

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 316**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/00** (2006.01)

**C07C 227/16** (2006.01)

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07D 263/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2009 PCT/GB2009/051553**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058206**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2009 E 09756166 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2387555**

54 Título: **Método de fabricación de compuestos de feniletilamina**

30 Prioridad:

**19.11.2008 US 273825**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.03.2017**

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED  
COMPANY (100.0%)  
5th Floor 25 Farringdon Street  
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**FISHBEIN, PAUL, LOREN y  
MENCEL, JAMES, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 604 316 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

Método de fabricación de compuestos de feniletilamina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de fabricación de compuestos de feniletilamina.

## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un método de fabricación de compuestos de feniletilamina.

La anfetamina se considera comúnmente como la feniletilamina más importante, y hasta la fecha la anfetamina se ha preparado por muchos métodos diferentes. Sólo algunos de estos métodos se han practicado comercialmente, y cada uno de estos métodos tiene sus inconvenientes.

10 El método clásico utilizado para preparar anfetaminas es la reducción de un derivado de norefedrina o norpseudoefedrina. La ventaja de este método es que la estereoquímica resultante del producto de anfetamina se controla mediante la estereoquímica del material de partida. Sin embargo, la reducción de la norefedrina es difícil y puede dar lugar a subproductos que son difíciles de eliminar. Se han preparado diversos derivados de norefedrina para facilitar la reducción. Por ejemplo, la conversión de norefedrina en cloruro bencílico (Noggle F T, DeRuiter J, Clark C R, J. Chem. Sci. 1997, 25, 38-42) mejora la facilidad de la reducción y se conoce desde hace algún tiempo, 15 sin embargo, la preparación del cloruro requiere el uso de reactivos peligrosos y corrosivos. En otro enfoque (US 6,399,828), la norefedrina se convierte en acetato de bencilo, lo que también mejora la facilidad de la reducción, sin embargo, la preparación del acetato da lugar a subproductos de acetamida no deseados.

20 Muchos de los otros métodos que se utilizan para producir anfetaminas comienzan con fenil-2-propanona, un líquido altamente inflamable, que es una sustancia controlada de la Lista II, esto es, su uso está estrictamente regulado. La designación de la Lista II y la inflamabilidad imponen una necesidad de almacenamiento y manipulación especiales. Estas limitaciones complican y añaden coste al uso de fenil-2-propanona como material de partida. La condensación entre fenilacetona y amoníaco o un derivado de amoníaco utiliza por lo general níquel Raney para reducir el derivado de imina resultante (Haskelberg L, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2811-2812). Este enfoque produce varios 25 subproductos e impurezas, mientras que el propio níquel Raney es pirofórico y por lo tanto requiere un manejo cuidadoso. La reacción de Leukart-Wallach entre formamida o formiato de amonio y fenilacetona requiere altas temperaturas y produce muchos subproductos e impurezas (Moore M L en "The Leukart Reaction", Adams R, Bachman, W E, Blatt A H, Fieser L F, Johnson J R, Synder H R, Eds. Organic Reactions, Vol. V; Wiley & Sons: New York, 1949, 301-330; Sinnema A, Verweij A M A, Bull. Narcotics, 1981, 33, 37-54). Además, los tiempos de reacción 30 de los métodos que progresan a través de esta ruta son variables, al igual que la complejidad del tratamiento necesario del producto impuro.

Las anfetaminas también se pueden fabricar a partir de fenilalanina (Repke D B, Bates D K, Ferguson W J, J. Pharm. Sci., 1978, 67, 1167-1168), que permite controlar la estereoquímica del producto de anfetaminas por la estereoquímica del aminoácido utilizado. Estas síntesis, sin embargo, implican muchas etapas y requieren el uso de 35 reactivos de hidruro o hidrogenaciones catalíticas múltiples, algunas de las cuales utilizan níquel Raney incurriendo así en las desventajas mencionadas anteriormente.

La dextroanfetamina se puede obtener mediante la resolución del racemato a través de la sal de tartrato (US 6,399,828). Sin embargo, se trata de un proceso de bajo rendimiento y uso intensivo de mano de obra.

40 La hidrogenación de 1,3-oxazolidin-2-onas se ha descrito en Effenburger et al. (Chem. Eur. J., 1997, 3 (8), 1370). El método implica el uso de trietilamina que debe eliminarse posteriormente a alto vacío antes de que pueda precipitarse una sal clorhidrato de anfetamina. Los autores parecen creer que la presencia de trietilamina es esencial con el fin de facilitar la reacción de hidrogenación. Los inventores, sin embargo, creen que la adición de trietilamina impide que la reacción de hidrogenación sea comercialmente viable ya que la separación de la amina de la anfetamina sería extremadamente difícil y costosa a escala comercial.

45 Kim et al (Heterocycles, 2007, 71(10), 2243) describen la síntesis formal asimétrica de (-) - formoterol y (-) - tamsulosina.

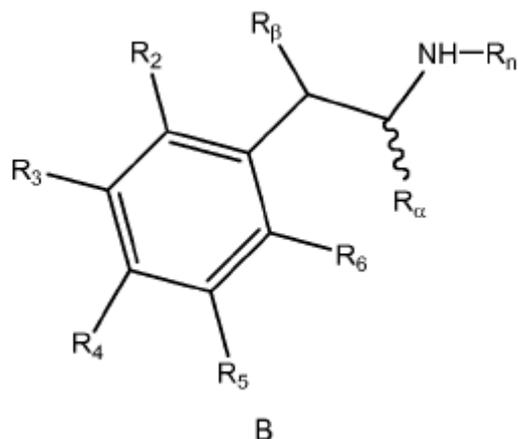
Resumen de la invención

50 Se ha desarrollado un método para la fabricación de feniletilaminas, incluyendo anfetamina, que evita el uso de bases, evita el uso de reactivos tóxicos y peligrosos, requiere condiciones de reacción suaves, no produce esencialmente subproductos o impurezas en los productos finales eliminando así la necesidad de etapas separadas de purificación, es corto, no utiliza sustancias controladas, es muy robusto y es adecuado para la fabricación a gran

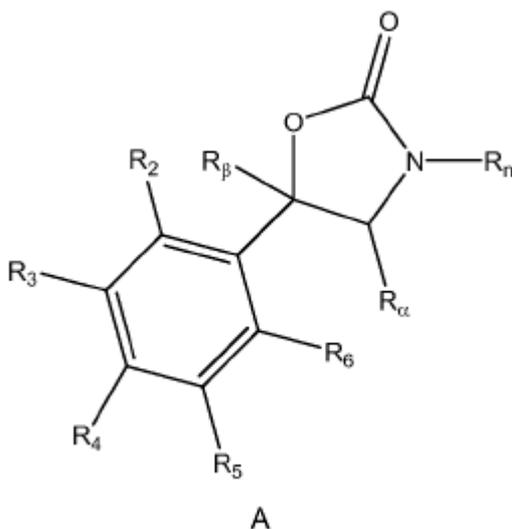
escala. Este método también aprovecha la estereoquímica innata de los materiales de partida, eliminando así la necesidad de etapas de resolución.

Descripción detallada de la invención

5 De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona un método de fabricación de una feniletilamina de fórmula B:



en donde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_\beta$  y  $R_n$  son hidrógeno, y  $R_\alpha$  es un grupo  $-CH_3$ ; o  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_\beta$  son hidrógeno, y  $R_\alpha$  y  $R_n$  son grupos  $-CH_3$ ; comprendiendo dicho método la reducción de un compuesto de fórmula A en un solvente en la ausencia de ácido o base:



10

en donde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_\alpha, R_\beta$  y  $R_n$  son como se definen anteriormente.

Los compuestos de fórmulas A y B pueden contener uno o más centros quirales. Por lo tanto, la presente invención se refiere a todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos.

15

El método de la presente invención se lleva a cabo en ausencia de base. Esto ofrece la ventaja de procesamiento en que los compuestos de fórmula B se pueden aislar como amina libre por simple minimización del solvente.

20

En una realización, la reducción se lleva a cabo utilizando hidrógeno gaseoso y un catalizador. Convenientemente, la reducción se llevará a cabo utilizando hidrógeno gaseoso a presión atmosférica o superior (por ejemplo, 5-25 psig). En una realización preferida, el catalizador es paladio sobre carbono. Sin embargo, existen medios alternativos para llevar a cabo la etapa de reducción. Tales medios pueden incluir llevar a cabo hidrogenolisis de transferencia utilizando agentes donadores de hidrógeno tales como hidrocarburos fácilmente deshidrogenables, (por ejemplo, metil ciclohexeno), ácido fórmico, formiato de amonio o potasio, e hidrazina (Brieger G, Nestrack T, J.

Chem. Rev., 1974, 74, 567-580). El experto en la técnica apreciará que también se pueden utilizar otros medios para llevar a cabo la reducción.

La reducción se lleva a cabo comúnmente a una temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, convenientemente desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.

5 El método de la presente invención se lleva a cabo en ausencia de ácido. La ventaja de llevar a cabo la reacción de tal manera es que la feniletilamina de fórmula B se pueda preparar como la base libre. Si se desea, la feniletilamina de fórmula B como la base libre puede tratarse entonces directamente con un ácido para preparar una sal. En este caso, no se requiere un intercambio de sales para obtener una sal farmacéuticamente aceptable deseada una vez que ha tenido lugar la reacción de reducción. Además, si el intercambio de sales requiere la preparación intermedia de la feniletilamina de fórmula B como base libre, también puede ser necesario un interruptor de solvente si el solvente o las mezclas de solventes presentes no son susceptibles a la operación de base libre. Cuando se lleva a cabo en ausencia de un ácido, por lo tanto, el método de la presente invención puede evitar adicionalmente la necesidad de un interruptor de solvente.

15 Se puede utilizar una variedad de solventes o mezclas de solventes con el método de la presente invención, incluyendo aquellos que comprenden alcoholes y/o hidrocarburos aromáticos. Preferiblemente, el solvente alcohólico es metanol, etanol, butanol o SDA-3A (un solvente que constituye 95% de etanol y 5% de metanol). Más preferiblemente, el alcohol es butanol o SDA-3A. Cuando el solvente es un hidrocarburo aromático, es preferiblemente benceno o tolueno.

20 Como se ha explicado anteriormente, el método revelado en este documento se puede utilizar para preparar una gama de feniletilaminas. Dichas feniletilaminas incluyen anfetamina, esto es, cuando los grupos R de fórmulas A y B se definen de la siguiente manera: R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>β</sub> y R<sub>n</sub> son hidrógeno y R<sub>α</sub> es un grupo -CH<sub>3</sub> y metanfetamina, esto es, cuando los grupos R de las fórmulas A y B se definen de la siguiente manera R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>β</sub> son hidrógeno, y R<sub>α</sub> y R<sub>n</sub> son grupos -CH<sub>3</sub>.

25 El método de la presente invención comprende además la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula B. Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal no tóxica terapéuticamente activa que puede derivarse de contraiones orgánicos o inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, véase "Pharmaceutical Sciences: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)", Lippincott Williams and Wilkins. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sacarato, aspartato, mesilato, dimesilato y similares.

30 En una realización, el compuesto de fórmula B se recupera antes de la preparación de la sal farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable se prepara mediante la adición directa del ácido a la mezcla de reacción una vez completada la reducción. En este caso, una vez completada la reducción, la mezcla de reacción puede calentarse si es necesario y el catalizador retirado (por ejemplo, filtrando a través de celite). Se adiciona una solución ácida acuosa (por ejemplo, ácido sulfúrico acuoso, solución acuosa de ácido sacárico o solución acuosa de ácido aspártico) y se elimina el exceso de agua. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula B se recupera, por ejemplo, por filtración o decantación, y opcionalmente se seca.

40 Cuando el compuesto de fórmula B es anfetamina, la sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente sulfato o aspartato. Cuando el compuesto de fórmula B es metanfetamina, la sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente clorhidrato. Cuando el compuesto de fórmula B es dextroanfetamina, la sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente sulfato, aspartato o sacarato y más preferiblemente sulfato.

Con el fin de que la invención pueda ser comprendida más completamente, los siguientes ejemplos se proporcionan solamente a modo de ilustración:

#### 45 **Ejemplo 1** Dextroanfetamina

50 Se agitó una mezcla de 6.00 g (33.9 mmol) (4S,5R)-(-)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, 0.34 g de paladio al 10% sobre carbono (50% humedecido con agua), y 60 mL de SDA-3A (un solvente que constituye 95% de etanol y 5% de metanol), en un balón lleno de hidrógeno a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) hasta que no se detectó más oxazolidinona por HPLC, 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite para separar el catalizador. Con el fin de aislar la base libre, se concentró cuidadosamente una mezcla de reacción filtrada a presión reducida para dejar 4.47 g de un semisólido cristalino, que se encontró que era una mezcla de 96% de dextroanfetamina y 4% de etanol por 1H RMN. Se detectó algo de dextroanfetamina en el destilado. Rendimiento = 94%.

400 MHz <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7.34-7.20 (m, 5), 3.22-3.17 (m, 1), 2.76-2.72 (d of d, J = 13.2 Hz, J' = 5.4 Hz, 1), 2.57-2.52 (d of d, J = 13.2 Hz, J' = 8.1 Hz, 1), 1.16-1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3).

#### Ejemplo 2 Anfetamina

5 Se agitó una mezcla de 6.00 g (33.9 mmol) de rac-cis-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, 0.34 g de paladio al 10% sobre carbono (50% humedecido con agua) y 60 mL de SDA-3A, en un balón lleno de hidrógeno a temperatura ambiente hasta que no se detectó más oxazolidinona por HPLC (7 h). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite para separar el catalizador.

#### Ejemplo 3 Metanfetamina

10 Se agitó una mezcla de 1.00 g (5.23 mmol) de (4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-2-oxazolidinona, 0.0530 g de paladio al 10% sobre carbono (50% humedecido con agua) y 10 mL de SDA-3A, en un balón lleno de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción no tenía oxazolidinona detectable por HPLC en la mañana.

#### Ejemplo 4 N-Acetil-d-anfetamina (no de acuerdo con la invención)

15 Se agitó una mezcla de 1.00 g (4.56 mmol) de (4S,5R)-3-acetil-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, 0.0460 g de paladio al 10% sobre carbono (51% humedecido con agua) y 10 mL de SDA-3A, en un balón lleno de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción no tenía oxazolidinona detectable por HPLC en la mañana. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite para separar el catalizador. El filtrado se concentró cuidadosamente a presión reducida para dejar 0.98 g de un líquido, que resultó ser una mezcla de 81% de N-acetil-d-anfetamina, 19% de etanol, y 1% de metanol. Rendimiento = 98%. 400 MHz <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 7.34-7.18 (m, 5), 4.30-4.26 (m, 1), 2.87-2.83 (d of d, J = 13.5 Hz, J' = 5.7 Hz, 1), 2.76-2.71 (d of d, J = 13.5 Hz, J' = 7.2 Hz, 1), 1.95 (s, 3), 1.13-1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3).

#### Ejemplo 5 Sulfato de dextroanfetamina

25 Se siguió el método del Ejemplo 1, hasta que el catalizador se separó por filtración, después de lo cual se adicionó gota a gota un total de 7 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 25% (ac.) al filtrado durante 3 min. Después de enfriar en un baño de hielo/agua durante 15 min, la mezcla se filtró para recoger el sulfato de dextroanfetamina utilizando SDA-3A frío como un enjuagado del matraz y la torta. Después del secado, se obtuvo un total de 5.79 g de sulfato de dextroanfetamina, con un rendimiento del 93%. Este material se analizó en 100% por HPLC.

#### Ejemplo 6 Sacarato de dextroanfetamina

30 Se hizo una mezcla de (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (20.00 g, 112.9 mmol), 210 mL de 1-butanol y 1.14 g de paladio sobre carbono al 10% humedecido con agua. El paladio sobre carbono tenía aproximadamente 50% humedecido con agua. La mezcla se hidrogenó a 20-25°C, 20-25 psig hasta que no hubo más de 0.09% de oxazolidinona restante cuando se normalizó a la dextroanfetamina por HPLC. Esto tomó aproximadamente 5.5 h. La mezcla de reacción se calentó a 30-35°C y se filtró a través de celite para separar el catalizador utilizando 42 mL de 1-butanol como un enjuagado del matraz y la torta. A continuación, se adicionó al filtrado una solución acuosa de ácido sacárico (132 mL, 0.09 g/mL, 56.5 mmol). La solución resultante se concentró entonces a presión reducida a una temperatura de no más de 65°C, hasta un volumen de aproximadamente 180 mL para eliminar el agua por destilación azeotrópica. Se adicionó un total de 105 mL de 1-butanol y se repitió la destilación. La adición de 1-butanol y la destilación subsiguiente se repitió hasta que el contenido de agua era menor o igual a 2.0%. A la solución resultante se le adicionaron 358 mL de acetona, la mezcla se enfrió a -5-0°C, y el sacarato de dextroanfetamina se recogió a continuación mediante filtración a vacío. Después del secado, se obtuvieron 22.93 g (85%) de sacarato de dextroanfetamina.

#### Ejemplo 7 Aspartato de anfetamina

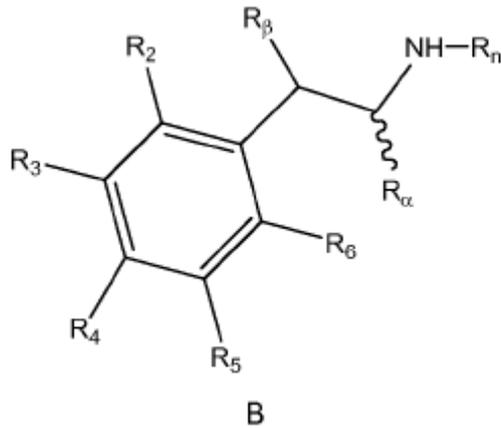
45 Se preparó una mezcla de rac-cis-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (38.00 g, 214.4 mmol), 380 mL de 1-butanol y 2.15 g de paladio sobre carbono al 10% humedecido con agua. El paladio sobre carbono tenía aproximadamente el 50% humedecido con agua. La mezcla se hidrogenó a 20-25°C, 20-25 psig hasta que no hubo más de 0.09% de oxazolidinona restante cuando se normalizó a la anfetamina por HPLC. La mezcla se calentó luego a 30-35°C y se filtró a través de Celite utilizando 1-butanol como un enjuagado del matraz y la torta. El filtrado se calentó a 40-50°C y se adicionó a una solución acuosa de ácido aspártico (28.50 g, 214.1 mmol, disuelto en 410 mL de agua) también a 40-50°C. La mezcla resultante se filtró luego a refracción a 55-60°C. El filtrado se destiló a vacío a menos de 65°C para llevar el contenido de agua a no más de 1.0%. El volumen objetivo final fue de 431 mL. La destilación se repitió varias veces para conseguir esto adicionando 1-butanol y a continuación destilando. Una vez que se alcanzó el contenido de agua deseado, se alcanzó el volumen diana ya sea continuando la destilación o adicionando más 1-butanol. La mezcla resultante se enfrió a 0-5°C y se adicionaron 232 mL de SDA-3A. El aspartato de anfetamina se recogió y se secó para dar 47.72 g (83%).

**Ejemplo 8** Sulfato de anfetamina

5 Se preparó una mezcla de rac-cis-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (40.00 g, 225.7 mmol), 400 mL de SDA-3A y 2.27 g de paladio sobre carbono al 10% humedecido con agua. El paladio sobre carbono tenía aproximadamente el 50% humedecido con agua. La mezcla se hidrogenó a 20-25°C, 5-10 psig hasta que no hubo más de 0.09% de oxazolidinona restante cuando se normalizó a la anfetamina por HPLC. La mezcla se filtró a continuación a través de Celite para separar el catalizador y se adicionaron 37.53 mL de agua. La temperatura se llevó a 68-75°C y se adicionaron 44.28 g de ácido sulfúrico al 25% (ac.) manteniendo 68-75°C. A continuación, la mezcla se enfrió a 0-5°C y el sulfato de anfetamina se recogió para dar 33.35 g (80%).

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de una feniletilamina de fórmula B:

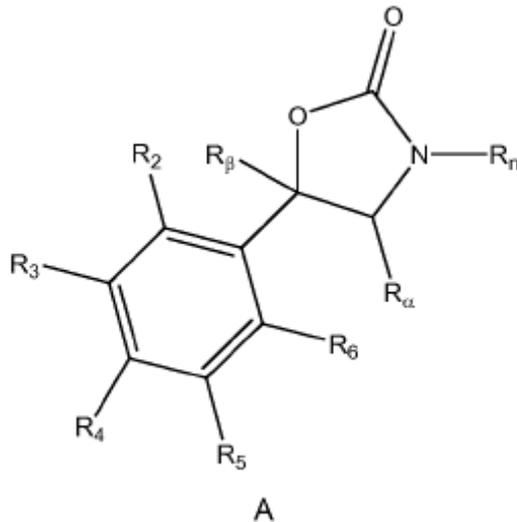


en donde

5  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_\beta$  y  $R_n$  son hidrógeno, y  $R_\alpha$  es un grupo  $-CH_3$ ; o

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  y  $R_\beta$  son hidrógeno, y  $R_\alpha$  y  $R_n$  son grupos  $-CH_3$ ;

comprendiendo dicho método la reducción de un compuesto de fórmula A en un solvente en la ausencia de ácido o base:



10 en donde  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_\alpha, R_\beta$  y  $R_n$  son como se definen anteriormente.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reducción se lleva a cabo utilizando (a) hidrógeno gaseoso y un catalizador o (b) un agente de transferencia de hidrógeno.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la reducción se lleva a cabo utilizando hidrógeno gaseoso a presión atmosférica o superior.

15 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el catalizador es paladio sobre carbono.

5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reducción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ .

## ES 2 604 316 T3

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la temperatura es desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C.
7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la reducción se lleva a cabo en presencia de al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes e hidrocarburos aromáticos.
- 5
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, butanol y SDA-3A (un solvente que constituye 95% de etanol y 5% de metanol).
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el hidrocarburo aromático se selecciona del grupo que consiste en benceno o tolueno.
- 10
10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la feniletilamina de fórmula B es anfetamina.
11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la feniletilamina de fórmula B es dextroanfetamina.
- 15
12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de la feniletilamina de fórmula B.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de la feniletilamina de fórmula B se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sacarato, aspartato, mesilato y dimesilato.