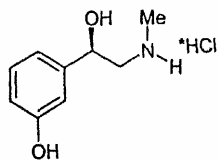


Даний винахід стосується більш ефективного способу отримання L-фенілефрину гідрохлориду шляхом каталізованого родієм асиметричного гідрування в промисловому масштабі.

Технологічні передумови створення винаходу

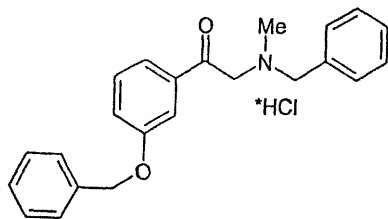
L-фенілефрин належить до часто застосовуваних у фармацевтиці аналогів адреналіну і становить значний інтерес з комерційного погляду. L-фенілефрин застосовують у фармацевтиці у вигляді його гідрохлориду, при цьому він діє як симпоміметик при терапії гіпотонії і як судинозвужувальний засіб в офтальмології і ринології. Хімічну структуру α -аміноспирту L-фенілефрину можна представити формулою I:



Формула I

Рівень техніки

До відомих з рівня техніки способів одержання L-фенілефрину гідрохлориду належить асиметричне гідрування прохірального N-бензил - N-метил-2-аміно-м-бензилоксиацетофенонгідрохлориду формули II згідно з Tetrahedron Letters 30 (1989), стор.367-370, відповідно Chem. Pharm. Bull. 43 (5) (1995), стор.738-747.



Формула II

Achiwa й ін. описують у Tetrahedron Letters 30 (1989), стор.367-370 асиметричне гідрування 3-бензшіокси-2-(N-бензил-N-метил)аміноацетофенонгідрохлориду як субстрату під дією водню в присутності $[Rh(COD)Cl]_2/(2R, 4R)$ -4-(дициклогексилфосфін)-2-(дифенілфосфінометил)-N-метиламінопіролідину як каталізатора. Безпосередньо після фільтрації і концентрування реакційної суміші бензильну азотну захисну групу відщеплюють і як цільовий продукт отримують фенілефрин. При цьому поряд з L-енантіомером утворюється D-енантіомер, який являє собою небажану домішку в кількості принаймні 7,5% [85% ee (енантіомерний надлишок)]. При здійсненні цієї реакції каталізатор, у перерахунку на субстрат, потрібно використати в молярному співвідношенні 1:2000. Головний недолік вказаного способу полягає в неможливості очищати отриманий L-фенілефрин економічним чином до того ступеня чистоти, принаймні 98% ee, який потрібен для його застосування як лікарського засобу.

В інших з вищеназваних публікацій - Chem. Pharm. Bull. 43 (5) (1995), стор. 738-747 - вказується, що бажаним для асиметричного гідрування є молярне співвідношення між субстратом і каталізатором порядку 1000:1.

Однак, для одержання L-фенілефрину в промисловому масштабі описаний в рівні техніки спосіб, унаслідок ряду властивих йому недоліків, непридатний. По-перше, незважаючи на використання на стадії асиметричного гідрування великих кількостей каталізатора, не вдається отримувати продукт у вигляді тільки L-енантіомера з достатнім ступенем чистоти, який можна було б безпосередньо застосовувати у фармацевтичних цілях без проведення коштовних операцій з його очищення, а отримують суміш потрібного продукту з відносно високою часткою D-енантіомера, який його забруднює.

По-друге, саме для одержання L-фенілефрину в промисловому масштабі неприйнятний з економічної точки зору відносно тривалий час реакції асиметричного гідрування порядку 20 год., оскільки це пов'язано з дуже високими матеріально-технічними витратами і досить значним ризиком щодо безпеки.

Опис винаходу

Як вказувалося вище, даний винахід стосується нового, більш ефективного способу одержання L-фенілефрину шляхом асиметричного гідрування, при цьому передбачалося усунення відомих з рівня техніки, відповідно вищеназваних труднощів і недоліків.

Однією з важливих принципів цілей винаходу є розроблення способу, який забезпечував би можливість одержання L-фенілефрину гідрохлориду з високим ступенем оптичної і хімічної чистоти. Тим самим передбачалося, зокрема, мінімізувати небезпеку забруднення лікарських засобів, які містять L-фенілефрин гідрохлорид як активну речовину, небажаним D-енантіомером.

Ще одна мета винаходу - розробити спосіб, за допомогою якого L-фенілефрин можна було б отримувати практично у вигляді чистого енантіомера простим шляхом.

Інша мета винаходу полягає в тому, щоб забезпечити можливість одержання L-фенілефрину з допомогою стереоселективного способу з метою уникнути потреби у проведенні операцій, при яких хіральні проміжні сполуки, відповідно хіральний кінцевий продукт L-фенілефрин, отримують у вигляді рацемату приблизно в тій самій кількості, як і відповідний антипод.

Ще однією метою способу за винаходом є істотне скорочення тривалості гідрування, потрібного для одержання L-фенілефрину гідрохлориду, зокрема, з метою істотно знизити витрати і небезпеки, пов'язані з використанням водню під високим тиском.

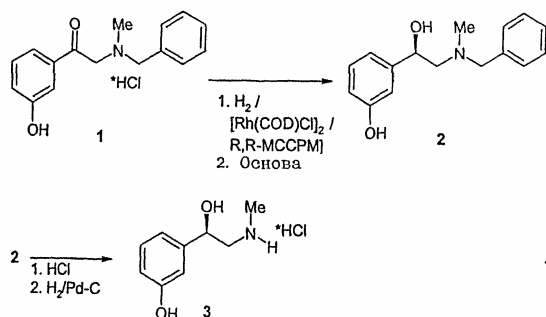
Ще одна мета даного винаходу полягає в тому, щоб запропонувати фахівцям такий спосіб одержання L-фенілефрину, за допомогою якого цю потрібну у великих кількостях активну речовину можна було б отримувати виходячи з одержуваних простим шляхом едуктів за рентабельною технологією.

Несподівано було встановлено, що L-фенілефрин гідрохлорид можна отримувати з винятково високою оптичною чистотою з N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлориду 1 шляхом асиметричного гідрування в присутності $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(2\text{R}, 4\text{R})$ -4-(дициклогексилфосфін)-2-(дифенілфосфінометил)-N-метиламінокарбоніліпіролідину як каталітичної системи при передбаченій відповідно послідовності здійснюваних операцій. Скорочення COD, яке використовується у вищенаведеній загальній формулі каталітичної системи, означає циклооктадієн.

При молярному співвідношенні між каталізатором і субстратом порядку 1:1000 за способом згідно з винаходом виходячи з бензиладріанону (N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлориду) 1 одержують бензиладріанолгідрохлорид 2 вже з оптичною чистотою 92% ee (реакційна схема 1). У результаті переведення цього бензиладріанолгідрохлориду 2 у вільну основу і подальшого осадження цієї основи з суміші аміаку, метанолу і води оптичну чистоту таким простим і очевидним шляхом вдається підвищити навіть до більш ніж 99% ee. Потім цю проміжну сполуку, яка має достатню для застосування в фармацевтичних цілях оптичну чистоту, переводять на подальшій стадії в L-фенілефрин гідрохлорид 3.

Точний механізм каталізованого родієм асиметричного гідрування досі не відомий. Сказане стосується насамперед взаємодії N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлориду 1 з воднем при каталізі з використанням каталітичної системи, яка складається з $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(2\text{R}, 4\text{R})$ -4-(дициклогексилфосфін)-2-(дифенілфосфінометил)-N-метиламінокарбоніліпіролідину.

Реакційна схема 1



Далі було встановлено, що всупереч існуючому підходу, згідно з яким при асиметричному гідруванні для досягнення високого виходу, відповідно високого ступеня оптичної чистоти, передбачається використати каталізатор і субстрат - як це очевидно з рівня техніки - у співвідношенні порядку 1:1000, таке співвідношення є далеко не оптимальним. У способі за винаходом це співвідношення можна різко знизити в 10-100 разів. Незважаючи на таке значне зменшення кількості каталізатора проміжний продукт, що утворюється при асиметричному гідруванні 2, і тим самим зрештою L-фенілефрин вдається отримувати, проте, з помітно вищим оптичним виходом у порівнянні зі способом, відомим із рівня техніки. Так, наприклад, навіть при концентрації каталізатора 1:10000 L-фенілефрин можна отримувати з оптичним виходом 88% ee. Завдяки зниженню кількості каталізатора істотно спрощується очищення продукту. Крім того, зменшення кількості каталізатора і використання комерційно доступного N-бензил-N-метил-аміно-м-гідроксиацетофенону 1 як едукту дозволяють помітно знизити витрати при отриманні L-фенілефрину за новим способом.

Крім цього, завдяки новому способу тривалість реакції асиметричного гідрування вдається знизити в порівнянні з рівнем техніки практично на 75%. Цей чинник особливо важливий, враховуючи матеріально-технічні витрати і техніку безпеки, що передбачаються для одержання L-фенілефрину в промисловому масштабі.

До переваг способу, пропонованого у винаході, слід віднести і можливість відмовитися від потреби захищати фенольну гідроксильну групу в 2-амінокетоні 1 і проте успішно перетворювати останній на хіральний 2-аміноспирт 2 шляхом асиметричного гідрування з використанням однієї з каталітичних систем за винаходом.

Крім того, пропонований спосіб завдяки очищенню на стадії бензиладріанолу 2 дає змогу отримувати L-фенілефрин з високим ступенем чистоти.

Згідно з реакційною схемою 1 комерційно доступний N-бензил-N-метил-аміно-м-гідроксиацетофенон 1 на першій стадії в присутності хірального родієвого каталізатора піддають взаємодії з воднем при тискові в межах від 10 до 100 бар, бажано від 10 до 50 бар і найбільш бажано при тискові 20 бар з отриманням N-бензил-N-фенілефрину гідрохлориду 2.

Згідно з винаходом як каталізатор застосовують $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ і хіральний, біидентатний фосфіновий ліганд. Бажано застосовувати як каталізатор (2R, 4R) -4-(дициклогексилфосфін)-2-(дифенілфосфінометил)-N-метиламінокарбоніліпіролідин (RR-MCCPM). Одержання цього каталізатора відоме з рівня техніки (див. заявки EP-A 0251164 і EP-A 0336123). Каталізатор можна подати і в імобілізованому на полімері вигляді, наприклад у випадку, коли хіральний ліганд (2R, 4R)-4-(дициклогексилфосфін)-2-(дифенілфосфінометил)-N-метиламінокарбоніліпіролідин імобілізований, наприклад, на полімері через фенольні групи. При цьому використання таких імобілізованих на полімері лігандів не виключає разом з тим можливості застосовувати і не імобілізовані на полімері ліганди. Стосовно імобілізованих на полімері каталізаторів потрібно зазначити, що вони є бажаними, оскільки насамперед забезпечують безпроблемне очищення продукту.

Каталізатор застосовують або у вигляді попередньо приготованого розчину, який не містить кисню, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ і ліганду, або його готують *in situ* з $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ і ліганду в присутності N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлориду 1 без доступу кисню в атмосфері захисного газу або в атмосфері водню.

Молярне співвідношення між N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлоридом 1 і каталізатором у способі за винаходом становить від 5000:1 до 100000:1, бажано від 5000:1 до 20000:1 і особливо бажано приблизно 10000:1.

Гідрування здійснюють при температурі реакції в інтервалі від приблизно 40 до 100°C Бажаний інтервал температур від 40 до 60°C і особливо бажаний інтервал від 50 до 55°C

Як реакційне середовище можна використовувати як протонні розчинники, такі, наприклад, як спирти і/або вода, так і апротонні полярні розчинники, такі, наприклад, як простий ефір і/або амід, відповідно лактами і/або їхні суміші. До всіх розчинників необов'язково можна додавати воду. Як протонні розчинники бажано застосовувати розгалужені або нерозгалужені C₁-C₈алканоли. Особливо бажані нижчі спирти, такі як метанол, етанол, n-пропанол і ізопропанол або їхні суміші. Особливо бажано як реакційне середовище використовувати метанол, при цьому метанол або інші спирти або розчинники необов'язково можуть містити воду. Як апротонні розчинники придатні прості полярні ефіри, такі, наприклад, як тетрагідрофуран або диметоксиетиловий ефір, або амід, такі, наприклад, як диметилформамід, або лактами, такі, наприклад, як N-метилпіролідон. Бажано застосовувати такі розчинники, які проявляють мінімальну займистість.

Оскільки едукт 1 подано у вигляді гідрохлориду, його за рахунок додавання основи *in situ* спочатку переводять у вільну основу, щоб підвищити розчинність. Як основу можна використовувати органічні або неорганічні основи як у вигляді твердих речовин, так і у вигляді розчинів, наприклад у вигляді водних розчинів. Як неорганічні основи придатні здатні до лужної реакції солі лужних металів або гідроксиди лужних металів. Поряд з гідроксидами лужних металів бажано застосовувати гідрокарбонати або карбонати лужних металів. Найбільш бажаними для цих цілей є NaCO₃, K₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH і NaHCO₃. Винахід включає також застосування інших здатних до лужної реакції речовин, так само як і інших речовин, за допомогою яких гідрохлорид 1 можна переводити у вільну основу, і які відомі з рівня техніки.

Як органічні основи придатні насамперед трет-алкіламіни або трет-алкілариламіни. Бажано застосовувати тріалкіламіни з розгалуженими або нерозгалуженими C₁-C₅алкільними залишками. Як найбільш бажані зарекомендували себе серед інших триетиламін і діізопропілетиламін. За певних умов реакцію можна провести також у присутності основних полімерів, які містять, наприклад, трет-амінофункціональні групи.

Асиметричне гідрування здійснюють при тискові в діапазоні від понад 1бар до максимум 100бар, бажано від 10 до 50бар і найбільш бажано при тискові порядку 20бар.

Реакцію доцільно проводити в умовах, які виключають доступ кисню, бажано в атмосфері інертного газу, зокрема в атмосфері водню. При цьому відбір водню для гідрування не обов'язково проводити з цієї атмосфери, в якій протікає реакція. Водень можна отримувати також *in situ* в розчиненому вигляді з відповідних джерел. До таких джерел водню належать наприклад, форміат амонію, мурашина кислота та інші форміати, гідразини у присутності іонів металу, таких як Fe²⁺/Fe³⁺ а також інші джерела водню, відомі з рівня техніки.

Тривалість реакції асиметричного гідрування аж до її завершення становить від 2 до 8 год, бажано від 4 до 6 год і найбільш бажано 4 год.

Перетворення N-бензил-N-фенілефрину 2 на фенілефрин гідрохлорид 3 здійснюють шляхом каталізованого паладієм дебензилювання, яке сприяє гідруванню. При цьому до реакційної суміші, яку використовують при асиметричному гідруванні, без подальшого перероблення можна домішувати паладієвий каталізатор (метод А).

Згідно з цим методом до розчину, який використовують при асиметричному гідруванні, безпосередньо після реакції домішують активоване вугілля і розчин хлориду паладію і гідрують при тискові від понад 1 бар до 5бар, бажано при тискові 2-3бар. Подальшу переробку проводять за методами, відомими з літератури. Бажано, однак, спочатку з розчину, який використовують при асиметричному гідруванні, шляхом простої переробки і кристалізації виділяти бензил-L-фенілефрин 2 у вигляді сирового продукту і після цього в розчиненому вигляді вводити до реакції каталізованого паладієм дебензилювання за допомогою водню під тиском (метод Б, див. приклади). Несподівано було встановлено, що необхідне після асиметричного гідрування розділення енантіомерів на стадії N-бензил-N-фенілефрину 2 вдається здійснювати значно ефективніше і простіше, ніж на стадії L-фенілефрину, відповідно гідрохлориду 3.

Нижче пропонується винахід більш детально пояснюється на прикладах його здійснення. Для фахівців абсолютно очевидно, що ці приклади лише ілюструють спосіб і ніяким чином не обмежують обсяг винаходу.

Приклади

Приготування розчину каталізатора

У 2л дегазованого метанолу в атмосфері захисного газу вводять 4,3г дихлоро-біс[(циклоокта-1,5-дієн)родію(1)] і 9,4г RR-MCCPM (2R, 4R)-4-(дициклогексилфосфін)-2-(дифенілфосфінометил)-N-метиламінокарбоніл-піролідину і протягом 30хв. перемішують при кімнатній температурі.

Асиметричне гідрування N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлориду 1 з отриманням N-бензил-N-фетлефрину 2

В автоклав об'ємом 500л попередньо завантажують 80кг N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлориду 1, 0,58кг триетиламіну і 240л метанолу, дегазують і змішують з вищеописаним розчином каталізатора. Потім нагрівають до 50-55° 3 і за рахунок водню створюють тиск у 20бар. Через приблизно 4 год гідрування повністю завершується.

Подальше перетворення N-бензил-N-фенілефрину 2 на L-фенілефрин гідрохлорид 3

Метод А

До вищеописаного гідрованого розчину в іншій посудині об'ємом 500л домішують 0,8кг активованого вугілля і приблизно 69г паладію у вигляді розчину його хлориду і гідрують при тискові H₂ 2бари. Завершивши реакцію, суміш розчинників відганяють під вакуумом і змішують із приблизно 80л води. Після цього за допомогою 50%-го розчину карбонату калію при температурі порядку 65°C встановлюють на рН приблизно 9,5 і розчин охолоджують до 10-15°C Кристалічний осад відділяють і промивають приблизно 100л H₂O. Сирову основу вводять до приблизно 120л води, за допомогою концентрованої соляної кислоти (приблизно 18л) рН встановлюють на значення порядку 6,5 і нагрівають до 50-60°C Потім до розчину домішують активоване вугілля (2,4кг) і фільтрують. Після цього рН встановлюють на рівні 2,5-3,0 і основну частину води відганяють

під вакуумом. Залишок розчиняють спочатку в приблизно 145л ізопропанолу, після чого концентрують до об'єму порядку 100л і охолоджують до 10-15°C L-фенілефрин гідрохлорид 3, який випав у вигляді кристалів, відділяють і шляхом центрифугування і сушіння з нього видаляють ізопропанол. У результаті одержують L-фенілефрин гідрохлорид 3 з виходом приблизно 40кг (приблизно 71% у перерахунку на N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофеногідрохлорид 1) і з хімічною чистотою >99% та оптичною чистотою >96% ee.

Метод Б

Описаний вище гідрований розчин відганяють під вакуумом, потім домішують 118л води, нагрівають до 50-60°C і змішують з активованим вугіллям. Після відокремлення активованого вугілля додають приблизно 80л води і 235л метанолу і нагрівають до 35-45°C. Після цього до розчину домішують приблизно 57л концентрованого розчину аміаку і охолоджують до температури в інтервалі 15-25°C. Кристалічний осад, що утворюється, відокремлюють, промивають приблизно 100л води і сушать. У результаті одержують приблизно 57кг N-бензил-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенону у вигляді вільної основи. До цієї основи домішують приблизно 114л води, 18 л концентрованої соляної кислоти (pH приблизно 5,5-6,5) і приблизно 57г паладію (у вигляді паладію на вугіллі) та гідрують при 55-65°C і при тискові H_2 2 бари. Завершивши реакцію (1-2 год), утворений толуол піддають азеотропній перегонці з використанням води. Після цього розчин змішують з активованим вугіллям, фільтрують і встановлюють на pH 3,4-3,6, після чого відганяють приблизно 110л води. Залишок розчиняють у приблизно 150л ізопропанолу та охолоджують до 15-20°C. Продукт, який випав у вигляді кристалів, відокремлюють і сушать. Після сушіння одержують приблизно 38кг L-фенілефрину гідрохлориду 3. Матковий розчин відганяють під вакуумом до утворення залишку, після чого розчиняють у приблизно 20л води, за допомогою концентрованої соляної кислоти встановлюють на pH 6,2-6,5, змішують з активованим вугіллям, фільтрують, після чого встановлюють на pH 3,4-3,6. Після цього розчинник видаляють шляхом перегонки, залишок розчиняють у приблизно 15л ізопропанолу і вдруге кристалізують. Після відокремлення і сушіння одержують приблизно 4,5 L-фенілефрину гідрохлориду 3. Загальний вихід останнього становить приблизно 42,5кг (76% у перерахунку на N-бензшї-N-метил-2-аміно-м-гідроксиацетофенонгідрохлорид 1). Хімічна чистота продукту перевищує 99%, а його оптична чистота перевищує 99% ee.