

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4081

(13) Druh dokumentu: **A3**

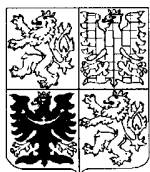
(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/22

C 07 D 405/12

A 61 K 31/445

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.05.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.05.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9710004**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/02826**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/52920**

(71) Přihlašovatel:

KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT,
Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Brennan James Patrick, Nottingham, GB;

(74) Zástupce:

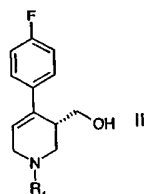
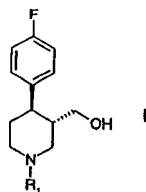
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Chemický způsob

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučeniny vzorce I, ve kterém R₁ představuje chránící skupinu aminu, kde se sloučenina vzorce II, ve kterém R₁ je definován výše, redukuje hydridem kovu v přítomnosti anorganické soli v přítomnosti ředidla.



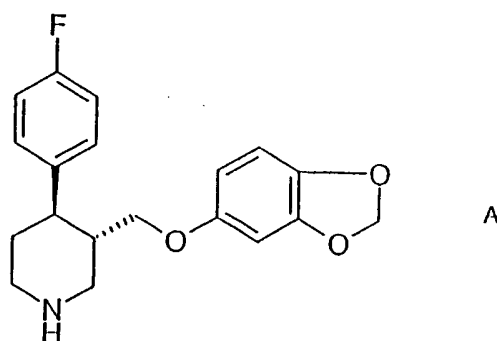
Chemický způsob

Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy (-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidinu, který je užitečný meziprodukt při přípravě paroxetinu.

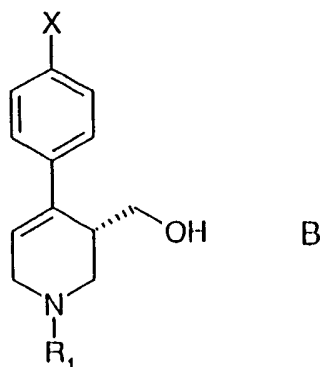
Dosavadní stav techniky

Patent US č. 4 007 196 popisuje sloučeniny, které vykazují antidepresivní aktivitu. Jedna konkrétní sloučenina popsána v tomto patentu je známá jako paroxitin a má níže uvedený vzorec A:

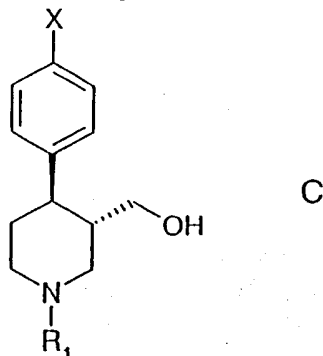


Bylo zjištěno, že tato sloučenina je zvláště vhodná při ošetření deprese a bylo popsáno několik způsobů přípravy této důležité sloučeniny.

Přihláška WO 96/36636 (na kterou se tímto odkazuje) popisuje jeden takový způsob. Krok C v nároku 1 této přihlášky popisuje redukci sloučeniny vzorce B



za vzniku sloučeniny vzorce C

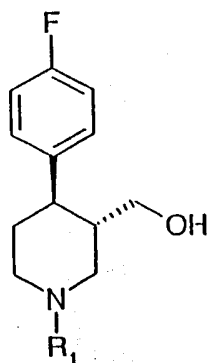


ve kterém X je halogen, výhodně F, a R_1 je C_{2-5} alkyl, fenyl C_{1-5} alkyl nebo substituovaný fenyl C_{1-5} alkyl. Redukce se provádí za použití hydridu kovu, kterým je výhodně, podle nároku 4, $LiAlH_4$ nebo $NaAlH_4$. Jediný příklad uvedený v této přihlášce se týká sloučeniny vzorce B, ve které X je F a R_1 je ethyl, která byla redukována použitím směsi hydridu sodného a tetrahydridohlinitanu lithného.

Bylo zjištěno, že pokud se reakce provede za podmínek popsanych ve WO 96/36636, v případě, že X je F a R_1 je benzyl, dochází k výskytu nepřijatelné úrovně defluorace. Tyto nečistoty se obtížně oddělují od požadované sloučeniny v této fázi a mají za následek přítomnost defluoroanalogů paroxetinu v konečné sloučenině. Je také obtížné oddělit defluoroanalogy paroxetinu od paroxetinu. To má za následek časově náročné separační procesy, které jsou drahé a materiálově náročné.

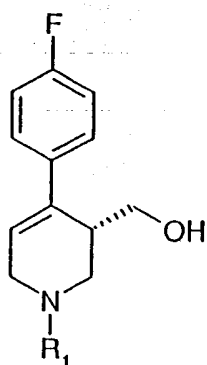
Podstata vynálezu

Neočekávaně byl nalezen způsob, který minimalizuje výskyt defluorace v průběhu redukční fáze. Tento vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny vzorce I



I

ve kterém R_1 představuje chránicí skupinu aminu,
kde sloučenina vzorce II



II

ve kterém R_1 je definována výše, se redukuje hydridem kovu
v přítomnosti anorganické soli v přítomnosti ředidla.

Vhodná chránicí skupina aminu je ta, která je inertní
k redukci hydridem kovu. Výhodně je chránicí skupina aminu
vybrána z a) allylu, b) benzhydrylu, c) methoxymethylu,
d) benzyloxymethylu, e) tetrahydropyranylu, f) případně
substituované benzylové skupiny, g) di(p-methoxyfenyl)
methylu, h) trifenylmethylu, i) (p-methoxyfenyl)
difenylmethylu, j) difenyl-4-pyridylmethylu,
k) 2,4,6-trimethylbenzensulfonylu, l) toluensulfonylu,
m) benzylsulfonylu, n) C_{1-6} alkylové skupiny, o) trifluor
 C_{1-4} alkylové skupiny, p) alkinylové skupiny nebo
q) p-methoxybenzylu nebo případně substituovaného amonia.
Výhodněji je chránicí skupina aminu benzylová skupina,
která je případně substituována na fenylový kruh jednou
nebo více z následujících skupin: C_{1-4} alkylová skupina,
 C_{1-4} alkoxylová skupina, halogen nebo nitroskupina.
Nejvýhodněji R_1 představuje benzyl.

Vhodný hydrid kovu je hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid hořečnatý, hydrid vápenatý, tetrahydridoboritan sodný, tetrahydridoboritan draselný, tetrahydridoboritan lithný, tetrahydridohlinitan lithný, tetrahydridohlinitan sodný, hydrid hlinitý, bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid sodný mono(C_{1-4} alkoxy)aluminiumhydrid lithný, di(C_{1-4} alkoxy)aluminiumhydrid lithný nebo diethylaluminiumhydrid sodný nebo jejich směsi. Výhodně je hydridem kovu tetrahydridohlinitan lithný nebo tetrahydridohlinitan sodný. Zvláště výhodně je hydridem kovu tetrahydridohlinitan lithný.

Vhodné použité množství hydridu kovu je v rozmezí 0,5 až 5 molárních ekvivalentů vztaženo na množství použité sloučeniny vzorce II. Výhodně je použité množství hydridu kovu v rozmezí 0,75 až 1,25 molárních ekvivalentů. Zvláště výhodně je použité množství hydridu kovu v rozmezí 0,90 až 1,10 molárních ekvivalentů.

Vhodná anorganická sůl je sůl lithia, sodíku, hořčíku, vápníku, zinku, lanthanu nebo železa, nebo jejich směsi. Výhodně je anorganickou solí halidová sůl lithia, sodíku, vápníku, zinku, hořčíku, lanthanu nebo železa nebo jejich směsi. Zvláště výhodně je anorganická sůl vybrána z chloridu lithného, chloridu sodného, chloridu vápenatého, chloridu zinečnatého, chloridu železnatého, chloridu železitého, chloridu lanthanatého, chloridu hořečnatého, fluoridu hořečnatého, bromidu hořečnatého nebo jodidu hořečnatého nebo jejich směsí. Nejvýhodněji je anorganická sůl chlorid hořečnatý, bromid hořečnatý nebo jodid hořečnatý. Zvláště výhodná sůl je chlorid hořečnatý.

Mechanismus tohoto procesu nebyl detailně prozkoumán. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že aktivní redukční činidlo může být vytvářeno reakcí mezi původně použitým hydridem kovu a anorganickou solí. Například v případě tetrahydrodohlinitanu lithného a chloridu hořečnatého může

být aktivní složka jeden nebo více zástupců ze skupiny hydrid hořečnatý, chlormagnesiumaluminiumhydrid, hydridohlinitan hořečnatý nebo lithium-magnesiumaluminiumhydrid nebo komplex chloridu hořečnatého a tetrahydridohlinitanu lithného. Rozumí se, že tento způsob pokrývá všechny takové ekvivalentní provedení.

Výhodně je použité množství anorganické soli v rozmezí 0,25 molárních ekvivalentů až 5 molárních ekvivalentů vztaženo na množství sloučeniny vzorce II. Výhodně je použité množství anorganické soli v rozmezí 0,5 až 1,5. Zvláště výhodně je použité množství anorganické soli v rozmezí 0,75 až 1,25 molárních ekvivalentů vztaženo na použité množství sloučeniny II.

Výhodně je ředidlo organická kapalina, která je inertní k použitému hydridu kovu a je výhodně rozpouštědlem sloučeniny vzorce II. Výhodně je ředidlem ether nebo uhlovodík nebo jejich směs. Výhodněji je ředidlo vybráno ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, toluen, dioxan, diethylether, diisopropylether, t-butylmethylether, diglym, ethylenglykoldimethylether nebo jejich směsí. Nejvýhodněji je ředidlem tetrahydrofuran.

Vhodně je množství ředidla v rozmezí od 1 hmotnostního dílu do 100 hmotnostních dílů vztaženo na množství použité sloučeniny vzorce II. Výhodně je množství ředidla v rozmezí od 2 hmotnostních dílů do 50 hmotnostních dílů vztaženo na množství použité sloučeniny II. Zvláště výhodně je množství ředidla v rozmezí 3 hmotnostní díly až 10 hmotnostních dílů vztaženo na použitou sloučeninu vzorce II.

Výhodně je způsob prováděn při teplotě v rozmezí od -70 °C do teploty varu použitého ředidla. Výhodněji se způsob provádí při teplotě v rozmezí 0 až 150 °C. Zvláště výhodně se způsob provádí při teplotě v rozmezí 0 až

100 °C. Nejvýhodněji se způsob provádí při teplotě v rozmezí 50 až 70 °C.

Výhodně je množství získané defluorosloučeniny v rozmezí 0,001 % až 1 %. Tyto procentuální hodnoty se týkají získaných výsledků pomocí metody HPLC popsané v příkladech. Výhodně je množství získané defluorosloučeniny v rozmezí 0,001 až 0,5 %. Zvláště výhodně je množství získané defluorosloučeniny v rozmezí 0,001 až 0,2 %.

Způsob podle vynálezu je výhodný z toho důvodu, že poskytuje čistý prekurzor paroxetinu. Paroxetin může být získán v čisté formě ze sloučeniny vzorce I

- a) konverzí hydroxyskupiny na odstupující skupinu, například halogenovou nebo tosyloxyskupinu,
- b) reakcí se sesamolem nebo jeho solí,
- c) odstraněním chránicí skupiny R_1 a případně
- d) tvorbou soli, například hydrochloridové soli jako bezvodé formy nebo semihydrátu.

Vynález je dále ilustrován příklady provedení, které jsou uvedeny pouze jako příkladná provedení. Konečný produkt každého tohoto příkladu provedení byl charakterizován jednou nebo více z následujících procedur: plynovou chromatografií (GLC); vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC), elementální analýzou, nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií a infračervenou spektroskopií.

Defluorosloučeninou je (-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-fenylpiperidin.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin

Tetrahydridohlinitan lithný v THF (2,0 ml 1 M roztoku) byl opatrně přidán do v podstatě bezvodého chloridu hořečnatého (0,19 g, 1,5 % vody) pod dusíkem. Směs byla míchána a zahřáta na 50 °C a poté byl po kapkách během přibližně 2 minut přidán roztok (+)-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (0,60 g, příprava uvedena ve WO 96/36636) v THF (1,7 ml). Reakční směs byla míchána a vařena pod zpětným chladičem 4,2 hodiny. Směs byla ochlazená na teplotu okolí a poté míchána v ledové lázni, přičemž byla přidána voda (0,1 ml), poté 5 M roztok hydroxidu sodného (0,1 ml) a voda (0,1 ml). Suspenze byla zředěna THF (5 ml) a směs byla přefiltrována. Zbytek byl promyt THF (3 x 5 ml) a spojený filtrát a proplachy byly odpařeny za sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej (0,49 g). Tento olej byl analyzován GLC, chirální HPLC a ¹H NMR.

Podmínky GLC

Kolona: DB1, 1,5 µm 15 m x 0,53 mm

Průtok nosného plynu (B): 4,5 ml/min; počáteční teplota: 40 °C po dobu 1 min.

Gradient 5 °C/min do 300 °C za 7 minut.

Podmínky HPLC:

Kolona: 15 cm délka, 4,6 mm vnitřní průměr, obsahující částice siliky (oxidu křemičitého), jejichž povrch byl

modifikován chemicky navázanými oktylsilylovými skupinami;
velikost částic 5 μm , teplota kolony 35 °C.

vlnová délka při detekci: 214 nm.

Mobilní fáze: 15 % obj./obj. acetonitrilu, 0,1 % obj./obj.
kyseliny orthofosforečné (SG 1,69) a 0,1 % hmotn./obj.
butansulfonátu sodného ve vodě.

Produkt měl čistotu 98,7 % a obsahoval 0,3 %
defluorosloučeniny (zjištěno HPLC).

Příklad 2

(-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-
fluorfenyl)piperidin

Tetrahydridohlinitan lithný v THF (16,7 ml 1 M
roztoku) byl opatrně přidán k v podstatě bezvodému chloridu
hořečnatému (1,58 g, 1,5 % vody) pod dusíkem. Směs byla
míchána a zahřáta na 50 °C a poté byl po kapkách během
přibližně 5 minut přidán roztok (+)-1-benzyl-3-
hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu
(5,0 g) v THF (14,2 ml). Reakční směs byla míchána a vařena
pod zpětným chladičem 6 hodin. Směs byla ochlazená na
teplotu okolí a poté míchána v ledové lázni přičemž byla
přidána voda (0,8 ml), poté 5 M roztok hydroxidu sodného
(0,8 ml) a voda (0,8 ml). Suspenze byla zředěna THF (5 ml)
a směs byla přefiltrována. Zbytek byl promyt THF (3 x
10 ml) a spojený filtrát a proplachy byly odpařeny za
sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej (3,3 g). Tento
olej byl analyzován GLC, chirální HPLC a ^1H NMR za výše
popsaných podmínek. Produkt měl čistotu 97,0 % a obsahoval
0,2 % defluorosloučeniny (zjištěno HPLC).

Příklady 3 až 8

Příklady 3 až 8 byly provedeny obdobným způsobem jako příklad 1 za použití podmínek popsanych v tabulce 1.

V tabulce 1 je použito následujících zkratk:

M ekv. II označuje molární ekvivalenty vztažené na množství použité sloučeniny II;

GLC = plynová chromatografie;

HPLC = vysokoúčinná kapalinová chromatografie;

%(-F) = % defluorosloučeniny;

Číslo ve sloupcích označují procentické údaje (normalizované).

Tabulka 1

Př. č.	II g	THF ml	LiAlH ₄ M ekv. II	MgCl ₂ M ekv. II	doba h	% II GLC	% (-F) HPLC
3	0,60	1,7	1,0	0,5	3	0,1	0,3
4	2,56	5,12	0,9	1,0	4	0	0,2
5	0,48	1,0	0,75	1,0	5	2,9	0,4
6	0,50	1,0	0,75	0,75	4	2,6	0,4
7	0,60	1,7	1,0	1,5	5	4,2	0,2
8	1,99	4,0	1,0	0,8	4	0,1	0,22

Příklad 9

(-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin

Tetrahydridohlinitan sodný v THF (2 ml 1 M roztoku) byl opatrně přidán k v podstatě bezvodému chloridu

hořečnatému (0,19 g, 1,5 % vody) pod dusíkem. Směs byla míchána a zahřáta na 50 °C a poté byl po kapkách během přibližně 2 minut přidán roztok (+)-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (0,60 g) v THF (1,7 ml). Reakční směs byla míchána a vařena pod zpětným chladičem 4 hodiny. Směs byla ochlazená na teplotu okolí a poté byla míchána v ledové lázni přičemž byla přidána voda (0,1 ml), poté 5 M roztok hydroxidu sodného (0,1 ml) a voda (0,1 ml). Suspenze byla zředěna THF (5 ml) a směs byla přefiltrována. Zbytek byl promyt THF (3 x 5 ml) a spojený filtrát a proplachy byly odpařeny za sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej (0,49 g). Tento olej byl analyzován GLC, chirální HPLC a ¹H NMR za výše popsaných podmínek. Analýzou GLC bylo zjištěno, že bylo ještě přítomno 13,2 % výchozí látky. Množství defluorosloučeniny zjištěné HPLC bylo menší než 0,1 %.

Příklad 10

(-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin

Tetrahydridohlinitan lithný v THF (2 ml 1 M roztoku) a toluen (0,69 ml) byly opatrně současně přidány k v podstatě bezvodému chloridu hořečnatému (0,53 g, 1,5 % vody) pod dusíkem. Směs byla míchána a zahřáta na 50 °C a poté byl po kapkách během přibližně 5 minut přidán roztok (+)-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (2,60 g, připravitelný způsobem popsaným ve WO 96/36636) v THF (3,6 ml) a toluen (0,4 ml). Reakční směs byla míchána a vařena pod zpětným chladičem 3,5 hodiny. Směs byla ochlazená na teplotu okolí a poté míchána v ledové lázni přičemž byl přidán 0,5 M roztok hydroxidu sodného (4,1 ml). Suspenze byla zředěna THF (10 ml) a směs byla přefiltrována. Zbytek byl promyt THF (10 ml) a spojený filtrát a proplachy byly odpařeny za sníženého tlaku, čímž

byl získán žlutý olej (1,83 g). Tento olej byl analyzován GLC, chirální HPLC a ^1H NMR. Titulní sloučenina obsahovala 0,24 % defluorosloučeniny.

Příklad 11

(-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin

Tetrahydridohlinitan lithný v THF (3,76 ml 1 M roztoku) byl opatrně přidán k v podstatě bezvodému bromidu hořečnatému (0,55 g) pod dusíkem. Směs byla míchána a zahřáta na 50 °C a poté byl po kapkách během přibližně 5 minut přidán roztok (+)-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (1,12 g) v THF (2,2 ml). Reakční směs byla míchána a vařena pod zpětným chladičem 4,2 hodiny. Směs byla ochlazená na teplotu okolí a poté míchána v ledové lázni přičemž byl přidán 0,5 M roztok hydroxidu sodného (2 ml) a voda (0,1 ml). Suspenze byla zředěna THF (7 ml) a směs byla přefiltrována. Zbytek byl promyt THF (7 ml) a spojený filtrát a proplachy byly odpařeny za sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej (0,99 g). Tento olej byl analyzován GLC, chirální HPLC a ^1H NMR. Titulní sloučenina obsahovala 0,18 % defluorosloučeniny.

Příklad 12

(-)-trans-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)piperidin

Tetrahydridohlinitan lithný v THF (7,24 ml 1 M roztoku) byl opatrně přidán k v podstatě bezvodému chloridu hořečnatému (0,698 g) v THF (32 ml) za míchání při teplotě pod 20 °C pod dusíkem. Směs byla míchána a zahřáta na 50 °C a poté byl po kapkách během přibližně 30 minut přidán

roztok (+)-1-benzyl-3-hydroxymethyl-4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (2,15 g, připravitelný podle WO 96/36636) v THF (3,92 ml) a toluen (2,32 ml). Reakční směs byla míchána a vařena pod zpětným chladičem 4 hodiny. Směs byla ochlazena na 0 až 5 °C v ledové lázni přičemž byl přidán roztok hydroxidu sodného (2,48 g, 5 % hmotn./hmotn.). Suspenze byla přefiltrována. Zbytek byl promyt THF (8 ml) a spojený filtrát a proplachy byly odpařeny za sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej. Tento olej byl analyzován GLC, chirální HPLC a ^1H NMR. Titulní sloučenina obsahovala 0,24 % defluorosloučeniny.

Příklady 13 a 14

Příklady 13 a 14 byly provedeny obdobným způsobem jako příklad 12 s tím, že chlorid hořečnatý byl nahrazen molárním ekvivalentem soli kovu uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2

Př.č.	sůl kovu	dobu míchání	% produktu GLC	% SM GLC	% defluoro HPLC
13	MgI ₂	1	96,4	0,0	0,13
14	MgBr ₂	1	97,8	0,55	0,21

SM = výchozí látka

Příklad 15

Tento případ byl proveden obdobným způsobem jako příklad 12 s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo byl THF nahrazen toluenem a směs byla zahřáta na 110 °C za míchání po dobu 2 hodin. Tento způsob poskytl produkt (čistota

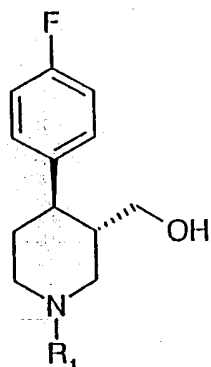
93,7 %, zjištěno GLC), který obsahoval 1,07 % defluorosloučeniny zjištěné HPLC.

Srovnávací příklady

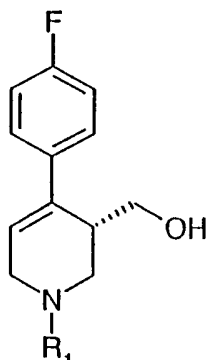
Ve srovnávacích reakcích, ve kterých nebyla přítomna žádná anorganická sůl, bylo množství získané deflorosloučeniny řádově 2 až 4 % a bylo velmi obtížné ji odstranit.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I



ve kterém R_1 představuje chránicí skupinu aminu, **vyznačující se tím, že** se sloučenina vzorce II



ve kterém R_1 je definována výše, redukuje hydridem kovu v přítomnosti anorganické soli v přítomnosti ředidla.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** chránicí skupina aminu je vybrána z a) allylu, b) benzhydrylu, c) methoxymethylu, d) benzyloxymethylu, e) tetrahydropyranylu, f) případně substituované benzylové skupiny, g) di(p-methoxyfenyl)methylu, h) trifenylmethylu, i) (p-methoxyfenyl)difenylmethylu, j) difenyl-4-pyridylmethylu, k) 2,4,6-trimethylbenzensulfonylu, l) toluensulfonylu, m) benzylsulfonylu, n) C_{1-6} alkylové skupiny, o) trifluor C_{1-4} alkylové skupiny, p) alkinylové skupiny nebo q) p-methoxybenzylu nebo případně substituovaného amonia.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** R_1 je benzyl.

4. Způsob podle některého z předchozích nároků, **vyznačující se tím, že** hydridem kovu je hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid hořečnatý, hydrid vápenatý, tetrahydridoboritan sodný, tetrahydridoboritan draselný, tetrahydridoboritan lithný, tetrahydridohlinitan lithný, tetrahydridohlinitan sodný, hydrid hlinitý, bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid sodný, mono(C_{1-4} alkoxy)aluminiumhydrid lithný, di(C_{1-4} alkoxy)aluminiumhydrid lithný nebo diethylaluminiumhydrid sodný nebo jejich směsi.

5. Způsob podle některého z předchozích nároků, **vyznačující se tím, že** hydridem kovu je tetrahydridohlinitan lithný nebo tetrahydridohlinitan sodný.

6. Způsob podle některého z předchozích nároků, **vyznačující se tím, že** anorganickou solí je sůl lithia, sodíku, hořčíku, vápníku, zinku, lanthanu nebo železa, nebo jejich směsi.

7. Způsob podle některého z předchozích nároků, **vyznačující se tím, že** anorganickou solí je halidová sůl.

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím, že** anorganickou solí je chlorid hořečnatý, bromid hořečnatý nebo jodid hořečnatý.

9. Způsob podle některého z předchozích nároků,
vyznačující se tím, že rozpouštědlem je ether nebo
uhlovodík nebo jejich směs.

10. Paroxetin, který byl připraven ze sloučeniny vzorce I,
připravený podle některého z předchozích nároků kroky

- a) konverzí hydroxyskupiny na odstupující skupinu,
- b) reakcí se sesamolem nebo jeho solí,
- c) odstraněním chránicí skupiny R_1 a případně
- d) tvorbou soli.