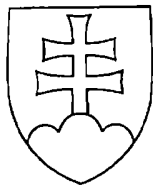


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **30. 8. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0021147.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 8. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP01/09998**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/18338**

(11), (21) Číslo dokumentu:

234-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D211/70,
C07D471/08,
A61K 31/44,
A61P 25/24**

(71) Prihlasovateľ: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;**

(72) Pôvodca: **Froggett Jayne, Alfreton, Derby, GB;
Riley Dean, Nottingham, GB;
Turner Andrew, Holmes Chapel, Cheshire, GB;**

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob racemizácie enantiomérne obohateného 1-benzyl-4-(4-fluorofenyl)-3-hydroxymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu vhodného na použitie ako medziproduktu pri syntéze paroxetínu**

(57) Anotácia:
Spôsob racemizácie enantiomérne obohateného 1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-3-hydroxymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, ktorý je vhodný ako medziprodukt pri príprave paroxetínu.

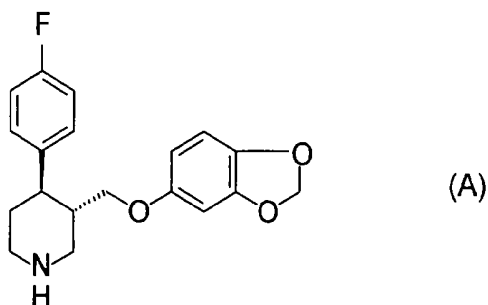
Spôsob racemizácie enantioméne obohateného 1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-3-hydroxymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, ^{VHODNEHO} na použitie ako medziproduktu pri syntéze paroxetínu

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka spôsobu racemizácie enantioméne obohateného 1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-3-hydroxymetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridínu, ktorý je vhodný ako medziprodukt pri príprave paroxetínu.

Doterajší stav techniky

Americký patentový dokument US 4,007,196 opisuje zlúčeniny, ktoré majú antidepresívnu aktivitu. Jedna konkrétna zlúčenina, ktorá je opísaná v tomto patente, je známa ako paroxetín a má nižšie uvedenú štruktúru A



Zistilo sa, že táto zlúčenina je špecificky využiteľná pri liečení depresie a bolo opísaných niekoľko spôsobov na prípravu tejto významnej zlúčeniny. Medzinárodný patentový dokument WO 96/36636 (ktorý je tu týmto začlenený ako odkaz) opisuje jeden z takýchto spôsobov. Medzinárodný patentový dokument WO 98/52920 (ktorý je tu týmto začlenený ako odkaz) opisuje spôsob prípravy vhodného medziproduktu pri príprave paroxetínu.

Medzinárodný patentový dokument WO 98/01424 (ktorý je tu týmto začlenený ako odkaz) opisuje spôsob prípravy racemického *trans*-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)piperidínu, pri ktorom sa 4-(4-fluórfenyl)-N-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridín nechá reagovať s formaldehydom v kyslom médiu cez Prinsovu reakciu, pričom sa získa požadovaný produkt. Jedným z prípadných nasledujúcich stupňov spôsobu je rozštiepenie tejto zlúčeniny s opticky aktívnou kyselinou, výhodne dibenzoylvínnou kyselinou, ordi-*p*-toluylvínnou kyselinou,

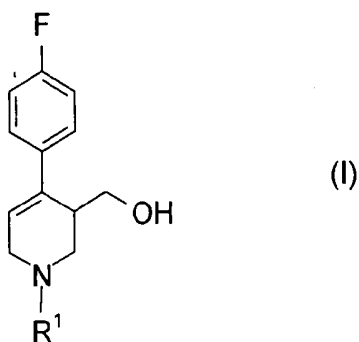
pričom sa získajú jednotlivé enantioméry *trans*-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)piperidínu. Tento spôsob je jednoznačne nehospodárny, pretože 50 % materiálu sa potom zlikviduje keďže len jeden enantiomér, (+)-enantiomér, sa ďalej spracováva, pričom sa získa paroxetín. Bolo by vhodné, aby bolo možné racemizovať nežiaduci enantiomér a potom štiepiť racemickú zmes za vzniku väčšieho množstva požadovaného enantioméru. Avšak, mnohé pokusy uvedených prihlasovateľov nájsť uspokojivý spôsob racemizácie sa skončili neúspechom.

Prekvapujúco sa teraz našiel účinný spôsob uskutočnenia tejto racemizácie.

Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje spôsob racemizácie zlúčeniny vzorca I, pričom tento spôsob zahŕňa nasledovné kroky

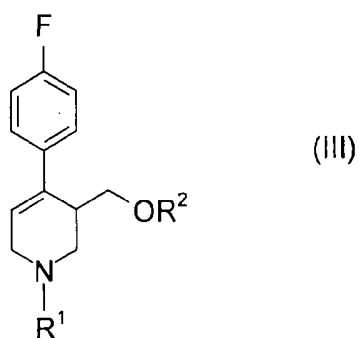
- a) reakciu enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca I



kde R¹ predstavuje amínovú chrániacu skupinu, so zlúčeninou vzorca II

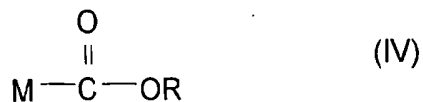


v ktorom R² predstavuje skupinu vzorca R³SO₂ – kde R³ znamená prípadne substituovaný fenyľ, C₁₋₆-alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu a X predstavuje halogén, pričom sa získa zlúčenina vzorca III

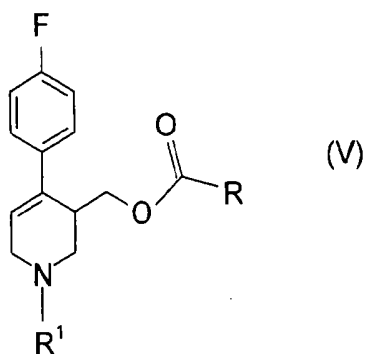


v ktorom i) R^2 predstavuje skupinu vzorca R^3SO_2 - kde R^3 znamená prípadne substituovaný fenyl, C_{1-6} -alkylovú skupinu alebo trifluórmetyllovú skupinu,

b) reakciu zlúčeniny vzorca III so zlúčeninou vzorca IV



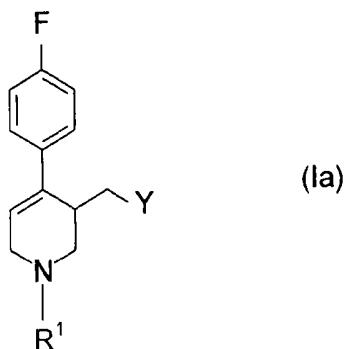
v ktorom M predstavuje alkalický kov a R znamená H, C_{1-6} -alkylovú skupinu, prípadne substituovaný fenyl alebo (prípadne substituovaný fenyl)hydroxy C_{1-6} -alkylovú skupinu, pričom sa získa v podstate racemická zlúčenina vzorca V



kde R^1 a R majú vyššie definované významy; a

c) reakciu zlúčeniny vzorca V s hydrolyzačným činidlom, za vzniku v podstate racemickej zlúčeniny vzorca I.

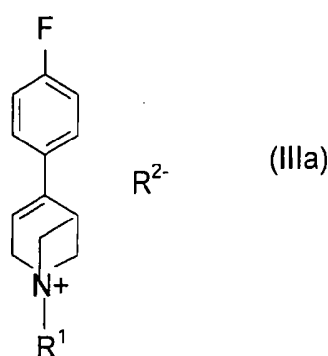
Odborníci v odbore si budú vedomí toho, že zlúčeniny vzorca III sa môžu tiež pripraviť reakciou zlúčeniny vzorca I s halogenačným činidlom, za vzniku zlúčeniny vzorca Ia



v ktorom Y znamená halogén. Zlúčenina vzorca Ia sa môže potom nechať reagovať so soľou vzorca MOR^2 , kde R^2 má vyššie definovaný význam, pričom sa získa zlúčenina vzorca III. Tento alternatívny spôsob taktiež tvorí časť predloženého vynálezu.

Vhodné halogenačné činidlá zahrňujú bromovodík, chlorovodík, oxalylchlorid, pentachlorid fosforečný, trichlorid fosforitý, pentabromid fosforečný, tribromid fosforitý, bróm, oxychlorid fosforečný, oxybromid fosforečný, tionylchlorid, tionylbromid, zmes tetrachloridu uhličitého a trifenyfosfinu, zmes tetrabrómometánu a trifenyfosfinu, N-brómsukcínimid a N-chlórsukcínimid. Výhodným halogenačným činidlom je tionylchlorid alebo tionylbromid.

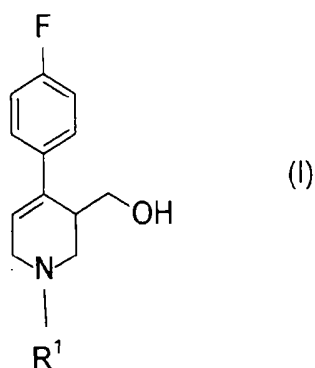
Bez toho, že by sme sa viazali na teóriu, predpokladá sa, že, mechanizmus vyššie uvedeného spôsobu racemizácie zahrňuje soľ medziproduktu, ktorá je zlúčeninou vzorca IIIa



v ktorom R^1 má vyššie definovaný význam a R^{2-} znamená anión vzorca $R^3SO_2^-$. Zlúčenina vzorca IIIa, kde R^{2-} predstavuje anión $^-OSO_2CF_3$ a R^1 znamená benzyl, bola izolovaná z reakčnej zmesi a identifikovaná. Navyše, produkt vzorca IIIa, kde R^{2-} predstavuje $^-OSO_2-Ph$, bol identifikovaný v reakčnom roztoku pomocou nukleárnej magnetickej rezonančnej spektroskopie.

Vo výhodnom uskutočnení predložený vynález poskytuje spôsob racemizácie zlúčeniny vzorca I, pričom tento spôsob zahrňuje kroky

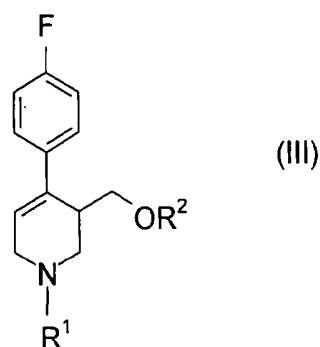
- a) reakcie enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca I



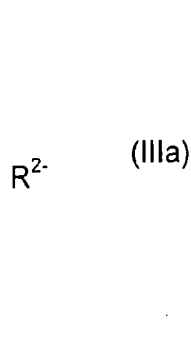
v ktorom R^1 predstavuje amínovú chrániacu skupinu, so zlúčeninou vzorca II



v ktorom R^2 znamená skupinu vzorca R^3SO_2 – kde R^3 predstavuje prípadne substituovaný fenyl, C_{1-6} -alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu a X znamená halogén, pričom sa získa zlúčenina vzorca III



v ktorom i) R^2 znamená skupinu vzorca R^3SO_2 – kde R^3 predstavuje prípadne substituovaný fenyl, C_{1-6} -alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom zlúčenina vzorca III je v rovnovážnom pomere so zlúčeninou vzorca IIIa

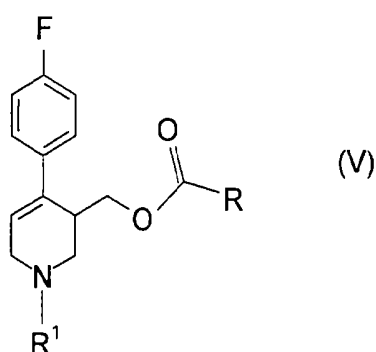


v ktorom R^1 predstavuje amínovú chrániacu skupinu R^{2-} znamená anión R^2

- b) reakcie zlúčeniny vzorca IIIa so zlúčeninou vzorca IV



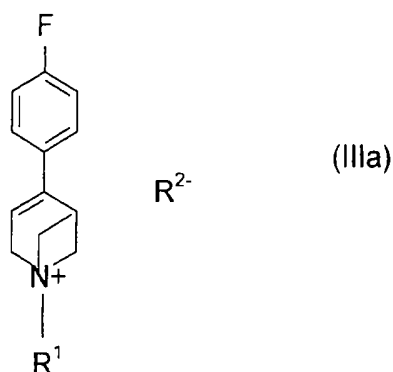
v ktorom M predstavuje alkalický kov a R znamená H, C₁₋₆-alkylovú skupinu, prípadne substituovaný fenyl alebo (prípadne substituovaný fenyl)hydroxyC₁₋₆-alkylovú skupinu, pričom sa získa v podstate racemická zlúčenina vzorca V



v ktorom R¹ a R majú vyššie definované významy; a

- c) reakcie zlúčeniny vzorca V s hydrolyzačným činidlom, pričom sa získa v podstate racemická zlúčenina vzorca I.

Predložený vynález sa ešte ďalej týka zlúčenín vzorca IIIa



v ktorom R¹ predstavuje amínovú chrániacu skupinu a R² má vyššie definovaný význam. Výhodne R¹ predstavuje benzyl alebo C₁₋₆-alkylovú skupinu. Ešte výhodnejšie R¹ predstavuje benzyl, metyl alebo etyl. Predovšetkým výhodne R¹

predstavuje benzyl. Výhodne R^{2-} znamená benzénsulfonátový anión, metansulfonátový anión alebo trifluórmetsulfonátový anión.

Výhodne amínovou chrániacou skupinou je skupina, ktorá je inertná voči redukcii hydridom kovů. Predovšetkým výhodne je amínová chrániaca skupina zvolená zo súboru zahrňujúceho a) alyl, b) benzhydryl, c) metoxymetyl, d) benzyloxymetyl, e) tetrahydropyranyl, f) prípadne substituovanú benzylovú skupinu, g) di(*p*-metoxyfenyl)-metyl, h) trifenylmetyl, i) (*p*-metoxyfenyl)difenylmetyl, j) difenyl-4-pyridylmetyl, k) C_{1-6} -alkylovú skupinu, ako je napríklad metyl alebo etyl, l) trifluór- C_{1-4} -alkylovú skupinu, m) alkinylovú skupinu alebo n) *p*-metoxybenzyl. Najvýhodnejšou amínovou chrániacou skupinou je benzylová skupina, ktorá je prípadne substituovaná na fenylovom kruhu jednou alebo viacerými z nasledujúcich skupín, ako je: C_{1-4} -alkylová skupina, C_{1-4} -alkoxyskupina, halogén alebo nitroskupina. Mimoriadne výhodne R^1 predstavuje benzyl.

Termín „prípadne substituovaný fenyl“ znamená fenyl substituovaný jednou alebo viacerými z nasledujúcich skupín, ako je: a) C_{1-6} -alkylová skupina, b) nitroskupina alebo c) halogén.

Termín „enantioméne obohatený“ je potrebné chápať tak, že zlúčenina vzorca I obsahuje enantioméren nadbytok jedného enantioméru v porovnaní s druhým enantiomérom v rozsahu 1 až 100 %, výhodne enantioméren nadbytok v rozsahu 50 až 100 %, a predovšetkým výhodne enantioméren nadbytok v rozsahu 70 až 100 %.

Vhodne jeden alebo druhý enantiómér môže prevažovať v enantioméne obohatenej zlúčenine. Prevažujúcim enantiomérom je výhodne (+)-enantiómér. Ešte výhodnejšie je prevažujúcim enantiomérom (-)-enantiómér.

Termín „v podstate racemická“ znamená, že tu jestvuje enantioméren nadbytok najmenej 20 %, výhodne najmenej 10 % a predovšetkým výhodne najmenej 5 %.

Výhodne R^3 predstavuje metyl alebo fenyl, prípadne substituovaný metylovou skupinou, nitroskupinou alebo halogénom. Predovšetkým výhodne R^3 predstavuje metyl, 4-tolyl, 4-nitrofenyl alebo 4-brómfenyl.

Vhodné hydrolyzačné činidlo zahŕňa zásadité alebo kyslé hydrolyzačné činidlo. Výhodné zásadité hydrolyzačné činidlá zahŕňujú vodný hydroxid sodný, vodný amoniak, vodný uhličitan draselný, vodný hydrogenuhlíčan draselný, vodný hydrogenuhlíčan sodný, vodný uhličitan sodný, hydroxid draselný, vodný hydroxid draselný a vodný hydroxid lítny. Výhodné kyslé hydrolyzačné činidlá zahŕňujú kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú a kyselinu sírovú. Najvýhodnejším hydrolyzačným činidlom je vodná kyselina chlorovodíková alebo vodný roztok hydroxidu sodného.

V ďalšom sa predložený vynález týka nových zlúčenín vzorca III a V, v ktorých R^1 a R majú vyššie definované významy, ktoré sú vhodné ako medziprodukty pri príprave paroxetínu. Výhodne R^1 predstavuje benzyl. Výhodne R predstavuje metyl. Výhodne M znamená draslík.

Ešte ďalej sa predložený vynález týka spôsobu prípravy paroxetínu zo zlúčeniny vzorca I, podľa postupov opísaných v medzinárodných patentových dokumentoch WO 96/36636 a WO 98/01424, ktoré sa vyznačujú tým, že zlúčenina vzorca I sa pripravila racemizáciou enantioméne obohatenej zlúčeniny vzorca I, spôsobom podľa predloženého vynálezu. Paroxetín sa môže pripraviť vo forme hydrochloridovej soli, ako bezvodá forma alebo hemihydrát alebo iný solvát. Spôsob podľa predloženého vynálezu sa môže tiež použiť spolu so spôsobom opísaným v medzinárodnom patentovom dokumente WO 98/52920 na prípravu medziproduktu, ktorý sa môže ďalej spracovať, ako je opísané nižšie, pričom sa pripraví paroxetín. Tieto kombinované spôsoby taktiež tvoria časť predloženého vynálezu.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je výhodným, pretože poskytuje čistý prekursor k paroxetínu. Paroxetín sa môže získať v čistej forme zo zlúčenín vzorca I a) konverziou hydroxylovej skupiny na odstupujúcu skupinu, napríklad halogén alebo tozyloxyskupinu, b) reakciou so sesamolom alebo jeho soľou, c) odstránením chrániacej skupiny R^1 s použitím konvenčných prostriedkov, napríklad hydrogenolýzou, ak R^1 znamená benzyl a prípadne d) vytvorením soli, napríklad hydrochloridovej soli, v bezvodéj forme alebo vo forme hemihydrátu.

Predložený vynález je v ďalšom vysvetlený pomocou nasledujúcich príkladov uskutočnenia, ktoré sú uvedené len na jeho ilustráciu. Finálny produkt každého z týchto príkladov bol charakterizovaný s použitím jednej alebo viacerých z nasledujúcich metód: plynovo-kvapalinová chromatografia; vysoko účinná kvapalinová chromatografia; elementárna analýzy; nukleárna magnetická rezonančná spektroskopia a infračervená spektroskopia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Trietylamín (16,1 ml) sa pridal k roztoku (+)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (21,7 g) v dichlórmétáne (87 ml) pri laboratórnej teplote a potom sa k roztoku za miešania pridal benzénsulfonylchlorid (11,3 ml). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Pridala sa voda (74 ml) a zmes sa miešala počas ďalších 10 minút. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa vodou (74 ml), potom sa vysušila, prefiltrovala a odparila, pričom sa získal (+)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylbenzénsulfonát.

Príklad 2

Octan draselný (1,23 g) sa za miešania pridal k roztoku (+)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylbenzénsulfonátu (5,0 g) v acetonitrile (50 ml). K tejto zmesi sa pridal 18-crown-6 (0,3 g) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 18 hodín a potom sa miešala a zahrievala pod refluxom počas 6 hodín. Reakčná zmes sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu a potom sa nechala stáť pri tejto teplote počas 64 hodín. Pridala sa voda (50 ml) a následne sa pridal etylacetát (50 ml). Zmes sa miešala počas približne 5 minút. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa vodou (50 ml), vysušila sa, prefiltrovala a odparila, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylacetát.

Príklad 3

Vodný roztok hydroxidu sodného (1,84 ml 4 M roztoku) sa pridal k roztoku (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylacetátu (0,5 g)

v priemyselne metylovanom liehu (5 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 4,25 hodín. Zmes sa odparila pri zníženom tlaku a k zvyšku sa potom pridala voda (10 ml) a toluén (10 ml). Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou (10 ml), potom sa vysušila, prefiltrovala a odparila pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín (ee 11,6 %).

Príklad 4

Trietylamín (3,2 ml) sa pridal k roztoku (+)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (5,65 g) v toluéne (44,35 g) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote. Roztok sa ochladila na teplotu 5 °C v kúpeli ľad/voda a v priebehu jednej minúty sa po kvapkách pridal metansulfonylchlorid (1,6 ml). Teplota vzrástla na 11 °C v priebehu 5 minút a potom poklesla na 5 °C v rozpätí 5 minút. Zmes sa miešala pri teplote 0 až 5 °C počas 75 minút. Zmes sa nechala zahriať na teplotu 10 °C a pridala sa voda (10 ml). Zmes sa miešala počas 5 minút a potom sa organická vrstva oddelila, premyla sa s vodou (20 ml) a následne sa vysušila, prefiltrovala a odparila, pričom sa získal (+)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylmetsulfonát vo forme oleja, ktorý stáťm stuhol. $[\alpha]_{D21,5}^{\circ C} = + 78,2 \pm 1,4$ koncentrácia 1,0735 g na 100 ml chloroformu.

Príklad 5

Octan draselný (1,23 g) a 18-crown-6 (0,3 g) sa za miešania pridali k roztoku (+)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylmetsulfonátu (4,27 g) v acetonitrile (50 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 1,5 hodín a potom sa za miešania zahrievala pod refluxom počas 5 hodín. Reakčná zmes sa nechala stáť pri laboratórnej teplote počas 64 hodín a potom sa v zahrievaní pod refluxom pokračovalo počas ďalších 5 hodín. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a následne sa pridal etylacetát (50 ml) a voda (50 ml). Zmes sa potom miešala počas približne 5 minút a potom sa k zmesi pridala soľanka (20 ml) a následne sa pridal suchý etylacetát (10 ml). Organická vrstva sa oddelila, premyla sa so soľankou (50 ml), vysušila sa, odfiltrovala a odparila, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylacetát.

Príklad 6

Vodný roztok hydroxidu sodného (9,6 ml 4 M roztoku) sa za miešania pridal k roztoku (+,-)-1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín-3-metylacetátu (2,6 g) v priemyselne metylovanom liehu (26 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 1,5 hodín. Zmes sa odparila pri zníženom tlaku a potom sa pridal toluén (40 ml) a voda (20 ml). Organická vrstva sa odstránila, premyla sa s vodou a následne sa vysušila, prefiltrovala a odparila, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín (ee 16.3 %).

Príklad 7

Roztok (-)-obohateného)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (19,8 g) v toluéne (100 g), ktorý sa vopred vysušil pomocou azeotropickej destilácie, sa miešal pri laboratórnej teplote, pričom sa pridali trietylamin (13,9 ml) a benzénsulfonylchlorid (9,9 ml). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 64 hodín. Pridala sa voda (64 ml) a zmes sa miešala počas približne 15 minút. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou a odobrala sa vzorka (10 ml) na analýzu. Zostávajúci toluénový roztok sa zahrieval pod refluxom počas približne 15 minút, za azeotropického odstraňovania vody s použitím Dean-Starkovho odlučovača. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridal sa octan draselný (7,18 g) a propan-2-ol (97,2 ml). Reakčná zmes sa potom zahrievala pod refluxom počas 19 hodín, následne sa ochladila na teplotu 45 °C a pridal sa vodný roztok hydroxid sodného (66,6 ml 4 M roztoku) a voda (33 ml). Výsledná 2-fázová zmes sa zahrievala pod refluxom počas 1,75 hodín. Rozpúšťadlo (60 ml) sa odstránilo destiláciou a zmes sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou a potom sa odparila pri zníženom tlaku, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínvo forme oleja (ee 5,4 %).

Príklad 8

Trietylamin (1,39 ml) a benzénsulfonylchlorid (9,9 ml) sa za miešania pod dusíkom pridali k roztoku (-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (19,8 g) doplnenom do 100 g s toluénom. Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 72 hodín. Pridala sa voda (64 ml) a zmes sa miešala počas ďalších 15 minút. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou

a odobrala sa malá vzorka roztoku (5 ml). Zostávajúci toluénový roztok sa miešal, pričom sa pridal octan draselný (7,18 g) a 4-metyl-2-pentanol (71 ml). Zmes sa potom zahrievala a miešala pod refluxom počas 5,5 hodín, pri súčasnom odstraňovaní vody pomocou Dean-Starkovho odlučovača. Zmes sa nechala ochladiť na laboratórnu teplotu a pri tejto teplote sa nechala stáť počas 18 hodín. Pridala sa voda (64 ml) a zmes sa miešala počas 5 minút. Vodná vrstva sa oddelila. Organická vrstva sa znova vložila do reakčnej baničky a miešala sa, pričom sa pridávala voda (51,2 ml) a následne sa pridala koncentrovaná kyselina chlorovodíková (28,6 ml). Táto zmes sa zahrievala pod refluxom počas 1,5 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu približne 40 °C a po kvapkách sa pridal koncentrovaný vodný amoniak (22,1 ml), pričom teplota sa udržiavala pod 45 °C. Pridal sa ďalší koncentrovaný vodný roztok amoniaku (6 ml), čím sa dosiahla konečná hodnota pH 8 až 9. Reakčná zmes ďalej sa miešala počas približne 15 minút a potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou, vysušila sa a odparila, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín (ee 4,47 %).

Príklad 9

Trietylamin (12,9 ml) sa za miešania pod dusíkom pridal k roztoku (-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (25,0 g) doplnenom do 137 g s toluénom. Roztok sa ochladil na teplotu 5 °C v kúpeli ľad/voda a po kvapkách sa v priebehu 20 minút pridal metansulfonylchlorid (6,6 ml), pričom sa teplota udržiavala pod 10 °C. Reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 až 10 °C počas 45 minút. Pridal sa 4-metyl-2-pentanol (6,5 ml) a zmes sa miešala počas ďalších 15 minút. Zmes sa nechala zahriať na teplotu 20 °C a pridala sa voda (40 ml). Zmes sa miešala počas 15 minút a organická vrstva sa potom oddelila a premyla sa s vodou (40 ml). Zostávajúci toluénový roztok sa miešal, pričom sa pridal octan draselný (9,5 g) a 4-metyl-2-pentanol (19,5 ml). Zmes sa potom zahrievala a miešala pod refluxom počas 15 až 20 hodín, za súčasného odstraňovania vody pomocou Dean-Starkovho odlučovača. Zmes sa nechala ochladiť na teplotu 50 °C. pridala sa voda (40 ml) a zmes sa miešala počas ďalších 15 minút. Vodná vrstva sa oddelila. Organická vrstva sa znova vložila do reakčnej banky a miešala sa, pričom sa pridávala voda (12,8 ml)

a následne sa pridala koncentrovaná kyselina chlorovodíková (10,2 ml). Táto zmes sa nechala zahrievať pod refluxom počas 3 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu približne 40 °C a potom sa po kvapkách pridal koncentrovaný vodný amoniak (23 ml), pričom teplota sa udržiavala pod 45 °C, čím sa dosiahla konečná hodnota pH 8 až 9. Reakčná zmes sa miešala počas ďalších približne 15 minút a potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou (2 x 40 ml) a odparila sa, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín (ee 9,0 %).

Príklad 10

Trietylamin (1,5 ml) sa pridal k roztoku (+)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridínu (2,82 g) v toluéne (22,18 g) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote. Roztok sa ochladil na teplotu 5 °C v kúpeli ľad/voda a po kvapkách sa v priebehu 5 minút pridal anhydrid kyseliny trifluórmetsulfónovej (1,8 ml). Zmes sa miešala pri teplote od 0 °C po laboratórnu teplotu počas 4 hodín, potom sa nechala stáť počas 48 hodín. Pridala sa voda (25 ml). Zmes sa miešala počas 2 minút a potom sa pridal etylacetát a 4 M-NaOH, na rozpustenie nerozpustného oleja. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa s vodou (25 ml) a následne sa vysušila, prefiltrovala a odparila, pričom sa získal 1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1-azoniabicyklo[3.1.1]hept-3-én-trifluórmetsulfonát, vo forme oleja. Olej sa trituroval s benzínom (s teplotou varu 60 až 80°C), čím sa získal pevná látka.

Príklad 11

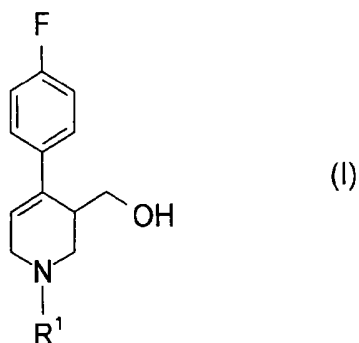
Octan draselný (0,14 g) sa za miešania pridal k roztoku 1-benzyl-4-(4-fluórfenyl)-1-azoniabicyklo[3.1.1]hept-3-én-trifluórmetsulfonátu (0,5 g) v toluéne (2,5 ml) a propan-2-ole (2,5 ml). Zmes sa potom zahrievala a miešala pod refluxom počas 24 hodín. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridal sa toluén (10 ml) a voda (5 ml). Organická vrstva sa oddelila, vysušila a odparila, pričom sa získal olej. Roztok oleja v propan-2-ole (2 ml) a toluéne (2 ml) sa spracoval s 4 M-NaOH (0,4 ml). Zmes sa zahrievala pod refluxom počas 2 hodín, potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Pridala sa voda (5 ml) a toluén (95 ml). Organická vrstva sa

oddelila, premyla sa s vodou (2 x 5 ml) a odparila sa, pričom sa získal (+,-)-1-benzyl-3-hydroxymetyl-4-(4-fluórfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín (ee 5,48 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob racemizácie zlúčeniny vzorca I, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje nasledovné kroky

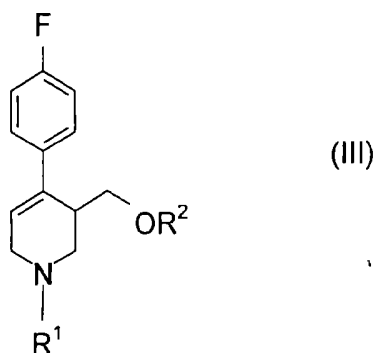
a) reakciu enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca I



kde R¹ predstavuje aminovú chrániacu skupinu, so zlúčeninou vzorca II



v ktorom R² predstavuje skupinu vzorca R³SO₂ – kde R³ znamená prípadne substituovaný fenyl, C₁-₆-alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu a X predstavuje halogén, pričom sa získa zlúčenina vzorca III

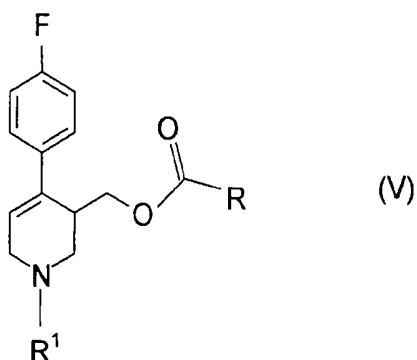


v ktorom i) R² predstavuje skupinu vzorca R³SO₂ - in kde R³ znamená prípadne substituovaný fenyl, C₁-₆-alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,

b) reakciu zlúčeniny vzorca III so zlúčeninou vzorca IV



v ktorom M predstavuje alkalický kov a R znamená H, C₁₋₆-alkylovú skupinu, prípadne substituovaný fenyl alebo (prípadne substituovaný fenyl)hydroxyC₁₋₆-alkylovú skupinu, pričom sa získa v podstate racemická zlúčenina vzorca V

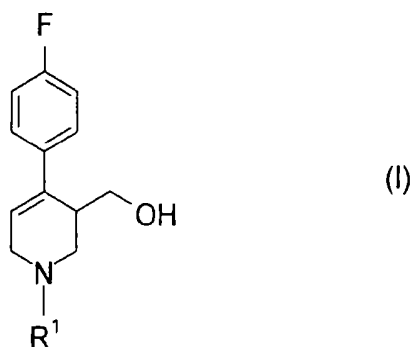


kde R¹ a R majú vyššie definované významy; a

c) reakciu zlúčeniny vzorca V s hydrolyzačným činidlom, za vzniku v podstate racemickej zlúčeniny vzorca I.

2. Spôsob racemizácie zlúčeniny vzorca I, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa nasledovné kroky

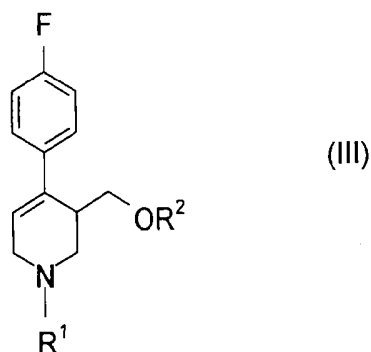
a) reakciu enantiomérne obohatenej zlúčeniny vzorca I



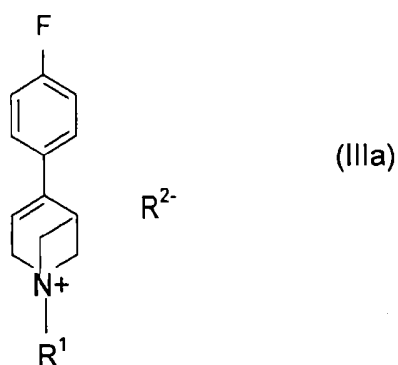
v ktorom R¹ predstavuje aminovú chrániacu skupinu, so zlúčeninou vzorca II



v ktorom R² predstavuje skupinu vzorca R³SO² - kde R³ znamená prípadne substituovaný fenyl, C₁₋₆-alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu a X predstavuje halogén, pričom sa získa zlúčenina vzorca III



v ktorom i) R^2 predstavuje skupinu vzorca R^3SO_2 – kde R^3 znamená prípadne substituovaný fenyl, C_{1-6} -alkylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom zlúčenina vzorca III je v rovnovážnom pomere so zlúčeninou vzorca IIIa

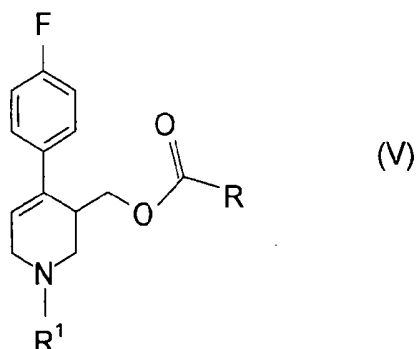


v ktorom R^1 predstavuje aminovú chrániacu skupinu R^{2-} znamená anión R^2

b) reakciu zlúčeniny vzorca IIIa so zlúčeninou vzorca IV

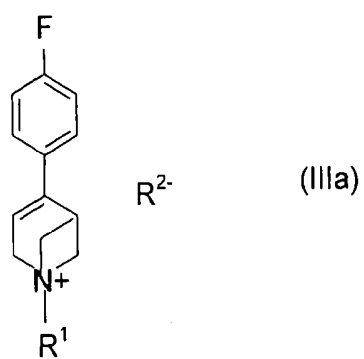


v ktorom M predstavuje alkalický kov a R znamená H, C_{1-6} -alkylovú skupinu, prípadne substituovaný fenyl alebo (prípadne substituovaný fenyl)hydroxy C_{1-6} -alkylovú skupinu, pričom sa získa v podstate racemická zlúčenina vzorca V



v ktorom R¹ a R majú vyššie definované významy; a

- c) reakciu zlúčeniny vzorca V s hydrolyzačným činidlom, za vzniku v podstate racemickej zlúčeniny vzorca I.
3. Spôsob podľa nároku 1 alebo nároku 2, vyznačujúci sa tým, že amínová chrániaca skupina je zvolená zo súboru zahrňujúceho a) alyl, b) benzhydryl, c) metoxymetyl, d) benzyloxymetyl, e) tetrahydropyranyl, f) prípadne substituovanú benzylovú skupinu, g) di(*p*-metoxyfenyl)metyl, h) trifenylmetyl, i) (*p*-metoxyfenyl)difenylmetyl, j) difenyl-4-pyridylmetyl, k) C₁₋₆-alkylolovú skupinu, napríklad metyl alebo etyl, l) trifluór-C₁₋₄-alkyllovú skupinu, m) alkinylovú skupinu alebo n) *p*-metoxybenzyl.
4. Zlúčenina podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, v ktorej R³ predstavuje metyl alebo fenyl, prípadne substituovaný metylovou skupinou, nitroskupinou alebo halogénom.
5. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, vyznačujúci sa tým, že hydrolyzačné činidlo je zvolené z jednej alebo viacerých nasledujúcich zlúčenín, ako je vodný hydroxid sodný, vodný amoniak, vodný uhličitan draselný, vodný hydrogenuhlíčan draselný, vodný hydrogenuhlíčan sodný, vodný uhličitan sodný, hydroxid draselný, vodný hydroxid draselný a vodný hydroxid lítový.
6. Zlúčenina vzorca IIIa



kde R^1 predstavuje amínovú chrániacu skupinu a R^2 má vyššie definovaný význam, pričom R^1 výhodne predstavuje benzyl alebo C_{1-6} -alkylovú skupinu.