



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102432594 B

(45) 授权公告日 2013.09.11

(21) 申请号 201110383990.8

(22) 申请日 2011.11.28

(73) 专利权人 山东鲁药制药有限公司

地址 274600 山东省菏泽市鄄城县建设路东段

(72) 发明人 侯文伟 许卫东

(74) 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所

37218

代理人 张贵宾

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4062848, 1977.12.13, 说明书第 1-20 栏.

CN 1521166 A, 2004.08.18, 说明书第 1-6 页.

张涛等. 抗抑郁药米氮平的合成. 《华东理

工大学学报(自然科学版)》. 2006, 第 32 卷(第 3 期), 第 318-320, 326 页.

罗枝伟等. 硼氢化钠体系作还原剂对羰基的还原. 《广东化工》. 2005, (第 3 期), 第 12-14 页.

陈升等. 抗抑郁药米氮平的新合成方法. 《中国新药杂志》. 2007, 第 16 卷(第 2 期), 第 137-139 页.

张润虎等. 米氮平的合成进展. 《化工中间体》. 2008, (第 12 期), 第 24-28 页.

审查员 董俊芳

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及医药中间体领域,特别公开了一种药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法。该药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法,其特征在于:由以下步骤依次制成:(1)将 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪与醚类溶剂混合反应;(2)向混合反应液中缓慢加入硼氢化钠;(3)再缓慢加入无水三氯化铝;(4)温度缓缓升至 0-100℃并保持反应;(5)减压蒸除溶剂,冷却,用溶剂提取,洗涤,干燥,浓缩,重结晶即得。本发明的有益效果是:后处理方法简便,提高生产效率,产品的收率均在 80% 以上,产品的纯度在 99% 以上。

1. 一种药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法,其特征在于:由以下步骤依次制成:

(1)将 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪与醚类溶剂混合反应,醚类溶剂的用量为 500-5000ml/mol 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪;醚类溶剂为乙二醇二甲醚、乙醚、四氢呋喃或二氧六环;

(2)向步骤(1)所得的混合反应液中缓慢加入硼氢化钠,硼氢化钠的用量为 1-3mol/mol 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪,控制温度为 0-25℃,搅拌时间为 0-2 小时;

(3)再缓慢加入无水三氯化铝,无水三氯化铝的用量为三分之一摩尔/摩尔硼氢化钠,保持温度为 0-50℃;

(4)加毕,温度缓缓升至 60-80℃,并于 60-80℃下保持反应;

(5)反应完成后,减压蒸除溶剂,冷却,加入水,调节 pH 为 12,用溶剂 S₁ 提取,洗涤,干燥,浓缩,用溶剂 S₂ 重结晶即得;溶剂 S₁ 为乙酸乙酯、甲苯、乙醚、二氯甲烷或氯仿;溶剂 S₂ 为乙酸乙酯、石油醚、乙醚、正己烷、环己烷、甲苯、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种的组合。

2. 根据权利要求 1 所述的药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法,其特征在于:步骤(2)中硼氢化钠的用量为 2-2.5mol/mol 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪。

3. 根据权利要求 1 所述的药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法,其特征在于:步骤(5)中溶剂 S₁ 为乙酸乙酯。

4. 根据权利要求 1 所述的药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法,其特征在于:步骤(5)中溶剂 S₂ 为乙酸乙酯与石油醚的混合溶剂,乙酸乙酯:石油醚的体积比为 1:2。

一种药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法

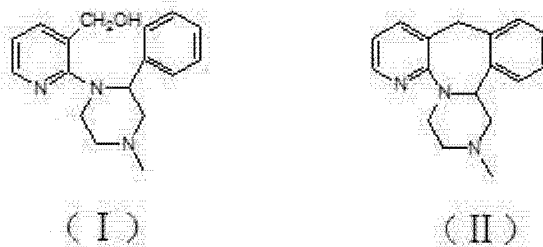
[0001] (一) 技术领域

[0002] 本发明涉及医药中间体领域,特别涉及一种药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法。

[0003] (二) 背景技术

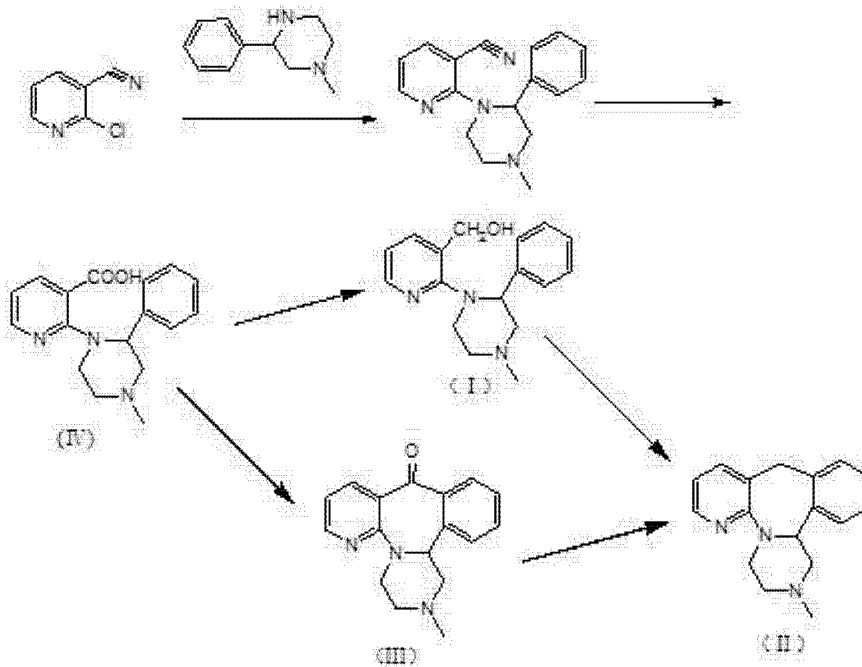
[0004] 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪(化合物 I) 是制备米氮平的关键中间体。米氮平(英文名称为 mirtazapine, 化合物 II) 是一种有效的抗抑郁药物 (US4062848), 它是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂, 此药物于 1994 年上市销售, 于 1996 年获得美国 FDA 认可, 目前已经在全世界许多国家临床上广泛应用。

[0005]



[0006] 根据 US4062848, 米氮平的合成路线如式 1 所示:

[0007]



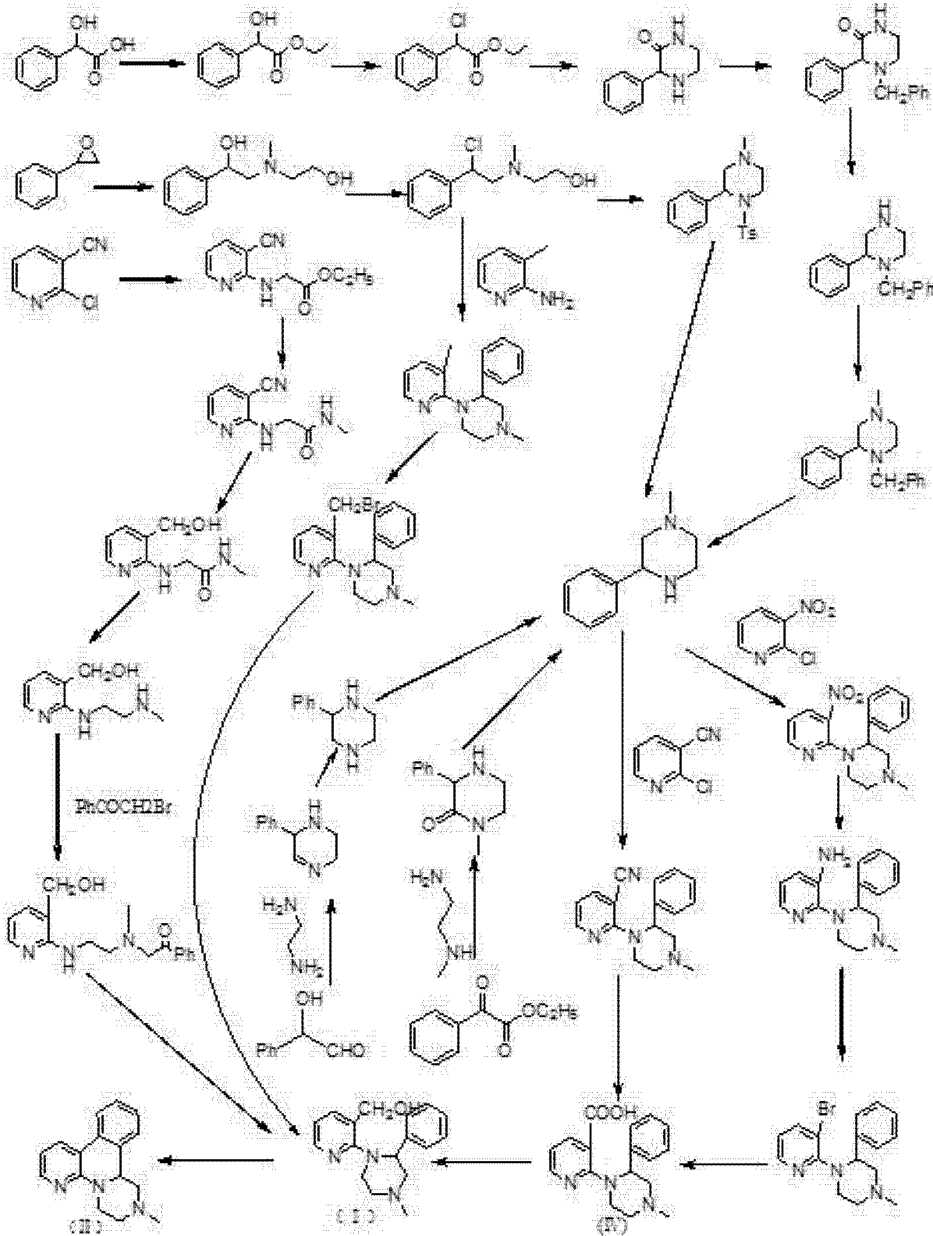
[0008] 式 1

[0009] 路线中如果通过化合物(III)来制备米氮平, 化合物(III)的还原涉及到高温等苛刻的反应条件, 导致难于操作、副产物多、能耗高等问题。如果通过化合物(I)来制备, 根据专利描述, 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪(化合物IV)还原为(I)需用大量

的还原剂氢化铝锂以及大量的溶剂四氢呋喃,缺点是四氢铝锂易燃,难于操作,不适合工业化生产,大量溶剂的使用也造成成本的大大提高。

[0010] 根据文献的查阅表明,目前所有的米氮平的合成几乎均以 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪为中间体,如式 2 所示:

[0011]



[0012] 式 2

[0013] 由式 2 可以看出,化合物 (I) 是合成米氮平的关键的中间体,它是一种苄醇化合物,而其制备均是从其相应的羧酸 (IV) 还原而来,根据 US4062848,在四氢呋喃溶剂中,用大量的四氢铝锂在回流条件下还原制备,此种方法所用的试剂昂贵、易燃、不安全,产物难以纯化等缺点,在实际的生产过程中存在很多的问题,不适合大规模的工业生产。

[0014] 针对相应的羧酸还原为 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪,张庆文等(中国医药工业杂志 Chinese Journal of Pharmaceuticals 2006, 37(10))进行了改进,用二硼烷在乙二醇二甲醚中在氮气保护条件下进行还原,其中涉及使用无水氯化氢的乙二

醇二甲醚的溶液及乙醚三氟化硼的复合物,此类试剂或价格昂贵,或者制作成本很高,难以大量使用与操作。

[0015] (三) 发明内容

[0016] 本发明为了弥补现有技术的不足,提供了一种低成本、高收率、操作方便的药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法。

[0017] 本发明是通过如下技术方案实现的:

[0018] 一种药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法,其特征在于:由以下步骤依次制成:

[0019] (1)将 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪与醚类溶剂混合反应,醚类溶剂的用量为 500-5000ml/mol 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪;

[0020] (2)向步骤(1)所得的混合反应液中缓慢加入硼氢化钠,硼氢化钠的用量为 1-3mol/mol 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪,控制温度为 0-50℃,搅拌时间为 0-10 小时;

[0021] (3)再缓慢加入无水三氯化铝,无水三氯化铝的用量为三分之一摩尔/摩尔硼氢化钠,保持温度为 0-50℃;

[0022] (4)加毕,温度缓缓升至 0-100℃,并于 0-100℃下保持反应;

[0023] (5)反应完成后,减压蒸除溶剂,冷却,加入水,调节 PH 为 12,用溶剂 S₁ 提取,洗涤,干燥,浓缩,用溶剂 S₂ 重结晶即得。

[0024] 步骤(1)中醚类溶剂为乙二醇二甲醚、乙醚、四氢呋喃或二氧六环。

[0025] 步骤(2)中硼氢化钠的用量优选为 2-2.5mol/mol 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪;控制温度优选为 0-25℃,搅拌时间优选为 0-2 小时。

[0026] 步骤(4)中优选为温度缓缓升至 60-80℃,并于 60-80℃下保持反应。

[0027] 步骤(5)中溶剂 S₁ 为乙酸乙酯、甲苯、乙醚、二氯甲烷或氯仿,优选乙酸乙酯;溶剂 S₂ 为乙酸乙酯、石油醚、乙醚、正己烷、环己烷、甲苯、甲醇、乙醇、异丙醇中的一种或几种的组合,优选乙酸乙酯与石油醚的混合溶剂,乙酯乙酯:石油醚的体积比为 1:2。

[0028] 本发明药物中间体 1-(3-羟甲基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪的制备方法的有益效果是:摒弃以往技术中使用的昂贵、易燃易爆试剂,而改用相对价格低廉、温和、易于操作的硼氢化钠,降低生产成本、提高生产安全性,并且后处理方法简便,产品纯度更高;能方便的放大,扩大生产规模,提高生产效率,产品的收率均在 80% 以上,产品的纯度在 99% 以上(HPLC 外标)。

[0029] (四) 具体实施方式

[0030] 为了对本发明做更好的阐述,下面以具体的实施例做进一步的说明。

[0031] 实施例 1:

[0032] 反应瓶中加入 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪 29.7g (0.1mol, 按 US4062848 制得)及 900ml 四氢呋喃,搅拌,缓慢加入 7.6g 硼氢化钠(0.2mol),控制内温不高于 25℃,加毕,搅拌 1 小时,冷却条件下缓慢加入无水三氯化铝 8.9g(0.067mol),控制温度不高于 25℃,加毕,缓慢升温至回流状态反应,以 TLC 检测反应终点,稍冷,减压蒸除 700ml 溶剂,缓慢加入 300ml 水,搅拌 1 小时,用质量分数为 40% 的氢氧化钠溶液调节 PH 到 12,加入乙酸乙酯 200ml 提取两次,合并有机相,用质量分数为 5% 的碳酸钠溶液洗涤,无

水硫酸镁干燥,过滤,浓缩得粗品,用乙酸乙酯/石油醚混合溶剂重结晶(乙酯乙酯:石油醚=1:2)得精品 23.5g (收率 83.0%);HPLC99.2%。

[0033] 实施例 2:

[0034] 1-(3-羧基吡啶-2-基)-2-苯基-4-甲基哌嗪 59.4g (0.2mol) 及 1200ml 二氧六环混合搅拌,冷却,缓慢加入 15.2g 硼氢化钠(0.4mol),控制内温低于 25℃,加完后搅拌 1 小时,冷却条件下缓慢加入无水三氯化铝 17.8g(0.134mol),控制温度不高于 25℃,加毕,升温至 70℃,以 TLC 检测反应终点,稍冷,减压蒸除 900ml 溶剂,缓慢加入 400ml 水,搅拌 1.5 小时,用质量分数为 40% 的氢氧化钠溶液调节 PH 到 12,加入乙酸乙酯 400ml 提取两次,合并有机相,用质量分数为 5% 的碳酸钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩,用乙酸乙酯/石油醚混合溶剂重结晶(乙酯乙酯:石油醚=1:2)得精品 46.0g (收率 81.3%);HPLC99.6%。

[0035] 本发明摒弃以往技术中使用的昂贵、易燃易爆试剂,而改用相对价格低廉、温和、易于操作的硼氢化钠,降低生产成本、提高生产安全性,并且后处理方法简便,产品纯度更高;能方便的放大,扩大生产规模,提高生产效率,产品的收率均在 80% 以上,产品的纯度在 99% 以上(HPLC 外标)。