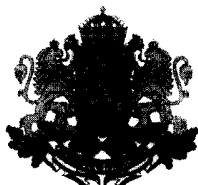


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 108757A

(51) C07D 471/04

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 108757 (22) Заявено на 11.06.2004 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 104873 (32) 13.11.2001 (33) HU</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 31.03.2005 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): EGIS GYOGYSZERGYAR RT., ., H-1106 BUDAPEST , KERESZTURI UT 30-38 (HU) ; (72) Изобретател(и): CLEMENTIS , Gyorgy . , H-1118 Budapest (HU) ; SLEGEL , Peter . , H-1067 Budapest (HU) ; SZULAGYI , Janos . , H-1033 Budapest (HU) ; KONCZ , Laszlo . , H-2146 Mogyorod (HU) ; VERECZKEYNE DONATH , Gyoergyi . , H-1036 Budapest (HU) ; NAGY , Kalman . , H-1025 Budapest (HU) ; KOERTVELYESSY , Gyulane . , H-1022 Budapest (HU) ; PONGO , Laszlo . , H-2144 Kerepes (HU) ; REITER , Jozsef . , H-1022 Budapest (HU) ; SIMIG , Gyula . , H-1126 Budapest (HU) ; BERECZ , Gabor . , H-1107 Budapest (HU) ; (74) Представител по индустриална собственост: Юлиан Иванов Върбанов , 1421 София , "Юлиан Върбанов и партньори" ООД</p> <p>(86) № на РСТ заявка: PCT/ HU2002 / 000120 , 13.11.2002 (87) № и дата на РСТ публикация: WO2003 / 042212 , 22.05.2003</p>
--	---

(54) ПОДОБРЕН МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 3-{2-[4-(6-ФЛУОРО-1,2-БЕНЗИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-1-ПИПЕРИДИНИЛ]ЕТИЛ}-6,7,8,9-ТЕТРАХИДРО-2-МЕТИЛ-4Н-ПИРИДО[1,2-А]ПИРИМИДИН-4-ОН

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на 3- {2 [4-(6-флуоро-1,2 - бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил] етил }-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо [1,2-а] пиримидин-4-он с формула и до негови фармацевтично приемливи соли, получени с добавяне на киселини чрез подлагане на оксим с формула на затваряне на пръстена в присъствието на алкален хидроксид, алкален карбонат или алкален-С1-4-алкокс ид в инертен органичен разтворител, превръщане на така получената база с формула I в сол с добавяне на киселина или свободно свързване на базата с формула I от нейната получена с добавяне на киселина сол. Методът включва взаимодействие на халогеново производно с обща формула в която Hal е халоген, с пиперидин оксимно производно с формула или негова получена с добавяне на киселина сол, в

BG 108757A

присъст вието на алкално вещество, и използване при затваряне на пръстена на образувания оксим с формула II на C1-4-алканол като инертен разтворител. С метода икономично се получава продукт с чистота, подходяща за фармацевтични цели.

7 претенции, 0

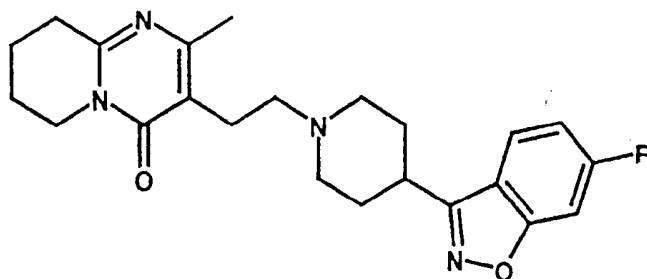
BG 108757A

ПОДОБРЕН МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА 3-{2-[4-(6-ФЛУОРО-1,2-БЕНЗИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)-1-ПИПЕРИДИНИЛ]ЕТИЛ}-6,7,8,9-ТЕТРАХИДРО-2-МЕТИЛ-4Н-ПИРИДО[1,2-а]ПИРИМИДИН-4-ОН

Техническа област на изобретението

Изобретението се отнася до получаването на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он.

Съединението 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он с формулата

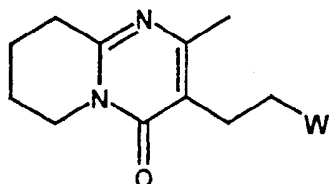


е добре известен антипсихичен агент който притежава международното нечастно наименование (INN) рисперидон, който може да бъде използван за лечението на заболявания свързани с освобождаване на серотонин.

Предшествящо състояние на техниката на изобретението

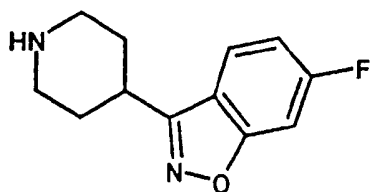
Няколко метода за получаване на рисперидона с формула I са описани в НУ-Р 195,793 и съответстващия ЕР-Р 196,132.

Съгласно един от споменатите методи реактивностно производно с обща формула

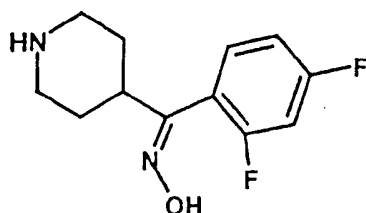


III

(където W е реакционностна група, например халоген или естерна група на O-сулфонова киселина) взаимодействува в инертен разтворител с бензизоксазолово производно с формула

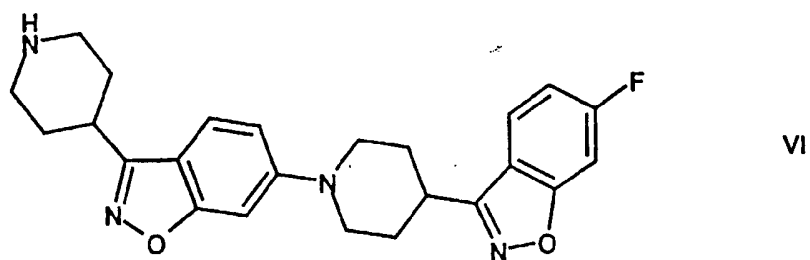


IV

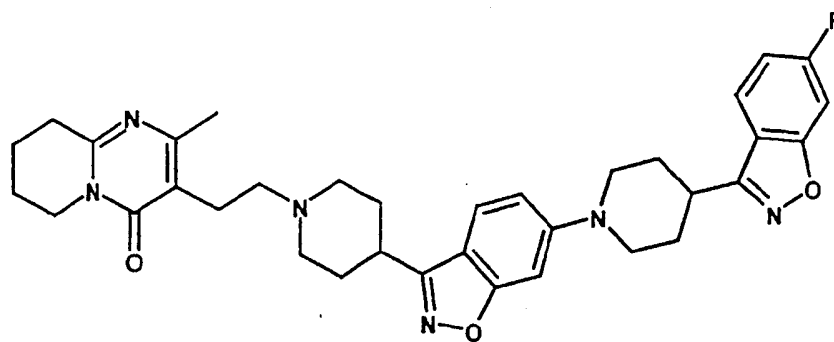


V

в силно алкална среда и в хода на тази реакция не само желаният флуорен атом в орто-позиция реагира, но - съгласно нашите експерименти - флуорният атом на пара-позиция взема също участие в реакцията в размер на около 5 %, за да се получи димерът с формула

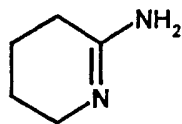


Както е показано в сравнителния пример 1 споменатия димер с формула VI замърсява желаното бензизоксазолово производно с формула IV. Димерът с формула VI е значително по-малко разтворим от бензизоксазола с формула IV и затова практически той не може да бъде отстранен чрез рекристализация. Следователно, от превръщането на бензизоксазоловото производно с формула IV, замърсено с димера с формула VI, в рисперидон, споменатия краен продукт съдържа около 3 % от примеса димер с формула



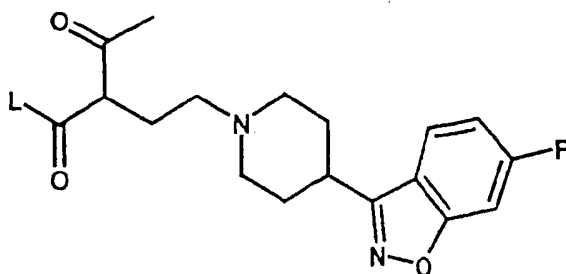
Тъй като димерът с формула VII е много малко разтворим отколкото рисперидона, е практически невъзможно да се отстрани димерът с формула VII от рисперидона. Това е ясно показано в сравнителен пример 2.

Съгласно друг известен метод рисперидонът се получава чрез взаимодействие на амин с формула



VIII

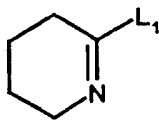
с дикетон с обща формула



IX

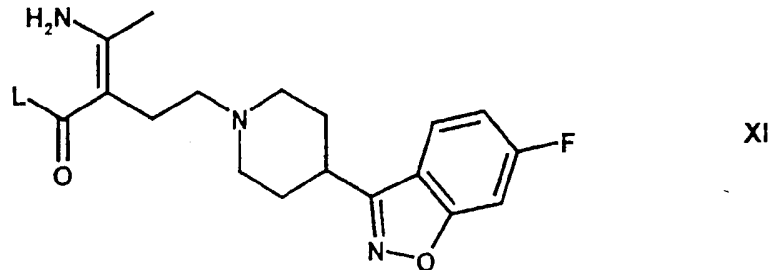
(където L е отцепваща се група). Обаче, получаването на дикетона с формула IX е нито описано в цитираното ниво на техниката, нито е илюстрирано и затова този метод е с теоритическа важност.

Съгласно по-нататъшен известен метод съединение с обща формула



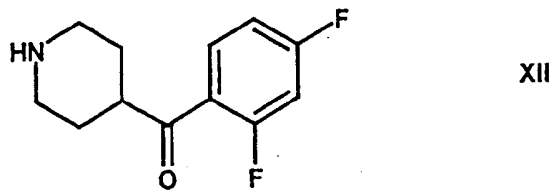
X

(където L_1 е отцепваща се група) взаимодействува с пиперидиново производно с обща формула

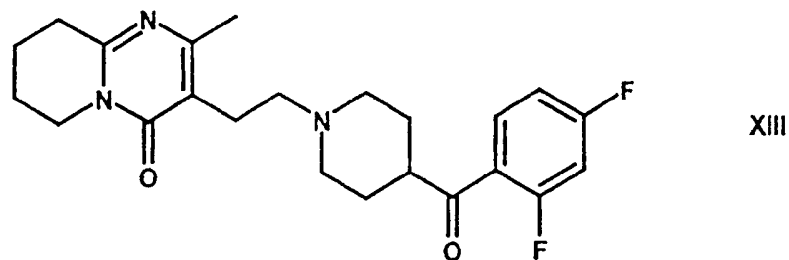


(където L е отцепваща се група). Липсва ниво на техниката и поради тази причина квалифицираният специалист от областта не е в състояние да осъществи споменатия метод.

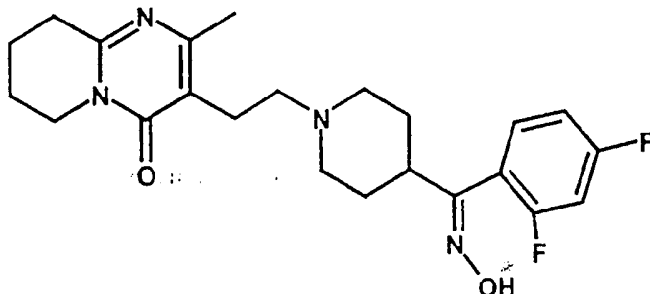
ES-P 2,050,069 се стреми да превъзмогне недостатъците на известните процедури. Съгласно споменатия испански патент реакционноспособно производно с обща формула III взаимодействува с кетон с формула



при което образуваното пиперидиново производно с формула



взаимодейства с хидроксиламин и така получения накрая оксим с формула



II

се подлага на циклизиране в инертен разтворител в присъствието на алкално вещество. Циклизирането което води до рисперидон се осъществява във вода в присъствието на алкален хидроксид, алкален карбонат или алкален хидрогенкарбонат, или се извършва в тетрахидрофуран или диоксан в присъствието на алкален хидрид или алкален алкоксид. Затварянето на пръстена за предпочитане се осъществява във водна среда, изгодно при точката на кипене на реакционната смес.

Предимството на този метод е, че се елиминира образуването на димера с формула VII. Обаче този метод е придружен от много сериозен недостатък понеже образуването при синтезата пиперидоново производно с формула XIII може да бъде пречистено само по много сложен начин посредством хроматография или чрез недобре кристализиращ хидрохлорид. Това има за последствие получаване на пиперидоновото производно само с относително ниски добиви. Съгласно ES-P 2,050,069 добивът е само 63.1 %. Освен това, ние се сполучихме да възпроизведем метода с такива добиви, понеже съгласно нашите експерименти добивът на хидрохлорида на пиперидоновото производно с формула XIII е под 60

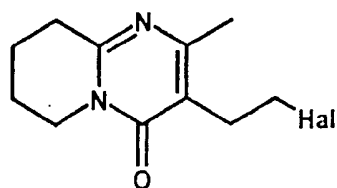
%. Съгласно ES-P 2,050,069 превръщането на пиперидоновото производно с формула XIII в съответния оксим с формула II се осъществява с добив 76.2 %. Ние успяхме при възпроизвеждане на метода съгласно ES-P 2,050,069 да достигнем добив само от около 63 %. Съгласно ES-P 2,050,069 добивът при циклизирането на оксима с формула II до рисперидон е 79-85 %, но ние можахме да възпроизведем само добив от около 75 %. Така методът описан в испанския патент е неикономичен. Гореспоменатото е илюстрирано чрез сравнителен пример 3.

Същност на изобретението

Цел на настоящото изобретение е да се създаде икономичен метод за получаване на рисперидон.

Горната цел е постигната чрез настоящото изобретение.

В съответствие с настоящото изобретение е осигурен метод за получаването на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он с формула I и неговите фармацевтично приемливи, получени с добавяне на киселини, соли чрез подлагане на оксим с формула II на затваряне на пръстена в присъствието на алкален хидроксид, алкален карбонат или алкален- C_{1-4} -алкоксид в C_{1-4} -алканол като инертен органичен разтворител, превръщане на така получената база с формула I в сол чрез добавяне на киселина, или подлагане на условия освобождаващи базата с формула I от солта получена с добавяне на киселина, който включва взаимодействие на халогеново производно с обща формула



XIV

(където Hal е халоген) с пиперидин оксимно производно с формула V или неговата, получена с добавяне на киселина, сол в присъствието на алкално вещество, и използване при затваряне на пръстена на образувания оксим с формула II на C₁₋₄-алканол като инертен разтворител.

Беше открито, че рисперидонът може икономично получен с високи добиви в чиста форма чрез подлагане оксима с формула II на кристализация в присъствието на алкален хидроксид, алкален карбонат или алкален-C₁₋₄-алкоксид в инертен органичен разтворител, превръщане на така образуваното алкално вещество с формула I в сол с добавяне на киселина или създаване на условия за освобождаване на алкалното вещество с формула I от неговата сол получена с добавяне на киселина, чрез което халогенното производно с общата формула XIV (където Hal е халоген) взаимодейства с пиперидон оксимното производно с формула V или неговата получена с добавяне на киселина сол, в присъствието на алкално вещество и чрез затварянето на пръстена на така образувания оксим с формула II се използва C₁₋₄-алканол като инертен разтворител.

При получаването на оксима с формула II може да бъде използвано като алкално вещество както неорганично алкално вещество (например натриев хидрогенкарбонат или калиев карбонат) така и органично алкално вещество (например триетиламин или пиридин).

Съгласно метода от настоящото изобретение след реакцията на халогеновото производно с обща формула XIV и пиперидин оксимното производно с формула V или негова, получена с добавяне на киселина, сол, оксимът с формула II се утаява в кристална форма и може да бъде превърнат в присъствието на C₁₋₄-алканол в рисперидон с формула I при добив от около 95 %.

Методът от настоящото изобретение е изненадващ за квалифицирания специалист от областта понеже не би могло да се предвиди, че пиперидин оксимното производно с формула V, съдържащо два киселинни водородни атоми, или негова сол, би могло да се алкилира в присъствието на алкално вещество селективно само при азотния атом. Това е още по-изненадващо, понеже оксимът с формула II може да бъде изолиран с много голям добив 80 %.

Освен това, също изненадващо е, че докато съгласно ES-P 2,050,069 затварянето на пръстена на оксима с формула II се осъществява с добив само от около 75 %, методът от настоящото изобретение дава възможност циклизирането да се извърши с добив от около 95 %.

Предимство на метода съгласно настоящото изобретение е, че може да бъде получен фармацевтично чист продукт при високи добиви.

Допълнителни подробности от настоящото изобретение се базират на следващите примери, без да се ограничава обхвата на защита до споменатите примери.

Пример 1

Получаване на 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (съединение с формула II)

Към разтвор на 36.0 g (0.16 mole) 3-(2-хлороетил)-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он в 800 ml ацетонитрил се добавят 44.3 g 4-(2,4-дифлуоро-бензоил)-пиперидин-оксим-хидрохлорид, 33.6 g натриев хидроген карбонат и 0.66 g (4 millimoles) калиев йодид. Реакционната смес се загрява на обратен хладник в продължение на 5 часа, охлажда се до стайна температура и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се повишава до 700 ml с вода и се екстрахира двукратно с по 600 ml дихлорометан. Събраните органични слоеве се сушат над натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Така се получават 63.7 g от съединението от заглавието. Добив 92.5 %. Т.т. : 180-183 °С.

Пример 2

Получаване на 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (съединение с формула II)

Процедурата се както е описано в пример 1 с изключение на това, че метанол се използва на мястото на ацетонитрил. Така се получават 60.7 g от продукт, който е идентичен във всяко отношение със съединението получено съгласно пример 1. Добив 88.2 %.

Пример 3

Получаване на 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксиимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (съединение с формула II)

Процедурата се както е описано в пример 1 с изключение на това, че етанол се използва на мястото на ацетонитрил. Така се получават 62.1 g от продукт, който е идентичен във всяко отношение със съединението получено съгласно пример 1. Добив 90.1 %.

Пример 4

Получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (рисперидон с формула I)

Към разтвор на 5.4 g (0.1 mole) натриев метилат в 60 ml метанол се добавят 8.6 g (0.02 mole) 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксиимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он с разбъркване при стайна температура. Реакционната смес се загрява на обратен хладник в продължение на половин час, след това се добавят 100 ml вода. Утаеният кристален продукт се отфилтрува, промива се с вода и се суши. Така се получават 7.9 g съединение от заглавието. Добив 96.3 %. Съгласно HPLC анализа общото количество на замърсяванията е под 0.2 % и продуктът не съдържа замърсяване в количество над 0.1 %. Продуктът удовлетворява изискванията на Pharmeugora Vol. 10, No. 2, June 1988 във всяко отношение.

Пример 5

Получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (рисперидон с формула I)

Процедурата се както е описано в пример 4 с изключение на това, че етанол се използва на мястото на метанол. Така се получават 7.7 g от съединението от заглавието. Добив 94.5 %. Продуктът е идентичен във всяко отношение със съединението получено съгласно пример 4.

Пример 6

Получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (рисперидон с формула I)

Процедурата се както е описано в пример 4 с изключение на това, че 2-пропанол се използва на мястото на метанол. Така се получават 7.5 g от съединението от заглавието. Добив 91.4 %. Продуктът е идентичен във всяко отношение със съединението получено съгласно пример 4.

Сравнителен пример 1

Получаване на 4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-пиперидин (съединение с формула IV; възпроизвеждане на пример 1, параграф 4 от NU-P 195,793)

Суспензия на 11 g 4-(2,4-дифлуоро-бензоил)пиперидин-оксим хидрохлорид и 25 g калиев хидроксид в 25 ml вода се загрява до кипене при разбъркване в продължение на 2 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се екстрахира с толуен. Органичната фаза се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъчният суров продукт рекристализира от петролеев етер. Така се получават 7.1 g съединение от заглавието. Съгласно HPLC MS анализ продуктът съдържа 5 % 4-{6-[4'-(6'-флуоро-1',2'-бензизоксазол-3'-ил)-пиперидин-1'-ил]-1,2-бензизоксазол-3-ил}-пиперидин, като замърсяване (съединение с формула VI).

2.0 g от горния продукт се подлага на разделяне чрез колонна хроматография (елуент: хлороформ-метанол 9 : 1). Така се получават 57 mg 4-{6-[4'-(6'-флуоро-1',2'-бензизоксазол-3'-ил)-пиперидин-1'-ил]-1,2-бензизоксазол-3-ил}-пиперидин. Т.т. : 234-237 °C.

pmr (DMSO-d₆): δ, ppm 1.95 (m, 4H, пиперидин-CH₂-3',5'), 2.12 (m, 4H, пиперидин-CH₂-3,5), 3.10 (m, 4H, пиперидин-NCH₂-2,6), 3.34 (b, xH, пиперидин-NCH₂-2',6'+вода), 4.03 (m, 2H, пиперидин-4+пиперидин-4'), 7.13 (m, 2H, фенил-4,5), 7.31 (m, 1H, фенил-5'), 7.68-7.80 (m, 2H, фенил-7+фенил-7'), 8.05 (m, 1H, фенил-4').

Сравнителен пример 2

А) Получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (рисперидон с формула I; възпроизвеждане на пример 1, параграф 5 от HU-P 195,793)

Смес на 5.3 g (0.02 mole) 3-(2-хлороетил)-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, 4.4 g (0.02 mole) 4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-пиперидин, 8 g (0.075 mole) натриев карбонат и 0.1 g калиев йодид в 90 ml N,N-диметилформамид се загрява при 85-90 °С при разбъркване цяла нощ. Реакционната смес се охлажда, налива се във вода и утаеният кристален продукт рекристализира от смес на N,N-диметил формамид 2-пропанол. Така се получават 3.6 g съединение от заглавието. Добив 45 %. Т.т. : 168-170 °С. Съгласно HPLC MS анализ продуктът съдържа 3 % 3-{2-[4-{6-(6'-флуоро-1',2'-бензизоксазол-3'-ил)-1'-пиперидинил]-1,2-бензизоксазол-3-ил}-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он като замърсяващо съединение с формула VII.

2.5 g от горния продукт се подлагат на разделяне чрез колонна хроматография (елуент: хлороформ - метанол 9 : 1). Така се получават 10 mg чист 3-{2-[4-{6-(6'-флуоро-1',2'-бензизоксазол-3'-ил)-1'-пиперидинил]-1,2-бензизоксазол-3-ил}-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. Т.т. : 208-213 °С.

В) Получаване на 3-{2-[4-{6-(6'-флуоро-1',2'-бензизоксазол-3'-ил)-1'-пиперидинил]-1,2-бензизоксазол-3-ил}-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (съединение с формула VII)

Разтвор на 50 mg (0.12 millimole) 4-{6-[4'-(6'-флуоро-1',2'-бензизоксазол-3'-ил)-пиперидин-1'-ил]-1,2-бензизоксазол-3-ил}-пиперидин получен съгласно сравнителен пример 1, 27 mg (0.12 millimole) 3-(2-хлороетил)-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он,

82 mg (0.6 millimole) калиев карбонат и каталитично количество калиев йодид в ацетонитрил се загрява до кипене с разбъркване в продължение на 6 часа. Реакционната смес се охлажда и разтворителят се охлажда под вакуум. Към остатъка се добавят 5 ml вода и сместа се екстрахира двукратно с по 5 ml дихлорометан. Органичната фаза се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява под вакуум. Така се получават 50 mg съединение от заглавието. Добив 68 %. Т.м. : 209-213 °C. Продуктът е идентичен във всяко отношение с продукта изолиран чрез хроматография съгласно параграф А).

τ_{H} (DMSO- d_6): δ , ppm 1.8 (m, 6H, тетрахиdropиридо[1,2-a]пиримидин-7,8,9), 2.10 (m, 4H, пиперидин-CH₂-3',5'), 2.12 (m, 4H, пиперидин-3,5), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.55 (t, 2H, CH₂), 2.83 (t, 2H, CH₂), 3.18 (m, 4H, пиперидин-NCH₂-2,6), 3.30 (b, xH, пиперидин-NCH₂-2',6'), 4.01 (m, 2H, пиперидин-4+пиперидин-4'), 7.11 (m, 2H, фенил-4,5), 7.30 (m, 1H, фенил-5'), 7.61-7.83 (m, 2H, фенил-7+фенил-7'), 8.00 (m, 1H, фенил-4').

Сравнителен пример 3

Възпроизвеждане на примери 8, 9, 10 и 11 от ES-P 2,050,069

Получаване на 3-[2-[4-(2,4-дифлуоро-бензоил)-пиперидино]етил]-6,7,8,9-тетрахиdrop-2-метил-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он

Суспензия на 29.2 g (0.1116 mole) 4-(2,4-дифлуоро-бензоил)-пиперидин-оксим хидрохлорид, 25.3 g (0.1117 mole) 3-(2-хлороетил)-

6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, 500 ml ацетонитрил, 19.6 g (0.2333 mole) натриев хидрогенкарбонат и 0.25 g (0.0015 mole) калиев йодид се загрява до кипене при разбъркване в продължение на 10 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, към остатъка се добавят 200 ml вода. Сместа се разбърква в продължение на 30 минути и се екстрахира с 200 ml дихлорометан. Органичната фаза се отделя, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и филтратът се изпарява. Така полученият маслообразен остатък се пречиства както следва:

I) Маслообразният остатък се пречиства в колона със силициев диоксид; елуент: хлороформ - метанол 9 : 1. Фракциите съдържащи продукта се събират и изпаряват. Остатъкът се разтваря в 200 ml дихлорометан, разтворът се насища с газообразен хлороводород. Утаеният кристален продукт се филтрува и суши. Така се получават 32.1 g съединение от заглавието. Добив 58.9 %. Съгласно HPLC хроматография, чистотата на продукта е 96.8 %.

II) Маслообразният остатък се разтваря в 200 ml дихлорометан, разтворът се насища с газообразен хлороводород. Понеже не се утаява кристален продукт от разтвора, разтворителят се изпарява.

Остатъчният маслообразен продукт се превръща в прах с диетилов етер за по-дълъг период от време. Кристализация се предизвиква чрез зараждане с кристал от желаното съединение. Така се получават 27.9 g съединение от заглавието. Добив 51.2 %. Съгласно HPLC анализ чистотата на продукта е 94.8 %.

В) Получаване на 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксиимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

Към разтвор на 7.0 g (0.0143 mole) 3-[2-[4-(2,4-дифлуоро-бензоил)-пиперидино]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, 70 ml пиридин, 5.4 g (0.0777 mole) хидроксилламин хидрохлорид и 100 ml етанол се добавя 1.6 g (0.0286 mole) калиев хидроксид. Реакционната смес се загрява до кипене в продължение на 10 часа, охлажда се до стайна температура и разтворителят се отделя под вакуум. Към остатъка се добавят 100 ml вода и сместа се екстрахира с 100 ml дихлорометан. Органичната фаза се промива двукратно с по 50 ml вода, суши се над безводен магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъчният суров продукт рекристализира от етилов ацетат. Така се получават 4.2 g 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксиимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. Добив 65.1 %. Съгласно HPLC анализ чистотата на продукта е 97.2 %.

С) Получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

Към суспензия на 40 mg (0.9166 millimole) 55 % натриев хидрид и 2 ml тетрахидрофуран се добавят 0.1089 g (0.2532 millimole) 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксиимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. Реакционната смес се загрява до кипене в продължение на 1 час, и тогава се добавят 5 ml вода и сместа се екстрахира двукратно с

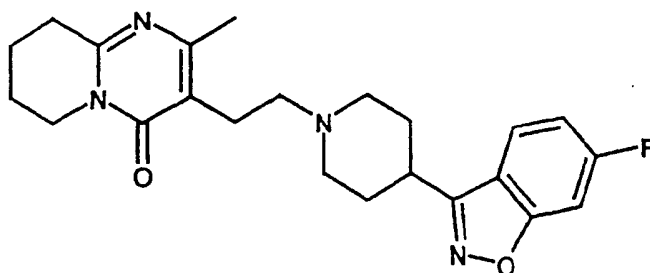
по 10 ml дихлорометан. Събраните органични фази се сушат се над магнезиев сулфат и се изпаряват под вакуум. Така се получават 80 mg съединение от заглавието, добив 77 %. Съгласно HPLC анализ чистотата на продукта е 97.5 %.

D) Получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он

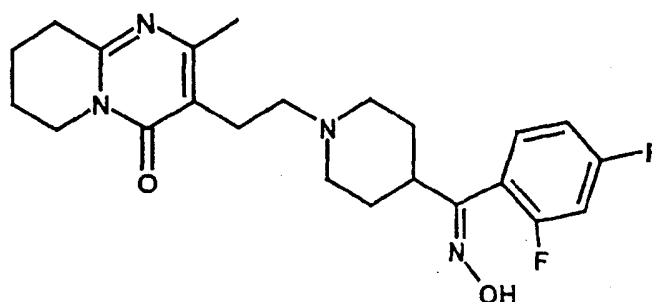
Разтвор на 1 g (0.0023 mole) 3-[2-[4-[(2,4-дифлуорофенил)-(хидроксиимино)-метил]-1-пиперидинил]етил]-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он и 1 g калиев хидроксид в 10 ml вода се загрява до кипене в продължение на 1 час. Реакционната смес се охлажда се до стайна температура и се екстрахира двукратно с по 10 ml дихлорометан. Органичната фаза се изпарява. Така се получават 0.70 g 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, добив 73.5 %. Съгласно HPLC анализ чистотата на продукта е 96.4 %.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

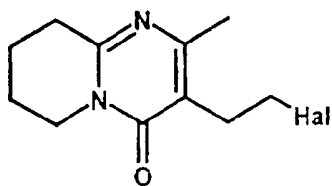
1. Метод за получаване на 3-{2-[4-(6-флуоро-1,2-бензизоксазол-3-ил)-1-пиперидинил]етил}-6,7,8,9-тетрахидро-2-метил-4Н-пиродо[1,2-а]пиримидин-4-он с формула



и неговѝ фармацевтично приемливи, получени с добавяне на киселини, соли чрез подлагане на оксим с формула

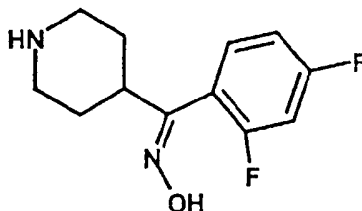


на затваряне на пръстена в присъствието на алкален хидроксид, алкален карбонат или алкален- C_{1-4} -алкоксид в инертен органичен разтворител, превръщане на така получената база с формула I в сол с добавяне на киселина или свързване свободно на базата с формула I от нейната получена с добавяне на киселина сол, характеризиращ се с това, че включва взаимодействие на халогеново производно с обща формула



XIV

(където Hal е халоген) с пиперидин оксимно производно с формула



V

или негова получена с добавяне на киселина сол, в присъствието на алкално вещество, и използване при затваряне на пръстена на образувания оксим с формула II на C_{1-4} -алканол като инертен разтворител.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва използване на халогеново производно с обща формула XIV където Hal е хлор.

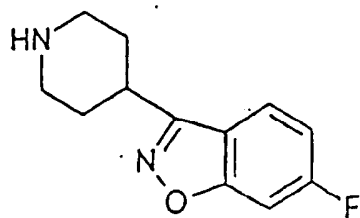
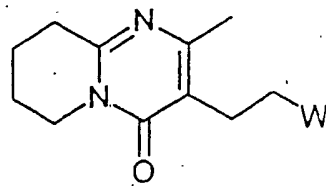
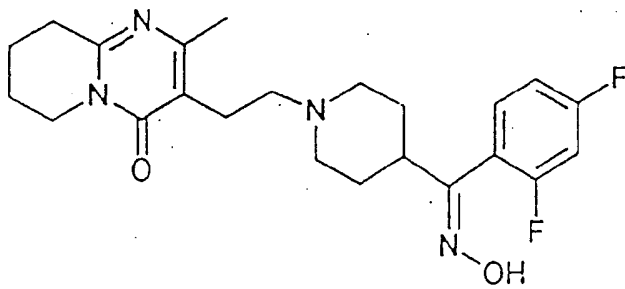
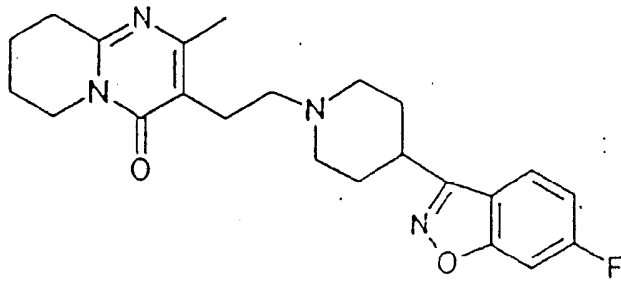
3. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва използване на хидрохлоридната сол на пиперидин оксимно производно с формула V.

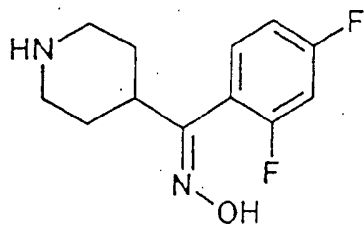
4. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва използване на натриев хидрогенкарбонат като алкално вещество.

5. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва използване на метанол като C_{1-4} -алканол.

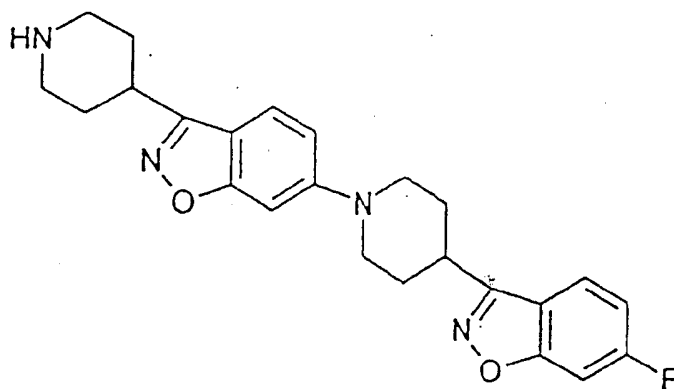
6. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва използване на етанол като C_{1-4} -алканол.

7. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва използване на изопропанол като C_{1-4} -алканол.

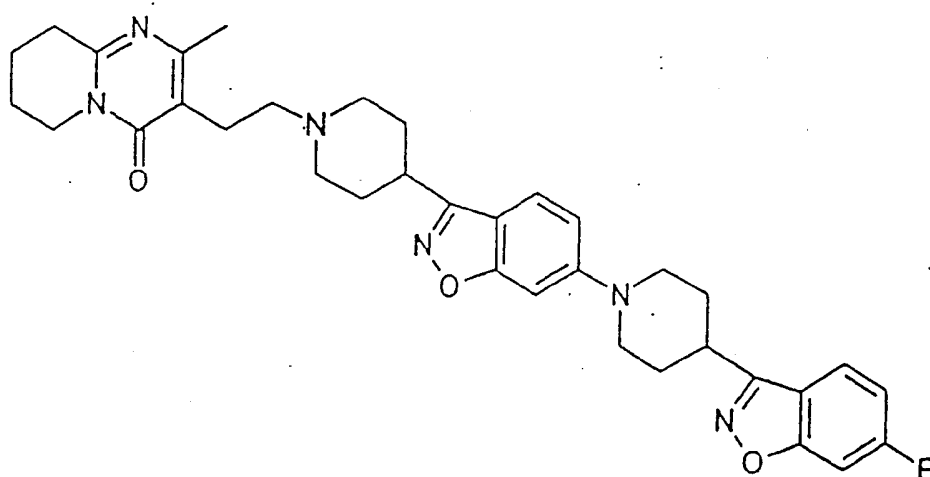




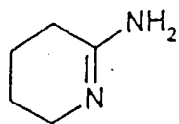
V



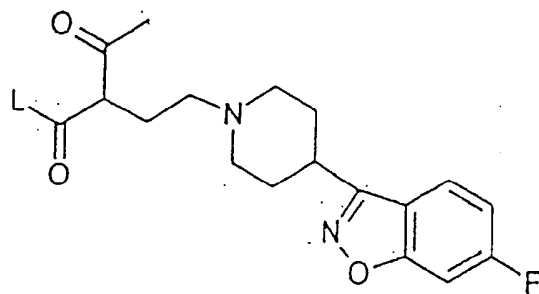
VI



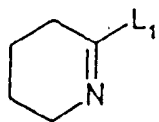
VII



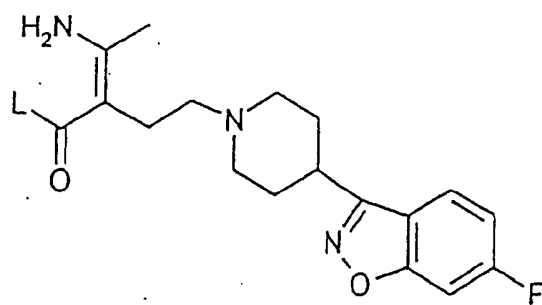
VIII



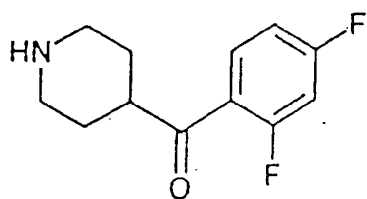
IX



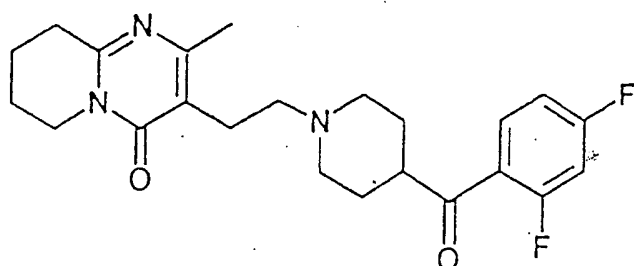
X



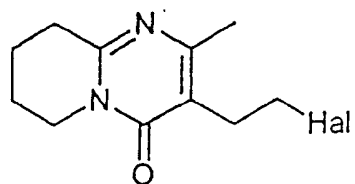
XI



XII



XIII



XIV