

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 225/16 (2006.01)

C07C 221/00 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200710069901.6

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 100560563C

[22] 申请日 2007.7.6

[21] 申请号 200710069901.6

[73] 专利权人 浙江普洛医药科技有限公司

地址 322118 浙江省东阳市横店工业区

[72] 发明人 吴朝刚 向华友 虞相华 何 春  
厉凤英 史向红 陆成跃 陈国良  
葛燕翔

[56] 参考文献

US3885046A 1975.5.20

盐酸安非他酮的合成工艺研究. 徐自奥  
等. 安徽大学学报(自然科学版), 第 Vol. 30  
卷第 No. 5 期. 2006

审查员 胡 杨

[74] 专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司

代理人 胡红娟

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

盐酸安非他酮的合成方法

[57] 摘要

本发明公开了一种盐酸安非他酮的合成方法, 将间氯苯丙酮和溴素直接反应后, 与叔丁胺反应, 再和氯化氢反应得到盐酸安非他酮粗品, 经醇溶剂精制后得到盐酸安非他酮。 本发明盐酸安非他酮的合成方法操作简便, 成本低, 收率高, 副产物少, 对环境友好, 适合规模化工业生产。

1、一种盐酸安非他酮的合成方法，包括：

步骤 A：溴化

向间氯苯丙酮中滴加溴素，滴毕反应 2-6 小时，反应温度 50-100℃，生成溴化物 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮即化合物 II；

步骤 B：胺化

向步骤 A 的反应体系中加入叔丁胺，搅拌升温回流 2~6 小时，浓缩蒸除多余的叔丁胺得到浓缩液，浓缩液用萃取溶液萃取得到有机相，有机相水洗后经干燥剂干燥得到含有化合物 III 的有机溶液；

所述的萃取溶液由质量比为 5：1-5 的有机溶剂和水组成；

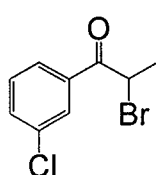
步骤 C：成盐

将化合物 III 的有机溶液与氯化氢反应，生成盐酸安非他酮并析出，过滤得盐酸安非他酮粗品；

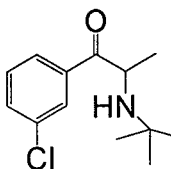
原料摩尔比为：

间氯苯丙酮	1
溴素	0.9~1.1
叔丁胺	4~10
氯化氢	0.8~1.5

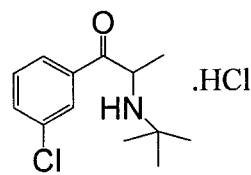
其中，所述的化合物 I、化合物 II 和化合物 III 的结构式如下：



II



III



I

2、如权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：步骤 B 中，先向步骤 A 的反应体系中加入溶剂，再加入叔丁胺，所述的溶剂是卤代烷或者是丙酮和水的混合物，所述的丙酮和水的混合物的质量比组成为丙酮：水=2-10：1；所述的溶剂在反应结束后与多余的叔丁胺一同蒸除。

3、如权利要求 2 所述的合成方法，其特征在于：所述的卤代烷选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷。

4、如权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：步骤 B 中萃取溶液中的有机溶剂为甲苯、甲酸甲酯、乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷；所述的干燥剂为无水硫酸镁或无水硫酸钠。

5、如权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：步骤 C 中先将化合物 III 的有机溶液浓缩至干，再与氯化氢反应；所述的氯化氢溶于有机溶剂中，所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇、甲苯、甲酸甲酯、乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷。

6、如权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：步骤 C 中化合物 III 的有机溶液直接与氯化氢气体或溶于有机溶剂的氯化氢气体反应，所述的有机溶剂与步骤 B 中萃取溶液中的有机溶剂相同。

7、如权利要求 1 所述的合成方法，其特征在于：步骤 C 中得到盐酸安非他酮粗品溶解在酯、醇或醇与水的混合溶剂中，用活性炭脱色后，滤出活性炭，滤液降温析出盐酸安非他酮，过滤、真空干燥得到盐酸安非他酮纯品；真空干燥的温度为 40~100℃，干燥时间 3~8 小时，真空度为 -0.04~-0.09MPa。

8、如权利要求 7 所述的合成方法，其特征在于：所述的酯、醇或醇与水的混合溶剂的用量是盐酸安非他酮粗品质量的 3~15 倍；所述的酯是甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯；所述的醇是甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、仲丁醇、异丁醇或叔丁醇；所述的醇与水的混合物中，水与醇体积比为 1: 3~20。

## 盐酸安非他酮的合成方法

### 技术领域

本发明涉及一种治疗抑郁症药物的合成方法，尤其涉及一种盐酸安非他酮的合成方法。

### 背景技术

盐酸安非他酮 (Bupropion hydrochloride) 是一种用于治疗抑郁症的药物，由葛兰素威康公司开发，其化学名为(±)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮盐酸盐。盐酸安非他酮的制备方法文献报道较多，现有技术中的合成方法有：

湖南大学化学化工学院的陈科等(《中国药物化学杂志》2003年第13卷第5期)公开了盐酸安非他酮的合成方法，该方法采用氯化铜高选择性氯化3-氯苯丙酮得2-氯-(3-氯苯基)-1-丙酮，再经叔丁胺胺化、盐酸-异丙醇酸化成盐制得盐酸安非他酮。该方法虽然选择性高，操作简便，但是用氯化铜氯化后废液处理成本高，环保压力大，从而抑制了工业化生产。

由夏闽等研究的盐酸安非他酮的制备是以间氯苯基丙酮为原料，经溴代，N-烃基化反应得盐酸安非他酮。在溴化反应中采用新型溴试剂溴代吡咯烷酮，避免了直接溴代，溴代产率有所提高，在N-烃基化反应中使用聚乙二醇作相转移剂，得到高产率产物。但通过该方法制备的安非他酮生产成本低，溴化试剂难得，不适合工业化大生产。

由徐自奥等在《安徽大学学报》上发表了以间氯苯甲酰氯为原料，经酰化、格氏反应、溴化和N-烃基化反应得盐酸安非他酮的方法，虽然该工艺操作简便，总收率较高，但原料间氯苯甲酰氯易水解，原料质量难以保证，从而影响产品收率和品质，不利于工业化生产。

美国专利 US3819706 公开了安非他酮的化合物专利，同时介绍了采用间氯苯腈为起始原料通过格氏、溴化和叔丁胺反应得到目标产物。该方法由于格氏反应的操作过程中无水要求高，溴化难以控制，导致反应过程中

副产物多而且在后处理过程中不易除去,从而影响收率,同时该方法由于使用了毒性较大的氯甲烷,在操作过程中危险性大,因此不利于商业化生产。

美国专利 US3885046 公开了以间氯苯腈为起始原料经格氏、溴化以及和叔丁胺反应制备安非他酮,该方法溴化反应速率缓慢,溴化物和叔丁胺反应由于空间位阻较大而不易取代,使得其反应周期长,反应条件要求高,不适合大规模生产。

专利 WO2004024674 公开了间氯苯丙酮在叔丁胺存在下进行溴化得到安非他酮自由碱,再跟盐酸反应得到盐酸安非他酮。该方法由于溴化反应中叔丁胺即作为溶剂又是反应物,增加了副反应的发生,同时增加了生产成本,不利于商业化生产。

David L. Musso 发表的文章 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter, Vol.7, No.1, pp.1-6, 1997) 描述了以间氯苯甲酸为起始原料,在亚硫酸氯、氨水、二氧杂环乙烷存在下反应生成间氯苯腈,再经格氏,溴化,取代反应得到目标产物安非他酮。该方法反应路线长,操作繁琐,环保压力大,收率低,反应条件要求高,不适合工业化大生产。

Diane M. Kalendra 和 Barry R. Sickles 发布的文章 (JOC 2003 68 (4) 1594) 主要介绍了在间氯环己酮的氯甲烷溶液中滴加溴素来制备溴化物,得到的溴化物和叔丁胺在乙腈溶剂中通过亲核反应来合成安非他酮。该方法溴化反应副产物多,残留溶剂去除困难,反应速率慢,生产周期长,不适合商业化生产。

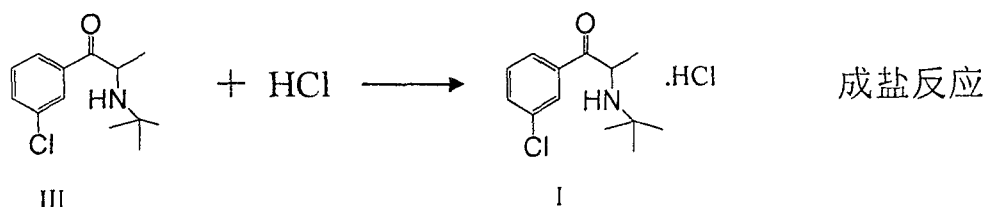
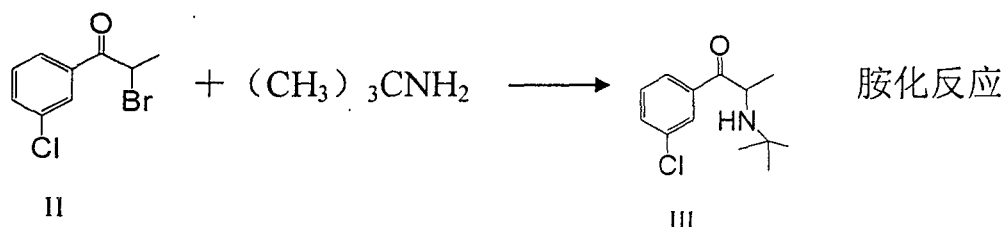
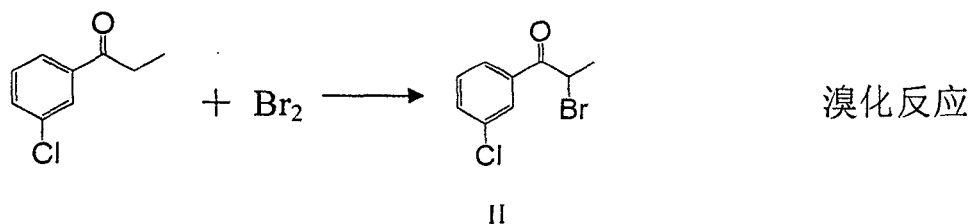
但现有的盐酸安非他酮的生产方法普遍存在成本高,收率低,安全要求高,环保压力大,生产周期长等缺陷。

## 发明内容

本发明提供一种收率高、成本低,适合工业化生产的盐酸安非他酮的合成方法。

一种盐酸安非他酮的合成方法,将间氯苯丙酮和溴素进行溴化反应得到化合物 II,化合物 II 和叔丁胺进行胺化反应得到化合物 III,化合物 III 与氯化氢成盐后得到盐酸安非他酮。

所述的化合物 I、化合物 II 和化合物 III 的结构式及各步骤反应式如下:



所述的盐酸安非他酮的合成方法，包括：

步骤 A：溴化

向间氯苯丙酮中滴加溴素，滴加完毕反应 2-6 小时，反应温度 50-100℃，生成溴化物 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮（化合物 II）；

步骤 B：胺化

向步骤 A 的反应体系中加入叔丁胺，搅拌升温回流 2~6 小时，浓缩蒸除多余的叔丁胺得到浓缩液，浓缩液用萃取溶液萃取得到有机相，有机相水洗后经干燥剂干燥得到含有化合物 III 的有机溶液；

步骤 C：成盐

将化合物 III 的有机溶液与氯化氢反应，生成盐酸安非他酮并析出，过滤得盐酸安非他酮粗品；总收率为 70-80%；

所述的合成方法中主要原料摩尔比为：

间氯苯丙酮	1
溴素	0.9~1.1
叔丁胺	4~10
氯化氢	0.8~1.5。

所述的盐酸安非他酮的合成方法的步骤 A 中，可以只是间氯苯丙酮与

溴素混合进行反应,也可以在其他溶剂存在下进行溴化反应,即先将间氯苯丙酮与溶剂混合,再滴加溴素,所述的溶剂可以是卤代烷。所述的卤代烷选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷。

所述的盐酸安非他酮的合成方法的步骤 A 中,溴化反应中如果使用溶剂,1g 间氯苯丙酮的溶剂用量为 5-15ml,该溶剂在溴化反应结束后减压蒸馏除去,蒸馏温度不高于 70℃;该溶剂也可以在步骤 B 中与多余的叔丁胺一同蒸除。

所述的盐酸安非他酮的合成方法步骤 B 中,如果步骤 A 没有添加溶剂或溶剂在溴化反应结束后已经减压蒸馏除去,那么步骤 B 中还可以添加有溶剂,即先向步骤 A 的反应体系中加入溶剂,再加入叔丁胺,步骤 B 中添加的溶剂可以是卤代烷也可以是丙酮和水的混合物。所述的卤代烷选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷。所述的丙酮和水的混合物比例为丙酮:水=2-10:1(质量比);步骤 B 中如果有溶剂,该溶剂与多余的叔丁胺一同蒸除。

所述的盐酸安非他酮的合成方法中,步骤 A 的溴化产物化合物 II 无需经提纯直接用于下一步反应。

所述的盐酸安非他酮的合成方法中,步骤 B 的胺化反应结束后的浓缩过程中控制浓缩温度不高于 150℃。

所述的盐酸安非他酮的合成方法中,步骤 B 的胺化反应的萃取溶液用量为间氯苯丙酮:萃取溶液为 1:5-15(质量比),萃取溶液的配比为有机溶剂:水=5:1-5(质量比)。加水的目的是去除叔丁胺的氢溴酸盐,该叔丁胺的氢溴酸盐经中和处理后可套用。萃取溶液中有机溶剂选自甲苯、甲酸甲酯、乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷;所述的干燥剂选自无水硫酸镁或无水硫酸钠。

所述的盐酸安非他酮的合成方法中,步骤 C 中先将化合物 III 的有机溶液浓缩至干,再与氯化氢气体的有机溶液反应;氯化氢气体的有机溶液中,溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、仲丁醇、异丁醇、叔丁醇、甲苯、甲酸甲酯、乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷。

步骤 C 中化合物 III 的有机溶液也可以不浓缩,而直接与氯化氢气体

或溶有氯化氢气体的同种有机溶剂反应。

所述的溶有氯化氢气体的同种有机溶剂，该有机溶剂即与步骤 B 中萃取时所用萃取溶液的有机溶剂相同，便于溶剂的统一回收、处理，溶有氯化氢气体的同种有机溶剂的使用量根据间氯苯丙酮与氯化氢的摩尔比确定，为了尽量减少有机溶剂的用量，一般采用饱和的氯化氢溶液。直接通入氯化氢气体时，反应液中  $\text{PH} \leq 4$  时则反应结束。

如果步骤 C 中先将化合物 III 的有机溶液浓缩至干，再与氯化氢气体的有机溶液反应，就不必要求氯化氢气体的有机溶液的溶剂与步骤 B 中萃取时所用萃取溶液的有机溶剂相同。

所述的盐酸安非他酮的合成方法的步骤 C 中，得到盐酸安非他酮粗品，为了得到更高纯度的盐酸安非他酮可以对盐酸安非他酮粗品进行精制。

精制时将盐酸安非他酮粗品溶解在酯、醇或醇与水的混合溶剂中，用活性炭脱色后，滤出活性炭，滤液降温析出盐酸安非他酮，过滤、真空干燥得到盐酸安非他酮纯品。真空干燥时，温度为  $40 \sim 100^\circ\text{C}$ ，干燥时间  $3 \sim 8$  小时，真空度为  $-0.04 \sim -0.09\text{MPa}$ 。

精制时所用的溶剂的质量是盐酸安非他酮粗品的  $3 \sim 15$  倍，优选  $5 \sim 10$  倍；所用的溶剂是酯时，可以是甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丁酸乙酯；所用的溶剂是醇时，可以是甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、仲丁醇、异丁醇或叔丁醇；所用的溶剂是醇与水的混合物时，水与醇体积比为  $1:3 \sim 20$ 。

本发明方法原料易得、成本低、产品质量好、环境污染小，适合工业化生产。

## 具体实施方式

### 实施例 1

按照摩尔比为间氯苯丙酮：溴素：叔丁胺：氯化氢 =  $1:0.92:5:1$  进行如下反应：

将  $1\text{mol}$  间氯苯丙酮升温至  $75 \pm 5^\circ\text{C}$ ，搅拌下滴加溴素，控制反应液温度为  $75 \pm 5^\circ\text{C}$ ，滴加完毕于该温度反应 3 小时，得到 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮（化合物 II）。



在上述 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮中加入叔丁胺，加料完毕在回流温度下回流 5.5 小时，于 100℃ 以下浓缩蒸出多余的叔丁胺，降至室温，浓缩液用 1000ml 甲苯和 200ml 水萃取，有机相用 20g 无水硫酸镁干燥后得到安非他酮碱（化合物 III）溶液。室温下在安非他酮碱溶液中直接通入氯化氢气体，经检测反应液  $\text{PH} \leq 4$ ，过滤得到盐酸安非他酮粗品。将盐酸安非他酮粗品溶于 1500ml 乙酸乙酯溶剂中升温至 60℃，加入药用炭 3g 脱色 30 分钟，抽滤，降温析晶，过滤，得到的盐酸安非他酮湿品于 -0.04~-0.09MPa 在 60±5℃ 真空干燥 5 小时得到盐酸安非他酮纯品，总收率为 75%（以间氯苯丙酮计）HPLC 检测含量  $\geq 99.9\%$ 。

## 实施例 2

按照摩尔比为间氯苯丙酮：溴素：叔丁胺：氯化氢=1：0.97：8：1.2 进行如下反应：

将 1mol 间氯苯丙酮升温至 60±5℃，搅拌下滴加溴素，控制反应液温度为 60±5℃，滴加完毕于该温度下反应 5.5 小时，得到 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮（化合物 II）。

在上述化合物 II 中加入叔丁胺，加料完毕在回流温度下回流 3 小时，于 80℃ 以下浓缩蒸出多余的叔丁胺，降至室温，浓缩液用 800ml 乙酸乙酯和 280ml 水萃取，有机相用 15g 无水硫酸镁干燥后得到安非他酮碱溶液。室温下在安非他酮碱溶液中加入乙酸乙酯的氯化氢溶液，过滤得到盐酸安非他酮粗品。粗品溶于 1200ml 甲醇和 120ml 水的混合溶剂中升温至 80℃，加入药用炭 5g 脱色 20 分钟，抽滤，降温析晶，过滤，得到的盐酸安非他酮湿品于 -0.04~-0.09MPa 在 80℃ 真空干燥 3 小时得到盐酸安非他酮纯品，总收率为 70%（以间氯苯丙酮计），HPLC 检测含量  $\geq 99.9\%$ 。

## 实施例 3

按照摩尔比为间氯苯丙酮：溴素：叔丁胺：氯化氢=1：1.05：6：0.8 进行如下反应：

将 1mol 间氯苯丙酮升温至 70±5℃，搅拌下滴加溴素，控制反应液温度为 70±5℃，滴加完毕于该温度反应 4 小时，得到 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮（化合物 II）。

在上述化合物 II 的丙酮与水溶液中加入叔丁胺,加料完毕在回流温度回流 2.5 小时,于 120℃浓缩蒸出丙酮、水和多余的叔丁胺,降至室温,浓缩液用 1500ml 氯仿和 250ml 水萃取,有机相用 30g 无水硫酸钠干燥后减压浓缩至干,室温下在浓缩液中加入乙醇的氯化氢溶液,过滤得到盐酸安非他酮粗品。粗品溶于 2000ml 乙醇中升温至 70℃,加入药用炭 2g 脱色 30 分钟,抽滤,降温析晶,过滤,得到的盐酸安非他酮湿品于-0.04~-0.09MPa 在 70℃真空干燥 4 小时得到盐酸安非他酮纯品,总收率为 72% (以间氯苯丙酮计),HPLC 检测含量 $\geq 99.9\%$ 。

#### 实施例 4

按照摩尔比为间氯苯丙酮:溴素:叔丁胺:氯化氢=1:1:10:1.5 进行如下反应:

将 1mol 间氯苯丙酮和二氯乙烷混合升温至 65±5℃,搅拌下滴加溴素,控制反应液温度为 65±5℃,滴加完毕于该温度反应 5 小时,于 60℃减压浓缩出去二氯乙烷得到 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮(化合物 II)。

在上述化合物 II 中加入叔丁胺,加料完毕在回流温度回流 2.5 小时,于 140℃浓缩蒸出多余的叔丁胺,降至室温,浓缩液用 1200ml 甲酸乙酯和 260ml 水萃取,有机相用 25g 无水硫酸钠干燥后得到安非他酮碱溶液。室温下在安非他酮碱溶液中加入甲酸乙酯的氯化氢溶液,过滤得到盐酸安非他酮粗品。粗品溶于 1400ml 异丙醇和 700ml 水的混合溶剂中升温至 90℃,加入药用炭 8g 脱色 40 分钟,抽滤,降温析晶,过滤,得到的盐酸安非他酮湿品于-0.04~-0.09MPa 在 90℃真空干燥 2 小时得到盐酸安非他酮纯品,总收率为 80% (以间氯苯丙酮计),HPLC 检测含量 $\geq 99.9\%$ 。

#### 实施例 5

按照摩尔比为间氯苯丙酮:溴素:叔丁胺:氯化氢=1:1.08:4:1.3 进行如下反应:

将 1mol 间氯苯丙酮升温至 85±5℃,搅拌下滴加溴素,控制反应液温度为 85±5℃,滴加完毕于该温度反应 2 小时,得到 3'-氯- $\alpha$ -溴代苯丙酮(化合物 II)。

在上述化合物 II 中加入叔丁胺,加料完毕在回流温度下回流 5 小时,

于 90℃浓缩蒸出多余的叔丁胺，降至室温，浓缩液用 1400ml 二氯甲烷和 220ml 水萃取，有机相用 20g 无水硫酸镁干燥后得到安非他酮碱溶液。室温下在安非他酮碱溶液中加入二氯甲烷的氯化氢溶液，过滤得到盐酸安非他酮粗品。粗品溶于 1800ml 乙醇和 100ml 水的混合溶剂中升温至 75℃，加入药用炭 7g 脱色 30 分钟，抽滤，降温析晶，过滤，得到的盐酸安非他酮湿品于-0.04~-0.09MPa 在 50℃真空干燥 7 小时得到盐酸安非他酮纯品，总收率为 78%（以间氯苯丙酮计），HPLC 检测含量≥99.9%。