

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2005-473**
(22) Přihlášeno: **21.07.2005**
(40) Zveřejněno: **15.02.2006**
(Věstník č. 2/2006)
(47) Uděleno: **13.01.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.02.2006**
(Věstník č. 2/2006)

(11) Číslo dokumentu:

296 345

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07C 213/08 (2006.01)
C07C 217/54 (2006.01)
C07C 217/58 (2006.01)
C07C 215/28 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
C07C 225/16 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 00/58262 A; EP 52 492 A; US 4 018 895 B.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha 10 - Dolní Měchlupy, CZ

(72) Původce:

Ridvan Luděk Ing., Ph.D., Praha, CZ

Hrubý Petr, Praha, CZ

Rádl Stanislav Ing., CSc., Praha, CZ

Zátopková Monika Ing., Ph.D., Ostrava, CZ

Plaček Lukáš Ing., Bruntál, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby hydrochloridu (R)-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu (atomoxetinu)

(57) Anotace:

Meziproduktem pro výrobu atomoxetinu je racemický N-benzyl-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin (VIII). Racemický N-benzyl-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin (VIII) dále reaguje v roztoku organického rozpouštědla s opticky aktivní kyselinou za vzniku směsi diastereoizomerů, které jsou následně odděleny krystalizací a převedeny působením organické nebo anorganické báze na příslušný (R)- a (S)-enantiomer N-benzyl-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu. (R)-Enantiomer N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu ((R)-VIII) je dále podroben debenzylaci pomocí alkyl- nebo aryl-chloroformiátu za vzniku alkyl/aryl (R)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamátu ((R)-IX), který je poté hydrolyzován v bazickém prostředí za vzniku báze (R)-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu, která je nakonec převedena působením kyseliny chlorovodíkové na (R)-N-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin hydrochlorid ((R)-I).



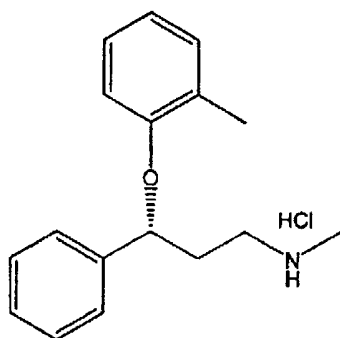
CZ 296345 B6

Způsob výroby hydrochloridu (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu (atomoxetinu)

Oblast techniky

5

Vynález se týká nového postupu výroby hydrochloridu (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (*R*)-I

((*R*)-I) /

známého pod generickým názvem atomoxetin.

10

Dosavadní stav techniky

Atomoxetin dříve označovaný jako tomoxetin, je terapeuticky užitečná látka mající vliv na centrální nervový systém. Molekula této substance je chirální, antidepressivum nebo pro léčbu ADHD je účinnější (*R*)-(-)-enantiomer (EP 0 052 492 A1). Příprava atomoxetinu a jeho mezi-

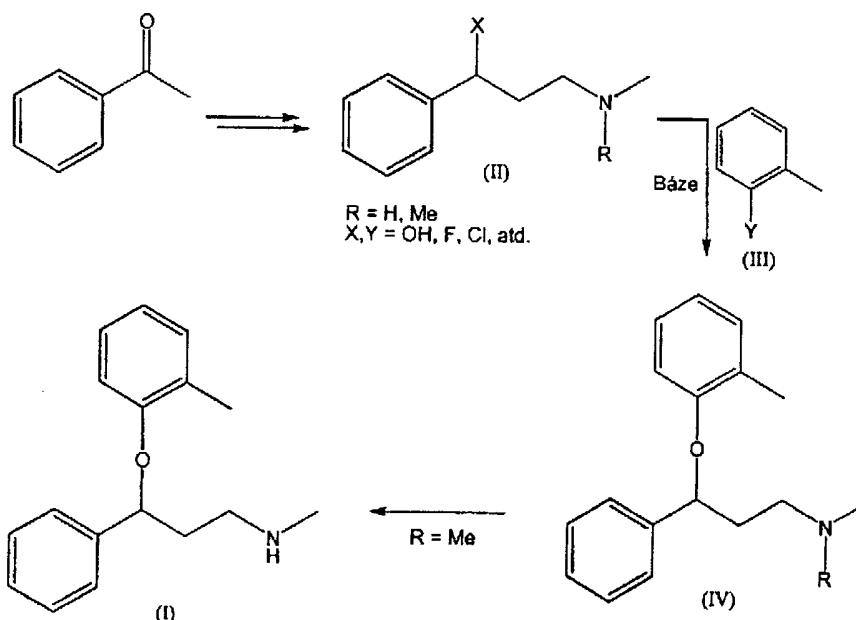
15

produktů je popsána např. v patentech US 4 018 895, EP 0 052 492 A1, US 6 541 668 B1.

Jeden z možných postupů přípravy atomoxetinu je uveden ve schématu 1.

20

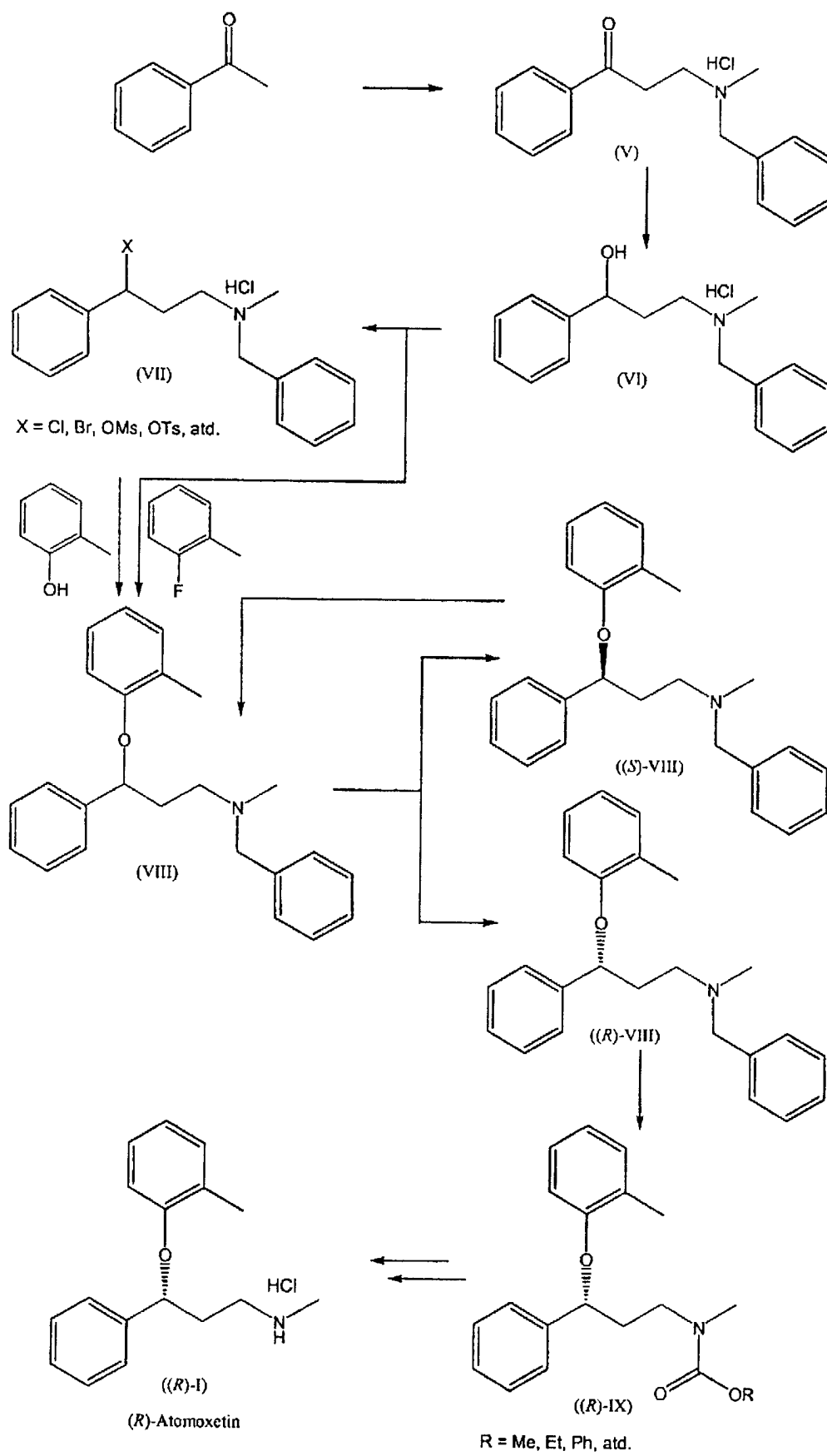
Schéma 1



Pokud je meziproductem syntézy dimethylaminoderivát vzorce II, kde $R = \text{Me}$, nezbytným krokem pro přípravu substance je demethylace, která je v literatuře dobře popsána, např. EP

- 0 052 492 A1. V tomto patentu je rovněž popsáno štěpení racemického atomoxetinu pomocí kyseliny (*S*)-(+)-mandlové. V patentu US 4 777 291 je popsána racemizace (+)-enantiomeru atomoxetinu účinkem silné báze jako např. *n*-butyllithia. Použití organokovů (např. *n*-butyllithia) pro racemizaci nežádoucího enantiomeru atomoxetinu není vhodné pro průmyslovou výrobu, protože se s nimi obvykle musí pracovat v inertní atmosféře, a dále tyto silné báze reagují prudce s vodou nebo alkoholy. Molekula atomoxetinu obsahuje relativně kyselý vodík (NH), pro racemizaci (odtržení vodíku na asymetrickém uhlíku) je nutno použít více než 1 ekvivalent báze. Nevýhodou organokovovýchází je i jejich poměrně vysoká cena.
- 10 Při reakcích enantiomerně obohacené látky vzorce II s arylhalogenidy byla popsána částečná racemizace (*Tetrahedron Lett.* 35, 1339–1342, 1994; *Synth. Commun.*, 25, 1231–1238, 1995). Pokud se použije enantiomerně obohacená látka vzorce II, kde X = OH, pro přípravu látky vzorce IV resp. atomoxetinu, je nutno buď očekávat racemizaci při použití silnýchází jako hydrid sodný (kvantitativní převedení látky vzorce II na alkoholát) nebo dlouhé reakční doby a vedlejší reakce při použití slabšíchází (uhličitan, hydroxidy). Pokud se pro přípravu látky vzorce IV, resp. atomoxetinu, použije enantiomerně obohacená látka vzorce II, kde X = Cl, TsO, atd. (tj. dobře odstupující skupina ve smyslu nukleofilní substituce), je sice možno použít slabší bázi pro vytvoření *o*-kresolátu, ale reakce probíhá přímo na asymetrickém uhlíku a proto opět může dojít k racemizaci.
- 20 Výše uvedené nevýhody odstraňuje postup přípravy atomoxetinu podle tohoto vynálezu, který je shrnut ve schématu 2.

Schéma 2



Podstata vynálezu

Vynález je založen na přípravě racemického *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce **VIII** jako meziprojektu pro výrobu atomoxetinu. Od tohoto meziprojektu
 5 výroba atomoxetinu podle vynálezu dále pokračuje štěpením, kdy racemický *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin vzorce **VIII** reaguje v roztoku organického rozpouštědla s opticky aktivní kyselinou za vzniku směsi diastereoizomerů, které jsou následně odděleny krystalizací a převedeny působením organické nebo anorganické báze na příslušný (*R*)- a (*S*)-enantiomer *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu.

10 (*R*)-Enantiomer-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (**R**)-**VIII** je dále podroben debenzylaci pomocí alkyl- nebo aryl-chlorformiátu za vzniku alkyl/aryl (*R*)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamátu vzorce (**R**)-**IX**, který je poté hydrolyzován v bazickém prostředí za vzniku báze (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu,
 15 která je nakonec převedena působením kyseliny chlorovodíkové na (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin hydrochlorid vzorce (**R**)-**I**.

Nežádoucí (*S*)-enantiomer *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (**S**)-**VIII** může být vrácen do procesu přípravy po jeho racemizaci účinkem anorganické nebo organické báze v prostředí organického rozpouštědla.
 20

Následuje podrobnější popis vynálezu:

Výchozí 3-benzylmethylamino-1-fenyl-1-propanon hydrochlorid vzorce **V** se výhodně připraví reakcí acetofenonu, paraformaldehydu a *N*-methylbenzylaminu (tzv. Mannichova reakce) ve
 25 vhodném rozpouštědle a v přítomnosti kyseliny. Vhodnými rozpouštědly se ukázaly být C₁ až C₄ alkoholy a voda nebo směs těchto rozpouštědel, vhodnou kyselinou pak kyselina chlorovodíková nebo sírová. Výhodné se dále ukázalo použití mírného přebytku formaldehydu a *N*-methylbenzylaminu (10 až 50 %), optimálně 30 %, a vyševroucího alkoholu, např. 2-propanolu. Použití takového alkoholu umožňuje azeotropické oddestilování vody obsažené v reakční směsi. Reakce se provádí nejlépe při teplotě 50 až 100 °C po dobu 3 až 30 hodin. Krystalický produkt lze získat ochlazením reakční směsi. Mannichova reakce acetofenonu s paraformaldehydem a methylbenzylaminem v ethanolu je popsána v *Chem. Pharm. Bull.* 43, 748-753, 1995 ve výtěžku pouze 50 %. Při našem uspořádání reakce podle příkladu 1 bylo dosaženo výtěžku 90 %.

35 *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-hydroxy-3-fenylpropanamin hydrochlorid vzorce **VI** je možno připravit z 3-benzylmethylamino-1-fenyl-1-propanon hydrochloridu vzorce **V** běžnou redukcí vhodným redukčním činidlem, jako je např. LiAlH₄, NaBH₄ nebo diboran, ve vhodném rozpouštědle, např. tetrahydrofuranu, methanolu, ethanolu, vodě nebo směsi těchto rozpouštědel. Výhodné se ukázalo použití 0,5 až 1 ekvivalentu tetrahydroboritanu sodného rozpuštěného ve směsi voda/methanol. Reakční doba při teplotě 0 až 50 °C je zhruba 2 až 24 hodin.
 40

N-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce **VIII** lze připravit reakcí látky vzorce **VI** s 2-fluortoluenem. Reaktivita 2-fluortolueny je pro tuto nukleofilní aromatickou substituci však poměrně nízká, pro dosažení alespoň uspokojivého výtěžku (nad 50 %) je třeba
 45 dlouhých reakčních dob, vysokých teplot a/nebo použití silnýchází pro kvantitativní tvorbu aniontu látky vzorce **VI**. Výhodnější se ukázala konverze látky vzorce **VI** na derivát *N*-benzyl-*N*-methyl-3-chloro-3-fenylpropanamin hydrochlorid vzorce **VII**, kde X představuje vhodnou odstupující skupinu, např. halogen nebo alkansulfoxy skupinu R_aSO₃, kde R_a představuje C₁ až C₅ alifatický nasycený uhlovodíkový zbytek, nebo C₆ až C₁₂ aromatický nebo alkylaromatický uhlovodíkový zbytek. Látka vzorce **VII** pak reakcí s *o*-kresolem ve vhodném rozpouštědle, např. aceton, acetonitril, dimethylsulfoxid, a s použitím báze, např. terc.butanolát draselný, uhličitán draselný, methanolát sodný, poskytne *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce **VIII** ve vysokém celkovém výtěžku (zhruba 90 %). Reakční doba při teplotě 20 až
 50

80 °C je zhruba 2 až 24 hodin. *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce **VIII** byl identifikován metodou ¹H NMR.

Racemický *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce **VIII** se podrobí reakci s opticky aktivní kyselinou zvolenou z řady kyselina vinná, dibenzoylvinná, ditoluylovinná, nebo jejich sodné, draselné a lithné soli, kyselina mandlová a kyselina kafrsulfonová, s výhodou kyselinou mandlovou, za vzniku směsi diastereomerních solí. Ukázalo se, že krystalizací z organického rozpouštědla ze skupiny alkoholů (např. 2-propanol), etherů (např. diethylether, terc-butylmethylether), esterů (např. ethylacetát) nebo jejich směsi lze získat sůl o vysoké enantiomerní čistotě. Krystalizační z terc-butylmethyletheru podle *příkladu 6* byl získán (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-(*S*)-mandelát s enantiomerní čistotou 99,5 % *ee*. Jednotlivé soli byly identifikovány metodou ¹H NMR.

Výhodou *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu vzorce **VIII**, který dosud nebyl v literatuře popsán, vůči *N,N*-dimethyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu je jeho schopnost krystalovat s chirálními, enantiomerně obohacenými kyselinami tak, aby byla získána sůl obsahující pouze jeden enantiomer *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu. Při pokusech o krystalizaci *N,N*-dimethyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu s chirálními, enantiomerně obohacenými kyselinami byla získána pouze krystalická sůl obsahující oba enantiomery *N,N*-dimethyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu v poměru 1:1.

Dalším aspektem vynálezu je reakce (*R*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (**R**)-**VIII** s alkylchloroformiátem vzorce ClCOOR, kde R je voleno ze skupiny C1 až C5 alkylů nebo C6 až C12 arylů nebo alkylarylů, zejména pak fenyl-, ethyl- a methylchloroformiátem, ve vhodném rozpouštědle, jako je např. toluen za vzniku alkyl/aryl (*R*)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamátu vzorce (**R**)-**IX**. Alkylchloroformiáty jsou podle literatury známy jako činidla vhodná pro *N*-demethylaci *N,N*-dimethylalkylaminů, např. EP 0052492 A1. Alkylchloroformiáty se podle tohoto vynálezu překvapivě ukázaly vhodné i pro selektivní odstranění benzylové skupiny při reakci s *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminem. *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin vzorce **VIII** lze přeměnit na *N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin i jinými debenzylačními postupy, např. katalytickou hydrogenolýzou, avšak s nižšími výtěžky, protože dochází k vedlejším reakcím.

Alkyl/aryl (*R*)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamát vzorce (**R**)-**IX** je poté nejprve hydrolyzován v prostředí rozpouštědla, s výhodou DMSO, účinkem hydroxidu alkalického kovu (K, Na, Li) za vzniku báze (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu a poté převeden působením kyseliny chlorovodíkové na (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin hydrochlorid vzorce (**R**)-**I**. Výše uvedeným postupem a následnou krystalizací z vhodného rozpouštědla, jako je např. ethylmethylketon, toluen a ethylacetát, lze získat produkt o vysoké čistotě. Postupem podle *příkladu 10*, kde byl použit ethylmethylketon, byl získán produkt s chemickou čistotou 99,7 % a optickou čistotou 99,8 %. Pomocí metody diferenční snímání kalorimetrie DSC byl stanoven pík fázové přeměny při teplotě 167,1 °C (onset při teplotě 164,8 °C) při rychlosti ohřevu 10 °C/min. Záznam z DSC analýzy je uveden na *obr. 2*.

XRPD difraktogram krystalické formy atomoxetinu připravené podle *příkladu 10* je uveden na *obr. 1*. Nejintenzivnější reflexe v RTG difraktogramu (XRPD) jsou: 7,92; 11,53; 12,29; 14,41; 15,01; 17,21; 19,84; 19,98; 21,32; 21,55; 22,54; 23,03; 23,65; 24,60; 24,73; 27,53; 28,51; 28,75; 31,24 (± 0,2) °2θ, při využití CuKα (λ=1,5402 Å) záření.

Dalším aspektem vynálezu je racemizace nežádoucího (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (**S**)-**VIII**, díky které je možné dosáhnout výrazně vyšší výtěžnosti procesu. Báze (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu se získá po oddělení soli (*R*)-enantiomeru *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu s kyselinou mandlovou a odpaření matečných louhů, a to účinkem vodného roztoku

- anorganické nebo organické báze, extrakcí do organického rozpouštědla a odpařením těkavých podílů. Poté následuje racemizace účinkem anorganické nebo organické báze, jako jsou např. hydroxidy alkalických kovů (K, Na, Li) nebo alkoholáty (např. terc-butanolát draselný), v prostředí rozpouštědla. Výhodou těchto bází, ve srovnání s bázemi uvedenými v US 4 777 291 pro racemizaci atomoxetinu, je nízká cena a bezpečnost při manipulaci. Námi uváděné báze (hydroxidy alkalických kovů) nereagují explosivně s vodou, nejsou citlivé na přítomnost vody v organickém rozpouštědle, nevyžadují tedy ani speciální zacházení. Výhodnými rozpouštědly pro racemizaci jsou především polární výševroucí rozpouštědla, jako např. dimethylsulfoxid. Racemizace probíhá i v méně polárních či níževroucích rozpouštědlech s přidavkem katalyzátoru fázového přenosu ze skupin crown etherů, polyethylenglykolů a kvartérních amoniových nebo fosfoniových solí, zejména pak tetrabutylamoniumbromidu nebo 18-crown-6.

Přehled obrázků na výkresech

- Obr. 1 znázorňuje XRPD difraktogram krystalické formy atomoxetinu připravené podle příkladu 10. Obr. 2 představuje záznam z DSC analýzy.

Příklady provedení vynálezu

- Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhodně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklad 1

3-Benzylmethylamino-1-fenyl-1-propanon hydrochlorid (V)

- K roztoku benzylmethylaminu (129,1 ml) v 2-propanolu (600 ml) se přikape vodná konc. HCl. Poté se přidá paraformaldehyd (39,64 g) a acetofenon (116,7 ml). Směs se refluxuje 6 hodin. Po pozvolném ochlazení na 0 °C se směs míchá 1 hodinu. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí 2-propanolem. Výtěžek 261 g (90 %) látky V.

Příklad 2

N-Benzyl-N-methyl-3-hydroxy-3-fenylpropanamin hydrochlorid (VI)

- K míchané směsi 3-benzylmethylamino-1-fenyl-1-propanon hydrochloridu (V) (290 g) (připraveného podle příkladu 1) v methanolu (1200 ml) se během 10 min při 0 až 5 °C přikape 4M NaOH (110 ml). Poté se po částech přidá NaBH₄ ve směsi voda/methanol. Směs se míchá 4 hodiny při 0 až 10 °C, pak se míchá další 4 hodiny za pozvolného ohřátí na laboratorní teplotu a dále 8 hodin při laboratorní teplotě. Methanol se odpaří za sníženého tlaku, směs se rozmíchá s toluenem (400 ml) a vodou (100 ml). Organická fáze se oddělí, protřepe 100 ml vody a odpaří. Odparek se rozpustí v 2-propanolu (400 ml) a za míchání se přikape vodná konc. HCl (82 ml). Poté se roztok odpaří. Výtěžek 268 g (92 %) látky VI.

Příklad 3

N-Benzyl-N-methyl-3-chloro-3-fenylpropanamin hydrochlorid (VII)

- N-Benzyl-N-methyl-3-hydroxy-3-fenylpropanamin hydrochlorid (VI) (292 g) připravený podle příkladu 2 se částečně rozpustí v CHCl₃ (600 ml). Ke směsi se přikape SOCl₂ (117 ml) tak rychle, aby směs refluxovala. Roztok se poté refluxuje 3 hodiny. Poté se směs ochladí ledem a odsaje se první podíl krystalů. Matečné louhy se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozmíchá s acetonem. Krystaly se odsají a promyjí acetonem. Výtěžek celkem 292 g (94 %) látky vzorce VII.

Příklad 4

N-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin (**VIII**)

- 5 *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-chloro-3-fenylpropanamin hydrochlorid (**VII**) (310 g) připravený podle *příkladu 3* se rozmíchá v DMSO (800 ml) a k vzniklé směsi se přidá *o*-kresol (103 ml) a K₂CO₃ (414 g). Směs se intenzivně míchá 24 hodin za laboratorní teploty. Po ukončení reakce se k míchané směsi přidá toluen (400 ml) a pak voda (1600 ml). Organická vrstva se oddělí, vodná se protřepe toluenem (100 ml). Spojené organické podíly se protřepou vodou (2x 100 ml) a odpaří. Výtěžek 307 g (89 %) látky **VIII**. ¹H NMR (250 MHz, DMSO): 2,06 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,46 (2H, m), 3,45 (2H, m), 5,38 (1H, m), 6,60 – 7,45 (14H, m).

Příklad 5

N-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin oxalát

- 15 *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-hydroxy-3-fenylpropanamin (**VI**) (20 g) připravený podle *příkladu 2* se rozmíchá v DMSO (800 ml) a k vzniklé směsi se přidá 2-fluortoluen (12,2 ml) a KOH (19 g). Směs se intenzivně míchá 48 hodin při 100 °C. Po ochlazení na 25 °C se k míchané směsi přidá toluen (100 ml) a pak voda (200 ml). Organická vrstva se oddělí, vodná se protřepe toluenem (50 ml). Spojené organické podíly se protřepou vodou (2x 50 ml) a odpaří. Surový produkt se rozpustí v acetonu (20 ml) a k roztoku se přikape kyselina šťavelová (14 g) v acetonu (100 ml). Vyloučená sůl se odsaje a promyje acetonem. Surový produkt se překrystaluje z methanolu. Výtěžek 22 g (56 %) látky *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin oxalát.

- 25 ¹H NMR (250 MHz, DMSO): 2,20 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,22 (2H, m), 4,31 (2H, s), 5,51 (1H, m), 6,65 – 7,55 (14H, m), 10,06 (2H, br s).

Příklad 6

(R)-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-*(S)*-mandelát

- 30 *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin (**VIII**) (345 g) připravený podle *příkladu 4* se rozpustí za refluxu v toluenu (100 ml) a přilije se roztok kyseliny *(S)*-(+)-mandlové (76 g) v toluenu (400 ml). Roztok se poté odpaří. Odparek se za varu rozpustí v tBuOMe (1200 ml), naočkuje a míchá 20 hodin při 45 °C. Vyloučené krystaly se odsají a obdobným způsobem překrystalují z tBuOMe. Výtěžek 131 g látky *(R)*-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-*(S)*-mandelát (31%). Optická čistota 99,5 % *ee* (CE).

- ¹H NMR (250 MHz, DMSO): 2,08 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,60 (2H, m), 3,55 (2H, br s), 4,96 (1H, s), 5,38 (1H, m), 6,65 – 7,45 (19H, m).

40 Příklad 7

(R)-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-*(S)*-mandelát

- 45 *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin (**VIII**) (345 g) se rozpustí za refluxu v 2-propanolu (100 ml) a přilije se roztok kyseliny *(S)*-(+)-mandlové (76 g) v 2-propanolu (300 ml). Roztok se během 16 hodin schladí na 20 °C. Výtěžek 101 g *(R)*-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-*(S)*-mandelátu (24 %). Optická čistota 94 % *ee* (CE).

Příklad 8

- 50 *N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin (**VIII**)

- 5 K roztoku (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu ((*S*)-**VIII**) (1,38 g) v DMSO (6 ml) se přidá mletý KOH (0,045 g) a směs se za míchání zahřívá 1 hodinu na 100 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu se směs naředí vodou (10 ml) a racemický produkt se extrahuje do toluenu (10 ml). Odpařením po vysušení se získá 1,16 g (84 %) (*RS*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu (**VIII**). Optická čistota 0 % *ee* (CE).

Příklad 9

N-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin (**VIII**)

- 10 K roztoku (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu ((*S*)-**VIII**) (4,14 g) v DMSO (15 ml) se přidá *t*-BuOK (0,3 g) a směs se za míchání zahřívá 1,5 hodiny na 90 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu se směs naředí vodou (30 ml) a racemický produkt se extrahuje do toluenu (30 ml). Odpařením roztoku se získá 3,25 g (78 %) (*RS*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu (**VIII**). Optická čistota 0 % *ee* (CE).

15

Příklad 10

(R)-*N*-Methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin hydrochlorid ((*R*)-**I**)

- 20 (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-(*S*)-mandelát (20 g) připravený podle příkladu 6 se rozmíchá v 2M NaOH (40 ml) a toluenu (110 ml) a směs se míchá 30 minut za laboratorní teploty. Fáze se poté oddělí, vodná se extrahuje 25 ml toluenu. Spojené organické podíly se promyjí vodou (100 ml) a vysuší Na₂SO₄. Sušidlo se odfiltruje. K roztoku se při 80 °C během 10 min přikape fenylchloroformiát (6 ml). Roztok se poté míchá 30 min při 80 °C. Po ochlazení na 50 °C se přikape methanol (6 ml). Po ochlazení na laboratorní teplotu se roztok alkyl/aryl (*R*)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamátu ((*R*)-**IX**) odpaří.

25

- 30 Surový alkyl/aryl (*R*)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamát ((*R*)-**IX**) se rozpustí v DMSO (85 ml) a při 50 °C se během 10 minut přikape 5M KOH (50 ml). Poté se roztok zahřívá 30 minut na 100 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu se přidá toluen (100 ml) a voda (100 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná se protřepe toluenem (50 ml). Spojené organické podíly se protřepou vodou a odpaří. Surová báze produktu se rozpustí v 5 ml terc.butylmethyl-etheru, přidají se očka atomoxetinu a při 0 °C se přikape vodná konc. HCl (3 ml). Vyloučené krystaly se odsají a poté rekrystalují z ethylmethylketonu. Výtěžek 7,4 g (63 %) (*R*)-(-)-atomoxetinu hydrochloridu, optická čistota 99,8 % *ee* (CE), racemická čistota 99,7 % (HPLC). XRPD difraktogram krystalické formy atomoxetinu hydrochloridu je uveden na obr. 1, záznam z DSC analýzy na obr. 2.

35

Přehled použitých analytických metod

- 40 RTG prášková difrakce (XRPD)

Difraktogram byl získán pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical za následujících experimentálních podmínek:

Záření: CuK α ($\lambda=1,5402$ Å)

Monochromátor: grafitový

- 45 Excitační napětí: 45 kV

Anodový proud: 40 mA

Měření rozsah: 4 – 40° 2 θ

Velikost kroku: 0,008° 2 θ

Ploché vzorek o ploše/tloušťce 10/0,5 mm

XRPD difraktogram krystalické formy atomoxetinu hydrochloridu připravené podle *příkladu 10* je uveden v příloze na *obr. 1*, hodnoty charakteristických úhlů difrakce jsou uvedeny v *tabulce 1*.

5

Tabulka 1: Hodnoty úhlů difrakce 2θ , mezirovinných vzdáleností d a relativních intenzit charakteristických píků krystalické formy atomoxetinu hydrochloridu.

2θ [°]	d [Å]	I _{rel}
7,923	11,1499	11,05
11,527	7,6708	100,00
12,289	7,1965	20,17
14,407	6,1429	17,46
15,008	5,8983	16,91
17,208	5,1489	49,72
19,841	4,4712	15,47
19,979	4,4407	18,84
21,322	4,1638	67,82
21,550	4,1202	18,58
22,542	3,9412	31,22
23,029	3,8590	14,15
23,649	3,7591	46,14
24,604	3,6153	12,33
24,726	3,5978	21,29
27,530	3,2374	21,70
28,507	3,1286	17,37
28,748	3,1030	8,56
31,239	2,8610	7,06

10 Diferenční snímací kalorimetrie (DSC)

Záznam z DSC analýzy krystalické produktu vzorce **(R)-I** připraveného podle *příkladu 10* je uveden v příloze, *obr. 2*. Analýza byla provedena při rychlosti ohřevu 10 °C/min (v rozmezí 50 až 300 °C).

15 Kapilární elektroforeza (CE)

Optická čistota **(R)-(-)**-atomoxetinu a racemátu a jednotlivých **(R)** a **(S)** enantiomerů **N**-benzyl-**N**-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanaminu byla stanovena kapilární elektroforezou.

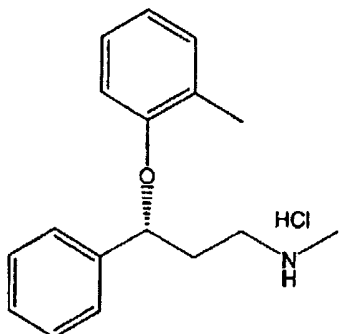
Nukleární magnetická rezonance (NMR)

20 ¹H NMR analýza v kapalně fázi byla provedena na zařízení Bruker 250 DPX. Jako rozpouštědlo byl použit DMSO- d_6 . Chemické posuny naměřených signálů vodíků pro sloučeninu vzorce **VIII**, pro **N**-benzyl-**N**-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin oxalát a **(R)**-**N**-benzyl-**N**-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-**(S)**-mandelát jsou uvedeny v příslušných příkladech v části *Příklady provedení vynálezu*.

25

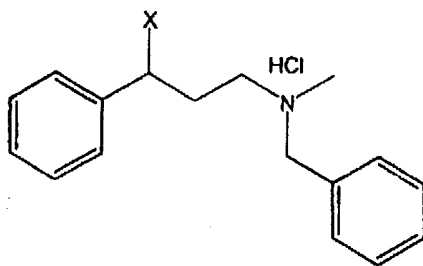
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob výroby (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu hydrochloridu vzorce (*R*)-I

((*R*)-I)

vyznačující se tím, že

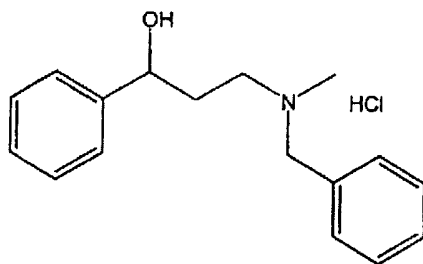
- a) *N*-benzyl-*N*-methyl-3-chloro-3-fenylpropanamin hydrochlorid vzorce VII



(VII),

10 kde X představuje odstupující skupinu halogen nebo R_aSO_3 , kde R_a představuje C1 až C5 alifatický nasycený uhlovodíkový zbytek nebo C6 až C12 aromatický nebo alkylaromatický uhlovodíkový zbytek, se nechá reagovat s *o*-kresolem, nebo

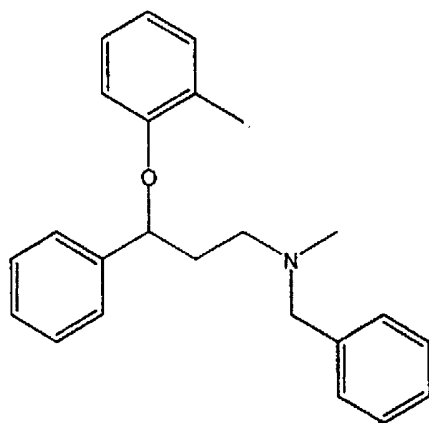
- 15 *N*-benzyl-*N*-methyl-3-hydroxy-3-fenylpropanamin vzorce VI



(VI)

se nechá reagovat s 2-fluortoluenem

20 za vzniku *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce VIII

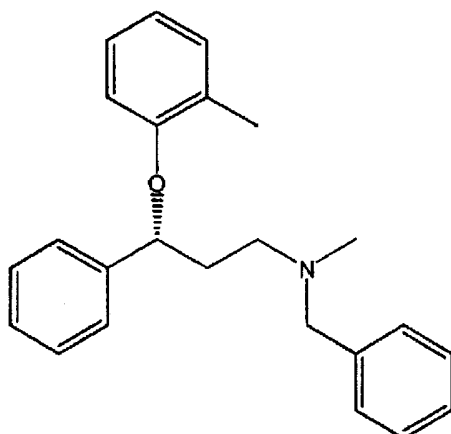


(VIII)

5 b) *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin vzorce **VIII** se nechá reagovat s opticky aktivní kyselinou zvolenou z řady kyselina vinná, dibenzoylvinná, ditoluylovinná nebo jejich sodné, draselné a lithné soli, kyselina mandlová a kyselina kafrsulfonová,

10 c) směs diastereoizomerů se rozdělí krystalizací z roztoku organického rozpouštědla a jednotlivé diastereoizomery se převedou na příslušný (*R*)- a (*S*)-enantiomer *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu působením organické nebo anorganické báze,

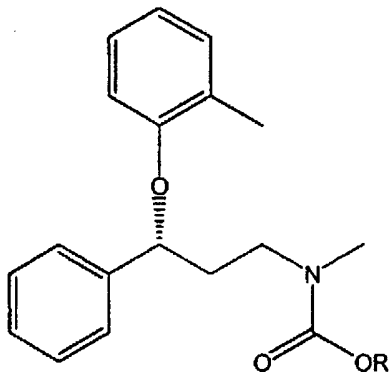
10 d) (*R*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin vzorce (**R**)-**VIII**

((*R*)-VIII)

se debenzyluje reakcí s alkyl nebo aryl chloroformiátem vzorce ClCOOR, kde R je voleno ze skupiny C1 až C5 alkylů nebo C6 až C12 arylů nebo alkylarylů,

15

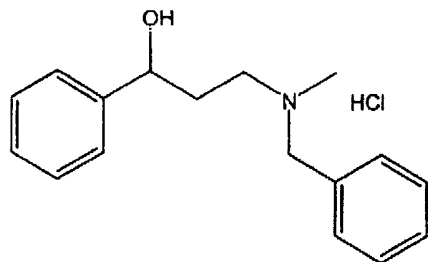
e) vzniklý alkyl/aryl (*R*)-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylmethylkarbamát vzorce (**R**)-**IX**

((*R*)-IX)

se nechá reagovat s hydroxidem alkalického kovu za vzniku báze atomoxetinu, která se následně převede na (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin hydrochlorid vzorce (*R*)-I účinkem kyseliny chlorovodíkové,

- 5 f) vzniklý hydrochlorid (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (*R*)-I se krystalizuje z organického rozpouštědla.

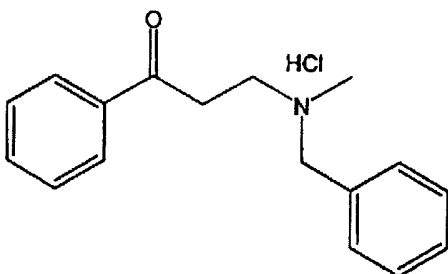
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ve stupni (a) použije sloučenina vzorce VI



(VI),

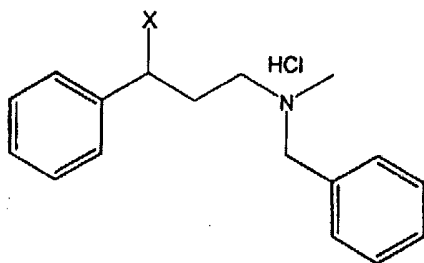
10

připravená redukcí aminoketonu vzorce V



(V) .

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se ve stupni (a) použije sloučenina vzorce VII



(VII) ,

15

připravená redukcí aminoketonu vzorce V a následným převedením -OH skupiny halogenačním nebo sulfonačním činidlem na X = halogen nebo R_aSO_3 , kde R_a má výše uvedený význam.

4. Způsob podle nároku 2 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije sloučenina vzorce V, připravená reakcí acetofenonu s molárním přebytkem formaldehydu a *N*-methylbenzylaminu v prostředí rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel vybraných ze skupiny voda a C1 až C4 alkoholy a za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo sírové.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že formaldehyd a *N*-methylbenzylamin jsou v reakční směsi obsaženy v 30% přebytku vzhledem k acetofenonu, je použito rozpouštědlo 2-propanol a kyselina HCl a reakce probíhá za refluxu po dobu několika hodin, optimálně alespoň 4 hodiny.

6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako opticky aktivní kyselina ve stupni (b) použije kyselina mandlová a dělení směsi diastereoizomerů ve stupni (c) se provádí

krystalizací soli (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin-(*S*)-mandelátu z roztoku organického rozpouštědla voleného ze skupiny alkoholů, etherů a esterů.

5 7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo použije terc-butylmethylether.

8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce (*S*)-VIII následně převede na racemickou směs účinkem organické nebo anorganické báze.

10 9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce (*S*)-VIII převede na racemickou směs účinkem organické báze ze skupiny C1 až C4 alkoholů alkalických kovů.

15 10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že se jako báze použije terc-butanolát draselný.

11. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce (*S*)-VIII převede na racemickou směs účinkem anorganické báze ze skupiny hydroxidů alkalických kovů.

12. Způsob podle nároků 8 až 11, **vyznačující se tím**, že se (*S*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropanamin vzorce (*S*)-VIII převede na racemickou směs účinkem báze v prostředí organického rozpouštědla a případně za přítomnosti katalyzátoru fázevého přenosu voleného z crown etherů, polyethylenglykolů a kvartérních amoniových nebo fosfoniových solí.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že se jako organické rozpouštědlo použije dimethylsulfoxid.

14. *N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin včetně jeho (*R*)- a (*S*)-enantiomeru.

15. Soli (*R*)-*N*-benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (*R*)-VIII s opticky aktivní kyselinou z řady kyselina vinná, dibenzoylvinná, ditolulylvinná nebo jejich sodné, draselné a lithné soli, kyselina mandlová a kyselina kafrsulfonová.

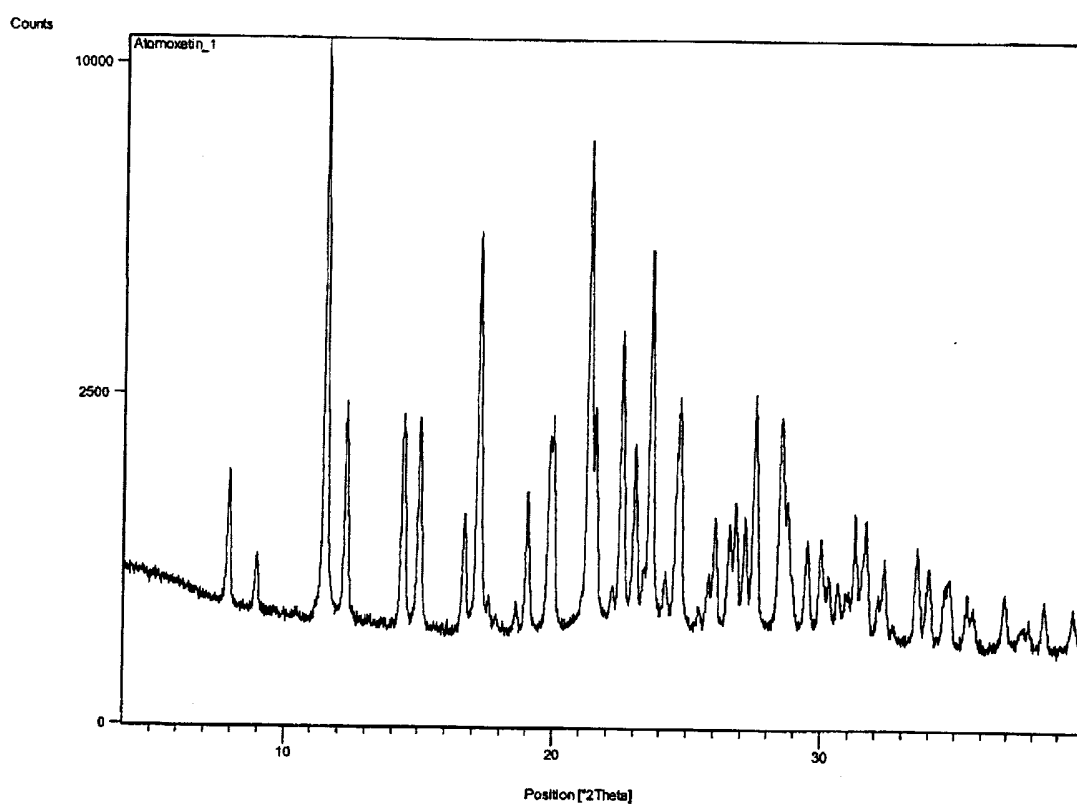
16. (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylamin-(*S*)-mandelát.

17. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se pro debenzylaci ve stupni (d) použije fenylchloroformiát.

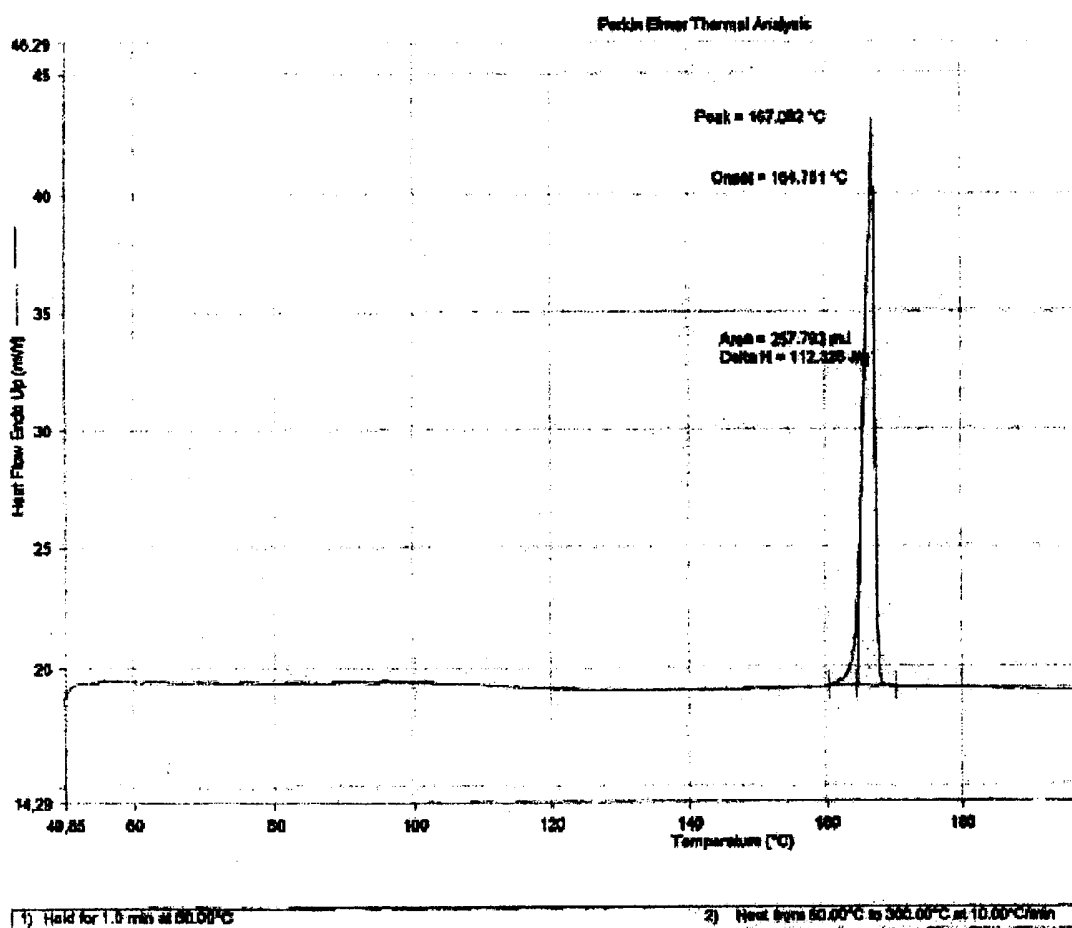
18. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se pro krystalizaci hydrochloridu (*R*)-*N*-methyl-3-(2-methylfenoxy)-3-fenylpropylaminu vzorce (*R*)-I ve stupni (f) použije ethylmethyleketon.

2 výkresy

Obr. 1: XRPD difraktogram krystalické formy atomoxetinu hydrochloridu získané postupem podle příkladu 10



Obr. 2: Záznam DSC analýzy krystalické formy atomoxetinu hydrochloridu získané postupem podle příkladu 10



Konec dokumentu