



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707724-6 A2**

(22) Data de Depósito: 13/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



* B R P I 0 7 0 7 7 2 4 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
C07D 333/20

(54) Título: **UM NOVO PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE (S)-(+)-N, N-DIMETIL-3-(1-NAFTALENILOXI)-3-(2-TIENIL)PROPANAMINA, UM INTERMEDIÁRIO DE DULOXETINA**

(30) Prioridade Unionista: 13/02/2006 US 60/773,065, 27/03/2006 US 60/786,488, 04/04/2006 US 60/789,380, 10/04/2006 US 60/791,102, 19/06/2006 US 60/815,167, 13/02/2006 US 60/773,065, 27/03/2006 US 60/786,488, 04/04/2006 US 60/789,380, 19/06/2006 US 60/815,167, 04/04/2006 US 60/789,380, 10/04/2006 US 60/791,102

(73) Titular(es): Teva Pharmaceutical Industries

(72) Inventor(es): Abramov, Mili, Santiago Ini, Shmuely, Yaron

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2007003723 de 13/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/095200 de 23/08/2007

(57) Resumo: UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-(+)-N,N-DIMETIL-3-(1-NAFTALENILOXI)-3-(2-TIENIL)PROPANAMINA, UM INTERMEDIÁRIO DE DULOXETINA. Provê um processo para preparar um intermediário de duloxetina: (S)-(+)-N,N- Dimetil-3-(1-naftalenilóx-3-(2-tienil)propamina(DNT) e sua conversão à duloxetina ou um sal farmacologicamente aceitável dela derivado.

UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-(+)-N,N-DIMETIL-3-(1-NAFTALENILOXI)-3-(2-TIENIL)PROPANAMINA), UM INTERMEDIÁRIO DE DULOXETINA

5 REFERÊNCIAS CRUZADAS PARA APLICAÇÕES RELATIVAS

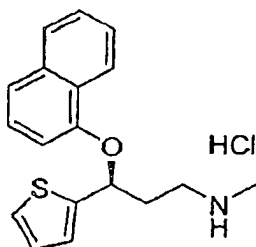
O presente Pedido de Patente reivindica os benefícios dos seguintes Pedidos de Patentes Provisórios U.S No. 60/773,065, depositado em 13 de fevereiro de 2006, 60/786,488, depositado em 27 de março de 2006, 60/789,380, depositado em 4 de abril de 2006, 60/791,102, depositado em 10 de abril de 2006 e 60/815,167, depositado em 19 de junho de 2006. O conteúdo da qual está incorporado neste documento por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta processos para preparar um intermediário de duloxetina. A presente invenção também apresenta processos para converter o intermediário de duloxetina em duloxetina HC1.

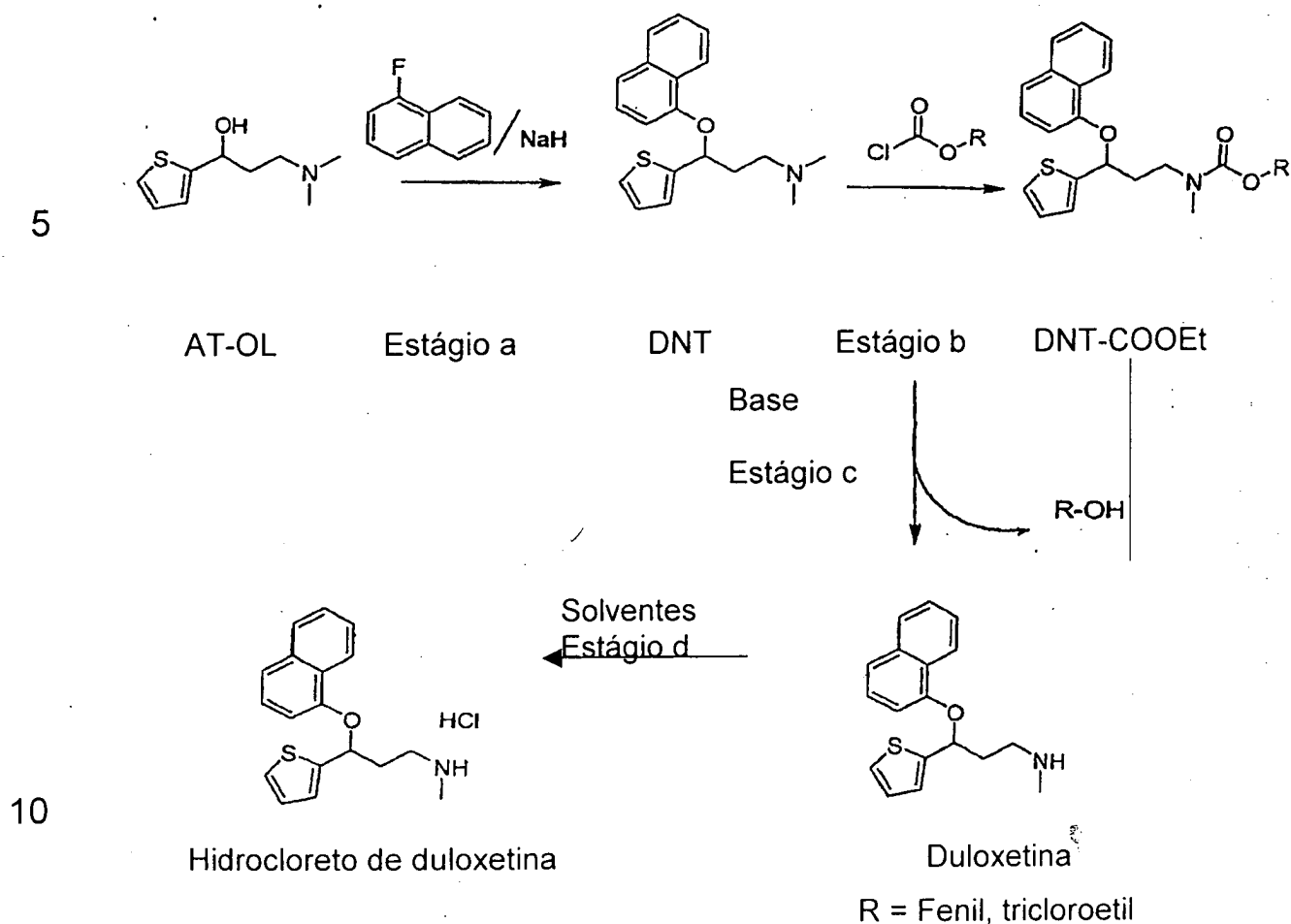
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A Duloxetina é um dual inibidor recaptado de neurotransmissores serotonina e neropinefrina. Eles possuem aplicação para o tratamento da incontinência urinária de estresse (IUS), depressão e controle da dor. Hidrocloreto de duloxetina possui o seguinte nome químico sal ácido hidrocloreto de (+)-N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina e estrutura



A base de duloxetina, bem como os processos para sua preparação, estão descritos na Patente U.S. N° 5,023,269 (US'269). Patente EP N° 457559 e Patentes U. S. N°s 5,491,243(US'243) e 6,541,668 obtendo e melhorando caminhos sintéticos para a preparação de base de duloxetina. US '269 descreve a preparação de base de duloxetina por reação de (S)-(-)-N,N-

Dimetil-3-(2-tienil)-3-hidroxiopropanamina e flúor naftaleno com hidreto de sódio em DMA (estágio a), seguido por desmetilação com cloroformato de fenil ou cloroformato de tricloroetil (estágio b) e hidrólise básica (estágio c) de acordo com o esquema seguinte:



A conversão de base de duloxetina para seu sal de hidrocloreto é descrito na Patente U. S. N° 5,491,243 e no "Wheeler W. J. et al, J. Label. Cpd. Radiopharm, 1995,36,312". Em ambos os casos as reações são realizadas em etil acetato.

Na Patente U. S. 5,362,886, o processo descrito no Estágio a) é realizado na presença de sais de Potássio, tais como benzoato de potássio na presença de hidreto de sódio. Na US '668, o processo descrito no Estágio a) é realizado na presença de potássio terc-butóxido e 1,3 dimetil-2-imidazolidinona ou N,metilpirolidina, à temperatura de 110° C . Na Publicação WO N°

04/056795 este estágio é realizado na presença de catalisador de transferência de fase e a base em DMSO (exemplos 1 e 4).

5 A desvantagem dos processos descritos nas Patentes e Descrições acima inclui o uso de hidreto de sódio, que requer especial manipulação e condições seguras, como hidreto de sódio reage violentamente com água, liberando e inflamando hidrogênio e o uso de 1,3-dimetil-2-imidazolidinina, n-metilpirrolidina ou catalisador de transferência de fase, que resulta em alto custo.

10 Métodos de custo efetivo de sintetização de intermediários duloxetina e duloxetina HCl, utilizando reagentes seguros são altamente desejados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em uma concretização, a presente invenção provê um processo para preparar

15 (S)-(+)-N,N-Dimetil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina(DNT), compreendendo combinar S-(-)-N,N-dimetil-3-Hidroxi-3-(2-tienil)Propanamina (AT-OL) com uma base selecionada de grupo composto de hidróxido de metal alcali, alcóxidos de metal sódio, alcóxidos de metal lítio e naftaleno selecionado de grupo composto de 1-fluornaftaleno, 1-cloronaftaleno e misturas destes em um solvente aprótico polar selecionado de grupo composto de: hidrocarboneto 20 aromático C5-C8, líquido iônico, sulfóxido de dimetil (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), acetonitrila, sulfolana, nitrometano, carbonato de propileno e misturas destes para obter DNT, caracterizado por a reação ser conduzida na ausência do catalisador de transferência de fase.

25 Também provê um processo para preparar duloxetina ou um sal farmacologicamente aceitável deste, incluindo preparar DNT ou sais destes de acordo com o processo acima e convertendo o DNT para duloxetina ou um sal farmacologicamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

30 Como usado neste documento o termo "AT-OL" refere-se a (S)-(-)-N,N-dimetil-3-(2-tienil)-3-hidroxipropanamina.

Como usado neste documento o termo "DNT" refere-se a (S)-(+)-N,N-dimetil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina.

A presente invenção provê um processo para preparar DNT ou sais deste sem o uso de uma base de hidreto ou um catalisador de transferência de fase. O processo da presente invenção é adequado para uso em escala industrial.

5 Em uma outra concretização, DNT é preparado por combinação de AT-OL, uma base, especificamente, hidróxido de metal álcali, alcóxidos de metal sódio, alcóxidos de metal lítio e 1-fluornaftaleno ou 1-clornaftaleno e um solvente aprótico polar selecionado de grupo composto de: hidrocarboneto aromático C₅-C₈, líquido iônico, sulfóxido de dimetil (DMSO), dimetilformamida
10 (DMF), dimetilacetamida (DMA), acetonitrila, sulfolana, nitrometano, carbonato de propileno. Esta concretização é conduzida na ausência de um catalisador de transferência de fase.

 Preferencialmente, AT-OL é dissolvido no solvente aprótico polar e a solução é então combinada com uma base, na qual a combinação é também
15 combinada com 1-fluornaftaleno ou 1-clornaftaleno para obter a mistura da reação.

 Preferencialmente, a base é hidróxido de potássio (KOH), metóxido de sódio ou hidróxido de sódio (NaOH). A base pode ser acrescentada em forma de porção com o propósito de aumentar o rendimento.

20 O hidrocarboneto C₅-C₈ pode ser selecionado de grupo composto de tolueno e xileno. O líquido iônico pode ser selecionado de grupo composto de halóides de alcil amônia, halóides de alcil fosfônio, halóides de N-alcilpiridinium, halóides de N-N-dialcilimidazolium, tetraalcilamônia tetraalcilbórides, sais de 1-alcil-3-metilimidazolium, trifluormetanosulfunado, sais de nitrato de
25 monoalcilamônia, halogealuminato, clorocuprate e 1-butil-3-metilimidazolium tetrafluorborato. Mais preferencialmente o líquido iônico é 1-butil-3-metilimidazolium tetrafluorborato. Melhor ainda, o solvente aprótico polar é DMA ou DMSO. Como usado neste documento o termo "líquido iônico" refere-se para sais cujo ponto de fusão é relativamente baixo (abaixo de cerca de
30 100°C). Em particular, os sais que são líquidos à temperatura ambiente e são chamados de líquido iônico de temperatura ambiente, ou RTILs

Os reagentes podem ser usados em diferentes razões. Preferencialmente, o AT-OL é usado a pelo menos razão de 1:1 para o solvente usado, base usada ou naftaleno usado. Em uma concretização, a razão de AT-OL para solvente é cerca de 1g para cerca de 6 ml; AT-OL para base é cerca de 1 para cerca de 1 por mol equivalente; e/ou razão de AT-OL para naftaleno é cerca de 1 para cerca de 2 por mol equivalente

Em uma concretização, depois da adição de naftaleno, a mistura da reação é aquecida para uma temperatura de cerca da temperatura ambiente a cerca da temperatura de refluxo do solvente. Preferencialmente, depois do aquecimento, a mistura é mantida, enquanto agitada, por cerca de 20 minutos a 5 dias. A mistura da reação pode ser mantida inalterada na ausência de aquecimento.

O processo preparado pelo processo acima pode ser obtido em alto excesso de anantiómeros. Preferencialmente, a quantidade do enantiómero R é menor que cerca de 15% como medido por HPLC percentagem por área, melhor ainda menor que cerca de 10%, e ainda mais preferencialmente cerca de 0,5%

O DNT preparado de acordo com o processo acima pode ser recuperado. Em uma concretização, água e solvente orgânico não miscível a água tal como etil acetato são acrescentados na mistura da reação para obter duas fases. As fases são então separadas e a fase orgânica é concentrada para obter um resíduo seco. Antes da separação, o DNT pode ser lavado com o objetivo de remover as impurezas inorgânicas ou impurezas inorgânicas que são miscíveis na água. Um ácido tal como HCl pode também ser acrescentado à mistura da reação para a reação.

O DNT obtido pode ser convertido para um sal. Tais sais podem ser preparados por extinção da reação de DNT com um ácido orgânico ou inorgânico. Exemplos de ácidos orgânicos incluem ácidos maleico, succínico, cítrico, funárico, acético, oxálico e benzensulfônico. Exemplos de ácidos inorgânicos incluem ácido fosfórico, hidrocloreto, hidrobromico, hidriodeto, sulfúrico e nítrico.

O DNT, ou sais deste preparados de acordo com o processo acima, pode ser recuperado por qualquer método conhecido na matéria, tais como separação de fases e concentração de fase orgânica até um resíduo seco ser formado ou como um sal ácido,. Antes da separação, o DNT pode ser lavado com o objetivo de remover as impurezas inorgânicas ou impurezas orgânicas que são miscíveis na água.

Em outra concretização, a presente invenção provê processos para converter o DNT obtido para duloxetina, ou um sal farmacologicamente aceitável deste tal como hidróclorato de duloxetina.

A conversão de DNT para um sal farmacologicamente aceitável de duloxetina pode ser realizado por qualquer método conhecido na matéria, tal como descrito na Patente U. S. No 5,023,269, ou US20060194869 para fazer duloxetina HCl. A descoberta desta aplicação para conversão de DNT para duloxetina HCl é incorporada neste documento por referência.

Preferencialmente, a conversão é realizada por dissolução de DNT em um solvente orgânico e combinação com um alcil haloformato. Este passo renderá duloxetina alcil carbonato, que pode ser combinada com um solvente orgânico e uma base, para render duloxetina. A duloxetina pode então ser convertida para um sal farmacologicamente aceitável. Mais preferencialmente, a conversão é realizada por dissolução de DNT em um solvente orgânico não miscível em água; adicionando alcil cloroformato a uma temperatura de cerca de 5° C para menos que cerca de 80° C para obter duloxetina alcilcarbonato, combinando a duloxetina alcilcarbonato com um solvente orgânico e uma base; mantendo a mistura da reação à temperatura de refluxo por pelo menos de 1 a 3 horas; esfriando e adicionando água e uma quantidade adicional de um solvente orgânico; recuperando duloxetina; combinando a duloxetina com um solvente; adicionando ácido hidróclórico até que um pH de cerca de 3 a 4 seja obtido; mantendo a mistura da reação para obter um resíduo sólido e recuperar a duloxetina HCl.

Tendo sido descrita a invenção com referência a certas concretizações preferenciais, outras concretizações poderão aparecer para um experiente na matéria das considerações da especificação. A invenção é também definida por

referência para os exemplos seguintes, que descreve em detalhes a preparação da composição e métodos de uso da invenção.

- 5 Será evidente para qualquer experiente na material que algumas modificações, tanto de materiais como de métodos, podem ser praticadas sem se afastar do escopo da invenção.

EXEMPLOS

Método HPLC para medir pureza de enantiômeros de DNT:

Coluna	Daicel Chiraled OD, 10 μ m, 250 x 4,6 mm
Eluente	Hexana 970 ml; Isopropanol 30 ml; Dietilamina 2 ml
Volume da Amostra	100 μ l
Fluxo	0,8 ml/min
Detetor	230 nm
Temperatura da Coluna	30° C
Concentração da Amostra	0,02 mg/ml

Método HPLC para medir pureza de enantiômeros de Duloxetina:

Coluna	Daicel Chiraled OD, 10 μ m, 250 x 4,6 mm
Eluente	Hexana 900 ml; Isopropanol 100 ml; Dietilamina 2 ml
Volume da Amostra	100 μ l
Fluxo	1,0 ml/min
Detetor	230 nm
Temperatura da Coluna	20° C
Concentração da Amostra	0,5 mg/ml

10

Exemplo 1:

Um reator de 150 ml equipado com frasco de três gargalos com agitação mecânica, termômetro e condensador foi carregado com 10 g de AT-OI e 60 ml de DMSO à temperatura ambiente. A mistura foi agitada até
15 completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitada por um tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 60° C e agitada por 20 horas.

Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura e concentrada por secagem para dar 18,14 g de um óleo acastanhado contendo 10,57% de R enantiômero.

5 Exemplo 2:

Um reator de 150 ml equipado com frasco de três gargalos com agitação mecânica, termômetro e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMSO à temperatura de 20° C. A mistura foi agitada até completa dissolução e 4,20 g de NaOH foi acrescentada e agitada por um
10 tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 60° C e agitada por 5 dias ou até completa consumação do AT-OL.

Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 5 ml de AcOH e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase aquosa
15 foi extraída com etil acetato e o extrato orgânico foi combinado e concentrado por secagem para dar 17,34 g de um óleo acastanhado contendo 8,60 % de R enantiômero.

Exemplo 3:

Um reator de 100 ml equipado com frasco de três gargalos com
20 agitação mecânica, termômetro e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMSO à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitados por um tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 40° C e agitada por 120 horas (ou
25 até estar completa).

Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura e concentrado por secagem para dar um
óleo acastanhado contendo 5,80 % de R enantiômero.

30 Exemplo 4:

Um frasco de 250 ml equipado com de dois gargalos com agitação magnética, e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de ACN à

temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitada por um tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados, a solução foi aquecida para 60° C e agitada por 27 horas.

- 5 Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura e concentrada por secagem para dar 22,2 de um óleo acastanhado contendo 0,53 % de R enantiômero.

Exemplo 5:

- 10 Um frasco de 250 ml equipado com de dois gargalos com agitação magnética, e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMF à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitada por um tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados, a solução foi aquecida para 60° C e agitada por 27 horas.

15 Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura e concentrado por secagem para dar 16,16g de um óleo acastanhado contendo 1,49 % de R enantiômero

- 20 Exemplo 6:

Um frasco de 250 ml equipado com de dois gargalos com agitação magnética, e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMA à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitados por um tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados, a solução foi aquecida para 60° C e agitada por 27 horas.

- 25 Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura e concentrado por secagem para dar 20,37 g de um óleo acastanhado contendo 1,35 % de R enantiômero,

30 Exemplo 7:

Um reator de 100 ml equipado com frasco de três gargalos com agitação mecânica, termômetro e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMSO à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7 g de Na⁺MeO⁻ foram acrescentados e agitada por um
5 tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 60° C e agitada por 26 horas (ou até ser completa).

Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase
10 orgânica foi lavada com salmoura e concentrado por secagem para dar um óleo acastanhado contendo 5,87 % de R enantiômero.

Exemplo 8:

Um reator de 100 ml equipado com frasco de três gargalos com agitação mecânica, termômetro e condensador foi carregado com 10 g de AT-
15 OL e 60 ml de DMSO à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7 g de Na⁺MeO⁻ foram acrescentados e agitada por um tempo adicional. Depois de 15 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 110° C e agitada por 26 horas.

Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 10 ml de
20 HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura, secada com MgSO₄ e concentrado por secagem para dar 13,37g de um óleo acastanhado contendo 9,53% de R enantiômero.

Exemplo 9:

25 Um reator de 250 ml equipado com agitação mecânica e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMA à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitados por um tempo adicional. Depois de 30 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 80° C e
30 agitada por 18 horas.

Para a mistura da reação foi acrescentada 90 ml de água, seguida por 12 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a

fase orgânica foi concentrada por secagem para dar 20 g de um óleo acastanhado contendo 0,52 % de R enantiómero.

Exemplo 10:

5 Um reator de 250 ml equipado com agitação mecânica e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMA à temperatura ambiente. A mistura foi agitada até completa dissolução e 7,11 g de KOH foram acrescentados e agitados por um tempo adicional. Depois de 30 minutos, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 110° C e agitada por 26 horas.

10 Para a mistura da reação foi acrescentada 90 ml de água, seguida por 12 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi concentrada por secagem para dar 21 g de um óleo acastanhado contendo 0,47 % de R enantiómero.

Exemplo 10:

15 Um reator de 250 ml equipado com agitação mecânica e condensador foi carregado com 10 g de AT-OL e 60 ml de DMA à temperatura ambiente sob N₂. A mistura foi agitada até completa dissolução e 6 g de KOH foram acrescentados e agitados por um tempo adicional. Depois de 1 hora, 8 ml de 1-fluornaftalena foram acrescentados e a solução foi aquecida para 80° C e agitada à mesma temperatura. Durante as 4 horas seguintes, duas porções de KOH foram acrescentadas (6 g) e a mistura da reação colocada à mesma temperatura por uma hora adicional.

25 Para a mistura da reação foi acrescentada água, seguida por 12 ml de HCl (5%) e 60 ml de etil acetato. Depois da separação das fases, a fase orgânica foi concentrada por secagem para dar 25 g de um óleo acastanhado contendo 4,85 % de R enantiómero.

Conversão de DNT para HCl Duloxetina

Exemplo 12

Preparação de (8)-DNT-base

30 Um reator de 2litros equipado com agitador mecânico, foi carregado com uma mistura de 100 g de (S)-(+)-DNT-Oxal, 600 ml de água, 96 ml de uma solução de 22 por cento de hidróxido de amônia e 1 litro de tolueno. A mistura

foi agitada a 25° C por 20 a 30 minutos e a fase orgânica foi separada e lavada três vezes com 300 ml de água, fornecendo uma solução de tolueno de (S)-DNT-base, a qual foi usada no exemplo 13 sem evaporação

Exemplo 13

5 Preparação de (S)-carbonato de etil duloxetina

Um reator de 1 litro equipado com agitador mecânico, termômetro, "dean stark" e condensador, foi carregado com (S)-DNT-base obtida no Exemplo 12 dissolvido em 1020ml de tolueno e 13 g de K_2CO_3 . A mistura foi aquecida, e uma destilação de azeotrópico de 284 ml da mistura foi realizada.

- 10 Depois de resfriada para 50° C, 47,46 ml de etil cloroformato foram acrescentados por um período de meia hora e a mistura da reação foi agitada à mesma temperatura por 2 horas adicionais. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a mistura da reação foi lavada com 230 ml de água, 130 ml de uma solução de HCIL a 5 por cento, 130 ml de água, 130 ml de uma solução de
- 15 $NaHCO_3$ a 5 por cento e 130 ml de água. A resultante solução de tolueno de (S)-etil carbonato duloxetina que foi usado no Exemplo 14 sem evaporação.

Exemplo 14

Preparação de (S)-duloxetina base

- Um reator de 1 litro, equipado com agitador mecânico, termômetro e
- 20 condensador, foi carregado com (S)-etil carbonato duloxetina em tolueno preparada no Exemplo 13. A mistura foi aquecida, e uma destilação de azeotrópico de 268 ml foi realizada. Depois de resfriada para 60° C, 82,18 g de uma solução de 85 de KOH foram acrescentados e a mistura foi aquecida para
- 25 94° C por cerca de 4 horas. Depois resfriada para 60° C, 270 ml de água foram acrescentados e a fase orgânica resultante foi lavada três vezes com 270 ml de água e tratada com 4,6 g de carvão (SXI) por 15 minutos, filtrada através de uma estrutura de hiper fluxo e lavada com 60 ml de tolueno. A solução foi
- 30 destilada de 30° C a 40° C sob vácuo de 20 a 30 mmHg até um volume de cerca de 1 a 2 volumes de tolueno ser obtido. A solução de tolueno resultante de (S)-duloxetina base foi usada no Exemplo 15.

Exemplo 15

Preparação de (S)-(+)-duloxetina hidroclicóico

Um reator de 1 litro, equipado com agitador mecânico, termômetro e condensador, foi carregado com (S)-duloxetina-base em tolueno preparada no Exemplo 14. Antes de aquecida para a temperatura ambiente, 670 ml de acetona foi acrescentada e a solução aquecida para 30° C. Gás de cloreto de hidrogênio foi efervecido dentro da solução até o pH da mistura ser ajustado para 3 a 5 e a mistura foi agitada à mesma temperatura por 1 hora. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, o sólido resultante foi filtrado e lavado três vezes com 100 ml de acetona. Depois de secada no vácuo à temperatura de 45° C por 15 horas, 47,5 g de (S)-(+)-duloxetina hidrocloreto foram obtidos com um pó branco tendo uma pureza de 99,42 % baseado em HLPC de percentual por área um rendimento geral de 56,66 %.



REIVINDICAÇÕES

- 1 - Um processo para preparar (S)-(+)-N,N-Dimetil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina (DNT), compreendendo combinar (S)-(-)-N,N-Dimetil-3-
5 Hidroxi-3-(2-Tienil)Propanamina (AT-OL) com uma base selecionada de grupo composto de: hidróxido de metal álcali, alcóxidos de metal sódio, alcóxidos de metal lítio e um naftaleno selecionado de grupo composto de 1-fluornaftaleno, 1-cloronaftaleno e misturas destes em um solvente aprótico polar selecionado de grupo consistindo de: hidrocarbonos aromáticos C₅-C₈, líquido iônico
10 sulfóxido de dimetil (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), acetonitrila, sulfolane, nitrometano, carbonato de propileno e mistura destes para obter uma mistura da reação e por meio disto formar DNT, caracterizado por a reação ser conduzida na ausência de um catalisador de transferência de fase.
- 15 2 - O processo da reivindicação 1, caracterizado por uma solução de AT-OL no solvente ser combinada com uma base cuja combinação é também combinada com o naftaleno para obter um mistura da reação.
- 3 - O processo da reivindicação de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a mistura ser aquecida à temperatura de cerca da
20 temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente.
- 4 - O processo da reivindicação de qualquer uma das procedentes reivindicações, caracterizado por ser uma temperatura de cerca de 35° C à temperatura de refluxo do solvente.
- 5 - O processo da reivindicação de qualquer uma das procedentes
25 reivindicações, caracterizado por depois do aquecimento a mistura não se altera, enquanto agitada por cerca de 20 minutos a 5 dias.
- 6 - O processo da reivindicação de qualquer uma das procedentes reivindicações, caracterizado por a base ser um hidróxido de metal álcali.
- 7 - O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado
30 por a base ser um hidróxido de potássio (KOH), ou hidróxido de sódio (NaOH).
- 8 - O processo da reivindicação de qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizado por a base ser um alcóxido de metal sódio.

- 9 – O processo da reivindicação 8, caracterizado por a base ser metóxido de sódio.
- 10 - O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a base ser acrescentada na forma de porção.
- 5 11 - O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o solvente aprótico polar ser selecionado de grupo composto de tolueno, xileno, sulfóxido de dimetil (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), acetonitrila e misturas destes.
- 12 – O processo da reivindicação 11, caracterizado por o solvente aprótico polar ser DMA ou DMSO.
- 10 13 - O processo de qualquer uma das reivindicações 1-10, caracterizado por o solvente ser líquido iônico.
- 14 – O processo da reivindicação 13, caracterizado por o líquido iônico ser halóide de alcilamônia, halóide de alcilfosfônio, halóide de N-alcilpiridinium, halóide de N-N-dialcylimidazolium, tetraalcilborides de tetraalcilamônia, sais de 15 1-alcil-3-metylimidazólio trifluormetanosulfonado, sais de nitrato de monoalcilamônia aluminato halógeno ou clorocuprate.
- 15 - O processo da reivindicação 14, caracterizado por o líquido iônico ser 1-butyl-3-metylimidazólio.
- 20 16 - O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por quantidade de enantiômero R do DNT obtido ser menor do que cerca de 15% por área de porcentagem HPLC.
- 17 - O processo da reivindicação 16, caracterizado por quantidade de enantiômero R do DNT obtido ser menor do que cerca de 10% por área de porcentagem HPLC.
- 25 18 - O processo da reivindicação 17, caracterizado por quantidade de enantiômero R do DNT obtido ser cerca de 0,5% por área de porcentagem HPLC.
- 19 - O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, também incluindo o passo de recuperação do DNT.
- 30 20 - O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, também incluindo converter DNT para um sal.

21 - O processo da reivindicação 20 caracterizado por o sal ser maleato.

22 - Uso do processo de qualquer uma das reivindicações anteriores para preparação de duloxitina ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

- 23 - Um processo para preparar duloxetina ou um sal farmacologicamente aceitável destes, compreendendo reagir AT-OL com uma base selecionada de grupo consistindo de: hidróxido de metal alcali, alcóxidos de metal sódio, alcóxidos de metal lítio e 1-fluornaftaleno ou 1-clornaftaleno em um solvente aprótico polar selecionado de grupo consistindo de: hidrocarbonos aromáticos C₅-C₈, líquido iônico, sulfoxido de dimetil (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), hexametilfosforamida, (HMPA), acetonitrila, sulfolane, nitrometano, carbonato de propileno caracterizados por a reação ser conduzida na ausência de um catalisador de transferência de fase e converter o DNT para duloxetina ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-(+)-N,N-DIMETIL-3-(1-NAFTALENILOXI)-3-(2-TIENIL)PROPANAMINA), UM INTERMEDIÁRIO DE DULOXETINA

- Provê um processo para preparar um intermediário de duloxetina: (S)-(+)-N,N-Dimetil-3-(1-naftalenilóx-3-(2-tienil)propamina(DNT), e sua conversão à duloxetina ou um sal farmacêuticamente aceitável dela derivado.