



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104326927 B

(45) 授权公告日 2016.06.15

(21) 申请号 201410589212.8

CN 103319363 A, 2013.09.25, 第 16 页说明书第 113 段.

(22) 申请日 2014.10.28

CN 103539676 A, 2014.01.29, 权利要求 1.

(73) 专利权人 齐鲁天和惠世制药有限公司

CN 102307659 A, 2012.01.04, 全文.

地址 250105 山东省济南市历城区董家镇 849 号

CN 103464162 A, 2013.12.25, 全文.

JP 2013091623 A, 2013.05.16, 全文.

(72) 发明人 江海平 杨庆坤 李保勇 吴柯  
张兆珍 董廷华 杨波勇 周学文  
李亚鹏

WO 2014131620 A1, 2014.09.04, 全文.

审查员 吴俊威

(74) 专利代理机构 济南诚智商标专利事务所有  
限公司 37105

代理人 韩百翠

(51) Int. Cl.

C07C 217/74(2006.01)

C07C 213/02(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2010100520 A1, 2010.09.10, 第 11-12 页  
实施例 4.

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]  
环己醇硫酸盐的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法。该方法为:将 1-氨基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶于有机溶剂中,常温下加入 Co-NiO 双催化剂;以氢气置换反应器内的空气,控制压力 0.1-0.5Mpa,温度 80-140℃下反应 2-4 小时;反应完成后,将反应液冷却至室温,过滤,向滤液中滴加浓盐酸,滴加完毕,降温至 0℃-10℃保温析晶,然后经抽滤、干燥后即得。该方法采用双催化剂 Co-NiO,催化活性高,降低了反应时间,提高了产品收率且后处理步骤简单,使本工艺更易于工业化生产。

CN 104326927 B

1. 一种1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法,其特征是,将1-氰基-[4-甲氧基苯基]甲基]环己醇溶于有机溶剂中,常温下加入Co-NiO双催化剂;以氢气置换反应器内的空气,控制压力0.1-0.5Mpa,温度80-140°C下反应2-4小时;反应完成后,将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,向滤液中滴加浓硫酸,滴加完毕,降温至0°C-10°C保温析晶,然后经抽滤、干燥后得到1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐;

所述有机溶剂为甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯及乙酸丁酯中的任意一种;

所述双催化剂Co-NiO,按质量比计Co:NiO为1:0.4-0.6;

以1-氰基-[4-甲氧基苯基]甲基]环己醇的用量计,所述双催化剂Co-NiO的用量为2-4 wt %。

2. 如权利要求1所述的一种1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法,其特征是,所述反应温度为90-110°C。

3. 如权利要求1所述的一种1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法,其特征是,所述反应压力为0.2-0.3MPa。

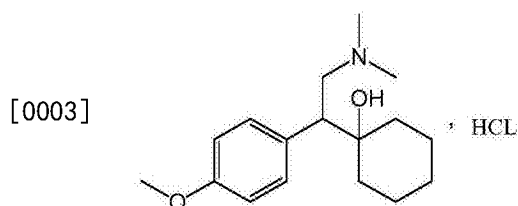
## 一种1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及盐酸文拉法辛中间体1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法,属于医药技术领域。

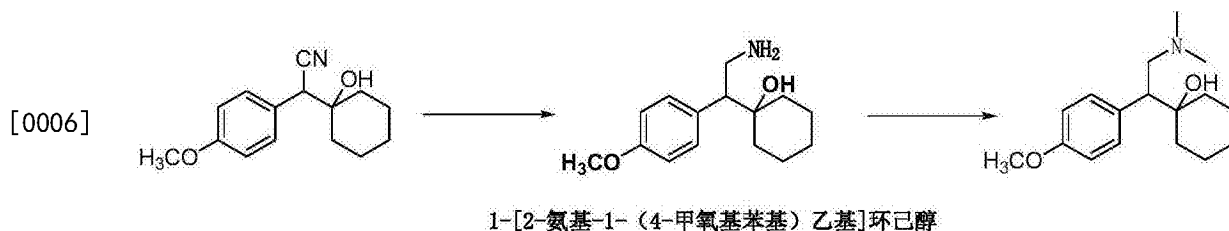
### 背景技术

[0002] 盐酸文拉法辛(Venlafaxine hydrochloride),化学名称为:1-[2-(二甲胺)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇盐酸盐,分子式: $C_{17}H_{28}ClNO_2$ ;分子量:313.86,结构式如下:



[0004] 盐酸文拉法辛是由美国Wyeth-Ayerst公司研发的苯乙胺类抗抑郁药,它的主要作用是抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取,还有轻度抑制DA再摄取的作用,其主要代谢产物O-去甲文拉法辛也具有上述作用。盐酸文拉法辛自临床应用以来,最初用于治疗抑郁症,后来还用于治疗强迫症、焦虑症等。

[0005] 目前在文拉法辛的制备过程中,绝大多数制备方法涉及到1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇,该化合物是文拉法辛制备过程中的关键中间体。该中间体主要通过1-氰基-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇还原得到,合成路线如下:



[0007] 目前公开的中间体1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的制备方法较多。专利W02006035457中使用危险易燃的Raney Ni为催化剂,在液氨/乙醇体系中反应得到1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇,收率仅为66%。中国专利200410002726.5中以红铝为还原剂制备1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇,收率高达92%,但是由于红铝价格昂贵且反应溶剂THF难以回收,总成本偏高。专利W02008062138使用昂贵的钨和铂化合物作为催化剂;中国专利02153015.7以氢化铝锂为还原剂,以三氯化铝催化剂,后处理较为困难;中国专利200910058269.4中使用硼氢化钠或硼氢化钾,反应条件温和,收率高达92%,但反应中 $I_2$ 使用量大,总成本偏高;在专利US2004181093中多种条件下还原反应的收率均只有60-70%,收率较低。

[0008] 综上所述,目前公开的制备1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇的方法中,存在涉及昂贵和危险的还原剂或还原催化剂、后处理困难、收率偏低等问题,不适合大规模

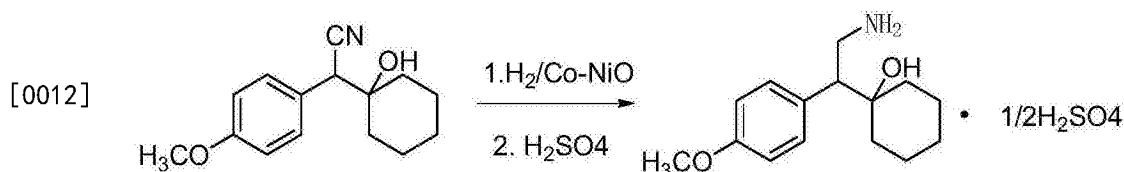
生产。

### 发明内容

[0009] 针对以上制备方法中存在的缺点和不足,本发明提供了一种1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法。该方法采用双催化剂Co-NiO(钴-氧化镍),催化活性高,降低了反应时间,且后处理步骤简单,产品收率较高,更易于工业化生产。

[0010] 本发明的技术方案是:一种1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备方法,其特征是,将1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶于有机溶剂中,常温下加入Co-NiO双催化剂;以氢气置换反应器内的空气,控制压力0.1-0.5Mpa,温度80-140°C下反应2-4小时;反应完成后,将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,向滤液中滴加浓硫酸,滴加完毕,降温至0°C-10°C保温析晶,然后经抽滤、干燥后得白色固体产品。

[0011] 反应式如下:



[0013] 所述有机溶剂为甲苯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯及乙酸丁酯中的任意一种。

[0014] 所加入的双催化剂Co-NiO中,按质量比计Co:NiO为1:0.2-0.8,优选为1:0.4-0.6。

[0015] 所述双催化剂Co-NiO的用量为1-10wt%(以1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇的用量计),优选为2-4wt%。

[0016] 所述反应温度优选为90-110°C。

[0017] 所述反应压力优选为0.2-0.3MPa。

[0018] 所述浓硫酸与1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇的摩尔比为0.50-0.55:1。

[0019] 本发明的有益效果:

[0020] 1、使用Co-NiO双催化剂,催化效率高,催化剂用量少,反应时间短,成本低;

[0021] 2、使用Co-NiO双催化剂制得的盐酸文拉法辛中间体1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐,后处理简单,收率高(≥95%),质量好(纯度≥98%),更易于工业化生产。

### 具体实施方式

[0022] 下面结合具体实施例对本发明作进一步的说明,但本发明的保护范围并不局限于此:

[0023] 实施例1:1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备

[0024] 将100g 1-氰基-[(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶于200ml甲苯中,常温下加入3g的Co-NiO(质量比1:0.4)混合粉末,使用氢气充分置换空气,反应控制压力0.2-0.3MPa,控温100°C-110°C,在该条件下反应2.5小时;将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,向滤液中缓慢滴加11.5ml浓硫酸(18mol/L),慢慢有白色固体析出,滴加完毕,降温0°C-10°C,保温析晶2h,抽滤、鼓风干燥得白色固体117.4g,摩尔收率96.5%,纯度98.4%,ESI(m/z):249。

[0025] 实施例2:1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备

[0026] 将100g 1-氰基-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶于200ml乙酸乙酯中,常温下加入4g的Co-NiO(质量比1:0.4)混合粉末,使用氢气充分置换空气,反应控制压力0.2-0.3MPa,控温90°C-100°C,在该条件下反应3小时;将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,向滤液中缓慢滴加11.5ml浓硫酸(18mol/L),慢慢有白色固体析出,滴加完毕,降温0°C-10°C,保温析晶2h,抽滤、鼓风干燥得白色固体116.3g,摩尔收率95.6%,纯度98.8%,ESI(m/z):249。

[0027] 实施例3:1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备

[0028] 将100g 1-氰基-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶于200ml乙酸异丙酯中,常温下加入4g的Co-NiO(质量比1:0.6)混合粉末,使用氢气充分置换空气,反应控制压力0.2-0.3MPa,控温90°C-100°C,在该条件下反应3小时;将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,向滤液中缓慢滴加11.5ml浓硫酸(18mol/L),慢慢有白色固体析出,滴加完毕,降温0°C-10°C,保温析晶2h,抽滤、鼓风干燥得白色固体116.9g,摩尔收率96.1%,纯度98.2%,ESI(m/z):249。

[0029] 实施例4:1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐的制备

[0030] 将100g 1-氰基-[4-(4-甲氧基苯基)甲基]环己醇溶于200ml乙酸丁酯中,常温下加入2g的Co-NiO(质量比1:0.6)混合粉末,使用氢气充分置换空气,反应控制压力0.2-0.3MPa,控温100°C-110°C,在该条件下反应3小时;将反应液冷却至室温,过滤除去不溶物,向滤液中缓慢滴加11.5ml浓硫酸(18mol/L),慢慢有白色固体析出,滴加完毕,降温0°C-10°C,保温析晶2h,抽滤、鼓风干燥得白色固体115.7g,摩尔收率95.1%,纯度98.0%,ESI(m/z):249。

[0031] 实施例5:盐酸文拉法辛的制备

[0032] 参考文献:Yardley JP,Husbands GEM,Stack G,et al.2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives:synthesis and antidepressant activity [J].J Med Chem,1990,33(10):2899-2905。

[0033] 取实施例2所得1-[2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]环己醇硫酸盐90g,加入90ml 33%的甲醛溶液、118.5ml 88%甲酸溶液和826ml纯化水的混合溶液中加热回流反应8-10h,应结束后减压浓缩至干,加入水(300ml)和二氯甲烷(300ml),加10%盐酸调至pH=1,分除二氯甲烷相,水相冷至5°C,加10%氢氧化钠溶液调至pH=11,用乙酸乙酯(200ml x 3)萃取,依次用水(100ml x 3)、饱和盐水(100ml)洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液室温搅拌下通入氯化氢至饱和,析出大量白色结晶,过滤,滤饼50°C减压干燥,用异丙醇重结晶,得白色结晶状粉末88.8g,摩尔收率93.8%,纯度99.95%,ESI(m/z):277。