

Soli paroxetínu, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových zlúčenín, spôsobov ich výroby a ich použitia na liečbu chorobných stavov.

Doterajší stav techniky

Farmaceutické produkty s antidepresívnymi vlastnosťami a vlastnosťami proti Parkinsonovej chorobe sú opísané v US-A-3912743 a US-A-4007196. Zvlášť dôležitou zlúčeninou medzi opísanými zlúčeninami je paroxetín, (-)*trans* izomér 4-(4'-fluórfenyl)-3-(3',4'-metyléndioxy-fenoxymetyl)piperidínu. Táto zlúčenina sa používa v terapii vo forme hydrochloridovej soli na liečbu a profylaxiu okrem iného depresie, obsedantno-kompulzívnych porúch (OCD) a panických stavov.

Teraz sa prekvapujúco našli nové soli paroxetínu, ktoré možno alternatívne použiť namiesto hydrochloridu, ktorý je v súčasnosti na trhu, alebo ako medzi-produkt pri výrobe hydrochloridu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú soli paroxetínu s kyselinou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny sírovej, vínnej, šŕaveľovej, fumárovej, propiónovej, mravčej, glutámovej, jantárovej, benzoovej, citrónovej, dusičnej, fosforečnej, 4-metylbenzénsulfónovej, fosfornej, mliečnej a mandľovej a glycínu.

Kyselina vínna, glutámová a mandľová existujú v enantiomérnych formách a tento vynález zahŕňa soli tak s D- ako aj L-kyselinami a ich racemickými zmesami, ako aj so symetrickou mezovínnou kyselinou.

Kyseliny sírová, vínna, šŕaveľová, fumárová, glutámová a jantárová sú dibazickými kyselinami, a preto vynález zahŕňa tak soli, kde pomer paroxetínu voči kyseline (v molovom vyjadrení) je 1:1, ako aj soli, kde pomer paroxetínu voči

kyseliny (v molovom vyjadrení) je 2:1, ako aj zmesné soli, napr. s katiónom alkalického kovu alebo s amóniovým katiónom.

Kyseliny citrónová a fosforečná sú tribazickými kyselinami, a preto vynález zahŕňa soli, kde pomer paroxetínu voči kyseliny (v molovom vyjadrení) je 1:1, 2:1 alebo 3:1, ako aj zmesné soli, napr. s katiónom alkalického kovu alebo s amóniovým katiónom.

V jednom uskutočnení tohto vynálezu sa nové soli poskytujú v nekryštalickej podobe, ktoré môžu byť vo forme tuhej látky alebo oleja. Olej sa výhodne absorbuje na tuhý nosič, najmä na nosič, ktorý možno použiť ako zložku farmaceutického prípravku.

V ďalšom uskutočnení sa nové soli podľa tohto vynálezu poskytujú v kryštalickej forme. Ak kryštalická forma existuje vo viacerých polymorfoch, všetky polymorfne formy predstavujú ďalšie uskutočnenie vynálezu.

Soli paroxetínu možno vyrobiť reakciou stechiometrických množstiev kyseliny (enantioméru alebo racemickej zmesi) a voľnej bázy paroxetínu. Je výhodné, aby báza a/alebo kyselina boli v roztoku, výhodnejšie je, ak sú v roztoku obidve. Zmesné soli možno vyrobiť vytvorením prekurzora v pomere 1:1 alebo hydrogenovanej soli (paroxetínu s kyselinou, alebo kovového alebo amóniového iónu s kyselinou) *in situ* alebo za jej použitia v roztoku.

Najčastejšie používané rozpúšťadlá sú vhodné na mobilizáciu voľnej bázy paroxetínu, napr. toluén, alkoholy, ako je metanol, etanol, propán-2-ol, estery, ako etylacetát, ketóny, ako acetón a butanón, halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmetán a étery, ako je tetrahydrofurán a dietyléter. Koncentrácia paroxetínovej bázy je výhodne v rozmedzí od 5 do 50 % hmotnosť/objem, výhodnejšie v rozmedzí od 10 do 30 %.

Medzi vhodné rozpúšťadlá pre kyseliny použité v súlade s predkladaným vynálezom patrí voda, nižšie alkoholy, ako metanol, etanol a izopropanol, étery, ako dietyléter a tetrahydrofurán, uhľovodíky, ako toluén a benzén, estery, ako etylacetát, ketóny, ako acetón a izobutylmetylketón a halogenované uhľovodíky, ako chloroform. Koncentrácia kyseliny (inej, ako je kyselina glutámová) je výhodne v rozmedzí od 0,1 do 6,0 molárnej, napr. 0,5 až 4,0 molárnej, najmä 1,0 až 3,0 molárnej. Kvôli zvýšeniu rozpustnosti možno použiť zvýšené teploty. Koncentrácia

kyseliny glutámovej je výhodne v rozmedzí 0,01 až 1,0 molárnej, najmä 0,1 až 0,5 molárnej. Kyseliny možno tiež použiť vo forme rozpustnej soli, akou je napr. amóniová soľ alebo soľ amínu, napr. etylamín alebo dietylamín.

Soli paroxetínu možno izolovať v tuhej forme bežnými spôsobmi z jeho roztokov, získaných, ako bolo uvedené vyššie. Napr., nekryštalické soli možno vyrobiť precipitáciou, sušením rozprašovaním a sušením zmrazovaním roztokov, alebo vákuovým sušením olejov, alebo stuhnutím tavenín získaných z reakcie voľnej bázy a kyseliny.

Kryštalické soli možno vyrobiť priamo kryštalizáciou z rozpúšťadla, v ktorom má produkt obmedzenú rozpustnosť, alebo trituráciou alebo iným spôsobom kryštalizácie nekryštalickej soli. Zvýšený výťažok soli sa získa odparením niektorého alebo všetkých rozpúšťadiel alebo kryštalizáciou pri zvýšenej teplote s následným regulovaným ochladením, výhodne postupne. Na zvýšenie reprodukčnej schopnosti postupu a rozdelenia veľkosti častíc a tvorby produktu možno použiť opatrnú reguláciu precipitácie a naočkovania.

Alternatívny spôsob výroby solí paroxetínu vychádza z reakcie soli paroxetínu s organickou kyselinou, akou je napr. kyselina octová alebo kyselina jablčná. Použitie inej soli paroxetínu ako východzej látky je vhodné na výrobu kryštalickej soli alebo, ak sa použije prchavá kyselina, ako napr. kyselina octová, na výrobu nekryštalických solí spôsobmi, ktoré zahŕňajú odparovanie (napr. sušenie zmrazovaním a sušenie rozprašovaním).

Pred izoláciou soli paroxetínu možno vodu odstrániť azeotropnou destiláciou, aby sa zabránilo vzniku hydrátov, alebo aby sa získal produkt v bezvodnej forme. V takomto prípade sú vhodnými rozpúšťadlami pre roztok soli tie, ktoré vytvárajú s vodou azeotropnú zmes, ako sú toluén, pyridín, izopropanol, izobutylmetylketón a xylén. Uvíta sa tiež, že takéto zmesi rozpúšťadiel možno tiež použiť z dôvodov napomáhať azeotropnému odstráneniu vody.

Bežnejšie možno kryštalizáciu uskutočniť z akéhokoľvek rozpúšťadla, ktoré umožňuje vznik požadovanej kryštalickej štruktúry, za použitia naočkovania požadovanej štruktúry, ak sa to vyžaduje, alebo je to vhodné. V prípade jestvovania polymorfov, sú polymorfy výhodne kryštalizované priamo z roztoku soli, hoci možno

uskutočniť aj rekryštalizáciu roztoku jedného polymorfu za použitia naočkovania iného polymorfu.

Vhodné systémy rozpúšťadiel na kryštalizáciu/rekryštalizáciu solí podľa predkladaného vynálezu sú uvedené nižšie:

Sulfát: voda, bután-1-ol, bután-2-ol.

Vínany: etanol, metanol, izopropanol, toluén.

Štaveľany: etanol, metanol, acetón, tetrahydrofurán.

Fumarany: metanol, butanol, tetrahydrofurán.

Propionát: hexán, cyklohexán, chloroform.

Mravčan: dietyléter, voda, alkoholy, toluén, etylacetát.

Glutamany: voda, metanol, toluén/hexán.

Jantarany: toluén, acetón, alebo nižšie alkoholy s následnou precipitáciou etylacetátom, éterom alebo hexánom. Jantaran paroxetínu možno rekryštalizovať ochladením a voliteľne naočkováním horúcich roztokov vo vhodných rozpúšťadlách, ako je napr. bután-1-ol alebo acetonitril.

Benzoan: ako bolo použité pri tvorbe soli.

Citran: toluén, toluén/cyklohexán, izopropanol.

Fosfát: toluén, etanol, tetrahydrofurán, izopropanol.

4-metylbenzénsulfonát: toluén alebo nižšie alkoholy s následnou precipitáciou éterom alebo hexánom.

Fosfornan: toluén alebo nižšie alkoholy s následnou precipitáciou éterom alebo hexánom.

Mliečnan: ako bolo použité pri tvorbe soli.

Mandlan: izopropanol, toluén.

Glycinát: ako bolo použité pri tvorbe soli.

Soľ možno získať ako solvát alebo hydrát, keď počas izolácie z roztoku prichádza do styku s rozpúšťadlom, v ktorom je rozpustná. Akýkoľvek takýto solvát alebo hydrát tvorí ďalší aspekt tohto vynálezu. Solváty možno zmeniť na nesolváty zohriatím, napr. sušením v peci alebo opracovaním vytesňovacím rozpúšťadlom, ktoré nevytvára solvát.

Voľná báza paroxetínu sa môže vyrobiť podľa postupov všeobecne uvedených v US patente č. 4 007 196 a EP-B-0223403. Kyseliny sú komerčne dostupné.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno použiť na liečbu a prevenciu nasledovných porúch:

alkoholizmus	strach
depresie	obsedantno-kompulzívne poruchy
panická porucha	chronická bolesť
obezita	starecká demencia
migréna	bulímia
anorexia	sociálna fóbia
pre-menštruačný syndróm (PMS)	depresia v dospievaní
trichotillománia	dystýmia
abúzus liečiv	

Poruchy tu konkretizované sú ďalej označené pojmom „poruchy“.

Predkladaný vynález ďalej poskytuje farmaceutický prípravok na použitie pri liečbe a/alebo prevencii porúch, ktorý obsahuje zmes soli podľa vynálezu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie soli podľa vynálezu na liečbu a/alebo prevenciu porúch.

Predkladaný vynález tiež poskytuje použitie soli podľa vynálezu na výrobu liečiva na liečbu a/alebo prevenciu porúch.

Najvýhodnejšie sa predkladaný vynález uplatňuje pri liečbe depresie, OCD a paniky.

Prípravky podľa tohto vynálezu sú zvyčajne prispôsobené na perorálne podávanie, ale pod tento vynález spadajú aj prípravky určené na rozpúšťanie pri parenterálnom podávaní.

Prípravok je zvyčajne prezentovaný v jednodávkovej forme, obsahujúci od 1 do 200 mg účinnej zložky prepočítanej na voľnú bázu, častejšie od 5 do 100 mg, napr. 10 až 50 mg, ako napr. 10, 12,5, 15, 20, 30 alebo 40 mg u ľudí. Jednotlivú dávku najvýhodnejšie predstavuje 20 mg účinnej zložky prepočítanej na voľnú bázu. Takýto prípravok sa za normálnych okolností užíva 1 až 6-krát denne, napr. 2, 3 alebo 4-krát, takže celkové množstvo podanej účinnej zložky je v rozmedzí od 5 do 400 mg účinnej zložky prepočítanej na voľnú bázu. Najvýhodnejšie sa jednotlivá dávka podáva 1 x denne.

Výhodnými dávkovými formami sú tablety alebo kapsuly.

Prípravky podľa tohto vynálezu môžu byť vyrobené bežnými spôsobmi zmiešavania, ako je miešanie, plnenie a kompresia.

Vhodné nosiče na použitie podľa tohto vynálezu zahŕňajú riedidlo, väzbové činidlo, dezintegračné činidlo, farbivo, ochucovacie činidlo a/alebo konzervačnú látku. Tieto činidlá možno použiť bežným spôsobom, napr. podobným tým, ktoré sa používajú u antidepresív, ktoré sú na trhu.

Medzi špecifické príklady farmaceutických prípravkov patria tie, ktoré sú opísané v EP-B-0223403 a US 4 007 196, kde možno produkty podľa tohto vynálezu použiť ako účinné látky.

Nasledovné príklady slúžia na ilustráciu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 - Výroba tabliet

Zložky	20 mg tableta	30 mg tableta
Soľ paroxetínu	20,00 mg (prepočítaná ako voľná báza)	30,00 mg (prepočítaná ako voľná báza)
Fosforečnan vápenatý (DCP)	83,34 mg	125,0 mg
Mikrokryštalická celulóza	50,67 mg	76,0 mg
Sodná soľ glykolátu škrobu	8,34 mg	12,5 mg
Stearan horečnatý	1,67 mg	2,5 mg

Komerčný pôvod zložiek

Fosforečnan vápenatý - Emcompress alebo Datab*
Mikrokryštalická celulóza - Avicel PH 102*
Sodná soľ glykolátu škrobu - Explotab.*

*obchodné názvy

Postup

1. Preosiať DCP cez sito a navážiť do planetového mixéra.
2. Pridať soľ paroxetínu 30 mesh do nádoby.
3. Pridať Avicel 20 mesh a Explotab a miešať všetky prášky 10 min.
4. Pridať stearan horečnatý a miešať 5 min.

Pri tabletovaní päťuholníkových tabliet použiť nasledovné razidlá:

30 mg tableta 9,5 mm s kruhovým obvodom

20 mg tableta 8,25 mm s kruhovým obvodom

Tablety možno uspokojivo vyrobiť na jednoduchom razidle alebo na rotačnom lise.

Príklad 2 - Výroba tabliet

Zložky	10 mg tableta	20 mg tableta	30 mg tableta
Soľ paroxetínu	10 mg (prepočítaná ako voľná báza)	20 mg (prepočítaná ako voľná báza)	30 mg (prepočítaná ako voľná báza)
Sodná soľ glykolátu škrobu	2,98	5,95	8,93
Granulárny fosforečnan vápenatý (DITAB) alebo Dicafos	158,88 mg	317,75 mg	476,63 mg
Stearan horečnatý	1,75 mg	3,50 mg	5,25 mg

Postup

1. Soľ paroxetínu, sodná soľ glykolátu škrobu a dihydrát fosforečnanu vápenatého sa preosejú a vzájomne zmiešajú vo vhodnom miešači. (Planetový, „cuble“ alebo vysokovýkonný s nožmi).
2. Pridá sa stearan horečnatý a zmes sa komprimuje do tablety za použitia jednoduchého razidla alebo pomocou rotačnej tabletovačky.

Príklad 3 - Sulfát paroxetínu ako soľ 1:1

Vodný roztok kyseliny sírovej (1,5 ml, 2 molárna) sa pridal k roztoku voľnej bázy paroxetínu (1,0 g) v propán-2-ole (10 ml) a zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo odparením a zvyšok sa miešal v zmesi hexánu (10 ml) a bután-1-olu (10 ml), kým nedošlo ku kryštalizácii produktu. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli hexánom a vysušili vo vákuu.

t. t. 128 až 130 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1632, 1500, 1324, 1114, 1065, 1005, 925, 884, 844, 761, 672, 614, 578 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int.
9,3	10,1
14,3	26,4
14,8	13,5
15,3	19,0
16,9	33,3
17,7	22,6
18,7	44,4
19,2	100,0
20,3	65,4
20,9	27,3
21,5	11,5
22,3	15,6
23,415	10,8
23,720	16,9
24,325	25,9
24,475	26,8
25,640	62,5
26,950	40,2

28,340	36,5
30,335	20,4

Príklad 4 - Sulfát paroxetínu ako soľ 2:1

Vodný roztok kyseliny sírovej (1,5 ml, 2 molárna) sa pridal k roztoku voľnej bázy paroxetínu (2,1 g) v toluéne (20 ml) za silného miešania. Takmer okamžite sa tuhá látka začala oddeľovať. Zmes sa zriedila hexánom (40 ml) a butanolom (20 ml) a rýchlo sa miešala, aby sa vytvorila tuhá kryštalická látka. Po miešaní 1 h sa kryštály odfiltrovali, premyli hexánom a vysušili vo vákuu.

t. t. 247 až 250 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1627, 1511, 1230, 1161, 1040, 958, 825, 779, 613, 593 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int.
5,300	25,3
13,215	9,6
15,185	27,3
17,595	46,7
18,290	100,0
18,980	35,0
19,465	44,3
20,755	39,2
21,420	53,0
21,635	64,3
23,305	21,8
24,875	54,7
26,075	28,2
26,615	59,1
30,355	26,5
31,710	16,3

Príklad 5 - Sulfát paroxetínu ako soľ 2:1

Báza paroxetínu (54,9 g) sa rozpustila v zmesi propán-2-olu (500 ml) a vody (20 ml). K miešanému číremu roztoku sa pomaly pridala zmes kyseliny sírovej (8,3 g, 98 %), vody (20 ml) a propán-2-olu (200 ml); počas procesu pridávania sa naočkovali kryštály síranu paroxetínu (2:1), aby sa navodila kryštalizácia. Po miešaní 2 h sa zmes uchovávala cez noc pri teplote 4 °C, potom sa prefiltrovala, premyla propán-2-olom (100 ml) a vysušila sa pomocou horúceho vzduchu.

Výťažok: 54,8 g.

Príklad 6 - Výroba nekryštalického sulfátu paroxetínu (2:1)

Koncentrovaná kyselina sírová (1,6 g) sa zriedila na 10 ml vodou a roztok sa pomaly pridal k miešanej zmesi bázy paroxetínu (11,0 g) a vody (20 ml). Číry roztok sa za zníženého tlaku odparil, aby vznikla biela krehká sklovitá látka.

Príklad 7 - Výroba sulfátu paroxetínu (2:1)

Koncentrovaná kyselina sírová (16 g) sa zriedila na 100 ml vodou a roztok sa pomaly pridal k miešanej zmesi bázy paroxetínu (109,8 g) a vody (200 ml). Číry roztok sa nechal cez noc vychladnúť, potom sa premiešal a naočkoval, až kým kryštalizácia neprebehla úplne. Produkt sa zozbieral filtráciou, premyl sa propán-2-olom a vysušil sa vo vákuu.

Výťažok: 96,7 g.

Príklad 8 - Kryštalizácia nekryštalického sulfátu paroxetínu (2:1)

Nekryštalický sulfát paroxetínu vyrobený v príklade 6 sa nechal suspendovať v propán-2-ole (200 ml), silno sa premiešal a postupne sa zohrial do refluxu. Po 2 hodinách bolo možné pozorovať, že forma sulfátu paroxetínu sa zmenila, takže sa zmes ochladila, prefiltrovala, premyla sa studeným propán-2-olom a vysušila sa vo vákuu, aby vznikol kryštalický sulfát paroxetínu (2:1). Výťažok: 8,5 g.

Príklad 9 - L(+)-Vínan paroxetínu 1:1

Kyselina L(+)-vínna (1,25 g) sa rozpustila v propán-2-ole (10 ml) za zohriatia a zmiešala sa s miešaným roztokom bázy paroxetínu (2 g) v toluéne (20 ml). Vytvorená kryštalická suspenzia sa miešala ďalšiu hodinu pri izbovej teplote. Nakoniec sa produkt odfiltroval, premyl sa acetónom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok 2,65 g.

Príklad 10 - L(+)-Vínan paroxetínu 1:1

Roztok kyseliny L(+)-vínnej (1,0 g) v metanole sa zmiešal s roztokom bázy paroxetínu (1,75 g) v metanole (15 ml) a zmes sa miešala pri izbovej teplote. Kryštály sa oddelili v priebehu niekoľkých minút a suspenzia sa miešala ďalšiu hodinu pri izbovej teplote. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa acetónom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok 2,01 g.

Príklad 11 - Výroba L(+)-vínanu paroxetínu 1:1 vo väčšom meradle

Kyselina L(+)-vínna (25 g) sa rozpustila v propán-2-ole (200 ml) za zohriatia a zmiešala sa s roztokom bázy paroxetínu (42 g) v toluéne (400 ml). Vzniknutý kryštalický precipitát sa miešal 1 hodinu pri izbovej teplote, potom pri 0 °C ďalšiu hodinu. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa acetónom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok 59,88 g.

t. t. 176 až 178 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1718, 1062, 1504, 1490, 1465, 1242, 1190, 1106, 833, 780, 650 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int.
6,1	12,8
14,2	44,7
16,2	25,7
17,3	42,6
17,9	100,00
20,1	24,0
20,4	30,6
21,9	34,5
22,3	48,6
22,6	48,6
23,0	33,0
24,0	42,2
25,1	36,9
25,7	52,5
26,1	59,5
27,3	27,8
28,6	21,3
34,3	24,2

Príklad 12 - D(-)-Vínan paroxetínu 1:1

Kyselina D(-)-vínna (1,25 g) sa rozpustila v propán-2-ole (10 ml) za zohriatia a zmiešala sa s miešaným roztokom bázy paroxetínu (2,1 g) v toluéne (20 ml). Rýchlo vytvorená kryštalická suspenzia sa miešala ďalšiu hodinu pri izbovej teplote. Nakoniec sa produkt odfiltroval, premyl sa acetónom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok 2,70 g.

Príklad 13 - Výroba D(-)-vínanu paroxetínu 1:1 vo väčšom meradle

Kyselina D(-) vínna (25 g) sa rozpustila v propán-2-ole (200 ml) za zohriatia a rýchlo sa pridala k roztoku bázy paroxetínu (42 g) v toluéne (400 ml). Rýchlo sa vytvoril kryštalický precipitát a miešal sa 1 hodinu pri izbovej teplote, potom pri 0°C ďalšiu hodinu. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa toluénom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok 57,59 g.

t. t. 174 až 176 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 3489, 3354, 1726, 1616, 1462, 1184, 1097, 936, 831, 794, 694 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. (%)
4,4	100,00
16,5	11,6
16,8	27,7
17,3	70,9
17,6	52,9
20,5	15,1
24,3	13,3
25,2	10,6
25,9	10,4
26,3	18,5
26,4	15,4
28,5	12,7
28,8	15,9

Príklad 14 - Výroba nekryštalického soli 2:1 s L(+)-kyselinou vínnou

L(+)-kyselina vínna (1,0 g) sa zohrialala v propán-2-ole (10 ml), aby vznikol roztok a tento sa zmiešal s roztokom paroxetínovej bázy (5,0 g) v toluéne (20 ml).

Výsledný roztok sa miešal pri izbovej teplote a potom sa pridal hexán (50 ml) a precipitovala biela tuhá látka. Suspenzia sa miešala ďalšiu 1 h, potom sa tuhá látka odfiltrovala, premyla sa hexánom a vysušila sa za zníženého tlaku. Röntgenogram ukázal, že tuhá látka je nekryštalickej povahy.

Výťažok: 4,32 g.

Príklad 15 - Výroba kryštalickej soli 2:1 s D(-)-kyselinou vínnou

D(-)-kyselina vínna (1,0 g) sa zohriala v propán-2-ole, aby vznikol roztok. Roztok sa zmiešal s miešaným roztokom paroxetínovej bázy (5,0 g) v toluéne (20 ml). Kryštalizácia sa začala v priebehu dvoch min a suspenzia sa miešala pri izbovej teplote ďalšiu 1 h. Nakoniec sa produkt odfiltroval, premyl sa toluénom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 5,69 g.

Príklad 16 - Výroba kryštalickej soli 2:1 s D(-)-kyselinou vínnou vo väčšom meradle

D(-)-kyselina vínna (10 g) sa rozpustia v propán-2-ole (100 ml) za zohriatia a potom sa zmiešala s miešaným roztokom paroxetínovej bázy (50,4 g) v toluéne (200 ml). V priebehu 5 min precipitovali kryštály a suspenzia sa miešala pri izbovej teplote 1 h a potom ďalšiu 1 h na kúpeli ľad/voda. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa toluénom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 57,12 g.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 3436, 1650, 1556, 1491, 1221, 1120, 1035, 931, 832, 783, 631, 538 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. (%)
3,6	35,1
5,5	33,8
15,6	20,6
16,5	24,4

16,9	53,0
17,1	51,5
17,6	67,7
18,0	57,6
18,7	100,0
19,2	65,2
19,5	74,4
20,1	55,5
21,1	76,1
21,6	38,8
22,9	70,5
23,2	59,7
23,5	53,3
24,3	40,1
27,2	35,3
27,8	27,6
28,7	38,0
28,9	33,6
31,8	27,6

Príklad 17 - Výroba kryštalickej soli 2:1 s L(+)-kyselinou vínnou

Kyslý L(+)-vínan draselný (1,0 g) sa zohrial v zmesi etanolu (120 ml) a vody (40 ml), aby vznikol roztok. Pridala sa báza paroxetínu (4,2 g) v toluéne a zmes sa miešala pri izbovej teplote niekoľko hodín tak, aby zostala číra. Potom sa odparením odstránilo rozpúšťadlo a zvyšok sa znovu rozpustil v toluéne. Odparovací postup sa zopakoval a zvyšok sa miešal s čerstvým toluénom 30 min, aby vznikol kryštalický produkt, ktorý sa odfiltroval, premyl v toluéne a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 2,18 g.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1572, 1463, 1226, 1187, 1098, 1035, 943, 835, 781,721, 598, 542 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
6,0	41,9
13,0	29,7
15,6	75,8
15,9	40,5
16,7	49,9
17,8	69,3
18,0	61,3
19,1	37,6
20,7	63,4
21,2	57,5
21,9	53,2
22,4	80,1
23,1	39,0
24,7	55,5
24,9	59,2
25,5	49,4
26,0	32,7
26,6	57,2
27,6	38,1
28,0	30,9
28,9	25,3
33,1	23,6

Príklad 18 - Výroba mezovínanu paroxetínu 1:1

Roztok kyseliny mezovínnej (2,14 g) vo vode (19 ml) sa vyrobil zohriatím do refluxnej teploty. Propán-2-ol (20 ml) a báza paroxetínu (4,2 g) v toluéne (20 ml) sa pridali a zmes sa miešala, potom sa rozpúšťadlá odstránili destiláciou za zníženého tlaku. Pridal sa toluén (20 ml) a destilácia sa zopakovala, aby vznikol mezovínan 1:1

ako nekryštalická tuhá látka. Triturácia heptánom spôsobila kryštalizáciu tuhej látky a biely práškový produkt sa prefiltraval, premyl heptánom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 3,52 g.

T. t.: 168 až 171°C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1725, 1622, 1463, 1378, 1267, 1104, 944, 824, 779, 677 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [2θ]	Rel. Int. (%)
4,7	71,2
9,4	20,6
11,1	2,1
12,8	2,6
14,6	25,9
15,2	16,9
15,7	15,1
16,6	44,5
17,4	70,0
17,9	44,0
16,7	55,8
19,1	100,0
19,7	49,4
20,7	34,7
21,0	47,3
21,6	3,1
22,4	37,6
23,0	45,3
23,4	56,1
23,7	52,5
24,8	45,3
25,3	50,7

25,8	36,7
26,1	16,3
27,0	5,1
27,5	14,5
28,1	30,1
29,4	7,2
29,9	29,5
30,2	21,1
31,0	7,9
31,5	15,2
31,9	13,8
32,4	13,1
33,2	4,0
33,6	10,9

Príklad 19 - Výroba šťavelanu paroxetínu (1:1)

Kyselina šťavelová (1,15 g) sa rozpustila v metanole (50 ml) za zohriatia. Pridal sa roztok bázy paroxetínu v toluéne (4,2 g v 20 ml) a reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu, aby vznikla biela sklovitá tuhá forma nekryštalického šťavelanu paroxetínu. Triturácia heptánom spôsobila kryštalizáciu na bielu práškovú tuhú látku, ktorá sa prefiltrovala, premyla heptánom a vysušila sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 2,93 g.

T. t. 122 až 134 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásy pri 1732, 1634, 1505, 1376, 1038, 930, 835, 720, 538 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. (%)
8,1	3,1
10,6	2,7

12,9	9,2
13,8	18,8
15,7	30,1
16,3	34,4
19,1	100,0
19,7	77,1
20,1	63,1
21,4	65,2
22,6	54,9
23,1	44,1
24,8	38,4
26,1	44,3
26,7	47,0
27,3	38,9
28,9	31,3
30,5	24,8
32,1	27,3
33,0	27,7
34,6	54,6

Príklad 20 - Výroba šťavelanu paroxetínu (2:1)

Kyselina šťavelová (1,15 g) sa pridala do metanolu (40 ml) a zmes sa zohriala, aby sa kyselina celkom rozpustila. Pridala sa báza paroxetínu v toluéne (8,4 g v 40 ml) a roztok sa miešal pri izbovej teplote. Rýchlo sa oddeľovali biele kryštály. Produkt sa odfiltroval, premyl sa heptánom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výtťažok: 7,34 g.

t. 207 až 211 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1585, 1509, 1377, 1286, 1081, 926, 831, 761, 604, 574 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
5,4	3,9
6,3	2,8
8,4	7,3
11,1	8,1
12,6	11,3
13,4	7,1
14,2	27,8
14,9	23,3
16,0	54,4
16,4	59,6
16,7	86,3
17,2	38,8
18,4	81,8
18,6	77,4
19,4	51,2
19,9	53,0
20,5	63,1
21,6	100,0
22,2	40,6
22,7	40,3
23,1	37,5
23,4	29,3
25,4	95,6
26,9	55,2
27,8	41,2
30,1	34,6
31,8	27,3
32,6	25,5
34,0	23,1

Príklad 21 - Výroba soli 1:1

Kyselina fumárová (0,3 g) sa zahriala v zmesi toluénu (5 ml) a propán-2-olu (5 ml), aby vznikol roztok. Tento roztok sa zmiešal s roztokom voľnej bázy paroxetínu (1 g) v toluéne za miešania. Kryštály sa oddelili v priebehu 2 min a suspenzia sa pri izbovej teplote miešala ďalšiu 1 h. Nakoniec sa produkt odfiltroval, premyl sa v toluéne a vysušil sa za zníženého tlaku.

Molárny pomer paroxetínu voči kyseline fumárovej = 1:1.

Príklad 22 - Výroba soli 1:1 vo väčšom meradle

Kyselina fumárová (30 g) sa zahriala v propán-2-ole, kým sa tuhá látka nerozpustila a teplý roztok sa zmiešal s roztokom voľnej bázy paroxetínu (84 g) v toluéne (500 ml) za miešania. Kryštály sa rýchlo oddeľovali a suspenzia sa miešala 1 h pri izbovej teplote, potom 1 h pri 0 °C (kúpeľ ľad/voda). Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli v toluéne a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 102,31 g.

Molárny pomer paroxetínu voči kyseline fumárovej = 1:1.

Charakteristické údaje soli fumarátu paroxetínu 1:1:

T. t. 180 až 182 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1706, 1659, 1504, 1487, 1466, 1295, 1184, 1032, 833, 792, 636 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. (%)
4,8	11,8
14,4	58,0
16,4	53,7
16,9	16,7
17,9	100,0
19,0	20,1
19,2	24,9

20,0	55,8
20,2	25,2
21,6	27,1
24,0	626
24,3	60,4
26,6	46,5
28,3	58,2
29,0	40,5
32,9	19,4

Príklad 23 - Výroba soli 2:1

Kyselina fumárová (0,3 g) sa zohriala v propán-2-ole (10 ml), kým sa tuhá látka nerozpustila a tento roztok sa zmiešal s voľnou bázou paroxetínu (2,1 g) v toluéne (20 ml). Zmes sa miešala 1 h pri izbovej teplote a začal sa oddeľovať gél. Pridal sa dietyéter (20 ml) a kryštalizoval produkt. Suspenzia sa miešala ďalšiu 1 h. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa dietyléterom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 1,79 g

Molárny pomer paroxetínu voči kyseline fumárovej = 2:1.

Príklad 24 - Výroba soli 2:1 vo väčšom meradle

Kyselina fumárová (9 g) sa zohriala v propán-2-ole (200 ml), kým sa tuhá látka nerozpustila a teplý roztok sa pridal k roztoku voľnej bázy paroxetínu (63 g) v toluéne (600 ml). Zmes sa miešala pri izbovej teplote a kryštalizoval produkt. Po 1 h bolo potrebné pridať ďalší toluén, aby bolo možné zozbierať kryštály filtráciou. Produkt sa premyl v toluéne a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 58,86 g.

Molárny pomer paroxetínu voči kyseline fumárovej = 2:1.

Príklad 25 - Výroba nekryštalickej soli

Fumarát paroxetínu (2 g) (vyrobený ako v príklade 22) sa zohrial v metanole (50 ml), aby vznikol roztok. Rozpúšťadlo sa odstránilo odparením na vodnom kúpeli pri teplote medzi 70 a 80°C. Produktom bola sklovitá tuhá látka, ktorej röntgenogram ukázal, že ide o nekryštalickú látku.

Charakteristické údaje soli fumarátu paroxetínu 1:1:

T. t. 164 až 165 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1644, 1508, 1464, 1246, 1205, 1138, 1044, 934, 836, 835, 722, 674 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. (%)
11,4	3,8
12,4	9,4
12,9	3,9
15,3	5,4
15,8	6,9
16,5	11,8
18,2	25,8
19,4	100,0
19,8	41,9
21,7	32,6
22,6	31,4
23,0	39,2
27,8	38,2
28,4	14,3
33,4	12,1

Príklad 26

Kyselina propiónová (0,5 ml) sa pridala k roztoku voľnej bázy paroxetínu (2 g) v toluéne (20 ml). Žiadne kryštály sa neoddeľovali, kým sa roztok nezriedil hexánom (40 ml), kedy vznikol olej, ktorý v priebehu 1 h kryštalizoval. Suspenzia sa miešala ďalšiu 1 h pri izbovej teplote. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa hexánom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 0,60 g.

Príklad 27

Kyselina propiónová (15 ml) sa pridala k roztoku voľnej bázy paroxetínu (63 g) v toluéne (150 ml). Zmes sa zriedila hexánom (1500 ml) a vytvoril sa olej, ktorý v priebehu niekoľkých min začal kryštalizovať. Suspenzia sa miešala 1 h pri izbovej teplote, potom 1 h pri 0°C (kúpeľ ľad/voda). Produkt sa odfiltroval, premyl sa hexánom a vysušil sa za zníženého tlaku. Keďže nejaká časť oleja nekryštalizovala, pridalo sa viac hexánu a zmes sa miešala cez noc pri izbovej teplote. Nakoniec sa produkt odfiltroval, premyl sa hexánom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 60,0 g.

Charakteristické údaje propionátu paroxetínu:

T. t. 89 až 81 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1634, 1604, 1461, 1289, 1249, 1223, 1193, 1036, 979, 870, 808, 721, 671 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [2θ]	Rel. Int. (%)
5,7	37,8
8,1	29,2
16,2	40,6
16,6	69,8
17,1	100,0

18,9	83,0
19,2	24,1
19,7	23,6
21,7	98,5
22,2	20,7
22,5	42,3
22,6	38,4
22,9	21,6
23,3	45,3
23,7	70,0
25,2	54,2
27,3	20,6
27,8	46,2
28,1	44,4
29,5	29,0
32,0	21,1

Príklad 28 - Výroba kryštalického mravčanu paroxetínu

Roztok bázy paroxetínu v toluéne (2 ml, 2,55 mmolu) sa pridal k roztoku kyseliny mravčej (0,12 g, 2,50 mmolu) v toluéne (10 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, aby vznikla biela tuhá látka. Trituráciou dietyléterom (c. 10 ml) a filtráciou pod dusíkom vznikla biela tuhá látka, ktorá sa premyla dietyléterom (2 x 10 ml) a vysušila sa.

Výťažok: 0,84 g.

Príklad 29 - Výroba kryštalickej soli vo väčšom meradle

Roztok bázy paroxetínu v toluéne (120 ml, 153,0 mmolu) sa pridal k roztoku kyseliny mravčej (7,2 g, 156,0 mmolu) v toluéne (300 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, aby vznikla biela tuhá látka. Trituráciou dietyléterom (c. 400 ml)

a filtráciou vznikla biela tuhá látka, ktorá sa premyla dietyléterom (2 x 100 ml) a vysušila sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 56,10 g.

^1H NMR (CDCl_3) ukázala pomer medzi kyselinou mravčou a paroxetínom 1:1.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1638, 1574, 1508, 1490, 1462, 1377, 1342, 1279, 1246, 1204, 1136, 1090, 1044, 934, 913, 836, 804, 786, 762, 722, 674, 603, 577, 542 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku ($\text{Cu K}_{2\alpha}$)

Uhol [$^{\circ}2\theta$]	Rel. Int. (%)
12,6	16,3
16,3	11,4
16,8	29,8
16,9	29,8
18,6	10,1
19,5	100,0
20,2	20,9
20,4	16,9
21,0	13,5
21,5	11,8
22,1	32,8
22,7	30,4
23,1	42,3
25,8	13,6
27,8	41,6
28,7	11,3
29,0	14,2
29,7	10,6
32,6	11,4
34,0	12,1

Príklad 30 - Výroba nekryštalického L-glutamanu paroxetínu

Roztok bázy paroxetínu v toluéne (5 ml, 6,38 mmolu) sa pridal k suspenzii kyseliny L-glutámovej (0,94 g, 6,38 mmolu) v horúcom metanole (45 ml). Zmes sa zohrievala do refluxu 1 h, nechala sa vychladnúť, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Reziduálny olej sa zriedil toluénom (15 ml) a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Trituráciou dietyléterom (c. 20 ml) a filtráciou pod dusíkom vznikol biely prášok, ktorý sa premyl dietyléterom (2 x 10 ml) a vysušil sa. (Výtťažok: 2,64 g, 87 %).

^1H NMR (DMSO) ukazuje pomer medzi kyselinou glutámovou a paroxetínom 1:1.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1465, 1377, 1223, 1186, 1037, 931, 831, 721, 541 cm^{-1} .

Príklad 31 - Výroba nekryštalického D-glutamanu paroxetínu

Roztok bázy paroxetínu v toluéne (5 ml, 6,38 mmolu) sa pridal k suspenzii kyseliny D-glutámovej (0,94 g, 6,38 mmolu) v horúcom metanole (45 ml). Zmes sa zohrievala do refluxu 1 h, nechala sa vychladnúť, prefiltrovala sa a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Reziduálny olej sa zriedil toluénom (30 ml) a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Trituráciou dietyléterom (c. 20 ml) a filtráciou pod dusíkom vznikla bledohnedá tuhá látka, ktorá sa premyla dietyléterom (2 x 10 ml) a vysušila sa vo vákuu.

Výtťažok: 2,65 g.

^1H NMR (DMSO) ukázala pomer medzi kyselinou D-glutámovou a paroxetínom 1:1.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1558, 1465, 1377, 1224, 1187, 1038, 931, 832, 722, 541 cm^{-1} .

Príklad 32 - Výroba kryštalickej soli 1:1 s kyselinou L-glutámovou

Voľná báza paroxetínu (2,1g) v toluéne sa pridala k suspenzii kyseliny L-glutámovej (0,8 g) v propán-2-ole (90 ml) a vody (15 ml), miešala sa a zriedila ďalším toluénom (100 ml). Zmes sa opatrne zohriala tak, aby sa rozpustila kyselina

a zmes sa odparila. Zvyšok po odparení sa miešal pri izbovej teplote so zmesou toluénu (50 ml) a *n*-hexánu (50 ml), kým nebolo zjavné, že produkt kryštalizuje a potom ďalšiu hodinu. Nakoniec sa kryštály zozbierali filtráciou, premyli sa hexánom a vysušili sa za zníženého tlaku.

t. t. 92 až 98 °C.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1650, 1598, 1573, 1507, 1207, 1043, 933, 826, 804, 648, 540 cm⁻¹.

Röntgenogram prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
13,4	11,9
15,7	18,4
17,4	38,9
17,5	33,1
19,1	100,0
19,7	55,0
20,2	31,6
20,8	32,9
21,5	44,1
22,5	66,5
22,7	60,0
24,0	38,0
24,4	24,1
27,3	35,9
29,2	20,6
30,5	14,6
32,2	15,2
33,2	15,7
34,0	23,5

Príklad 33 - Výroba kryštalického D-glutamanu paroxetínu 1:1

Roztok bázy paroxetínu (4,2 g) v toluéne (10 ml) sa pridal k suspenzii kyseliny D-glutámovej (1,88 g, 12,76 mmolov) vo vode (35 ml) a toluénu (40 ml). Reakčná zmes sa miešala a priviedla sa do refluxnej teploty a všetka voda sa odstránila za použitia prístroja Deana a Starka. Takmer okamžite sa oddeľovala tuhá látka. Zmes sa ochladila na 0 °C a reakčná zmes sa zriedila propán-2-olom (80 ml) za miešania, aby vznikol D-glutaman paroxetínu ako soľ 1:1, ako biela kryštalická tuhá látka. Produkt sa odfiltroval pod dusíkovou atmosférou a vysušil sa za zníženého tlaku.
t. t. = 195 °C.

Molárny pomer podľa ¹H NMR paroxetínu ku kyseline D-glutámovej = 1:1

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 2741, 1642, 1584, 1510, 1315, 1150, 1078, 947, 867, 675, 538 cm⁻¹.

Röntgenogram prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
3,8	44,3
6,2	3,1
6,9	2,8
9,7	10,9
11,5	35,7
11,9	17,8
12,5	5,5
13,2	11,1
14,2	22,8
14,7	3,7
15,3	12,8
16,0	28,9
16,3	12,4
16,8	9,2
17,6	9,0
18,3	78,5

18,6	37,8
19,3	74,8
19,9	51,8
20,3	36,2
20,8	27,3
22,3	27,9
22,7	100,0
23,5	66,6
23,9	41,2
24,4	33,9
25,0	19,4
26,1	13,9
26,6	10,8
27,1	19,6
27,9	48,2
28,7	30,4
31,0	14,4
31,6	15,7
32,2	16,3
33,3	24,1
34,4	22,6

Príklad 34 - Výroba kryštalického jantaranu paroxetínu 1:1

Kyselina jantárová (0,35 g) sa rozpustila v propán-2-ole (5 ml) za zohriatia a zmiešala sa s roztokom bázy paroxetínu (1 g) v toluéne (10 ml). Roztok sa zriedil etylacetátom (15 ml) a hexánom (20 ml). Na začiatku sa vytvoril olej, ale tento potom v priebehu 15 min pod vplyvom ryhovania a ultrazvuku kryštalizoval. Suspenzia sa miešala pri približne 20 °C ďalšiu hodinu, potom sa kryštály odfiltrovali, premyli sa etylacetátom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výtťažok: 0,92 g.

Príklad 35 - Výroba kryštalického jantaranu paroxetínu 1:1 vo väčšom meradle

Kyselina jantárová (20 g) sa rozpustila v propán-2-ole (300 ml) za zohriatia a zmiešala sa s roztokom bázy paroxetínu (60 g) v toluéne 500 ml. Teplý roztok sa zriedil etylacetátom (500 ml) a hexánom (800 ml) a silno sa miešal. V priebehu niekoľkých minút sa začali oddeľovať kryštály a miešanie pokračovalo pri 20 °C 1 h a potom pri 0 °C ďalšiu 1 h. Nakoniec sa kryštály odfiltrovali, premyli sa etylacetátom a vysušili sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 66,24 g.

T. t. 116 až 117 °C.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1713, 1573, 1488, 1464, 1272, 1185, 1032, 833, 793, 721, 627 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [2θ]	Rel. Int. (%)
4,8	6,0
11,3	15,8
14,4	33,7
16,3	60,1
17,8	99,3
19,2	25,1
19,9	61,4
21,6	20,5
21,8	26,8
23,9	72,8
24,1	100,0
24,5	25,9
25,5	34,6
26,4	72,6
27,1	28,4
27,3	26,7
28,2	32,4

28,6	21,9
29,0	27,4
29,4	35,8
32,8	17,5

Príklad 36 - Alternatívna výroba kryštalického jantaranu paroxetínu 1:1

Kyselina jantárová (0,7 g) sa zohriala v propán-2-ole (10 ml), aby vznikol roztok, ktorý sa potom pridal k roztoku voľnej bázy paroxetínu (4,2 g) v toluéne (10 ml). Zmes sa zriedila dietyléterom (30 ml) a hexánom (30 ml) a vytvorený olej pod vplyvom ryhovania a ultrazvuku kryštalizoval. Suspenzia sa miešala približne ďalšiu hodinu, potom sa prefiltrovala, premyla sa dietyléterom a vysušila sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 0,99 g.

Príklad 37 - Výroba kryštalického jantaranu paroxetínu 1:1

Roztok kyseliny jantárovej (0,35 g) v horúcom propán-2-ole sa zmiešal s roztokom bázy paroxetínu (1 g) v toluéne (10 ml). Zmes sa miešala pri približne 20°C a potom sa zriedila hexánom (15 ml), kedy sa vytvoril olej, ktorý za státia kryštalizoval. Tuhá látka sa odfiltrovala, premyla sa hexánom a vysušila sa za zníženého tlaku.

Výťažok: 0,6 g.

Príklad 38 - Výroba kryštalického jantaranu paroxetínu 2:1

Roztok kyseliny jantárovej (0,35 g) v metanole (10 ml) sa pridal k roztoku voľnej bázy paroxetínu (2,1 g) v toluéne (10 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo odparením za zníženého tlaku, aby vznikla biela krehká pena. Pridal sa dietyléter (25 ml) a hexán (25 ml) a tuhá látka bola triturovaná, aby vznikla tuhá, ľahko miešateľná látka. Po miešaní 30 min sa produkt odfiltroval, premyl sa dietyléterom a vysušil sa za zníženého tlaku.

Príklad 39 - Výroba benzoanu paroxetínu

Báza paroxetínu (2,1 g) v toluéne (5 ml) sa pridala k suspenzii kyseliny benzoovej (0,78 g, 6,38 mmolu) v toluéne (15 ml) a silno sa miešala. Rozpúšťadlo sa odstránilo zo vzniknutého číreho roztoku odparovaním vo vysokom vákuu, aby vznikol benzoan paroxetínu.

Výťažok: 2,9 g.

Molárny pomer paroxetínu ku kyseline benzoovej = 1:1

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 2879, 1627, 1509, 1376, 1037, 932, 830, 799, 695 cm^{-1} .

Príklad 40 - Výroba citranu paroxetínu (1:1)

Roztok bázy paroxetínu (4,2 g) v toluéne (25 ml) sa pridal k suspenzii kyseliny citrónovej (2,45 g) vo vode (4 ml) a zmes sa zohriala do refluxu, aby vznikol číry roztok. Voda sa odstránila zohriatím do refluxu v prístroji Deana a Starka, potom sa zmes ochladila a rozpúšťadlo sa dekantovalo. K tuhému zvyšku sa pridal čerstvý toluén (20 ml) a zmes sa opäť zohriala do refluxu v prístroji Deana a Starka. Nakoniec sa toluén odstránil za zníženého tlaku a zvyšok sa miešal s heptánom cez noc a vysušil sa, aby vznikol citran paroxetínu 1:1 ako žltkastý prášok.

Príklad 41 - Výroba citranu paroxetínu (2:1)

Roztok bázy paroxetínu (4,2 g) v toluéne (30 ml) sa pridal k suspenzii kyseliny citrónovej (1,23 g) vo vode (2 ml) a zmes sa zohriala do refluxu, aby vznikol číry roztok. Voda sa odstránila zohriatím do refluxu v prístroji Deana a Starka, potom sa zmes ochladila a rozpúšťadlo sa dekantovalo. K tuhému zvyšku sa pridal propán-2-ol (30 ml) a zmes sa zohrievala po refluxnú teplotu 30 min, potom sa ochladila na izbovú teplotu (približne 22 °C), pričom sa vytvoril žltkastý precipitát. Produkt, citran paroxetínu 2:1 bol zozbieraný filtráciou pod dusíkovou atmosférou a vysušil sa vo vákuu.

Výťažok: 3,1 g.

IR spektrum (nujolová suspenzia):

Pásky pri 2970, 2360, 1738, 1622, 1487, 1134, 929, 830, 668 cm^{-1} .

Príklad 42 - Výroba citranu paroxetínu (2:1)

Roztok bázy paroxetínu (6,3 g) v toluéne (25 ml) sa pridal k suspenzii kyseliny citrónovej (1,23 g) vo vode (2,5 ml) a zmes sa zohriala do refluxu, aby vznikol číry roztok. Voda sa odstránila zohriatím do refluxu v prístroji Deana a Starka, potom sa zmes ochladila a rozpúšťadlo sa dekantovalo. Reziduálny toluén odstránil za zníženého tlaku a tuhý produkt sa miešal s heptánom cez noc, odfiltroval sa a vysušil za zníženého tlaku, aby vznikol citran paroxetínu 3:1 ako žltkastý prášok.

Výťažok: 5,1 g.

IR spektrum (nujolová suspenzia):

Pásky pri 2970, 2359, 1738, 1558, 1487, 1366, 1035, 929, 830, 720 cm^{-1} .

Príklad 43 - Výroba nitrátu paroxetínu

Koncentrovaná kyselina dusičná (1,7 g, 1,2 ml, 19,14 mmolu) sa zriedila vodou (28 ml) a roztok sa zmiešal s roztokom bázy paroxetínu (6,3 g) v toluéne (15 ml). Zmes sa zohrievala do refluxu v prístroji Deana a Starka pod dusíkom, až kým sa všetka voda neodstránila a výsledný roztok sa ochladil na izbovú teplotu a odparil sa na olej. Pri zriedení oleja s toluénom (10 ml) produkt kryštalizoval; ku kryštálom sa pridal heptán (100 ml) a suspenzia sa miešala pri izbovej teplote. Nakoniec sa kryštály zozbierali filtráciou, premyli sa heptánom vysušili sa vo vákuu.

Výťažok: 5,1 g.

T. t. 95 až 99 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1630, 1504, 1458, 1321, 1037, 930, 834, 719, 574 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
6,5	1,3
8,1	0,3
9,7	1,3
11,5	1,0
13,0	19,5
13,7	12,9
14,0	7,8
14,5	4,6
15,8	11,8
16,7	17,1
18,0	52,4
19,1	76,9
19,4	100,0
21,0	17,2
23,1	39,3
23,9	27,4
24,2	32,3
24,7	17,5
25,9	14,7
26,9	40,3
27,2	38,4
28,1	23,1
28,8	26,6
29,7	15,7
31,0	11,8
32,0	17,5
33,5	10,4

Príklad 44 - Fosfát paroxetínu vo forme soli 1:1

Roztok bázy paroxetínu (2,1 g) v toluéne (20 ml) bol zriedený acetónom (20 ml). Pridala sa kyselina ortofosforečná v propán-2-ole (1,5 ml, 3,675 molárna) a zmes sa zriedila ďalším propán-2-olom (20 ml) a miešala sa 1 h pri izbovej teplote. Produkt kryštalizoval a bol odfiltrovaný, premyl sa propán-2-olom a vysušil sa vo vákuu.

Výťažok: 1,92 g.

Príklad 45 - Výroba fosfátu paroxetínu vo forme soli 1:1 vo väčšom meradle

Kyselina ortofosforečná v propán-2-ole (45 ml, 3,675 molárna) sa pridala k roztoku bázy paroxetínu (63 g) v toluéne (600 ml). Zmes sa miešala 1 h a potom sa zriedila acetónom (600 ml). Kryštalizácia sa začala v priebehu niekoľkých min a suspenzia sa miešala 1 h pri izbovej teplote a ďalšiu 1 h na kúpeli ľad/voda. Kryštalický produkt sa odfiltroval, premyl sa propán-2-olom a vysušil sa vo vákuu.

Výťažok: 74,53 g.

T. t. 207 až 210 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1606, 1512, 1466, 1225, 1190, 1079, 1040, 953, 831, 722, 608, 577 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [2θ]	Rel. Int. (%)
14,0	48,6
17,4	80,1
19,8	71,4
21,4	96,3
23,6	65,3
24,8	100,0
26,2	48,6

Príklad 46 - Výroba fosfátu paroxetínu vo forme soli 2:1

Roztok bázy paroxetínu (4,2 g) v toluéne (20 ml) bol opracovaný roztokom kyseliny ortofosforečnej v propán-2-ole (1,5 ml, 3,675 molárnej). Pridal sa propán-2-ol (20 ml) I a precipitovala biela tuhá látka. Suspenzia sa miešala 1 h pri izbovej teplote a potom bol produkt odfiltrovaný, premytý propán-2-olom a vysušený vo vákuu.

Výťažok: 3,40 g.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1573, 1466, 1225, 1189, 1039, 876, 834, 782, 720, 547 cm^{-1} .

Príklad 47 - Výroba nekryštalického fosfátu paroxetínu 2:1

Báza paroxetínu (4,2 g) v toluéne (10 ml) sa pridala k suspenzii vodného roztoku kyseliny ortofosforečnej (0,37 ml, 14,6 molárneho, 85 %) v metanole (50 ml) za miešania a vytvoril sa číry roztok. Rozpúšťadlá sa odstránili destiláciou vo vákuu, aby vznikol olej, ktorý sa rozpustil v toluéne (30 ml) a rozpúšťadlo sa znovu odstránilo. Výsledná sklovitá tuhá látka bola triturovaná heptánom (50 ml), aby vznikla biela prášková nekryštalická tuhá látka, ktorá sa odfiltrovala, premyla sa heptánom a vysušila sa vo vákuu.

Výťažok: 2,51 g.

Príklad 48 - Kryštalizácia fosfátu paroxetínu 2:1

Nekryštalický fosfát paroxetínu vyrobený v príklade 47 (1 g) suspendoval v zmesi etanolu (18 ml) a propán-2-olu (20 ml) a bol zohriaty do teploty refluxu za miešania. Po 30 min. sa zmes nechala ochladiť, potom sa zozbierala filtráciou a vysušila sa vo vákuu. Zistilo sa, že produktom je kryštalický fosfát paroxetínu 2:1.

Výťažok. 0,89 g.

Molárny pomer paroxetínu voči kyseline fosforečnej = 2:1.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1606, 1468, 1377, 1225, 1040, 952, 783, 609, 578 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
4,6	70,2
8,3	2,3
11,3	8,9
12,5	10,7
14,0	100,0
14,5	16,5
15,3	39,9
15,6	29,8
16,0	25,5
17,4	90,7
17,7	74,6
18,2	49,2
19,2	52,4
20,4	60,0
20,6	50,6
21,5	77,3
21,8	83,6
22,7	40,7
23,5	60,0
24,3	41,5
24,8	78,4
26,2	39,9
28,3	11,3
30,7	8,5
31,5	6,9
33,6	1,5

Príklad 49 - Výroba kryštalického 4-metylbenzénsulfonátu paroxetínu

Roztok bázy paroxetínu v toluéne (2,1 g v 5 ml) sa zmiešal s roztokom monohydrátu kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej (1,21 g) v metanole (15 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, nahradilo sa čerstvým toluénom (10 ml) a znovu sa odparilo. Zvyšok bol triturovaný dietyléterom (15 ml), aby vznikla biela kryštalická látka, ktorá sa prefiltrovala, premyla sa dietyléterom (2x10 ml) a vysušila sa vo vákuovom exsikátore.

Výťažok: 3,09 g.

Príklad 50 - Výroba kryštalického 4-metylbenzénsulfonátu paroxetínu

Roztok bázy paroxetínu v toluéne (42 g v 100 ml) sa pridal k roztoku kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej (24,2 g) v metanole (300 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, zvyšok bol zriedený toluénom (200 ml) a rozpúšťadlo sa znovu odstránilo vo vákuu. Trituráciou dietyléterom (c. 300 ml) vznikla biela kryštalická látka, ktorá sa prefiltrovala, premyla sa dietyléterom (2x50 ml) a vysušila sa vo vákuovom exsikátore.

Výťažok: 61,13 g.

T. t. 105 až 109 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1603, 1504, 1465, 1377, 1224, 1188, 1159, 1119, 1030, 999, 930, 830, 779, 722, 684, 564 cm^{-1} .

Hlavné vrcholy röntgenogram prášku (Cu $K_{2\alpha}$)

Uhol [2θ]	Rel. Int. (%)
4,9	32,8
7,3	21,6
9,9	14,6
12,9	22,3
14,9	22,8
15,9	18,2

16,3	28,0
17,0	17,2
17,3	23,3
17,8	21,1
18,5	34,7
19,0	19,0
19,4	31,2
19,8	45,0
20,5	28,6
20,8	15,7
22,1	100,0
28,0	15,1

Príklad 51 - Výroba fosforanu paroxetínu

Báza paroxetínu (4,2 g) v toluéne (10 ml) sa pridala k 50 % vodnému roztoku kyseliny fosforej (1,32 ml, 9,7 molárnej) a zmes sa miešala približne pri 20°C. Potom sa rozpúšťadlá odstránili destiláciou za zníženého tlaku, aby vznikol nekryštalický fosforan paroxetínu ako krehká sklovitá tuhá látka. Tuhá látka bola triturovaná heptánom, aby vznikla kryštalická soľ ako biela tuhá látka, ktorá sa prefiltrovala pod dusíkom a vysušila sa vo vákuu.

Výťažok 5,1 g.

Molárny pomer paroxetínu voči kyseline fosforej = 1:1.

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 2352, 1602, 1466, 1377, 1151, 1975, 836, 722, 539 cm⁻¹.

Röntgenogram prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
8,2	6,2
9,9	1,1
12,9	1,7
15,6	30,3

16,4	46,1
17,5	17,8
18,6	22,9
19,2	67,1
19,5	36,4
21,2	100,0
21,8	41,0
22,5	24,2
22,6	21,3
23,5	11,6
24,2	73,6
24,9	70,3
25,5	17,7
26,1	9,0
27,6	35,7
28,8	40,0
29,3	11,7
29,9	15,4
31,5	13,5
32,7	14,2
33,1	19,0
34,3	8,6

Príklad 52 - Výroba L(+)-mliečnanu paroxetínu

Báza paroxetínu (2,1 g) v toluéne (5 ml) sa pridala k suspenzii kyseliny L-(+) mliečnej (0,63 g, 6,38 mmolov) v metanole (10 ml) a miešala sa približne pri 20°C, kým nevznikol číry roztok. Potom sa rozpúšťadlá odstránili vo vákuu, aby vznikla biela sklovitá nekryštalická soľ paroxetínu s kyselinou L-(+) mliečnou. Tuhá látka sa triturovala heptánom a biela prášková tuhá forma kryštalického L-(+) mliečnanu paroxetínu sa prefiltrovala, premyla sa heptánom a vysušila sa vo vákuu.

t. t. = 98 až 103 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1647, 1588, 1464, 1377, 1195, 1038, 930, 785, 721 cm^{-1} .

Röntgenogram prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
5,4	6,2
7,8	50,7
8,4	1,2
9,4	0,1
10,4	3,6
11,9	1,3
15,6	39,6
16,3	100,0
16,5	95,2
17,4	61,8
17,7	58,3
18,7	37,4
18,9	14,3
19,6	19,0
20,0	4,5
20,9	8,4
21,4	38,8
21,9	93,4
22,1	61,5
22,9	48,2
23,6	45,7
24,0	28,2
24,8	9,1
25,1	11,8
25,6	7,9

26,2	9,4
26,8	18,2
27,8	40,5
28,4	40,7
29,3	11,0
29,6	15,1
30,1	13,2
31,2	8,0
31,6	10,6
32,2	30,2
32,6	15,7
33,0	10,1
33,7	12,1
34,4	12,1

Príklad 53 - Výroba R(-)mandlanu paroxetínu

Báza paroxetínu (4,2 g) v toluéne (10 ml) sa pridala k suspenzii kyseliny R(-) mandľovej (1,94 g, 12,76 mmolov) v metanole (20 ml) a miešala sa približne pri 20 °C, kým nevznikol čirý roztok. Rozpúšťadlá sa odstránili odparovaním za zníženého tlaku, aby vznikla nie celkom biela sklovitá forma nekryštalického mandelátu paroxetínu. Táto tuhá látka sa triturovala heptánom (50 ml) a biela prášková tuhá látka sa prefiltrovala, premyla sa heptánom a vysušila sa vo vákuu.

Výťažok: 3.9 g.

t. t. = 78 až 83 °C

IR nujolová suspenzia:

Pásky pri 1617, 1463, 1267, 1183, 1015, 984, 870, 735, 539, 516 cm⁻¹.

Hlavné vrcholy röntgenogramu prášku (Cu K_{2α})

Uhol [°2θ]	Rel. Int. (%)
3,6	8,7
9,1	8,2

9,5	29,1
10,5	2,7
13,5	7,9
15,5	10,6
18,2	27,3
18,4	28,9
19,1	100,0
19,5	40,5
20,4	66,4
21,6	30,5
23,0	24,9
23,6	24,7
25,3	18,5
27,2	32,1
27,7	24,9
28,0	20,7
28,8	22,0
29,3	19,9
31,9	15,9
34,1	11,3

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Soľ paroxetínu s kyselinou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z kyseliny sírovej, vínnej, šťaveľovej, fumárovej, propiónovej, mravčej, glutámovej, jantárovej, benzoovej, citrónovej, dusičnej, fosforečnej, 4-metylbenzénsulfónovej, fosfornej, mliečnej a mandľovej a glycínu.

2. Soľ paroxetínu s kyselinou sírovou, vínnou, mezovínnou, šťaveľovou, fumárovou, glutámovou, jantárovou, citrónovou, alebo fosforečnou, kde pomer paroxetínu voči kyseline (v moloch) je 1:1, 2:1 alebo 3:1, a v prípade, ak je pomer menší ako teoretické maximum, soľou je hydrogenovaná soľ alebo zmesná soľ s katiónom iným, ako je vodík.

3. Soľ paroxetínu s kyselinou vínnou, glutámovou, mliečnou alebo mandľovou, kde kyselina je v D alebo L-forme alebo ako ich racemická zmes.

4. Soľ paroxetínu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, ktorá je v nekryštalickej forme.

5. Soľ paroxetínu podľa nárokov 1, 2 alebo 3, ktorá je v kryštalickej forme.

6. Spôsob výroby soli paroxetínu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje precipitáciu, sušenie rozprašovaním alebo sušenie zmrazovaním roztoku soli paroxetínu, alebo vákuovým sušením olejov soli paroxetínu, alebo stuhnutím roztopenej soli paroxetínu.

7. Spôsob výroby soli paroxetínu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrnuje kryštalizáciu alebo rekryštalizáciu z roztoku soli paroxetínu.

8. Spôsob podľa nároku 6 alebo 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že roztok, olej alebo roztopená soľ paroxetínu sa vyrába opracovaním voľnej bázy paroxetínu alebo jej organickej kyslej soli s kyselinou alebo jej soľou (vrátane hydrogenovanej soli), alebo reakciou hydrogenovanej soli paroxetínu s kationom odlišným od vodíka.

10. Farmaceutický prostriedok na liečbu a/alebo prevenciu porúch, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje soľ paroxetínu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 alebo produktu vyrobeného podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 8, spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

9. Použitie soli paroxetínu na výrobu liečiva na liečenie a/alebo prevenciu jednej alebo viacerých porúch u cicavcov.