



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 211/42, 211/74, 211/72, 405/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37615 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08327			
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Dezember 1998 (18.12.98)			
(30) Prioritätsdaten: 198 02 449.5 23. Januar 1998 (23.01.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) Erfinder; und			Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREIPOHL, Gerhard [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 95, D-60529 Frankfurt am Main (DE). MICHALOWSKY, Jürgen [DE/DE]; Am Flachland 52, D-65779 Kelkheim (DE).			<i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (-)CIS-3-HYDROXY-1-METHYL-4-(2,4,6-TRIMETHOXYPHENYL)-PIPERIDINE			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (-)CIS-3- HYDROXY-1- METHYL-4-(2,6-TRIMETHOXYPHENYL)- PIPERIDIN			
(57) Abstract			
Disclosed is a method for producing (-)cis-3-hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidine characterised in that 1-methyl-piperidine-4-one is converted into hydrobromide, subsequently transformed with bromine into 3(R,S)-bromine-1-methyl-4-oxo-piperidine-hydrobromide and reacted with 1,3,5-trimethoxybenzol to form 3(R,S)-bromine-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-hydrobromide. By stirring the reaction solution into an organic solvent, 3(R,S)-bromine-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-hydrobromide is initially isolated as a solid and subsequently the product is mixed with water and converted into 3(R,S)-hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine by means of stirring. The product thus prepared is catalytically hydrogenated into a racemic 3,4-cis-alcohol and subsequently, enantiomerically pure (-)cis-3-hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidine is obtained by separation of racemic mixtures with chiral auxiliary reagents from racemic 3,4-cis alcohol.			
(57) Zusammenfassung			
Es ist ein Verfahren zur Herstellung von (-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 1-Methyl-piperidin-4-on in das Hydrobromid überführt, anschließend mit Brom zum 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-oxo-piperidin-hydrobromid und weiter mit 1,3,5-Trimethoxybenzol zum 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid umsetzt. Durch Einröhren der Reaktionslösung in ein organisches Lösungsmittel wird zunächst 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid als Feststoff isoliert und nachfolgend das Produkt mit Wasser versetzt und durch Rühren zu 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin umgesetzt. Das dann aufgearbeitete Produkt wird zum racemischen 3,4-cis-Alkohol katalytisch hydriert und anschließend durch Racematspaltung mit chiralen Hilfsreagenzien aus dem racemischen 3,4-cis-Alkohol das enantiomerenreine (-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin erhalten.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

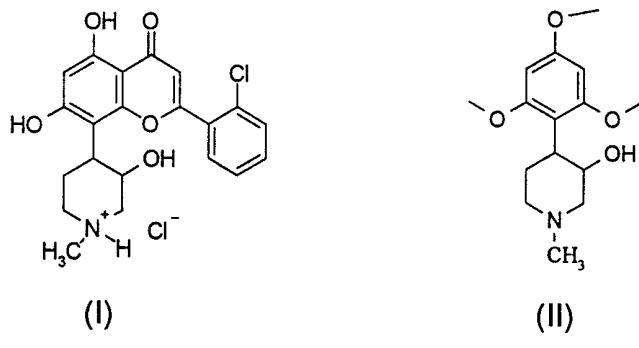
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Beschreibung

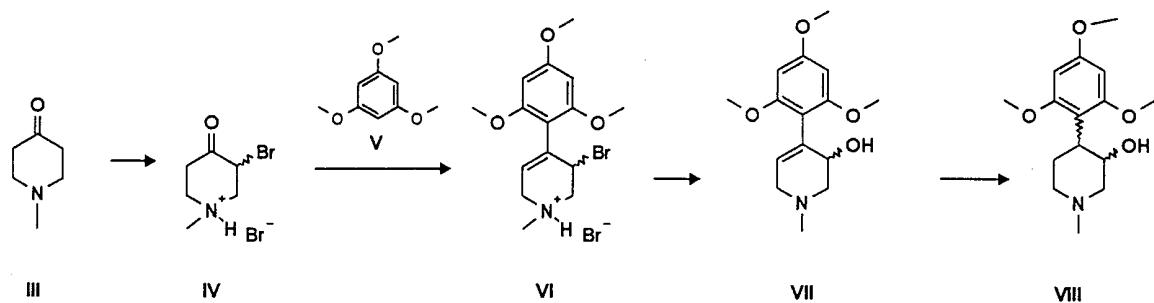
Verfahren zur Herstellung von (-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin

(-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin (II) ist ein zentraler Baustein in der Synthese des Flavopiridol(I) (HMR 1275 oder L86-8275), des ersten potenten Inhibitors der cyclin-abhängigen Protein-Kinase (siehe z.B. Sedlacek, Hans Harald; Czech, Joerg; Naik, Ramachandra; Kaur, Gurmeet; Worland, Peter; Losiewicz, Michael; Parker, Bernard; Carlson, Bradley; Smith, Adaline; et al. Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy. Int. J. Oncol. (1996), 9(6), 1143-1168 oder Czech, Joerg; Hoffmann, Dieter; Naik, Ramachandra; Sedlacek, Hans-Harald. Antitumoral activity of flavone L 86-8275. Int. J. Oncol. (1995), 6(1), 31-36).

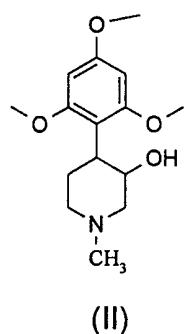


Das bisherige, in EP-B 0 241 003 und EP-B 0 366 061 beschriebene Verfahren zur Herstellung von (II) ist zeitaufwendig und beinhaltet Reaktionen (Hydroborierung, Swern-Oxidation, Natriumborhydrid-Reduktion) die im technischen Maßstab schwierig zu handhaben sind. Überraschenderweise haben wir nun ein wesentlich einfacheres Herstell-Verfahren gefunden, das in Schema 1 verdeutlicht ist.

Schema 1:

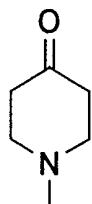


Das Verfahren zur Herstellung von (-)-cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin(II)



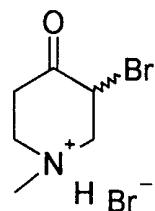
ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a₁) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) in das Hydrobromid nach bekannten Verfahren überführt, oder



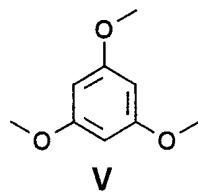
III

- a₂) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) direkt vor der nachfolgenden Bromierung durch Einbringen von 1-Methyl-piperidin-4-on in eine HBr-Eisessig-Lösung in das Hydrobromid überführt, und
- b) 1-Methyl-piperidin-4-on-hydrobromid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Essigsäure, im Temperaturbereich von 0°-30°C mit Brom zum 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-oxo-piperidin-hydrobromid (IV) umsetzt,



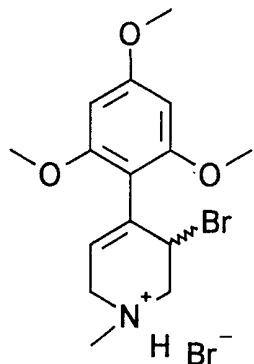
IV

- c) dieses Zwischenprodukt (IV) direkt durch Zugabe von 0.8-1 Äquivalenten 1,3,5-Trimethoxybenzol (V)



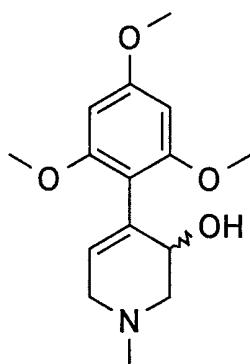
zur Reaktionslösung bei 0°-30°C zum 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid (VI) umsetzt, und gegebenenfalls zur Entfernung entstehenden Reaktionswassers noch Acetanhydrid zugibt,

4



VI

- d₁) die Verbindung (VI) durch Einröhren der Reaktionslösung in ein geeignetes organisches Lösungsmittel, wie z.B. Methyl-tert.butylether, Dichlormethan etc., zunächst als Feststoff isoliert und nachfolgend das erhaltene Produkt mit Wasser versetzt und durch Rühren bei 50°-100°C, bevorzugt bei 60°-80°C, zu 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) umsetzt, oder



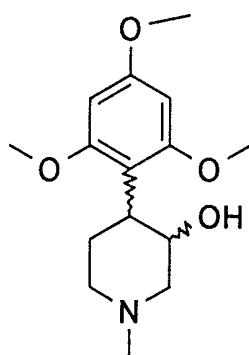
VII

- d₂) das die Verbindung (VI) enthaltende Reaktionsgemisch direkt mit Wasser versetzt und durch Rühren bei 50°-100°C, bevorzugt bei 60°-80°C, zu 3(R,S)-

Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) umsetzt, und

- d₃) die nach d₁) bzw. d₂) erhaltenen Reaktionsgemische abkühlt, gegebenenfalls weiter mit Wasser verdünnt und bei 0°-30°C durch Zugabe von wäßrigem Alkali, vorzugsweise Natriumhydroxid, auf pH >12 stellt, wobei 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) ausfällt, das erhaltene Rohprodukt absaugt und gegebenenfalls zur Reinigung erneut in wäßriger Salzsäure aufnimmt, filtriert und gegebenenfalls mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Ethylacetat, extrahiert und anschließend die wäßrige Phase durch Zugabe von wäßrigem Alkali, vorzugsweise Natriumhydroxid, auf pH >12 stellt, wobei 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) ausfällt, das ausgefallene Produkt gegebenenfalls zur weiteren Reinigung mit einem oder mehreren geeigneten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Aceton, Isopropanol, Diisopropylether oder auch Gemischen dieser Lösungsmittel, ausröhrt, und
- e₁) das erhaltene Produkt (VII) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methanol, Isopropanol, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln mit einem geeigneten Katalysator, z.B. Palladium/Kohle, Rhodium/Kohle etc., zum racemischen 3,4-cis-Alkohol (VIII) katalytisch hydriert,

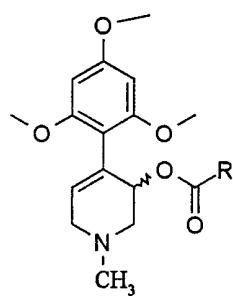
6



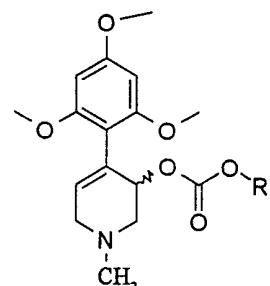
VIII

wobei der bei der Reduktion eventuell in geringen Mengen entstehende 3,4-trans Alkohol durch Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln, wie z.B. Aceton, entfernt werden kann, oder

- e₂) für die Hydrierung aus der Verbindung (VII) leicht zugängliche Ester (IXa) oder Carbonate (IXb) einsetzt,



IXa



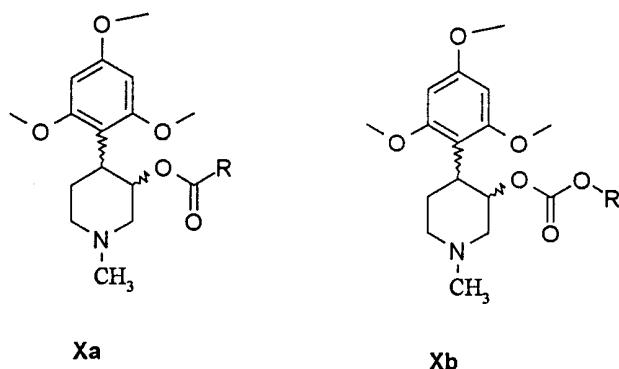
IXb

worin R (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₆)-alkyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl und in der Formel (IXa) ferner Carboxy-(C₂-C₆)-Alkyl bedeutet,

wobei man Verbindungen (Xa) bzw. (Xb) erhält, aus denen nach bekannten Verfahren die Verbindung (VIII) freigesetzt werden kann,

- f₁) durch Racematspaltung mit geeigneten chiralen Hilfsreagenzien wie z.B. Ketopinsäure nach bekanntem Verfahren aus der Verbindung (VIII) den enantiomerenreinen cis-Alkohol (II) erhält, oder

f₂) die Racematspaltung mit den Verbindungen (Xa) bzw. (Xb) durchführt



wobei R (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₆)-alkyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl und in der Formel (Xa) ferner Carboxy-(C₂-C₆)-Alkyl bedeutet,

und diese dann nach bekannten Verfahren in die Verbindung (II) umwandelt.

wobei die Reihenfolge der Reaktionsschritte e) und f) auch vertauscht sein kann, d.h. die Racematspaltung auch schon auf der Stufe des Allylalkohols (VII) oder der daraus erhaltenen Verbindungen (IXa) bzw. (IXb) durchgeführt werden kann.

Die Ester (IXa) oder Carbonate (IXb) eignen sich in Analogie zu einem in der Literatur beschriebenen Verfahren (Trost et al., JACS 1994, 116, 10320) zur Deracemisierung zu den enantiomerenreinen Estern. Nach Hydrierung und Esterspaltung erhält man dann (-)-*cis*-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin (II).

3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid (VI) und 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von (-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin (II).

Beispiele:

Beispiel 1:

Herstellung von 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid(VI)

Zu 200 ml Eisessig wurden 75.7 ml (0.44 Mol) 33%ige HBr in Eisessig gegeben und dann unter Eiskühlung bei 20-25°C zügig 50 g (0.44 Mol) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) zugetropft. In die hierbei erhaltene Suspension des Hydrobromides tropfte man während 30 min bei 20-25°C 70.4g (0.44 Mol) Brom zu wobei man eine klare, gelbliche Lösung erhielt. Man rührte noch 15 min bei 25°C nach und gab dann 67.2 g (0.40 Mol) 1,3,5-Trimethoxybenzol(V) zur Reaktionslösung. Dann wurde 1h bei 25°C nachgerührt. Danach ließ man 300 ml Methyl-tert.butylether zulaufen, wobei das Produkt ölig ausfiel. Man dekantierte den Überstand ab, verrührte erneut mit 300 ml Methyl-tert.butylether und dekantierte ab. Der Rückstand wurde dann mit 150 ml Dichlormethan verrührt, wobei das Produkt auskristallisierte. Das erhaltene 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid(VI) wurde abgesaugt, mit 50 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 147 g fast farblose Kristalle.

Schmp.: 190-192°C

MS(ES⁺): 342.2(M+H)⁺

Beispiel 2:

Herstellung von 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin(VII)

50 g (0.118 Mol) 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid (VI) wurden in 100 ml Wasser 2h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 20°C abgekühlt und durch Zutropfen von 30 ml 30%iger Natronlauge auf pH 12,5 gestellt. Nach kurzer Zeit kristallisierte ein hellbrauner Niederschlag aus. Man rührte noch 1h bei 5-10°C nach, saugte das ausgefallene Produkt ab und wusch mit 30 ml Wasser nach. Das Rohprodukt wurde dann mit 20 ml Aceton verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 25.2 g farblose Kristalle

Schmp.: 125-127°C

MS(Cl⁺): 280.3(M+H)⁺

Beispiel 3:

Herstellung von 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-Pyridin (VII)

Zu 100 ml Eisessig wurden 75.7 ml (0.44 Mol) 33%ige HBr in Eisessig gegeben und dann unter Eiskühlung bei 20-25°C zügig 50 g (0.44 Mol) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) zugetropft. In die hierbei erhaltene Suspension des Hydrobromides tropfte man unter Stickstoff während 30 min bei 20-25°C 70.4g (0.44 Mol) Brom zu, wobei man eine klare, gelbliche Lösung erhielt. Man rührte noch 60 min bei 25°C nach und gab dann 67.2 g (0.40 Mol) 1,3,5-Trimethoxybenzol (V) zur Reaktionslösung. Dann wurde 1h bei 25°C nachgerührt. Danach ließ man 400 ml Wasser zulaufen und erhitzte das Gemisch 3h zum Rückfluß. Man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen, verdünnte mit 400 ml Wasser, kühlte dann auf 10°C und tropfte während 4h bei

dieser Temperatur insgesamt 320 ml konz. Natronlauge zur gut gerührten Mischung (pH nach Zugabe 10.7). Dabei fiel der Allylalkohol (VII) zunächst leicht schmierig aus, wurde aber bei längerem Rühren dann fest und gut absaugbar. Der dunkelgelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und gut getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend mit 80 ml Aceton verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 55 g hellgelbe Kristalle

Schmp.: 125-127°C

MS(Cl⁺): 280.3(M+H)⁺

¹H-NMR(dmso-d₆): δ (ppm)6.15(s, 2H); 5.65(dd, 1H); 4.20(m, 1H); 3.80(s, 3H); 3.75(s, 6H); 3.31(dd, 1H); 2.89(m, 1H); 2.84(dd, 1H); 2.71(d, 1H); 2.57(dd, 1H); 2.24(s, 3H)

Beispiel 4:

Herstellung von 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII)

Zu 100 ml Eisessig wurden 75.7 ml (0.44 Mol) 33%ige HBr in Eisessig gegeben und dann unter Eiskühlung bei 20-25°C zügig 50 g (0.44 Mol) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) zugetropft. In die hierbei erhaltene Suspension des Hydrobromides tropfte man unter Stickstoff während 30 min bei 20-25°C 70.4g (0.44 Mol) Brom zu, wobei man eine klare, gelbliche Lösung erhielt. Man rührte noch 60 min bei 25°C nach und gab dann 67.2 g (0.40 Mol) 1,3,5-Trimethoxybenzol (V) zur Reaktionslösung. Nach 15 min wurden unter Kühlung noch 40.8 g (0.4 Mol) Acetanhydrid zugegeben und 1h bei 25°C nachgerührt. Danach ließ man 750 ml Wasser zulaufen und erhitzte das Gemisch 9.5h auf 80°C. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 5-10°C gekühlt und durch Zutropfen von 200 ml konz. Natronlauge innerhalb von 30 min auf pH 5.5 gestellt. Dabei fiel nicht umgesetztes 1,3,5-Trimethoxybenzol aus. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit weiteren 200 ml konz. Natronlauge bei 5-10°C auf pH 14 gestellt. Dabei fiel der Allylalkohol (VII) zunächst leicht schmierig aus, wurde aber bei längerem Rühren fest

und dann gut absaugbar. Der Ansatz stand über Nacht bei Raumtemperatur. Dann wurde der hellgelbe Niederschlag abgesaugt, mit ca. 300 ml Wasser bis zum neutralen pH gewaschen und gut getrocknet. Rohausbeute: 87.2 g hellgelbe Kristalle. Das Rohprodukt wurde anschließend mit 100 ml Aceton verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 73 g schwachgelbe Kristalle

Schmp.: 125-127°C

MS(Cl⁺): 280.3(M+H)⁺

Beispiel 5:

Herstellung von racemischem 3,4-cis-Alkohol (VIII)

3.5 g (12.5 mMol) 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0.35 g Katalysator (5% Pd/C, zuvor mit MeOH gewaschen) versetzt und im Büchi-Autoklaven 15h bei 50°C und 50 bar Wasserstoffdruck hydriert. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit 4 ml Aceton verrührt. Das erhaltene Produkt wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.7 g farblose Kristalle

Schmp.: 131-132°C

MS(Cl⁺): 282.3(M+H)⁺

Beispiel 6:

Herstellung von racemischem 3,4-cis-Alkohol (VIII)

10.0 g (35.8 mMol) 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 1.5 g Katalysator (5% Pd/C, zuvor mit MeOH gewaschen) versetzt und im Büchi-Autoklaven 39h bei 50°C und 50 bar Wasserstoffdruck hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat

im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit 20 ml Aceton verrührt. Das erhaltene Produkt wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.2 g farblose Kristalle

Schmp.: 131-132°C

MS(Cl⁺): 282.3(M+H)⁺

Beispiel 7:

Herstellung von 3(R,S)-Acetoxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (IXa) [R= Methyl]

2.79 g (10 mMol) 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) wurden in 15 ml Acetanhydrid gelöst und 4h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst, mit Natronlauge auf pH>12 gestellt und 2mal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedampft.

Ausbeute: 2.55 g eines Öles

MS(ES⁺): 322.2(M+H)⁺

Beispiel 8:

Herstellung von 3(R,S)-Methyloxycarbonyloxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (IXb) [R= Methyl]

8.37 g (30 mMol) 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) wurden in 83.7 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 12.4 ml (90 mMol) Triethylamin versetzt. Man kühlte auf 5°C ab, tropfte während 15 min 2.55 ml (33 mMol) Chlorameisensäuremethylester zu und rührte noch 3h bei 5-10°C nach. Da die DC-Kontrolle noch Edukt anzeigte, wurden weitere 1.0 ml (12.9 mMol)

Chlorameisensäuremethylester zugefügt und nochmals 1h nachgerührt. Dann wurden 50 ml Wasser zugefügt und 2mal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedampft.

Ausbeute: 8.7 g eines Öles das beim Stehenlassen fest wird

MS(ES⁺): 338.2(M+H)⁺

Beispiel 9:

Herstellung von racemischem cis-Ester (Xa) [R= Methyl]

15.33 g Toluolsulfonsäure-Salz von 3(R,S)-Acetoxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (IXa) [R= Methyl] wurden in 153 ml Methanol gelöst, über Aktivkohle filtriert und das Filtrat mit 1.53 g Katalysator (5% Rh/C) versetzt und im Büchi-Autoklaven 24h bei 50°C und 18 bar Wasserstoffdruck hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser gelöst und mit konz. Natronlauge ein pH-Wert von >12 eingestellt. Nach kurzer Zeit fiel die Base aus. Das erhaltene Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8.5 g farblose Kristalle

Schmp.: 115-117°C

MS(Cl⁺): 324.2(M+H)⁺

Beispiel 10:

Herstellung von racemischem 3,4-cis-Alkohol (VIII) aus (Xa) [R= Methyl]

1.61 g (5 mMol) racemischer cis-Ester (Xa) [R= Methyl] wurden in 20 ml Methanol und mit 5 ml konz. Salzsäure 8h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Methanol im

Vakuum entfernt, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und mit konz. Natronlauge ein pH-Wert von >12 eingestellt. Dabei fiel das Produkt aus. Das erhaltene Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

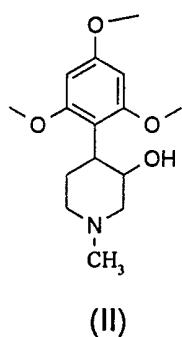
Ausbeute: 1.1 g farblose Kristalle

Schmp.: 131-132°C

MS(Cl⁺): 282.4(M+H)⁺

Patentansprüche:

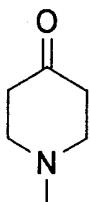
1. Verfahren zur Herstellung von (-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin(II)



(II)

dadurch gekennzeichnet, daß man

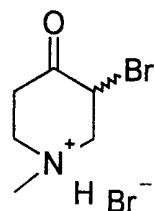
- a₁) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) in das Hydrobromid nach bekannten Verfahren überführt, oder



III

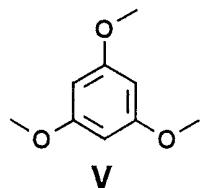
- a₂) 1-Methyl-piperidin-4-on (III) direkt vor der nachfolgenden Bromierung durch Einbringen von 1-Methyl-piperidin-4-on in eine HBr-Eisessig-Lösung in das Hydrobromid überführt, und

- b) 1-Methyl-piperidin-4-on-hydrobromid in einem geeigneten Lösungsmittel im Temperaturbereich von 0°-30°C mit Brom zum 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-oxo-piperidin-hydrobromid (IV) umsetzt,

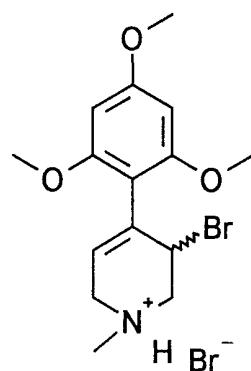


IV

- c) dieses Zwischenprodukt (IV) direkt durch Zugabe von 0.8-1 Äquivalenten 1,3,5-Trimethoxybenzol (V)

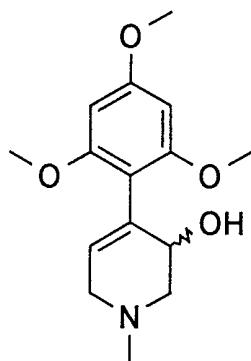


zur Reaktionslösung bei 0°-30°C zum 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid (VI) umsetzt, und gegebenenfalls zur Entfernung entstehenden Reaktionswassers noch Acetanhydrid zugibt,



VI

- d₁) die Verbindung (VI) durch Einröhren der Reaktionslösung in ein geeignetes organisches Lösungsmittel zunächst als Feststoff isoliert und nachfolgend das erhaltene Produkt mit Wasser versetzt und durch Röhren bei 50°-100°C zu 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) umsetzt, oder

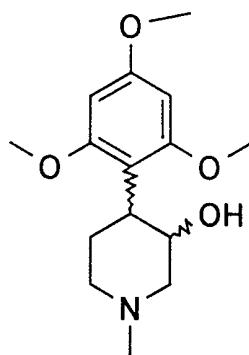


VII

- d₂) das die Verbindung (VI) enthaltende Reaktionsgemisch direkt mit Wasser versetzt und durch Röhren bei 50°-100°C zu 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) umsetzt, und
- d₃) die nach d₁) bzw. d₂) erhaltenen Reaktionsgemische abkühlt, gegebenenfalls weiter mit Wasser verdünnt und bei 0°-30°C durch Zugabe von wäßrigem Alkali auf pH >12 stellt, wobei 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) ausfällt,
 das erhaltene Rohprodukt absaugt und gegebenenfalls zur Reinigung erneut in wäßriger Salzsäure aufnimmt, filtriert und gegebenenfalls mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert und anschließend die wäßrige Phase durch Zugabe von wäßrigem Alkali auf pH >12 stellt, wobei 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (VII) ausfällt, das

ausgefallene Produkt gegebenenfalls zur weiteren Reinigung mit einem oder mehreren geeigneten organischen Lösungsmitteln oder auch Gemischen dieser Lösungsmittel, ausröhrt, und

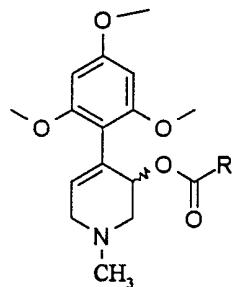
- e₁) das erhaltene Produkt (VII) in einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln mit einem geeigneten Katalysator zum racemischen 3,4-cis-Alkohol (VIII) katalytisch hydriert,



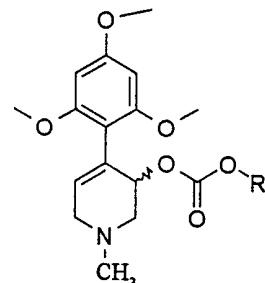
VIII

wobei der bei der Reduktion eventuell in geringen Mengen entstehende 3,4-trans Alkohol durch Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln entfernt werden kann, oder

- e₂) für die Hydrierung aus der Verbindung (VII) leicht zugängliche Ester (IXa) oder Carbonate (IXb) einsetzt,



IXa

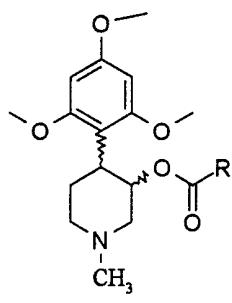


IXb

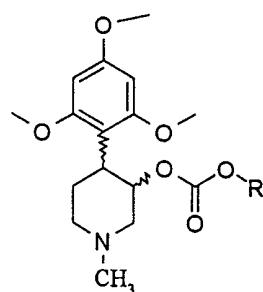
worin R (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₆)-alkyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl und in der Formel (IXa) ferner Carboxy-(C₂-C₆)-Alkyl bedeutet,

wobei man Verbindungen (Xa) bzw. (Xb) erhält, aus denen nach bekannten Verfahren die Verbindung (VIII) freigesetzt werden kann,

- f₁) durch Racematspaltung mit geeigneten chiralen Hilfsreagenzien nach bekanntem Verfahren aus der Verbindung (VIII) den enantiomerenreinen cis-Alkohol (II) erhält, oder
- f₂) die Racematspaltung mit den Verbindungen (Xa) bzw. (Xb) durchführt



Xa



Xb

wobei R (C₁-C₁₆)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₆)-alkyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl und in der Formel (Xa) ferner Carboxy-(C₂-C₆)-Alkyl bedeutet,

und diese dann nach bekannten Verfahren in die Verbindung (II) umwandelt,

wobei die Reihenfolge der Reaktionsschritte e) und f) auch vertauscht sein kann, d.h. die Racematspaltung auch schon auf der Stufe des Allylalkohols (VII) oder der daraus erhaltenen Verbindungen (IXa) bzw. (IXb) durchgeführt werden kann.

2. 3(R,S)-Brom-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-hydrobromid(VI)
3. 3(R,S)-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin(VII)
4. Verwendung von (-)cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin (II) zur Herstellung von Flavopiridol (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/08327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D211/42 C07D211/74 C07D211/72 C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 241 003 A (HOECHST AG) 14 October 1987 cited in the application see page 5, line 19 - line 20; example 2 see figure 2 ---	4
A	SEDLACEK ET AL: "Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy" INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 9, 1996, pages 1143-1168, XP002103774 cited in the application see figure 4 ---	1-3
X	SEDLACEK ET AL: "Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy" INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 9, 1996, pages 1143-1168, XP002103774 cited in the application see figure 4 ---	4
A	EP 0 366 061 A (HOECHST AG) 2 May 1990 cited in the application see page 8; table 2 ---	1,4
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^o Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 May 1999	10/06/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/08327

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 849 733 A (KIM KYOUNG SOON) 15 December 1998 see column 4 - column 6 ---	1, 4
A	NAIK ET AL: "An antiinflammatory and immunomodulatory piperidinylbenzopyranone from <i>Dysoxylum binectariferum</i> : isolation, structure and total synthesis" TETRAHEDRON, vol. 44, no. 7, 1 January 1988, pages 2081-2086, XP002093909 siehe Schema 2,3 ---	1, 4
P, X	WO 98 13344 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2 April 1998 see example 2 -----	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0241003	A 14-10-1987	DE 3612337	A	15-10-1987	
		AT 389875	B	12-02-1990	
		AT 260587	A	15-07-1989	
		AT 95519	T	15-10-1993	
		AU 602891	B	01-11-1990	
		AU 7139787	A	15-10-1987	
		CA 1332238	A	04-10-1994	
		DE 3787661	D	11-11-1993	
		DK 185287	A	12-10-1987	
		ES 2060582	T	01-12-1994	
		HK 1006021	A	05-02-1999	
		IE 62244	B	11-01-1995	
		IL 82149	A	25-01-1994	
		IN 164232	A	04-02-1989	
		JP 1953287	C	28-07-1995	
		JP 6086446	B	02-11-1994	
		JP 62242680	A	23-10-1987	
		KR 9509861	B	29-08-1995	
		PT 84654	A, B	01-05-1987	
		US 4900727	A	13-02-1990	
EP 0366061	A 02-05-1990	DE 3836676	A	03-05-1990	
		AT 133170	T	15-02-1996	
		AU 628409	B	17-09-1992	
		AU 4384189	A	03-05-1990	
		CA 1336715	A	15-08-1995	
		CY 2026	A	20-02-1998	
		DE 58909573	D	29-02-1996	
		DK 537289	A	29-04-1990	
		ES 2084593	T	16-05-1996	
		GR 3018739	T	30-04-1996	
		HK 1006167	A	12-02-1999	
		IE 69982	B	16-10-1996	
		JP 2178225	A	11-07-1990	
		PT 92145	A, B	30-04-1990	
		US 5284856	A	08-02-1994	
US 5849733	A 15-12-1998	NONE			
WO 9813344	A 02-04-1998	AU 4351797	A	17-04-1998	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08327

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D211/42 C07D211/74 C07D211/72 C07D405/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 241 003 A (HOECHST AG) 14. Oktober 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 5, Zeile 19 - Zeile 20; Beispiel 2 A siehe Abbildung 2 ---	4
X	SEDLACEK ET AL: "Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy" INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, Bd. 9, 1996, Seiten 1143-1168, XP002103774 in der Anmeldung erwähnt siehe Abbildung 4 ---	4
A	EP 0 366 061 A (HOECHST AG) 2. Mai 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 8; Tabelle 2 ---	1,4
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26. Mai 1999

10/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08327

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 849 733 A (KIM KYOUNG SOON) 15. Dezember 1998 siehe Spalte 4 - Spalte 6 ---	1, 4
A	NAIK ET AL: "An antiinflammatory and immunomodulatory piperidinylbenzopyranone from <i>Dysoxylum binectariferum</i> : isolation, structure and total synthesis" TETRAHEDRON, Bd. 44, Nr. 7, 1. Januar 1988, Seiten 2081-2086, XP002093909 siehe Schema 2,3 ---	1, 4
P, X	WO 98 13344 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 2. April 1998 siehe Beispiel 2 -----	4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/08327

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0241003	A	14-10-1987		DE 3612337 A		15-10-1987
				AT 389875 B		12-02-1990
				AT 260587 A		15-07-1989
				AT 95519 T		15-10-1993
				AU 602891 B		01-11-1990
				AU 7139787 A		15-10-1987
				CA 1332238 A		04-10-1994
				DE 3787661 D		11-11-1993
				DK 185287 A		12-10-1987
				ES 2060582 T		01-12-1994
				HK 1006021 A		05-02-1999
				IE 62244 B		11-01-1995
				IL 82149 A		25-01-1994
				IN 164232 A		04-02-1989
				JP 1953287 C		28-07-1995
				JP 6086446 B		02-11-1994
				JP 62242680 A		23-10-1987
				KR 9509861 B		29-08-1995
				PT 84654 A,B		01-05-1987
				US 4900727 A		13-02-1990
EP 0366061	A	02-05-1990		DE 3836676 A		03-05-1990
				AT 133170 T		15-02-1996
				AU 628409 B		17-09-1992
				AU 4384189 A		03-05-1990
				CA 1336715 A		15-08-1995
				CY 2026 A		20-02-1998
				DE 58909573 D		29-02-1996
				DK 537289 A		29-04-1990
				ES 2084593 T		16-05-1996
				GR 3018739 T		30-04-1996
				HK 1006167 A		12-02-1999
				IE 69982 B		16-10-1996
				JP 2178225 A		11-07-1990
				PT 92145 A,B		30-04-1990
				US 5284856 A		08-02-1994
US 5849733	A	15-12-1998		KEINE		
WO 9813344	A	02-04-1998		AU 4351797 A		17-04-1998