



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324944**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

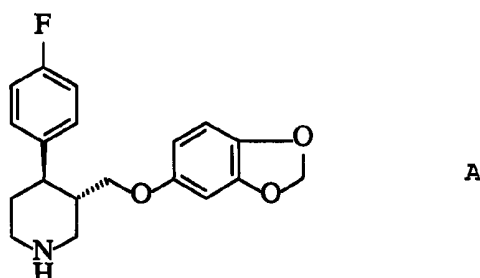
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20030876	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.08.30 PCT/EP01/09998
(22)	Inng.dag	2003.02.25	(85)	Videreføringsdag	2003.02.25
(24)	Løpedag	2001.08.30	(30)	Prioritet	2000.08.30, GB, 0021147
(41)	Alm.tilgj	2003.02.25			
(45)	Meddelt	2008.01.07			
(73)	Innehaver	Aesica Pharmaceuticals Ltd, Windmill Industrial Estate, NE233JL CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND, GB			
(72)	Oppfinner	Jayne Froggett, 3 Holybank Cottages, Oakerthorpe, Alfreton, Derby DE55 7LP, England, GB Dean Riley, Flat 27, Herman Street, Nottingham NG7 1LP, England, GB Andrew Turner, 2 Gleneagles Drive, Holmes Chapel, Cheshire CW4 7JA, England, GB			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for racemisering av 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroksymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin for bruk som mellomprodukt i syntese av paroxetin samt slike mellomprodukter			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Fremgangsmåte for racemisering av enantiomert anrikt 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroksymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin som er et anvendelig mellomprodukt ved fremstilling av paroxetin. Formel (A) betyr at forbindelsen (I) har et enantiomert overskudd av én enantiomer i forhold til den andre enantiomer. R₁ og R₂ er som definert i krav 1.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for racemisering av enatiomert anrikt 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-3-hydroksymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin som er et anvendelig mellomprodukt ved fremstilling av paroxetin.

US-patent nr. 4,007,196 beskriver forbindelser som har antidepressiv aktivitet. Én spesiell forbindelse beskrevet i dette patent er kjent som paroxetin og har strukturen A nedenfor:



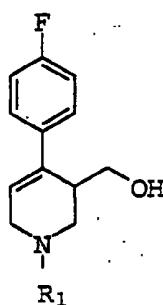
Denne forbindelsen er funnet å være spesielt anvendelig ved behandling av depresjon, og mange fremgangsmåter er beskrevet for å fremstille denne viktige forbindelse. WO 96/36636 beskriver én slik fremgangsmåte. WO 98/52920 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av et anvendelig mellomprodukt ved fremstilling av paroxetin.

WO 98/01424 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av racemisk trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin hvor 4-(4-fluorfenyl)-N-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin blir omsatt med formaldehyd i surt medium ved Prins-reaksjonen, hvilket gir det ønskede produkt. Ett av de eventuelle neste trinn i fremgangsmåten er spaltningen av denne forbindelsen med en optisk aktiv syre, fortrinnsvis dibenzoylvinsyre eller di-p-toluylvinsyre, hvilket gir de individuelle enantiomerer av trans-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin. Denne fremgangsmåten er uøkonomisk ved at 50% av materialet deretter blir kastet, da bare én enantiomer, (+)-enantiomeren, blir videre behandlet, hvilket gir paroxetin. Det ville være ønskelig å kunne racemisere den uønskede enantiomeren og deretter oppløse den racemiske blanding for å produsere mer av den ønskede enantiomer. Imidlertid mislyktes mange forsøk av foreliggende søkere på å finne en tilfredsstillende racemiseringsmetode.

Overraskende ble en effektiv fremgangsmåte for å utføre denne racemisering nå funnet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for racemisering av en forbindelse med formel I omfattende trinnene

- a) omsetning av en enantiomert anriket forbindelse med formel I

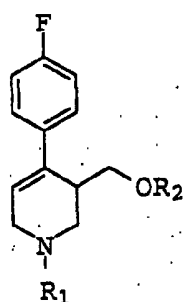


hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe som er inert overfor reduksjon med et metallhydrid, med en forbindelse med formel II



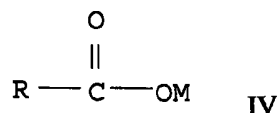
II

hvor R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - hvor R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_{1-6} alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe, og X betyr halogen, hvilket gir en forbindelse med formel III

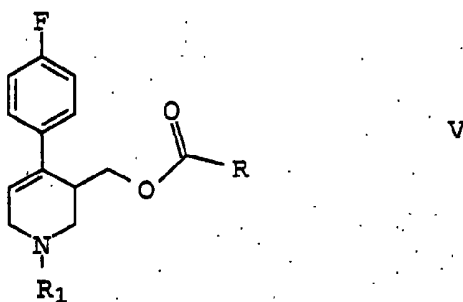


hvor i) R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - i hvilken R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_{1-6} alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe,

- b) omsetning av forbindelsen med formel III med en forbindelse med formel IV



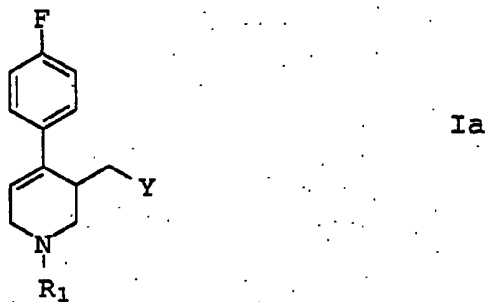
hvor M betyr et alkalimetall og R betyr H, en C₁₋₆alkylgruppe, fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C₁₋₆alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen eller en (fenyl)hydroksyC₁₋₆alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C₁₋₆alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel V



hvor R₁ og R er som tidligere definert; og

- c) omsetning av forbindelsen med formel V med et hydrolyseringsmiddel, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel I.

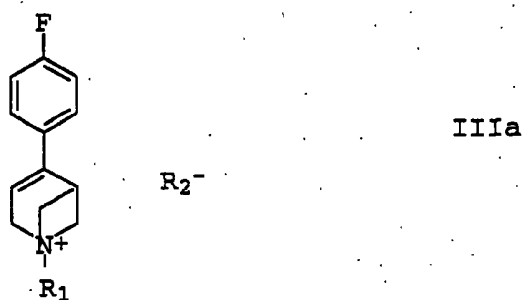
Det vil forstås av fagfolk på området at forbindelsene med formel III også kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel I med et halogeneringsmiddel, hvilket gir en forbindelse med formel Ia



hvor Y er halogen. Forbindelsen med formel Ia kan deretter omsettes med et salt med formel MOR_2 hvor R_2 er som tidligere definert, hvilket gir en forbindelse med formel III.

Hensiktsmessig omfatter halogeneringsmidler hydrogenbromid, hydrogenklorid, oksalyklorid, fosfor pentaklorid, fosfortriklorid, fosfor pentabromid, fosfortribromid, brom, fosforoksyklorid, fosforoksybromid, tionylklorid, tionylbromid, en blanding av karbontetraklorid og trifenylfosfin, en blanding av tetrabrommetan og trifenylfosfin, N-bromsuccinimid og N-klorsuccinimid. Fortrinnsvis er halogeneringsmiddelet tionylklorid eller tionylbromid.

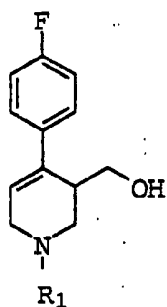
Det antas at mekanismen til racemiseringsmetoden ovenfor involverer et mellomproduktsalt som er en forbindelse med formel IIIa



hvor R_1 er som tidligere angitt og R_2^- er et anion med formel R_3SO_2^- . Forbindelsen med formel IIIa hvor R_2^- betyr anionet $^-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ og R_1 betyr benzyl, blir isolert fra reaksjonsblandingen og identifisert. I tillegg er produktet med formel IIIa hvor R_2^- betyr $^-\text{OSO}_2\text{-Ph}$ identifisert i reaksjonsløsningen ved kjernemagnetisk resonansspektroskopi.

I et foretrukket aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for racemisering av en forbindelse med formel I omfattende trinnene

- a) omsetning av en enantiomert anriket forbindelse med formel I

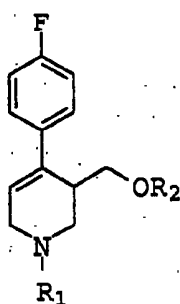


hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe som er inert overfor reduksjon med et metallhydrid, med en forbindelse med formel II



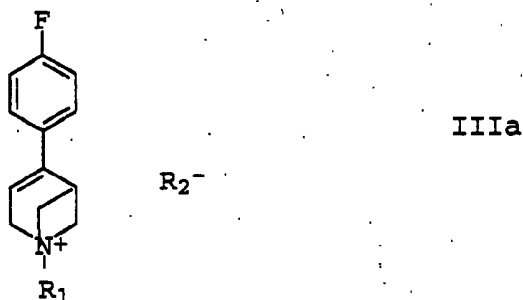
II

hvor R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - hvor R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_{1-6} alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe og X betyr halogen, hvilket gir en forbindelse med formel



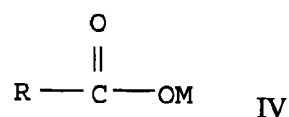
hvor i) R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - hvor R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_{1-6} alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe, hvor forbindelsen med

formel III står i likevekt med en forbindelse med formel IIIa

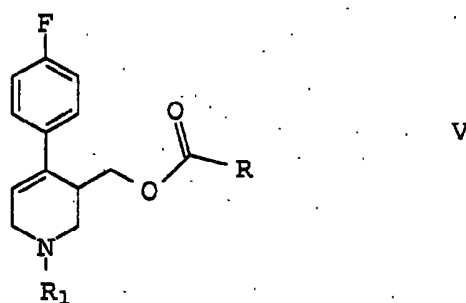


hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe og R_2^- er et anion av R_2

- b) omsetning av forbindelsen med formel IIIa med en forbindelse med formel IV



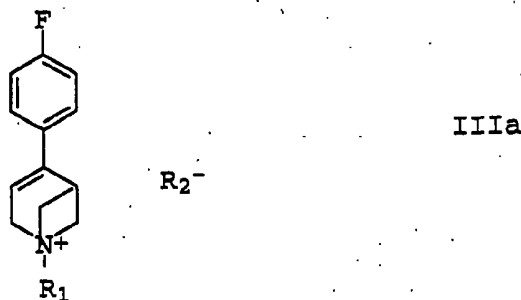
hvor M betyr et alkalimetall og R betyr H, en C_{1-6} alkylgruppe, fenyI som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen eller en (fenyl)hydroksy C_{1-6} alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel V



hvor R_1 og R er som tidligere definert; og

- c) omsetning av forbindelsen med formel V med et hydrolyseringsmiddel, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel I.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel IIIa



hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe som er inert overfor reduksjon med et metallhydrid og R_2 er som tidligere angitt. Fortrinnsvis betyr R_1 benzyl eller en C_{1-6} alkylgruppe. Mer foretrukket betyr R_1 benzyl, metyl eller etyl. Mest foretrukket betyr R_1 benzyl. Fortrinnsvis er R_2^- et benzensulfonatanion, et metansulfonatanion eller et trifluormetansulfonatanion.

Fortrinnsvis er aminbeskyttelsesgruppen én som er inert mot reduksjon med et metallhydrid. Mer foretrukket er aminbeskyttelsesgruppen valgt fra a) allyl, b) benzhydryl, c) metoksymetyl, d) benzyloksymetyl, e) tetrahydropyranyl, f) en eventuelt substituert benzylgruppe, g) di(p-metoksyfenyl)metyl, h) trifenylmetyl, i) (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, j) difenyl-4-pyridylmetyl, k) en C_{1-6} alkylgruppe, for eksempel metyl eller etyl, l) en trifluor- C_{1-4} alkylgruppe, m) en alkynylgruppe eller n) p-metoksybenzyl. Mest foretrukket er aminbeskyttelsesgruppen en benzylgruppe som eventuelt er substituert på fenylingen med én eller flere av de følgende grupper: en C_{1-4} alkylgruppe, en C_{1-4} alkoksygruppe, halogen eller nitro. Spesielt betyr fortrinnsvis R_1 benzyl.

Betegnelsen eventuelt substituert fenyl betyr fenyl substituert med én eller flere av de følgende: a) en C_{1-6} alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen.

Betegnelsen enantiomert anrikt skal forstås å bety at forbindelsen med formel I har et enantiomert overskudd av én enantiomer fremfor den andre enantiomer i området 1 til 100%, fortrinnsvis et enantiomert overskudd i området 50 til 100% og mer foretrukket et enantiomert overskudd i området 70 til 100%.

Hensiktsmessig kan hver enantiomer dominere i den enantiomert anrikete forbindelsen. Fortrinnsvis er den dominerende enantiomer (+) enantiomeren. Mer foretrukket er den dominerende enantiomeren (-) enantiomeren.

Betegnelsen hovedsakelig racemisk betyr at det er et enantiomert overskudd på mindre enn 20%, fortrinnsvis mindre enn 10% og mest foretrukket mindre enn 5%.

Fortrinnsvis betyr R₃ metyl eller fenyl eventuelt substituert med en metylgruppe, en nitrogruppe eller halogen. Mer foretrukket betyr R₃ metyl, 4-tolyl, 4-nitrofenyl eller 4-bromfenyl.

Hensiktsmessig er det hydrolytiske middel et basisk eller surt hydrolysemiddel. Foretrukne basiske hydrolysemidler omfatter vandig natriumhydroksyd, vandig ammoniakk, vandig kaliumkarbonat, vandig kaliumbikarbonat, vandig natriumbikarbonat, vandig natriumkarbonat, kaliumhydroksyd, vandig kaliumhydroksyd og vandig litiumhydroksyd. Foretrukne sure hydrolysemidler omfatter salt- syre, bromhydrogensyre og svovelsyre. Mest foretrukket er hydrolysemiddelet vandig saltsyre eller vandig natriumhydroksyd-løsning.

Forbindelser med formel I kan avendes for fremstilling av paroxetin i henhold til metodene beskrevet i WO 96/36636 og WO 98/01424, karakterisert ved at forbindelsen med formel I blir fremstilt ved racemisering av en enantiomert anriket forbindelse med formel I ved fremgangsmåten beskrevet ovenfor. Paroxetinet kan oppnås som hydrokloridsaltet som den vannfri form eller hemihydratet eller annet solvat. Fremgangsmåten kan også anvendes sammen med fremgangsmåten beskrevet i WO 98/52920 for å fremstille et mellomprodukt som kan viderebehandles som beskrevet nedenfor for å fremstille paroxetin.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er fordelaktig fordi den tilveiebringer en ren forløper for paroxetin. Paroxetin kan oppnås i en ren form fra forbindelser med formel I ved a) omdannelse av hydroksygruppen til en utgående gruppe, for eksempel halogen eller tosyloksy, b) omsetning med sesamol eller et salt derav, c) fjerning av beskyttelsesgruppen R₁ ved konvensjonelle metoder, for eksempel ved hydrogenolyse når R₁ er benzyl og eventuelt d) saltdannelse, for eksempel hydrokloridsaltet som den vannfri form eller

hemihydratet.

Oppfinnelsen er illustrert ved de følgende Eksempler. Sluttproduktet av hvert av disse Eksempler ble karakterisert ved én eller flere av de følgende prosedyrer: gass-væskekromatografi; høy-ytelsesvæskekromatografi; element-analyse; kjernemagnetisk resonans- spektroskopi og infrarød spektroskopi.

EKSEMPLER

Eksempel 1

Trietylamin (16,1 ml) ble satt til en løsning av (+)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (21,7 g) i diklormetan (87 ml) ved omgivelsestemperatur og deretter ble benzensulfonylchlorid (11,3 ml) satt til løsningen under røring. Blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer. Vann (74 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 10 minutter. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann (74 ml), deretter tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga (+)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metyl-benzensulfonat.

Eksempel 2

Kaliumacetat (1,23 g) ble satt til en omrørt løsning av (+)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metyl-benzensulfonat (5,0 g) i acetonitril (50 ml). 18-Krone-6 (0,3 g) ble satt til denne blandingen, og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 18 timer og deretter rørt og kokt under tilbakeløp i 6 timer. Blandingen fikk avkjøles til omgivelsestemperatur og fikk deretter stå ved denne temperatur i 64 timer. Vann (50 ml) ble tilsatt fulgt av etylacetat (50 ml). Blandingen ble rørt i rundt 5 minutter. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann (50 ml), tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metylacetat.

Eksempel 3

Vandig natriumhydroksyd-løsning (1,84 ml av en 4M løsning) ble satt til en løsning av (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metylacetat (0,5 g) i metanoldenaturert sprit (5 ml). Blandingen ble kokt under tilbakeløp i 4,25 timer. Blandingen ble inndampet under redusert trykk og deretter ble vann (10 ml) og toluen (10 ml) satt til residuet. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann (10 ml) deretter

tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (ee 11,6%).

Eksempel 4

Trietylamin (3,2 ml) ble satt til en løsning av (+)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (5,65 g) i toluen (44,35 g) og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur. Løsningen ble avkjølt til 5°C i et is/vannbad og metansulfonyl-kloridet (1,6 ml) ble tilsatt dråpevis over et minutt. Temperaturen steg til 11°C over 5 minutter og falt deretter til 5°C over 5 minutter. Blandingen ble rørt ved 0 - 5°C i 75 minutter. Blandingen fikk oppvarmes til 10°C og vann (10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 5 minutter, og deretter ble det organiske sjiktet skilt fra, vasket med vann (20 ml) og deretter tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga (+)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metyl metansulfonat som en olje som stivnet ved henstand. $[\alpha]_D^{21,5^\circ\text{C}} = +78,2 \pm 1,4$ konsentrasjon 1,0735 g pr. 100 ml kloroform.

Eksempel 5

Kaliumacetat (1,23 g) og 18-krone-6 (0,3 g) ble satt til en omrørt løsning av (+)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metyl-metansulfonat (4,27 g) i acetonitril (50 ml) under røring. Blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer og deretter kokt ved tilbakesløp under røring i 5 timer. Blandingen fikk stå ved omgivelsestemperatur i 64 timer og deretter fortsatte koking under tilbakesløp i ytterligere 5 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og deretter ble etylacetat (50 ml) og vann (50 ml) tilsatt. Blandingen ble rørt i omtrent 5 minutter, og deretter ble saltvann (20 ml) satt til blandingen fulgt av tørr etylacetat (10 ml). Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med saltvann (50 ml), tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metylacetat.

Eksempel 6

Vandig natriumhydroksyd-løsning (9,6 ml av en 4M løsning) ble satt til en løsning av (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-metylacetat (2,6 g) i metanol-denaturert sprit (26 ml) under røring. Blandingen ble kokt under tilbakesløp i 1,5 timer. Blandingen ble inndampet under redusert trykk, og deretter ble toluen (40 ml) og vann (20 ml) tilsatt. Det organiske sjiktet ble fjernet, vasket med vann og deretter tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-

tetrahydropyridin (ee 16,3%).

Eksempel 7

En løsning av (-)-anriktet)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (19,8 g) i toluen (100 g) som hadde blitt forut tørket ved azeotrop destillering, ble rørt ved omgivelsestemperatur mens trietylamin (13,9 ml) og benzensulfonylchlorid (9,9 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 64 timer. Vann (64 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i omtrent 15 minutter. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, og en prøve (10 ml) ble fjernet for analyse. Den gjenværende toluen-løsning ble kokt under tilbakesløp med azeotrop fjerning av vannet ved anvendelse av et Dean & Stark-apparat i omtrent 15 minutter. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, og kaliumacetat (7,18 g) og propan-2-ol (97,2 ml) ble tilsatt. Blandingen ble kokt under tilbakesløp i 19 timer, deretter avkjølt til 45°C, og en vandig løsning av natriumhydroksyd (66,6 ml av en 4M løsning) og vann (33 ml) ble tilsatt. Den resulterende 2-fase-blanding ble kokt og rørt under tilbakesløp i 1,75 timer. Løsningsmiddel (60 ml) ble fjernet ved destillasjon, og blandingen fikk avkjøles til omgivelsestemperatur. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann og deretter inndampet under redusert trykk, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin som en olje (ee 5,4%)

Eksempel 8

Trietylamin (1,39 ml) og benzensulfonylchlorid (9,9 ml) ble satt til en løsning av (-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (19,8 g) fylt opp til 100 g med toluen under røring under nitrogen. Blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 72 timer. Vann (64 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 15 minutter. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann og en liten prøve av løsningen (5 ml) ble fjernet. Den gjenværende toluenløsning ble rørt mens kaliumacetat (7,18 g) og 4-metyl-2-pentanol (71 ml) ble tilsatt. Blandingen ble deretter kokt og rørt under tilbakesløp med fjerning av vann gjennom et Dean & Stark-apparat i 5,5 timer. Blandingen fikk avkjøles til omgivelsestemperatur og stod ved denne temperatur i 18 timer. Vann (64 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 5 minutter. Det vandige sjiktet ble skilt fra. Det organiske sjiktet ble tilbakeført til reaksjonskolben og rørt mens vann (51,2 ml) fulgt av konsentrert saltsyre (28,6 ml) ble tilsatt. Denne blandingen ble kokt under tilbakesløp i 1,5 timer. Reaksjonsblanding ble avkjølt til rundt 40°C og konsentrert vandig ammoniakk (22,1 ml) ble tilsatt

dråpevis mens temperaturen ble holdt under 45°C. Mer konsentrert vandig ammoniakk-løsning (6 ml) ble tilsatt, hvilket ga en endelig pH på 8 - 9. Reaksjonsblandingen ble rørt i rundt 15 minutter og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann, tørket og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (ee 4,47%).

Eksempel 9

Trietylamin (12,9 ml) ble satt til en løsning av (-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (25,0 g) fylt opp til 137 g med toluen under røring under nitrogen. Løsningen ble avkjølt til 5°C i en is/vannbad og metansulfonylklorid (6,6 ml) ble tilsatt dråpevis over 20 minutter mens temperaturen ble holdt under 10°C. Blandingen ble rørt ved 0 - 10°C i 45 minutter. 4-metyl-2-pentanol (6,5 ml) ble tilsatt og blandingen rørt i ytterligere 15 minutter. Blandingen fikk oppvarmes til 20°C, og vann (40 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 15 minutter, og deretter ble det organiske sjiktet skilt fra og vasket med vann (40 ml). Den gjenværende toluenløsning ble rørt mens kaliumacetat (9,5 g) og 4-metyl-2-pentanol (19,5 ml) ble tilsatt. Blandingen ble deretter kokt og rørt under tilbakesløp med fjerning av vann gjennom et Dean & Stark-apparat i 15 til 20 timer. Blandingen fikk avkjøles til 50°C. Vann (40 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 15 minutter. Det vandige sjiktet ble skilt fra. Det organiske sjiktet ble tilbakeført til reaksjonskolben og rørt mens vann (12,8 ml) fulgt av konsentrert saltsyre (10,2 ml) ble tilsatt. Denne blandingen ble kokt under tilbakesløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rundt 40°C og deretter konsentrert. Vandig ammoniakk (23 ml) ble tilsatt dråpevis mens temperaturen ble holdt under 45°C, hvilket ga en endelig pH på 8 - 9. Reaksjonsblandingen ble rørt i rundt 15 minutter og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann (2 x 40 ml) og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (ee 9,0%).

Eksempel 10

Trietylamin (1,5 ml) ble satt til en løsning av (+)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (2,82 g) i toluen (22,18 g), og blandingen ble rørt ved omgivelsestemperatur. Løsningen ble avkjølt til 5°C i et is/vannbad, og trifluormetansulfonsyreanhydridet (1,8 ml) ble tilsatt dråpevis over 5 minutter. Blandingen ble rørt ved 0°C til romtemperatur i 4 timer og fikk deretter stå i 48 timer. Vann (25 ml) ble tilsatt.

Blandingen ble rørt i 2 minutter, og deretter ble etylacetat og 4M-NaOH tilsatt for å oppløse en uoppløselig olje. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann (25 ml) og deretter tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1-azoniabicyklo[3,1,1]hept-3-en trifluormetansulfonat som en olje. Oljen ble gnidd ut med 60 - 80°C petroleter, hvilket ga et fast stoff.

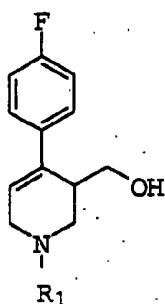
Eksempel 11

Kaliumacetat (0,14 g) ble satt til en omrørt løsning av 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-1-azoniabicyklo[3,1,1]hept-3-en-trifluormetansulfonat (0,5 g) i toluen (2,5 ml) og propan-2-ol (2,5 ml). Blandingen ble deretter kokt og rørt under tilbakesløp i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og toluen (10 ml) og vann (5 ml) ble tilsatt. Det organiske sjiktet ble skilt fra, tørket og inndampet, hvilket ga en olje. En løsning av oljen i propan-2-ol (2 ml) og toluen (2 ml) ble behandlet med 4M-NaOH (0,4 ml). Blandingen ble kokt under tilbakesløp i 2 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Vann (5 ml) og toluen (95 ml) ble tilsatt. Det organiske sjiktet ble skilt fra, vasket med vann (2 x 5 ml) og inndampet, hvilket ga (+,-)-1-benzyl-3-hydroksymetyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (ee 5,48%).

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for racemisering av en forbindelse med formel I omfattende trinnene

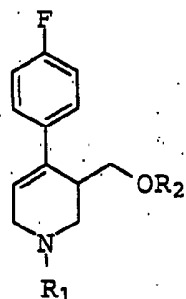
a) omsetning av en enantiomert anriket forbindelse med formel I



hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe som er inert overfor reduksjon med et metallhydrid, med en forbindelse med formel II

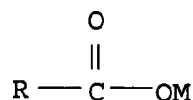


hvor R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - hvor R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_1 - C_6 alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe, og X betyr halogen, hvilket gir en forbindelse med formel III

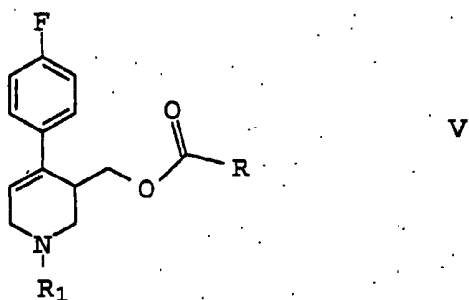


hvor i) R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - i hvilken R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_1 - C_6 alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe,

- b) omsetning av forbindelsen med formel III med en forbindelse med formel IV

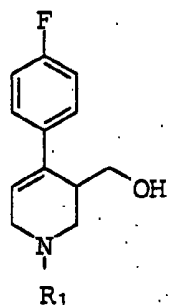


hvor M betyr et alkalimetall og R betyr H, en C₁₋₆alkylgruppe, fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C₁-C₆alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen eller en (fenyl)hydroksyC₁₋₆alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C₁-C₆alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel V



hvor R₁ og R er som tidligere definert; og

- c) omsetning av forbindelsen med formel V med et hydrolysemiddel, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel I.
2. Fremgangsmåte for racemisering av en forbindelse med formel I omfattende trinnene
- a) omsetning av en enantiomert anriket forbindelse med formel I



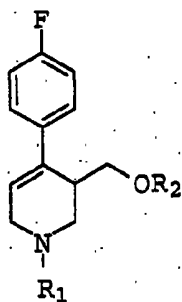
I

hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe som er inert overfor reduksjon med et metallhydrid, med en forbindelse med formel II

 R_2X

II

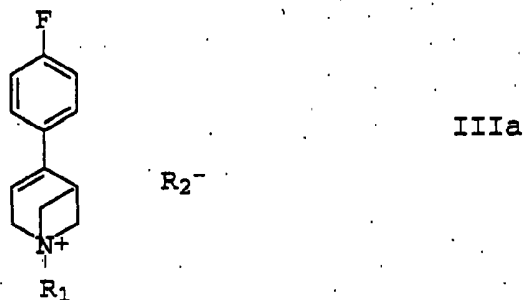
hvor R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - hvor R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_1 - C_6 alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe og X betyr halogen, hvilket gir en forbindelse med formel III



III

hvor i) R_2 betyr en gruppe med formel R_3SO_2 - hvor R_3 betyr fenyl som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1 - C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, en C_1 - C_6 alkylgruppe eller en trifluormetylgruppe, hvor

forbindelsen med formel III står i likevekt med en forbindelse med formel IIIa

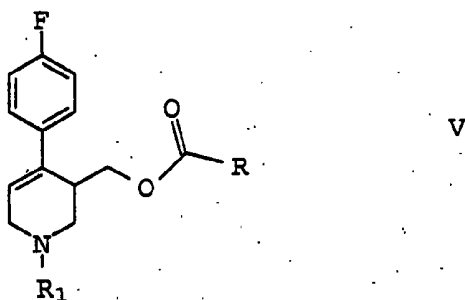


hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe og R_2^- er et anion av R_2

- b) omsetning av forbindelsen med formel IIIa med en forbindelse med formel IV

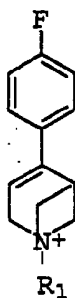


hvor M betyr et alkalimetall og R betyr H, en C_{1-6} alkylgruppe, fenyli som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1-C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen eller en (fenyl)hydroksy C_{1-6} alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere av de følgende: a) C_1-C_6 alkylgruppe, b) nitro eller c) halogen, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel V



hvor R_1 og R er som tidligere definert; og

- c) omsetning av forbindelsen med formel V med et hydrolysemiddel, hvilket gir en hovedsakelig racemisk forbindelse med formel I.
3. Fremgangsmåte i henhold til enten krav 1 eller krav 2 hvor aminbeskyttelsesgruppen er valgt fra a) allyl, b) benzhydryl, c) metoksymetyl, d) benzyloksymetyl, e) tetrahydropyranyl, f) en eventuelt substituert benzylgruppe, g) di(p-metoksyfenyl)-metyl, h) trifenylmetyl, i) (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, j) difenyl-4-pyridylmetyl, k) en C₁₋₆alkylgruppe, for eksempel metyl eller etyl, l) en trifluor C₁₋₄alkylgruppe, m) en alkynylgruppe eller n) p-metoksybenzyl.
 4. Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst tidligere krav hvor R₃ betyr metyl eller fenyl eventuelt substituert med en metylgruppe, en nitrogruppe eller halogen.
 5. Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst tidligere krav hvor hydrolysemiddelet er valgt fra én eller flere av de følgende: vandig natriumhydroksyd, vandig ammoniakk, vandig kaliumkarbonat, vandig kaliumbikarbonat, vandig natriumbikarbonat, vandig natriumkarbonat, kaliumhydroksyd, vandig kaliumhydroksyd og vandig litiumhydroksyd, saltsyre, hydrobromsyre og svovelsyre.
 6. Fremgangsmåte i henhold til krav 5 hvor hydrolysemidlet er vandig saltsyre eller vandig natriumhydroksyd.
 7. Forbindelse med formel IIIa

R₂⁻

IIIa

hvor R_1 betyr en aminbeskyttelsesgruppe som er inert overfor reduksjon med et metallhydridog R_2 er som tidligere angitt. Fortrinnsvis betyr R_1 benzyl eller en C_{1-6} alkylgruppe.