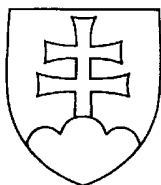


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **4. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/266 498**
60/277 587
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 2. 2001**
21. 3. 2001
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US02/03223**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/062790**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1099-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D405/12,
C07D211/22

(71) Prihlasovateľ: **TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., Petah Tiqva, IL;**

(72) Pôvodca: **Finkelstein Nina, Herzliya, IL;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Príprava N-metylparoxetínu a súvisiacich zlúčenín ako medziproduktov**

(57) Anotácia:
Je opísaný spôsob prípravy N-metylparoxetínu, medziproduktu pri syntéze paroxetínu, reakciou sesamol-tetra-butylamónnej soli s CIPMA.

SK 1099-2003 A3

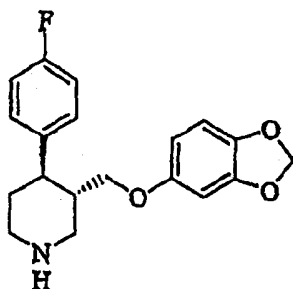
Príprava N-metylparoxetínu a súvisiacich zlúčenín ako medziproduktov

Oblasť techniky

Oblasťou techniky je syntéza paroxetínu a podobných zlúčenín, presnejšie príprava medziproduktu v syntéze paroxetínu.

Doterajší stav techniky

Paroxetín, *trans* (-)-3-[(1,3-bezodiol-5-yloxy)metyl]-4-(4-fluórfenyl)-piperidín, je inhibítor re-absorpcie serotonínu, a má následný molekulárny vzorec:



Paroxetín

Paroxetín je orálne podávané antidepresívum na liečenie depresie, porúch spojených so sociálnou úzkosťou, obsesívnej kompulzívnej choroby, chorôb spojených s panikou, všeobecných úzkostných stavov a posttraumatických stresov. Paroxetín sa predáva ako Paxil® firmou GlaxoSmithKline.

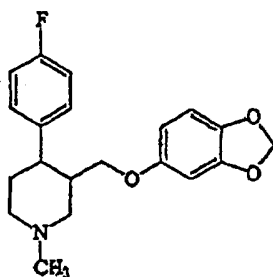
Paxil® sa predpisuje ako orálne tabletové dávky obsahujúce 10 mg, 20 mg, 30 mg a 40 mg ekvivalentnej bázy paroxetínu hydrochloridu. Tablety Paxilu® zahŕňajú dvojsýtny fosforečnan vápenatý dihydrát, hydroxypropyl-metylcelulózu, stearát horečnatý, polyetylénglykoly, polysorbát 80, sodný škrobový glykolát, oxid titaničitý a jeden alebo viacej z nasledujúcich: D&C Red No.30, D&C Yellow No.10, FD&C Blue No.2, FD&C Yellow No.6.

Paxil® je tiež dostupný ako orálna suspenzia s dávkou 10 mg ekvivalentnej bázy paroxetínu hydrochloridu v 5 ml suspenzie, obsahujúcej polacrilín draselný, mikrokryštalickú celulózu, propylénglykol, glycerín, sorbitol, metylparabén, propylparabén, citrát sodný dihydrát, bezvodú kyselinu citrónovú, sacharín sodný, ochuťovadlá, FD&C Yellow No.6 a emulziu simetikónu, USP.

Paroxetín môže byť vyrábaný syntézou medziproduktu, N-metyl-paroxetínu, keď je metylová skupina pripojená na amín piperidínovej skupiny. V paroxetínu je amín sekundárny amín, zatiaľ čo v medziprodukte je amín terciálny amín.

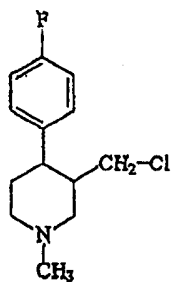
Patenty US 4 007 196, US 5 258 517 a US 4 585 777, začlenené tu ako odkazy, opisujú konverziu N-metylparoxetínu na paroxetín. Metylová skupina je odstránená reakciou s fenyl-chlórformiátom, nasleduje deacylácia s bázou, ako je KOH, za získania paroxetínu.

N-metylparoxetín má nasledujúcu štruktúru (II):



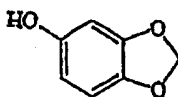
(II)

Patent US 4 007 196 opisuje získanie N-metylparoxetínu reakciou 4-(4-fluórfenyl)-3-chlórmetyl-N-metyl-piperidínu, tiež označovaného CIPMA, štruktúry (III):



(III)

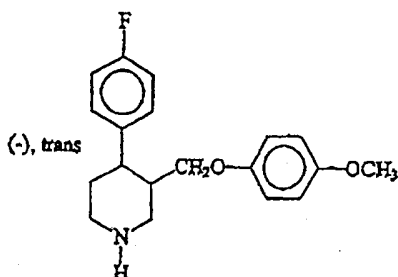
s 3,4-metyléndioxyfenolom („sesamol“) štruktúry (IV):



(IV)

za získania N-metylparoxetínu. V patente US 4 007 196 reaguje CIPMA so sesamolom v roztoku sodíka v metanole, za získania N-metylparoxetínu s výťažkom okolo 25 %.

Patent US 4 585 777 je vedený na kompozíciu 4-(4-fluórfenyl)-3-((4-metoxyfenoxy)-metyl)-piperidínu, ktorý má štruktúru:



Aby sa získal produkt, pripraví sa podľa patentu US 4 585 777 najprv N-metylový produkt reakciou v príkladoch 5 a 8 sulfonátových esterov enantiomérov cis-4-(4-fluórfenyl)-3-hydroxymetyl-1-metylpiperidínu s p-metoxyfenolom. V tomto patente '777 sa neuvádza v príklade 5 výťažok. V príklade 8 sa použilo 38,5 gramu esteru na získanie 1,8 gramov produktu ako voľnej bázy, poskytujúcej výťažok okolo 5 %.

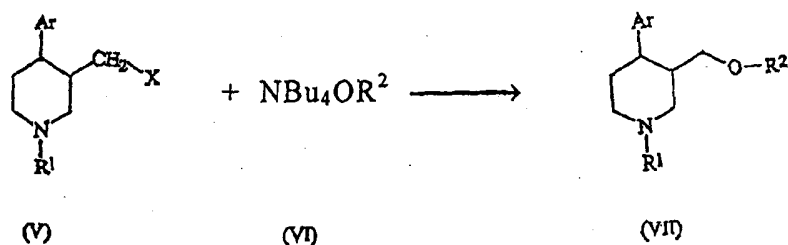
Väčšina zo stavu techniky je vedená na syntézu CIPMA, podobných zlúčenín a ich prekursorov, skôr ako na syntézu N-metylparoxetínu z CIPMA. Napríklad patent US 6 326 496, začlenený tu ako odkaz, uvádza získanie CIPMA redukciou prekursora cez použitie hydridu kovu. Tieto patenty poskytujú malý pohľad na to, ako syntetizovať N-metylparoxetín po získaní CIPMA, alebo ako zvýšiť výťažok takejto syntézy.

Produkovaný nízky výťažok N-metylparoxetínu má za následok nižšie výťažky paroxetínu. Nízky výťažok zvyšuje cenu postupu a vyžaduje ďalšiu purifikáciu.

Existuje teda v danej oblasti techniky potreba vyrábať N-metyl-paroxetín a príbuzné zlúčeniny reakciou, ktorá poskytne vysoký výťažok.

Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje spôsob prípravy zlúčeniny (VII) zahŕňajúcej reakciu zlúčeniny (V) so zlúčeninou (VI) v organickom rozpúšťadle:



kde

X je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z halogénu a $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;

Ar je fenyl prípadne substituovaný halogénom, alkoxy alebo inou inertnou skupinou;

R^1 je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, alkylu, aralkylu, alkarylu, alkyloxykarbonylu, aryloxykarbonylu a aryl-alkoxykarbonylu;

R^2 je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z arylu a heteroarylu, kde ktorýkoľvek jeden alebo viacej z uvedeného arylu a heteroarylu sú prípadne substituované skupinou pozostávajúcou z alkylu, halogénu, alkoxy, nitro, acylamino, metyléndioxy, alkyl-sulfonylu, aryl-sulfonylu, alkaryl-sulfonylu a aralkyl-sulfonylu; a

R^3 je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, arylu, aralkylu a alkarylu.

Z ďalšieho hľadiska sa predložený vynález týka spôsobu prípravy N-metylparoxetínu zahŕňajúceho reakciu CIPMA so sesamol-tetrabutylamónnou soľou v organickom rozpúšťadle.

Z ďalšieho hľadiska poskytuje predložený vynález sesamol-tetra-butylamónnu soľ.

Podrobný opis vynálezu

Termín „výťažok“, ako sa tu používa, sa vzťahuje na móly získaného medziproduktu (VII) (prednostne N-metylparoxetínu) v porovnaní s počtom mólov použitej zlúčeniny (V) (prednostne CIPMA).

Termín „NBu₄“ ako sa tu používa, sa vzťahuje na tetrabutylamónny ión.

Snahy prihlasovateľa o prípravu reakcie s vysokým výťažkom, iné ako podľa predloženého vynálezu, neboli úspešné. CIPMA a sesamol reagovali za prítomnosti polárnych rozpúšťadiel ako je dimetylformamid, acetón alebo metyletylketón a silnej bázy, ako je hydroxid sodný, metoxid sodný a terc.butoxid draselný, a nepolárnych rozpúšťadiel, ako je toluén, dichlórmetan alebo metyl-izo-butyl-ketón v PTC reakciách (katalýza s prechodom fázy) kvapalina-kvapalina.

CIPMA sa tiež nechala reagovať, podľa prihlasovateľa, so sesamolom v kvapalina-kvapalina PTC reakciách za prítomnosti rozpúšťadiel, ako je toluén alebo acetonitril. PTC reakcie prebiehali za prítomnosti báz, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan draselný alebo hydroxid barnatý. Ako PTC katalyzátory boli použité tetrabutylamónium-bromid a trikaprylmetylamónium chlorid, tributylbenzylamónium bromid, PEG 400. Ale všetky vyššie uvedené experimenty, uskutočňované prihlasovateľom, poskytli nízke výťažky N-metylparoxetínu a komplexné zmesi produktov obsahujúce z väčšej časti CIPMA.

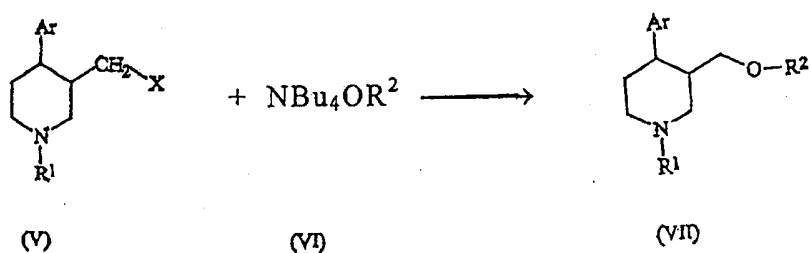
Predložený vynález poskytuje spôsob prípravy N-metylparoxetínu a podobných medziproduktov reakciami, ktoré rezultujú vo vyššom výťažku, ako je výťažok získaný podľa stavu techniky. Konkrétne, postupom podľa vynálezu sa získa výťažok okolo 86 %, ktorý je oveľa vyšší ako výťažok 25 % podľa stavu techniky.

Predložený vynález je vedený na použitie sesamol-tetrabutylamónnej soli, aby sa zvýšil výťažok získaného N-metylparoxetínu. Soľ môže byť pripravená rozpustením sesamolu a hydroxidu tetrabutylamónneho v alkohole alebo zmesi alkoholov. Prednostne je použitým alkoholom zmes izopropanolu a metanolu. Rozpúšťadlá sú potom odparené, prednostne za zníženého tlaku, a získa sa zostatok, soľ. Odborník v danej oblasti techniky môže odhadnúť, že namiesto pridania hydroxidu tetrabutylamónneho je možné pridať soľ tetrabutylamónia, ako je bromidová soľ, v spojení s bázou, ako je hydroxid sodný.

Soľ je pridaná do zmesi CIPMA a rozpúšťadla ako je acetonitril, toluén alebo izopropanol. Reakčná zmes obsahujúca CIPMA, sesamol-tetra-butylamónnu soľ a rozpúšťadlo je prednostne zahrievaná po niekoľko hodín, najvýhodnejšie na asi 4 hodiny pri refluxe. Potom je reakčná zmes ochladená a rozpúšťadlo je odstránené za získania zostatku. Prednostne sa rozpúšťadlo odstraňuje odparovaním za zníženého tlaku.

Potom je zostatek rozpustený v organickom rozpúšťadle, ako je toluén, a je premytý polárnym rozpúšťadlom, ako je voda, a bázou, ako je hydroxid sodný. Reakčná zmes je potom sušená použitím sušidiel, ako je síran sodný, a rozpúšťadlo je odparené za získania N-metylparoxetínu. Predložený vynález poskytuje výťažok okolo 86 %, čo je viac ako trojnásobok výťažku podľa stavu techniky.

Predložený vynález predkladá spôsob prípravy zlúčeniny (VII) zahŕňajúcej reakciu zlúčeniny (V) so zlúčeninou (VI) v organickom rozpúšťadle:



kde

X je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z halogénu a $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;

Ar je fenyl prípadne substituovaný halogénom, alkoxy alebo inou inertnou skupinou;

R¹ je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, alkylu, aralkylu, alkarylu, alkyloxykarbonylu, aryloxykarbonylu a aryl-alkoxykarbonylu;

R² je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z arylu a heteroarylu, kde ktorýkoľvek jeden alebo viacej z uvedeného arylu a heteroarylu sú prípadne substituované skupinou pozostávajúcou z alkylu, halogénu, alkoxy, nitro, acylamíno, metyléndioxy, alkyl-sulfonylu, aryl-sulfonylu, alkaryl-sulfonylu a aralkyl-sulfonylu; a

R³ je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, arylu, aralkylu a alkarylu.

CIPMA môže byť získaný za použitia hydridu kovu, ako je hydrid hlinito-litný, aby sa redukoval ester na alkohol, ako sa uvažuje v patente US 4 004 196. Vytvorený alkohol je prekursorom CIPMA. Potom je alkohol konvertovaný na alkylhalogenid, pretože halogén je lepšou odstupujúcou skupinou, ako hydroxidová skupina.

V predloženom vynáleze sa využíva odstupujúca skupina, ktorú je prednostne buď halogén, alebo sulfonylová skupina. Hydroxidová skupina nie je dobrou odstupujúcou skupinou, pretože je nutná jej konverzia na halogénovú alebo sulfonylovú skupinu. Sulfonylová skupina je často používaná na konvertovanie alkoholu na sulfonátový ester.

Sulfonylové zlúčeniny, ktoré môžu byť použité na konvertovanie alkoholu na sulfonát-ester sú napríklad

typicky sulfonylchlorid ako je trifluórmetsulfonylchlorid a p-toluénsulfonyl-chlorid. Pyridín sa obvykle používa v týchto reakciách ako rozpúšťadlo, aby sa neutralizovala vzniknutá kyselina chlórovodíková, vedľajší produkt reakcie.

V predložennom vynáleze sa preferuje použitie halogénov ako odstupujúcich skupín. Najvýhodnejším halogénom je chlór, ďalšie sú jód a bróm. Odstupujúcou skupinou v CIPMA je chlór.

Konverzia alkoholu na alkylhalogenid je v stave techniky veľmi dobre známa. Bromid fosforitý (PBr_3), chlorid fosforitý (PCl_3) a tionylchlorid (SOCl_2) môžu byť použité na konverziu alkoholu na alkylhalogenid. Pyridín je možné použiť ako rozpúšťadlo, ktoré neutralizuje vznikajúcu chlórovodíkovú kyselinu.

V predložennom vynáleze reaguje zlúčenina (V) so zlúčeninou (VI). Zlúčenina (V) obsahuje piperidínovú a arylovú skupinu. Arylová skupina zlúčeniny (V) môže byť substituovaná halogénom, alkoxyskupinou alebo inými inertnými skupinami. Iné inertné skupiny sa týkajú homológov benzénu, kde môže byť vytvorený náhradou vodíka na arylovej skupine skupinou CH_3 alebo vyššími alkylovými skupinami rad homológov, ako je toluén alebo etylbenzén. Prednostne je arylová skupina zlúčeniny (V) substituovaná fluórom na para-pozícii, pretože fluór je v paroxetíne na para-pozícii (pozri zlúčenina (I)).

Skupiny, ktoré môžu byť naviazané na amín v piperidíne v zlúčenine (V) môžu zahŕňať vodík,

alkyl, aralkyl, alkaryl, alkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl a arylalkoxykarbonyl. Tieto skupiny, iné ako vodík, pôsobia ako chrániace skupiny bránením v reakciách týkajúcich sa aminoskej skupiny. Alkyl, zvlášť metylovej skupiny, sú uprednostňované. Odborník v danej oblasti techniky môže súdiť, že iné chrániace skupiny, známe zo stavu techniky, môžu byť použité, a že konkrétna použitá skupina nesmie bezpodmienečne ovplyvniť výsledok.

V predložennom vynáleze sa prípadne a výhodne odstraňuje chrániaca skupina. Napríklad metylová skupina N-metylparoxetínu môže byť odstránená transformáciou na karbamát, nasledovanou alkalickou hydrolýzou. Na získanie karbamátu môže byť uvedený N-metylparoxetín do reakcie s fenylformiátom. Vzniknutý karbamát je potom spracovaný s bázou, ako je KOH. Odborník pohybujúci sa v danej oblasti techniky môže predpokladať, že pokiaľ je zlúčenina (V) substituovaná vodíkom, je nutná následná deacylácia. Taká reakcia by ale mala prebiehať za podmienok, keď sekundárny amín nereaguje nežiadúcim spôsobom s inými skupinami.

Zlúčenina (VI) z predloženého vynálezu môže obsahovať aryl alebo heteroaryl, ktorý je prípadne substituovaný skupinou pozostávajúcou z alkylu, halogénu, alkoxy, nitro, acylamino, metyléndioxy, alkyl-sulfonylu, aryl-sulfonylu, a alkaryl-sulfonylu. Sesamol má arylovú skupinu, ktorá je substituovaná metyléndioxy-skupinou. Odborník v danej oblasti techniky môže súdiť, že sesamol je najvýhodnejším uskutočnením predloženého vynálezu, pretože vedie na tvorbu N-metylparoxetínu. Rozsah patentových nárokov

je ale širší ako sesamol a pokrýva zlúčeniny s arylovými a heteroarylovými skupinami, ktoré sú prípadne substituované skupinami inými ako metyléndioxami.

Najvýhodnejšie uskutočnenie predloženého vynálezu poskytuje spôsob prípravy N-metylparoxetínu zahrňajúce reakciu CIPMA so sesamol-tetra-butylamónnou soľou v organickom rozpúšťadle.

V jednom výhodnom uskutočnení je organické rozpúšťadlo aprotické polárne rozpúšťadlo. najvýhodnejšie je aprotickým polárnym rozpúšťadlom acetonitril.

Predložený vynález ale nie je obmedzený na použitie aprotického polárneho rozpúšťadla, aby sa dosiahli vysoké výťažky. Predložený vynález tiež poskytne vysoké výťažky použitím protických a nepolárnych rozpúšťadiel.

V jednom uskutočnení využíva predložený vynález aromatické rozpúšťadlá. Prednostne je použitým aromatickým rozpúšťadlom toluén. Sú výhodné ďalšie rozpúšťadlá s relatívne rovnakou polaritou ako toluén. Výťažok predloženého vynálezu použitím toluénu ako rozpúšťadla bol okolo 86 %.

V predloženom vynáleze sa tiež využíva alkohol na uskutočňovanie reakcie. Prednostne je alkoholom C₁ až C₆ alkohol. Najvýhodnejšie je použitým alkoholom izopropanol. Odborník v danej oblasti techniky môže súdiť, že použitie konkrétneho rozpúšťadla nie je

podstatné pre predložený vynález. Môžu byť použité iné rozpúšťadlá, vrátane esterov mastných kyselín, alifatických uhľovodíkov a éterov.

Odborník v danej oblasti techniky môže súdiť, že konkrétny získaný stereoizomér hrá podstatnú úlohu v účinnosti liečiva. Najvýhodnejšie stereoizoméry sú tie, ktoré sú usporiadané ako paroxetín.

Nasledujúce príklady sú uvedené pre ilustráciu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava N-metylparoxetínu

Príklad 1

Sesamol (4,32 g, 31,2 mmol) bol pridaný do roztoku hydroxidu tetrabutylamónneho v izopropanole/metanole (0,1N, 342 ml) a rozpúšťadlá boli odparené pod vakuom do sucha. Zvyšková tetrabutylamónna soľ sesamolu bola rozpustená v acetonitrile (40 ml) a bol pridaný 4-(4-fluórfenyl)-3-chlór-metyl-N-metyl-piperidín (CIPMA) (7,5 g, 31,2 mmol). Reakčná zmes bola miešaná za zahrievania pod refluxom po 4 h. Po ochladení bola reakčná zmes odparená do sucha vo vákuu a zostatok bol rozpustený v toluéne. Roztok v toluéne bol premytý 5% vodným roztokom hydroxidu sodného a potom vodou. Po sušení so síranom sodným a odparení rozpúšťadla vo vákuu bol získaný N-metylparoxetín (8,1 gramu) s výťažkom 76 %.

Príklad 2

Sesamol (4,76 g, 34,2 mmol) bol pridaný do roztoku hydroxidu tetrabutylamónneho v izopropanole/metanole (0,1N, 342 ml) a rozpúšťadlá boli odparené pod vakuom do sucha. Zvyšková tetrabutylamónna soľ sesamolu bola rozpustená v acetonitrile (40 ml) a bol pridaný 4-(4-fluórfenyl)-3-chlór-metyl-N-metyl-piperidín (CIPMA) (7,5 g, 31,2 mmol). Reakčná zmes bola miešaná za zahrievania pod refluxom počas 4 h. Po ochladení bola reakčná zmes odparená do sucha vo vákuu a zostatok bol rozpustený v toluéne. Roztok v toluéne bol premytý 5% vodným roztokom hydroxidu sodného a potom vodou. Po sušení so síranom sodným a odparení rozpúšťadla vo vákuu bol získaný N-metylparoxetín (9,28,1 gramu) s výťažkom 86 %.

Príklad 3

Sesamol (4,76 g, 34,2 mmol) bol pridaný do roztoku hydroxidu tetrabutylamónneho v izopropanole/metanole (0,1N, 342 ml) a rozpúšťadlá boli odparené pod vakuom do sucha. Zvyšková tetrabutylamónna soľ sesamolu bola rozpustená v toluéne (40 ml) a bol pridaný 4-(4-fluórfenyl)-3-chlór-metyl-N-metyl-piperidín (CIPMA) (7,5 g, 31,2 mmol). Reakčná zmes bola miešaná za zahrievania pod refluxom počas 4 h. Po ochladení bola reakčná zmes premytá 5% vodným roztokom hydroxidu sodného a potom vodou. Po sušení so síranom sodným a odparení rozpúšťadla vo vákuu bol získaný N-metylparoxetín (9,1 gramu) s výťažkom 85 %.

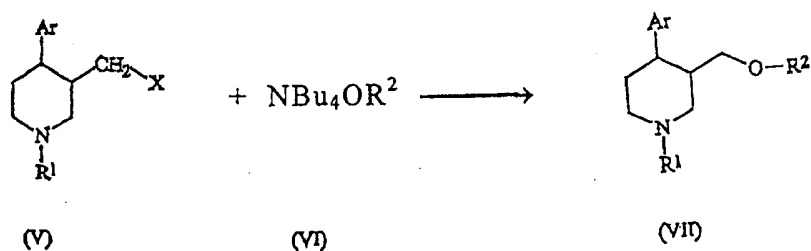
Príklad 4

Sesamol (4,76 g, 34,2 mmol) bol pridaný do roztoku hydroxidu tetrabutylamónneho v izopropanole/metanole (0,1N, 342 ml) a rozpúšťadlá boli odparené pod vákuom do sucha. Zvyšková tetrabutylamónna soľ sesamolu bola rozpustená v izopropylalkohole (40 ml) a bol pridaný 4-(4-fluórfenyl)-3-chlórmetyl-N-metyl-piperidín (CIPMA) 7,5 g (31,2 mmol). Reakčná zmes bola miešaná za zahrievania pod refluxom počas 4 h. Po ochladení bola reakčná zmes odparená do sucha vo vákuu a zostatok bol rozpustený v toluéne. Roztok bol premytý 5% vodným roztokom hydroxidu sodného a potom vodou. Po sušení so síranom sodným a odparení rozpúšťadla vo vákuu bol získaný N-metylparoxetín (8,3 gramu) s výťažkom 78 %.

Na základe takto opísaného vynálezu s odkazmi na konkrétne výhodné uskutočnenia a doložené príklady môže odborník v oblasti techniky navrhnúť úpravy opísaného a doloženého vynálezu, ktoré nie sú nad rámec a rozsah vynálezu opísaného v opisnej časti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca (VII) **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa reakciu zlúčeniny (V) so zlúčeninou vzorca (VI) v organickom rozpúšťadle:



kde

X je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z halogénu a $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;

Ar je fenyl prípadne substituovaný halogénom, alkoxy alebo inou inertnou skupinou;

R^1 je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, alkylu, aralkylu, alkarylu, alkyloxykarbonylu, aryloxykarbonylu a aryl-alkoxykarbonylu;

R^2 je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z arylu a heteroarylu, kde ktorýkoľvek alebo viacej z uvedeného arylu a heteroarylu sú prípadne substituované skupinou pozostávajúcou z alkylu, halogénu, alkoxy, nitro, acylamíno, metyléndioxy, alkyl-sulfonylu, aryl-sulfonylu, alkaryl-sulfonylu a aralkyl-sulfonylu; a

R^3 je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, arylu, aralkylu a alkarylu.

2. Spôsob podľa nároku 1 **vyznačujúci sa tým, že** R^1 je metyl, Ar je fluórphenyl, a X je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, mesylátu a tosylátu.

3. Spôsob podľa nároku 2 vyznačujúci sa tým, že fluórphenyl má fluór v para-pozícii.

4. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že organické rozpúšťadlo je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z toluénu a izopropylalkoholu.

5. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že organické rozpúšťadlo je dipolárne aprotické rozpúšťadlo.

6. Spôsob podľa nároku 5 vyznačujúci sa tým, že dipolárnym aprotickým rozpúšťadlom je acetonitril.

7. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že výťažok je aspoň asi 25 %.

8. Spôsob podľa nároku 7 vyznačujúci sa tým, že výťažok je aspoň asi 55 %.

9. Spôsob podľa nároku 8 vyznačujúci sa tým, že výťažok je aspoň asi 85 %.

10. Spôsob podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že ďalej zahŕňa krok nahradenia R^1 vodíkom v zlúčenine (VII).

11. Spôsob podľa nároku 10 vyznačujúci sa tým, že R^1 je metylová skupina.

12. Spôsob podľa nároku 11 vyznačujúci sa tým, že metylová skupina je odstránená transformáciou na karbamát nasledovanou alkalickou hydrolýzou.

13. Spôsob prípravy N-metylparoxetínu **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa reakciu CIPMA so sesamol-tetrabutylamónnou soľou v organickom rozpúšťadle.

14. Spôsob podľa nároku 13 **vyznačujúci sa tým, že** výťažok je aspoň asi 25 %.

15. Spôsob podľa nároku 14 **vyznačujúci sa tým, že** výťažok je aspoň asi 55 %.

16. Spôsob podľa nároku 15 **vyznačujúci sa tým, že** výťažok je aspoň asi 85 %.

17. Spôsob podľa nároku 13 **vyznačujúci sa tým, že** organické rozpúšťadlo je zvolené zo skupiny pozostávajúcej z toluénu a izopropylalkoholu.

18. Spôsob podľa nároku 13 **vyznačujúci sa tým, že** organické rozpúšťadlo je dipolárne aprotické rozpúšťadlo.

19. Spôsob podľa nároku 18 **vyznačujúci sa tým, že** dipolárnym aprotickým rozpúšťadlom je acetonitril.

20. Spôsob prípravy paroxetínu **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa odstránenie N-metylovej skupiny z N-metylparoxetínu pripraveného postupom podľa nároku 13.

21. Spôsob podľa nároku 20 **vyznačujúci sa tým, že** N-metylová skupina je odstránená transformáciou na karbamát nasledovanou alkalickou hydrolýzou.

22. Sesamol-tetrabutylamónna soľ.

23. Spôsob prípravy sesamol-tetrabutylamónnej soli podľa nároku 22 **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa uvedenie do kontaktu tetrabutylamónných iónov so sesamolom alebo ióny sesamolu v organickom rozpúšťadle.

24. Spôsob podľa nároku 23 **vyznačujúci sa tým, že** ďalej zahŕňa uvedenie do kontaktu za prítomnosti bázy.

25. Spôsob podľa nároku 23 **vyznačujúci sa tým, že** tetrabutylamónne ióny sú v komplexe s hydroxidovými iónmi.

26. Spôsob podľa nároku 23 **vyznačujúci sa tým, že** organickým rozpúšťadlom je alkohol alebo zmes alkoholov.

27. Spôsob podľa nároku 26 **vyznačujúci sa tým, že** zmes zahŕňa izopropanol a metanol.

28. Spôsob prípravy paroxetínu **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa krok reakcie CIPMA so sesamol-tetrabutylamónnou soľou v organickom rozpúšťadle za získania medziproduktu, a konverziu medziproduktu na paroxetín.