



(12) PATENTANSØGNING

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.⁷: C 07 D 405/12

(21) Patentansøgning nr: PA 2001 00774

(22) Indleveringsdag: 2001-05-16

(24) Løbedag: 1996-02-05

(41) Alm. tilgængelig: 2001-05-16

(30) Prioritet: 1995-02-06 GB GB 9502297.6
1995-05-15 GB GB 9509807.5

1995-02-17 GB GB 9503112.6

(71) Ansøger: SmithKline Beecham p.l.c., New Horizons Court, Brentford Middlesex, TW8 9EP, Storbritannien

(72) Opfinder: Victor Witold Jacewicz, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN, Storbritannien
Neal Ward, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9 AN, Storbritannien

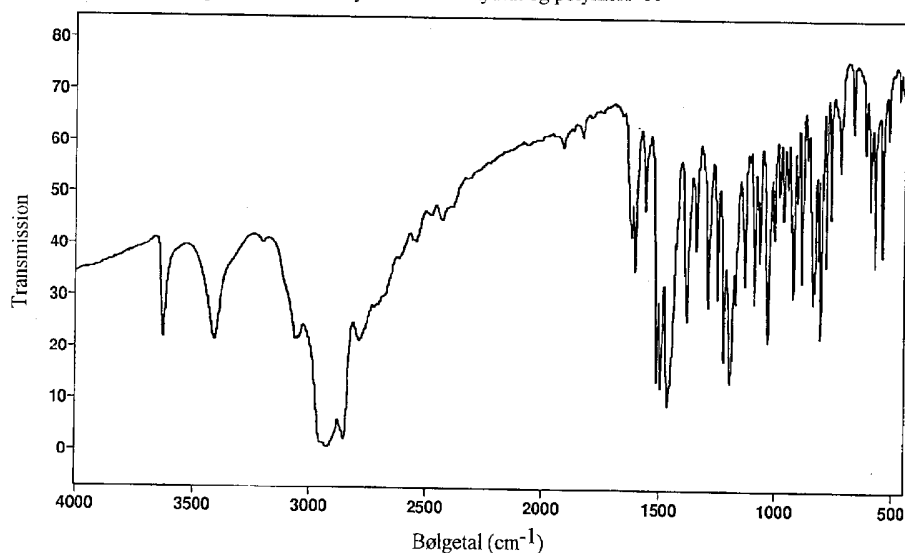
(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang Zacco A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: Ny forbindelse, fremgangsmåde til fremstilling deraf, samt anvendelse deraf til fremstilling af et medikament

(57) Sammendrag:

Den foreliggende opfindelse angår paroxetinhydrochloridanhydrat, som i det væsentlige er frit for bundet organisk opløsningsmiddel, flere former af ovennævnte forbindelse, fremgangsmåder til fremstilling af ovennævnte forbindelse og fremgangsmåder til behandling og/eller forebyggelse af visse sygdomme ved indgivelse af forbindelserne ifølge opfindelsen til en lidende, som har behov derfor.

Fig. 1a: Paroxetinhydrochloridanhydrat og polymorf "A"



PATENTKRAV:

1. Paroxetinhydrochloridanhydrat i form B, k e n d e t e g n e t ved, at det har et smeltepunkt på ca. 138 °C, at det har signifikante IR-bånd (nujol-pasta) ved
5 ca. 538, 574, 614, 675, 722, 762, 782, 815, 833, 884, 925, 938, 970, 986, 1006, 1039, 1069, 1094, 1114, 1142, 1182, 1230, 1274, 1304, 1488, 1510, 1574, 1604 og 1631 cm^{-1} ; at DSC-eksotermen, målt ved 10 °C pr. minut, viser et maksimum på ca. 137 °C i både åbne og lukkede bakker; at det ligeledes har et røntgenstrålediffraktogram omfattende karakteristiske toppe ved 5,7,
10 11,3, 12,4, og 14,3 °2 θ , og et NMR-spektrum i fast tilstand omfattende karakteristiske toppe ved 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7 og 139,0 ppm.
2. Paroxetinhydrochloridanhydrat i form C, k e n d e t e g n e t ved, at det har et smeltepunkt på ca. 164 °C, at det har signifikante IR-bånd (Nujol-pasta) ved
15 ca. 540, 574, 615, 674, 720, 760, 779, 802, 829, 840, 886, 935, 965, 984, 1007, 1034, 1092, 1109, 1139, 1183, 1218, 1240, 1263, 1280, 1507, 1540, 1558, 1598 og 1652 cm^{-1} ; at DSC-eksotermen, målt ved 10 °C pr. minut, viser et maksimum på ca. 161 °C i både åbne og lukkede bakker; at det har et røntgenstrålediffraktogram omfattende karakteristiske toppe ved 10,1, 12,1, 13,1 og
20 14,3 °2 θ , og et NMR-spektrum i fast tilstand omfattende karakteristiske toppe ved 154,0, 148,5, 143,4 og 140,4 ppm.
3. Paroxetinhydrochloridanhydrat i form D, k e n d e t e g n e t ved, at det eksisterer som et semikrystallinsk fast stof med et smeltepunkt på ca. 125 °C.
25
4. Paroxetinhydrochloridanhydrat ifølge krav 1, som foreligger i form af nåle.
5. Paroxetinhydrochloridanhydrat ifølge krav 2, som foreligger i form af nåle eller prismer.
30
6. Fremgangsmåde til fremstilling af et paroxetinhydrochloridanhydrat ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, kendetegnet ved, at den omfatter

- a) omkrystallisation af paroxetinhydrochlorid i et organisk opløsningsmiddel eller en blanding af organiske opløsningsmidler, som danner eller ikke danner et solvat med paroxetinhydrochlorid, og eventuelt
- 5 b) fjernelse af det eller de solvatiserede opløsningsmidler.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, kendetegnet ved, at der anvendes et eller flere opløsningsmidler valgt blandt toluen, butan-1-ol, ethylacetat og 2-butanon.
- 10 8. Paroxetinhydrochloridanhydrat ifølge et vilkårligt af kravene 1-5 til farmaceutisk anvendelse.
- 15 9. Anvendelse af paroxetinhydrochloridanhydrat ifølge et vilkårligt af kravene 1-4 til fremstilling af et lægemiddel til behandling og/eller profylakse af alkoholisme, angst, depression, tvangssygdom, panisk sygdom, kronisk smerte, fedme, senil demens, migræne, bulimi, anoreksi, social fobi, præmenstruelt syndrom (PMS), pubertetsdepression, trichotillomania, dysthymia eller stofmisbrug.
- 20 10. Farmaceutisk præparat omfattende ét eller flere paroxetinhydrochloridanhydrater ifølge krav 1-5.

Fig. 1a: Paroxetinhydrochloridhydrat og polymorf "A"

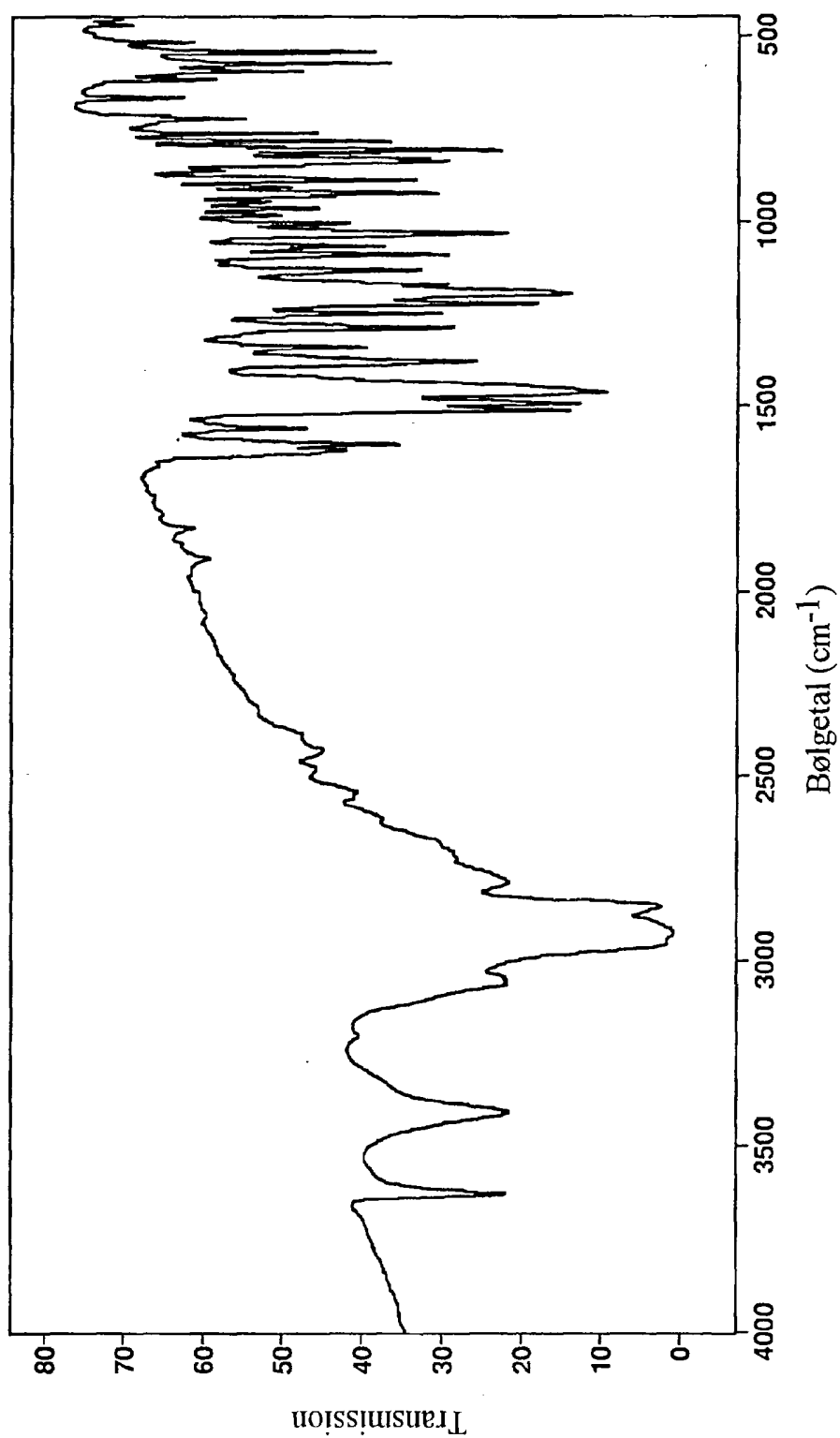


Fig. 1b: Paroxetinohydrochloridanhydrat og polymorf "A"

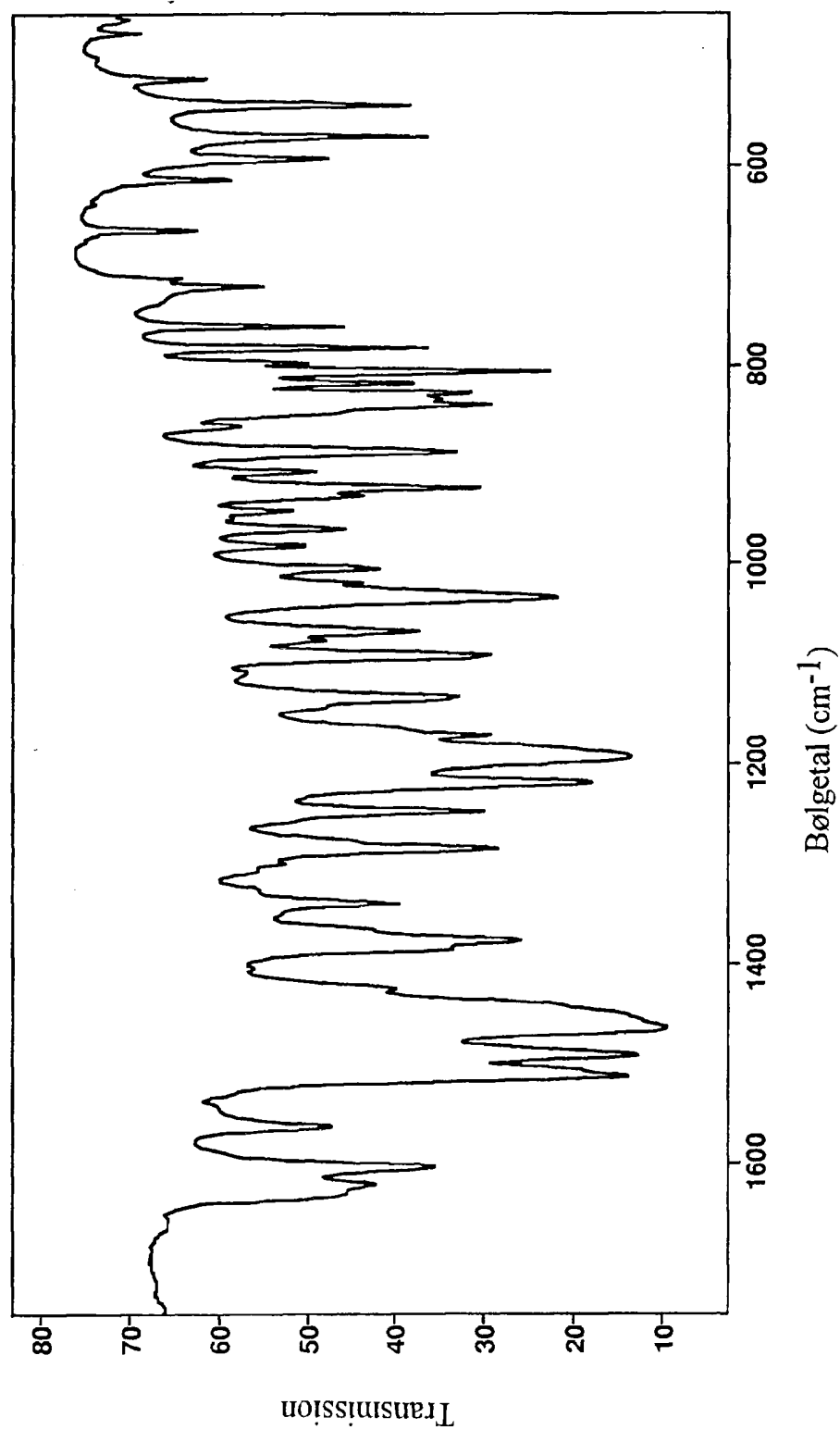


Fig. 2a: Paroxetinohydrochloridanhydrat og polymorf "B"

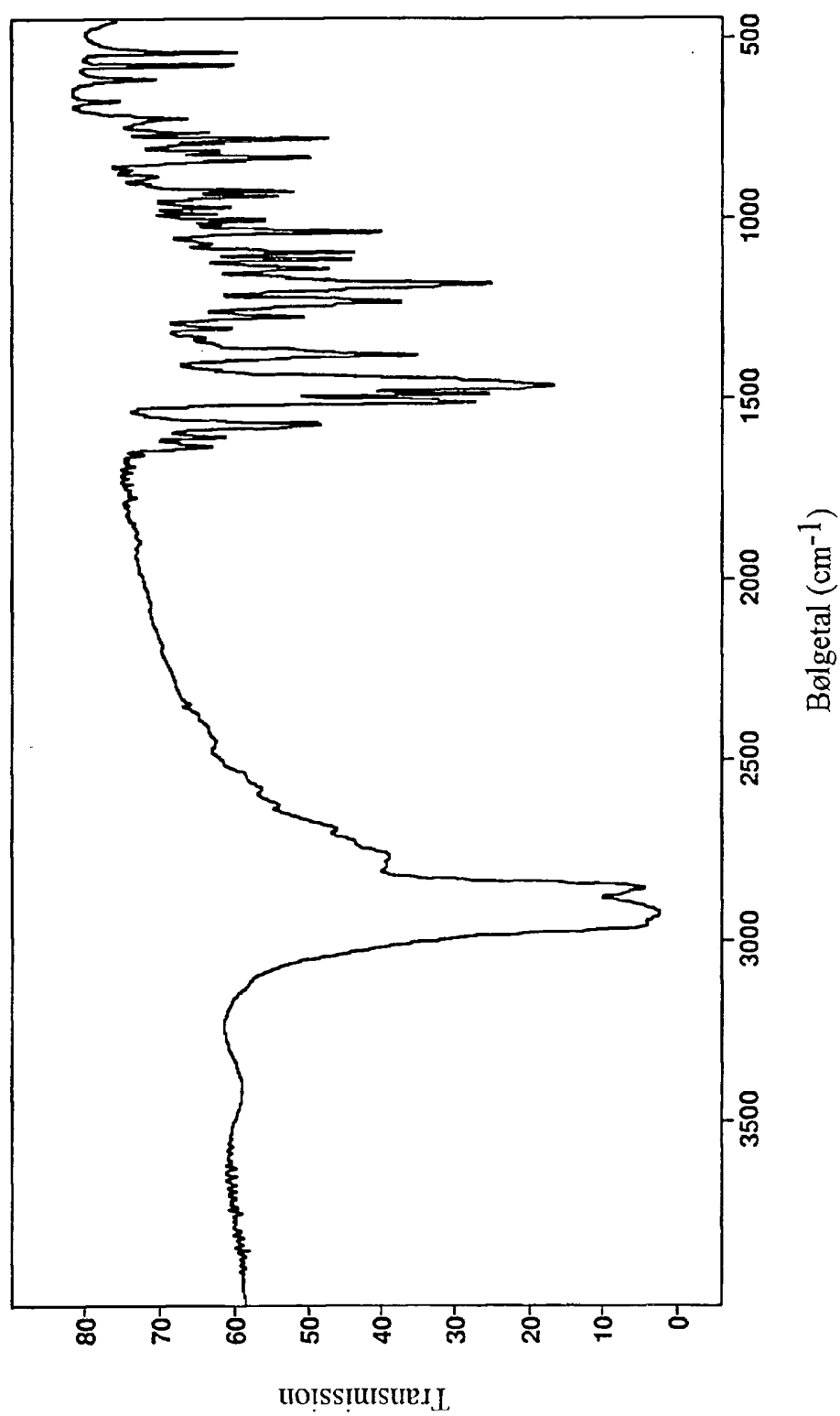


Fig. 2b: Paroxetinohydrochloridanhydret og polymorf "B"

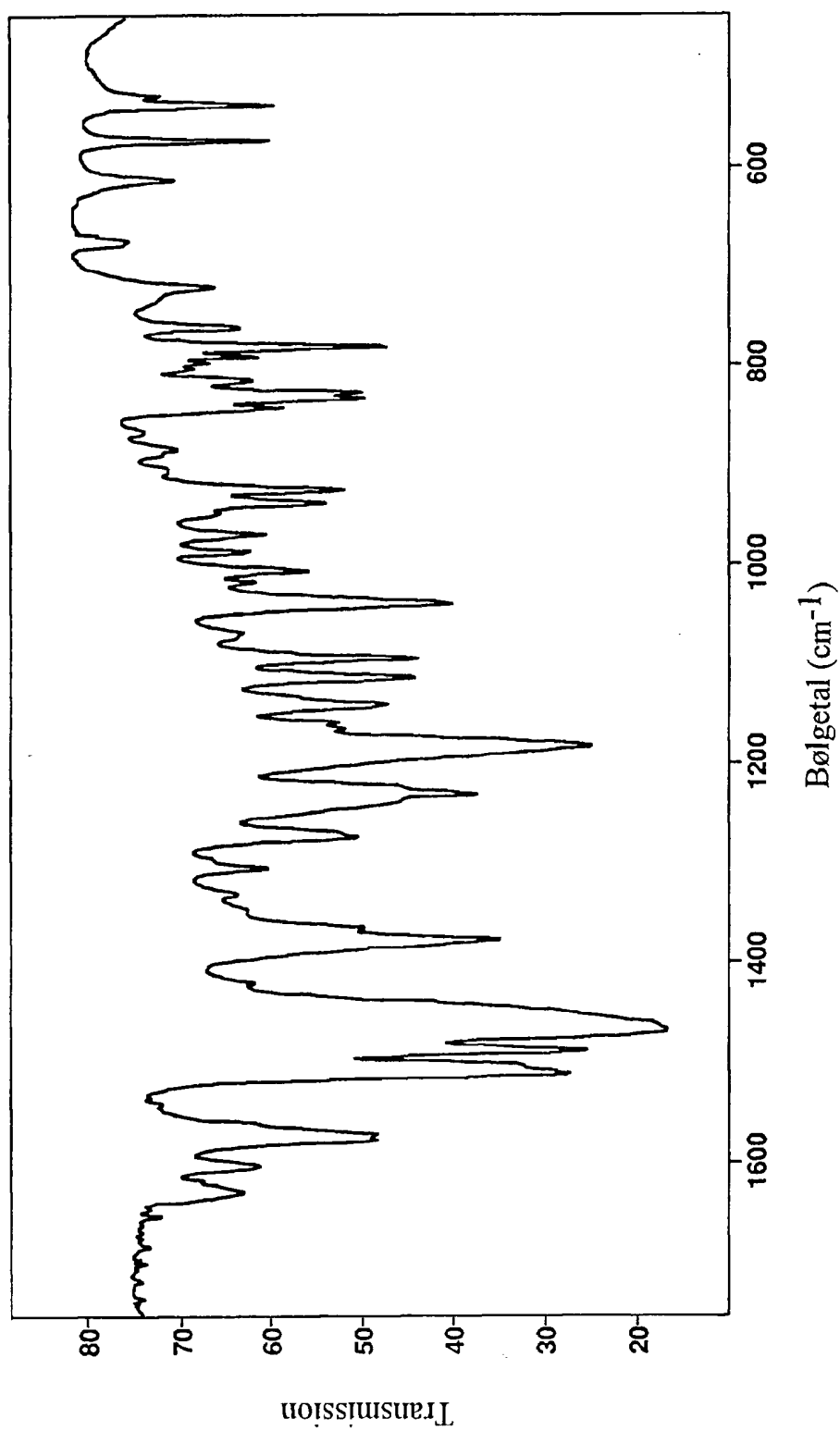


Fig. 3a: Paroxetinohydrochloridanhydrat og polymorf "C"

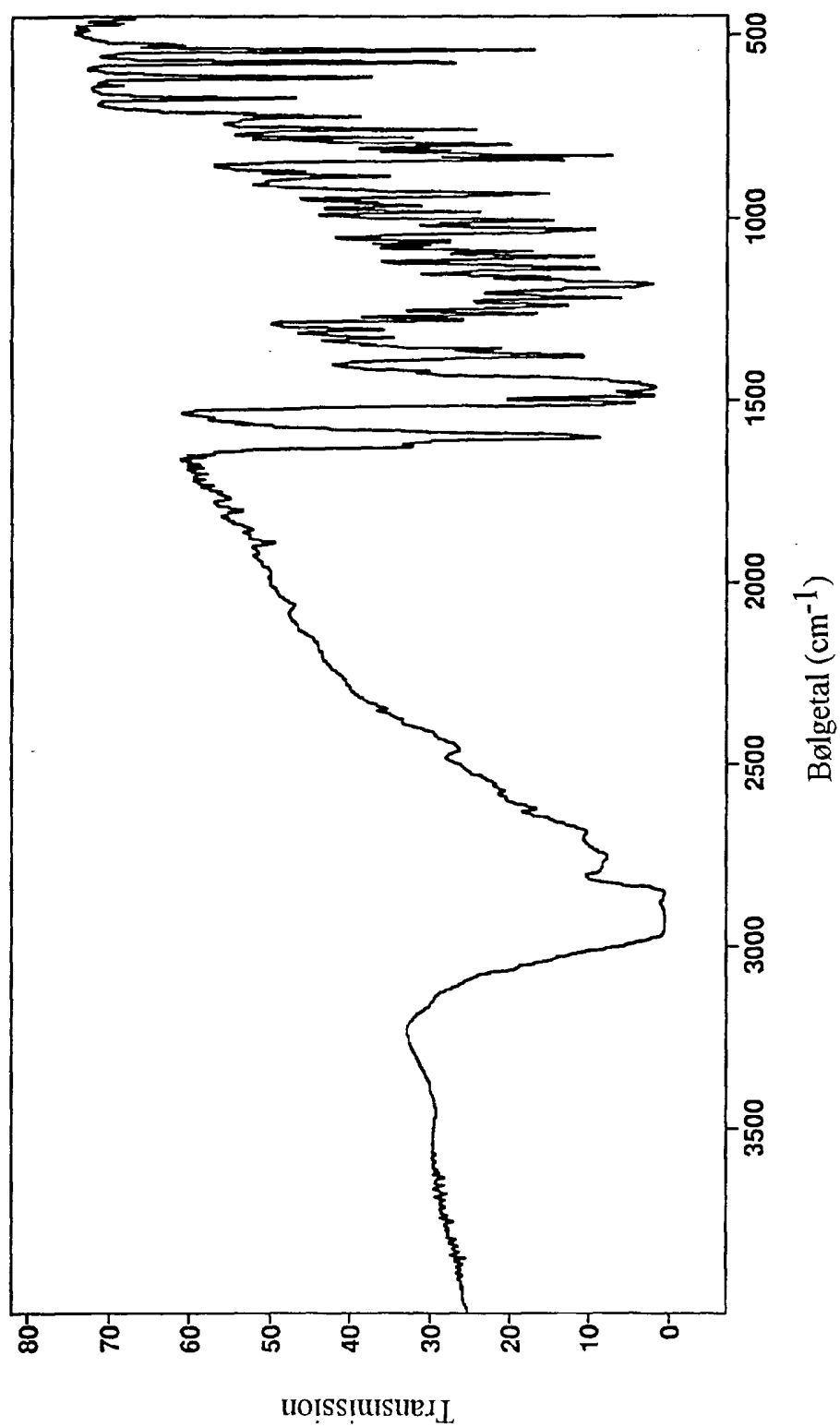
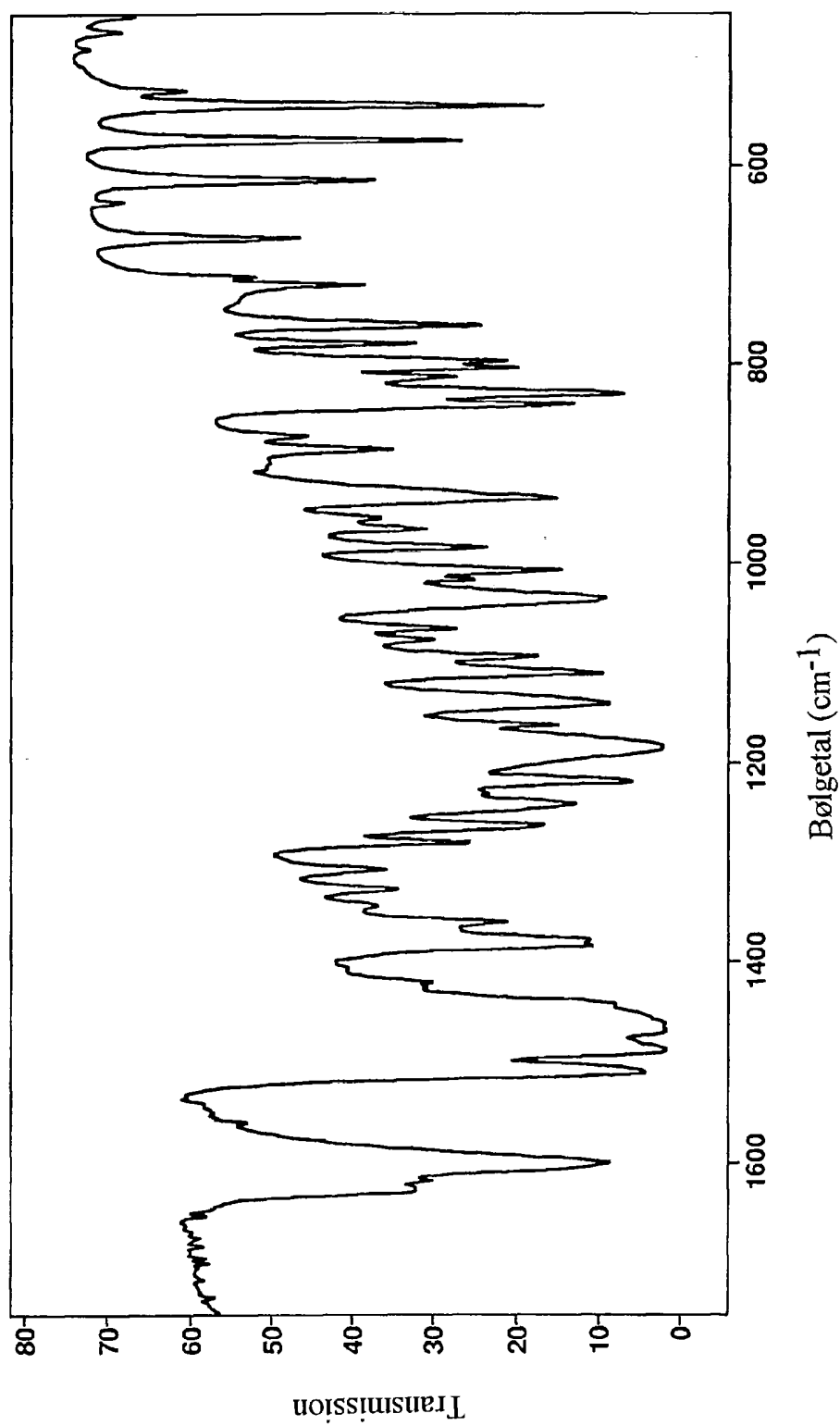
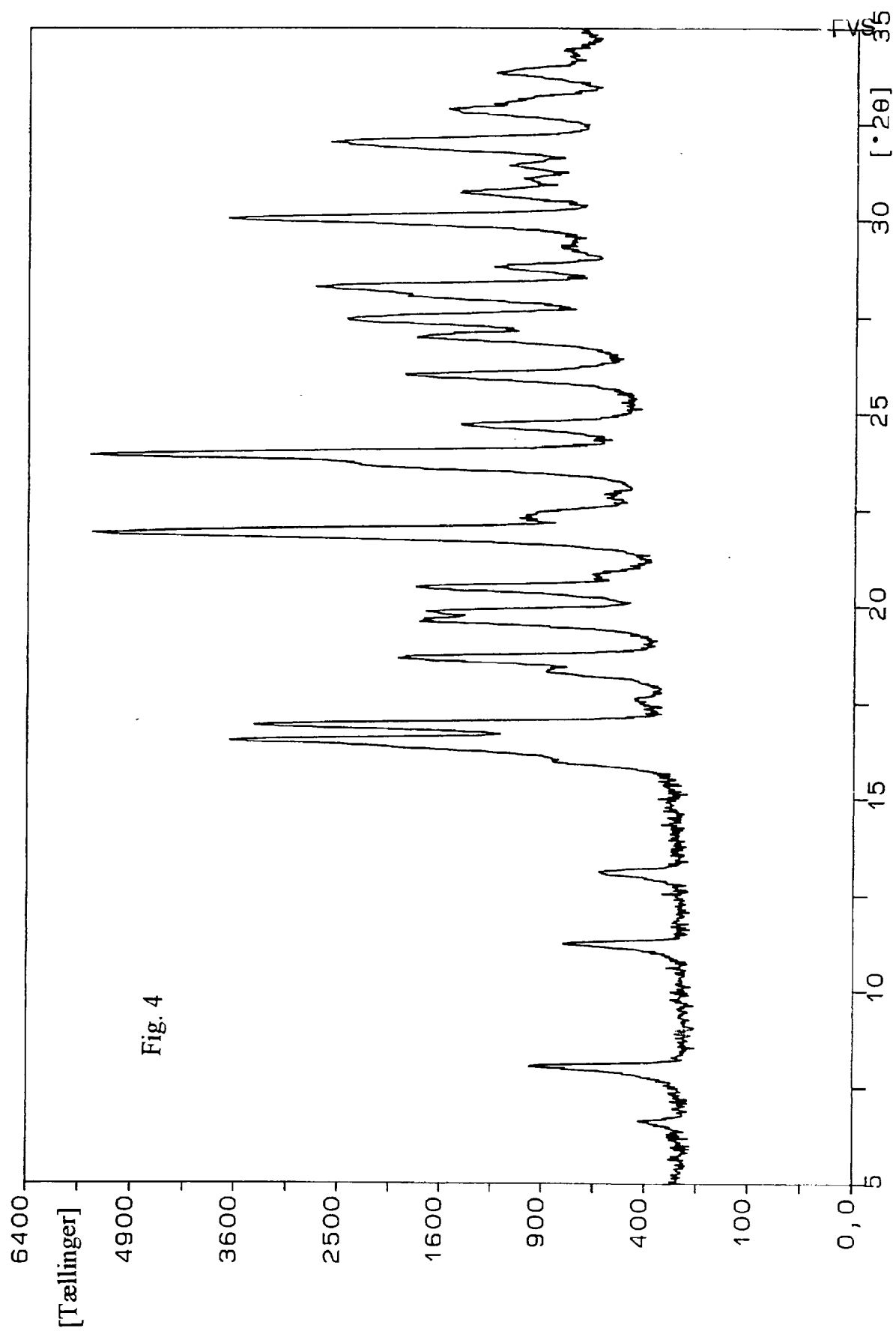


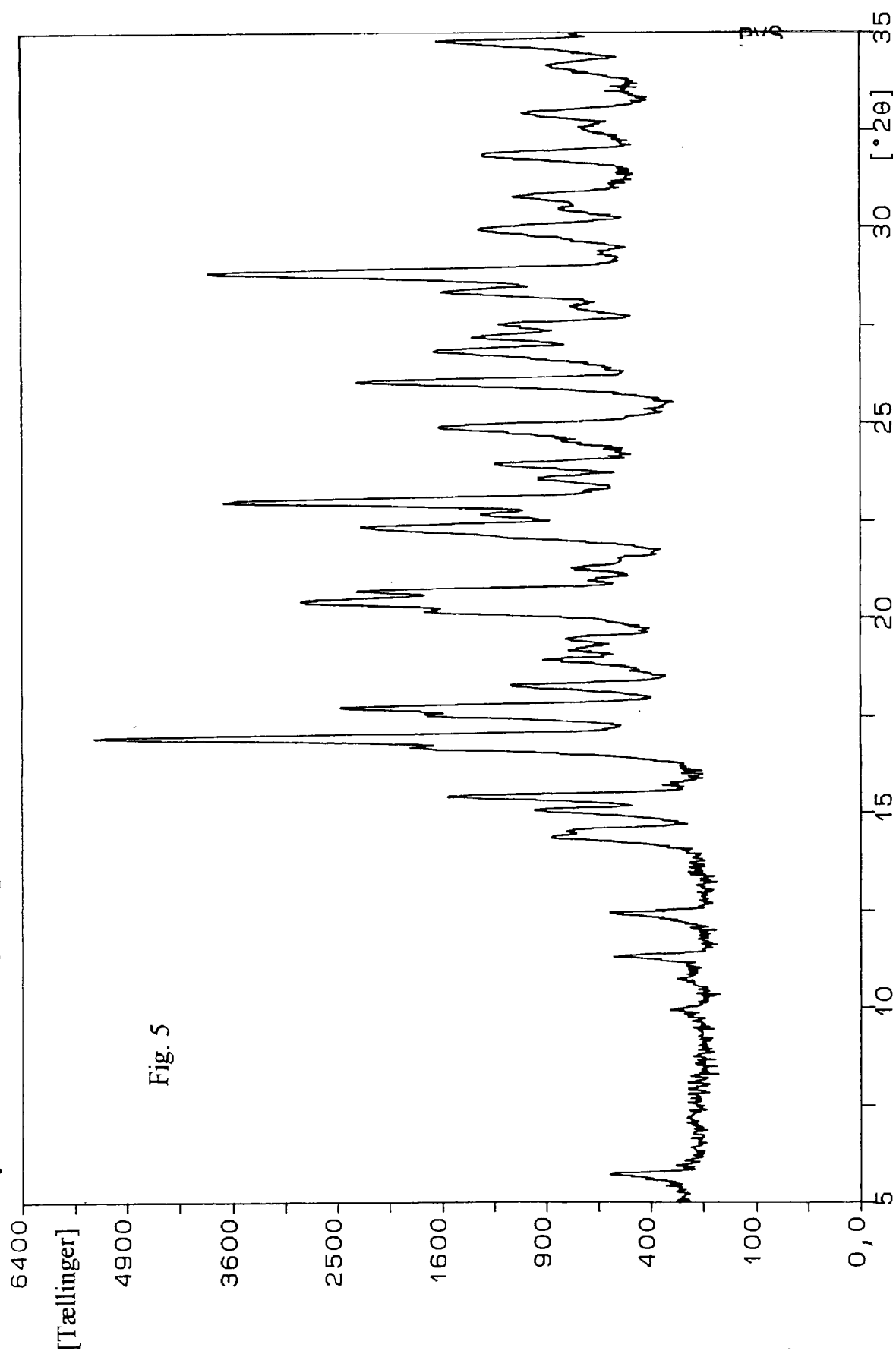
Fig. 3b: Paroxetinhydrochloridanhydrat og polymorf "C"



Paroxetinhydrochloridanhydratpolymorf A



Paroxetinhydrochloridanhydratpolymorf B



Paroxetinhydrochloridanhidratpolymorf C

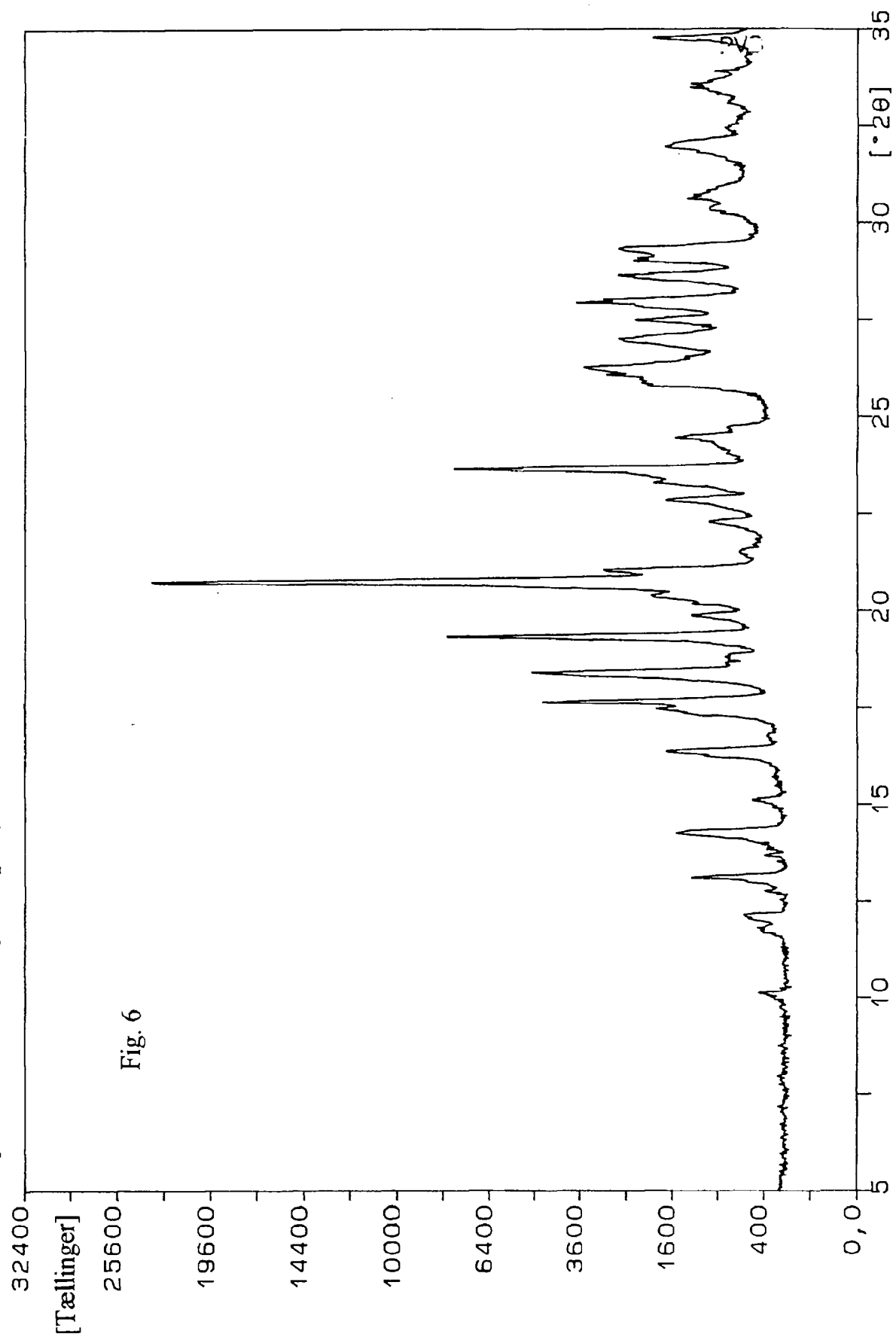


Fig. 7

Fast tilstand, C13 NMR-spektrum,
paroxetinhydrochloridhydrat,
polymorf A

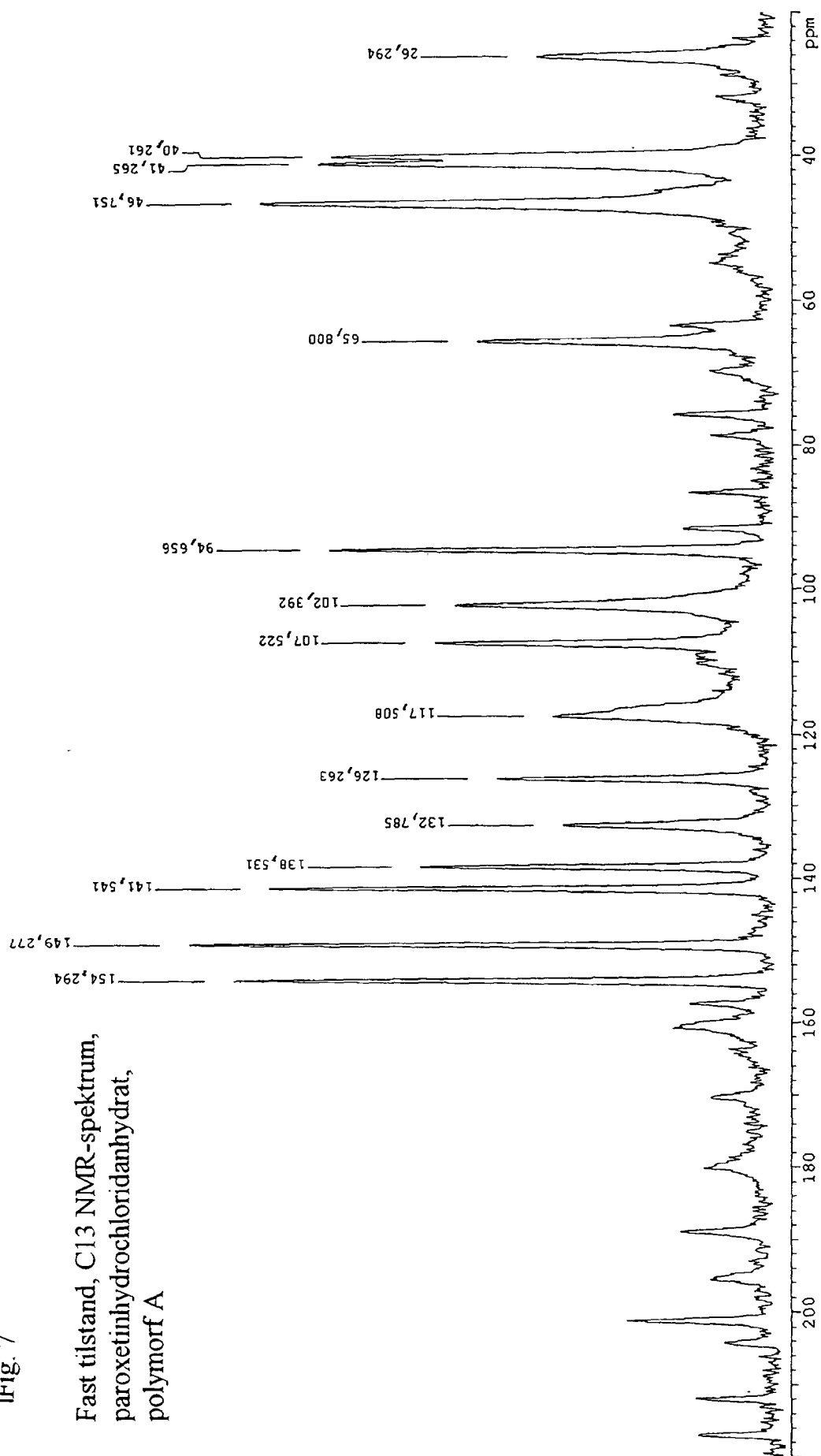
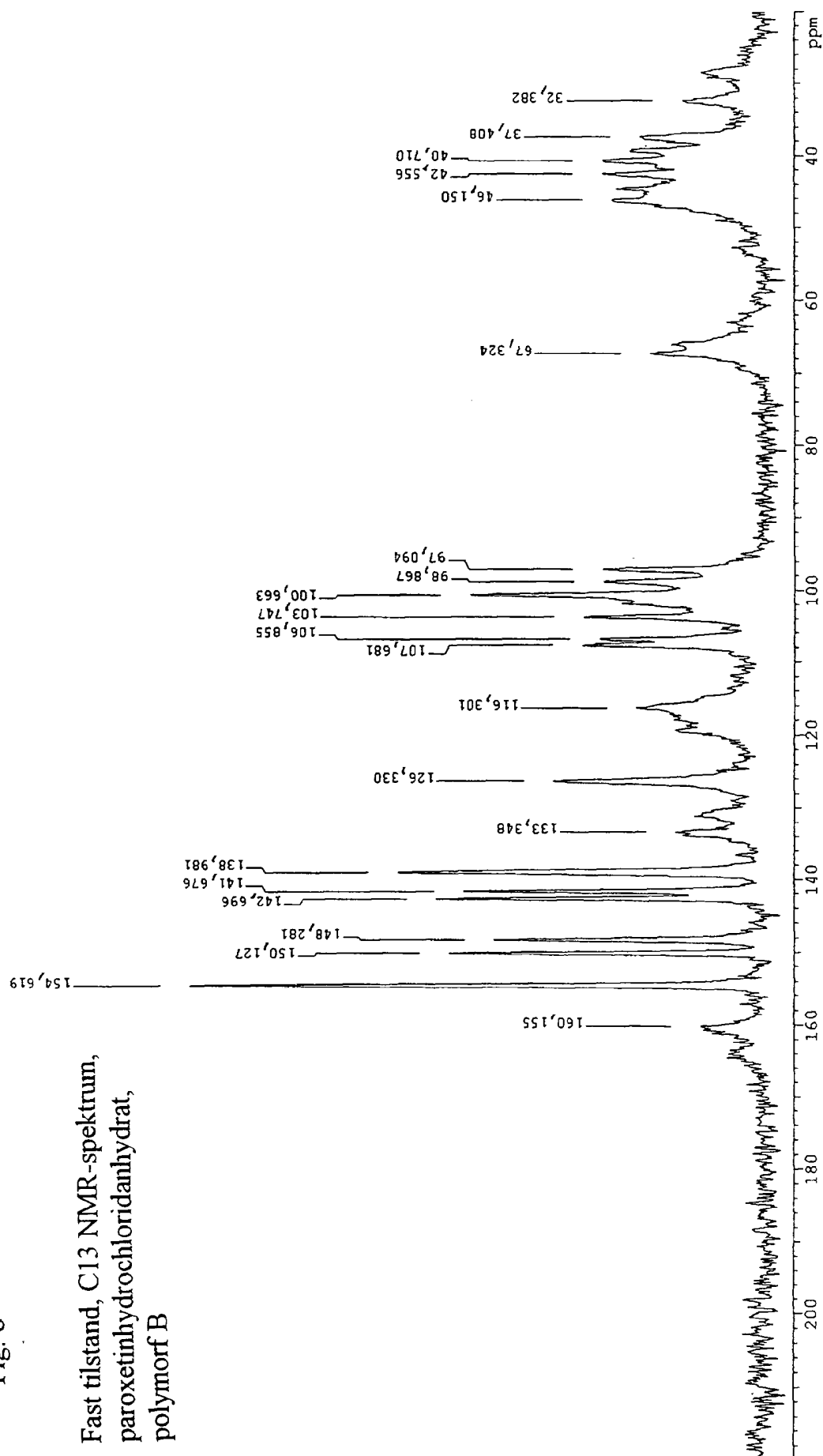
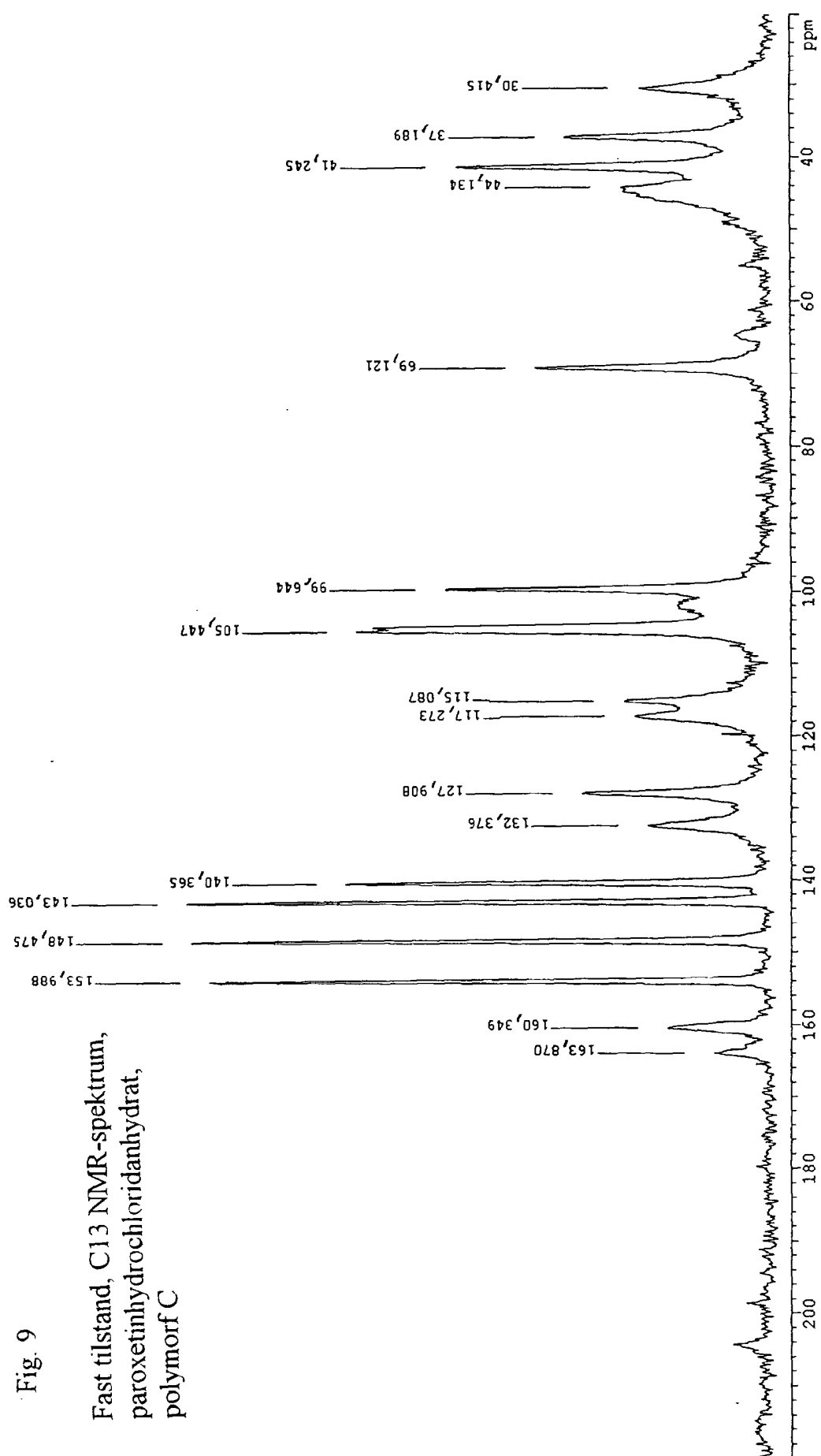


Fig. 8

Fast tilstand, C13 NMR-spektrum,
paroxetinhydrochloridanhydrat,
polymorf B





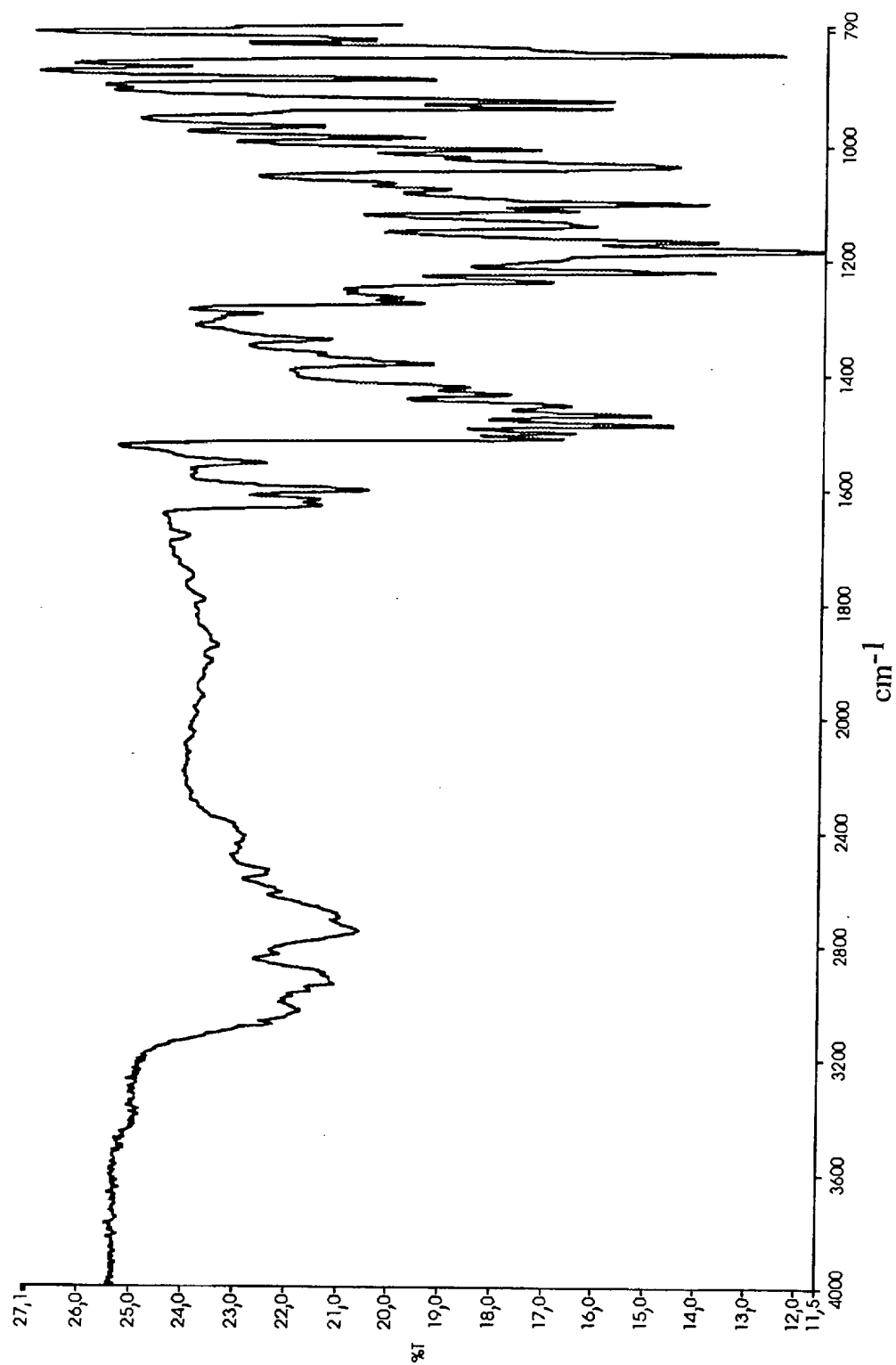


Fig. 10A Infrarødt spektrum af paroxetinhydrochloridtoluensolvat

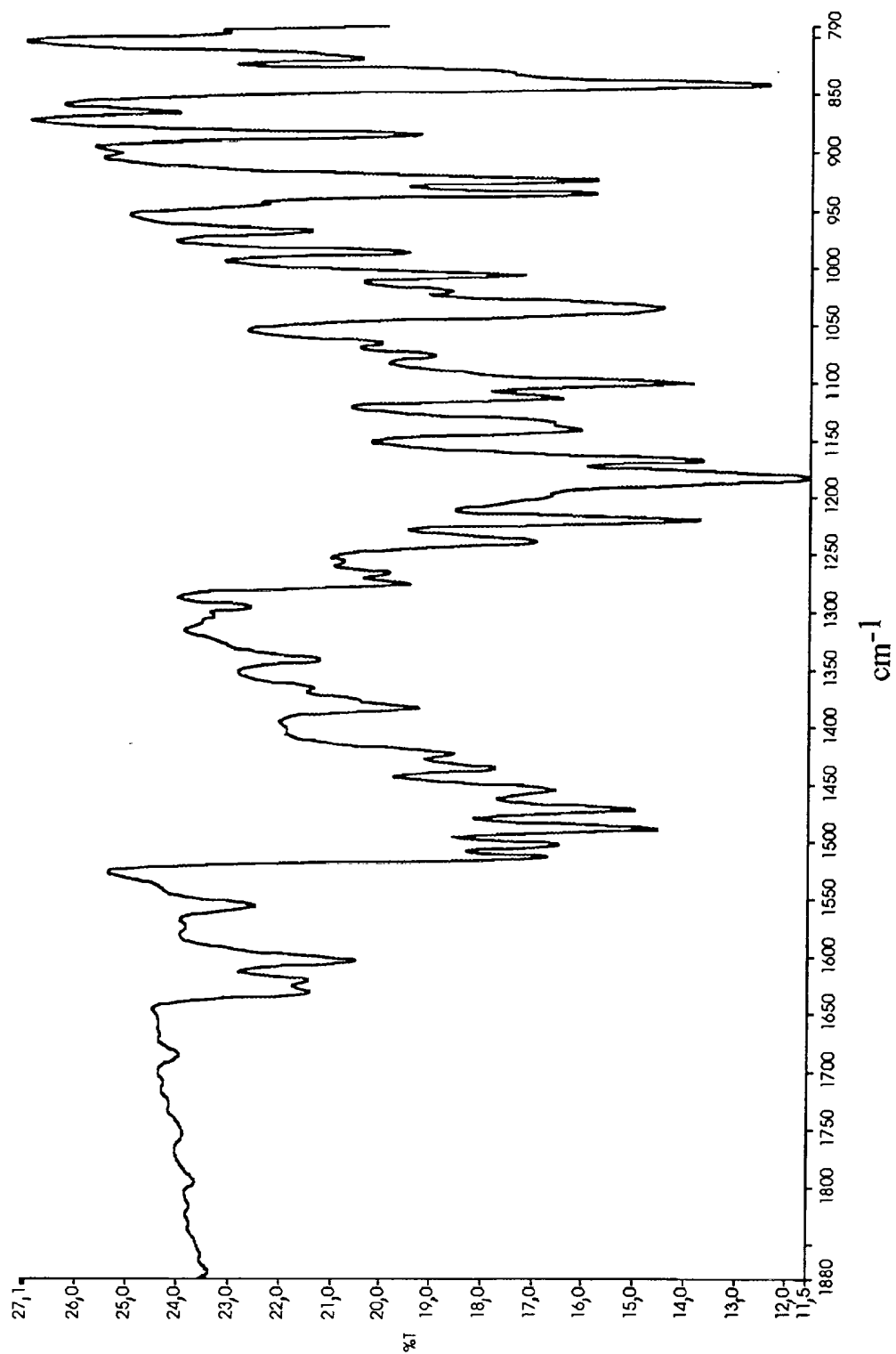


Fig. 10B Infrarødt spektrum af paroxetinhydrochloridtoluensolvat

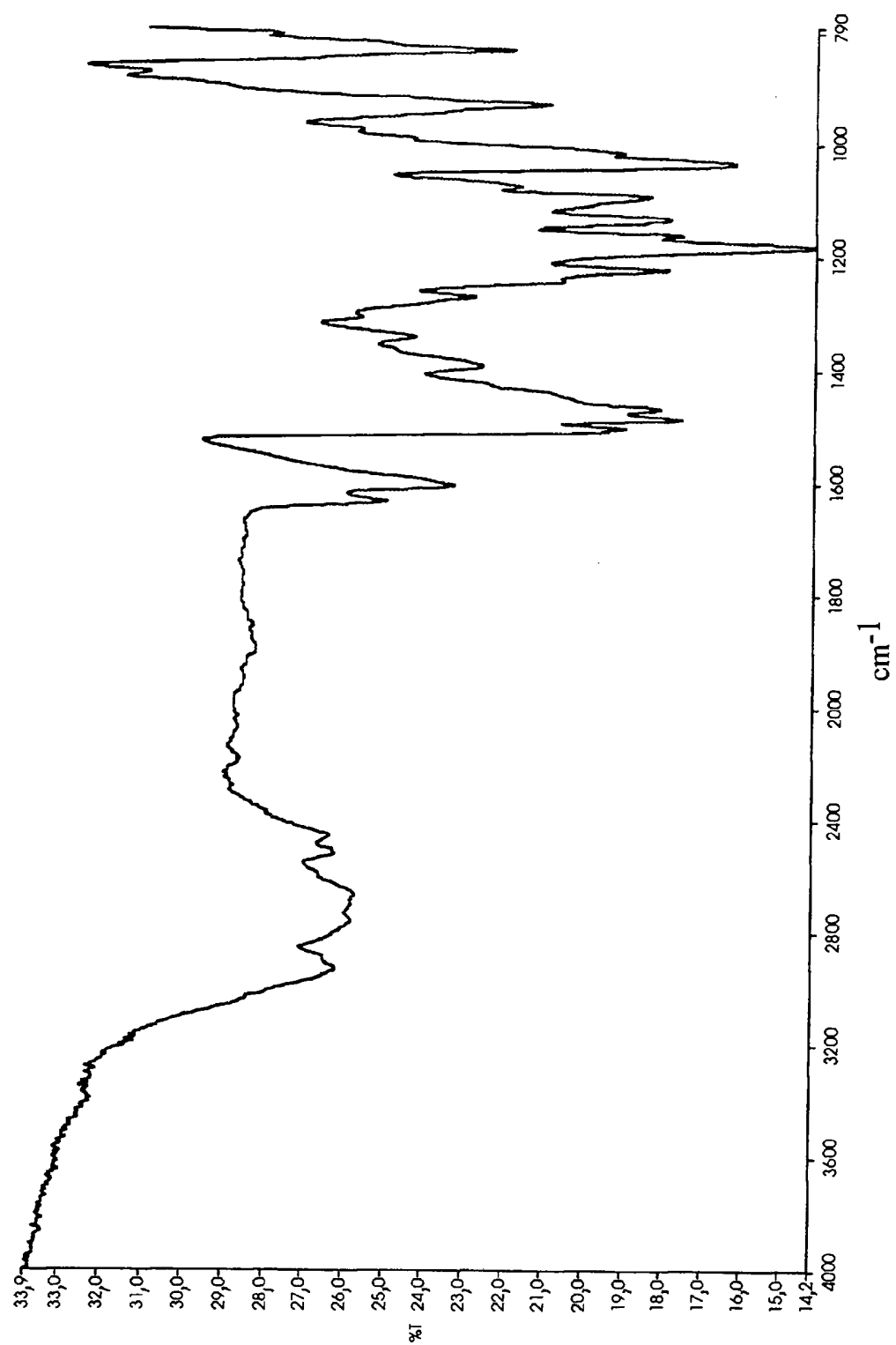


Fig. 11A Infrarødt spektrum af paroxetinhydrochloridanhydrat, form D

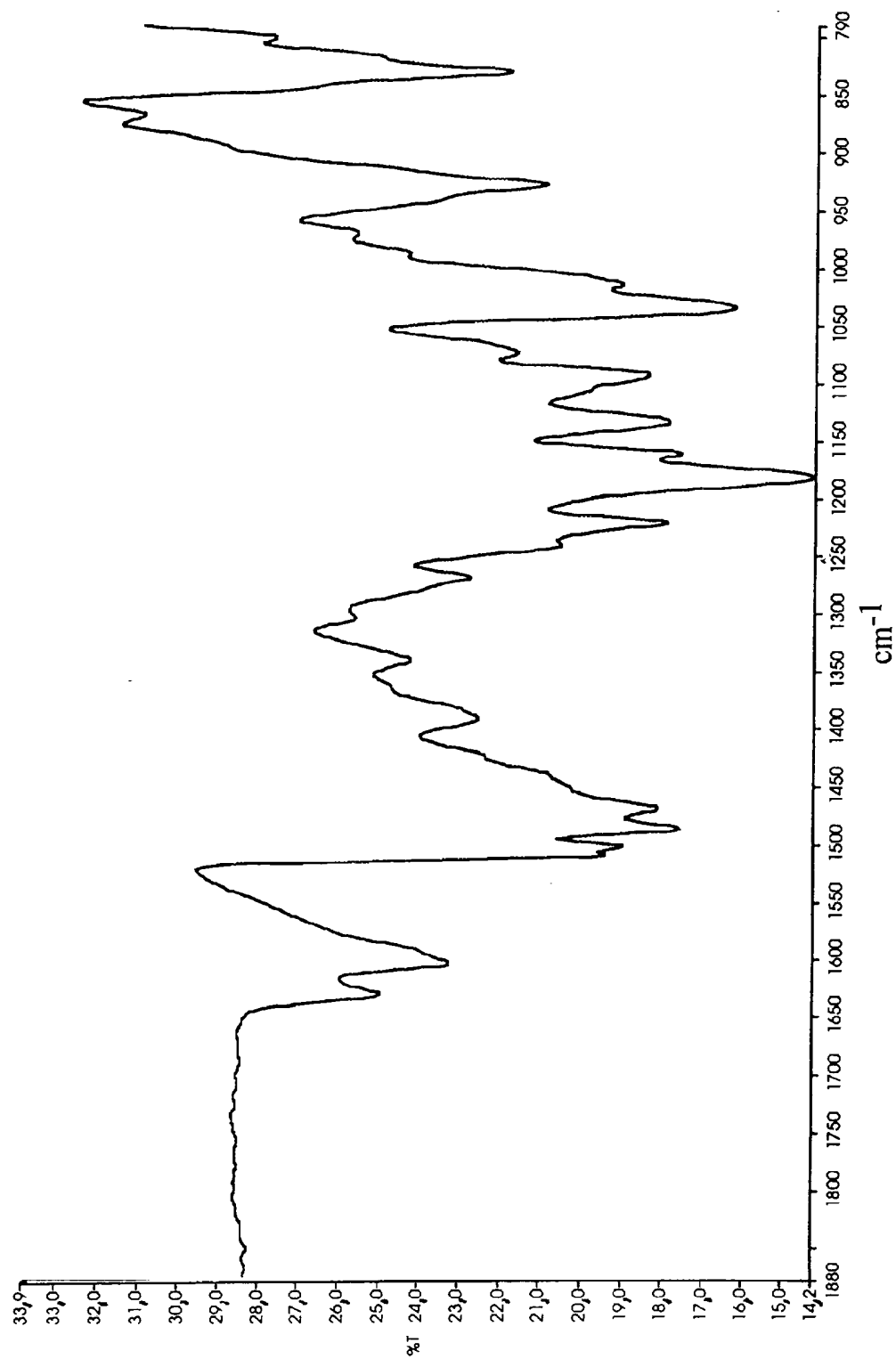


Fig. 11B Infrarødt spektrum af paroxetinhydrochloridanhydrat, form D