

①9



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

①1 1011874

①2 C OCTROOI⁶

②1 Aanvraag om octrooi: 1011874

②2 Ingediend: 23.04.99

⑤1 Int.Cl.⁶
C07D405/12, A61K31/445

③0 Voorrang:
02.07.98 GB 9814316
06.10.98 GB 9821732
10.02.99 GB 9902935

④1 Ingeschreven:
12.07.99 I.E. 99/09

④7 Dagtekening:
12.07.99

④5 Uitgegeven:
01.09.99 I.E. 99/09

⑦3 Octrooihouder(s):
Smithkline Beecham PLC te Brentford,
Groot-Brittannië (GB).

⑦2 Uitvinder(s):
Andrew Simon Craig te Tonbridge (GB)
Alan David Jones te Tonbridge (GB)
Deirdre O'Keeffe te Tonbridge (GB)
Neal Ward te Tonbridge (GB)

⑦4 Gemachtigde:
Mr. Drs. S.U. Ottevangers c.s. te 2508 DH Den
Haag.

⑤4 Nieuwe verbinding.

⑤7 De uitvinding verschaft een paroxetinemethaansulfonaat in kristallijne vorm met bepaalde karakteriserende IR pieken en/of XRD pieken, alsmede werkwijzen voor het bereiden ervan, farmaceutische samenstellingen die deze stof tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager omvatten en het gebruik van de stof in de bereiding van medicamenten. Tevens verschaft de uitvinding farmaceutische samenstellingen die een bepaalde hoeveelheid paroxetinemethaansulfonaat bevatten, bepaalde werkwijzen voor het bereiden van paroxetinemethaansulfonaat, en het gebruik van paroxetinemethaansulfonaat in de bereiding van medicamenten voor bepaalde aandoeningen.

NL C 1011874

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Titel: Nieuwe verbinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe verbinding, op een werkwijze voor het bereiden daarvan, farmaceutische samenstellingen welke het omvatten en het gebruik ervan in de behandeling van medische
5 Aandoeningen.

Farmaceutische producten met antidepressieve en anti-Parkinson werking zijn beschreven in US-A-3.912.743 en US-A-4.007.196. Een bijzonder belangrijke verbinding tussen
* degene die beschreven zijn is paroxetine, de (-) *trans*
10 isomeer van 4-(4'-fluorofenyl)-3-(3',4'-methyleendioxy-fenoxymethyl)piperidine. Deze verbinding wordt gebruikt in therapie als het hydrochloridezout voor de behandeling en prophylaxe van *inter alia* depressie, obsessief compulsieve stoornis en paniek.

15 Verrassenderwijze hebben we nu een nieuw zout van paroxetine gevonden dat gebruikt kan worden als een alternatief voor het momenteel vermarkte hydrochloride, of als een intermediair in de bereiding van het hydrochloride.

Volgens de onderhavige uitvinding wordt voorzien in
20 paroxetinemethaansulfonaat als een nieuwe verbinding.

In een aspect wordt in het nieuwe zout voorzien in een niet-kristallijne vorm, welke vast kan zijn of een olie. De olie is bij voorkeur geabsorbeerd op een vaste drager, bij voorkeur een drager die bruikbaar is als
25 component van een farmaceutische samenstelling.

In een ander aspect wordt in het nieuwe zout volgens de uitvinding voorzien in een kristallijne vorm. Wanneer de kristallijne vorm bestaat als meer dan een polymorf, vormt iedere polymorf een ander aspect van de uitvinding.

30 Het paroxetinemethaansulfonaatzout kan verkregen worden als solvaat; een dergelijk solvaat vormt een verder aspect van de uitvinding.

In een verder aspect voorziet de uitvinding in een werkwijze voor de bereiding van een paroxetinemethaan-

1011874

sulfonaat door precipitatie uit een oplossing van een paroxetinemethaansulfonaat, het sproeidrogen of vriesdrogen van een oplossing van paroxetinemethaansulfonaat, verdampen van een oplossing van een paroxetinemethaansulfonaat tot
5 een glas of door het vacuümdrogen van oliën van paroxetine-methaansulfonaat of het uitharden van smelten van een paroxetinemethaansulfonaat.

Bij voorkeur voorzien dergelijke processen in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat door kristallisatie
10 of herkristallisatie uit een oplossing van een paroxetine en met name op commerciële schaal en op nawerkbare wijze.

Paroxetinemethaansulfonaat kan bereid worden door chemische modificatie van een precursor methaansulfonaatzout. Geschikte precursors zijn die welke omgezet kunnen
15 worden in een methaansulfonaat door hydrogenering. Bijvoorbeeld het N-benzyl derivaat van paroxetinemethaansulfonaat in een geschikt oplosmiddel (zoals een C₁₋₄ alkanol) kan gehydrogeneerd worden onder gebruikmaking van een katalysator zoals palladium op kool teneinde een
20 oplossing van paroxetinemethaansulfonaat te verschaffen.

Paroxetinemethaansulfonaat kan alternatief bereid worden door het behandelen van de vrije base van paroxetine of een labiel derivaat daarvan met methaansulfonzuur of een labiel derivaat daarvan. Bijvoorbeeld kan paroxetine-
25 methaansulfonaat bereid worden door het in contact brengen van stoichiometrische hoeveelheden van het zuur en paroxetine base, in het alternatief kan een overmaat zuur gebruikt worden. Bij voorkeur is de base in oplossing en het methaansulfonzuur wordt gebruikt als een vaste stof,
30 vloeistof of als een oplossing bijvoorbeeld in water, ethers of lagere alcoholen zoals methanol, ethanol en propaan-2-ol, of een mengsel van oplosmiddelen. Er hoeft niet te worden uitgegaan van een pure vorm van paroxetine-base als uitgangsmateriaal in de bereiding van het
35 methaansulfonaatzout.

1011874

De term "labiel derivaat daarvan" zoals hierin gebruikt heeft betrekking op derivaten van paroxetine welke onder de omstandigheden van de reactie met methaansulfon-
zuur of een labiel derivaat daarvan het paroxetinemethaan-
5 sulfonaatzout vormen. Dergelijke labiele derivaten
betreffen, zonder beperking een zout van paroxetine met een
organisch zuur, bij voorkeur zwakkere zuren dan
methaansulfonzuur, of labiele N-beschermden vormen van
paroxetine, bijvoorbeeld N-trimethylsilyl of N-tert-
10 butyloxycarbonyl. Voorbeelden van dergelijke zouten van
paroxetine, bij voorkeur met zwakkere zuren zijn zouten van
paroxetine met organische carbonzuren, welke verzadigd of
onverzadigde C₁₋₁₀ mono-, di- of tricarbonzuren of hydroxy
gesubstitueerde carbonzuren zoals tartraat en bij voorkeur
15 azijnzuur of maleïnezuur zijn. Polymorfe vormen van
dergelijke zouten, bijvoorbeeld paroxetinemaleaat A of B
kunnen gebruikt worden. Het gebruik van een ander zout dan
paroxetine als uitgangsmateriaal is geschikt voor het
bereiden van het kristallijne zout of, wanneer een vluchtig
20 zuur zoals azijnzuur wordt gebruikt, niet-kristallijne
zouten door werkwijzen welke betrekking hebben op
verdamping (zoals vriesdrogen en sproeidrogen).

Met betrekking tot methaansulfonzuur heeft de term
"labiel derivaat daarvan" betrekking op derivaten van
25 methaansulfonzuur welke onder de reactiecondities met
paroxetine of een labiel derivaat daarvan paroxetine-
methaansulfonaatzout vormen. Zulke labiele derivaten
omvatten zonder beperking zouten daarvan met name een
oplosbaar zout, bijvoorbeeld een ammonium- of aminezout
30 daarvan (bijvoorbeeld ethylamine of diethylamine), of
geïmmobiliseerde aminezouten bijvoorbeeld een hars.

De paroxetinebase kan verschaft worden door de
bereiding volgens de werkwijzen zoals in het algemeen
aangegeven in Amerikaans octrooi 4.007.196 en EP-B-0223403,
35 welke inhoud bij wijze van referentie hierin is opgenomen.
Een voordeel van de onderhavige uitvinding is dat

1011874

paroxetine-oplossingen welke bereid zijn door een grote variëteit van synthetische werkwijzen gebruikt kan worden in een efficiënte productiemethode voor paroxetinemethaansulfonaat.

5 De paroxetinebase kan *in situ* verschaft worden uit een voorgaande reactiestap waarin de paroxetinebase, of een labiel derivaat daarvan, gevormd is, bijvoorbeeld aanwezig in het oplosmiddelmedium waarin het gevormd is. Voorgaande reactiestappen leiden tot de vorming van een paroxetine of
10 een labiel derivaat daarvan zijn in het algemeen ontschermingsreacties, een deel van een ontschermingssequentie of een koppelingsreactie in afwezigheid van een beschermende groep. Voorbeelden van geschikte beschermende groepen zullen duidelijk zijn aan de vakman en bevatten zonder
15 beperking:

C_{1-5} alkyl en C_{1-5} alkylaryl, allyl, phenacyl, quaternair ammonium; carbamaten zoals methylcarbamaat, diisopropylmethylcarbamaat, 2,2,2-trichloorethylcarbamaat, benzylcarbamaat (optioneel gesubstitueerd met bijvoorbeeld C_{1-5}
20 alkyl, nitro, C_{1-5} alkyloxy, halogeen, cyano), vinylcarbamaat, allylcarbamaat; N-benzylderivaten (optioneel gesubstitueerd met bijvoorbeeld C_{1-5} alkyl, nitro, C_{1-5} alkyloxy, halogeen, cyano); amides zoals formyl, acetyl, acetoacetyl, benzoyl (optioneel gesubstitueerd met
25 bijvoorbeeld C_{1-5} alkyl, nitro, C_{1-5} alkyloxy, halogeen, cyano); acetaalderivaten zoals methoxymethyl, pivaloyloxymethyl; nitrosoderivaten; silyl zoals trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, dimethylhexylsilyl; groepen afgeleid van zwavelzuur, zoals benzeensulfenyl, benzeensulfonyl (optioneel gesubstitueerd met bijvoorbeeld C_{1-5}
30 alkyl, nitro, C_{1-5} alkyloxy, halogeen, cyano).

Een voorbeeld van een dergelijke stap betreft hydrolyse van een carbamaat precursor (bijvoorbeeld de N-fenoxycarbonylderivaat van paroxetine) in een vloeibaar
35 oplosmiddel (zoals toluen) gebruik makend van een base zoals een alkalimetaalhydroxide, en verschaft de

1011874

paroxetinebase in oplossing, bijvoorbeeld in toluen.
Alternatief kunnen de ontscherming en zoutomzettingsstappen gecombineerd worden in een eenstapsproces, bijvoorbeeld door het direct laten reageren van een zuur gevoelige
5 paroxetine precursor (bijvoorbeeld een zuurgevoelig carbamaat zoals het N-tertbutyloxycarbonylderivaat van paroxetine) met methaansulfonaatzuur in een geschikt oplosmiddel (zoals propaan-2-ol, dichloormethaan, dioxaan of mengsels daarvan). Zoals beschreven in WO98/01424, welke
10 inhoud hierbij wordt verondersteld opgenomen te zijn bij wijze van referentie met name voor zover als deze betrekking heeft op de ontscherming waarbij hydrogenering in aanwezigheid van een katalysator zoals platina of palladium, bijvoorbeeld neergeslagen op kool, wordt
15 gebruikt teneinde een benzyl of gesubstitueerd, bijvoorbeeld C₁₋₅ alkyl or C₁₋₅ alkoxy gesubstitueerde benzylgroep te verwijderen. Deze reactie kan bijvoorbeeld in water worden uitgevoerd, bij voorkeur onder zure condities of in een organisch oplosmiddel zoals een alcohol
20 bijvoorbeeld C₁₋₅ alkanol welke een rechte of vertakte keten kan hebben, bijvoorbeeld ethanol of 2-propanol, of een medium welke een dergelijke alcohol bevat en op deze wijze voorzien in paroxetine of een labiel derivaat daarvan in oplossing.

25 De paroxetinebase of labiel derivaat daarvan kan gevormd worden door verdamping van een oplosmiddel of een oplosmiddelmengsel waarin de base of het labiele derivaat gesolubiliseerd is. Een dergelijk oplosmiddel of oplosmiddelmengsel kan bijvoorbeeld een oplosmiddel of
30 oplosmiddelmengselmedium zijn waarin paroxetine *in situ* is gevormd, bijvoorbeeld in een voorafgaande reactiestap in dit medium. De paroxetinebase kan geproduceerd zijn in een organisch oplosmiddel of een mengsel zoals welke hierin besproken zijn zoals toluen of een medium bevattende
35 toluen, welke vervolgens verdampt wordt en een residu achterlaat, bijvoorbeeld een olie, een olieachtig of vast

of semi-vast residu. Het ongezuiverde paroxetineresidu kan gebruikt worden in de bereiding van paroxetinemethaan-sulfonaat. Alternatief kan het residu opnieuw opgelost worden in een geschikt oplosmiddel zoals een medium
 5 omvattende een alcohol, bijvoorbeeld zoals bovenweergegeven, een geschikte is propaan-2-ol. Het oplosmiddel kan verwarmd worden en eventueel geagiteerd teneinde volledige oplossing van het residu te bewerkstelligen.

Boven de bovengenoemde oplosmiddelen zijn de meest
 10 gebruikelijke oplosmiddelen geschikt voor het mobiliseren, bijvoorbeeld het oplossen of suspenderen, paroxetinebase bijvoorbeeld oplosmiddelen van het aromatische koolwaterstoftype zoals alkylbenzenen bijvoorbeeld toluen, xyleen; alcoholen zoals C_{1-8} alkanolen met een rechte of vertakte
 15 keten bijvoorbeeld methanol, ethanol, propaan-2-ol; esters zoals C_{1-5} alkanooatesters zoals ethylacetaat; ketonen bijvoorbeeld di- C_{1-5} alkylketonen zoals aceton en butanon; amides zoals C_{1-5} alkylgesubstitueerde aceetamides bijvoorbeeld dimethylaceetamide; heterocyclische amines
 20 bijvoorbeeld pyridine; gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals fluor en/of chloor C_{1-10} alkanen bijvoorbeeld dichloormethaan; nitrilen zoals C_{1-10} alkylnitrilen bijvoorbeeld acetonitril en ethers bijvoorbeeld di- C_{1-5} alkylethers en cyclische ethers zoals tetrahydrofuran en
 25 diethylether.

Met name de volgende oplosmiddelen zijn geschikt voor het mobiliseren van de vrije base van paroxetine: toluen, alcoholen zoals methanol, ethanol, propaan-2-ol, esters zoals ethylacetaat, ketonen zoals aceton en butanon,
 30 gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, nitrilen bijvoorbeeld acetonitril en ethers zoals tetrahydrofuran en diethylether.

Geschikte mengsels van oplosmiddelen kunnen ook gebruikt worden, bijvoorbeeld mengsels van de bovengenoemde
 35 oplosmiddelen. De paroxetinebase kan in oplossing verschaft worden in één oplosmiddel en vervolgens kan de oplossing

1011374

verdund worden met een ander oplosmiddel, dat mengbaar is met het eerste oplosmiddel. Het tweede oplosmiddel kan toegevoegd worden aan een oplossing van de paroxetinebase of in een alternatief kan de oplossing van paroxetinebase in een eerste oplosmiddel toegevoegd worden aan de tweede oplossing, in beide gevallen eventueel met roeren in het eerste oplosmiddel. Het mengsel van de paroxetineoplossing en een tweede oplosmiddel kan geschieden bij elke geschikte werkt temperatuur tussen bijvoorbeeld -20°C en het kookpunt van het oplosmiddel, bij voorkeur tussen 15 en 80°C onder een inerte atmosfeer zoals stikstof.

Methaansulfonzuur is commercieel verkrijgbaar. Het kan gebruikt worden als een pure vloeistof, of als een oplossing, bijvoorbeeld in water, ethers of lagere alcoholen zoals methanol, ethanol en propaan-2-ol of een mengsel van oplosmiddelen. Meer in het algemeen kan het toegevoegd worden als een pure vloeistof of bij voorkeur in oplossing, bijvoorbeeld in water of een lagere alcohol zoals C_{1-5} alkanol bijvoorbeeld methanol, ethanol of propaan-2-ol; esters zoals C_{1-5} alkanoatesters zoals ethylacetaat; aromatische koolwaterstofoplosmiddelen bijvoorbeeld een C_{1-5} alkylbenzeen zoals toluen; di- C_{1-5} alkylketon zoals aceton, butanon, isomethylbutylketon of een mengsel van dergelijke oplosmiddelen. Het methaansulfonzuur kan ook toegevoegd worden in de vorm van labiele derivaten zoals bovenbeschreven, zoals een oplosbaar zout bijvoorbeeld ammoniummethaansulfonaat of het methaansulfonzuurzout van een amine, bijvoorbeeld een C_{1-5} alkylamine zoals ethylamine of diethylamine.

De concentratie van paroxetinebase of labiele derivaat daarvan in de paroxetinevoedingsstroom is bij voorkeur in het gebied van 5 tot 80% gewicht/volume, bijvoorbeeld 5 tot 50% gewicht/volume, bij hogere voorkeur in het gebied van 10 tot 50% , met name 10 tot 30% . De concentratie van methaansulfonzuur of labiel derivaat daarvan in de zure voedingsstroom is, wanneer toegevoegd in

oplossing, bij voorkeur in het gebied van 0,1 tot 7 molair
bijvoorbeeld 0,1 tot 3 molair of 0,5 tot 1,5 molair, maar
bij voorkeur tussen 1 en 5 molair. Een hoge of lage
concentratie van het zuur kan toegevoegd worden aan een
5 respectievelijk lage of hoge concentratie van de base, bij
voorkeur een geconcentreerde oplossing van het zuur wordt
toegevoegd aan een verdunde oplossing van de base.
Op geschikte wijze, afhankelijk van de gebruikte
oplosmiddel(en), kan de concentratie van het gevormde
10 paroxetinemethaansulfonaat in het gebied liggen van 2 tot
50% gewicht/volume, typisch 5 tot 30%. De concentratie-
gebieden van de reactanten zoals hierin gedefinieerd
vergemakkelijken de vorming in oplossing en maken
15 vervolgens de precipitatie mogelijk van het paroxetine-
methaansulfonzuurzout in gekristalliseerde vorm.

De reactie van methaansulfonzuur met paroxetinebase
is exotherm en resulteert in een verhoging van de
temperatuur; typisch tussen 10 en 25°C, afhankelijk van de
concentratie van de oplossing, tenzij beheerst door
20 koeling. Op geschikte wijze wordt de toevoeging in een
willekeurige volgorde, uitgevoerd boven omgevings-
temperatuur bijvoorbeeld boven 25°C, zoals tussen 30 en
80°C, bij voorkeur boven 30°C zoals tussen 40 en 60°C en
bij voorkeur onder een inerte atmosfeer van stikstof bij
25 voorkeur met agitatie, bijvoorbeeld roeren. Terwijl
temperaturen boven omgevingstemperatuur op geschikte wijze
gebruikt worden teneinde het daaropvolgende kristallisatie-
proces te controleren en kristallen te produceren met
reproduceerbare eigenschappen, bijvoorbeeld uniforme
30 deeltjesgrootteverdeling en gesteldheid, worden
temperaturen boven 90°C bij voorkeur vermeden aangezien
degradatie plaatsvindt resulterend in verkleuring en
olievorming. Eventueel kunnen entkristallen toegevoegd
worden aan de paroxetineoplossing vóór de toevoeging van de
35 zure component.

1011874

Het zout kan met de gebruikelijke middelen geïsoleerd worden in vaste vorm uit een oplossing daarvan verkregen als boven. Bijvoorbeeld, een niet-kristallijn zout kan bereid worden door precipitatie uit oplossing, sproeidrogen en vriesdrogen van oplossingen, verdampen van oplossingen tot een glas of vacuümdrogen van oliën of uitharden van smelten verkregen door reactie van de vrije base en het zuur.

Voorafgaand aan de isolatie van het paroxetine-methaansulfonaatzout kan water verwijderd worden door azeotrope distillatie teneinde de vorming van hydraten te vermijden of om het product in anhydreuze vorm te verkrijgen. In dat geval zijn geschikte oplosmiddelen voor de oplossing van het zout die welke een azeotroop met water vormen zoals toluëen en propaan-2-ol. Eveneens dient te worden opgemerkt dat mengsels van oplosmiddelen gebruikt kunnen worden teneinde de azeotropische verwijdering van water te helpen.

Een kristallijn zout kan bereid worden door verscheidene methoden zoals het direct kristalliseren van het materiaal uit een oplossing waarin het product een beperkte oplosbaarheid heeft danwel door het tritureren, bijvoorbeeld met ethers zoals diethylether, of anderszins het kristallen van een niet kristallijn zout.

Een aantal oplosmiddelen kunnen gebruikt worden voor het kristallisatieproces inclusief diegenen welke industrieel bruikbaar zijn: bijvoorbeeld kan paroxetine-methaansulfonaat gekristalliseerd worden uit een relatief ruwe voedingsstroom zoals gebruikelijk geproduceerd wordt in de laatste stap van de chemische synthese van paroxetine. Met name oplosmiddelsystemen welke geschikt zijn voor de bereiding van paroxetinemethaansulfonaten kunnen ook gebruikt worden voor de herkristallisatie (inclusief kristallisatie), bijvoorbeeld toluëen of lagere alcoholen, gevolgd door precipitatie met ether of hexaan. Ook kan paroxetinemethaansulfonaat gekristalliseerd of

geherkristalliseerd worden door koelen en eventueel enten van een hete oplossing in een geschikt oplosmiddel zoals propaan-2-ol. Een verbeterde oplossing van het zout wordt verkregen door het verdampen van een deel van het gehele oplosmiddel of door het kristalleren bij verhoogde temperatuur, gevolgd door het gecontroleerd koelen, bij voorkeur in fases. Voorzichtige beheersing van een precipitatie-temperatuur en enting kunnen gebruikt worden teneinde de reproduceerbaarheid van het productieproces en de deeltjesgrootteverdeling en vorm van het product te verbeteren.

Een methode voor het bereiden van kristallijn paroxetinemethaansulfonaatzout uit oplossing omvat het vormen van een oververzadigde oplossing van het zout in een oplosmiddel en vervolgens het kristallijne zout neer te laten slaan uit de oplossing, bijvoorbeeld door de oplossing in relatief rustige omstandigheden te houden bijvoorbeeld onder rustig roeren of door de oplossing te laten staan. Enten van de oplossing is optioneel. Door keuze van een geschikt oplosmiddelmedium en concentratie, voorziet de onderhavige uitvinding in een werkwijze waarin kristallijn paroxetinemethaansulfonaat neerslaat bij temperaturen boven -20°C bijvoorbeeld boven 0°C , bijvoorbeeld rond omgevingstemperatuur van 10 tot 25°C . Geschikte oplosmiddelmedia voor deze werkwijze omvatten C_{1-5} alkylbenzenen zoals toluen, alcoholen bijvoorbeeld C_{1-5} alkanolen zoals 2-propanol, di- C_{1-5} alkylketonen zoals aceton, ethers zoals C_{4-6} cyclische ethers zoals tetrahydrofuran of mengsels daarvan en met name mengsels van dergelijke alkylbenzenen met dergelijke alkanolen of ketonen bijvoorbeeld toluen en 2-propanol- of toluen-acetonmengsels.

Een andere werkwijze voor het bereiden van kristallijn paroxetinemethaansulfonaatzout omvat het vormen van een oplossing van het zout, bijvoorbeeld als hierin gedefinieerd, en vervolgens oververzadigen van de oplossing

bijvoorbeeld door verdampen van het oplosmiddel en/of de toevoeging van een anti-oplosmiddel om het kristallijne zout uit de oplossing te precipiteren. Een "anti-oplosmiddel" als hierin aangegeven is een medium zoals een organische vloeistof, welke mengbaar is met een oplosmiddel van paroxetinemethaansulfonaatzout maar waarin het paroxetinemethaansulfonaatzout minder oplosbaar is dan in het oplosmiddel. Bij voorkeur is de oplosbaarheid van het paroxetinemethaansulfonaatzout in het anti-oplosmiddel minder dan 1 mg/ml, bij voorkeur minder dan 0,2 mg/ml, met name minder dan 0,1 mg/ml. Voorbeelden van anti-oplosmiddelen zijn ethers bijvoorbeeld di-C₁₋₅ alkylethers en alkanen zoals C₅₋₁₀ alkanen welke een rechte, vertakte of cyclische keten kunnen hebben, zoals hexaan. Oplosmiddelsystemen welke geschikt zijn voor de bereiding van paroxetinemethaansulfonaat, bijvoorbeeld degene als bovenbeschreven, bijvoorbeeld met verwijzing naar de oplosmiddelsystemen zoals gebruikt zijn voor de ontschermingsreacties zoals hierboven beschreven, kunnen ook gebruikt worden voor de herkristallisatie door precipitatie met een anti-oplosmiddel.

Een voorkeurswerkwijze voor de bereiding van kristallijn paroxetinemethaansulfonaatzout omvat het koelen en optioneel enten van een oplossing in een geschikt oplosmiddel waarin het paroxetinemethaansulfonaatzout een grote oplosbaarheid bij hogere temperaturen heeft dan bij lagere temperaturen zodat als de oplossing afkoelt de oplosbaarheid bij lagere temperaturen overschreden wordt en de paroxetinemethaansulfonaatzout uitkristalliseert.

Een geschikte oplosbaarheid van het paroxetinemethaansulfonaatzout is op of onmiddellijk beneden het kookpunt van het oplosmiddel 5x of meer of bij voorkeur 10x of meer dan die bij omgevingstemperaturen (bijvoorbeeld circa 20°C) of lager. Geschikte oplosmiddelsystemen zijn alkylbenzenen, bijvoorbeeld C₁₋₃ alkylbenzenen zoals toluen, alcoholen zoals C₁₋₅ alkanolen zoals methanol,

ethanol, 2-propanol en butaan-1-ol, ketonen zoals di-C₁₋₅ alkyllketonen zoals aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, esters zoals C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ alkanooten zoals methylacetaat, ethylacetaat, propylacetaat, isopropylacetaat, butylacetaat en ethers zoals methyl-tert-butylether en C₄₋₆ cyclische ethers zoals tetrahydrofuran. Enkele en gemengde oplosmiddelsystemen kunnen gebruikt worden als het oplosmiddel of co-oplosmiddel van keuze.

De uitgangstemperatuur van de oplossing bevattende het te kristalliseren paroxetinemethaansulfonaatzout kan variëren afhankelijk van de oplosbaarheid van de reactanten in het oplosmiddelsysteem. Geschikte temperaturen liggen tussen -20°C en +80°C, hoewel temperaturen tussen +10°C en +70°C de voorkeur hebben en temperaturen boven +30°C bijvoorbeeld tussen +40°C en +60°C de hoogste voorkeur hebben. De oplossing wordt gekoeld tot een temperatuur in de metastabiele zone om kristallisatie teweeg te brengen. Als kristallisatie begonnen is kan de temperatuur van het mengsel geleidelijk of in fases teruggebracht worden teneinde een redelijke graad van oververzadiging en een gecontroleerde kristallisatie bij een hoge opbrengst te houden. De koelsnelheid is bij voorkeur in het gebied van 0,1 tot 5°C per minuut en bij hogere voorkeur tussen 0,1 tot 2°C per minuut. De eindtemperatuur aan het einde van het kristallisatieproces is bij voorkeur rond of onder omgevingstemperatuur bijvoorbeeld 5 tot 25°C, bij hogere voorkeur 10 tot 20°C. Voordeligerwijs vereisen de werkwijzen zoals hier verschaft geen lage temperaturen zoals minder dan 0°C teneinde het kristallisatieproces mogelijk te maken. Een verhoogde opbrengst en kwaliteit van het paroxetinemethaansulfonaatzout kan verkregen worden door het combineren van twee of meer van bovengenoemde kristallisatiemethoden bijvoorbeeld door het verdampen van een deel of al het oplosmiddel en/of door kristallisatie bij verhoogde temperatuur gevolgd door gecontroleerde koeling, bij voorkeur in fases.

1011874

Enten kunnen gebruikt worden teneinde kristallisatie te starten, te bevorderen of mogelijk te maken. De enten kunnen het methaansulfonaatzout omvatten bijvoorbeeld in een ruwe vorm zoals verkregen wordt door verdamping van een oplossing of een ander zout dat in hoofdzaak isomorf is met de gevormde paroxetinemethaansulfonaatkristallen. Bij voorkeur worden de enten geproduceerd uit een standaard-productiewijze en hebben typisch een zuiverheid in het gebied van 96 tot 99% of hoger.

Onopzettelijke enting kan geschieden vanuit de omringende omgeving resulterend in een slecht gecontroleerde kristallisatie. Bij voorkeur wordt kristallisatie gecontroleerd door bewust enten bij een temperatuur boven omgevingstemperatuur en bij voorkeur uit een oplossing welke niet bovenmatig oververzadigd is. Enten kunnen toegevoegd worden op elk moment voor kristallisatie maar bij voorkeur onmiddellijk vóór oververzadiging van het paroxetinemethaansulfonaatzout. Voorzichtige beheersing van precipitatie, temperatuur en enting kan gebruikt worden teneinde de reproduceerbaarheid van het productieproces en de deeltjesgrootteverdeling en de vorm van het product te verbeteren.

In verdere aspecten voorziet de onderhavige uitvinding in het gebruik van technieken zoals insonatie in de bereiding van kristallijn paroxetinemethaansulfonaatzout. Insonatie en/of heftig roeren kan gebruikt worden teneinde nucleatie te initiëren bijvoorbeeld samen met het gebruik van anti-oplosmiddel(en), koelen, verdampen en/of enten. Heftig roeren is met name nuttig wanneer het gebruikte kristallisatievat eerder gebruikt is in de bereiding van het methaansulfonaatzout. De hierin verschafte werkwijze voorzien in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat in een voldoende zuivere toestand voor het gebruik als een farmaceuticum op zich of als een chemisch intermediair in de bereiding van andere paroxetinevormen. De onderhavige uitvinding heeft echter ook betrekking op een werkwijze

voor het eventueel extra zuiveren van paroxetinemethaansulfonaat door herkristallisatie. Een dergelijke methode kan ook gebruikt worden teneinde te voorzien in een vaste vorm met een specifiek gewenste gesteldheid en deeltjesgrootteverdeling.

5 Dezelfde oplosmiddelen en werkwijzen voor kristallisatie zoals hierin beschreven kunnen gebruikt worden voor herkristallisatie. De meest gebruikte oplosmiddelen welke gebruikt worden voor de

10 herkristallisatie zijn aromatische koolwaterstoffen bijvoorbeeld toluen; alcoholen zoals C_{1-8} alkanolen welke rechte of vertakte ketens kunnen hebben bijvoorbeeld methanol, ethanol en propaan-2-ol; esters zoals C_{1-5} alkanoatesters zoals ethylacetaat; gehalogeneerde

15 koolwaterstoffen zoals fluor en/of chloor C_{1-10} alkanen, bijvoorbeeld dichloormethaan en ketonen, bijvoorbeeld aceton en butanon. Mengsels van oplosmiddelen kunnen ook gebruikt worden, bijvoorbeeld waterbevattende mengsels. Een met name nuttig oplosmiddel, s zowel met betrekking tot

20 zijn farmaceutische acceptatie als de kwaliteit van het resulterende paroxetinemethaansulfonaat is propaan-2-ol. Gebruik van sommige oplosmiddelen en/of oplosmiddelmengsels bijvoorbeeld die welke propaan-2-ol bevatten, vermijden het

25 probleem van veroliën, dat wil zeggen de vorming van een zacht kleverig product. Bovendien worden moeilijkheden met het roeren en adhesie van het product aan de wanden van het vat evenals problemen verbonden aan het drogen van het product vermeden. Typisch kan 2 tot 20 liter per kg oplosmiddel gebruikt worden voor de herkristallisatie op

30 een industriële schaal, bij voorkeur tussen 3 en 10 l/kg.

De bovengenoemde werkwijze voor de bereiding van paroxetinemethaansulfonaatzout kan uitgevoerd worden in verschillende typen reactievaten. De kristallisatie van paroxetinemethaansulfonaatzout geschikt voor gebruik als

35 een farmaceuticum kan uitgevoerd worden in een vat zoals een geroerde tankreactor, welke geconstrueerd kan zijn van

1011874

met glas bekleed of roestvrij staal uitgerust zijn met baffels en één of meer mantels teneinde het temperatuurprofiel gedurende de kristallisatie te beheersen.

5 Alternatief kan een kristallisatie uitgevoerd worden in speciaal ontworpen batchkristallisatoren waarin de nauwkeurige beheersing van de kristallisatieomstandigheden behouden kon worden. Geschikte batch kristallisatoren omvatten "draft tube baffles (DTB)"-kristallisatoren, "double propeller (DP)"-kristallisatoren en wervelbed-
10 kristallisatoren (Oslo koeling kristallisatoren).

" Verschillende continue kristallisatoren zoals "draft tube cooling"-, "direct contact cooling"-, "scraped surface"- and turbulence"-kristallisatoren kunnen ook gebruikt worden.

15 Geschikte kristallisatie wordt uitgevoerd in een vat voorzien van één of meer hoge intensiteit ultrasone hoorns, bijvoorbeeld resonante hoorns van titaniumlegering welke het mogelijk maken acoustische energie te koppelen aan een kristallisatiemedium bij een frequentie van 20 kHz en bij
20 een amplitude van 12 micron of meer, en met een inrichting welke de vermogensuitvoer wijzigt in overeenstemming met de acoustische parameters van de lading. Insonatie kan intermitterend zijn, beperkt tot een deel van het apparaat of discontinu zodra voldoende kernen zijn gegenereerd.

25 De oplosmiddel natte koek omvattende paroxetine-methaansulfonaat, teruggewonnen uit de kristallisatie en herkristallisatie werkwijzen hierin beschreven kan gedroogd worden teneinde het gewenste vochtgehalte voor de zoutvorm te geven. Drogen kan uitgevoerd worden door gebruik te
30 maken van één of meer drogers bijvoorbeeld een conventionele droogoven, een filterdroogoven of een geroerde pandoogoven. Een geschikte droogtemperatuur kan gevarieerd worden van beneden omgevingstemperatuur tot 80°C en een typische droogcyclus kan 12 tot 24 uur duren. Alternatieve
35 droogmethoden, bijvoorbeeld met gebruikmaking van een microgolfoven kunnen ook gebruikt worden. Voordeligerwijs

maakt zo'n methode een meer accurate temperatuurbeheersing mogelijk en kunnen droogtijden aanzienlijk gereduceerd worden bijvoorbeeld een typische droogcyclus kan 2 tot 6 uur duren afhankelijk van de hoeveelheid te drogen materiaal en het gebruikte microgolfvermogen.

5 In een verder aspect voorziet de onderhavige uitvinding het paroxetinemethaansulfonaatzout in een kristallijne vorm met een identiek of substantieel identiek röntgenpoederdiffractiepatroon aan dat zoals weergegeven in 10 Voorbeeld 2 of Voorbeeld 3 (zie beneden). Een geschikt kristallijn paroxetinemethaansulfonaat heeft *inter alia* één of meer van de volgende karakteristieke XRD pieken: 8,3, 10,5, 15,6, 16,3, 17,7, 18,2, 19,8, 20,4, 21,5, 22,0, 22,4, 23,8, 24,4, 25,0, 25,3, 25,8, 26,6, 30,0, 30,2 en 31,6 15 $\pm 0,2$ graden 2θ .

In een verder aspect voorziet de onderhavige uitvinding in het paroxetinemethaansulfonaatzout in een kristallijne vorm met een identiek of substantieel identiek infrarood spectrum aan dat weergegeven in Voorbeeld 2 of 20 Voorbeeld 3 (zie beneden). Een geschikte kristallijne paroxetinemethaansulfonaat heeft *inter alia* één of meer van de volgende karakteristieke IR pieken: 1603, 1513, 1194, 1045, 946, 830, 776, 601, 554 en 539 ± 4 cm^{-1} .

Kristallen van de onderhavige uitvinding kunnen een 25 gebied van deeltjesgrootten hebben. Typisch is de deeltjesgrootte verdeeld over een bereik. In een geschikte vorm heeft meer dan 90% van de deeltjes een grootte van 1 tot 1000 micron en bij voorkeur in het bereik van 50 tot 300 micron zoals gemeten door Low Angle Laser Light 30 Scattering (LALLS) gebruikmakend van een Sympatec Helos/Rodos instrument.

Typische methaansulfonaatzouten verkregen in de onderhavige uitvinding hebben een smeltpunt dat groter is dan 143°C bijvoorbeeld een smeltpunt van 143 tot 146°C , bij 35 voorkeur in het gebied van 144 tot 148°C , bij hogere

1011874

voorkeur groter dan 144°C bijvoorbeeld 145 tot 146°C,
147 tot 148°C of 146 tot 148°C.

Het paroxetinemethaansulfonaatzout kan verkregen
worden als een solvaat wanneer het gedurende de isolatie
5 uit de oplossing geassocieerd raakt met het oplosmiddel
waarin het is opgelost. Elk van deze solvaten vormt een
verder aspect van deze uitvinding bijvoorbeeld
kristallisatie van paroxetinemethaansulfonaat uit
acetonitril resulteert in de formatie van een 1:1 solvaat.
10 Solvaten kunnen omgezet worden in het niet-
" gesolvateerde paroxetinemethaansulfonaatzout door
verwarmen, bijvoorbeeld door ovendrogen of bij behandeling
met een verdrijvingsoplosmiddel welke geen solvaat vormt.

Individuele polymorfen worden bij voorkeur direct
15 gekristalliseerd uit een oplossing van een paroxetine-
methaansulfonaatzout, hoewel het herkristalliseren van een
oplossing van één polymorf ook uitgevoerd kan worden met
gebruikmaking van het enten van een andere polymorf.

De verbindingen van deze uitvinding kunnen gebruikt
20 worden voor de behandeling en de preventie van de volgende
Aandoeningen:

alcoholisme
depressie
25 paniekstoornis
overgewicht
migraine
anorexia
premenstrueel syndroom (PMS)
30 trichotillomania
drugsverslaving
angst
obsessief compulsieve stoornis
chronische pijn
35 seniele dementie
boulimia

1011874

sociale fobie
 adolescente depressie
 dysthymia

5 Aan deze Aandoeningen wordt verder gerefereerd als "de Aandoeningen".

De onderhavige uitvinding voorziet verder in een werkwijze voor het behandelen en/of voorkomen van één of meer van de Aandoeningen door het toedienen van een effectieve en/of profylactische hoeveelheid van een zout volgens de uitvinding aan een behoeftige patiënt.

De onderhavige uitvinding voorziet verder in een farmaceutische samenstelling voor gebruik in de behandeling en/of preventie van de Aandoeningen welke een mengsel omvatten van het zout volgens de uitvinding met een farmaceutisch acceptabele drager.

De onderhavige uitvinding voorziet eveneens in het gebruik van het zout volgens de uitvinding voor de behandeling en/of de preventie van de Aandoeningen.

De onderhavige uitvinding voorziet eveneens in het gebruik van het zout volgens de uitvinding in de bereiding van een medicament voor de behandeling en/of de preventie van de Aandoeningen.

Het meest geschikt wordt de onderhavige uitvinding toegepast in de behandeling van depressie, OCD en paniek.

De samenstellingen volgens de uitvinding worden op gebruikelijke wijze aangepast voor orale toediening maar formuleringen voor oplossingen voor parenterale toediening zijn eveneens binnen de omvang van de uitvinding.

De samenstelling wordt over het algemeen aangeboden als een eenheidsdosissamenstelling bevattende van 1 tot 200 mg van actieve ingrediënt berekend op basis van de vrije base, meer gebruikelijk van 5 tot 100 mg, bijvoorbeeld 10 tot 50 mg zoals 10, 12,5, 15, 20, 25, 30 of 40 mg bij een menselijke patiënt. Met de hoogste voorkeur bevatten eenheidsdoseringen 20 mg van de actieve ingrediënt

berekend op basis van de vrije base. Een dergelijke compositie wordt normaliter ingenomen van 1 tot 6 maal daags, bijvoorbeeld 2, 3 of 4 maal daags zodat de totale hoeveelheid van het toegediende actieve middel is in het gebied van 5 tot 400 mg van actieve ingrediënt berekend op basis van de vrije base. Dus een geschikte dagelijkse dosis is van 0,05 tot 6 mg/kg, bij voorkeur 0,14 tot 0,86 mg/kg. Bij hoogste voorkeur wordt de eenheidsdosering eenmaal daags genomen.

10 Geprefereerde eenheidsdoseringvormen zijn tabletten
" of capsules, met name een aangepaste ovale of pentagonaal gevormde tablet.

De samenstellingen volgens de uitvinding kunnen geformuleerd worden door conventionele werkwijzen van mengen zoals blenden, vullen en samenpersen.

15 Geschikte dragers voor gebruik in deze uitvinding zijn een verdunner, een binder, een desintegrant en een kleuringsmiddel en smaakmaker en/of een conserveringsmiddel. Deze middelen kunnen toegepast worden op gebruikelijke wijze, bijvoorbeeld op een wijze zoals die al gebruikt wordt voor vermarkte antidepressieve middelen.

Een geschikte drager voor gebruik in deze uitvinding omvat een desintegrant.

25 Een dergelijke desintegrant zal aanwezig zijn in een effectieve hoeveelheid, bijvoorbeeld tot 30 gew.% van de samenstelling teneinde de desintegratie van de samenstelling *in vivo* te verzekeren.

Een geschikte drager voor gebruik in de uitvinding omvat een bindmiddel.

30 Een geschikte drager voor gebruik van de uitvinding omvat een kleurmiddel.

Een dergelijk kleurmiddel kan gebruikt worden om een tabletomhulling te kleuren. Gebruikelijk toegepaste kleurmiddelen zijn "lakken" welke grotendeels water-onoplosbare vormen van synthetische water-oplosbare kleurstoffen zijn. Zij worden bereid door het adsorberen van een natrium of

kaliumzout van een kleurstof op een zeer fijn substraat van gehydrateerd alumina, gevolgd door behandeling met een verder oplosbaar aluminiumzout. De lak wordt dan gezuiverd en gedroogd. Voorbeelden van geschikte lakken zijn

5 geelgekleurde lakken zoals zonsonderganggeel en chinolinegeel; roodgekleurde lakken bijvoorbeeld helindon roze; blauwgekleurde lakken bijvoorbeeld indigotine; of mengsels daarvan. Geschikte samenstellingen van de onderhavige uitvinding omvatten een hoeveelheid van een kleurmiddel

10 voldoende voor het kleuren van de toedieningsvorm
 " bijvoorbeeld 0,001-1,0 gew.%.
 Een geschikte drager voor gebruik in deze uitvinding omvat een smaakstof.

Een geschikte drager voor gebruik in deze uitvinding omvat een conserveringsmiddel.

15

Specifieke voorbeelden van farmaceutische samenstellingen zijn die zoals beschreven in EP-B-0223403 en US-4.007.196 waarin de producten van de onderhavige uitvinding gebruikt kunnen worden als actieve ingrediënten.

20

In een verder aspect voorziet de onderhavige uitvinding in een verpakking omvattende een farmaceutische samenstelling volgens de onderhavige uitvinding.

Deze uitvinding voorziet in het gebruik van paroxetinemethaansulfonaat als een intermediair in de bereiding van het hydrochloride en voorziet eveneens in een werkwijze welke het omzetten van paroxetinemethaansulfonaat en paroxetinehydrochloride omvat.

25

De volgende voorbeelden illustreren de onderhavige uitvinding. Alle genoemde smeltpunten zijn bepaald door gebruik van conventionele apparaten voor de bepaling van smeltpunten zoals een Bushi apparaat en werden berekend vanaf een gecalibreerd instrument.

30

Voorbeeld 1

35 Een oplossing van paroxetinebase in toluen (2,1 g in 5 ml) werd gemengd met een oplossing van methaansulfonzuur (0,61 g) in toluen (15 ml) en geroerd bij 50°C

gedurende 20 min. Het oplosmiddel werd verwijderd in vacuo en het residu getritureerd met diethylether (50 ml) hetgeen resulteerde in een kristallijn vaste stof, welke werd gefiltreerd, gewassen met diethylether (15 ml) en gedroogd in een vacuümexsiccator.

Opbrengst 2,62 g.

Voorbeeld 2

Een oplossing van paroxetinebase in toluen (42 g in 100 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van methaan-sulfonzuur (12,2 g) in toluen (300 ml). De oplossing werd geroerd gedurende 30 min bij 50°C, vervolgens werd het oplosmiddel verwijderd door verdamping onder verminderde druk. Het residu werd getritureerd met diethylether (300 ml) en geroerd bij ongeveer 20°C hetgeen resulteerde in een witte kristallijne stof, welke werd gefilterd, gewassen met diethylether (2 x 100 ml) en gedroogd in een vacuümexsiccator.

Opbrengst: 54,55 g, smp 143-146°C

IR nujol mull:

pieken bij *inter alia* 1603, 1513, 1462, 1377, 1194, 1045, 946, 830, 776, 601, 554, 539 cm⁻¹.

Dezelfde karakteriserende IR pieken worden gevonden wanneer KBr pillen worden gebruikt behalve voor de 1462 en 1377 pieken welke karakteristiek zijn voor nujol.

Röntgenpoederdiffractogram belangrijkste pieken (CuK_{2α}):

Hoek [°2θ]	Relatieve intensiteit [%]
8,3	38,5
10,5	11,3
15,6	10,9
16,3	13,8
17,7	43,6
18,2	92,8

19,8	11,4
20,4	23,4
21,5	50,2
22,0	70,4
22,4	10,7
23,8	22,4
24,4	100,0
25,0	27,8
25,3	17,1
25,8	25,2
26,6	22,5
30,0	11,1
30,2	13,6
31,6	10,7

Voorbeeld 3

Een mengsel van methaansulfonzuur (13,7 g) opgelost
 in toluen (400 ml) en een oplossing van paroxetinebase
 5 (47,0 g) in toluen (100 ml) direct verkregen uit de
 basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonylintermediair
 werd verdampt bij verminderde druk bij 18°C. De
 resulterende witte niet-kristallijne stof werd getritureerd
 met diethylether om paroxetinemethaansulfonaat te geven als
 10 een witte kristallijne stof. Het product werd verzameld
 door middel van filtratie en gedurende een nacht gedroogd
 in een vacuümexsiccator over fosforoxide. Opbrengst = 56,8
 g. Protonkernspinresonantie liet zien dat de molaire ratio
 van paroxetine tot methaansulfonzuur 1:1 was.

15 IR (nujol mull): pieken bij, *inter alia*, 1638, 1614,
 1603, 1513, 1499, 1399, 1377, 1278, 1254, 1194, 1163, 1145,
 1132, 1103, 1095, 1046, 1034, 1010, 946, 927, 916, 870,
 845, 830, 822, 787, 776, 766, 721, 601, 572, 554, 539, 529,
 514 cm^{-1} .

20 IR (verzwakte totaalreflectie): pieken bij, *inter*
alia, 1637, 1614, 1603, 1512, 1498, 1469, 1399, 1277, 1254,

1011874

1192, 1163, 1145, 1132, 1094, 1076, 1045, 1032, 946, 926, 916, 870, 845, 829, 822, 809, 787, 775, 766, 721, 600, 572, 554 cm^{-1} .

5 Röntgendiffractogram belangrijkste pieken ($\text{CuK}_{2\alpha}$):

Hoek [$^{\circ}2\theta$]	Relatieve intensiteit [%]
6,7	8,5
8,2	46,5
10,4	9,9
10,9	5,5
13,9	8,6
14,7	7,1
15,6	8,2
16,3	15,8
17,7	39,6
18,2	93,9
19,8	9,0
20,5	23,0
21,5	50,2
21,9	83,7
22,4	11,8
23,8	23,0
24,3	100,0
24,9	29,4
25,3	17,5
25,7	26,0
26,5	21,9
27,3	5,3
27,8	11,1
28,3	5,9
28,6	7,6
29,0	8,0
29,6	8,6
30,0	12,5

30,2	14,4
30,6	10,2
31,5	13,7
32,4	7,5
33,1	10,8
34,5	7,1
34,4	6,5

Voorbeeld 4

Een rondbodemkolf werd gevuld met een oplossing van paroxetinebase (23,5 g) in toluen (50 ml) direct verkregen uit de basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonylinter-
 5 mediair en de toluen werd verwijderd door verdamping onder verminderde druk. Het residu werd opgelost in propaan-2-ol (150 ml) onder voorzichtig verwarmen en de oplossing gekoeld tot 18°C. Methaansulfonzuur (6,86 g) werd toe-
 10 gevoegd en de oplossing geroerd bij 18°C. Enten van kristallijn paroxetinemethaansulfonaat werden toegevoegd en het mengsel wordt ultrasoon behandeld. Na ongeveer 1 minuut vormde zich een dicht kristallijn precipitaat wat gedurende 20 min bleef staan. Het product paroxetinemethaansulfonaat,
 15 werd verzameld door filtratie en gedroogd over fosforoxide en een vacuümexsiccator.

Opbrengst 29,8 g, smeltpunt = 145-146°C.

Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-diffractogram zijn dezelfde als in Voorbeeld 3.

20 IR (KBr pil): pieken bij, *inter alia*, 3006, 1638, 1614, 1604, 1513, 1499, 1469, 1422, 1399, 1358, 1336, 1278, 1194, 1163, 1144, 1132, 1095, 1091, 1045, 1034, 946, 927, 916, 870, 830, 822, 787, 776, 766, 601, 572, 554, 539, 529, 514 cm⁻¹.

25

Voorbeeld 5

Een oplossing van paroxetinebase (4,7 g) in toluen (40 ml) direct verkregen uit de basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonylintermediair werd geroerd bij 18°C en

1011874

methaansulfonzuur (0,93 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd. Enten van kristallijn paroxetinemethaansulfonaat werden toegevoegd en het mengsel werd behandeld met ultrageluid. Na een korte tijd sloeg het kristallijne

- 5 paroxetinemethaansulfonaat neer uit de oplossing en bleef het mengsel gedurende een nacht staan. Het product werd verzameld door filtratie en gedroogd onder vacuüm.

Voorbeeld 6

- 10 Ongezuiverde paroxetinebase (4,7 g) werd opgelost in
" tetrahydrofuran (10 ml) onder zachtjes verwarmen. Methaan-
sulfonzuur (1,37 g) werd druppelsgewijs toegevoegd aan de
geroerde oplossing en het heldere mengsel gekoeld tot 18°C.
Na 5 min werden enten van kristallijn paroxetinemethaan-
15 sulfonaat toegevoegd en het mengsel werd geïnsoneerd.
Kristallijn paroxetinemethaansulfonaat sloeg neer uit de
oplossing en het mengsel bleef gedurende een nacht staan.
Het product werd verzameld door filtratie en gedroogd onder
vacuüm.

20

Voorbeeld 7

- Ongezuiverde paroxetinebase (4,7 g) werd opgelost
in butanon (50 ml) en methaansulfonzuur (1,37 g) werd
druppelsgewijze toegevoegd. Enten van kristallijn
25 paroxetinemethaansulfonaat werden toegevoegd aan de
geroerde oplossing en het heldere mengsel geïnsoneerd. Na
het tijdje sloeg kristallijn paroxetinemethaansulfonaat
neer uit de oplossing en bleef het mengsel gedurende een
nacht staan. Het product werd verzameld door filtratie en
30 gedroogd onder vacuüm.

Voorbeeld 8

- Propan-2-ol (40 ml) werd toegevoegd bij 19°C onder
een stikstofatmosfeer aan een geroerde oplossing van
35 paroxetinebase (8,0 g) in toluen (20 ml) direct verkregen
uit de basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonylinter-

1011874

mediair. Methaansulfonzuur (2,45 g) werd toegevoegd aan de oplossing en het roeren werd voortgezet gedurende 1 uur. Een witte kristallijne stof werd gevormd en werd verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (15 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 1 uur resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat, 8,8 g (85%).

IR (nujol mull): pieken bij, *inter alia*, 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1093, 1045, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 544, 540 cm^{-1} .

10

“ Voorbeeld 9

Aceton (40 ml) werd toegevoegd bij 19°C onder een stikstofatmosfeer aan een geroerde oplossing van een paroxetinebase (8,0 g) in toluen (20 ml), direct verkregen uit de basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonyl intermediair. Methaansulfonzuur (2,45 g) werd toegevoegd aan de oplossing en het roeren gedurende een uur voortgezet. De witte kristallijne stof welke zich afscheidde uit de oplossing werd verzameld door filtratie, gewassen met aceton (15 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 1 uur resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat, 9,7 g (94%).

IR (nujol mull): pieken bij, *inter alia*, 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1093, 1046, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} .

25

Voorbeeld 10

Methaansulfonzuur (2,45 g) werd toegevoegd bij 19°C onder een stikstofatmosfeer aan een oplossing van paroxetinebase (8 g) in toluen (50 ml) direct verkregen uit de basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonylintermediair en het mengsel werd geroerd gedurende een uur. Een witte kristallijne stof scheidde zich af uit de oplossing en werd verzameld door filtratie, gewassen met toluen (10 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende een uur resulterend in paroxetinemethaansulfonaat, 9,6 g (93%).

1011874

IR (nujol mull): pieken bij, *inter alia* 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1094, 1046, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} .

5 Voorbeeld 11

Een geroerd mengsel van N-fenoxycarbonylparoxetine (19,4 g), kaliumhydroxide (17,5 g) en toluen (300 ml) werd verwarmd onder terugvloeiakoeling onder een stikstof-atmosfeer gedurende 3 uur. Het mengsel werd gekoeld tot kamertemperatuur, gewassen met water (200 ml) en de organische laag afgescheiden, gedroogd over magnesiumsulfaat en geconcentreerd tot een totaal volume van ongeveer 80 ml. Methaansulfonzuur (4,35 g) werd toegevoegd aan de oplossing en het mengsel geroerd gedurende een uur. De witte kristallijne stof welke kristalliseerde gedurende deze tijd werd verzameld door filtratie, gewassen met toluen (20 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 1 uur resulterende in paroxetinemethaansulfonaat, 16,7 g (91%).

IR (nujol mull); pieken bij, *inter alia* 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1094, 1046, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} .

Voorbeeld 12

Een rondbodemkolf werd beladen met een oplossing van paroxetinebase (23,5 g) in toluen (50 ml) direct verkregen uit de basische hydrolyse van het N-fenoxycarbonylintermediair. De toluen werd verwijderd in vacuo resulterende in een olieachtig residu. Aan het residu werd propaan-2-ol (50 ml) toegevoegd en het mengsel werd verwarmd om de totale oplossing van het paroxetine te verzekeren. De temperatuur van de oplossing werd gekoeld tot 18°C en methaansulfonzuur (6,86 g) werd toegevoegd waarna de oplosmiddelen werden verwijderd onder verminderde druk en vervangen met vers propaan-2-ol (110 ml). De oplossing werd verwarmd tot refluxtemperatuur, gekoeld tot 18°C en geënt

met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat. Kristallisatie werd geïnduceerd door heftig roeren en isoneren en het product verzameld door filtratie en gedroogd over fosforpentoxide in een vacuümexsiccator resulterend in
 5 paroxetinemethaansulfonaat als een witte kristallijne stof.

Smeltpunt = 145-146°C.

Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-diffractogram waren hetzelfde als in Voorbeeld 3.

10 Voorbeeld 13

Paroxetinemethaansulfonaat (0,7 g) werd toegevoegd aan ethanol (2 ml), geroerd en verwarmd tot reflux-temperatuur om op te lossen. De resulterende oplossing werd gekoeld tot 18°C en geënt met kristallen van paroxetine-
 15 methaansulfonaat. Een wit precipitaat van naaldvormige kristallen werd gevormd, welke werden verzameld door filtratie, gewassen met ethanol en gedroogd in vacuo over fosfopentoxide resulterend in kristallijn paroxetine-methaansulfonaat.

20 Opbrengst = 0,52 g.

Smeltpunt = 146-147°C.

Voorbeeld 14

Paroxetinemethaansulfonaat (0,95 g) werd toegevoegd
 25 aan aceton (10 ml) en de oplossing verwarmd tot reflux-temperatuur onder roeren. De oplossing werd gekoeld tot 18°C en geënt met kristallen van paroxetinemethaansulfonaat. Een wit precipitaat van naaldvormige kristallen werd gevormd en verzameld door middel van filtratie,
 30 gewassen met aceton en gedroogd in vacuo over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 0,71 g.

Smeltpunt = 146-148°C.

35 Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-diffractogram waren hetzelfde als in Voorbeeld 3.

1011874

Voorbeeld 15

Paroxetinemethaansulfonaat (1,06 g) werd toegevoegd aan ethylacetaat (70 ml) en de oplossing werd verwarmd tot reflux onder roeren. De oplossing werd gekoeld tot 18°C en
5 geënt met kristallen van paroxetinemethaansulfonaat. Een wit neerslag van grote naaldvormige kristallen (0,4 tot 1 mm in lengte) werd gevormd, en verzameld door filtratie, gewassen met ethylacetaat en gedroogd in een vacuüm-
exsiccator over fosforpentoxide resulterend in kristallijn
10 paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 0,92 g

Smeltpunt = 146-147°C

Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-
diffractogram waren hetzelfde als in Voorbeeld 3.
15

Voorbeeld 16

Paroxetinemethaansulfonaat (1,11 g) werd toegevoegd aan toluen (4 ml) en de oplossing werd verwarmd tot refluxtemperatuur onder roeren. De resulterende oplossing
20 werd gekoeld tot 18°C en geënt met kristallen van paroxetinemethaansulfonaat. Een wit precipitaat van naaldvormige kristallen werd gevormd, welke werd verzameld door filtratie, gewassen met toluen en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterend in
25 kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-
diffractogram waren hetzelfde als in Voorbeeld 3.

Voorbeeld 17

30 Een toluenoplossing (1,0 l) bevattende ongezuiverde paroxetinebase (ongeveer 225 g) werd in een met stikstof gespoelde reactor gebracht en geroerd bij 20°C. Het vat werd geënt met paroxetinemethaansulfonaat waarna een oplossing van methaansulfonzuur (70 g) in propaan-2-ol
35 (0,4 l) langzaam werd toegevoegd over een periode van 50 min. Paroxetinemethaansulfonaat sloeg neer als een witte

kristallijne stof gedurende de toevoeging, en de temperatuur aan het einde van toevoeging was 29,6°C. De suspensie werd nageroerd gedurende 1 uur, gedurende welke tijd de temperatuur werd teruggebracht tot 22°C. Het product werd verzameld door filtratie, gewassen op het filter met propaan-2-ol (2 x 0,4 l) en gedroogd in een vacuümoven bij 40°C gedurende 24 uur.

Opbrengst = 230 g.

10 Voorbeeld 18

Paroxetinmethaansulfonaat (0,81 g) werd toegevoegd aan methylethylketon (10 ml) en het mengsel werd onder roeren verwarmd tot reflux om het op te lossen en vervolgens gekoeld tot 18°C. Een wit neerslag van naaldvormige kristallen werd gevormd dat werd verzameld door filtratie, gewassen met methylethylketon en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetinmethaansulfonaat.

20 Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-diffractogram waren dezelfde als in Voorbeeld 3.

Voorbeeld 19

Paroxetinmethaansulfonaat (1,06 g) werd toegevoegd aan butaan-1-ol (2 ml) en het mengsel werd onder roeren verwarmd tot refluxtemperatuur tot oplossen en vervolgens gekoeld tot 18°C. Een wit neerslag van naaldvormige kristallen werd gevormd, dat werd verzameld door filtratie gewassen met aceton en gedroogd in vacuo over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetinmethaansulfonaat.

30 Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-diffractogram waren hetzelfde als in Voorbeeld 3.

Voorbeeld 20

35 Paroxetinmethaansulfonaat (1,05 g) werd toegevoegd aan tetrahydrofuran (9 ml) en het mengsel onder roeren

1011874

verwarmd tot refluxtemperatuur tot oplossen en vervolgens
gekoeld tot 18°C. Een wit neerslag van naaldvormige
kristallen werd gevormd, dat werd verzameld door filtratie,
gewassen met tetrahydrofuran en gedroogd in een vacuüm-
5 exsiccator over fosforpentoxide resulterende in kristallijn
paroxetinemethaansulfonaat.

Het infraroodspectrum en het röntgenpoeder-
diffractogram waren hetzelfde als in Voorbeeld 3.

10 Voorbeeld 21

Een mengsel van paroxetinemethaansulfonaat (5,0 g)
en propaan-2-ol (30 ml) werd geroerd en verwarmd tot 70°C
resulterend in een heldere oplossing. De oplossing werd
vervolgens gekoeld met een snelheid van 2° per minuut tot
15 55°C en vervolgens geënt met kristallen van paroxetine-
methaansulfonaat. Het mengsel werd op deze temperatuur
gedurende 10 min gehouden en vervolgens gekoeld tot 20°C
over een periode van 35 min. De kristallijne stof werd
verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (10 ml)
20 en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 2 uur
resulterend in paroxetinemethaansulfonaat (4,5 g).

Voorbeeld 22

Een mengsel van paroxetinemethaansulfonaat (5,0 g)
25 toluen (55 ml) en aceton (30 ml) werd geroerd en verwarmd
tot 75°C resulterend in een heldere oplossing. De oplossing
werd vervolgens gekoeld tot 45°C gedurende een periode van
15 min waarna entkristallen van paroxetinemethaansulfonaat
werden toegevoegd. Het geroerde mengsel werd op 45°C
30 gedurende 10 min gehouden en werd vervolgens gekoeld tot
20°C over een periode van 25 min. De kristallijne stof werd
verzameld door filtratie, gewassen met aceton (20 ml) en
gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 2 uur resulterend
in paroxetinemethaansulfonaat, 4,2 g.

1011874

Voorbeeld 23

Een mengsel van paroxetinemethaansulfonaat (5,0 g) en toluen (30 ml) werd geroerd en verwarmd tot 90°C resulterend in een heldere oplossing. De oplossing werd
5 vervolgens gekoeld tot 45°C over een periode van 25 min. Op dit punt werd de oplossing troebel en de kristallisatie verliep snel, resulterend in een dikke suspensie. De roomkleurige kristallijne stof werd verzameld door
10 filtratie, gewassen met toluen (10 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 2 uur resulterend in
paroxetinemethaansulfonaat (4,7 g).

Voorbeeld 24

Een mengsel van paroxetinemethaansulfonaat (5,0 g) propaan-2-ol (30 ml) en water (1 ml) werd geroerd en
15 verwarmd tot reflux resulterend in een heldere oplossing. Het mengsel werd gekoeld tot 40°C en geënt met kristallen van paroxetinemethaansulfonaat. Het geroerde mengsel werd vervolgens gekoeld tot 21°C over een periode van 40 min
20 resulterend in een dikke suspensie. Het product werd verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (10 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 2 uur
resulterend in paroxetinemethaansulfonaat (3,8 g) als een witte, kristallijne stof.

25

Voorbeeld 25

Een oplossing van de vrije base van paroxetine (81,0 g) in toluen (500 ml) werd bereid door het behandelen van een oplossing van N-fenoxycarbonylparoxetine in toluen met
30 kaliumhydroxide, gevolgd door het wassen met water, scheiden, drogen over magnesiumsulfaat en concentratie van de organische laag. Methaansulfonzuur (25,0 g) werd toegevoegd aan de geroerde oplossing onder een stikstof-atmosfeer bij een begintemperatuur van 21°C en het mengsel
35 steeg tot 45°C. Het mengsel werd gekoeld tot 21°C gedurende een periode van 30 min en roeren werd voortgezet gedurende

1011874

nog eens 30 min. De roomkleurige kristallijne stof werd verzameld door filtratie, gewassen met toluen en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 1 uur resulterend in paroxetinemethaansulfonaat, 104,5 g.

5 Een portie van 90 g van dit materiaal werd
geherkristalliseerd uit propaan-2-ol onder gebruikmaking
van een computergecontroleerd geautomatiseerd reactor-
systeem volgens de volgende procedure: paroxetinemethaan-
sulfonaat (90 g) en propaan-2-ol (500 ml) werden toegevoegd
10 aan een computergecontroleerde 1 liter reactor uitgerust
met een thermostatische mantel, een interne temperatuur-
sensor en een motoraangedreven bovenroerder. De reactor
werd geprogrammeerd voor het gebruik van de externe
thermostatische verwarmingsmantel voor de specifieke
15 beheersing van de interne reactietemperatuur gedurende een
bepaalde tijdsperiode. Het mengsel werd geroerd met een
snelheid van 100 toeren per minuut en verwarmd tot 70°C
over een periode van 50 min en op deze temperatuur
gedurende 10 min gehouden resulterend in een heldere
20 oplossing. De oplossing werd vervolgens geroerd en gekoeld
met een snelheid van 1°C per minuut gedurende 25 min waarna
entkristallen werden toegevoegd. Het geroerde mengsel werd
vervolgens gekoeld met een snelheid van 1°C per minuut
gedurende nog eens 25 min. De resulterende suspensie werd
25 afgelaten uit de reactor en de stof geïsoleerd door middel
van vacuümfiltratie. De filterkoek werd gewassen met
propaan-2-ol (100 ml) en het product gedroogd bij 40°C
onder vacuüm gedurende 2 uur resulterend in paroxetine-
methaansulfonaat als een witte kristallijne stof, 82,8 g.

30

Voorbeeld 26

Paroxetinemethaansulfonaat (2,47 g) werd opgelost in
acetonitril (10 ml) en de oplossing werd onder heftig
roeren tot refluxtemperatuur gebracht. De oplossing werd
35 vervolgens gekoeld tot -78°C. Na een korte periode vond
kristallisatie plaats op de bodem van de kolf. Na nog een

1011874

half uur werd het product verzameld door filtratie en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide. De navolgende data geven aan dat het gevormde product kristallijn paroxetinemethaansulfonaatacetonitrilsolvaat

5 was.

Opbrengst 2,58 g

Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur =

1:1

Acetonitrilgehalte (geschat met NMR) 8,5 % w/w

10 IR (verzwakte totaalreflectie):

Pieken bij *inter alia*, 2550, 1624, 1606, 1512, 1488, 1471, 1418, 1377, 1335, 1270, 1207, 1180, 1159, 1141, 1098, 1076, 1039, 1028, 1011, 987, 968, 951, 922, 867, 844, 774, 719, 670, 613, 579 cm^{-1} .

15 IR (nujol, mull):

Pieken bij *inter alia* 2549, 2247, 1623, 1514, 1489, 1470, 1418, 1377, 1336, 1270, 1209, 1182, 1162, 1098, 1042, 1028, 1012, 987, 922, 845, 832, 813, 792, 776, 720, 671, 614, 580, 552, 537, 524 cm^{-1} .

20

Röntgendiffractogram belangrijkste pieken ($\text{CuK}_{2\alpha}$):

Hoek [$^{\circ}2\theta$]	Relatieve intensiteit [%]
6,4	5,0
7,8	0,6
9,6	9,2
12,1	1,2
13,0	45,8
14,5	5,1
14,8	10,7
15,9	8,9
17,4	5,3
18,1	3,6
19,6	81,1
20,2	13,0

20,9	100,0
21,9	11,3
23,2	19,3
24,0	28,9
24,4	5,5
25,2	12,5
26,2	13,6
27,0	15,2
27,2	16,9
28,1	3,5
29,4	3,2
30,0	8,9
30,5	30,8
31,7	9,4
32,2	4,7
32,9	15,1
33,8	3,2
34,2	4,8

Voorbeeld 27

Paroxetinemethaansulfonaat (6,37 g) werd opgelost in acetonitril (70 ml) en de oplossing werd tot reflux-temperatuur gebracht onder heftig roeren. De oplossing werd 5 vervolgens gekoeld tot 45°C. Na 1 uur werd de heldere oplossing geënt met paroxetinemethaansulfonaat enten verkregen in Voorbeeld 26 en behandeld met ultrageluid. Gedurende insonatie vond snelle kristallisatie plaats. Het 10 resulterende precipitaat werd verder verdund met acetonitril (100 ml) en na nog een half uur laten staan bij 45°C werd het paroxetinemethaansulfonaat-acetonitrilsolvaat verzameld door filtratie, gewassen met acetonitril en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide.

15 Opbrengst = 7,3 g.

IR en röntgenpoederdiffractiepatronen vergelijkbaar aan die welke verkregen zijn in Voorbeeld 26.

Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur =
1:1.

Acetonitrilgehalte (geschat met NMR) 7,9% w/w.

Een klein monster werd geplaatst in een
5 vacuümexsiccator gedurende een periode van 24 uur.

NMR analyse van het resulterende product gaf de
aanwezigheid aan van 6,4 % acetonitril.

DSC (open pan): verwarmingssnelheid 10°C per minuut,
paroxetinemethaansulfonaatacetonitrilsolvaat 2,036 mg.

10 Endotherm piekmaximum bij 77,8°C.

Exotherm piekmaximum bij 85,0°C.

Endotherm piekmaximum bij 92,8°C.

Endotherm piekmaximum bij 148,5°C.

DSC (gesloten pan): verwarmingssnelheid 10°C per
15 minuut, paroxetinemethaansulfonaatacetonitrilsolvaat
(2,315 mg).

Endotherm piekmaximum bij 68°C.

Exotherm piekmaximum bij 85°C.

Endotherm piekmaximum bij 92,1°C.

20 Endotherm piekmaximum bij 134,7°C.

Endotherm piekmaximum bij 148,8°C.

Voorbeeld 28

Paroxetinemethaansulfonaat (2,22 g) werd opgelost in
25 acetonitril (25 ml) en de oplossing werd onder roeren tot
refluxtemperatuur gebracht. De oplossing werd vervolgens
gekoeld tot 45°C en geënt met paroxetinemethaansulfonaat
enten verkregen in Voorbeeld 26. Na 2 uur werd de oplossing
gekoeld tot 18°C en na nog een korte periode begon de
30 heldere oplossing te kristalliseren. Paroxetinemethaan-
sulfonaatacetonitrilsolvaat werd verzameld door filtratie
in een inerte atmosfeer, gewassen met acetonitril en
gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide.

Opbrengst = 2,6 g.

35 Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur =

1:1.

1011874

Acetonitrilgehalte (geschat met NMR) 7,4 % w/w.

IR en röntgenpoederdiffractiepatronen vergelijkbaar aan die welke verkregen zijn in Voorbeeld 26.

5 Voorbeeld 29

Een rondbodemkolf werd gevuld met een oplossing van paroxetinebase (10,37 g) in toluen (24 ml). De toluen werd verwijderd onder verminderde druk resulterend in een olieachtig residu. Het residu werd verdund met acetonitril (150 ml) en de oplossing werd verwarmd tot reflux-temperatuur. Entkristallen van paroxetinemethaansulfonaat-acetonitrilsolvaat werden toegevoegd, gevolgd door de druppelsgewijze toevoeging van methaansulfonzuur (2,1 ml). De temperatuur van de oplossing werd gekoeld tot 45°C en de mengsel geïnsoneerd gedurende 5 min. Kristallisatie vond plaats en de inhoud van de kolf werd verder verdund met acetonitril (100 ml). Paroxetinemethaansulfonaat-acetonitrilsolvaat werd verzameld door filtratie onder een argon atmosfeer, gewassen met acetonitril en gedroogd in een vacuümexsiccator bevattende fosforpentoxide resulterend in een witte kristallijne stof.

Opbrengst = 11,3 g.

Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur = 1:1.

25 Acetonitrilgehalte (geschat met NMR) 10,2% w/w.

Een klein monster werd in een vacuümexsiccator geplaatst gedurende een periode van 24 uur. NMR analyse van het resulterende product liet de aanwezigheid van 8% acetonitril zien.

30

Voorbeeld 30

Paroxetinemethaansulfonaat (3,61 g) werd opgelost in acetonitril (10 ml) en de oplossing werd tot reflux-temperatuur gebracht onder heftig roeren. De oplossing werd vervolgens gekoeld tot 0°C. Na een korte periode werd de heldere oplossing geënt met paroxetinemethaansulfonaat

enten zoals verkregen in Voorbeeld 16. Een kristallijn precipitaat van paroxetinemethaansulfonaatacetonitril solvaat vormde snel en werd verzameld door filtratie in een argon atmosfeer, gewassen met acetonitril en gedroogd in
5 een vacuümexsiccator over fosforpentoxide.

Opbrengst = 4,1 g.

Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur =
1:1.

Acetonitrilgehalte (geschat met NMR) = 9,4 % w/w.

10 IR en röntgenpoederdiffractiepatronen vergelijkbaar
aan die welke verkregen zijn in Voorbeeld 26.

Voorbeeld 31

Een oplossing van ongezuiverd paroxetinevrije base
15 (162 g) in toluen (1,0 liter) werd in een met stikstof
gespoelde reactor gebracht, geroerd bij 20,5°C en het bleke
stro-kleurige mengsel geënt met kristallen van paroxetine-
methaansulfonaat. Een oplossing van methaansulfonzuur
(50 g) en propaan-2-ol (250 ml) werd toegevoegd in een
20 dunne stroom met goed agiteren over een periode van 5 min
resultierend in een reactietemperatuur van 32,9°C. Het
mengsel werd gekoeld tot 25°C gedurende 1,5 uur, gedurende
welke de bulk van het product kristalliseerde op een
gecontroleerde wijze. Het mengsel werd verder gekoeld tot
25 21°C, en het dichte witte kristallijne product gefiltreerd,
gewassen met propaan-2-ol (250 + 100 ml) en gedroogd zoals
onderbeschreven.

De van oplosmiddel natte filterkoek (262 g) werd
geplaatst in een Pro-C-epT Mini-Microwave Processor
30 uitgerust met een condensator en gespoeld met stikstof. De
kamertemperatuur werd op 25°C gesteld. De koek werd geroerd
met een snelheid van 25 toeren per minuut en microgolf-
straling werd toegevoerd met 100 watt bij 100 millibar
druk. De temperatuur van het product liep op tot 32°C en
35 het oplosmiddel werd verzameld in de ontvanger met een
constante snelheid. Na 30 min was de producttemperatuur

1011874

gestegen tot 35°C en was de oplosmiddelcondensatie opgehouden, aangevend dat het drogen klaar was. Dit werd bevestigd door het aanbrengen van een volledig vacuüm op het systeem hetgeen niet resulteerde in een daling van de
 5 temperatuur van het product. Een totaal van 72 g oplosmiddel werd opgevangen.

Analyse van het witte kristallijne product met NMR liet zien dat het residuniveau van propaan-2-ol minder was dan 0,1% w/w en analyse door middel van röntgenpoeder-
 10 diffractie resulteerde in een diffractogram welke hetzelfde was als dat voor Voorbeeld 3. Analyse met HPLC liet zien dat het product zeer zuiver was (99,45% PAR), met een zeer significante verbetering in het onzuiverheidsprofiel ten opzichte van de gebruikte vrije base in de bereiding van
 15 het methaansulfonaatzout:

Onzuiverheidsprofiel in PAR (piekoppervlakverhouding).

HPLC piek	Vrije base	Paroxetinemethaansulfonaat
piek 1	0,03%	0,00%
piek 2	0,07	0,00
piek 3	0,05	0,00
piek 4	0,02	0,01
piek 5	0,01	0,01
piek 6	0,18	0,07
piek 7	0,10	0,09
piek 8	0,11	0,12
piek 9 paroxetine	93,48	99,45
piek 10	0,07	0,04
piek 11	0,01	0,00
piek 12	0,04	0,01
piek 13	0,04	0,04
piek 14	0,06	0,00

1011874

piek 15	0,12	0,00
piek 16	0,03	0,01
piek 17	0,01	0,00
piek 18	0,11	0,01
piek 19	0,03	0,02
piek 20	0,02	0,00
piek 21	0,01	0,00
piek 22	5,32	0,01
piek 23	0,02	0,00
piek 24	0,02	0,00
piek 25	0,01	0,00
piek 26	0,01	0,00

Voorbeeld 32

Paroxetinemethaansulfonaat (4,72 g) werd toegevoegd aan water (4 ml) onder roeren en het mengsel werd verwarmd tot refluxtemperatuur. De resulterende oplossing werd gekoeld tot 18°C en na verdamping van enig oplosmiddel langzaam gekristalliseerd resulterend in een gebroken wit neerslag. Na 8 dagen werd het precipitaat verzameld door filtratie onder een argonatmosfeer en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 1,9 g

Röntgenpoederdiffractogram consistent met

Voorbeeld 3.

15

Voorbeeld 33

Paroxetinemethaansulfonaat (2,59 g) werd toegevoegd aan een mengsel van acetonitril (24 ml) en water (1 ml) en het mengsel werd verwarmd tot refluxtemperatuur onder roeren. Gedurende het koelen van de oplossing vormde een wit neerslag dat werd verzameld door filtratie, gewassen met acetonitril en gedroogd in een exsiccator over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetine-methaansulfonaatacetonitril solvaat.

Opbrengst = 1,5 g

Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur =
1:1

IR verzwakte totaalreflectie:

5 Pieken bij 2549, 1622, 1514, 1487, 1471, 1417, 1377,
1336, 1270, 1207, 1180, 1160, 1152, 1098, 1077, 1040, 1027,
1011, 987, 921, 867, 844, 830, 792, 774, 718, 670, 613,
579 cm^{-1} .

10 Voorbeeld 34

Paroxetinemethaansulfonaat (2,89 g) werd toegevoegd
onder roeren aan acetonitril bevattende 1% water (25 ml) en
het mengsel werd verwarmd tot refluxtemperatuur. De
resulterende oplossing werd gekoeld tot kamertemperatuur
15 (18°C) waarna een witte stof neersloeg. Het neerslag werd
verzameld door filtratie, gewassen met acetonitril en
gedroogd in een exsiccator over fosforpentoxide resulterend
in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat-acetonitril
solvaat.

20 Opbrengst = 2,1 g

Molaire ratio van paroxetine en methaansulfonzuur =
1:1

IR verzwakte totale reflectie: pieken bij 2548,
1623, 1513, 1487, 1471, 1418, 1377, 1336, 1270, 1207, 1180,
25 1159, 1142, 1098, 1040, 1027, 1011, 987, 921, 867, 845,
831, 791, 774, 718, 670, 613 cm^{-1} .

Voorbeeld 35

Paroxetinebase (11,74 g) wat was verkregen door de
30 hydrolyse van de fenylcarbamaatprecursor werd in
ethylacetaat (50 ml) geroerd en het mengsel werd zachtjes
verwarmd om volledige oplossing te bewerkstelligen. De hete
oplossing werd gekoeld tot 35°C en vervolgens werd
methaansulfonzuur (2,3 ml) druppelsgewijs toegevoegd. De
35 oplossing werd gekoeld, geëxtraheerd met water (3 x 70 ml),
en de waterige extracten gecombineerd. Het meeste van het

1011074

water werd verwijderd door verdamping onder gereduceerde druk, vervolgens werd toluen toegevoegd en de verdamping herhaald om het achterblijvende water te verwijderen als een azeotroop. Het olieachtige residu werd opgelost in propaan-2-ol (20 ml), verwarmd tot refluxtemperatuur om op te lossen en vervolgens gekoeld teneinde een wit neerslag te geven. Dit neerslag werd verzameld door filtratie gewassen met propaan-2-ol en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 10,3 g

Voorbeeld 36

Een rondbodemkolf werd gevuld met een oplossing van paroxetinebase (8,6 g) in toluen (100 ml,) welke was verkregen door de hydrolyse van de fenylcarbamaatprecursor en methaansulfonzuur (1,86 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd. De resulterende heldere oplossing werd in een schei-trechter geplaatst en geëxtraheerd met water (3x100 ml). De waterige extracten werden gecombineerd en verdampt onder gereduceerde druk. Vervolgens werd toluen toegevoegd en de verdamping herhaald teneinde het achterblijvende water als een azeotroop te verwijderen, resulterend in brosse stof. De stof werd opgelost in toluen (60 ml) door verwarmen tot 70°C en op deze temperatuur gehouden. Na 3 uur werd het gevormde precipitaat verzameld door filtratie in een stikstof-atmosfeer, gewassen met toluen en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 7,1 g.

Voorbeeld 37

Een mengsel van het N-benzyl derivaat van paroxetine-methaansulfonaat (3,0 g), 10% palladium op kool katalysator (150 mg) en propaan-2-ol (60 mg) werd geroerd in een

1011874

atmosfeer van waterstof (druk 1 atmosfeer) bij 60°C gedurende 5,5 uur. Het warme mengsel werd gefiltreerd over celite en de filterkoek gewassen met propaan-2-ol (30 ml). Het volume van het filtraat werd gereduceerd tot 20 ml door verdamping onder verminderde druk en de oplossing werd 5 geroerd bij 21°C onder een stikstofatmosfeer gedurende 1 uur. Een wit kristallijn product werd gevormd en verzameld door filtratie, gewassen met koude propaan-2-ol (2x5 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm gedurende 2 uur resulterend 10 in paroxetinemethaansulfonaat, 1,85 g (75%).

Voorbeeld 38

Methaansulfonzuur (2,5 ml) in propaan-2-ol (30 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing 15 van paroxetineacetaat (13,6 g) in propaan-2-ol (130 ml) bij 50°C. De oplossing werd gekoeld tot 40°C, geënt met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat, gesonificeerd en geroerd gedurende 1 uur terwijl het product kristalliseerde. De resulterende stof werd verzameld door filtratie, 20 gewassen met propaan-2-ol (50 ml) en gedroogd over fosforpentoxide in een vacuümexsiccator resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat als een kristallijne witte stof.

Opbrengst = 15,1 g.

25

Voorbeeld 39

Paroxetinemaleaat B (1,89 g) werd opgelost in warme propaan-2-ol (50 ml) en een oplossing van methaansulfonzuur (0,29 ml) in propaan-2-ol (10 ml) werd toegevoegd. De 30 oplossing werd tot refluxtemperatuur gebracht, gekoeld tot 30°C, geënt met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat en gesonificeerd. Kristallisatie vond snel plaats. De dikke suspensie werd verdund met propaan-2-ol (20 ml) en het neerslag werd verzameld door filtratie, gewassen met 35 propaan-2-ol (30 ml) en gedroogd over fosforpentoxide in

1011874

een vacuümexsiccator resulterende in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 1,4 g.

5 Voorbeeld 40

Methaansulfonzuur (0,4 ml) in propaan-2-ol (10 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van paroxetinemaleaat A (2,95 g) in propaan-2-ol (40 ml). De reactie werd tot refluxtemperatuur gebracht, gekoeld tot
10 30°C, geënt met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat en
" gesonificeerd. Kristallisatie vond snel plaats. De kristallen van paroxetinemethaansulfonaat werden verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (40 ml) en gedroogd over fosforpentoxide in een vacuümexsiccator.

15 Opbrengst = 2,1 g.

Voorbeeld 41

Paroxetine L(+) tartraat (18,5 g) werd toegevoegd aan propaan-2-ol (150 ml) en water (20 ml) en het mengsel
20 werd tot refluxtemperatuur gebracht onder roeren, teneinde totale oplossing te bewerkstelligen. De oplossing werd gekoeld tot 50°C en methaansulfonzuur (2,8 ml) in propaan-2-ol (10 ml) werd toegevoegd. Propaan-2-ol (60 ml) werd toegevoegd en het oplosmiddel (170 ml) werd verwijderd door
25 destillatie. De heldergele oplossing werd geënt met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat, gesonificeerd, gekoeld tot 0-5°C en een wit neerslag vormde zich. De stof werd verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (40 ml) en gedroogd, resulterend in kristallijn
30 paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 4,4 g.

Voorbeeld 42

Methaansulfonzuur (0,6 ml) in propaan-2-ol (25 ml)
35 werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van paroxetine L(+) tartraat (4,99 g) in water (25 ml) bij

1011874

50°C. Na 1 uur werden de oplosmiddelen onder gereduceerde druk verwijderd resulterend in een brosse stof. Propaan-2-ol (25 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd verwarmd tot refluxtemperatuur, geënt met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat en gekoeld tot 0-5°C resulterend in een wit neerslag. Het neerslag werd verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (30 ml) en gedroogd in een vacuümexsiccator, resulterend in kristallijn paroxetine-methaansulfonaat.

10 Opbrengst = 1,9 g.

Voorbeeld 43

Een rondbodemkolf werd gevuld met ongezuiverde paroxetinebase (8,6 g) in toluen (20 ml), welke bereid was door kaliumhydroxidehydrolyse van een fenylcarbamaat-derivaat en een oplossing van methaansulfonzuur (1,9 ml) in toluen (10 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd. De resulterende heldere oplossing werd in een schei-trechter geplaatst en geëxtraheerd met water (30 ml). De waterige fase werd afgescheiden, achterblijvend toluen verwijderd door verdamping onder verminderde druk en de resulterende heldere oplossing (25 ml) werd verder verdund met water (40 ml). Het water was verwijderd door vriesdrogen resulterend in amorf paroxetinemethaansulfonaat.

25 Opbrengst = 9,1 g.

Infrarood (verzwakte totaalreflectie)

Pieken bij: 1605, 1510, 1503, 1488, 1470, 1394, 1335, 1269, 1219, 1178, 1158, 1098, 1034, 928, 831, 799, 773, 653, 612, 593, 579, 569 cm^{-1} .

30

Voorbeeld 44

Methaansulfonzuur (1,86 ml) in toluen (15 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van ongezuiverde paroxetinebase (8,6 g) in toluen (20 ml) welke bereid was door kaliumhydroxidehydrolyse van een fenylcarbamaatderivaat. De heldere oplossing werd in een

1011874

schei-trechter geplaatst en geëxtraheerd met water (15 ml). De waterige fase werd afgescheiden en het water verwijderd door verdamping onder verminderde druk. Propaan-2-ol (50 ml) werd toegevoegd en het achterblijvende water werd
5 verwijderd door verdamping onder verminderde druk als een azeotroop met propaan-2-ol. De resulterende oplossing (40 ml) werd verwarmd tot 40°C en geroerd terwijl het product kristalliseerde. Het resulterende paroxetine-methaansulfonaat werd verzameld door filtratie, gewassen
10 met propaan-2-ol (20 ml) en gedroogd over fosforpentoxide in een vacuümexsiccator.

Opbrengst = 9,1 g.

Voorbeeld 45

15 Methaansulfonzuur (2,1 ml) in propaan-2-ol (10 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van paroxetinebase (11,92 g) in propaan-2-ol (30 ml). De resulterende heldere oplossing werd verwarmd tot 50°C en hexaan (200 ml) bevattende entkristallen van paroxetine-
20 methaansulfonaat werd toegevoegd in kleine hoeveelheden. De oplossing werd heftig geroerd bij ongeveer 50°C gedurende 30 min om te kristalliseren. De resulterende witte stof werd verzameld door filtratie, gewassen met hexaan (50 ml)
25 resulterend in kristallijn paroxetinemethaansulfonaat.

Opbrengst = 13,02 g.

Voorbeeld 46

30 Aan een geroerde oplossing van paroxetinebase (20,9 g) in propaan-2-ol (70 ml) werd methaansulfonzuur toegevoegd (3,7 ml) in propaan-2-ol (10 ml). De oplossing werd verwarmd tot 50°C en druppelsgewijs toegevoegd aan hexaan (200 ml) eveneens bij 50°C. De oplossing werd heftig
geroerd teneinde een neerslag te vormen dat verder werd
35 geroerd om kristallisatie te verzekeren. Het neerslag werd verzameld door filtratie, gewassen met hexaan (40 ml) en

1011874

gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterende in paroxetinemethaansulfonaat als een witte kristallijne stof.

Opbrengst = 23,1 g.

5

Voorbeeld 47

Amberlite 'IRA'-93(OH) (78 g) werd in water gesuspendeerd en in een kolom gegoten (10 cm x 4,5 cm). Het eluerende oplosmiddel werd langzaam gewijzigd van water tot
10 methanol en de kolom werd opnieuw gepakt. De hars werd omgezet naar de methaansulfonaatvorm door elutie met methaansulfonzuur (2,2 ml) in methanol (50 ml), en overmaat zuur werd van de kolom afgewassen met methanol (300 ml). Een oplossing van paroxetinehydrochloride (6,9 g) in
15 methanol (50 ml) werd op de kolom gebracht en geëluëerd met methanol (8350 ml) gedurende 1 uur. Het methanol-eluens werd verdampt onder verminderde druk tot een olie. Propaan-2-ol (100 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd verwarmd tot
20 60°C, geënt met kristallijn paroxetinemethaansulfonaat en gekoeld tot kamertemperatuur (18°C). Het resulterende witte neerslag werd verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (20 ml) en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterend in paroxetinemethaansulfonaat als een witte kristallijne stof.

25 Opbrengst = 6,6 g.

Voorbeeld 48

Amberlite IRA-93(OH) hars (basische vorm) (146 g) werd gesuspendeerd in water en een kolom gegoten (16,5 cm x
30 4,5 cm). Het eluerende oplosmiddel werd langzaam gewijzigd van water naar water/methanol 1:1 en de kolom werd opnieuw gepakt. De hars werd omgezet naar de methaansulfonaatvorm door elueren met methaansulfonzuur (10 ml) in methanol/water (1:1) (20 ml), en overmaat zuur werd van de
35 kolom afgewassen met methanol/water (1:1) (350 ml). Een oplossing van paroxetinehydrochloride (12,86 g) in

1011874

methanol/water (1:1) (50 ml) werd op de kolom gebracht en geëluëerd met methanol/water (1:1) (350 ml) gedurende 1 uur. Het eluens werd verdampt onder verminderde druk resulterend in een brosse stof. Propaan-2-ol (120 ml) werd
5 toegevoegd en het mengsel werd verwarmd tot reflux-temperatuur en gekoeld tot 40°C. Het resulterende witte neerslag werd verzameld door filtratie, gewassen met propaan-2-ol (50 ml) en gedroogd in een vacuümexsiccator over fosforpentoxide resulterende in paroxetinemethaan-
10 sulfonaat als een wit kristallijne stof.

Opbrengst = 14,8 g.

Voorbeeld 49

Methaansulfonzuur (1,00 ml) werd toegevoegd aan een
15 oplossing van (3S,4R)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-4-(4-fluorfenyl)piperidine-1-carbonzure tertbutylester (3,30 g) in propaan-2-ol. Het reactiemengsel werd geroerd bij 22°C onder stikstof gedurende 4 uur waarna het reactie-
mengsel werd geconcentreerd tot ongeveer 20 ml, enten van
20 paroxetinemethaansulfonaatzout werden toegevoegd (ongeveer 20 mg) en de oplossing weggezet om te kristalliseren. Na 19 uur bij 22 tot 23°C werden naaldvormige kristallen van paroxetinemethaansulfonaat verzameld door filtratie,
gewassen met propaan-2-ol en gedroogd onder vacuüm. Een
25 tweede fractie van paroxetinemethaansulfonaat werd verzameld uit het filtraat na gedurende 6 uur te hebben gestaan bij 23°C.

Voorbeeld 50

30 Een oplossing van (benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-4-(4-fluorfenyl)piperidine-1-carbonzure tert-butylester (4,10 g) in dichloormethaan werd behandeld met een oplossing van methaansulfonzuur (0,97 g) in dioxaan (20 ml) bij 22°C. Het reactiemengsel werd geroerd bij deze
35 temperatuur gedurende 48 uur waarna methaansulfonzuur (1 ml) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd verwarmd

1011874

onder reflux gedurende 5 uur. Het mengsel werd gekoeld tot kamertemperatuur (22°C) en weggezet gedurende 22 uur.

Vervolgens verdampt tot ongeveer 10 ml onder verminderde druk. Propaan-2-ol werd toegevoegd (60 ml) en de oplossing
5 geënt met paroxetinemethaansulfonaat (20 mg) en geroerd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Paroxetinemethaansulfonaat werd geïsoleerd door filtratie, gewassen met koude propaan-2-ol (5 ml) en gedroogd onder vacuüm.

Opbrengst = 2,38 g.

10

* Voorbeeld 51

Een waterige zoutzuuroplossing (0,48 M, 25,0 ml) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van paroxetine-methaansulfonaat (5,0 g) in water (50 ml) bij 40°C
15 gedurende een periode van 15 min. De resulterende dikke witte suspensie werd geroerd en gekoeld tot 20°C. Het product werd verzameld door filtratie, gewassen met water (20 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm over fosfor-pentoxide gedurende 2 uur resulterend in kristallijn
20 paroxetinehydrochloridehemihydraat (3,9 g). Het verkregen infraroodspectrum kwam overeen met dat van kristallijn paroxetinehydrochloride hemihydraat.

Voorbeeld 52

25 Paroxetinemethaansulfonaat werd portiegewijs toegevoegd over een periode van 5 min aan een verdunde waterige zoutzuuroplossing (0,172 M, 75 ml) bij 21°C. Er vormde zich snel een neerslag nadat het mengsel werd geroerd gedurende 30 min teneinde complete kristallisatie
30 te bewerkstelligen. Het product werd verzameld door filtratie, gewassen met water (20 ml) en gedroogd bij 40°C onder vacuüm over fosforpentoxide gedurende 2 uur resulterende in kristallijn paroxetinehydrochloride hemihydraat (4,0 g). Het verkregen infraroodspectrum kwam
35 overeen met dat wat verkregen is voor kristallijn paroxetinehydrochloride hemihydraat.

Voorbeeld 53

Een oplossing van paroxetinemethaansulfonaat (5,0 g) in water (20 ml) werd toegevoegd aan verdund zoutzuur (0,10 M, 125 ml) bij 40°C onder roeren gedurende een

5 periode van 10 min. De resulterende suspensie werd geroerd en gekoeld tot 20°C en het product verzameld door filtratie. De filterkoek werd gewassen met water (30 ml) en het product gedroogd bij 40°C onder vacuüm over fosfor-

10 pentoxide gedurende 2 uur resulterend in kristallijn paroxetinehydrochloride hemihydraat (3,1 g). Het verkregen infraroodspectrum kwam overeen met dat wat verkregen voor kristallijn paroxetine hydrochloride hemihydraat.

Voorbeeld 54

15

Ingrediënten	20 mg tablet	30 mg tablet
Paroxetinemethaansulfonaat	20,00 mg (berekend als vrije base)	30,0 mg (berekend als vrije base)
Dicalciumfosfaat (DCP)	83,34 mg	125,0 mg
Microkristallijn cellulose	50,67 mg	76,0 mg
Natriumzetmeelglycolaat	8,34 mg	12,5 mg
Magnesiumstearaat	1,67 mg	2,5 mg

Commerciële herkomst van de ingrediënten.

Dicalciumfosfaatdihydraat - Emcompress of Ditab*

Microkristallijn cellulose - Avicel PH 102*

20 Natriumzetmeelglycolaat - Explotab*

* handelsnamen

1011874

Werkwijze

1. Passeer DCP door een zeef en weeg het in een "Planetary" menger.
- 5 2. Voeg 30 mesh paroxetinemethaansulfonaat aan de ketel toe.
3. Voeg 20 mesh Avicel en Explotab toe en meng alle poeders gedurende 10 min.
4. voeg magnesiumstearaat toe en meng gedurende 5 min.
- 10 11 " Tabletteer in pentagonale tabletten met gebruikmaking van de volgende ponsen:
30 mg tablet 9,5 mm cirkelvormig
20 mg tablet 8,25 mm cirkelvormig
- 15 De tabletten gemaakt op een enkelpons of rotarypress zijn bevredigend.

1011874

Voorbeeld 55

Ingrediënten	10 mg tablet	20 mg tablet	30 mg tablet
Paroxetinemethaan- sulfonaat	10 mg (berekend als vrije base)	20 mg (berekend als vrije base)	30 mg (berekend als vrije base)
Natriumzetmeel- glycolaat	2,98 mg	5,95 mg	8,93 mg
Korrelvormig dicalciumfosfaat (DITAB) of Dicafos	158,88 mg	317,75 mg	476,63 mg
Magnesiumstearaat	1,75 mg	3,50 mg	5,25 mg

Methode

- 5
1. Paroxetinemethaansulfonaat, natriumzetmeelglycolaat en dicalciumfosfaatdihydraat worden gezeefd en samen gemengd in een geschikte menger. (Planetary, cuble of hoge energie afschuifmenger).
 - 10 2. Voeg magnesiumstearaat toe en pers tot een tablet met een enkelpons of rotary tablet machine.

1017074

CONCLUSIES

1. Paroxetinemethaansulfonaat in kristallijne vorm met *inter alia* de volgende karakteriserende IR pieken: 1603, 1513, 1194, 1045, 946, 830, 776, 601, 554 en $539 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$; en/of de volgende karakteriserende XRD pieken: 8,3, 10,5,
5 15,6, 16,3, 17,7, 18,2, 19,8, 20,4, 21,5, 22,0, 22,4, 23,8, 24,4, 25,0, 25,3, 25,8, 26,6, 30,0, 30,2 en $31,6 \pm 0,2$ graden 2 theta.
2. Een werkwijze voor de bereiding van een verbinding zoals beschreven in conclusie 1, omvattende kristallisatie
10 of herkristallisatie uit een oplossing van een paroxetine-methaansulfonaat in een oplosmiddel.
3. Een werkwijze volgens conclusie 2, waarin de oplossing van paroxetinemethaansulfonaat bereid wordt door de behandeling van de vrije base van paroxetine of een
15 organisch zout daarvan met methaansulfonzuur of een ammonium- of aminezout daarvan.
4. Een werkwijze volgens conclusie 2 of 3, waarin het oplosmiddel toluen, een alcohol, een ester, een keton, een gehalogeneerd koolwaterstof, een nitril of een ether omvat,
20 eventueel vermengd met water, een ether of een lagere alcohol, of mengsels daarvan.
5. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 2 tot 4, waarin het oplosmiddel een azeotroop met water vormt en voorafgaand aan de isolatie van het product water wordt
25 verwijderd door azeotropische destillatie.
6. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 2 tot 5, waarin de kristallisatie wordt gestimuleerd door het toevoegen van een anti-oplosmiddel aan het oplosmiddel.
7. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 2 tot 6,
30 waarin de kristallisatie wordt uitgevoerd bij verhoogde temperatuur gevolgd door gecontroleerde koeling.

1011374

8. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 2-7, waarin de kristallisatie wordt geïnduceerd door de toevoeging van een entkristal.
9. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 2-8, waarin de kristallisatie wordt uitgevoerd zonder de toevoeging van een entkristal.
10. Een farmaceutische samenstelling omvattende een verbinding volgens conclusie 1 en een farmaceutisch acceptabele drager.
- 10 11. Een samenstelling volgens conclusie 10, waarin de drager een desintegrant omvat.
12. Een samenstelling volgens conclusie 10 of 11, waarin de drager een bindmiddel omvat.
13. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 10-12, waarin de drager een kleurstof omvat.
- 15 14. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 10-13, waarin de drager een smaakstof omvat.
15. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 10-14, waarin de drager een conserveringsmiddel omvat.
- 20 16. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 10-15, geschikt voor orale toediening.
17. Een samenstelling volgens conclusie 16, welke een tablet of capsule is.
18. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 10-17 waarin de verbinding aanwezig is in een hoeveelheid van 1 tot 200 mg, berekend op basis van de vrije base.
- 25 19. Gebruik van een verbinding volgens conclusie 1, in de bereiding van een medicament voor gebruik in de behandeling en/of preventie van één of meer van de
- 30 Aandoeningen.
20. Gebruik van een verbinding volgens conclusie 1, als een intermediair in de bereiding van het hydrochloride.
21. Een farmaceutische samenstelling omvattende 1 tot 200 mg paroxetinemethaansulfonaat, berekend op basis van de
- 35 vrije base en een farmaceutisch acceptabele drager.

1011874

22. Een samenstelling volgens conclusie 21, waarin de drager een desintegrant omvat.
23. Een samenstelling volgens conclusie 21 of 22, waarin de drager een bindmiddel omvat.
- 5 24. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 21-23, waarin de drager een kleurstof omvat.
25. Een samenstelling volgens elk van de conclusies 21-24, waarin de drager een smaakstof omvat.
26. Een samenstelling volgens elk van de conclusies
10 21-25, waarin de drager een conserveringsmiddel omvat.
27. Een samenstelling volgens elk van de conclusies
21-26, geschikt voor orale toediening.
28. Een samenstelling volgens conclusie 27 welke een tablet of capsule is.
- 15 29. Een werkwijze voor de bereiding van paroxetine-methaansulfonaat door neerslaan uit een oplossing (inclusief kristallisatie en herkristallisatie) van een paroxetinemethaansulfonaat, of sproeidrogen of vriesdrogen van een oplossing van een paroxetinemethaansulfonaat,
20 waarin de oplossing van paroxetinemethaansulfonaat een oplosmiddel omvat, dat toluen, een alcohol, een ester, een keton, een gehalogeneerde koolwaterstof, een nitril of een ether is eventueel vermengd met water, een ether of een lagere alcohol of mengsels daarvan, waarbij het oplosmiddel
25 voor het neerslaan niet ethylacetaat is.
30. Een werkwijze volgens conclusie 29, waarin het oplosmiddel een azeotroop met water vormt en voorafgaand aan de isolatie van het product water wordt verwijderd door azeotropische destillatie.
- 30 31. Een werkwijze volgens conclusie 29 of 30, waarin de kristallisatie wordt gestimuleerd door het toevoegen van een anti-oplosmiddel aan het oplosmiddel.
32. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 29-31, waarin de kristallisatie wordt uitgevoerd bij verhoogde
35 temperatuur gevolgd door gecontroleerde koeling.

1011374

33. Een werkwijze volgens elk van de conclusies 29-32, waarin de kristallisatie wordt geïnduceerd door de toevoeging van een entkristal.

34. Werkwijze volgens elk van de conclusies 29-33, 5 waarin de kristallisatie wordt uitgevoerd zonder entkristal.

35. Toepassing van paroxetinemethaansulfonaat in de bereiding van een medicament voor gebruik in de behandeling en/of preventie van één of meer van de Aandoeningen 10 alholisme, trichotillomania, drugsverslaving, angst, chronische pijn, adolescente depressie en dysthymia.

1011974