

## 度洛西汀衍生物的设计、合成及抗抑郁活性

张艳平, 薛 瑞, 何新华, 孟永刚, 张有志\*, 仲伯华\*

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要:** 本文以 3-芳氧基-3-芳基丙胺类抗抑郁药物为研究背景, 以度洛西汀为先导化合物, 引入 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗药效团代替原分子中萘环, 设计合成了新型度洛西汀衍生物, 以期达到安全有效、快速起效的抗抑郁目的。通过元素分析、<sup>1</sup>H NMR、MS 对化合物结构进行了表征, 并进行了初步的药效评价研究。结果表明这些化合物大部分显示不同程度的抗抑郁活性, 部分化合物抗抑郁有效剂量显著低于度洛西汀, 同等剂量下抗抑郁作用显著强于度洛西汀, 具有良好的剂量依赖性, 值得进一步研究。

**关键词:** 抗抑郁药; 3-芳氧基-3-芳基丙胺; 度洛西汀; 5-HT<sub>1A</sub> 受体

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 07-0869-05

## Design, synthesis and antidepressive activity of duloxetine derivatives

ZHANG Yan-ping, XUE Rui, HE Xin-hua, MENG Yong-gang, ZHANG You-zhi\*, ZHONG Bo-hua\*

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**Abstract:** In this paper, duloxetine was chosen as the lead compound. The pharmacophores with 5-HT<sub>1A</sub> antagonism activity were used to replace the naphthyl of duloxetine. A series of duloxetine derivatives had been designed and synthesized and whose structures were confirmed with elemental analysis, MS and <sup>1</sup>H NMR. All synthesized compounds were tested by tail suspension test and forced swimming test *in vivo*. The test results revealed that most of the compounds have shown better activity than duloxetine at the same dosage. Some of them are worth to be studied further.

**Key words:** antidepressants; 3-aryloxy-3-aryl-propylamine; duloxetine; 5-HT<sub>1A</sub> receptor

抑郁症的产生被认为和中枢 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 等单胺类神经递质含量过低有关。5-HT 重摄取抑制剂氟西汀 (fluoxetine) 为第一个 3-芳氧基-3-芳基丙胺类抗抑郁药物 (图 1), 其通过重摄取抑制来提高突触间 5-HT 的浓度而发挥抗抑郁作用。上市以来因其不良反应较少、口服吸收良好、耐受性好等特点, 在临床上得到广泛使用。但氟西汀未能改善目前上市抗抑郁药物起效慢, 需要 2~4 周的滞后期的缺点。尽管氟西汀不够完美, 但其 3-芳氧基-3-芳基丙胺结构为人们

研发抗抑郁药物提供了新的思路。随后上市的选择性 5-HT、NE 双重重摄取抑制剂度洛西汀 (duloxetine), 已成为目前 3-芳氧基-3-芳基丙胺类抗抑郁药物的最优秀的代表 (图 1)。度洛西汀与氟西汀相比增加了抗抑郁的作用途径, 治疗的有效率和痊愈率都有很大提高, 起效时间得到改善, 但仍需 1~2 周的时间。度洛西汀作为双重作用机制抗抑郁药物的成功, 为人们研发双重、多重作用机制的 3-芳氧基-3-芳基丙胺抗抑郁药物奠定了基础。

随着人们对抑郁症发病机制研究的深入, 发现突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 自主受体在抑郁症的发病和抗抑郁药物作用机制中起重要作用。5-HT<sub>1A</sub> 自主受体的负反馈调节作用被认为是 5-HT 重摄取抑制剂滞后效应的主要原因。临床上使用 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗剂咪唑

收稿日期: 2009-11-30.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973516); 重大新药创制科技重大专项资助项目 (2009ZX09103-025).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-66931639.

E-mail: bohuzhong@yahoo.com

洛尔与氟西汀等 5-HT<sub>1A</sub> 重摄取抑制剂类药物联用治疗抑郁症, 不仅提高了治疗效果, 而且缩短了起效时间<sup>[1-3]</sup>。

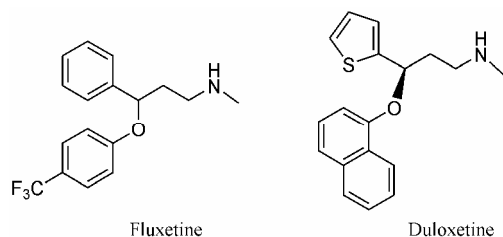


Figure 1 Structures of fluxetine and duloxetine

选择性的 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗剂咪唑洛尔, 其结构中的咪唑氧基作为 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗药效团, 在设计新型具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用的抗抑郁药物时被人们广泛采用<sup>[4-6]</sup>。本研究以度洛西汀为先导化合物, 以具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用的药效团如咪唑环、苯并二氧五环、苯并二氧六环作为生物等排体代替度洛西汀分子中的萘环, 用咪唑环代替噻吩环, 设计合成了一系列新的度洛西汀衍生物, 以期由于增加 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗作用而得到快速起效的多重作用机制抗抑郁药物。

目标化合物结构如图 2 所示。目标化合物合成路线如合成路线 1 所示。目标化合物结构式中, X 为 S 或 O, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 为 CH<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 相同或不同, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 也可以连接形成包含 N 原子在内的五元环或六元环。

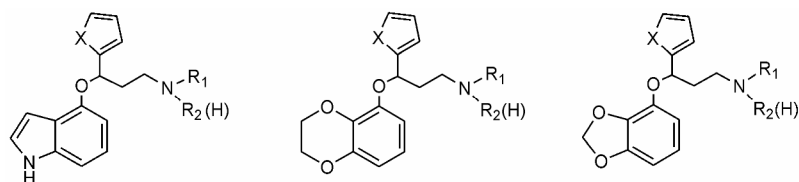
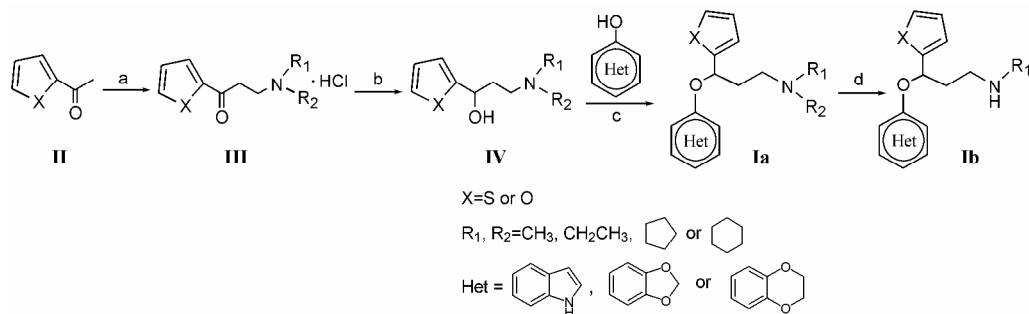


Figure 2 Structures of target compounds



Reagents and conditions: (a) anhydrous alcohol, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH·HCl/(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH·HCl/pyrrolidine/piperidine, (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, reflux; (b) LiAlH<sub>4</sub>, anhydrous THF, ice-bath; (c) anhydrous THF, DEAD, Ph<sub>3</sub>P, ice-bath; (d) anhydrous toluene, CICOOH, reflux

Scheme 1 Synthetic route of target compounds

## 结果与讨论

### 1 化学部分

合成路线 1 中芳香醚键的生成是整个合成路线的关键步骤, 本文选择了利用 Mitsunobu 反应<sup>[7]</sup>进行合成。Mitsunobu 反应需在无水、非质子性溶剂如乙醚、四氢呋喃等中进行。在实验过程中对两种溶剂分别进行了尝试, 结果显示: 选用四氢呋喃为溶剂时, 反应液始终为均相; 选用无水乙醚为溶剂时, 析出大量固体三苯氧磷, 导致搅拌不能很好的进行。因此, 反应溶剂选择了无水四氢呋喃。

理论上讲, Mitsunobu 反应中 4 种原料胺基醇、羟基杂环、偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 和三苯基磷 (PhP<sub>3</sub>) 的投料比为 1:1:1:1 时, 恰好反应完全, 但是在实际操作中, 由于 DEAD 及其与 PhP<sub>3</sub> 的加成产物非常活泼, 尽管溶剂及其他试剂都经过了无水处理, 还会损失部分偶氮二甲酸二乙酯, 导致在这个投料摩尔比下, 胺基醇有少量剩余。因此将 DEAD 和 PhP<sub>3</sub> 的投料量提高至其他两种原料的 1.5 倍。另外, DEAD 和 PhP<sub>3</sub> 的加成反应为放热反应, 如果不控制温度会发生其他副反应, 导致预期产物产率降低。因此在滴加 DEAD 过程中保持温度在 0 °C 以下, 滴加完毕后, 撤去冰浴, 室温反应。目标化合物含有一个手性中心, 合成中得到外消旋体未进行拆分, 结构见表 1, 光谱数据见表 2。

### 2 药理活性实验结果及初步的构效关系分析

小鼠悬尾模型和小鼠强迫游泳模型是两个经典

**Table 1** Structures of compounds (**I<sub>a</sub>**, **I<sub>b</sub>**)

Compd.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Yield/%	mp/°C	Elemental analysis / %		
						Calcd.	(Found)	
						C	H	N
<b>Ia<sub>1</sub></b>	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	33.2	85–88	62.93 (62.80)	6.27 (6.33)	4.59 (4.68)
<b>Ia<sub>2</sub></b>	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	31.8	94–98	64.84 (64.92)	6.95 (6.82)	4.20 (4.28)
<b>Ia<sub>3</sub></b>	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	28.2	104–108	65.23 (65.17)	6.39 (6.30)	4.23 (4.31)
<b>Ia<sub>4</sub></b>	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	35.2	118–120	66.06 (66.22)	6.71 (6.62)	4.05 (3.95)
<b>Ia<sub>5</sub></b>	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	23.2	97–101	66.42 (66.57)	6.62 (6.56)	4.84 (4.79)
<b>Ib<sub>1</sub></b>	S	CH <sub>3</sub>	H	21.6	120–123	61.83 (61.75)	5.88 (5.92)	4.81 (4.90)
<b>Ib<sub>2</sub></b>	O	CH <sub>3</sub>	H	17.8	130–133	65.44 (65.54)	6.22 (6.25)	5.09 (4.98)
<b>Ia<sub>6</sub></b>	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	39.1	89–92	63.92 (63.81)	6.63 (6.70)	4.39 (4.50)
<b>Ia<sub>7</sub></b>	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	19.1	130–132	67.31 (67.42)	6.98 (6.89)	4.62 (4.55)
<b>Ib<sub>3</sub></b>	S	CH <sub>3</sub>	H	34.1	128–131	63.93 (63.84)	6.27 (6.35)	4.59 (4.70)
<b>Ia<sub>8</sub></b>	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	26.7	87–90	67.97 (67.86)	6.71 (6.78)	9.32 (9.40)
<b>Ia<sub>9</sub></b>	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	19.0	84–87	71.81 (71.94)	7.09 (7.01)	9.85 (9.79)

**Table 2** MS and <sup>1</sup>H NMR data of compounds (**I<sub>a</sub>**, **I<sub>b</sub>**)

Compd.	MS (m/z) [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz) δ
<b>Ia<sub>1</sub></b>	306.5	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, thiophene-5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-3H), 6.96 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.68 (t, 1H, Ph-6H), 6.56 (dd, 2H, Ph-7H), 5.97 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 5.73 (t, 1H, CHO), 2.28 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.19–2.21 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 2.11 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.06–2.08 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)
<b>Ia<sub>2</sub></b>	334.2	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.25 (dd, 1H, thiophene-5H), 6.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-3H), 6.82 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.54 (t, 1H, Ph-6H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-7H), 6.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-5H), 5.81 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 5.69 (t, 1H, CHO), 2.34–2.54 (m, 6H, CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.06–2.12 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.86–1.92 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 0.80–0.84 (t, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>Ia<sub>3</sub></b>	332.5	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.47 (dd, 1H, thiophene-5H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-3H), 6.96 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.68 (t, 1H, Ph-6H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-7H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-5H), 5.97 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 5.73 (t, 1H, CHO), 2.40–2.50 (m, 6H, CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.16–2.25 (m, 1H, OCHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.94–2.03 (m, 1H, OCHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.67–1.68 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>Ia<sub>4</sub></b>	346.4	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.47 (dd, 1H, thiophene-5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-3H), 6.96 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.69 (t, 1H, Ph-6H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-7H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-5H), 5.97 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 5.72 (t, 1H, CHO), 2.30–2.32 (m, 6H, CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.05–2.13 (m, 1H, HOCHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.93–2.01 (m, 1H, HOCHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.45–1.49 (m, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.35–1.37 (m, 2H, (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>Ia<sub>5</sub></b>	290.4	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.63 (dd, 1H, furan-5H), 6.64 (t, 1H, Ph-6H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-5H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-7H), 6.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, furan-3H), 6.40 (dd, 1H, furan-4H), 5.96 (s, 1H, OCH <sub>2</sub> O), 5.46 (t, 1H, CHO), 2.26 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 1.99–2.09 (m, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 2.11 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>Ib<sub>1</sub></b>	292.2	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.47 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-5H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-3H), 6.96 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.68 (t, 1H, Ph-6H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-7H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-5H), 5.97 (s, 1H, OCH <sub>2</sub> O), 5.78 (t, 1H, CHO), 2.51 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.24 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.11–2.19 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.90–1.98 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)
<b>Ib<sub>2</sub></b>	276.1	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.63 (dd, 1H, furan-5H), 6.71 (t, 1H, Ph-6H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-5H), 6.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, Ph-7H), 6.46 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, furan-3H), 6.40 (dd, 1H, furan-4H), 5.96 (s, 1H, OCH <sub>2</sub> O), 5.50 (t, 1H, CHO), 2.52 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.25 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.10–2.16 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.99–2.05 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)
<b>Ia<sub>6</sub></b>	320.5	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.23 (dd, 1H, thiophene-5H), 6.99 (dd, 1H, thiophene-3H), 6.93 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.63 (t, 1H, Ph-7H), 6.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H, Ph-6, 8H), 5.49 (t, 1H, CHO), 4.27 (t, 4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.46 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.35–2.42 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 2.25 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.08–2.13 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)
<b>Ia<sub>7</sub></b>	304.3	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.63 (s, 1H, furan-5H), 6.64 (t, 1H, Ph-7H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-6H), 6.45 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, Ph-8H), 6.39–6.40 (m, 2H, furan-3, 4H), 5.32 (t, 1H, CHO), 4.20 (t, 4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.25 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 1.99–2.23 (m, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 2.10 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>Ib<sub>3</sub></b>	306.4	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 7.45 (dd, 1H, thiophene-5H), 7.09 (dd, 1H, thiophene-3H), 6.96 (dd, 1H, thiophene-4H), 6.60 (t, 1H, Ph-7H), 6.52 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, Ph-8H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Ph-6H), 5.65 (t, 1H, CHO), 4.20–4.24 (m, 4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 2.54 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.26 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.12–2.16 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 1.95–1.99 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)
<b>Ia<sub>8</sub></b>	301.2	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 11.06 (br, 1H, NH), 7.42 (dd, 1H, thiophene-5H), 7.21 (t, 1H, thiophene-4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, thiophene-3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, indole-7H), 6.96 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, indole-2H), 6.88 (t, 1H, indole-6H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, indole-5H), 6.45 (t, 1H, indole-3H), 5.76 (t, 1H, CHO), 2.32–2.40 (m, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.17–2.26 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N), 2.13 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.98–2.04 (m, 1H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)
<b>Ia<sub>9</sub></b>	285.4	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 11.06 (br, 1H, NH), 7.62 (s, 1H, furan-5H), 7.20 (t, 1H, indole-2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, indole-7H), 6.92 (t, 1H, indole-6H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, indole-5H), 6.45 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H, furan-3H), 6.39–6.41 (m, 2H, furan-4H, indole-3H), 5.49 (t, 1H, CHO), 2.32–2.40 (m, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2.12 (s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.03–2.29 (m, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)

的反映行为绝望程度的抑郁症动物模型。本文采用盐酸度洛西汀为阳性对照药,通过小鼠悬尾试验和小鼠强迫游泳试验对所得的目标化合物进行初步的活性筛选,结果如图3和4所示。多个化合物具有不同程度的抗抑郁活性,在两组实验中对抗抑郁作用最强且起效快的化合物 **Ia<sub>1</sub>** 进一步确证了有效性,结果见表3和4。

## 结论

本文以 3-芳氧基-3-芳基丙胺类抗抑郁药物为研究背景,以度洛西汀为先导化合物,引入 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗药效团取代分子中萘环,设计合成了 12 个新型的度洛西汀衍生物,以期达到安全有效,快速起效的抗抑郁目的。对化合物进行了初步的药效学评价,大部分化合物均表现出不同程度的抗抑郁活性,部分化合物抗抑郁有效剂量显著低于度洛西汀,同等剂量下抗抑郁作用显著强于度洛西汀,具有良好的剂量依赖性。化合物体外活性试验尚在进行中。

## 实验部分

所用试剂均为市售分析纯。熔点由 RY-1 型熔点测定仪测定,温度计未经校正;核磁共振谱由 JNM-ECA-400 超导核磁共振仪测定,TMS 为内标,质谱由 Fimigan MATMS-90 质谱分析仪测定。

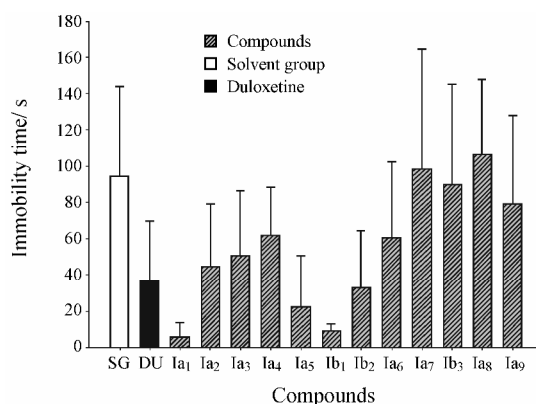
雄性 ICR 小鼠 (SPF 级),体重 18~22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

### 1 化学合成

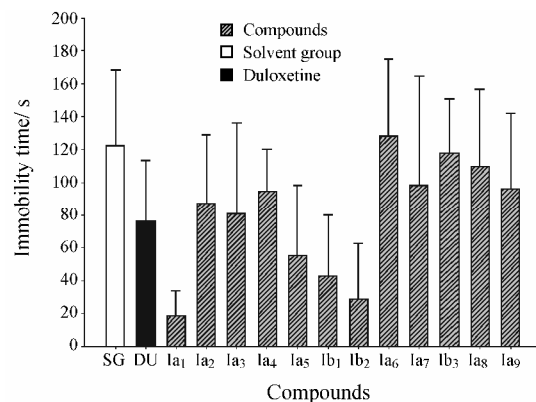
**1.1 3-二甲氨基-1-(2-噻吩)-1-丙酮盐酸盐 (III<sub>1</sub>) 的合成** 将 20.0 g (0.16 mol) 2-乙酰噻吩 (II<sub>1</sub>)、16.8 g (0.21 mol) 二甲胺盐酸盐、9.5 g (0.32 mol) 多聚甲醛和 50 mL 无水乙醇置于 150 mL 三颈瓶中,滴加浓盐酸至 pH 3~4,加热回流 8 h。停止反应,自然冷却至室温,放入冰箱 (4 °C) 过夜,抽滤,滤饼用无水乙醇洗至白色,得白色晶体 31.2 g,收率 89.6%。

**1.2 3-二甲氨基-1-(2-噻吩)-1-丙醇 (IV<sub>1</sub>) 的合成** 将 30.8 g (0.14 mol) 3-二甲氨基-1-(2-噻吩)-1-丙酮盐酸盐 (III<sub>1</sub>) 溶于 150 mL 蒸馏水中,滴加 2.5 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠水溶液至 pH 10 左右,用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗两次,无水硫酸钠干燥,减压蒸除乙酸乙酯,得到黄色油状液体。

将上述液体溶于 30 mL 无水四氢呋喃,缓慢滴加到 LiAlH<sub>4</sub> (7.8 g, 0.21 mol) 的 100 mL 无水四氢呋喃溶液中,冰盐浴 (-10 °C) 控制反应温度。滴毕撤去冰浴,常温反应 2 h,停止反应。向反应液中缓慢滴



**Figure 3** Effects of compounds on immobility time in the tail suspension test in mice (ip: 20 mg·kg<sup>-1</sup>, n = 10 - 20)



**Figure 4** Effects of compounds on immobility time in the forced swimming test in mice (ip: 20 mg·kg<sup>-1</sup>, n = 10 - 20)

**Table 3** Effects of **Ia<sub>1</sub>** on immobility time in the tail suspension test by oral administration. Compared with solvent group, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001

Compd.	Dosage/mg·kg <sup>-1</sup>	Mice number	Immobility time
Solvent group	—	10	135.4 ± 28.3
Duloxetine	10	10	81.0 ± 44.7**
<b>Ia<sub>1</sub></b>	5	10	66.1 ± 44.9***
	10	10	51.8 ± 36.0***
	20	10	22.0 ± 16.9***

**Table 4** Effects of **Ia<sub>1</sub>** on immobility time in the forced swimming test by oral administration. Compared with solvent group, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001

Compd.	Dosage/mg·kg <sup>-1</sup>	Mice number	Immobility time
Solvent group	—	10	144.6 ± 53.4
Duloxetine	40	10	60.5 ± 44.1***
<b>Ia<sub>1</sub></b>	5	10	104.1 ± 39.7
	10	10	83.7 ± 34.2*
	20	10	60.1 ± 33.8***

加无水乙醇,待剩余的 LiAlH<sub>4</sub> 反应完毕后,抽滤滤去固体,减压蒸除四氢呋喃,二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗两次,无水

硫酸钠干燥, 减压蒸除二氯甲烷, 得白色固体 3-二甲胺基-1-(2-噻吩)-1-丙醇 22.9 g, 收率 88.3%。

其他中间体参照 **III<sub>1</sub>**、**IV<sub>1</sub>** 的合成方法。

**1.3 N,N-二甲基-3-[(4-苯并[1,3]二氧五环)-氧基]-3-(2-噻吩)丙胺 (Ia<sub>1</sub>) 草酸盐的合成** 将 3-二甲胺基-1-(2-噻吩)-1-丙醇 (**IV<sub>1</sub>**) (1.85 g, 0.01 mol)、4-羟基-苯并[1,3]二氧五环 (1.38 g, 0.01 mol) 和 PPh<sub>3</sub> (3.93 g, 0.015 mol) 溶于 80 mL 无水四氢呋喃中, 缓慢滴加 DEAD (2.61 g, 0.015 mol) 的 20 mL 无水四氢呋喃溶液, 冰盐浴 (-10 °C) 控制反应温度, 滴加完毕后, 撤去冰盐浴, 室温反应 24 h。反应完毕后, 减压蒸除四氢呋喃, 将所得的油状液体溶于 100 mL 乙酸乙酯中, 用 30 mL 的稀氢氧化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液分别洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱色谱分离, 得浅黄色油状液体 *N,N*-二甲基-3-[(4-苯并[1,3]二氧五环)-氧基]-3-(2-噻吩)丙胺 1.07 g。

将上述油状液体溶于 30 mL 乙酸乙酯中, 加入 0.32 g (0.035 mol) 草酸后加热回流, 冷却至室温, 冰箱冷冻 (-10 °C 以下) 放置 2 h, 抽滤, 滤饼用冷乙酸乙酯洗涤, 得浅黄色粉末状固体 1.31 g, 收率 33.2%。

目标化合物 **Ia<sub>2</sub>~Ia<sub>9</sub>** 的合成参照目标化合物 **Ia<sub>1</sub>** 合成方法。

**1.4 N-甲基-3-[(4-苯并[1,3]二氧五环)-氧基]-3-(2-噻吩)丙胺 (Ib<sub>1</sub>) 草酸盐的合成** 将 1.26 g (4.14 mmol) *N,N*-二甲基-3-[(4-苯并[1,3]二氧五环)-氧基]-3-(2-噻吩)丙胺溶于 50 mL 无水甲苯中, 加热回流, 0.5 h 内滴加 0.78 g (4.97 mmol) 氯甲酸苯酯的 10 mL 无水甲苯溶液, 滴毕保持回流 1 h, 停止反应, 冷却至室温。用 30 mL 氢氧化钠 (2.5 mol·L<sup>-1</sup>) 水溶液洗涤反应液, 分离萃取有机相, 蒸馏水洗有机相至中性。无水硫酸钠干燥, 滤去干燥剂, 减压蒸除甲苯, 得浅黄色油状物。

向上述油状物中加入 1,2-丙二醇 40 mL, 将 1.65 g (4.14 mmol) 氢氧化钠溶于 10 mL 蒸馏水中后滴加到上述 1,2-丙二醇溶液中, 滴毕加热回流 3 h, 停止反应, 冷却至室温。用盐酸 (0.1 mol·L<sup>-1</sup>) 水溶液调节 pH 为 3, 室温下搅拌反应 1 h, 正己烷 (3×30 mL) 萃取, 弃去有机相。将水相用氢氧化钠水溶液调节 pH 到 10, 乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相后用饱和食盐水 30 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂至剩余约 20 mL, 加入 0.37 g (4.14 mmol) 草酸, 有白色沉淀产生, 加热回流 0.5 h, 冷却至室温, 冰箱冷冻 (-10 °C 以下) 放置 4 h。抽滤, 滤饼用冷乙酸乙酯洗, 得白色粉末状固体 0.34 g, 收率 21.6%。

目标化合物 **Ib<sub>2</sub>** 和 **Ib<sub>3</sub>** 的合成参照目标化合物 **Ib<sub>1</sub>**

的合成方法。

## 2 药理活性实验

**2.1 小鼠悬尾实验** 雄性 ICR 小鼠 (SPF 级), 体重 18~22 g, 在 25 cm × 25 cm × 25 cm 悬尾箱顶板中心绳上连一夹子, 夹小鼠尾尖 1 cm 处使之倒悬, 头部离箱底面 4~5 cm。实验前 30 min 腹腔注射或实验前 60 min 口服给予待测药物及阳性对照药度洛西汀, 悬尾 6 min, 累计后 4 min 小鼠不动时间。小鼠悬尾不动时间越短, 抗抑郁作用越强。

**2.2 小鼠强迫游泳实验** 雄性 ICR 小鼠 (SPF 级), 体重 18~22 g, 将小鼠置于水温 25 °C、水深为 10 cm 的玻璃缸 (直径 10 cm, 高 20 cm) 内, 观察 6 min, 记录后 4 min 内小鼠的累计不动时间 (即小鼠后肢无动作或后肢微动却保持身体漂浮不动的时间), 实验前 30 min 腹腔注射或实验前 60 min 口服给予待测药物及阳性对照药度洛西汀。小鼠游泳不动时间越短, 抗抑郁作用越强。

## References

- [1] Pérez V, Gilaberte I, Faries D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment [J]. *Lancet*, 1997, 349: 1594-1597.
- [2] Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DI, et al. Effects of chronic fluoxetine treatment in the presence and absence of (±) pindolol: a microdialysis study [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130: 797-804.
- [3] Bordet R, Thomas P. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo controlled trial [J]. *Am J Psych*, 1998, 155: 1346-1351.
- [4] Gilbert AM, Coleman T, Kodah J, et al. Novel aryloxy-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-enes with 5-HT transporter and 5-HT<sub>1A</sub> affinity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 5281-5284.
- [5] Evrard DA, Zhou P, Zhou DH, et al. Studies towards the next generation of antidepressants. Part 4: derivatives of 4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl) cyclohexylamine with affinity for the serotonin transporter and the 5-HT<sub>1A</sub> receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 911-914.
- [6] Mewshaw RE, Meagher KL, Zhou DH, et al. Studies towards the discovery of the next generation of antidepressants. Part 2: incorporating a 5-HT<sub>1A</sub> antagonist component into a class of serotonin reuptake inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 307-310.
- [7] Mitsunobu O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products [J]. *Synthesis*, 1981, 1: 1-28.