

(19)



(10) **LT IP623 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP623**

(51) Int. Cl. (2006): **C07C 213/00**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 04 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **2 11 55/92, 1992 06 26, HU**

(71) Pareiškėjas:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomroi ut 19-21, 1475 Budapest, HU

(72) Išradėjas:

**Eva AGAI, HU
Ferenc DREXLER, HU
Zsuzsana ARACS, HU
Kalman HARSANYI, HU
Beatrix UJVARI, HU
Gizella VARGA, HU**

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, Gedimino pr. 45-6, LT-01109, Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

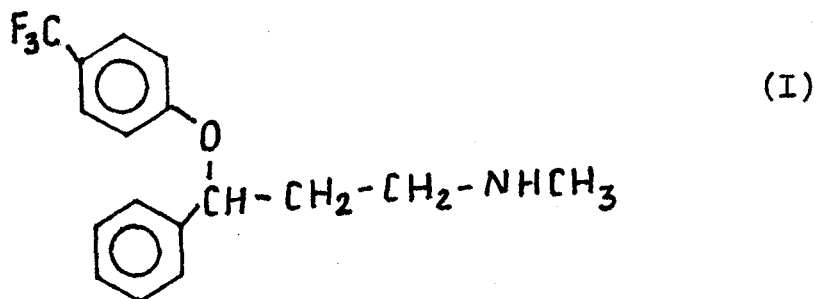
N-Metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenoksi] propilamino ir jo adityvių druskų gavimo būdas

(57) Referatas:

—

N-METIL-3-FENIL-3-/4-(TRIFLUORMETIL)FENOKSI/PROPILAMINO
IR JO ADITYVINIŲ DRUSKŲ GAVIMO BŪDAS

Šis išradimas priskiriamas naujam N-metil-3-fenil-3-
-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilamino, kurio formulė (I)



ir jo adityvinių druskų gavimo būdai.

Junginys, kurio formulė (I), (įprastas pavadinimas: fluoksetinas) yra žinoma medžiaga, pasižyminti poveikiu į centrinę nervų sistemą. Jis turi selektyvų inhibitorinį efektą į smegenų serotonino padidėjimą ir neturi poveikio į dopamino ir norepinefrino sistemas; todėl jis yra terapijai tinkamas antidepresantas.

Fluoksetino gavimo būdas yra aprašytas Vengrijos patente Nr. 173 723, pagal kurį N,N-dimetil-3-halo-3-(fenil)propilaminas yra veikiamas 4-(trifluormetil)fenoliu, esant šarmams, po to, gautą N,N-dimetil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi-propilaminą veikiant bromcianu, susidaro N-cian-N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilaminas; šį junginį hidrolizuojant atskiroje stadijoje, gaunamas norimas junginys, kurio formulė (I).

Šio gavimo būdo trūkumas yra tas, kad tik vienos metilo grupės pašalinimas iš N,N-dimetilamino grupės yra galimas tik per dvi reakcijos stadijas, naudojant nemalonų toksišką reagentą, tokį kaip bromcianas, ir reakcija vyksta gana ilgai. Be to, 4-(trifluormetil)fenolis yra brangus ir sunkiai gau-

namas reagentas.

Pagal britų patentą Nr. 2 060 618, N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino natrio druska, susidaranti paveikus natrio hidridu dimetilsulfoksidu, yra alkilinama 1-fluor-4-(trifluormetil)benzolu ir gaunamas I formulės junginys. Išskirtas alyvos pavidalo produktas paverčiamas hidrochloridu; išeiga yra 63 %. Nors šiame gavimo būde tėra tik viena stadija, palyginus su aukščiau aprašytu būdu, jame taip pat yra reikalingas brangus reagentas (pvz. 1-fluor-4-(trifluormetil)benzolas), o reakcijos sąlygos yra tokios, kad galimas sprogimas. Taip vadinamas dimsilo natris, susidaręs natrio hidrido reakcijoje su dimetilsulfoksidu, yra labai tinkamas reagentas gauti anijonams, tačiau yra aprašyti spontaniniai jo skilimai, sprogimai ir užsidegimai, lydintys jo gavimą. Autoriai nedviprasmiškai įspėja dėl reikiamų atsargumo priemonių technologiniuose procesuose, kur naudojamas natrio hidridas kartu su dimetilsulfoksidu (Houben-Weyl, Vol. 13/1, p. 304, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1970)).

Fluoksetino antipodų gavimo laboratorinis metodas yra aprašytas J. Org. Chem., 53, 4081-4084 (1988), pagal kurį R- arba S-fluoksetino hidrochloridas gaunami, reaguojant R- arba atitinkamai S-N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilaminui su 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolu, dalyvaujant natrio hidridui N,N-dimetilformamide. Nors šioje reakcijoje galima pasiekti 70-75 % išeigas, skaičiuojant jo hidrochlorido druskai, metodas yra netinkamas pramoninei gamybai, nes reikia naudoti didesnę natrio hidrido kiekį, negu išskaičiuotas ekvimoliarinis pradinės medžiagos N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino kiekis.

Pagal publikuotą Vengrijos patentą Nr. 204 769, fluoksetinas iš pradinių medžiagų yra gaunamas eterių susidarymo reakcijoje, taip pat panaudojant literatūroje aprašytą būdą (J. Org. Chem., 53, 4081-4084 (1988)), dalyvaujant kalio tret.-butoksidui ir kalio jodidui, tirpikliu naudojant N-metilpirolidiną. Tačiau šis būdas yra gana brangus dėl tirpikliu naudojamo N-metilpirolidino ir ypatingai dėl kalio tret.-butoksido, naudojamo kaip bazė. Be to, kalio tret.-butoksido naudojimas

tirpale taip pat susijęs su gaisro ir sprogimo pavojumi (kaip nurodyta Handbook of Reactive Chemical Hazards; Bret-herick, p. 293 (1985)).

Pagal Vengrijos patentą Nr. 207 035, pradinės medžiagos, naudotos Vengrijos patento aprašyme Nr. 204 769, reaguoja, esant natrio amidui, kaip bazei, ir dimetilsulfoksidui, kaip tirpikliui, susidarant fluoksetinui. Šis metodas duoda geras (80 %) išeigas laboratorijoje, tačiau reakciją vykdant pramoniniu būdu, išeigos yra kintamos, nes negalima tiksliai dozuoti miltelių pavidalo natrio amido alyvos tipo suspensijos, kuri yra nehomogeninė.

Eterio susidarymo iš pakeisto arilhalogenido ir antrinio alkoholio reakcijos pramoninis panaudojimas reikalauja didelės alkoholio anijono koncentracijos, kadangi reakcijos greitis yra šios koncentracijos funkcija. Atliekant šią reakciją, ypatingai naudingi yra nesolvatuoti anijonai. Didelės reaktingų anijonų koncentracijos, iš vienos pusės, gali būti pasiekiamos, susidarant alkoksidui su stipria baze, ir iš kitos pusės, panaudojant dipoliarinį aprotoninį tirpiklį. Šią sąlygą iliustruoja visi aukščiau aptarti procesai, kuriuose pradinė medžiaga panaudojamas pakeistas fenilhalogenidas. Dipoliarinis aprotoninis tirpiklis solvatuoja tik katijoną, o anijonas išlieka reaktingas. Protoninės medžiagos, skirtingos nuo reagento, buvimas reakcijos mišinyje yra nepageidautinas, nes tokia medžiaga inhibuoja arba sumažina reaktingo anijono susidarymą.

Bendras metodų, kuriuose pradinės medžiagos yra arilhalogenidai, žinomų iš ankstesnio patyrimo, trūkumas yra tas, kad reakcija atliekama, vengiant protoninio tirpiklio (pvz., vandens), esant bazėms, kurios naudojamame aprotoniniame tirpiklyje elgiasi kaip stiprios bazės. Tokios bazės yra brangios ir sunku su jomis dirbti, o iš antros pusės, esant aukštesnėms temperatūroms, proceso metu yra sprogimo pavojus, atsirandantis dėl bazės ir tirpiklio sąveikos.

Taigi, šio išradimo tikslas yra sukurti metodą, kuriame naudojamo fluoksetino gavimui alkoholio anijonas būtų gaunamas, panaudojant lengvai prieinamą pigią bazę ir nebūtų sprogimo pavojaus dipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje ir aukštesnėse temperatūrose.

Netikėtai buvo rasta, kad aukščiau aprašytas tikslas yra pilnai pasiekiamas, pagaminant N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino, kaip alkoholinės komponentės, anijoną, panaudojant kietą šarminio metalo hidroksidą dimetilsulfoksido. Skirtingai nuo ankstesnio patyrimo, šiame procese nereikia nei bevandenių sąlygų, nei reakcijos metu susidariusio vandens pašalinimo, o šarminio metalo hidroksidas, naudojamas kaip bazė, gali turėti netgi 10-12 % vandens.

Tokiu būdu, šis išradimas priskiriamas N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilamino, kurio formulė (I), ir jo adityvinių druskų gavimo būdui, kuriame N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilaminas veikiamas 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolu, besiskiriančiam tuo, kad N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino reakcija su 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolu atliekama, esant šarminio metalo hidroksidui dimetilsulfoksido 50-120 °C temperatūrų intervale, reakcijai vykstant nuo 4 iki 20 valandų, ir taip gautos N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilaminas, jeigu reikia, paverčiamas jo adityvine druska.

Pagal šį išradimą, kaip šarminio metalo hidroksidas, geriausiai tinka natrio hidroksidas arba kalio hidroksidas, kurie gali turėti nuo 10 iki 12 % vandens.

Geriausia yra reakciją vykdyti nuo 4 iki 20 valandų 80 - 120 °C temperatūrų intervale, naudojant šarminio metalo hidroksido mažiausiai 30 % molinį perteklių.

Išradime aprašomame gavimo būde naudojama pradinė medžiaga - N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilaminas - yra žinomas junginys (žr. pvz.: I. Iwai ir Y. Yura, Chem. Pharm. Bull. Jap., 11, 1049-1054 (1963)). Išradimo nelimituoja raceminio I formulės junginio gavimas; naudojant išradime siūlomą būdą, gali būti gaunamas optiškai aktyvus N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilaminas iš optiškai aktyvaus N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino. Pavyzdžiui, gaminant (S)-fluoksetiną, pradinė medžiaga naudojama (S)-(-)-N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilaminas. Šis aminas gali būti gaunamas pagal iš literatūros žinomą metodiką (žr. pvz.: Robertson ir kt., J. Med. Chem., 31, 1412-1417 (1988)).

Išradime siūlomas sintezės būdas gali būti paprastai ir saugiai įvykdomas, panaudojant pigią ir lengvai prieinamą bazę. Dėl visų šių aplinkybių jis yra ypatingai tinkamas pramoniniam fluoksetino gavimui.

Išradimą detaliai iliustruoja toliau aprašomi pavyzdžiai, kurie nelimituoja jo apimtį.

1 p a v y z d y s

Į tirpalą, kuriame yra 50 kg (300 mol) (±)-N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino 180 litrų dimetilsulfoksido, pridedama 56,35 kg (900 mol) kalio hidroksido, turinčio 10,4 % vandens. Reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 1 valandą. Po to, pridedama 56 litrai (420 mol) 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolo, ir reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje dar 10 valandų.

Atšaldžius iki kambario temperatūros, į reakcijos mišinį pridedama 450 litrų vandeninio natrio chlorido tirpalo ir 400 litrų toluolo, pamaišoma kelias minutes ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis du kartus ekstrahuojamas toluolu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis nuskaidrinamas aktyvuota anglimi ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Nugarinus tirpiklį, alvos pavidalo liekana tirpinama etilacetate ir parūgštinama, pridedant etilacetato, kuriame yra vandenilio chlorido. Kristalinės nuosėdos nufiltruojamos, džiovinamos ir gaunamas (±)-N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilamino hidrochloridas, kurio išeiga yra 90,2 kg (87 %), lyd. temp.: 155-156 °C.

2 p a v y z d y s

Į tirpalą, kuriame yra 16,5 kg (100 mol) (±)-N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino 60 litrų dimetilsulfoksido, pridedama 5,6 kg (140 mol) granuliuoto natrio hidroksido. Reakcijos mišinys pašildomas iki 100 °C ir šioje temperatūroje maišomas 1 valandą. Po to pridedama 0,9 kg tetrabutilamonio bromido ir 25,2 kg (140 mol) 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolo, ir reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje dar 20 valandų.

Apdirbus reakcijos mišinį pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, gaunamas baltas kristalinis (±)-N-metil-3-fenil-3-/4-

-(trifluormetil)fenoksi/propilamino hidrochloridas, kurio išeiga yra 30,3 kg (88 %), lyd. temp. 154-156 °C.

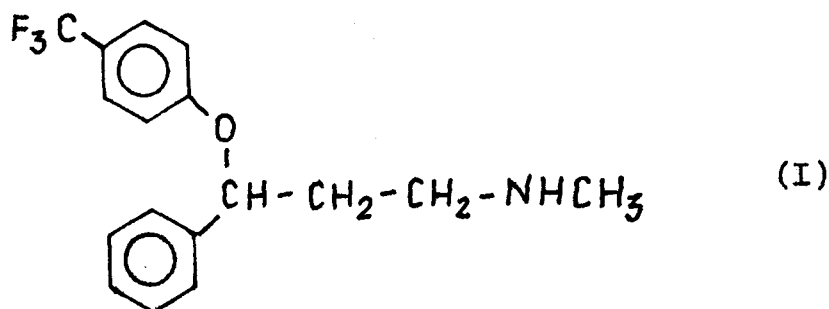
3 p a v y z d y s

Į tirpalą, kuriame yra 1,65 g (0,01 mol) (S)-(-)-N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino 5 ml bevandenio dimetilsulfoksido, pridedama 1,2 g (0,03 mol) natrio hidroksido. Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje 100 °C temperatūroje 1 valandą, pridedama 2 g (1,46 ml, 0,011 mol) 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolo ir reakcijos mišinys 100 °C temperatūroje maišomas dar 20 valandų.

Atšaldžius, į reakcijos mišinį pridedama 15 ml natrio chlorido tirpalo, ir tris kartus ekstrahuojama toluolu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami natrio chlorido tirpalu, džiovinami ir nugarinamas tirpiklis. Gautas nevalytas produktas paverčiamas į jo hidrochloridą, pridedant vandenilio chlorido tirpalo etanolyje. Perkristalinus gautą druską iš diizopropilo eterio, gaunama 1,9 g (55 %) (S)-N-metil-3-fenil-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilamino hidrochlorido, lyd. temp. 132-134 °C, $[\alpha]_D^{23} = +1,3^\circ$ (c = 1, metanolis), $[\alpha]_D^{23} = +14,99^\circ$ (c = 1, chloroformas).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilamino, kurio formulė (I)



ir jo adityvinių druskų gavimo, reaguojant N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilaminui su 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolu, būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilamino reakcija su 1-chlor-4-(trifluormetil)benzolu atliekama, dalyvaujant šarminio metalo hidroksidui dimetilsulfoksido, 50-120 °C temperatūrų intervale, reakciją vykdant nuo 4 iki 20 valandų, ir taip gautas N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilaminas, jei-gu reikia, paverčiamas jo adityvine druska.

2. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip šarminio metalo hidroksidas naudojami kalio hidroksidas arba natrio hidroksidas.

3. Būdas pagal 1 arba 2 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojama mažiausiai 30 % šarminio metalo hidroksido molinis perteklius.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakcija atliekama 80-110 °C temperatūrų intervale.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reakcija vykdoma nuo 10 iki 20 valandų.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propilaminas paverčiamas į jo hidrochloridą.

7. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (S)-N-metil-3-fenil-3-/4-(trifluormetil)fenoksi/propil-amino ir jo adityvinių druskų gavimui, kaip pradinė amino komponentė, naudojamas (S)-(-)-N-metil-3-hidroksi-3-(fenil)propilaminas.