(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 810225 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D405/12 A A61K031/445 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de deposito:* 1997.06.02

(30) *Prioridade:* 1996 05.31 JP 13904896

(43) *Data de publicação do pedido:*
1997 12.03

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.08.29

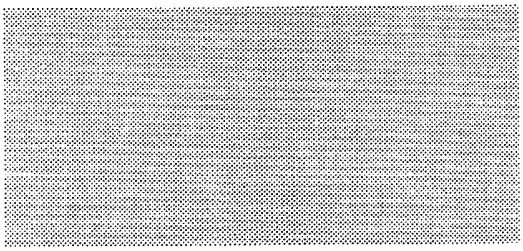
(73) *Titular(es):*
ASAHI GLASS COMPANY LTD.
12-1, YURAKUCHO 1-CHOME, CHIYODA-KU TOKYO 100-8405 JP

(72) *Inventor(es):*
SHU-ZHONG WANG JP
YASUSHI MATSUMURA JP

(74) *Mandatário(s):*
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PAROXETINA

(57) *Resumo:*



Campo das Cebolas - 1100 LISBOA
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

REF.: A 3036PT - er / sp

INPI

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.
[X]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
		N.º Objectos [ ]	N.º Desenhos [ ]	

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)

N.º 810.225 (11)

DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)

REQUERENTE (71)
(NOME E MORADA)

ASAHI GLASS COMPANY LTD., japonesa, industrial, com sede em 12-1, Yurakucho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8405, Japão

CÓDIGO POSTAL

INVENTOR(ES) AUTOR(ES) (72)

WANG, SHU-ZHONG e MATSUMURA, YASUSHI

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAIS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO

FIGURA (para interpretação do resumo)

EPÍGRAFE (54)

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PAROXETINA"

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

Descreve-se um processo para a preparação de uma paroxetina representada pela fórmula (4) seguinte, que compreende a reacção de uma N-alquilpiperidina representada pela fórmula geral (1) com um éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) para preparar uma alcoxicarbonilpiperidina representada pela

Sciip

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

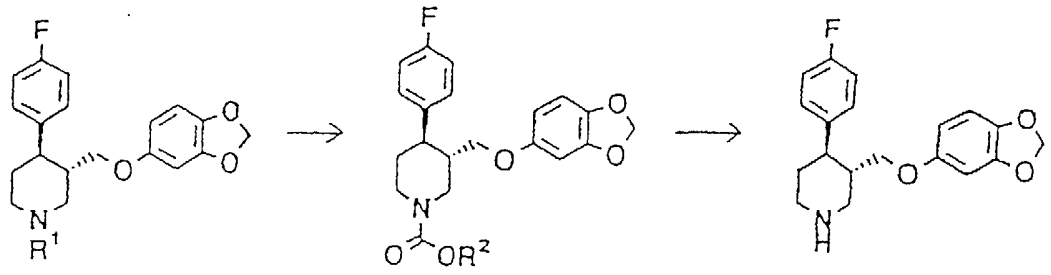
INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
☐	☐	☐	☐	☐	
		N.º Objectos ☐	N.º Desenhos ☐		
N.º ☐ (11)		DATA DO PEDIDO __/__/__ (22)			

RESUMO (continuação) (57)

fórmula geral (3) e a hidrólise da alcoxicarbonilpiperidina sob condições alcalinas:



(1) (3) (4)

em que cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo alquilo inferior, um grupo cicloalquilo inferior ou um grupo aralquilo ou um grupo de fórmula geral C_mF_{2m+1} (na qual o símbolo m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 6) e o símbolo X representa um átomo de halogéneo.

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

Descrição

"Processo para a preparação de paroxetina"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de paroxetina, que tem uma acção inibidora sobre a 5-hidroxitriptamina (5-HT) e é útil como agente terapêutico para diversas doenças tais como a depressão e a doença de Parkinson.

A paroxetina é a (3S, 4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)--piperidina representada pela fórmula (4) mencionada mais adiante.

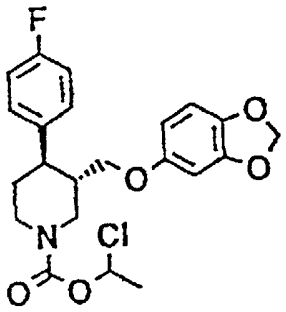
Como processos para a preparação da paroxetina, conhece-se o processo de Christensen et al. (U.S.P. 4 007 196) e o processo de Barnes et al. (Publicação da patente de invenção japonesa examinada JP-B-6-47587). O primeiro compreende fazer reagir um derivado de N-metilpiperidina representado pela fórmula geral (1) mencionada a seguir (na qual o símbolo R^1 representa um grupo metilo) com cloroformato de fenilo e hidrolisar o carbamato de fenilo resultante sob condições alcalinas. O carbamato de fenilo é diferente dos compostos representados pela fórmula geral (3) mencionada mais adiante apenas pelo facto de o símbolo R^2 representar um grupo fenilo. Este processo apresenta inconvenientes, os quais são atribuídos ao baixo grau de conversão no carbamato de fenilo, ao facto de ser necessário tempo e trabalho extra para separar os materiais iniciais do produto e ao facto de o rendimento final do processo ser reduzido.

O último processo compreende a conversão de um derivado de N-metilpiperidina representado pela fórmula geral (1) num carbamato de 1-cloroetilo representado pela fórmula (5) seguinte e a hidrólise subsequente do carbamato de 1--cloroetilo sob condições acídicas. Este processo requer aquecimento ou agitação

255

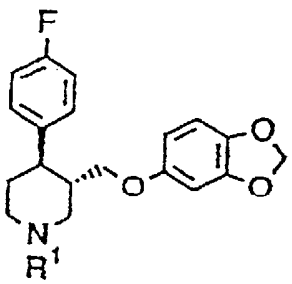
durante um longo intervalo de tempo sob condições acídicas, o que pode provocar a decomposição do radical acetal do produto. A prevenção de contaminação de um produto final pela decomposição do subproduto requer muito trabalho e dinheiro que são grandemente desvantajosos para a produção de produtos farmacêuticos.

A patente de invenção EP-A-0 190 496 descreve *inter alia* derivados de cis--paroxetina e a sua preparação mediante reacção de uma N-alquilpiperidina com um éster de ácido halofórmico para preparar uma alcoxicarbonilpiperidina e hidrólise da alcoxicarbonilpiperidina respectiva sob condições alcalinas.

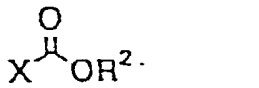


(5)

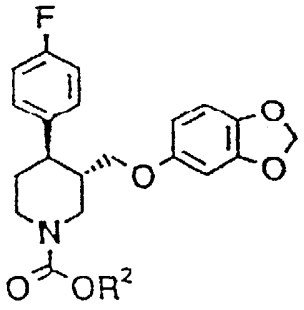
Para resolver os problemas com os processos mencionados anteriormente, a presente invenção proporciona: um processo para a preparação de paroxetina representada pela fórmula (4) seguinte, que compreende a reacção de uma N--alquilpiperidina representada fórmula geral (1) a seguir com um éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) para preparar uma alcoxicarbonilpiperidina representada pela fórmula geral (3) e a hidrólise da alcoxicarbonilpiperidina sob condições alcalinas:



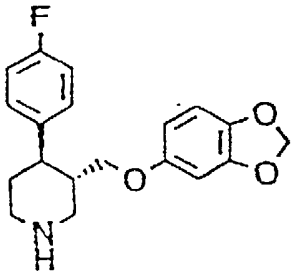
(1)



(2)



(3)



(4)

em que o símbolo R^1 representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilo inferior com a 3 a 6 átomos de carbono, um grupo aralquilo ou um grupo de fórmula geral C_mF_{2m+1} (na qual o símbolo m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 6), o símbolo R^2 representa um grupo etilo e o símbolo X representa um átomo de halogéneo.

No que se disse anteriormente e no seguimento, "inferior" para um grupo orgânico significa entre 1 e 6 átomos de carbono. Exemplos apropriados de um "grupo alquilo inferior" incluem um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo propilo, um grupo isopropilo, um grupo butilo, um grupo isobutilo, um grupo t--butilo, um grupo pentilo, um grupo hexilo e similares. Um "grupo cicloalquilo inferior" significa um grupo cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono no anel e os

seus exemplos apropriados incluem um grupo ciclopropilo, um grupo ciclobutilo, um grupo ciclopentilo e um grupo ciclo-hexilo.

Um "grupo aralquilo" significa um grupo alquilo substituído por um grupo arilo. Um "grupo arilo" significa um grupo hidrocarbonado aromático monovalente ou um grupo heterociclico monovalente e é de preferência um grupo fenilo ou um seu derivado ou um anel pentagonal ou hexagonal contendo oxigénio, azoto ou enxofre ou um anel heterociclico condensado derivado do mesmo. Exemplos apropriados de um grupo arilo incluem um grupo fenilo, um grupo tolilo, um grupo p-halofenilo, um grupo tiofenilo, um grupo pirrolilo, um grupo imidazolilo, um grupo piridilo e um grupo indolilo. O radical alquilo de um grupo aralquilo comporta de preferência um número de átomos de carbono de 4 ou menos. Exemplos apropriados de um grupo aralquilo são um grupo benzilo, um grupo benzidrilo, um grupo tritilo e um grupo fenetilo.

Um "átomo de halogéneo" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo. O grupo de fórmula geral C_mF_{2m+1} significa um grupo perfluoroalquilo e o símbolo m representa de preferência o número 1 ou 2.

Uma N-alquilpiperidina representada pela fórmula geral (1) como o composto inicial para o processo de acordo com a presente invenção é susceptível de ser obtido pelo processo descrito na patente de invenção US-A-4 007 196. Um éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) encontra-se facilmente disponível no comércio e pode também ser sintetizado por métodos conhecidos.

A fim de realizar o processo de acordo com a presente invenção, agita-se em primeiro lugar uma N-alquilpiperidina representada pela fórmula geral (1) [no

seguimento referida como composto (1)] conjuntamente com um éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) [no seguimento referido como composto (2)] no seio de um solvente apropriado na presença ou na ausência de uma base apropriada e a uma temperatura apropriada para preparar uma alcoxicarbonilpiperidina representada pela fórmula geral (3) [no seguimento referida como composto (3)].

O grupo N-alquilo (R^1) do composto (1) utilizado na presente memória descritiva é de preferência um grupo alquilo inferior, mais preferivelmente um grupo metilo. O átomo de halogéneo (X) do composto (2) utilizado na presente memória descritiva é de preferência um átomo de cloro ou um átomo de bromo, e prefere-se particularmente um átomo de cloro. O radical alquilo (R^2) do composto (2) é de preferência um grupo alquilo inferior, mais preferivelmente um grupo metilo ou um grupo etilo.

A temperatura da reacção encontra-se de preferência compreendida entre 10 e 150°C, mais preferivelmente entre 20 e 120°C. A quantidade de um composto (2) é de preferência pelo menos equivalente a, mais preferivelmente 1 a 10 vezes tantos equivalentes como a quantidade do composto (1). Realiza-se de preferência à reacção na presença de uma base de modo a prosseguir-se satisfatoriamente.

Pode utilizar-se na reacção anterior quaisquer solventes apróticos com excepção das aminas e, quando se encontra presente uma base, prefere-se um solvente resistente à base. Exemplos apropriados do solvente são diclorometano, clorofórmio, éter dietílico, éter t-butil-metílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2--dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, hexano, heptano, éter de petróleo, acetato de metilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida. De entre

estes, são particularmente preferidos os solventes aromáticos tais como o tolueno e solventes etéreos tais como o tetra-hidrofurano.

A base utilizada para esta reacção pode ser uma amina orgânica, um alcoxi, um hidróxido de metal alcalino, um hidróxido de metal alcalino-terroso, um hidreto de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino-terroso ou um sal do ácido carbonico Exemplos apropriados da base são 1,8-bis (N,N-dimetilamino)-naftaleno, metóxido de sódio, etóxido de sódio, fenóxido de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, carbonato de cálcio e alumina básica. São particularmente preferidos os hidretos metálicos. A quantidade da base é de preferência pelo menos equivalente à quantidade do éster de ácido halofórmico utilizado.

Concentra-se a mistura reaccional acabada, após filtração se o sistema contiver qualquer sólido, para se obter um composto (3).

Em seguida, hidrolisa-se o composto (3) assim obtido no seio de um solvente apropriado sob condições alcalinas para se obter a paroxetina. A temperatura da reacção encontra-se de preferência compreendida entre 10 e 150°C, mais preferivelmente entre 20 e 120°C.

Na hidrólise, pode utilizar-se qualquer solvente resistente às condições hidrolíticas. Exemplos apropriados do solvente são éter dietílico, éter t-butil-metílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benzeno, tolueno, xileno, hexano, heptano, éter de petróleo, metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, metil-celosolve, etil-celosolve, água e misturas de pelo menos dois de entre eles.

O alcali que proporciona as condições alcalinas para a hidrólise pode ser um alcóxido, um hidróxido de metal alcalino, um hidróxido de metal alcalino-terroso ou um sal de ácido carbónico. Exemplos apropriados do alcali são metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e carbonato de cálcio. De entre eles, são particularmente preferidos os hidróxidos metálicos tais como os hidróxidos de metais alcalinos e os hidróxidos de metais alcalino-terrosos. Pode utilizar-se o álcali em uma quantidade catalítica em relação ao composto (3), mas utiliza-se de preferência em uma quantidade pelo menos equivalente ao composto (3).

A partir da mistura reaccional acabada, pode obter-se a parotexina mediante extracção com um solvente apropriado tal como o tolueno.

O composto representado pela fórmula geral (3) de acordo com a presente invenção é um composto novo.

Agora, vai descrever-se a presente invenção mais em pormenor com referência a exemplos, mas deve entender-se que a presente invenção não é de modo nenhum restringida por estes exemplos específicos.

EXEMPLO COMPARATIVO

A 343,4 mg (1 mmol) de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p--fluorofenil)-1-metilpiperidina dissolvida em 2,5 ml de diclorometano, adiciona-se, gota a gota, arrefecendo com gelo, uma solução de 144 µl de cloroformato de fenilo dissolvido em 1,5 ml de diclorometano e agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 6 horas, e, após a adição de 144 µl de cloroformato de fenilo, agita-se durante 2 dias. Concentra-se a mistura reaccional e analisa-se o resíduo

resultante mediante RMN ^{19}F e verificou-se que continha o material inicial anterior e um outro material em uma razão de 1:1.

Distribui-se o resíduo anterior entre água e tolueno. Remove-se o material inicial que não reagiu mediante lavagem com ácido clorídrico diluído, seca-se e concentra-se a solução toluénica. Separa-se o resíduo resultante mediante cromatografia de coluna sobre gel de sílica para se obter 149 mg (0,33 mmol) de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-fenoxicarbonilpiperidina.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (t,J=7,8Hz,2H); 7,15-7,24 (m,5H); 7,01 (t,J=8,6Hz,2H); 6,64 (d,J=8,3Hz,1H); 6,37 (s,1H); 6,16 (d,J=6,8Hz,1H); 5,88 (s,2H); 4,63 (br,1H); 4,47 (br,1H); 3,65 (d,J=9,0Hz,1H); 3,50 (dd,J=6,5, 9,3Hz,1H); 3,09 (br,1H); 2,99 (br,1H); 2,78 (br,1H); 2,15 (br,1H); 1,79-1,93 (m,2H).

RMN ^{19}F (376MHz, $CDCl_3$, $CFCl_3$=0ppm constante no seguimento)

δ -116,4.

EXEMPLO 1

A 103,3 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1--metilpiperidina dissolvida em 1 ml de tolueno desidratado, adiciona-se 12,6 mg de hidreto de cálcio e, em seguida, adiciona-se gradualmente enquanto se arrefece com gelo uma solução de 287 µl de cloroformato de etilo dissolvido em 1 ml de tolueno desidratado. Decorridas 2,5 horas de agitação à temperatura ambiente, adiciona-se 10 mg de hidreto de cálcio e agita-se a mistura reaccional durante a noite. Em seguida, adiciona-se 200 µl de cloroformato de etilo e agita-se a mistura reaccional durante um dia. Após adição de 170 mg de hidreto de cálcio, agita-se a mistura

reaccional durante a noite.

Filtra-se a mistura reaccional e concentra-se o filtrado para se obter 111 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,18 (m,2H); 6,98 (t,J=8,5Hz,2H); 6,63 (d,J=8,3Hz,1H); 6,36 (d,J=2,2Hz,1H); 6,15 (d,J=8,3Hz,1H); 5,88 (s,2H); 4,48 (br,1H); 4,29 (br,1H); 4,18 (q,J=6,8Hz,2H); 3,60 (m,1H); 3,46 (m,1H); 2,86 (br,2H); 2,70 (br,1H); 2,02 (br,1H); 1,6-1,9 (m,2H); 1,29 (t,J=7,1Hz,3H).

RMN ^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -116,6.

Dissolve-se 111 mg da (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p--fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina assim obtida em 2 ml de tolueno e, em seguida, adiciona-se 102 mg de hidróxido de potássio e 1 ml de etanol. Aquece-se a refluxo a mistura resultante durante 2 dias após o que se concentra. Dilui-se o resíduo resultante com água e extrai-se com tolueno. Seca-se o extracto e concentra--se para se obter 62 mg de paroxetina.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (dd,J=5,6, 8,3Hz,2H); 6,98 (t,J=8,7Hz,2H); 6,61 (d,J=8,3Hz,1H); 6,33 (d,J=2,4Hz,1H); 6,12 (dd,J=2,4,8,3Hz,1H); 5,87 (s,2H); 3,56 (dd,J=2,9,9,5Hz,1H); 3,40-3,45 (m,2H); 3,18 (d,J=12,0Hz,1H); 2,64-2,77 (m,2H); 2,58 (dt,J=3,9,11,7Hz,1H); 2,05 (m,1H); 1,92 (br,1H); 1,66-1,83 (m,2H).

RMN ^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -117,1.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

A 142 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1--metilpiperidina dissolvida em 2 ml de tolueno desidratado, adiciona-se

gradualmente, enquanto se arrefece com gelo, uma solução de 320 µl de cloroformato de metilo em 1 ml de tolueno desidratado. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite e, em seguida, após adição de 265 mg de hidreto de cálcio e 2 ml de tolueno desidratado, agitou-se ainda durante mais 4 horas. Adicionou-se então 160 µl de cloroformato de etilo e agitou-se a mistura reaccional durante a noite.

Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado para se obter a 69 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-metoxicarbonil-piperidina.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,18 (m,2H); 6,97 (t,J=8,7Hz,2H); 6,62 (d,J=8,5Hz,1H); 6,35 (d,J=2,5Hz,1H); 6,14 (dd,J=2,4,8,5Hz,1H); 5,87 (s,2H); 4,46 (br,1H); 4,29 (br,1H); 4,29 (br,1H); 3,74 (s,3H); 3,58-3,61 (m,1H); 3,43-3,47 (m,1H); 2,6-2,9 (br,3H); 2,01 (br,1H); 1,66-1,85 (m,2H).

RMN ^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -116,5.

Hidrolisou-se 69 mg da (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p--fluorofenil)-1-metoxicarbonilpiperidina assim obtida pela mesma maneira que no exemplo 1 para se obter 30 mg de paroxetina.

EXEMPLO 3

A 110 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1--metilpiperidina dissolvida em 2 ml de tetra-hidrofurano desidratado, adicionou-se 192 mg de hidreto de cálcio e, em seguida, adicionou-se gradualmente, enquanto se arrefeceu com gelo, 306 µl de cloroformato de etilo. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite e arrefeceu-se com um banho de óleo à

temperatura de 70°C durante 7 horas. Após adição gradual de etanol, filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado para se obter 172 mg de (3S,4R)-3-[5--(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina oleosa.

Dissolveu-se 172 mg da (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p--fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina oleosa assim obtida em 4 ml de etanol e adicionou-se 330 mg de hidróxido de potássio e 1 ml de água. Aqueceu-se a mistura reaccional com um banho de óleo à temperatura de 90°C durante 3 dias após o que se concentrou. Diluiu-se o resíduo resultante com água e extraiu-se com tolueno após o que se secou o extracto e se concentrou para se obter 70 mg de paroxetina.

EXEMPLO 4

A 1 g de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-metil-piperidina dissolvida em 20 ml de tetra-hidrofurano desidratado, adicionou-se gradualmente, enquanto se arrefeceu com gelo, 2,87 ml de cloroformato de etilo. Aqueceu-se a mistura reaccional com um banho de óleo à temperatura de 70°C durante a noite e, em seguida, após adição de 4,4 g de carbonato de potássio, aqueceu-se durante 2 dias. Após adição de etanol, filtrou-se a mistura reaccional. Concentrou-se o filtrado para se obter 1,22 g de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)--oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina oleosa.

Hidrolisou-se 1,22 g da (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p--fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina oleosa pela mesma maneira que no Exemplo 3, para se obter 780 mg de paroxetina.

EXEMPLO 5

A 102,6 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-

-metilpiperidina dissolvida em 2 ml de tolueno desidratado, adicionou-se, enquanto se arrefeceu com gelo, 86 µl de cloroformato de etilo e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 dias. Concentrou-se a mistura reaccional para se obter 116 mg de um resíduo oleoso e distribuiu-se o resíduo entre água e tolueno. Após lavagem com ácido clorídrico diluído, secou-se e concentrou-se a solução toluénica para se obter 69 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)--oximetil]-4-(p-fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina.

Hidrolisou-se 69 mg de (3S,4R)-3-[5-(1,3-dioxaindanil)-oximetil]-4-(p--fluorofenil)-1-etoxicarbonilpiperidina assim obtida pela mesma maneira que no Exemplo 3 para se obter 27 mg de paroxetina.

É possível preparar eficazmente paroxetina, que é útil como produto farmacêutico, sem a formação de um sub-produto de decomposição.

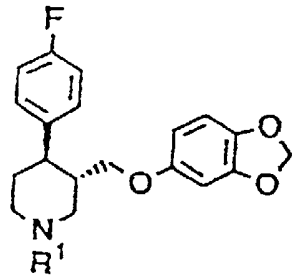
Lisboa, 3 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

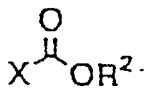
JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

Reivindicações

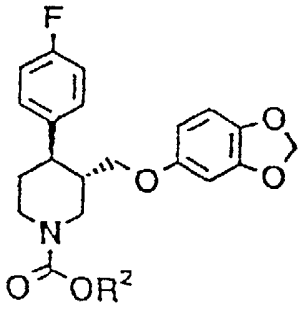
1. Processo para a preparação de uma paroxetina representada pela fórmula (4) seguinte, que compreende a reacção de uma N-alquilpiperidina representada pela fórmula geral (1) seguinte com um éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) para preparar uma alcoxicarbonilpiperidina representada pela fórmula geral (3) e a hidrólise da alcoxicarbonilpiperidina sob condições alcalinas:



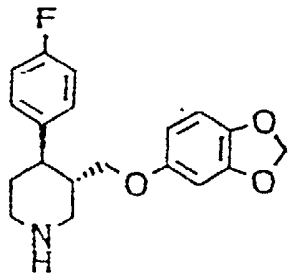
(1)



(2)



(3)



(4)

em que o símbolo R^1 representa um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquilo inferior com a 3 a 6 átomos de carbono, um grupo aralquilo ou um grupo de fórmula geral C_mF_{2m+1} (na qual o símbolo m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 6), o símbolo R^2 representa um grupo etilo e o símbolo X representa um átomo de halogéneo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo R^1 representar um grupo alquilo inferior com 1 a 6 átomos de carbono.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de o símbolo R^2 representar um grupo metilo.

4. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de o símbolo X representar um átomo de cloro.

5. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de se preparar a alcoxicarbonilpiperidina representada pela fórmula geral (3) fazendo reagir a N-alquilpiperidina representada pela fórmula geral (1) com o éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) na presença de uma base.

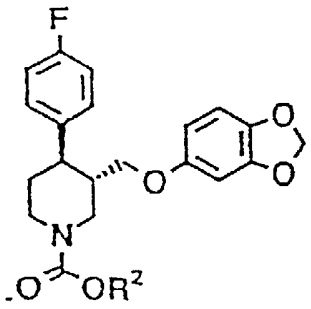
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de a base ser um hidreto de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino-terroso ou um carbonato de metal alcalino.

7. Processo de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo facto de se realizar à reacção no seio de um solvente e a uma temperatura compreendida entre 10 e 150°C.

8. Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de se hidrolisar a alcoxicarbonilpiperidina representada pela

fórmula geral (3) no seio de um solvente e a uma temperatura compreendida entre 10 e 150°C.

9. Uma alcoxicabonilpiperidina representada pela fórmula geral (3):



(3)

na qual o símbolo R^2 representa um grupo etilo.

Lisboa, 3 de Setembro de 2001

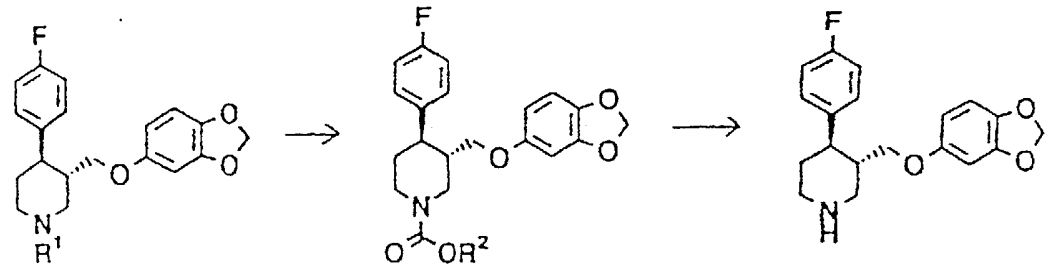
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

Resumo

"Processo para a preparação de paroxetina"

Descreve-se um processo para a preparação de uma paroxetina representada pela fórmula (4) seguinte, que compreende a reacção de uma N-alquilpiperidina representada pela fórmula geral (1) com um éster de ácido halofórmico representado pela fórmula geral (2) para preparar uma alcoxicarbonilpiperidina representada pela fórmula geral (3) e a hidrólise da alcoxicarbonilpiperidina sob condições alcalinas:



(1) (3) (4)

em que cada um dos símbolos R^1 e R^2 representa um grupo alquilo inferior, um grupo cicloalquilo inferior ou um grupo aralquilo ou um grupo de fórmula geral C_mF_{2m+1} (na qual o símbolo m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 6) e o símbolo X representa um átomo de halogéneo.

Lisboa, 3 de Setembro de 2001

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA