

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 405/12

(11) 공개번호 특2001-0053336

(43) 공개일자 2001년06월25일

(21) 출원번호	10-2000-7015099	(87) 국제공개번호	WO 2000/01694
(22) 출원일자	2000년12월30일	(87) 국제공개일자	2000년01월13일
번역문제출일자	2000년12월30일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1999/01253		
(86) 국제출원출원일자	1999년04월23일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 시에라리온 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 아랍에미리트 남아프리카 짐바브웨 가나 감비아 크로아티아 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 그레나다 인도		
(30) 우선권 주장	9814316.7 1998년07월02일 영국(GB)		
	9821732.6 1998년10월06일 영국(GB)		
	9902935.7 1999년02월10일 영국(GB)		
(71) 출원인	스미스클라인비이참피이엘시이 피터 기딩스		
(72) 발명자	영국 티더블유8 90이피 미들섹스 브렌트워드 뉴호라이즌스 코오트 제이스웍즈, 빅터, 위톨드		
	영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인비이참파마슈티컬즈		
	어쿼트, 마이클, 윌리엄, 존		
	영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인비이참파마슈티컬즈		
	크레이그, 앤드류, 사이먼		
	영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인비이참파마슈티컬즈		
	존스, 데이비드, 앨런		
	영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인비이참파마슈티컬즈		
	오케페, 데이르드레		
	영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인비이참파마슈티컬즈		
	워드, 닐		
	영국티엔119에이엔켄트톤브리지니어레이올드파우더밀즈스미스클라인비이참파마슈티컬즈		
(74) 대리인	장수길, 김영		

심사청구 : 없음

(54) 파록세틴 메탄술포네이트

요약

본 발명은 파록세틴 메탄술포네이트, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물 및 치료요법에서 그의 용도에 관한 것이다.

색인어

파록세틴 메탄술포네이트

명세서

기술분야

본 발명은 신규 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물 및 의학 질환을 치료하는 데 있어서 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

항우울제 및 항파킨슨 특성이 있는 제약 생성물이 미국 특허 제3912743호 및 동 제4007196호에 기재되어 있다. 개시된 이들 화합물 중 특히 중요한 화합물은 4-(4'-플루오로페닐)-3-(3',4'-메틸렌디옥시-페녹시메틸)-피페리딘의 (-)트랜스 이성질체인 파록세틴이다. 이 화합물은 특히 우울증, 강박성 장애 (OCD) 및 공황 장애를 치료 및 예방하기 위해 히드로클로라이드 염으로서 치료요법에 사용된다.

발명의 상세한 설명

놀랍게도, 본 발명자들은 현재 시판되는 히드로클로라이드에 대한 대체물로, 또는 히드로클로라이드 제조에서 중간체로 사용할 수 있는 파록세틴의 신규한 염을 본 발명에 와서 발견하였다.

본 발명에 따라서 신규 화합물로서 파록세틴 메탄술포네이트가 제공된다.

한 측면에서 본 발명의 신규한 염은 고체나 오일 형태일 수 있는 비결정형으로 제공된다. 오일은 바람직하게 고형 담체, 특히 제약 조성물의 성분으로 유용한 담체에 흡수된다.

또다른 측면에서 본 발명의 신규한 염은 결정형으로 제공된다. 결정형이 하나 이상의 다형체로 존재하는 경우, 각 다형체는 본 발명의 또다른 측면을 형성한다.

파록세틴 메탄술포네이트 염은 용매화물로 얻어질 수 있으며; 이러한 임의의 용매화물은 본 발명의 또다른 측면을 형성한다.

다른 측면에서, 본 발명은 파록세틴 메탄술포네이트의 용액으로부터의 침전, 파록세틴 메탄술포네이트의 용액의 분무 건조 또는 동결 건조, 파록세틴 메탄술포네이트의 용액의 유리로의 증발, 또는 파록세틴 메탄술포네이트의 오일의 진공 건조에 의한, 또는 파록세틴 메탄술포네이트의 용융물의 응고에 의한 파록세틴 메탄술포네이트의 제조 방법을 제공한다.

바람직하게는, 이러한 방법은 파록세틴 메탄술포네이트의 용액으로부터 결정화 또는 재결정화함으로써 특히, 재현가능한 방법으로 대량 생산하는데 있어서 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 제공한다.

파록세틴 메탄술포네이트는 전구체 메탄술포네이트 염의 화학적 변형에 의해 제조될 수 있다. 적합한 전구체는 수소화에 의해 메탄술포네이트 염으로 전환될 수 있는 전구체이다. 예를 들어, (C₁₋₄알칸올과 같은) 적합한 용매 중 파록세틴 메탄술포네이트의 N-벤질 유도체는 활성탄상 팔라듐과 같은 촉매를 이용하여 수소화되어 파록세틴 메탄술포네이트의 용액을 형성할 수 있다.

이와는달리, 파록세틴 메탄술포네이트는 파록세틴 유리 염기 또는 그의 반응활성 유도체를 메탄술포산 또는 그의 반응활성 유도체로 처리함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 파록세틴 메탄술포네이트는 화학양론적 양의 산과 파록세틴 염기를 접촉시켜 제조될 수 있으며, 이와는달리 과량의 산이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 염기는 용액이고, 메탄술포산은 고체, 액체, 또는 예를 들어 물, 에테르, 또는 메탄올, 에탄올 및 프로판-2-올과 같은 저급 알콜, 또는 용매들의 혼합물 중 용액으로 사용된다. 파록세틴 염기의 순수 형태가 메탄술포네이트 염의 제조에서 출발 물질로서 사용될 필요는 없다.

본 명세서에서 파록세틴을 언급할 때 사용되는 용어 '그의 반응활성 (labile) 유도체'는 메탄술포산 또는 그의 반응활성 유도체와의 반응 조건하에서 파록세틴 메탄술포네이트 염을 형성하는 파록세틴의 유도체를 말한다. 이러한 반응활성 유도체에는 유기산, 특히 메탄술포산보다 약한 산과 파록세틴의 염 또는 파록세틴의 반응활성 N-보호 형태, 예를 들어 N-트리메틸 실릴 또는 N-tert-부틸옥시카르보닐이 있으나 이에 제한되지 않는다. 특히 이러한 약산과 파록세틴 염의 예로는 유기 카르복실산과 파록세틴의 염이 있으며, 이는 타르타르산, 특별히 아세트산, 또는 말레산과 같은 포화 또는 불포화 C₁₋₁₀ 모노-, 디- 또는 트리-카르복실산 또는 히드록시 치환 카르복실산일 수 있다. 이러한 염의 다형체, 예를 들어 파록세틴 말레레이트 형태 A 또는 B가 사용될 수 있다. 출발 물질로서의 파록세틴의 또다른 염은 결정형 염을 제조하거나, 또는 아세트산과 같은 휘발성 산을 사용하는 경우에는 (동결 건조 및 분무 건조와 같은) 증발 공정을 포함하는 방법에 의해 비결정형 염을 제조하는 데 사용하기에 적합하다.

메탄술포산을 언급할 때 용어 '그의 반응활성 유도체'는 파록세틴 또는 그의 반응활성 유도체와의 반응

조건하에서 파록세틴 메탄술포네이트 염을 형성하는 메탄술포산의 유도체를 말한다. 이러한 반응활성 유도체에는 그의 염, 특별히 가용성 염, 예를 들어 암모늄 또는 그의 아민 (예를 들어, 에틸아민 또는 디에틸아민) 염 또는 고정 아민 염, 예를 들어 수지가 있으나 이에 제한되지 않는다.

파록세틴 염기는 그 전문이 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택된 미국 특허 제4,007,196호 및 EP-B-0223403호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 잇점은 다양한 합성 경로에 의해 제조된 파록세틴 용액이 파록세틴 메탄술포네이트의 효과적 제조 방법에 포함될 수 있다는 점이다.

파록세틴 염기는 파록세틴 염기 또는 그의 반응활성 유도체가 (예를 들어, 그것이 그렇게 형성되는 용매 매질에 존재함) 형성되는 앞선 반응 단계로부터 그 위치에서 제공될 수 있다. 파록세틴 또는 그의 반응활성 유도체의 용액의 형성을 유도하는 앞선 반응 단계는 일반적으로 탈보호 반응, 탈보호 결과의 부분, 또는 보호기가 없는 커플링 반응이다. 적합한 보호기의 예는 당업자들에게 명백할 것이며, C₁₋₅알킬 및 C₁₋₅알킬아릴, 알릴, 페나실, 4급 암모늄; 메틸 카르바메이트, 디이소프로필메틸 카르바메이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (임의로 예를 들어, C₁₋₅알킬, 니트로, C₁₋₅알킬옥시, 할로겐, 시아노로 치환됨), 비닐 카르바메이트, 알릴 카르바메이트와 같은 카르바메이트; N-벤질 유도체 (임의로 예를 들어, C₁₋₅알킬, 니트로, C₁₋₅알킬옥시, 할로겐, 시아노로 치환됨); 포르밀, 아세틸, 아세토아세틸, 벤조일 (임의로 예를 들어, C₁₋₅알킬, 니트로, C₁₋₅알킬옥시, 할로겐, 시아노로 치환됨)과 같은 아마이드; 메톡시메틸, 피발로일옥시메틸과 같은 아세탈 유도체; 니트로소 유도체; 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸텍실실릴과 같은 실릴; 벤젠술포닐, 벤젠술포닐 (임의로 예를 들어, C₁₋₅알킬, 니트로, C₁₋₅알킬옥시, 할로겐, 시아노로 치환됨)과 같은 황산 유도기가 있으나 이에 제한되지 않는다.

이러한 앞선 단계의 예로는 알칼리 금속 수산화물과 같은 염기를 이용한 (톨루엔과 같은) 적합한 용매에서 카르바메이트 전구체 (예를 들어, 파록세틴의 N-페녹시카르보닐 유도체)의 가수분해가 있으며, 예를 들어 톨루엔 중의 용액으로 파록세틴 염기를 제공한다. 이와는달리, 탈보호 및 염 전환 단계는, 예를 들어 프로판-2-올, 디클로로메탄, 디옥산 또는 그의 혼합물과 같은 적합한 용매에서 산 반응활성 파록세틴 전구체 (예, 파록세틴의 N-tert-부틸옥시카르보닐 유도체와 같은 산-불안정성 카르바메이트)를 메탄술포산과 직접 반응시킴으로써 한 단계 공정으로 합쳐질 수 있다. 다른 예는 특히, 예를 들어 탄소상에 침착된 백금 또는 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 수소화하여 벤질기 또는 치환된 벤질기, 예를 들어 C₁₋₅알킬 또는 C₁₋₅알콕시 치환 벤질기를 제거하는 탈보호와 연관된 부분이 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택된 국제 특허 공개 제WO 98/01424호에 개시되어 있다. 이 반응은 예를 들어, 물, 특히 산 조건하에서 일어나거나, 또는 알콜과 같은 유기 용매, 예를 들어 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 C₁₋₅알칸올, 예를 들어 에탄올 또는 2-프로판올, 또는 이러한 알콜을 함유하는 매질에서 일어날 수 있으며, 이렇게 하여 파록세틴 또는 그의 반응활성 유도체를 용액으로 제공한다.

파록세틴 염기 또는 그의 반응활성 유도체는 염기 또는 반응활성 유도체가 용해될 수 있는 용매 또는 용매 혼합물의 증발에 의해 형성될 수 있다. 이러한 용매 또는 용매 혼합물은 예를 들어, 파록세틴이 그 위치, 예를 들어, 앞선 반응 단계에서 매질에서 형성되는 용매 또는 용매 혼합물 매질일 수 있다. 톨루엔 또는 톨루엔 함유 매질과 같은 위에서 언급된 바와 같은 유기 용매 또는 혼합물에서 파록세틴 염기를 형성시킬 수 있으며, 그후 증발시켜 잔여물, 예를 들어 오일, 오일상 또는 고체 또는 반고체 잔여물을 남길 수 있다. 비정제된 파록세틴 잔여물은 파록세틴 메탄술포네이트의 제조에서 사용될 수 있다. 이와는달리, 잔여물은 예를 들어, 위에서 언급한 바와 같은 알콜, 적절하게는 프로판-2-올을 함유하는 매질과 같은 적합한 용매에 재용해될 수 있다. 용매를 가열할 수 있으며, 임의로 잔여물을 완전히 용해시키기 위해 휘저을 수 있다.

위에서 언급된 용매외에, 가장 통상적으로 사용되는 용매는 알킬벤젠과 같은 방향족 탄화수소 유형 용매, 예를 들어 톨루엔, 자일렌; 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 C₁₋₈알칸올과 같은 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 프로판-2-올; 에틸 아세테이트와 같은 C₁₋₅알카노에이트 에스테르와 같은 에스테르; 케톤, 예를 들어, 아세톤 및 부타논과 같은 디-C₁₋₅알킬 케톤; C₁₋₅알킬 치환 아세트아미드, 예를 들어 디메틸 아세트아미드와 같은 아마이드; 헤테로시클릭 아민, 예를 들어 피리딘; 플루오로 및(또는) 클로로 C₁₋₁₀알칸과 같은 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 디클로로메탄; C₁₋₁₀알킬 니트릴과 같은 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴, 및 에테르, 예를 들어 디-C₁₋₅알킬 에테르, 및 테트라히드로푸란과 같은 시클릭 에테르 및 디에틸 에테르이며, 파록세틴 염기를 유동화, 예를 들어 용해 또는 현탁하는데 적합하다.

특히 다음 용매들, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 프로판-2-올과 같은 알콜, 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 아세톤 및 부타논과 같은 케톤, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소, 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴, 및 테트라히드로푸란 및 디에틸 에테르와 같은 에테르가 파록세틴 유리 염기를 유동화하는 데 적합하다.

적합하게는 용매들의 혼합물, 예를 들어 위에서 언급된 용매들의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 파록세틴 염기를 1종의 용매 중 용액으로 제공할 수 있으며, 그후 제1 용매와 혼합될 수 있는 다른 용매로 용액을 희석할 수 있다. 제2 용매를 파록세틴 염기의 용액에 첨가하거나, 이와는달리 제1 용매 중 파록세틴 염기의 용액을 제2 용매에 첨가할 수 있다 (이 두 경우 모두에서 임의로 제1 용매에서 교반함). 파록세틴 용액 및 제2 용매의 혼합은 질소와 같은 불활성 분위기하, 예를 들어 -20 °C 내지 용매의 끓는점, 바람직하게는 15 내지 80 °C의 적당한 작업 온도에서 일어날 수 있다.

메탄술포산은 시판되고 있다. 이것은 원액으로, 또는 예를 들어 물, 에테르, 또는 메탄올, 에탄올 및 프로판-2-올과 같은 저급 알콜, 또는 용매들의 혼합물 중 용액으로 사용될 수 있다. 더 통상적으로는 원액으로, 또는 바람직하게는 예를 들어 물, 또는 C₁₋₅알칸올과 같은 저급 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올 또는 프로판-2-올; 에틸 아세테이트와 같은 C₁₋₅알카노에이트 에스테르와 같은 에스테르; 방향족 탄화수소 용매, 예를 들어 톨루엔과 같은 C₁₋₅알킬벤젠; 아세톤, 부타논, 이소메틸부틸 케톤과 같은 디-C₁₋₅알킬 케

톤, 또는 이러한 용매들의 혼합물 중 용액으로 첨가될 수 있다. 메탄술폰산은 또한 가용성 염, 예를 들어 암모늄 메탄술포네이트, 또는 아민, 예를 들어 에틸아민 또는 디에틸아민과 같은 C₁₋₅알킬아민의 메탄술폰산 염과 같은 위에서 언급된 바와 같은 반응활성 유도체의 형태로 첨가될 수 있다.

파록세틴 공급원료 중 파록세틴 염기 또는 그의 반응활성 유도체의 농도는 바람직하게는 5 내지 80 중량/부피%, 예를 들어 5 내지 50 중량/부피%의 범위, 더욱 바람직하게는 10 내지 50%, 특히 10 내지 30%의 범위이다. 용액에 첨가되는 경우, 산 공급원료 중 메탄술폰산 또는 그의 반응활성 유도체의 농도는 바람직하게는 0.1 내지 7 몰, 예를 들어 0.1 내지 3 몰 또는 0.5 내지 1.5 몰, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 몰 농도의 범위이다. 고농도 또는 저농도의 산이 각각 저농도 또는 고농도의 염기에 첨가될 수 있으며, 바람직하게는 진한 산 용액이 묽은 염기 용액에 첨가된다. 적합하게는, 형성되는 파록세틴 메탄술포네이트의 농도는 사용되는 용매(들)에 따라 2 내지 50 중량/부피%, 통상적으로는 5 내지 30%의 범위일 수 있다. 본 명세서에서 정의되는 반응물의 농도 범위는 파록세틴 메탄술폰산 염이 용액중에 형성된 후 결정형으로 침전하는 것을 촉진한다고 밝혀진다.

파록세틴 염기와 메탄술폰산의 반응은 발열반응이며, 그 결과 냉각에 의해 제어하지 않는다면 용액의 농도에 따라 통상적으로 10 내지 25 °C 온도가 상승하게 된다. 적합하게는, 주변 온도 이상, 예를 들어 30 내지 80 °C와 같은 25 °C 이상, 바람직하게는 40 내지 60 °C와 같은 30 °C 이상에서, 바람직하게는 질소 불활성 분위기하에서, 바람직하게는 휘저으면서, 예를 들어 교반하면서 순서대로 첨가한다. 뒤이은 결정화 공정을 제어하고, 예를 들어, 균일한 입도 분포 및 성질의 재현성을 갖는 결정을 형성시키기 위해 적합하게는 주변 온도 이상의 온도를 사용하는 동안, 분해되어 착색 및 오일 형성이 일어나므로 바람직하게는 90 °C 이상의 온도를 피한다. 산 성분을 첨가하기 전에 임의로 파록세틴 용액에 시드(seed)를 첨가할 수 있다.

염은 위에서 얻어진 그의 용액으로부터 통상적인 방법에 의해 고체 형태로 분리될 수 있다. 예를 들어, 비결정형 염은 유리 염기와 산의 반응으로부터 얻어진, 용액으로부터의 침전, 용액 분무 건조 및 동결 건조, 용액의 유리로의 증발, 또는 오일의 진공 건조에 의해, 또는 용융물의 응고에 의해 제조될 수 있다.

파록세틴 메탄술포네이트 염을 분리하기 전에, 수화물의 형성을 막거나, 생성물을 무수 형태로 얻기 위해 공비 증류에 의해 물을 제거할 수 있다. 이 경우, 염 용액으로 적합한 용매는 톨루엔 및 프로판-2-올과 같은 물과 공비 혼합물을 형성하는 용매이다. 또한, 물의 공비 제거를 돕기 위해 용매 혼합물을 사용할 수도 있다는 것은 당연하다.

결정형 염은 생성물이 한계 용해도를 갖는 용매로부터 물질을 직접 결정화하거나, 예를 들어 디에틸 에테르와 같은 에테르로 연화시키거나, 다른 방법으로 비결정형 염을 결정화하는 것과 같은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

산업적으로 유용한 공정을 포함하여 많은 용매가 결정화 공정에 사용될 수 있다 (예를 들어, 파록세틴 메탄술포네이트는 통상적으로 파록세틴의 화학적 합성의 최종 단계중에 형성되는 상대적 조 공급원료로부터 결정화될 수 있음). 특히 파록세틴 메탄술포네이트의 제조에 적합한 용매 시스템을 사용하여 또한 예를 들어, 톨루엔 또는 저급 알코올을 재결정화 (결정화를 포함함)한 후, 에테르 또는 헥산과 침전시킬 수 있다. 이와는달리, 파록세틴 메탄술포네이트는 냉각하고, 임의로 프로판-2-올과 같은 적합한 용매 중 고온의 용액을 시딩(seeding)함으로써 결정화되거나 재결정화될 수 있다. 용매의 일부 또는 전부를 증발시키거나, 또는 승온에서 결정화한 후, 냉각을 조절하여, 바람직하게는 단계적으로 냉각시켜 염을 개선된 수율로 얻는다. 제조 공정의 재현성, 입도 분포 및 생성물 형태를 개선시키기 위해 침전 온도를 주의 깊게 조절하는 방법 및 시딩법을 이용할 수 있다.

용액으로부터 결정형 파록세틴 메탄술포네이트 염을 제조하는 한 방법은 용매에 염의 과포화 용액을 형성시키고 용액으로부터 침전되도록 예를 들어, 용액을 상대적으로 가라앉은 상태로 유지함으로써 (예를 들어, 온화하게 교반하거나 용액을 그대로 정치시킴) 결정형 염을 방치하는 것을 포함한다. 용액의 시딩은 임의로 선택된다. 적합한 용매 매질 및 농도를 선택함으로써, 본 발명은 결정형 파록세틴 메탄술포네이트가 -20 °C 이상, 예를 들어 0 °C 이상의 온도, 예를 들어 10 내지 25 °C의 주변 온도 조건에서 침전하는 방법을 제공한다. 본 방법에 적합한 용매 매질은 톨루엔과 같은 C₁₋₅알킬 벤젠, 알코올, 예를 들어 2-프로판올과 같은 C₁₋₅알칸올, 아세톤과 같은 디-C₁₋₅알킬 케톤, 테트라히드로푸란과 같은 C₄₋₆시클릭 에테르와 같은 에테르, 또는 그의 혼합물, 특히 상기 알칸올 또는 케톤과 상기 알킬 벤젠의 혼합물, 예를 들어 톨루엔 및 2-프로판올 또는 톨루엔-아세톤 혼합물을 포함한다.

결정형 파록세틴 메탄술포네이트 염의 다른 제조 방법은 예를 들어, 본 명세서에서 정의된 바와 같이 염 용액을 형성시킨 후, 용매를 증발시켜 용액을 과포화시키고(거나) 항용매를 첨가하여 용액으로부터 결정형 염을 침전시키는 것을 포함한다. 본 발명에서 칭하는 "항용매"는 유기 액체와 같은 매질이며, 이는 파록세틴 메탄술포네이트 염을 위한 용매와 혼합될 수 있지만 파록세틴 메탄술포네이트 염이 용매에서보다 덜 용해되는 매질이다. 바람직하게는 항용매에서의 파록세틴 메탄술포네이트 염의 용해도는 1 mg/mL 미만, 바람직하게는 0.2 mg/mL 미만, 특별히 0.1 mg/mL 미만이다. 항용매의 예로는 에테르, 예를 들어 디-C₁₋₅알킬 에테르 및, 직쇄, 분지쇄, 또는 헥산과 같은 시클릭일 수 있는 C₅₋₁₀알칸과 같은 알칸이 있다. 예를 들어 위에서 언급한 파록세틴 메탄술포네이트의 제조에 적합한 용매 시스템, 예를 들어 위에서 언급한 탈보호 반응에 사용되는 용매 시스템이 또한 항용매와의 침전에 의한 재결정에 사용될 수 있다.

결정형 파록세틴 메탄술포네이트 염의 바람직한 제조 방법은 용액이 냉각되면 저온에서의 용해도를 초과하게 되고 파록세틴 메탄술포네이트 염이 결정화되어 석출되도록, 파록세틴 메탄술포네이트 염의 용해도가 저온에서보다 고온에서 더 큰 적합한 용매 중 용액을 냉각하고 임의로 시딩하는 것을 포함한다.

적합하게는, 용매의 끓는점에서 또는 바로 아래의 온도에서 파록세틴 메탄술포네이트 염의 용해도는 주변 온도 (예, 약 20 °C) 또는 그 아래 온도에서의 용해도보다 5 배 이상, 바람직하게는 10 배 이상이다. 적합한 용매 시스템에는 알킬벤젠, 예를 들어 톨루엔과 같은 C₁₋₃알킬벤젠, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 및 부탄-1-올과 같은 C₁₋₅알칸올과 같은 알코올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤과 같은 디-C₁₋₅알

킬 케톤과 같은 케톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트와 같은 C_{1-5} 알킬 C_{1-5} 알카노에이트와 같은 에스테르, 및 메틸 t-부틸 에테르, 및 테트라히드로푸란과 같은 C_{4-6} 시클릭 에테르와 같은 에테르가 있다. 단일 및 혼합 용매 시스템이 용매 또는 공용매로서 선택되어 사용될 수 있다.

결정화되는 파록세틴 메탄술포네이트 염을 함유하는 용액의 출발 온도는 용매 시스템에서 반응물의 용해도에 따라 변화될 수 있다. 적합한 온도는 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $(+80\text{ }^{\circ}\text{C})$ 이고, $(+10\text{ }^{\circ}\text{C})$ 내지 $(+70\text{ }^{\circ}\text{C})$ 의 온도가 바람직하며, $(+30\text{ }^{\circ}\text{C})$ 이상, 예를 들어 $(+40\text{ }^{\circ}\text{C})$ 내지 $(+60\text{ }^{\circ}\text{C})$ 의 온도가 가장 바람직하다. 용액을 준안정 영역내의 온도로 냉각하면 결정화가 시작된다. 한번 결정화가 진행되면, 혼합물의 온도가 중간 정도의 과포화도 및 높은 수율의 제어된 결정화를 유지하기 위해 서서히 또는 단계적으로 감소될 것이다. 냉각 속도는 바람직하게는 0.1 내지 $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 범위, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 이다. 결정화 공정의 마지막에서 최종 온도는 바람직하게는 약 주변 온도(예, $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 또는 그 이하이고, 더욱 더 바람직하게는 10 내지 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이다. 유리하게는, 본 발명에서 제공되는 방법은 결정화 공정을 가능하게 하기 위해 저온, 즉 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 미만을 요구하지 않는다. 위에서 언급된 결정화 방법 중 2개 이상을 합하여 개선된 수율 및 질의 파록세틴 메탄술포네이트 염을 수득할 수 있다(예를 들어, 용매의 일부 또는 전부를 증발시키거나, 또는 승온에서 결정화한 후, 냉각을 조절하여, 바람직하게는 단계적으로 냉각시킴으로써).

시드는 결정화를 시작, 조장 또는 촉진하는데 사용될 수 있다. 시드는 예를 들어, 용액을 증발시켜 얻어지는 조 형태의 메탄술포네이트 염, 또는 형성된 파록세틴 메탄술포네이트 결정과 실질적으로 동형인 다른 염을 포함할 수 있다. 바람직하게는 시드는 표준 제조 방법으로부터 형성되며, 통상적으로는 96 내지 99%의 범위, 또는 그 이상의 순도를 갖는다.

주변 환경으로부터 우연한 시딩이 일어나서 결정화가 제대로 제어되지 않을 수 있다. 결정화는 바람직하게는 주변 온도 이상에서 계획적 시딩에 의해 제어되며, 바람직하게는 과도하게 과포화되지 않은 용액으로부터 일어난다. 시드는 결정화되기 전에 언제라도 첨가될 수 있으나, 바람직하게는 파록세틴 메탄술포네이트 염의 과포화 바로 직전에 첨가된다. 제조 공정의 재현성, 입도 분포 및 생성물 형태를 개선시키기 위해 침전 온도를 주의 깊게 제어하는 방법 및 시딩법을 사용할 수 있다.

다른 측면에서 본 발명은 결정형 파록세틴 메탄술포네이트 염의 제조에서 음파처리와 같은 기술의 용도를 제공한다. 음파처리 및(또는) 격렬한 교반이 예를 들어, 항용매(들)의 사용, 냉각, 증발 및(또는) 시딩 이외에 핵생성을 시작하는데 이용될 수 있다. 격렬한 교반은 메탄술포네이트 염의 제조전에 사용되었던 결정화 용기가 사용되는 경우 특히 유용하다.

본 발명에서 제공되는 방법은 약제 그 자체로서, 또는 다른 파록세틴 형태의 제조에서 화학 중간체로서 사용하기에 충분히 순수한 상태의 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 제공한다. 그러나, 본 발명은 또한 재결정화에 의한 파록세틴 메탄술포네이트의 임의의 추가 정제 방법을 제공한다. 또한, 이러한 방법을 이용하여 원하는 특정 성질 및 입도 분포를 갖는 고체 상태의 형태를 제공할 수 있다.

본 명세서에서 기재되는 결정화를 위한 동일한 용매 및 방법은 재결정화를 위해 사용될 수 있다. 재결정화를 위해 사용되는 가장 통상적으로 사용되는 용매는 방향족 탄화수소, 예를 들어 톨루엔; 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 C_{1-8} 알칸올과 같은 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올 및 프로판-2-올; 에틸 아세테이트와 같은 C_{1-5} 알카노에이트 에스테르와 같은 에스테르; 플루오로 및(또는) 클로로 C_{1-10} 알칸과 같은 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 디클로로메탄; 및 케톤, 예를 들어 아세톤 및 부타논이다. 용매들의 혼합물, 예를 들어 물을 함유하는 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 얻어진 파록세틴 메탄술포네이트의 제약학적 허용성 및 질 모두에 대하여 특히 유용한 용매가 프로판-2-올이다. 특정 용매들 및(또는) 용매 혼합물, 예를 들어 프로판-2-올을 함유하는 혼합물을 사용하여 기름오염의 문제, 즉 정착성 연질 생성물의 형성을 피한다. 교반의 문제점 외에 생성물의 용기 벽으로의 흡착 뿐만 아니라 생성물을 건조시키는 것과 연관된 문제점을 피한다. 통상적으로 용매는 산업적 규모에서 재결정을 위해 2 내지 20 L/kg, 바람직하게는 3 내지 10 L/kg이 사용될 수 있다.

위에서 언급된 파록세틴 메탄술포네이트 염의 제조 방법은 다양한 유형의 반응 용기에서 수행될 수 있다. 약제로서 사용하기에 적합한 파록세틴 메탄술포네이트 염의 결정화는 유리-선 또는 스테인레스 스틸로 구성될 수 있는, 결정화 중에 온도 프로필을 제어하는 1개 이상의 자켓 및 배플이 장착된 교반 탱크 반응기와 같은 용기에서 수행될 수 있다. 이와는달리, 결정화는 결정화 조건을 정교하게 제어하는 것을 유지할 수 있는 특별히 고안된 배치 결정기에서 수행될 수 있다. 적합한 배치 결정기에는 흡출관 배플(DTB) 결정기, 이중 프로펠러(DP) 결정기 및 유동층 결정기(오슬로(Oslo) 냉각 결정기)가 있다. 흡출관 냉각, 직접접촉 냉각, 표면류기 및 난류 결정기와 같은 다양한 연속 결정기를 또한 이용할 수 있다.

적합하게는 소리 에너지가 20 kHz의 주파수, 12 μm 이상의 파장에서 결정화 매질에 커플링할 수 있게 하는 고강도의 초음파 혼, 예를 들어 티타늄 정렬 공명 혼, 및 부하된 소리 파라미터에 따라서 전력 출력을 변형시키는 장치가 제공된 용기에서 결정화를 수행한다. 음파처리는 장치의 일부에 제한되도록 간헐적이거나, 충분한 핵이 생성되면 중지될 수 있다.

본 명세서에 기재된 결정화 및 재결정화 공정으로부터 회수되는 파록세틴 메탄술포네이트를 함유하는 용매 습윤 케이크는 건조되어 염 형태를 위한 원하는 수분 함량을 줄 수 있다. 1종 이상의 건조기, 예를 들어 종래의 건조 오븐, 필터 건조기 또는 교반 팬 건조기를 이용하여 건조할 수 있다. 적합하게는, 건조 온도는 주변 온도 이하 내지 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 변할 수 있으며, 통상적인 건조 주기는 12~24 시간일 수 있다. 예를 들어, 마이크로파 오븐을 이용하는 다른 건조 방법을 또한 이용할 수 있다. 유리하게는 이러한 방법은 더욱 정확한 온도 제어를 가능하게 하며, 건조 시간을 상당히 감소할 수 있다(예를 들어, 통상적 건조 주기는 건조될 물질의 양 및 사용되는 마이크로파 전력에 따라 2~6 시간일 수 있음).

다른 측면에서, 본 발명은 하기 실시예 2 또는 3에 기재된 X선 분말 회절도와 동일하거나 실질적으로 동일한 X선 분말 회절도를 갖는 결정형 파록세틴 메탄술포네이트 염을 제공한다. 적합하게는 결정형 파록세틴 메탄술포네이트는 특히, 특징적 XRD 피크 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 및 31.6 ± 0.2 도 2θ 중 1개 이상을 갖는

다.

다른 측면에서, 본 발명은 하기 실시예 2 또는 3에 기재된 적외선 스펙트럼과 동일하거나 실질적으로 동일한 적외선 스펙트럼을 갖는 결정형 파록세틴 메탄술포네이트 염을 제공한다. 적합하게는 결정형 파록세틴 메탄술포네이트는 특히, 특징적 IR 피크 1603, 1513, 1194, 1045, 946, 830, 776, 601, 554 및 $539 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 중 1개 이상을 갖는다.

본 발명의 결정은 입도의 한 범위를 갖을 수 있다. 대표적인 입도는 한 범위에 걸쳐 분포한다. 적합하게는 입자 중 90% 이상의 크기가 1 내지 $1000 \mu\text{m}$ 이고, 바람직하게는 50 내지 $300 \mu\text{m}$ 의 범위이다 (심파테크 헬로스/로도스(Sympatec Helos/Rodos) 장치를 이용하여 저각 레이저 광 산란에 의해 측정함).

본 발명에서 형성되는 메탄술포네이트 염의 용점은 통상적으로 143°C 이상, 예를 들어 143 내지 146°C , 바람직하게는 144 내지 148°C 의 범위, 더욱 바람직하게는 144°C , 예를 들어 145 내지 146°C , 147 내지 148°C , 또는 146 내지 148°C 이다.

파록세틴 메탄술포네이트 염은 이것이 용해되는 용매와 연관되는 용액으로부터 분리하는 동안에 용매화물로서 얻어질 수 있다. 상기의 어떠한 용매화물의 형성은 본 발명의 또다른 면을 형성한다 (예를 들어, 아세토니트릴로부터의 파록세틴 메탄술포네이트의 결정화는 1:1 용매화물을 형성시킴).

용매화물은 가열, 예를 들어 오븐 건조함으로써, 또는 용매화물을 형성하지 않는 대체 용매로 처리함으로써 비용매화 파록세틴 메탄술포네이트 염으로 복구될 수 있다.

각각의 다형체는 바람직하게는 파록세틴 메탄술포네이트 염의 용액으로부터 직접 결정화되지만, 다른 다형체의 시드를 사용해 한 다형체의 용액을 재결정화하는 것도 또한 가능하다.

본 발명의 화합물은 알콜중독증, 불안증, 우울증, 강박성 장애, 공황장애, 만성 통증, 비만, 노인성 치매, 편두통, 대식증, 식욕부진, 사회공포증, 월경전 증후군, 청년기 우울증, 발모광, 경우울증 및 물질 남용과 같은 질환을 치료 및 예방하는데 사용될 수 있다.

상기 질환들을 본 명세서에서 이후 "질환들 (the Disorders)"이라고 명명한다.

또한, 본 발명은 본 발명의 염의 유효량 및(또는) 예방량을 이를 필요로하는 환자에게 투여하는 것에 의한 1종 이상의 질환들의 치료 및(또는) 예방 방법을 제공한다.

추가로, 본 발명은 제약상 허용되는 담체와 본 발명의 염의 혼합물을 함유하는, 질환들의 치료 및(또는) 예방에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 질환들의 치료 및(또는) 예방을 위한 본 발명의 염의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 질환들의 치료 및(또는) 예방을 위한 의약을 제조하는데 있어서의 본 발명의 염의 용도를 제공한다.

가장 적합하게는, 본 발명이 우울증, OCD 및 공황 장애의 치료에 사용된다.

본 발명의 조성물은 통상적으로 경구 투여에 적합하나, 비경구 투여용 용해 제형도 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

조성물은 사람 환자에 대해 통상적으로는 1 내지 200 mg (유리 염기를 기준으로 계산됨), 더 통상적으로는 5 내지 100 mg (예를 들어, 10, 12.5, 15, 20, 25, 30 또는 40 mg과 같은 10 내지 50 mg)의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 조성물로서 나타낸다. 가장 바람직하게는, 단위 투여 제제가 유리 염기를 기준으로 계산된 활성 성분 20 mg을 함유한다. 이러한 조성물은 통상 1일 1 내지 6회, 예를 들면 2, 3 또는 4 회 투여되어, 투여되는 활성 성분의 총량이 유리 염기를 기준으로 계산된 활성 성분 5 내지 400 mg의 범위가 되도록 한다. 그러므로, 적합한 1일 투여량은 0.05 내지 6 mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.14 내지 0.86 mg/kg이다. 가장 바람직하게는, 단위 투여 제제는 1일 1회 투여된다.

바람직한 단위 투여 제형에는 정제 또는 캡슐, 특별히 개질 타원형 또는 오각형 정제가 있다.

본 발명의 조성물은 혼합물을 블렌딩, 충전 및 압축과 같은 종래 방법에 의해 제형화될 수 있다.

본 발명에 사용하기에 적합한 담체에는 희석제, 결합제, 붕해제, 착색제, 향미제 및(또는) 방부제가 있다. 이들 성분은 종래의 방법, 예를 들면 시판되는 항우울제에 이미 사용된 방법과 유사한 방법으로 사용될 수 있다.

본 발명에 사용하기에 적합한 담체는 붕해제를 포함한다.

이러한 붕해제는 생체내에서 조성물이 붕해될 것이 확인되는 유효량, 예를 들어 조성물의 30 중량% 이하로 존재할 것이다.

본 발명에 사용하기에 적합한 담체는 결합제를 포함한다.

본 발명에 사용하기에 적합한 담체는 착색제를 포함한다.

이러한 착색제는 정제 코팅을 착색하는데 사용될 수 있다. 통상적으로 사용되는 착색제는 다량의 물에도 불용성인 합성 수용성 염료의 불용성 형태인 '레이크 염료'이다. 이들은 염료의 나트륨 또는 칼륨 염을 알루미늄 수화물의 매우 미세한 기재에 흡착시킨 후, 추가로 가용성 알루미늄 염으로 처리함으로써 제조된다. 레이크 염료는 그후 정제되고 건조된다. 적합한 레이크 염료의 예로는 일몰 황색 및 퀴놀린 황색과 같은 황색 착색 레이크 염료; 적색 착색 레이크 염료, 예를 들어 헬린돈 분홍색; 청색 착색 레이크 염료, 예를 들어 인디고틴; 또는 그의 혼합물이 있다. 본 발명의 조성물은 적합하게는 투여 제형을 착색하기에 충분한 양, 예를 들어, 0.001~1.0 중량/중량%로 착색제를 포함한다.

본 발명에 사용하기에 적합한 담체는 향미제를 포함한다.

본 발명에 사용하기에 적합한 담체는 방부제를 포함한다.

제약 조성물의 특징 예는 본 발명의 생성물이 활성 성분으로서 사용될 수 있음을 보여주는 EP-B-0223403호 및 미국 특허 제4,007,196호에 기재되어 있다.

다른 측면에서 본 발명은 본 발명의 제약 조성물을 포함하는 팩을 제공한다.

본 발명은 히드로클로라이드 제조에 있어서 중간체로서 파록세틴 메탄술포네이트의 용도를 제공하며, 또한 파록세틴 메탄술포네이트를 파록세틴 히드로클로라이드로 전환시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 인용된 모든 용점을 부시 (Bushi) 장치와 같은 종래의 용점 장치를 이용하여 측정하였으며, 눈금 기계로부터 산출하였다.

실시예

< 실시예 1 >

톨루엔중의 파록세틴 염기 (5 ml중 2.1 g)의 용액을 톨루엔 (15 ml)중의 메탄술포산 (0.61 g)의 용액과 혼합하고, 50 °C에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (50 ml)로 연화시켜 결정형 고체를 생성하고, 이를 여과하여 디에틸 에테르 (15 ml)로 세척하고, 진공 데시케이터에서 건조시켰다.

수득량: 2.62 g

< 실시예 2 >

톨루엔중의 파록세틴 염기 (100 ml중 42 g)의 용액을 톨루엔 (300 ml)중의 메탄술포산 (12.2 g)의 용액에 첨가하였다. 용액을 50 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 용매를 감압 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 (300 ml)로 연화시키고, 약 20 °C에서 교반하여 백색 결정형 고체를 생성하고, 이를 여과하여 디에틸 에테르 (2 × 100 ml)로 세척하고, 진공 데시케이터에서 건조시켰다.

수득량: 54.55 g, 용점 143 내지 146 °C.

IR 뉴졸 멀 (nujol mul):

특히, 1603, 1513, 1462, 1377, 1194, 1045, 946, 830, 776, 601, 554, 539 cm⁻¹에서의 밴드.

뉴졸의 특성을 나타내는 1462 및 1377에서의 밴드를 제외하고는, KBr 디스크를 사용할 때 동일한 특징적 IR 밴드가 발견되었다.

X선 분말 회절기록의 주요 피크 (CuK₂α)

각 [° 2θ]	상대 적분값 [%]
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

< 실시예 3 >

톨루엔 (400 ml)에 용해된 메탄술포산 (13.7 g)과, N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻은 톨루엔 (100 ml)중의 파록세틴 염기 (47.0 g)의 용액의 혼합물을 18 °C에서 감압 증발시켰다. 생성된 백색의 비결정형 고체를 디에틸 에테르로 연화시켜 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술포네이트를 얻었다. 생성물을 여과 수집하여 진공 데시케이터중의 산화인상에서 철야 건조시켰다. 수득량 = 56.8 g. 양성자 핵 자기 공명 분광법에 의해 파록세틴 대 메탄술포산의 몰비가 1:1인 것으로 나타났다.

IR (뉴졸 멀): 특히, 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} 에서의 밴드.

IR (감소된 총 반사): 특히, 1637, 1614, 1603, 1512, 1498, 1469, 1399, 1277, 1254, 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} 에서의 밴드.

X선 회절기록의 주요 피크 ($\text{CuK}_{2\alpha}$)

각 [$^{\circ} 2\theta$]	상대 적분값 [%]
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

< 실시예 4 >

둥근 바닥 플라스크를 N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻은 톨루엔 (50 ml) 중의 파록세틴 염기 (23.5 g)의 용액으로 채우고, 톨루엔을 감압 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 프로판-2-올 (150 ml)에 온화하게 가온하면서 용해시키고, 용액을 18 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 메탄술폰산 (6.86 g)을 첨가하고, 용액을 18 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트의 시드를 첨가하고, 혼합물을 초음파처리하였다. 약 1 분 후, 치밀한 결정형 침전물이 형성되었으며, 이를 20 분 동안 정치시켰다. 생성물인 파록세틴 메탄술폰네이트를 여과 수집하여 진공 데시케이터 중의 산화인상에서 건조시켰다.

수득량 29.8 g, 융점 = 145 내지 146 $^{\circ}\text{C}$.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

IR (KBr 디스크): 특히, 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} 에서의 밴드.

<실시에 5>

N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻은 톨루엔 (40 ml)중의 파록세틴 염기 (4.7 g)의 용액을 18 °C에서 교반하고, 메탄술폰산 (0.93 ml)을 적가하였다. 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트의 시드를 첨가하고, 혼합물을 초음파처리하였다. 잠시 후에 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트가 용액으로부터 침전되었으며, 혼합물을 철야 정치시켰다. 생성물을 여과 수집하여 진공 건조시켰다.

<실시에 6>

비정제된 파록세틴 염기 (4.7 g)를 테트라히드로푸란 (10 ml)중에 온화하게 가온하면서 용해시켰다. 메탄술폰산 (1.37 g)을 교반된 용액에 적가하고, 투명한 혼합물을 18 °C로 냉각시켰다. 5 분 후, 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트의 시드를 첨가하고, 혼합물을 음파처리하였다. 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트가 용액으로부터 침전되었으며, 혼합물을 철야 정치시켰다. 생성물을 여과 수집하여 진공 건조시켰다.

<실시에 7>

비정제된 파록세틴 염기 (4.7 g)를 부타논 (50 ml)에 용해시키고, 메탄술폰산 (1.37 g)을 적가하였다. 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트의 시드를 교반된 용액에 첨가하고, 투명한 혼합물을 음파처리하였다. 잠시 후에, 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트가 용액으로부터 침전되었으며, 혼합물을 철야 정치시켰다. 생성물을 여과 수집하여 진공 건조시켰다.

<실시에 8>

프로판-2-올 (40 ml)을 19 °C에서 질소 분위기하에 톨루엔 (20 ml)중의 파록세틴 염기 (8.0 g)의 교반된 용액 (N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻음)에 첨가하였다. 메탄술폰산 (2.45 g)을 용액에 첨가하고, 1 시간 동안 교반을 계속하였다. 백색의 결정형 고체가 형성되어 여과 수집하고, 프로판-2-올 (15 ml)로 세척하고, 40 °C에서 1 시간 동안 진공 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트 8.8 g (85%)을 생성하였다.

IR (뉴줄 멀): 특히, 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1093, 1045, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} 에서의 밴드.

<실시에 9>

아세톤 (40 ml)을 19 °C에서 질소 분위기하에 톨루엔 (20 ml)중의 파록세틴 염기 (8.0 g)의 교반된 용액 (N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻음)에 첨가하였다. 메탄술폰산 (2.45 g)을 용액에 첨가하고, 교반을 1 시간 동안 계속하였다. 용액으로부터 분리된 백색의 결정형 고체를 여과 수집하고, 아세톤 (15 ml)으로 세척하고, 40 °C에서 1 시간 동안 진공 건조하여 결정형의 파록세틴 메탄술폰네이트 9.7 g (94%)을 생성하였다.

IR (뉴줄 멀): 특히, 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1093, 1046, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} 에서의 밴드.

<실시에 10>

메탄술폰산 (2.45 g)을 19 °C에서 질소 분위기하에 톨루엔 (50 ml)중의 파록세틴 염기 (8.0 g)의 용액 (N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻음)에 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용액으로부터 분리된 백색의 결정형 고체를 여과 수집하고, 톨루엔 (10 ml)으로 세척하고, 40 °C에서 1 시간 동안 진공 건조하여 파록세틴 메탄술폰네이트 9.6 g (93%)을 생성하였다.

IR (뉴줄 멀): 특히, 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1094, 1046, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} 에서의 밴드.

<실시에 11>

N-페녹시카르보닐 파록세틴 (19.4 g), 수산화칼륨 (17.5 g) 및 톨루엔 (300 ml)의 교반된 혼합물을 질소 분위기하에 3 시간 동안 환류온도로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (200 ml)로 세척하고, 유기층을 분리하고, 황산마그네슘상에서 건조하여 약 80 ml의 총부피로 농축시켰다. 메탄술폰산 (4.35 g)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반시켰다. 이 동안 결정화된 백색의 결정형 고체를 여과 수집하고, 톨루엔 (20 ml)으로 세척하고, 40 °C에서 1 시간 동안 진공 건조하여 파록세틴 메탄술폰네이트 16.7 g (91%)을 생성하였다.

IR (뉴줄 멀): 특히, 1638, 1603, 1513, 1377, 1278, 1194, 1094, 1046, 1033, 946, 927, 830, 786, 776, 722, 601, 554, 540 cm^{-1} 에서의 밴드.

<실시에 12>

둥근 바닥 플라스크를 N-페녹시카르보닐 중간체의 염기 가수분해로부터 직접 얻은 톨루엔 (50 ml)중의 파록세틴 염기 (23.5 g)의 용액으로 채웠다. 톨루엔을 진공하에 제거하여 오일상 잔류물을 생성시켰다. 이 잔류물에 프로판-2-올 (50 ml)을 첨가하고, 파록세틴이 모두 용해되도록 혼합물을 가온하였다. 용액의 온도를 18 °C로 냉각시키고, 메탄술폰산 (6.86 g)을 첨가한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 새로운 프로판-2-올 (110 ml)로 대체하였다. 용액을 환류온도로 가열하고, 18 °C로 냉각하고, 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트로 시딩하였다. 격렬하게 교반하여 결정화를 유도하고, 음파처리하고, 생성물을 여과 수집하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술폰네이트를 생성하였다.

용점 = 145 내지 146 °C.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 13>

파록세틴 메탄술포네이트 (0.7 g)를 에탄올 (2 mL)에 첨가하고, 교반하고, 환류 온도까지 가열하여 용해시켰다. 생성된 용액을 18 °C로 가열하고, 파록세틴 메탄술포네이트의 결정으로 시딩하였다. 침상 결정의 백색 침전물이 형성되어, 이를 여과 수집하고, 에탄올로 세척하고, 오산화인산에서 진공 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

수득량 = 0.52 g, 융점: 146 내지 147 °C.

<실시예 14>

파록세틴 메탄술포네이트 (0.95 g)를 아세톤 (10 mL)에 첨가하고, 용액을 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 용액을 18 °C로 냉각시키고, 파록세틴 메탄술포네이트의 결정으로 시딩하였다. 침상 결정의 백색 침전물이 형성되어, 여과 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 오산화인산에서 진공 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다. 수득량 = 0.71 g.

융점: 146 내지 148 °C.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 15>

파록세틴 메탄술포네이트 (1.06 g)를 에틸 아세테이트 (70 mL)에 첨가하고, 용액을 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 용액을 18 °C로 냉각시키고, 파록세틴 메탄술포네이트의 결정으로 시딩하였다. 커다란 침상의 결정 (0.4 내지 1 mm의 길이)의 백색 침전물이 형성되어, 여과 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다. 수득량 = 0.92 g.

융점: 146 내지 147 °C.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 16>

파록세틴 메탄술포네이트 (1.11 g)를 톨루엔 (4 mL)에 첨가하고, 용액을 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 생성된 용액을 18 °C로 냉각하고, 파록세틴 메탄술포네이트의 결정으로 시딩하였다. 침상 결정의 백색 침전물이 형성되어, 이를 여과 수집하고, 톨루엔으로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 17>

비정제된 파록세틴 염기 (약 225 g)를 함유하는 톨루엔 용액 (1.0 L)을 질소로 퍼지된 반응기에 채우고 20 °C에서 교반하였다. 용기를 파록세틴 메탄술포네이트로 시딩한 후, 프로판-2-올 (0.4 L)중의 메탄 술폰산 (70 g)의 용액을 50 분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 파록세틴 메탄술포네이트가 첨가 동안 백색 결정형 고체로서 침전되었으며, 첨가 종료시의 온도는 29.6 °C이었다. 현탁액을 추가로 1 시간 동안 교반하고, 이 동안 온도는 22 °C로 감소되었다. 생성물을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (2 x 0.4 L)로 필터를 세척하고, 40 °C에서 24 시간 동안 진공 오븐에서 건조시켰다. 수득량: 230 g.

<실시예 18>

파록세틴 메탄술포네이트 (0.81 g)를 메틸 에틸 케톤 (10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 환류 온도로 가열한 후, 18 °C로 냉각하였다. 침상 결정의 백색 침전물이 형성되어, 이를 여과 수집하고, 메틸 에틸 케톤으로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 19>

파록세틴 메탄술포네이트 (1.06 g)를 부탄-1-올 (2 mL)에 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 환류 온도로 가열하여 용해시킨 후, 18 °C로 냉각하였다. 침상 결정의 백색 침전물이 형성되어, 이를 여과 수집하고, 아세톤으로 세척하고, 오산화인산에서 진공 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 20>

파록세틴 메탄술포네이트 (1.05 g)를 테트라히드로푸란 (9 mL)에 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 환류 온도로 가열하여 용해시킨 후, 18 °C로 냉각하였다. 침상 결정의 백색 침전물이 형성되어, 이를 여과 수집하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

적외선 분광법 및 X선 분말 회절기록법은 실시예 3에서와 동일하였다.

<실시예 21>

파록세틴 메탄술포네이트 (5.0 g)와 프로판-2-올 (30 mL)의 혼합물을 교반하고, 70 °C로 가열하여 투명 용액을 생성하였다. 이어서, 용액을 분 당 2 °C의 속도로 55 °C로 냉각한 후, 파록세틴 메탄술포네이트

의 결정으로 시딩하였다. 혼합물을 10 분 동안 이 온도에서 유지한 후, 35 분의 기간에 걸쳐 20 °C로 냉각하였다. 결정을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (10 mL)로 세척하고, 40 °C에서 2 시간 동안 진공 건조하여 파록세틴 메탄술포네이트 4.5 g을 생성하였다.

<실시예 22>

파록세틴 메탄술포네이트 (5.0 g), 톨루엔 (55 mL) 및 아세톤 (30 mL)의 혼합물을 교반하고, 75 °C로 가열하여 투명 용액을 생성하였다. 이어서, 용액을 15 분에 걸쳐 45 °C로 냉각한 후, 이 시점에서 파록세틴 메탄술포네이트의 시드 결정을 첨가하였다. 교반된 혼합물을 45 °C에서 10 분 동안 유지한 후, 25 분의 기간에 걸쳐 20 °C로 냉각하였다. 결정형 고체를 여과 수집하고, 아세톤 (20 mL)으로 세척하고, 40 °C에서 2 시간 동안 진공 건조하여 파록세틴 메탄술포네이트 4.2 g을 생성하였다.

<실시예 23>

파록세틴 메탄술포네이트 (5.0 g) 및 톨루엔 (30 mL)의 혼합물을 교반하고, 90 °C로 가열하여 투명 용액을 생성하였다. 이어서, 용액을 25 분에 걸쳐 45 °C로 냉각하였다. 이 시점에서 용액은 흐려졌고, 결정화가 신속히 진행되어 농후한 현탁액을 생성하였다. 크림상의 착색된 결정형 고체를 여과 수집하고, 톨루엔 (10 mL)으로 세척하고, 2 시간 동안 40 °C에서 진공 건조하여 파록세틴 메탄술포네이트 4.7 g을 생성하였다.

<실시예 24>

파록세틴 메탄술포네이트 (5.0 g), 프로판-2-올 (30 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 교반하고, 환류온도로 가열하여 투명 용액을 생성하였다. 혼합물을 40 °C로 냉각하고, 파록세틴 메탄술포네이트의 결정으로 시딩하였다. 이어서, 교반된 혼합물을 40 분에 걸쳐 21 °C로 냉각하여 농후한 현탁액을 생성하였다. 생성물을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (10 mL)로 세척하고, 40 °C에서 2 시간 동안 진공 건조하여 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술포네이트 (3.8 g)를 생성하였다.

<실시예 25>

톨루엔중의 N-페녹시카르보닐 파록세틴의 용액을 수산화칼륨으로 처리하여 톨루엔 (500 mL)중의 파록세틴 유리 염기 (81.0 g)의 용액을 제조한 후, 물로 세척하고, 분리하고, 황산마그네슘상에서 건조하고, 유기층을 농축하였다. 메탄술포산 (25.0 g)을 질소 분위기하에 21 °C의 초기 온도에서 교반된 용액에 첨가하고, 혼합물을 45 °C로 승온시켰다. 혼합물을 30 분에 걸쳐 21 °C로 냉각하고, 추가로 30 분 동안 교반을 계속하였다. 크림상의 착색된 결정형 고체를 여과 수집하고, 톨루엔으로 세척하고, 40 °C에서 1 시간 동안 진공 건조하여 파록세틴 메탄술포네이트 104.5 g을 생성하였다.

이 물질 중 90 g부를 다음 수순에 따라 컴퓨터로 제어되는 자동화 반응기 시스템을 사용하여 프로판-2-올로부터 재결정화시켰다.

파록세틴 메탄술포네이트 (90 g) 및 프로판-2-올 (500 mL)을 컴퓨터로 제어되는 1 L 반응기 (자동온도조절 재킷, 초기 온도 탐침 및 교반기를 구동시키는 오버헤드 모터가 장착됨)에 채웠다. 반응기를, 외부 자동온도조절 재킷을 사용하여 주어진 기간에 걸쳐 초기 반응 온도를 특정하게 조절할 수 있게끔 프로그래밍하였다. 혼합물을 100 rpm의 속도로 교반하고, 50 분에 걸쳐 70 °C로 가열하고, 10 분 동안 이 온도에서 유지하여 투명 용액을 생성하였다. 이어서, 용액을 교반하고, 25 분 동안 분 당 1 °C의 속도로 냉각시키고, 이 시점에서 시드 결정을 첨가하였다. 이어서, 교반된 혼합물을 추가로 25 분 동안 분 당 1 °C의 속도로 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 반응기로부터 배출시켜 고체를 진공 여과에 의해 분리시켰다. 필터 케이크를 프로판-2-올 (100 mL)로 세척하고, 생성물을 40 °C에서 2 시간 동안 진공 건조시켜 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술포네이트 82.8 g을 생성하였다.

<실시예 26>

파록세틴 메탄술포네이트 (2.47 g)를 아세토니트릴 (10 mL)중에 용해시키고, 용액을 격렬히 교반하면서 환류온도로 가열하였다. 이어서, 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 잠시 후에 플라스크의 바닥에서 결정화가 일어났다. 반 시간이 더 지난 후, 생성물을 여과 수집하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조시켰다. 다음의 데이터는 형성된 생성물이 결정형 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물이었음을 나타내었다.

수득량 = 2.58 g

파록세틴 대 메탄술포산의 몰비 = 1:1

아세토니트릴 함량 (NMR로 평가됨) 8.5 중량/중량%

IR (감소된 총 반사):

특히, 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} 에서의 밴드.

IR (뉴졸 멀):

특히, 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} 에서의 밴드.

X선 분말 회절기록의 주요 피크 ($\text{CuK}\alpha$)

각 [$^{\circ}$ 2 θ]	상대 적분값 [%]
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

< 실시예 27 >

파록세틴 메탄술포네이트 (6.37 g)를 아세토니트릴 (70 mL)에 용해시키고, 용액을 격렬히 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 이어서, 용액을 45 °C로 냉각시켰다. 1 시간 후, 투명 용액을 실시예 26에서 얻은 파록세틴 메탄술포네이트 시드로 시딩하고, 초음파처리하였다. 음파처리 동안, 결정화가 신속하게 일어났다. 생성된 침전물을 아세토니트릴 (100 mL)로 더 희석하고, 45 °C에 정치한지 추가로 반 시간이 지난 후, 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물을 여과 수집하고, 아세토니트릴로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인삼에서 건조시켰다.

수득량 = 7.3 g

IR 및 X선 분말 회절 패턴은 실시예 26에서 얻은 것과 유사하였다.

파록세틴 대 메탄술포산의 몰비 = 1:1

아세토니트릴 함량 (NMR로 평가됨) 7.9 중량/중량%

소형의 시편을 24 시간에 걸쳐 진공 데시케이터에 위치시켰다. 생성된 생성물의 NMR 분석은 아세토니트릴이 6.4% 존재하는 것으로 나타났다.

DSC (개방 팬): 가열 속도 10.0 °C/분, 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물 2.036 mg.

77.8 °C에서의 흡열 피크 최대치

85.0 °C에서의 발열 피크 최대치

92.8 °C에서의 흡열 피크 최대치

148.5 °C에서의 흡열 피크 최대치

DSC (폐쇄 팬): 가열 속도 10.0 °C/분, 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물 2.315 mg.

68.0 °C에서의 흡열 피크 최대치

85 °C에서의 발열 피크 최대치

92.1 °C에서의 흡열 피크 최대치

134.7 °C에서의 흡열 피크 최대치

148.8 °C에서의 흡열 피크 최대치

< 실시예 28 >

파록세틴 메탄술포네이트 (2.22 g)를 아세토니트릴 (25 mL)에 용해시키고, 용액을 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 이어서, 용액을 45 °C로 냉각시키고, 실시예 26에서 얻은 파록세틴 메탄술포네이트 시드로 시딩하였다. 2 시간 후, 용액을 18 °C로 냉각시키고, 추가로 잠시 후에 투명 용액이 결정화되기 시작했다. 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물을 불활성기체 분위기에서 여과 수집하고, 아세토니트릴로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조시켰다.

수득량 = 2.6 g

파록세틴 대 메탄술포산의 몰비 = 1:1

아세토니트릴 함량 (NMR로 평가됨) 7.4 중량/중량%

IR 및 X선 분말 회절 패턴은 실시예 26에서 얻은 것과 유사하였다.

< 실시예 29 >

동근 바닥 플라스크를 톨루엔 (24 mL)중의 파록세틴 염기 (10.37 g)의 용액으로 채웠다. 톨루엔을 감압에서 제거하여 오일상 잔류물을 생성하였다. 잔류물을 아세토니트릴 (150 mL)로 희석하고, 용액을 환류 온도로 가열하였다. 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물의 시드 결정을 첨가한 후, 메탄술포산 (2.1 mL)을 적가하였다. 용액의 온도를 45 °C로 냉각하고, 혼합물을 5 분 동안 음파처리하였다. 결정화가 일어났으며, 플라스크의 내용물을 아세토니트릴 (100 mL)로 더 희석하였다. 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물을 아르곤 분위기에서 여과 수집하고, 아세토니트릴로 세척하고, 오산화인산을 함유하는 진공 데시케이터에서 건조하여 백색의 결정형 고체를 생성하였다.

수득량 = 11.3 g

파록세틴 대 메탄술포산의 몰비 = 1:1

아세토니트릴 함량 (NMR로 평가됨) 10.2 중량/중량%

소형의 시편을 24 시간에 걸쳐 진공 데시케이터에 위치시켰다.

생성된 생성물의 NMR 분석은 아세토니트릴이 8.0% 존재함을 나타내었다.

< 실시예 30 >

파록세틴 메탄술포네이트 (3.61 g)를 아세토니트릴 (10 mL)에 용해시키고, 용액을 격렬히 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 이어서, 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 잠시 후, 투명 용액을 실시예 26에서 얻은 파록세틴 메탄술포네이트 시드로 시딩하였다. 파록세틴 메탄술포네이트 아세토니트릴 용매화합물의 결정형 침전물이 신속히 형성되었으며, 아르곤 분위기에서 여과 수집하고, 아세토니트릴로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하였다.

수득량 = 4.1 g

파록세틴 대 메탄술포산의 몰비 = 1:1

아세토니트릴 함량 (NMR로 평가됨) 9.4 중량/중량%

IR 및 X선 분말 회절 패턴은 실시예 26에서 얻은 것과 유사하였다.

< 실시예 31 >

톨루엔 (1.0 L)중의 비정제된 파록세틴 유리 염기 (162 g)의 용액을 질소로 퍼지된 반응기에 채우고, 20.5 °C에서 교반하고, 담황색 혼합물을 파록세틴 메탄술포네이트의 결정으로 시딩하였다. 프로판-2-올 (250 mL)중의 메탄술포산 (50.0 g)의 용액을 5 분에 걸쳐 양호하게 교반하여 가는 스트림으로 도입시켜, 32.9 °C의 반응 온도를 얻었다. 혼합물을 1.5 시간에 걸쳐 25 °C로 냉각하고, 이 동안 생성물의 벌크를 조절된 방식으로 결정화시켰다. 혼합물을 21 °C로 추가 냉각하고, 치밀한 백색의 결정형 생성물을 여과하고, 프로판-2-올 (250 + 100 mL)로 세척하고, 상술한 바와 같이 건조시켰다.

용매-습윤 케이크 (262 g)를 응축기가 장착되고 질소로 퍼지된 Pro-C-epT 소형 마이크로파 처리기 (Mini-Microwave-Processor)에 위치시켰다. 챔버 온도를 25 °C로 설정하고, 케이크를 25 rpm으로 교반하고, 마이크로파 방사선을 100 mbar의 압력에서 100 와트로 인가하였다. 생성물의 온도가 32 °C로 승온되었으며, 용매를 정상 속도로 수용기에 수집하였다. 30 분 후, 생성물 온도는 35 °C로 승온되었으며, 용매의 응축이 중지하였으며, 이는 건조가 완료되었음을 나타내었다. 이것은 충분한 진공을 시스템에 인가하여 확인하였으며, 그 결과 생성물의 온도는 더이상 떨어지지 않았다. 총 72 g의 용매를 수집하였다.

NMR에 의한 백색 결정형 생성물의 분석은 잔류 프로판-2-올의 수준이 0.1 중량/중량% 미만임을 나타냈으며, X선 분말 회절 분석은 실시예 3의 경우와 동일한 회절기록을 얻었다. HPLC 분석은 생성물이 매우 순수함 (99.45% PAR)을 나타내었으며, 동시에 메탄술포네이트 염의 제조시 사용된 유리 염기에 대한 불순물 프로필이 매우 크게 개선되었다.

PAR (피크 면적비)에 의한 불순물 프로필

HPLC 피크 유리 염기 파록세틴 메탄술포네이트

피크 1 0.03% 0.00%

피크 2 0.07 0.00
 피크 3 0.05 0.00
 피크 4 0.02 0.01
 피크 5 0.01 0.01
 피크 6 0.18 0.17
 피크 7 0.10 0.09
 피크 8 0.11 0.12
 피크 9 파록세틴 93.48 99.45
 피크 10 0.07 0.04
 피크 11 0.01 0.00
 피크 12 0.04 0.01
 피크 13 0.04 0.04
 피크 14 0.06 0.00
 피크 15 0.12 0.00
 피크 16 0.03 0.01
 피크 17 0.01 0.00
 피크 18 0.11 0.01
 피크 19 0.03 0.02
 피크 20 0.02 0.00
 피크 21 0.01 0.00
 피크 22 5.32 0.01
 피크 23 0.02 0.00
 피크 24 0.02 0.00
 피크 25 0.01 0.00
 피크 26 0.01 0.00

< 실시예 32 >

파록세틴 메탄술폰네이트 (4.72 g)를 물 (4 mL)에 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열하였다. 생성된 용액을 18 °C로 냉각시키고, 일부 용매의 증발 후에 서서히 결정화되어 회색 침전물을 얻었다. 8일 후, 침전물을 아르곤 분위기하에 여과 수집하고, 진공 데시케이터중의 오산화인상에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트를 생성하였다.

수득량 = 1.9 g

X선 분말 회절기록은 실시예 3과 일치하였다.

< 실시예 33 >

파록세틴 메탄술폰네이트 (2.59 g)를 아세트니트릴 (24 mL)과 물 (1 mL)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 환류 온도로 가열하였다. 용액을 냉각하자, 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과 수집하여 아세트니트릴로 세척하고, 데시케이터중의 오산화인상에서 건조하여 결정형의 파록세틴 메탄술폰네이트 아세트니트릴 용매화합물을 얻었다.

수득량 = 1.5 g

파록세틴 대 메탄술폰산의 몰비 = 1:1

IR (감소된 총 반사):

2549, 1622, 1514, 1487, 1471, 1417, 1377, 1336, 1270, 1207, 1180, 1160, 1142, 1098, 1077, 1040, 1027, 1011, 987, 921, 867, 844, 830, 792, 774, 718, 670, 613, 579 cm⁻¹에서의 밴드.

< 실시예 34 >

파록세틴 메탄술폰네이트 (2.89 g)를 1% 물 (25 mL)을 함유하는 아세트니트릴에 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열하였다. 생성된 용액을 실온 (18 °C)으로 냉각하자, 백색 고체가 침전하였다. 침전물을 여과 수집하고, 아세트니트릴로 세척하고, 데시케이터중의 오산화인상에서 건조하여 결정형의 파록세틴 메탄술폰네이트 아세트니트릴 용매화합물을 생성하였다.

수득량 = 2.1 g

파록세틴 대 메탄술폰산의 몰비 = 1:1

IR (감소된 총 반사):

2548, 1623, 1513, 1487, 1471, 1418, 1377, 1336, 1270, 1207, 1180, 1159, 1142, 1098, 1040, 1027, 1011, 987, 921, 867, 845, 831, 791, 774, 718, 670, 613 cm^{-1} 에서의 밴드.

<실시에 35>

페닐 카바메이트 전구체의 가수분해로부터 수득된 파록세틴 염기 (11.74 g)를 에틸아세테이트 (50 mL)에서 교반하고, 혼합물을 온화하게 가열하여 전체를 용해시켰다. 고온 용액을 35 °C로 냉각시킨 후, 메탄술폰산 (2.3 mL)을 적가하였다. 용액을 냉각시키고, 물 (3×70 mL)로 추출하고, 수성 추출물을 합쳤다. 대부분의 물을 감압하에서 증발하여 제거하고, 이어서 톨루엔을 첨가하고, 증발을 반복하여 공비혼합물로서의 잔류수를 제거하였다. 오일상 잔류물을 프로판-2-올 (20 mL)에 용해시키고, 환류 온도로 가열하여 용해시킨 후, 냉각시켜 백색 침전물을 얻었다. 이 침전물을 여과 수집하고, 프로판-2-올로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조시켜 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

수득량 = 10.3 g

<실시에 36>

둥근 바닥 플라스크를 페닐 카바메이트 전구체의 가수분해로부터 얻은 톨루엔 (100 mL)중의 파록세틴 염기 (8.6 g)의 용액으로 채우고, 메탄술폰산 (1.86 mL)을 적가하였다. 생성된 투명 용액을 분별 깔대기내에 위치시키고, 물 (3×100 mL)로 추출하였다. 수성 추출물을 합쳐서 감압하에 증발시키고, 이어서 톨루엔을 첨가하고, 증발을 반복하여 공비혼합물로서의 잔류수를 제거하여 파삭파삭한 (crisp) 고체를 생성하였다. 고체를 톨루엔 (60 mL)중에 70 °C로 가열하여 용해시키고, 이 온도를 유지하였다. 3 시간 후, 형성된 침전물을 질소 분위기하에서 여과 수집하고, 톨루엔으로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형의 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

수득량 = 7.1 g

<실시에 37>

파록세틴 메탄술포네이트의 N-벤질 유도체 (3.0 g), 탄소상의 10% 팔라듐 촉매 (150 mg) 및 프로판-2-올 (60 mL)의 혼합물을 수소 분위기 (1 기압)하에 60 °C에서 5.5 시간 동안 교반하였다. 더운 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 필터 케이크를 프로판-2-올 (30 mL)로 세척하였다. 여액의 부피를 감압 증발에 의해 20 mL로 감소시키고, 용액을 질소 분위기하에 21 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 백색의 결정형 생성물이 형성되었으며, 이를 여과 수집하고, 저온의 프로판-2-올 (2×5 mL)로 세척하고, 40 °C에서 2 시간 동안 진공 건조시켜 파록세틴 메탄술포네이트 1.85 g (75%)을 얻었다.

<실시에 38>

프로판-2-올 (30 mL)중의 메탄술폰산 (2.5 mL)을 50 °C에서 프로판-2-올 (130 mL)중의 파록세틴 아세테이트 (13.6 g)의 교반된 용액에 적가하였다. 용액을 40 °C로 냉각하고, 결정형 파록세틴 메탄술포네이트로 시딩하고, 음파처리하고, 1 시간 동안 교반하자, 생성물이 결정화되었다. 생성된 고체를 여과 수집하고, 프로판-2-올 (50 mL)로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 백색 고체로서의 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 얻었다.

수득량 = 15.1 g

<실시에 39>

파록세틴 말레에이트 형태 B (1.89 g)를 더운 프로판-2-올 (50 mL)에 용해시키고, 프로판-2-올 (10 mL)중의 메탄술폰산 (0.29 mL)의 용액을 첨가하였다. 용액을 환류 온도로 가열하고, 30 °C로 냉각하고, 결정형 파록세틴 메탄술포네이트로 시딩하고, 음파처리하였다. 결정화가 신속하게 일어났다. 농후한 현탁액을 프로판-2-올 (20 mL)로 희석하고, 침전물을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (30 mL)로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

수득량 = 1.4 g

<실시에 40>

프로판-2-올 (10 mL)중의 메탄술폰산 (0.4 mL)을 프로판-2-올 (40 mL)중의 파록세틴 말레에이트 형태 A (2.95 g)의 교반된 용액에 적가하였다. 반응물을 환류 온도로 가열하고, 30 °C로 냉각하고, 결정형 파록세틴 메탄술포네이트로 시딩하고, 음파처리하였다. 결정화가 신속하게 일어났다. 파록세틴 메탄술포네이트의 결정을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (40 mL)로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조시켰다.

수득량 = 2.1 g

<실시에 41>

파록세틴 L(+) 타르트레이트 (18.5 g)를 프로판-2-올 (150 mL) 및 물 (20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 교반하면서 가열하여 전체를 용해시켰다. 용액을 50 °C로 냉각하고, 프로판-2-올 (10 mL)중의 메탄술폰산 (2.8 mL)을 첨가하였다. 프로판-2-올 (60 mL)을 첨가하고, 용매 (170 mL)를 증류 제거하였다. 투명한 황색 용액을 결정형 파록세틴 메탄술포네이트로 시딩하고, 음파처리하고, 0 내지 5 °C로 냉각하였으며, 백색 침전물이 형성되었다. 고체를 여과 수집하고, 프로판-2-올 (40 mL)로 세척하고, 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술포네이트를 생성하였다.

수득량 = 4.4 g

< 실시예 42 >

프로판-2-올 (25 mL) 중의 메탄술폰산 (0.6 mL) 을 50 °C 에서 물 (25 mL) 중의 파록세틴 L(+) 타르트레이트 (4.99 g) 의 교반된 용액에 적가하였다. 1 시간 후, 용매를 감압하에 제거하여 파삭파삭한 고체를 제공하였다. 프로판-2-올 (25 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트로 시딩하고, 0 내지 5 °C 로 냉각하여 백색 침전물을 제공하였다. 침전물을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (30 mL) 로 세척하고, 진공 데시케이터중에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트를 얻었다.

수득량 = 1.9 g

< 실시예 43 >

동근 바닥 플라스크를 페닐카바메이트 유도체의 수산화칼륨 가수분해로 제조된 톨루엔 (20 mL) 중의 비정제된 파록세틴 염기 (8.6 g) 로 채우고, 톨루엔 (10 mL) 중의 메탄술폰산 (1.9 mL) 의 용액을 적가하였다. 생성된 투명 용액을 분별 깔대기내에 위치시키고, 물 (30 mL) 로 추출하였다. 수성상을 분리하고, 잔류 톨루엔은 감압하에 증발시켜 제거하고, 남아있는 투명 용액 (25 mL) 을 물 (40 mL) 로 더 희석시켰다. 물을 동결 건조에 의해 제거하여 무정형 파록세틴 메탄술폰네이트를 얻었다.

수득량 = 9.1 g

적외선 (감소된 총 반사)

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

< 실시예 44 >

톨루엔 (15 mL) 중의 메탄술폰산 (1.86 mL) 을 페닐카바메이트 유도체의 수산화칼륨 가수분해에 의해 제조된 톨루엔 (20 mL) 중의 비정제된 파록세틴 염기 (8.6 g) 의 교반된 용액에 적가하였다. 투명 용액을 분별 깔대기내에 위치시키고, 물 (15 mL) 로 추출하였다. 수성상을 분리하고, 물을 감압하에서 증발하여 제거하였다. 프로판-2-올 (50 mL) 을 첨가하고, 잔류수를 프로판-2-올과 함께 공비혼합물로서 감압하에 증발에 의해 제거하였다. 남아있는 용액 (20 mL) 을 40 °C 로 가열하여 교반하자, 생성물이 결정화되었다. 생성된 파록세틴 메탄술폰네이트를 여과 수집하고, 프로판-2-올 (20 mL) 로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하였다.

수득량 = 9.1 g

< 실시예 45 >

프로판-2-올 (10 mL) 중의 메탄술폰산 (2.1 mL) 을 프로판-2-올 (30 mL) 중의 파록세틴 염기 (11.92 g) 의 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 투명 용액을 50 °C 로 가열하고, 파록세틴 메탄술폰네이트의 시드 결정을 함유한 헥산 (200 mL) 을 소량 첨가하였다. 용액을 약 50 °C 에서 30 분 동안 격렬히 교반하여 결정화시켰다. 생성된 백색 고체를 여과 수집하고, 헥산 (50 mL) 으로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트를 생성하였다.

수득량 = 13.02 g

< 실시예 46 >

프로판-2-올 (70 mL) 중의 파록세틴 염기 (20.9 g) 의 교반된 용액에 프로판-2-올 (10 mL) 중의 메탄술폰산 (3.7 mL) 을 첨가하였다. 용액을 50 °C 로 가열하고, 또한 50 °C 에서 헥산 (200 mL) 에 나누어 첨가하였다. 용액을 격렬히 교반하여 침전물을 형성시켰으며, 이를 추가 교반하여 결정화시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 헥산 (40 mL) 으로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술폰네이트를 얻었다.

수득량 = 23.1 g

< 실시예 47 >

암벨라이트 'IRA'-93 (OH) (78 g) 을 물에 슬러리시키고, 컬럼 (10 cm × 4.5 cm) 에 쏟아부었다. 용리 용매를 점차 물로부터 메탄올로 변화시켰으며, 컬럼을 재충전시켰다. 수지를 메탄올 (50 mL) 중의 메탄술폰산 (2.2 mL) 으로 용리시켜 메탄술폰네이트 형태로 전환시키고, 과잉의 산을 메탄올 (300 mL) 을 사용하여 컬럼으로부터 세척제거하였다. 메탄올 (50 mL) 중의 파록세틴 히드로클로라이드 (6.9 g) 를 컬럼상에 적재하고, 메탄올 (350 mL) 을 사용하여 1 시간에 걸쳐 용리시켰다. 메탄올 용리물을 감압하에 오일로 증발시켰다. 프로판-2-올 (100 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 결정형 파록세틴 메탄술폰네이트로 시딩하고, 실온 (18 °C) 로 냉각시켰다. 생성된 백색 침전물을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (20 mL) 로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인산에서 건조하여 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술폰네이트를 얻었다.

수득량 = 6.6 g

< 실시예 48 >

암벨라이트 IRA-93 (OH) 수지 (염기성 형태) (146 g) 을 물중에 슬러리시키고, 컬럼 (16.5 cm × 4.5 cm) 에 쏟아부었다. 용리 용매를 점차 물로부터 물/메탄올 (1:1) 로 변화시켰으며, 컬럼을 재충전시켰다. 수지를 메탄올/물 (1:1) (20 mL) 중의 메탄술폰산 (10 mL) 으로 용리시켜 메탄술폰네이트 형태로 전환시키고, 과잉의 산을 메탄올/물 (1:1) (350 mL) 을 사용하여 컬럼으로부터 세척제거하였다. 메탄올/물 (1:1) (50 mL) 중의 파록세틴 히드로클로라이드 (12.86 g) 의 용액을 컬럼상에 적재하고, 메탄올/물 (1:1) (350 mL) 을 사용하여 1 시간에 걸쳐 용리시켰다. 용리물을 감압하에 증발시켜 파삭파삭한 고체를 얻었다. 프로판-2-올 (120 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 40 °C 로 냉각시켰다. 생성된 백색 침

전물을 여과 수집하고, 프로판-2-올 (50 mL)로 세척하고, 진공 데시케이터중의 오산화인상에서 건조하여 백색 결정형 고체로서의 파록세틴 메탄술포네이트를 얻었다.

수득량 = 14.8 g

<실시에 49>

메탄술포산 (1.00 mL)을 프로판-2-올중의 (3S,4R)-3-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시메틸)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.30 g)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 22 °C에서 질소 분위기하에 4 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 약 20 mL로 농축하고, 파록세틴 메탄술포네이트 염의 시드 (약 20 mg)를 첨가하고, 용액을 결정화 되도록 방치하였다. 22 내지 23 °C에서 19 시간 동안 정치한 후, 파록세틴 메탄술포네이트의 침상 결정 을 여과 수집하고, 프로판-2-올로 세척하고, 진공 건조시켰다. 23 °C에서 6 시간 동안 정치한 후, 파록세틴 메탄술포네이트의 제2 수득물을 여과 수집하였다.

<실시에 50>

디클로로메탄중의 (벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시메틸)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.10 g)의 용액을 22 °C에서 디옥산 (20 mL)중의 메탄술포산 (0.97 g)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 48 시간 동안 교반한 후, 메탄술포산 (1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5 시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 혼합물을 실온 (22 °C)으로 냉각하고, 22 시간 동안 정치한 후, 감압 하에 약 10 mL로 증발시켰다. 프로판-2-올 (60 mg)을 첨가하고, 용액을 파록세틴 메탄술포네이트 (20 mg)로 시딩하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 파록세틴 메탄술포네이트를 여과에 의해 단리시키고, 저온의 프로판-2-올 (5 mL)로 세척하고, 진공 건조시켰다. 수득량: 2.38 g.

<실시에 51>

수성 염산 (0.48 M, 25.0 mL)을 40 °C에서 물 (50 mL)중의 파록세틴 메탄술포네이트 (5.0 g)의 교반된 용액에 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 농후한 백색의 현탁액을 교반하고, 20 °C로 냉각시켰다. 생성물을 여과 수집하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 40 °C에서 2 시간 동안 오산화인상에서 진공 건조하여 결정형의 파록세틴 하이드로클로라이드 반수화물 3.9 g을 얻었다. 수득된 적외선 스펙트럼은 결정형 파록세틴 하이드로클로라이드 반수화물과 일치하였다.

<실시에 52>

파록세틴 메탄술포네이트를 21 °C에서 묽은 수성 염산 (0.172 M, 75 mL)에 5 분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 침전물이 신속하게 형성되었으나, 혼합물을 30 분 동안 교반하여 완전히 결정화시켰다. 생성물을 여과 수집하고, 물 (20 mL)로 세척하고, 40 °C에서 2 시간 동안 오산화인상에서 진공 건조하여 결정형의 파록세틴 하이드로클로라이드 반수화물 4.0 g을 얻었다. 수득된 적외선 스펙트럼은 결정형 파록세틴 하이드로클로라이드 반수화물의 경우에 얻어진 것과 일치하였다.

<실시에 53>

물 (20 mL)중의 파록세틴 메탄술포네이트 (5.0 g)의 용액을 40 °C에서 10 분에 걸쳐 묽은 염산 (0.10 M, 125 mL)에 교반하에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 교반하고, 20 °C로 냉각하고, 생성물을 여과 수집하였다. 필터 케이크를 물 (30 mL)로 세척하고, 생성물을 40 °C에서 2 시간 동안 오산화인상에서 진공 건조시켜 결정형의 파록세틴 하이드로클로라이드 반수화물 3.1 g을 얻었다. 수득된 적외선 스펙트럼은 결정형 파록세틴 하이드로클로라이드 반수화물의 경우에 얻어진 것과 일치하였다.

<실시에 54>

성분	20 mg 정제	30 mg 정제
파록세틴 메탄술포네이트	20.00 mg (유기 염기로서 계산함)	30.0 mg (유기 염기로서 계산함)
이칼슘 포스페이트 (DCP)	83.34 mg	125.0 mg
미세결정형 셀룰로오스	50.67 mg	76.0 mg
글리콜산 전분 나트륨	8.34 mg	12.5 mg
마그네슘 스테아레이트	1.67 mg	2.5 mg

시판용 성분 원료

이칼슘 포스페이트 2수화물 - 엠컴프레스(Emcompress) 또는 디탭(Ditab)*

미세결정형 셀룰로오스 - 아비셀(Avicel) PH 102*

글리콜산 전분 나트륨 - 익스플로탭(Explotab)*

(* : 상품명)

방법

1. DCP를 체로 치고, 이를 유성형 혼합기에 계량 투입한다.
2. 볼에 30 메시 파록세틴 메탄술포네이트를 첨가한다.
3. 20 메시 아비셀 및 익스플로탭을 첨가하고, 모든 분말을 10분 동안 혼합한다.

4. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 5분 동안 혼합한다.

하기의 펀치를 이용하여 오각형 정제로 타정한다.

30 mg 정제 9.5 mm 외접원

20 mg 정제 8.25 mm 외접원

하나의 펀치 또는 회전식 프레스에서 정제가 만족스럽게 제조된다.

<실시에 55>

성분	10 mg 정제	20 mg 정제	30 mg 정제
파록세틴 메탄술포네이트	10 mg (유리 염기로서 계산함)	20 mg (유리 염기로서 계산함)	30 mg (유리 염기로서 계산함)
글리콜산 전분 나트륨	2.98 mg	5.95 mg	8.93 mg
과립형 이칼슘 포스페이트	158.88 mg	317.75 mg	476.63 mg
(DITAB) 또는 디카포스(Dicafos) 마스네슘 스테아레이트	1.75 mg	3.50 mg	5.25 mg

방법

1. 파록세틴 메탄술포네이트, 글리콜산 전분 나트륨 및 이칼슘 포스페이트 2수화물을 체로 치고, 적합한 혼합기에서 함께 혼합한다 (유성형, 큐블(Cuble) 또는 고에너지 전단 혼합기).

2. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 하나의 펀치 또는 회전식 정제기를 이용하여 정제로 압축한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

파록세틴 메탄술포네이트.

청구항 2

제1항에 있어서, 비결정형인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 결정형인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 특히 특징적 IR 피크가 1603, 1513, 1194, 1045, 946, 830, 776, 601, 554 및 $539 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 이고(거나); 특징적 XRD 피크가 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 및 31.6 ± 0.2 도 2θ 인 화합물.

청구항 5

파록세틴 메탄술포네이트 용액으로부터의 침전, 파록세틴 메탄술포네이트 용액의 분무 건조 또는 동결 건조, 파록세틴 메탄술포네이트 용액의 유리로의 증발, 파록세틴 메탄술포네이트의 오일의 진공 건조, 또는 파록세틴 메탄술포네이트 용융물의 응고에 의한 제1항 또는 제2항의 화합물의 제조 방법.

청구항 6

용매 중 파록세틴 메탄술포네이트의 용액으로부터의 결정화 또는 재결정화에 의한, 제3항 또는 제4항의 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 파록세틴 메탄술포네이트의 용액, 오일 또는 용융물이 전구체 파록세틴 메탄술포네이트 염의 화학적 변형에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, 파록세틴 메탄술포네이트의 용액, 오일 또는 용융물이 파록세틴 유리 염기 또는 그의 반응활성 유도체를 메탄술포산 또는 그의 반응활성 유도체로 처리함으로써 제조되는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 파록세틴 유리 염기 또는 그의 반응활성 유도체가, 파록세틴 유리 염기 또는 그의 반응활성 유도체가 형성되는 앞선 반응 단계로부터 그 위치에서 제공되는 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 파록세틴 유리 염기의 반응활성 유도체가 그의 유기산 염이고, 메탄술폰산의 반응활성 유도체가 그의 암모늄 또는 아민 염인 방법.

청구항 11

제5항 또는 제6항에 있어서, 파록세틴 메탄술포네이트의 용액, 오일 또는 용융물이 산-불안정성 보호 파록세틴 전구체를 메탄술폰산으로 탈보호함으로써 제조되는 것인 방법.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 방향족 탄화수소, 물, 알콜, 에스테르, 케톤, 아미드, 헤테로시클릭 아민, 할로겐화 탄화수소, 니트릴, 에테르 또는 그의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 용매가 톨루엔, 알콜, 에스테르, 케톤, 할로겐화 탄화수소, 니트릴 또는 에테르 (임의로 물, 에테르 또는 저급 알콜과 혼합함) 또는 그의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 14

제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 물과 공비 혼합물을 형성하고, 생성물을 분리하기 전에 물이 공비 증류에 의해 제거되는 방법.

청구항 15

제6항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화가 용매에 항용매가 함유되어 촉진되는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 항용매가 에테르 또는 헥산인 방법.

청구항 17

제6항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 승온에서 결정화한 후, 냉각을 제어하는 방법.

청구항 18

제6항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화가 시드 결정을 첨가함으로써 유도되는 방법.

청구항 19

제6항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 시드 결정을 첨가하지 않고 결정화되는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약학상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 담체가 봉해제를 포함하는 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 담체가 결합제를 포함하는 조성물.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 착색제를 포함하는 조성물.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 향미제를 포함하는 조성물.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 방부제를 포함하는 조성물.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용에 적합한 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 개질 타원형 정제인 조성물.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 염기를 기준으로 계산된 활성 성분 1 내지 200 mg을

포함하는 조성물.

청구항 30

1종 이상의 질환들의 치료 및(또는) 예방에 사용하기 위한 의약을 제조하는데 있어서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 31

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량 및(또는) 예방량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의한 1종 이상의 질환들의 치료 및(또는) 예방 방법.

청구항 32

아세트니트릴과 파록세틴 메탄술포네이트의 1:1 용매화물.

청구항 33

히드로클로라이드의 제조에 있어서 중간체로서 파록세틴 메탄술포네이트의 용도.

청구항 34

파록세틴 메탄술포네이트의 전환에 의한 파록세틴 히드로클로라이드의 제조 방법.

청구항 35

제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 포함하는 팩.

청구항 36

제3항에 있어서, 실질적으로 실시예 2에 기재된 바와 같은 화합물.

청구항 37

제3항 또는 제32항에 있어서, 실질적으로 실시예 3 내지 50 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 화합물.

청구항 38

제34항에 있어서, 실질적으로 실시예 51 내지 53 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 방법.

청구항 39

제20항에 있어서, 실질적으로 실시예 54 또는 55에 기재된 바와 같은 조성물.