



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102875408 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201210378968. 9

(22) 申请日 2012. 10. 09

(73) 专利权人 江西同和药业有限责任公司

地址 330700 江西省宜春市奉新县工业园区

(72) 发明人 蒋元森 殷清华 徐烘材 蒋慧纲

(74) 专利代理机构 南昌新天下专利商标代理有限公司 36115

代理人 施秀瑾

(51) Int. Cl.

C07C 233/18(2006. 01)

C07C 231/02(2006. 01)

审查员 方庭

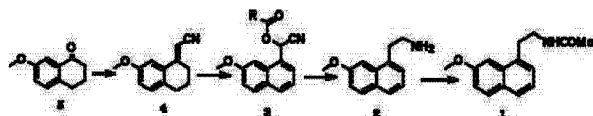
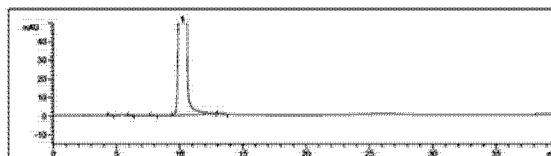
权利要求书3页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

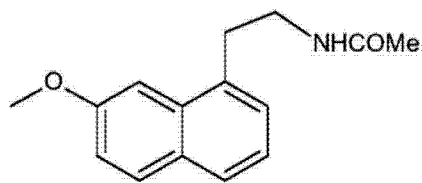
一种阿戈美拉汀的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种结构式 1 的阿戈美拉汀的制备方法,包括结构式 5 的 7- 甲氧基萘满酮,氢化钠催化下,在非质子极性溶剂中与膦甲基磷酸二甲酯反应,生成结构式 4 的 (7- 甲氧基 -3, 4- 二氢 -2H- 萘 -1- 亚基) 乙腈,然后在芳构化试剂存在下,与有机酸反应,生成结构式 3 的 1- 氰基 -7- 甲氧基 -1- 萘基甲醇酯,然后在含氮的醇类溶剂中,在雷尼镍的催化下加氢还原,生成结构式 2 的 2- (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙胺,最后,与乙酸酐反应,生成结构式 1 的阿戈美拉汀,并以固体形式分离出来。本发明方法具有合成路线短,反应条件简单,原料价廉易得,反应条件温和,环境友好,产品收率和纯度高优点,适于大规模工业生产。

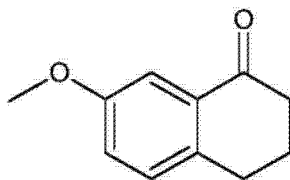


1. 一种结构式 1 的阿戈美拉汀的制备方法，



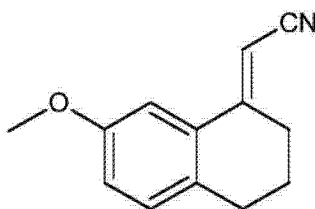
1

其特征在于：结构式 5 的 7-甲氧基-1-萘满酮，



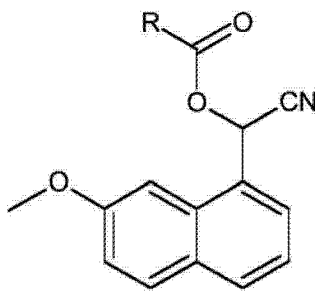
5

氢化钠催化下，在非质子极性溶剂中与膦甲基磷酸二甲酯反应，生成结构式 4 的（7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基）乙腈，



4

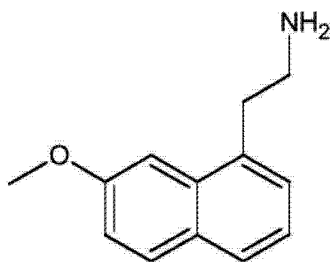
然后在芳构化试剂存在下，与有机酸反应，生成结构式 3 的 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇酯，所述芳构化试剂与结构式 4 的化合物的摩尔比为 1~10:1，所述芳构化试剂为二氯二氰基苯醌或四氯苯醌，



3

其中，R= 甲基，乙基，丙基，

然后在含氮的醇类溶剂中，在雷尼镍的催化下加氢还原，生成结构式 2 的 2-（7-甲氧基-1-萘基）乙胺，



2

最后,与乙酸酐反应,生成结构式 1 的阿戈美拉汀,并以固体形式分离出来。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述非质子极性溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙二醇二甲醚、二甲基亚砷或环丁砜。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于:所述的非质子极性溶剂为乙二醇二甲醚。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述芳构化试剂与结构式 4 的化合物的摩尔比为 2 ~ 2.5:1。

5. 根据权利要求 1 或 4 所述的制备方法,其特征在于:所述芳构化试剂为四氯苯醌。

6. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述有机酸选自乙酸,丙酸和正丁酸中的一种。

7. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述结构式 3 的化合物在雷尼镍的催化下,加氢还原反应的压力为 0.1 ~ 2MPa。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于:所述结构式 3 的化合物在雷尼镍的催化下,加氢还原反应的压力为 0.3 ~ 0.8MPa。

9. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于:所述的含氮醇类溶剂为含氮的甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于:所述的含氮醇类溶剂为含氮的乙醇。

11. 一种阿戈美拉汀的制备方法,其特征在于:具体包括如下步骤:

1) 反应容器中投入乙二醇二甲醚,氢氧化钠,温度控制在 $15 \pm 2^\circ\text{C}$,加入结构式 4 的化合物,滴加腈甲基磷酸二甲酯,3 ~ 4 小时滴完,控制温度 10°C ,搅拌 15 小时,冷却至 5°C 以下,缓慢加入少量水,将剩余的氢氧化钠反应完,再滴入 10% 的盐酸溶液调 pH 至 5 ~ 6,加入二氯甲烷萃取,有机层减压浓缩至干,残留物加入乙醇升温溶解,冷却结晶,过滤,得到 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈;

2) 反应容器中投入四氯苯醌,冰乙酸以及步骤 1 制备的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈,搅拌,加热至回流,反应 12 小时,冷至室温,减压蒸馏反应液,残留物加入甲苯溶解,过滤,滤液用 5% 的亚硫酸钠溶液洗涤,再用水洗涤,过滤,分层,甲苯层减压浓缩,残留物加入乙醇溶解,搅拌,冷却结晶,过滤,得到 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯;

3) 高压釜中投入步骤 2 制备的 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯,雷尼镍,乙醇,氨水,氮气置换,通入氢气,控制压力在 0.3 ~ 0.8MPa,温度 $40 \sim 60^\circ\text{C}$,反应 7 小时,反应液冷却,过滤回收雷尼镍,滤液减压浓缩至干,加入甲苯和水洗涤,分层,甲苯层再加入饱和食盐

水洗涤,分层,甲苯层减压浓缩得到 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺;

4) 反应容器中投入甲苯、三乙胺以及步骤 3 制备的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,在温度 30°C 以下缓慢滴加乙酸酐,滴毕后于 20 ~ 30°C 反应 5 小时,反应结束后滴入水,水解掉剩余的乙酸酐,过滤,滤饼水洗至 pH=7,滤液的甲苯层水洗至 pH=7,合并滤饼和所述滤液的甲苯层,减压浓缩至干,残留物加入甲苯,升温回流溶清,冷至 0-5°C,结晶,过滤,滤饼烘干得到所述阿戈美拉汀。

一种阿戈美拉汀的制备方法

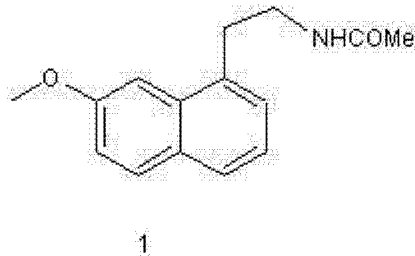
技术领域

[0001] 本发明属于有机化学领域,具体涉及一种新的制备阿戈美拉汀的方法。

技术背景

[0002] 阿戈美拉汀,结构式如 1 所示,系统命名:N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺,CAS 号为:138112-76-2,由 Servier 公司研制,2009 年在欧洲上市。阿戈美拉汀既是首个褪黑素受体激动剂,也是 5-羟色胺 2c(5HT_{2c}) 受体拮抗剂。在严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症的治疗中具有积极的活性。

[0003]

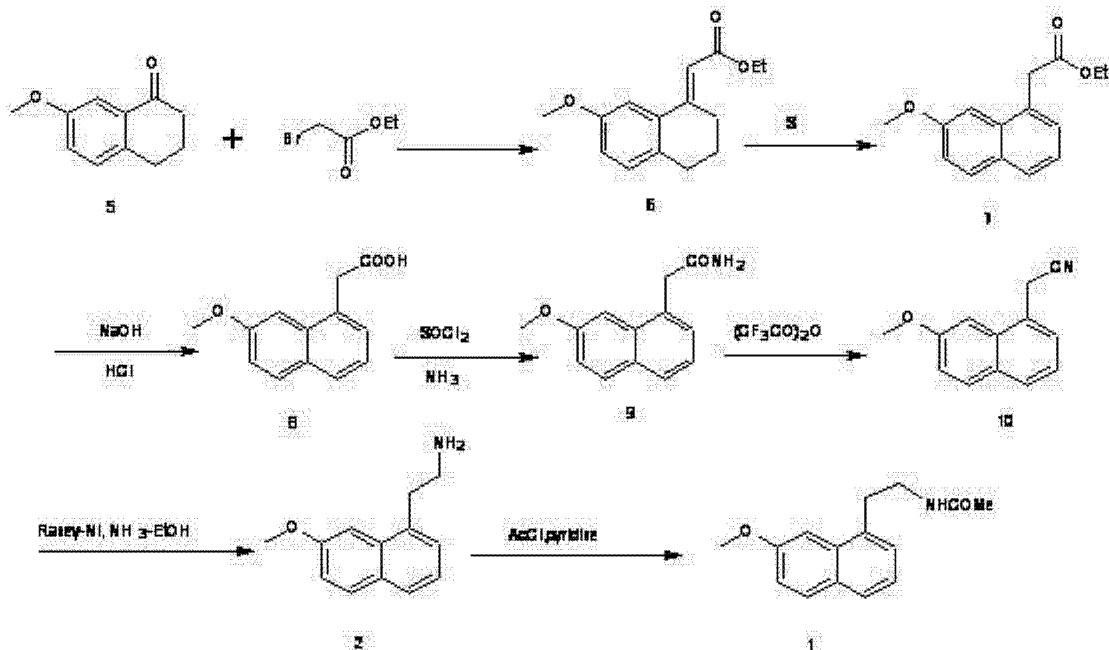


[0004] 目前合成阿戈美拉汀的专利和文献较多,常见的合成路线有以下几种:

[0005] 路线 1 (欧洲发明专利公开说明书,公开号 EP91400526)

[0006] 1991 年 Andrieux 等首次以结构式 5 的 7-甲氧基-1-萘满酮为起始原料,经 Reformatsky 反应、脱水、硫脱氢得 7-甲氧基-1-萘基乙酸乙酯,再经水解、酸化、酰化、氨化、再脱水、雷尼镍催化还原、最后与乙酰氯反应制得阿戈美拉汀(1)。

[0007]



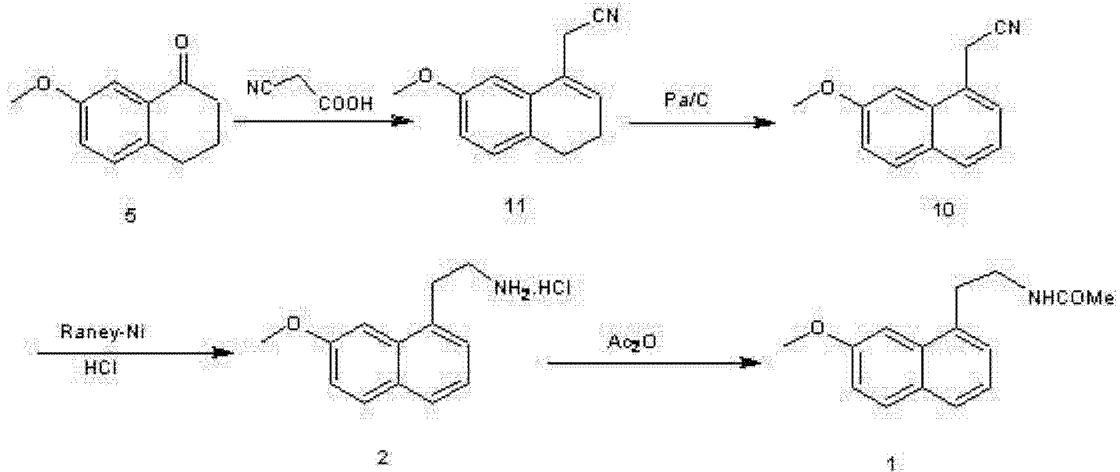
[0008] 该路线过长,总共有 7 步反应,收率较低,不到 30%,有多步反应不稳定,且第一步

反应 Reformatsky 反应时需要采用剧毒的苯作溶剂, 第二步反应生成剧毒硫化氢, 不利于环境保护, 且产物不容易纯化, 第 4 步反应使用氯化亚砷产生大量废酸, 对环境污染较大。

[0009] 路线 2 (中国发明专利申请公开说明书, 公开号 CN101041629A)

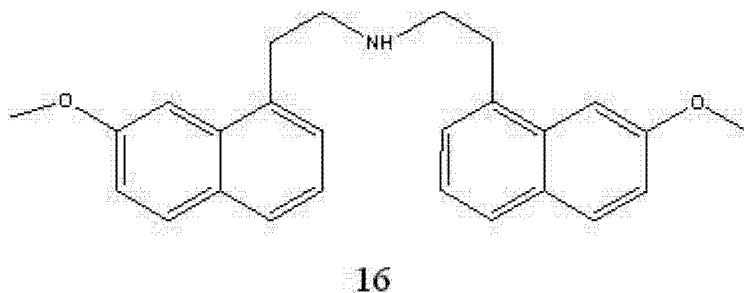
[0010] 法国人 Jean-Claude Souvie 等提出以结构式 5 的 7-甲氧基-1-萘满酮和氰乙酸为起始原料, 用芳香胺和正庚酸形成的盐作催化剂, 经缩合脱水得到结构式 11 的 (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基)乙腈, 再以钯炭为催化剂, 烯丙基化合物为脱氢试剂, 在甲苯中回流, 得到结构式 10 的 7-甲氧基-1-萘乙腈, 然后雷尼镍催化加氢还原氰基, 再与乙酸酐反应, 得到阿戈美拉汀(1)。

[0011]



[0012] 该方法中制备 7-甲氧基-1-萘乙腈时, 使用了有毒的甲基丙烯酸烯丙酯为脱氢试剂以及 200℃ 以上的高温, 容易污染环境且能耗高。雷尼镍催化加氢还原反应必须在高压下 (3Mpa) 进行, 对生产设备要求较高, 不利于规模工业化生产; 并且尽管少量, 但该步反应伴随着生成如下结构式 16 的耦合副产物, 其性质与 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺相似, 较难纯化。

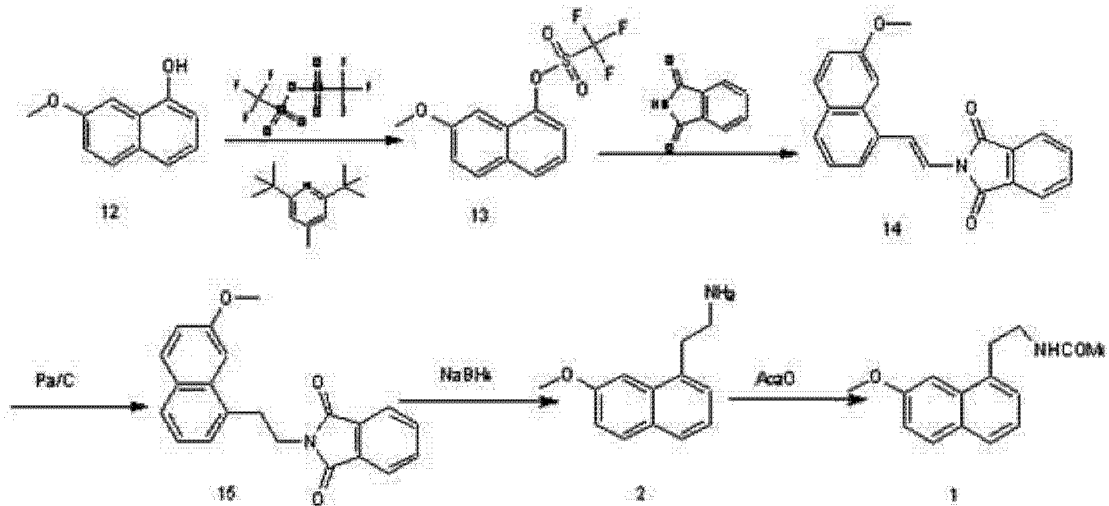
[0013]



[0014] 路线 3 (美国发明专利申请公开说明书, 公开号 US2010036162A1)

[0015] 法国人 Christophe Hardouin 等以结构式 12 的 7-甲氧基-1-萘酚为原料, 与三氟甲基磺酸酐反应, 再与邻苯二甲酰亚胺反应, 最后钯碳还原, 硼氢化钠水解, 再与乙酰酐反应, 得到阿戈美拉汀(1)。

[0016]



[0017] 该路线反应过程中引入了三氟甲基磺酸酐、邻苯二甲酰亚胺等较大分子量的化合物参与反应,又没有进入最终产物阿戈美拉汀,原子利用率不高,产生大量的废物,不利于环境保护且生产成本高。

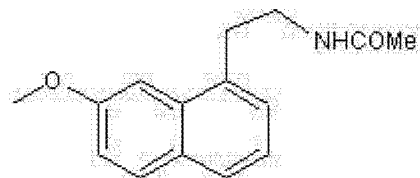
发明内容

[0018] 针对现有技术的不足,本发明的目的是提供一种制备阿戈美拉汀的新方法,该方法具有合成路线短,反应条件简单,原料价廉易得,反应条件温和,环境友好,产品收率和纯度高优点,适于大规模工业生产。

[0019] 为实现上述发明目的,本发明采取下述技术方案:

[0020] 一种结构式 1 的阿戈美拉汀的制备方法:

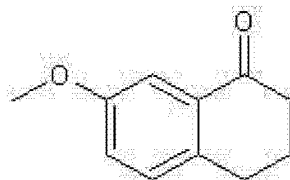
[0021]



1

[0022] 由结构式 5 的 7-甲氧基萘满酮,

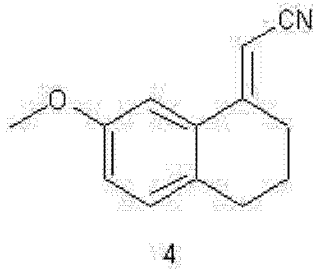
[0023]



5

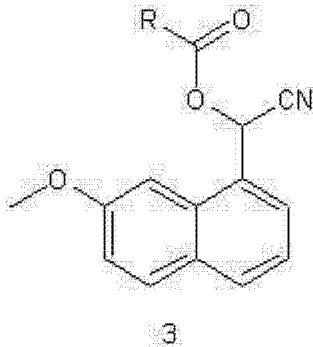
[0024] 在氢化钠催化下,非质子极性溶剂中与脒甲基磷酸二甲酯反应,生成结构式 4 的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙脒,

[0025]



[0026] 然后在芳构化试剂存在下,与有机酸反应,生成结构式 3 的 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇酯,

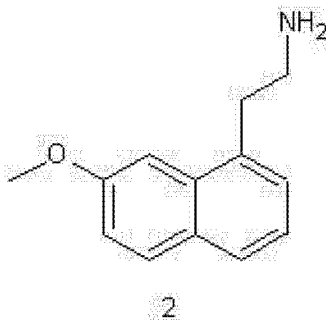
[0027]



[0028] 其中, R= 甲基,乙基,丙基,

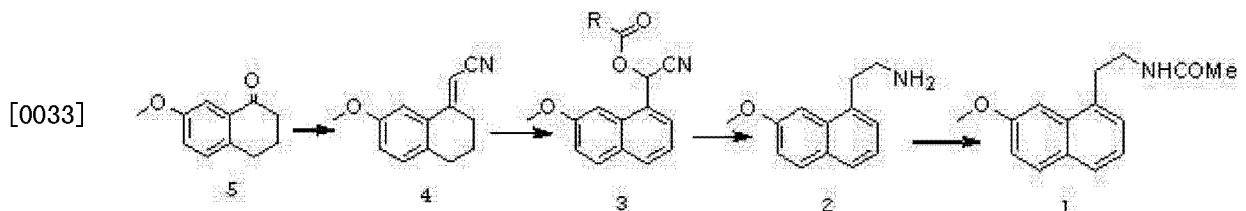
[0029] 然后在含氮的醇类介质中,在雷尼镍的催化下加氢还原,生成结构式 2 的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,

[0030]



[0031] 最后,与乙酸酐反应,生成结构式 1 的阿戈美拉汀,并以固体形式分离出来。

[0032] 本发明所述的阿戈拉美汀的制备方法的合成路线,如下所示



优选的,所述非质子极性溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙二醇二甲醚、二甲基亚砷和环丁砷中的一种或几种,更优选为乙二醇二甲醚。

[0034] 优选的,所述芳构化试剂与结构式 4 的化合物的摩尔比为 1~10 :1 ;更优选的所述芳构化试剂与结构式 4 的化合物的摩尔比为 2~2.5 :1。

[0035] 优选的,所述芳构化试剂为二氯二氰基苯醌或四氯苯醌,更优选四氯苯醌。

[0036] 优选的,所述有机酸选自乙酸,丙酸和正丁酸中的一种。

[0037] 优选的,所述结构式 3 的化合物在雷尼镍的催化下,加氢还原反应的压力为 0.1~2Mpa;更优选的所述加氢还原反应的压力为 0.3~0.8 Mpa。

[0038] 优选的,所述含氮的醇类溶剂为含氮的甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种,更优选为含氮的乙醇。

[0039] 本发明提供一种阿戈拉美汀的制备方法,具体包括如下步骤:

[0040] 1) 反应容器中投入乙二醇二甲醚,氢化钠,温度控制在 $15 \pm 2^\circ\text{C}$,加入结构式 5 的化合物,滴加腈甲基磷酸二甲酯,3~4 小时滴完,控制温度 10°C ,搅拌 15 小时,冷却至 5°C 以下,缓慢加入少量水,将剩余的氢化钠反应完,再用 10% 的盐酸溶液调 PH 至 5~6,加入二氯甲烷萃取,有机层减压浓缩至干,残留物加入乙醇升温溶解,冷却结晶,过滤,得到 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈;

[0041] 2) 反应容器中投入四氯苯醌,冰乙酸以及步骤 1 制备的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈,搅拌,加热至回流,反应 12 小时,冷至室温,减压蒸馏反应液,残留物加入甲苯溶解,过滤,滤液用 5% 的亚硫酸钠溶液洗涤,再用水洗涤,过滤,分层,甲苯层减压浓缩,残留物加入乙醇溶解,搅拌,冷却结晶,过滤,得到 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯;

[0042] 3) 高压釜中投入步骤 2 制备的 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯,雷尼镍,乙醇,氨水,氮气置换,通入氢气,控制压力在 0.3~0.8 Mpa,温度 $40 \sim 50^\circ\text{C}$,反应 7 小时,反应液冷却,过滤回收雷尼镍,滤液减压浓缩至干,加入甲苯和水洗涤,分层,甲苯层再加入饱和食盐水洗涤,分层,甲苯层减压浓缩得到 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺;

[0043] 4) 反应容器中投入甲苯、三乙胺以及步骤 3 制备的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺,在温度 30°C 以下缓慢滴加乙酸酐,滴毕后于 $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 反应 5 小时,反应结束后滴入水,水解掉剩余的乙酸酐,过滤,滤饼水洗至 PH=7,滤液的甲苯层水洗至 PH=7,合并滤饼和所述滤液的甲苯层,减压浓缩至干,残留物加入甲苯,升温回流溶清,冷至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$,结晶,过滤,滤饼烘干得到所述阿戈美拉汀。

[0044] 本发明提供的阿戈拉美汀的制备方法,反应温和,尤其是在结构式 31-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇酯以雷尼镍为催化剂,加氢还原制备结构式 2 的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺时,压力在 0.3~0.8Mpa 下即可进行反应;反应产物比较单一,没有结构式 16 的偶联副产物,后处理简单,反应收率高,终产物——阿戈美拉汀的纯度高(>99.5%),适于大规模工业生产。

附图说明

[0045] 图 1 是实施例 1 制备的阿戈拉美汀的 HPLC 图谱,其中 1 号峰是阿戈美拉汀的吸收峰。

[0046] 图 2 是实施例 2 制备的阿戈拉美汀的 HPLC 图谱,其中 1 号峰是阿戈美拉汀的吸收峰。

[0047] 图 3 是实施例 3 制备的阿戈拉美汀的 HPLC 图谱,其中 1 号峰是阿戈美拉汀的吸收峰。

具体实施方式

[0048] 实施例 1:阿戈美拉汀

[0049] 步骤 1:(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈的制备

[0050] 1000ml 的四口瓶中投入乙二醇二甲醚 200ml, 钠氢 17.0 g (0.71mol), 控制温度 $15 \pm 2^\circ\text{C}$, 加入 7-甲氧基-1-萘满酮 50g(0.28mol), 搅拌 30 分钟, 反应液在 15°C 下滴加腈甲基磷酸二乙酯 70.4g(0.40mol), 3~4 小时滴毕, 控温 10°C , 搅拌反应 15 小时, 检测反应完全, 反应液冷至 5°C 以下, 缓慢滴加水 200ml, 30 分钟滴毕, 再用盐酸调 PH 至 5~6, 加入二氯甲烷 $2 \times 100\text{ml}$ 萃取两次, 有机层减压浓缩至干, 残留物加入 95% 乙醇 200ml, 升温溶解, 搅拌 1 小时, 再冷至 0°C , 搅拌结晶 2 小时, 过滤, 40°C 鼓风烘干得到目标产物 56.3g, 收率 89%, 纯度 99.1%。

[0051] 步骤 2:1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯的制备

[0052] 反应瓶中投入四氯苯醌 85.30g (0.35mol), 冰乙酸 700ml, 搅拌, 加入步骤 1 得到的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈 30g(0.15mol), 搅拌 1 小时, 加热至回流, 反应 12 小时。冷至室温, 减压蒸馏反应液, 回收乙酸, 残留物加入甲苯 200ml, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤液用 $2 \times 200\text{ml}$ 的 5% 的亚硫酸氢钠水溶液, 洗涤 2 次, 再用 $2 \times 100\text{ml}$ 的水, 洗涤 2 次, 过滤, 甲苯层减压浓缩, 残留物加入 200ml 乙醇, 室温搅拌 1 小时, 再冷至 0°C , 搅拌 1 小时, 过滤, 40°C 真空干燥, 得到目标产物 35.0g, 收率 91%, GC 纯度 99.9%。

[0053] 步骤 3:2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备

[0054] 高压釜中投入步骤 2 得到的 1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇乙酸酯 30.0g (0.118mol), 雷尼镍 6g, 20% 氨水 40ml, 95% 乙醇 200ml, 氮气置换, 通入氢气, 压力控制在 $0.4 \sim 0.5\text{Mpa}$, 温度为 40°C , 反应 7 小时后停止反应, 反应液冷却至室温, 过滤回收雷尼镍, 滤液减压浓缩至干, 加入甲苯 200ml, 水 100ml, 搅拌 1 小时, 分层, 甲苯层加入饱和食盐水 100ml, 洗涤一次, 分层, 甲苯层减压浓缩得油状目标产物 23.26g, 收率 98%。

[0055] 步骤 4:阿戈美拉汀的制备

[0056] 反应瓶中加入步骤 3 得到的 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 23.26g, 三乙胺 20ml, 甲苯 120ml, 搅拌, 冷却至 20°C , 缓慢滴加乙酸酐 17g, 控制温度 30°C 以下滴加完毕, 并于 $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 反应 4~5 小时, 检测反应完全, 滴加水 100ml, 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼用水 $3 \times 100\text{ml}$ 淋洗三次, 滤液分层, 甲苯层加入水 $3 \times 100\text{ml}$, 萃取 3 次, 将甲苯层及滤饼合并, 减压浓缩至干, 残留物加入甲苯 100ml, 加热至回流, 保温 30 分钟, 冷却至 $0 \sim 5^\circ\text{C}$, 搅拌结晶 2 小时, 过滤, 烘干, 得到白色结晶的阿戈美拉汀 25.30g。收率 90%, 纯度 99.9%, HPLC 图谱见图 1。

[0057] 实施例 2 阿戈拉美汀

[0058] 步骤 1:(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈的制备

[0059] 7-甲氧基-1-萘满酮 50g(0.28mol) 与腈甲基磷酸二乙酯 70.4g (0.40mol), 钠氢催化下, 在 N,N-二甲基甲酰胺中反应, 该步其余操作同实施例 1 的步骤 1。

[0060] 步骤 2:1-氰基-7-甲氧基-1-萘甲醇丙酸酯的制备

[0061] 反应瓶中投入四氯苯醌 185g (0.75mol), 丙酸 600ml, 搅拌, 加入步骤 1 得到的 (7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈 30g(0.15mol), 搅拌 1 小时, 加热至回流, 反应 12 小时。冷至室温, 减压蒸馏反应液, 回收乙酸, 残留物加入甲苯 200ml, 搅拌 1 小时, 过

滤,滤液用 2×200ml 的 5% 的亚硫酸氢钠水溶液,洗涤 2 次,再用 2×100ml 的水,洗涤 2 次,过滤,甲苯层减压浓缩,残留物加入 200ml 乙醇,室温搅拌 1 小时,再冷至 0℃,搅拌 1 小时,过滤,40℃真空干燥,得到所述目标化合物 36.9g,收率 91%,GC 纯度 99.5%。

[0062] 步骤 3:2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备

[0063] 高压釜中投入步骤 2 得到 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丙酸酯 31.7g (0.118mol),雷尼镍 6g,20%氨水 40ml,甲醇 180ml,氮气置换,通入氢气,压力控制在 0.7~0.8Mpa,温度为 50℃,反应 7 小时后停止反应,反应液冷却至室温,过滤回收雷尼镍,滤液减压浓缩至干,加入甲苯 200ml,水 100ml 洗涤一次,分层,甲苯层加入饱和食盐水 100ml,洗涤一次,分层,甲苯层减压浓缩得油状物(7-甲氧基-1-萘基)乙胺 22.94g,收率 97%。

[0064] 步骤 4:阿戈美拉汀的制备

[0065] 该步操作同实施例 1 的步骤 4,制备得到白色结晶的阿戈美拉汀 24.74g,收率 88%,纯度为 99.7%,HPLC 图谱见图 2。

[0066] 实施例 3 阿戈美拉汀

[0067] 步骤 1:(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈的制备

[0068] 7-甲氧基-1-萘满酮 50g(0.28mol)与腈甲基磷酸二乙酯 70.4g(0.40mol),钠氢催化下,在二甲基亚砜中反应,该步其余操作同实施例 1 的步骤 1。

[0069] 步骤 2:1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丁酸酯的制备

[0070] 反应瓶中投入二氯二氰基苯醌 272g(1.2mol),正丁酸 700ml,搅拌,加入步骤 1 得到的(7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-亚基)乙腈 30g(0.15mol),搅拌 1 小时,加热至回流,反应 12 小时。冷至室温,减压蒸馏反应液,回收乙酸,残留物加入甲苯 200ml,搅拌 1 小时,过滤,滤液用 2×200ml 的 5% 的亚硫酸氢钠水溶液,洗涤 2 次,再用 2×100ml 的水,洗涤 2 次,过滤,甲苯层减压浓缩,残留物加入 200ml 乙醇,室温搅拌 1 小时,再冷至 0℃,搅拌 1 小时,过滤,40℃真空干燥,得到所述目标化合物 38.4g,收率 90%,GC 纯度 99.7%。

[0071] 步骤 3:2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备

[0072] 高压釜中投入步骤 2 得到的 1-氰基-1-(7-甲氧基-1-萘基)甲醇丁酸酯 33.4g (0.118mol),雷尼镍 6g,20%氨水 40ml,异丙醇 180ml,氮气置换,通入氢气,压力控制在 0.5~0.6Mpa,温度为 60℃,反应 8 小时后停止反应,反应液冷却至室温,过滤回收雷尼镍,滤液减压浓缩至干,加入甲苯 200ml,水 100ml 洗涤一次,分层,甲苯层加入饱和食盐水 100ml,洗涤一次,分层,甲苯层减压浓缩得油状物目标产物 22.7g,收率 96%。

[0073] 步骤 4:阿戈美拉汀的制备

[0074] 该步与实施例 1 的步骤 4 相同。制备得到白色结晶的阿戈美拉汀 23.40g,收率为 85%,纯度为 99.8%,HPLC 图谱见图 3。

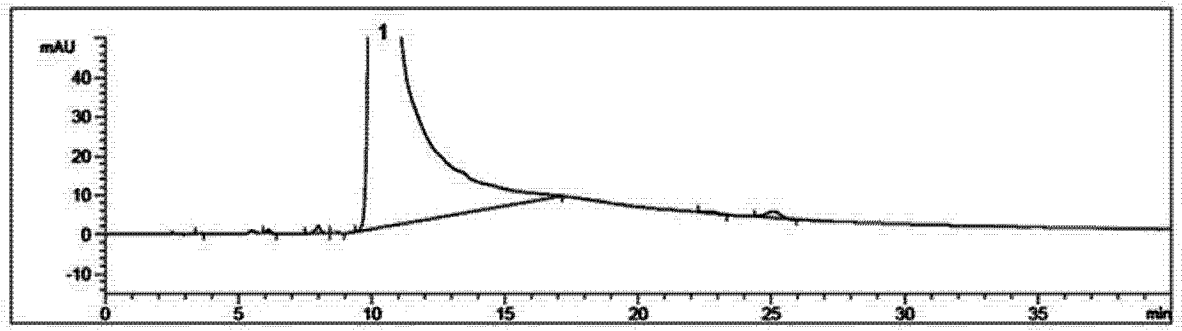


图 1

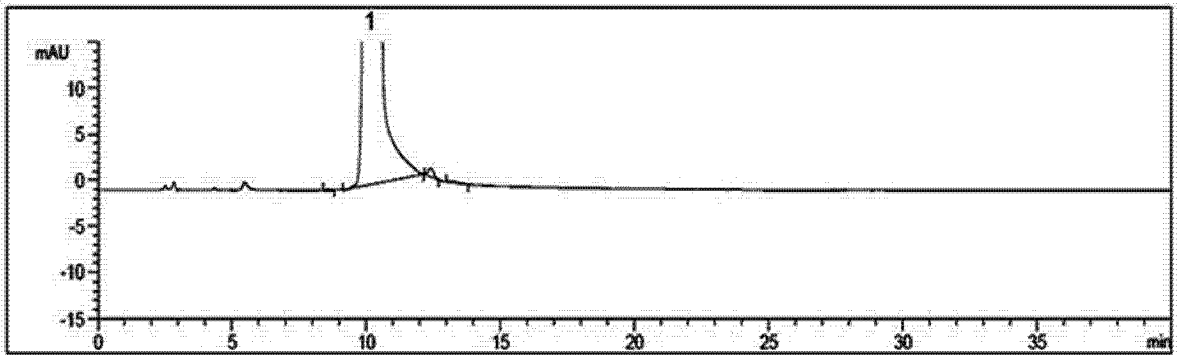


图 2

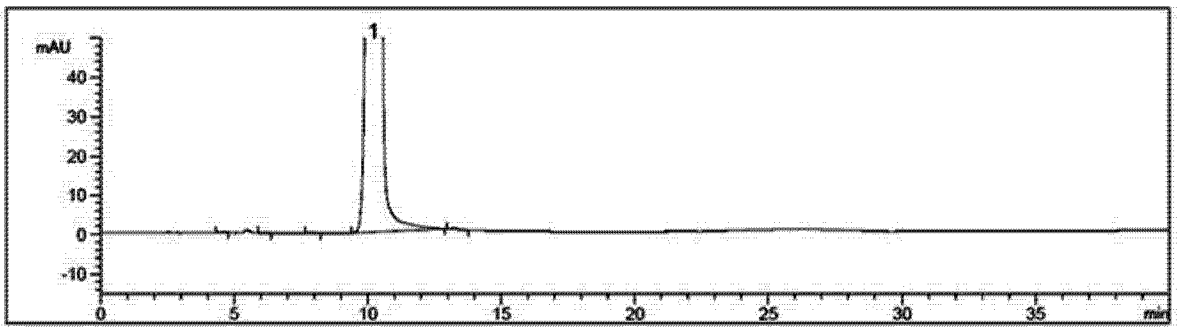


图 3