



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104447714 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201410658867. 6

(22) 申请日 2014. 11. 18

(71) 申请人 成都医路康医学技术服务有限公司  
地址 610041 四川省成都市高新区科园南路  
88 号天府生命科技园 B6 楼 9 号

(72) 发明人 彭超

(74) 专利代理机构 四川力久律师事务所 51221  
代理人 曹晋玲 刘雪莲

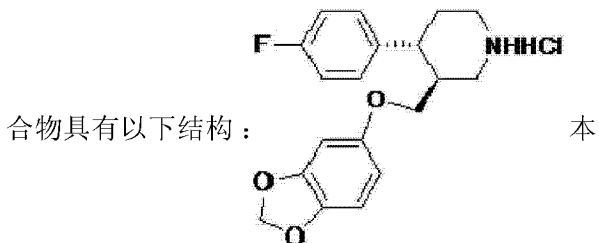
(51) Int. Cl.  
C07D 405/12(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称  
一种盐酸帕罗西汀的生产工艺

(57) 摘要

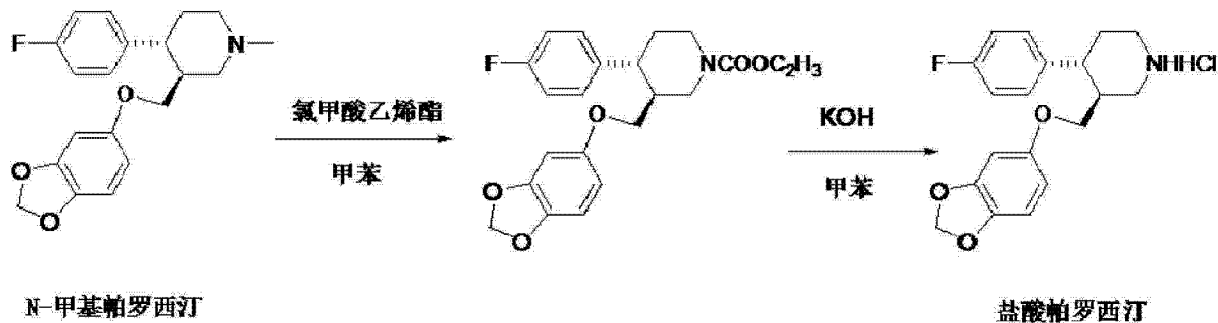
本发明公开了一种盐酸帕罗西汀的生产工艺,属于医药技术领域技术。盐酸帕罗西汀,其化



发明主要针对 N- 甲基帕罗西汀脱甲基反应进行了详细的研究,并对盐酸帕罗西汀精制工艺进行了相关考察。本发明采用工业化易得的氯甲酸乙烯酯为脱甲基试剂,反应条件温和,总收率达到 90% 以上。并且采用 10 倍量的丙酮做为精制溶剂能很好的去除掉大部分杂质,得到纯白色的晶体粉末,含量达到 99. 8% 以上。

1. 一种盐酸帕罗西汀的生产工艺,包括以下步骤:

将 N-甲基帕罗西汀与氯甲酸乙烯酯反应,再水解、酸化成盐得到盐酸帕罗西汀粗品,再通过结晶精制得到符合药用标准的盐酸帕罗西汀成品,其反应方程式如下:



2. 根据权利要求 1 所述的盐酸帕罗西汀的生产工艺,其特征在于:所述脱甲基试剂为氯甲酸乙烯酯,反应为无水反应,反应溶剂为甲苯,水解反应的试剂为氢氧化钾,水解时间为 20 ~ 24 小时,酸化试剂为 10N 的盐酸。

3. 根据权利要求 1 所述的盐酸帕罗西汀的生产工艺,其特征在于:所述结晶溶液为丙酮。

4. 根据权利要求 2 所述的盐酸帕罗西汀的生产工艺,其特征在于:所述 N-甲基帕罗西汀与氯甲酸乙烯酯的摩尔比为 1:1.5 ~ 1:2。

5. 根据权利要求 3 所述的盐酸帕罗西汀的生产工艺,其特征在于:丙酮的投料量为 10 ~ 15 倍当量。

## 一种盐酸帕罗西汀的生产工艺

## 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,特别涉及一种盐酸帕罗西汀的生产工艺。

## 背景技术

[0002] 帕罗西汀,(-)-反-4-(4-氟苯基)-3-[[3,4-(甲二氧基)苯氧基]甲基]-哌啶。本品是一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂,常用剂量时,对其他递质无明显影响。通过阻止 5-HT 的再吸收而提高神经突触间隙内 5-HT 的浓度,从而产生抗抑郁作用。帕罗西汀通过抑制脑神经原 5-TH 再摄取而发挥药效,选择性较氟西汀、舍曲林或氯丙咪嗪强。对胆碱能、组胺或肾上腺能受体的亲和力低,抗胆碱性、心血管不良反应小于三环类抗抑郁剂。无认知功能或精神运动性障碍。短期或长期治疗血液学、生物化学和泌尿系统参数,无特殊的改变。

[0003] 美国专利 US4007196 首先公开了此化合物以及其用途,随后欧洲专利 EP0223403 又公开了其合成路线。但从 N-甲基帕罗西汀到帕罗西汀的关键反应过程一直合成的难点。虽然相关的专利文献也对此反应进行研究,但总体都呈现收率偏低, N-甲基帕罗西汀反应不完全等问题。

## 发明内容

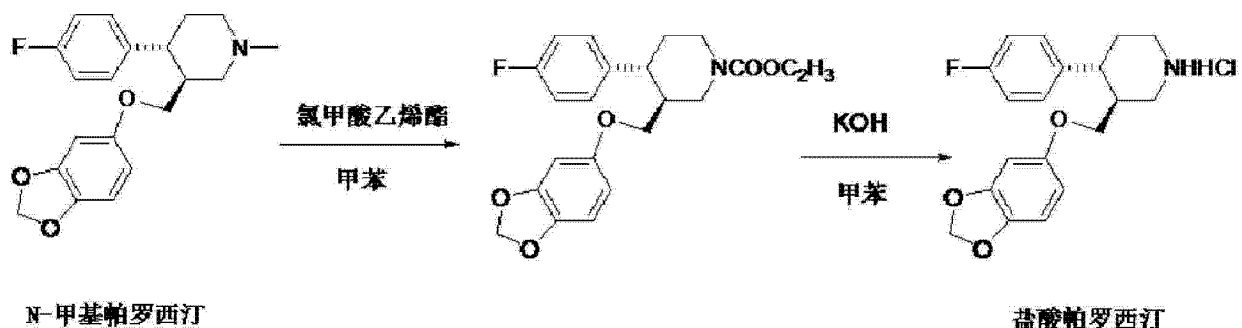
[0004] 本发明的主要目的是针对现有技术中存在的 N-甲基帕罗西汀反应不完全,进而导致盐酸帕罗西汀收率低的问题,提供一种盐酸帕罗西汀收率高的新的生产工艺。本发明同时还对帕罗西汀粗品的精制工艺进行了系统的筛选工作

[0005] 为了实现上述发明目的,本发明提供了以下技术方案:

[0006] 一种盐酸帕罗西汀的生产工艺,包括以下步骤:

[0007] 将 N-甲基帕罗西汀与脱甲基试剂反应,水解,盐酸酸化成盐得到盐酸帕罗西汀粗品,再通过结晶精制得到符合药用标准的盐酸帕罗西汀成品。其反应方程式如下:

[0008]



[0009] 所述脱甲基试剂为氯甲酸乙烯酯,反应为无水反应,反应溶剂为甲苯,水解反应的试剂为氢氧化钾,水解时间为 20 ~ 24 小时,酸化试剂为 8-10N 的盐酸。

[0010] 所述 N-甲基帕罗西汀与氯甲酸乙烯酯的摩尔比为 1:1.5 ~ 1:2,根据反应比例设计,脱甲基试剂略微过量,保证反应的完全,防止因为未反应而没有脱去甲基的 N-甲基帕

罗西汀成为杂质,影响后续结晶纯化处理。N-甲基帕罗西汀与甲苯的投料比例为 1:8 ~ 1:15。

[0011] N-甲基帕罗西汀与氯甲酸乙烯酯的反应时间为 6 ~ 8 小时,优选 7 ~ 8 小时。反应温度为 80 ~ 90℃,优选 83-88℃,保证氯甲酸乙烯酯的反应迅速完全。

[0012] 所述水解投入氢氧化钾进行水解,氢氧化钾投料为 2 ~ 3 倍当量,水解时间为 20 ~ 48 小时,优选为 20 ~ 24 小时。水解完成后,加入盐酸调节 pH,将溶液 pH 值调至 1 ~ 3,使帕罗西汀转变为盐酸帕罗西汀。

[0013] 在结晶精制得到符合药用标准的盐酸帕罗西汀成品过程中,盐酸帕罗西汀粗品精制过程的结晶溶液为丙酮。丙酮的投料量为 10 ~ 15 倍当量,优选 10 倍量。适量的丙酮溶解粗品帕罗西汀可以保证溶解速度,提高效率,同时也控制完全溶解后的溶液中帕罗西汀的浓度适宜,在降温结晶时能够快速完全析出,减少不必要的结晶损耗。

[0014] 丙酮溶清帕罗西汀粗品的温度为 60 ~ 70℃,应当避免过高的溶清温度,减少不必要的副反应,避免变质带来新的杂质。优选的,粗品完全溶清后加入 2% ~ 5% 的活性炭脱色 30 ~ 60 分钟,更优选的,加入活性炭后回流脱色。

[0015] 粗品帕罗西汀经过丙酮处理后,进行析晶,析晶温度为 0 ~ 5℃,析晶温度不宜太低,更低的析晶温度虽然可以加快帕罗西汀的析出速度,但也会导致精制得到的帕罗西汀中杂质含量大大增加,最优选 0-4℃。

[0016] 与现有技术相比,本发明的有益效果:

[0017] 本发明的盐酸帕罗西汀生产工艺,通过采用氯甲酸乙烯酯做为脱甲基试剂,并且筛选出了具体的工艺参数,反应的收率和纯度都了很大的提高。并对后续精制过程中,析晶溶剂、析晶条件做了系统的优化调整,提高了盐酸帕罗西汀的产率和纯度,相比于现有技术总收率提高 20 ~ 25%,且产品的纯度也有极大的提升,可以达到优级纯度,保证药物制剂的品质稳定与安全控制。

[0018] 本发明采用工业化易得的氯甲酸乙烯酯为脱甲基试剂,反应条件温和,总收率达到 90% 以上。进而采用丙酮精制后,能够很好的去除掉大部分杂质,得到纯白色的晶体粉末,盐酸帕罗西汀含量达到 99.8% 以上。

## 具体实施方式

[0019] 下面结合试验例及具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明内容所实现的技术均属于本发明的范围。本发明中未特别说明的液体反应试剂比例均为体积比。释义:1N 盐酸 = 1mol/L 的稀盐酸。丙酮的投料量为 10 ~ 15 倍当量,相对于盐酸帕罗西汀粗品的 10 倍体积质量比 (ml/g)。

[0020] 实施例 1

[0021] 在三口瓶中加入 N-甲基帕罗西汀 20g、甲苯 200ml,室温下缓慢滴加氯甲酸乙烯酯 9.4g 和甲苯 20ml 的混合液,滴完后 80℃ 反应 6 小时 TLC(二氯甲烷:甲醇 = 5:1) 监控直到反应完全,向反应液中加入 200ml 水,搅拌、分层,保留有机层,水层用 100ml 甲苯提取一次,合并有机层,分别用 200ml 水洗涤三次。取有机层减压浓缩,得油状物 22.2g,收率 95%。

[0022] 实施例 2

[0023] 在三口瓶中加入实施例 1 得到的油状物 20g, 甲苯 200ml, 氢氧化钾 6g, 80℃ 反应 24 小时, TLC 监控至反应完全 (二氯甲烷 : 乙酸乙酯 = 5:1), 加水分层, 收集有机层, 水层用 100ml 甲苯提取一次, 合并有机层, 分别用 200ml 洗涤三次, 取有机层搅拌下加入浓盐酸, 有大量淡黄色晶体析出, 抽滤、干燥得淡黄色盐酸帕罗西汀粗品 18g, 收率 95%。

[0024] 实施例 3

[0025] 将盐酸帕罗西汀粗品 18g 加入三口瓶中, 加入 180ml 的丙酮。升温 66℃, 加入 2% 的活性炭, 回流脱色 30 分钟。抽滤, 滤液搅拌降温至 0℃, 抽滤、干燥得盐酸帕罗西汀成品 16.5g。