FI000112074B



(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 112074 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **31.10.2003**

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07C 211/42, 209/68

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **933860**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **03.09.1993**

(24) Alkupäivä - Löpdag **07.02.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **03.09.1993**

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan **PCT/US92/00759**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

06.03.1991 US 665506 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Braish,Tamim F., 991 Shewville Road, Ledyard, CT 06339, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä transisomeerisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuttamiseksi vastaavaksi cis-isomeeriksi
Förfarande för omvandling av transisomerisk N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin till motsvarande cis-isomer

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 30081 A, EP 28901 A, Patent Abstracts of Japan, tiivistelmä julkaisusta JP 61197530

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uutta menetelmää trans-isomeerisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuntamiseksi cis-isomeeriseksi N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniksi. Menetelmä käsittää trans-isomeerisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin tai seoksen, joka koostuu viimeksi mainitusta isomeerista ja enintään suunnilleen yhtä suuresta massa-osuudesta vastaavaa cis-isomeeria, saattamisen kosketuksiin emäksisen tasapainotus-aineen kanssa, kuten kalium-t-butoksidin kanssa, reaktion olosuhteissa inertissä, polaarisessa, orgaanisessa liuotesysteemissä lämpötilassa sellaisen cis-ja trans-isomeerin seoksen aikaansaamiseksi lopulta, jossa seoksessa läsnä olevan cis-amiinin määrä saavuttaa muuttumattoman arvon, joka on noin 2:1 (massasuhteena ilmaistuna). Tuloksena oleva, edellä mainittu seos on käyttökelpoinen välituotteena, joka johtaa lopulta puhtaaseen cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniin (sertraliiniin), joka on tunnettu antidepressiivinen aine.

Uppfinningen avser ett nytt förfarande för konvertering av transisomer N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin till cis-isomer N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin. Förfarandet omfattar att man leder trans-isomerisk N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin eller en blandning som består av den sistnämnda isomeren och högst ungefär en lika stor massa-andel motsvarande cis-isomer i kontakt med ett basiskt ekvilibriseringsämne såsom kalium-t-butoxid i ett i avseende å reaktionsbetingelserna inert polärt organiskt lösningsmedelssystem för att till slut åstadkomma en sådan blandning av cis- och trans-isomerer där mängden den i blandningen närvarande cis-aminen uppnår ett oförändrat värde som är ca 2:1 uttryckt som massförhållande. Den resulterande ovannämnda blandningen är användbar som en mellanprodukt som slutligen leder till rent cis-(1S,4S)-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin (sertralin), som är ett känt antidepressivt ämne.

Menetelmä transisomeerisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuttamiseksi vastaavaksi cis-isomeeriksi

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää transisomeerin muodossa olevan N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuntamiseksi vastaavaksi cis-isomeerituotteeksi. Jälkimmäinen aine on käyttökelpoinen välituotteena, joka johtaa lopulta cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinina (sertraliinina) tunnettuun antidepressiiviseen aineeseen.

US-patenttijulkaisuissa 4 536 518 ja 4 556 676 (W. M. Welch, Jr. *et al.*) samoin kuin W. M. Welch, Jr:n *et al.* artikkelissa, joka ilmestyi lehdessä Journal of Medicinal Chemistry 27 (1984), nro 11, 1508, on kuvattu monivaiheista menetelmää puhtaan raseemisen cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin valmistamiseksi käyttäen lähtöaineena helposti saatavissa olevaa 3,4-diklooribentsofenonia. Synteesin viimeisessä vaiheessa N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-3,4-dihydro-1-(2H)-naftalenylideeni]metaaniamiini pelkistetään katalyyttisesti hydraamalla tai metallihydridikompleksia käyttäen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniksi, joka on itse asiassa rasemaatin muodossa oleva cis- ja trans-isomeerin seos. Edellä mainittu isomeeriseos jaetaan sitten komponenteikseen tavanomaisin keinoin, esimerkiksi jakokiteyttämällä hydrokloridisuolat tai käsittelemällä vastaava vapaa emäs kromatografisesti silikageelipylväässä. Erotetun, cis-rasemaatin muodossa olevan, vapaan emäsyhdisteen resoluutio sen ollessa liuoksena optisesti aktiivisella, selektiivisellä, saostavalla hapolla, kuten esimerkiksi D-(-)-mantelihapolla, tavanomaisella tavalla tuottaa sitten lopulta tulokseksi toivotun cis-(1S,4S)-enantiomeerin (sertraliinin).

Edellä kuvattu puhtaan cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin valmistus on kuitenkin siinä suhteessa epäedullinen, että samanaikaisesti syntyy suuria määriä ei-toivottua raseemista trans-isomeeria (joka johtaa viime kädessä ei-toivottuun trans-(1S,4R)-enantiomeeriin), joka täytyy lopulta heittää pois, mikä alentaa toivotun cis-(1S,4S)-enantiomeerin kokonaissaantoa ja kohottaa tuotantokustannuksia. Sen vuoksi tämän keksinnön päämääränä on käyttää hyväksi edellä mainitussa synteesissä rinnakkaistuotteena syntyvä ei-toivottu trans-isomeeri ja alentaa siten tuotannon kokonaiskustannuksia. Tämän keksinnön toinen ja täsmällisempi päämäärä on muuntaa edellä mainittu, trans-rasemaatin muodossa oleva, vapaa emäs vastaavaksi cis-isomeeriksi ja siten itse asiassa kierrättää aikaisemmin ei-toivottu trans-isomeeri takaisin tämän keksinnön mukaiseen menetelmään toivotun cis-isomeerin valmistamiseksi. Yksi ja vielä täsmällisempi tämän keksinnön päämäärä on muuntaa aikaisemmin ei-toivottu kiraalinen trans-(1S,4R)-isomeeri vastaavaksi kiraaliseksi cis-(1S,4S)-isomeeriksi, joka on tietysti sertraliini.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää trans-isomeerisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuttamiseksi cis-isomeeriseksi N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että trans-isomeerinen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini saatetaan ilman vastaavan cis-isomeerin läsnäoloa tai vastaavan cis-isomeerin enintään noin yhtä suuren massaosuuden läsnäollessa kosketukseen kalium-tert.-butoksidin kanssa reaktion suhteen inertissä, polaarisessa, orgaanisessa liuotesysteemissä lämpötilassa noin 55 - 125 °C kunnes halutun cis-amiinin määrä saadussa cis/trans-seoksessa saavuttaa vakioarvon noin 2:1 (massa/massa). Tässä

yhteydessä on huomattava, että käytettäessä ilmaisua trans-isomeerinen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini tarkoituksena on kattaa paitsi raseeminen trans-yhdiste myös vastaava kiraalinen trans-(1S,4R)-enantiomeeri, joka saadaan edellisestä helposti L-(+)-mantelihapolla tehtävällä resoluutiolla ja josta raportoivat ensimmäisen kerran W. M. Welch, Jr. *et al.* edellä viitteenä mainitussa Journal of Medicinal Chemistryn artikkelissa.

Tarkemmin määriteltynä kierrätetty lähtöaine, kuten esimerkiksi puhdas raseeminen trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini tai mainitun trans-isomeerin ja vastaavan cis-isomeerin seos massasuhteessa 1:1, muunnetaan tämän keksinnön mukaista menetelmää käyttämällä mitä helpoimmalla tavalla seokseksi, jossa cis- ja trans-isomeerin massasuhde on noin 2:1. Kuten edellä mainittiin, tuloksena oleva jälkimmäinen 2:1 -seos on käyttökelpoinen välituotteena, joka johtaa puhtaaseen cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniin (sertraliiniin), joka on tunnettu antidepressiivinen aine. Vastaavalla tavalla muunnetaan myös kiraalinen trans-(1S,4R)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini tai mainitun trans-isomeerin ja vastaavan cis-isomeerin (ts. kiraalisen cis-(1S,4S)-enantiomeerin) seos massasuhteessa 1:1 mitä helpoimmalla tavalla seokseksi, jossa cis- ja trans-isomeerin massasuhde on noin 2:1. Jälkimmäisessä tapauksessa tuloksena oleva kiraalisen cis- ja trans-isomeerin seos suhteessa 2:1 johtaa kuitenkin suoraan sertraliiniin, koska resoluutiovaihetta ei enää tarvita.

Tämän keksinnön mukaisen menetelmän mukaan tasapainotusreaktio toteutetaan yleensä käyttämällä emäksistä tasapainotusainetta eli kalium-tert.-butoksidia moolisesti ylimäärin suhteessa käytettävään N-metyyli-4-(3,4-di-

kloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinilähtöaineen kokonaismäärään (so. trans-isomeeriin yhdistettynä enintään yhtä suureen massaosuuteen cis-isomeeria jne.) ja edullisesti käyttämällä lähtöaineen ja reagenssin moolisuhdetta, joka voi vaihdella alle yhdestä moolista korkeintaan noin yhteen mooliin mainittua lähtöainetta moolia kohden emäksistä tasapainotusainetta edullisimman vaihteluvälin ollessa noin 1,0: 1,0 - 1,0:3,0, trans-isomeerin toivotun konversion cis-isomeeriksi aikaansaamiseksi, mitä on käsitelty edellä. Prosessi toteutetaan tavallisesti polaarisessa orgaanisessa liuotesysteemissä, joka on reaktion olosuhteissa inertti, noin lämpötilassa 55 - 125 °C ja edullisesti noin lämpötilassa 65 - 90 °C, ja sen annetaan jatkua, kunnes saavutetaan suurin piirtein toivottu konversio muuttumattomaksi cis- ja trans-isomeerin seokseksi massasuhteessa 2:1. Tasapainotusreaktio vaatii yleensä vähintään noin 4 tunnin ajanjakson, vaikka käytännössä on edullista toteuttaa se noin 40 tunnin reaktioaikaa käyttäen. Edullisia reaktion olosuhteissa inerttejä polaarisia orgaanisia liuotteita käytettäviksi tässä yhteydessä ovat di(alempi alkyyli)eetterit (di-C_{1-4}-alkyylieetterit), jotka sisältävät yhteensä vähintään 5 hiiliatomia, kuten esimerkiksi di-isopropyylieetteri, di-n-butyylieetteri, metyyli-n-butyylieetteri ja etyyli-isopropyylieetteri, sykliset eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani ja dioksaani, alkyloidut glykolit, jotka sisältävät yhteensä 4 - 8 hiiliatomia, kuten esimerkiksi 1,1-dietoksimetaani, 1,2-dimetoksietaani, 2-etoksietanoli, 2-n-butoksietanoli, buteeniglykolin dimetyylieetteri ja eteeniglykolin di-n-propyylieetteri, samoin kuin N,N-di(alempi alkyyli)(alempi alkaani)happoamidit, jotka sisältävät yhteensä korkeintaan 6 hiiliatomia (ainakin yhden mainituista atomeista ollessa N,N-substituoitumattomassa alkaanihappoamidiosassa), kuten esimerkiksi dimetyyliformamidi, dietyyliformamidi, dime-

tyyliasetamidi, dietyyliasetamidi, dimetyylipropionihappoamidi jne. Parhaita tuloksia saavutetaan yleensä käytettäessä tetrahydrofuraania ja muita eetterityyppiä olevia liuotteita. Käytettäessä liuotteena tetrahydrofuraania, on käytännössä usein havaittu kätevimmäksi ja edullisimmaksi käyttää pieniä määriä vastaavaa alempaa alkanolia edellä mainitun eetteriliuotteen "terästämiseksi" ja siten valitun liuotesysteemin sisältämien lähtöaineiden ja lopputuotteiden liukenevuuden lisäämiseksi edelleen. Tavallisesti vähäinen määrä "terästävää" alkanolia, sanokaamme esimerkiksi 5 til-% eetteriliuotteen kokonaismäärästä, on riittävä sellaisiin tarkoituksiin.

Tasapainotusreaktion päätyttyä toivottu tuote, ts. puhdas raseeminen cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini tai sen puhdas kiraalinen cis-(1S,4S)-enantiomeeri (kuten saattaa olla asia), saadaan talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi poistamalla ensin liuote haihduttamalla alipaineessa ja liuottamalla tuloksena oleva jäännös sitten kloorattuun alempaan hiilivetyliuotteeseen, kuten esimerkiksi dikloorimetaaniin, 1,2-dikloorietaaniin, s-tetrakloorietaaniin, trikloorimetaaniin tai tetrakloorimetaaniin, mitä seuraavat peräkkäin tuloksena olevan liuoksen pesu ja kuivaus sekä sen jälkeen liuotteen haihdutus alipaineessa, jolloin saadaan aikaisemmin mainittu cis- ja trans-isomeerin seos massasuhteessa 2:1 (sellaisin analyysinmenetelmin kuin ohutkerroskromatografia, suurpainenestekromatografia, ydinmagneettinen resonanssispektroskopia jne. todettuna) jäljelle jäävänä öljynä. Liuotettaessa viimeksi mainittu öljy sen jälkeen eetteriliuotteeseen, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraaniin, ja käsiteltäessä se kuivalla vetyhalogenidikaasulla, kuten esimerkiksi vedettömällä vetykloridilla, toivottu cis-amiini saostuu liuoksesta kiteisenä hydrohalogenidisuolana, kun taas vastaava

trans-amiinisuola jää liuokseen. Tällä tavalla lähtöaine, kuten esimerkiksi ei-toivottu raseeminen trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini tai sen ja toivotun cis-isomeerin seos massasuhteessa 1:1, muunnetaan kätevästi puhtaaksi kiteiseksi raseemiseksi cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinihydrokloridiksi edellä mainitun seoksen kautta, jossa cis- ja trans-isomeerin massasuhde on 2:1. Vastaavalla tavalla muunnetaan ei-toivottu kiraalinen trans-(1S,4R)-enantiomeeri toivotuksi kiraaliseksi cis-(1S,4S)-enantiomeeriksi, ts. cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinihydrokloridiksi, mitä on käsitelty edellä.

Sekä puhtaasta raseemisesta trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinilähtöaineesta, jota voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisen tasapainotusprosessin toteutukseen, että toivotusta puhtaasta raseemisesta cis-amiinilopputuotteesta hydrokloridisuoloina on raportoitu W. M. Welch, Jr:n *et al.* artikkelissa, joka on esitetty lehdessä Journal of Medicinal Chemistry 27 (1984), nro 11, 1508, vastaavien vapaiden emäsyhdisteiden ja raseemista cis- ja trans-isomeeria (vapaina amiiniemäsyhdisteinä) noin massasuhteessa 1:1 sisältävän, puhdistamattomassa muodossa olevan seoksen ohella. Puhtaasta raseemisesta cis-amiinihydrokloridista on raportoitu myös US-patenttijulkaisussa 4 536 518 (W. M. Welch, Jr:n *et al.*) hydrokloridisuoloina esiintyvien kyseisten kahden isomeerin raakaseosten ohella, kun taas puhtaasta raseemisesta trans-amiinihydrokloridista on vastaavasti raportoitu US-patenttijulkaisussa 4 556 676 (myös W. M. Welch, Jr:n *et al.*). Puhtaasta kiraalisesta trans-(1S,4R)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinilähtöaineesta hydrokloridisuolana on myös raportoitu edellä mainitussa W. M. Welch, Jr:n *et al.* artikkelissa vastaavan vapaan amiiniemäsyhdisteen ohella.

Kuten aikaisemmin mainittiin, raseemisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin cis- ja trans-isomeerin seos massasuhteessa 2:1, joka saadaan tämän keksinnön mukaisen menetelmän lopputuotteena, on arvokas välituote, joka johtaa sertraliinina eli cis-(1S,4S)-N-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinina tunnettuun antidepressiiviseen aineeseen. Tarkemmin ilmaistuna, kun tulokseksi saatava, edellä mainittu raseemisen cis- ja raseemisen trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniemäksen seos massasuhteessa 2:1 muunnetaan ensin vastaaviksi hydrokloridisuoloiksi eetteriliuotesysteemissä, kuten esimerkiksi puhtaassa tetrahydrofuraanissa, yksinomaan puhdas kiteinen raseeminen cis-amiinisuola erottuu liuoksesta kiteisenä sakkana, jolloin saadaan puhdasta raseemista cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinihydrokloridia, joka sitten eristetään ja muunnetaan takaisin vapaaksi puhtaaksi raseemiseksi cis-amiiniemäsyhdisteeksi ja jolle sen jälkeen tehdään resoluutio tavanomaisella tavalla käyttäen menetelmiä, joita W. M. Welch, Jr. *et al.* ovat kuvanneet edellä mainitussa alan aikaisemmassa kirjallisuudessa, jolloin saadaan lopulta toivottu puhdas cis-(1S,4S)-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini (sertraliini) hydrokloridisuolana. Vastaava kiraalisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniemäksen cis- ja trans-isomeerin seos massasuhteessa 2:1, joka saadaan tämän keksinnön mukaisen menetelmän lopputuotteena, valmistetaan käsitellään samalla tavalla sertraliiniin johtavana välituotteena, paitsi että resoluutiovaihetta ei tarvita, koska toivottu puhdas kiraalinen cis-(1S,4S)-amiiniyhdiste (sertraliini) saadaan suoraan kiteisen hydrokloridisuolan eristyksen jälkeen.

Tämän keksinnön mukainen uusi menetelmä tarjoaa nyt siis tavan muuntaa ei-toivottu trans-isomeerinen N-metyy-

li-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini takaisin toivotuksi puhtaaksi cis-isomeeriksi (raseemiseksi tai kiraaliseksi) ja siten kierrättää aikaisemmin ei-toivottu trans-isomeeri tehokkaasti takaisin tämän keksinnön mukaiseen tuotantomenetelmään mainitun toivotun cis-isomeerin aikaansaamiseksi. Jälkimmäinen saavutus puolestaan merkitsee suurta parannusta tekniikan tason mukaisiin menetelmiin nähden prosessin lisääntyneen helppouden ja yksinkertaisuuden sekä tuotannon kokonaiskustannusten samanaikaisen alenemisen vuoksi.

Esimerkki 1

Seosta, joka sisälsi raseemista trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinia (5,0 g, 0,0164 mol) [W. M. Welch, Jr:n *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 27 (1984), nro 11, 1508] liuotettuna tetrahydrofuraaniin (60 ml) ja joka sisälsi myös t-butanolia (3,09 ml) ja kalium-t-butoksidia (3,68 g, 0,0328 mol), kuumennettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 48 tuntia. Tämän vaiheen päätyttyä liuote poistettiin haihduttamalla alipaineessa, ja tulokseksi saatu jäännös sekoitettiin sen jälkeen dikloorimetaaniin ja pestiin kolmella peräkkäisellä erällä (kukin 60 ml) vettä, mitä seurasi kuivaus magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla ja liuote poistettu haihduttamalla alipaineessa, saatiin lopulta jäännökseksi öljy, joka osoittautui olevan raseemisen cis- ja raseemisen trans-amiinin seos massasuhteessa 2:1, minkä osoittivat NMR-spektritiedot. Liuotettaessa viimeksi mainittu öljy tetrahydrofuraaniin ja käsiteltäessä se vedettömällä vetykloridikaasulla cis-amiini saostui hydrokloridisuolana, kun taas trans-amiinihydrokloridi jäi liuokseen. Tällä saatiin lopulta 3,5 g (62 %) puhdasta raseemista cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinihydrokloridia (sp. 275 - 277 °C) talteen saadun kiteisen suolan muodossa. Puhtaalle raseemiselle

cis-amiinihydrokloridi- ja puhtaalle raseemiselle trans-amiinihydrokloridisuolalle kirjallisuudessa ilmoitetut sulamispisteet olivat 275 - 277 °C ja 214 - 216 °C, tässä järjestyksessä, W. M. Welch, Jr:n *et al.* mukaan [Journal of Medicinal Chemistry 27 (1984), nro 11, 1508].

Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvattu menettely toistettiin, paitsi että lähtöaineena käytettiin puhtaan raseemisen cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin ja puhtaan raseemisen trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin seosta massasuhteessa 1:1 (5,0 g, 0,0164 mol) pelkän vastaavan puhtaan trans-isomeerin sijasta käyttäen samoja moolisuhteita kuin edellä. Tässä nimenomaisessa tapauksessa vastaava lopputuote, joka saatiin, oli jäännösöljy, joka osoittautui olevan raseemisen cis- ja raseemisen trans-amiinin seos massasuhteessa 2:1, jonka seoksen NMR-spektritiedot osoittivat joka suhteessa suurin piirtein identtiseksi esimerkin 1 tuotteen kanssa. Puhdas raseeminen cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinihydrokloridi (sp. 275 - 277 °C) eristettiin sitten edellä mainitusta seoksesta samalla tavalla kuin se, jota kuvattiin jo saman tuotteen yhteydessä esimerkissä 1. Tässä tapauksessa puhtaan tuotteen saanto oli 61 % käytettyyn lähtöaineen kokonaismäärään perustuen.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä trans-isomeerisen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuttamiseksi cis-isomeeriseksi N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiiniksi, t u n n e t t u siitä, että trans-isomeerinen N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini saatetaan ilman vastaavan cis-isomeerin läsnäoloa tai vastaavan cis-isomeerin enintään noin yhtä suuren massaosuuden läsnäollessa kosketukseen kalium-tert.-butoksidin kanssa reaktion suhteen inertissä, polaarisessa, orgaanisessa liuotesysteemissä lämpötilassa noin 55 - 125 °C kunnes halutun cis-amiinin määrä saadussa cis/trans-seoksessa saavuttaa vakioarvon noin 2:1 (massa/massa).

2. Menetelmä raseemisen trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinin muuttamiseksi vastaavaksi cis-isomeeriseksi tuotteeksi, t u n n e t t u siitä, että raseeminen trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini saatetaan ilman vastaavan cis-isomeerin läsnäoloa tai vastaavan cis-isomeerin enintään noin yhtä suuren massaosuuden läsnäollessa kosketukseen kalium-tert.-butoksidin kanssa reaktion suhteen inertissä, polaarisessa, orgaanisessa liuotesysteemissä lämpötilassa noin 55 - 125 °C kunnes halutun cis-amiinin määrä saadussa cis/trans-seoksessa saavuttaa vakioarvon noin 2:1 (massa/massa).

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään raseemista trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinia ilman olennaista määrää vastaavaa cis-isomeeriä.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään 1:1 cis/trans-seosta, joka koostuu noin yhtä suurista massaosuuksista raseemista

cis- ja raseemista trans-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalium-tert.-butoksidia käytetään moolisesti ylimäärin suhteessa N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinilähtöaineen kokonaismäärään.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiinilähtöaineen ja kalium-tert.-butoksidin välinen moolisuhde on noin 1,0:1,0 - 1,0:3,0.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktion suhteen inertti, polaarinen, orgaaninen liuote on tetrahydrofuraani tai sen seos pienen määrän kanssa t-butanolia.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio kalium-tert.-butoksidin kanssa suoritetaan lämpötilassa noin 65 - 90 °C vähintään noin 4 tuntia.

9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että puhdas raseeminen cis-N-metyyli-4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftaleeniamiini otetaan talteen saadusta 2:1 cis/trans-seoksesta hydrohalogenidisuolan muodossa.

Patentkrav

1. Förfarande för omvandling av trans-isomerisk N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin till cis-isomerisk N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin, k ä n n e t e c k n a t därav, att trans-isomerisk N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin bringas utan närvaro av motsvarande cis-isomer eller i närvaro av högst ca en lika stor massaandel motsvarande cis-isomer i kontakt med kalium-tert.-butoxid i ett i förhållande till reaktionen inert polärt organiskt lösningsmedelssystem vid en temperatur av ca 55 - 125 °C tills mängden av den önskade cis-aminen i den erhållna cis/trans-blandningen uppnår ett konstant värde av ca 2:1 (massa/massa).

2. Förfarande för omvandling av rascemisk trans-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin till motsvarande cis-isomeriska produkt, k ä n n e t e c k n a t därav, att rascemisk trans-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin bringas utan närvaro av motsvarande cis-isomer eller i närvaro av högst ca en lika stor massaandel motsvarande cis-isomer i kontakt med kalium-tert.-butoxid i ett i förhållande till reaktionen inert polärt organiskt lösningsmedelssystem vid en temperatur av ca 55 - 125 °C tills mängden av den önskade cis-aminen i den erhållna cis/trans-blandningen uppnår ett konstant värde av ca 2:1 (massa/massa).

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att rascemisk trans-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin utan någon väsentlig mängd av motsvarande cis-isomer.

4. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en 1:1 cis/trans-blandning, som består av ca lika stora massaandelar

rascemisk cis- och rascemisk trans-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att kalium-tert.-butoxiden används i ett molärt överskott i förhållande till den totala mängden N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin utgångsämnet.

6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att molförhållandet mellan N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenamin utgångsämnet och kalium-tert.-butoxiden är ca 1,0:1,0 - 1,0:3,0.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det i förhållande till reaktionen inerta polära organiska lösningsmedlet är tetrahydrofuran eller en blandning av detta med en liten mängd t-butanol.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen med kalium-tert.-butoxiden utförs vid en temperatur av ca 65 - 90 °C under minst ca 4 timmar.

9. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den rena rascemiska cis-N-metyl-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenaminen utvinns ur den erhållna 2:1 cis/transblandningen i form av ett hydrohalogenidsalt.