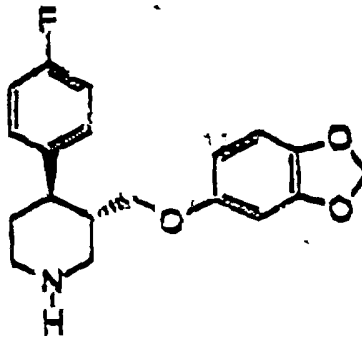


Den foreliggende opfindelse angår en gruppe trisubstituerede 4-phenylpiperidiner, en fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser, et lægemiddel indeholdende sådanne forbindelser og anvendelsen af sådanne forbindelser til fremstilling af et lægemiddel.

5

Forbindelsen paroxetin, trans-4-(4'-fluorphenyl)-3-(3',4'-methylenedioxyphenoxymethyl)-piperidin med formelen nedenfor

10



15

er kendt og er blevet anvendt i lægemidler til behandling af bl.a. sådanne lidelser, som depression.

Paroxetin er blevet anvendt som et terapeutisk middel i form af et salt med farmaceutisk acceptable syrer. De første kliniske forsøg udførtes med acetatsaltet.

20

Et kendt nyttigt salt af paroxetin er hydrochloridet. Dette salt anses for at være det aktive stof i flere markedsførte farmaceutiske produkter, fx Paxil eller Seroxat. En række former af paroxetin-hydrochlorid er blevet beskrevet:

25

- den vandfrie form i flere krystallinske modifikationer (PCT ans. WO 96/24595);
- den hydratiserede form - et hemihydrat (EP 223403) og i solvatformer.

Sammenligningen af den vandfrie og den hydratiserede form af paroxetin-hydrochlorids adfærd er beskrevet i Intl. Journal of Pharmaceutics 42, 135-143 (1988).

30

EP 223403 beskriver paroxetin-hydrochlorid-hemihydrat og farmaceutiske præparater baseret derpå.

De fleste af disse kendte salte af paroxetin har fysisk-kemiske karakteristika, der er uegnede til at give sikker og effektivt håndtering under fremstilling deraf og formulering

35

i slutformer, eftersom de er ustabile (acetat, maleat) og udviser uønsket hygroskopicitet.

Ydermere giver deres dannelse ved krystallisation fra både vandige og ikke-vandige opløsningsmidler almindeligvis lavt udbytte og er besværlig, fordi de sædvanligvis indeholder en udefineret og ikke-forudsagt mængde bundet opløsningsmiddel, som er vanskeligt at fjerne.

Det krystallinske paroxetin-hydrochlorid-hemihydrat imødegår disse problemer, men som anført i WO 95/16448 forårsager dets begrænsede fotostabilitet uønsket farvning under klassisk vådtbletteringsprocedure.

Desuden udviser krystallinsk paroxetin-hydrochlorid-hemihydrat kun en begrænset opløselighed i vand.

15

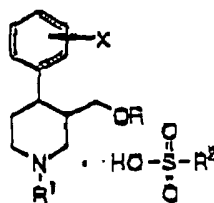
Det er i almindelighed blevet foreslået, at når opløseligheden i vand er lav, fx mindre end 3 mg/ml, kan opløsningshastigheden ved in vivo-administrering være hastighedsbegrænsende ved absorptionsprocessen. Paroxetin-hemihydratets opløselighed i vand ved stuetemperatur overstiger denne tærskel med en forholdvis lille margin.

20

Et formål med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en forbindelse med forbedrede karakteristika.

Ifølge et første aspekt omfatter den foreliggende opfindelse en forbindelse, og farmaceutisk acceptable salte, med formlen I:

25



30

hvor

R betegner en alkyl- eller alkynylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med C₁₋₄alkyl, alkylthio, alkoxy, halogen, nitro, acylamino, methylsulfonyl eller methylenedioxy, eller betegner tetrahydronaphthyl,

35

R¹ betegner hydrogen, trifluor(C₁₋₄)alkyl, alkyl eller alkynyl,

X betegner hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy, trifluoralkyl, hydroxy, halogen, methylthio eller aralkoxy,

R² betegner en C(1-10)alkylgruppe,

en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med én eller flere af de følgende

5 grupper: en C(1-10)alkylgruppe,

en halogengruppe,

en nitrogruppe,

en hydroxygruppe og/eller

en alkoxygruppe.

10

Opfinderne har fundet, at disse forbindelser udviser god stabilitet og meget høj opløselighed. Dette giver den fordel, at høje koncentrationer af forbindelsen kan opnås i små volumener.

15 R-gruppen er fortrinsvis 3,4 methylenedioxyphenylgruppen med formlen:



X-gruppen er fortrinsvis en fluorgruppe bundet til phenylringens position 4.

20

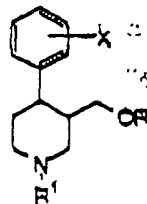
R²-gruppen betegner fortrinsvis en C(1-4)alkylgruppe og betegner mest foretrukket en C(1-2)alkylgruppe til tilvejebringelse af optimal opløselighed.

Forbindelserne kan have en opløselighed ved ca. 20°C på mindst ca. 10 mg/ml vand,

25 de har fortrinsvis en opløselighed i vand på mindst 100, fx 500, og mest foretrukket på mindst 1000 mg/ml vand.

Ifølge et andet aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse som ovenfor omfattende de trin, at man blander en 4-

30 phenylpiperidinforbindelse, et salt og/eller en base deraf, med formlen II:



35

hvor

R betegner en alkyl- eller alkynylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med C(1-4)alkyl, alkylthio, alkoxy, halogen, nitro, acylamino, methylsulfonyl eller methylenedioxy, eller betegner tetrahydronaphthyl,

5 R¹ betegner hydrogen, trifluor(C₁₋₄)alkyl, alkyl eller alkynyl,

X betegner hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy, trifluoralkyl, hydroxy, halogen, methylthio eller aralkoxy,

med en sulfonsyre med den almene formel R₂-SO₃H, hvor R² betegner en C(1-10)alkylgruppe,

10 en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med én eller flere af de følgende grupper:

en C(1-10)alkylgruppe,

en halogengruppe,

en nitrogruppe,

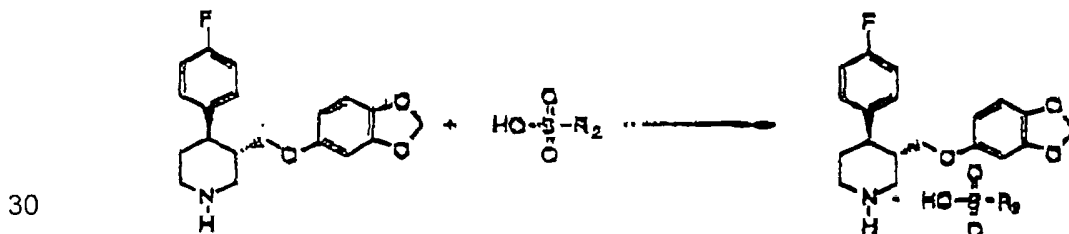
15 en hydroxygruppe og/eller

en alkoxygruppe,

til dannelse af en opløsning, efterfulgt af fraskillelse af den dannede forbindelse fra opløsningen.

20 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ud fra den frie base af 4-phenylpiperidinet med formel II, dette er fortrinsvis paroxetin, ved behandling med en sulfonsyre som defineret ovenfor i et egnet opløsningsmiddel til dannelse af en opløsning af det ønskede syreadditionssalt, hvorefter det udfældes fra opløsningen.

25 Reaktionsligningen for fri paroxetinbase og sulfonsyrer er som følger:

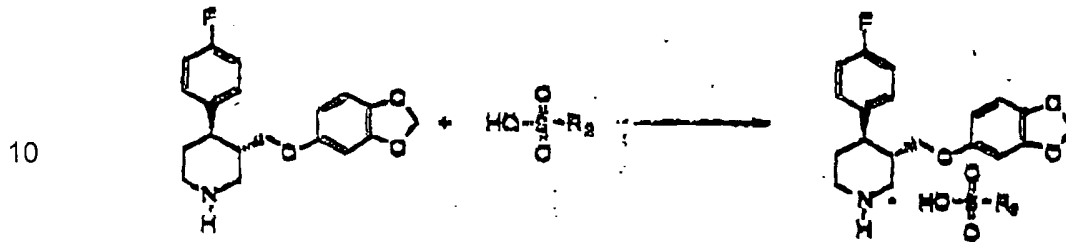


Dannelsen af en opløsning kan fortrinsvis ske ved temperaturer fra ca. 0°C til opløsningsmidlets kogepunkt.

35 Opløsningen kan eventuelt renses ved behandling med aktivt kul, silicagel, kieselgur eller andre egnede materialer.

Alternativt kan opløsningen af et salt ifølge opfindelsen dannes ved opløsning af et salt af 4-phenylpiperidin med formlen II med en organisk sulfonsyre.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fx fremstilles ud fra et paroxetin-C(1-5)-carboxylat, såsom acetatet, ved tilsætning af en tilsvarende organisk sulfonsyre til carboxylatopløsningen som følger:

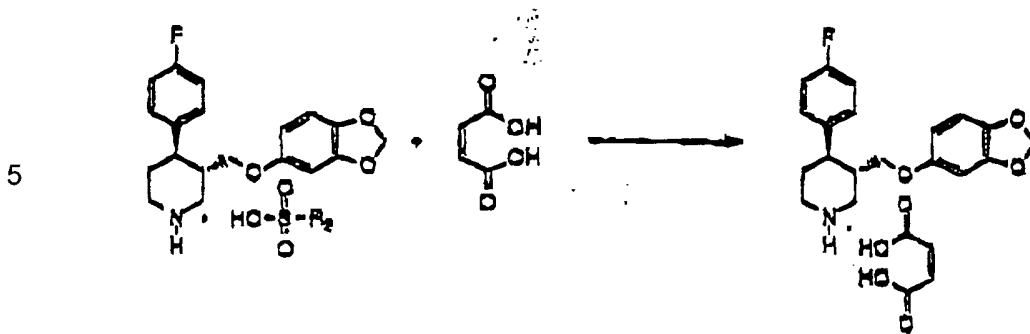


15 Ifølge et tredje aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes en forbindelse, der kan opnås ved denne fremgangsmåde.

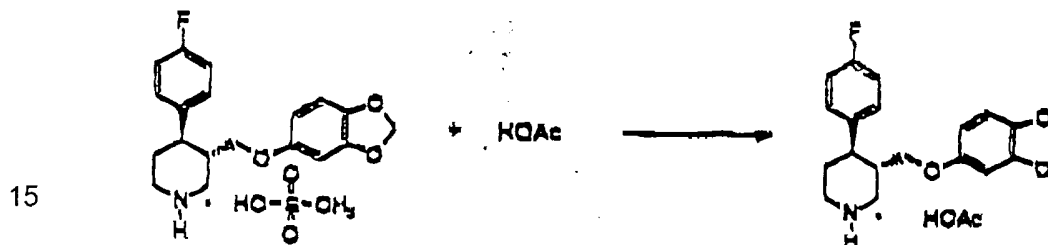
Ifølge et fjerde aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes den ovennævnte forbindelse til anvendelse som et lægemiddel, og ifølge et femte aspekt tilvejebringes et lægemiddel indeholdende denne forbindelse og anvendelse deraf til behandling af depressioner, tvangsforstyrrelser, panikforstyrrelser, bulimi, anoreksi, smerte, obesitet, 20 senil demens, migræne, anoreksi, social fobi, depressioner, der opstår ved præmenstruel anspændthed.

Ifølge et yderligere aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes anvendelsen af 25 en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8 og 11 til fremstilling af et lægemiddel til behandling af depressioner, tvangsforstyrrelser, panikforstyrrelser, bulimi, anoreksi, smerte, obesitet, senil demens, migræne, anoreksi, social fobi, depressioner, der opstår ved præmenstruel anspændthed.

30 Ifølge et andet aspekt af den foreliggende opfindelse tilvejebringes anvendelsen af en forbindelse ifølge opfindelsen som et reagens ved yderligere synteser. Mere specifikt kan forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse anvendes som et udgangsreagens til dannelse af yderligere syreadditionssalte, fx til tilvejebringelse af yderligere paroxetinsyreadditionssalte, ved omsætning med et egnet reagens, dvs. med en 35 tilsvarende syre. Dannelsen af paroxetin-maleat ifølge den foreliggende opfindelse sker fx i overensstemmelse med den følgende ligning:



10 og dannelsen af paroxetin-acetat sker som følger:

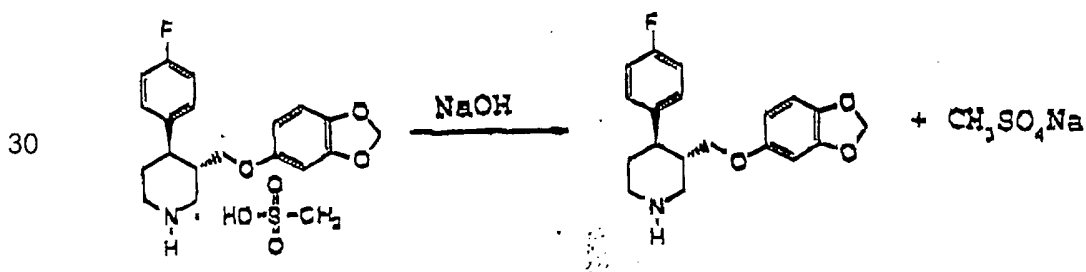


Dette er en fordelagtig måde, eftersom fremstilling af et yderligere salt som ovenfor, ved anvendelse af de i det væsentlige rene sulfonsyre-salte ifølge den foreliggende opfindelse som udgangsreagens, resulterer i, at dette yderligere salt har høj renhed. Opfinderne har vist, at sådanne salte har overraskende høj renhed.

20

På lignende måde kan forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse omsættes med en base, såsom en uorganisk og/eller organisk base, til dannelse (frigørelse) af frie baser af de tilsvarende forbindelser. Eksemplificeret ved paroxetin forløber reaktionen i overensstemmelse med ligningen:

25



De frie baser frigjort fra forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse har overraskende højere renhed end ved fremstilling ved kendte fremgangsmåder, hvilket

35

er specielt vigtigt i tilfælde af deres anvendelse til fremstilling af farmaceutiske præparater.

Følgelig kan de nye forbindelser ifølge det første aspekt af opfindelsen også danne hydrater og/eller solvater ved kontakt med den tilsvarende reaktionspartner, dvs. med vand og/eller med et opløsningsmiddel. Eksempler på sådanne yderligere salte, hydrater og solvater, fx dem af paroxetin, er:

	hydrochlorid	oxalat	dihydrat
	hydrobromid	succinat	trihydrat
10	hydroiodid	tartrat	hexahydrat
	acetat	citrat	methanolat
	propionat	embonat	ethanolat
	maleat	hemihydrat	
	fumarat	hydrat	

15

Opfinderne har vist, at sådanne salte har overraskende høj renhed.

Eksempler på baser, der kan anvendes til fremstilling af de frie baser, er natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid, ammoniumhydroxid, natriumcarbonat, methylamin, dimethylamin, triethylamin, pyridin og lignende.

20

Eftersom forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse har høj opløselighed, kan de doseres, fx injiceres, i små volumener af en opløsning med høj koncentration, hvilken doseringsmetode er særligt fordelagtig hos visse patienter, såsom manio-depressive patienter og lignende, dvs. patienter, som er ude af stand til eller uvillige til at sluge medicin.

25

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan formuleres i forskellige typer farmaceutiske præparater til behandling af mennesker og dyr. Farmaceutiske præparater ifølge den foreliggende opfindelse omfatter en forbindelse ifølge opfindelsen alene eller sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer eller diluent. De foretrukne formuleringer er dem til oral administrering (tabletter, kapsler), men formuleringer til parenteral eller topisk administrering er også omfattet af opfindelsen. Den høje opløselighed i vand af forbindelserne ifølge opfindelsen muliggør opnåelse af høje opløsningshastigheder i faste dosisformer baseret på forbindelserne ifølge opfindelsen under in vitro-frigivelsen samt god biotilgængelig efter peroral administrering in vivo.

35

Tabletterne indeholdende forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles både ved tabletteringsmetoder, hvor vand er til stede (fx vandig granulering), og ved tabletteringsmetoder, hvor vand ikke er til stede (direkte sammenpresning, tørgranulering), og kan overtrækkes med et hvilket som helst egnet overtræk.

Den foreliggende opfindelse belyses nu yderligere ved hjælp af de følgende eksempler og resultater.

10 Forsøg

Et podekrystal af paroxetin-methansulfonat fremstilledes som følger:

2,7 g (8,2 mmol) paroxetin opløstes i 15 ml varm ethanol. 1,0 g (10,4 mmol) methansulfonsyre i 15 ml ethanol tilsattes, og blandingen afkøledes til stuetemperatur.

Da blandingen havde nået stuetemperatur, anbragtes blandingen i en fryser ved -20°C natten over. Der opnåedes ingen krystallinsk forbindelse. Blandingens indampedes til tørhed til opnåelse af en olie. Efter 1 måned ved stuetemperatur opnåedes et voksagtigt fast stof. En del af dette faste stof fjernedes, og resten opløstes i 10 ml EtOAc. De voksagtige krystaller tilsattes, og blandingen anbragtes i en fryser ved -20°C natten over. Et hvidt krystallinsk produkt udfældedes. 2,5 g (5,9 mmol) paroxetin-methansulfonat opnåedes efter filtrering og tørring i en vakuumovn. Udbytte 72%. Dette podekrystal anvendtes efterfølgende i eksempel 1 og 3.

Eksempler

25 Eksempel 1

Paroxetin-methansulfonat fra paroxetin

Til en opløsning af 43,5 g (132 mmol) paroxetin fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i US patent nr. 4.007.196 sættes 12,7 g (132 mmol) methansulfonsyre til 150 ml kogende ethylacetat. Blandingens henstod ved stuetemperatur i 2 timer. Derefter anbragtes blandingen natten over ved -20°C med et podekrystal. Det opnåede faste stof frafiltreredes og vaskedes med 50 ml ether. Det opnåede hvide faste stof tørredes natten over i en vakuumovn. 47,1 g (111 mmol) produkt. Udbytte 99,5%. Analytisk karakterisering af den opnåede forbindelse er vist i tabel 1. Renheden af den opnåede forbindelse var 98% (HPLC).

Eksempel 2**Paroxetin-benzensulfonat fra paroxetin**

- 3,8 g (11,5 mmol) paroxetin opløstes i 10 ml varm ethylacetat. 1,82 g (11,5 mmol) vandfri benzensulfonsyre tilsattes. Blandingen henstod ved stuetemperatur i 2 timer.
- 5 Blandingen inddampedes til tørhed og opløstes i dichlormethan og inddampedes igen til tørhed til opnåelse af en olie. Olien bragtes på fast form ved inddampning i højvakuum (0,1 mmHg) til opnåelse af 5,0 g (1,3 mmol) af et hvidligt fast stof. Til dette faste stof sattes 5 ml acetone, og suspensionen omrørtes i 5 minutter, hvorefter der opnåedes en hvid suspension. Det faste stof frafiltreredes og tørredes under vakuum.
- 10 Der opnåedes 4,8 g (9,9 mmol) produkt. Udbytte 85%. Analytisk karakterisering af den opnåede forbindelse er vist i tabel 1. Renheden af den opnåede forbindelse var 99,4% (HPLC).

Eksempel 3**15 Paroxetin-p-toluensulfonat fra paroxetin**

- 5,0 g (15 mmol) paroxetin opløstes i 25 ml varmt ethylacetat. 2,9 g (15 mmol) p-toluensulfonsyre tilsattes. Blandingen henstod ved stuetemperatur i 2 timer og anbragtes derefter i en fryser med et podekrystal i 14 timer. Det faste stof frafiltreredes og vaskedes én gang med 10 ml n-hexan. Det opnåede hvide faste stof tørredes
- 20 natten over i en vakuumovn. Der opnåedes 4,8 g (10 mmol) af et hvidt fast stof. Udbytte 67%. Analytisk karakterisering af den opnåede forbindelse er vist i tabel 1. Renheden af den opnåede forbindelse var 99,4% (HPLC).

Eksempel 4**25 Paroxetin-p-chlorbensensulfonat fra paroxetin**

- 1,1 g (3,3 mmol) paroxetin opløstes i 3 ml varmt ethylacetat. 0,76 g (3,3 mmol) 90% p-chlorbensensulfonsyre tilsattes. Blandingen henstod ved stuetemperatur i 1 time og vaskedes med 5 ml vand. Det organiske lag tørredes med Na_2SO_4 , filtreredes og inddampedes til tørhed til opnåelse af 1,5 g (2,9 mmol) af et hvidligt fast stof. Udbytte
- 30 88%. Analytisk karakterisering af den opnåede forbindelse er vist i tabel 1. Renheden af den opnåede forbindelse var 99,4% (HPLC).

Eksempel 5**Paroxetin-maleat fra paroxetin-methansulfonat**

1,0 g (2,4 mmol) paroxetin-methansulfonat opløstes i 5 ml varmt vand. Til opløsningen
sattes 0,32 g (2,8 mmol) maleinsyre. Blandingen anbragtes ved 4°C natten over,
5 hvorefter et fast stof med en gul olie udfældedes på bunden af kolben. Det faste
stof/olien frafiltreredes og vaskedes 3 gange med 10 ml ether og tørredes i en
vakuumovn. Der opnåedes 0,8 g (2,0 mmol) hvidlige krystaller. Udbytte 85%.
Renheden af de opnåede forbindelse var 99,5% (HPLC).

10 Eksempel 6**Paroxetin-acetat fra paroxetin-methansulfonat**

1,0 g (2,4 mmol) paroxetin-methansulfonat opløstes i 5 ml varm isopropanol. Til
opløsningen sattes 0,2 g (3,2 mmol) eddikesyre. Blandingen anbragtes ved 4°C natten
over, hvorefter der udfældedes et fast stof. Det faste stof frafiltreredes og vaskedes 3
15 gange med 10 ml ether og tørredes i en vakuumovn. Der opnåedes 0,5 g (1,3 mmol)
hvidlige krystaller. Udbytte 54%. Renheden af den opnåede forbindelse var 99,5%
(HPLC).

Eksempel 720 **Fri paroxetinbase fra paroxetin-methansulfonat**

10,0 g (24,0 mmol) paroxetin-methansulfonat opløstes i 150 ml vand og 200 ml
ethylacetat. Hertil sattes 12,4 g (31 mmol) af en vandig 10 vægt% NaOH-opløsning,
og suspensionen omrørtes i 15 minutter. Lagene adskiltes, og det vandige lag
ekstraheredes én gang med 50 ml ethylacetat. De kombinerede organiske lag vaskes
25 én gang med 100 ml vand og tørres med Na₂SO₄. Na₂SO₄'et frafiltreredes og vaskedes
én gang med 50 ml ethylacetat. Ethylacetatet afdampedes til opnåelse af 7,5 g (22,8
mmol) af et olieagtigt produkt. Udbytte 95%. Renheden af den opnåede forbindelse
var 99,5% (HPLC).

30 En række af de opnåede forbindelser analyseredes og resultaterne er vist i tabel 1-5
nedenfor.

Tabel 1Karakterisering af salte af paroxetin med visse organiske syrer R-SO₃H

- 5 R = CH₃ (paroxetin-methansulfonat):
 smp. 142-144°C
 DSC-kurve (lukket skål, 10°C/minut): start 145,8°C, 79,0 J/g
 IR-spektrum (KBr, i cm⁻¹): 531, 546, 777, 838, 931, 962, 1038, 1100, 1169, 1208, 1469, 1500, 1515, 1615, 2577, 2869, 2900, 3023.
- 10 ¹H-NMR (ppm): 1,99 (br d, H_{5ækv.}, 1H); 2,27 (ddd, H_{5ax}, 1H); 2,48-2,65 (m, H₃, 1H); 2,82-2,92 (m, H₄, CH₃, 4H); 2,95-3,20 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3,47 (dd, H₇, 1H); 3,58-3,74 (m, H_{2ækv.}, H_{6ækv.}, H₇, 3H); 5,88 (d, H_{7'}, 2H); 6,10 (dd, H_{6''}, 1H); 6,33 (d, H_{2''}, 1H); 6,61 (d, H_{5''}, 1H); 7,09 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,22 (dd H_{2'}, H_{6'}, 2H); 8,85 (br d, NH_{ækv.}, 1H); 9,11 (br d, NH_{ax}, 1H).
- 15 ¹³C-NMR (ppm): 30,0 (s, C₅); 39,3 (s, C₃); 39,5 (s, C₄); 41,7 (s, 5C); 44,6 (s, C₆); 46,8 (s, C₂); 67,4 (s, C₇); 97,8 (s, C_{2''}); 101,2 (s, C_{7''}); 105,4 (s, C_{6''}); 107,8 (s, C_{5''}); 115,8 (d, C_{3''}, C_{5''}); 128,4 (s, C_{6'}, C_{2'}); 137,1 (s, C_{4''}); 142,0 (s, C_{1'}); 148,2 (s, C_{3'}); 153,7 (s, C_{1''}); 161,9 (d, C_{4'}).
- 20 R = C₆H₅ (paroxetin-benzensulfonat):
 smp. 55-60°C
 IR-spektrum (KBr, i 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.
¹H-NMR (ppm): 1,90 (br d, H_{5ækv.}, 1H); 2,10-2,28 (m, H_{5ax}, 1H); 2,38-2,52 (m, H₃, 1H); 2,82 (ddd, H₄, 1H); 3,02-3,18 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3,37 (dd, H₇, 1H); 3,48 (d, H₇, 1H); 3,60-3,82 (m, H_{2ækv.}, H_{6ækv.}, 2H); 5,87 (s, H_{7''}, 2H); 6,06 (dd, H_{6''}, 1H); 6,29 (d, H_{2''}, 1H); 6,60 (d, H_{5''}, 1H); 6,90 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,04 (dd, H_{2'}, H_{6'}, 2H); 7,40 (d, ArH, 3H); 7,94 (d, SArH, 2H); 8,81 (br d, NH_{ækv.}, 1H); 9,04 (br d, NH_{ax}, 1H).
- 25 ¹³C-NMR (ppm): 29,9 (s, C₅); 39,2 (s, C₃); 41,5 (s, C₄); 44,8 (s, C₆); 47,0 (s, C₂); 67,3 (s, C₇); 97,9 (s, C_{2''}); 101,2 (s, C_{7''}); 105,5 (s, C_{6''}); 107,8 (s, C_{5''}); 115,7 (d, C_{3''}, C_{5''}); 125,9 (s, C_{6'}); 128,8 (s, C_{4'}); 128,8 (s, C_{6'}, C_{2'}); 130,6 (s, C_{ax}); 137,1 (s, C_{4''}); 141,9 (s, C_{1'}); 144,1 (s, C₃); 148,2 (s, C_{3''}); 153,7 (s, C_{1''}); 161,8 (s, C_{4'}).
- 30

R = p-CH₃C₆H₄ (paroxetin-p-toluensulfonat):

smp. 148-150°C

DSC-kurve (lukket skål, 10°C/minut): start 151,6°C, 71,6 J/g.

IR-spektrum (KBr, i cm⁻¹): 529, 557, 671, 771, 800, 814, 921, 936, 1000, 1029, 1100,
5 1157, 1186, 1229, 1471, 1486, 1507, 1600, 2557, 2829, 3029.

¹H-NMR (ppm): 1,89 (br d, H_{5ækv.}, 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_{2ækv.}, H_{6ækv.}, 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,
10 2H); 8,91 (br d, NH_{ækv.}, 1H); 9,17 (br d, NH_{ax}, 1H).

¹³C-NMR (ppm): 21,3 (s, C₆); 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,
C_{3'}, C_{5'}); 125,8 (s, C_b); 129,0 (s, C_{6'}, C₂); 129,1 (s, C₆); 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, C₄).

15

R = p-ClC₆H₄ (paroxetin-p-chlorbenzensulfonat):

smp. 75-80°C

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

¹H-NMR (ppm): 1,91 (br d, H_{5ækv.}, 1H); 2,15 (ddd, H_{5ax}, 1H); 2,37-2,52 (m, H₃, 1H);
20 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_{2ækv.}, H_{6ækv.}, 2H); 5,88 (s, H_{7'}, 2H); 6,05 (dd, H_{6''}, 1H); 6,27 (d, H_{2''}, 1H);
6,59 (d, H_{5''}, 1H); 6,91 (dd, H_{3'}, H_{5'}, 2H); 7,03 (dd, H_{2'}, H_{6'}, 2H); 7,39 (d, ClArH, 2H);
7,86 (d, SArH, 2H); 8,78 (br d, NH_{ækv.}, 1H); 9,02 (br d, NH_{ax}, 1H).

¹³C-NMR (ppm): 30,0 (s, C₅); 39,3 (s, C₃); 41,5 (s, C₄); 44,9 (s, C₆); 47,1 (s, C₂); 67,3
25 (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'}, C₂); 132,0 (s, C_d); 137,0 (s, C₆); 137,2 (s, C_{4''}); 141,8 (s,
C_{1'}); 142,0 (s, C₆); 148,2 (s, C_{3''}); 153,6 (s, C_{1''}); 161,8 (d, C₄).

30

Forbindelserne ifølge opfindelsen er krystallinske med definerede smeltepunkter,
DSC-kurver og IR-spektr. Det kan ikke udelukkes, at de under andre betingelser for
deres dannelse og under specifikke betingelser også kan eksistere i andre
krystallinske eller polymorfe modifikationer, som kan afvige fra de heri beskrevne.

35 Forbindelserne ifølge opfindelse er generelt meget stabile og ikke-hygroskopiske.

Det skal forstås, at de af den foreliggende opfindelse omfattede syreadditionssalte med organiske sulfonsyrer er i det væsentlige fri for det bundne organiske opløsningsmiddel. Mængden af bundet organisk opløsningsmiddel skal fortrinsvis være mindre end 2,0% (vægt/vægt) beregnet på vandfri basis. Ikke desto mindre kan de

5 indeholde krystallisationsvand samt ubundet vand, det vil sige vand, som er forskelligt fra krystallisationsvand.

I de følgende tabeller, 2 og 3, anføres eksempler på resultater af hygroskopicitetsforsøg og stabilitetsforsøg (sammenlignet med kendte salte af paroxetin).

10

Tabel 2Hygroskopicitet af bestemte salte af paroxetin (40°C, 75% rel. fugtighed)

15	Vandindhold (i %) ved	t = 0	1 = 4 uger
	Methansulfonat	0,35	+0,04
	p-Toluensulfonat	0,70	<0,02
	Hydrochlorid	-	+2,5

20

Tabel 3Opløselighed af paroxetinsalte i vand (i mg/ml)

	20°C	50°C	
25	Methansulfonat	>1000/10 mim.	1300
	p-Toluensulfonat	>1000	>1000
	Hydrochlorid-hemidhydrat	4,9	12,6
	Hydrochlorid-anhydrat	8,2	24,2

Tabel 4Stabilitet af paroxetinsalte ved HPLC (total mængde nedbrydning i %)

5		Nedbrydning	
		20°C	80°C
	Methansulfonat	ikke iagttaget	<0,2%, 3 måneder
	p-Toluensulfonat	ikke iagttaget	<0,2%, 3 måneder
	Maleat	0,2%, 12 måneder	>50%, 5 dage

10

Tabel 5Opløselighed af salte af paroxetin i ikke-vandige opløsningsmidler (i mg/ml)

15			Methansulfonat	p-Toluensulfonat
	Ethanol	20°C	36	50
		78°C	250	>500
	2-Propanol	20°C	7	14
		82°C	330	>500
20	Acetone	20°C	5	16
		56°C	37	125
	Ethylacetat	20°C	2	22
		77°C	25	>500
25	n-Hexan	20°C	<0,05	<0,05
		69°C	0,05	<0,05

Eksempler på analytiske data for paroxetinsaltene og den frie base fremstillet i eksempel 5-7 er vist i tabel 6

--

Tabel 6Karakterisering af salte/fri base af praxetin

5 Paroxetin-maleat:

smp. 128-130°C

¹H-NMR (ppm): 1,65-2,00 (m, H_{5ækv.}, 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_{2ækv.}, H_{6ækv.}, H₇, 3H); 5,67 (s, H_{7"}, 2H); 5,97 (s, H_a, 1H); 6,12 (dd, H_{6"}, 1H); 6,42 (d, H_{2"}, 1H); 6,67 (d, H_{5"}, 1H); 6,95-7,35 (m, H₂, H₃, H₅, H₆, 4H).

10

Paroxetin-acetat:

smp. 123-125°C

¹H-NMR (ppm): 1,70-2,00 (m, H_{5ækv.}, H_{5ax}, 2H); 1,97 (s, H_a, 3H); 2,05-2,50 (m, H₃, 1H); 2,50-3,00 (m, H₄, H_{2ax}, H_{6ax}, 3H); 3,05-3,75 (m, H_{2ækv.}, H_{6ækv.}, H₇, 3H); 6,05 (s, H_{7"}, 2H); 6,28 (dd, H_{6"}, 1H); 6,58 (d, H_{2"}, 1H); 6,65 (d, H_{5"}, 1H); 7,10-7,50 (m, H₂, H₃, H₅, H₆, 4H).

15

Paroxetin:

¹H-NMR (ppm): 1,60-2,00 (m, H_{ax}, H_{5ækv.}, 2H); 2,00-2,35 (m, H₃, 1H); 2,40-2,95 (m, H₄, H_{2ax}, 3H); 3,15-3,70 (m, H_{2ækv.}, H_{6ækv.}, H₇, 2H); 5,67 (s, H_{7"}, 2H); 6,11 (dd, H_{6"}, 1H); 6,43 (d, H_{2"}, 1H); 6,62 (d, H_{5"}, 1H); 6,80-7,35 (m, H₂, H₃, H₅, H₆, 4H).

20

25 Det er klart, at opfindelsen ikke er begrænset til den ovenfor anførte beskrivelse, men bestemmes af de følgende krav.

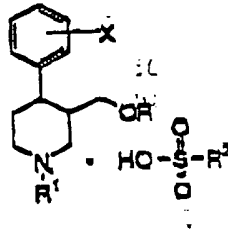
Reference

Psychopharmacology, 57, 151-153 (1978); ibid. 68, 229-233 (1980), European Journal
30 of Pharmacology, 47, 351-358 (1978); fremstillingen af paroxetin-maleat er beskrevet i
US patent 4007196.

tkrav

1. Forbindelse, og farmaceutisk acceptable salte, med formelen I

5



10 hvor

R betegner en 3',4'-methylenedioxyphenylgruppe,

R¹ betegner hydrogen, trifluor(C₁₋₄)alkyl, alkyl eller alkynyl,

X betegner hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy, trifluoralkyl, hydroxy, halogen, methylthio eller aralkoxy,

15 R² betegner en

C(1-10)alkylgruppe,

en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med én eller flere af de følgende grupper:

en C(1-10)alkylgruppe,

20 en halogengruppe,

en nitrogruppe,

en hydroxygruppe og/eller

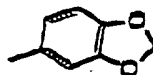
en alkoxygruppe,

hvor alkyl- eller alkynylgruppen for R¹ og alkoxygrupperne for X og/eller R² er således,

25 at forbindelsen udviser god stabilitet og meget høj opløselighed.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R-gruppen er 3,4-methylenedioxyphenylgruppen med formelen

30



og R¹ er hydrogen.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor X-gruppen fortrinsvis er en fluorgruppe bundet til phenylringens 4-position.

35

4. Forbindelse ifølge krav 1 til 3, hvor R^2 -gruppen betegner en C(1-4)alkylgruppe.

5. Forbindelse ifølge krav 1 til 4, hvor R^2 -gruppen er en C(1-2)alkylgruppe.

5 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav med en opløselighed ved ca. 20°C på mindst ca. 10 mg/ml vand.

7. Forbindelse ifølge krav 6 med en opløselighed i vand på mindst 100, fortrinsvis mindst 500 og mest foretrukket på mindst 1000 mg/ml.

10

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav valgt fra gruppen, der i det væsentlige består af:

paroxetin-methansulfonat (formel I), hvor X er fluor i P-positionen, R er 3',4'-methylen-dioxyphenyl, R^1 er hydrogen, og R^2 er methyl;

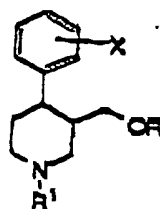
15 paroxetin-benzensulfonat (formel I), hvor X er fluor i P-positionen, R er 3',4'-methylen-dioxyphenyl, R^1 er hydrogen, og R^2 er phenyl;

paroxetin-p-toluensulfonat (formel I), hvor X er fluor i P-positionen, R er 3',4'-methylen-dioxyphenyl, R^1 er hydrogen, og R^2 er methylphenyl;

20 paroxetin-p-chlorbensensulfonat (formel I), hvor X er fluor i P-positionen, R er 3',4'-methylen-dioxyphenyl, R^1 er hydrogen, og R^2 er chlorphenyl.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af de foregående krav omfattende trinene, at man bringer en forbindelse, et salt og/eller en base deraf med formel II:

25



30

hvor

R betegner en 3',4'-methylen-dioxyphenylgruppe,

R^1 betegner hydrogen, trifluor(C_{1-4})alkyl, alkyl eller alkynyl,

X betegner hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy, trifluoralkyl, hydroxy,

35 halogen, methylthio eller aralkoxy,

i kontakt med en sulfonsyre med den almene formel R^2 -SO₃H, hvor R^2 betegner

- en C(1-10)alkylgruppe,
en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med én eller flere af de følgende grupper:
en C(1-10)alkylgruppe,
- 5 en halogengruppe,
en nitrogruppe,
en hydroxygruppe og/eller
en alkoxygruppe,
til dannelse af en opløsning, hvorefter det dannede faste stof fraskilles.
- 10
10. Fremgangsmåde til tilvejebringelse af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8 i form af et solvat omfattende trinene, at man bringer en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8 i kontakt med et reagens valgt fra gruppen, der i det væsentlige består af vand, methanol og ethanol.
- 15
11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8 eller et solvat deraf, der kan opnås ved fremgangsmåden ifølge krav 9 eller 10.
- 20
12. Forbindelse ifølge et hvilket som af kravene 1 til 8 og 11 til anvendelse som et lægemiddel.
- 25
13. Lægemiddel omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8, 11 og 12 og farmaceutisk acceptable bærere og/eller diluenter.
- 30
14. Lægemiddel ifølge krav 13 i form af en tablet, overtrukket tablet eller kapsel.
15. Anvendelse af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8, 11 og 12 til fremstilling af et lægemiddel.
16. Anvendelse af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8 og 11 til fremstilling af et lægemiddel til behandling af depressioner, tvangsforstyrrelser, panikforstyrrelser, bulimi, anoreksi, smerte, obesitet, senil demens, migræne, anoreksi, social fobi, depressioner, der opstår ved præ-menstruel anspændthed.