(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 954272 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 954272

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D211/22
C07D211/88

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.03.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.09.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.09.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **08.03.1994 PCT/EP1994/000694**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.03.1993 GB 9305175

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SmithKline Beecham p.l.c., New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Callander, Sidney Edward, BN14 8QH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

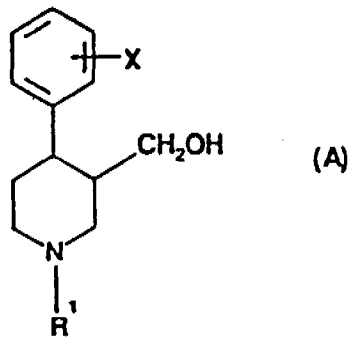
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä akryylipiperidiinikarbinolien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av akrylpiperidinkarbinoler

Menetelmä akryylipiperidiinikarbinolien valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on uusi menetelmä aryylipiperidiinikarbinolien valmistamiseksi.

US-patentti 4 007 196 kuvaa tiettyjä yhdisteitä, joilla on kuvattu olevan masennusta vastustavaa aktiivisuutta.

Välituote edellä mainittujen yhdisteiden valmistuksessa on yhdiste, jolla on kaava (A):

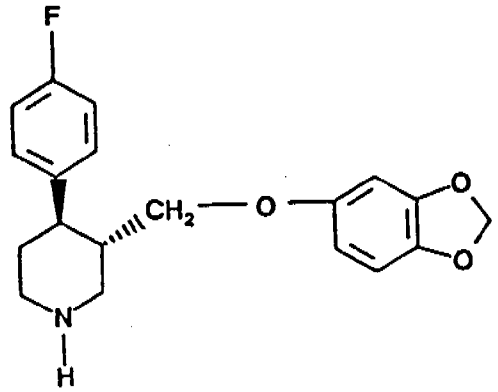


(A)

jossa R^1 on vety, trifluori(C_{1-4})alkyyli, alkyyli tai alkynyyli ja X on vety, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkoksi, trifluorialkyyli, hydroksi, halogeeni, metyylitio tai aralkyylioksi.

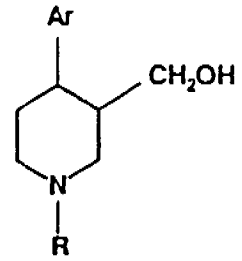
Kaavan (A) yhdisteillä on esitetty olevan farmakologisia ominaisuuksia, jotka tekevät niistä hyödyllisiä masennusta vastustavina aineina.

Erään kaavan (A) yhdisteen on havaittu olevan erityisen tehokas masennusta vastustavana lääkkeenä. Tämä yhdiste tunnetaan paroksetiinina ja sillä on seuraava kaava:



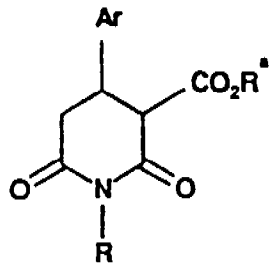
paroksetiini

US-patentti 4 902 801 kuvaa yhdisteiden valmistusta, joilla on kaava (B):



(B)

jossa Ar on aryyli tai substituoitu aryyliryhmä ja R on vety, alkyyli- tai aralkyyliryhmä; pelkistämällä yhdiste, jolla on kaava (C):



(C)

jossa Ar ja R ovat kuten kaavassa (B) on määritetty ja R^a on alkyyliryhmä.

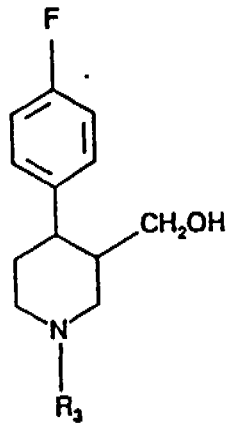
Tällaista prosessia kuvataan sopivaksi kaavan (B) prekursoriyhdisteiden valmistamiseksi paroksetiiniksi.

Ainoita erityisemmin kuvattuja pelkistimiä prosessin toteuttamiseksi, jota on kuvattu US-patentissa nro 4 902 801, ovat litiumalumiinihydridi tai alumiinihydridi.

Nämä pelkistimet ovat kalliita, vaikeita käsitellä ja ne ovat voimakkaasti eksotermisiä, mikä aiheuttaa prosessissa kontrolliongelmia toteutettaessa reaktio suuressa mittakaavassa.

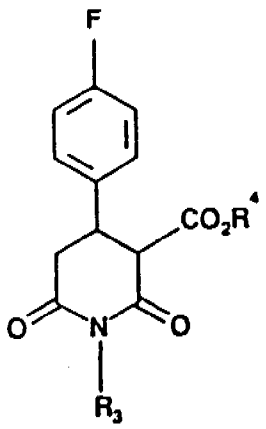
Yllättäen tämän keksinnön avulla vähennetään edeltäviä ongelmia tai niistä päästään kokonaan käyttäen diboraania pelkistimenä. Aikaansaadaan myös parempi saanto ja menetelmä on taloudellisempi.

Tämän mukaisesti keksinnön kohteena on menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I)



(I)

jossa R_3 on vety, C_{1-6}-alkyyli tai C_{1-6}-alkyyliaryyli, pelkistäen käyttäen diboraania, yhdiste, jolla on kaava (II):



(II)

jossa R_3 on kuten kaavassa (I) on määritetty ja R_4 on C_{1-6}-alkyyli.

Edullisesti R_3 on metyyli.

Edullisesti R_4 on etyyli tai metyyli tai etyyli/metyyliseos.

Reaktio toteutetaan sopivasti inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa (DME).

Diboraani muodostetaan edullisesti in situ lisäämällä booritrifluoridieteraattia natriumboorihydridiin kaavan (II) yhdisteen läsnä ollessa pelkistyslämpötilassa -10 - 20 °C, edullisesti 0 - 5 °C:ssa. Vaihtoehtoisesti ja edullisemmin turvallisuus- ja käsittelysyistä johtuen di-

boraani muodostetaan lisäämällä fluorivetykaasua (joka sopivasti voidaan liuottaa inerttiin liuottimeen, kuten DME:hen) natriumboorihydridiin, kaavan (II) yhdisteen läsnä ollessa pelkistyslämpötilassa -10 - 20 °C, edullisesti 0 - 5 °C:ssa.

Kun booritrifluoridieteraatin tai fluorivetykaasun lisäys on tehty, reaktioseoksen annetaan lämmetä ympäristön lämpötilaan tai korkeampaan lämpötilaan, esimerkiksi 20 - 60 °C:seen, edullisemmin 20 - 40 °C:seen.

Reaktio voidaan sitten päättää tai "tukahduttaa" lisäämällä reaktioseos epäorgaaniseen happoon, kuten vesipitoiseen vetykloridihappoon tai lisäämällä epäorgaanista happoa, kuten vesipitoista vetykloridihappoa, reaktioseokseen. Mikä tahansa kiinteä aine voidaan sitten suodattaa pois ja kaavan (I) tuote voidaan eristää tislaamalla reaktioliuotin pois korvaamalla se sopivalla liuottimella, josta tuote voidaan saostaa, kuten tolueenilla, ja saostamalla tuote lisäämällä sopivaa saostavaa liuotinta, kuten n-heptaania, sopivasti tuoteliuoksen väkevöinnin jälkeen.

Tämän keksinnön kohteena on myös prosessi paroksetiinin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, erityisesti hydrokloridihemihydraatin, valmistamiseksi, jossa prosessissa muodostetaan kaavan (I) yhdiste, kuten edellä on kuvattu, ja tämän jälkeen muutetaan se paroksetiiniksi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi käyttäen tavallisia menetelmiä, erityisesti niitä, joita on kuvattu US-patenteissa 4 902 801 ja 4 721 723.

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä.

Esimerkki 1

(±)-trans-4-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-N-metyylipiperidiini

Lisäys

* (±)-trans-3-etoksi/metoksikarbonyyli-4-(4'-fluorifenyyli)-N-metyylipiperidiini-2,6-dioni

15,3 g:n näyte 93,7 %

natriumboorihydridi 6,3 g
booritrifluoridieteraatti 18 ml
tetrahydrofuraani (THF) 75 ml
tolueeni 200 ml
3 N HCl 40 ml
heptaani 70 ml
40-%:inen natriumhydroksidiliuos 25 ml

Menetelmä - Käytettiin seuraavaa menetelmää

1) 50 ml:aan THF:a lisättiin 6,3 g natriumboorihydridiä

2) liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen

3) 15,3 g (±)-trans-3-etoksi/metoksikarbonyyli-4-(4'-fluorifenyyli)-N-metyylipiperidiini-2,6-dionia liuotettiin 25 ml:aan THF:a. Noin viiden minuutin aikana lisättiin boorihydridiliuosta lämpötilan ollessa 0 - 5 °C

4) lisättiin hitaasti liuokseen, jossa oli 18 ml eteraattia, n. 15 minuutin aikana lämpötilassa 0 - 5 °C

5) lämpötilan annettiin nousta 20 °C:seen 1 tunniksi

6) liuos lämmitettiin 35 - 40 °C:seen 2 tunniksi

7) liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen

8) liuos lisättiin hitaasti 40 ml:aan 3 N HCl:a antaen lämpötilan nousta 20 - 25 °C:seen

9) liuos jäähdytettiin 5 °C:seen ja suodatettiin boorihaposta

10) suodos pestiin 20 ml:lla vettä

11) liuosta palautusjäähdytettiin 65 °C:ssa THF:n keräämiseksi

12) liuoksen lämpötilan annettiin nousta 100 °C:seen

13) lisättiin 50 ml vettä / 75 ml tolueenia liuoksen jäähdyttämiseksi 60 °C:seen

14) alempi vesipitoinen kerros erotettiin

15) lisättiin 50 ml vettä tolueeniin niin, että lämpötila pysyi 60 °C:ssa

16) vesipitoiset jakeet erotettiin ja kerättiin

17) 75 ml tolueenia lisättiin vesipitoiseen jakeeseen. pH säädettiin arvoon 12 - 12,5 ja kerrokset erotettiin

18) 50 ml tolueenia lisättiin vesipitoiseen seokseen ja erotettiin

19) tolueenifaasit yhdistettiin ja haihdutettiin n. 20 g:ksi

20) 50 ml heptaania lisättiin, jäähdytettiin 5 °C:n lämpötilaan ja suodatettiin

21) suodatin pestiin 20 ml:lla heptaania

22) kuivattiin tyhjöuunissa yön yli 40 °C:ssa.

Paino eristettynä 9,6 g

Näyte 97 %

Saanto 85 %

Kokeet toteutettiin käyttäen korkean erotuskyvyn nestekromatografiaa.

* valmistettu menetelmien avulla, joita on kuvattu US-patentissa nro 4 902 801

Esimerkki 2

(±)-trans-4-(4'-fluorifenyyli)-3-hydroksimetyyli-N-metyylipiperidiinin valmistus

Lisäys

* (±)-trans-3-etoksi/metoksikarbonyyli-4-(4'-fluorifenyyli)-N-metyylipiperidiini 15,3 g

natriumboorihydridi 8,0 g

kloorivetykaasu 6,5 g

dimetoksietaani (DME) 150 ml

tolueeni 50 ml

3 N vetykloridihappoliuos 60 ml

heptaani 20 ml

40-%:inen natriumhydroksidiliuos 25 ml

Menetelmä - Seuraava menetelmä toteutettiin

1) lisättiin natriumboorihydridiä (8,0 g) DME:hen (75 ml)

2) liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen

3)(±)-trans-3-etoksi/metoksikarbonyyli-4-(4'-fluorifenyyli)-N-metyylipiperidiini (15,3 g) liuotettiin DME:hen (25 ml) ja lisättiin natriumboorihydridiliietteeseen niin, että lämpötila pysyi 0 - 5 °C:ssa

4) kloorivetykaasua (6,5 g) liuotettiin DME:hen (50 ml)

5) kloorivety/DME-liuos lisättiin boorihydridiliietteeseen niin, että lämpötila pysyi 0 - 5 °C:ssa. Tämän jakson aikana reaktio pidettiin typpivaipassa ja vetyä vapautui

6) reaktioseosta sekoitettiin 0 - 5 °C:ssa 30 minuuttia

7) seosta lämmitettiin 35 - 40 °C:ssa ja sekoitettiin kaksi tuntia

8) reaktioseos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen

9) reaktioseos tukahdutettiin lisäämällä 3 N vetykloridihappoliuosta (60 ml) niin, että lämpötila pysyi alle 20 °C:n

10) vettä (50 ml) lisättiin reaktioseokseen niin, että lämpötila pysyi alle 20 °C:n

11) liuosta tislattiin 95 °C:seen saakka ja märkä DME-liuos kerättiin (n. 150 ml)

12) tolueenia (50 ml) lisättiin ja lämpötilan annettiin pudota 80 °C:seen

13) faasit erotettiin

14) vesipitoinen faasi jäähdytettiin 50 - 55 °C:n lämpötilaan ja heptaania lisättiin (20 ml)

15) natriumhydroksidiliuosta lisättiin pH:n säätämiseksi arvoon 11,0 - 11,5, samalla kun lämpötila pidettiin 50 - 55 °C:ssa

16) seos jäähdytettiin 5 - 10 °C:seen ainakin 30 minuutin aikana

17) tuote suodatettiin pois

18) tuote pestiin vedellä (2 x 20 ml)

19) tuote kuivattiin n. 40 °C:ssa

Tyypillinen eristetty paino - 9,1 g

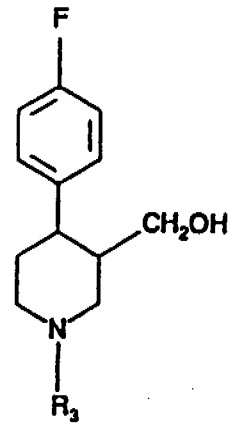
Tyypillinen puhtaus 90 - 95 %

Tyypillinen saanto 78 - 80 %

* Valmistettu menetelmien avulla, joita on kuvattu US-patentissa nro 4 902 801.

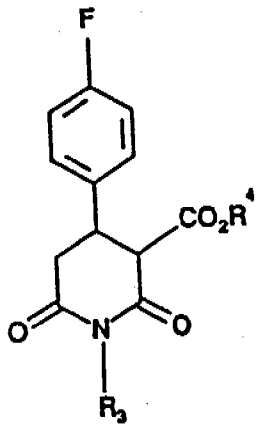
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I):



(I)

jossa R_3 on vety, C_{1-6}-alkyyli tai C_{1-6}-alkyyliaryyli, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään käyttäen diboraania yhdiste, jolla on kaava (II):



(II)

jossa R_3 on kuten on määritetty kaavassa (I) ja R_4 on C_{1-6}-alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_3 on metyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_4 on etyyli tai metyyli.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio toteutetaan tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että diboraani muodostetaan lisäämällä booritrifluoridieteraattia natriumboorihydridiin kaavan (II) yhdisteen läsnä ollessa.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että diboraani muodostetaan lisäämällä kloorivetykaasua natriumboorihydridiin kaavan (II) yhdisteen läsnä ollessa.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen valmistamisen jälkeen muutetaan saatu kaavan (I) yhdiste paroksetiiniksi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on hydrokloridihemihydraatti.

9. Menetelmä, pääosin kuten edellä on kuvattu viitaten esimerkkeihin.