

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2217

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.02.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.02.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/1017421**

(33) Země priority: **NL**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/NL02/00106**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/066466**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/12

A 61 K 31/4525

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

SYNTHON B. V., Nijmegen, NL;

(72) Původce:

Picha Frantisek, Brno, CZ;

Peters Theodorus Hendricus Antonius, Arnhem, NL;

Lemmens Jacobus Maria, Mood, NL;

(74) Zástupce:

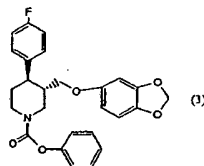
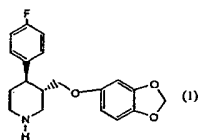
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby paroxetinu

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká způsobu přípravy paroxetinu vzorce 1 a jeho farmaceuticky vhodných solí, který zahrnuje hydrolýzu, za použití hydrolýzní substance, fenyلكarbamátu paroxetinu vzorce 3 v rozpouštědlové kompozici obsahující rozpouštědlo, které je schopné alespoň částečně rozpouštět hydrolýzní substanci. Řešení se také týká farmaceutického prostředku ho obsahujícího a použití této sloučeniny k přípravě léčiva pro léčbu nebo profylaxi deprese a příbuzných chorob.



CZ 2003 - 2217 A3

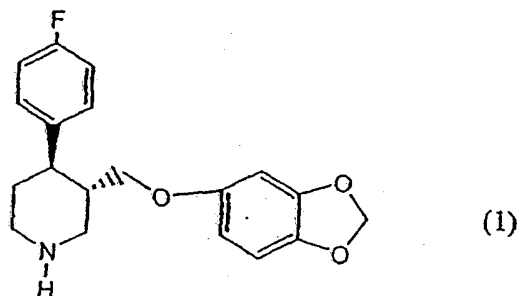
Způsob přípravy paroxetinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy farmaceuticky aktivní sloučeniny, paroxetinu.

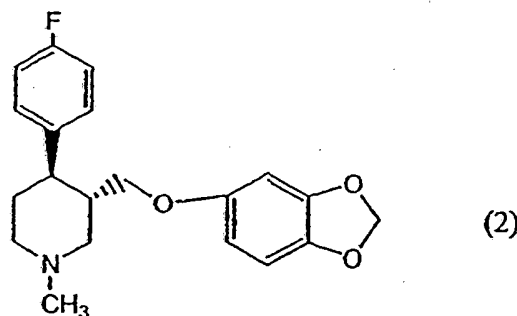
Dosavadní stav techniky

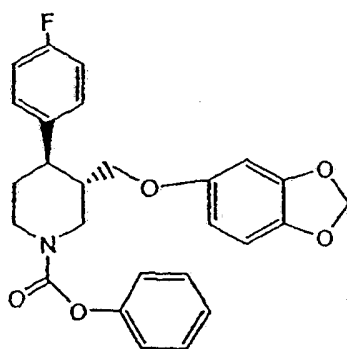
Farmaceutické produkty s antidepresivními a anti-Parkinsonovými vlastnostmi jsou popsány v US patentu 4 007 196. Zvláště důležitou sloučeninou je paroxetin, (-)-trans izomer 4-[(p-fluorfenyl)-3-[3,4-methylenedioxy]fenoxy]methyl]piperidin vzorce 1



Tato sloučenina se používá terapeuticky jako hydrochloridová hemihydrátová sůl pro léčbu například deprese, obsesivně-kompulzivní neurózy a paniky.

Dříve popsané a průmyslově aplikovatelné metody k získání paroxetinu zahrnují demethylaci N-methylparoxetinu vzorce 2 reakcí s fenylchlorformiátem, přičemž vznikne fenylkarbamát paroxetinu vzorce 3 jako meziprodukt, načež se fenylkarbamát paroxetinu hydrolyzuje na paroxetin ve vhodném rozpouštědle.





(3)

US patent 4 007 196 popisuje přípravu fenylkarbamátu paroxetinu 3 reakcí N-methylparoxetinu s fenylchlorformiátem v dichlormethanu při teplotě 0 až 5 °C. Roztok se po reakci promyje s vodným NaOH a HCl a odpaří se. Získaná pevná směs se suspenduje v benzenu, filtruje se a odpaří. Odpařený zbytek (tj. surový fenylkarbamát 3) se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem při zpětném toku s pevným KOH v 2-methoxyethanolu. Takto získaný roztok paroxetinu se odpaří, zbytek se po odpaření podrobí extrakci směsí voda/benzen a paroxetin se izoluje z benzenové vrstvy ve formě maleátové soli.

V EP 152 273 se fenylkarbamát paroxetinového analogu připraví podobným způsobem z methylovaného semi-koncového produktu v toluenu, izoluje se a čistí rekrytalizací z ethanolu a pevný fenylkarbamátový produkt se hydrolyzuje na žádaný paroxetinový analog pevným KOH po dobu 2 až 4 hodin za zahřívání pod zpětným chladičem při zpětném toku v 2-methoxyethanolu. Zbytky KOH a ve vodě rozpustných vedlejších produktů se odstraní z reakční směsi tak, že se k reakční směsi přidá směs vody a toluenu a vodná vrstva se odstraní. Toluénová vrstva obsahuje žádaný produkt.

V EP 190 496 se pevný fenylkarbamát 3 hydrolyzuje KOH v 2-methoxyethanolu. KOH se přidá při 60 °C během 1 hodiny, načež se směs zahřívá pod zpětným chladičem při zpětném toku po dobu 2,5 hodiny. Surová směs se zpracuje s vodou a produkt se extrahuje v toluenu...

Použití 2-methoxyethanolu je popsáno jako nežádoucí, poněvadž vede k trans-esterifikovanému semi-koncovému produktu, který se hydrolyzuje pomalu a také zanechává zbytek, který se obtížně odstraňuje z hydrolyzovaného produktu.

V EP 223 403 se pevný fenylkarbamát paroxetinu 3 rozpustí v toluenu a přidá se KOH. Směs se zahřívá pod zpětným chladičem při zpětném toku po dobu 2 hodin za intenzivního míchání. Kaše se následně ochladí na 20 °C a toluen se promyje

s vodou. Získaný roztok volné báze paroxetinu v toluenu se kromě toho zpracuje s HCl a tak se izoluje paroxetin ve formě hydrochloridu.

Takové metody pro přípravu paroxetinu a různých solí paroxetinu jsou popsány ve WO 99-32484, GB 2 336 364, WO 99-52 901, WO 00-39 090 a WO 00-32 594.

WO 00-78 753 popisuje podstatné nevýhody, ke kterým dochází, když se metoda popsaná v EP 223 403 aplikuje v průmyslovém měřítku, protože tání KOH a tvorba nerozpustného komplexu zabraňuje kompletnímu průběhu reakce a činí čištění průmyslové reakční nádoby velmi obtížným a drahým.

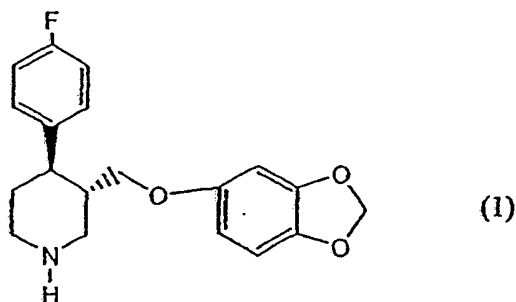
WO 00-78 753 popisuje zlepšení hydrolýzy fenyلكarbamátu paroxetinu 3, při kterém se směs 3 a pevného KOH nejprve zahřívá ve vhodném rozpouštědle, výhodně toluenu při stanovené teplotě, při které dochází k jemné distribuci, tvoří se písčité suspenze a poté se dále zahřívá, aby proběhla kompletní hydrolýza.

Nicméně, metoda popsaná ve WO-78 753 má nevýhodu v tom, že je nutné regulovat reakční podmínky velmi opatrně, aby se získala požadovaná jemná suspenze, protože tato suspenze se tvoří pouze dočasně při stanovené teplotě, která musí být udržována po určitou dobu, aby proběhla reakce úplně. Metoda vyžaduje pomalé a postupné zahřívání za intenzivního míchání. Pokud tyto podmínky nejsou dodrženy, například když se reakční směs přehřeje, je pravděpodobné, že nastanou stejné problémy jak jsou popsány ve WO 00-78 753.

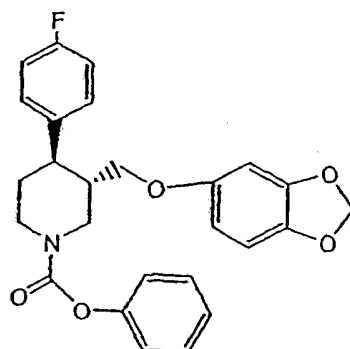
Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout alternativní metodu.

Podstata vynálezu

Podle prvního aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy paroxetinu vzorce 1



a jeho farmaceuticky přijatelné soli, který spočívá v hydrolyze, za použití hydrolyzní substance, fenylkarbamátu paroxetinu vzorce 3



(3)

v rozpouštědlové kompozici obsahující rozpouštědlo, které je schopné alespoň částečně rozpustit hydrolyzní substanci.

Rozpouštědlová kompozice výhodně obsahuje uhlovodíkové rozpouštědlo a neuhlovodíkové (ko-)rozpouštědlo, kde uhlovodíkové rozpouštědlo je alifatický alkohol, výhodně s teplotou varu mezi 70 a 150 °C, jako je ethanol, propanol, izopropanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol; nejvíce se doporučuje 1-butanol, dále uváděný jako butanol. Vynálezci dále zjistili, že alkanoly, které jsou odvozeny od alkanových uhlovodíků nevykazují shora uvedené nevýhody, které se vyskytují ke při použití strukturně podobného methylcelosolve. Neuhlovodíkové (ko-)rozpouštědlo je výhodně toluen.

Neuhlovodíkové rozpouštědlo a uhlovodíkové (ko-)rozpouštědlo může být výhodně alespoň částečně mísitelné.

Hydrolyzní substance se výhodně vybere z jedné nebo více následujících substancí: hydroxidu, alkoxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, nejvýhodněji je hydroxid draselný.

Hydrolyza se výhodně provede v roztoku.

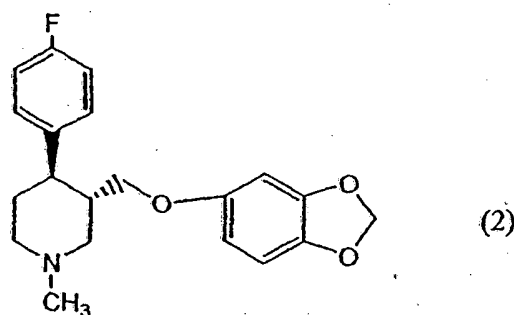
Hydrolyza fenylkarbamátu paroxetinu na paroxetin podle předkládaného vynálezu umožňuje provést reakci snadno regulovaným, robustním a reprodukovatelným způsobem v průmyslovém měřítku. Rozpouštědlová kompozice se vybírá tak, aby alkalická hydrolyzní substance v ní byla alespoň částečně rozpustná. Při tomto způsobu alkalická substance, tj. hydroxid alkalického kovu reaguje při hydrolytické reakci zejména v kapalné fázi a tím se dosáhne, že aktivní koncentrace alkalického hydroxidu je na požadované úrovni.

Hydrolytická metoda podle předkládaného vynálezu obecně vyžaduje mírné reakční podmínky a/nebo kratší dobu k úplnému průběhu reakce. Reakce probíhá téměř úplně, přičemž se lokální přehřívání způsobené exotermními reakcemi na pevném povrchu sníží, stejně jako problémy spojené s mícháním, tvorbou nerozpustných komplexů a regulací teploty.

Množství (ko-)rozpouštědla vzhledem k rozpouštědлу není specificky omezeno. Poměr se může lišit od okolo 1:100 do okolo 1:1 (objem/objem).

Koncentrace karbamátu v hydrolyzní reakční směsi není kritická; nicméně bylo by výhodné, udržovat ji tak vysoko, jako to je možné a při použití kompozice rozpouštědlo/ko-rozpouštědlo butanol/toluen může být toto množství větší než 10 %, například 10 až 20 % (hmotnost/hmotnost).

Karbamát paroxetinu vzorce 3 se obvykle získá tak, že se N-methylparoxetin vzorce 2



nechá reagovat s fenyhalogenformiátem v rozpouštědle, které je výhodně uhlovodíkové rozpouštědlo, za vzniku směsi fenyلكarbamátu paroxetinu vzorce 3 a rozpouštědla, kde uhlovodíkové rozpouštědlo je výhodně ko-rozpouštědlo, takže se směs může podrobit shora uvedené hydrolyze s cílem získat paroxetin.

Paroxetin se tak může připravit z N-methylparoxetinu bez nutnosti izolovat fenyلكarbamátový meziprodukt, což je metoda, která zvyšuje výhodnost a schopnost kontroly reakce, zejména pokud se týká ekonomicky přijatelné průmyslové výroby. Fenyلكarbamát paroxetinu vzorce 3 se připraví reakcí N-methylparoxetinu vzorce 2 a fenyhalogenformiátu ve stejném inertním ko-rozpouštědle, které se použije jako výchozí materiál při přípravě paroxetinu podle předkládaného vynálezu.

Ko-rozpouštědlo použité k přípravě fenyلكarbamátu paroxetinu, tj. při chemické reakci předcházející stupeň alkalické hydrolyzy se vybere tak, aby neovlivňovalo tuto hydrolyzu, takže nemusí být po reakci odstraněno.

Dále, vzniklý fenyلكarbamát paroxetinu nemusí být z reakční směsi před následujícím stupněm izolován. V metodě podle předkládaného vynálezu se doba a spotřeba energie potřebná na odstranění rozpouštědla, izolaci semi-koncového produktu a/nebo následné čištění minimalizují.

Směs fenyلكarbamátu paroxetinu a ko-rozpouštědla, která se získá jako výsledek předchozího reakčního stupně se může snadno použít jako taková pro další hydrolytickou reakci. Ko-rozpouštědlo může být jakékoliv rozpouštědlo ve kterém se N-methylparoxetin rozpustí, je výhodně inertní při reakci s fenyلكhalogenformiátem, může odolávat alkalické hydrolyze, je alespoň částečně mísitelné s rozpouštědlem použitým pro hydrolyzu a má teplotu varu, která je dostatečně vysoká, aby alkalická hydrolyza proběhla kompletně. Jak bylo uvedeno shora, nejvýhodnějším takovým ko-rozpouštědlem je uhlovodík s teplotou varu 50 až 150 °C, jako je benzen, toluen, xylen a cyklohexan, výhodně toluen.

Neuhlovodíkové rozpouštědlo je nejvýhodněji butanol a uhlovodíkové (ko-)rozpouštědlo je toluen. Fenyلكhalogenformiát je výhodně fenyلكchlorformiát, který je komerčně dostupný. N-methylparoxetinový výchozí materiál se může získat jakýmikoli shora popsanými způsoby, například metodou popsanou v US patentu 4 007 196. Může se použít v surovém stavu, s nebo bez zbytků reakce nebo krystalizačních rozpouštědel.

Ve výhodném provedení se N-methylparoxetin rozpustí v toluenu a za míchání se přidá ke vzniklému roztoku fenyلكchlorformiát. Pokud N-methylparoxetin obsahuje vodu, například krystalizační vodu, je výhodné, aby tato voda byla odstraněna dříve než se přidá fenyلكchlorformiát, například azeotropní destilací. Použitá reakční teplota se může lišit od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla, přičemž se doporučuje posledně uváděná teplota. Je výhodné přidat malé množství báze, přičemž tato báze je výhodně organický amin; výhodně triethylamin. Vedlejší produkt reakce je methylchlorid, který je při reakční teplotě plynný a uvolňuje se z reakční směsi. Jako reakční nádoba se může použít jakékoliv vhodné zařízení pro sběr uvolněného methylchloridu, například skrubr. Po skončení reakce je vhodné zbývající reakční směs zahřívat po určitou dobu na vyšší teplotu, například pod zpětným chladičem na teplotu zpětného toku po dobu 0,5 až 3 hodiny, aby se odstranil veškerý methylchlorid. Úplnost průběhu reakce může být testována jakoukoliv vhodnou metodou, například chromatografií na tenké vrstvě za použití referenčních vzorků N-methylparoxetinu a fenyلكarbamátu paroxetinu. Reakční směs se může

dále čistit od zbytků reakčních činidel a vedlejších produktů například na aktivním uhlí nebo silikagelu a může být taktéž sušena.

Získaný roztok fenyلكarbamátu paroxetinu se může použít k alkalické hydrolyze. Získaný roztok se výhodně koncentruje odpařením části rozpouštědla, výhodně na nejvyšší možnou koncentraci fenyلكarbamátu paroxetinu.

Při hydrolyze podle předkládaného vynálezu se může fenyلكarbamát paroxetinu 3 použít v pevném, surovém nebo čistém stavu. V hydrolytickém stupni podle předkládaného vynálezu se fenyلكarbamát paroxetinu 3 a případně inertní ko-rozpouštědlo výhodně smísí s neuhlovodíkovým rozpouštědlem, výhodně butanolem a alkalickou substancí, výhodně hydroxidem draselným. Ve výhodném provedení se směs roztoku fenyلكarbamátu paroxetinu a ko-rozpouštědla získaná ve shora popsaném stupni nejprve zředí za použití rozpouštědla s cílem snížení viskozity a následně se přidá k předem připravené směsi hydroxidu s dodatečným množstvím rozpouštědla.

Směs alkalického hydroxidu a rozpouštědla se výhodně předem zahřeje například na teplotu 60 až 90 °C, která je výhodná pro získání téměř kompletního roztoku hydroxidu v rozpouštědle. Roztok fenyلكarbamátu paroxetinu se může přidat při stejné teplotě a rychlost přidávání může být regulována obvyklými prostředky. Hydrolytická reakce mezi karbamátem a hydroxidem draselným je exotermní reakce a může přivést reakci spontánně k zpětnému toku pod zpětným chladičem bez vnějšího zahřívání. Hydrolytická reakce se obvykle provádí v roztoku nebo řídké suspenzi.

Postup reakce může být sledován jakoukoli vhodnou analytickou metodou, například chromatografií na tenké vrstvě za použití paroxetinu a fenyلكarbamátu paroxetinu jako referenčních materiálů. Reakce se pokládá za úplnou, když množství nezreagovaného karbamátu je menší než 1 % množství nalezeného paroxetinu. Nezbytná reakční doba je obvykle 1 až 3 hodiny, často 2 hodiny.

Po skončení reakce se reakční směs může čistit od přebytku alkalické substance a jakýchkoliv vedlejších produktů, které obsahují odstraněnou fenoxycarbonylovou skupinu. Výhodné zpracování pro tento účel spočívá v promytí (extrakci) horké reakční směsi s vodou, vodným hydroxidem sodným, vodným chloridem sodným a/nebo jejich kombinacemi. Vzhledem k tomu, že butanol je částečně rozpustný ve vodě, může být během promývání kontinuálně nahrazen čerstvým toluenem nebo alternativně, rozpouštědlo toluen/butanol může být

odstraněno odpařením za sníženého tlaku a může být nahrazeno toluenem, který může být promyt tímto způsobem. Získaný roztok paroxetinu může být dále čištěn například za použití aktivního uhlí a/nebo silikagelu a může být případně sušen.

Po promytí se může paroxetin izolovat v dostatečně čisté formě z toluenového roztoku odpařením.

Metoda podle předkládaného vynálezu výhodně zahrnuje další krok, spočívající v konverzi paroxetinu na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, jako je hydrochlorid paroxetinu, maleát paroxetinu nebo mesylát paroxetinu, výhodně na mesylát paroxetinu, nejvýhodněji zpracováním roztoku paroxetinu v rozpouštědle s methansulfonovou kyselinou a znovuzískáním mesylátu paroxetinu z reakční směsi v pevné formě.

Jedno provedení předkládaného vynálezu, které je nejvíce doporučováno při přípravě paroxetinu a/nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou zahrnuje přenesení fenyلكarbamátu paroxetinu do kontaktu s hydroxidem draselným v butanolu pod zpětným chladičem při zpětném toku a následné znovuzískání paroxetinu z reakční směsi. Získaný produkt se může použít k přípravě všech známých adičních solí paroxetinu s kyselinou, zejména farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, například pro přípravu mesylátu paroxetinu, hydrochloridu paroxetinu, maleátu paroxetinu a dalších. Při přípravě mesylátu paroxetinu je nejvhodnější rozpouštědlo pro přípravu soli ethylacetát nebo ethanol. Při průmyslově vhodné metodě se paroxetin, získaný způsobem podle vynálezu rozpustí v rozpouštědle při vyšší teplotě, výhodně mezi 50 a 70 °C a k roztoku se přidá při stejné teplotě kyselina methansulfonová. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu okolo teploty místnosti, například na 20 až 30 °C, přidá se zárodečný krystal a ochladí se na teplotu 0 °C. Po míchání při téže teplotě po dobu 0,5 až 3 hodiny se pevný produkt odfiltruje nebo odstředí a promyje se stejným rozpouštědlem. Produkt může být, pokud to je nezbytné rekrystalizován, výhodně ze stejného rozpouštědla.

Paroxetin získaný podle předkládaného vynálezu se může formulovat pro terapeutické použití do různých forem dávkování, jako jsou pevné formulace například tablety nebo kapsle nebo jako jsou roztoky pro parenterální použití, jak je popsáno například v EP 223 403 nebo WO 96-24 595.

Terapeutické aplikace paroxetinu a zejména mesylátu paroxetinu získaného podle vynálezu zahrnuje léčbu deprese a spojených chorob, jako je úzkostná

neuróza, panika, sociální fobie, obecná úzkost, chronická bolest, alkoholismus, úzkost, obesita, senilní demence, migréna, bulimie, anorexie, premenstruální syndrom, závislost na lécivech a podobné choroby.

Předkládaný vynález proto také poskytuje farmaceutický prostředek pro léčbu nebo profylaxi uvedených chorob, obsahující paroxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, zejména mesylát paroxetinu, získaný způsobem podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič. Vynález navíc poskytuje použití paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí, zejména mesylátu paroxetinu, získaném metodou podle předkládaného vynálezu pro přípravu léčiva pro léčbu nebo profylaxi uvedených chorob. Dále vynález poskytuje způsob léčby uvedených chorob, který spočívá v tom, že se podá osobě, trpící jednou nebo více ze shora uvedených chorob, aktivní nebo profylaktické množství paroxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, zejména mesylátu paroxetinu, získaném podle předkládaného vynálezu.

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Methansulfonát paroxetinu

a) Fenylkarbamát paroxetinu

Reakční nádoba se naplní 17,4 kg N-methylparoxetinu (který obsahuje okolo 5 % vody) a 58 l toluenu. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem a zbytky vody se odstraní azeotropickou destilací za použití Dean-Starkovy nádoby. Během 30 minut se pod zpětným chladičem při zpětném toku přidá 9,1 kg fenylchlorformiátu a míchání pokračuje pod zpětným chladičem při zpětném toku po dobu 1,5 hodiny. Přidá se 0,8 l triethylaminu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem při zpětném toku po dobu 30 minut. Roztok se poté koncentruje na objem přibližně 30 ml destilací za sníženého tlaku (3,0 kPa) a ochladí se na teplotu místnosti.

b) Volná báze paroxetinu

Reakční nádoba se naplní 16 kg hydroxidu draselného a 45 l butanolu a směs se zahřívá za míchání na 80 °C. Roztok z předchozího stupně se smísí s 33 l butanolu a spojený roztok se za míchání ke shora uvedené směsi. Během okolo 20 minut dojde k exotermní reakci, která uvede směs spontánně do teploty zpětného toku. Plnicí nádoby a potrubí se propláchnou dalšími 5 l butanolu, který se přidá k reakční směsi. Reakční směs se míchá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Směs se poté ochladí na teplotu okolo 95 °C a za míchání se přidá 45 l vody. Směs se nechá stát k rozdělení fází a nejnižší fáze se odstraní. Horní fáze se zředí s 13 l toluenu a spojený roztok se promyje 19 kg 30% vodného roztoku NaOH a 18 kg 16% vodného NaCl. Rozpouštědlo se odpaří destilací za sníženého tlaku při 50 °C.

Surový produkt se rozpustí v 70 l toluenu, přidá se 0,3 g Tonsilu a reakční směs se filtruje. Reaktor a filtr se promyjí s dalšími 5 l toluenu. Kombinovaný toluenový roztok se promyje dvakrát 35 l vody a odpaří se za sníženého tlaku při 50 až 60 °C.

c) Mesylát paroxetinu

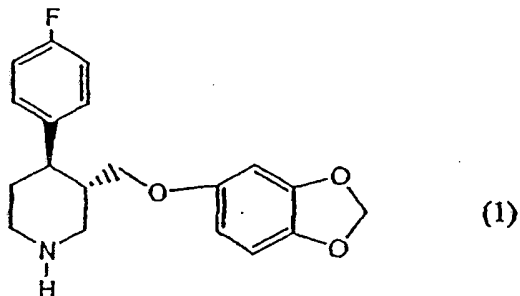
Produkt ze stupně b) se smísí s 58 l ethanolu a zahřívá se na 60 °C. K vzniklému roztoku se přidá za míchání kyselina methansulfonová (4,9 kg). Roztok se ochladí na 25 °C a přidá se k němu zárodečný krystal. Směs se ochladí na 0 °C, míchá se 30 minut a získaná pevná substance se filtruje. Filtrační koláč se promyje 2 x 6 kg studeného ethanolu.

Získá se 19,6 kg vlhkého mesylátu paroxetinu. Po rekrystalizaci z methanolu a sušení se získá 14,5 kg suchého produktu.

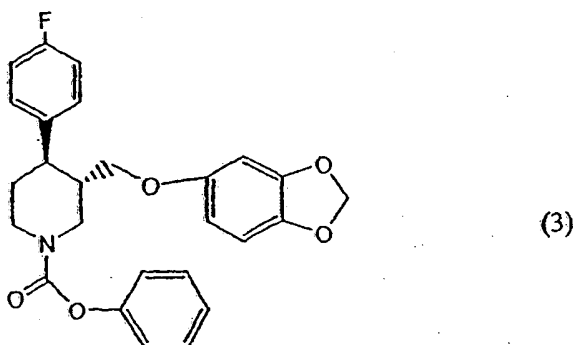
Vynález není ometen na shora uvedený popis. Práva jsou přesněji definována v následujících nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy paroxetinu vzorce 1



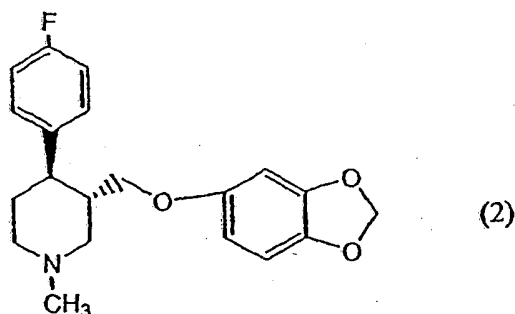
a jeho farmaceuticky přijatelné soli, vyznačující se tím, že zahrnuje hydrolyzu, za použití hydrolyzní substance, fenylkarbamátu paroxetinu vzorce 3



v rozpouštědlové kompozici, obsahující rozpouštědlo, které je schopné alespoň částečně rozpouštět hydrolyzní substanci.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že rozpouštědlová kompozice obsahuje neuhlovodíkové rozpouštědlo a uhlovodíkové (ko-)rozpouštědlo, které jsou alespoň částečně mísitelné.
3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že neuhlovodíkové rozpouštědlo je alifatický alkohol.
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že alkohol má teplotu varu okolo 70 až 150 °C, jako je ethanol, izopropanol, 1-butanol, 2-butanol nebo terc-butanol.
5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že alkohol je 1-butanol.
6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 2 až 5, vyznačující se tím, že uhlovodíkové (ko-)rozpouštědlo se vybere z jedné nebo více následujících substancí: benzen, cyklohexan, xylen, toluen a výhodně je toluen.

7. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, vyznačující se tím, že hydrolyzní substance je alkalický kov, výhodně ve formě soli alkalického kovu.
8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že hydrolyzní substance se vybere z jedné nebo více následujících substancí: hydroxid, alkokid nebo uhličitán alkalického kovu.
9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že hydrolyzní substance je hydroxid draselný.
10. Způsob podle kteréhokoliv ze shora uvedených nároků, vyznačující se tím, že hydrolyza probíhá v podstatě v roztoku.
11. Způsob podle kteréhokoliv ze shora uvedených nároků, vyznačující se tím, že karbamát paroxetinu obecného vzorce 3 se připraví reakcí N-methylparoxetinu vzorce 2



- s fenyhalogenformiátem v rozpouštědle, které je výhodně uhlovodíkové rozpouštědlo, za vzniku směsi fenyلكarbamátu paroxetinu vzorce 3 a tohoto rozpouštědla.
12. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že uhlovodíkové rozpouštědlo je (ko-)rozpouštědlo, na které se odkazuje v každém ze shora uvedených nároků.
13. Způsob podle nároku 11 nebo 12, vyznačující se tím, že fenyhalogenformiát je fenylochlorformiát.
14. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků 11 až 13, vyznačující se tím, že se směs N-methylparoxetin/fenyhalogenformiát/rozpouštědlo nepodrobí prakticky žádnému procesnímu stupni před hydrolyzním stupněm.
15. Způsob podle kteréhokoliv ze shora uvedených nároků 11 až 14, vyznačující se tím, že fenyلكarbamát paroxetinu se neizoluje z reakční směsi.

16. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje další stupeň konverze paroxetinu na jeho farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, výhodně hydrochlorid paroxetinu, maleát paroxetinu nebo mesylát paroxetinu.
17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že paroxetin se konvertuje na paroxetin mesylát.
18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že konverze zahrnuje zpracování roztoku paroxetinu v rozpouštědle s methansulfonovou kyselinou a získání mesylátu paroxetinu z reakční směsi v pevné formě.
19. Způsob jak je nárokován v kterémkoliv z nároku ze shora uvedených nároků pro přípravu paroxetinu a/nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje uvedení fenyلكarbamátu paroxetinu do kontaktu s hydroxidem draselným v butanolu pod zpětným chladičem při zpětném toku, načež se získá paroxetin z reakční směsi a případně se na paroxetin působí vhodnou kyselinou.
20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fenyلكarbamát paroxetinu se připraví tak, že se N-methylparoxetin uvede v kontakt s fenyلكlorformiátem v toluenu pod zpětným chladičem při zpětném toku.
21. Způsob přípravy paroxetinu a/nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující stupně:
- a) uvedení N-methylparoxetinu v kontakt s fenyلكlorformiátem v toluenu pod zpětným chladičem při zpětném toku za poskytnutí fenyلكarbamátu
 - b) uvedení fenyلكarbamátu paroxetinu v kontakt s hydroxidem draselným v butanolu pod zpětným chladičem při zpětném toku a následné získání paroxetinu z reakční směsi.
22. Způsob přípravy paroxetinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje metodu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 21.
23. Paroxetin a/nebo paroxetin mesylát, získaný podle metody nárokované v kterémkoli ze shora uvedených nároků.
24. Farmaceutický prostředek pro léčbu nebo profylaxi deprese nebo příbuzných chorob, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 23 a farmaceuticky vhodný nosič.
25. Použití sloučeniny podle nároku 23 k přípravě léčiva pro léčbu nebo profylaxi deprese a příbuzných chorob.

26. Způsob léčení, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá pacientovi farmaceuticky vhodné množství sloučeniny podle nároku 23.
27. Použití rozpouštědlové kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje neuhlovodíkové rozpouštědlo a uhlovodíkové rozpouštědlo, k hydrolýze fenyلكarbamátu paroxetinu.