



BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1012819A6

NUMERO DE DEPOT : 2000/0717

Classif. Internat. : C07C

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance le : 06 Mars 2001

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 10 Novembre 2000 à 10H20 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd
Acme Plaza, Andheri-Kurla Road, Andheri (E) MUMBAI-400059, MAHARASHTRA(INDE)

représenté(e)(s) par : GÖEGBEUR Erik, BUGNION S.A., chaussée Mayeur Habils, 81 B -
B 1430 BIERGHES REBECQ.

un brevet d' invention d' une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE DE PREPARATION DU MALEATE DE FLUVOXAMINE.

INVENTEUR(S) : Dr. Rao C Trinadha; Dr. Rajamannar T; Dr. Jadav K J; Shah Hemant, tous les quatre: de Sun Pharma Advanced Research Centre, Akota Road, Akota, Baroda 390020, Gujarat (IN)

PRIORITE(S) 12.11.99 IN INA 79699

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 06 Mars 2001
PAR DELEGATION SPECIALE :

PROCEDE DE PREPARATION DU MALEATE DE FLUVOXAMINE

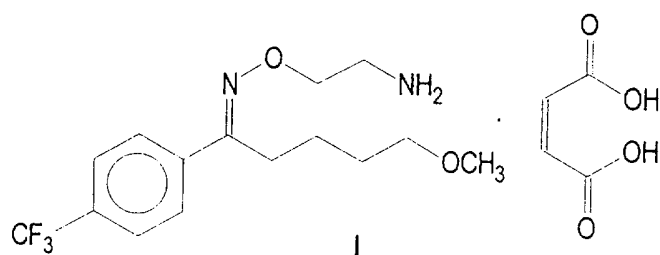
5 L'invention ici présente concerne un procédé de préparation du sel de maléate de l'oxime de 5-méthoxy-1-[4'-(trifluorométhyl)phényl]-1-pentanone O-(2-aminoéthyl) voire le maléate de fluvoxamine dans une forme essentiellement pure. Le maléate de fluvoxamine est un médicament important utilisé dans le traitement de la dépression.

10

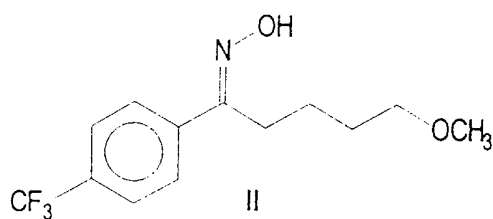
ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

Le brevet américain No. 4,085,225 révèle le procédé de préparation du maléate de fluvoxamine de formule I, par réaction d'alkylation de l'oxime
15 de 5-méthoxy-4'-tri-fluorométhylvalérophénone de formule II avec le chlorhydrate de 2-chloroéthylamine pendant deux jours dans la diméthylformamide, à une température de 25°C, en présence d'une base telle que l'oxyde de potassium.

20



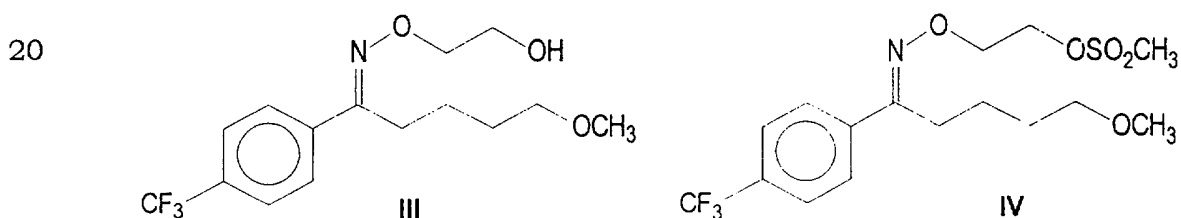
25



30

Le solvant est éliminé sous vide puis le résidu est acidifié et extrait avec de l'éther afin d'enlever l'oxime non réagi. La fluvoxamine sous forme de base est ensuite obtenue par extraction dans de l'éther après basification et l'extrait d'éther est lavé avec une solution NaHCO_3 . La fluvoxamine-
5 base est ensuite traitée avec l'acide maléique dans l'éthanol et le résidu obtenu par concentration sous vide est recristallisé dans l'acétonitrile pour obtenir le maléate de fluvoxamine I. Nous avons essayé ce processus et nous l'avons trouvé très lent. De plus, la nécessité d'utiliser plusieurs solvants a posé le problème de leur récupération et de leur
10 réutilisabilité.

Selon une autre méthode décrite dans le brevet susmentionné, l'oxime II a été converti en I dans un processus en cinq étapes à voir l'alkylation de II avec l'oxyde d'éthylène pour arriver au composé d'hydroxyéthyl, lequel
15 est ensuite converti en mésylate IV avec du chlorure de méthanesulfonyle et la triéthylamine, puis aminé avec de l'ammoniac pour obtenir la fluvoxamine-base.



25 La base est ensuite convertie en sel de maléate I, qui est finalement purifié par recristallisation à partir de l'acétonitrile.

Même si, en principe, le processus décrit donne le produit désiré, à
30 savoir le maléate de fluvoxamine I, il ne s'est pas avéré intéressant dans la mesure où il requiert plusieurs opérations, l'utilisation de plusieurs

solvants ainsi que la manipulation de l'oxyde d'éthylène, toxique, explosif et potentiellement carcinogène. Le nombre d'opérations utilisées implique un temps d'occupation élevé des réacteurs et des utilitaires ainsi qu'une importante consommation d'énergie, ce qui, à grande
5 échelle, rend le processus inintéressant sur le plan commercial. Par ailleurs, pour des opérations à grande échelle, l'utilisation de plusieurs solvants différents pose non seulement des problèmes écologiques, mais aussi d'autres problèmes usuels tels que leur stockage, leur récupération et leur réutilisabilité. Enfin, la purification de la formule intermédiaire III
10 requiert l'utilisation d'une technique complexe, à savoir la chromatographie sur gel de silice.

La longue procédure de formation décrite dans le brevet américain N° 4,085,225 exige la suppression totale des solvants organiques aux
15 différents stades ; un procédé à la fois simple et efficace a été trouvé où :

- (a) la réaction d'alkylation pourrait avoir lieu très rapidement dans un solvant aprotique inerte immiscible avec l'eau, en présence d'un
20 facilitateur;
- (b) les composants non désirés de la réaction, c'est à dire la base excédentaire, les sels et le facilitateur ajouté peuvent facilement être enlevés de l'eau, en une seule étape, en lavant le mélange réactionnel avec de l'eau;
25
- (c) la couche organique contenant la fluvoxamine-base est traitée avec de l'acide maléique et
30
- (d) le maléate de fluvoxamine est obtenu dans une forme essentiellement pure, par recristallisation.

OBJET DE L'INVENTION

Un des objets de la présente invention est de fournir un procédé simple de préparation du maléate de fluvoxamine I requérant un nombre
5 minimal d'opérations et de solvants et tel que le maléate de fluvoxamine I produit se présente sous une forme essentiellement pure.

Un autre objet de la présente invention consiste à fournir un procédé de
préparation du maléate de fluvoxamine I dans lequel un seul solvant
10 aprotique immiscible avec l'eau est utilisé en présence d'un facilitateur et dans lequel le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau. Le processus n'exige ainsi qu'un temps de réaction très court et permet d'éviter un procédé de formation élaboré faisant appel à plusieurs solvants différents et requérant plusieurs opérations.

15

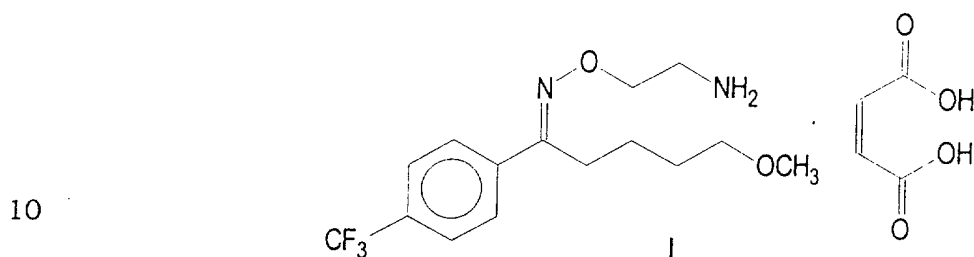
Un autre objet de la présente invention consiste à fournir un procédé de
préparation du maléate de fluvoxamine de formule I dans lequel on
utilise essentiellement un seul solvant aprotique organique pouvant être
régénéré et réutilisé presque sans pertes, ce qui rend le processus très
20 rentable.

Un autre objet de la présente invention consiste à fournir un procédé de
préparation du maléate de fluvoxamine I dans lequel plusieurs étapes
ont lieu dans un même réacteur au cours de la production commerciale,
25 afin d'obtenir à la fois efficacité et rentabilité.

Un autre objet de la présente invention consiste à fournir un procédé de
préparation du maléate de fluvoxamine I conforme aux spécifications de
la pharmacopée britannique (British Pharmacopoeia, 1999, Vol I, British
30 Pharmacopoeia Commission, HMSO Publication, London).

RESUME DE L'INVENTION

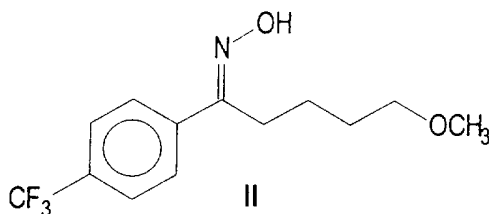
La présente invention concerne donc un procédé simple et efficace pour
préparer le maléate de fluvoxamine I dans une forme essentiellement
5 pure :



Ce procédé comprend :

a) la réaction de l'oxime de formule II

15



20

avec du chlorhydrate 2-chloroéthylamine, en présence d'une base et
d'un facilitateur, dans un solvant aprotique inerte immiscible avec
l'eau;

25 b) le lavage du mélange réactionnel avec l'eau;

c) le traitement de la couche organique contenant la fluvoxamine-base
avec une solution d'acide maléique dans l'eau ou dans un solvant
protique en vue d'obtenir le maléate de fluvoxamine et

30

d) la recristallisation du maléate de fluvoxamine ainsi obtenu

Pour former le sel de maléate in situ et à cause de la solubilité limitée de l'acide maléique, son addition sous forme de solution a été expérimenté tant dans des solvants protiques que dans l'eau. Dans les deux cas, le
5 maléate de fluvoxamine exempt de contaminants cristallisait entièrement et pouvait être isolé très facilement par filtration, évitant par la même occasion de nombreuses opérations telles que concentrations ou extractions, ainsi que l'utilisation de plusieurs solvants différents.

10

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Selon le procédé de la présente invention, l'oxime II est mis en réaction
15 avec du chlorhydrate 2-chloroéthylamine, en présence d'une base. Les bases utilisables dans le procédé de la présente invention comprennent un alcoxyde de métaux alcalins d'alcools de C₁ à C₅; un hydroxyde de métaux alcalins tel que LiOH, NaOH, KOH, CsOH et un carbonate de métaux alcalins tel que Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ ou Cs₂CO₃. Les bases à
20 employer de préférence sont les hydroxydes de métaux alcalins tels que LiOH, NaOH, KOH, CsOH; le plus recommandé étant KOH. A peu près une à dix moles de base à peu près sont utilisées pour une mole d'oxime II. Il est toutefois préférable d'utiliser 4 à 5 moles de base pour une mole d'oxime II.

25

Selon le procédé de la présente invention, l'oxime II est mis en réaction avec du chlorhydrate 2-chloroéthylamine, en présence d'une base, dans un solvant aprotique inerte immiscible avec l'eau. Les solvants aprotiques inertes immiscibles avec l'eau pouvant être utilisés
30 comprennent notamment les éthers comme le diéthyléther, le diisopropyléther, le tert-butyl méthyléther, les hydrocarbures aliphatiques de C₅ à C₁₀, ramifiés ou linéaires, ainsi que des solvants

d'hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène ou les xylènes.

Le solvant est de préférence sélectionné parmi les hydrocarbures aromatiques comme le toluène ou les xylènes, le plus recommandé étant le toluène.

La réaction entre l'oxime II et le chlorhydrate 2-chloroéthylamine se fait en présence d'un facilitateur. Ce facilitateur est sélectionné parmi des substances capables de complexer ou de solvater des cations métalliques, par exemple un polyéther. Le facilitateur peut toutefois être sélectionné parmi les substances capables d'échanger les cations métalliques avec des cations hydrophobes, par exemple un sel ou un hydroxyde d'ammonium quaternaire dont les substituants sur l'azote sont choisis parmi les groupes alcoyles ou aralcoyles, par exemple un halogénure de benzyltrialcoylammonium.

Le polyéther est de préférence un polyéther cyclique comme un éther couronne ou un polyéther acyclique comme un poly(alkylène)glycol.

Le poly(alkylène) glycol est de préférence un poly(éthylène) glycol (PEG) et plus particulièrement un poly(éthylène) glycol avec un poids moléculaire moyen entre 200 et 10,000. L'idéal est que le poly(alkylène) glycol soit un poly(éthylène) glycol (PEG) avec un poids moléculaire moyen situé entre 200 et 1000.

La température à laquelle la réaction entre l'oxime II et le chlorhydrate 2-chloroéthylamine se produit va de 0°C à 140°C, et se situera de préférence entre 20°C et 60°C. La température choisie dépend de la composition du mélange réactif et plus particulièrement du solvant et du facilitateur utilisés dans le procédé.

Dans une exécution préférentielle de l'invention, le procédé de la présente invention a lieu dans un solvant d'hydrocarbure aromatique, en présence d'une base constituée par un hydroxyde de métal alcalin et
5 d'un facilitateur constitué par un poly(éthylène) glycol d'un poids moléculaire de 200 à 1000, à une température entre 20°C et 60°C.

Dans une autre exécution préférentielle de l'invention, le procédé de la présente invention a lieu dans du toluène, en présence de KOH et de
10 poly(éthylène) glycol d'un poids moléculaire de 400, et à une température entre 30°C et 40°C.

Dans une autre exécution préférentielle de l'invention, le procédé de la présente invention a lieu dans du toluène, en présence de KOH et de
15 poly(éthylène) glycol d'un poids moléculaire de 400, et à une température entre 30°C et 40°C, la fraction molaire de KOH par rapport à l'oxime étant de 4 à 5 : 1.

Une fois la réaction terminée, l'eau est ajoutée et la couche organique est
20 isolée. La couche organique contenant la fluvoxamine-base est traitée avec une solution d'acide maléique dans l'eau ou dans un solvant protique, entraînant la cristallisation du sel maléate de fluvoxamine.

Il est préférable d'utiliser une solution d'acide maléique dans l'eau ou
25 dans un solvant protique sélectionné parmi les alcools C₁ à C₅ comme le méthanol ou l'éthanol. L'idéal est toutefois d'utiliser une solution d'acide maléique dans l'eau.

Le sel produit est purifié par une simple étape de recristallisation dans
30 un solvant adéquat, de préférence l'eau, 2 à 6 volumes, de préférence 3,

afin d'obtenir directement un maléate de fluvoxamine essentiellement pur.

5 Le principal avantage du procédé de la présente invention réside dans sa rapidité, avec une procédure de formation simple permettant de gagner du temps, d'utiliser moins de solvants et d'épargner de l'énergie. Le procédé est rentable et peut-être extrapolé au niveau commercial.

10 Les exemples suivant illustrent l'invention mais ne limitent pas sa portée.

EXEMPLE 1

15 A un mélange agité de toluène (1,20 l), de PEG-400 (0,4 l) et d'hydroxyde de potassium en poudre est ajouté à température ambiante l'oxime de 5-méthoxy-4'-trifluorométhylvalérophénone (100 g, 0,363 mole), puis du chlorhydrate de 2-chloroéthylamine (50,56 g, 0,435 mole). Le mélange est agité à une température de 30 - 35°C pendant 2 heures. L'eau (1,2 l) est ensuite ajoutée et le mélange est agité pendant 30 minutes avant de
20 séparer la couche aqueuse. La couche organique est lavée avec l'eau (3 x 500 ml) jusqu'à ce que les lavages soient neutres. Une solution d'acide maléique (14,14 g, 0,363 mole.) dans de l'eau (65 ml) est ajoutée à la couche organique lavée et le mélange est agité à une température de 25 - 30°C pendant 2 heures, puis refroidi jusqu'à une température de 5 -
25 10°C, dès que le sel maléate se cristallise. Le maléate de fluvoxamine cristallisé est filtré, lavé avec du toluène (200 ml) et sucé jusqu'à ce qu'il soit sec. Le maléate de fluvoxamine brut ainsi obtenu est dissous dans de l'eau (300 ml) à une température de 50 - 55°C afin d'obtenir une solution claire, puis refroidi progressivement jusqu'à 5-8°C avant d'être
30 agité pendant 2 heures, à cette température. Le maléate de fluvoxamine recristallisé est filtré, lavé avec de l'eau refroidie (5°C, 100 ml) et sucé

jusqu'à ce qu'il soit sec. Enfin, le produit est séché à 50–55°C jusqu'à poids constant. Le maléate de fluvoxamine obtenu est conforme aux spécifications de British Pharmacopoeia, 1999.

5

EXEMPLE 2

Dans l'usine pilote, on obtient ainsi à partir de 4 kg de l'oxime de 5-méthoxy-4'-trifluorométhylvalérophénone, 4,5 kg (71,2 %) de maléate de fluvoxamine qui est conforme aux spécifications de British
10 Pharmacopoeia, 1999.

15

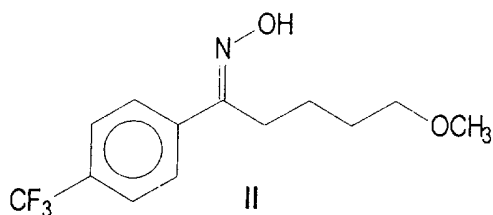
20

Revendications

- 5 1) Procédé de préparation de maléate de fluvoxamine de formule I sous une forme essentiellement pure, caractérisé par

a) la réaction de l'oxime de formule II

10



- 15 avec le chlorhydrate 2-chloroéthylamine, en présence d'une base et d'un facilitateur, dans un solvant aprotique inerte immiscible avec l'eau;

b) le lavage du mélange réactionnel avec l'eau;

20

c) le traitement de la couche organique contenant le fluvoxamine-base avec une solution d'acide maléique dans l'eau ou dans un solvant protique pour obtenir le maléate de fluvoxamine et

25 d) la recristallisation du maléate de fluvoxamine ainsi obtenu.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base est sélectionnée parmi les alcoxydes de métaux alcalins d'alcools C₁ à C₅, un hydroxyde de métal alcalin et un carbonate de métal alcalin.

30

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base est le KOH et la fraction molaire de KOH par rapport à l'oxime II est 4 à 5 : 1.
- 5 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant aprotique inerte immiscible avec l'eau est un hydrocarbure aromatique comme le toluène.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le facilitateur
10 est un polyéther sélectionné parmi les polyéthers cycliques tel qu'un éther couronne ou un éther acyclique tel qu'un poly(alkylène) glycol.
6. Un processus selon la revendication 5, caractérisé en ce que le
15 poly(alkylène) glycol est sélectionné parmi un poly- (éthylène) glycol (PEG), un poly(éthylène) glycol (PEG) avec un poids moléculaire moyen entre 200 et 10.000 et un poly(éthylène) glycol (PEG) avec un poids moléculaire moyen entre 200 et 1000.
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le facilitateur
20 est un sel ou un hydroxyde quaternaire d'ammonium dont les substituants sur l'azote sont des alcoyles ou des aralcoyles.
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base est un hydroxyde de métal alcalin, le solvant aprotique inerte immiscible
25 avec l'eau est un solvant d'hydrocarbure aromatique, le facilitateur est un poly(éthylène) glycol (PEG) de poids moléculaire de 200 à 1000 et la réaction est effectuée à une température entre 20°C et 60°C.
9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base est le
30 KOH, la fraction molaire du KOH par rapport à l'oxime est de 4 à

5 : 1; le solvant aprotique inerte immiscible avec l'eau est le toluène, le facilitateur est un poly(éthylène) glycol (PEG) de poids moléculaire 400 et la réaction est effectuée à une température entre 30°C et 40°C.

5 10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la couche organique contenant la fluvoxamine-base est traitée avec une solution d'acide maléique dans un solvant protique sélectionné parmi les alcools C₁ à C₅ ou l'eau.

10 11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le maléate de fluvoxamine est purifié par recristallisation dans l'eau.

12. Le maléate de fluvoxamine préparé selon le procédé conforme à l'une ou l'autre des revendications 1 - 11.

15

20

25