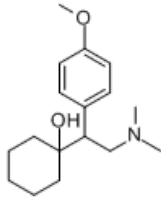




本PDF文件由 www.ichemistry.cn 免费提供, 全部信息请点击[93413-69-5](http://www.ichemistry.cn), 若要查询其它化学品请登录[CAS号查询网](http://www.ichemistry.cn)

如果您觉得本站对您的学习工作有帮助, 请与您的朋友一起分享:) [爱化学www.ichemistry.cn](http://www.ichemistry.cn)

CAS Number:93413-69-5 基本信息

中文名:	文拉法辛; (R/S)-1-[2-(二甲胺)-1-(4-甲氧苯基)乙基]环己醇
英文名:	Venlafaxine
别名:	[2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-ethyl]cyclohexan-1-ol
分子结构:	
分子式:	C ₁₇ H ₂₇ N _O ₂
分子量:	277.40
CAS登录号:	93413-69-5

CAS#93413-69-5化学试剂供应商(点击生产商链接可查看价格)

湖北鸿鑫瑞宇精细化工有限公司 专业从事93413-69-5及其他化工产品的生产销售 15671591110

湖北鸿鑫瑞宇精细化工有限公司 文拉法辛专业生产商、供应商, 技术力量雄厚 手机: 18164064948 座机: 027-65021350

供应商信息已更新且供应商的链接失效, 请登录爱化学 [CAS No. 93413-69-5](http://www.ichemistry.cn) 查看

若您在此化学品供应商, 请按照[化工产品收录](#)说明进行免费添加

其他信息

产品应用:	文拉法辛(93413-69-5)的用途: 该药能同时抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的回收。用于抗抑郁。
生产方法及其他:	<p>1. 文拉法辛(93413-69-5)的生产方法:</p> <p>①对甲氧基苯乙腈(100g, 0.66mol)溶于四氢呋喃中, 在氮气保护和-70℃下, 加入丁烷锂的己烷溶液(410ml, 0.66mol)。加毕, 搅拌30min后, 再加入环己酮(70ml, 0.7mol)。然后在-65℃搅拌2h。将反应液倾入含有300g冰的200ml饱和氯化铵水溶液, 再加入500ml水。过滤收集沉淀, 用水和乙醚洗, 从滤液中还可得到第二组分的产物: 总计得135g1-[氰基(4-甲氧苯基)甲基]环己醇(I), 收率82.9%, 熔点123-126℃。</p> <p>②将化合物(I)(12g, 0.05mol)溶于氨-乙醇混合液(250ml, 2:8体积比)中, 加入5%铈-氧化钼(2.8g), 进行催化氢化。滤去催化剂, 用乙醇洗。洗液和滤液合并, 浓缩至油状物(12g)。该油状物即为1-[2-氨基-1-(4-甲氧苯基)乙基]环己醇(II), 可直接用于下步反应。化合物(II)的提纯可如下进行: 将上述油状物溶于100ml甲苯, 用氯化氢的异丙醇溶液酸化至Ph值2, 并用400ml乙醚稀释, 使化合物(II)的盐酸盐作为结晶状的固体析出, 收集得9g, 收率57%, 熔点168~172℃。</p> <p>③化合物(II)(12g)、33%甲醛水溶液(12.5ml)、88%甲酸(16.5ml)和水(115ml)一起搅拌过夜。将反应液浓缩至30ml, 然后加入200ml水, 用浓盐酸调至Ph值2, 用乙酸乙酯提取以移去粉红色的杂质。提取后的水溶液用50%氢氧化钠溶液碱化, 然后用乙酸乙酯提取。提取液用饱和盐水洗, 干燥, 过滤, 浓缩。剩余物溶于700ml乙酸乙酯, 加入氯化氢的异丙醇溶液, 收集得10.8g盐酸文拉法辛, 收率80%, 熔点207~208℃, TLC Rf=0.83(环己烷-乙酸乙酯-乙醇-浓氨水1:1:0.5:0.05体积比)。用甲醇-乙酸乙酯重结晶, 可得到很纯的样品, 熔点215~217℃。总收率为24%。</p> <p>④光学异构体的分离。</p>

(+)-构型的分离。将消旋的该产品(61.8g, 0.223mol)溶于450ml乙酸乙酯中,加入二(对甲苯基)-L-酒石酸单水合物(43g, 0.11mol)在320ml乙酸乙酯中的溶液,然后在室温下放置过夜。过滤析出的二(对甲苯基)-L-酒石酸盐,干燥,用乙酸乙酯和甲醇的混合液(6:5体积比)重结晶3次,得到44.3g白色的结晶,熔点126~128℃, $[\alpha]_D^{23}-56.1^\circ$ (C=0.99, 乙醇)。将该盐加到2mol/L氢氧化钠溶液中,游离出的碱用乙酸乙酯提取。提取液用盐水洗,无水硫酸镁干燥,蒸发至结晶析出,得25.6g(+)-文拉法辛,熔点102~104℃。 $[\alpha]_D^{20}+27.6^\circ$ (C=1.07, 95%乙醇)。23.2g(+)-文拉法辛溶于500ml乙醚,加入25ml 4.5mol/L,氯化氢的异丙醇溶液。过滤析出的沉淀,用100ml甲醇和500ml乙醚重结晶,得23.7g(+)-盐酸文拉法辛,收率68%,熔点240~240.5℃, $[\alpha]_D^{23}-4.7^\circ$ (C=0.945, 乙醇)。

(-)-构型的分离。在(+)-构型的分离中的滤液中,含(-)-文拉法辛,用1mol/L氢氧化钠处理后,再用盐水洗,无水硫酸镁干燥,浓缩至干(30.4g, 0.11mol)。将该固体溶于225ml乙酸乙酯中,加入二(对甲苯基)-D-酒石酸单水合物(22.24g, 55mol),在室温下放置3h。过滤收集析出的结晶性沉淀,用甲醇-乙酸乙酯重结晶2次,得到44.4g(-)-文拉法辛的二(对甲苯基)-D-酒石酸盐,熔点124~126℃, $[\alpha]_D^{23}+55.70^\circ$ (C=0.97, 乙醇)。该盐用2mol/L氢氧化钠处理后,得(-)-文拉法辛,熔点102~104℃, $[\alpha]_D^{23}-27.1^\circ$ (C=1.04, 95%乙醇)。(-)-文拉法辛溶于乙醚,用4.5mol/L氯化氢的异丙醇溶液处理,得19.4g(-)-盐酸文拉法辛,熔点240—240.5℃, $[\alpha]_D^{23}+4.6^\circ$ (C=1.0, 乙醇)。

2. 药理药动:

本品是一种苯乙胺类化合物,是新型5-羟色胺,去甲肾上腺素再吸收抑制药物。本品抗抑郁作用是通过阻滞去甲肾上腺素或5-HT的重摄取而产生的。它对5-HT重摄取的抑制作用弱于选择性5-HT重摄取抑制剂(SSRI),对去甲肾上腺素重摄取的抑制作用也弱于一些三环类抗抑郁药(TCA)或SSRI,而抑制多巴胺重摄取作用则强于去甲丙咪唑、丙咪唑和**三唑酮**。本品对于与多巴胺或苯二氮卓受体结合的药物有较少或几乎没有置换作用,对单胺氧化酶抑制剂(MAOI),毒蕈碱能,胆碱能, α_1 、 α_2 和 β -肾上腺素能受体也无作用,对H1-受体作用微弱。

动物试验发现,本品的活性代谢物O-去甲基Venlafaxine(ODV)通过阻断单胺类的重摄取而发挥抗抑郁作用,并能连续逆转利血平引起的降压作用,降低由异丙肾上腺素刺激松果体面产生的eAMP的浓度。 β -肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素可以升高cAMP浓度,因此在临床前试验中,利用其eAMP释放的减少而引起 β -受体的下调作用来评价抗抑郁药的效果。动物试验还发现,本品无论短期或长期给药都能减少cAMP的释放,因而引起 β -受体的下调作用。由于这种 β -受体快速下调,因而本品具有比目前使用的其它抗抑郁药起效快的特点。一组临床对照研究显示,病人服用本品一周后,即可出现明显的抗抑郁作用。

3. 药动学:

本品口服给药吸收迅速,单剂给药时,仅有12.6%进入人体循环,食物对本品及其代谢物ODV的吸收无影响。

在一组18例健康(平均年龄27岁)志愿者中,以每天75mg、225mg、450mg分次给药3日的非盲交叉研究中,对该药的药动学参数进行了测定。平均血药浓度范围,本品为53~393ng/ml, ODV为148~686ng/ml。本品达峰时间(T_{max})为2.0小时,平均吸收时间(T_{abs})为1.5小时, ODV的 T_{max} 为2.3~3.0小时, T_{abs} 为2.2小时。本品多剂量研究中,剂量25~150mg时, AUC范围为279~2176(mg·h)/ml, ODV的AUC为1020~5206(mg·h)/ml。本品的平均半衰期为4小时, ODV为10小时。各种剂量下,本品的平均表现分布容积为6L/kg, ODV为5L/kg。本品以单剂量25~75mg/d给药时,按线性动力学代谢,但当剂量达到150mg/d时, C_{max} 和AUC呈指数增加。本品主要在肝脏被细胞色素P-450同工酶II D6代谢成两种活性低的代谢物N-去甲基和N, O-二去甲基万拉法新及一个活性代谢物ODV。

本品及其代谢物大部分由肾脏排除。对10名服用**碳-14**标记的本品50mg的健康受试者(年龄23~53岁, 体重58~94.8kg)的尿排出率的测定发现,服药后72小时内,有 $5\pm 3\%$ 的原形和 $29\pm 5\%$ 的ODV, $26\pm 9\%$ 的葡萄糖醛酸结合物从尿中排出,其它为少数无活性代谢产物,72小时后仅发现 $2\pm 1\%$ 药物从粪便排出。

在早期的非盲研究中发现,分别以每天25mg、225mg和450mg给予本品分次服用,连续3日时,本品的清除率分别为1.25、1.24、0.98L/(h·kg),各剂量的清除率之间存在显著性差异($P<0.001$),225~450mg/d之间的药动学为非线性。ODV的清除率为0.33~0.40L/(h·kg),450mg/d剂量的ODV清除率显著地低于低剂量的清除率($P<0.01$)。该研究提示本品为一种酶饱和和代谢型药物,血药浓度和治疗效应之间无明显相关性。

本品在肾衰病人中的研究发现，肾功能受损使本品与其代谢物ODV的清除受到明显影响，总体清除率大约降低55%，消除半衰期明显延长，因此在肌酐清除率 $<30\text{ml}/\text{min}$ 的肾衰病人中使用本品时应注意剂量调整。不同年龄组的正常受试者中，除60岁以上的老人中约有15%可见ODV的稳态清除率降低外，其它动力学过程几乎无改变，因此不必根据年龄而调整剂量。肝硬变患者的本品和ODV消除半衰期分别延长30%和50%，清除率下降50%和30%，因此，对肝功能损害者必须减少剂量。

4. 适应症:

各种类型抑郁症，包括伴有焦虑的抑郁症及广泛性焦虑症。

5. 用法用量:

起始推荐剂量为75mg/天，每天1次。如有必要，可递增剂量至最大为225mg/天(间隔时间不少于4天。每次增加75mg/天)。肝功能损伤病人的起始剂量降低50%，个别病人需进行剂量个体化。肾功能损伤病人，每天给药总量降低25~50%。老年病人按个体化给药，增加用药剂量时应格外注意。如果用该药治疗6周以上，建议逐渐停药，所需的时间不少于2周。用药须知本品缓释胶囊应在每天相同的时间与食物同时服用，每天1次，用水送服。注意不得将其弄碎、嚼碎后服用或化在水中服用。

6. 制剂与规格:

片剂：每片含本品25mg，37.5mg，50mg，75mg，100mg。

75mg本药为桃色胶囊，囊体上印有“75”，囊帽上印有“W”。150mg本药为深桔色胶囊，囊体上印有“150”，囊帽上印有“W”。

7. 贮藏:

室温20~25℃，干燥处。

8. 文拉法辛(93413-69-5)的不良反应:

常见的不良反应为：胃肠道不适(恶心、口干、厌食、便秘和呕吐)、中枢神经系统异常(眩晕、嗜睡、梦境怪异、失眠和紧张)、视觉异常、打哈欠、出汗和性功能异常(阳痿、射精异常、性欲降低)。偶见不良反应为：无力、气胀、震颤、激动、腹泻、鼻炎。不良反应多在治疗的初始阶段发生，随着治疗的进行，这些症状逐渐减轻。该药没有明显的药物依赖倾向。

有11%~37%的病人出现不良反应，主要是短暂的恶心(37%)、嗜睡(23%)、口干(22%)、困倦(19%)、便秘(15%)、紧张(13%)、出汗(12%)、虚弱(12%)、男性射精异常或性欲亢进(12%)，以及厌食(11%)、头痛(25%)、失眠(18%)、血压升高(19%)。在一项试验中，把本品的三种剂量(每天75mg、225mg和375mg)和安慰剂组进行了比较。在第6周，375mg组的病人其仰卧动脉压平均升高0.96kPa，而75mg组和225mg组基本无变化。对照组平均升高0.29kPa。此外，还有消化不良、震颤、血管扩张、畏寒、心悸、体重增加、焦虑等不良反应，在少数病人中可见肝脏酶可逆性地增加，或者血清胆固醇的改变。

9. 禁忌症:

对近期有心肌梗塞或不稳定的心脏病史的病人，使用本品时要谨慎。在治疗期间驾车或操纵机械时要慎重。对有癫痫病史的病人要谨慎，如果病情发作，应马上停药。

10. 药物相互作用:

不宜与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)同服，在MAOI停用14天后方可应用本品。在停用本药至少7天后才可开始应用MAOI。本品合用锂或安定无药理学相互作用。

11. 注意事项:

对本品过敏及正在服用单胺氧化酶抑制剂的病人禁用本品。某些病人服用该药后会出现血压持续高，对服用本品的病人，应定期监测血压。若出现血压持续升高，应减小剂量或停药。

12. 文拉法辛(93413-69-5)的不良反应防治:

- (1) 对本品过敏者禁用。闭角型青光眼、癫痫患者慎用。
- (2) 严重心脏疾患、高血压、甲状腺疾病、血液病患者慎用。
- (3) 肝肾功能不全者慎用或减少用量。
- (4) 用药过程中应监测血压，血压升高应减量或停药。
- (5) 停用时应逐渐减少剂量，已应用本品6周或更长时间者，应在2周内逐渐减量。
- (6) 患者出现有转向躁狂发作倾向时应立即停药。
- (7) 用药期间不宜驾驶车辆、操作机械或高空作业。

相关化学品信息

93963-34-9	935-25-1	93919-26-7	93999-18-9	936250-25-8	二苯胍氢溴酸盐	93239-10-2	6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-
羧酸	93573-17-2	4-(氯甲基)苯乙酸	93920-24-2	1-[4-(溴甲基苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑	5	93149-66-7	451

生成时间2021/4/9 5:04:13