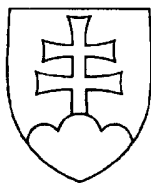


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 13. 11. 2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 0104873
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 13. 11. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: HU
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 1. 12. 2004
Vestník ÚPV SR č.: 12/2004
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/HU02/00120
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO03/042212

(11), (21) Číslo dokumentu:

254-2004

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07D471/04

(71) Prihlasovateľ: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT, Budapest, HU;**

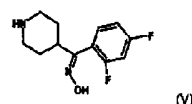
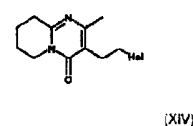
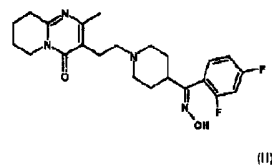
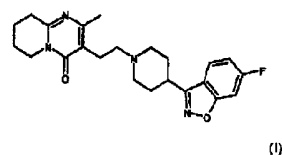
(72) Pôvodca: **Pongó László, Kerepes, HU;
Reiter József, Budapest, HU;
Simig Gyula, Budapest, HU;
Berecz Gábor, Budapest, HU;
Clementis György, Budapest, HU;
Slégel Péter, Budapest, HU;
Szulágyi János, Budapest, HU;
Koncz László, Mogyoród, HU;
Vereckeyné Donáth Györgyi, Budapest, HU;
Nagy Kálmán, Budapest, HU;
Körtvélyessy Gyuláné, Budapest, HU;**

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidín-4-ónu**

(57) Anotácia:

Je uvedený spôsob prípravy 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2- α]pyrimidín-4-ónu všeobecného vzorca (I) a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou zahŕňajúci reakciu oxímu všeobecného vzorca na uzavretie kruhu v prítomnosti alkalického hydroxidu, alkalického uhličitanu alebo alkali-C₁₋₄-alkoxidu v C₁₋₄-alkanole ako inertnom organickom rozpúšťadle, konvertovanie vzniknutej bázy všeobecného vzorca (I) na adičnú soľ s kyselinou alebo uvoľnenie voľnej bázy všeobecného vzorca (I) z jej adičnej soli s kyselinou, charakterizovaný tým, že zahŕňa reakciu halogénového derivátu všeobecného vzorca (XIV), kde Hal je halogén, s piperidín-oximovým derivátom všeobecného vzorca (V) alebo jeho adičnej soli s kyselinou v prítomnosti bázy a uzavretie kruhu vzniknutého oxímu všeobecného vzorca (II) v C₁₋₄-alkanole ako inertnom rozpúšťadle. Spôsob umožňuje ekonomickú prípravu produktu s vhodnou čistotou na farmaceutické účely.

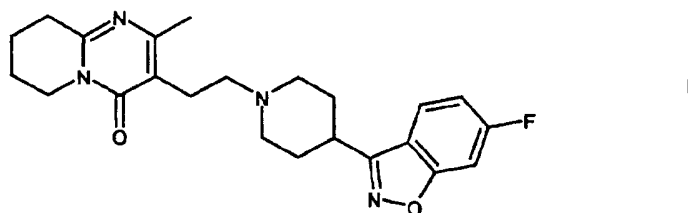


Spôsob prípravy 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka prípravy 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu.

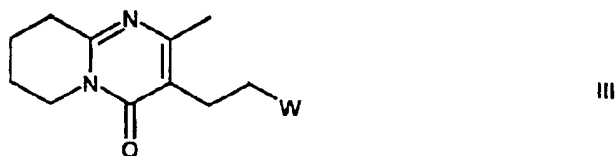
Zlúčenina 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ón vzorca



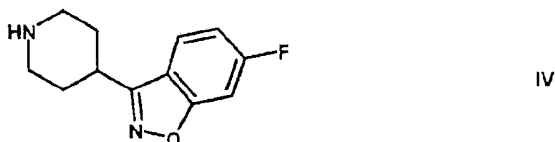
je známe antipsychotické agens, ktoré má INN (International Non-Proprietary Name) názov risperidon. Táto látka sa môže používať na liečenie ochorení spojených s uvoľňovaním serotonínu.

Doterajší stav techniky

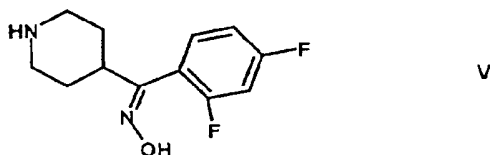
V patente HU-P 195,793 a zodpovedajúcom EP-P 196,132 je opísaných niekoľko spôsobov prípravy risperidonu všeobecného vzorca I. Podľa jedného z uvedených spôsobov sa reaktívny derivát všeobecného vzorca



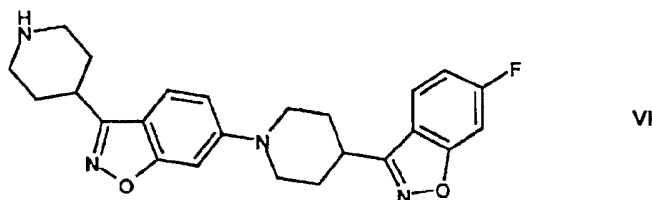
kde W je reaktívna skupina, napr. halogén alebo esterová skupina *O*-sulfónovej kyseliny, nechá reagovať v inertnom rozpúšťadle s benzizoxazolovým derivátom vzorca



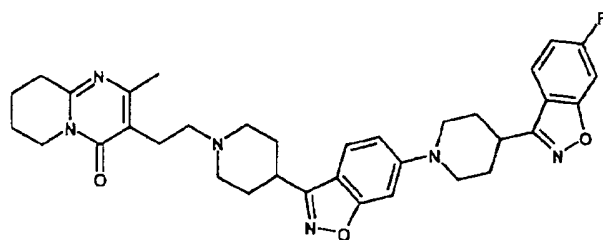
Nevýhoda uvedeného spôsobu spočíva v tom, že benzizoxazolový derivát vzorca IV sa pripraví varením zodpovedajúceho piperidín-oxímového derivátu vzorca



v silne alkalickom prostredí a počas reakcie nereaguje iba požadovaný atóm fluóru v polohe *orto*, ale aj podľa našich experimentov, atóm fluóru v polohe *para*, pričom vzniká dimér (asi 5 %) vzorca



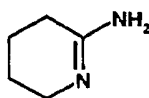
Ako je uvedené v porovnávacom príklade 1, kontaminuje uvedený dimér vzorca VI požadovaný benzizoxazolový derivát vzorca IV. Dimér vzorca VI je výrazne menej rozpustnejší než benzizoxazolový derivát vzorca IV, a teda prakticky nemôže byť odstránený rekryštalizáciou. Následne pri konvertovaní benzizoxazolového derivátu vzorca IV, ktorý je kontaminovaný dimérom vzorca VI, na risperidon obsahuje konečný produkt asi 3 % nečistôt vo forme diméru všeobecného vzorca



VII

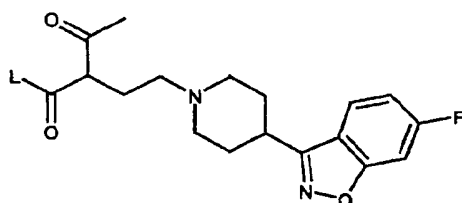
Keďže dimér vzorca VII je omnoho menej rozpustný než risperidon, je prakticky nemožné oddeliť dimér vzorca (VII) od risperidonu, čo je zreteľné z porovnávacieho príkladu 2.

Podľa ďalšieho známeho spôsobu sa risperidon pripraví reakciou amínu vzorca



VIII

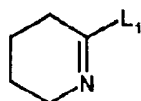
s diketónom všeobecného vzorca



IX

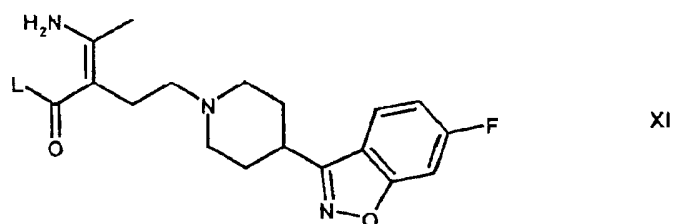
kde L je odstupujúca skupina. Avšak príprava diketónu všeobecného vzorca IX nie je v doterajšom stave techniky vôbec opísaná ani uvedená ako príklad, a teda má tento spôsob prípravy len teoretický význam.

Podľa ďalšieho známeho spôsobu sa zlúčenina všeobecného vzorca



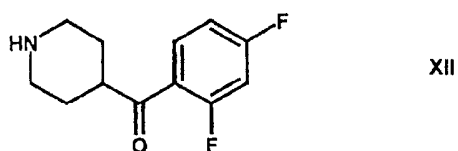
X

kde L₁ je odstupujúca skupina, nechá reagovať s piperidínovým derivátom všeobecného vzorca

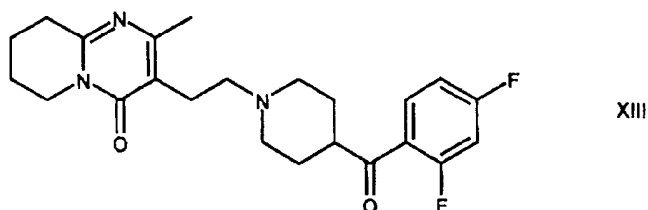


kde L je odstupujúca skupina. V doterajšom stave techniky chýba opis spôsobu prípravy a z tohto dôvodu ho odborníci v odbore nemôžu vykonávať.

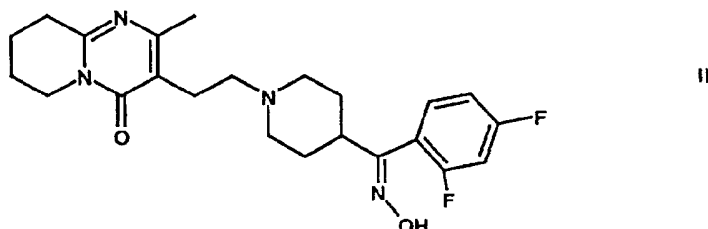
Patent ES-P 2,050,069 si nárokuje prekonanie nevýhod známych spôsobov. Podľa uvedeného španielskeho patentu sa reaktívny derivát všeobecného vzorca III nechá reagovať s ketónom vzorca



potom sa vzniknutý piperidónový derivát vzorca



nechá reagovať s hydroxylamínom a nakoniec sa týmto spôsobom pripravený oxím vzorca



podrobí cyklizácii v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti bázy. Cyklizácia, ktorá vedie k risperidónu, sa uskutočňuje buď vo vode v prítomnosti alkalického hydroxidu, alkalického uhličitanu alebo alkalického hydrogenuhličitanu, alebo sa uskutočňuje v tetrahydrofuráne alebo dioxáne v prítomnosti alkalického

hydridu alebo alkalického alkoxidu. Uzavretie kruhu sa výhodne uskutočňuje vo vodnom prostredí, výhodne za varu reakčnej zmesi.

Výhoda tohto spôsobu spočíva v tom, že nedochádza ku tvorbe diméru vzorca VII. Avšak tento spôsob má jeden veľký nedostatok, a to že piperidónový derivát vzorca XIII vznikajúci pri syntéze môže byť purifikovaný len za veľmi komplikovaných podmienok buď chromatografiou alebo cez zle kryštalizujúci hydrochlorid, čo znamená, že piperidónový derivát sa získa pri relatívne nízkych výťažkoch. Podľa patentu ES-P 2,050,069 je výťažok len 63,1%. Navyše sa nám s takýmito výťažkami nepodarilo spôsob reprodukovať, pretože podľa našich experimentov je výťažok hydrochloridu piperidónového derivátu všeobecného vzorca XIII menší než 60 %. Podľa patentu ES-P 2,050,069 je výťažok konverzie piperidónového derivátu vzorca XIII na zodpovedajúci oxím vzorca II 76,2 %. Podarilo sa nám daný spôsob podľa patentu ES-P 2,050,069 reprodukovať, ale len s výťažkom asi 63 %. Podľa patentu ES-P 2,050,069 je výťažok cyklizácie oxímu všeobecného vzorca II na risperidon 79 - 85 %, ale my sme boli schopní dosiahnuť len asi 75 %. Teda spôsob uvedený v španielskom patente tiež nie je ekonomický. Hore uvedený spôsob je opísaný v porovnávacom príklade 3.

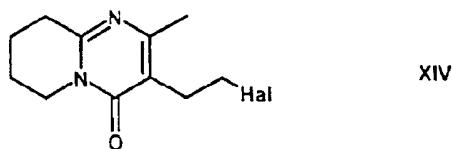
Podstata vynálezu

Cieľom predloženého vynálezu bolo vypracovať ekonomicky výhodný spôsob prípravy risperidonu.

Hore uvedený cieľ sa dosiahol a je uvedený v tomto vynáleze.

Predložený vynález poskytuje spôsob prípravy 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido-[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou zahŕňajúci reakciu oxímu vzorca (II) na uzavretie kruhu v prítomnosti alkalického hydroxidu, alkalického uhličitanu alebo alkali-C₁₋₄-alkoxidu v C₁₋₄-alkanole ako inertnom organickom rozpúšťadle, konvertovanie bázy vzorca I na adičnú soľ s kyselinou alebo uvoľnenie voľnej bázy vzorca I z

jej adičnej soli s kyselinou, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa reakciu halogénového derivátu všeobecného vzorca



kde Hal je halogén, s piperidín-oxímovým derivátom vzorca V alebo jeho adičnou soľou s kyselinou v prítomnosti bázy a uzatvorenie kruhu pripraveného oxímu vzorca II v C_{1-4} -alkanole ako inertnom rozpúšťadle.

Zistilo sa, že risperidon môže byť pripravený s vysokými výťažkami za ekonomických podmienok v čistej forme reakciou oxímu vzorca (II) za cyklizácie v prítomnosti alkalického hydroxidu, alkalického uhličitanu alebo alkali- C_{1-4} -alkoxidu v inertnom organickom rozpúšťadle, konvertovaním vzniknutej bázy vzorca I na adičnú soľ s kyselinou alebo uvoľnením bázy vzorca I z jej adičnej soli s kyselinou, pričom halogénový derivát všeobecného vzorca XIV, kde Hal je halogén, sa nechá reagovať s piperidón-oxímovým derivátom vzorca V alebo jeho adičnou soľou s kyselinou v prítomnosti bázy, čím dôjde k uzavretiu kruhu pripraveného oxímu všeobecného vzorca II v C_{1-4} -alkanole ako inertnom rozpúšťadle.

Pri príprave oxímu vzorca II sa môže použiť ako báza anorganická báza (napr. hydrogenuhlícitan sodný alebo uhličitan draselný) alebo organická báza (napr. trietylamín alebo pyridín).

Podľa spôsobu z predloženého vynálezu po reakcii halogénového derivátu všeobecného vzorca XIV a piperidín-oxímového derivátu vzorca V alebo jeho adičnej soli s kyselinou precipituje oxím vzorca II v kryštalickej forme a môže byť konvertovaný v prítomnosti C_{1-4} -alkanolu na risperidon vzorca I s výťažkom asi 95 %.

Spôsob prípravy je pre odborníkov v odbore prekvapením, pretože sa nemohlo predvídať že by mohol byť piperidín-oxímový derivát vzorca V obsahujúci dva kyslé atómy vodíka alebo jeho soľ selektívne alkylované v prítom-

nosti bázy len na atóme dusíka. O to viac je prekvapujúce, že oxím vzorca II môže byť izolovaný s výťažkom presahujúcim 80 %.

Ďalej je prekvapujúce, že spôsob podľa predloženého vynálezu umožňuje uskutočňovať cyklizáciu s výťažkom asi 95 %, aj keď podľa patentu ES-P 2.050.069 je uzavretie kruhu oxímu vzorca II uskutočňované s výťažkom len asi 75 %.

Výhodou spôsobu podľa predloženého vynálezu je to, že farmaceuticky čistý produkt môže byť pripravený vo vysokých výťažkoch.

Ďalšie detaily predloženého vynálezu je možné nájsť v nasledujúcich príkladoch, ktoré nemajú predložený vynález nijako limitovať.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (zlúčenina vzorca II)

Do roztoku 36,0 g (0,16 mol) 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu v 800 ml acetonitrilu sa pridá 44,3 g 4-(2,4-difluórbenzoyl)-piperidín-oxím-hydrochloridu, 33,6 g hydrogenuhličitanu sodného a 0,66 g (4 mmol) jodidu draselného. Reakčná zmes sa refluxuje počas 5 hodín, ochladí na izbovú teplotu a rozpúšťadlo sa odstráni za vákua. Zvyšok sa nariedi 700 ml vody a extrahuje dvakrát 600 ml dichlórmétanu. Spojené organické vrstvy sa sušia nad síranom sodným a odparujú za vákua, čím sa získa 63,7 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok 92,5 %. Teplota topenia: 180 - 183 °C.

Príklad 2

Príprava 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (zlúčenina vzorca II)

Postupuje sa podľa príkladu 1, ale namiesto acetonitrilu sa použije metanol. Týmto spôsobom sa získa 60,7 g produktu, ktorý je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 1. Výťažok činí 88,2 %.

Príklad 3

Príprava 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (zlúčenina vzorca II)

Postupuje sa podľa príkladu 1, ale namiesto acetonitrilu sa použije etanol, čím sa získa 62,1 g produktu, ktorý je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 1. Výťažok činí 90,1 %.

Príklad 4

Príprava 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (risperidon vzorca I)

Do roztoku 5,4 g (0,1 mol) metylátu sodného v 60 ml metanolu sa za miešania pri izbovej teplote pridá 8,6 g (0,02 mol) 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu. Reakčná zmes sa refluxuje počas 30 minút, potom sa pridá 100 ml vody. Vyprecipitovaný kryštalický produkt sa odfiltruje, premyje vodou a suší, čím sa získa 7,9 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok činí 96,3 %. Podľa HPLC je celkové množstvo nečistôt menšie než 0,2 % a produkt nie je kontaminovaný viacej ako z 0,1 %. Produkt spĺňa vo všetkých ohľadoch požiadavky uvedené v *Pharmeuropa* Vol. 10, No. 2, June 1988.

Príklad 5

Príprava 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (risperidon vzorca I)

Postupuje sa podľa príkladu 4, ale namiesto metanolu sa použije etanol, čím sa získa 7,7 g produktu, ktorý je vo všetkých ohľadoch rovnaký ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 4. Výťažok činí 94,5 %.

Príklad 6

Príprava 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (risperidon vzorca I)

Postupuje sa podľa príkladu 4, ale namiesto metanolu sa použije 2-propa-nol, čím sa získa 7,5 g požadovanej zlúčeniny, ktorá je vo všetkých ohľadoch rovnaká ako zlúčenina pripravená podľa príkladu 4. Výťažok činí 91,4 %.

Porovnávací príklad 1

Príprava 4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-piperidínu (zlúčenina všeobecného vzorca IV; reprodukcia príkladu 1 odsek 4 z HU-P 195,793)

Suspenzia 11 g 4-(2,4-difluór-benzoyl)piperidín-oxím-hydrochloridu a 25 g hydroxidu draselného v 25 ml vody sa za miešania počas 2 hodín zahrieva do varu. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a extrahuje toluénom. Organická fáza sa suší nad bezvodým síranom sodným a odparuje za vákua. Zvyšný surový produkt sa rekryštalizuje z petroléteru, čím sa získa 7,1 g požadovanej zlúčeniny. Podľa HPLC-MS produkt obsahuje 5 % 4-{6-[4'-(6'-fluór-1',2'-benzizoxazol-3'-yl)-piperidín-1'-yl]-1,2-benzizoxazol-3-yl}-piperidínu ako kontamináciu (zlúčenina vzorca VI).

Hore pripravený produkt (2,0 g) sa separuje stĺpcovou chromatografiou (eluent: chlorform-metanol 9:1), čím sa získa 57 mg 4-{6-[4'-(6'-fluór-1',2'-benzizoxazol-3'-yl)-piperidín-1'-yl]-1,2-benzizoxazol-3-yl}-piperidín. Teplota topenia: 234 - 237 °C.

pmr (DMSO- d_6): δ , ppm 1,95 (m, 4H, piperidín-CH₂-3',5'), 2,12 (m, 4H, piperidín-3,5), 3,10 (m, 4H, piperidín-NCH₂-2,6), 3,34 (b, xH, piperidín-NCH₂-2',6'+voda), 4,03 (m, 2H, piperidín-4+piperidín-4'), 7,13 (m, 2H, fenyl-4,5), 7,31 (m, 1H, fenyl-5'), 7,68-7,80 (m, 2H, fenyl-7+fenyl-7'), 8,05 (m, 1H, fenyl-4').

Porovnávací príklad 2

A) Príprava 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (risperidon vzorca I; reprodukcia príkladu 1, odsek 5 z HU-P 195,793)

Zmes 5,3 g (0,02 mol) z 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu, 4,4 g (0,02 mol) 4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-piperidínu, 8 g (0,075 mol) uhličitanu sodného a 0,1 g jodidu sodného v 90 ml *N,N*-dimetylformamidu sa za miešania cez noc zahrieva pri teplote 85 - 90 °C. Reakčná zmes sa ochladí, naleje do vody a vyprecipitovaný kryštalický produkt sa rekryštalizuje zo zmesi *N,N*-dimetylformamidu a 2-propanolu, čím sa získa 3,6 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok činí 45 %. Teplota topenia: 168 - 170 °C. Podľa HPLC-MS produkt obsahuje 3 % z 3-{2-[4-{6-(6'-fluór-1',2'-benzizoxazol-3'-yl)-1'-piperidinyl]-1,2-benzizoxazol-3-yl}-1-piperidinyl]-etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu ako kontaminantu zlúčeniny všeobecného vzorca VII.

Hore uvedený produkt (2,5 g) sa chromatografuje na stĺpci silikagélu (eluent: chloroform - metanol 9:1), čím sa získa 10 mg čistého 3-{2-[4-{6-(6'-fluór-1',2'-benzizoxazol-3'-yl)-1'-piperidinyl]-1,2-benzizoxazol-3-yl}-1-piperidinyl]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu ako kontaminantu. Teplota topenia: 208 - 213 °C.

B) Príprava 3-{2-[4-{6-(6'-fluór-1',2'-benzizoxazol-3'-yl)-1'-piperidiny]l}-1,2-benzizoxazol-3-yl}-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu (zlúčenina všeobecného vzorca VII)

Roztok 50 mg (0,12 mmol) 4-{6-[4'-(6'-fluór-1',2'-benzizoxazol-3'-yl)-piperidín-1'-yl]-1,2-benzizoxazol-3-yl}-piperidínu pripraveného podľa porovnávacieho príkladu 1, 27 mg (0,12 mmol) 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu, 82 mg (0,6 mmol) uhličitanu draselného a katalytické množstvo jodidu draselného v acetonitrile sa za miešania po dobu 6 hodín zahrieva do varu. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa odparuje za vákua. Do zvyšku sa pridá 5 ml vody a zmes sa dvakrát extrahuje 5 ml dichlórmétanu. Organická fáza sa suší nad bezvodým síranom sodným a odparuje za vákua, čím sa získa 50 mg požadovanej zlúčeniny. Výťažok činí 68 %. Teplota topenia: 209 - 213 °C. Produkt je všetkých ohľadoch rovnaký ako produkt izolovaný chromatografiou podľa odseku A).

pmr (DMSO- d_6): δ , ppm 1,8 (m, 6H, tetrahydropyrido[1,2-*a*]pyrimidín-7,8,9), 2,10 (m, 4H, piperidín-CH₂-3',5'), 2,12 (m, 4H, piperidín-3,5), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,55 (t, 2H, CH₂), 2,83 (t, 2H, CH₂), 3,18 (m, 4H, piperidín-NCH₂-2,6), 3,30 (b, xH, piperidín-NCH₂-2',6'), 4,01 (m, 2H, piperidín-4+piperidín-4'), 7,11 (m, 2H, fenyl-4,5), 7,30 (m, 1H, fenyl-5'), 7,61-7,83 (m, 2H, fenyl-7+fenyl-7'), 8,00 (m, 1H, fenyl-4').

Porovnávací príklad 3

Reprodukcia príkladov 8, 9, 10 a 11 z ES-P 2,050,069

A) Príprava 3-[2-[4-(2,4-difluór-benzoyl)piperidino]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu

Suspenzia 29,2 g (0,1116 mol) 4-(2,4-difluórbenzoyl)-piperidín-hydrochloridu, 25,3 g (0,1117 mol) 3-(2-chlóretyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu, 500 ml acetonitrilu, 19,6 g (0,2333 mol) hydrogenuhličitanu sodného a 0,25 g (0,0015 mol) jodidu draselného sa za

miešania zahrieva počas 10 minút do varu. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu, do zvyšku sa pridá 200 ml vody, zmes sa mieša počas 30 minút a extrahuje 200 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa oddelí, suší nad síranom horečnatým, filtruje a filtrát sa odparuje. Týmto spôsobom získaný olejovitý zvyšok sa purifikuje nasledujúcim spôsobom:

I) Olejovitý zvyšok sa purifikuje na stĺpci silikagélu; eluent: chlorform-metanol 9:1. Frakcie obsahujúce produkt sa spoja a odparujú. Zvyšok sa rozpustí v 200 ml dichlórmetánu, roztok sa nasýti plynným chlorovodíkom, vyprecipitovaný kryštalický produkt sa filtruje a suší, čím sa získa 32,1 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok činí 58,9 %. Podľa HPLC činí čistota produktu 96,8 %.

II) Olejovitý zvyšok sa rozpustí v 200 ml dichlórmetánu, roztok sa nasýti plynným chlorovodíkom. Pretože žiadny kryštalický produkt z roztoku nevyprecipituje, rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšný olejovitý produkt sa tritureje dietyléterom dlhší čas. Kryštalizácia sa iniciuje naočkováním kryštálmi požadovanej látky, čím sa získa 27,9 g požadovanej zlúčeniny. Výťažok činí 51,2 %. Podľa HPLC je čistota produktu 94,8 %.

B) Príprava 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidinyl]-etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu

Do roztoku 7,0 g (0,0143 mol) 3-[2-[4-(2,4-difluórbenzoyl)-piperidino]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu, 70 ml pyridínu, 5,4 g (0,0777 mol) hydroxylamín-hydrochloridu a 100 ml etanolu sa pridá 1,6 g (0,0286 mol) hydroxidu draselného. Reakčná zmes sa zahrieva do varu počas 10 hodín, ochladí na izbovú teplotu a rozpúšťadlo sa odstráni za vákua. Do zvyšku sa pridá 100 ml vody a zmes sa extrahuje 100 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa premyje dvakrát 50 ml vody, suší nad bezvodým síranom horečnatým a odparuje. Zvyšný surový produkt sa rekryštalizuje z etylacetátu, čím sa získa 4,2 g 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidinyl]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu. Výťažok činí 65,1 %. Podľa HPLC je čistota produktu 97,2 %.

C) Príprava 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu

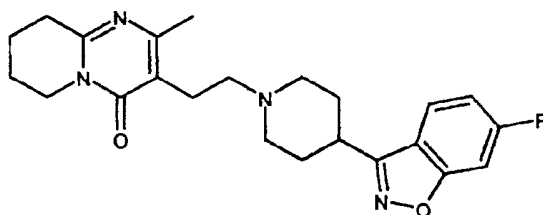
Do suspenzie 40 mg (0,9166 mmol) 55 % hydridu sodného a 2 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,1089 g (0,2532 mmol) 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu počas 1 hodiny, potom sa pridá 5 ml vody a zmes sa extrahuje dvakrát 10 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa sušia nad síranom horečnatým, čím sa získa 80 mg požadovanej zlúčeniny. Výťažok činí 77 %. Podľa HPLC je čistota produktu 97,5 %.

D) Príprava 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu

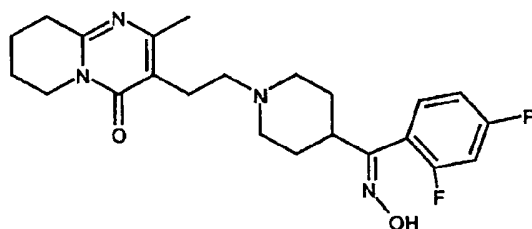
Roztok 1 g (0,0023 mol) 3-[2-[4-[(2,4-difluórfenyl)-(hydroxyimino)-metyl]-1-piperidiny]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu a 1 g hydroxidu draselného v 10 ml vody sa zahrieva do varu počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a extrahuje dvakrát 10 ml dichlórmetánu. Organická fáza sa odparuje, čím sa získa 0,70 g 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu. Výťažok činí 73,5 %. Podľa HPLC je čistota produktu 96,4 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

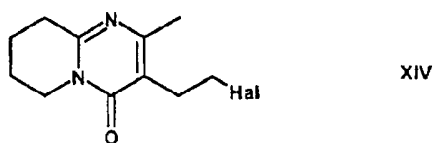
1. Spôsob prípravy 3-{2-[4-(6-fluór-1,2-benzizoxazol-3-yl)-1-piperidiny]-etyl}-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidín-4-ónu vzorca



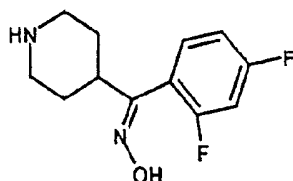
a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou zahrňajúci reakciu oxímu vzorca



na uzavretie kruhu v prítomnosti alkalického hydroxidu, alkalického uhličitanu alebo alkali-C₁₋₄-alkoxidu v inertnom organickom rozpúšťadle, konvertovanie vzniknutej bázy všeobecného vzorca I na adičnú soľ s kyselinou alebo uvoľnenie voľnej bázy všeobecného vzorca I z jej adičnej soli s kyselinou, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňa reakciu halogénového derivátu všeobecného vzorca



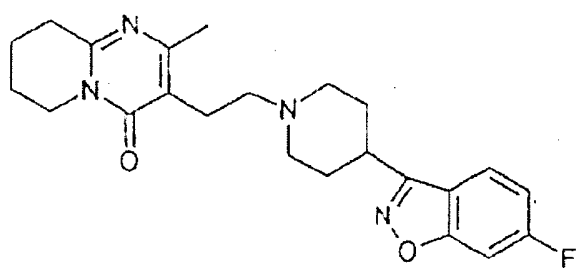
kde Hal je halogén, s piperidín-oxímovým derivátom vzorca



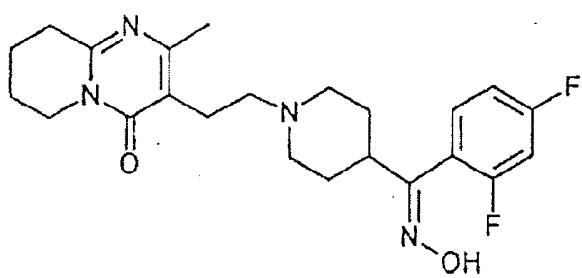
V

alebo jeho adičnej soli s kyselinou v prítomnosti bázy a uzavretie kruhu vzniknutého oxímu všeobecného vzorca (II) v C₁₋₄alkanole ako inertnom rozpúšťadle.

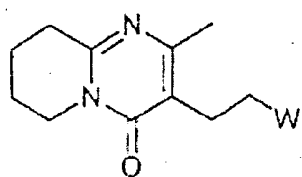
2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie halogénového derivátu všeobecného vzorca XIV, kde Hal znamená chlór.
3. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie hydrochloridu piperidín-oxímového derivátu vzorca V.
4. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie hydrogenuhličitanu sodného ako bázy.
5. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie metanolu ako C₁₋₄-alkanolu.
6. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie etanolu ako C₁₋₄-alkanolu.
7. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie izopropanolu ako C₁₋₄-alkanolu.



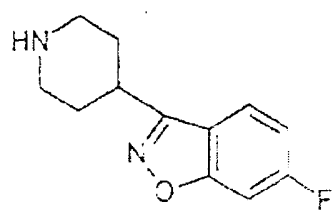
I



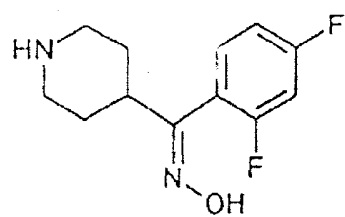
II



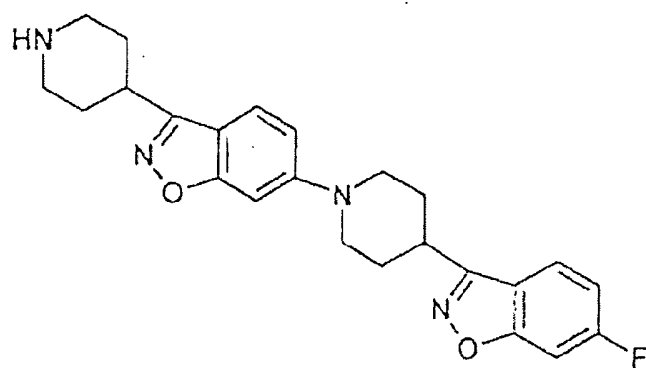
III



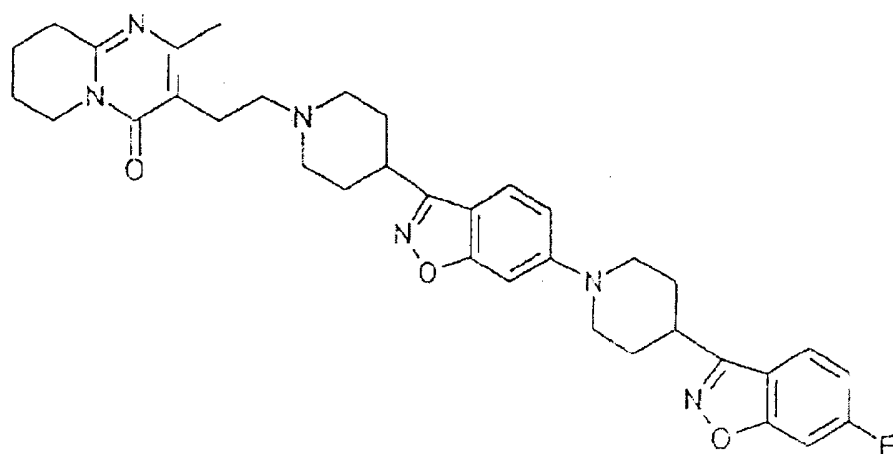
IV



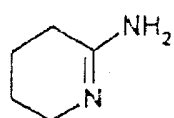
V



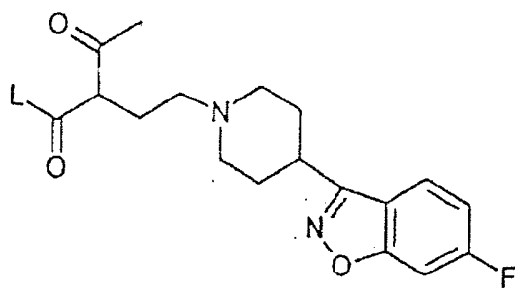
VI



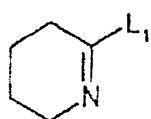
VII



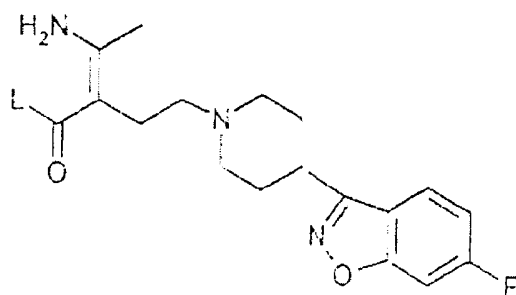
VIII



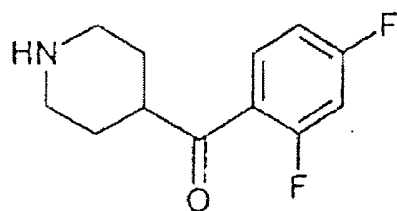
IX



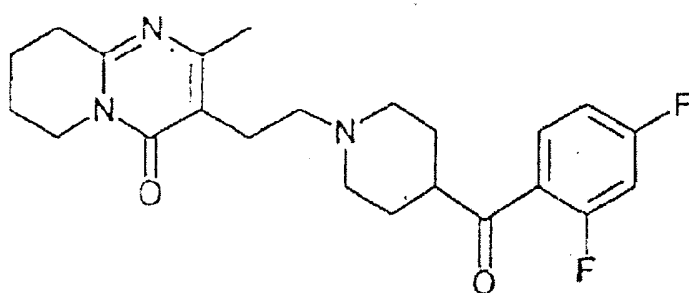
X



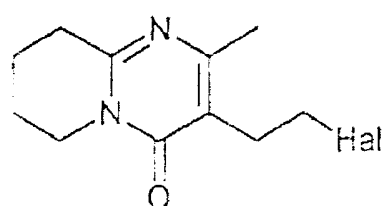
XI



XII



XIII



XIV