



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20030690 A2

HR P20030690 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 405/12
C 07 D 211/22

(21) Broj prijave u HR: P20030690A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 01.09.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/03223
Datum podnošenja međunarodne prijave 04.02.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/062790
Datum međunarodne objave 15.08.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/266,498
60/277,587

(32) Datum podnošenja prve prijave: 05.02.2001.
21.03.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(71) Podnositelj prijave: Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 5 Basel Street, P.O. Box 3190,
49131 Petah-Tiqva, IL
(72) Izumitelj: Nina Finkelstein, Katzenelson St. 23B/17, 46290 Herzliya, IL
(74) Punomoćnik: Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: PREPARACIJA N-METILPAROKSETINA I SRODNIH INTERMEDJERNIH SPOJEVA

(57) Sažetak: Predmetni izum pruža postupak za preparaciju N-metilparoksetin, intermedijera u sintezi paroksetina, reakcijom sezamol-tetrabutylamonijeve soli s CIPMA. Predmetni izum nije ograničen na sintezu N-metilparoksetina, već također uključuje druge slične spojeve.

HR P20030690 A2

OPIS IZUMA**MEDUREFERENCE**

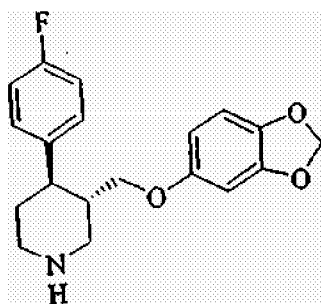
- 5 Predmetni izum se poziva na 35 U.S.C. 1.119 (e) do U.S. Appl. No. 60/277,587, predano 21. 3. 2001. i U.S. Appl. No. 60/266,498, predano 5. 2. 2001., oba naslovljena "Postupak za preparaciju N-metilparoksetina".

Područje izuma

- 10 Područje izuma je sinteza paroksetina i sličnih spojeva, određenije preparacija intermedijera pri sintezi paroksetina.

Pozadina izuma

- 15 Paroksetin, trans {-}-3-[(1,3-benzodioxol- 5-iloksi) metil]-4-(4-fluorfenil) piperidin, je također inhibitor ponovnog preuzimanja a serotonina i ima sljedeću molekulsku formulu:



Paroksetin

- 20 Paroksetin je antidepresant koji se daje oralno za liječenje depresije, poremećaja socijalne anksioznosti, opsesivno kompulzivnih poremećaja, poremećaja s panikom, poremećaja socijalne anksioznosti, općenitog poremećaja socijalne anksioznosti i poremećaja posttraumatskog stresa. Paroksetin prodaje GlaxoSmithKline kao Paxil®.

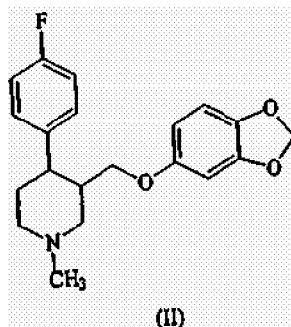
- 25 Paxil® se prepisuje kao oralne tablete za doziranje koje sadrže 10 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg baznog ekvivalenta paroksetin hidroklorida. Paxil® tablete uključuju dvobazični kalcij fosfat dihidrat, hidroksipropil metilcelulozu, magnezijev stearat, polietilen glikole, polisorbitat 80, natrij škrob glikolat, titan dioksid i jedno ili više od sljedećih: D&C Red No. 30, D&C Yellow No. 10, FD&C Blue No. 2, FD&C Yellow No. 6.

- 30 Paxil® je također na raspolaganju kao oralna suspenzija s dozom 10 mg baznog ekvivalenta paroksetin hidroklorida u 5 mL suspenzije koja sadrži polakrilin kalij, mikrokristaliničnu celulozu, propilen glikol, glicerol, sorbitol, metil paraben, propil paraben, natrij citrat dihidrat, anhidrat limunske kiseline, natrij saharin, arome, FD&C Yellow No. 6 i simethicone emulziju, USP.

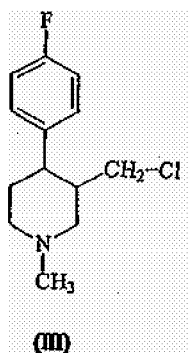
- 35 Paroksetin se može proizvesti sintetiziranjem intermedijera, N-metilparoksetina, gdje je metilna skupina vezana na amin piperidinske skupine. U paroksetinu amin je sekundarni amin, dok u intermedijeru amin je tercijarni amin.

- Patenti U.S. Pat. No. 4,007,196, 5,258,517 i 4,585,777, uključeni ovdje putem reference, iznose pretvorbu N-metilparoksetina u paroksetin. Metilna skupina se uklanja reakcijom s fenil klorformijatom nakon čega slijedi deaciliranje bazom kao što je KOH da se dobije paroksetin.

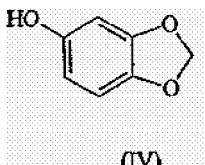
- 40 H-metilparoksetin ima sljedeću strukturu (II):



'196 patent iznosi dobivanje N-metilparoksetina reakcijom 4-(4-fluorfenil)-3 klormetil-N-metil-piperidina, također nazvan CIPMA, strukture (III):

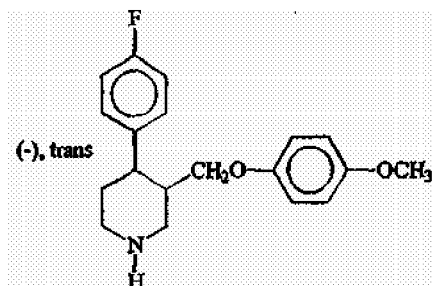


s 3,4-metilendioksifenolom ("sezarnol") strukture (IV):



da se dobije N-metilparoksetin. U.S. Pat. No. 4,007,196 dovodi u reakciju CIPMA sa sezarnolom u otopini natrija u metanolu što daje N-metilparoksetin uz iskorištenje od oko 25%.

U.S. Pat. No. 4,585,777 je usmjeren na sastav 4-(4-fluorfenil)-3-((4-metoksifenoksi)-metil)-piperidina koji ima strukturu:



Da se dobije produkt, '777 patent prvo priprema N-metil intermedijer u primjerima 5 i 8 reakcijom sulfonatnih estera enantiomera cis-4-(4-fluorfenil)-3-hidroksimetil-1-metilpiperidina s p-metoksifenolom. '777 patent ne daje iskorištenje za primjer 5, Za primjer 8, 38.5 grama estera je upotrijebljeno da se dobije 1.8 grama produkta kao slobodnu bazu što daje iskorištenje od oko 5%.

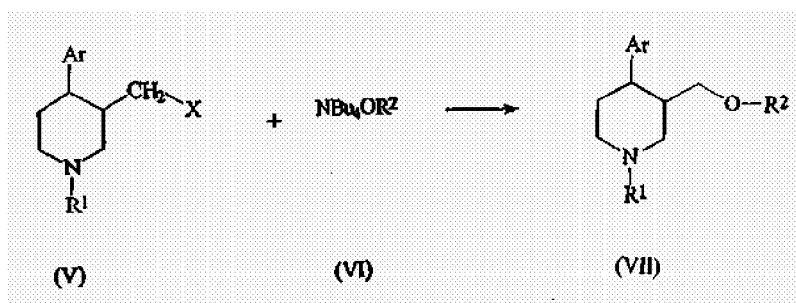
Mnogo prethodnih radova je usmjereno na sintezu CIPMA, srodnih spojeva i njihovih prekursora, radije nego na sintezu N-metilparoksetina iz CIPMA. Na primjer, U.S. Pat. No. 6,326,496, uključen ovdje putem reference, podučava dobivanje CIPMA redukcijom prekursora primjenom metalnog hidrida. Ovi patenti pružaju malo uvida u to kako sintetizirati N-metilparoksetin nakon dobivanja CIPMA ili kako da se poveća iskorištenje takve sinteze.

Nisko iskorištenje N-metilparoksetina dovodi do nižeg iskorištenja paroksetina. Nisko iskorištenje povećava troškove postupka i zahtijeva dodatno pročišćavanje.

Postoji i potreba u struci za proizvodnju N-metilparoksetina i srodnih spojeva putem reakcije koja daje visoko iskorištenje.

Sažetak izuma

Predmetni izum pruža postupak za preparaciju spoja (VII) koji obuhvaća reakciju spoja (V) sa spojem (VI) u organskom otapalu:



gdje:

X se izabere iz skupine koja se sastoji od halogenog elementa i $-\text{OSO}_2\text{R}^3$,-

Ar je fenil opciono supstituiran halogenim elementom, alkoksi skupinom ili drugom inertnom skupinom;

5 R^1 se izabere iz skupine koja se sastoji od vodika, alkila, aralkila, alkarila, alkiloksikarbonila, ariloksikarbonila i arilalkoksikarbonila;

R^2 se izabere iz skupine koja se sastoji od arila i heteroarila gdje bilo koji jedan ili više navedenih arila i heteroarila su opciono supstituiran skupinom koja se sastoji od alkila, halogenog elementa, alkoksi skupine, nitro skupine, acilamino skupine, metilendioksi skupine, alkil sulfonila, aril sulfonila, alkaril sulfonila i aralcil sulfonila; i

10 R^3 se izabere iz skupine koja se sastoji od alkila, arila, aralkila i alkarila.

U drugom aspektu, predmetni izum pruža postupak za preparaciju N-metilparoksetina koji obuhvaća reakciju CIPMA sa sezamol-tetrabutilamonijevom soli u organskom otapalu.

15 U drugom aspektu, predmetni izum pruža sezamol-tetrabutilamonijevu sol.

Detaljan opis izuma

20 Izraz "iskorištenje", kako je ovdje upotrijebljen, odnosi se na molove dobivenog intermedijera (VII) (preferirano N-metilparoksetin) u usporedbi s molovima upotrijebljenog spoja (V) (preferirano CIPMA).

Izraz "NBu₄", kako je ovdje upotrijebljen, odnosi se na tetrabutilamonijon.

25 Pokušaji prijavitelja da se provede reakcija s visokim iskorištenjem, osini predmetnog izuma, nisu bili uspješni. CIPMA i sezamol reagirali su u prisutnosti polarnih otapala kao što je dimetilformaniid, aceton ili metiletilketon i jakih baza kao što je natrijev hidroksid, natrijev metoksid i kalij terc-butoksid, te nepolarnim otapalima kao što je toluen, diklormetan ili metil-izobutil keton u reakcijama tekuće- tekuće PTC (kataliza faznog prijelaza).

30 Prijavitelj je također proveo reakciju CIPMA sa sezamolom u reakcijama tekuće-kruto PTC u prisutnosti otapala kao što je toluen ili acetoniril. PTC reakcije su provedene u prisutnosti baza kao što je natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, kalijev karbonat ili barijev hidroksid. Tetrabutilamonij i trikaprilmetilamonij klorid, tributilbenzilamonij bromid, PEG 400 su korišteni kao PTC katalizatori. Međutim, svi gore opisani eksperimenti koje je proveo prijavitelj imali su nisko iskorištenje N-metilparoksetina i kompleksnu smjesu produkata uključivši najviše CIPMA.

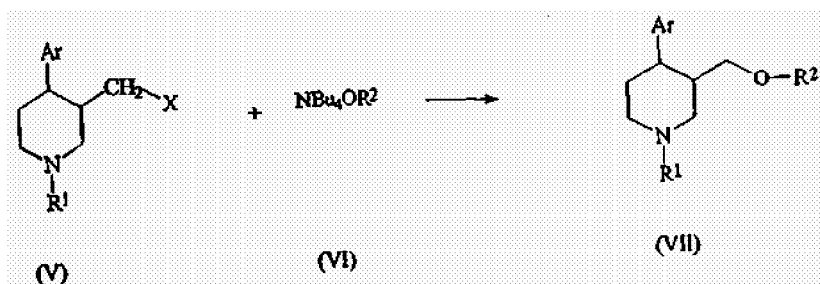
35 Predmetni izum pruža postupak za dobivanje N-metilparoksetina i sličnih intermedijera reakcijama koje dovode do većeg iskorištenja nego ono dobiveno u prethodnim radovima. Specifično, postupak predmetnog izuma postiže iskorištenje od oko 86%, što je puno više nego 25% iskorištenje dobiveno u prethodnim radovima.

40 Predmetni izum je usmjeren na primjenu sezamol-tetrabutilamonijeve soli da se poveća iskorištenje dobivenog N-metilparoksetina. Sol se može prirediti otapanjem sezamola i tetrabutilamonij hidroksida u alkoholu ili smjesi alkohola. Preferirano, upotrijebljeni alkohol je smjesa izopropanola i metanola. Otapala se onda upare, preferirano pod sniženim tlakom, da se dobije ostatak, sol. Stručnjak u području može uvidjeti da se umjesto dodavanja tetrabutilamonij hidroksida može dodati sol tetrabutilamonija, kao što je bromidna sol, zajedno s bazom, kao što je natrijev hidroksid.

45 Sol se dodaje u smjesu CIPMA i otapala kao što je acetonitril, toluen ili izopropanol. Reakcija smjese koja obuhvaća CIPMA, sezamol-tetrabutilamonijevu sol i otapalo se preferirano zagrijava nekoliko sati, najviše preferirano oko 4 sata uz reflux. Reakcijska smjesa se onda ohladi i otapalo se ukloni da se dobije ostatak. Preferirano, otapalo se uklanja uparavanjem uz sniženi tlak.

50 Ostatak se onda otopi u organskom otapalu kao što je toluen i ispere polarnim otapalom kao što je voda i bazom kao što je natrijev hidroksid. Reakcijska smjesa se onda osuši korištenjem sredstva za sušenje kao što je natrij sulfat i otapalo se upari da se dobije N-metilparoksetin. Predmetni izum postiže iskorištenje od oko 86%, više nego 3 puta više od prijašnjih radova.

Predmetni izum pruža postupak za preparaciju spoja (VII) koji obuhvaća reakciju spoja (V) sa spojem (VI) u organskom otapalu:



gdje

- 5 X se izabere iz skupine koja se sastoji od halogenog elementa i $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;
 Ar je fenil opcionalno supstituiran halogenim elementom, alkoks i skupinom ili drugom inertnom skupinom;
 R¹ se izabere iz skupine koja se sastoji od vodika, alkila, aralkila, alkarila, alkiloksikarbonila, ariloksikarbonila i arilalkoksikarbonila;
 R² se izabere iz skupine koja se sastoji od arila i heteroarila gdje bilo koji jedan ili više navedenih arila i heteroarila su
 10 opcionalno supstituiran skupinom koja se sastoji od alkila, halogenog elementa, alkoksi skupine, nitro skupine, acilamino skupine, metilendioksi skupine, alkil sulfonila, aril sulfonila, alkaril sulfonila i aralkil sulfonila; i
 R³ se izabere iz skupine koja se sastoji od alkila, arila, aralkila i alkarila.

15 CIPMA se može dobiti primjenom metalnog hidrida, kao što je litij aluminij hidrid, da se reducira ester u alkohol, kako je objašnjeno u U.S. Pat. No. 4,007,196. Nastali alkohol je prekursor CIPMA. Alkohol se onda pretvara u alkil halid zato što je halogen bolja izlazna grupa od hidroksidne grupe.

20 Predmetni izum koristi izlaznu grupu koja je preferirano ili halogeni element ili sulfonilna skupina. Hidroksidna skupina nije dobra izlazna grupa što čini neophodnim njegovo prevođenje u halogeni element ili u sulfonilnu skupinu. Sulfonilni spoj se često koristi za prevođenje alkohola u sulfonatni ester.

25 Sulfonilni spojevi koji se mogu upotrijebiti za prevođenje alkohola u sulfonatni ester su, na primjer, tipični sulfonil klorid kao što je trifluormetansulfonil klorid i p-toluensulfonil klorid. Piridin se općenito koristi kao otapalo u takvim reakcijama kako bi se neutralizirala nastala klorovodična kiselina, nusprodukt reakcije.

30 Predmetni izum preferira primjenu halogenog elementa kao izlazne grupe. Najviše preferirani halogeni element je klor, a drugi su jod i brom. Izlazna grupa u CIPMA je klor.

35 Pretvaranje alkohola u alkil halid je dobro poznato u struci. Fosfor tribromid (PBr_3), fosfor triklorid (PCl_3) i tionil klorid (SOCl_2) se mogu koristiti za pretvaranje alkohola u alkil halid. Piridin se može koristiti kao otapalo u reakcijama kako bi se neutralizirala nastala klorovodična kiselina.

40 Predmetni izum provodi reakciju spoja (V) sa spojem (VI). Spoj (V) obuhvaća piperidin i arilnu skupinu. Arilna skupina spoja (V) može biti supstituirana halogenim elementom, alkoksi skupinom ili drugim inertnim skupinama. Druge inertne skupine odnosi se na homologe benzena, gdje se zamjenom vodika na arilnoj skupini sa CH_3 ili višim alkilnim skupinama može napraviti serija homologa, kao što je toluen ili etilbenzen. Preferirano, arilna skupina spoja (V) je supstituirana fluorom. Najviše preferirana i zvedba predmetnog izuma ima atom fluora u para položaju zato što je atom fluora na para položaju u paroksetinu. (Vidi spoj (I)).

45 Skupine koje mogu biti povezane s aminom piperidina u spoju (V) mogu uključivati vodik, alkil, aralkil, alkaril, alkiloksikarbonil, ariloksikarbonil i arilalkoksikarbonil. Ove skupine, osim vodika, djeluju kao zaštitne grupe tako što sprečavaju reakcije koje uključuju aminske skupine. Alkilne skupine, naročito metilne skupine, su preferirane. Stručnjak u području može uvidjeti da se mogu koristiti druge zaštitne grupe poznate u struci i da određena korištena grupa ne mora obavezno utjecati na rezultat.

50 Predmetni izum opcionalno i preferirano uklanja zaštitnu grupu. Na primjer, metilna skupina N-metilparoksetina može se ukloniti transformacijom u karbamat nakon čega slijedi alkalna hidroliza.

Da se dobije karbamat, N-metilparoksetin može reagirati s fenil klorformijatom. Nastali karbamat se onda obradi bazom kao što je KOH. Stručnjak u području može uvidjeti da, ako je spoj (V) supstituiran vodikom, nije potreban korak deaciliranja. Takva reakcija, međutim, trebala bi se provoditi u uvjetima kod kojih sekundarni amin ne reagira nepoželjno s drugim skupinama.

Spoj (VI) predmetnog izuma može obuhvaćati aril ili heteroaril koji je opciono supstituiran skupinom koja se sastoji od alkila, halogenog elementa, alkoksi skupine, nitro skupine, acilamino skupine, metilendioksi skupine, alkil sulfonil skupine, aril sulfonil skupine i alkaril sulfonil skupine. Sezatno ima arilnu skupinu koja je supstituirana metilenedioksi skupinom. Stručnjak u području može uvidjeti da je sezamol najviše preferirana izvedba predmetnog i žurna zato što dovodi do nastajanja N-metilparoksetina. Domet patentnih zahtjeva je, međutim, širi nego sezamol i pokriva spojeve s arilnim i heteroarilnim skupinama koje su opciono supstituirane skupinama koje nisu metilendioksi skupine.

Najviše preferirana izvedba predmetnog izuma pruža postupak za preparaciju N-metilparoksetina koji obuhvaća reakciju CIPMA sa sezamoltetrabutylamonijevom soli (spoj VIII) u organskom otapalu.

U jednoj preferiranoj izvedbi organsko otapalo je aprotično polarno otapalo. Najviše preferirano, aprotično polarno otapalo je acetonitril.

Predmetni izum, međutim, nije ograničen na primjenu aprotičnog polarnog otapala da se postigne visoko iskorištenje. Predmetni izum također postiže visoko iskorištenje primjenom protičnih i nepolarnih otapala.

U jednoj izvedbi predmetni izum koristi aromatska otapala. Preferirano, aromatsko otapalo koje se primjenjuje je toluen. Druga otapala s relativno jednakom polarnošću kao toluen su preferirana. Iskorištenje predmetnog izuma pri primjeni toluena kao otapala bilo je oko 86%.

Predmetni izum također koristiti alkohol za provođenje reakcije. Preferirano, alkohol je C₁ do C₆ alkohol. Najviše preferirano, primijenjeni alkohol je izopropanol. Stručnjak u području može uvidjeti da primjena određenog otapala nije neophodna za predmetni izum. Druga otapala koja se mogu koristiti uključuju estere masnih kiselina, alifatske ugljikovodike i etere.

Stručnjak u području može uvidjeti da određeni dobiveni stereoizomer ima kritičnu ulogu u efikasnosti lijeka. Najviše preferirani stereoizomeri su oni koji su uređeni kao paroksetin.

Sljedeći primjeri su dani za ilustraciju.

PRIMJERI

Preparaciju N-metilparoksetina:

Primjer 1

Sezamol (4.32 g, 31.2 mmol) je dodan u otopinu tetrabutylamonij hidroksida u smjesi izopropanol/metanol (0.1 N, 342 mL) i otapala su uparena u vakuumu do suhog. Preostala tetrabutylamonijeva sol sezamola je otopljena u acetonitrilu (40 mL) i dodan je 4-(4-fluorfenil)-3-klometil-N-metil-piperidin (CIPMA) (7.5 g, 31.2 mmol). Reakcijska smjesa je miješana uz zagrijavanje uz refluks 4 sata. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je uparena do suhog u vakuumu i ostatak je otopljen u toluenu. Toluenska otopina je isprana 5% vodenom otopinom natrijevog hidroksida i onda vodom. Nakon sušenja natrijevim sulfatom i uparavanja otapala, u vakuumu, N-metilparoksetin (8.1 grama) je dobiven uz iskorištenje 76%.

Primjer 2

Sezamol (4.76 g, 34.2 mmol) je dodan u otopinu tetrabutylamonij hidroksida u smjesi izopropanol/metanol (0.1 N, 342 mL) i otapala su uparena u vakuumu do suhog. Preostala tetrabutylamonijeva sol sezamola je otopljena u acetonitrilu (40 mL) i dodan je 4-(4-fluorfenil)-3-klometil-N-metil-piperidin (CIPMA) (7.5 g, 31.2 mmol). Reakcijska smjesa je miješana uz zagrijavanje uz refluks 4 sata. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je uparena do suhog u vakuumu i ostatak je otopljen u toluenu. Toluenska otopina je isprana 5% vodenom otopinom natrijevog hidroksida i onda vodom. Nakon sušenja natrijevim sulfatom i uparavanja otapala u vakuumu N-metilparoksetin (9,2 grama) je dobiven uz iskorištenje 86%.

Primjer 3

Sezamol (4.76 g, 34.2 mmol) je dodan u otopinu tetrabutylamonij hidroksida u smjesi izopropanol/metanol (0.1 N, 342 mL) i otapala su uparena u vakuumu do suhog. Preostala tetrabutylamonijeva sol sezamola je otopljena u toluenu (40 mL) i dodan je 4-(4-fluorfenil)-3-klometil-N-metil-piperidin (CIPMA) 7.5 g (31.2 mmol). Reakcijska smjesa je miješana uz zagrijavanje uz refluks 4 sata. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je isprana 5% vodenom otopinom natrijevog hidroksida i onda vodom. Nakon sušenja natrijevim sulfatom i uparavanja otapala u vakuumu N-metilparoksetin (9.1 grama) je dobiven uz iskorištenje 85%.

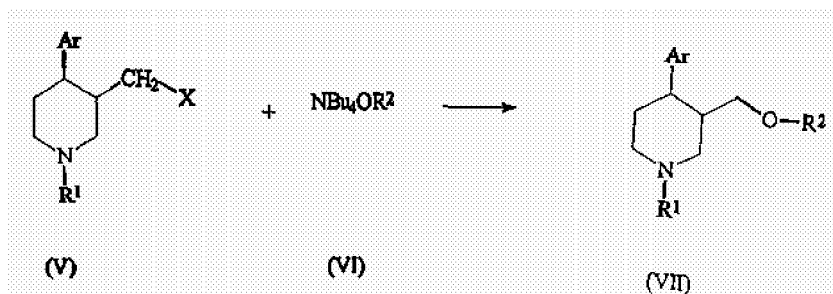
Primjer 4

Sezamol (4.76 g, 34.2 mmol) je dodan u otopinu tetrabutilamonij hidroksida u smjesi izopropanol/metanol (0.1 N, 342 mL) i otapala su uparena u vakuumu do suhog. Preostala tetrabutilamonijeva sol sezamola je otopljena u izopropil alkoholu (40 mL) i dodan je 4-(4-fluorfenil)-3-klormetil-N-metil-piperidin (CIPMA) (7.5 g, 31.2 mmol). Reakcijska smjesa je miješana uz zagrijavanje uz refluks 4 sata. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je uparena do suhog u vakuumu i ostatak je otopljen u toluenu. Toluenska otopina je isprana 5% vodenom otopinom natrijevog hidroksida i onda vodom. Nakon sušenja natrijevim sulfatom i uparavanja otapala u vakuumu dobiven je N-metilparoksetin (8.3 grama) uz iskorištenje 78%.

Kada je tako opisan izum s obzirom na pojedine preferirane izvedbe i ilustriran primjerima, stručnjaci u području mogu uvidjeti modi fikacije izuma kako je opisan i ilustriran koje ne odstupaju od duha i dometa izuma kako je iznesen u specifikaciji.

PATENTNI ZAHTEJEVI

- Postupak za preparaciju spoja (VII) **naznačen time** da obuhvaća reakciju spoja (V) sa spojem (VI) u organskom otapalu:



gdje :

X se izabere iz skupine koja se sastoji od halogenog elementa i $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;

Ar je fenil opcionalno supstituiran halogenim elementom, alkoksi skupinom ili drugom inertnom skupinom;

R^1 se izabere iz skupine koja se sastoji od vodika, alkila, aralkila, alkarila, alkiloksikarbonila, ariloksikarbonila i arilalkoksikarbonila;

R^2 se izabere iz skupine koja se sastoji od arila i heteroarila gdje bilo koji jedan ili više navedenih arila i heteroarila su opcionalno supstituirani skupinom koja se sastoji od alkila, halogenog elementa, alkoksi skupine, nitro skupine, acilamino skupine, metilendioksi skupine, alkil sulfonilne skupine, aril sulfonilne skupine, alkaril sulfonilne skupine i aralkil sulfonilne skupine; i

R^3 se izabere iz skupine koja se sastoji od alkila, arila, aralkila i alkarila.

- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da R^1 je metil, Ar je fluorfenil i X se izabere iz skupine koja se sastoji od halogenog elementa, mezilata i tosilata.
- Postupak prema zahtjevu 2 **naznačen time** da fluorfenil ima atom fluora u para položaju.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da se organsko otapalo izabere iz skupine koja se sastoji od toluena i izopropilnog alkohola.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da je organsko otapalo dipolarno aprotično otapalo.
- Postupak prema zahtjevu 5 **naznačen time** da je dipolarno aprotično otapalo acetonitril.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da je iskorištenje najmanje oko 25%.
- Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da je iskorištenje najmanje oko 55%.
- Postupak prema zahtjevu 8 **naznačen time** da je iskorištenje najmanje oko 85%.
- Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da dalje obuhvaća korak zamjene R^1 vodikom u spoju (VII).
- Postupak prema zahtjevu 10 **naznačen time** da R^1 je metilna skupina.
- Postupak prema zahtjevu 11 **naznačen time** da se metilna skupina uklanja transformacijom u karbamat nakon čega slijedi alkalna hidroliza.
- Postupak za preparaciju N-metilparoksetina **naznačen time** da obuhvaća reakciju CIPMA sa sezamol-tetrabutilamonijevom soli u organskom otapalu.
- Postupak prema zahtjevu 13 **naznačen time** da je iskorištenje najmanje oko 25%.
- Postupak prema zahtjevu 14 **naznačen time** da je iskorištenje najmanje oko 55%.
- Postupak prema zahtjevu 15 **naznačen time** da je iskorištenje najmanje oko 85%.
- Postupak prema zahtjevu 13 **naznačen time** da se organsko otapalo izabere iz skupine koja se sastoji od toluena i izopropilnog alkohola.
- Postupak prema zahtjevu 13 **naznačen time** da je organsko otapalo dipolarno aprotično otapalo.
- Postupak prema zahtjevu 18 **naznačen time** da je dipolarno aprotično otapalo acetonitril.

20. Postupak za preparaciju paroksetina **naznačen time** da obuhvaća uklanjanje N-metilne skupine N-metilparoksetina priređenog postupkom prema zahtjevu 13.
21. Postupak prema zahtjevu 20 **naznačen time** da se N-metilna skupina uklanja transformacijom u karbamat nakon čega slijedi alkalna hidroliza.
- 5 22. Spoj **naznačen time** da je sezamol-tetrabutylamonijeva sol.
23. Postupak za preparaciju sezamol-tetrabutylamonijeve soli prema zahtjevu 22 **naznačen time** da obuhvaća dovodenje u kontakt tetrabutylamonijevih iona sa sezamolom ili sezamol ionima u organskom otapalu.
24. Postupak prema zahtjevu 23 **naznačen time** da dalje obuhvaća dovodenje u kontakt u prisutnosti baze.
25. Postupak prema zahtjevu 23 **naznačen time** da su tetrabutylamonijevi ioni u kompleksu sa hidroksidnim ionima.
- 10 26. Postupak prema zahtjevu 23 **naznačen time** da je organsko otapalo alkohol ili smjesa alkohola.
27. Postupak prema zahtjevu 26 **naznačen time** da smjesa obuhvaća izopropanol i metanol.
28. Postupak za preparaciju paroksetina **naznačen time** da obuhvaća reakciju CIPMA sa sezamol-tetrabutylamonijevom soli u organskom otapalu da se dobije intermedijer i prevođenje tog intermedijera u paroksetin.

15

SAŽETAK

- Predmetni izum pruža postupak za preparaciju N-metilparoksetin, intermedijera u sintezi paroksetina, reakcijom sezamol-tetrabutylamonijeve soli s CIPMA. Predmetni izum nije ograničen na sintezu N-metilparoksetina, već također uključuje druge slične spojeve.
- 20