

PFIZER INC.

"PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA CETIMINA"

=====

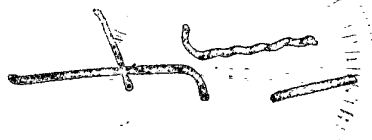
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo aperfeiçoado de condensação para a preparação de N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenilideno]metanamina a partir de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenona e metilamina.

O processo consiste em se utilizar um crivo molecular hidratável tendo uma dimensão de poros que é pelo menos de três unidades Ångstrom em diâmetro, como agente de desidratação (catalisador) num solvente orgânico aprótico inerte à reacção.

O produto final cetimina assim produzido é conhecido por ser útil como intermediário na obtenção de cis-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftalenamina (sertralina), que é um agente anti-depressivo.



Este invento diz respeito a um novo e útil processo para preparação de um composto cetimina conhecido. Mais particularmente, diz respeito a um processo melhorado para preparação de N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleniliden]metanamina, o qual é conhecido ser de valor como intermediário chave na produção do agente antidepressante conhecido como cis-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina (sertralina).

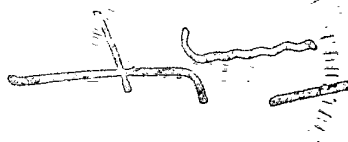
No passado, N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleniliden]metanamina foi obtida por condensação de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona com metilamina na presença de tetracloreto de titânio de acordo com o método descrito por W.R.Welch, Jr. et al. in U.S. Patent No. 4.536.518, bem como no artigo dos mesmos autores que apareceu no Journal of Medicinal Chemistry Vol. 27, No. 11, p. 1508 (1984). Apesar disto, o método envolve o uso de certas necessidades de segurança rigorosas que existem em conexão com o manuseamento de tetracloreto de titânio (necessárias pelo facto de este reagente ser muito reactivo com água) e o uso de várias técnicas perigosas de rejeição de lixo que são necessárias para a remoção de sub-productos de tetracloreto de titânio da reacção de condensação (viz., dióxido de titânio e cloreto de metilamina). Na pesquisa de novos e melhorados métodos de produção nesta área particular, pouco se conhece do uso de outros agentes desidratantes, tal como peneiros moleculares, etc., com o sistema anel naftalenona neste tipo de reacção de condensação mesmo embora aqueles agentes sendo empregados no passado com sucesso variável no campo da química da condensação (i.e., síntese da cetimina) em relação a outros substratos cetona. Por exemplo, E.P.Kyba in Organic Preparation and Procedures, Vol. 2(2), p. 149 (1970) divulga o uso de peneiros moleculares para preparar várias cetiminas derivadas de várias metilcetonas e metilamina, enquanto K. Taguchi et al., no



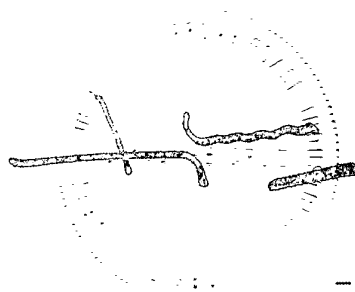
- 3 -

Journal of Organic Chemistry, Vol. 36, p. 1570 (1971) estende este trabalho a certas cetonas impedidas e assinala ainda os efeitos catalíticos dos peneiros moleculares na formação de cetiminas derivadas de cetonas de anel de meio tamanho e aminas aromáticas tal como anilina e m-toluidina.

De acordo com o presente invento, fornece-se agora pela primeira vez um processo melhorado para preparação de N-[4-(3,4-diclorofenil)3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenilidene]metanamina, conhecido como sendo útil como intermediário como acima referido, por um novo método que envolve a condensação de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dicloro-1(2H)-naftalenona com metilamina na presença de um peneiro molecular hidratável como catalizador, em que a água é efectivamente removida pelo catalizador e o produto final cetimina desejado é prontamente obtido na forma pura e com alto rendimento. Mais particularmente, o novo processo de uma etapa do invento envolve o contacto 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dicloro-1(2H)-naftalenona com metilamina num solvente orgânico aprótico inerte à reacção na presença de um peneiro molecular hidratável tendo um tamanho de poro de pelo menos cerca de tres unidades Angstrom de diametro, em que a água é removida da mistura de reacção resultante até que a formação do produto final cetimina desejado seja substancialmente completa. Deste modo, 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dicloro-1(2H)-naftalenona é convertida em N-[4-(3,4-diclorofenil)3,4-dihidro-1-(2H)-naftalenilidene]metanamina numa maneira muito fácil sem as desvantagens previamente descritas ligadas ao uso de tetracloreto de titânio. Como previamente indicado, o ultimo produto final nomeado é conhecido como sendo útil como intermediário valioso na produção do agente antidepressante conhecido como sertralina, cis-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamina [ver U.S. Patent No. 4.536.518, bem como o Journal of Medicinal Chemistry Vol. 27, No. 11, p. 1508 (1984)].



De acordo com o processo deste invento, a reacção é geralmente efectuada usando um excesso em moles de metilamina em relação ao material de partida 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dicloro-1(2H)-naftalenona e usando preferivelmente pelo menos cerca de dez moles de amina por uma mole de material de partida, sendo a gama mais preferida de cerca de 10:1 a cerca de 20:1, a fim de efectuar a condensação desejada (ou iminólise) na posição 1 da molécula. O processo é normalmente efectuado num solvente orgânico aprótico inerte à reacção contendo como catalizador o peneiro molecular hidratável a uma temperatura que está na gama de cerca de 20 °C até cerca de 100 °C., e de preferencia a uma temperatura que está na gama de cerca de dez atmosferas até a reacção que forma a cetimina desejada esteja substancialmente completa (isto precisará pelo menos de um periodo de pelo menos de duas horas). A este respeito os solventes organicos apróticos inertes à reacção preferidos incluem éteres dialquilo inferior tal como éter dietilico, éter di-isopropilico e éter di-n-butílico, éteres ciclicos tal como tetrahydrofurano e dioxano, hidrocarbonatos aromáticos tal como benzeno, tolueno e xileno e hidrocarbonatos inferiores clorinados tal como cloreto de metileno, dicloreto de etileno, g-tetracloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono. Os peneiros moleculares preferidos empregados como catalizadores para estes fins incluirão geralmente os que tem um tamanho de poro na gama de cerca de tres a cerca de dez unidades Angstroms de diametro, tendo os mais preferidos um tamanho de poro de cerca de cinco unidades Angstrom de diametro. Na prática, a reacção é mais convenientemente efectuada num reactor à pressão padrão, sendo o peneiro molecular usado removido durante o curso da reacção e substituido com uma carga fresca de catalizador se assim o desejarmos. Após a reacção completa, o produto desejado, viz., N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidene]metanamina, é prontamente recolhido da mistura reagente por qualquer numero de meios padrão e de



preferencia, removendo primeiro o catalizador por meio de filtração e a seguir o solvente por meio de evaporação sob pressão reduzida, etc. ou então por substituição do solvente com um solvente de alto ponto de ebulição (e.g., hexano por clorato de metileno) a partir do qual o produto desejado pode ser prontamente precipitado na forma cristalina pura.

O material de partida 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dicloro-1(2H)-naftalenona necessário para realizar o processo deste invento é um composto conhecido o qual pode ser facilmente sintetizado pelos especialistas da arte a partir de reagentes químicos conhecidos e usando métodos convencionais de síntese orgânica. Por exemplo, este composto particular é prontamente preparado pelo emprego do método W.R.Welch, Jr. et al. in U.S. Patent No. 4.536.518, ou o Journal of Medicinal Chemistry Vol. 27, No. 11, p. 1508 (1984).

Os peneiros moleculares hidratáveis empregados como catalizadores ou como agentes desidratantes no processo deste invento são materiais comercialmente disponíveis bem conhecidos aos especialistas da arte. Em geral, o termo "peneiro molecular" refere-se a um grupo de excipientes adsorptivos os quais são materiais alumino-silicatos cristalinos, quimicamente análogos a argilas e feldspatos e pertencendo a uma classe de minerais conhecidos como zeólitos. Por exemplo, o peneiro molecular Tipo No. 4A (Linde) é de fórmula $\text{Na}_{12}[(\text{AlO}_2)_{12}(\text{SiO}_2)_{12}]$, enquanto o peneiro molecular Tipo 13X (Linde) é de fórmula $\text{Na}_{86}[(\text{AlO}_2)_{86}(\text{SiO}_2)_{106}]$.

Estes pós cristalinos brancos particulares são todos geralmente de granulometria 1-5 micron. A característica saliente destes materiais é a sua capacidade para sofrerem desidratação com pouca ou nenhuma mudança na estrutura do cristal. Os cristais desidratados são interlaçados com canais regularmente espaçados de



dimensões moleculares. Esta malha de poros uniformes compreende cerca de 50 % do volume total dos cristais. Os peneiros moleculares tem uma tendencia forte para readsorverem água e assim, são facilmente hidratáveis desde que o seu tamanho de poros seja suficientemente grande para permitir que as moléculas de água entrem e passem através dos poros do cristal (e assim, entrem nas cavidades do cristal da malha gradeada).

Como resultado, os peneiros hidratáveis do presente invento devem exibir de preferencia um tamanho de poro que é pelo menos cerca de tres unidades Angstrom de diametro. Estes materias são comercialmente disponiveis a partir de Davison Chemical Company (Fisher Scientific Co.) de Baltimore, Maryland ou da Linde Company, uma divisão da Union Carbide Corporation of Danbury, Connecticut. Por exemplo, o peneiro molecular Tipo No. 3A (Linde) absorverá moléculas de menos de tres unidades Angstrom em diametro (inclui água), enquanto Tipo No. 4A absorverá moléculas de menos de quatro unidades Angstrom em diametro e o Tipo No. 5A absorverá moléculas de menos de cinco unidades Angstrom em diametro, com ambos o Tipo 10X e 13X absorvendo moléculas de dez unidades Angstrom de diametro ou menos, etc.

Como previamente indicado, o produto final N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina obtido no processo deste invento é um intermediário valioso que em última análise conduz ao agente anti-depressante conhecido como sertralina ou cis-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetranidro-1-naftalenamina como divulgado na arte previamente discutida. Mais especificamente, N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina é primeiro convertida no racémico cis-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina antes de originar em última análise o desejado cis-(1S)(4S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-



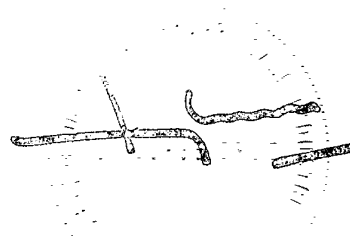
- 7 -

-1,2,3,4-tetranidro-i-naftalenamina pelo método fácil por etapas da arte anterior como anteriormente descrito por W.R.Welch, Jr. et al. in U.S.Patent No. 4.536.518, e no Journal of Medicinal Chemistry Vol. 27, No. 11, p. 1508 (1984).

Assim, o novo processo do presente invento fornece agora o necessário e valioso N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina acima discutido na forma pura e com rendimento elevado por um método de uma única etapa, o qual representa um grande melhoramento tendo em vista a facilidade de síntese e reduz grandemente a natureza dos custos envolvidos. Mais especificamente, evita o uso de tetracloreto de titânio como um catalizador com os seus perigos potenciais associados e permite que a reacção prossiga sob condições suaves e mais económicas, em particular uma vez que os peneiros moleculares empregados como catalizadores podem facilmente ser recuperados da mistura reagente e a seguir regenerados para obtermos uma carga fresca de material hidratável (i.e., activado).

EXEMPLO 1

Num reactor pressurizado, colocamos 30 g (0,103 mole) de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (preparada de acordo com o processo descrito por W.M.Welch, Jr. et al. in U.S.Patent No. 4.535.518) e 38,9 g. (1,22 mole) de metilamina anidra (condensada a 0 °C.) em 350 ml. de cloreto de metileno a -12°C. A mistura resultante, juntamos 18,6 g. de peneiros moleculares em pó (ativado) Tipo No. 5A (Linde). O reactor carregado foi a seguir aquecido a 50 °C. (a pressão registada foi 16 p.s.i.g.) e a mistura reagente foi agitada naquele ponto durante um periodo de quatro horas. No fim deste tempo, (a pressão registada foi agora 8 p.s.i.g.), o reactor foi arrefecido, despressurizado e os peneiros moleculares exaustos foram subsequentemente removidos da mistura por meio de filtração. A seguir, carregamos o reactor com 18,6 g. de peneiros moleculares frescos em conjunto com mais 17,2 g. (0,55 mole) de metilamina anidra, e o reactor e os seus conteudos foram de novo aquecidos a 50 °C. Este processo continuou ate a análise cromatográfica gasosa indicar uma conversão de 96% na cetimina desejada (o tempo total necessário foi ca. de 24 horas). Após completação da reacção, os peneiros moleculares exaustos foram removidos por filtração e o solvente cloreto de metileno foi deslocado com 500 ml de hexano a partir do qual o produto desejado depressa cristalizou na forma pura. Deste modo, obtivemos em ultima análise 27,2 g (87%) de N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidene]metanamina pura (p.f. 145-146 °C). O produto puro era identico em todos os aspectos ao produto assinalado por W.R.Welch, Jr. et al. in U.S.Patent No. 4.535.518, como em particular certificado por dados de ressonância magnética nuclear.



- 9 -

EXEMPLO 2

Repete-se o processo descrito no Exemplo 1 excepto que o tolueno é o solvente empregado em vez do cloreto de metileno e obtivemos substancialmente os mesmos resultados. Neste caso particular, o produto final obtido, viz., N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina, é identico em todos os aspectos ao produto do Exemplo 1.

EXEMPLO 3

Repete-se o processo descrito no Exemplo 1 excepto que o tetrahydrofurano é o solvente empregado em vez do cloreto de metileno e obtivemos substancialmente os mesmos resultados. Neste caso particular, o produto final obtido, viz., N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina, é identico em todos os aspectos ao produto do Exemplo 1.

EXEMPLO 4

Repete-se o processo descrito no Exemplo 1 excepto que o pensiro molecular hidratável empregado como catalizador é o o pensiro molecular em pó Tipo No. 3A (Linde) em vez do Tipo 5A e obtivemos substancialmente os mesmos resultados. Neste caso particular, o produto final obtido, viz., N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina, é identico em todos os aspectos ao produto do Exemplo 1.

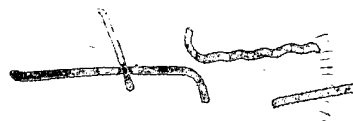


EXEMPLO 5

Repete-se o processo descrito no Exemplo 1 excepto que o peneiro molecular hidratável empregado como catalizador é o o peneiro molecular em pó Tipo No. 4A (Linde) em vez do Tipo 5A e obtivemos substancialmente os mesmos resultados. Neste caso particular, o produto final obtido, viz., N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina, é identico em todos os aspectos ao produto do Exemplo 1.

EXEMPLO 6

Repete-se o processo descrito no Exemplo 1 excepto que o peneiro molecular hidratável empregado como catalizador é o o peneiro molecular em pó Tipo No. 10X (Linde) em vez do Tipo 5A e obtivemos substancialmente os mesmos resultados. Neste caso particular, o produto final obtido, viz., N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilidenel]metanamina, é identico em todos os aspectos ao produto do Exemplo 1.



- 11 -

REIVINDICAÇÕES:

12. - Processo para preparação de N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenilideno]metanamina, caracterizado por compreender o contacto de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenona com metilamina num solvente orgânico aprótico inerte à reacção na presença de um crivo molecular hidratável tendo uma dimensão de poros que é pelo menos cerca de três unidades Angstrom de diâmetro como catalisador, pelo que a água é removida da mistura reagente resultante até a formação do produto final cetimina desejado estar substancialmente completa.

22. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a reacção ser efectuada usando um excesso em moles de metilamina em relação ao material de partida 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenona.

32. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a reacção ser efectuada a uma temperatura que está na gama de cerca de 20 °C até cerca de 100 °C e a uma pressão que varia de cerca de uma a cerca de dez atmosferas.

42. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente orgânico aprótico empregado ser o tetra-hidrofurano.

52. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente orgânico aprótico empregado ser o tolueno.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solvente orgânico aprótico empregado ser o cloreto de metileno.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o crivo molecular hidratável empregado como catalisador ter uma dimensão de poros que está na gama de cerca de três a cerca de dez unidades Angstrom de diâmetro.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o crivo molecular hidratável empregado como catalisador ter uma dimensão de poros que está na gama de cerca de quatro unidades Angstrom de diâmetro.

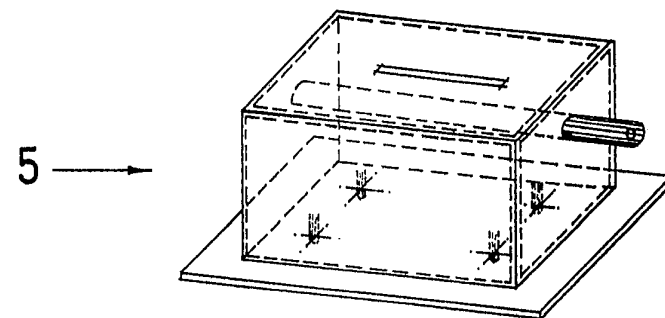
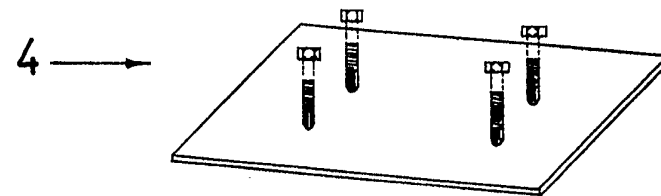
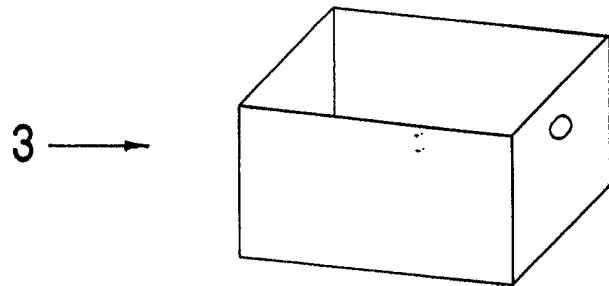
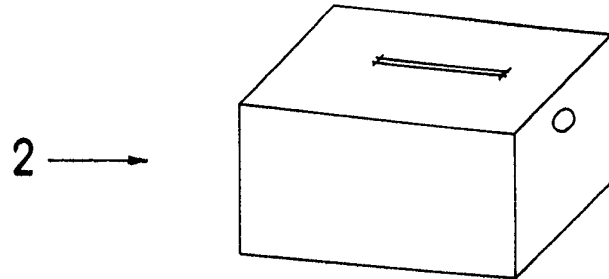
9a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o crivo molecular hidratável empregado como catalisador ter uma dimensão de poros que está na gama de cerca de cinco unidades Angstrom de diâmetro.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a N-[4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidro-1(2H)-naftalenilidenol]metamina assim produzida ser recolhida a partir da mistura reagente.

Lisboa, 2 de Maio de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR OGDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA



PERSPECTIVA

