60
L- 苹果酸	0.5	乙腈	50
L- 乳酸	1	乙腈	50
L- 酒石酸	0.5	无水乙醇	63
L- 樟脑磺酸	1	乙腈	51
L- 樟脑酸	0.5	乙腈	50

化合物 **5** 经 L- 酒石酸手性拆分，得（*S*）-（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺 L- 酒石酸盐（**8**）。取 **8** 1 g 分别用甲醇、无水乙醇、甲醇和无水乙醇（体积比 1 ∶ 1）进行重结晶，筛选结果如表 3 所示。除了 20 倍体积无水乙醇的重结晶效果较差外，其他溶剂重结晶产物的 *ee* 值相当，其中 25 倍体积无水乙醇的重结晶收率最高（为 70%），因此最终优选 25 倍体积无水乙醇作为溶剂进行重结晶。

结合文献[4—6]合成方法，对 **1** 的合成路线进行

表 2 L- 酒石酸当量筛选

Tab.2 Screening of L-tartaric Acid Equivalents

L- 酒石酸用量 /g	L- 酒石酸当量（eq.）	无水乙醇 /mL	收率 /%	产物 *ee* 值 /%
0.409	0.5	10	76	63
0.328	0.4	10	68	75
0.246	0.3	10	54	83
0.205	0.25	10	45	84

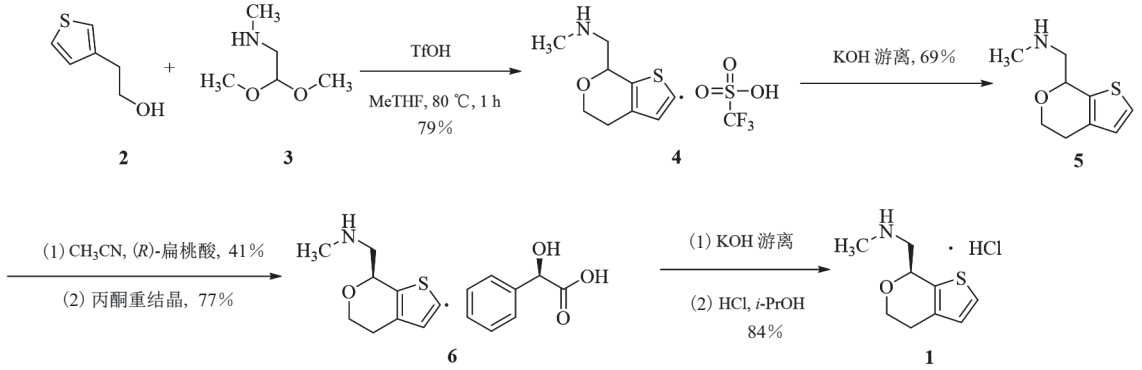


图 1 1 的文献合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1** in Literature

表 3　8 的重结晶溶剂筛选

Tab.3　Solvent Screening for Recrystallization of **8**

重结晶溶剂	溶剂用量 /mL	收率 /%	*ee* 值 /%
无水乙醇	20	78	98.5
无水乙醇	25	70	99.0
无水乙醇	30	64	99.1
甲醇	6	52	99.1
甲醇和无水乙醇（体积比 1 ∶ 1）	9	58	99.0

优化，具体如图 2 所示。

以 **2** 和 **3** 为起始物料，在 TfOH 条件下环合后，再在氯化氢乙酸乙酯溶液中成盐，得（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺盐酸盐（**7**）。**7** 经氢氧化钾游离，得 **5**，再在无水乙醇中用 L- 酒石酸（0.3 当量）拆分、25 倍体积无水乙醇重结晶，得（*S*）-（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺 L- 酒石酸盐（**8**）。**8** 经氢氧化钾游离、成盐酸盐，得目标产物 **1**，*ee* 值 99.0%。该路线将拆分收率由原研工艺的 27% 提高至 38%[5]，总收率由原研工艺的 14% 提高至 21%（以 **2** 计）[5]。优化后的拆分工艺有以下优势：①重结晶使用单一组分的无水乙醇，可回收利用，降低成本；②化合物 **8** 在无水乙醇中易析晶，无需加入晶种，操作更简便、拆分效率更高。

实验部分

（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺盐酸盐（7）

将化合物 **2**（125.0 g，0.975 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、化合物 **3**（110.3 g，0.926 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）和二噁烷（1 000 mL）加至 2 000 mL 反应瓶中，在冰水浴条件下，缓慢滴加 TfOH（219.6 g，1.463 mol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；滴毕，升至 80 ℃ 搅拌反应 2 h，TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］监测反应。反应液于 55 ℃ 蒸除溶剂，向所得残留物中加入水（500 mL）和二氯甲烷（250 mL），用 30% 氢氧化钾水溶液调至 pH 13，静置分层；水相用二氯甲烷（250 mL×2）萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液（250 mL）洗涤，再经无水硫酸钠干燥，过滤；控温于 10 ℃，滤液在搅拌下用 4 mol/L 氯化氢乙酸乙酯溶液调至 pH 2，析出大量淡棕黄色固体；过滤，滤饼用二氯甲烷（50 mL）洗涤，于 55 ℃ 鼓风干燥 5 h，得淡棕黄色固体 **7**（140.5 g，66%）。mp 212.3 ～ 214.3 ℃（文献[7]：214.4 ℃）。ESI-HRMS（*m*/*z*）：184.078 7［M+H］$^+$。

（5,7- 二氢 -4*H*- 噻吩并［2,3-*c*］吡喃 -7- 基）-*N*- 甲基甲胺（5）

将 **7**（140.0 g，0.637 mol）、水（280 mL）和二氯甲烷（250 mL）加至 1 000 mL 反应瓶，搅拌后溶清，用 30% 氢氧化钾水溶液调节 pH 至 13，静置分层。水相用二氯甲烷（250 mL×2）萃取，有机层合并后用饱和氯化钠水溶液（250 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，抽滤，滤液减压浓缩，得棕色油状物 **5**（111.2 g，95%）。ESI-HRMS（*m*/*z*）：184.078 7［M+H］$^+$。

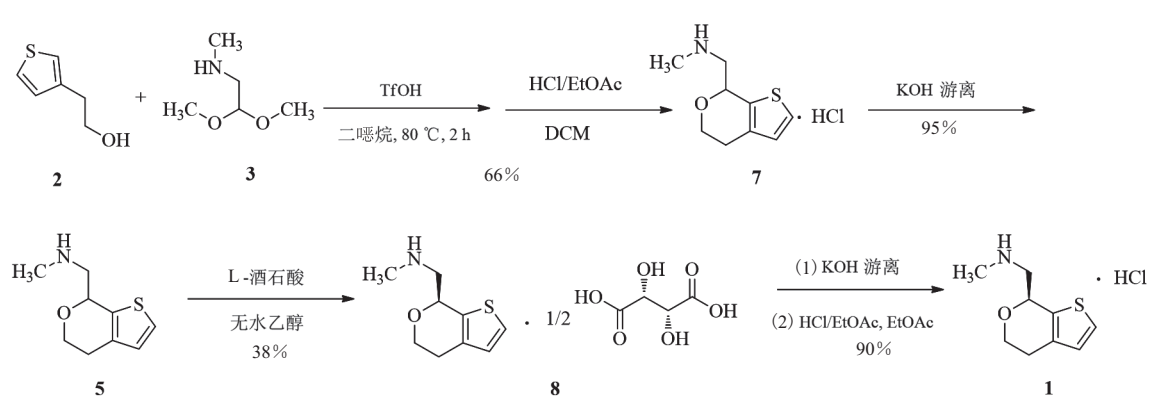


图 2　1 的优化合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

(*S*)-(5,7-二氢-4*H*-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-*N*-甲基甲胺 L-酒石酸盐 (8)

将 **5**(111.2 g，0.606 8 mol) 和无水乙醇 (556 mL) 加至 2 000 mL 反应瓶中，搅拌，控温于 50 ℃，滴加 L-酒石酸 (27.3 g，0.182 mol) 的无水乙醇 (556 mL) 溶液，滴毕后搅拌反应 1 h；然后，缓慢降温至 20 ～ 25 ℃，搅拌析晶 1 h。过滤，滤饼用无水乙醇 (10 mL) 淋洗，于 55 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **8** 粗品 (84.6 g，54%)。直接用于下步反应。

将 **8** 粗品和无水乙醇 (2 115 mL) 加至 3 000 mL 反应瓶中，搅拌，加热至 79 ℃回流溶清，缓慢降温至 20 ～ 25 ℃，析晶 1 h。过滤，滤饼用无水乙醇 (10 mL) 淋洗，于 55 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **8**(60.0 g，71%)。mp 149.4 ～ 151.8 ℃ (文献[7]：151.6 ℃)。*ee* 值 99.0%[采用安捷伦 1260 Infinity Ⅱ型高效液相色谱仪，色谱条件：色谱柱 CHIRAL PAK AD-H 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)；流动相 正己烷、乙醇和二乙胺混合溶液 (体积比 97.9 ∶ 2 ∶ 0.1)，检测波长 234 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 20 μL]。

盐酸 ulotaront(1)

将 **8**(38.0 g)、水 (80 mL) 和二氯甲烷 (80 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，用 30%氢氧化钾水溶液调至 pH 13，静置分层。水相用二氯甲烷 (250 mL×2) 萃取，有机相合并后减压蒸除溶剂。向所得棕色油状残留物中加入乙酸乙酯 (150 mL)，搅拌，滴加 4 mol/L 氯化氢乙酸乙酯溶液调至 pH 2，析出类白色固体。过滤，用乙酸乙酯 (5 mL) 洗涤，于 55 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **1**(24.2 g，90%)。mp 212.5 ～ 214.4 ℃ (文献[7]：214.4 ℃)。HPLC 纯度 99.98%[采用岛津 SPD-20A 型 HPLC 仪，色谱条件：色谱柱 SHIMADZU VP-ODS 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)；流动相 A 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾缓冲溶液 (磷酸调至 pH 3.0) 和乙腈 (体积比 90 ∶ 10)，B 为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾缓冲溶液 (磷酸调至 pH 3.0) 和乙腈 (体积比 30 ∶ 70)，梯度洗脱 (0.01—15 min，A 100%；15—40 min，A 100%—40%；40—48 min，A 40%；48—49 min，A 40%—100%；49—60 min，A 100%)；检测波长 210 nm；柱温 35 ℃；流速 0.8 mL/min；进样量 10 μL]。*ee* 值 99.0%(条件同化合物 **8**)。$[\alpha]_D^{20}$ -132.138°(c 0.50°，MeOH)[文献[4]：$[\alpha]_D^{20}$ -133.367°(c 0.491，MeOH)][采用 P8000 型全自动旋光仪(德国 KRüSS 公司)]。^{1}H NMR (500 MHz,DMSO-d_6) δ: 9.28(br s, 2H), 7.49(d, *J*=4.9 Hz, 1H), 6.94(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.23(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.13(dt, *J*=11.4、4.7 Hz, 1H), 3.76(ddd, *J*=11.6、8.5、4.4 Hz, 1H), 3.31(dd, *J*=13.0、2.7 Hz, 1H), 3.17(dd, *J*=13.0、10.1 Hz, 1H), 2.60 ～ 2.81(m, 2H), 2.58(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 135.19, 131.72, 127.96, 124.96, 70.67, 62.94, 52.56, 33.27, 26.02。ESI-HRMS(*m/z*): 184.078 7[M+H]$^+$。

致谢：江苏海洋大学庄涛副教授在文章撰写和修改中提出宝贵意见。

参考文献：

[1] LIU H, ZHENG Y, WANG Y, *et al*. Recognition of methamphetamine and other amines by trace amine receptor TAAR1 [J]. *Nature*, 2023, **624**(7992): 663-671.

[2] KOBLAN K S, KENT J, HOPKINS S C, *et al*. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(16): 1497-1506.

[3] CORRELL C U, KOBLAN K S, HOPKINS S C, *et al*. Safety and effectiveness of ulotaront (SEP-363856) in schizophrenia: results of a 6-month, open-label extension study [J]. *NPJ Schizophrenia*, 2021, **7**(1): 63.

[4] HEFFERNAN M L R, HERMAN L W, BROWN S, *et al*. Ulotaront: a TAAR1 agonist for the treatment of schizophrenia [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2021, **13**(1): 92-98.

[5] Sunovion pharmaceuticals Inc. Methods of treating social function disorders: WO, 2019/161236A1 [P]. 2019-02-15.

[6] LIMING S, EMERSONC A J, CHARLES H M, *et al*. Multicyclic compounds and methods of use thereof: WO, 2011/069063A2 [P]. 2010-12-03.

[7] ANDREA B, NIVRITTI B N, CHEN X X, *et al*. Salts, crystal forms, and production methods thereof: WO, 2019/161238A1 [P]. 2019-02-15.