

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149624 B

(21) Patentansøgning nr.: 1115/83

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 211/22

(22) Indleveringsdag: 07 mar 1983

(41) Alm. tilgængelig: 08 sep 1984

(44) Fremlagt: 18 aug 1986

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: —

(71) Ansøger: A/S *FERROSAN; Søborg, DK.

(72) Opfinder: Jørgen Anders *Christensen; DK, Peer *Everland; DK.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf ud fra en blanding af enantiomererne

og (+)-mandelsyre eller et derivat heraf udfældes ved at afkøle opløsningen til en temperatur, ved hvilken kun dette salt udfældes. Udbyttet er 65-75% af den teoretiske værdi og saltet er meget rent.

(+)-Enantiomeren af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin er det antidepressive lægemiddel femoxetin.

(57) Sammendrag:

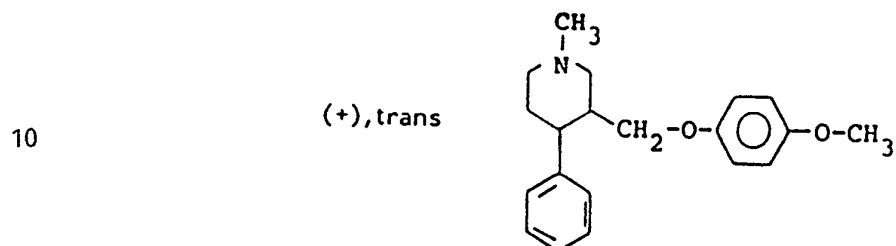
1115-83

En blanding af de enantiomere af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin opløses i dens optisk rene former ved at omsætte blandingen af de enantiomere af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin med fra 50-100% af den støkiometriske mængde af en af enantiomererne af mandelsyre eller af et derivat heraf i et organisk opløsningsmiddel til dannelse af to diastereomere forbindelser, at en af de diastereomere forbindelser udfældes, og at den udfældede forbindelse omdannes til den frie (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf.

Eksempelvis omsættes (+)-mandelsyre eller et derivat heraf med en blanding af de enantiomere af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin opløst i et varmt organisk opløsningsmiddel, såsom et aromatisk opløsningsmiddel, en aliphatisk ester, en aliphatisk alkohol eller en blanding heraf, og saltet af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin

LN 149624 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf ud fra en blanding af enantiomererne af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, hvoraf (+)-enantiomeren er det antidepressive lægemiddel femoxetin med strukturformlen



En traditionel fremgangsmåde til opspaltning af et racemat i dets optisk aktive komponenter omfatter, at racematet omsættes med en optisk aktiv forbindelse til dannelsen af to diastereomere forbindelser, som på grund af deres forskellige fysiske egenskaber kan adskilles ved fraktioneret krystallisering fra et opløsningsmiddel, i hvilket opløseligheden af de to forbindelser er forskellig.

Det indledende trin i den traditionelle fremgangsmåde til opspaltning af en racemisk forbindelse omfatter sædvanligvis, at ækvimolære mængder af racematet og den optisk aktive forbindelse, hver især opløst i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel, blandes, eller at ækvimolære mængder af en varm opløsning af racematet og den optisk aktive forbindelse blandes. Efter opløsning af reaktanterne henstår opløsningen til afkøling til en temperatur, ved hvilken kun den ene af de diastereomere forbindelser fælder ud. Den udfældede diastereomere forbindelse adskilles derefter fra opløsningen, og den udfældede forbindelse og/eller opløsningen kan derefter behandles ved velkendte metoder til udvinding af den ene eller begge optisk aktive forbindelser.

I beskrivelsen til britisk patent nr. 1.422.263 omtales en fremgangsmåde til opspaltning af forskellige racemater af 3-substituerede 4-phenylpiperidinforbindelser indbefattende trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin under anvendelse af (-)-dibenzoylvinsyre som den optisk aktive forbindelse. Fremgangsmåden eksemplificeres ved opspaltning af en blanding af enantiomererne af trans-3-methoxymethyl-1-methyl-4-phenylpiperidin.

Opspaltingen af en blanding af enantiomererne af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin under anvendelse af (-)-dibenzoylvinsyre som den optisk aktive forbindelse er imidlertid forbundet med følgende ulemper, at det opnåede udbytte kun er ca. 47% af den teoretiske værdi, at det udfældende (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, (-)-dibenzoyltartrat er urent, og at (-)-dibenzoylvinsyre er forholdsvis dyr. Den høje pris på (-)-dibenzoylvinsyre gør det ønskeligt at genvinde den fra den udfældede diastereomere forbindelse, men dette har vist sig at være vanskeligt. Den kendte teknik er derfor af lille værdi ved kommerciel produktion af femoxetin.

Det har nu overraskende vist sig, at en forbedret opspaltning af en blanding af enantiomererne af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin kan udføres ved at anvende en af enantiomererne af mandelsyre eller af et i phenylgruppen halogeneret derivat heraf som den optisk aktive forbindelse. Fortrinsvis anvendes mindre end ækvimolære mængder af den optisk aktive mandelsyreforbindelse.

Opfindelsen angår således en fremgangsmåde til fremstilling af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf ud fra en blanding af enantiomererne af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller salte heraf, ved hvilken fremgangsmåde blandingen omsættes med en optisk aktiv forbindelse i et organisk opløsningsmiddel til dannelse af to diastereomere forbindelser med forskellig opløselighed, hvilke diastereomere forbindelser separeres, hvorefter det diastereomere salt af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin på sædvanlig måde omdannes til den frie (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at den anvendte optisk aktive forbindelse er en enantiomer af mandelsyre eller et i phenylgruppen halogeneret derivat deraf.

De diastereomere forbindelser, der opnås under anvendelse af mandelsyre eller et i phenylgruppen halogeneret derivat heraf som den optisk aktive forbindelse, udviser en bemærkelsesværdig forskel i opløselighed, og det er derfor muligt at udføre en næsten total

separation af en af forbindelserne ved alene én krystallisering.

Det som reaktionsmedium anvendte organiske opløsningsmiddel er fortrinsvis et aromatisk opløsningsmiddel f.eks. eventuelt alkyleret og/eller halogeneret benzen, en aliphatisk ester, en aliphatisk alkohol eller en blanding heraf. Det organiske opløsningsmiddel er fortrinsvis toluen, ethylacetat, methyisobutylcarbinol eller blanding heraf.

Den optisk aktive forbindelse er fortrinsvis (+)-mandelsyre eller et i phenylgruppen halogeneret derivat heraf, men fortrinsvis (+)-mandelsyre, hvorved det diastereomere salt af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin udfældes ved afkøling af reaktionsmediet. Foretrukne derivater af mandelsyre er forbindelser, i hvilke phenylgruppen er substitueret med mindst ét halogenatom. Specielt foretrukket er forbindelser, i hvilke phenylgruppen har en halogensubstituent i 4-stillingen.

Når (+)-mandelsyre anvendes som den optisk aktive forbindelse og toluen som opløsningsmidlet udføres udfældningen fortrinsvis ved at afkøle opløsningen til en temperatur på mellem 0 og 30°C.

Blandingen af de enantiomere af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin opløses fortrinsvis i fra 0,3 til 0,4 l toluen for hvert mol trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, og toluenen opvarmes fortrinsvis til en temperatur på mellem 50 og 75°C.

Mængden af (+)-mandelsyre er fortrinsvis fra 0,5 til 0,6 mol pr. mol trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin. På trods af at der anvendes en så lille mængde af den optisk aktive forbindelse er udbyttet af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, (+)-mandelat ca. 75% af den teoretiske værdi, og dette mandelat er meget rent.

Når fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes til udvinding af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin i form af (+)-mandelatet, giver den ikke alene den fordel, at der kræves mindre end ækvimolære mængder af (+)-mandelsyre, men også den yderligere fordel, at (+)-mandelsyren såvel som den resterende racemisk trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin i opløsningen let kan genvindes og recirkuleres, hvorved kun (-)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin efterlades som et spildprodukt.

De følgende eksempler illustrerer opfindelsen.

EKSEMPEL 1

116,4 kg (373,7 mol) racemisk trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin opløstes i 100 l toluen. Opløsningen
 5 omrørtes, medens temperaturen blev hævet til 60°C. Der tilsattes 31,2 kg (205,5 mol) (+)-mandelsyre, og blandingen omrørtes ved 60°C, indtil blandingen var klar. Opløsningen henstod til afkøling til stuetemperatur. Blandingens temperatur nedsattes derefter til 10°C under omrøring i løbet af de næste 15 timer. Blandingens cen-
 10 trifugeredes derefter, og præcipitatet vaskedes med toluen og iso-propanol. Udbyttet var 64,8 kg (75 % af den teoretiske værdi) af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, (+)-mandelat, Sm.p. 126-30°C, $[\alpha]_D^{20} + 90,2^\circ$ (C=2 i 96% ethanol). Omkrystallisering af dette mandelatsalt ændrede ikke
 15 $[\alpha]_D^{20}$ -værdien.

50 kg af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, (+)-mandelat blandedes med 27,5 l destilleret vand, 67,5 l toluen og 6,1 l 50% vægt/vægt NaOH. Toluenefasen fraskiltes og omrørtes med 3,3 kg kaliumcarbonat og filtreredes. 10 l koncen-
 20 treret saltsyre og 45 l isopropanol blandedes med toluenefasen, og blandingen inddampedes. Inddampningsresten omkrystalliseredes fra iso-propanol til frembringelse af 33,8 kg (90%) (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin som hydrochloridet. Smeltepunkt 189-90°C, $[\alpha]_D^{20} = 75,3^\circ$ (C=5 i H₂O).

25 Den toluenopløsning, der opnåedes ved centrifugering af den afkølede reaktionsblanding, blandedes med 13 liter 9M vandig NaOH og 14 liter vand. Blandingens omrørtes, og den således opnåede vandige fase blandedes med ovennævnte vandige fase og opvarmedes til 40°C. Der tilsattes 23 liter koncentreret saltsyre til indstilling af
 30 pH-værdien på ca. 1,5, og blandingen afkøledes og omrørtes. Da temperaturen var faldet til ca. 10°C fraskiltes præcipitatet, og det vaskedes 1 gang med 10 liter vand til dannelse af 26,5 kg (+)-mandelsyre (85% af teoretisk udbytte). Smeltepunkt 130-3°C. Således genvandtes det meste af det optisk aktive opløsningsmiddel.

EKSEMPLERNE 2-4

35 Forsøget gentoges på lignende måde, men under anvendelse af forskellige opløsningsmidler og forskellige mandelsyrederivater i en mængde på 55 mol% af den racemiske trans-3-[(4-methoxyphen-

oxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin. Tabellen nedenfor viser det samlede udbytte af saltet af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin (femoxetin) og (+)-mandelsyre eller et derivat deraf.

Opløsnings-		Samlet udbytte af saltet af femoxetin og (+)-mandel- syre eller et deri- vat deraf (%)	
Eks. middel	Optisk aktiv forbindelse		
2 toluen	(+)-2-hydroxy-2-(4-fluorophenyl)- eddikesyre		74,0
3 toluen	(+)-2-hydroxy-2-(4-chlorophenyl)- eddikesyre		66,5
4 ethyl- acetat	(+)-2-hydroxy-2-phenyl-eddikesyre		67,5

De således opnåede resultater viser tydeligt, at der med den foreliggende opfindelse tilvejebringes en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af femoxetin, idet udbyttet af saltet af femoxetin og (+)-mandelsyre eller et derivat deraf er 65-75 % af den teoretiske værdi svarende til et udbytte af femoxetinhydrochlorid på 59-68% af den teoretiske værdi sammenlignet med 47%, som er opnået ved den kendte metode. Desuden er saltet af femoxetin og (+)-mandelsyre eller et derivat deraf meget rent.

EKSEMPEL 5

Fremgangsmåden i eksempel 1 gentoges med den undtagelse, at reaktanterne opløstes i methylisobutylcarbinol. Udbyttet af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, (+)-mandelat var 59% af det teoretiske udbytte.

EKSEMPEL 6

15,0 g (48,2 mmol) racemisk trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin opløstes i 11,5 ml toluen. Opløsningen omrørtes, medens temperaturen blev hævet til 60°C. Der tilsattes 6,55 g (43,1 mmol) (+)-mandelsyre, og blandingen omrørtes ved 60°C, indtil den var klar. Opløsningen fik lov til at afkøle til stuetemperatur. Temperaturen af blandingen nedsattes derefter til 10°C, og blandingen henstod ved denne temperatur i de næste 15 timer. Blandingen filtreredes derefter, og præcipitatet vaskedes med toluen og iso-propanol. Udbyttet var 6,1 g (55 % af det teoretiske

udbytte) af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin, (+)-mandelat, smeltepunkt 121°C, $[\alpha]_D^{20} + 81,6^\circ$ (C=2 i 96% ethanol).

Det er bemærkelsesværdigt, at anvendelsen af en stort set ækvimolær mængde af (+)-mandelsyre som den optisk aktive forbindelse giver et udbytte, som er lavere end det udbytte, som opnås ved anvendelse af (+)-mandelsyre i en subækvimolær mængde.

SAMMENLIGNENDE EKSEMPEL

20 g (64 mmol) racemisk trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin og 22 g (62 mmol) (-)-dibenzoylvinsyre opløstes i 200 ml ethanol. Blandingen inddampedes under vakuum. Inddampningsresten omkrystalliseredes fra 50 ml methanol til dannelse af 16,2 g produkt. Smeltepunkt 84,1-84,6°C, $[\alpha]_D^{20} 0,38^\circ$ (C=5 i 99% ethanol).

10 g af det således opnåede produkt blandedes med 20 ml 4M NaOH, 40 ml vand og 100 ml ether. Den organiske fase tørredes med kaliumcarbonat, filtreredes og inddampedes under vakuum til dannelse af 4,2 g produkt. Produktet opløstes i 75 ml isopropanol. Der tilsattes 1 ml koncentreret saltsyre, og blandingen inddampedes til dannelse af 4,7 g produkt. Smeltepunkt 182,7-184,2°C. 1,9 g af dette produkt omkrystalliseredes fra 6 ml isopropanol til dannelse af 1,4 g (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidinhydrochlorid. Smeltepunkt 189,4°C, $[\alpha]_D^{20} 75,6^\circ$ (C=5 i H₂O). Det samlede udbytte af hydrochloridet var 47% af det teoretiske udbytte.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf ud fra en blanding af enantiomererne af trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller salte heraf, ved hvilken fremgangsmåde blandingen omsættes med en optisk aktiv forbindelse i et organisk opløsningsmiddel til dannelsen af to diastereomere forbindelser med forskellig opløselighed, hvilke diastereomere forbindelser separeres, hvorefter det diastereomere salt af (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin på sædvanlig måde omdannes til de frie (+)-trans-3-[(4-methoxyphenoxy)-methyl]-1-methyl-4-phenylpiperidin eller et farmaceutisk acceptabelt salt heraf, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendte optisk aktive forbindelse er en enantiomer af mandelsyre eller et i phenylgruppen halogeneret derivat deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at (+)-mandelsyre anvendes som den optisk aktive forbindelse.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes et mandelsyrederivat, hvor phenylgruppen har en halogensubstituent i 4-stillingen.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det organiske opløsningsmiddel er eventuelt halogeneret og/eller alkyliseret benzen, en alifatisk ester, en alifatisk alkohol eller en blanding af to eller flere af disse opløsningsmidler.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den optisk aktive forbindelse er (+)-mandelsyre, at opløsningsmidlet er toluen, og at de diastereomere forbindelser separeres ved at afkøle opløsningen til en temperatur på mellem 0 og 30°C.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i toluen opvarmet til en temperatur på mellem 50 og 75°C.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes fra 0,3 til 0,4 liter toluen pr. mol af blandingen af enantiomererne.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 6 eller 7, k e n d e t e g n e t ved, at blandingen af de enantiomere omsættes med fra 0,5 til 0,6 mol (+)-mandelsyre for hvert mol af blandingen af de enantiomere.

Fremdragne publikationer:
