(19) **RU** (11) **2 079 483** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 C 209/00, 211/42**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93056160/04, 07.02.1992

(30) Приоритет: 06.03.1991 US 665,506

(46) Дата публикации: 20.05.1997

(56) Ссылки: Патент США N 4536518, кл. A 01 N 33/02, 1985. Патент США N 4556676, кл. A 61 K 31/135, 1985. Journal of Medicinal Chemistpy, v. 27, N 11, p. 1508, 1984.

(86) Заявка PCT:
US 92/00759 (07.02.92)

(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)

(72) Изобретатель: **Брэйш Тамим Ф.[LB]**

(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) СПОСОБ ПРЕВРАЩЕНИЯ РАЦЕМИЧЕСКОГО ТРАНС-N-МЕТИЛ-4-(3,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-1-НАФТАЛИНАМИНА В ЦИС-ИЗОМЕР

(57) Реферат:

Новый способ превращения транс-изомера N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина в цис-изомер N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина.

Способ включает осуществление взаимодействия транс-изомера N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина или его смеси с вплоть до равных весовых частей с соответствующим цис-изомером, с основным равновесным агентом, таким как трет-бутиксид калия в реакционно-инертном полярном органическом растворителе до окончательного получения смеси цис/транс-изомеров, в которой количество цис-амина присутствующего достигает постоянного значения около 2:1 в расчете вес/вес.

Вышеуказанную полученную смесь можно использовать в качестве промежуточного продукта, из которого в результате получают чистый цис-/1S/ /4S/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин (сертралин), который известен как антидепрессант. 6 з.п. ф-лы,.

RU 2079483 C1

RU 2079483 C1

(19) **RU** (11) **2 079 483** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 C 209/00, 211/42**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 93056160/04, 07.02.1992

(30) Priority: 06.03.1991 US 665,506

(46) Date of publication: 20.05.1997

(86) PCT application:
US 92/00759 (07.02.92)

(71) Applicant:
Pfajzer Ink. (US)

(72) Inventor: **Brehjsh Tamim F.[LB]**

(73) Proprietor:
Pfajzer Ink. (US)

(54) METHOD FOR CONVERSION OF RACEMIC TRANS-N-METHYL-4-(3,4-DICHLOROPHENYL0-1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-NAPHATHALENE AMINE INTO CIS-ISOMER

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine. SUBSTANCE: method involves interaction of trans-isomer of N-methyl-4-(3,4-dichloromethyl)-1,2,3,4-tetra hydro-1-naphthalene amine or mixture of N-methyl-4-(3,4-dichloromethyl)-1,2,3,4-tetra hydro-1-naphthalene amine and suitable cis-isomer with basic agent. The process is carried out till mixture of cis- and trans-isomers having constant weight content of cis-amine about 2:1 is prepared. Potassium tert-butoxide in inert polar organic solvent is used as mentioned above basic agent. EFFECT: improved efficiency. 7 cl

RU 2079483 C1

RU 2079483 C1

Настоящее изобретение относится к способу рециркуляции транс-амина в цис-амин. Более конкретно, оно относится к новому способу превращения транс-изомера N метил-4-/3,4-дихлорфенил-1,2,3-тетрагидро-1-нафтилинамина в соответствующий цис-изомерный продукт.

Последнее соединение пригодно в качестве промежуточного соединения, которое в результате приводит к получению антидепрессанта, известного как цис-/1S/ /4S/ N - метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро -1-нафталинамин (сертралин).

В патенте США N 4536518 и 4556676 W.M. Welch, Jr. et. al. а также в статье W.M. Welch, Jr. et. al в Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 27, N 11, p. 1508(1984) описан многостадийный способ синтеза чистого рацемического цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетр агидро-1-нафталинамина, исходя из легко доступного 3,4-дихлорбензофенона.

На последней стадии этого синтеза N-4-/3,4-дихлорфенил/-3,4-дигидро-1-/2H/-наф таленилиден/метенамин восстанавливают каталитическим гидрированием или с использованием комплекса металлгидрида до N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагид ро-1-нафталинамина, который в действительности, представляет собой смесь цис- и трансизомеров в виде рацемата.

Затем вышеуказанную изомерную смесь разделяют на компоненты обычными способами, например, фракционной кристаллизацией хлористоводородных солей или на хроматографической колонке с силикагелем соответствующего свободного основания.

Разделение выделенного цис-рацемата свободного основания соединения в растворе с оптически-активной селективно осаждающей кислотой, например, Д -/-/-миндальной кислотой, классическим способом, в конце концов, приводит к получению целевого цис-/1S//4S/-энантиомера (сертралина).

Тем не менее, вышеописанный способ получения чистого цис -/1S//4S/ N - метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро -1- нафталинамина не выгоден, так как одновременно получаются большие количества нежелательного рацемического транс-изомера (который неизбежно ведет к образованию нежелательного транс-/1S//4S/-энантиомера), который должен, в конце концов, быть отброшен, за счет чего снижается общий выход целевого цис-/1S//4S/-энантиомера и возрастает стоимость продукта. Поэтому целью настоящего изобретения было использовано нежелательного трансизомера, который является продуктом, совместно получающимся в вышеописанном синтезе, и тем самым снижение общей стоимости продукции.

Другой, и более конкретной целью настоящего изобретения является превращение вышеуказанного трансрацемата свободного основания в соответствующий цис-изомер, и за счет этого рецикл нежелательного ранее транс-изомера обратно в способ настоящего изобретения получения целевого цис-изомера.

Еще одной, и еще более специфичной целью настоящего изобретения является превращение нежелательного ранее хирального транс -/1S//4R/-изомера в соответствующий хиральный цис-/S//4S/-изомер, который и является сертралином.

В соответствии со способом настоящего изобретения предложен способ превращения транс-изомерного N-метил-4-/3,4 - дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин амина в цис-изомерный N - метил-4-/3,4 дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин амин, причем указанный способ включает осуществление взаимодействия транс-изомерного N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4 тетрагидро-1-нафталинамина в отсутствии или присутствии вплоть до равной весовой части соответствующего цис-изомера с основным равновесным агентом, таким как 1,3 диазабицикло [5,4,0] унде-7-он, или низшим (C_1-C_4) алкоксидом щелочного металла, таким как трет.-бутоксид калия, в реакционно-инертном полярном органическом растворителе при температуре в интервале от около 55°C вплоть до около 125°C до тех пор, пока количество целевого цис-амина в полученной смеси цис/транс-изомеров не достигнет постоянного значения около 2:1 в расчете на вес.

В этой связи следует учитывать, что при использовании термина транс-изомерный N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4 - тетрагидро-1-нафталинамин подразумевают, что он включает не только рацемическое транс-соединение, но также соответствующий хиральный транс-/1S//4R/- энантиомер, который легко получит из него путем разделения с помощью L -(+)-миндальной кислоты, что было впервые сообщено W. M. Welch Jr. et. al. в вышеуказанной статье в Journal of Medicinal Chemistry.

Более конкретно, за счет использования способа настоящего изобретения рециркулированный исходный материал, такой как чистый рацемический транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-те трагидро -1- нафталинамин, или 1:1 по весу смесь указанного транс-изомера с соответствующим цис-изомером, превращают в смесь, включающую до около 2:1 по весу цис/транс-изомеров наиболее простым способом.

Как было указано ранее, последняя 2:1 полученная смесь пригодна в качестве промежуточного продукта, который ведет к получению чистого цис -/1S//4S/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4 -тетрагидро -1- нафталинамина (сертралина), который известен как антидепрессант.

Аналогичным способом хиральный транс-/1S//4R/ -N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетраги дрофенил -1- нафталинамин или 1:1 по весу смесь указанного транс-изомера с соответствующими цис-изомеры (то есть, хиральным цис-/1S//4S/-энантиомером) также превращают в смесь, содержащую до около 2:1 по весу цис/транс-изомеров наиболее простым способом.

Однако в последнем случае получаемая 2:1 цис/транс-смесь хиральных изомеров приводит непосредственно к получению сертралина, так как уже не требуется стадии

RU 2079483 C1

RU 2079483 C1

разделения.

В соответствии со способом настоящего изобретения реакцию уравновешивания обычно ведут, используя молярный избыток основного агента равновесия по отношению к полному количеству N -метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафалинамина-исходного используемого материала/, то есть транс-изомера с вплоть до около равной весовой частью цис-изомера/, и т.д. и предпочтительно, используя молярное отношение исходный материал/реагент в интервале от между ниже и вплоть до около одного моля указанного исходного материала на моль основного уравновешивающего агента, причем более предпочтителен интервал от около 1,0:1,0 до около 1,0:3,0 для того чтобы осуществить целевое превращение транс-изомера в цис-изомер, как обсуждалось ранее.

Обычно способ ведут в реакционно-инертном полярном органическом растворителе при температуре в интервале от около 55°C до около 125°C и предпочтительно в интервале от около 65°C до около 90°C до тех пор, пока не будет достигнута целевая конверсия до постоянного соотношения 2:1 (по весу) цис/транс-смеси.

Обычно реакция уравновешивания требует промежутка времени по крайне мере четырех часов, хотя на практике предпочтительно вести реакцию в течение около 40 часов.

Предпочтительные реакционно инертные полярные органические растворители для использования в этой связи включают простые низшие диалкил (C_4-C_4) эфиры, содержащие всего по крайней мере пять атомов углерода, такие как ди-изопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, метил-н-бутиловый эфир и этил-изопропиловый эфир, такие циклические эфиры, как тетрагидрофуран и диоксан, алкилированные гликоли, содержащие всего от четырех до восьми атомов углерода, такие как 1,1-диэтоксиметан, 1,2-диметоксиэтан, 2-этоксиэтанол, 2-н-бутоксиэьанол, диметиловый эфир бутиленгликоля и ди-н-пропиловый эфир этиленгликоля, а также низший- N, N -диалкил/низший/алканоламиды, содержащие вплоть до шести атомов углерода (причем по крайней мере один из указанных атомов присутствует в N, N - незамещенном алканоламидном фрагменте), такие как диметилформамид, диэтилформамид, диметилацетамид, диэтилацетамид, диметилпропионамид и т.д.

Предпочтительные уравновешивающие агенты, которые используют для целей настоящего изобретения, включают 1,8-диазабицикло[5.4.0] унден-7-ен, 1,5-диазабицикло[4,3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2] октян, ди-изопропиламид лития и тетраметилпиперидид лития, а также различные низшие алкоксиды (C_1-C_4) металлов, такие как низшие алкоксиды (C_1-C_4) щелочных металлов, например, этоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Оптимальных результатов обычно достигают в том случае, если используют диметилформамид и аналогичные алканоламиды вместе с первыми тремя указанными основными уравновешивающими агентами, а тетрагидрофуран и другие растворители эфирного типа используют вместе с остальными основными уравновешивающими агентами, такими как трет.-бутоксид калия и т.п.

В последнем случае, особенно если тетрагидрофуран используют в качестве растворителя вместе с уравновешивающим агентом алкоксидного типа часто, оказывается, что более удобно и выгодно на практике использовать небольшие количества соответствующего низшего алканола для того, чтобы "активизировать" вышеуказанный эфирный растворитель, и тем самым, служить дальнейшему повышению растворимости исходного материала и конечных продуктов, содержащихся в выбранной системе растворителя.

Обычно небольшого количества алканола, например 5 объемных в расчете на полный объем эфирного растворителя, оказывается достаточно для этой цели.

После завершения реакции уравновешивания целевой продукт, а именно чистый рацемический цис-N-метил -4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин или его чистый хиральный цис-/1S//4S/-энантиомер, легко выделить из реакционной смеси такими обычными способами как, например, вначале удаляя растворитель (выпаривая его при пониженном давлении), а затем растворяя полученный остаток в хлорированном низшем углеводородном растворителе, например, метиленхлориде, S-тетерахлорэтане, хлорформе или четыреххлористом углероде, с последующей промывкой и сушкой полученного раствора и последующим выпариванием растворителя при пониженном давлении до получении обслуживающейся ранее 2:1 (по весу) цис/транс-смеси (что определяют по данным таких аналитических методов, как тонкослойная хроматография, жидкостного хроматография высокого давления, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и т.д.) в виде остатка с масла.

Если это масло растворяют затем в эфирном растворителе, например тетрагидрофуране, и обрабатывают сухим газообразным галоидводородом, например безводным хлористым водородом, целевой цис-амин осаждается из раствора в виде кристаллической галоидводородной соли, тогда как соответствующий транс-амин остается в растворе.

Таким образом, такой исходный материал, как нежелательный транс-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафалинамин или 1: 1 (по весу) смесь его с целевым цис-изомером легко превращается в чистый кристаллический цис-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамингидрохлорид, то есть вышеуказанную 2:1 (по весу) цис/транс-смесь.

Аналогичным образом, нежелательный хиральный транс -/1S//4R/-энантиомер превращают в целевой хиральный цис-/1S/-/4S'/ -энантиомер, то есть цис-/1S'//4S'/-N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1, 2,3,4-тетрагидро -1- нафталина - мингидрохлорид, как обсуждалось ранее.

Чистый рацемический транс-N-метил -4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинаминовый исходный материал, который

RU 2079483 C1

RU 2079483 C1

можно использовать для осуществления процесса уравновешивания настоящего изобретения также, как и целевой рацемический цис-амин-целевой продукт, оба описаны как хлористоводородные соли в статье W. M Welch, Jr. et. al. как указано в Journal of Medicinal chemistry, 27, 11, p.1508/1984/, наряду с соответствующими свободными основаниями, и приблизительно 1:1 (по весу) смесью рацемических цис- и транс-изомеров (в виде свободных аминовых оснований) в неочищенной форме.

Чистый рацемический цис-амингидрохлорид описан также в патенте США 4536518 W. M. Welen, Jr. et al. наряду с неочищенными смесями двух изомеров в виде хлористоводородных солей, тогда как чистый рацемический транс-аминогидрохлорид также описан в патенте США 4556676 W. M Welch et. al.

Чистый хиральный транс-/1S//4R/-N-метил -4- /3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин- исходный материал, так же описан, как хлористоводородная соль в указанной ранее статье W. M: Welch, Jr. et. al. наряду с соответствующим аминовым свободным основанием.

Как было указано ранее, смесь 2:1 (по весу) цис/трансрацемических N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинаминовых изомеров получается как конечный продукт способа настоящего изобретения и является ценным промежуточным продуктом, который приводит к получению антидепрессанта, известного как сертралин или цис-/1S//4S/-N-метил-1,2,3,4 -тетрагидро-1-нафталинамин.

Более конкретно, если указанную 2:1 (по весу) полученную цис/транс-смесь рацемических N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4 -тетрагидро-1-нафталинаминовых оснований вначале превращают в соответствующие хлористоводородные соли в системе эфирного растворителя, например чистого тетрагидрофурана, из раствора выделяется исключительно чистая кристаллическая рацемическая соль цис-амина в виде кристаллического осадка до получения чистого рацемического цис-N -метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро -1- нафталинамин-гидрохлорида, который затем выделяют и превращают обратно в чистое рацемическое свободное основание, а затем последовательно разделяют классическими способами, используя методики, описанные W. M. Welch Jr. et. al. в вышеуказанной работе до окончательного получения целевого чистого цис-/1S//4S/N-метил -4- /3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина (сертралина) в виде хлористоводородной соли.

Соответствующую 2: 1 (по весу) цис/транс смесь хиральных N-метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро -1- нафталинаминовых изомерных оснований получают в виде конечного продукта, полученного по способу настоящего изобретения в виде промежуточного продукта для получения сертралина, но отпадает необходимость в стадии разделения, так как целевой чистый хиральный цис -/1S//4S/-амин (сертралин) получают непосредственно после выделения кристаллической хлористоводородной соли.

Итак, новый способ настоящего изобретения предлагает путь превращения нежелательного транс-изомерного N-метил -4- /3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина обратно в целевой чистый цис-изомер (рацемический или хиральный), и таким образом эффективно рециркулирует нежелательный ранее транс-изомер обратно в рассматриваемый способ получения указанного целевого цис-изомера.

Последнее, в свою очередь, является основным усовершенствованием по сравнению с известным уровнем, учитывая существенное облегчение и простоту операции, снижение количеств примесей и удешевление производств.

Пример 1

Смесь, состоящую из 5,0 г (0,0164 моля) рацемического транс-N -метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро -1- нафталинамина (W. M. Welch, Jr. et. al. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 27, N 11, 1508 (1984), растворяют в 60 мл тетрагидрофурана, который содержит также 3,09 мл трет -бутанола и 3,68 г (0,0328 моля) трет-бутоксида калия, и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 48 часов.

После завершения стадии растворитель удаляют, выпаривая при пониженном давлении, а полученный остаток помещают в метиленхлорид и промывают последовательно тремя порциями по 60 мл воды, затем сушат над безводным сульфатом магния.

После удаления осушающего агента с помощью фильтрования, а растворителя выпариванием при пониженном давлении в остатке получают масло, которое оказывается 2: 1 (по весу) смесью рацемических цис- и транс-аминов, по данным ядерного магнитного резонанса.

Если это масло растворяют в тетрагидрофуране, а затем обрабатывают безводным газообразным хлористым водородом, цис-амин выпадает в осадок в виде гидрохлорида, тогда как транс-амингидрохлорид остается в растворе.

Таким образом, в итоге получают 3,5 г (62) чистого рацемического цис -N-метил-4-/3,4-дифлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро -1- нафталинамингидрохлорида (т.пл. 275 277°C) в виде выделенной кристаллической соли.

Температуры плавления, указанные в литературе для чистого цис - амин-гидрохлорида и чистой рацемической трансаминохлористоводородной соли, были 275 277°C 214 216°C, соответственно, по данным W.M Weleh, Jr. et. al B. Journal of Medicinal Chemistry, vol 27, N 11, p 1508 (1984).

Пример 2

В способе примера 1 используют в качестве исходных материалов 5,0 г (0,0164 моля) 1:1 (по весу) смеси чистого рацемического транс-N -метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина и чистого рацемического цис-N -метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4 -тетрагидронафталинамина вместо одного только соответствующего чистого

RU 2079483 C1

RU 2079483 C1

транс-изомера, используя те же молярные соотношения.

В этом конкретном случае получаемый соответствующий конечный продукт представляет собой остаточное масло, которое, по данным ядерного магнитного резонанса, является 2:1 (по весу) смесью рацемического цис- и транс-аминов, практически идентичной во всех отношениях продукту примера 1.

Затем из полученной смеси выделяют чистый рацемический цис-N -метил-4-/3,4-дихлорфенил/-1,2,3,4-тетрагидр о -1- нафталинамингидрохлорид (т.пл. 275 277°C) по способу примера 1.

В этом случае выход чистого продукта достигает 61% в расчете на общее количество использованного исходного материала.

Формула изобретения:

1. Способ превращения рацемического транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин амина в соответствующий рацемический цис-изомерный продукт, отличающийся тем, что кипятят рацемический транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамин, возможно содержащий вплоть до около равной весовой части соответствующего цис-изомера, с C_1 C_4-алкоксидом щелочного металла в тетрагидрофуране в присутствии C_1 C_4-AlkOH до тех пор, пока количество целевого цис-амина в полученной цис/транс-смеси не достигнет постоянного значения около 2 1 в расчете на вес.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что рацемический транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-те трагидро-1-нафталинамин, как исходный материал, не содержит какого-либо значительного количества соответствующего цис-изомера.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве исходного материала используют 1 1 цис/транс-смесь, состоящую из примерно равных весовых частей рацемического цис- и рацемического транс-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталин-амина.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют молярный избыток агента равновесия по отношению к полному количеству N-метил-4-(3,4-дихлорфенил) 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина-исходного материала.

5. Способ по п. 1 или 4, отличающийся тем, что молярное отношение исходного материала N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинамина к C_1 C_4-AlkOH находится в интервале от около 1,0 1,0 до около 1,0 3,0 соответственно.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют тетрагидрофуран в смеси с меньшим количеством трет-бутанола.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что чистый рацемический цис-N-метил-4-(3,4-дихлорфенил)-1,2,3,4-тетр агидро-1-нафталинамин выделяют из полученной 2 1 цис/транс-смеси в виде галоидводородной соли.

RU 2079483 C1

RU 2079483 C1