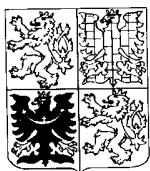


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.06.1997**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.06.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/NL9700328**
(33) Země priority: **WO**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/NL97/00328**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/56787**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4295

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/12
A 61 K 31/4525
A 61 P 25/24
A 61 P 25/06
A 61 P 25/04
A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:
SYNTHON B. V., Nijmegen, NL;

(72) Původce:
Benneker Franciscus Bernardus Gemma,
Nijmegen, NL;
Van Dalen Frans, Nuenen, NL;
Lemmens Jacobus Maria, Mook, NL;
Peters Theodorus Hendricus Antonium, Arnhem,
NL;
Pícha František, Brno, CZ;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

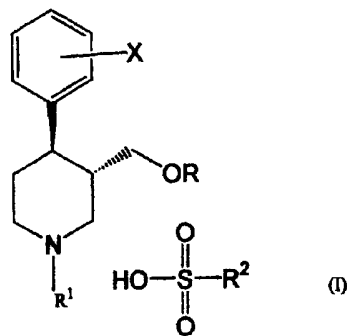
(54) Název přihlášky vynálezu:

Sloučeniny 4-fenylpiperidinu

(57) Anotace:

Řešení se vztahuje k sloučenině a farmaceuticky přijatelným solím obecného vzorce I, kde R představuje alkylovou nebo alkynylovou skupinu, která má 1-4 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je výhodně substituována C₁-alkylovou skupinou, alkylthio skupinou, alkoxy skupinou, halogenem, nitroskupinou, acylamin skupinou, methylsulfonyl nebo methylenedioxy skupinou, nebo představuje tetrahydronaftyl skupinu; R¹ představuje vodík, trifluor (C₁-alkyl skupinu, alkyl nebo alkynyl skupinu; X představuje vodík, alkylovou skupinu, která má 1-4 atomů, alkoxy skupinu, trifluoralkyl skupinu, hydroxy skupinu, halogen, methylthio nebo aralkoxy skupinu; R² představuje C₁-alkylovou skupinu; fenolovou skupinu, která je výhodně substituovaná jednou nebo více z následujících skupin: C₁-alkylová skupina, halogen, nitroskupina, hydroxy skupina a/nebo alkoxy skupina. Dále se řešení týká způsobu přípravy těchto sloučenin a jejich použití pro výrobu léku na léčbu depresí, nemoci obcese, poruchy spojené s panickými stavy, bulimie, anorexie, dlouhotrvající bolesti, obezity, senilní demence, migrény, sociální fobie a deprese vzrůstající

v důsledku předmenstruačního napětí.



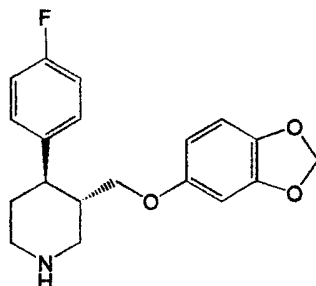
Sloučeniny 4-fenylpiperidinu

Oblast techniky

Předložený vynález se týká skupiny tri- substituovaných 4-fenylpiperidinů, způsobů přípravy takovýchto sloučenin a přípravy léčiv, které obsahují tyto sloučeniny, a použití těchto sloučenin pro výrobu léků.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina paroxetin, trans-4-(4'-fluorofenyl)-3-(3',4'-methylenedioxyfenoxymethyl)piperidin, která má následující vzorec:



je známá a používána v léčích pro léčbu mimo jiné nervozity, deprese.

Jako terapeuticky účinná forma paroxetinu je používána sůl s farmaceuticky přijatelnou solí. První klinické zkoušky byly prováděny se solí kyseliny octové.

Známou užitečnou solí paroxetinu je hydrochlorid. Má se za to, že v několika prodávaných farmaceutických produktech např. Paxil nebo Seroxat je aktivní látkou tato sůl. Byly popsány různé formy hydrochloridu paroxetinu:

- bezvodá forma v několika krystalických modifikacích (PCT Appl. WO96/24595);
- hydratovaná forma - hemihydrát (EP 223403) a solvatované formy.

Porovnání chování bezvodé a hydratované formy hydrochloridu paroxetinu je popsáno v Intl. Journal of Pharmaceutics, 42,135-143 (1988).

EP 223403 popisuje hemihydrát hydrochloridu paroxetinu a na něm založené farmaceutické prostředky.

Většina těchto známých solí paroxetinu má nevýhodné fyzikálně-chemické vlastnosti pro zajištění bezpečné a účinné manipulace během výroby vlastní soli a

její začlenění do konečného prostředku, z důvodu jejich nestability (acetát, maleinan) a jejich nežádoucí hygroskopicity.

Dále jejich příprava krystalizací z jak vodných tak i nevodných solventů obecně poskytuje nízký výtěžek a rušivé množství vázaného solventu, které se obtížně odstraňuje.

Krystalický hemihydrát hydrochloridu paroxetinu se přibližuje těmto problémům, ale jak je uvedeno v WO 95/16448, jeho omezená fotostabilita zapříčiňuje nežádoucí barvení během klasického způsobu výroby tablet za mokra.

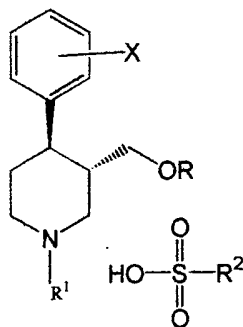
Dále krystalický hemihydrát hydrochloridu paroxetinu má pouze omezenou rozpustnost ve vodě.

Je obecně navrhováno, že tam kde je rozpustnost ve vodě nízká, např. nižší než 3 mg/ml, by rychlost rozpouštění během *in vivo* podávání mohla být rychlostí absorpčního postupu. Rozpustnost hemihydrátu paroxetinu ve vodě při teplotě místnosti převyšuje tuto hranici relativně malým rozpětím.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je poskytnout sloučeninu se zlepšenými vlastnostmi.

Podle prvního aspektu předložený vynález obsahuje sloučeninu a farmaceuticky přijatelné soli obecného vzorce I:



Kde R představuje alkylovou nebo alkynylovou skupinu, která má 1- 4 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná C₁₋₄ alkylovou skupinou, alkylthio skupinou, alkoxy skupinou, halogenem, nitro skupinou, acylamin skupinou, methylsulfonyl nebo methylenedioxy skupinou, nebo představuje tetrahydronaftyl skupinou.

R^1 představuje vodík, trifluor (C_{1-4}) alkyl skupinu, alkyl nebo alkynyl skupinu.

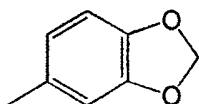
X představuje vodík, alkylovou skupinu, která má 1- 4 atomů, alkoxy skupinu, trifluoralkyl skupinu, hydroxy skupinu, halogen, methylthio nebo aralkoxy skupinu.

R^2 představuje:

- C_1 - C_{10} alkylovou skupinu
- fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná jednou nebo více z následujících skupin
- C_1 - C_{10} alkylová skupina
- halogen
- nitro skupina
- hydroxy skupina
- a/nebo alkoxy skupina

Vynálezci zjistili, že tyto sloučeniny vykazují dobrou stabilitu a velmi vysokou rozpustnost ve vodě. Výsledkem tohoto vylepšení je to, že je možné získat vysoké koncentrace sloučeniny v malém objemu.

R skupina je s výhodou 3,4 methylenedioxyfenyllová skupina vzorce:

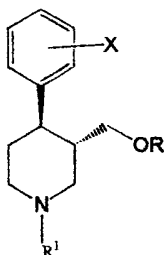


Skupina X je s výhodou atom fluoru, který je v pozici 4 na fenylového kruhu.

R^2 skupina je výhodně představována C_{1-4} alkylovou skupinou, ještě výhodněji C_{1-2} alkylovou skupinou, která zajišťuje optimální rozpustnost.

Sloučeniny mají rozpustnost při teplotě 20 °C alespoň 10 mg/ml vody, výhodně je rozpustnost ve vodě alespoň 100 mg/ml, např. 500 mg/ml, a nejvýhodněji alespoň 1000 mg/ml vody.

Podle druhého aspektu předloženého vynálezu, vynález poskytuje způsob přípravy výše uvedené sloučeniny, který obsahuje kroky míchání sloučeniny 4-fenylpiperidinu, jeho soli a/nebo báze obecného vzorce II



Kde :

R představuje alkylovou nebo alkynylovou skupinu,, která má 1- 4 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná C₁₋₄ alkylovou skupinou, alkylthio skupinou, alkoxy skupinou, halogenem, nitro skupinou, acylamin skupinou, methylsulfonyl nebo methylenedioxy skupinou, nebo představuje tetrahydronaftyl skupinou.

R¹ představuje vodík, trifluor (C₁₋₄) alkyl skupinu, alkyl nebo alkynyl skupinu.

X představuje vodík, alkylovou skupinu,, která má 1- 4 atomů, alkoxy skupinu, trifluoralkyl skupinu, hydroxy skupinu, halogen, methylthio nebo aralkoxy skupinu

se sulfonovou kyselinou obecného vzorce R₂-SO₃H,

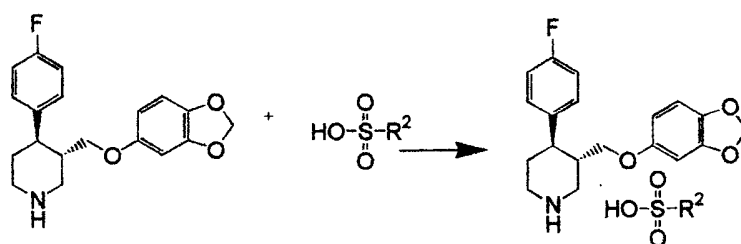
kde R₂ představuje:

- C₁-C₁₀ alkylovou skupinu
- fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná jednou nebo více z následujících skupin
- C₁-C₁₀ alkylová skupina
- halogen
- nitro skupina
- hydroxy skupina
- a/nebo alkoxy skupina

tak, aby vznikl roztok, z něhož je pak separovaná vzniklá sloučenina.

Sloučeniny z vynálezu mohou být připraveny z volné báze 4-fenylpiperidinu, který má obecný vzorec II, výhodnou sloučeninou je paroxetin, reakcí s výše popsanou sulfonovou kyselinou ve vhodném rozpouštědle, tak aby vznikla žádoucí sůl této kyseliny, která následně precipituje z tohoto roztoku.

Volná báze paroxetinu s sulfonovými kyselinami reaguje podle následující rovnice:

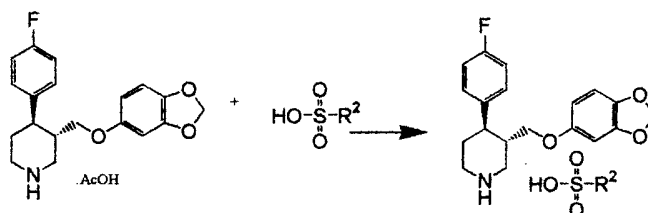


Roztok se může tvořit při teplotách od 0°C až po teplotu bodu varu rozpouštědla.

Výhodně může být roztok purifikován aktivním uhlím, silikagelem, křemelinou nebo jinými vhodnými látkami.

Alternativně může být roztok z vynálezu připraven rozpuštěním soli 4-fenylpiperidinu, který má obecný vzorec II, s organickou sulfonovou kyselinou.

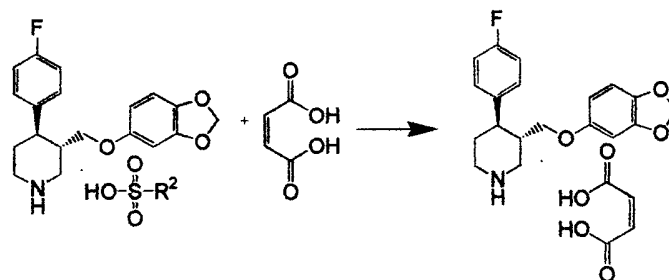
Na příklad sloučeniny z vynálezu mohou být připraveny ze paroxetin C1-C5 karboxylátů, jako je acetát, přidáním odpovídající organické sulfonové kyseliny k roztoku karboxylátu podle rovnice:



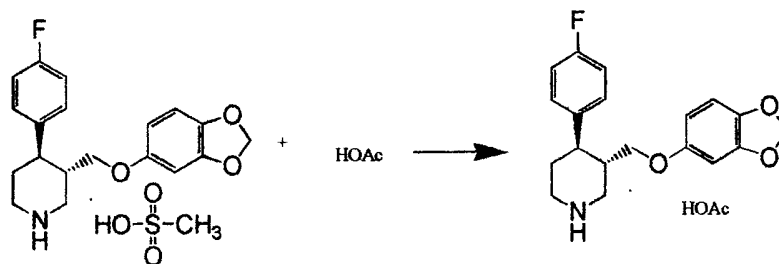
Podle třetího aspektu předloženého vynálezu je tímto způsobem získatelná sloučenina.

Podle čtvrtého aspektu vynálezu výše zmíněnou sloučeninu je možné použít jako léčiva a podle pátého aspektu léčiva, které obsahuje tuto sloučeninu, pro léčbu depresí, nemoci obsese, poruchy spojené s panickými stavy, bulimie, anorexie, dlouhotrvající bolest, obezita, senilní demence, migréna, sociální fobie, deprese, které vzrůstají v důsledku před menstruačního napětí.

Podle šestého aspektu předloženého vynálezu, vynález poskytuje možnost použití sloučeniny z vynálezu jako reagentu pro další syntézu. Podrobněji sloučeniny z vynálezu mohou být použity jako výchozí látky pro tvorbu dalších solí kyselin, při reakci s vhodným činidlem, tj. s odpovídající kyselinou. Např. vznik paroxetin maleinanu, který je připraven podle předloženého vynálezu podle následující rovnice:

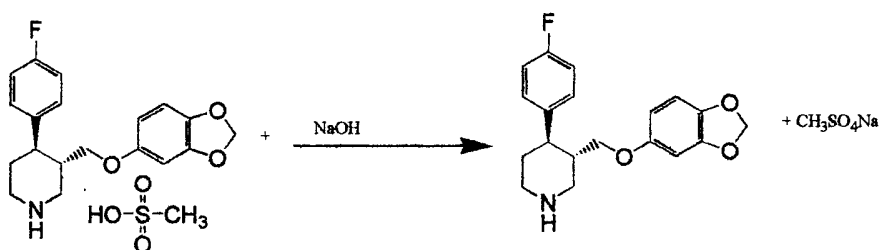


a vznik paroxetin acetátu podle následující rovnice:



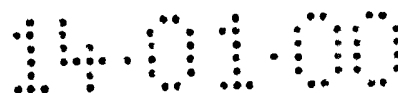
Toto je výhodný způsob, protože použití dostatečně čistých solí sulfonové kyseliny podle předloženého vynálezu jako výchozí látky pro přípravu další soli má za výsledek to, že další sůl má vysokou čistotu. Vynálezci zjistili, že tyto soli mají překvapivě vysokou čistotu.

Analogicky sloučeniny z předloženého vynálezu, které reagují s bází, jako je anorganická báze a/nebo organická báze, uvolňují volné báze odpovídajících sloučenin. Jako příklad pro paroxetin tato reakce odpovídá následující rovnici.:



Uvolněné volné báze sloučenin z vynálezu mají překvapivě vyšší čistotu, než když jsou připraven známými způsoby, které jsou zvláště důležité v případě jejich použití ve výrobě léčiv.

Adekvátně tomu nové sloučeniny z prvního aspektu vynálezu mohou také tvořit hydráty a/nebo solváty v kontaktu s odpovídajícím reakčním partnerem tj. vodou a/nebo rozpouštědlem. Příklady těchto solí, hydrátů a solvátů např. paroxetinu jsou:



Hydrochlorid	Oxalát	Hydrát
Hydrobromid	Sukcinát	Dihydrát
Hydrojodid	Tartrát	Trihydrát
Acetát	Citrát	Hexahydrát
Maleinan	Embonát	Methanolát
fumarát	hemihydrát	Ethanolát

Vynálezci zjistili, že tyto soli mají překvapivě vysokou čistotu.

Příklady bazích, které mohou být použity pro přípravu volných bazí jsou : hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid amonný, uhličitan sodný, methylamin, dimethylamin, triethylamin, pyridin a podobně.

Protože sloučeniny podle vynálezu vykazují vysokou rozpustnost, mohou být dávkovány např. injektovány ve vysokých koncentracích v roztoku v malém objemu. Tento způsob dávkování je obzvlášť výhodný pro pacienty, jako jsou manio depresivní pacienti a podobně, tj. pro pacienty, kteří nemohou nebo nechtějí polykat lék.

Sloučeniny z vynálezu mohou být použity v různých typech farmaceutických prostředků pro léčbu lidí a zvířat. Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují sloučeninu z vynálezu buď jako takovou nebo v kombinaci s farmaceutický přijatelným nosičem nebo ředidlem. Výhodné prostředky jsou ty, které jsou pro orální podávání (tablety, kapsle), ale prostředky pro parenterální nebo lokálnímu podání jsou také oblasti zájmu vynálezu. Vysoká rozpustnost ve vodě sloučenin z vynálezu umožňuje dosáhnout vysokých rychlostí rozpouštění sloučenin z vynálezu, na kterých jsou založeny formy dávkování v pevném stavu, a to jak během in vitro uvolňování jako i dobrou biopřístupnost po per orální aplikaci in vivo.

Tablety, které obsahují sloučeniny z předloženého vynálezu, mohou být připraveny jak postupy výroby tablet, při kterých je přítomna voda (např. vodní granulace), tak i postupy výroby tablet, při kterých voda není přítomna (přímá komprese, granulace za sucha) a mohou být potaženy jakýmkoliv vhodným potahovým materiálem.

Předložený vynález bude dále popsán následujícími příklady a výsledky.

Příklady provedení vynálezu

Očkovací krystaly paroxetinu byly připraveny takto:

2,7 g (8,2 mmol) paroxetinu bylo rozpuštěno v 15 ml horkého ethanolu. Do tohoto roztoku bylo přidán 1 g (10,4 mmol) methansulfonové kyseliny v 15 ml ethanolu a pak byla reakční směs ochlazena na teplotu místnosti. Když teplota reakční směsi poklesla na teplotu místnosti byla reakční směs daná do mrazničky přes noc při teplotě -20 °C. Nebyly získány žádné krystaly.

Směs byla odpařena do sucha za vzniku olejovitého odparku. Po měsíci při teplotě místnosti byla získána voskovitá pevná látka. Část této hmoty byla oddělena a zbytek byl rozpuštěn v 10 ml ethylacetátu. Voskovité krystaly byly přidány do připravené směsi a tato směs byla dána do mrazničky přes noc při teplotě -20 °C. Precipitoval bílý krystalický produkt. Filtrací a sušením ve vakuové sušárně bylo získáno 2,5 g (5,9 mmol) paroxetin methansulfonátu. Výtěžek byl 72 %. Tyto očkovací krystaly byly použity v následujících příkladech 1 a 3.

Příklady

Příklad 1

Paroxetin methansulfonát z paroxetinu

K roztoku 43,5 g (132 mmol) paroxetinu, který byl připraven postupem popsaným v US 4007196 a 12,7 g (132 mmol) methansulfonové kyseliny bylo přidáno 150 ml vroucího ethylacetátu. Směs pak stála 2 hodiny při teplotě místnosti. Po té byla společně s očkovacím krystalem temperována na -20 °C přes noc. Získána pevná látka byla odfiltrována a promyta 50 ml etheru. Získané bílé krystaly byla sušeny přes noc ve vakuové sušárně. Bylo získáno 47,1 g (111 mmol) produktu s výtěžkem 99,5 %.

Analytická data získané sloučeniny jsou uvedeny v tabulce I. Čistota získané sloučeniny byla 98 % (HPLC).

Příklad 2

Paroxetin methansulfonát z paroxetinu

3,8 g (11,5 mmol) paroxetinu bylo rozpuštěno v 10 ml horkého ethylacetátu. K němu bylo přidáno 1,82 g (11,5 mmol) bezvodé benzensulfonové kyseliny. Směs pak

stála 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak byla směs odpařena do sucha a rozpuštěna v dichlormethanu a opět odpařeno do olejovitého odparku. Tento olej byl ztužen ve vysokém vakuu (0,1 mm Hg), tak že odpařením vzniklo 5 g (1,3 mmol) bílé krystalické látky. Tato byla přidána do 5 ml acetonu a suspence byla míchána 5 minut, při kterých vznikla bílá suspence. Krystalická hmota byla odfiltrována a sušena ve vakuu. Bylo získáno 4,8 g (9,9 mmol) s výtěžkem 85 %.

Analytická data získané sloučeniny jsou uvedeny v tabulce I. Čistota získané sloučeniny byla 99,4 % (HPLC).

Příklad 3

Paroxetin p-toluensulfonát z paroxetinu

5,0 g (15 mmol) paroxetinu bylo rozpuštěno v 25 ml horkého ethylacetátu. K němu bylo přidáno 2,9 g (15 mmol) p-toluensulfonové kyseliny. Směs pak stála 2 hodiny při teplotě místnosti. Po té byla společně s očkovacím krystalem temperována na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 14 hodin. Získána pevná látka byla odfiltrována a promyta 10 ml n-hexanu. Získané bílé krystaly byla sušeny přes noc ve vakuové sušárně. Bylo získáno 4,8 g (10 mmol) produktu s výtěžkem 67 %.

Analytická data získané sloučeniny jsou uvedeny v tabulce I. Čistota získané sloučeniny byla 99,4 % (HPLC).

Příklad 4

Paroxetin p-chlorbenzensulfonát z paroxetinu

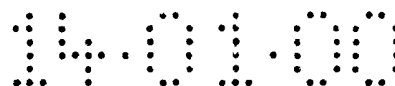
1,1 g (3,3 mmol) paroxetinu bylo rozpuštěno v 3 ml horkého ethylacetátu. K němu bylo přidáno 0,76 g (3,3 mmol) 90 % p-chlorbenzensulfonové kyseliny. Pak směs stála 1 hodinu při teplotě místnosti a pak byla promyta 5 ml vody. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 , pak byla zfiltrována odpařena do sucha. Bylo získáno 1,5 g (2,9 mmol) bílé krystalické látky s výtěžkem 88 %.

Analytická data získané sloučeniny jsou uvedeny v tabulce I. Čistota získané sloučeniny byla 99,4 % (HPLC).

Příklad 5

Paroxetin maleinan z paroxetin methansulfonátu

1 g (2,4 mmol) paroxetin methansulfonátu bylo rozpuštěno v 5 ml horké vody. K tomuto roztoku bylo přidáno 0,32 g (2,8 mmol) maleinové kyseliny. Směs byla



temperována na 4°C přes noc, po které precipitovala pevná látka společně se žlutým olejem na dně nádoby. Směs pevná látka/olej byla odfiltrována a 3 x promyta 10 ml etheru a byla sušena ve vakuové sušárně. Bylo získáno 0,8 g (2,0 mmol) bílých krystalů s výtěžkem 85 %.

Čistota získané sloučeniny byla 99,5 % (HPLC).

Příklad 6

Paroxetin acetát z paroxetin methansulfonátu

1 g (2,4 mmol) paroxetin methansulfonátu bylo rozpuštěno v 5 ml horké isopropanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno 0,2 g (3,2 mmol) octové kyseliny. Směs byla temperována na 4°C přes noc, po které precipitovala pevná. Ta byla odfiltrována a 3 x promyta 10 ml etheru a byla sušena ve vakuové sušárně. Bylo získáno 0,5 g (1,3 mmol) bílých krystalů s výtěžkem 54 %.

Čistota získané sloučeniny byla 99,5 % (HPLC).

Příklad 7

Volná báze paroxetinu z paroxetin methansulfonátu

10 g (24,0 mmol) paroxetinu methansulfonátu bylo rozpuštěno v 150 ml vody a 200 ml ethylacetátu. K této směsi bylo přidáno 12,4 g (31 mmol) vodného 10 % (hmotnostní %) roztoku NaOH. A suspence byla míchána 15 minut. Vrstvy byly separovány a vodná vrstva byla promyta 50 ml ethylacetátu. Kombinované organické vrstvy byly promyty vodou sušena nad Na₂SO₄. Pak byl odfiltrován Na₂SO₄ a ethylacetát byl odstraněn z filtrátu. Odpařením vzniklo 7,5 g (22,8 mmol) olejovitého produktu s výtěžkem 95 %.

Čistota získané sloučeniny byla 99,5 % (HPLC).

Získané sloučeniny byly analyzované a výsledky jsou prezentovány v následujících tabulkách 1-5.

Tabulka 1

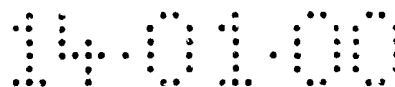
Charakterizace soli paroxetinu s organickými sulfonovými kyselinami R-SO₃

R=CH₃-(paroxetin methansulfonát)

b.t. 142-144 °C.

DSC křivka (uzavřená miska, 10°C/min): počátek 145,8 °C, 79,0 J/g.

IR spektrum (KBr, v cm⁻¹): 531, 546, 777, 838, 931, 962, 1038, 1100, 1169, 1208, 1469, 1500, 1515.



1615, 2577, 2869, 2900, 3023.

¹H-NMR(ppm): 1,99 (br d, H_{5eq}, 1H); 2,27 (ddd, H_{5ax}, 1H); 2,48-2,65 (m, H₃, 1H); 2,82-2,92 (m, H₄, CH₃, 4H); 2,95-3,20 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3,47 (dd, H₇, 1H); 3,58-3,74 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H₇, 3H); 5,88 (s, H_{7'}, 2H); 6,10 (dd, H_{6'}, 1H); 6,33 (d, H_{2'}, 1H); 6,61 (d, H_{5'}, 1H); 7,09 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,22 (dd, H_{2'}, H_{6'}, 2H); 8,85 (br d, NH_{eq}, 1H); 9,11 (br d, NH_{ax}, 1H);

¹³C-NMR (ppm): 30,0 (s, C₅); 39,3 (s, C₃); 39,5 (s, C₄); 41,7 (s, sC); 44,6 (s, C₆); 46,8 (s, C₂); 67,4 (s, C₇); 97,8 (s, C_{2'}); 101,2 (s, C_{7'}); 105,4 (s, C_{6'}); 107,8 (s, C_{5'}); 115,8 (d, C_{3'}, C_{5'}); 128,4 (d, C_{6'}, C_{2'}); 137,1 (s, C_{4'}); 142,0 (s, C_{1'}); 148,2 (s, C_{3'}); 153,7 (s, C_{1'}); 161,9 (d, C_{4'}).

R=C₆H₅-(paroxetin benzensulfonát)

b.t. 55-60 °C.

IR spektrum (KBr, v cm⁻¹): 530, 564, 614, 689, 728, 764, 828, 929, 993, 1007, 1029, 1121, 1179, 1208, 1229, 1443, 1471, 1486, 1514, 1600, 1628, 2577, 2842, 3029.

¹H-NMR(ppm): 1,90 (br d, H_{5eq}, 1H); 2,10-2,28 (m, H_{5ax}, 1H); 2,38-2,52 (m, H₃, 1H); 2,82 (ddd, H₄, 1H); 3,02-3,18 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3,37 (dd, H₇, 1H); 3,48 (d, H₇, 1H); 3,60-3,82 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, 2H); 5,87 (s, H_{7'}, 2H); 6,06 (dd, H_{6'}, 1H); 6,29 (d, H_{2'}, 1H); 6,60 (d, H_{5'}, 1H); 6,90 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,04 (dd, H_{2'}, H_{6'}, 2H); 7,40 (d, ArH, 3H); 7,94 (d, SARH, 2H); 8,81 (br d, NH_{eq}, 1H); 9,04 (br d, NH_{ax}, 1H);

¹³C-NMR (ppm): 29,9 (s, C₅); 39,2 (s, C₃); 41,5 (s, C₄); 44,8 (s, C₆); 47,0 (s, C₂); 67,3 (s, C₇); 97,9 (s, C_{2'}); 101,2 (s, C_{7'}); 105,5 (s, C_{6'}); 107,8 (s, C_{5'}); 115,7 (d, C_{3'}, C_{5'}); 125,9 (s, C_b); 128,6 (s, C_d); 128,8 (d, C_{6'}, C_{2'}); 130,6 (s, C_{cπ}); 137,1 (s, C_{4'}); 141,9 (s, C_{1'}); 144,1 (s, C_a); 148,2 (s, C_{3'}); 153,7 (s, C_{1'}); 161,8 (d, C_{4'}).

R=pCH₃C₆H₅ (paroxetin p-toluensulfonát)

b.t. 148-150 °C.

DSC křivka (uzavřená miska, 10°C/min): počátek 151,6 °C, 71,6 J/g.

IR spektrum (KBr, v cm⁻¹): 529, 557, 671, 771, 800, 814, 921, 936, 1000, 1029, 1100, 1157, 1186, 1229, 1471, 1486, 1507, 1600, 2557, 2829, 3029.

¹H-NMR(ppm): 1,89 (br d, H_{5eq}, 1H); 2,10-2,50 (m, H_{5ax}, H₃, CH₃, 5H); 2,82 (ddd, H₄, 1H); 2,97-3,18 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3,36 (dd, H₇, 1H); 3,48 (dd, H₇, 1H); 3,52-3,77 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, 2H); 5,87 (s, H_{7'}, 2H); 6,06 (dd, H_{6'}, 1H); 6,28 (d, H_{2'}, 1H); 6,59 (d, H_{5'}, 1H); 6,90 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,05 (dd, H_{2'}, H_{6'}, 2H); 7,24 (d, CH₃ArH, 2H); 7,83 (d, SARH, 2H); 8,91 (br d, NH_{eq}, 1H); 9,17 (br d, NH_{ax}, 1H);

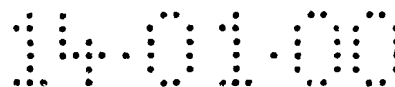
¹³C-NMR (ppm): 21,3 (s, C_e); 29,9 (s, C₅); 39,2 (s, C₃); 41,5 (s, C₄); 44,7 (s, C₆); 46,9 (s, C₂); 67,3 (s, C₇); 97,8 (s, C_{2'}); 101,2 (s, C_{7'}); 105,5 (s, C_{6'}); 107,8 (s, C_{5'}); 115,6 (d, C_{3'}, C_{5'}); 125,9 (s, C_b); 129 (d, C_{6'}, C_{2'}); 129,1 (s, C_c); 137,2 (s, C_{4'}); 140,8 (s, C_d); 141,5 (s, C_a); 141,9 (s, C_{1'}); 148,2 (s, C_{3'}); 153,8 (s, C_{1'}); 161,8 (d, C_{4'}).

R=p-ClC₆H₅ (paroxetin p-chlorbenszensulfonát)

b.t. 75-80 °C.

IR spektrum (KBr, v cm⁻¹): 486, 557, 643, 736, 821, 1000, 1029, 1086, 1114, 1186, 1229, 1471, 1486, 1514, 1600, 1657, 2857, 3029

¹H-NMR(ppm): 1,91 (br d, H_{5eq}, 1H); 2,15 (ddd, H_{5ax}, 1H); 2,37-2,52 (m, H₃, 1H); 2,81 (ddd, H₄, 1H); 2,93-3,21 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3,37 (dd, H₇, 1H); 3,49 (d, H₇, 1H); 3,61-3,81 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, 2H); 5,88 (s, H_{7'}, 2H); 6,05 (dd, H_{6'}, 1H); 6,27 (d, H_{2'}, 1H); 6,59 (d, H_{5'}, 1H); 6,91 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,03 (dd, H_{2'},



H_6 , 2H); 7,39 (d, ClArH, 2H); 7,86 (d, SArH, 2H); 8,78 (br d, NH_{eq} , 1H); 9,02 (br d, NH_{ax} , 1H);
 ^{13}C -NMR (ppm): 30,0 (s, C_5); 39,3 (s, C_3); 41,5 (s, C_4); 44,9 (s, C_6); 47,1 (s, C_2); 67,3 (s, C_7); 97,9 (s, $C_{2'}$); 101,2 (s, $C_{7'}$); 105,5 (s, $C_{6'}$); 107,9 (s, $C_{5'}$); 115,8 (d, C_3, C_5); 127,6 (s, C_b); 128,8 (s, C_6, C_2); 132 (s, C_d); 137 (s, Cc); 137,2 (s, $C_{4'}$); 141,8 (s, $C_{1'}$); 142,0 (s, C_a); 148,2 (s, $C_{3'}$); 153,6 (s, $C_{1''}$); 161,8 (d, C_4).

Sloučeniny z vynálezu jsou krystalické látky s definovaným bodem tání., DSC křivkami a IR spektry. Není vyloučeno, že za jiných podmínek jejich vzniku a za specifických podmínek, nemohou existovat také v jiných krystalických nebo polymorfních modifikacích, které mohou být rozdílné od těch, které jsou zde popsány. Sloučeniny z vynálezu jsou také obecně velmi stabilní a nejsou hygroskopické.

Dále by mělo být zřejmé, že předložený vynález obsahuje soli organických kyselin, které dostatečné míře neobsahují vázaná organická rozpouštědla. Výhodně by mělo být množství vázaného organického rozpouštědla menší než 2,0 hmotnostní %, vztaheno na bezvodý základ. Nicméně mohou obsahovat krystalickou vodu a také nevázanou vodu, která je vodou tak řečeno, která je jiná než voda krystalická.

V následujících tabulkách 2-4 jsou příklady výsledku hygroskopických testů a stabilitních testů (v porovnání se známými solemi paroxetinu)

Tabulka 2

Hygroskopičnost solí paroxetinu (40 °C, 75 % rel. Vlhkost)

Obsah vody (v %) v čase	t=0	t=4 týdny
methansulfonát	0,35	+0,04
p-toluensulfonát	0,70	<0,02
hydrochlorid	-	+2,5

Tabulka 3

Rozpustnost solí paroxetinu ve vodě (mg/ml)

	20 °C	50 °C
methansulfonát	>1000	1300
p-toluensulfonát	>1000	>1000
Hydrochlorid hemihydrát	4,9	12,6
Hydrochlorid bezvodý	8,2	24,2

Tabulka 4

Stanovení stability solí paroxetinu pomocí HPLC (celkové degradované množství %)

	Degradace	
	20 °C	80°C
methansulfonan	Nebyla pozorována	<0,2 %. 3 měsíce
p-toluensulfonan	Nebyla pozorována	<0,2 %. 3 měsíce
maleinan	0,2 % 12 měsíců	>50%, 5 dnů

Tabulka 5

Rozpustnost solí paroxetinu v nevodných rozpouštědlech (mg/ml)

		methansulfonan	p-toluensulfonan
Ethanol	20°C	36	50
	78°C	250	>500
2-propanol	20°C	7	14
	82 °C	330	>500
Aceton	20°C	5	16
	56 °C	37	125
Ethylacetát	20°C	2	22
	77 °C	25	>500
n-Hexan	20°C	<0,05	<0,05
	69 °C	0,05	<0,05

Příklady analytických dat paroxetinových solích a volné báze, které byly připraveny v příkladech 5-7 jsou u vedeny v následující tabulce 6.

Tabulka 6

Charakterizace solí/volné báze paroxetinu

Paroxetin maleinan:

b.t. 128-130 °C

¹H-NMR (ppm): 1,65-2,00 (m, H_{5eq}, H_{5ax}, 2H); 2,00 –2,50 (m, H₃, 1H); 2,55-3,15 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, H₄, 3H); 3,15-3,75(m, H_{2eq}, H_{6eq}, H₇, 3H); 5,67 (s, H_{7''}, 2H), 5,97 (s, H_a, 1H); 6,12 (dd, H_{6''}, 1H); 6,42 (d, H_{2''}, 1H); 6,67 (d, H_{5''}, 1H); 6,95-7,35 (m, H₂, H_{3'}, H_{5'}, H_{6'}, 4H)

Paroxetin acetát:

b.t. 123-125 °C

¹H-NMR (ppm): 1,70-2,00 (m, H_{5eq}, H_{5ax}, 2H); 1,97 (s, H_a, 3H); 2,05 –2,50 (m, H₃, 1H); 2,50-3,00 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, H₄, 3H); 3,05-3,75 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H₇, 3H); 6,05 (s, H_{7"}, 2H); 6,28 (dd, H_{6"}, 1H); 6,58 (d, H_{2"}, 1H); 6,65 (d, H_{5"}, 1H); 7,10-7,50 (m, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'}, H_{6'}, 4H)

Paroxetin:

¹H-NMR (ppm): 1,60-2,00 (m, H_{5eq}, H_{5ax}, 2H); 2,00 –2,35 (m, H₃, 1H); 2,40-2,95 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, H₄, 3H); 3,15-3,70 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H₇, 3H); 5,67 (s, H_{7"}, 2H); 6,11 (dd, H_{6"}, 1H); 6,43 (d, H_{2"}, 1H); 6,62 (d, H_{5"}, 1H); 6,18-7,35 (m, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'}, H_{6'}, 4H).

Je zřejmé, že vynález není omezen výše uvedeným popisem, ale toto je dosti určeno v následujících nárocích.

Reference

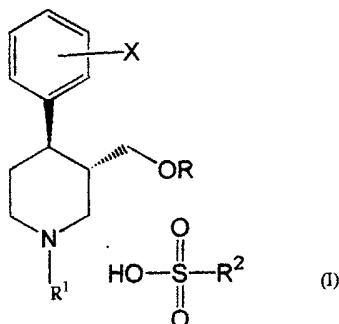
Psychopharmacology, 57, 151-153 (1978§; ibid. 68, 229-233 (1980, European Journal of Pharmacology, 47, 351-358 (1978; příprava paroxetin maleinatu je popsána v USP 4007196.

Průmyslová využitelnost

Vynález poskytuje soli paroxetinu s vysokou rozpustností ve vodě, s velmi vysokou čistotou a dobrou stabilitou. Tyto soli mohou být použity pro výrobu léků zvláště antidepresiv.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina a farmaceuticky přijatelné soli obecného vzorce I:



kde:

R představuje alkylovou nebo alkynylovou skupinu,, která má 1- 4 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná C₁₋₄ alkylovou skupinou, alkylthio skupinou, alkoxy skupinou, halogenem, nitro skupinou, acylamin skupinou, methylsulfonyl nebo methylenedioxy skupinou, nebo představuje tetrahydronaftyl skupinou.

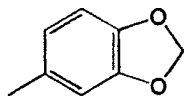
R¹ představuje vodík, trifluor (C₁₋₄) alkyl skupinu, alkyl nebo alkynyl skupinu.

X představuje vodík, alkylovou skupinu,, která má 1- 4 atomů, alkoxy skupinu, trifluoralkyl skupinu, hydroxy skupinu, halogen, methylthio nebo aralkoxy skupinu.

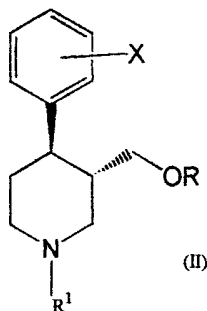
R² představuje:

- C₁-C₁₀ alkylovou skupinu
- fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná jednou nebo více z následujících skupin
- C₁-C₁₀ alkylová skupina
- halogen
- nitro skupina
- hydroxy skupina
- a/nebo alkoxy skupina

2. Sloučeninu podle nároku 1, v které je R skupina 3,4 methylenedioxyfenylován skupina vzorce:



3. Sloučenina podle nároků 1 nebo 2 v které je X skupina s výhodou atom fluoru, který je v pozici 4 na fenylového kruhu
4. Sloučenina podle nároků 1 až 3, v které R₂ skupinu představuje C₁-C₄ alkylová skupina.
5. Sloučenina podle nároků 1 až 4, v které R₂ skupinu představuje C₁-C₂ alkylová skupina.
6. Sloučenina podle nároků 1 až 5, jejíž rozpustnost ve vodě je alespoň 10 mg per ml.
7. Sloučenina podle nároku 6 jejíž rozpustnost ve vodě je alespoň 100, s výhodou alespoň 500 a nejvýhodněji 1000 mg per ml.
8. Způsob přípravy sloučeniny podle nároků 1-7 *vyznačující se tím*, že se smíchá sloučenina, její soli a/nebo báze obecného vzorce II



kde:

R představuje alkylovou nebo alkynylovou skupinu, která má 1- 4 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná C₁₋₄ alkylovou skupinou, alkylthio skupinou, alkoxy skupinou, halogenem, nitro skupinou, acylamin skupinou, methylsulfonyl nebo methylenedioxy skupinou, nebo představuje tetrahydronaftyl skupinou.

R¹ představuje vodík, trifluor (C₁₋₄) alkyl skupinu, alkyl nebo alkynyl skupinu.



X představuje vodík, alkylovou skupinu,, která má 1- 4 atomů, alkoxy skupinu, trifluoralkyl skupinu, hydroxy skupinu, halogen, methylthio nebo aralkoxy skupinu; se sulfonovou kyselinou obecného vzorce R^2-SO_3H , kde

R^2 představuje:

- C_1-C_{10} alkylovou skupinu
- fenylovou skupinu, která je výhodně substituovaná jednou nebo více z následujících skupin
- C_1-C_{10} alkylová skupina
- halogen
- nitro skupina
- hydroxy skupina
- a/nebo alkoxy skupina

a vznikne roztok, z kterého může být separována pevná hmota.

9. Sloučenina podle nároků 1 až 7, která se získá způsobem z nároku 8.

10. Sloučenina podle nároků 1 až 7 a 9 pro její použití jako léku.

11. Lék *vyznačující se tím*, že obsahuje sloučeninu podle nároků 1 až 7,9,10 a farmaceuticky přijatelné nosiče a ředidla.

12. Použití sloučeniny podle nároků 1 až 7, 9, 10 pro přípravu léku.

13. Použití sloučeniny podle nároků 1 až 7 pro výrobu léku na léčbu depresí, nemoci obsese, poruchy spojené s panickými stavy, bulimie, anorexie, dlouhotrvající bolest, obesita, senilní demence, migréna, sociální fobie, deprese, které vzrůstají v důsledku před menstruačního napětí.

14. Použití sloučeniny podle nároků 1 až 7, 9 10 jako reagentu pro další syntézy.

15. Způsob poskytující ionty soli nebo solváty *vyznačující se tím*, se smíchá sloučenina podle nároků 1 až 7, 9 a 10 s reagentem, který se vybere ze skupiny, která obsahuje v podstatě:

Kyselinu chlorovodíkovou

Kyselinu bromovodíkovou

Kyselinu jodovodíkovou

Kyselinu octovou

Kyselinu propionovou

Kyselinu maleinovou

Kyselinu jantarovou

Kyselinu vinou

Kyselinu citrónovou

Kyselinu embonovou/pamoovou

Kyselinu sírovou

Vodu

Kyselinu fumarovou

Methanol

Kyselinu šťavelovou

Ethanol

16. Sůl, která se získá způsobem podle nároku 15.
17. Sůl podle nároku 16, která má čistotu alespoň 90 hmot. %, s výhodou 95 hmot. % a nejvýhodněji 98 hmot. %
18. Paroxetin maleinan, který má čistotu alespoň 98 %.
19. Paroxetin acetát, který má čistotu alespoň 98 %.
20. Způsob poskytující volnou bázi *vyznačující se tím*, že se smíchá sloučenina podle nároků 1 až 7, 9 a 10 s organickou a/nebo anorganickou bází.
21. Způsob podle nároku 20 *vyznačující se tím*, že se báze vybere ze skupiny, která obsahuje hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid amonný, uhličitan sodný, methylamin, dimethylamin, triethylamin, pyridin
22. Volná báze, která se získá podle nároků 20 nebo 21, a která má čistotu alespoň 95 hmot. % a nejvýhodněji 98 hmot. %
23. Volná báze paroxetinu podle nároku 22, která má čistotu alespoň 98%.