

(11) Número de Publicação: PT 994872 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D405/12 A A61K031/445 B

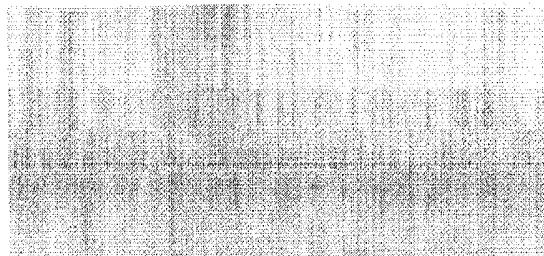
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.06.10	(73) Titular(es): SYNTTHON B.V. MICROWEG 22 NL-6545 CM NIJMEGEN	NL
(30) Prioridade:		
(43) Data de publicação do pedido: 2000.04.26	(72) Inventor(es): FRANCISCUS BERNARDUS GEMMA BENNEKER FRANS VAN DALEN JACOBUS MARIA LEMMENS THEODORUS HENDRICUS ANTONIUM PETERS FRANTISEK PICA	NL NL NL NL CZ
(45) Data e BPI da concessão: 2001.04.26	(74) Mandatário(s): ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: COMPOSTO DE 4-FENILPIPERIDINA

(57) Resumo:

COMPOSTO DE 4-FENILPIPERIDINA



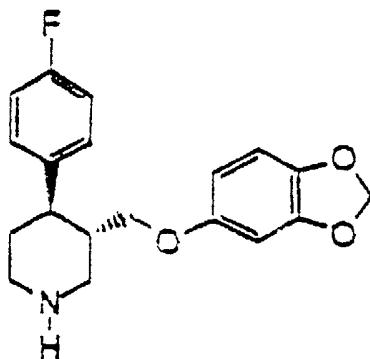


DESCRICAÇÃO

"Compostos de 4-fenilpiperidina"

O presente invento refere-se a um grupo de 4-fenilpiperidinas trissubstituídas, a um processo para preparar tais compostos, a um medicamento compreendendo tais compostos, e ao uso de tais compostos para o fabrico de um medicamento.

O composto paroxetina, a trans-4-(4'-fluorofenil)-3-(3',4'-metileno-dioxifenoximetil) piperidina, possuindo a fórmula seguinte:



é conhecido e tem sido usado em medicamentos para tratar, entre outras doenças, a depressão.

A paroxetina tem sido usada como agente terapêutico sob a forma de um sal com ácidos farmaceuticamente aceitáveis. Os primeiros ensaios clínicos foram efectuados com o sal acetato.

Um sal útil conhecido de paroxetina é o cloridrato. Este sal é considerado como sendo a substância activa em vários produtos farmacêuticos comercializados, p.e. Paxil ou Seroxat. Têm sido descritas várias formas de cloridrato de paroxetina:

- a forma anidra em várias modificações cristalinas (Pedido PCT WO 96/24595);
- a forma hidratada - um hemi-hidrato (EP 223403) e as formas solvatadas.



A comparação do comportamento entre a forma anidra e a hidratada do cloridrato de paroxetina é descrita em *Intl. Journal of Pharmaceutics*, 42, 135-143 (1988).

A patente EP 223403 descreve um hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina e composições farmacêuticas baseadas neste.

A maior parte dos sais conhecidos de paroxetina possuem características físico-químicas não adequadas para assegurar um manuseamento seguro e eficiente durante a produção destes e a formulação nas formas finais, uma vez que estes são instáveis (acetato, maleato) e possuem uma higroscopidade indesejada.

Para além disso, a sua formação por cristalização a partir de solventes, quer aquosos quer não aquosos, é geralmente de baixo rendimento e complicada, uma vez que contém usualmente uma quantidade indefinida e não previsível de solvente ligado que é difícil de remover.

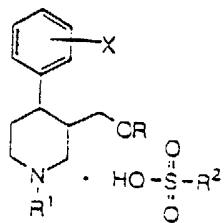
O hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina cristalino aborda estes problemas, mas tal como referido em WO 96/16448, a sua fotoestabilidade limitada provoca uma coloração indesejada durante o procedimento clássico de fabrico de comprimidos em húmido.

Além disso, o hemi-hidrato de cloridrato de paroxetina cristalino apresenta apenas uma limitada solubilidade em água.

Tem sido geralmente sugerido que quando a solubilidade aquosa é baixa, por exemplo menos do que 3 mg/ml, a taxa de dissolução na administração in vivo pode ser uma limitação da taxa no processo de absorção. A solubilidade aquosa do hemi-hidrato de paroxetina à temperatura ambiente excede este limite por uma margem relativamente pequena.

Um objectivo do presente invento é o de proporcionar um composto com características melhoradas.

De acordo com um primeiro aspecto, o presente invento compreende um composto, e sais farmaceuticamente aceitáveis, possuindo a fórmula I:



- R representa um grupo alquilo ou alcinilo possuindo 1-4 átomos de carbono, ou um grupo fenilo opcionalmente substituído com alquilo C₁₋₄, alquiltio, alcoxi, halogéneo, nitro, acilamino, metilsulfonilo, ou metilenodioxi, ou representa tetra-hidronaftilo,

- R¹ representa hidrogénio, trifluoroalquilo (C₁₋₄), alquilo ou alcinilo,

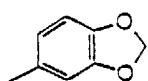
- X representa hidrogénio, alquilo possuindo 1-4 átomos de carbono, alcoxi, trifluoroalquilo, hidroxi, halogéneo, metiltio ou aralcoxi.

- R^2 representa:

- um grupo alquilo C1-C10,
 - um grupo fenilo opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos:
 - um grupo alquilo C1-C10,
 - um grupo halogéneo
 - um grupo nitro
 - um grupo hidroxi
 - e/ou um grupo alcoxi.

Os inventores verificaram que estes compostos exibiam uma boa estabilidade e uma solubilidade muito elevada. Isto origina a vantagem de puderem ser obtidas altas concentrações do composto em volumes pequenos.

O grupo R é preferencialmente o grupo 3,4-metilenodioxifenilo de fórmula:



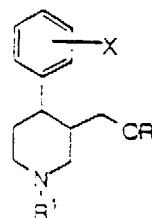


O grupo X é preferencialmente um grupo flúor ligado na posição 4 do anel fenílico.

O grupo R² representa preferencialmente um grupo alquilo C1-C4, e mais preferencialmente representa um grupo alquilo C1-C2 de modo a proporcionar uma solubilidade óptima.

Os compostos podem ter uma solubilidade, a cerca de 20°C, de pelo menos cerca de 10 mg/ml de água, preferencialmente possuindo uma solubilidade em água de no mínimo 100, por exemplo 500 e mais preferencialmente de pelo menos 1000 mg/ml de água.

De acordo com um segundo aspecto do presente invento, é proporcionado um processo para preparar um composto tal como atrás, compreendendo os passos de misturar em conjunto um composto de 4-fenilpiperidina, um sal e/ou uma base deste possuindo a fórmula II:



em que:

- R representa um grupo alquilo ou alcinilo possuindo 1-4 átomos de carbono, ou um grupo fenilo opcionalmente substituído com alquilo C₁₋₄, alquiltio, alcoxi, halogéneo, nitro, acilamino, metilsulfônico, ou metilenodioxi, ou representa tetrahidronaftilo,

- R¹ representa hidrogénio, trifluoroalquilo(C₁₋₄), alquilo ou alcinilo,

- X representa hidrogénio, alquilo possuindo 1-4 átomos de carbono, alcoxi, trifluoroalquilo, hidroxi, halogéneo, metiltio ou aralcoxi,



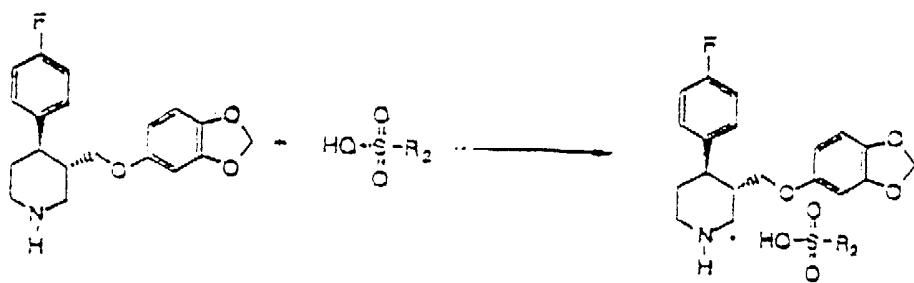
com um ácido sulfónico de fórmula geral $R_2\text{-SO}_3\text{H}$, em que R^2 representa:

- um grupo alquilo C1-C10,
- um grupo fenilo opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos:
 - um grupo alquilo C1-C10,
 - um grupo halogéneo
 - um grupo nitro
 - um grupo hidroxi e/ou
 - um grupo alcoxi,

para formar uma solução, seguido de separação do composto formado desta solução.

Os compostos do invento podem ser preparados a partir da base livre de 4-fenilpiperidina, possuindo a fórmula II, sendo esta preferencialmente paroxetina, por tratamento com um ácido sulfónico, tal como definido atrás, no seio de um solvente adequado para formar uma solução do sal de adição de ácido desejado, após o que este é precipitado da solução.

A equação para a base livre de paroxetina e os ácidos sulfónicos é como se segue:



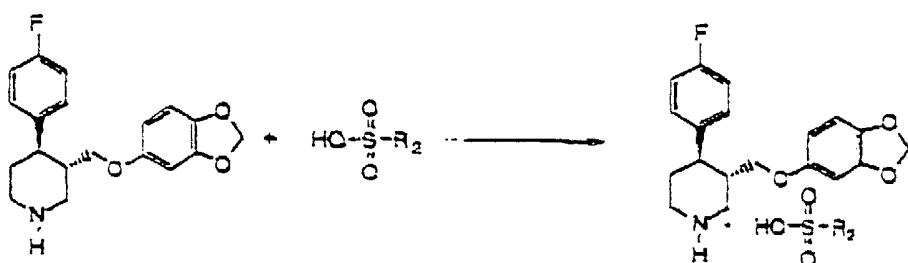
A formação de uma solução pode preferencialmente ser efectuada a temperaturas de entre cerca de 0°C e o ponto de ebulição do solvente.

Opcionalmente, a solução pode ser purificada por tratamento com carvão activado, sílica gel, diatomite, ou outros materiais adequados.



Alternativamente, a solução de um sal do invento pode ser formada por dissolução de um sal de 4-fenilpiperidina possuindo a fórmula II com um ácido sulfônico orgânico.

Por exemplo, os compostos do invento podem ser preparados a partir de um carboxilato C1-C5 de paroxetina, tal como um acetato, por adição do correspondente ácido sulfônico orgânico à solução do referido carboxilato, tal como se segue:



De acordo com um terceiro aspecto do presente invento, é proporcionado um composto obtido por este processo.

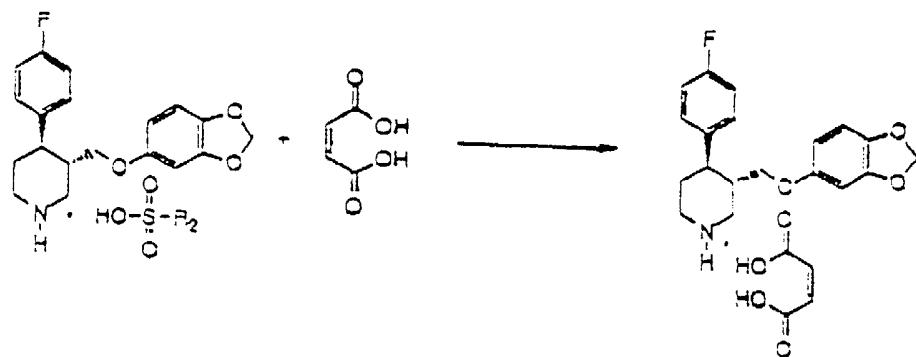
De acordo com um quarto aspecto do presente invento, é proporcionado o composto anterior para uso como medicamento e, de acordo com um quinto aspecto, um medicamento compreendendo este composto, e o uso deste para tratar depressões, doenças compulsivas obsessivas, casos de pânico, bulimia, anorexia, dores, obesidade, demência senil, enxaqueca, anorexia, fobia social, depressões originadas pela tensão pré-menstrual.

De acordo com outro aspecto do presente invento, é proporcionado o uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 11 para a fabrico de um medicamento para tratar depressões, doenças compulsivas obsessivas, casos de pânico, bulimia, anorexia, dores, obesidade, demência senil, enxaqueca, anorexia, fobia social, depressões originadas pela tensão pré-menstrual.

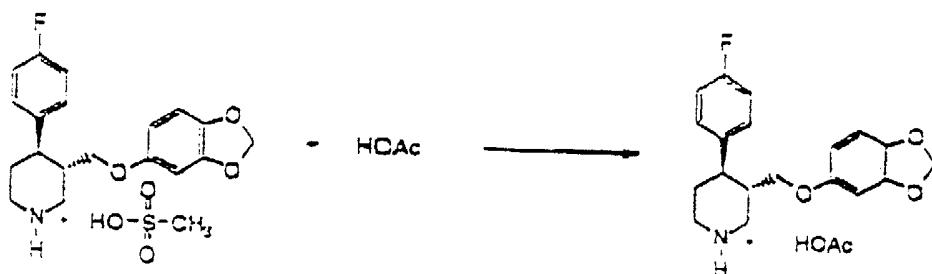
De acordo com outro aspecto do presente invento, é proporcionado o uso de um composto do invento como um reagente para outras sínteses. Mais

H. Freitas

especificamente, os compostos do presente invento podem ser usados como reagentes de partida para formar mais sais de adição de ácido, por exemplo para proporcionar mais sais de adição de ácido de paroxetina, por reacção com um reagente adequado, ou seja, com um ácido correspondente. Por exemplo, a formação de maleato de paroxetina de acordo com o presente invento dá-se e acordo com a equação seguinte:



e a formação do acetato de paroxetina dá-se como se segue:

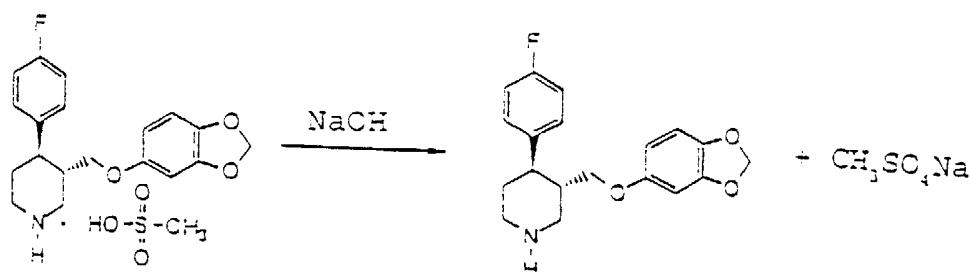


Esta é uma via vantajosa, uma vez que usando os sais de ácido sulfónico substancialmente puros de acordo com o presente invento como reagente de partida, a preparação de um outro sal, tal como atrás, resulta em que este sal possua uma elevada pureza. Os inventores demonstraram que tais sais possuem uma pureza surpreendentemente elevada.

Similarmente, os compostos do presente invento podem reagir com uma base, tal como uma base inorgânica e/ou orgânica, para formar (libertar) bases

Hass

livres dos compostos correspondentes. Tal como exemplificado com a paroxetina, a reacção dá-se de acordo com a equação:



As bases livres libertadas dos compostos do presente invento possuem surpreendentemente uma mais elevada pureza do que se preparadas por métodos conhecidos, o que é especialmente importante no caso do seu uso para a produção de produtos farmacêuticos.

De acordo com isto, os novos compostos do primeiro aspecto do invento podem também formar hidratos e/ou solvatos através de um contacto com um parceiro reacional correspondente, ou seja, com água e/ou com um solvente. Exemplos destes tais outros sais, hidratos e solvatos, por exemplo os de paroxetina, são:

cloridrato	oxalato	di-hidrato
bromidrato	succinato	tri-hidrato
iodidrato	tartarato	hexa-hidrato
acetato	citrato	metanolato
propionato	embonato	etanolato
maleato	hemi-hidrato	
fumarato	hidrato	

Os inventores demonstraram que tais sais possuem uma pureza surpreendentemente elevada.

Exemplos de bases que podem ser empregues na preparação de bases livres são: hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de amónio, carbonato de sódio, metilamina, dimetilamina, trietilamina, piridina e outros do género.



Uma vez que os compostos de acordo com o presente invento exibem uma elevada solubilidade, estes podem ser doseados, por exemplo injectados, com uma alta concentração, um baixo volume de solução, sendo este método de doseamento particularmente vantajoso para certos pacientes, tais como os maníaco-depressivos e outros do género, ou seja, pacientes que sejam incapazes ou não desejem tomar os medicamentos.

Os compostos do presente invento podem ser formulados em vários tipos de composições farmacêuticas para o tratamento de seres humanos e animais. As composições farmacêuticas de acordo com o presente invento compreendem um composto do invento só, ou em conjunto com um portador ou diluente farmaceuticamente aceitáveis. As formulações preferidas são aquelas para administração oral (comprimidos, cápsulas) mas formulações para administração parentérica ou tópica estão também no âmbito do invento. A alta solubilidade em água dos compostos do invento permite elevadas taxas de dissolução em formas de dosagem sólidas baseadas nos compostos do invento a serem obtidas, durante a libertação in vitro assim como uma boa biodisponibilidade após aplicação peroral in vivo.

Os comprimidos contendo compostos do presente invento podem ser preparados através de um processo de fabrico de comprimidos em que a água está presente (p.e. granulação aquosa), assim como através de um processo de fabrico de comprimidos em que a água está ausente (compressão directa, granulação a seco) e podem ser revestidos por quaisquer meios adequados de revestimento.

O presente invento será agora adicionalmente elucidado através dos exemplos e resultados seguintes.

PARTE EXPERIMENTAL

Foi feito um cristal semente de metanossulfonato de paroxetina como se segue:

2,7 g (8,2 mmol) de paroxetina foram dissolvidos em
15 ml de etanol quente. Adicionaram-se
1,0 g (10,4 mmol) de ácido metanossulfónico em



15 ml de etanol, e a mistura foi arrefecida à temperatura ambiente. Quando a mistura atingiu a temperatura ambiente, a mistura foi colocada no congelador a -20°C durante a noite. Não se obteve qualquer linha de cristais.

A mistura foi evaporada até à secura originando um óleo.

Após 1 mês à temperatura ambiente obteve-se um sólido ceroso.

Parte deste sólido foi retirado e o resto foi dissolvido em

10 ml de EtOAc. Os cristais cerosos foram adicionados e a mistura foi colocada no congelador a -20°C durante a noite. Precipitou um produto cristalino branco. Após filtração e secagem numa estufa de vácuo obtiveram-se

2,5 g (5,9 mmol) de metanossulfonato de paroxetina.

Rendimento 72%.

Este cristal semente foi subsequentemente usado nos exemplos 1 e 3 que se seguem.

Exemplos

Exemplo 1

Metanossulfonato de paroxetina a partir de paroxetina

A uma solução de 43,5 g (132 mmol) de paroxetina, preparada pelo processo descrito na patente US 4007196, adicionaram-se

12,7 g (132 mmol) de ácido metanossulfônico a

150 ml de acetato de etilo em ebulição. A mistura foi deixada à temperatura ambiente durante 2 horas. Subsequentemente a mistura foi colocada durante a noite a -20°C, com um cristal semente. O sólido obtido foi retirado por filtração e lavado com

50 ml de éter. O sólido branco obtido foi seco durante a noite numa estufa de vácuo.

47,1 g (111 mmol) de produto

Rendimento 99,5%

A caracterização analítica do composto obtido é mostrada na Tabela 1. A pureza do composto obtido era de 98% (HPLC).



Exemplo 2

Benzenossulfonato de paroxetina a partir de paroxetina

3,8 g (11,5 mmol) de paroxetina foram dissolvidos em
10 ml de acetato de etilo quente. Adicionaram-se
1,82 g (11,5 mmol) de ácido benzenossulfônico anidro. A mistura foi deixada
à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi evaporada até à
secura e dissolvida em diclorometano, e evaporada novamente até à
secura obtendo-se um óleo. Este óleo foi solidificado através de
evaporação em alto vácuo (0,1 mm Hg) originando
5,0 g (1,3 mmol) de um sólido esbranquiçado. A este sólido foram
adicionados
5 ml de acetona e a suspensão foi agitada durante 5 minutos durante os
quais se obteve uma suspensão branca. O sólido foi filtrado e seco
sob vácuo. Obtiveram-se
4,8 g (9,9 mmol) de produto
Rendimento 85%
A caracterização analítica do composto obtido é mostrada na
Tabela 1. A pureza do composto obtido era de 99,4% (HPLC).

Exemplo 3

p-Toluenossulfonato de paroxetina a partir de paroxetina

5,0 g (15 mmol) de paroxetina foi dissolvida em
25 ml de acetato de etilo quente. Adicionaram-se
2,9 g (15 mmol) de ácido p-toluenossulfônico. A mistura foi deixada à
temperatura ambiente durante 2 h e subsequentemente colocada num
congelador, com um cristal semente, durante 14 h. O sólido foi
removido por filtração e lavado uma vez com
10 ml de n-hexano. O sólido branco obtido foi seco durante a noite numa
estufa de vácuo. Obtiveram-se
4,8 g (10 mmol) de um sólido branco.
Rendimento 67%
A caracterização analítica do composto obtido é mostrada na
Tabela 1. A pureza do composto obtido era de 99,4% (HPLC).

Exemplo 4

p-Clorobenzenossulfonato de paroxetina a partir de paroxetina

1,1 g (3,3 mmol) de paroxetina foram dissolvidos em



3 ml de acetato de etilo quente. Adcionaram-se
0,76 g (3,3 mmol) de ácido p-clorobenzenossulfónico a 90%. A mistura foi
deixada à temperatura ambiente durante 1 h e lavada com
5ml água. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada
até à secura originando
1,5 g (2,9 mmol) de um sólido esbranquiçado.

Rendimento 88%

A caracterização analítica do composto obtido é mostrada na
Tabela 1. A pureza do composto obtido era de 99,4% (HPLC).

Exemplo 5

Maleato de paroxetina a partir de metanossulfonato de paroxetina

1,0 g (2,4 mmol) de metanossulfonato de paroxetina foram dissolvidos em
5 ml de água quente. A esta solução adicionaram-se
0,32 g (2,8 mmol) de ácido maleico. A mistura foi colocada a 4°C durante a
noite após o que um sólido com um óleo amarelo precipitou no fundo
do balão. O sólido/óleo foi filtrado e lavado três vezes com
10 ml de éter e seco numa estufa de vácuo. Obtiveram-se
0,8 g (2,0 mmol) de cristais esbranquiçados.
Rendimento 85%
A pureza do composto obtido era de 99,5% (HPLC).

Exemplo 6

Acetato de paroxetina a partir de metanossulfonato de paroxetina

1,0 g (2,4 mmol) de metanossulfonato de paroxetina em
5 ml de isopropanol quente. A esta solução adicionaram-se
0,2 g (3,2 mmol) de ácido acético. A mistura foi colocada a 4°C durante a
noite após o que precipitou um sólido. O sólido foi filtrado e lavado
três vezes com
10 ml de éter e seco numa estufa de vácuo. Obtiveram-se
0,5 g (1,3 mmol) de cristais esbranquiçados.
Rendimento 54%
A pureza do composto obtido era de 99,5% (HPLC).

Exemplo 7

Base livre de paroxetina a partir de metanossulfonato de paroxetina

10,0 g (24,0 mmol) de metanossulfonato de paroxetina em



150 ml água e
200 ml de acetato de etilo. A isto adicionaram-se
12,4 g (31 mmol) de uma solução aquosa de NaOH a 10% em peso e a suspensão foi agitada durante 15 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extractada uma vez com
50 ml de acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com
100 ml de água e secas sobre Na_2SO_4 . O Na_2SO_4 foi removido por filtração e lavou-se uma vez com
50 ml acetato de etilo. O acetato de etilo foi evaporado, originando
7,5 g (22,8 mmol) de um produto oleoso.
Rendimento 95%
A pureza do composto obtido era de 99,5% (HPLC).

Vários dos compostos obtidos foram analisados, sendo os resultados mostrados nas tabelas 1-5 abaixo:

Tabela 1

Caracterização dos sais de paroxetina com certos ácidos sulfónicos orgânicos
 $\text{R-SO}_3\text{H}$

$\text{R} = \text{CH}_3$ (*metanossulfonato de paroxetina*):

p.f.: 142° -144°C.

Curva DSC (recipiente fechado, 10°C/min): início a 145,8°C, 79,0 J/g

Espectro IV (KBr, em cm^{-1}): 531, 546, 777, 838, 931, 962, 1038, 1100, 1169, 1208, 1469, 1500, 1515, 1615, 2577, 2869, 2900, 3023.

$^1\text{H-RMN}$ (ppm): 1,99 (d largo, $\text{H}_{5\text{eq}}$, 1H); 2,27 (ddd, $\text{H}_{5\text{ax}}$, 1H); 2,48-2,65 (m, H_3 , 1H); 2,82-2,92 (m, H_4 , CH_3 , 4H); 2,95-3,20 (m, $\text{H}_{2\text{ax}}$, $\text{H}_{6\text{ax}}$, 2H); 3,47 (dd, H_7 , 1H); 3,58-3,74 (m, $\text{H}_{2\text{eq}}$, $\text{H}_{6\text{eq}}$, H_7 , 3H); 5,88 (s, $\text{H}_{7''}$, 2H); 6,10 (dd, $\text{H}_{6''}$, 1H); 6,33 (d, $\text{H}_{2''}$, 1H); 6,61 (d, $\text{H}_{5''}$, 1H); 7,09 (dd, $\text{H}_{3''}$, H_5 , 2H); 7,22 (dd $\text{H}_{2'}$, H_6' , 2H); 8,85 (d largo, NH_{eq} , 1H); 9,11 (d largo, NH_{ax} , 1H),

$^{13}\text{C-RMN}$ (ppm): 30,0 (s, C_5); 39,3 (s, C_3); 39,5 (s, C_4); 41,7 (s, SC); 44,6 (s, C_6); 46,8 (s, C_2); 67,4 (s, C_7); 97,8 (s, $\text{C}_{2''}$); 101,2 (s, $\text{C}_{7''}$); 105,4 (s, $\text{C}_{6''}$); 107,8 (s, $\text{C}_{5''}$); 115,8 (d, C_3 , $\text{C}_{5'}$); 128,4 (s, $\text{C}_{6'}$, C_2'); 137,1 (s, $\text{C}_{4''}$); 142,0 (s, $\text{C}_{1'}$); 148,2 (s, $\text{C}_{3''}$); 153,7 (s, $\text{C}_{1''}$); 161,9 (d, $\text{C}_{4'}$).

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (*benzenossulfonato de paroxetina*):

p.f.: 55° -60°C.

Espectro IV (KBr, em cm^{-1}): 530, 564, 614, 689, 728, 764, 828, 929, 993, 1007, 1029, 1121, 1179, 1229, 1443, 1471, 1486, 1514, 1600, 1628, 2557, 2842, 3029.

$^1\text{H-RMN}$ (ppm): 1,90 (d largo, $\text{H}_{5\text{eq}}$, 1H); 2,10-2,28 (m, $\text{H}_{5\text{ax}}$, 1H); 2,38-2,52 (m, H_3 , 1H); 2,82 (ddd, H_4 , 1H); 3,02-3,18 (m, $\text{H}_{2\text{ax}}$, $\text{H}_{6\text{ax}}$, 2H); 3,37 (dd, H_7 , 1H); 3,48 (d, H_7 , 1H); 3,60-3,82 (m, $\text{H}_{2\text{eq}}$, $\text{H}_{6\text{eq}}$, 2H); 5,87 (s, $\text{H}_{7''}$, 2H); 6,06 (dd, $\text{H}_{6''}$, 1H); 6,29 (d, $\text{H}_{2''}$,

Tabela 1

Caracterização dos sais de paroxetina com certos ácidos sulfônicos orgânicos

R-SO₃H

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 (d largo, NH_{eq}, 1H); 9,04 (d largo, NH_{ax}, 1H),
¹³C-RMN (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); 128,8 (s, C_d); 128,6 (s, C_{6'}, C_{2'}); 130,6 (s, C_{ax}); 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 (s, C_{4''}).

R = p-CH₃C₆H₄ (*p*-toluenossulfonato de paroxetina):

p.f.: 148° -150°C.

Curva DSC (recipiente fechado, 10°C/min): início a 151,6°C., 71,6 J/g.

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

¹H-RMN (ppm): 1,89 (d largo, 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 (d largo, NH_{eq}, 1H); 9,17 (d largo, NH_{ax}, 1H).

¹³C-RMN (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''}); 101,1 (s, C_{7''}); 105,5 (s, C_{6''}); 107,8 (s, C_{5''}); 115,6 (d, C₃, C_{5'}); 125,8 (s, C_b); 129,0 (s, C_{6'}, C_{2'}); 129,1 (s, C_e); 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-ClC₆H₄ (*p*-clorobenzenossulfonato de paroxetina):

p.f.: 75° -80°C.

Espectro IV (KBr, em cm⁻¹): 486, 557, 643, 736, 821, 1000, 1029, 1086, 1114, 1186, 1229, 1471, 1486, 1514, 1600, 1657, 2857, 3029.

¹H-RMN (ppm): 1,91 (d largo, 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 (d largo, NH_{eq}, 1H); 9,02 (d largo, NH_{ax}, 1H),

¹³C-RMN (ppm): 30,0 (s, C₅); 39,3 (s, C₃); 41,5 (s, C₄); 44,9 (s, C₆); 47,1 (s, C₂); 67,3 (s, C₇); 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'}); 132,0 (s, C_d); 137,0 (s, C_c); 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''}).

Os compostos do invento são cristalinos, com pontos de fusão, curvas de DSC e espectros de IV definidos. Não se pode excluir que, sob diferentes condições da sua formação e sob condições específicas, estes podem existir também noutras modificações cristalinas ou polimórficas que podem ser diferentes das aqui descritas. Os compostos do invento são também geralmente muito estáveis e não higroscópicos.



Deve entender-se que o presente invento compreendendo sais de adição de ácido, com ácidos sulfônicos orgânicos, são substancialmente isentos de solventes orgânicos ligados. Preferencialmente, a quantidade de solvente orgânico ligado deve ser inferior a 2,0 % (p/p) calculado numa base anidra. Estes podem contudo conter água de cristalização e também água não ligada, ou seja água que não é água de cristalização.

Nas tabelas 2 e 3 seguintes, são apresentados exemplos de resultados de testes de higroscopicidade e testes de estabilidade (em comparação com sais conhecidos de paroxetina).

Tabela 2

Higroscopicidade de certos sais de paroxetina (40°C, 75% humidade rel.)

teor de água (em %) para	t = 0	t = 4 semanas
Metanossulfonato	0,35	+ 0,04
p-toluenossulfonato	0,70	< 0,02
Cloridrato	-	+ 2,5

Tabela 3

Solubilidade de sais de paroxetina em água (em mg/ml)

	20°C	50°C
Metanossulfonato	> 1000/10 min	1300
p-toluenossulfonato	> 1000	> 1000
Hemi-hidrato de cloridrato	4,9	12,6
Anidrato de cloridrato	8,2	24,2

*ok
Heinz*

Tabela 4

Estabilidade de sais de paroxetina por HPLC (quantidade total de degradação em %)

	degradação	
	20°C	80°C
metanossulfonato	não observado	< 0,2%, 3 meses
p-toluenossulfonato	não observado	< 0,2%, 3 meses
maleato	0,2%, 12 meses	> 50%, 5 dias

Tabela 5

Solubilidade de sais de paroxetina em solventes não aquosos (em mg/ml)

		metanossulfonato	p-toluenossulfonato
Etanol	20°C	36	50
	78°C	250	> 500
2-Propanol	20°C	7	14
	82°C	330	> 500
Acetona	20°C	5	16
	56°C	37	125
Acetato de etilo	20°C	2	22
	77°C	25	> 500
n-Hexano	20°C	< 0,05	< 0,05
	69°C	0,05	< 0,05

Exemplos de dados analíticos de sais de paroxetina e da base livre preparados nos Exemplos 5 a 7 são dados na Tabela 6.

Tabela 6

Caracterização de sais /base livre de paroxetina

maleato de paroxetina:

p.f.: 128-130°C.

¹H-RMN (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}, H, 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, H_{2'}, H_{3'}, H_{5'}, H_{6'}, 4H).

acetato de paroxetina:

p.f.; 123-125°C.

^1H -RMN (ppm); 1,70-2,00 (m, $\text{H}_{5\text{eq}}$, $\text{H}_{5\text{ax}}$, 2H); 1,97 (s, H_a , 3H); 2,05-2,50 (m, H_3 , 1H); 2,50-3,00 (m, H_4 , $\text{H}_{2\text{ax}}$, $\text{H}_{6\text{ax}}$, 3H); 3,05-3,75 (m, $\text{H}_{2\text{eq}}$, $\text{H}_{6\text{eq}}$, H_7 , 3H); 6,05 (s, $\text{H}_{7''}$, 2H); 6,28 (dd, $\text{H}_{6''}$, 1H); 6,58 (d, $\text{H}_{2''}$, 1H); 6,65 (d, $\text{H}_{5''}$, 1H); 7,10-7,50 (m, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, 4H).

paroxetina:

^1H -RMN (ppm): 1,60-2,00 (m, $\text{H}_{5\text{ax}}$, $\text{H}_{5\text{eq}}$, 2H); 2,00-2,35 (m, H_3 , 1H); 2,40-2,95 (m, H_4 , $\text{H}_{2\text{ax}}$, $\text{H}_{6\text{ax}}$, 3H); 3,15-3,70 (m, $\text{H}_{2\text{eq}}$, $\text{H}_{6\text{eq}}$, H_7 , 2H); 5,67 (s, H_7 , 2H); 6,11 (dd, $\text{H}_{6''}$, 1H); 6,43 (d, $\text{H}_{2''}$, 1H); 6,62 (d, $\text{H}_{5''}$, 1H); 6,80-7,35 (m, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$, 4H).

É evidente que o invento não é limitado à descrição anterior, mas é sim determinado pelas reivindicações seguintes.

Referência

- Psychopharmacology, 57, 151-153 (1978)]; ibid. 68, 229-233 (1980), European Journal of Pharmacology, 47, 351-358 (1978)]; na patente US 4007196, é relatada a preparação do maleato de paroxetina.

Lisboa, 21. JUN. 2001

Por SYNTHON B.V.

- O AGENTE OFICIAL -

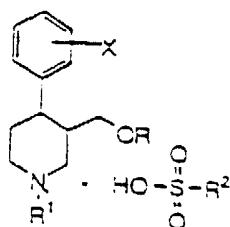
O ADJUNTO

Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.^o
1200-195 LISBOA



REIVINDICAÇÕES

1. Composto, e sais farmaceuticamente aceitáveis, possuindo a fórmula I:

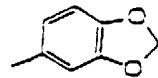


em que

- R representa um grupo 3',4'-metilenodioxifenilo,
- R¹ representa hidrogénio, trifluoroalquilo (C₁₋₄), alquilo ou alcinilo,
- X representa hidrogénio, alquilo possuindo 1-4 átomos de carbono, alcoxi, trifluoroalquilo, hidroxi, halogéneo, metiltio ou aralcoxi,
- R² representa:
 - um grupo alquilo C1-C10,
 - um grupo fenilo opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos:
 - um grupo alquilo C1-C10,
 - um grupo halogéneo
 - um grupo nitro
 - um grupo hidroxi
 - e/ou um grupo alcoxi

em que os grupos alquilo ou alcinilo de R¹, e os grupos alcoxi de X e/ou R² são tais que o composto apresenta uma boa estabilidade e uma solubilidade muito elevada.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o grupo R é o grupo 3',4'-metilenodioxifenilo de fórmula:



em que R¹ representa hidrogénio.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que o grupo X é preferencialmente um grupo flúor ligado na posição 4 do anel fenílico.

4. Composto de acordo com as reivindicações 1-3, em que o grupo R² representa um grupo alquilo C1-C4.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1-4, em que o grupo R² representa um grupo alquilo C1-C2.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, possuindo uma solubilidade, a cerca de 20°C, de pelo menos cerca de 10 mg por ml de água.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, possuindo uma solubilidade em água de pelo menos 100, preferencialmente pelo menos 500 e mais preferivelmente pelo menos 1000 mg por ml.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, que é seleccionado do grupo consistindo essencialmente em:

- metanossulfonato de paroxetina (fórmula I) em que X é flúor na posição P, R é 3',4'-metilenodioxifenilo, R¹ é hidrogénio, e R² é metilo;

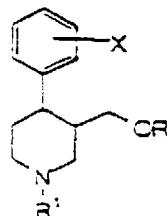
- benzenossulfonato de paroxetina (fórmula I) em que X é flúor na posição P, R é 3',4'-metilenodioxifenilo, R¹ é hidrogénio, e R² é fenilo;

- p-toluenossulfonato de paroxetina (fórmula I) em que X é flúor na posição P, R é 3',4'-metilenodioxifenilo, R¹ é hidrogénio, e R² é metilfenilo;



- p-clorobenzenossulfonato de paroxetina (fórmula I) em que X é flúor na posição P, R é 3',4'-melenodioxifenilo, R¹ é hidrogénio, e R² é clorofenilo;

9. Processo para preparar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, compreendendo os passos de fazer contactar, em conjunto, um composto, um sal e/ou uma base deste, possuindo a fórmula II:



em que

- R representa um grupo 3',4'-melenodioxifenilo, R¹ representa hidrogénio, trifluoroalquilo(C₁₋₄), alquilo ou alcinilo,

- X representa hidrogénio, alquilo possuindo 1-4 átomos de carbono, alcoxi, trifluoroalquilo, hidroxi, halogéneo, metiltio ou aralcoxi, com um ácido sulfónico de fórmula geral R²-SO₃H, em que R² representa:

- um grupo alquilo C1-C10,
- um grupo fenilo opcionalmente substituído com um ou mais dos seguintes grupos:

- um grupo alquilo C1-C10,
- um grupo halogéneo
- um grupo nitro
- um grupo hidroxi
- e/ou um grupo alcoxi,

para formar uma solução, após o que o sólido formado pode ser separado.

10. Processo para proporcionar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 sob a forma de um solvato, compreendendo os passos de fazer contactar, em conjunto, um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, com um reagente seleccionado a partir do grupo consistindo essencialmente em:

água,
metanol,
etanol.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, ou um solvato deste, obtêvel pelo processo de acordo com as reivindicações 9 ou 10.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 11, para uso como medicamento.

13. Medicamento compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 11, 12 e portadores e/ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

14. Medicamento de acordo com a reivindicação 13 sob a forma de um comprimido, comprimido revestido ou cápsula.

15. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 11, 12 para preparar um medicamento

16. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 e 11, para o fabrico de um medicamento para tratar depressões, doenças compulsivas obsessivas, casos de pânico, bulimia, anorexia, dores, obesidade, demência senil, enxaqueca, anorexia, fobia social, depressões originadas pela tensão pré-menstrual.

Lisboa, 21 JUN 2001

Por SYNTHON B.V.

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.^o
1200-195 LISBOA