

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 379**

51 Int. Cl.:

C07D 333/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2010** **E 10174550 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2426116**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
15.10.2013

73 Titular/es:

SALTIGO GMBH (100.0%)
Katzbergstrasse 1
40764 Langenfeld, DE

72 Inventor/es:

KREIS, MICHAEL;
HIERONYMI, ANTJE;
GIFFELS, GUIDO y
KREBS, OLIVER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 425 379 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol y sus sales.

- 5 El (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol es un importante producto intermedio en la síntesis de la sustancia bioactiva clorhidrato de (S)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propanamina (Duloxetine®). El clorhidrato de (S)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)propanamina actúa como un inhibidor de la recaptación de serotonina y se ha usado como antidepresivo y para el tratamiento de la incontinencia (Huiling et al. Chirality, 2000, 12, 26-29 y Sorbera, Drugs of the Future, 2000, 25, 907-916).
- 10 El documento WO 2004031168 describe la preparación del (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol por hidrogenación de transferencia asimétrica de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona con (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol como ligando quiral y dímero de (p-cimol)rutenio (II) como precursor del catalizador. Una desventaja de este procedimiento es que sólo se logra un exceso enantiomérico bajo y, por consiguiente, es necesaria una cristalización diastereoselectiva con un ácido quiral caro como una etapa de reacción adicional.
- 15 De los documentos EP 1510517 A, Angew. Chem Int. Ed., 2005, 44, 1687 y WO 2004020389 se sabe que el (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol se puede preparar por hidrogenación asimétrica de la 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona usando un ligando fosfina bidentado quiral. El documento WO 2006087166 describe un procedimiento para la preparación de las sales del ácido (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol sulfónico por hidrogenación asimétrica de la 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona, utilizando igualmente ligandos de fosfina bidentados quirales. Los procedimientos tienen en común que no son procedimientos industriales eficientes, ya que se necesita usar ligandos fosfina caros y disponer de unas instalaciones industriales importantes, ya que se hidrogena con hidrógeno a altas presiones.
- 20

- Otro procedimiento para la preparación del (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol mediante reducción enzimáticamente catalizada de la 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona se conoce del documento WO 2004065376. Los microorganismos utilizados son costosos de cultivar, de manera que el procedimiento a escala industrial no se realiza de forma eficiente.
- 25

- El documento WO 2004011452 describe que la reducción asimétrica de la 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona en (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol usando catalizadores de rutenio y ligandos de fosfina bidentados quirales, así como ligandos de diamina, se puede llevar a cabo también mediante hidrogenación de transferencia. Una desventaja de este procedimiento es que las purezas enantioméricas y los rendimientos obtenidos son inadecuados.
- 30

- Del documento EP 1340746 se conoce un procedimiento para la preparación de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona por hidrogenación de transferencia asimétrica de los ésteres β-cetoácidos en los ésteres β-hidroxiácidos, especialmente en el (S)-metil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanoato y la reducción posterior en 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona. Dado que es necesario utilizar un reductor caro y crítico desde el punto de vista de la seguridad como, por ej., hidruro litio y aluminio, este procedimiento no se puede llevar a cabo a nivel industrial de forma eficiente.
- 35

- Seguía existiendo, por lo tanto, necesidad de un procedimiento para la preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol con el que se puedan superar las desventajas de la técnica anterior y con el que se pueda preparar (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol con purezas enantioméricamente elevadas y buenos rendimientos.
- 40

- Sorprendentemente, se descubrió un procedimiento basado en la hidrogenación de transferencia asimétrica con el cual se pueden superar las ventajas de la técnica anterior y preparar (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol de forma económicamente eficiente, con una elevada pureza enantiomérica y buenos rendimientos en los procedimientos industriales.
- 45

- Un objetivo de invención es, por consiguiente, un procedimiento para la preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol y las sales del mismo, en el cual se hace reaccionar clorhidrato o metanosulfato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona en la presencia de dímero p-Cimoldiclororutenio y 5,5-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina en presencia de al menos una amina y en presencia de ácido fórmico y/o formiatos, o mezclas de los mismos.
- 50

- Las aminas de acuerdo con la invención representan monoalquilaminas, dialquilaminas o alquilaminas terciarias cíclicas, ramificadas o no ramificadas o monoarilaminas, diarilaminas o arilaminas terciarias o mezclas de estas aminas. Ejemplos de estas aminas son metilamina, etilamina, propilamina, iso-propilamina, trietilamina, trifenilamina, tripropilamina, tripentilamina, n-butilamina, isobutilamina, terc-butilamina, ciclohexilamina, ciclooctilamina, pentilamina u octilamina. Preferiblemente representa una alquilamina o arilamina terciaria como, por ej., trietilamina, trimetilamina, trifenilamina, tripropilamina, tripentilamina o terc-butilamina. Especialmente preferida es una alquilamina terciaria. Aún más preferiblemente, la amina es trietilamina.
- 55

El ámbito de la invención incluye todas las definiciones de radicales anteriores y generales o citadas en intervalos preferidos mencionadas en lo sucesivo, parámetros y explicaciones respectivas, así como entre los respectivos intervalos e intervalos preferidos en cualquier combinación.

- 5 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de disolventes. Preferiblemente, el procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de disolventes orgánicos.

10 Como disolventes apropiados para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas aminas, tales como por ejemplo, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, disolventes alifáticos o aromáticos, opcionalmente halogenados, con hasta 16 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, cloroformo, diclorometano, clorobenceno, los diclorobencenos isoméricos, fluorobenceno, nitrilos como, por ejemplo, acetonitrilo, benzonitrilo, dimetilsulfóxido o alcoholes como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol o mezclas de dichos disolventes.

Disolventes preferidos son amidas, nitrilos o alcoholes o mezclas de estos disolventes. Como disolventes especialmente preferidos se utilizan acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o metanol o mezclas de estos disolventes.

- 15 Preferentemente se usan mezclas de ácido fórmico con aminas. De esta manera, se forman al menos parcialmente los correspondientes formiatos de amonio que se pueden usar de manera análoga.

La relación molar entre el ácido fórmico y la amina terciaria puede ser, por ejemplo y preferentemente desde 10:1 hasta 1:10, prefiriéndose especialmente desde 3:1 hasta 0,8:1.

La relación molar entre el ácido fórmico y el sustrato utilizado es preferentemente desde 10:1 hasta 1:1.

- 20 El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo, por ejemplo, a temperaturas desde 0 hasta 100 °C, preferiblemente desde 20 °C hasta 80 °C, más preferiblemente se puede llevar a cabo a temperaturas desde 30 °C hasta 60 °C.

En general, en el procedimiento de la invención, los tiempos de reacción se pueden elegir arbitrariamente. Preferiblemente, los tiempos de reacción están entre 0,1 h y 72 h, prefiriéndose especialmente entre 1 h y 48 h.

- 25 La cantidad molar de rutenio utilizada en el procedimiento de la invención puede ser, por ejemplo, desde 0,05 hasta 10 % en mol referido a la cantidad utilizada de clorhidrato o metanosulfato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona. Preferiblemente, la cantidad de rutenio utilizada en el procedimiento de la invención es desde 0,05 hasta 5 % en mol, prefiriéndose especialmente desde 0,05 hasta 1 % en mol.

- 30 La relación molar entre los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (II) puede ser, por ejemplo, desde 4:1 hasta 1:4, preferiblemente, las relaciones molares son desde 1:1 hasta 1:4, prefiriéndose especialmente relaciones molares entre los compuestos de la fórmula (I) con los compuestos de fórmula (II) desde 1:1 hasta 1:2 en el procedimiento de la invención.

Preferiblemente, el (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol, presenta una pureza enantiomérica del 90 % o más, prefiriéndose especialmente 95 % o más y más preferentemente 99 % o más.

- 35 Los compuestos dímero p-Cimoldiclororutenio y 5,5-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletilediamina reaccionan junto con el catalizador. Por consiguiente, la invención incluye también un procedimiento en el que se utiliza el catalizador en la forma del compuesto [N-[(1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-p-tolilsulfonamidato-κN]cloro[(η6)-P-cimol]-rutenio(II).

- 40 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo a presión reducida, normal o elevada. Preferentemente se lleva a cabo a presión atmosférica o a presión elevada, por ej., desde 1 hasta 16 bar, prefiriéndose especialmente desde 1 hasta 10 bar. Más preferentemente especialmente, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

- 45 Algunos de los eductos y/o materiales de partida utilizados están comercializados o se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos por el experto. Así, la 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona se puede producir a partir de acetiltiofeno, metilamina y formaldehído mediante una reacción de Mannich (Mannich et al. Chem. Ber. 1922, 55, 356, Blicke et al. y J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451).

La 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona se utiliza según el procedimiento de la invención como compuesto y/o en forma de sus sales metanosulfonato o clorhidrato.

- 50 Preferentemente se abarca un procedimiento de la invención en el que la 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona o el clorhidrato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona o el metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona, en la presencia de una amina terciaria, preferentemente trietilamina, en la presencia de ácido fórmico, en presencia de dímero p-Cimoldiclororutenio y en la presencia de (1S),(2S)-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletilediamina se transforma en (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol.

El procedimiento de la invención se lleva a cabo preferentemente, de tal forma que primero se introducen el disolvente y los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (II). Posteriormente, preferentemente en una atmósfera de gas inerte, se añade 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y/o las sales anteriormente mencionadas y la mezcla de reacción se calienta. Preferentemente, a continuación, se añaden la amina y el ácido fórmico y/o formiato. La reacción se puede acelerar eliminando el dióxido de carbono producido, el cual se libera durante la reacción. El final de la reacción se puede detectar, por ejemplo, mediante HPLC. La mezcla de reacción también se puede procesar mediante los procedimientos conocidos por el experto en la técnica como, por ejemplo, mediante extracción y/o destilación.

Mediante el procedimiento de la invención se puede obtener (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol con un alto rendimiento y pureza enantiomérica de hasta el 99,9 %. El procedimiento de la invención proporciona la primera oportunidad para la preparación eficaz de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol mediante hidrogenación de transferencia asimétrica a escala industrial.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben considerarse como limitantes.

Ejemplos

1. Preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de clorhidrato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona

Se dispusieron 77,5 g (0,76 mol) de trietilamina a 5 °C. Posteriormente, se añadieron 18,5 g (0,40 mol) de ácido fórmico a una temperatura controlada de modo que la temperatura no excedió los 20 °C. Se añadieron 90,0 g (material al 84 %, 0,37 mol) de clorhidrato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y la mezcla de reacción se diluyó con 187 g de acetonitrilo. A la mezcla de reacción se le añadió a continuación 2,0 g (22,9 mmol) de dimetilacetamida, 1,36 g (3,72 mmol) de (S,S)-Ts-DPEN, 1,14 g (1,86 mmol) de [(p-cimol)RuCl₂]₂ y 42,5 mg (0,42 mmol) de trietilamina. La suspensión de la reacción se calentó a 35-37 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Se obtuvieron 299,2 g de una solución al 10,03 por ciento en peso de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol (48 %) en acetonitrilo con una pureza enantiomérica de > 99,9 % ee.

2. Preparación de metanosulfonato de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona

Se dispusieron 260 g de metanol y se añadieron 0,456 g (1,25 mmol) de (S,S)-Ts-DPEN y 0,381 g (0,62 mmol) de [(p-cimol)RuCl₂]₂ y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Se añadieron 53,9 g (0,15 mol) de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y se añadió por partes una mezcla de 9,2 g de trietilamina (0,09 mol) y 22,9 g de ácido fórmico (0,50 mol). Durante la adición, el sólido se solubilizó. La solución de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a 45 °C durante 4 h. Se añadieron de nuevo 0,456 g (1,25 mmol) de (S,S)-Ts-DPEN y 0,381 g (0,62 mmol) de [(p-cimol)RuCl₂]₂ y la solución de reacción se agitó durante otras 2 h. Se obtuvieron 278,5 g de una solución al 3,36 por ciento en peso de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol (48 %) en acetonitrilo con una pureza enantiomérica de >99,9 % ee.

3. Preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona de S,S-DPEN como ligando (Ejemplo comparativo)

A un matraz de fondo redondo de 100 ml con agitador magnético, condensador de Liebig y conexión para nitrógeno, se añadieron 36,6 g de metanol, 77,7 mg (0,13 mmol) de [(p-cimol)RuCl₂]₂ y 67,3 mg (0,31 mmol) de S,S-DPEN. A continuación se añadieron 5,00 g de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. A 40-45 °C se añadieron 1,2 g de trietilamina y 3,0 g de ácido fórmico y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C. Se extrajeron muestras al cabo de 23 horas y 47 horas. En este caso no se obtuvo (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol.

4. Preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona con S-Tol-BINAP como ligando (Ejemplo comparativo)

A un matraz de fondo redondo de 100 ml con agitador magnético, condensador de Liebig y conexión para nitrógeno, se añadieron 36,6 g de metanol, 77,7 mg (0,13 mmol) de [(p-cimol)RuCl₂]₂ y 215 mg de S-Tol-BINAP. A continuación, se añadieron 5,00 g de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C. A 40-45 °C se añadieron 1,2 g de trietilamina y 3,0 g de ácido fórmico y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C. Se extrajeron muestras al cabo de 23 horas y 47 horas. Después de 47 horas se logró un rendimiento de solamente el 0,4 %.

5. Preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol a partir de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona con S,S-Ts-DPEN como ligando

A un matraz de fondo redondo de 100 ml con agitador magnético, condensador de Liebig y conexión para nitrógeno, se añadieron 36,6 g de metanol, 77,7 mg (0,13 mmol) de [(p-cimol)RuCl₂]₂ y 93 mg (0,25 mmol) de S,S-Ts-DPEN. A continuación, se añadieron 5,00 g de metanosulfonato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona y la mezcla de

reacción se calentó hasta 40 °C. A 40-45 °C se añadieron 1,2 g de trietilamina y 3,0 g de ácido fórmico y la solución de reacción se agitó a 45 °C. Se extrajeron muestras al cabo de 23 horas y 47 horas. Al cabo de 23 h, se había conseguido un rendimiento del 80 %. Después de 47 horas se obtuvo un rendimiento del 83 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol y sales del mismo, caracterizado por que se hace reaccionar clorhidrato o metanosulfato de 3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanona en presencia de dímero p-Cimoldiclororutenio y S,S-N-p-toluenosulfonil-1,2-difeniletildiamina en presencia de al menos una amina y en presencia de ácido fórmico y/o formiatos o mezclas de los mismos.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la amina es una amina terciaria, preferentemente trietilamina.
3. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en amidas, nitrilos o alcoholes o mezclas de estos disolventes.
4. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la relación molar entre ácido fórmico y la amina terciaria es desde 3:1 hasta 0,8:1.
5. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura desde 30 °C hasta 60 °C.
6. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la cantidad molar de rutenio usado en el p-cimoldiclororutenio, basado en la cantidad de clorhidrato o metanosulfonato de 3-N-alquilamino-1-(2-tienil)-1-propanona, es desde 0,05 hasta 1 % en mol.
7. Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el (S)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol se prepara con una pureza enantiomérica de más del 90 %.