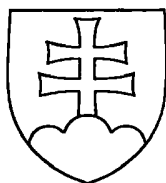


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

290-99

(22) Dátum podania: 10.09.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 96 02469

(32) Dátum priority: 10.09.96

(33) Krajina priority: HU

(40) Dátum zverejnenia: 06.08.99

(86) Číslo PCT: PCT/HU97/00050, 10.09.97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.6 :

C 07C 213/08,
C 07C 217/48

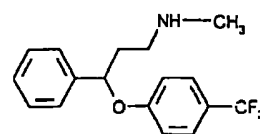
(71) Prihlasovateľ: EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Pôvodca vynálezu: Reiter Józsefné, Budapest, HU;
Budai Zoltán, Budapest, HU;
Simig Gyula, Budapest, HU;
Blaskó Gábor, Budapest, HU;
Mezei Tibor, Budapest, HU;
Imre János, Budapest, HU;
Nagy Kálmán, Budapest, HU;
Ladányi László, Budapest, HU;
Tömpe Péter, Budapest, HU;

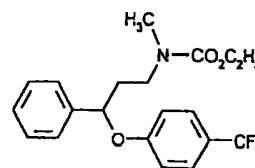
(54) Názov prihlášky vynálezu: Spôsob prípravy fluoxetínu

(57) Anotácia:

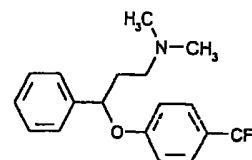
Opisuje sa spôsob prípravy N-metyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amínu vzorca (I) a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou, ktorý obsahuje reakciu N, N-dimetyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amínu vzorca (III) a etylchlórformiátu a hydrolýzu a dekarboxyláciu N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amínu vzorca (II) a pokiaľ je to žiaduce, tak tvorbu soli, ktorá spočíva v uskutočnení reakcie zlúčeniny vzorca (III) a etylchlórformiátu v toluéne alebo xyléne alebo ich zmesi pri teplote nižšej než 90 °C; odstránenie kontaminujúcich zlúčenín a vedľajších produktov z reakčnej zmesi reakciou so zriedenou kyselinou; separáciu organickej fázy, ktorá obsahuje uretánový derivát vzorca (II), a reakciou uvedenej organickej fázy bez izolácie uretánového derivátu vzorca (II) s hydroxidom alkalického kovu pri teplote varu reakčnej zmesi za prítomnosti vody a voliteľne n-butanolu; odstránenie anorganických zlúčenín; a pokiaľ je to žiaduce, premenu takto získanej bázy vzorca (I) na jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.



(I)



(II)



(III)

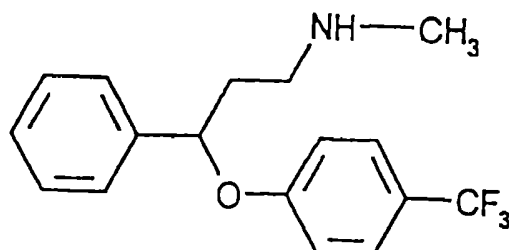
Spôsob prípravy fluoxetínu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových a zlepšených spôsobov prípravy fluoxetínu a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami.

Doterajší stav techniky

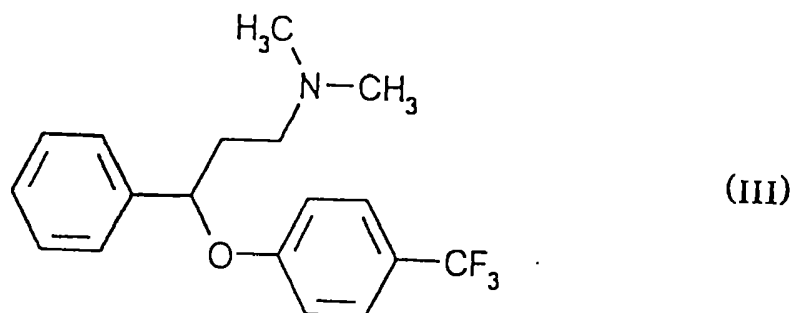
Je známe, že N-metyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín vzorca I



(I)

(tu ďalej označovaný ako fluoxetín) je hodnotným antidepresívom, ktorého účinok je sprostredkovaný selektívnou inhibičnou aktivitou vychytávania serotonínu (maďarský patent č. 172 723). V US patente č. 4 018 895 je opísané použitie fluoxetínu na terapiu depresie.

Podľa maďarského patentu č. 173 723 je fluoxetín pripravený nasledujúcim spôsobom. Zlúčenina 3-dimetylamino-propiofenón je redukovaná v tetrahydrofuráne s dibóranom, takto získaný N,N-dimetyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amín reaguje s kyselinou chlorovodíkovou a tionylchloridom, N,N-dimetyl-(3-fenyl-3-chlór-propyl)-amín-hydrochlorid sa potom zahrieva pri vare s 4-trifluórmetylfenolom v alkalickom médiu po dobu 5 dní. Takto získaný N,N-dimetyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín vzorca III



je potom demetylovaný v dvoch krokoch. V prvom kroku reaguje dimetylamino-derivát vzorca III s brómkyanom a potom je N-metyl-N-kyán-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amin zahrievaný za varu s etylénglykolom v hydroxide draselnom pri 130 °C po dobu 2 hodín. Fluoxetínová báza vzorca I sa prečistí pomocou oxalátovej soli a nakoniec sa premení na fluoxetín hydrochlorid reakciou s plynným chlorovodíkom v étere. S týmto procesom je spojených niekoľko nevýhod. Na jednej strane je použitý jedovatý materiál škodlivý pre životné prostredie (t.j. brómkyán) a na druhej strane syntéza obsahuje mnoho krokov s dlhou reakčnou dobou a toto robí celý proces neekonomickým. Celkový zisk je nižší než 20%. Ďalšou nevýhodou je, že 4-trifluórmetyl-fenol je nákladnou zlúčeninou, ktorá nie je jednoducho dostupná.

Podľa maďarského patentu č. 204 769 je fluoxetín vzorca I pripravený najprv z N-benzyl-N-metyl-(2-benzoyl-etyl)-amínu. Východzí materiál je hydrogenovaný za prítomnosti platinovo-paládiového katalyzátora na uhlíkovom nosiči v etylacetáte v autokláve s plynným vodíkom pri 50 °C pri tlaku $5 \cdot 10^5$ Pa. Takto selektívne získaný N-metyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amin je O-arylovaný 4-chlór-trifluórmetylbenzénom, v N-metyl-pyrrolidóne za prítomnosti terc. butylátu draselného a jodidu draselného. Takto získaný fluoxetín vzorca I je potom premenený na hydrochlorid. Nevýhodou tohto postupu je to, že N-metyl-benzylamin použitý ako východzí materiál je obtiažne dostupnou nákladnou substanciou. Ďalšia nevýhoda spočíva v skutočnosti, že proces vyžaduje použitie špeciálneho katalyzátora a prečistenie produktu je komplikované. V uvedenom patente nie je opísaná špecifikácia a dostupnosť katalyzátora.

Podľa maďarského patentu č. 207 035 reaguje N-metyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)amín v dimetylsulfoxide s malým nadbytkom amidu sodného a potom je do homogénnej reakčnej zmesi pri 60 - 80 °C pridaný malý nadbytok 4-chlór-trifluórmetyl-benzénu alebo jeho roztoku vytvoreného s dimetylsulfoxidom. Po skončení reakcie sa dimetylsulfoxid alebo časť rozpúšťadla oddestiluje vo vákuu, reakčná zmes sa naleje do vody, takto získaný fluoxetín vzorca I sa extrahuje, premení sa na hydrochlorid a soľ sa rekryštalizuje.

Tento postup má niekoľko nevýhod. Reakcia musí byť uskutočnená v bezvodnom médiu. Ďalej, vzhľadom na spracovanie reakčnej zmesi s dimetylsulfoxidom, ktorý je citlivý na tepelný rozklad, musí byť dimetylsulfoxid odstránený destiláciou vo vákuu a tento krok robí spracovanie veľmi obtiažnym. Ďalšou nevýhodou je nedostatočná čistota produktu a z tohto dôvodu musí byť vykonaná rekryštalizácia.

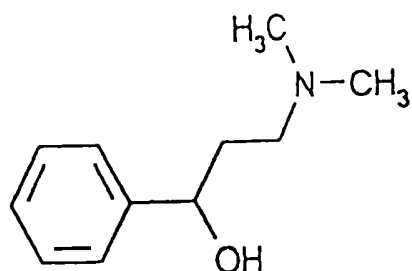
Predmetom maďarskej zverejnenej patentovej prihlášky č. P 92 02128 je eliminácia vyššie uvedených nevýhod. Podľa tejto zverejnenej patentovej prihlášky reaguje N-metyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amín s 30% nadbytkom hydroxidu sodného v dimetylsulfoxide pri 100 °C po dobu jednej hodiny a potom sa do reakčnej zmesi po kvapkách pridá 4-chlór-trifluórometyl-benzén a reakcia sa dokončí zahrievaním pri 100 - 120 °C po dobu 10 - 20 hodín. Závažná nevýhoda tohto postupu spočíva v tom, že proces trvá relatívne dlhú reakčnú dobu. Ďalšou nevýhodou je, že je použitý dimetylsulfoxid, ktorý sa značne rozkladá pri vysokej teplote a vďaka tomu je vykonanie reakcie obtiažne.

Podľa španielskeho patentu č. 556 009 je fluoxetín vzorca I pripravený reakciou 4-trifluórmetylfenolu s molárne ekvivalentným množstvom N-etoxykarbonyl-N-metyl-(3-fenyl-3-metánsulfonyl-propyl)-amínu alebo N-acetyl-N-metyl-(3-fenyl-3-metánsulfonyloxy-propyl)-amínu za prítomnosti alkalického hydroxidu v alkohole ako médiu pri 60 - 100 °C. Chrániaca skupina sa odstráni reakciou s 3 - 6 N anorganickou kyselinou (napríklad kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, bromovodíkom) v etanole alebo vo vodnom médiu alebo vo vodnom etanole. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote varu reakčnej zmesi. Olejová fluoxetínová báza vzorca I, ktorá je takto získaná, sa prečistí na kolóne

obsahujúcej oxid kremičitý. S týmto postupom je spojených niekoľko nevýhod. 4- trifluórmetylfenol použitý ako východzí materiál je obtiažne dostupná, nákladná substancia, ktorá je zdraviu škodlivá. Ďalšou nevýhodou je skutočnosť, že do propylamínového derivátu sú vložené dve ochranné skupiny. Požadovaná zlúčenina vzorca I je získaná ako kontaminovaný olej, ktorý musí byť prečistený na kolóne obsahujúcej oxid kremičitý. Pri opakovaní postupu podľa španielskeho patentu č. 556 009 bolo zistené, že hydrolýza N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-trifluórmetyl]-fenoxy]-propyl}-amínu s 4N kyselinou chlorovodíkovou vedie ku vzniku zmesi malého množstva silne kontaminovanej zlúčeniny vzorca I a nezreagovaného východzieho materiálu, ako hlavnej zlúčeniny. Tento postup je prakticky nevhodný na priemyselnú výrobu.

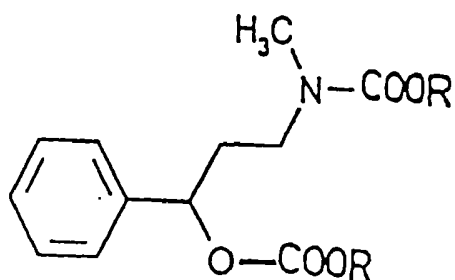
Podľa EP-A-380 924 je zlúčenina vzorca I pripravená redukciou etylbenzoylacetátu v metanole ako médiu pomocou borohydridu sodného, reakciou etyl-3-hydroxy-3-fenyl-propionátu v alkoholickom médiu s metylamínom a O-aryláciou N-metyl-(3-hydroxy-3-fenyl-amidu kyseliny propiónovej v tetrahydrofuráne, za prítomnosti trifenyfosfinu a azodikarboxylovej kyseliny s 4-trifluórmetyl-chlór-benzénom. Reakčná zmes sa spracuje, redukuje sa na fluoxetinovú bázu vzorca I hydridom lítnohlinitým v tetrahydrofuráne a potom sa soľ vytvorí známym spôsobom. Postup vyžaduje použitie toxických horľavých materiálov škodlivých pre životné prostredie a z tohto dôvodu nie je postup vhodný na priemyselnú produkciu. Ďalšou nevýhodou je, že získaný produkt nemá dostatočnú čistotu a preto je nutné komplikované nákladné prečistenie, ktoré spôsobuje významné straty.

Podľa maďarskej zverejnenej patentovej prihlášky č. T/63144 je fluoxetin vzorca I a jeho adičné soli s kyselinou pripravený pomocou nových medziproduktov. Podľa tohto spôsobu reaguje N,N-dimetyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amin vzorca IV



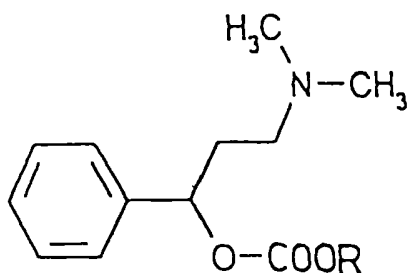
(IV)

prípravený známym spôsobom s etylchlórformiátom v inertnom rozpúšťadle (napríklad v toluéne) pri refluxe. Ako prostriedok viažuci kyselinu sa pridá napríklad uhličitan sodný, hydrogén uhličitan sodný a podobne. Tak sa získa zlúčenina vzorca VI



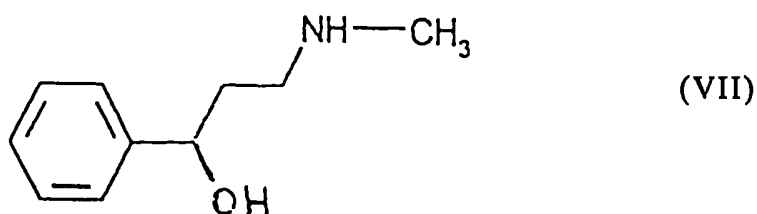
(VI)

Pokiaľ je reakcia vykonaná za neprítomnosti prostriedku viažuceho kyselinu, tak je požadovaný karbamátový derivát vzorca VI tvorený prostredníctvom N,N-dimetyl-3-{fenyl-3-(etoxykarbonyloxy)-propyl}-amínu ako medziproduktu vzorca VIII

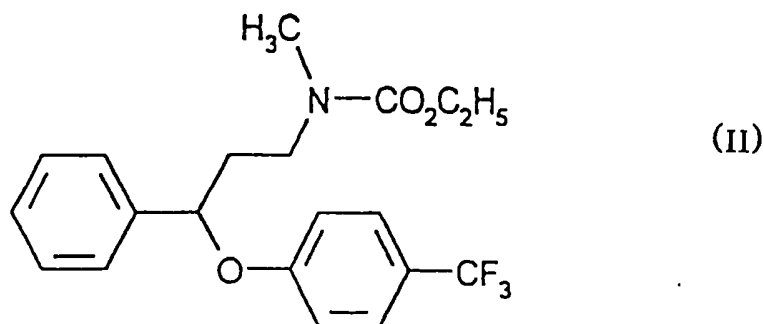


(VIII)

v dvoch krokoch. Karbamátový derivát vzorca VI sa zahrieva za varu vo vodnom alkalickom etanole za zisku N-metyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amínu vzorca VII



Z tejto zlúčeniny je známym spôsobom vytvorená sodná soľ v N,N-dimetylacetamidu s hydridom sodným a potom je získaná sodná soľ O-arylovaná s 4-chlor-trifluórmetyl-benzénom. Hydrochlorid vznikne v toluéne ako médiu s plynným chlorovodíkom. Surový fluoxetín-hydrochlorid sa prečistí rekryštalizáciou z horúcej vody a horúci vodný roztok je prípadne spracovaný s aktívnym uhlím. Pozoruhodné je, že vo zverejnenej patentovej prihláške je špecificky uvedené, že N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín vzorca II



je stabilný do 130 °C pri podmienkach alkalickéj hydrolyzy a zlúčenina vzorca II je rezistentná voči spracovaniu s alkalickými činidlami.

Vyššie uvedený postup má niekoľko nevýhod. Alkoxy-karboxylová skupina sa zavádza na hydroxyskupinu a potom musí byť táto skupina odstránená. Postup obsahuje mnoho krokov. Zisk je nízky. Okrem toho sa získa kontaminovaný produkt, ktorý musí byť prečistený.

Je pozoruhodné, že - oproti zlúčenine vzorca IV - N-metyl-N-metoxycarboxyl- $\{3\text{-fenyl-3-[4-(\text{trifluórmetyl})\text{-fenoxy}]\text{-propyl}\}$ -amín vzorca II je rezistentný na reakčné podmienky alkalickéj hydrolyzy a je stabilný do teploty 130 °C.

Podľa EP-A-617 006 reaguje N-benzyl-N-metyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amín s 4-chlor-trifluórmetyl-benzénom v dimetylacetamide. Získaný N-benzyl-N-metyl- $\{3\text{-fenyl-3-[4-(\text{trifluórmetyl})\text{-fenoxy}]\text{-propyl}\}$ -amín reaguje s metylchlórformiatom a potom je takto získaný N-metyl-N-metoxycarboxyl- $\{3\text{-fenyl-3-[4-(\text{trifluórmetyl})\text{-fenoxy}]\text{-propyl}\}$ -amín hydrolyzovaný na fluoxetin vzorca I v metanole pomocou hydroxidu sodného. Fluoxetinová báza sa premení na oxalát známym spôsobom. Nevýhodou tohto postupu je to, že je nutné použiť dve ochranné skupiny. Odstránenie dvoch ochranných skupín a hydrolyza uskutočnená v alkalickom - metanolickej médiu vedie k zisku silne kontaminovanej bázy vzorca I, ktorá je prečistená cez oxalátovú soľ; ako posledný krok sa uskutoční premena oxalátovej soli na bázu a tvorba hydrochloridu z voľnej bázy.

Podľa postupu, ktorý opísal Robertson et al., (J. Labelled Comp. Radiopharm. 24: 1937 (1987)), je N,N-dimetyl-(3-hydroxy-3-fenyl-propyl)-amín éterifikovaný s 4-chlor-trifluórmetylbenzénom a potom je takto získaný dimetyl-derivát demetylovaný pomocou menej toxického fenyl-chlor-formiatu namiesto jedovatého brómkyánu. Avšak, týmto postupom sa získa silne kontaminovaný produkt, ktorý musí byť prečistený HPLC. Postup je nákladný a nevhodný na priemyselnú výrobu.

Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je eliminácia nevýhod známych postupov a vypracovanie spôsobov priemyselnej prípravy fluoxetinu vzorca I, ktorý má vysokú čistotu a splňuje prísne požiadavky liekopisu.

Vyššie uvedený predmet sa docieli spôsobom podľa predkladaného vynálezu.

Vynález poskytuje spôsob prípravy N-metyl-[3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl]-amínu vzorca I a jeho farmaceuticky prijateľných adičných soli s kyselinou, ktorý obsahuje reakciu N,N-dimetyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amínu vzorca III a etylchlórformiatu a hydrolýzu a dekarboxyláciu N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amínu vzorca II a pokiaľ je to žiaduce, tak tvorbu soli, ktorá spočíva v uskutočnení reakcie zlúčeniny vzorca III a etylchlórformiatu v toluéne alebo xyléne alebo ich zmesi pri teplote nižšej než 90 °C; odstránenie kontaminujúcich zlúčenín a vedľajších produktov z reakčnej zmesi reakciou s riedenou kyselinou; separáciu organickej fázy, ktorá obsahuje uretánový derivát vzorca II a reakciu uvedenej organickej fázy, bez izolácie uretánového derivátu vzorca II, s hydroxidom alkalického kovu pri teplote varu reakčnej zmesi za prítomnosti vody a voliteľne n-butanolu; odstránenie anorganických zlúčenín; a pokiaľ je to žiaduce, premenu takto získanej bázy vzorca I na jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.

Predkladaný vynález je založený na zistení, že počas prípravy zlúčeniny vzorca I je väčšina kontaminujúcich zložiek tvorená počas demetylácie zlúčeniny vzorca III na jednej strane a počas alkalickéj hydrolýzy a dekarboxylácie zlúčeniny vzorca II na strane druhej.

Základné prvky predkladaného vynálezu môžu byť zhrnuté nasledujúcim spôsobom:

- acylácia je vykonaná v toluéne a xyléne ako médiu;
- medziprodukt vzorca II nie je izolovaný;

- z reakčnej zmesi je veľká väčšina kontaminujúcich zložiek a vedľajších produktov odstránená extrakciou riedenou kyselinou;
- hydrolýza uretánového derivátu vzorca II je uskutočnená za prítomnosti vody a voliteľne n-butanolu, v rovnakej reakčnej zmesi, pri teplote varu reakčnej zmesi.

V spôsobe podľa predkladaného vynálezu sú potlačené vedľajšie reakcie vedúce k tvorbe kontaminujúcich zlúčenín.

Bolo zistené, že pri uskutočnení reakcie zlúčeniny vzorca III a etylchlórformiatu miesto doteraz používaného benzénu v toluénu alebo xylénu, pri teplote nižšej než 90 °C, a pri spracovaní reakčnej zmesi po dokončení reakcie riedenou kyselinou, sú kontaminujúce zložky prevedené do fázy voda-kyselina a tak sa získa organická fáza roztoku zlúčeniny vzorca II bez kontaminujúcich zložiek. Zlúčenina vzorca II nie je izolovaná, ale je priamo hydrolyzovaná v roztoku toluénu alebo xylénu.

Reakcia zlúčeniny vzorca III a etylchlórformiatu je uskutočnená v toluéne alebo xyléne pri 80 - 90 °C. Výhodne môže byť uskutočnená pri 80 - 85 °C. Ako reakčné médium môže byť použitý priemyselný xylén skladajúci sa zo zmesi o-, m- a p-xylénu. Izoméry xylénu neovplyvňujú reakciu a z toho dôvodu môžu byť čisté izoméry xylénu úspešne nahradené priemyselným xylénom skladajúcim sa zo zmesi izomérov. Reakcia pokračuje, dokiaľ nie je ukončený vývoj plynného metylchloridu.

Po ukončení reakcie sa reakčná zmes extrahuje vodným roztokom kyseliny. Na tento účel môže byť výhodne použitá zriedená kyselina chlorovodiková. Výhodne sa použije 0,75 - 0,85 mol - najlepšie 0,8 mol - riedenej anorganickej kyseliny, najmä zriedenej kyseliny chlorovodikovej, vzhľadom k 1 molu východzieho materiálu vzorca III. Vo vodnej kyselinovej fáze sú prítomné kontaminujúce zložky, ktoré môžu byť jednoducho separované z hornej organickej vrstvy. Organická vrstva je číry roztok zlúčeniny vzorca II neobsahujúci kontaminujúce zložky a môže byť priamo použitá na alkalickú hydrolýzu bez izolácie zlúčeniny vzorca II.

Predkladaný vynález je založený na ďalšom zistení, že zlúčenina vzorca II môže byť hydrolyzovaná hydroxidom alkalického kovu v toluéne alebo xyléne ako médiu za prítomnosti malého množstva vody počas veľmi krátkej reakčnej doby za zisku zlúčeniny vzorca I. Toto zistenie je o to viac prekvapivé, že podľa doterajších znalostí je trifluórometylová skupina hydrolyzovaná v alkalickom médiu na karboxyskupinu. Podľa J. Org. Chem. 26: 2707 (1961) je pri zahrievaní 2-trifluórmetyl-4-nitro-chlór-benzénu s hydroxidom draselným tvorená kyselina 5-nitro-salicylová, ako jediný reakčný produkt. Ďalej je v J. Am. Chem. Soc. 79, 1745 (1957) opísané, že pri zahrievaní 6-trifluórmetyl-2-indol-karboxylovej kyseliny alebo jej metyl esteru s roztokom hydroxidu sodného sa tvorí 2,6-indol-dikarboxylová kyselina. Pri reakcii zodpovedajúceho 4-trifluórmetyl izoméru s hydroxidom sodný sa podobným spôsobom získa 2,4-indol-dikarboxylová kyselina. Podľa J. Am. Chem. Soc. 69: 2346 (1947) vzniká pri reakcii p-trifluórmetylfenolu a hydroxidu sodného kyselina p-hydroxybenzoová. V zhrnutí tohto článku autori uvádzajú, že o- a p-trifluórmetylfenoly podliehajú jednoducho rozkladu pôsobením roztoku hydroxidu alkalického kovu. Podľa vyššie uvedeného stavu techniky nebolo možné predpokladať, že pri spracovaní zlúčeniny vzorca II v toluéne alebo xyléne s hydroxidom alkalického kovu nebude trifluórmetylová skupina vstupovať do reakcie, a že bude získaná vysoko čistá zlúčenina vzorca I bez kontaminujúcich zložiek.

Hydrolýza zlúčeniny vzorca II v metanole alebo etanole ako médiu je veľmi náročná na čas a trvá približne 30 hodín. Reakčná doba môže byť skrátená na približne 12 - 15 hodín, ak je reakcia vykonaná v etylénglykole, ale v tom prípade nesplňuje kvalita produktu prísne požiadavky liekopisu ani po opakovanom prečistení. Dlhá reakčná doba a niektoré reakčné podmienky spôsobujú tvorbu sekundárnych a terciálnych rozkladných produktov majúcich veľmi podobné fyzikálne vlastnosti, ako požadovaná zlúčenina vzorca I a z tohto dôvodu môžu byť tieto kontaminujúce zložky odstránené iba s veľkými ťažkosťami.

Bolo zistené, že pri vykonaní alkalickéj hydrolýzy zlúčeniny vzorca II v toluéne alebo xyléne ako médiu za prítomnosti malého množstva vody je reakcia dokončená v počas 2 - 10 hodín a počas rovnakej doby nie sú vedľajšie produkty

a produkty rozkladu tvorené vôbec alebo sú tvorené iba v minimálnom množstve. Reakcia je vykonaná za prítomnosti 20 - 40 ml - výhodne 30 ml - vody, počítané na 1 mol uretánového derivátu vzorca II. Vývoj reakčnej zmesi môže byť uľahčený uskutočnením hydrolyzy v prítomnosti n-butanolu, ktorý je pridaný v rovnakom množstve ako voda. V tomto prípade je ľahšia filtrácia reakčnej zmesi a v priebehu extrakcie vodou sa netvorí žiadna obtiažne rozložiteľná emulzia.

Výhodne je možné uskutočniť reakciu organickej fázy - získanej reakciou zlúčeniny vzorca III s etylchlórformiatom v toluéne alebo xyléne ako médiu, extrakciou reakčnej zmesi za použitia vodou riedenej kyseliny a separáciou vodnej acidickej fázy - s hydroxidom alkalického kovu za prítomnosti vody a n-butanolu. Ako hydroxid alkalického kovu môže byť použitý hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo ich zmes. Reakcia je uskutočnená pri teplote varu reakčnej zmesi. Reakčná doba je 2 - 4 hodiny.

Anorganické zlúčeniny (zmes použitých hydroxidov alkalických kovov a solí) môžu byť jednoducho odstránené z reakčnej zmesi filtráciou alebo centrifugáciou. Organická fáza obsahujúca zlúčeninu vzorca I sa premyje vodou, suši sa a báza vzorca I sa izoluje odparením roztoku. Tiež je možné uskutočniť priame vyzrážanie farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou z roztoku xylénu alebo toluénu tak, že sa do roztoku pridá požadovaná anorganická kyselina s organickým rozpúšťadlom. Podľa výhodného uskutočnenia spôsobu podľa predkladaného vynálezu sa hydrochlorid zlúčeniny vzorca I priamo vyzráža z roztoku toluénu alebo xylénu etylacetátom obsahujúcim kyselinu chlorovodíkovú. Týmto spôsobom sa priamo získa, bez ďalšieho prečistenia, zlúčenina vzorca I s čístoťou odpovedajúcou liekopisu.

Farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou zlúčeniny vzorca I môže byť vytvorená s anorganickými alebo organickými kyselinami (napríklad halogenovodíky, uhličitan, hydrogenuhličitan, síran, acetát, fumarát, maleát, citrát, askorbát, atď.). Na farmaceutické účely je najmä výhodný hydrochlorid zlúčeniny vzorca I.

Výhody spôsobu podľa predkladaného vynálezu môžu byť zhrnuté nasledovne:

- spôsob je uskutočnený bez izolácie uretánu vzorca II (v jednej nádobe);
- v priebehu demetylácie zlúčeniny vzorca III je tvorené len minimálne množstvo vedľajších produktov;
- vedľajšie produkty tvorené v malom množstve v priebehu reakcie môžu byť jednoducho odstránené;
- pri použitých reakčných podmienkach prebieha hydrolýza a dekarboxylácia veľmi rýchle - v dôsledku toho je reakčná doba o mnoho kratšia a vedľajšie reakcie sú potlačené;
- anorganické soli vytvorené v priebehu reakcie môžu byť jednoducho odstránené z reakčnej zmesi filtráciou alebo centrifugáciou;
- požadovaná zlúčenina vzorca I sa zráža z organických rozpúšťadiel nemiesiteľných s vodou ako je výhodne hydrochlorid v čistej forme, ktorá môže byť jednoducho odfiltrovaná i pri priemyselnej výrobe;
- je eliminované použitie východných materiálov škodlivých pre zdravie a životné prostredie;
- vysoko kvalitný produkt splňujúci požiadavky liekopisu je získaný s dobrým výťažkom.

Ďalšie podrobnosti predkladaného vynálezu sú uvedené v nasledujúcich príkladoch, ktoré neobmedzujú rozsah predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1: N-metyl- $\{3\text{-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}\}$ amin

22,1 g (0,0683 mol) N,N-dimetyl-- $\{3\text{-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}\}$ amin sa rozpustí v 75 ml xylénu. Na tento účel je použitá komerčne dostupná zmes o-, m- a -p xylénu, ktorá obsahuje približne 20 % hmotnostných o-xylénu, približne 60 % hmotnostných m-xylénu a približne 20 % hmotnostných p-

xylénu. Do tohto roztoku sa po kvapkách pridá pri 80 - 85 °C za miešania roztok 22,4 g (0,203 mol) etylchlórformiatu a 20 ml xylénu. Reakčná zmes sa mieša pri tejto teplote, dokiaľ nie je ukončený vývoj plynného metylchloridu.

Reakčná zmes sa riedi 25 ml xylénu a potom sa extrahuje zmesou 5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 20 ml vody. Spodná fáza voda - kyselina sa separuje, organická vrstva sa premyje 10 ml roztoku N hydroxidu sodného. Xylénová fáza sa separuje a riedi sa čerstvým xylénom na objem 140 ml. Podľa plynovej chromatografie roztok obsahuje N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín (uretán).

Do roztoku xylénu sa pridá 27,32 g (0,683 mol) hydroxidu sodného, 1,85 ml vody a 1,85 ml n-butanolu. Reakčná zmes sa zahreje na var za dôkladného miešania. Výsledok reakcie je detekovaný chromatografiou na tenkej vrstve (TLC). (Elučné činidlo: 9:1:1 zmes metanolu, dichlórmetánu a hydroxidu amónneho; absorbent: silikagél; vývoj: UV svetlo, jód, Dragendorffovo činidlo.

Po dokončení reakcie je reakčná zmes ochladená na 25 °C, je filtrovaná vo vákuu cez filtračnú nálievku s fritou a vyzrážaný produkt sa premyje xylénom. Organická fáza sa trikrát premyje 40 ml vody vždy na pH 4 a suší sa za použitia bezvodého síranu horečnatého. Roztok xylénu sa okyslí vypočítaným množstvom chlorovodíka v etylacetáte (obsah chlorovodíka okolo 10 - 20 %), vyzrážané kryštály sa filtrujú a sušia sa na konštantnú hmotnosť. Tak sa získa 17,06 g N-metyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín hydrochlorid vo forme bielych kryštálov.

Výtťažok: 83,95%.

Čistota (TLC): maximálne 1 cudzia škvrna (maximálne 1% nečistôt).

TT: 155 - 158 °C.

Obsah (vzťahnuté na bázu): 98,5 - 101,5%.

HPLC obsah: 98,5 - 101,5%

HPLC nečistoty:

- celkom max. 1,5%.

- nečistoty neznámeho pôvodu, každá maximálne 0,1%.

- nečistoty známeho pôvodu (meziprodukty, produkty rozkladu), každá maximálne 0,3%.

Produkt splňuje požiadavky BP a USP.

Príklad 2: N-metyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín

87,4 g (0,27 mol) N,N-dimetyl-(3-fenyl-3-(4-trifluórmetyl)-fenoxy)-propyl)-amínu a 300 ml toluénu sa vnesie do prístroja vybaveného miešadlom. Do roztoku sa za zahrievania a miešania pri teplote 80 °C po kvapkách pridá roztok 89,7 g (0,81 mol) etylchlórformiatu a 68 ml toluénu. Teplota reakčnej zmesi je približne 80 - 82 °C. Zahrievanie a miešanie pokračuje, pokiaľ nie je ukončený vývoj metylchloridu. Reakčná zmes sa riedi 100 ml toluénu a potom sa po kvapkách v priebehu 5 minút pridá zmes 20,6 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 80 ml vody. Vrstvy sa separujú. Organická fáza obsahuje 92,7 g (90 %). Zlúčenina získaná spôsobom podľa vyššie uvedeného odstavca sa hydrolyzuje zmesou 45 g hydroxidu draselného a 65,2 g hydroxidu sodného a pridá sa 7,66 ml vody a 7,66 ml n-butanolu. Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote varu za miešania po dobu 8 hodín, čím sa zníži teplota varu zo 110 °C na 106 °C (vonkajšia teplota 134 - 136 °C). Reakčná zmes sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 1. Takto sa získa 65,6 g požadovanej zlúčeniny vo forme hydrochloridu, zisk 78%. Čistota produktu je rovnaká ako u produktu získaného v príklade 1.

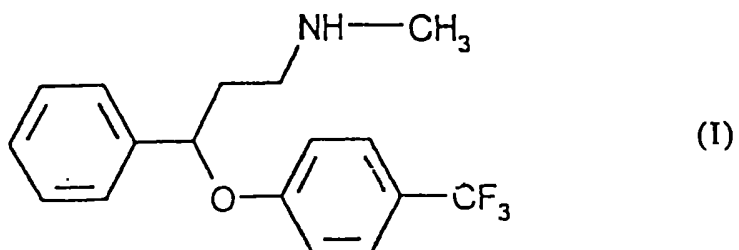
Príklad 3:

Postup je rovnaký ako v príklade 2 s tou výnimkou, že hydrolyza N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amínu je vykonaná s 97,2 g hydroxidu sodného, za pridania 7,66 ml vody a 7,66 ml n-butanolu. Reakčná doba je 8 hodín.

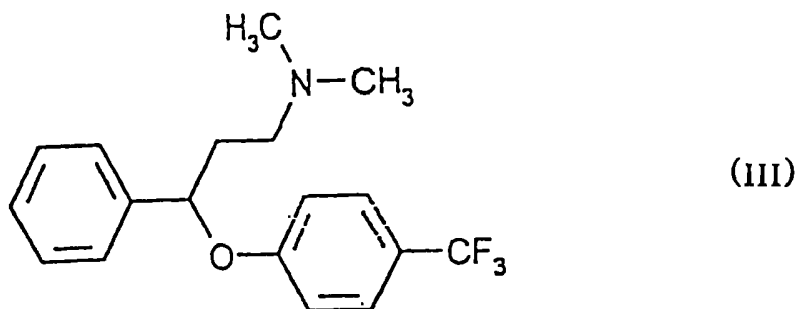
Takto sa získa 74 g N-metyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-amín hydrochloridu, zisk 88 %. Čistota produktu je rovnaká, ako u produktu získaného v príklade 2.

PATENTOVÉ NÁROKY

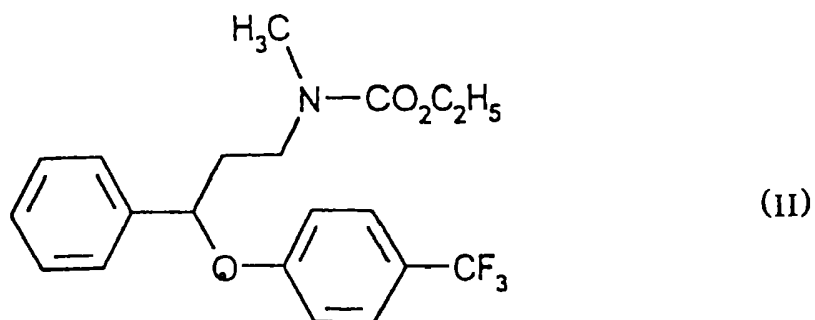
1. Spôsob prípravy N-metyl-[3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl]-aminu vzorca I



a jeho farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami zahrnujúci reakciu N,N-dimetyl-{3-fenyl-3-[4-(trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-aminu vzorca III



a etylchlórformiatu a hydrolýzu a dekarboxyláciu N-metyl-N-etoxykarbonyl-{3-fenyl-3-[4-trifluórmetyl)-fenoxy]-propyl}-aminu vzorca II



a pokiaľ je to žiaduce, tak tvorbu soli, **vyznačujúci sa tým**, že reakcia zlúčeniny vzorca III a etylchlórformiatu sa vykonáva v toluéne alebo xyléne alebo ich zmesi pri teplote nižšej než 90 °C; postup ďalej zahŕňa odstránenie kontaminujúcich zlúčenín a vedľajších produktov z reakčnej zmesi reakciou so zriedenou kyselinou; separáciu organickej fázy, ktorá obsahuje uretanový derivát vzorca II a reakciu uvedenej organickej fázy, bez izolácie uretanového derivátu vzorca II, s hydroxidom alkalického kovu pri teplote varu reakčnej zmesi za prítomnosti vody a voliteľne n-butanolu; odstránenie anorganických zlúčenín; a pokiaľ je to žiaduce, premenu takto získanej bázy vzorca I na jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.

2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že reakcia zlúčeniny vzorca III a etylchlórformiatu je vykonaná pri 80 až 90 °C, výhodne pri teplote 80 °C až 85 °C.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že do reakčnej zmesi, ktorá obsahuje uretánový derivát vzorca II, sa pridáva anorganická kyselina v množstve 0,75 až 0,85 mol.
4. Spôsob podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje použitie 0,8 mol zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, vzťahnuté k 1 molu zlúčeniny vzorca III.
5. Spôsob podľa nárokov 1 až 4, **vyznačujúci sa tým**, že do organickej fázy, ktorá obsahuje uretánový derivát vzorca II, sa pridá hydroxid sodný a/alebo hydroxid draselný.
6. Spôsob podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije 1:99 až 99:1 zmesi hydroxidu draselného a hydroxidu sodného.
7. Spôsob podľa nárokov 1 až 6, **vyznačujúci sa tým**, že hydrolýza zlúčeniny vzorca II sa vykonáva v prítomnosti 20 až 40 ml vody, vzťahnuté k 1 molu zlúčeniny vzorca II.
8. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 7, **vyznačujúci sa tým**, že hydrolýza zlúčeniny vzorca II sa vykonáva v prítomnosti 20 až 40 ml n-butanolu, vzťahnuté k 1 molu zlúčeniny vzorca II.