

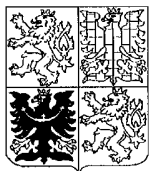
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2085

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/138340**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 209/24

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Quallich George Joseph, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy sertralinu z chirálního tetralonu

(57) Anotace:

Způsob přípravy (+) enantiomeru N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden]methanaminu reakcí (+) enantiomeru 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu a monomethylaminem a chloridem titaničitým nebo molekulárními sítí.

CZ 2000 - 2085 A3

18.07.00

7/2000-2085

Způsob přípravy sertralinu z chirálního tetralonu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového zjednodušeného ²⁷⁴⁵⁰⁶ způsobu přípravy známé ketiminové sloučeniny. Specificky se vynález týká syntézy (+) enantiomeru N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden]methanaminu, kritického meziproduktu při přípravě cis-(1S)(4S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminu (sertralinu). Hydrochlorid sertralinu je aktivní složkou antidepresantu Zoloft^R.

Dosavadní stav techniky

Současná nejrozšířenější cesta komerční přípravy N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden]-methanaminu, vedoucí k cis-(1S)(4S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminu (sertralinu), zahrnuje kondenzační reakci 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu s monomethylaminem, která je katalyzovaná chloridem titaničitým, jak je popsáno W. R. Welch-em, Jr. a kol., v US patentu č. 4 536 518 a v Journal of Medicinal Chemistry, díl 27, č. 11, str. 1508, 1984. Alternativní způsob přípravy N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden]methanaminu je popsán v US patentu 4 855 500, J. C. Spavins, kde jsou použity k urychlení kondenzační reakce mezi 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonem a monomethylaminem vhodná molekulární síta. Vhodná molekulární síta (specificky ^aty, které ^amají velikost ^apórů okolo 3 Angstromů), jsou kontaktovány ^ain situ se směsí 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu a monomethylaminu a adsorbují vodu tvořenou při kondenzační reakci.

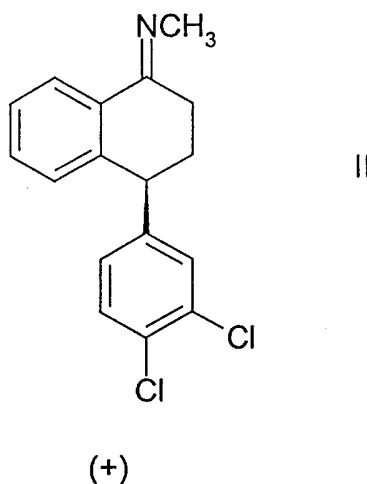
Podstatných úspor se může dosáhnout použitím postupů,

18.07.00

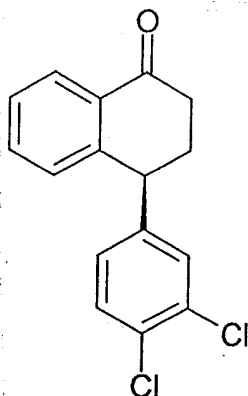
které jsou podobné postupům uvedeným shora, za použití opticky čistého (+) enantiomeru tetralonového výchozího materiálu nebo směsi (+) a (-) enantiomerů stejné látky, obohacené enantiomerem (+), spíše než racemického tetralonu. Použití chirálního výchozího materiálu eliminuje potřebu štěpení finálního produktu a také eliminuje produkci meziproductů majících nežádanou stereochemii.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká postupu přípravy opticky čistého (+) enantiomeru N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden]methanaminu zobrazeném dále



nebo směsi obohacené (+) enantiomerem shora uvedené sloučeniny vzorce II a jeho opačného enantiomeru, zahrnující reakci opticky čistého (+) enantiomeru 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu ("tetralonu") zobrazeném dále



(+)

nebo směsi (+) a (-) enantiomerů tetralonu obohacené enantiomerem (+) s monomethylaminem a buď chloridem titaničitým nebo molekulárními síty, v rozpouštědle vybraném z tetrahydrofuranu ("THF"), methylenchloridu a aromatických rozpouštědel, jako je toluen, xyleny a dichlorbenzen, při teplotě od okolo -20 °C do okolo 60 °C, výhodně při teplotě od okolo 0 °C do okolo 50 °C.

Specifičtější provedení předkládaného vynálezu se týká postupu popsaného shora, kde (a) ketiminový produkt vzorce II, vzniklý takovým postupem, se hydrogenuje za vzniku směsi cis (+) sertralínu ("sertralin") a trans (-) sertralínu; (b) sertralin se případně oddělí ze směsi; a (c) sertralin se případně konvertuje na hydrochloridovou nebo mandelátovou sůl.

Výrazy "sertralin" a "cis (+) sertralin", jak se zde používají, se oba týkají cis-(1S)(4S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminu.

Výraz "trans (+) sertralin", jak se zde používá, se týká trans-(1R)(4S)-N-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminu.

Výraz "cis (-) sertralin", jak se zde používá, se týká cis-(1R)(4R)-N-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetra-

hydro-1-naftalenaminu.

Výraz "trans (-) sertralin", jak se zde používá, se týká trans-(1S) (4R) -N-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminu.

Výraz "racemický cis sertralin", jak se zde používá, se týká opticky inaktivní směsi cis (+) sertralinu a cis (-) sertralinu.

Výraz "racemický trans sertralin", jak se zde používá, se týká opticky inaktivní směsi trans (+) sertralinu a trans (-) sertralinu.

Výraz "racemický sertralin", jak se zde používá, se týká opticky inaktivní směsi racemického cis sertralinu a racemického trans sertralinu.

Postupy podle předkládaného vynálezu a rovněž použití ketiminového produktu při takových postupech v syntéze sertralinu jsou ilustrovány v následujících schématech, jak je popsáno dále.

V souladu s předkládaným vynálezem, výchozí materiál, opticky čistý (+) 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon nebo směs (+) a (-) enantiomerů obohacená enantiomerem (+) téže sloučeniny, se kombinuje s 1,25 až 25 ekvivalenty monomethylaminu a rozpouštědlem vybraným z methylenchloridu, THF a aromatických rozpouštědel, jako je toluen, xyleny nebo dichlorbenzen. S reakční směsí se kombinuje chlorid titaničitý (0,2 až 1,2 ekvivalenty) nebo molekulární síta a reakce probíhá při teplotě od okolo 20 °C do okolo 60 °C, výhodně od okolo 0 °C do okolo 50 °C po dobu 1 až okolo 24 hodin. Pevné vedlejší produkty (oxid titaničitý a hydrochlorid monomethylaminu) se mohou odstranit z reakční směsi filtrací a promyjí se s reakčním rozpouštědlem. Ke zlepšení faltarce se může použít vhodná filtrační pomůcka. K rozpouštědlu obsahující produkt se může přidat odbarvovací uhlí nebo vhodná filtrační pomůcka a výsledná směs se míchá, filtruje a faltarční koláč se promyje stejným rozpouštědlem.

Schéma 1

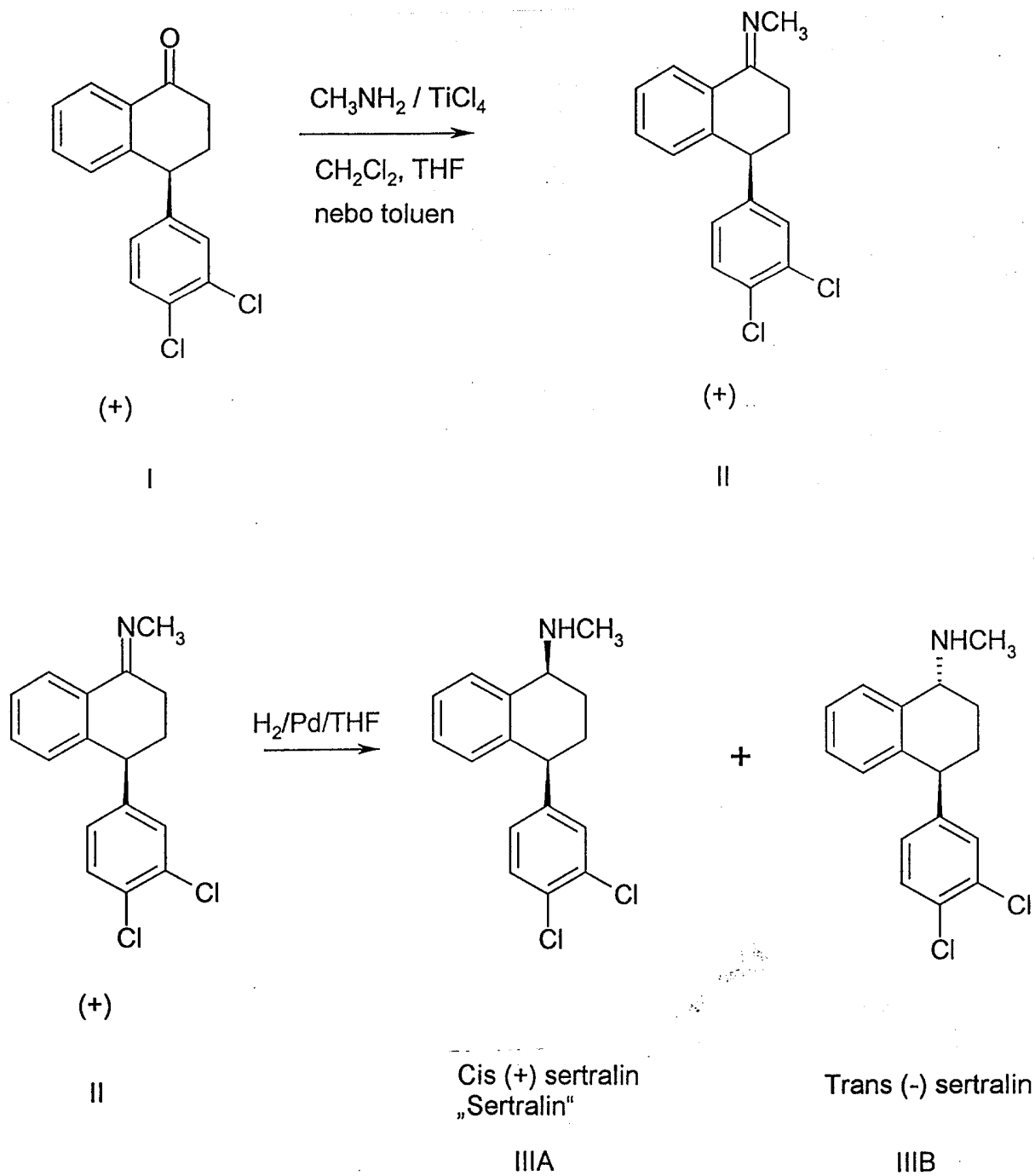
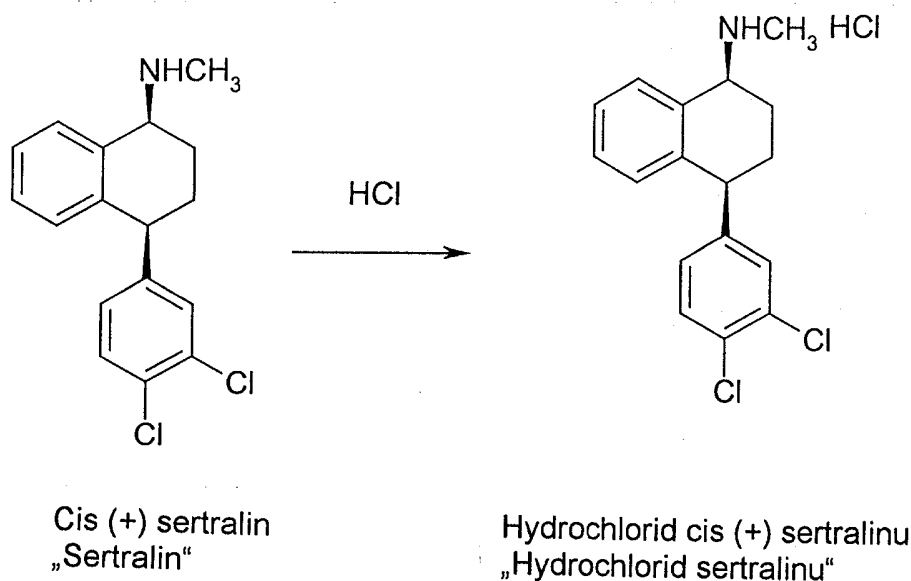


Schéma 2



Rozpouštědlo obsahující (+) ketiminový produkt vzorce II nebo směs (+) a (-) jeho enantiomerů obohacená enantiomerem (+) se může potom koncentrovat destilací (buď za atmosférického nebo sníženého tlaku) a potom se v podstatě vytěsňuje hexanem na konečný objem 3 až 10 litrů na kilogram výchozího materiálu. Ketiminový produkt se granuluje při teplotě od okolo -10 °C do okolo 30 °C, filtruje se a promyje hexany nebo heptanem. Takový produkt se může použít přímo v příštím stupni bez odstranění rozpouštědla (tj. hydrogenační stupeň) nebo je-li žádoucí pro skladování, může se sušit ve vakuu nebo při atmosférickém tlaku při maximální teplotě 80 °C.

Jestliže se použije pro reakci při které vzniká ketimin jako rozpouštědlo THF, rozpouštědlo obsahující ketiminový produkt se může koncentrovat destilací (buď při atmosférickém nebo sníženém tlaku) a koncentrovaný roztok se použije přímo v dalším stupni. Sušený nebo rozpouštědlem zvlhčený ketiminový produkt ze shora uvedeného stupně se kombinuje s THF. Roztok se hydrogenuje ve vhodném zařízení za

18.07.00

použití 30% (hmotnost/hmotnost) hydrogenačního katalyzátoru, jako je vodou zvlhčený katalyzátor palladium na uhlíku nebo vodou zvlhčený katalyzátor palladium na uhličitanu vápenatém nebo katalyzátor obsahující jeden z analogů platiny, za vzniku směsi cis (+) sertralinu a trans (-) sertralinu. Tlak vodíku pro hydrogenační reakci je od 0,1 do 0,8 MPa, výhodně od 0,1 do 0,5 MPa a teplota reakce je od okolo 0 °C do okolo 70 °C, výhodně od okolo teploty místnosti do okolo 60 °C. Reakční doba je obvykle od okolo 1 do okolo 24 hodin. Katalyzátor se potom odfiltruje a promyje se se stejným rozpouštědlem, které se použilo pro hydrogenační reakci a filtrát se dále zpracuje jak je popsáno dále.

Jestliže se použije pro reakci při které vzniká ketimin jako rozpouštědlo toluen, rozpouštědlo obsahující ketiminový produkt se může koncentrovat destilací (buď při atmosférickém nebo sníženém tlaku) a potom se hydrogenuje jak je popsáno shora, za použití toluenu jako hydrogenačního rozpouštědla a vznikne cis (+) sertralin a trans (-) sertralin.

Hydrogenační reakce se také může provádět v jiných rozpouštědlech, jako jsou ethanol, isopropylether, methyl terc.butylether a podobná rozpouštědla, ačkoliv může být výhodné, v závislosti na rozpouštědle použitém pro tvorbu ketiminu, izolovat suchý ketimin před jeho spojením s hydrogenačním rozpouštědlem. Další kompletace hydrogenační reakce spočívá ve filtraci k odstranění katalyzátoru. Přebytek monomethylaminu se odstraní destilací a/nebo vytěsněním původního rozpouštědla (použitého pro reakci, při které se tvoří ketimin) s jiným vhodným rozpouštědlem, jako jsou nižší alkanol, tetrahydrofuran, methylethylketon nebo toluen.

Výhodný teplotní rozsah pro hydrogenační reakci je od okolo 0 °C do okolo 70 °C a výhodný rozsah tlaku vodíku je od

okolo 0,1 MPa do okolo 0,8 MPa. Nejvýhodnější teplota je v rozsahu od okolo teploty místnosti do okolo 60 °C a nejvýhodnější tlak vodíku je od okolo 0,1 MPa do okolo 0,5 MPa.

Výhodné katalyzátory pro redukci nebo redukční aminaci popsané shora zahrnují platinu, palladium a jiné promotory na bázi drahých kovů na nosiči, jako je uhlík, grafit, uhličitán vápenatý a jiné nosiče, které jsou velmi dobře známé v oblasti katalytické hydrogenace.

Hydrochloridová sůl sertralinu se může získat následovně. Chlorovodík, buď jako plyn nebo vodný roztok se spojí s filtrátem z hydrogenační reakce a vzniklý produkt se selektivně krystalizuje k izolaci cis (+) sertralinu ("sertralin"), granulovaném při teplotě od okolo -10 °C do okolo 30 °C, potom následuje filtrace a promytí reakčního rozpouštědla. Vzniklá hydrochloridová sůl sertralinu se může použít přímo bez odstranění rozpouštědla v dalším zpracování nebo je-li žádoucí pro skladování, může se sušit při atmosférickém nebo sníženém tlaku při teplotě nižší než 80 °C.

Jestliže se použije jako hydrogenační rozpouštědlo toluen, sertralínová mandelátová sůl se může tvořit spojením filtrátu z hydrogenační reakce s 0,9 až 1,5 ekvivalenty D (-) mandelové kyseliny při teplotě od okolo 0 °C do okolo 80 °C, buď přímo nebo jako kaše nebo roztok v ethanolu. Vzniklý produkt je mandelátová sůl sertralinu (tj. mandelátová sůl cis (+) sertralinu), obsahující pouze stopové množství mandelátové soli trans (-) sertralinu. Je to z toho důvodu, že D-(-)-mandelová sůl konvertuje jak trans (-)-sertralin, tak cis (-) sertralin na cis (+) sertralin mandelát ("sertralin mandelát"). Výsledný produkt se potom granuluje při teplotě od okolo -10 °C do okolo 30 °C, filtruje se a promyje se ethanolem. Takto získaný sertralin mandelát se může použít

18.07.00

potom přímo v dalším zpracování bez odstranění rozpouštědla nebo se suší při teplotě nižší než 80 °C buď při atmosférickém nebo sníženém tlaku.

Shora uvedená reakce D-(-)-mandelové kyseliny se také může provést v řadě jiných rozpouštědel (například THF, ethanol, methanol, isopropanol, ethylacetát, aceton, isopropylether nebo methyl terc.butylether), ačkoliv, v závislosti na použitém hydrogenačním rozpouštědle, může být výhodné izolovat sertralinovou volnou bázi po hydrogenační reakci.

Jako alternativní způsob ke koncentraci a izolaci pevného ketiminového produktu z reakce, při které vzniká ketimin se může směs ketiminu a rozpouštědla z reakce zpracovat přímo bez izolace, v příštím syntetickém stupni v přípravě sertralinu, přičemž se katalytická hydrogenace ketiminu za vzniku směsi cis (+) a trans (-) sertralinu provede za použití stejného rozpouštědla. Hydrogenace se může provést postupně, buď poté, kdy došlo k úplné tvorbě ketiminu nebo souběžně s tvorbou ketiminu v redukční aminaci. Redukční aminace zahrnuje spojení (+) tetralonu s monomethylaminem (nejlépe 2,5 až 3,5 molárních ekvivalentů) a vhodným hydrogenačním katalyzátorem, jak jsou uvedeny shora, pod atmosférou vodíku, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je toluen nebo THF, dokud dochází k sorpci vodíku nebo až je reakce jinak kompletní. Tato reakce se typicky provádí při teplotě od okolo 20 °C do okolo 100 °C, výhodně od teploty místnosti do teploty okolo 70 °C při tlaku od okolo 0,14 do okolo 0,7 MPa, výhodně od okolo 0,14 do okolo 0,42 MPa. Při těchto podmínkách se (+) tetralon konvertuje na odpovídající (+) ketimin a ihned se redukuje na žádanou směs (+) sertralinu a (-) sertralinu.

Následující příklady ilustrují nové postupy podle předkládaného vynálezu. Tyto příklady mají však pouze

informativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(+) Enantiomer N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-
-naftalenyliden]methanaminu

K 18,0 g sloučeniny I v 18,5 ml toluenu se při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pod atmosférou vodíku přidá 8,64 g (4,5 ekvivalentů) monomethylaminu a směs se míchá 10 minut. Po kapkách se přidá chlorid titaničitý (4,57 g; 0,56 ekvivalentů), přičemž se směs udržuje pod $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu okolí a potom se míchá 1,5 hodiny. Reakční směs se filtruje pod dusíkem, koláč se promyje toluenem a většina toluenu se odstraní destilací ve vakuu. Když zbývá přibližně 90 ml toluenu, vakuum se přeruší a přidá se 72 ml hexanu. Tento postup pokračuje dokud se veškerý toluen neodstraní, přičemž se podle potřeby přidává hexan. Po skončení destilace se produkt nechá stát přes noc v mrazáku a potom se granuluje v 72 ml hexanu po dobu 2 hodin při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vzniklá směs se filtruje a promyje se studeným hexanem. Získá se světle žlutá pevná látka, mající za vlhka hmotnost 15,59 g. Tento produkt se suší přes víkend ve vakuové peci a tak se získá 14,96 g produktu. Filtrát se oddestiluje, přidá se 20 ml hexanu a směs se nechá v mrazáku přes víkend. Směs se potom míchá po dobu 1 hodiny při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, filtruje se a promyje se studeným hexanem. Vlhká hmotnost vzniklého pevného produktu je 1,54 g. Produkt se suší ve vakuu přes noc a získá se 1,53 g (88 %) žluté pevné látky. NMR potvrzuje, že se jedná o sloučeninu uvedenou v názvu.

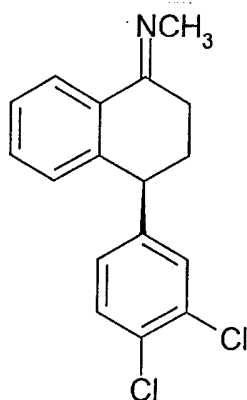
Příklad 2

Sertralin mandelát

K Pd/C (0,740 g, 50 % vody) se přidá pod dusíkem 14,8 g sloučeniny II a 65 ml THF. Směs se hydrogenuje při tlaku vodíku 0,28 MPa po dobu 5 hodin. Po skončení reakce se směs filtruje přes celit a koláč katalyzátoru se promyje THF. Rozpouštědlo se oddestiluje. Ke zbytku se přidá ethanol (EtOH) (74 ml) a rozpouštědlo se oddestiluje. Ke vzniklému produktu se přidá ethanol (74 ml) a D-mandelová kyselina (7,40 g) a směs se míchá při teplotě okolí po dobu 18 hodin. Potom se přidá ethanol (14 ml) a směs se míchá 1 hodinu. Vzniklá směs se filtruje a pevný produkt se promyje EtOH. Hmotnost vlhkého produktu je 21,62 g. Produkt se suší ve vakuu a získá se 17,34 g (78 %) pevné látky. NMR potvrzuje, že se jedná o mandelátovou sůl sertralinu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

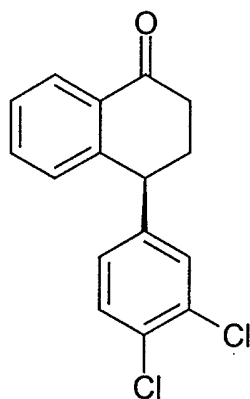
1. Způsob přípravy opticky čistého (+) enantiomeru
N-[4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden]-
methanaminu zobrazeném dále



II

(+)

nebo směsi obohacené (+) enantiomerem shora uvedené sloučeniny
vzorce II a jeho opačného enantiomeru,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje
reakci opticky čistého (+) enantiomeru 4-(3,4-dichlorfenyl)-
-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu ("tetralonu") zobrazeném dále



I

(+)

nebo směsi (+) a (-) enantiomerů tetralonu obohacené enantiomerem (+), s monomethylaminem a buď chloridem titaničitým nebo molekulárními síty.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že: (a) ketiminový produkt vzorce II vzniklý takovým postupem se hydrogenuje za vzniku směsi cis (+) sertralínu ("sertralínu") a trans (-) sertralínu; (b) sertralin se případně oddělí ze směsi; a (c) sertralin se případně konvertuje na svojí hydrochloridovou nebo mandelátovou sůl.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije přebytek monomethylaminu s ohledem na tetralonový výchozí materiál.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce se provede při teplotě v rozsahu od okolo -20 °C do okolo 60 °C.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo je vybráno ze souboru, který zahrnuje THF, methylenchlorid, xyleny a dichlorbenzen.

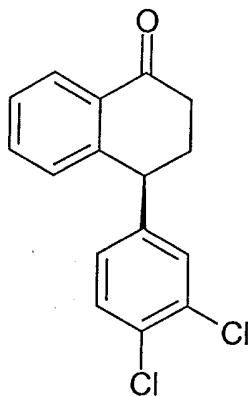
6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reaguje monomethylamin a chlorid titaničitý s tetralonem.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tetralon reaguje s monomethylaminem a molekulárními síty.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ketiminový produkt vzorce II nebo směs obohacená (+) enantiomerem této sloučeniny a opačného enantiomeru se hydrogenuje in situ ve stejném rozpouštědle ve kterém vznikla a získá se opticky čistá směs obsahující cis (+) sertralin a

trans (-) sertralin nebo směs obsahující cis (+) sertralin, cis (-) sertralin, cis (-) sertralin a trans (-) sertralin.

9. Způsob přípravy směsi cis (+) sertralinu a trans (-) sertralinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci opticky čistého (+) enantiomeru 4-(3,4-dichlorfenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonu ("tetralonu") zobrazeném dále



(+)

nebo směsi (+) a (-) enantiomerů tetralonu obohacené (+) enantiomerem, s monomethylaminem a buď chloridem titaničitým nebo molekulárními síty a vhodným hydrogenačním katalyzátorem ve vhodném organickém rozpouštědle pod atmosférou vodíku v přítomnosti okolo 0,14 do okolo 0,7 MPa a při teplotě od okolo teploty místnosti do okolo 70 °C.