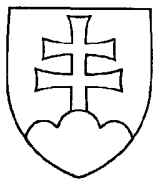


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1140-95**
(22) Dátum podania prihlášky: **8. 3. 1994**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **11. 9. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9305175.3**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **13. 3. 1993**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 1. 1996**
Vestník ÚPV SR č.: **01/1996**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **26. 7. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP94/00694**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO94/21609**

(11) Číslo dokumentu:

281 977

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 211/22
C07D 405/12
C07D 211/88

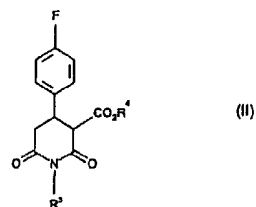
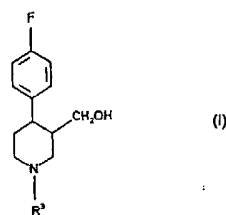
(73) Majiteľ: **SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Callander Sidney Edward, Worthing, West Sussex, GB;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy arylpiperidínových derivátov metanolu a spôsob výroby paroxetínu**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy zlúčeniny so vzorcom (I), v ktorom R³ je vodík, C₁₋₆ alkyl alebo C₁₋₆alkylaryl, redukciou zlúčeniny so vzorcom (II), v ktorom R³ je rovnako určené ako vo vzťahu k vzorcu (I) a R⁴ je C₁₋₆ alkyl; na redukcii sa použil dibóran.



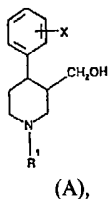
Oblasť techniky

Tento vynález sa vzťahuje na nový spôsob prípravy arylpiperidínových derivátov metanolu.

Doterajší stav techniky

Patent USA 4 007 196 opisuje zlúčeniny, ktoré sú označované ako zlúčeniny vyznačujúce sa antidepresívnou účinnosťou.

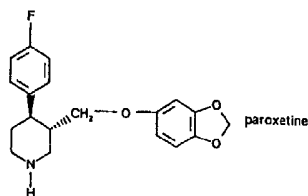
Medziproduktom pri príprave uvedených zlúčenín je zlúčenina so vzorcom (A):



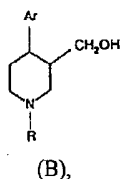
v ktorom R¹ znamená vodík, trifluór(C₁₋₄)alkyl, alkyl alebo alkinyl, a X znamená vodík, alkyl s 1 - 4 uhlíkovými atómami, alkoxy, trifluóralkyl, hydroxy, halogén, metyltio alebo aralkyloxy.

Zlúčeniny so vzorcom (A) sú zverejnené ako zlúčeniny s farmakologickými vlastnosťami, ktoré umožňujú ich použitie ako antidepresíva.

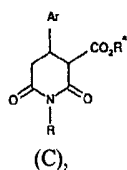
Zistilo sa, že osobitne jedna zlúčenina so vzorcom (A) vyniká účinnosťou ako antidepresívna látka. Táto zlúčenina je známa ako paroxetín a má ďalej uvedený vzorec:



Patent USA 4 902 801 opisuje prípravu zlúčenín so vzorcom (B):



v ktorom Ar znamená aryl alebo substituovanú arylóvu skupinu a R znamená vodík, alkyl alebo aralkylovú skupinu; zlúčenina sa pripraví redukciou zlúčeniny so vzorcom (C):



v ktorom Ar a R sú určené rovnako ako vo vzorci (B) a R⁴ je alkylová skupina.

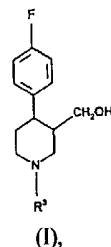
Tento spôsob prípravy sa opisuje ako vhodný na prípravu prekurzorových zlúčenín so vzorcom (B) pre paroxetín.

V spôsobe prípravy podľa patentu USA 4 902 801 sa ako redukčné činidlá osobitne zverejňujú iba hydrid hlinitý a hydrid hliníka. Tieto redukčné činidlá sú drahé, ťažko sa s nimi manipuluje a ich použitie je spojené s veľkým vývojom tepla. Značný vývoj tepla spôsobuje ťažkosti pri ovládaní pochodu, keď sa reakcia vykonáva s veľkými množstvami reaktantov.

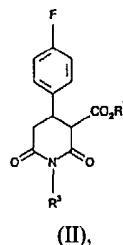
Podstata vynálezu

Predložený vynález prekvapivo úspešne prekonáva alebo zmierňuje uvedené ťažkosti použitím dibóranu ako redukčného činidla. Použitie dibóranu dovoľuje získať aj vyššie výťažky a je ekonomicky výhodnejšie.

Tento vynález teda predkladá spôsob prípravy zlúčeniny so vzorcom (I)



v ktorom R³ je vodík, C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkylaryl, redukciami s použitím dibóranu, zlúčeniny so vzorcom (II):



v ktorom R³ je rovnako určené, ako vo vzťahu k vzorcu (I) a R⁴ je C₁₋₆alkyl.

Výhodne je R³ metyl.

Výhodne je R⁴ etyl alebo metyl, alebo zmes etyl/metyl.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dimetoxetán (DME).

Dibóran vhodne vzniká *in situ* pridaním éterátu fluoridu boritého k bórhydridu sodnému za prítomnosti zlúčeniny so vzorcom (II) pri znížených teplotách, ako je až 10 až 20 °C, výhodne 0 až 5 °C. Alternatívne a výhodne z hľadiska bezpečnosti a z dôvodov ľahšej manipulácie sa dibóran vytvára prídavkom plynného chlorovodíka (ktorý môže byť vhodne rozpustený v inertnom rozpúšťadle, ako je DME) k bórhydridu sodnému za prítomnosti zlúčeniny so vzorcom (II) pri znížených teplotách, ako je -10 až 20 °C, výhodne pri 0 až 5 °C.

Po úplnom pridaní éterátu fluoridu boritého alebo plynného chlorovodíka sa reakčná zmes ponechá ohriať na okolitú alebo zvýšenú teplotu, napríklad na 20 až 60 °C, výhodne na 20 až 40 °C.

Reakcia sa potom môže ukončiť alebo zastaviť naliatím zmesi do minerálnej kyseliny, ako je vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej, alebo pridaním minerálnej kyseliny, ako

je vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej do rekčnej zmesi. Vytvorený tuhý podiel sa môže odfiltrovať a výsledná zlúčenina so vzorcom (I) sa môže izolovať oddestilovaním reakčného rozpúšťadla a jeho nahradením vhodným rozpúšťadlom, napríklad toluénom, z ktorého sa produkt potom môže vylúčiť prídavkom vhodného rozpúšťadla, ktoré spôsobuje vylučovanie produktu, ako je n-heptán, výhodne po skoncentrovaní roztoku produktu.

Tento vynález určuje tiež spôsob prípravy paroxetínu, alebo jeho farmaceuticky prípustnej soli, osobitne jeho polohydrátu hydrochloridu. Spôsob zahŕňa vznik zlúčeniny so vzorcom (I), ako je opísané, a potom nasledovnú premenu na paroxetín alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ s použitím bežných spôsobov, osobitne spôsobu, ktorý opisuje patent USA 4 902 801 a 4 721 723.

Ďalej uvedené príklady objasňujú predložený vynález.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(±)-trans-4-(4'-Fluórfenyl)-3-hydroxymetyl-N-metyl-piperidín

Východiskové látky

* (±)-trans-3-etoxy/metoxykarbonyl-4-(4'-fluórfenyl)-N-metylpiperidín-2,6-dión, 15,3 g čistoty 93,7 %;
bórhydrid sodný, 6,3 g;
éterát fluoridu bóritého, 18 ml;
tetrahydrofurán (THF), 75 ml;
toluén, 200 ml;
3 N HCl, 40 ml;
heptán, 70 ml;
40 %-ný roztok hydroxidu sodného, 25 ml.

Spôsob - použil sa nasledovný pracovný postup:

1. K 50 ml THF sa pridalo 6,3 g bórhydridu sodného;
2. roztok sa ochladil na 0 až 5 °C;
3. rozpustilo sa 15,3 g (±)-trans-3-etoxy/metoxykarbonyl-4-(4'-fluórfenyl)-N-metyl-piperidín-2,6-diónu v 25 ml THF. V priebehu asi 5 minút sa tento pripravený roztok pridá k roztoku bórhydridu, pričom sa teplota udržiava pri 0 až 5 °C;
4. v priebehu asi 15 minút sa k roztoku zvoľna pridáva 18 ml éterátu, pričom sa teplota udržiava pri 0 až 5 °C;
5. v priebehu jednej hodiny sa teplota nechá vzrásť na 20 °C;
6. roztok sa ohrieva 2 hodiny na 35 až 40 °C;
7. roztok sa ochladí na 0 až 5 °C;
8. ochladený roztok sa pomaly pridáva do 40 ml 3 N HCl, pričom sa teplota nechá vzrásť na 20 až 25 °C;
9. roztok sa ochladí na 5 °C a odfiltruje sa vylúčená tuhá kyselina bóritá;
10. filter sa premyje 20 ml vody;
11. roztok sa refluxuje na oddelenie THF;
12. teplota roztoku sa nechá zvýšiť na 100 °C;
13. pridá sa 50 ml vody a 75 ml toluénu na ochladenie roztoku na 60 °C;
14. oddelí sa vodná vrstva;
15. k toluénovému roztoku sa pridá ďalších 50 ml vody a teplota sa pritom udržiava na 60 °C;
16. vodná vrstva sa oddelí a vodné vrstvy sa spoja;
17. k vodnému podielu sa pridá 75 ml toluénu; pri pH 12 až 12,5 sa vrstvy nechajú oddeliť;
18. k vodnému podielu sa pridá ďalších 50 ml toluénu a vrstvy sa oddelia;
19. toluénové podiely sa spoja a odparia sa na asi 20 g;

20. pridá sa 50 ml heptánu, ochladí na 5 °C a sfiltruje sa;

21. filter sa premyje s 20 ml heptánu;

22. suší sa cez noc vo vákuovej sušiarňi pri 40 °C.

Hmotnosť izolovanej látky 9,6 g.

Čistota 97 %.

Výtťažok 85 %.

Obsah čistej látky sa stanovoval s použitím vysoko účinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC).

* - zlúčenina sa pripravila spôsobom objasneným v patente USA 4 902 801.

Príklad 2

Syntéza (±)-trans-4-(4'-fluórfenyl)-3-hydroxymetyl-N-metyl-piperidínu

Východiskové látky

* (±)-trans-3-etoxy/metoxykarbonyl-4-(4'-fluórfenyl)-N-metyl-piperidín-2,6-dión, 15,3 g čistoty 93,7 %;
bórhydrid sodný, 8 g;
chlorovodík plyný, 6,5 g;
dimetoxyetán (DME), 150 ml;
toluén, 50 ml;
3 N roztok HCl, 60 ml;
heptán, 20 ml;
40 %-ný roztok hydroxidu sodného, 25 ml.

Spôsob - použil sa nasledovný pracovný postup:

1. K 75 ml DME sa pridá 8,0 g bórhydridu sodného;
2. roztok sa ochladí na 0 až 5 °C;
3. v 25 ml DME sa rozpustí 15,3 g (±)-trans-3-etoxy/-metoxykarbonyl-4-(4'-fluórfenyl)-N-metyl-piperidín-2,6-diónu a pridá sa k suspenzii bórhydridu sodného, pričom sa udržiava teplota pri 0 až 5 °C;
4. plyný chlorovodík (6,5 g) sa rozpustí v DME (50 ml);
5. do suspenzie bórhydridu v DME sa pridá roztok chlorovodíka, pričom sa udržiava teplota v rozmedzí 0 až 5 °C. Táto časť syntézy sa vykonáva pod ochranou dusíka a súčasne sa uvoľňuje vodík;
6. reakčná zmes sa mieša 30 minút pri 0 až 5 °C;
7. zmes sa zohreje na 35 až 40 °C a mieša počas 2 hodín;
8. reakčná zmes sa ochladí na 0 až 5 °C;
9. reakcia sa zastaví pridaním 3 N roztoku HCl (60 ml), pričom sa udržiava teplota pod 20 °C;
10. k reakčnej zmesi sa naraz prileje voda (50 ml) a teplota sa udržiava pod 20 °C;
11. roztok sa oddestiluje pri 95 °C a získa sa vlhký roztok DME (asi 150 ml);
12. pridá sa toluén (50 ml) a teplota sa nechá klesnúť na 80 °C;
13. oddelia sa jednotlivé fázy;
14. vodná fáza sa ochladí na 50 až 55 °C a naraz sa prileje heptán (20 ml);
15. pridá sa roztok hydroxidu sodného, až do pH roztoku 11,0 až 11,5, pričom sa teplota udržiava na 50 až 55 °C;
16. zmes sa ochladí na 5 až 10 °C a ponechá pri tejto teplote najmenej 30 minút;
17. produkt sa odfiltruje;
18. produkt sa premyje vodou (2 x 20 ml);
19. produkt sa vysuší pri asi 40 °C.

Hmotnosť izolovanej látky, bežne 9,1 g.

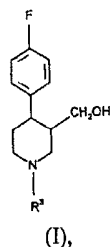
Typická čistota produktu 90 až 95 %.

Typický výtťažok 78 až 80 %.

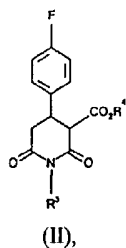
* - zlúčenina sa pripravila spôsobom objasneným v patente USA 4 902 801.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy arylpiperidínových derivátov metanolu so vzorcom (I)



v ktorom R^3 je vodík, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkylaryl, redukciou s použitím dibóranu zo zlúčeniny so vzorcom (II)



v ktorom R^3 je rovnako určené ako vo vzťahu k vzorcu (I) a R^4 je C_{1-6} alkyl.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že R^3 je metyl.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúci sa tým, že R^4 je etyl alebo metyl.

4. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že reakcia sa vykonáva v prostredí tetrahydrofuránu alebo dimetoxetánu.

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, vyznačujúci sa tým, že dibóran sa vytvára prídavkom éterátu fluoridu bóritého k bórhydridu sodnému za prítomnosti zlúčeniny so vzorcom (II).

6. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 4, vyznačujúci sa tým, že dibóran sa vytvára prídavkom plynného chlorovodíka k bórhydridu sodnému v prítomnosti zlúčeniny so vzorcom (II).

7. Spôsob výroby paroxetínu, vyznačujúci sa tým, že zahnuje spôsob prípravy zlúčeniny vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 a následnú premenu výslednej zlúčeniny vzorca (I) na paroxetín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.

8. Spôsob podľa nároku 7, vyznačujúci sa tým, že jeho farmaceuticky prijateľná soľ je hemihydrát hydrochloridu.

Koniec dokumentu