



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101503365 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 200910058269. 4

CN 1810766 A, 2006. 08. 02,

(22) 申请日 2009. 02. 04

审查员 韩雅婷

(73) 专利权人 成都樵枫科技发展有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区博士创业园

(72) 发明人 余孝其 杨军 廖文武 黎鹏
王勇 潘野

(74) 专利代理机构 成都虹桥专利事务所 51124

代理人 柯海军 武森涛

(51) Int. Cl.

C07C 217/74 (2006. 01)

C07C 213/02 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

A61P 25/18 (2006. 01)

A61P 25/08 (2006. 01)

A61P 3/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007047972 A2, 2007. 04. 26,

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

文拉法辛中间体 1- [2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 环己醇的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种文拉法辛中间体 1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 环己醇的制备方法, 该方法的特征在于在单质碘催化下用硼氢化钠或者硼氢化钾还原 1- 氰基 -[(4- 甲氧基苯基) 甲基] 环己醇得到 1-[2- 氨基 -1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 环己醇。本发明的优点在于反应条件温和, 后处理简便, 收率高, 产品纯度好, 成本低廉, 适合工业化生产。

1. 文拉法辛中间体 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于在单质碘催化下用硼氢化钠或者硼氢化钾还原 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇得到 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇。

2. 根据权利要求 1 所述的制备 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于反应中加入了氢氧化钠或者氢氧化钾。

3. 根据权利要求 1 所述的制备 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于反应溶剂为:四氢呋喃,乙醚,异丙醚或乙二醇二甲醚。

4. 根据权利要求 1 所述的制备 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于将碘的溶液滴加到反应体系中的温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的制备 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于加入 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇以后,在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 进行反应。

6. 根据权利要求 1 所述的制备 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于加入 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇以后,在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 反应的时间为 1 ~ 10 小时。

7. 根据权利要求 1 所述的制备 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法,其特征在于加入 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇以后,在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 反应 1 ~ 10 小时,最后再回流反应 0.5 ~ 2 小时。

文拉法辛中间体 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法

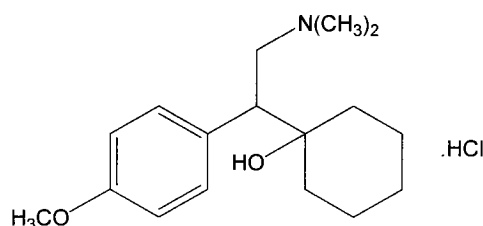
技术领域：

[0001] 本发明属于医药技术领域，具体涉及文拉法辛中间体 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法。

[0002] 技术背景：

[0003] 文拉法辛 (Venlafaxine) 是一种非三环类抗抑郁药物，其化学名称为：1-[2-二甲氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇盐酸盐，结构式为：

[0004]



[0005] 文拉法辛通过抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的回收产生抗抑郁作用，具有起效快，不良反应少的优点，其主要作用除了用于抗抑郁治疗外，还用于抗肥胖药物以及抗狂躁、过度兴奋、癫痫等。

[0006] 目前，文拉法辛的制备方法中，绝大多数方法涉及到中间体 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇，该化合物可以说是文拉法辛制备中的关键中间体，该中间体主要是通过 1-氰基-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇还原得到。但目前公开的由 1-氰基-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇还原得到 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的方法中，要么涉及昂贵和危险的还原试剂或还原催化剂，如：世界专利 W00250017 使用危险易燃的 Raney Ni 为催化剂，中国专利 CN1640867 以价格昂贵的红铝为还原剂，世界专利 W02008062138 使用昂贵的钨和铂化合物作为催化剂；要么后处理困难，如中国专利 CN1504456 以氯化铝锂为还原剂，以三氯化铝为催化剂，反应结束后必然要将还原剂产生的氧化产物和过量的还原剂以及催化剂水解，导致产生大量氢氧化铝絮状沉淀，使得后处理中的分液步骤困难且缓慢；要么收率低，如：美国专利 US2004181093 中多种条件下还原反应的收率均只有 60 ~ 70%。这些弊端使得文拉法辛难以实现经济高效的大规模生产。

发明内容：

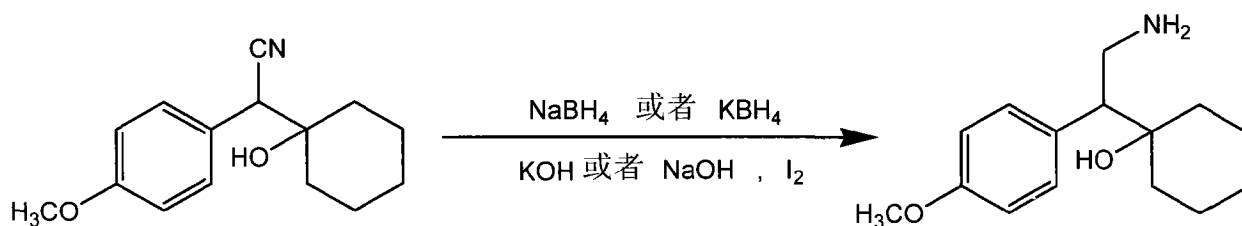
[0007] 鉴于目前文拉法辛中间体 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇制备方法上的缺陷，本发明提供了一种反应条件温和，后处理简便，收率高，产品纯度好，成本低廉，适合工业化生产的文拉法辛中间体 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法。

[0008] 本发明是通过以下技术方案实现的：

[0009] 将氢氧化钠或者氢氧化钾以及硼氢化钠或者硼氢化钾依次加入到反应溶液中，反应溶液为：四氢呋喃，乙醚，异丙醚，乙二醇二甲醚，随后将碘的溶液滴加到反应体系中，滴

加的温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，然后将反应物 1-氰基 -[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇加入到反应体系中，于 $-10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 反应 1 ~ 10 小时，最后再回流反应 0.5 ~ 2 小时，经后处理后得到目标产物 1-[2-氨基 -1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇，反应式如下：

[0010]



[0011] 本发明反应条件温和，后处理简便，收率高，产品纯度好，成本低廉，适合文拉法辛中间体 1-[2-氨基 -1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的工业化生产。

[0012] 以下通过制备 1-[2-氨基 -1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的实施例对本发明作进一步说明，需要注意的是以下实施例所涉及的反应条件和原料目的在于对本发明作更好的说明，而不是对本发明的限制。

具体实施方式

[0013] 实施例 1

[0014] 1-[2-氨基 -1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的合成

[0015] 将 200 毫升无水四氢呋喃加入到装备有磁力搅拌棒、回流冷凝管以及干燥管的 1000 毫升三口瓶中，加入 50 克氢氧化钠固体及硼氢化钠 40 克，搅拌 30 分钟后冷却到 -10°C ，滴加 100 克碘的 300 毫升无水四氢呋喃溶液，控制滴加速度使反应温度保持在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之间，滴加完毕，保持该温度范围反应 30 分钟。将 100 克 1-氰基 -[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶解于 300 毫升无水四氢呋喃中，滴加到反应液中，控制滴加速度使反应温度保持在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之间，滴加完毕，保持该温度范围反应 1 小时，随后加热反应体系使回流 30 分钟。冷却反应液到室温，减压蒸馏除去大部分溶剂，搅拌下缓慢滴加 5N 盐酸 300 毫升，加完后搅拌 1 小时，加入纯水 1300 毫升，滴加碳酸钠溶液至 pH 8 ~ 9，用乙酸乙酯萃取 3 次，每次 300 毫升，合并乙酸乙酯，水洗 3 次后用无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干，得到 1-[2-氨基 -1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇为浅黄色粘稠油状物，93.6 克，摩尔收率 92.1%， $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38 ~ 1.73 (m, 10H) ; 2.02 (s, 1H) ; 2.35 (m, 2H) ; 2.86 ~ 3.01 (m, 2H) ; 3.15 (s, 1H) ; 3.73 (s, 3H) ; 6.69 (d, 2H) ; 7.04 (d, 2H)，HPLC 纯度 : 95.5%。

[0016] 实施例 2

[0017] 1-[2-氨基 -1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的合成

[0018] 将 20 升无水四氢呋喃加入到装备回流冷凝管以及干燥管的 100 升反应釜中，加入 5 公斤氢氧化钠固体以及 4 公斤硼氢化钠，搅拌 30 分钟后冷却到 -10°C ，滴加 10 公斤碘的 30 升无水四氢呋喃溶液，控制滴加速度使反应温度保持在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之间，滴加完毕，保持该温度范围反应 30 分钟。将 10 公斤 1-氰基 -[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶解于 30 升无水四氢呋喃中，滴加到反应液中，控制滴加速度使反应温度保持在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 之间，滴加完毕，保持该温度范围反应 1 小时，随后加热反应体系使回流 30 分钟。冷却反应液到室温，减压蒸馏除去大部分溶剂，搅拌下缓慢滴加 5N 盐酸 30 升，加完后搅拌 1 小

时,转入 500 升反应釜,加入纯水 130 公斤,滴加碳酸钠溶液至 pH 8 ~ 9,用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 30 升,合并乙酸乙酯,水洗 3 次后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得到 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇为浅黄色粘稠油状物,9.44 公斤,摩尔收率 92.9%,HPLC 纯度:94.8%。

[0019] 实施例 3

[0020] 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的合成

[0021] 将 200 毫升无水四氢呋喃加入到装备有磁力搅拌棒、回流冷凝管以及干燥管的 1000 毫升三口瓶中,加入 50 克氢氧化钠固体及 55 克硼氢化钾,搅拌 30 分钟后冷却到 -10℃,滴加 100 克碘的 300 毫升无水四氢呋喃溶液,控制滴加速度使反应温度保持在 -10℃ ~ 0℃ 之间,滴加完毕,保持该温度范围反应 30 分钟。将 100 克 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶解于 300 毫升无水四氢呋喃中,滴加到反应液中,控制滴加速度使反应温度保持在 20℃ ~ 25℃ 之间,滴加完毕,保持该温度范围反应 10 小时,随后加热反应体系使回流 2 小时。冷却反应液到室温,减压蒸馏除去大部分溶剂,搅拌下缓慢滴加 5N 盐酸 300 毫升,加完后搅拌 1 小时,加入纯水 1300 毫升,滴加碳酸钠溶液至 pH 8 ~ 9,用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 300 毫升,合并乙酸乙酯,水洗 3 次后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得到 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇为浅黄色粘稠油状物,87.1 克,摩尔收率 85.7%,¹H-NMR(CDCl₃):1.35 ~ 1.69(m, 10H);2.01(s, 1H);2.29(m, 2H);2.82 ~ 2.94(m, 2H);3.09(s, 1H);3.71(s, 3H);6.64(d, 2H);7.03(d, 2H),HPLC 纯度:94.4%。

[0022] 实施例 4

[0023] 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的合成

[0024] 将 200 毫升无水乙二醇二甲醚加入到装备有磁力搅拌棒、回流冷凝管以及干燥管的 1000 毫升三口瓶中,加入 50 克氢氧化钠固体及硼氢化钠 40 克,搅拌 30 分钟后冷却到 -10℃,滴加 100 克碘的 300 毫升无水乙二醇二甲醚溶液,控制滴加速度使反应温度保持在 -10℃ ~ 0℃ 之间,滴加完毕,保持该温度范围反应 30 分钟。将 100 克 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇 300 毫升无水乙二醇二甲醚中,滴加到反应液中,控制滴加速度使反应温度保持在 0℃ ~ 5℃ 之间,滴加完毕,保持该温度范围反应 6 小时,随后加热反应体系使回流 1 小时。冷却反应液到室温,减压蒸馏除去大部分溶剂,搅拌下缓慢滴加 5N 盐酸 300 毫升,加完后搅拌 1 小时,加入纯水 1300 毫升,滴加碳酸钠溶液至 pH 8 ~ 9,用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 300 毫升,合并乙酸乙酯,水洗 3 次后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得到 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇为浅黄色粘稠油状物,83.3 克,摩尔收率 82.0%,¹H-NMR(CDCl₃):1.37 ~ 1.74(m, 10H);2.01(s, 1H);2.33(m, 2H);2.81 ~ 3.01(m, 2H);3.12(s, 1H);3.68(s, 3H);6.71(d, 2H);7.04(d, 2H),HPLC 纯度:92.3%。

[0025] 实施例 5

[0026] 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的合成

[0027] 将 200 毫升无水乙二醇二甲醚加入到装备有磁力搅拌棒、回流冷凝管以及干燥管的 1000 毫升三口瓶中,加入 50 克氢氧化钠固体及 55 克硼氢化钾,搅拌 30 分钟后冷却到 -10℃,滴加 100 克碘的 300 毫升无水乙二醇二甲醚溶液,控制滴加速度使反应温度保持在 -10℃ ~ 0℃ 之间,滴加完毕,保持该温度范围反应 30 分钟。将 100 克 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶解于 300 毫升无水乙二醇二甲醚中,滴加到反应液中,控制滴加

速度使反应温度保持在 20℃～25℃之间,滴加完毕,保持该温度范围反应 10 小时,随后加热反应体系使回流 2 小时。冷却反应液到室温,减压蒸馏除去大部分溶剂,搅拌下缓慢滴加 5N 盐酸 300 毫升,加完后搅拌 1 小时,加入纯水 1300 毫升,滴加碳酸钠溶液至 pH 8～9,用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 300 毫升,合并乙酸乙酯,水洗 3 次后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得到 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇为浅黄色粘稠油状物,82.0 克,摩尔收率 80.7%,¹H-NMR(CDC₃) :1.36～1.69(m,10H);2.02(s,1H);2.30(m,2H);2.82～2.92(m,2H);3.11(s,1H);3.72(s,3H);6.63(d,2H);7.03(d,2H),HPLC 纯度:96.2%。