



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 02 303 T2 2004.04.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 153 023 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 405/12**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 02 303.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/01430**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 909 228.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/50422**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.04.2004**

(30) Unionspriorität:

MI990364 23.02.1999 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical Co.,
Chiasso, CH**

(72) Erfinder:

**ROSSI, Renzo, I-56127 Pisa, IT; TURCHETTA,
Stefano, I-00191 Roma, IT; DONNARUMMA, Maria,
I-04100 Latina, IT**

(74) Vertreter:

HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PAROXETIN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

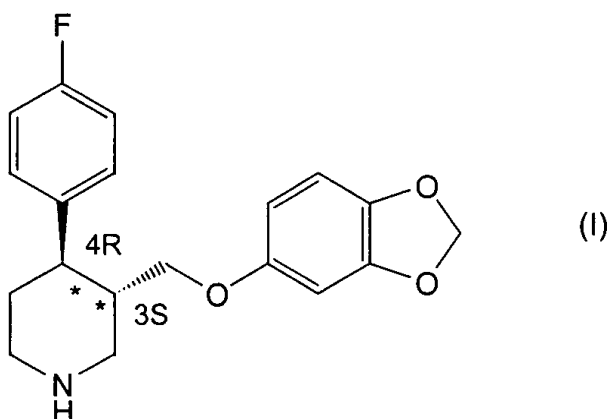
Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Das Gebiet der vorliegenden Erfindung ist die Synthese optisch aktiver Verbindungen. Ein äußerst stereospezifisches Verfahren zur Synthese von Paroxetin wird hier beschrieben.

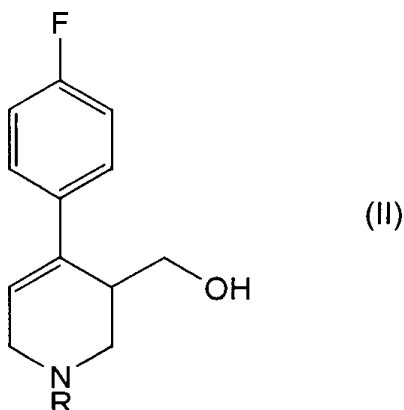
Stand der Technik

[0002] Paroxetin ist eine zur Behandlung von Depression häufig verwendete Verbindung. Die strukturelle Formel dieser Verbindung ist wie folgt (I):



[0003] Das Molekül der Formel (I) enthält zwei chirale Zentren im Piperidinring in Position 3 bzw. 4. Von den vier möglichen Isomeren ist lediglich das Isomer mit der absoluten Konfiguration 3S, 4R, bekannt als 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl-3-{{3,4-(methylenedioxy)phenoxy}methyl}piperidin, pharmakologisch aktiv. Deshalb müssen die Verfahren zur Synthese von Paroxetin in der Bildung der 4-(p-Fluorphenyl-3-{{3,4-(methylenedioxy)phenoxy}methyl}piperidinstruktur, ausschließlich in der oben genannten Konfiguration 3S, 4R (oder 4R-trans) resultieren.

[0004] Manche im Gebiet bekannte Verfahren zur Synthese von Paroxetin basieren auf der Bildung eines Zwischenprodukts der Formel (II):



worin R eine Alkylgruppe darstellt. Ausgehend von diesem Zwischenprodukt wird das Produkt der Formel (I) erhalten durch: (i) Reduktion der Piperidin-Doppelbindung, (ii) Alkylieren des Sauerstoffs der Hydroxymethylgruppe und (iii) Entfernen der an den Stickstoff gebundenen Alkylgruppe R. Um das Produkt (I) mit der pharmakologisch aktiven Konformation zu erhalten, erfordert das Verfahren die Isolation spezifischer Isomere aus den entsprechenden racemischen Mischungen und die Behandlung davon bis zum Erhalt des Derivats (I) mit der gewünschten Konformation.

[0005] Zum Beispiel offenbart die WO-A-9636636 die Synthese von 4-Arylpiperidin, worin ein Derivat der Formel (II) in die zwei optischen Isomere durch Kristallisation mit optisch aktiven Salzen getrennt wird. Die zwei optischen Isomere werden dann getrennt in Paroxetin umgewandelt. Deshalb erfordert das Verfahren getrennte und unabhängige Synthesewege für Isomerenbehandlung und kann entsprechend kaum auf kommerzielle Größe vergrößert werden.

[0006] Gemäß einem anderen Verfahren (J. Labelled Compounds Radiopharm., 1993, 8, 785) wird das Derivat der Formel (II) hydriert und alkyliert gemäß obigem Schema; anschließend werden die Diastereoisomere

durch Chromatographie isoliert, während die Enantiomeren durch Kristallisation mit L-(+)-Weinsäure getrennt werden. Das (-)-trans-Isomer wird schließlich durch N-Dealkylierung in Paroxetin umgewandelt. In diesem Fall werden zwei getrennte Isomeren-Trennungszyklen benötigt, was in einem beachtlichen Verlust des Produkts in der Form unerwünschten Isomers resultiert. Entsprechend kann dieses Verfahren ebenfalls kaum auf Vollbetrieb-Produktion angewendet werden.

[0007] Das in der WO-A-9322284 offenbarte Verfahren basiert auf der Stereospezifität von Esterase-katalysierten Reaktionen. In diesem Fall führt das Enzym zur Bildung einer trans-Carbonsäure-Vorstufe, woraus die (+)-trans und (-)-trans-Formen durch übliche Verfahren abgetrennt werden. Letztere Form wird weiterhin Reduktion und Alkylierung zum Erhalt von Paroxetin unterworfen. Der Vorteil dieses Verfahrens ist eine hohe Stereospezifität; seine Nachteile sind die Enzymkosten und -instabilität. Die vorgenannten Reaktionen sind üblicherweise langsam und müssen unter genauen pH- und Temperaturbedingungen durchgeführt werden.

[0008] Kurz gesagt verursachen die im Fachgebiet bekannten Trennverfahren einen beträchtlichen Verlust des Produkts in Form von Isomeren mit ungewünschter Konfiguration oder benötigen getrennte Verfahrenszyklen für die Umwandlung der Isomeren. Insbesondere bringen die im Fachgebiet bekannten Verfahren die Aufspaltung racemischer Mischungen, worin die rechtsdrehenden und linksdrehenden Komponenten in im wesentlichen gleichen Anteilen vorhanden sind, mit sich, mit dem Ergebnis, daß ca. die Hälfte des abgespaltenen Produkts verworfen oder unabhängig in die gewünschte Form umgewandelt werden muß.

[0009] Deshalb existiert ein Verlangen zum Entwickeln hoch stereospezifischer Verfahren zur Synthese von Paroxetin, worin die gewünschten Isomere in hohen Ausbeuten erhalten werden. Besonders dringend ist das Verlangen für Verfahren, die keine Isomeren-Spaltungszyklen erfordern und keine getrennten ad hoc Behandlungen der einzelnen Isomeren benötigen.

Beschreibung der Figuren

[0010] **Fig. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8:** Beispiele chiraler Diphosphinsäure-Liganden:

Fig. 1.1: BINAP

Fig. 1.2: BIPHEMP

Fig. 1.3: (5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-diphenyl-2,2'-diyl)-bis(diphenylphosphin)

Fig. 1.4: (Bis-4,4'-dibenzofuran-3,3'-yl)-bis-diphenylphosphin

Fig. 1.5: 4,4'-Bisdiphenylphosphin-2,2',5,5'-tetramethyl-3,3'-dithiophen

Fig. 1.6: PYRPHOS

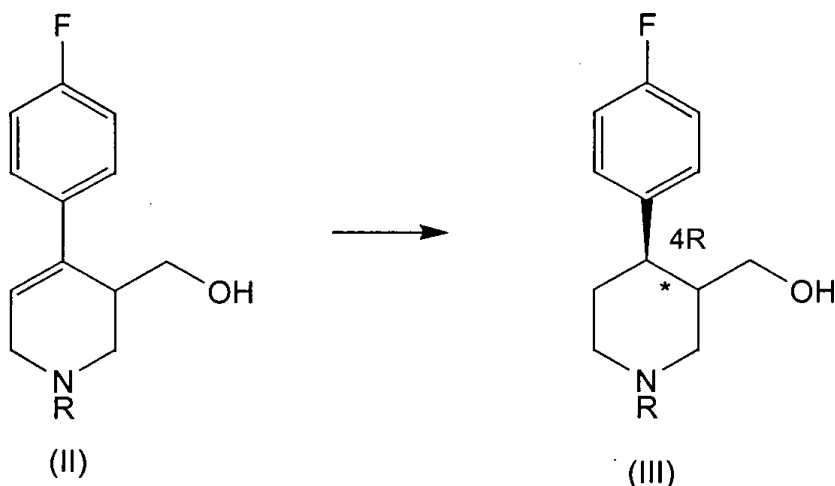
Fig. 1.7: DIOP

Fig. 1.8: BDPP

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

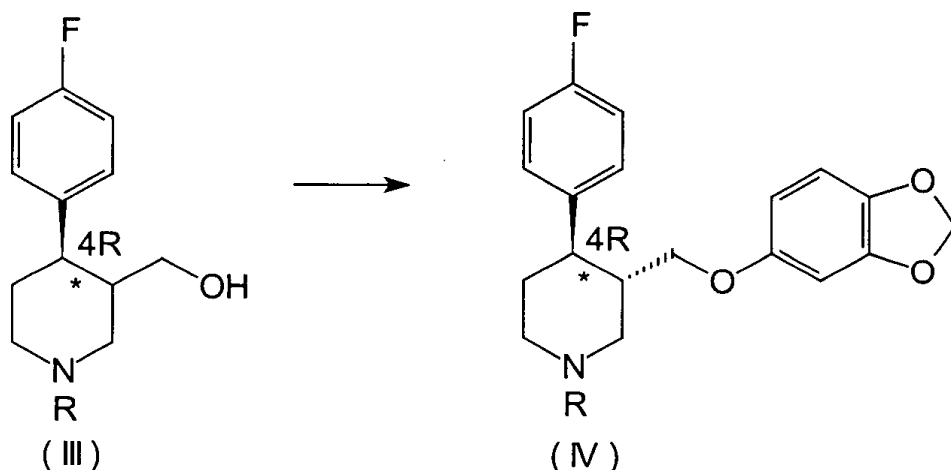
[0011] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Synthese von Paroxetin. Das Verfahren umfaßt die folgenden Schritte:

(a) Hydrierung einer Verbindung der Formel (II), worin R eine Gruppe ist, ausgewählt aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Carboxyalkyl, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, gegebenenfalls substituiertem Benzyl, worin die Hydrierung durch einen Komplex eines Übergangsmetalls mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden katalysiert wird, was zu einer 4R-Enantiomer-angereicherten Verbindung der Formel (III) führt:

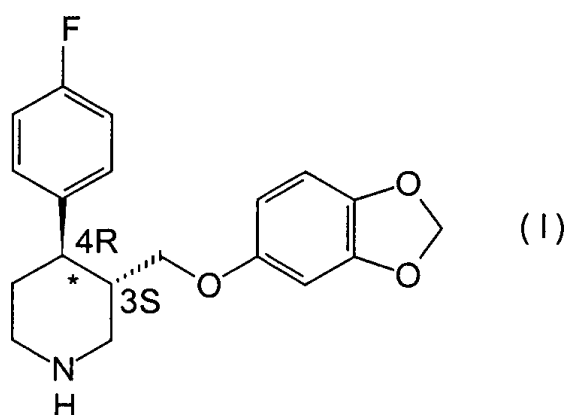


(b) Reaktion der Verbindung der Formel (III) mit einem Reagens, das die -OH-Gruppe in eine Abgangsgruppe umwandeln kann, gefolgt von nukleophiler Substitution mit Sesamol (3,4-Methylenedioxyphenol), was zu einer

4R-Enantiomer-angereicherten Verbindung (IV) führt:



(c) N-Dealkylierung der Verbindung (IV), was zu Paroxetin (I) führt:



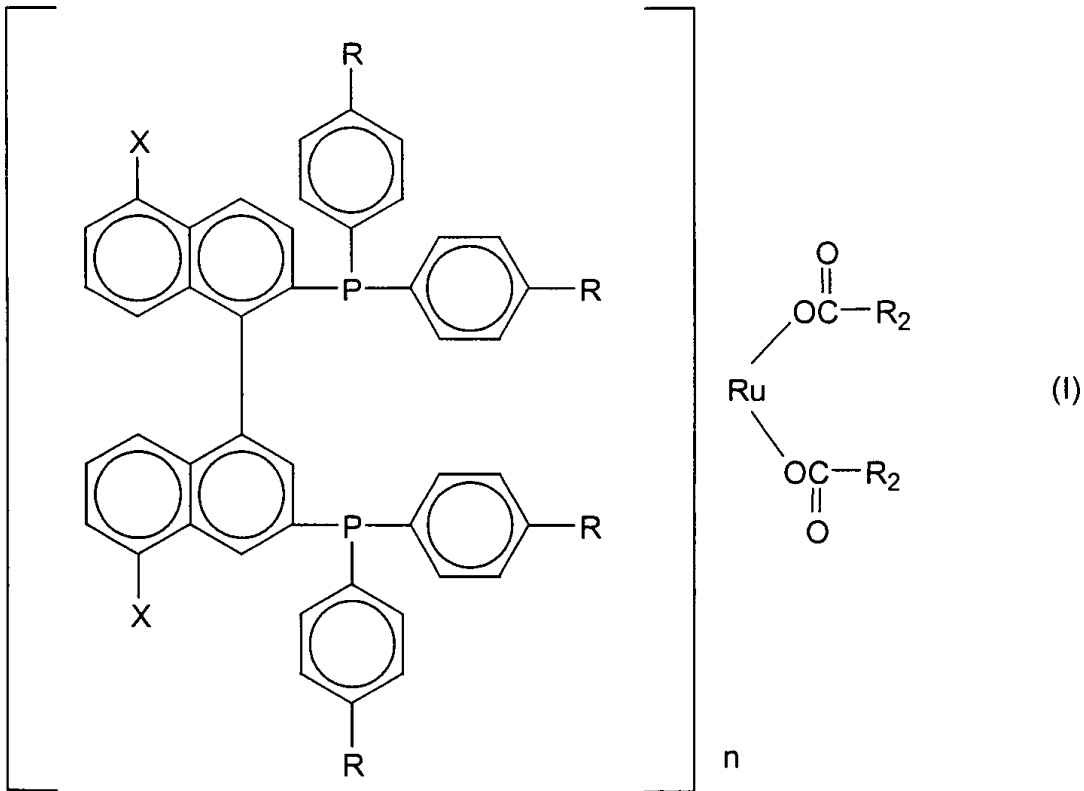
[0012] In Formel (II) bedeutet R vorzugsweise eine Ethylgruppe. Sollte R ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeuten, ist der Substituent vorzugsweise C₁₋₅-Alykl.

[0013] Die in Schritt (a) erhaltene Verbindung der Formel (III) enthält zwei asymmetrische Zentren im Piperidinring in Position 3 bzw. 4. Das Produkt wird als eine Mischung aus 4R-Enantiomer-angereicherten cis- (IIIa) und trans- (IIIb) Isomeren erhalten, worin jedes der zwei Isomeren (cis und trans) überwiegend in Form mit absoluter Konfiguration R im Kohlenstoffatom in Position 4 des Piperidinrings vorliegt. Durch den Ausdruck "4R-Enantiomer angereichert" ist ein gesamter Enantiomerenüberschuß (auch als gesamt "ee" bezeichnet) von mindestens 80% gemeint. Der Enantiomerenüberschuß wird wie in J. March, "Advanced Organic Chemistry", 3. Aufl., Kapitel 4, S. 107 (John Wiley & Sons) (1985) beschrieben berechnet.

[0014] Die in der Hydrierung (Schritt (a)) zu verwendenden Katalysatoren sind die zur Klasse von Übergangsmetallkomplexen mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden gehörenden Verbindungen. Die Katalysatoren sind für die Reaktionsstereospezifität verantwortlich und führen zu 4R-Enantiomer-angereicherten Derivaten der Formel (III). Mitglieder dieser Klasse sind alle Übergangsmetallkomplexe mit dem chiralen Diphosphinsäure-Liganden. In den Komplexen koordiniert das Metall mit den chiralen Liganden zum Erhalt eines chiralen Komplexes, der zur Katalyse einer äußerst stereospezifischen Hydrierung der Doppelbindung fähig ist. Bevorzugte Übergangsmetalle sind Ruthenium, Rhodium und Iridium.

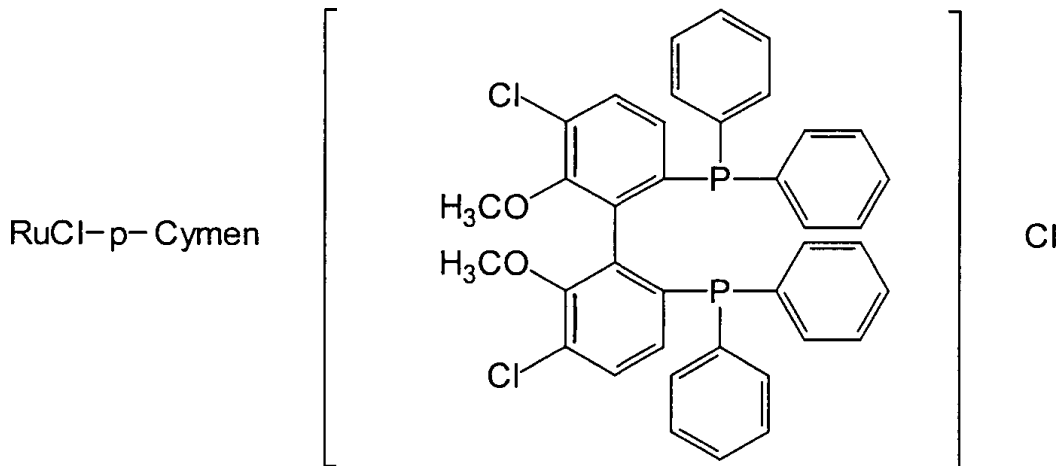
[0015] Beispiele chiraler Diphosphinsäure-Liganden sind die Verbindungen, die zu den in **Fig. 1** gezeigten Formeln gehören.

[0016] Beispiele von Übergangsmetallkomplexen mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden sind die Verbindungen der Formel RuX₁(L)_m[BINAP]Y_n, beschrieben in der EP-A-366 390, oder die Verbindungen der Formel (I):

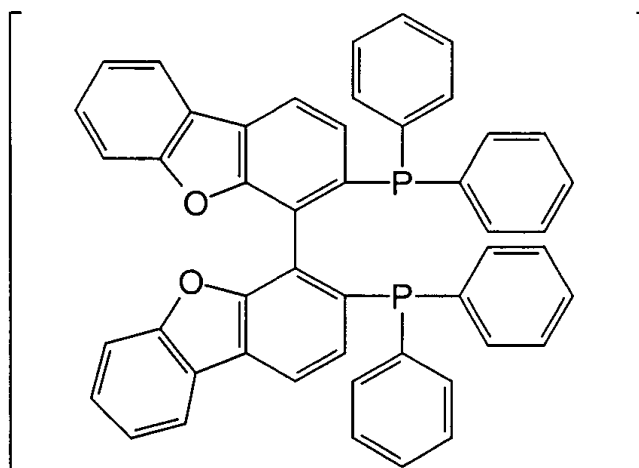


beschrieben in der EP-A-245 959, worin X ein Wasserstoffatom, eine Aminogruppe, eine Acetylaminogruppe oder eine Sulfogruppe bedeutet; R ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet; R₁ und R₂ jeweils eine C₁₋₉-Alkylgruppe, eine halogenierte C₁₋₄-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Phenylgruppe substituiert mit einer C₁₋₄-Alkylgruppe, eine C₁₋₄- α -Aminoalkylgruppe oder eine C₇₋₁₀- α -Aminophenylalkylgruppe bedeuten, oder R₁ und R₂ bilden zusammen eine C₁₋₄-Alkylengruppe; und n bedeutet 1 oder 2.

[0017] Bevorzugte Komplexe sind die Verbindungen: {RuCl(p-Cymen)[BINAP]}Cl, RuHCl[BINAP]₂, Ru₂Cl₄[BINAP]₂NEt₃, Ru[BINAP](OAc)₂, Ru[BINAP](CF₃CO₂)₂ und die Verbindungen der Formeln

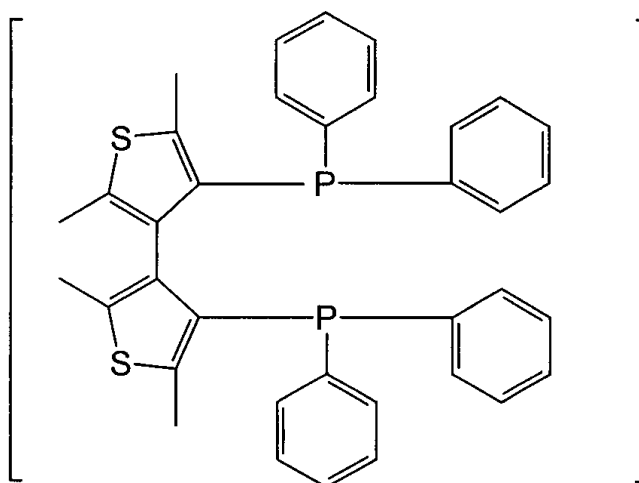


RuCl-p-Cymer



Cl

RuCl-p-Cymer



Cl

und die Verbindungen der Formel $\{\text{Ru}(\text{p-Cymer})\text{X}(\text{BINAP})\}^+\text{X}^-$, worin X ein Halogenatom bedeutet, wie die Verbindung $\{\text{Ru}(\text{p-Cymer})\text{Cl}[\text{BINAP}]\}^+\text{Cl}^-$.

[0018] Wie oben ausgeführt, sind all diese Verbindungen chiral; abhängig von jedem Komplex erzeugt nur eine der chiralen Formen, z. B. (S)BINAP oder (R)BINAP, das 4R-angereicherte Produkt. Diese Form ist nicht a priori bestimmbar, aber kann einfach ausgewählt werden durch Durchführen eines Screening-Hydrierungstests der Verbindung (II) mit dem Liganden in einer enantiomeren Form (z. B. (S)-BINAP) und Überprüfen, ob das hydrierte Produkt in der 4R- oder 4S-Form an Enantiomer angereichert ist: Für die Synthese von Paroxetin wird der enantiomere Ligand, der in der 4R-angereicherten Form resultiert, verwendet werden.

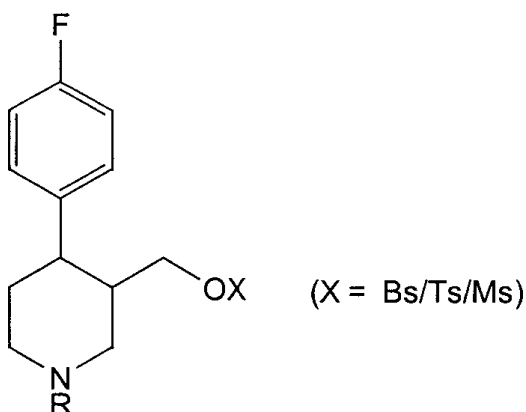
[0019] Die Übergangsmetallkomplexe mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden können als solche oder in einer trägergestützten Form, z. B. auf einer polymeren Matrix, verwendet werden.

[0020] Hydrierung wird typischerweise in alkoholischen und/oder halogenierten Lösungsmitteln bei 1 bis 150 Atm und 60 bis 150°C, bevorzugter bei 5 bis 15 Atm und 100 bis 130°C und am bevorzugtesten bei 10 Atm und 120°C, durchgeführt. Nicht einschränkende Beispiele der obigen Lösungsmittel sind Ethanol, Methanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, Cyclohexanol, Dichlormethan, Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff.

[0021] Gemäß einer spezifischeren erfindungsgemäßen Ausführungsform ist es möglich, das hydrierte Produkt (III) im wesentlichen frei an 4S-Form zu erhalten: Dieser Ausdruck bedeutet, daß jedes der (IIIa) und (IIIb) Isomeren in einem Enantiomerenüberschuß der 4R-Form von mindestens 95% vorliegt; der gesamte Enantiomerenüberschuß (IIIa) + (IIIb) ist auch $\geq 95\%$. Diese Realisierung ist am bevorzugtesten, da sie jeglichen Produktverlust in Form unerwünschten Enantiomers minimiert oder im wesentlichen vermeidet, wodurch die Einfachheit, Selektivität und ökonomische Rentabilität des Verfahrens erhöht wird. Die Reaktionsbedingungen sind im wesentlichen die oben beschriebenen, d. h. 1 bis 150 Atm und 60 bis 150°C, bevorzugter 5 bis 15 Atm und 100 bis 130°C und am bevorzugtesten 10 Atm und 120°C; jedoch, um den oben genannten Enantiomerenüberschuß von mindestens 95% zu erhalten, muß das Lösungsmittel ausgewählt werden unter Dichlormethan, n-Propanol, Isopropanol, Isobutanol, Cyclohexanol und ihren Mischungen, und der Komplex muß ausgewählt werden aus $\{\text{RuCl}(\text{p-Cymer})[(\text{S})\text{-BINAP}]\}\text{Cl}$, $\text{RuHCl}[(\text{S})\text{-BINAP}]_2$, $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{S})\text{-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)$. Ein weiterer Vorteil, wenn die Hydrierungsreaktion in der Gegenwart von Isopropanol als Lösungsmittel durch $\{\text{RuCl}(\text{p-Cymer})[(\text{S})\text{-BINAP}]\}\text{Cl}$ katalysiert wird, ist die oben genannten im wesentlichen enantiomere Reinheit in Verbindungen.

dung mit einer besonders vorteilhaften Umwandlungsrate des Produkts (II) zu (III) (100% in 5 Std. Reaktionszeit), was weiter signifikant zu oben diskutierten Vorteilen beiträgt.

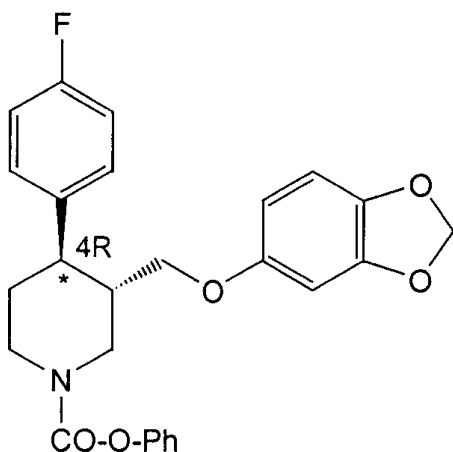
[0022] Die aus Schritt (a) resultierende Verbindung (III) wird als cis-trans-Mischung (IIIa + IIIb) in der nächsten Reaktion (Schritt (b)) verwendet. Schritt (b) erfordert als erstes, daß die -OH-Gruppe der Verbindung (III) durch Reaktion mit einem geeigneten Reagens in eine Abgangsgruppe umgewandelt wird. Bevorzugte Reagenzien für diesen Arbeitsgang sind Tosylchlorid, Methansulfonylchlorid, Benzolsulfonylchlorid. Diese Reagenzien werden zu Verbindung (III) bei einer Temperatur zwischen -20°C und $+25^{\circ}\text{C}$ (vorzugsweise 0 bis 5°C) in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels (z. B. eines aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffs, wie Toluol) und einer basischen Verbindung (z. B. einer organischen Base wie Triethylamin oder einer anorganischen Base oder basischen Salzes) gegeben. Diese Reaktion resultiert in einem aktivierten Zwischenprodukt der Formel:



[0023] Dieses Produkt wird durch Zugabe von Sesamol (3,4-Methylenedioxyphenol) in einem basischen Medium in eine 4R-Enantiomer-angereicherte Verbindung der Formel (IV) hauptsächlich in der trans-Form umgewandelt. Sesamol als eine flüssige Mischung mit einem alkoholischen Lösungsmittel, vorzugsweise 4-Methylpentan-2-ol, wird in einem 1 : 1 äquivalenten Verhältnis, bezogen auf Benzolsulfonylchlorid oder Methansulfonylchlorid oder Tosylchlorid, zugegeben. Die Mischung wird günstigerweise zum Rückfluß erhitzt, vorzugsweise für 2 bis 4 Std. zum Erhalt von 4R-Enantiomer-angereicherter trans-Diastereoisomer (IV) und einer geringeren Menge an cis-Diastereoisomer, welches durch Kristallisation eliminiert wird.

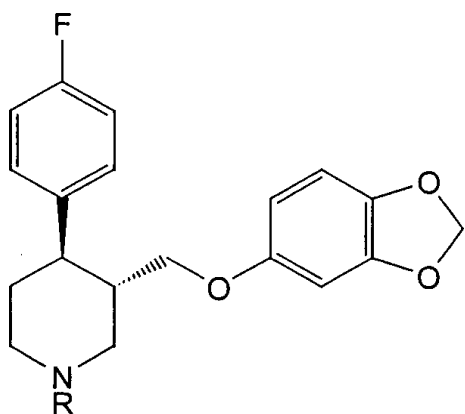
[0024] Das Produkt (IV) wird hauptsächlich in der trans-Form erhalten, während die zuvor erzeugte 4R-Enantiomeren-Anreicherung beinahe vollständig erhalten bleibt, wie durch die im experimentellen Teil dargestellten HPLC-Analysedaten gezeigt.

[0025] Schritt (c) besteht in der Eliminierung der an das Stickstoffatom gebundenen Alkylgruppe R. Diese Reaktion wird durch im Fachgebiet bekannte Techniken durchgeführt. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird das Produkt (IV) mit Phenylchlorformiat in CH_2Cl_2 gemischt und 1 bis 6 Std. bei Raumtemperatur umgesetzt. Zum Schluß wird das Carbaminsäurederivat der folgenden Formel erhalten:



das dann mit KOH hydrolysiert wird.

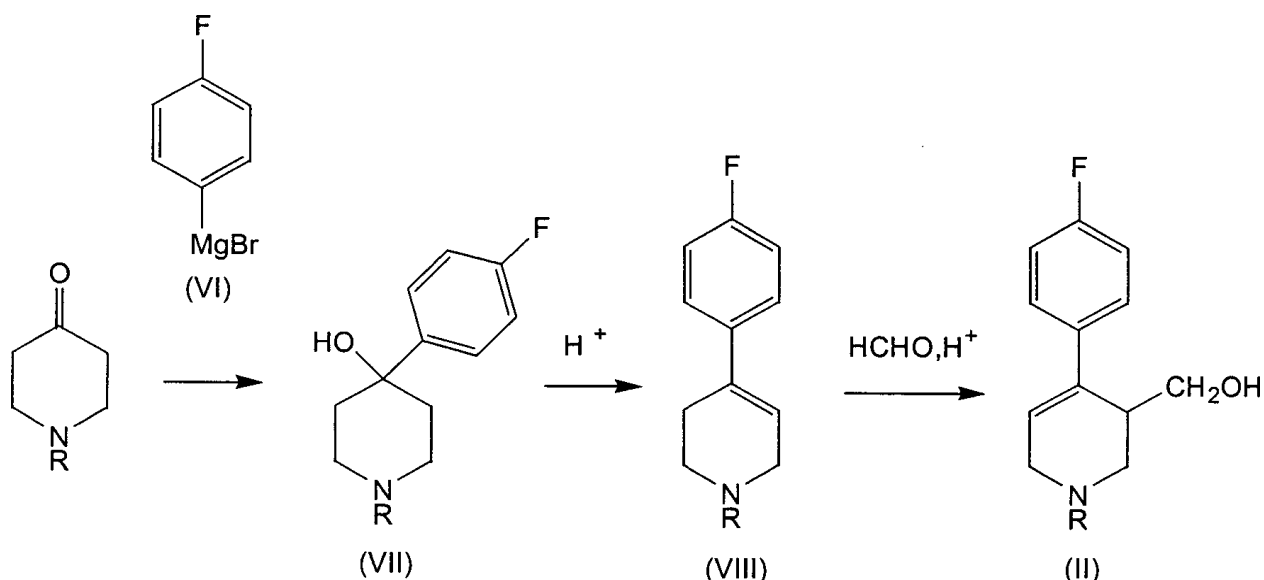
[0026] Am Ende des Schritts (c) wird eine Verbindung der Formel (V) erhalten:



die in ihrer 4R-Form (Paroxetin) enantiomer angereichert ist. Falls vorhanden, wird der geringere Isomerenanteil mit 4S-Konfiguration durch Kristallisation eliminiert. Reines Paroxetin (I) wird so erhalten.

[0027] Die als Reagenzien in Schritt (a) des hier beschriebenen Verfahrens verwendeten Verbindungen der Formel (II) können durch verschiedene im Fachgebiet bekannte Verfahren einfach erhalten werden, z. B. durch Umsetzen von 1-Methyl-4-fluorstyrol mit Formaldehyd und Ethylaminhydrochlorid, wie offenbart in WO-A-9636636.

[0028] Alternativ können Verbindungen der Formel (II) wie in folgendem Schema gezeigt erhalten werden:



[0029] 4-Fluorbrombenzol und Magnesium werden zum Erhalt von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (VI) umgesetzt, wozu 1-Alkyl-4-piperidon gegeben wird. Das resultierende Produkt ist 1-Alkyl-4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxypiperidin (VII), das in Position 3-4 des Piperidinrings durch Erhitzen zum Rückfluß mit wäßriger H_2SO_4 dehydriert wird zum Erhalt von 1-Alkyl-4-(p-fluorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin (VIII). Dieses Produkt wird zum Schluß in das Produkt der Formel (II) durch Zugabe im gleichen Reaktionsmedium von wäßrigem Formaldehyd (Prins-Reaktion) umgewandelt.

[0030] Im erfindungsgemäßen Verfahren erhöht die katalytische Hydrierung (a) den prozentualen Anteil der für die Paroxetin (4R)-Bildung nützlichen Enantiomere deutlich, und die Reaktion (b) erlaubt die Verwendung von Verbindung (III) in sowohl cis- als auch trans-Formen. Daraus folgt, daß die Menge des zu verwerfenden Produkts als isomerisch unerwünscht sehr gering ist, und entsprechend ist die Ausbeute an Paroxetin hoch.

[0031] Ferner ist ein Vorteil der vorliegenden Erfindung, daß sie unabhängige Synthesewege für cis- und trans-Isomere vermeidet, wie es stattdessen durch die oben genannten im Gebiet bekannten Verfahren notwendig ist.

[0032] Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß der oben genannte Enantiomerenüberschuß bei mäßigem Druck (5 bis 15 Atm) erhalten werden kann: Unter diesen Bedingungen kann das Verfahren einfach auf kommerzielle Größe vergrößert werden.

[0033] Noch ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß ein hoher Enantiomerenüberschuß auch mit niedrigen Katalysator/Substratverhältnissen, d. h. im Bereich von 1/200 bis 1/1.000 erhalten werden kann. Die Verwendung geringerer Mengen an Katalysatoren begünstigt niedrige Verfahrensinvestitionen.

[0034] Die folgenden Beispiele werden zur Veranschaulichung aber nicht zur Limitierung der vorliegenden Er-

findung gezeigt.

Experimenteller Teil

A) Synthese von 1-Ethyl-4-(p-fluorphenyl)-4-hydroxypiperidin (VII) [R = Et]

[0035] Eine ca. 0,9 M Lösung von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (1,0 Äquiv., 0,31 mol), wie üblich aus Magnesium und 4-Fluorbrombenzol in THF hergestellt, wurde titriert, auf 0°C gekühlt und über ca. 45 min. eine klare Lösung aus technischem 1-Ethyl-4-piperidon (1 Äquiv., 0,31 mol) in THF (60 ml) zugetropft. Nach Vervollständigung der Addition wurde die Reaktionslösung 1 Std. auf Raumtemperatur gehalten.

[0036] Die Reaktionsmischung wurde auf 5°C gekühlt und mit 360 ml einer 20% NH₄Cl-Lösung versetzt. Am Ende der Zugabe wurden die Phasen getrennt und die organische Phase zur Trockene eingedampft. Die wäßrige Phase wurde mit zwei Teilen 250 ml Toluol extrahiert. Der Rückstand wurde verdampft und die Toluol-Phasen vereinigt und mit 420 ml einer 20% NH₄Cl-Lösung gewaschen.

[0037] Die organische Phase wurde eingeeengt und gekühlt. Nach Filtrieren des so erhaltenen Niederschlags wurden 40,9 g eines blaßgelben festen Produkts isoliert. Seine HPLC-Analyse (Column Symmetry Shield RP8, Eluent Acetonitril : Puffer = 90 : 10 (KH₂PO₄ 0,025 M bei pH 2,5 mit H₃PO₄), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm) zeigte einen Assay von 98% und Reinheit > 98% mit einer Ausbeute von 58%.

[0038] Das Rohprodukt der Reaktion wurde als solches in der nächsten Reaktion verwendet.

[0039] Die folgenden GLC/MS- und ¹H-NMR-Analysen wurden mit dem Rohprodukt durchgeführt, was die Zuordnung der folgenden Parameter der Verbindung (VII) erlaubte.

[0040] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,55–7,44 (2H, m, aromatisches H), 7,01 (2H, m, aromatisches H), 4,4–3,6 (1H, br s, -OH), 3–1,75 (8H, br m, H Piperidinring), 2,59 (2H, q, J = 7,3 Hz, ethylisches -CH₂), 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz, ethylisches -CH₃). MS, m/z (%): 223 (M⁺, 19), 208 (85), 190 (43), 122 (34), 109 (26), 95 (35), 94 (20), 84 (100), 71 (16), 57 (26), 56 (26).

B) Synthese von 1-Ethyl-4-(p-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropiperidin (II) [R = Et]

[0041] Eine Lösung der Verbindung (VII) [R = Et] (10,0 g, 44,8 mmol) in wäßriger H₂SO₄ (40 ml Wasser und 29,7 g H₂SO₄) wurde mit 4,0 g (49,3 mmol) einer Formaldehydlösung (37% in Wasser) versetzt und unter magnetischem Rühren 6 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 60,9 ml einer 30% wäßrigen Lösung von NaOH alkalisch gemacht und wiederholt extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dann einmal mit Wasser gewaschen und eingeeengt.

[0042] Der Rückstand in Form eines gelb-orangen viskosen Öls wurde mit 75 ml Isopropanol verdünnt und mit gasförmigem HCl versetzt, um das Hydrochlorid der Verbindung (II) auszufällen. Die so erhaltene Suspension wurde filtriert, mit Isopropanol gewaschen und der resultierende Feststoff in Wasser gelöst und mit NaOH 30% bis zum Erreichen von pH 12 versetzt. Die resultierende Mischung wurde dann mit Toluol extrahiert und die organische Phase verdampft. Die Verbindung (II) wurde so wieder erhalten (6,32 g) mit HPLC-Reinheit > 96% (Column Symmetry Shield RP8, Eluent Acetonitril : Puffer = 90 : 10 (KH₂PO₄ 0,025 M bei pH 2,5 mit H₃PO₄), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm). Die Ausbeute der Verbindung (II) betrug 60%.

[0043] Verbindung (II) wurde wie folgt charakterisiert:

Schmelzpunkt 58–60°C; ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,37–7,29 (2H, m, aromatisches H), 7,01 (2H, t, J = 8,6 Hz, aromatisches H), 6,07 (1H, d, J = 3 Hz, olefinisches H), 5,2 (1H, br s, -OH), 3,89 und 2,60 (6H, m), 2,53 (2H, q, J = 7 Hz, ethylisches CH₂), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃). MS, m/z (%): 235 (M⁺, 29), 204 (100), 202 (36), 176 (21), 160 (21), 149 (25), 135 (37), 133 (39), 109 (85), 84 (17), 56 (68).

C) Synthese von 4R-cis- und 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-ethylpiperidin (IIIa) und (IIIb) [R = Et] in Gegenwart von {RuCl(p-Cymen)(S)-BINAP}}Cl⁻

[0044] Tetrahydropyridin (II) [R = Et] (35,5 g, 150,9 mmol) wurde in 300 ml Isopropanol bei einem Arbeitsdruck von 10 Atm bei 120°C in Gegenwart von {RuCl(p-Cymen)(S)-BINAP}}Cl⁻, zuvor erzeugt durch Mischen einer Lösung aus (S)-BINAP (0,378 mmol, 0,235 g) in 21 ml CH₂Cl₂ : MeOH 1 : 1 mit [RuCl₂(p-Cymen)]₂ (0,188 mmol, 0,115 g), und Erhitzen der Mischung zum Rückfluß für 2 Std. hydriert. Die durch GLC-Analyse von aufeinander folgenden Proben (Kapillarsäule AT-35) kontrollierte Reaktion wurde nach 2 Std. bei 120°C beendet. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, über Celit filtriert und bei reduziertem Druck zum Erhalt von 33,2 g des Produkts (Ausbeute: 88%) eingeeengt.

[0045] Das erhaltene Rohprodukt wurde durch HPLC (Chiradex β-Cyclodextrin Merck; Eluent Methanol : Puffer 15 : 85 (NaH₂PO₄ 1,38 g/l, versetzt mit NaH₂PO₄ bis zu pH 6), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm) analysiert und der Enantiomerenüberschuß für sowohl cis- als auch trans-Diastereoisomeren bestimmt. Die folgenden Resultate wurden erhalten:

trans, ee \geq 99%; cis ee \geq 99%.

cis/trans-Verhältnis: 55 : 45; gesamt ee \geq 99%.

[0046] Die cis- und trans-Diastereoisomere wurden durch MPLC-Reinigung auf Kieselgel für analytische Zwecke getrennt und charakterisiert.

[0047] 4R-cis-Diastereoisomer besaß: Schmelzpunkt 50–53°C und ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,44–7,20 (2H, m, aromatisches H), 7,15–6,90 (2H, m, aromatisches H), 5,8–4,5 (1H, br s, -OH), 3,9–1,6 (10H, m, Piperidinring + hexozyklisches CH₂), 2,25 (2H, q, J = 7,2 Hz, ethylisches CH₂), 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz, ethylisches CH₃). MS, m/z (%): 237 (M⁺, 23), 222 (43), 206 (17), 133 (11), 114 (29), 109 (20), 84 (16), 72 (17), 58 (100).

[0048] 4R-trans-Diastereoisomer besaß: Schmelzpunkt 90–92°C und ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7,3–7,1 (2H, m, aromatisches H), 7,1–6,83 (2H, m, aromatisches H), 3,5–3,0 (4H, m, Piperidinring), 2,7–2,2 (4H, m, Piperidinring + hexozyklisches CH₂), 2,15–1,65 (5H, m, Piperidinring + ethylisches CH₂), 1,14 (3H, t, J = 7,2 Hz, ethylisches CH₃). MS, m/z (%): 237 (M⁺, 34), 222 (76), 206 (16), 133 (14), 114 (34), 109 (27), 84 (21), 72 (22), 58 (100).

D) Synthese von 4R-cis- und 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-ethylpiperidin (IIIa) und (IIIb) [R = Et] in Gegenwart von Ru₂Cl₄[(S)-BINAP]₂(NEt₃)

[0049] Tetrahydropyridin (II) [R = Et] (5,0 g, 21,4 mmol) wurde hydriert in 40 ml Isopropanol bei einem Arbeitsdruck von 10 Atm bei 120°C in Gegenwart von Ru₂Cl₄[(S)-BINAP]₂(NEt₃), zuvor erzeugt durch Zugabe von (S)-BINAP und Et₃N (0,032 ml) zu einer Suspension von [RuCl₂(COD)]_n (14,9 g, 0,0531 mmol) in 2 ml Toluol, Erhitzen zum Rückfluß für 12 Std. und Einengen der Mischung zur Trockene. Die Reaktion wurde nach 5 Std. bei 120°C beendet und die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Filtration über Celit und Verdampfen unter reduziertem Druck wurden 4,3 g des Produkts (Ausbeute: 84%) erhalten.

[0050] Der Enantiomerenüberschuß von sowohl (IIIa) und (IIIb) Diastereoisomeren wurde durch HPLC-Analyse (Chiradex β -Cyclodextrin Merck; Eluent Methanol : Puffer 15 : 85 (NaH₂PO₄ 1,38 g/l, versetzt mit Na₂HPO₄ bis zu pH 6), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm) bestimmt. Die folgenden Resultate wurden erhalten:

trans, ee \geq 99%; cis ee \geq 98%.

cis/trans-Verhältnis: 50 : 50; gesamt ee \geq 99 %.

E) Synthese von 4R-cis- und 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-ethylpiperidin (IIIa) und (IIIb) [R = Et] in Gegenwart von RuHCl[(S)-BINAP]₂

[0051] Tetrahydropyridin (II) [R = Et] (5,0 g, 21,4 mmol) wurde hydriert in 40 ml Isopropanol bei einem Arbeitsdruck von 10 Atm bei 120°C in Gegenwart von RuHCl[(S)-BINAP]₂, zuvor erzeugt durch Zugabe von (S)-BINAP (74,0 g, 0,120 mmol) und Et₃N (0,017 ml) zu einer Suspension von [RuCl₂(COD)]_n (14,9 g, 0,0531 mmol) in 3 ml EtOH, Erhitzen zum Rückfluß für 6 Std. und Einengen der Mischung zur Trockene. Die Reaktion wurde nach 5 Std. bei 120°C beendet und die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Filtration über Celit und Verdampfen unter reduziertem Druck wurden 4,2 g des Produkts (Ausbeute: 83%) erhalten.

[0052] Der Enantiomerenüberschuß von sowohl (IIIa) als auch (IIIb) Diastereoisomeren wurde durch HPLC-Analyse (Chiradex β -Cyclodextrin Merck; Eluent Methanol : Puffer 15 : 85 (NaH₂PO₄ 1,38 g/l, versetzt mit Na₂HPO₄ bis zu pH 6), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm) bestimmt. Die folgenden Resultate wurden erhalten:

trans, ee \geq 99%; cis ee \geq 99%.

cis/trans-Verhältnis: 50 : 50; gesamt ee \geq 99%.

F) Synthese von 4R-cis- und 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-ethylpiperidin (IIIa) und (IIIb) [R = Et] in Gegenwart von Ru[(S)-BINAP](OAc)₂

[0053] Tetrahydropyridin (II) [R = Et] (5,0 g, 21,4 mmol) wurde hydriert in 40 ml Isopropanol bei einem Arbeitsdruck von 10 Atm bei 120°C in Gegenwart von Ru[(S)-BINAP](OAc)₂ (48,0 mg, 0,057 mmol), zuvor erzeugt gemäß dem in Inorg. Chem. 27, 1988, 566–569 beschriebenen Verfahren aus [RuCl₂(COD)]_n und (S)-BINAP. Die Reaktion wurde nach 18 Std. bei 120°C beendet und die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Filtration über Celit und Verdampfen unter reduziertem Druck wurden 3,6 g des Produkts (Ausbeute: 71%) erhalten.

[0054] Der Enantiomerenüberschuß von sowohl (IIIa) als auch (IIIb) Diastereoisomeren wurden durch HPLC-Analyse (Chiradex β -Cyclodextrin Merck; Eluent Methanol : Puffer 15 : 85 (NaH₂PO₄ 1,38 g/l, versetzt mit Na₂HPO₄ bis zu pH 6), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm) bestimmt. Die folgenden Resultate wurden erhalten:

trans, ee \geq 43%; cis ee \geq 94%.

cis/trans-Verhältnis: 10 : 90; gesamt ee \geq 89%.

G) Synthese von 4R-cis- und 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-ethylpiperidin (IIIa) und (IIIb) [R = Et] in Gegenwart von Ru[(S)-BINAP](CF₃CO₂)₂

[0055] Tetrahydropyridin (II) [R = Et] (5,0 g, 21,4 mmol) wurde hydriert in 40 ml Isopropanol bei einem Arbeitsdruck von 10 Atm bei 120°C in Gegenwart von Ru[(S)-BINAP](CF₃CO₂)₂ (50,0 mg, 0,031 mmol), zuvor erzeugt aus [RU[(S)-BINAP](OAc₂)₂] gelöst in CH₂Cl₂, versetzt mit Trifluoressigsäure, 12 Std. Rühren, verdampft, wiedergelöst in Toluol und Hexan und kristallisieren gelassen. Die Reaktion wurde nach 20 Std. beendet und die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Filtration über Celit und Verdampfen unter reduziertem Druck wurden 3,7 g des Produkts (Ausbeute: 73%) erhalten.

[0056] Der Enantiomerenüberschuß von sowohl (IIIa) als auch (IIIb) Diastereoisomeren wurde durch HPLC-Analyse (Chiradex β -Cyclodextrin Merck; Eluent Methanol : Puffer 15 : 85 (NaH₂PO₄ 1,38 g/l, versetzt mit Na₂HPO₄ bis zu pH 6), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 215 nm) bestimmt. Die folgenden Resultate wurden erhalten:

trans, ee \geq 69%; cis ee \geq 93%.

cis/trans-Verhältnis: 34 : 66; gesamt ee \geq 85%.

[0057] Die durch enantioselektive Hydrierung erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Komplex	Ausbeute (%)	ee (IIIa) (%)	ee (IIIb) (%)	gesamt ee (%)
Beispiel C	88	99	99	99
Beispiel D	84	99	98	99
Beispiel E	83	99	99	99
Beispiel F	71	43	94	89
Beispiel G	73	69	93	85

[0058] Man sieht, daß der erhaltene gesamt ee in allen Tests nie unter 85 war; insbesondere für Beispiele C, D, E, durchgeführt mit bevorzugten Liganden und Lösungsmitteln, waren sowohl der gesamt ee als auch die spezifischen (IIIa) und (IIIb) ee's 98–99%.

[0059] Beispiel C wurde mit unterschiedlichen alkoholischen oder halogenierten Lösungsmitteln wiederholt, um den Lösungsmiteleinfluß auf die Enantioselektivität zu bestimmen. Die Hydrierungstemperatur war 120°C und die Reaktion wurde nach 5 Std. beendet. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Lösungsmittel	Umwandlung (%)	ee (IIIa) (%)	ee (IIIb) (%)
CH ₂ Cl ₂	62	98	99
i-PrOH	100	99	99
n-PrOH	59	95	98
i-BuOH	80	96	98
Cyclohexanol	93	98	96

[0060] Wie man sieht, ergaben alle Lösungsmittel einen ee von mindestens 95%. Im Fall von i-PrOH wurde zusätzlich zu einem ee von 99% eine sehr hohe Umwandlungsrate (100% in 5 Std.) beobachtet.

H) Synthese von 4R-cis- und 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-1-ethyl-3-(3,4-methylenedioxyphenoxymethyl)piperidin (IV) [R = Et]

[0061] 240 ml toluolische Lösung der Mischung von Enantiomeren (IIIa) und (IIIb) (40,0 g, 169 mmol) erhalten gemäss den vorangehenden Beispielen wurde bei Raumtemperatur und unter Rühren mit Triethylamin (1,7 Äquiv., 286 mmol, 21,0 ml) vermischt und anschließend eine Lösung aus Methansulfonylchlorid (1,2 Äquiv., 202 mmol, 15,6 ml) in Toluol (40 ml) über 1 Std. zugetropft.

[0062] Die Mischung wurde 3 Std. bei 25°C gerührt und filtriert. Die flüssige Phase wurde mit Wasser gewaschen und die resultierende organische Phase wurde unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand (47,2

g) wurde in Toluol (240 ml) gelöst und aufeinanderfolgend mit einer Sesamollösung (1,0 Äquiv. bezogen auf die Mischung aus (IIIa) und IIIb), 169 mmol, 23,3 g) in 4-Methylpentan-2-ol (100 ml) und mit einer wässrigen Lösung von NaOH 10 M (1,2 Äquiv. bezogen auf die Mischung aus (IIIa) und (IIIb), 201 mmol, 20,3 ml) behandelt. Die resultierende heterogene Mischung wurde 3 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann dreimal mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde wieder mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und bei reduziertem Druck eingeeengt. GLC-Analyse (SE-30 Kapillarsäule) des viskosen Ölrückstands (55,0 g) zeigte die Gegenwart von cis- und trans-Diastereoisomeren (IV) in einem 10 : 90 Verhältnis.

[0063] Der Rückstand wurde in Isopropanol gelöst und mit gasförmigem HCl versetzt. Lediglich das 4R-trans-Diastereoisomer (Hydrochlorid) fiel in 74%iger Ausbeute aus (125 mmol, 49,1 g).

[0064] Das Hydrochlorid wurde dann durch Lösen in Wasser, Alkalisieren mit 30% NaOH und Extrahieren der wässrigen Phase mit Toluol wieder in die freie Base umgewandelt. Die organische Phase wurde zum Erhalt der freien Base des 4R-trans-Diastereoisomers verdampft (44,1 g). Ausbeute: 99%.

[0065] Die Enantiomerenreinheit des Diastereoisomers, bestimmt durch HPLC (Chiradex β -Cyclodextrin Merck; Eluent Methanol : Puffer 40 : 60 (1% Triethylamin mit AcOH auf pH 4,1 gebracht) Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 290 nm), war > 99%.

[0066] Mit einem AMX-600 BRUKER-Spektrometer durchgeführte NMR-Analysen, einschließlich des Aufzeichnens von ^1H - und ^{13}C -Spektren, 1H-1H COSY, heteronukleare Verschiebungskorrelation, heteronukleare Verschiebungskorrelation Long Range und NOESY-Tests, erlaubten die Zuordnung der korrekten Stereochemie zu den zwei Reaktionsprodukten. Das Produkt 4R-trans als freie Base, ein blaßgelber Sirup, besaß die folgenden Extinktionen: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 7,16 (2H, m, H Fluorphenyl), 6,96 (2H, m, h Fluorphenyl), 6,62 (1H, d, J = 8,8 Hz, H Sesamol), 6,34 (1H, d, J = 2,4 Hz, H Sesamol), 6,13 (1H, dd, J = 8,8 und 2,4 Hz, H Sesamol), 5,87 (2H, s, O-CH₂-O), 3,58 (1H, dd, J = 9,5 und 2,8 Hz, CH₂-O), 3,45 (1H, dd, J = 9,5 und 6,8 Hz, CH₂-O), 3,31 (1H, m, CH-N), 2,45 (3H, m, ethylisches CH₂ + piperidinisches CH), 2,20 (1H, m, piperidinisches CH), 2,1–1,7 (4H, m, piperidinisches CH), 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH₃). MS, m/z (%): 357 (M⁺, 2), 220 (13), 205 (16), 137 (7), 109 (14), 98 (10), 82 (12), 72 (100), 58 (23).

I) Synthese von Paroxetinhydrochlorid (I)

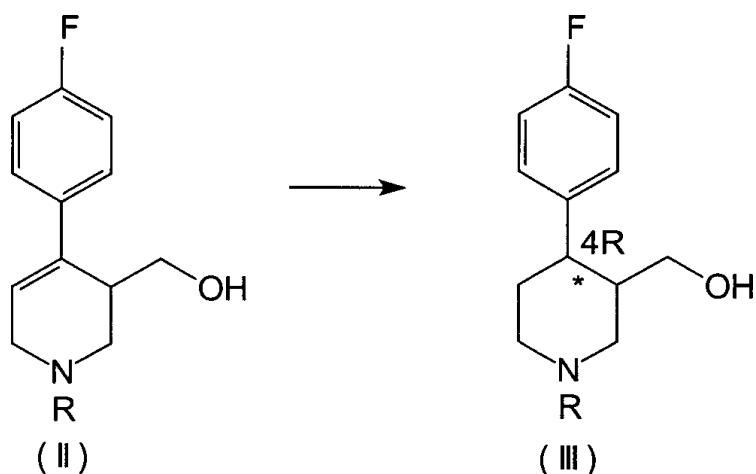
[0067] Eine Lösung von 4R-trans-4-(p-Fluorphenyl-3-hydroxymethyl-1-ethyl-3-(3,4-methylenedioxyphenoxy-methyl)piperidin (IV) [R = Et] (26,5 g, 74,1 mmol) in Dichlormethan (135 ml) wurde auf 0°C gekühlt und über 15 min. eine Lösung von Phenylchlorformiat (22,6 g, 144 mmol) in Dichlormethan (22 ml) zugetropft. Die klare gelbe Lösung wurde 3 Std. auf Raumtemperatur gehalten und dann mit 150 ml NaOH 1 M und zwei Teilen 150 ml HCl 6 M gewaschen. Die organische Phase wurde zur Trockene eingeeengt und wieder in Toluol (190 ml) gelöst. Die resultierende Mischung wurde dann filtriert und mit 19,2 g (343 mmol) festem KOH versetzt und 2 Std. zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und mit 150 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit zwei Teilen 100 ml Wasser wieder extrahiert und zur Trockene eingeeengt.

[0068] Der Rückstand wurde in Isopropanol (85 ml) gelöst und mit HCl 37 versetzt. Paroxetinhydrochlorid wurde so ausgefällt, filtriert, gewaschen und getrocknet, 21,9 g (59,3 mmol) Paroxetinhydrochlorid wurden so isoliert. Dieses Produkt, analysiert durch HPLC (Symmetry Shield RP8, Eluent Acetonitril : Puffer 70 : 30 (KH₂PO₄ 0,025 M bei pH 2,5 mit H₃PO₄), Fließgeschwindigkeit 1 ml/min., Detektor UV 290 nm), besaß einen Assay on 99% und eine Reinheit von 99,9%, mit einer Ausbeute von 80%. Spektroskopische Daten stimmten mit den Literaturdaten überein.

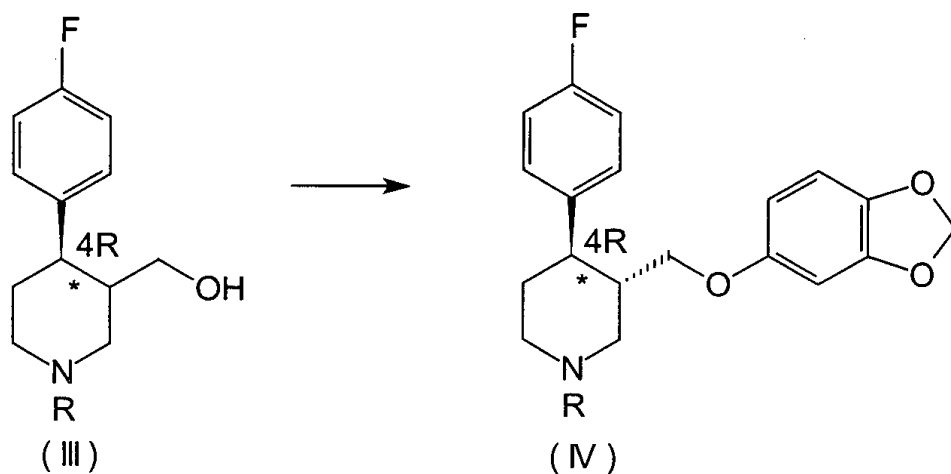
Patentansprüche

1. Verfahren zur Synthese von Paroxetin, umfassend die folgenden Schritte:

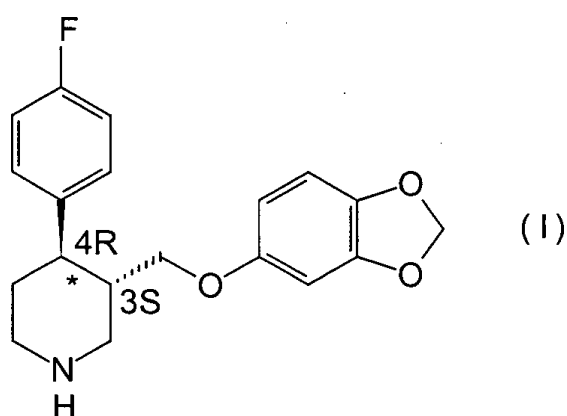
(a) Hydrierung einer Verbindung der Formel (II), worin R eine Gruppe ist, ausgewählt aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Carboxyalkyl, gegebenenfalls substituiertem Phenyl, gegebenenfalls substituiertem Benzyl, worin die Hydrierung durch einen Komplex eines Übergangsmetalls mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden katalysiert wird, was zu einer 4R-Enantiomer-angereicherten Verbindung der Formel (III) führt:



(b) Reaktion der Verbindung der Formel (III) mit einem Reagens, das die -OH-Gruppe in eine Abgangsgruppe umwandeln kann, gefolgt von nukleophiler Substitution mit Sesamol (3,4-Methylenedioxyphenol), was zu einer 4R-Enantiomer-angereicherten Verbindung (IV) führt:



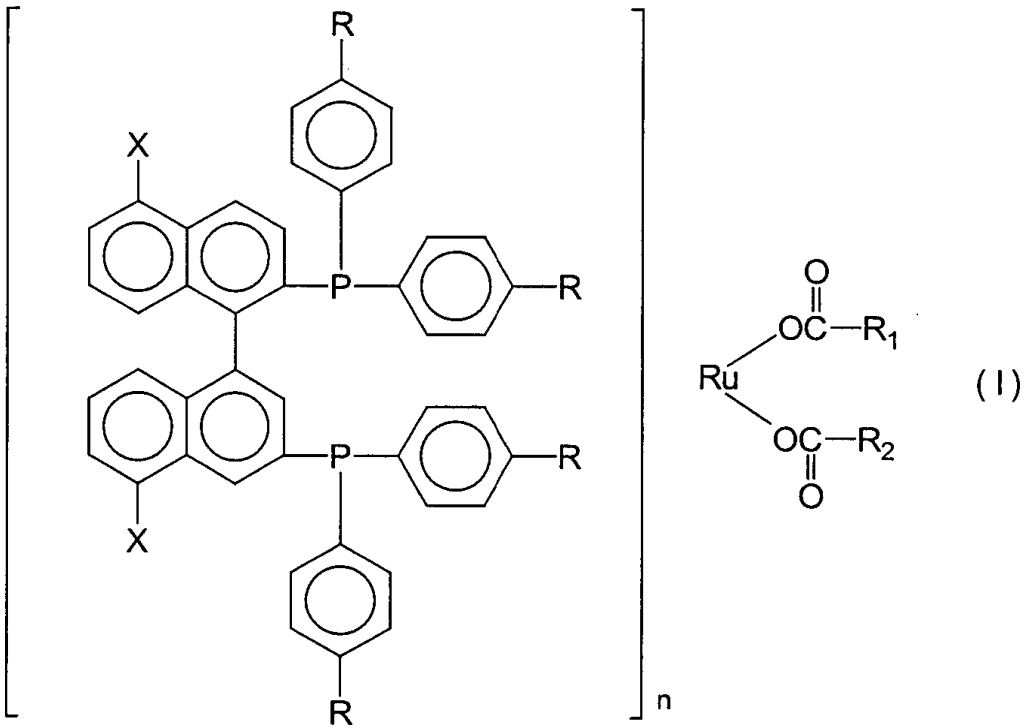
(c) N-Dealkylierung der Verbindung (IV), was zu Paroxetin (I) führt:



2. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin R Ethyl darstellt.

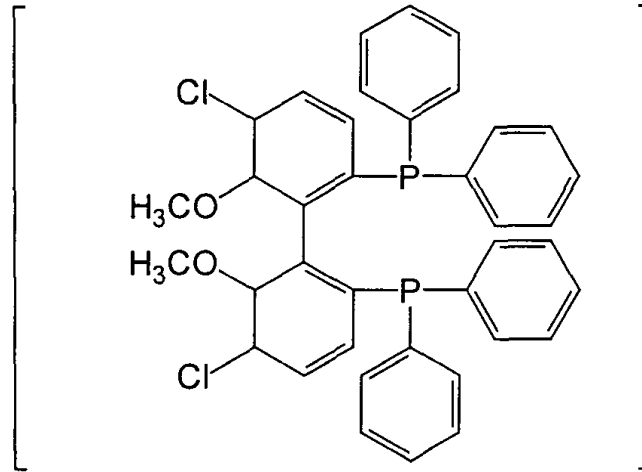
3. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 und 2, worin in dem Komplex eines Übergangsmetalls mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden das Übergangsmetall ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ruthenium, Iridium und Rhodium.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Komplex eines Übergangsmetalls mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden ein Ruthenium-Komplex, ausgewählt aus einer Verbindung der Formel (I), ist:



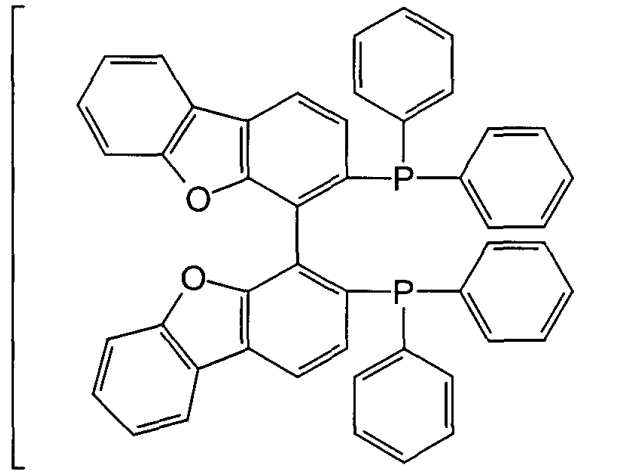
worin X ein Wasserstoffatom, eine Aminogruppe, eine Acetylaminogruppe oder eine Sulfogruppe darstellt; R ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, R₁ und R₂ jeweils eine C₁₋₉-Alkylgruppe, eine halogenierte C₁₋₄-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Phenylgruppe, substituiert mit einer C₁₋₄-Alkylgruppe, eine C₁₋₄- α -Aminoalkylgruppe oder eine C₇₋₁₀- α -Aminophenylalkylgruppe darstellen, oder R₁ und R₂ zusammen eine C₁₋₄-Alkylengruppe bilden; und n 1 oder 2 darstellt, oder einer Verbindung der Formel {RuX(p-Cymen)[BINAP]} X⁻, worin X ein Halogenatom ist, oder einer Verbindung, ausgewählt aus RuHCl[BINAP]₂; Ru₂(Cl₄[(BINAP)₂(NEt₃)]₂); Ru[BINAP](OAc)₂; Ru[BINAP](CF₃CO₂)₂, oder einer Verbindung entsprechend einer der folgenden Formeln:

RuCl-p-Cymen



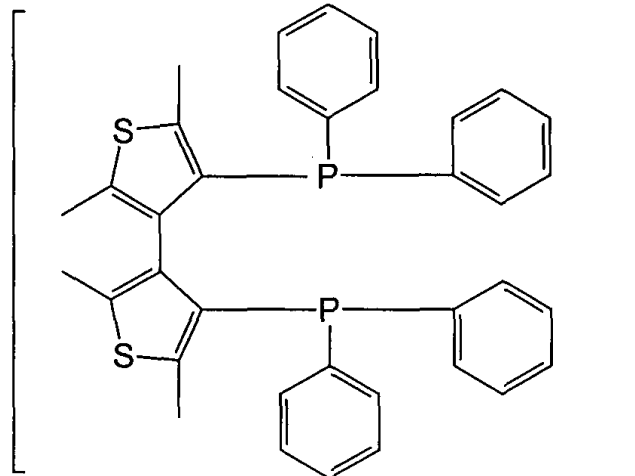
Cl

RuCl-p-Cymen



Cl

RuCl-p-Cymen



Cl

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Komplex eines Übergangsmetalls mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden in situ in der Hydrierungsmischung von Schritt (a) hergestellt wird.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Hydrierung bei einem Druck von 1 bis 50 Atm, in einem alkoholischen oder halogenierten Lösungsmittel oder Mischungen davon bei einer Temperatur von 60 bis 150°C durchgeführt wird.

7. Verfahren gemäss Anspruch 6, worin die Hydrierung bei einem Druck von 5 bis 15 Atm und einer Temperatur von 100 bis 130°C durchgeführt wird.

8. Verfahren gemäss Anspruch 7, worin die Hydrierung bei einem Druck von 10 Atm und einer Temperatur

von 120°C durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäss Ansprüchen 1 bis 8, worin das in Schritt (a) verwendete alkoholische oder halogenierte Lösungsmittel ausgewählt ist aus Dichlormethan, n-Propanol, Isopropanol, Isobutanol, Cyclohexanol und ihren Mischungen, und der Komplex eines Übergangsmetalls mit chiralen Diphosphinsäure-Liganden ein Ruthenium-Komplex ist, ausgewählt aus $\{\text{RuCl}(\text{p-Cymen})[(\text{S})\text{-BINAP}]\}\text{Cl}$, $\text{RuHCl}[(\text{S})\text{-BINAP}]_2$, $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{S})\text{-BINAP}]_2(\text{NEt}_3)$.

10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, worin das in Schritt (b) verwendete Reagens, das die -OH-Gruppe in eine Abgangsgruppe umwandeln kann, zu Verbindung (III) bei einer Temperatur zwischen -20 und +25°C in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels und einer basischen Verbindung gegeben wird.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, worin das inerte Lösungsmittel Toluol und die basische Verbindung Triethylamin ist.

12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, worin das in Schritt (b) verwendete Reagens, das die -OH-Gruppe in eine Abgangsgruppe umwandeln kann, ausgewählt ist aus Tosylchlorid, Benzolsulfonylchlorid, Methansulfonylchlorid.

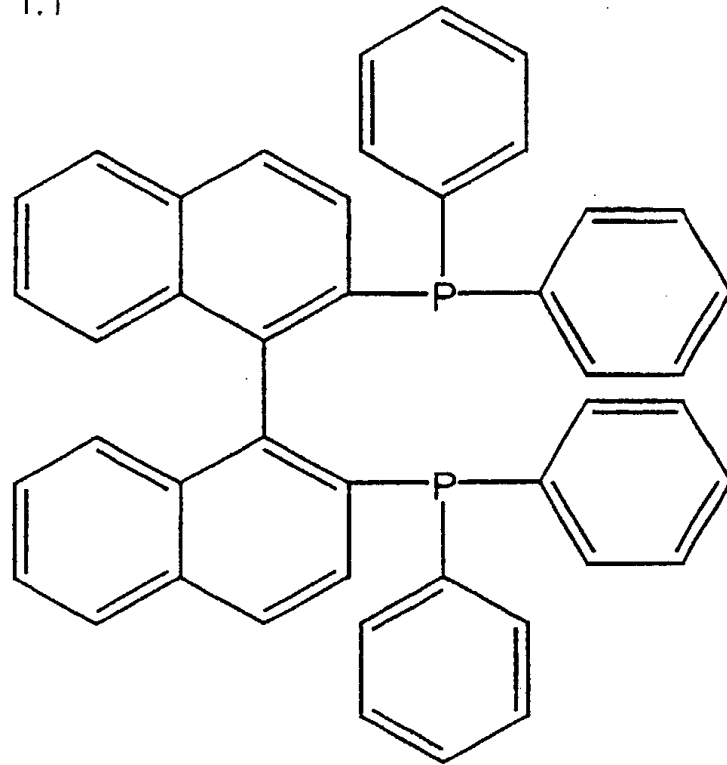
13. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12, worin das Sesamol (3,4-Methylenedioxyphenol) als eine Mischung mit einem alkoholischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zugegeben und die resultierende Mischung 2 bis 4 Stunden erwärmt wird.

14. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 13, worin die N-Dealkylierung in Schritt (c) durchgeführt wird durch Umsetzen des Produkts (IV) mit Phenylchlorformiat, und Behandeln des resultierenden Produkts mit einer Base.

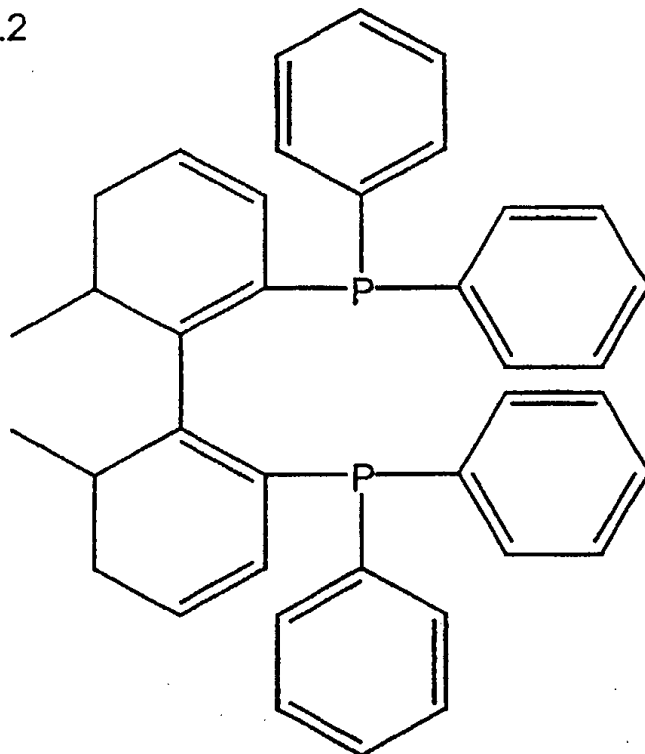
Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

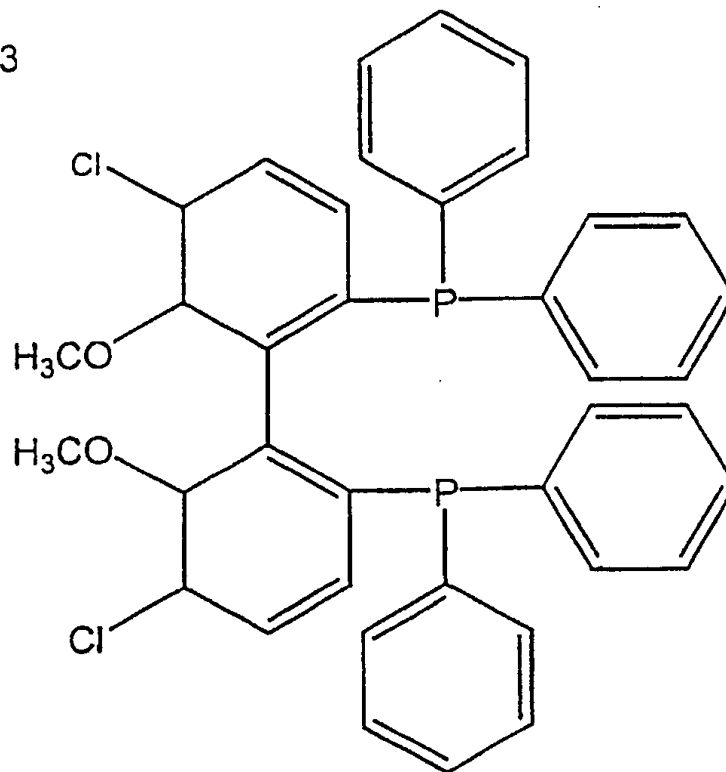
Figur 1.1



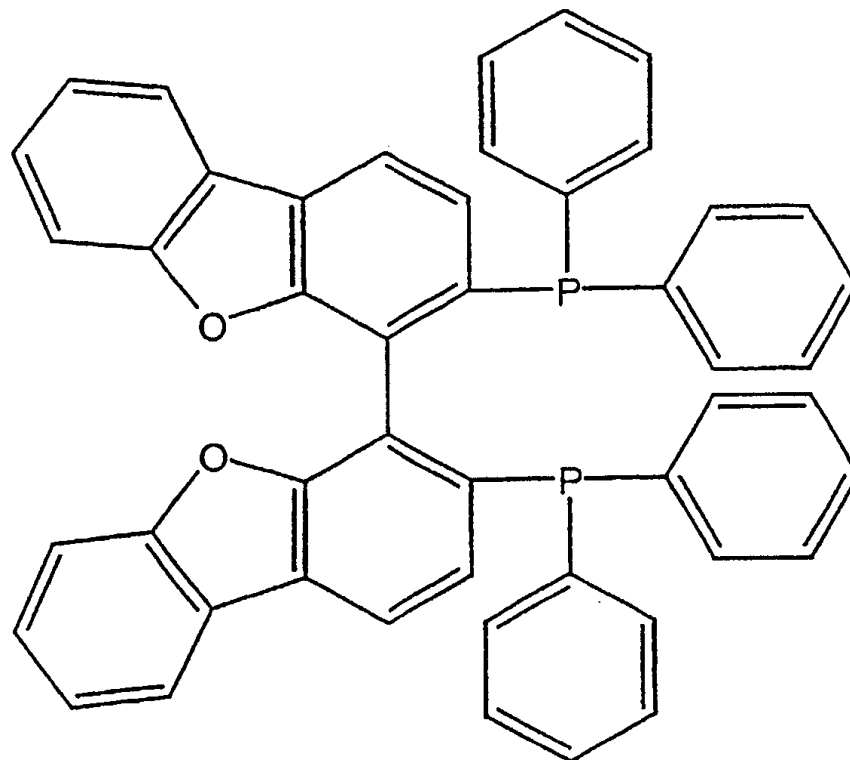
Figur 1.2



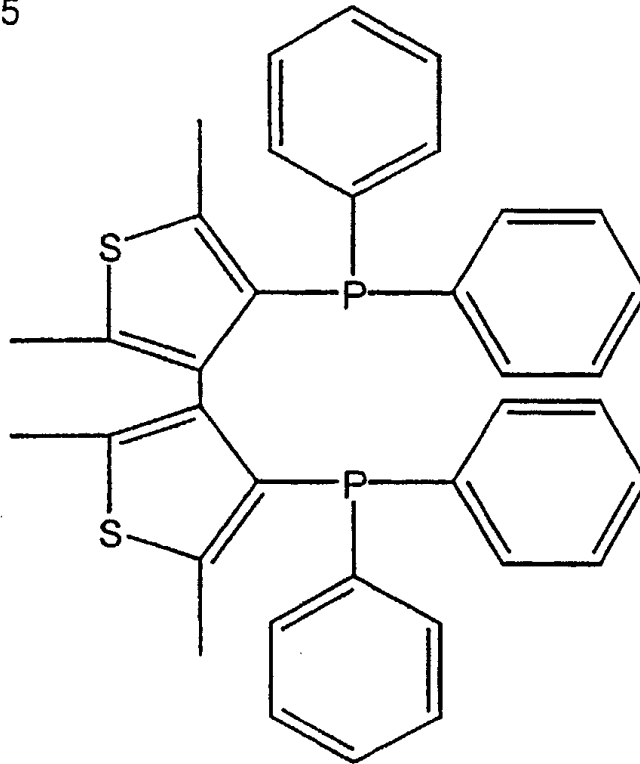
Figur 1.3



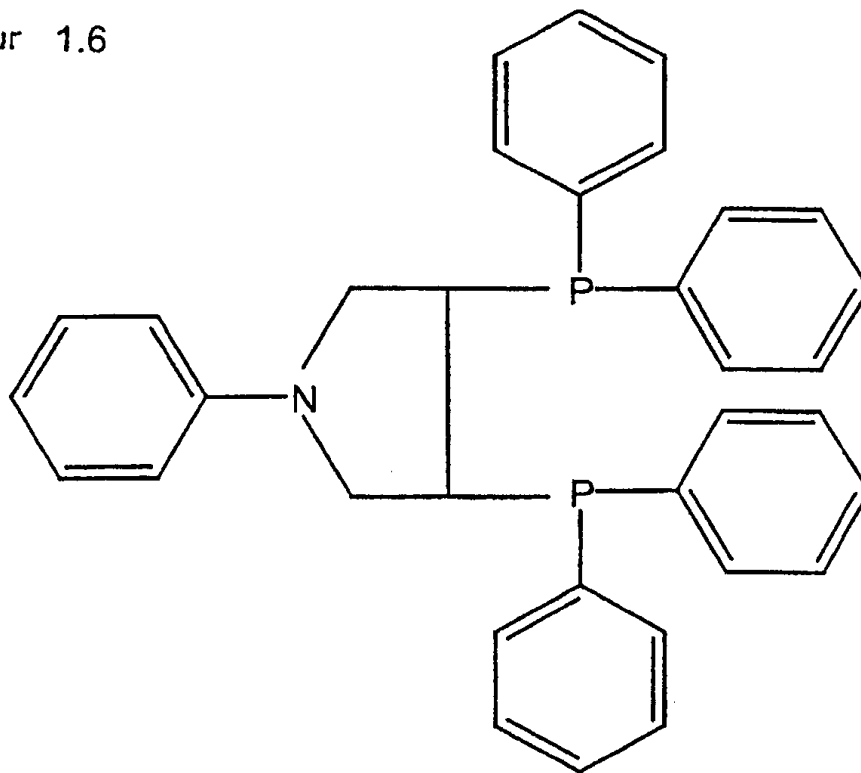
Figur 1.4



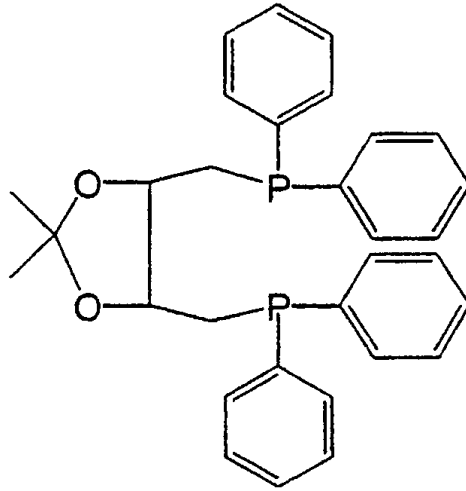
Figur 1.5



Figur 1.6



Figur 1.7



Figur 1.8

