ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 27706 A1

(43) Date de publication :
02.01.2006

(51) Cl. internationale :
C07D 333/20; A61K 31/381; A61P 25/24

---

(21) N° Dépôt :
28400

(22) Date de Dépôt :
18.07.2005

(30) Données de Priorité :
19.12.2002 GB 0229583.0

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/GB2003/005357 10.12.2003

(71) Demandeur(s) :
CIPLA LTD, 289 BELLASIS ROAD, MUMBAI CENTRAL MUMBAI 400 008 (IN)

(72) Inventeur(s) :
RAO, DHARMARAJ, RAMACHANDRA ; KANKAN, RAJENDRA, NARAYANRAO

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

---

(54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION DE LA DULOXETINE ET INTERMEDIAIRES DESTINES A ETRE UTILISES DANS LEDIT PROCEDE**

(57) Abrégé : Un procédé pour la préparation de (+)duloxetine, ou son sel enrichi en acide. Ledit procédé comprend la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide chiral de manière à obtenir un sel de l'acide chiral et le (+)duloxetine, considérablement libre de (-)duloxetine ; et (ii) si l'on veut, la conversion du sel préparé à l'étape (i) en base libre ou en un autre sel enrichi en acide selon ce qui est approprié. Le procédé de préparation de (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, peut en outre comprendre une étape d'un procédé intermédiaire d'O-alkylation réalisée en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase.

RESUME

Un procédé pour la préparation de (+)duloxetine, ou son sel enrichi en acide. Ledit procédé comprend la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide chiral de manière à obtenir un sel de l'acide chiral et le (+)duloxetine, considérablement libre de (-)duloxetine ; et (ii) si l'on veut, la conversion du sel préparé à l'étape (i) en base libre ou en un autre sel enrichi en acide selon ce qui est approprié. Le procédé de préparation de (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, peut en outre comprendre une étape d'un procédé intermédiaire d'O-alkylation réalisée en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase.

27706 02 JAN 2006

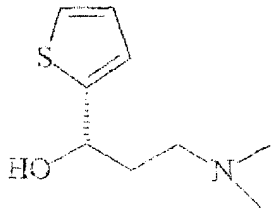
PROCEDE DE PREPARATION DE LA DULOXETINE ET INTERMEDIAIRES DESTINES A ETRE UTILISES DANS LEDIT PROCEDE

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de duloxetine, notamment un procédé de préparation de (+)duloxetine sous forme énantiomorphe pure. Elle se rapporte aussi aux intermédiaires de leur emploi.

Le duloxetine, N-méthyle -3-(1-naphtalenyloxy) -3-(2-thiényle) propanamine, est un sérotonine double et un inhibiteur de recaptage de norepinephrine. Le (+) duloxetine présente une utilité thérapeutique comme antidépresseur.

Le duloxetine et sa préparation sont décrits dans les brevets américains 5023269 et 4956388 et dans les Tetrahedron Lettres, 31, (49), 7101-04, 1990. Sept méthodes de synthèse différentes ont également été rapportées dans Drugs of the Future 2000 (Médicaments du futur), 25(9) 907-916. Lesdites synthèses comprennent soit une résolution d'un intermédiaire clé ou une réduction stéréospécifique d'un groupe cétonique en alcool.

Nous avons actuellement constaté qu'un intermédiaire chiral particulier employé dans la synthèse du (+)duloxetine, à savoir



subit une importante racémisation durant le couplage avec un 1-naphthyle halogénure dans les mêmes conditions réactionnelles utilisées normalement. En particulier, en présence d'une base forte, comme l'hydride sodique et un solvant polaire protique, comme le DMSO, l'anion de dimésyle peut être généré, ce qui peut entraîner la racémisation partielle ou totale du produit condensé.

D'où le besoin d'un procédé amélioré pour la préparation de (+)duloxetine qui résout les problèmes liés aux procédés antérieurement utilisés et mentionnés ci-dessus. Nous avons développé un procédé à même de parer à la racémisation et de produire une forme énantiomorphe pure de (+)duloxetine. En particulier, notre procédé peut être envisagé si l'on

veut obtenir l'effet avantageux décrit ci-dessus, en réalisant la résolution comme étape finale dans le procédé réactionnel (parant ainsi à la possibilité de racémisation durant les étapes précédentes du procédé intermédiaire) et /ou en évitant les conditions qui donneront lieu à la production de produits intermédiaires qui seraient prédisposés à la racémisation.

La présente invention présente un procédé pour la préparation de (+)duloxetine, ou son sel enrichi en acide. Ledit procédé comprend :

(i) La résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide chiral de manière à obtenir un sel de l'acide chiral et le (+)duloxetine, considérablement libre de (-) duloxetine ; et

(ii) optionnellement, la conversion du sel préparé à l'étape (i) en base libre ou en un autre sel enrichi en acide selon ce qui est approprié.

L'étape de la résolution (i) est réalisée moyennant un acide chiral adéquat dans un solvant adéquat. L'acide chiral peut être typiquement choisi du groupe qui consiste en l'acide mandélique, acide tartrique, acide tartrique di-p-toluyl, acide tartrique dibenzoyle, acide sulfonique de camphre et d'autres acides similaires. D'autres acides chiraux adéquats peuvent être déterminés par test. Leur emploi dans un procédé comme cela est décrit ci-dessus entre dans le cadre de la présente invention. Il est préférable que l'acide chiral employé dans un procédé selon la présente invention soit un acide tartrique (-)di-p-toluyl. Convenablement, le solvant employé est un alkanolamine plus faible, comme le méthanol ou l'éthanol, même si d'autres solvants adéquats peuvent être déterminés par test et leur emploi dans un procédé décrit ci-dessus entre dans le cadre de la présente invention. Un solvant préféré est le méthanol.

Les sels de (+)duloxetine préparés selon une étape de résolution (i) représentent un autre aspect de la présente invention. En outre, cette invention présente également un sel d'un acide chiral et de (+)duloxetine, considérablement libre de (-)duloxetine. Ces sels d'un acide chiral et le (+)duloxetine, considérablement libres de (-)duloxetine, sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de la base libre ou un autre sel enrichi en acide comme cela est approprié.

Le sel adéquat fourni par la présente invention comprend le mandélate (+) duloxetine, le tartrate (+) duloxetine, le tartrate di-p-toluyl (+) duloxetine, le tartrate de dibenzoyl (+) duloxetine, le sulfonate de camphre (+) duloxetine et autre sel similaire. un sel préféré selon la présente invention est le tartrate di-p-toluyl (+) duloxetine, lequel est utile en tant

qu'intermédiaire pour la préparation de la base libre ou un autre sel enrichi en acide comme cela est approprié.

Les sels intermédiaires préparés selon la présente invention tels qu'ils sont décrits ci-dessus peuvent être convertis en base libre ou un autre sel enrichi en acide à l'étape (ii) d'un procédé selon la présente invention. Convenablement, un sel intermédiaire de l'acide chiral et le (+)duloxetine peuvent être traités par une base, comme l'hydroxyde sodique, pour donner lieu à la base libre. La base libre elle-même peut être convertie, si l'on veut, en sel enrichi en acide.

Les sels enrichis en acide adéquats qui peuvent être formés à l'étape (ii) comprennent ceux formés avec des acides organiques ou inorganiques acceptables pharmaceutiquement et sont très bien connus des experts en la matière. Les acides généralement utilisés pour former ces sels comprennent les acides inorganiques comme l'acide hydrochlorique, hydrobromique, hydroiodique, sulfurique et phosphorique ainsi que les acides organiques comme l'acide para-toluènesulfonique, méthanesulfonique, oxalique, para-bromophénylesulfonique, carbonique, succinique, citrique, benzoïque et acétique ainsi que les acides organiques et inorganiques associés. Ces sels acceptables pharmaceutiquement comprennent le sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, métaphosphate, pyrophosphate, chlorure, bromure, iodure, acétate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caprate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, subérate, sébacate, fumarate, maléate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, méthylebenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, méthoxybenzoate, phthalate, terephathalate, sulfonate, xylenesulfonate, phénylacétate, phényleproprionate, phénylebutylrate, citrate, lactate, ∃-hydroxybutyrate, glycollate, maléate, tartrate, méthanesulfonate, propanesulfonates, naphtalène -1-sulfonate, naphtalène -2-sulfonate, mandélate et d'autres sels similaires. Les sels enrichis en acide acceptables pharmaceutiquement préférés comprennent ceux formés avec les acides minéraux comme l'acide chlorhydrique et l'acide bromhydrique, et ceux formés avec les acides organiques comme l'acide oxalique et l'acide maléique. Un sel enrichi en acide particulièrement préféré est l'hydrochlorure.

Un procédé particulièrement préféré selon la présente invention comprend :

(i) la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide tartrique di-p-toluyl de manière à obtenir le tartrate di-p-toluyl de (+)duloxetine, considérablement libre de (-)duloxetine ; et

(ii) la conversion du tartrate di-p-toluyl de (+)duloxetine préparé à l'étape (i) en hydrochlorure de (+)duloxetine.

Un procédé selon la présente invention produit de préférence le (+)duloxetine sous forme énantiomérique très pure. Par conséquent, le rapport de (+)duloxetine : (-) duloxetine tel qu'il est préparé par la présente invention peut être d'au moins environ 94 :6, comme par exemple d'au moins environ 98 :2, ou plus préférablement d'au moins environ 99 :1. Il est préférable que le (+)duloxetine préparé suivant un procédé de la présente invention soit d'une pureté énantiomérique d'au moins environ 99%, ou plus particulièrement d'au moins environ 99.5%.

La proportion de (+)duloxetine réalisée par un procédé de la présente invention peut être augmentée par une ou plusieurs, par exemple deux ou trois recristallisations à l'étape (i). Pour cela, un sel cristallin obtenu en conséquence de la résolution peut être dissout dans son solvant et le sel recristallisé de la solution obtenue. De la sorte, la proportion d'un sel avec (+)duloxetine peut de ce fait être augmentée jusqu'à ce qu'il soit très pur, pour qu'en grande partie seul un sel avec (+)duloxetine soit présent.

La liqueur mère de l'étape de résolution (i), ou la liqueur mère de l'étape de recristallisation ou de chaque étape de recristallisation, est enrichie en (-)duloxetine. Le (-)duloxetine présent dans l'une ou plusieurs de ces liqueurs, ou les liqueurs mélangées, peut être converti en (±)duloxetine à réutiliser dans le procédé selon la présente invention comme cela est largement décrit avant.

Un autre aspect préféré d'un procédé selon la présente invention comprend :

(i) la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide chiral pour obtenir une liqueur mère enrichie en (-)duloxetine ;

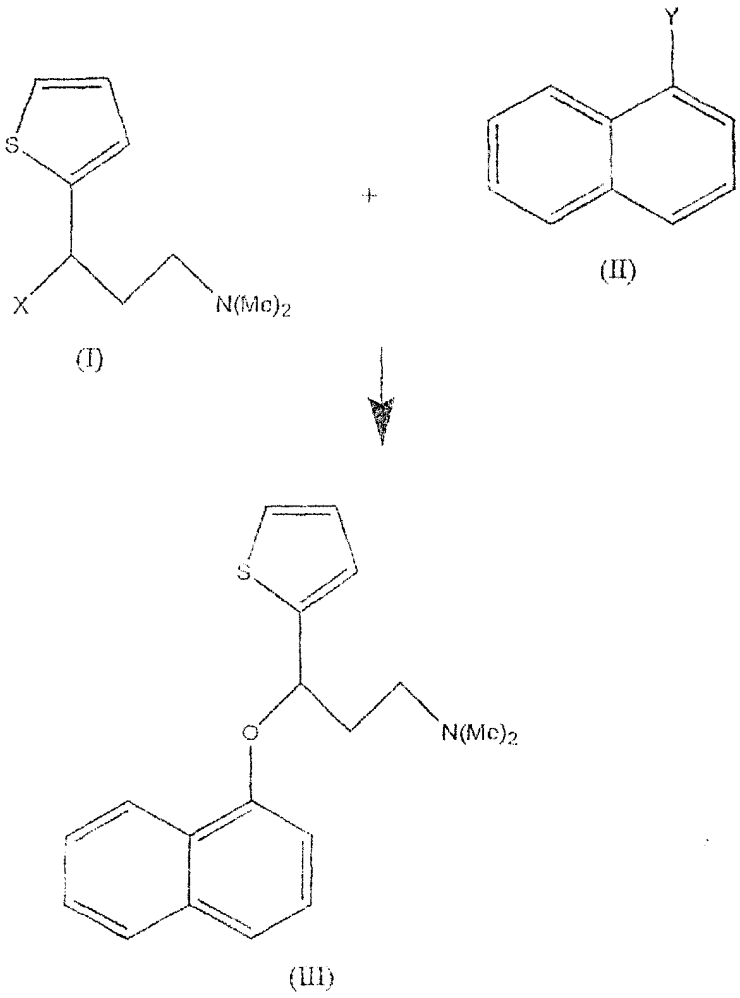
(ii) la conversion de (-)duloxetine obtenu à l'étape (i) en (±)duloxetine ; et

(iii) si l'on veut, l'emploi de (±)duloxetine obtenu à l'étape (ii) dans un procédé selon la présente invention comme cela est largement décrit ci-dessus.

Convenablement, une ou plusieurs des liqueurs mères obtenues par un procédé décrit ci-dessus, ou des liqueurs mères mélangées, peuvent être traitées avec une base en vue d'enlever tout acide chiral résiduel et de fournir la base libre enrichie en (-) duloxetine. La base libre peut alors être convertie en racémate, typiquement par reflux dans un solvant

adéquat pendant plusieurs heures, optionnellement en présence d'un acide adéquat (ex. HCl) ou une base (ex. NaOH). Ladite racémate peut alors être recyclée en vue de sa réutilisation dans un procédé selon la présente invention comme cela est largement décrit ci-dessus.

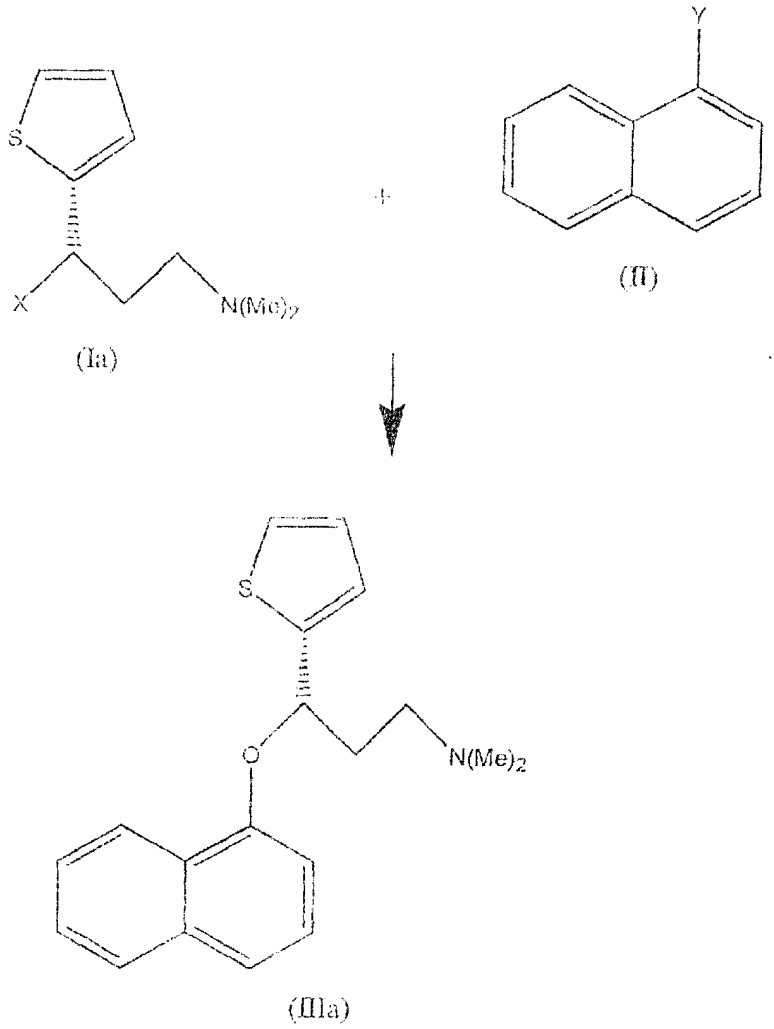
Comme cela est largement décrit ci-dessus, l'un des objectifs d'un procédé de la présente invention est de parer à la racémisation associée aux procédés précédemment utilisés afin de donner lieu à une forme énantiomorphe pure de (±)duloxetine. Selon la présente invention, ceci peut être réalisé par la résolution de (±)duloxetine comme étape d'un procédé final dans la préparation de (+)duloxetine. Comme cela est largement décrit ci-dessus, et selon un aspect préféré de la présente invention, les techniques employées antérieurement dans ce domaine pour la préparation de duloxetine peuvent également être modifiées en utilisant les conditions réactionnelles suivantes à une étape d'O-alkylation employée dans la synthèse de duloxetine. Plus particulièrement, une étape du procédé intermédiaire effectuée dans un procédé conformément à la présente invention comprend la réaction des composés intermédiaires de la formule (I) et (II) de manière à obtenir un composé de la formule (III), ou son sel enrichi en acide :



en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase, où un de X et Y est hydroxy et l'autre est un groupe partant. L'utilisation de ces conditions réactionnelles selon la présente invention est avantageuse en ce sens qu'elle permet d'éviter le recours à des bases plus fortes, comme l'hydride sodique employé conformément aux techniques préparatoires pratiquées auparavant (ces bases plus fortes présentent un danger d'incendie et sont coûteuses), avec les catalyseurs de transfert de phase facilitant l'étape de réaction ci-dessus qui doit être réalisée dans des conditions douces.

L'utilisation des conditions réactionnelles que dessus peut également présenter des avantages surtout lors de l'emploi des intermédiaires chiraux dans la synthèse de (+)duloxetine, tout en évitant l'importante racémisation de l'intermédiaire chiral (S)-2-(1-N,N-diméthyle -3-hydroxy) propyle aminé) –thiophène constatée durant son couplage avec 1-naphthyle halogénure dans des conditions réactionnelles employées dans la pratique précédente. En particulier, comme cela a été précédemment observé en présence d'une

base forte, comme l'hydride sodique, et un solvant polaire protique, comme le DMSO, l'anion de dimésyle a été générée dans les conditions réactionnelles utilisées dans le passé, ce qui a entraîné la racémisation partielle ou totale du produit condensé. Cette racémisation indésirable peut être évitée en réalisant l'étape d'O-alkylation dans des conditions réactionnelles de la présente invention qui présente en outre un procédé pour la préparation de (+)duloxetine , ou son sel enrichi en acide. Ledit procédé comprend l'étape du procédé intermédiaire suivant qui consiste en la réaction des composés intermédiaires de la formule (Ia) et (II) de manière à obtenir un composé de la formule (IIIa), ou son sel enrichi en acide :



De préférence, la base employée peut être un hydroxyde de métal alcali, un carbonate de métal alkali, un bicarbonate de métal alcali ou d'autres similaires. Convenablement, la base peut être choisie du groupe qui consiste en hydroxyde de potassium, hydroxyde sodique,

carbonate de potassium, carbonate de sodium, bicarbonate de sodium et d'autres similaires. L'hyroxyde de potassium est souvent préféré.

Les catalyseurs de transfert de phase adéquats peuvent être des éthers couronne, les sels d'ammonium quaternaire, les sels de phosphonium quaternaire et d'autres similaires ou 18-couronne-6.

Un groupe partant adéquat tel qu'il est représenté par X ou Y peut être p-toluènesulfonyle, méthanesulfonyle, oxyde de triphénylephosphine, halo et d'autres similaires, l'halo étant préféré.

De préférence X est hydroxy et Y est un groupe partant comme l'halo, typiquement le fluoro.

Un intermédiaire de la formule (III), ou son sel enrichi en acide, est typiquement converti en (±)duloxetine par déméthylation, notamment en présence d'un réactif comme le chloroformate de phényle ou le chloroformate de trichloroéthyle ou d'autres similaires, en vue d'obtenir l'intermédiaire correspondant qui sera par la suite hydrolysé pour donner lieu à (±)duloxetine ou son sel enrichi en acide. Un intermédiaire de la formule (IIIa) ou son sel enrichi en acide, est pareillement et typiquement converti en (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide par déméthylation, typiquement en présence d'un réactif comme le chloroformate de phényle ou le chloroformate de trichloroéthyle ou d'autres similaires, en vue d'obtenir l'intermédiaire correspondant qui sera par la suite hydrolysé pour donner lieu à (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide.

Un autre procédé préféré selon la présente invention comprend la réaction des composés intermédiaires de la formule (I) et (II) pour donner lieu à un composé intermédiaire de la formule (III), ou son sel enrichi en acide, en déméthylant un composé de la formule (III), ou son sel enrichi en acide de manière à obtenir (±)duloxetine et en convertissant le (±)duloxetine en (+)duloxetine, ou son sel enrichi en acide, suivant un procédé de la présente invention tel qu'il est largement décrit ci-dessus. Un autre procédé préféré selon la présente invention comprend la réaction des composés intermédiaires de la formule (Ia) et (II) en vue de produire un composé intermédiaire de la formule (IIIa), ou son sel enrichi en acide, en déméthylant un composé de la formule (IIIa), ou son sel enrichi en acide, de sorte à obtenir (+)duloxetine, ou son sel enrichi en acide.

Un procédé particulièrement préféré selon la présente invention comprend la réaction des composés intermédiaires de la formule (I) et (II) où X est hydroxy et Y est fluoro ; suivie par l'acide oxalique pour produire un sel d'oxalate du composé intermédiaire de la formule (III),

en déméthylant le composé intermédiaire de la formule (III) de sorte à obtenir (±)duloxetine et en convertissant le (±)duloxetine en (+)duloxetine suivant un procédé selon la présente invention tel qu'il est largement décrit ci-dessus. En particulier, il est particulièrement préféré que la résolution devant produire (±)duloxetine comprenne :

(i) la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide tartrique (-)di-p-toluyl pour obtenir le tartrate de (+)duloxetine di-p-toluyl, assez libre de (-) duloxetine ; et

(ii) la conversion du tartrate de (+)duloxetine di-p-toluyl préparé à l'étape (i) en hydrochlorure de (+)duloxetine.

Les composés employés, comme les substances de départ dans les procédés de la présente invention, peuvent être préparés par des procédés standard connus dans ce domaine.

La présente invention fournit également le (±)duloxetine ou son sel enrichi en acide, obtenu par un procédé largement décrit ci-dessus. Ce (±)duloxetine ou son sel enrichi en acide, selon la présente invention peut être convenablement formulé pour produire une composition pharmaceutique selon la présente invention. La présente invention fournit en outre une composition pharmaceutique qui comprend (±)duloxetine ou son sel enrichi en acide, obtenu par un procédé largement décrit ci-dessus.

La présente invention sera maintenant illustrée par les Exemples suivants, lesquels ne limitent nullement le champ de l'invention.

Exemple 1

N,N-diméthyle - ?-(1-naphtalènyloxy) -2-oxalate de thiophenepropanamine

2-(1-N,N –diméthyle -3-hydroxy) propyle aminé) –thiophène (12.4gms) a été dissout dans DMSO (70ml). L'hydroxyde potassique (18.7gms) et le bromure d'ammonium tetrabutyl a été ajouté (0.1gms). Le mélange réactionnel a été remué à 60EC pendant 1 heure et 4-fluoro naphtalène (11.7gms) a été doucement ajouté pendant 2 heures. Une fois la réaction complète, elle a été trempée dans l'eau glacée et extraite dans le toluène. La couche de toluène a été séchée et concentrée sous vide. Le résidu a été dissout dans 100ml d'acétate d'éthyle et l'acide oxalique (7gms) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été remué pendant 1 heure et filtré (15.5 gms, 76% produit).

Exemple 2

(±)-N-méthyle - ?-(1-naphtalènyloxy) -2-((±)Duloxetine de thiophenepropanamine

N,N-diméthyle- ?-(1-naphtalènyloxy) -2-thiophénepropanamine (50gms) a été dissout dans le toluène (250 ml). Au mélange réactionnel a été ajouté l'amine d'éthyle diisopropyl (24.8gms) et le chloroformate de phényle (30gms) a été doucement ajouté. Le mélange réactionnel a été chauffé à 60EC et remué pendant 2 heures. Une fois la réaction complète, le mélange a été trempé dans 50 ml d'une solution de bicarbonate de sodium de 5%. La couche de toluène a été séparée, séchée et concentrée pour donner lieu au résidu.

Le résidu a été dissout dans une mixture de DMSO et d'eau, ce à quoi a été ajouté l'hydroxyde de sodium (22gms) et le mélange réactionnel a été mis au reflux pendant 8 heures. La réaction a alors été diluée avec 700ml d'eau et extraite avec l'acétate d'éthyle. La couche d'acétate d'éthyle a été séchée et concentrée pour donner lier au composé du titre (74%).

Exemple 3

(+)-N-méthyle - ?-(1-naphtalènyloxy) -2-thiophenepropanamine ((+)Duloxetine)

(±) Duloxetine (20gms) a été dissout dans le méthanol (20ml) et l'acide tartrique (-)di-p-toluyl (6.5gms) a été ajouté. La réaction a été remuée sous reflux pendant 1 heure, le méthanol concentré sous vide, l'acétone (150ml) chargé et refroidi à 5EC. Les solides obtenus ont été filtrés et séchés sous vide à 40EC pour produire le sel de tartrate (-)di-p-toluyl de (+)duloxetine (12.5 g).

Le sel de tartrate ci-dessus a été suspendu dans une mixture d'eau et de toluène et 500mg d'hydroxyde sodique a été ajouté tout en remuant. La couche de toluène a été séparée, séchée et concentrée sous vide en résidu. L'acétate d'éthyle (20ml) a été ajouté au résidu, suivi de l'acide oxalique (2.2gms). La réaction a été refroidie à 5EC et la mixture remuée pendant 1 heure. Les solides ont été filtrés et séchés sous vide à 40EC pour obtenir le composé du titre sous forme d'oxalate (6.5gms).

La liqueur mère méthanolique obtenue après la filtration du sel (-)DPTA de (+)duloxetine a été basifié au pH 10 par une solution de lessive (50% NaOH) et chauffé au reflux pendant 10 heures. Les extractions avec le dichlorométhane (100 ml) suivies par la concentration du solvant ont donné lieu à une base de racémate (8.5 gm) qui a un rapport énantiomérique (+/-) de 48 :52 par HPLC chiral.

Exemple 4

(S)-N,N-diméthyle - ?-(1-naphtalènyloxy) -2-oxalate de thiophenepropanamine

(S) -2-(1-N,N –diméthyle -3-hydroxy) propyle aminé) –thiophène (12.5gms) a été dissout dans DMSO (60ml). L'hydroxyde potassique (20.5gms) et 18-Ether couronne-6 a été ajouté (0.12gms). Le mélange réactionnel a été remué à 60EC pendant 1 heure et 4-fluoro naphtalène (11.9gms) a été doucement ajouté pendant 2 heures. Une fois la réaction complète, elle a été trempée dans l'eau glacée et extraite dans le toluène. La couche de toluène a été séchée et concentrée sous vide. Le résidu a été dissout dans 100ml d'acétate d'éthyle et l'acide oxalique (7.5gms) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été remué pendant 1 heure et filtré pour donner lieu au composé du titre dans 88% du produit.

Exemple 5

(+)-N-méthyle - ?-(1-naphtalènyloxy) -2-hydrochlorure de thiophenepropanamine ((±)Hydrochlorure de duloxetine

(S)-N,N-diméthyle- ?-(1-naphtalènyloxy) -2-oxalate de thiophénepropanamine (50gms) a été dissout dans l'eau. Le pH de la solution a été ajusté entre 9 – 10 avec 5% d'hydroxyde de sodium. La mixture a été extraite avec du toluène. La couche de toluène a été concentrée sous vide à environ 250 ml. Le mélange réactionnel a été ajouté doucement ? – chloroformate de chloroéthyle (30gms). Le mélange réactionnel a été chauffé à 60°C et remué pendant 2 heures. Une fois la réaction complète, le mélange a été concentré sous vide en résidu.

Le résidu a été dissout dans le méthanol et mis au reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel a été concentré sous vide pour produire un résidu solide qui a été trituré avec l'acétone pour obtenir le composé du titre (36 gms).

Les revendications :

1. Un procédé pour la préparation de (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, lequel procédé comprend :

   (i) la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide chiral de manière à obtenir un sel de l'acide chiral et de (+)duloxetine, considérablement libre de (-) duloxetine ; et

   (ii) optionnellement, la conversion du sel préparé à l'étape (i) en base libre ou en un autre sel enrichi en acide.

2. Un procédé selon la revendication 1, où l'acide chiral est choisi du groupe qui consiste en l'acide mandélique, acide tartrique, acide tartrique di-p-toluyl, acide tartrique dibenzoyle et l'acide sulfonique de camphre

3. Un procédé selon la revendication 2, où l'acide chiral est l'acide tartrique di-p-toluyl.

4. Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3, où l'étape (ii) comprend la réaction d'un sel préparé dans (i) avec l'acide chlorhydrique pour obtenir l'hydrochlorure de (+)duloxetine.

5. Un procédé pour la préparation de l'hydrochlorure de (+)duloxetine, lequel procédé comprend :

   (i) la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide tartrique di-p-toluyl de manière à obtenir le tartrate di-p-toluyl de (+)duloxetine, considérablement libre de (-)duloxetine ; et

   (ii) la conversion du tartrate di-p-toluyl de (+)duloxetine préparé à l'étape (i) en hydrochlorure de (+)duloxetine.

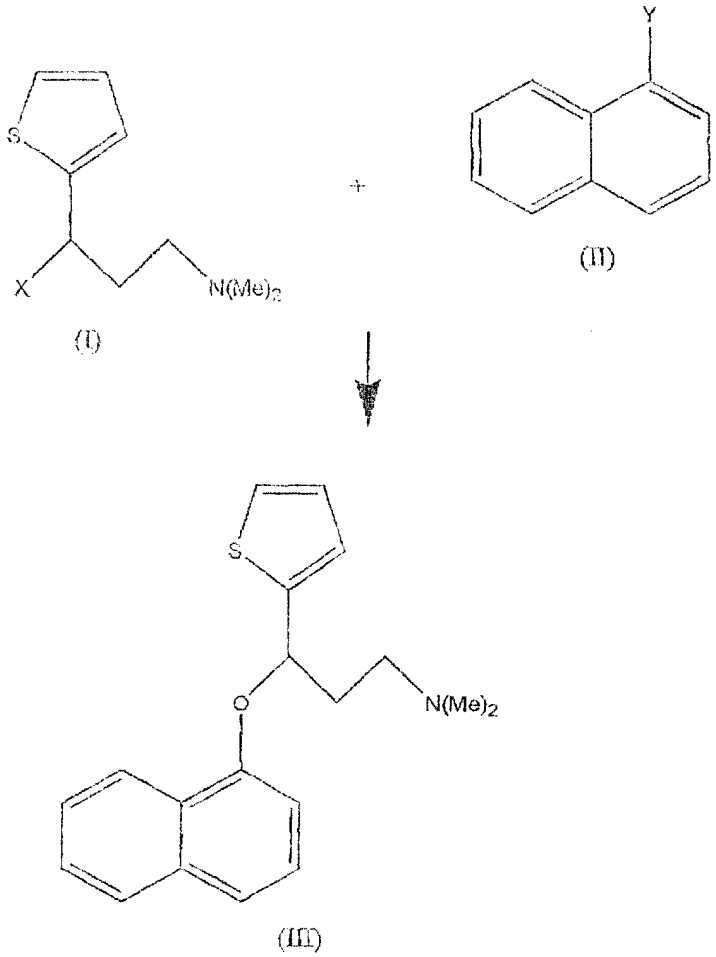
6. Un procédé qui comprend :

(i) la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide chiral dans un procédé selon l'une des revendications 1 à 5 et obtenir une liqueur mère enrichie en (-)duloxetine ;

(ii) la conversion de (-)duloxetine obtenu à l'étape (i) en (±)duloxetine ; et

(iii) si l'on veut, l'emploi de (±)duloxetine obtenu à l'étape (ii) dans un procédé selon l'une des revendications de 1 à 5.

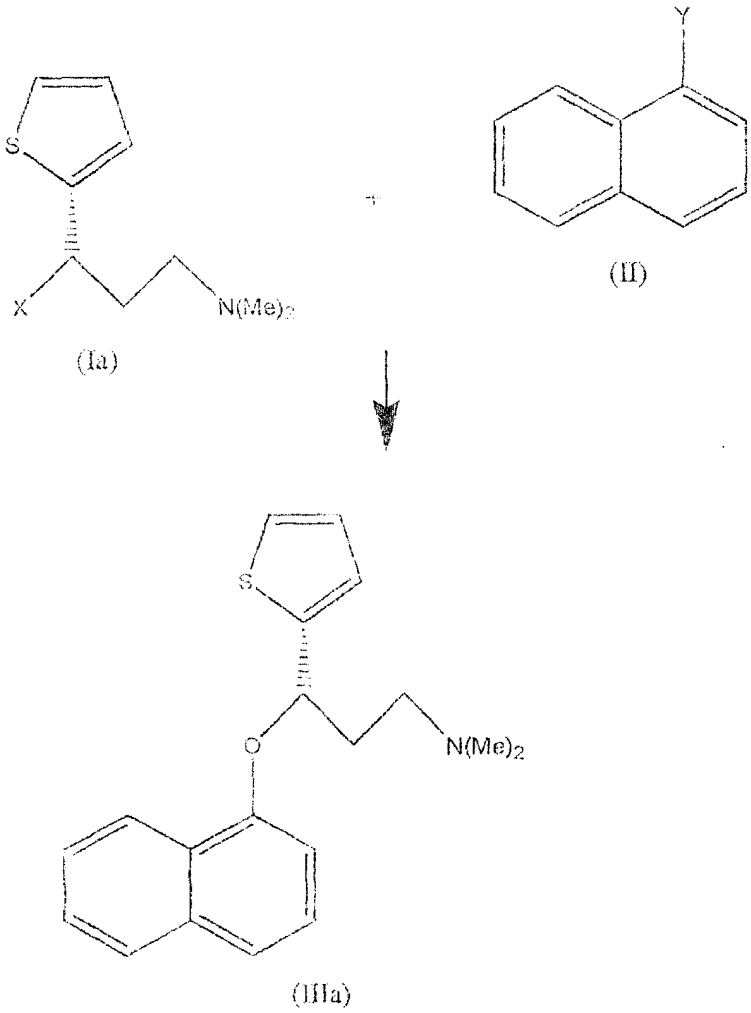
7. Un procédé pour la préparation de (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide. Ledit procédé comprend la réaction des composés intermédiaires de la formule (I) et (II) de sorte à produire un composé de la formule (III) ou son sel enrichi en acide :



en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase, où un de X et Y est hydroxy et l'autre est un groupe partant et la soumission d'un composé de la formule

(III) ou son sel enrichi en acide, à d'autres étapes de procédés de manière à obtenir (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, largement libre de (-) duloxetine.

8. Un procédé pour la préparation de (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide. Ledit procédé comprend la réaction des composés intermédiaires de la formule (Ia) et (II) de sorte à produire un composé de la formule (IIIa) ou son sel enrichi en acide :

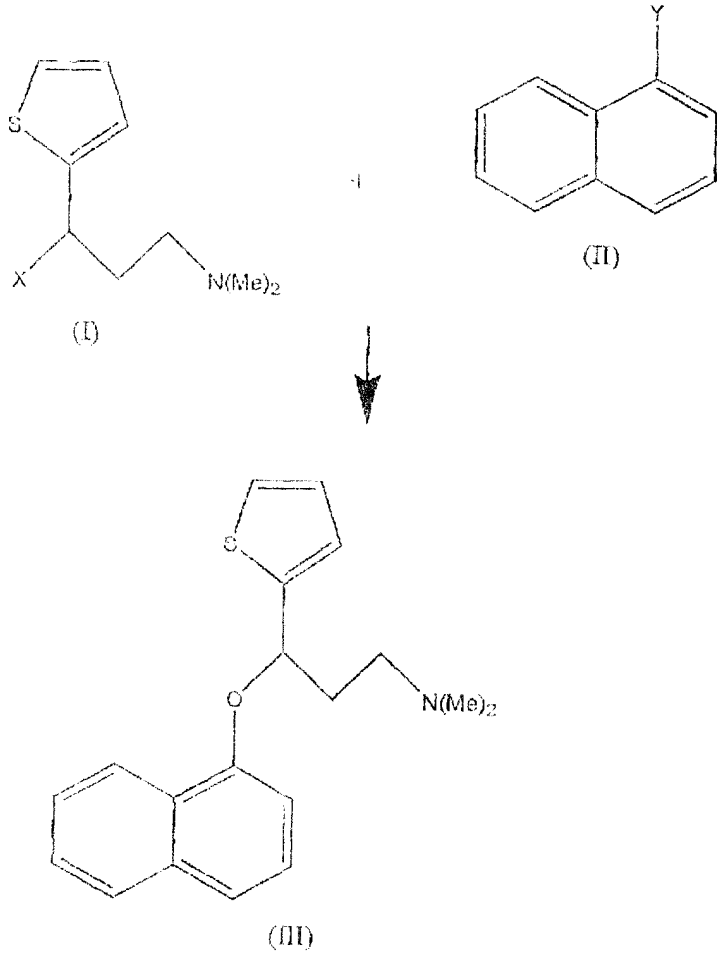


en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase, où un de X et Y est hydroxy et l'autre est un groupe partant et la soumission d'un composé de la formule (IIIa) ou son sel enrichi en acide, à d'autres étapes de procédés de sorte à produire (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, largement libre de (-) duloxetine.

9. Un procédé selon la revendication 7 ou 8, où un intermédiaire de la formule (III) ou (IIIa) ou son sel enrichi en acide est converti respectivement en (±)duloxetine ou (+)duloxetine, par déméthylation.

10. Un procédé de préparation de (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, lequel procédé comprend :

    (i) la réaction des composés intermédiaires de la formule (I) et (II) en vue de produire un composé intermédiaire de la formule (III) ou son sel enrichi en acide,



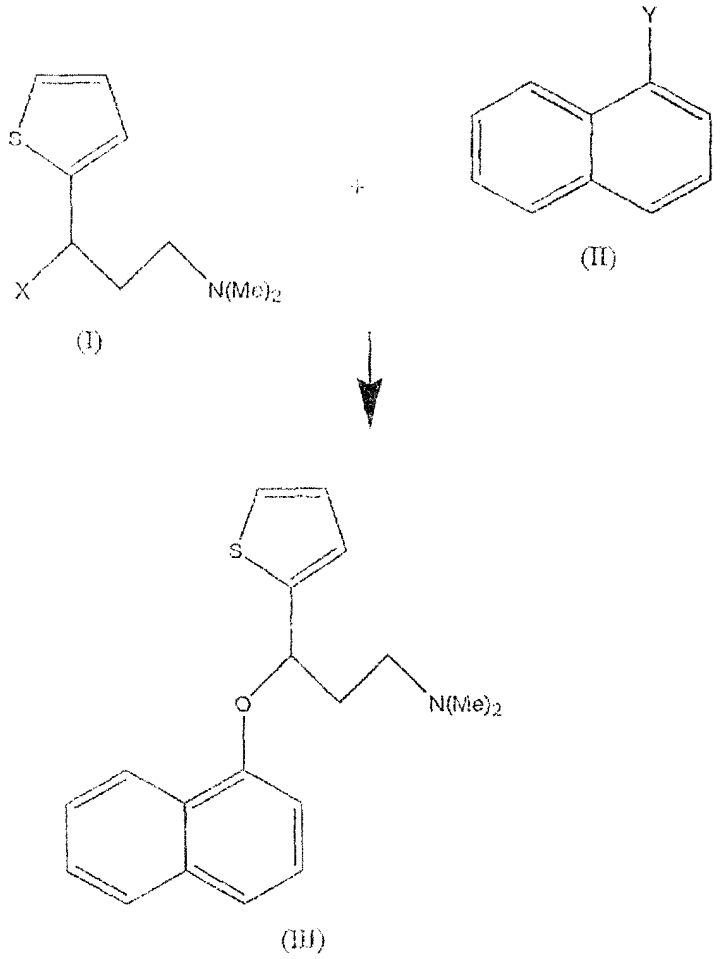
en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase ;

(ii) la déméthylation d'un composé de la formule (III), ou son sel enrichi en acide, de manière à obtenir (+)duloxetine ; et

(iii) la conversion de (±)duloxetine obtenu à l'étape (ii) en (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, employant un procédé selon l'une des revendications 1 à 5.

11. Un procédé de préparation de l'hydrochlorure de (+)duloxetine qui comprend :

(i) la réaction des composés intermédiaires de la formule (I) et (II) où X est hydroxy et Y est fluoro ; suivie par l'acide oxalique pour produire un sel d'oxalate du composé intermédiaire de la formule (III)



en présence d'une base et d'un catalyseur de transfert de phase ;

(ii) la déméthylation dudit composé intermédiaire de la formule (III) obtenu à l'étape (i) de manière à obtenir (±)duloxetine ; et

(iii) la conversion de (±)duloxetine obtenu à l'étape (ii) en (+)duloxetine par la résolution de (±)duloxetine racémique avec un acide tartrique di-p-toluyl pour obtenir le tartrate de (+)duloxetine di-p-toluyl, assez libre de (-) duloxetine et par la conversion dudit tartrate de (+)duloxetine di-p-toluyl en hydrochlorure de (+)duloxetine.

12. Un procédé selon l'une des revendications 7 à 11, où la base est choisie du groupe qui consiste en un hydroxyde de métal alcali, un carbonate de métal alcali et un bicarbonate de métal alcali.

13. Un procédé selon la revendication 12, où la base est choisie du groupe qui consiste en hydroxyde de potassium, hydroxyde sodique, carbonate de potassium, carbonate de sodium et bicarbonate de sodium.

14. Un procédé selon l'une des revendications 7 à 13, où le catalyseur de transfert de phase est choisi du groupe qui consiste en les éthers couronne, les sels d'ammonium quaternaire, les sels de phosphonium quaternaire.

15. Un procédé selon l'une des revendications 7 à 10, où X est hydroxy et Y est un groupe partant.

16. Un procédé selon la revendication 15, où le groupe partant est halo.

17. Un procédé selon la revendication 16, où le groupe partant est fluoro.

18. Un sel d'un acide chiral et (+)duloxetine, contenant pas plus de 1% de (-) duloxetine.

19. Un sel d'un acide chiral et (+)duloxetine, largement libre de (-)duloxetine choisi du groupe qui consiste en mandélate de (+)duloxetine, tartrate de (+)duloxetine, tartrate de (+)duloxetine di-p-toluyl, tartrate dibenzoyle de (+)duloxetine et sulfonate de camphre de (+)duloxetine.

FEUILLE AMENDEE

20. Le Tartrate de (+)duloxetine di-p-toluyl, considérablement libre de (-)duloxetine.

21. Le (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, obtenu par un procédé selon l'une des revendications 1 à 17.

22. Une composition pharmaceutique comprenant le (+)duloxetine ou son sel enrichi en acide, obtenu par un procédé selon l'une des revendications 1 à 17.