

"PROCESSO DE SÍNTESE DE METILFENIDATO".

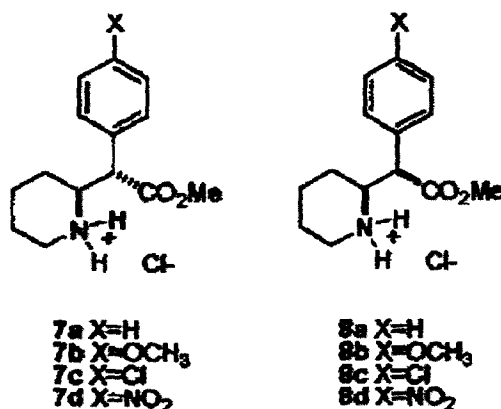
Refere-se o presente relatório a um novo processo de síntese para obtenção de Metilfenidato, que diz respeito ao princípio ativo do fármaco Ritalina, substância utilizada no tratamento da deficiência de atenção observada em crianças com distúrbio conhecido como hiperatividade. A presente patente de invenção relata uma nova metodologia química a ser utilizada para a síntese do Metilfenidato. Esta patente objetiva uma nova maneira de se obter o princípio ativo *treo*-metilfenidato a partir de materiais de baixo custo e em poucas e simples etapas sintéticas, sendo que, com a metodologia ora proposta se obtém *treo/eritro*-Metilfenidato na proporção de 2:1 o que representa um favorecimento em direção à obtenção do isômero ativo *treo*.

O Metilfenidato (Ritalina, hidrocloreto do éster metílico do ácido 2*RS*,3*RS*- α -fenil-2-piperidinoacético, **7a**) é um estimulante do sistema nervoso central que é comumente prescrito para o tratamento de crianças com déficit de atenção devido à hiperatividade (*The Merck Index*, 11ed, 960 (1989)). Também é utilizado para o tratamento da narcolepsia e depressão em adultos (FROIMOWITZ et al. *Pharm. Res.*, 12, 1430 (1995)).

O Metilfenidato é um bloqueador da reabsorção de dopamina com propriedades estimulantes e que foi sintetizado há mais de 50 anos atrás (PANNIZZON, *Helv. Chim. Acta*, 27, 1748(1944)). As propriedades estimu-

lantes residem no isômero *threo* de Metilfenidato que é administrado aos pacientes como uma mistura racêmica dos diastereoisômeros (7a).

5 A metodologia descrita na literatura para a obtenção de (7a) e derivados (7b-d) (DEUTSCH *et al.* *J. Med. Chem.* **39**, 1201 (1996)) se baseia na alquilação de 2-bromopiridinas com ânions derivados de várias fenilacetoneitrilas. Esta metodologia tem por desvantagem a obtenção preferencial do isômero menos ativo eritro
10 (8a) que necessita de uma etapa posterior de epimerização para se transformar no isômero *threo* (isômero ativo).



Também foi descrita recentemente a síntese de todos os enantiômeros de Metilfenidato a partir do ácido piperídico enantiomericamente puro (THAI *et*
15 *all J. Med. Chem.* **41**, 591 (1998)). Esta metodologia requer como material de partida moléculas enantiomericamente puras.

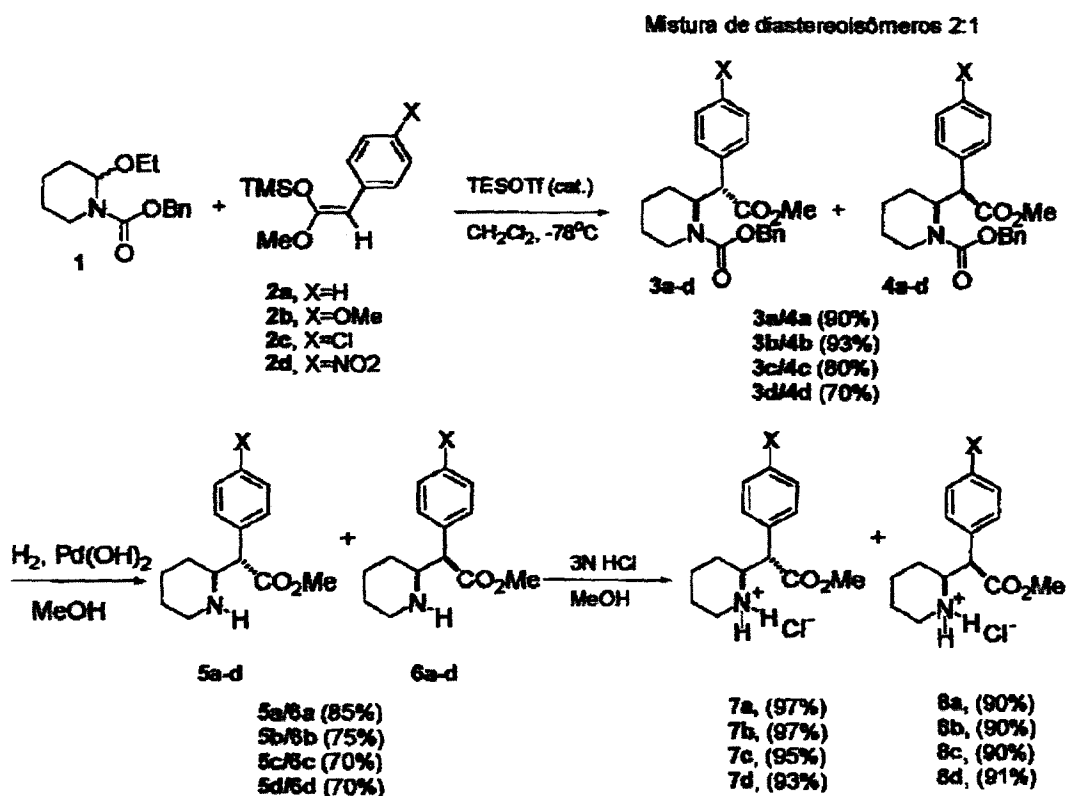
Dentro deste contexto, a presente invenção surge como uma nova metodologia sintética
20 para a obtenção dos isômeros *threo* e *eritro* de metilfenidato

(7a) bem como de seus derivados metóxi (7b), cloro (7c) e nitro (7d).

Segue-se abaixo a descrição da síntese de *treo* e *eritro* Metilfenidato, onde Trifluorometanossulfonato de trietilsilila (0,26 mmol) foi adicionado sob agitação a uma solução de α -etóxi carbamato **1**, preparado de acordo com o método descrito na literatura (FISHER e OVERMAN *J. Org. Chem.* **55**, 1447 (1990)) (0,350g, 1,33 mmol), e silil ceteno acetal **2a** (preparação: TANAKA e FUJI *Tetrahedron Lett.* **33**, 7885 (1992)) em diclorometano como solvente (3mL) resfriado à -78°C sob atmosfera de argônio. Esta a solução foi mantida sob agitação à -78°C por 1 hora e posteriormente à temperatura ambiente por 30 minutos. Findo este período a solução foi agitada com uma solução de NH₄Cl (2,5 mL). A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (3x 10mL), seca (MgSO₄) e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (4% acetado de etila em n-hexano) fornecendo uma mistura inseparável de **3a** e **4a** (0,440g, 1,2 mmol, 90%) com um líquido incolor. Uma suspensão de **3a/4a** (0,440g, 1,2 mmol) e Pd(OH)₂ em carbono ativado (40mg) em metanol (50mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 30 minutos. Após filtração, a mistura foi evaporada e o produto bruto purificado por cromatografia rápida em sílica gel (10% acetato de etila em n-hexano) fornecendo os diastereoisômeros **5a** (0,17g, 0,73mmol, 61%) e **6a** (0,061g, 0,264 mmol, 22%). Estes isômeros **5a** e **6a** são obtidos em uma proporção aproximada de 2:1 respectivamente, o que representa uma pequena seletivi-

5 dade para o isômero biologicamente importante (*5a-treo*).
 Uma solução de **5a** (0,170g, 0,73 mmol) em HCl 3N em metanol
 (7 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas.
 Evaporação sob pressão reduzida forneceu um sólido branco
 que foi recristalizado de acetato/metanol fornecendo **7a**
 (0,191g, 0,708 mmol, 97%). O mesmo procedimento experimen-
 tal foi usado com **6a** (0,061g, 0,264 mmol) fornecendo **8a**
 (0,064g, 0,238 mmol), 90%).

10 A metodologia sintética acima
 descrita encontra-se resumida no esquema 1 abaixo reprodu-
 zido:



Esquema 1: caracterização de
treo Metilfenidato: p.f. 185,3 - 185,6 °C; IV (filme):
 3450, 2950, 1737, 1636, 1429, 1148 cm⁻¹; RMN-¹H (300 MHz,

CD₃OD): δ 1,45 (m, 3H); 1,80 (m, 3H); 3,12 (td, J=12,6 e 2,7 Hz, 1H); 3,47 (dqt, J=12,6 e 2,4 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,85 (dt, J=11,2 e 2,7 Hz, 1H); 3,92 (d, J=10 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H); 7,42 (m, 3H); **RMN-¹³C** (75MHz, CD₃OD): δ 20,1; 20,7; 25,1; 44,0; 50,8; 52,7; 56,6; 127,0; 127,1; 127,8; 132,6; 170,6.

Análise Elementar: C₁₄H₁₉NO₂.

HCl calculado: C 62,33%, H 7,47%, N 5,19%. Obtido: C 61,42%, H 7,68%, N 5,28%.

10 Segue-se a caracterização de eritro Metilfenidato: p.f. 201,1 - 201,9 °C; **IV** (filme): 3433, 3036, 1723, 1578, 1331, 1166 cm⁻¹; **RMN -¹H** (300 MHz, CD₃OD): δ 1,68 (m, 3H); 1,92 (m, 3H); 2,11 (m, 1H); 3,00 (td, J=12,5 e 2,7 Hz, 1H); 3,30 (sl, 1H); 3,71 (s, 3H); 15 3,80 (m, 1H); 3,95 (d, J=9,0 Hz), 7,44 (m, 5H); **RMN - ¹³C** (75 MHz, CD₃OD): δ 20,4; 20,7; 26,2; 44,4; 50,5; 53,3; 56,9; 127,4; 127,6; 128,1; 131,4; 170,0. Análise elementar: C₁₄H₁₉NO₂. HCl calculado: C 62,33%, H 7,47%, N 5,19%. Obtido: C 61,67%, H 7,81%, N 5,25%.

20 No que diz respeito à síntese de treo e eritro derivados de Metilfenidato, os derivados **7b - metóxi, 7c - cloro e 7d - nitro** de Metilfenidato, bem como seus isômeros eritro **8b, 8c e 8d** foram obtidos pela mesma metodologia sintética aplicada para obtenção de treo e eritro Metilfenidato alterando-se apenas o silil ceteno 25 acetal (**2b, c e d**) a ser utilizado, o qual deve ser obtido do respectivo éster fenil acético para-substituído.

Da utilização da metodologia

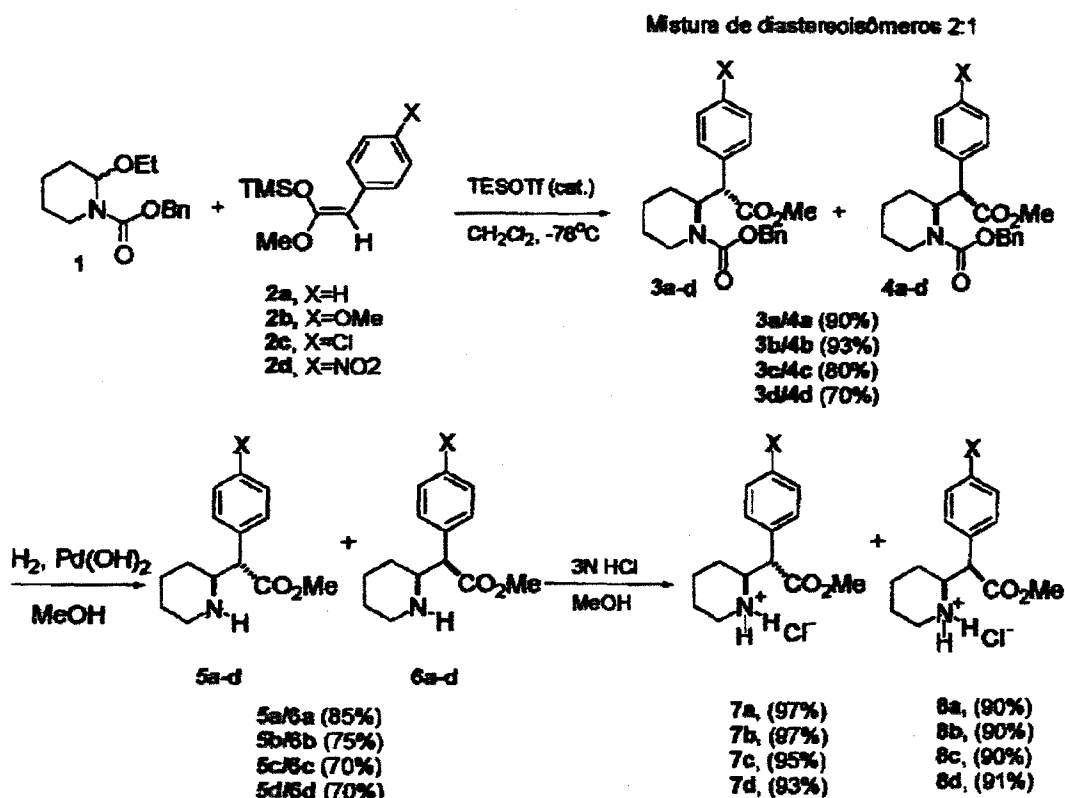
proposta na presente patente de invenção, resulta a obtenção de (d/l)-*treo*-metilfenidato, (d/l) - *eritro*-metilfenidato e derivados.

REIVINDICAÇÕES

1. "PROCESSO DE SÍNTESE DE METILFENIDATO", caracterizado pelo fato de compreender uma metodologia sintética para a obtenção dos isômeros *treo* e *eritro* de metilfenidato (**7a**) bem como de seus derivados metóxi (**7b**), cloro (**7c**) e nitro (**7d**); dita metodologia compreende o emprego de Trifluorometanossulfonato de trietilsilila (0,26 mmol) que é adicionado sob agitação a uma solução de α -etóxi carbamato **1**, (0,350g, 1,33 mmol), e sili-
10 lil ceteno acetal **2a** em diclorometano como solvente (3mL) resfriado à -78°C sob atmosfera de argônio; esta solução é mantida sob agitação à -78°C por 1 hora e posteriormente à temperatura ambiente por 30 minutos; a solução é então agitada com uma solução de NH₄Cl (2,5 mL); a fase orgânica é
15 extraída com CH₂Cl₂ (3x 10mL), seca (MgSO₄) e evaporada; em uma outra etapa do presente processo, o produto bruto é purificado por cromatografia rápida em sílica gel (4% acetado de etila em n-hexano) fornecendo uma mistura inseparável de **3a** e **4a** (0,440g, 1,2 mmol, 90%) como um líquido incolor;
20 uma suspensão de **3a/4a** (0,440g, 1,2 mmol) e Pd(OH)₂ em carbono ativado (40mg) em metanol (50mL) é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 30 minutos; após filtração, a mistura é evaporada e o produto bruto purificado por cromatografia rápida em sílica gel (10% acetato de etila em n-
25 hexano) fornecendo os diastereoisômeros **5a** (0,17g, 0,73mmol, 61%) e **6a** (0,061g, 0,264 mmol, 22%). Uma solução de **5a** (0,170g, 0,73 mmol) em HCl 3N em metanol (7 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas; em uma etapa de evaporação sob pressão reduzida fornece um sólido branco

que é recristalizado de acetato/metanol fornecendo **7a** (0,191g, 0,708 mmol, 97%).

2. "PROCESSO DE SÍNTESE DE METILFENIDATO", segundo o reivindicado em 1, caracterizado pelo fato de os isômeros **5a** e **6a** serem obtidos em uma proporção aproximada de 2:1 respectivamente, representando uma seletividade para o isômero biologicamente importante (**5a-treo**), sendo a presente metodologia representada no esquema 1 abaixo reproduzido:



10

3. "PROCESSO DE SÍNTESE DE METILFENIDATO", segundo o reivindicado em 1 e 2, caracterizado pelo fato de que o mesmo procedimento pode ser utilizado com **6a** (0,061g, 0,264 mmol) fornecendo **8a** (0,064g, 0,238 mmol), 90%).

4. "PROCESSO DE SÍNTESE DE METILFENIDATO", segundo o reivindicado em 1 e 2, caracterizado pelo fato de que no que diz respeito à síntese de *treo* e *eritro* derivados de Metilfenidato, os derivados **7b - metóxi**, **7c - cloro** e **7d - nitro** de Metilfenidato, bem como seus isômeros *eritro* **8b**, **8c** e **8d** são obtidos pela mesma metodologia sintética aplicada para obtenção de *treo* e *eritro* Metilfenidato alterando-se apenas o silil ceteno acetal (**2b**, **c** e **d**) a ser utilizado, o qual deve ser obtido do respectivo éster fenil acético para-substituído.

RESUMO

"PROCESSO DE SÍNTESE DE METILFENIDATO", que pode ser utilizado para a obtenção dos isômeros *treo* e *eritro* de metilfenidato (**7a**) bem como de seus derivados metóxi (**7b**), cloro (**7c**) e nitro (**7d**).