



CH 689 229 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 689 229 A5

51 Int. Cl.⁶: C 07 D 405/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 **PATENTCHRIFT A5**

21 Gesuchsnummer: 01510/97	73 Inhaber: SMITHKLINE BEECHAM PLC, New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB)
62 Teilgesuch: 00304963	
22 Anmeldungsdatum: 06.02.1996	72 Erfinder: Victor Witold Jacewicz, c/o Smithkline Beecham Pharmaceuticals Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB) Neal Ward, c/o SmithKline Beecham Pharmaceuticals Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN (GB)
30 Priorität: 06.02.1995 GB 9502297.6 17.02.1995 GB 9503112.6 15.05.1995 GB 9509807.5	
24 Patent erteilt: 31.12.1998	
45 Patentschrift veröffentlicht: 31.12.1998	74 Vertreter: E. Blum & Co. Patentanwälte, Am Vorderberg 11, 8044 Zürich (CH)

54 **Solvate des Paroxetin-Hydrochlorids.**

57 Die vorliegende Erfindung betrifft Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat, mit Ausnahme des Propan-2-ol-Solvats, Verfahren zur Herstellung des Solvats und dessen Verwendung zur Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen lösungsmittelfrei ist.



CH 689 229 A5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Formen von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, nämlich Paroxetin-Hydrochlorid-Solvate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verbindung.

EP-B 223 403 (Beecham Group plc) beschreibt Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat und seine Verwendung zur Behandlung bestimmter Erkrankungen. Beispiel 8 in diesem Dokument beschreibt die Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (unter diesem Begriff wird nachstehend Paroxetin-Hydrochlorid verstanden, das kein oder im wesentlichen kein Kristallwasser enthält, d.h. kein gebundenes Wasser) als bei 118°C schmelzende Plättchen und mit IR-Banden bei 890, 1200, 1490, 3400 und 3640 cm⁻¹ durch Kristallisation aus einem Wasser-enthaltenden Lösungsmittel. Dieses Material wird nachstehend als Form Z bezeichnet. Die nachfolgende Wiederholung des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens führte jedoch nicht mehr zu irgendeiner Art von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, und es gibt an keiner anderen Stelle in dem Dokument eine klare Lehre irgendeines alternativen Weges oder einer Modifizierung des Verfahrens, die das Anhydrat erzeugen würde.

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat soll auch angeblich in dem International Journal of Pharmaceutics 42, (1988) 135-143, veröffentlicht von Elsevier, offenbart sein. Es heisst, dass das Anhydrat durch Kristallisieren von Paroxetin-Hydrochlorid aus wasserfreiem Propan-2-ol erhalten werden soll. Die nachfolgende Wiederholung dieses Verfahrens führte zu einem Propan-2-ol-Solvat von Paroxetin-Hydrochlorid. Das heisst, dass Propan-2-ol in dem Produkt gebunden ist. Dieses gebundene Propan-2-ol kann durch herkömmliche Trocknungsverfahren, wie das Trocknen in einem Vakuumofen, nicht entfernt werden.

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist, wurde nicht in der Literatur beschrieben, und es wurde auch kein verfahren offenbart, durch das dieses Produkt als zwangsläufiges Ergebnis entsteht. Ein Ausgangsstoff für die Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist, wurde nun gefunden. Die erfindungsgemässen Anhydrate in Form von Solvaten lassen sich beispielsweise zu den nachstehend als A, B, C beziehungsweise D bezeichneten Formen weiterbehandeln/weiterverarbeiten. Die charakterisierenden Werte der Formen A, B, C und D entsprechen nicht den in Beispiel 8 von EP-A 223 403 angegebenen, charakterisierenden Werten.

Folglich stellt die vorliegende Erfindung Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat bereit, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist.

«Im wesentlichen frei von gebundenem organischem Lösungsmittel» soll im vorliegenden Text so interpretiert werden, dass eine kleinere Menge als die des Propan-2-ols vorliegt, das innerhalb des Kristallgitters des Produkts unter herkömmlichen Trocknungsbedingungen im Vakuumofen solvatisiert, d.h. gebunden, bleibt.

Die vorliegende Erfindung stellt andere Paroxetin-Hydrochlorid-Solvate als das Propan-2-ol-Solvat als Wirkstoff zur Behandlung diverser Krankheiten und/oder als Vorstufen zur Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat bereit, das im wesentlichen frei von gebundenem organischem Lösungsmittel ist. Beispiele dieser Solvate umfassen Solvate mit Alkoholen (andere als Propan-2-ol), wie Propan-1-ol und Ethanol; Solvate mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Solvate mit organischen Basen, wie Pyridin-Solvate mit Nitrilen, wie Acetonitril, Solvate mit Ketonen, wie Aceton, Solvate mit Ethern, wie Tetrahydrofuran, und Solvate mit chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform, und Solvate mit Kohlenwasserstoffen, wie Toluol.

Bevorzugt wird das erfindungsgemässe Solvat verwendet zur Behandlung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist, in weitgehend reiner Form. Geeigneterweise wird Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist, mit einer Reinheit des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats von grösser als 50%, bevorzugt grösser als 60%, besonders bevorzugt grösser als 70%, noch stärker bevorzugt grösser als 80% und am stärksten bevorzugt grösser als 90%, bereitgestellt. Insbesondere bevorzugt wird das Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in weitgehend reiner Form bereitgestellt, d.h. das im wesentlichen von gebundenem Propan-2-ol freie Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat weist eine grössere Reinheit als 95% auf.

Es sollte verstanden werden, dass das im wesentlichen von gebundenem Propan-2-ol freie Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der vorliegenden Erfindung ungebundenes Wasser enthalten kann, das heisst Wasser, das kein Kristallwasser ist.

Im allgemeinen sind alle hier angegebenen Prozente auf das Gewicht bezogen, wenn es nicht anders angegeben ist.

Bevorzugte Form des unter Verwendung eines erfindungsgemässen Solvats hergestellten Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats, das im wesentlichen frei von gebundenem Propan-2-ol ist, d.h. Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von gebundenem organischem Lösungsmittel ist, umfassen:

- i) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form A, (wie nachstehend definiert)
- ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form B, (wie nachstehend definiert)
- iii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form C, (wie nachstehend definiert)
- iv) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat in Form D, (wie nachstehend definiert)

Diese Weiterverarbeitungsprodukte (Formen A bis D) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Formen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats können voneinander und von dem Material, das als Ergebnis der Durchführung der in EP-B 0 223 403 und in dem International Journal of Pharmaceutics 42, (1988), 135–143 erwähnten Verfahren erhalten wurde, durch die Kristallform, Lösungsmittelanalyse oder Verfahren, wie IR, Schmelzpunkt, Röntgenbeugung, NMR, DSC, mikroskopie und beliebige weitere analytische Verfahren unterschieden werden, die eine Form von der anderen unterscheiden.

Zum Beispiel kann die im wesentlichen von Lösungsmittel freie Form A durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen unterschieden werden. Form A weist einen Schmelzpunkt von etwa 123–125°C auf, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 1 beschriebene Material erhalten wird; die durch herkömmliche Verfahren, wie HPLC, bestimmt werden kann, und signifikante IR-Bande (Fig. 1) bei etwa 513, 538, 571, 592, 613, 665, 722, 761, 783, 806, 818, 839, 888, 906, 924, 947, 966, 982, 1006, 1034, 1068, 1091, 1134, 1194, 1221, 1248, 1286, 1340, 1387, 1493, 1513, 1562, 1604, 3402, 3631 cm^{-1} .

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigt unter Verwendung einer offenen Schale ein Maximum bei etwa 126°C und unter Verwendung einer geschlossenen Schale ein Maximum bei etwa 121°C. Die Form A zeigt auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm, wie das in Fig. 4 gezeigte, zum Beispiel liegen charakteristische Signale bei 6,6, 8,0, 11,2, 13,1° 2θ vor, und ein weitgehend ähnliches Festphasen NMR-Spektrum, wie das in Fig. 7 gezeigte, zum Beispiel mit charakteristischen Signalen bei 154,3, 149,3, 141,6, 138,5 ppm.

Die im wesentlichen von Lösungsmittel freie Form B kann durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen unterschieden werden, d.h. sie weist einen Schmelzpunkt von etwa 138°C auf, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 7 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren, wie HPLC, bestimmt werden kann, und signifikante IR-Bande (Fig. 2) bei etwa 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, 1631 cm^{-1} .

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigt sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 137°C. Die Form B zeigt auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm, wie das in Fig. 5 gezeigte, zum Beispiel liegen charakteristische Signale bei 5,7, 11,3, 12,4, 14,3° 2θ vor, und ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum, wie das in Fig. 8 gezeigte, zum Beispiel mit charakteristischen Signalen bei 154,6, 148,3, 150,1, 141,7, 142,7, 139,0 ppm.

Form C kann durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen unterschieden werden, d.h. sie weist einen Schmelzpunkt von etwa 164°C auf, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 8 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren, wie HPLC, bestimmt werden kann, und signifikante IR-Bande (Fig. 3) bei etwa 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, 1652 cm^{-1} .

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigt sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 161°C.

Form C zeigt auch ein weitgehend ähnliches Röntgenbeugungsdiagramm, wie das in Fig. 6 gezeigte, zum Beispiel liegen charakteristische Signale bei 10,1, 12,1, 13,1, 14,30° 2θ vor, und ein weitgehend ähnliches Festphasen-NMR-Spektrum, wie das in Fig. 7 gezeigte, zum Beispiel mit charakteristischen Signalen bei 154,0, 148,5, 143,4, 140,4 ppm.

Form D kann durch die nachstehenden Analysenwerte von anderen Formen dadurch unterschieden werden, dass sie als halbkristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von etwa 125°C vorkommt, wenn sie in einer ähnlichen Reinheit wie das in Beispiel 14 beschriebene Material erhalten wird, die durch herkömmliche Verfahren wie HPLC bestimmt werden kann.

Form D kann auch dadurch charakterisiert werden, dass sie im wesentlichen ähnliche physikalische Eigenschaften aufweist, wenn sie aus einem Toluol-Solvat als Vorstufe unter Verwendung hier allgemein beschriebener Verfahren hergestellt wird, wobei die erfindungsgemässe Toluol-Solvat-Vorstufe signifikante IR-Bande bei etwa 1631, 1603, 1555, 1513, 1503, 1489 1340, 1275, 1240, 1221, 1185, 1168, 1140, 1113, 1101, 1076, 1037, 1007, 986, 968, 935, 924, 885, 841, 818, 783, 760, 742, 720, 698, 672, 612, 572, 537 und 465 cm^{-1} und charakteristische Röntgenbeugungssignale bei 7,2, 9,3, 12,7 und 14,3° 2θ aufweist.

Die Frage, welche besondere Form eine spezielle Probe eines Weiterverarbeitungsproduktes des Paroxetin-Hydrochlorid-Solvats aufweist, kann von einem Fachmann unter Verwendung herkömmlicher, in den Beispielen angegebener Verfahren anhand der vorstehend angegebenen Werte und beliebiger weiterer herkömmlicher Mittel ohne weiteres bestimmt werden.

Die Formen A und B kommen bevorzugt als Nadeln vor, und Form C kommt als Nadeln oder Prismen vor.

Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung anderer Paroxetin-Hydrochlorid-Solvate als das Propan-2-ol-Solvat bereit, das das Kristallisieren von Paroxetin-Hydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umfasst, das mit dem Paroxetin-Hydrochlorid ein Solvat bildet und das durch herkömmliche Trocknungsverfahren nicht entfernbar ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat zur Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von gebundenem organischem Lösungsmittel ist, wobei die Herstellung das Verdrängen des solvatisierten Lösungsmittels oder der Lösungsmittel von einem Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat unter Verwendung eines Verdrängungsmittels umfasst.

Die Kristallisation des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats kann wahlweise in verschiedenen Varianten durchgeführt werden. Bevorzugt wird die Kristallisation durch das in Kontakt bringen einer Lösung der freien Base Paroxetin in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmitteln mit trockenem Chlorwasserstoffgas erreicht.

In einer anderen Ausführungsform kann das Wasser vor der Kristallisation des Paroxetin-Hydrochlorids durch azeotrope Destillation entfernt werden. Dafür geeignete Lösungsmittel umfassen die, die mit Wasser ein Azeotrop bilden, wie Pyridin. Es ist auch zu beachten, dass auch Lösungsmittelgemische zur Unterstützung der azeotropen Entfernung von Wasser verwendet werden können.

Somit wird in einer weiteren Variante Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat durch Lösen von Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat in einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert, das weitgehend wasserfrei ist und ein Azeotrop mit Wasser bildet. Geeigneterweise wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt, und frisches, weitgehend wasserfreies Lösungsmittel zugegeben, bis das gesamte Wasser entfernt ist.

Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat oder dessen freie Base kann gemäss den allgemein in EP-B 0 223 403 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Die organischen Lösungsmittel sollten im wesentlichen bis zu dem Grad wasserfrei sein, dass zum Zeitpunkt der Kristallisation nicht genügend Wasser vorliegt, um die Umwandlung in das Hydrochlorid-Hemihydrat zu bewirken. Organische Lösungsmittel, die weitgehend wasserfrei sind, können auf herkömmliche Art und Weise erhalten werden. Sie können zum Beispiel unter Verwendung herkömmlicher Verfahren, wie das Trocknen über Molekularsieben, getrocknet werden oder sie können gekauft werden.

Die Form des Weiterverarbeitungsproduktes beeinflussende Faktoren sind u.a. die spezielle Auswahl der (des) zu verwendenden organischen Lösungsmittel(s), von der die besondere Form des erwünschten Produkts abhängt.

Es ist auch zu beachten, dass das Verfahren der Lösungsmittelentfernung auch von der besonderen Form des erwünschten Produkts abhängt.

Für die Variante i) des Verfahrens sollte erkannt werden, dass ein organisches Lösungsmittel oder Lösungsmittel, die mit dem kristallisierten Paroxetin-Hydrochlorid ein Solvat bilden, und die durch herkömmliche Trocknungsverfahren nicht entfernbar sind, durch übliche Versuche bestimmt werden können. Beispiele dieser organischen Lösungsmittel, die erfindungsgemässe Solvate bilden, sind jedoch keineswegs beschränkt auf Alkohole, im besonderen Alkanole ausser Propan-2-ol, wie Ethanol und Propan-1-ol, organische Säuren, wie Essigsäure, organische Basen, wie Pyridin, Nitrile, wie Acetonitril, Ketone, wie Aceton, Ether, wie Tetrahydrofuran und chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform.

Das durch die Variante i) des Verfahrens erzeugte erfindungsgemässe Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat wird geeigneterweise isoliert und durch herkömmliche Verfahren, wie Trocknen unter reduziertem Druck, getrocknet, wobei ein Teil oder das gesamte freie oder ungebundene Lösungsmittel entfernt wird. Zu beachten ist, dass es bevorzugt und unerwartet ist, dass der Trocknungsgrad so reguliert wird, dass nur freies Lösungsmittel entfernt wird. Bei der erfindungsgemässen Verwendung kann das gebundene Lösungsmittel anschliessend mit einem Verdrängungsmittel, wie Wasser oder überkritisches Kohlendioxid, verdrängt werden. Es ist möglich, weitere Verdrängungsmittel zu verwenden, die durch übliche Ver- suche ausgewählt werden können.

Gasförmiges oder flüssiges Wasser kann bevorzugt als Verdrängungsmittel verwendet werden. Es ist wichtig, dass das Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat eine genügend lange Zeit mit ausreichend Wasser in Kontakt gebracht wird, um das Lösungsmittel zu verdrängen, jedoch nicht genügend lange, um eine Umwandlung in das Hydrochlorid-Hemihydrat zu bewirken.

Die Wassermenge, die Form des Wassers, z.B. flüssig oder gasförmig, und die Zeitdauer, die das Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat mit Wasser in Kontakt gebracht wird, unterscheidet sich von Solvat zu Solvat. Dies hängt weitgehend von der Löslichkeit des in Frage kommenden Solvats ab.

Spezielle Verhältnisse von Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat zu Wasser sind hier in den nachstehend beschriebenen Beispielen (Beispiele 1 bis 3, 6 bis 8, 10 und 12) dargestellt. Es sollte erkannt werden, dass das Pyridin-Solvat offensichtlich in Wasser löslicher ist als zum Beispiel das Propan-2-ol-Solvat. Somit kann, infolge des allgemeinen Ioneneffekts, bei der Verwendung von verdünnter Chlorwasserstoffsäure, die Auflösung des Solvats und die nachfolgende Umwandlung in das Hydrochlorid-Hemihydrat verhindert werden.

Nach dem Kontakt mit Wasser, wobei das gebundene Lösungsmittel verdrängt wird, wird das Produkt geeigneterweise, zum Beispiel unter reduziertem Druck bei erhöhter Temperatur, getrocknet. Geeignetes Trocknen kann über einem Trockenmittel, wie Phosphorpentoxid, erfolgen.

Wenn überkritisches Kohlendioxid verwendet wird, ist zu beachten, dass die Durchflussgeschwindigkeit, Temperatur und der Druck des Kohlendioxids reguliert werden können, um eine optimale Entfernung des Lösungsmittels aus dem Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat zu erreichen. Im allgemeinen kann Kohlendioxid unter hohem Druck, zum Beispiel bei etwa 2500 psi verwendet werden. Erhöhte Tempera-

turen, wie zwischen 50 und 80°C, besonders bevorzugt zwischen 55 und 75°C, können auch bevorzugt angewendet werden.

Die Variante i) des Verfahrens wird bevorzugt zur Herstellung der Form A verwendet.

5 Die Kristallisation der erfindungsgemässen Solvatvorstufe des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A kann gemäss üblicher Kristallisationsverfahren durch die Zugabe von Impfkristallen, bevorzugt durch die Zugabe von Impfkristallen der Solvatvorstufe des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A erleichtert werden.

10 In einer anderen Ausführungsform können Impfkristalle des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A zur Erleichterung der Kristallisation der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A verwendet werden.

Für die Variante ii) des Verfahrens ist zu beachten, dass ein organisches Lösungsmittel oder ein Gemisch organischer Lösungsmittel, das ein oder kein Solvat mit dem Paroxetin-Hydrochlorid bildet, jedoch durch herkömmliches Trocknen in einem Vakuumofen entfernbare ist, durch übliche Versuche bestimmt werden kann.

15 Ein Beispiel eines Lösungsmittels, das mit dem Paroxetin-Hydrochlorid ein gebundenes Solvat bildet, das jedoch durch herkömmliches Trocknen in einem Vakuumofen entfernbare ist, ist Toluol.

Toluol resp. das Toluol-Solvat wird bevorzugt zur Herstellung von Form D verwendet.

20 Die Kristallisation der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D kann durch die Zugabe von Impfkristallen der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D erleichtert werden.

Impfkristalle des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D können zur Erleichterung der Kristallisation der Solvatvorstufen des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form D verwendet werden.

25 Beispiele von Lösungsmitteln, die mit Paroxetin-Hydrochlorid kein gebundenes Solvat bilden, jedoch durch herkömmliches Trocknen in einem Vakuumofen entfernbare sind, sind Butan-1-ol und Essigsäureethylester.

Butan-1-ol wird bevorzugt zur Herstellung von Form B und Butan-1-ol oder Essigsäureethylester werden bevorzugt zur Herstellung von Form C verwendet.

Falls Form B gewünscht wird, kann diese nach oder analog zu den in Beispiel 4 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

30 Die Verwendung von Impfkristallen von Form B kann bevorzugt zur Erleichterung der Kristallisation von Form B verwendet werden.

Falls Form C gewünscht wird, kann diese nach oder analog zu den in den Beispielen 8 und 12 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

35 Es ist zu beachten, dass die Verwendung von Impfkristallen von Form C zur Erleichterung der Kristallisation von Form C verwendet werden kann.

40 Impfkristalle der Formen A, B, C und D können nach den hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden oder sind auf Wunsch von Corporate Intellectual Property, SmithKline Beecham plc im New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, GB frei erhältlich. Form A ist BRL 29060F, Form B ist BRL 29060G, Form C ist BRL 29060H und Form D ist BRL 29060H. Proben von Impfkristallen der Formen A, B, C und D können auch von NCIMB, 23 St. Machor Drive, Aberdeen, AB2 1RY, Schottland, GB erhalten werden.

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat, das im wesentlichen frei von Propan-2-ol ist, kann zur Behandlung und Vorbeugung der nachstehenden Erkrankungen verwendet werden:

45 Alkoholismus
Angstzustände
Depressionen
Zwangsneurosen (OCD)
Panikerkrankungen
chronische Schmerzen
50 Fettsucht
Altersdemenz
Migräne
Bulimie
Anorexie
55 soziale Phobie
prämenstruelles Syndrom (PMS)
Depressionen im Jugendalter
Trichotillomanie
Dysthymie

60 Missbrauch chemischer oder pharmazeutischer Stoffe oder von Drogen.

Diese Erkrankungen werden hier nachstehend als «die Erkrankungen» bezeichnet.

Die Behandlung und/oder Vorbeugung einer beliebigen oder mehrerer der Erkrankungen erfolgt durch das Verabreichen einer wirksamen und/oder prophylaktischen Menge eines Produkts der Erfindung an einen Leidenden, der sie benötigt.

65

Beispiel 1

Kristallines, im wesentlichen von gebundenem Pyridin freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Pyridin-Solvat

5

20,0 g Paroxetin-Hydrochlorid mit ca. 2% Propan-2-ol wurden in 200 ml heissem Pyridin gelöst, und ein Teil des Lösungsmittels wurde durch Destillation entfernt. Der Kolben wurde verschlossen, und man liess ihn abkühlen, worauf die blassrote Lösung spontan kristallisierte. Die dicke Suspension wurde gut gerührt, filtriert, wobei ein übermässiger Kontakt mit atmosphärischer Feuchtigkeit vermieden wurde, und der Feststoff wurde auf dem Filter mit 2 ml Pyridin gewaschen. Das Produkt wurde unter Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

10

Ausbeute: 22,0 g.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass das Produkt in Form von Kristallnadeln vorlag, und die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 15,2 Gew.-% Pyridin (Theorie für ein 1:1 Solvat 17,77%). Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) des Pyridin-Solvats unterschied sich sowohl von dem des Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A und zeigte im besonderen keine signifikanten Bande im Bereich von 3000 cm^{-1} . Das Pyridin-Solvat ergab auch ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster für das Pulver.

15

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

20

5,00 g Paroxetin-Hydrochlorid-Pyridin-Solvat wurden zu 25 ml 5 M Chlorwasserstoffsäure in einem Becherglas gegeben und 5 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, gut abgesaugt und mit 15 ml Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden unter Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

25

Ausbeute: 4,00 g.

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) stimmte mit dem des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A überein, und durch NMR-Analyse konnte kein Pyridin festgestellt werden.

Beispiel 2

Im wesentlichen von gebundener Essigsäure freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

30

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Essigsäure-Solvat

35

30,0 g Paroxetin-Hydrochlorid mit etwa 2% Propan-2-ol wurden in 120 ml heissem Eisessig gelöst, und ein Teil des Lösungsmittels wurde durch Destillation entfernt. Der Kolben wurde verschlossen, und man liess ihn über Nacht abkühlen. Die klare, blassgelbe Lösung wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft, mit Ultraschall beschallt und bei Raumtemperatur mehrere Stunden gerührt. Man liess das Gemisch 24 Stunden stehen, filtrierte, und das Produkt wurde unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Kaliumhydroxid getrocknet.

40

Ausbeute: 17,29 g.

Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 13,5 Gew.-% Essigsäure (Theorie für ein 1:1 Solvat 14,10%). Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) des Essigsäuresolvats unterschied sich sowohl von dem des Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A und zeigte im besonderen eine starke Bande bei 1705 cm^{-1} , die gebundene Essigsäure anzeigte, und keine signifikanten Bande im Bereich von 3000 cm^{-1} . Das Essigsäure-Solvat ergab auch ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster für das Pulver. Dieses Solvat ist ein geeignetes Ausgangsmaterial für die

45

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

50

1,00 g Paroxetin-Hydrochlorid-Essigsäure-Solvat wurde mit 5 ml 5 M Chlorwasserstoffsäure behandelt und 5 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, gut abgesaugt, und die Kristalle wurden unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 0,80 g.

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) bestätigte, dass das Produkt Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A war. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,4% Essigsäure. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass das Material in Form von fragmentierten Nadeln vorlag.

55

Beispiel 3

Im wesentlichen von gebundenem Acetonitril freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

60

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Acetonitril-Solvat

65

10,8 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A, das unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt wurde, wurden in 40 ml warmem, wasserfreiem Acetonitril in einem Erlenmeyerkolben gelöst, dieser verschlossen und 1 Stunde im Kühlschrank gekühlt, wobei sich während dieser Zeit einige

Kristalle abschieden. Das Gemisch wurde mit Ultraschall beschallt, in den Kühlschrank zurückgestellt und über Nacht belassen. Der Inhalt verfestigte sich zu einem dicken Brei. Am nächsten Morgen wurde der Brei durch kräftiges Schütteln und Beschallen mit Ultraschall aufgebrochen, und das Gemisch fil-

5 Ausbeute: 9,30 g, Acetonitrilgehalt: 2,5% (durch NMR).

Dieses Solvat ist ein geeignetes Ausgangsmaterial für die

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

10 4,23 Paroxetin-Hydrochlorid-Acetonitril-Solvat wurden 10 Minuten in 20,6 g Wasser gerührt. Der Feststoff wurde durch Vakuumfiltration aufgenommen, auf dem Filter mit 10 ml Wasser gewaschen und in einem Vakuumofen mit Phosphorpentoxid bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 3,75 g.

Das IR-Spektrum zeigte, dass das Produkt Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A war.

15 Acetonitrilgehalt: etwa 0,5% (durch NMR).

Beispiel 4

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form B)

20 10,0 g der freien Base Paroxetin wurden bei Raumtemperatur in 25 ml Butan-1-ol gelöst, und eine Lösung von 1,25 g Chlorwasserstoffgas in 15 ml Butan-1-ol wurde zugegeben. Die klare, blasse, rotbraune Lösung wurde verschlossen und über Nacht in einem Kühlschrank aufbewahrt. Eine kleine Menge kristallines Material bildete sich auf dem Boden des Kolbens, und die Beschallung mit Ultraschall wurde zur Kristallisation der Hauptmenge verwendet. Das Gemisch wurde erneut über Nacht im Kühl-

25 schrank aufbewahrt, dann liess man es auf Raumtemperatur erwärmen und filtrierte es ab. Das Produkt wurde unter Hochvakuum in einem Exsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Die mikroskopische Untersuchung mit einem Polarisationsmikroskop zeigte, dass die Probe in Form von federförmigen Kristallen vorlag.

Schmelzpunkt: 137–138°C

30 Das NMR-Spektrum (CDCl₃) entsprach dem einer Standardprobe von Paroxetin-Hydrochlorid.

Die Elementaranalyse stimmte mit wasserfreiem Paroxetin-Hydrochlorid überein:

Gefordert für C₁₉H₂₁NCIFO₃: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69%

Gefunden: C 62,08 H 5,75 N 3,81 Cl 9,62%

35 Das Röntgenbeugungsdiagramm des Pulvers bestätigte, dass die Probe kristallin war (siehe Fig. 5). Das Beugungsdiagramm unterschied sich sowohl von dem des Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A.

Das IR-Spektrum (Nujolsuspension) unterschied sich auch sowohl von dem des Hemihydrats als auch von dem des Anhydrats Form A (siehe Fig. 2).

40 Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigte sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 137°C.

Die Probe wurde auch durch Festphasen-¹³C-NMR (siehe Fig. 8) untersucht.

Beispiel 5

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form C)

45 300 g Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat und 1200 ml Toluol wurden unter Rückfluss erhitzt, und das Wasser wurde unter Verwendung eines Dean-und-Stark-Apparates entfernt. Als kein weiteres Wasser mehr aufgefangen werden konnte, wurde die Hauptmenge des Toluols durch Destillation entfernt und durch wasserfreies Butan-1-ol ersetzt. Die Destillation wurde fortgesetzt, bis die Temperatur des Destillationsapparates etwa 117°C erreichte, was anzeigte, dass das gesamte Toluol entfernt war. Das Gemisch wurde mit Butan-1-ol auf etwa 1200 ml verdünnt, und man liess es abkühlen. Bei etwa 42°C wurden Impfkristalle des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form B (Nadeln) zugegeben. Obwohl die Kristallisation dann begann, wurde beobachtet, dass das Produkt in Form von gut geformten Prismen vorlag, was anzeigte, dass das Produkt in einer zu den zugegebenen Impfkristallen unterschiedlichen Form kristallisierte.

55 Man liess das Gemisch über Nacht stehen und filtrierte es anschliessend ab. Die Kristalle wurden auf dem Filter mit Butan-1-ol gewaschen und anschliessend unter reduziertem Druck bei 50°C über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 250 g

60 Schmelzpunkt: 162–164°C

Die Analyse durch NMR (CDCl₃) bestätigte, dass das Produkt Paroxetin-Hydrochlorid war, und zeigte die Gegenwart einer Spur von ca. 0,1 Gew.-% Butan-1-ol. Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) unterschied sich sowohl von Form A als auch B (siehe Fig. 3).

Wassergehalt: 0,06% (KF)

65 Die Elementaranalyse stimmte mit wasserfreiem Paroxetin-Hydrochlorid überein:

Gefordert für $C_{19}H_{21}NCIF_3$: C 62,38 H 5,79 N 3,83 Cl 9,69%

Gefunden: C 62,23 H 5,67 N 3,83 Cl 9,74%

Die bei 10°C pro Minute gemessene DSC-Exotherme zeigte sowohl in offenen als auch geschlossenen Schalen ein Maximum bei etwa 161°C.

5 Das Röntgenbeugungsdiagramm des Pulvers bestätigte, dass die Probe kristallin war (siehe Fig. 6). Das Beugungsdiagramm unterschied sich sowohl von dem des Anhydrats Form A als auch von dem des Anhydrats Form B.

Die Probe wurde auch durch Festphasen- ^{13}C -NMR (siehe Fig. 9) untersucht.

10 Beispiel 6

Im wesentlichen von gebundenem Aceton freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Aceton-Solvat

15 10,51 g der freien Base Paroxetin wurden in 40 ml Aceton (mit einem Molekularsieb mit 4 Å getrocknet) gelöst, und eine Lösung von 1,31 g Chlorwasserstoffgas in 10 ml trockenem Aceton wurde unter Rühren zugegeben. Die Kristallisation trat innerhalb 1 Minute spontan ein, und das Gemisch wurde schnell nicht mehr rührbar. Nach etwa einer halben Stunde wurde das Produkt filtriert, in einen Exsikkator über Phosphorpentoxid gegeben und über Nacht bei Umgebungstemperatur getrocknet.

20 Gewicht des Produkts: 11,24 g. Acetongehalt (durch NMR geschätzt) 4% Gew./Gew. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

Etwa die Hälfte des Produkts wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und weiter bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 1,2% Gew./Gew. Aceton.

25 ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,18 g einer Probe des Aceton-Solvats wurden 10 Minuten in 20 ml Wasser gerührt, filtriert und in einem Vakuumofen mit Phosphorpentoxid bei 50°C getrocknet.

30 Gewicht des Produkts: 4,63 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 0,6% Gew./Gew. Aceton. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

35 Beispiel 7

Im wesentlichen von gebundenem Ethanol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Ethanol-Solvat

40 11,25 g der freien Base Paroxetin wurden in 40 ml absolutem Ethanol gelöst, und eine Lösung von 1,9 g Chlorwasserstoffgas in 20 ml absolutem Ethanol wurde unter Rühren zugegeben. Nach 10 Minuten gab es kein Anzeichen einer Kristallisation, so dass die klare Lösung mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft wurde. Nach 30 Minuten gab es noch kein Anzeichen einer Kristallisation, so dass die Lösung unter reduziertem Druck auf etwa die Hälfte des Volumens eingedampft und erneut angeimpft wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine langsame Kristallisation beobachtet, und das Gemisch wurde eine weitere Stunde belassen. Die entstandene kristalline Masse wurde bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

45 Gewicht des Produkts: 11,87 g. Ethanolgehalt (durch NMR geschätzt) 4% Gew./Gew. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

50 Eine kleine Probe wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und weiter getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 0,7% Gew./Gew. Ethanol. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

55 ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,3 g einer Probe des Ethanol-Solvats wurden 10 Minuten in 20 ml Wasser gerührt, filtriert und in einem Exsikkator mit Phosphorpentoxid über Nacht bei Umgebungstemperatur getrocknet.

60 Gewicht des Produkts: 4,56 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von weniger als 0,4% Gew./Gew. Ethanol. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

Beispiel 8

Im wesentlichen von gebundenem Chloroform freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Chloroform-Solvat

5

8,54 g der freien Base Paroxetin wurden in 30 ml Chloroform gelöst, und eine Lösung von 1,05 g Chlorwasserstoffgas in 10 ml Chloroform wurde unter Rühren zugegeben. Nach 5 Minuten gab es kein Anzeichen einer Kristallisation, so dass die klare Lösung mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft wurde. Nach 15 Minuten gab es noch kein Anzeichen einer Kristallisation, so dass Chlorwasserstoff durch die Lösung geleitet wurde, bis die orange Farbe verschwand. Nach 1 Stunde konnte man Anzeichen einer sehr langsamen Kristallisation in Form von grossen, für das Auge sichtbaren Kristallnadeln beobachten. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde zur Kristallisation in einem verschlossenen Kolben belassen, anschliessend filtriert und bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

10

15

Gewicht des Produkts: 5,65 g. Chloroformgehalt (durch NMR geschätzt): 12% Gew./Gew. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande bei 667 cm^{-1} .

Eine kleine Probe wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und weiter getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 3,4 Gew./Gew. Chloroform.

20

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

2,0 g einer Probe des Chloroformsolvats mit 12,5% Chloroform wurden 10 Minuten in 8 ml Wasser gerührt, filtriert und über Nacht in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet.

25

Gewicht des Produkts: 1,09 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa als 0,8% Gew./Gew. Chloroform. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

Beispiel 9

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form C)

30

8,5 g der freien Base Paroxetin wurden in 40 ml Essigsäureethylester gelöst, und Chlorwasserstoffgas wurde eingeleitet, bis sich das Gewicht des Kolbens und Inhalts auf 1,1 g erhöht hatte. Nach 15 Minuten gab es kein Anzeichen einer Kristallisation, so dass die klare Lösung mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A angeimpft wurde. Nach weiterem 1-stündigem Rühren konnte man Anzeichen einer sehr langsamen Kristallisation beobachten. Man liess das Gemisch über Nacht zur Kristallisation in einem verschlossenen Kolben rühren, filtrierte es anschliessend und trocknete es bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid.

35

40

Gewicht des Produkts: 7,56 g. Essigsäureethylestergehalt (durch NMR geschätzt): 0,4% Gew./Gew. Das Infrarotspektrum unterschied sich sowohl von dem des Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrats als auch von dem des -anhydrats Form A und stimmte mit dem in Beispiel 8 erhaltenen Infrarotspektrum überein.

Beispiel 10

Im wesentlichen von gebundenem Propan-1-ol freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

45

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-1-ol-Solvat

10,6 g der freien Base Paroxetin wurden in 30 ml Propan-1-ol gelöst, und 1,25 g Chlorwasserstoffgas wurden in die Lösung geleitet. Die warme Lösung wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form B angeimpft und mit Ultraschall beschallt, worauf die blassrote Lösung schnell kristallisierte. Die dicke Suspension wurde mit 25 ml Propan-1-ol verdünnt, filtriert, wobei ein übermässiger Kontakt mit atmosphärischer Feuchtigkeit vermieden wurde, und das Produkt wurde unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet.

50

Ausbeute: 10,3 g.

55

Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 7 Gew.-% Propan-1-ol. Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) zeigte, dass das Produkt nicht in der Form B, sondern als solvatisierte Spezies mit einer signifikanten Bande bei etwa 667 cm^{-1} vorlag. Das Propan-1-ol-Solvat ergab auch ein charakteristisches Röntgenbeugungsmuster für das Pulver.

Dieses Solvat eignet sich zur

60

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

5,24 g Paroxetin-Hydrochlorid-Propan-1-ol-Solvat wurden 10 Minuten in 25 ml Wasser gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Produkt wurde mit 10 ml Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden im Hochvakuum über Phosphorpentoxid bei 50°C getrocknet.

65

Ausbeute: 4,35 g

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) bestätigte, dass das Produkt das Anhydrat Form A war. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von ca. 0,2 Gew.-% Propan-1-ol.

Beispiel 11

5 Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form D)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat

10 100 g Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat wurden unter Rückfluss in 1000 ml Toluol gerührt, und das Wasser wurde unter Verwendung eines Dean-und-Stark-Apparates entfernt. Man liess die Lösung abkühlen, impfte mit Paroxetin-Hydrochlorid Form A an und beschallte mit Ultraschall. Die Kristallisation wurde nicht ausgelöst, aber nach 40-minütigem Rühren bei Raumtemperatur verfestigte sich der Kolbeninhalt plötzlich zu einem dicken Brei. Das Produkt wurde durch Filtration aufgenommen und unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet.

15 Die NMR-Analyse des Produkts zeigte die Gegenwart von etwa 1 Gew./Gew. Toluol. Das Toluol-Solvat ergab ein charakteristisches IR-Spektrum, das eine charakteristische Bande bei 672 cm^{-1} zeigte.

Das vorstehende Verfahren wurde unter Animpfen mit Toluol-Solvat wiederholt, und das Produkt wurde unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid getrocknet.

20 Ausbeute des Toluol-Solvats: 106,7 g
Die NMR-Analyse des Produkts zeigte die Gegenwart von etwa 10 Gew./Gew. Toluol. Das Produkt ergab ein charakteristisches Röntgenbeugungsdiagramm des Pulvers.

ii) Auflösen des Toluol-Solvats

25 20,0 g Toluol-Solvat wurden 18 Stunden auf 80°C unter reduziertem Druck über Phosphorpentoxid erhitzt. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,3% Gew./Gew. Toluol.
Wassergehalt: 0,08% (KF)
Schmelzpunkt: ca. 125°C

30 Beispiel 12

Im wesentlichen von gebundenem Tetrahydrofuran freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Paroxetin-Hydrochlorid-Tetrahydrofuran-Solvat

35 10,26 g der freien Base Paroxetin wurden in 35 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, und eine Lösung von 1,3 g Chlorwasserstoffgas in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter kräftigem Rühren zugegeben.

40 Nach einer kurzen Zeitdauer, während die Lösung klar blieb, begann eine schnelle Kristallisation, so dass das Gemisch innerhalb weniger Minuten nicht mehr rührbar wurde. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das Produkt durch Filtration aufgenommen und bei Umgebungstemperatur in einem Vakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet.

Gewicht des Produkts: 12,31 g. Tetrahydrofuran Gehalt (durch NMR geschätzt): 11,4% Gew./Gew. Das Infrarotspektrum zeigte eine charakteristische Bande des Solvats bei 667 cm^{-1} .

45 Eine kleine Probe wurde in einen auf 50°C eingestellten Vakuumofen gegeben und über das Wochenende getrocknet. Die NMR-Analyse des entstandenen Produkts zeigte die Gegenwart von 1,3% Gew./Gew. Tetrahydrofuran.

ii) Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

50 Eine Probe von 5,0 g Tetrahydrofuran-Solvat mit 11,4% Tetrahydrofuran wurde 10 Minuten in 20 ml Wasser gerührt, filtriert und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet.

Gewicht des Produkts: 3,79 g. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von etwa 0,02% Gew./Gew. Tetrahydrofuran. Das Infrarotspektrum entsprach dem Spektrum des Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrats Form A und zeigte eine charakteristische Bande bei 665 cm^{-1} .

55

Beispiel 13

Kristallisation von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C aus 2-Butanon durch Animpfen

60 7,0 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C wurden in 40 ml wasserfreiem 2-Butanon zum Sieden erhitzt, und man liess die Lösung auf ca. 40°C abkühlen. Impfkristalle der Form C wurden zugegeben, und man liess das Gemisch unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Das Produkt wurde durch Filtration aufgenommen, mit 20 ml wasserfreiem 2-Butanon gewaschen und in einem Ofen bei 100°C getrocknet.

65 Gewicht des getrockneten Produkts: 5,95 g
Schmelzpunkt: $162\text{--}163^{\circ}\text{C}$

Das Infrarotspektrum (Nujolsuspension) stimmte mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C überein.

Beispiel 14

Kristallisation des Paroxetin-Hydrochlorids aus Toluol durch Animpfen

5

20,0 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C wurden in 200 ml siedendem Toluol gelöst, und in 4 Erlenmeyerkolben wurden jeweils etwa 50 ml der Lösung gegeben. Jeder Kolben wurde zur Entfernung von Impfkristallen erneut zum Sieden erhitzt, wobei man einen Teil des Toluoldampfes unter Rückfluss entweichen liess. Kolben 1 wurde sofort mit einem Schliffstopfen verschlossen und zum Abkühlen beiseite gestellt. Die übrigen Kolben wurden mit Folie verschlossen, und man liess sie etwas abkühlen, bevor die Impfkristalle wie nachstehend zugegeben wurden:

10

Kolben 2 wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat angeimpft.

Kolben 3 wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form B angeimpft.

Kolben 4 wurde mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C angeimpft.

15

Die zugegebenen Impfkristalle blieben ungelöst. Die Kolben wurden mit Schliffstopfen verschlossen, einige Sekunden leicht gerührt, und anschliessend zum Abkühlen beiseite gestellt. Im Kolben 2 wurde eine sehr schnelle Kristallisation beobachtet, während in den Kolben 3 und 4 die Kristallisation langsamer stattfand. Zu diesem Zeitpunkt blieb der Kolben 1 vollständig klar, und alle 4 Kolben wurden über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Am nächsten Morgen enthielt der Kolben 1 nur wenige Kristalle, während die Kolben 2, 3 und 4 eine beträchtliche Kristallisation aufwiesen.

20

Der Kolben 1 wurde mehrere Stunden leicht gerührt, wobei während dieser Zeit die Hauptmenge des Paroxetin-Hydrochlorids kristallisierte.

Das Produkt aus jedem Kolben wurde durch Filtration aufgenommen und bei 50°C unter reduziertem Druck getrocknet.

25

Kolben 1 (nicht angeimpft):

Gewicht des Produkts: 4,25 g

Aussehen: kurze Nadeln/Stäbchen

30

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C

Schmelzpunkt: 161–162°C

Kolben 2 (mit Toluol-Solvat angeimpft):

35

Gewicht des Produkts: 3,80 g

Aussehen: lange, feine Nadeln

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat

40

Lösungsmittelgehalt: 11% Gew./Gew. Toluol durch NMR

Schmelzpunkt: erstes Schmelzen bei etwa 70°C mit nachfolgender Wiederverfestigung und weiteres Schmelzen bei 161–162°C

Kolben 3 (mit Anhydrat Form B angeimpft):

45

Gewicht des Produkts: 4,20 g

Aussehen: Nadeln

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form B

50

Lösungsmittelgehalt: 0,8% Gew./Gew. Toluol durch NMR

Schmelzpunkt: 138–140°C

Kolben 4 (mit Anhydrat Form C angeimpft):

55

Gewicht des Produkts: 4,93 g

Aussehen: Nadeln

Infrarotspektrum: übereinstimmend mit Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C

Lösungsmittelgehalt: 0,8% Gew./Gew. Toluol durch NMR

60

Schmelzpunkt: 161–162°C

65

Beispiel 15

Im wesentlichen von gebundenem Aceton freies Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Aceton-Solvat

Eine Suspension von 5,0 g Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form C (Prismen) in 75 ml Aceton wurde zum Sieden erhitzt, wobei sich eine Menge feiner Nadeln ergab. Der Kolben wurde verschlossen, und man liess ihn über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde bei niedriger Temperatur unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt und durch 100 ml Hexan ersetzt. Das Lösungsmittel wurde erneut bei niedriger Temperatur entfernt, wobei sich das Aceton-Solvat als kristalliner Rückstand ergab. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 12,2 Gew.-% Aceton, und das IR-Spektrum (Nujolsuspension) zeigte charakteristische Bande bei 667 und 1714 cm^{-1} .

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form A) aus dem Aceton-Solvat

5,3 g Paroxetin-Hydrochlorid Form C wurden durch ein ähnliches Verfahren wie das vorstehend beschriebene in das Aceton-Solvat umgewandelt. 50 ml Wasser wurden zugegeben, und die entstandene Suspension wurde 10 Minuten leicht geschüttelt. Der weisse Feststoff wurde durch Filtration aufgenommen, sorgfältig abgesaugt und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 4,60 g. Acetongehalt (NMR): 0,1 Gew.-%. Das IR-Spektrum (Nujolsuspension) stimmte mit dem einer Standardprobe von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form A überein.

Beispiel 16

Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat (Form D)

i) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat

Eine wasserfreie Lösung von Paroxetin-Hydrochlorid in Toluol wurde durch das Refluxieren eines Gemisches aus Paroxetin-Hydrochlorid-Hemihydrat und Toluol in einem Dean-und-Stark-Apparat hergestellt, bis kein Wasser mehr aufgefangen werden konnte. Man liess die Lösung abkühlen und impfte mit Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat an. Das Produkt wurde durch Filtration aufgenommen, mit Toluol gewaschen und in einem Vakuumofen bei 50°C getrocknet. Die NMR-Analyse zeigte die Gegenwart von 18 Gew.-% Toluol. Das Infrarotspektrum, das bei 22°C unter Verwendung eines Perkin-Elmer 1720X FT-IR-Spektrometers, das mit einem Spectra-Tech IR-Plan-Mikroskop verbunden war, aufgenommen wurde, ist in den Fig. 10A und 10B gezeigt.

Dieses Solvat eignet sich für die

ii) Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form D

Eine kleine Probe von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat (Toluolgehalt: 18% Gew./Gew.) wurde auf 80°C erhitzt und das erzeugte Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat Form D wurde durch Infrarotmikrospektrometrie unter Verwendung eines Perkin-Elmer 1720XFT-IR-Spektrometers, das mit einem Spectra-Tech IR-Plan-Mikroskop verbunden war, untersucht. Das entstandene Infrarotspektrum ist in den Fig. 11A und 11B gezeigt.

Charakteristische Spektren der Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrate der Formen A, B, C, D und eines Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvates sind in den Fig. 1a bis 11B dargestellt.

Fig. 1a ist ein Infrarot-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form A,

Fig. 1b ist eine Vergrößerung eines Teilspektrums von Fig. 1a,

Fig. 2a ist ein Infrarot-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form B,

Fig. 2b ist eine Vergrößerung eines Teilspektrums von Fig. 2a,

Fig. 3a ist ein Infrarot-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form C,

Fig. 3b ist eine Vergrößerung eines Teilspektrums von Fig. 3a,

Fig. 4 ist ein Röntgenbeugungsdiagramm von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form A,

Fig. 5 ist ein Röntgenbeugungsdiagramm von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form B,

Fig. 6 ist ein Röntgenbeugungsdiagramm von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form C,

Fig. 7 ist ein Festphasen- ^{13}C -NMR-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form A,

Fig. 8 ist ein Festphasen- ^{13}C -NMR-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form B,

Fig. 9 ist ein Festphasen- ^{13}C -NMR-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form C,

Fig. 10A ist ein Infrarot-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Toluol-Solvat,

Fig. 10B ist eine Vergrößerung eines Teilspektrums von Fig. 10A,

Fig. 11A ist ein Infrarot-Spektrum von Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat der Form D,

Fig. 11B ist eine Vergrößerung eines Teilspektrums von Fig. 11A.

Patentansprüche

1. Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat mit der Massgabe, dass es nicht das Propan-2-ol-Solvat ist.
- 5 2. Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat gemäss Anspruch 1, wobei der solvatbildende Stoff aus Alkoholen mit Ausnahme von Propan-2-ol, organischen Säuren, organischen Basen, Nitrilen, Ketonen, Ethern, chlorierten Kohlenwasserstoffen und Kohlenwasserstoffen ausgewählt ist.
3. Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei der solvatbildende Stoff aus Propan-1-ol, Ethanol, Essigsäure, Pyridin, Acetonitril, Aceton, Tetrahydrofuran, Chloroform und Toluol ausgewählt ist.
- 10 4. Verfahren zur Herstellung von Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat gemäss einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass es das Kristallisieren von Paroxetin-Hydrochlorid in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umfasst, das mit dem Paroxetin-Hydrochlorid ein Solvat bildet und das durch herkömmliche Trocknungsverfahren nicht entfernbar ist.
- 15 5. Verwendung von Paroxetin-Hydrochlorid-Solvat gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung von im wesentlichen lösungsmittelfreiem Paroxetin-Hydrochlorid-Anhydrat.

20

25

30

35

40

45

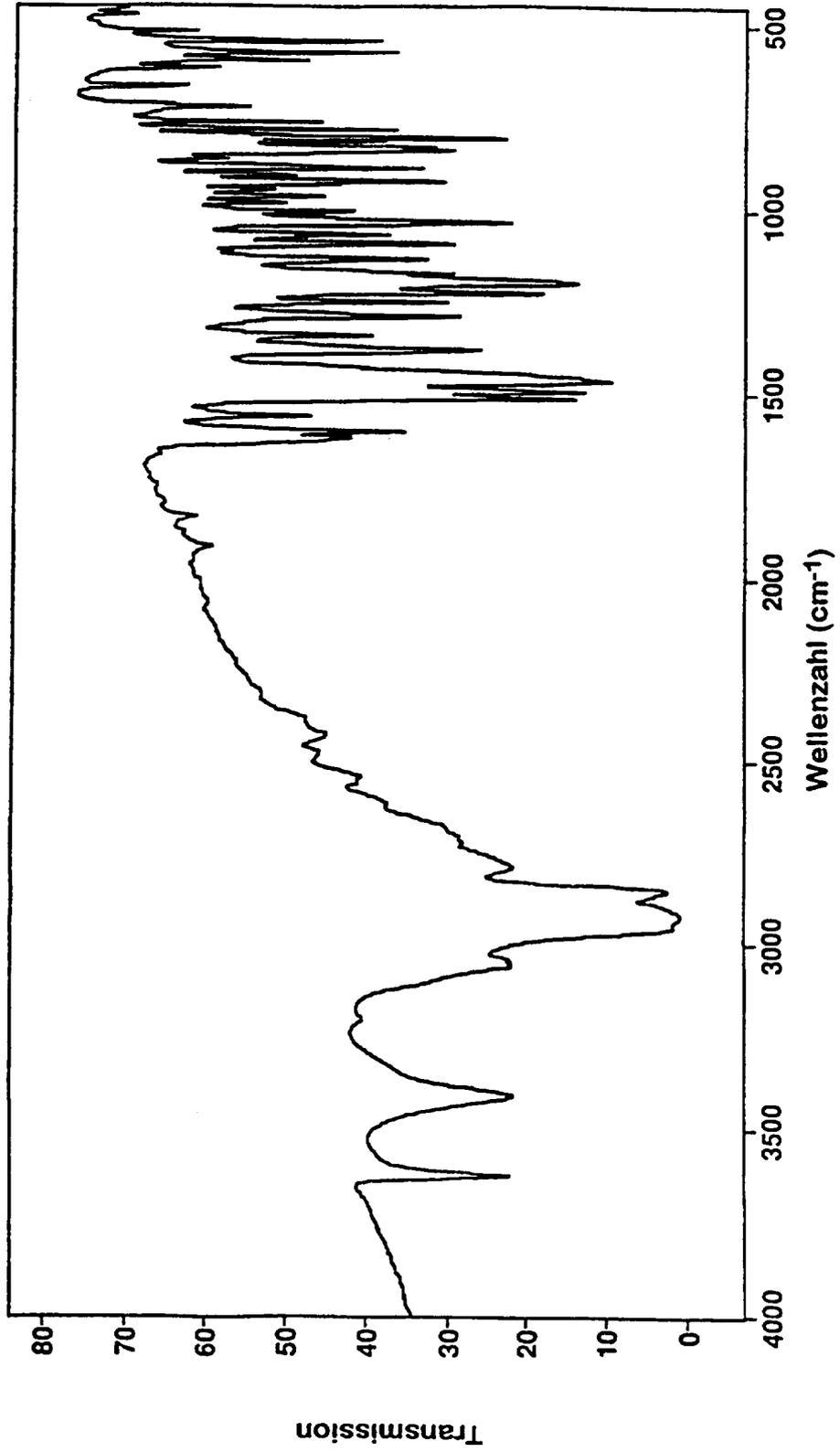
50

55

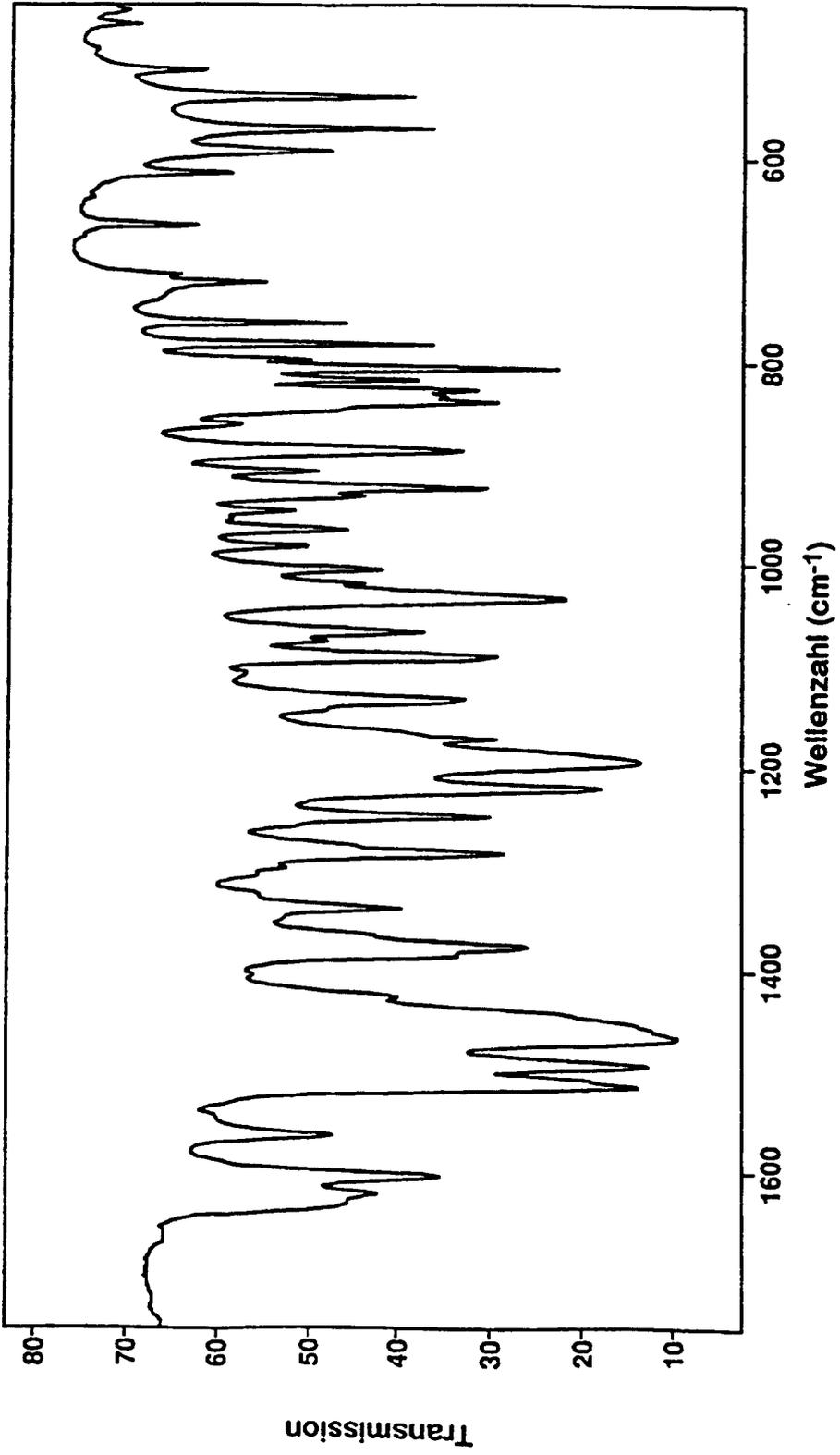
60

65

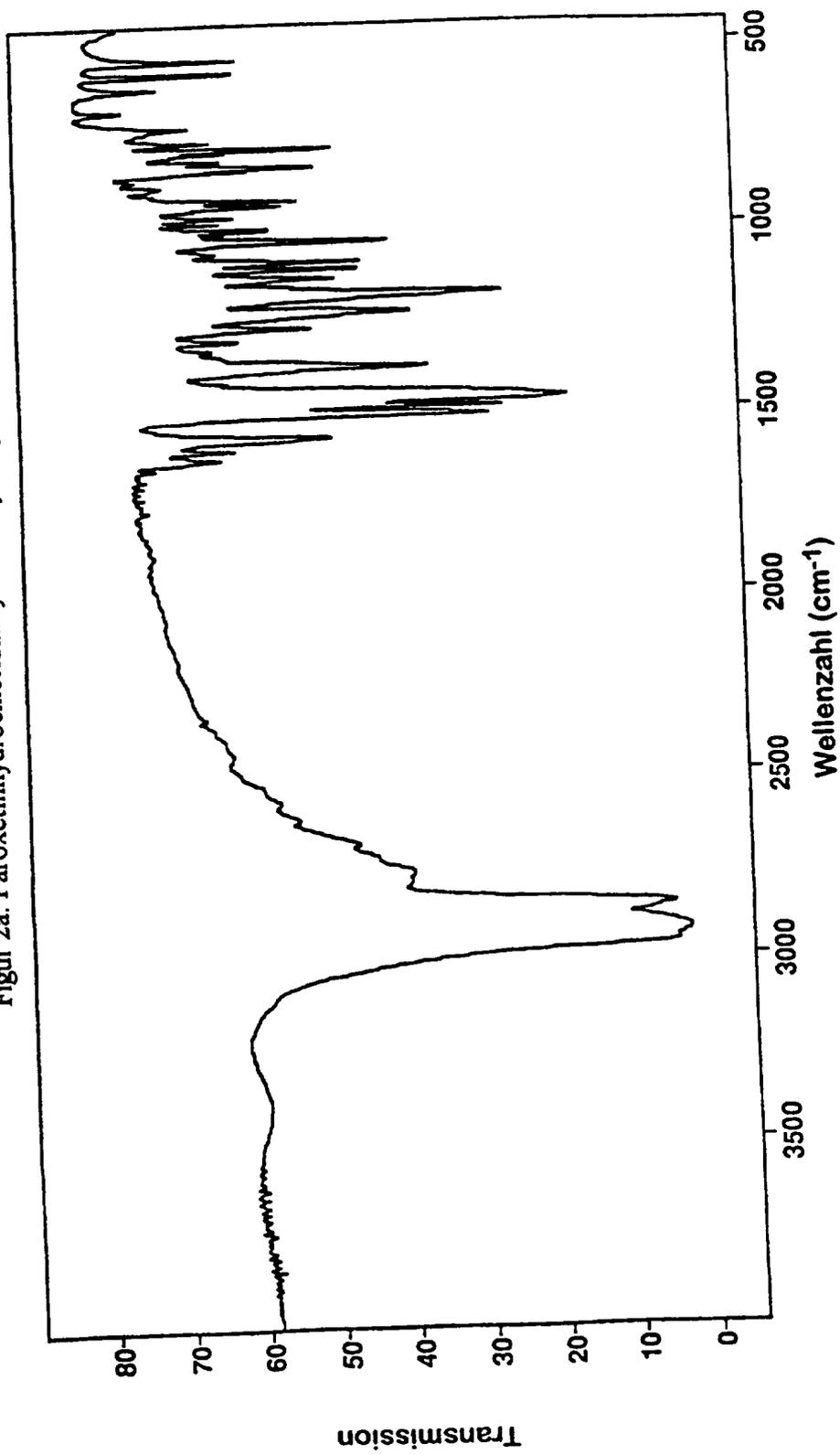
Figur 1a: Paroxetinhydrochloridhydrat Polymorph "A"



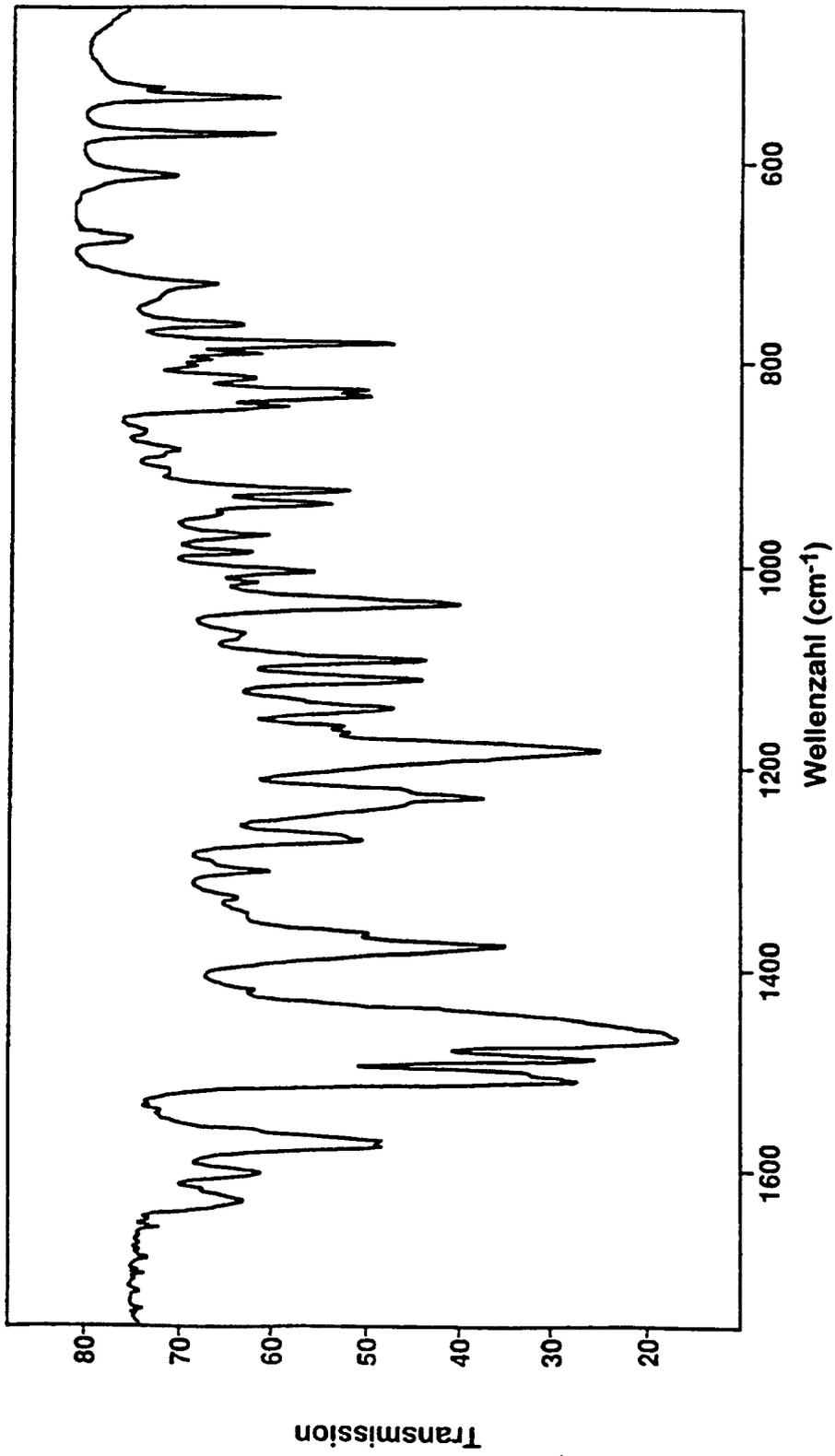
Figur 1b: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "A"



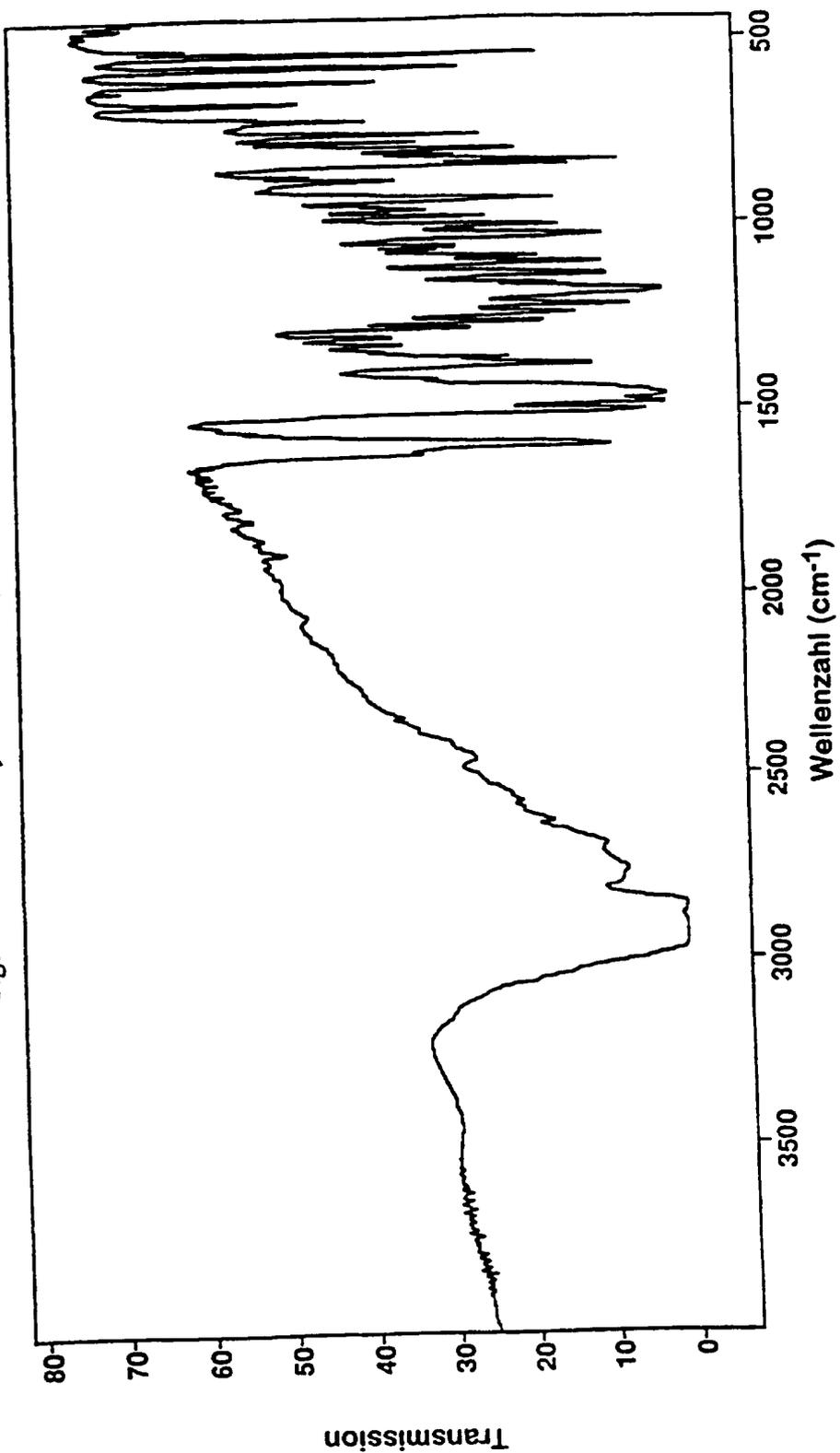
Figur 2a: Paroxetinhydrochloridhydrat Polymorph "B"



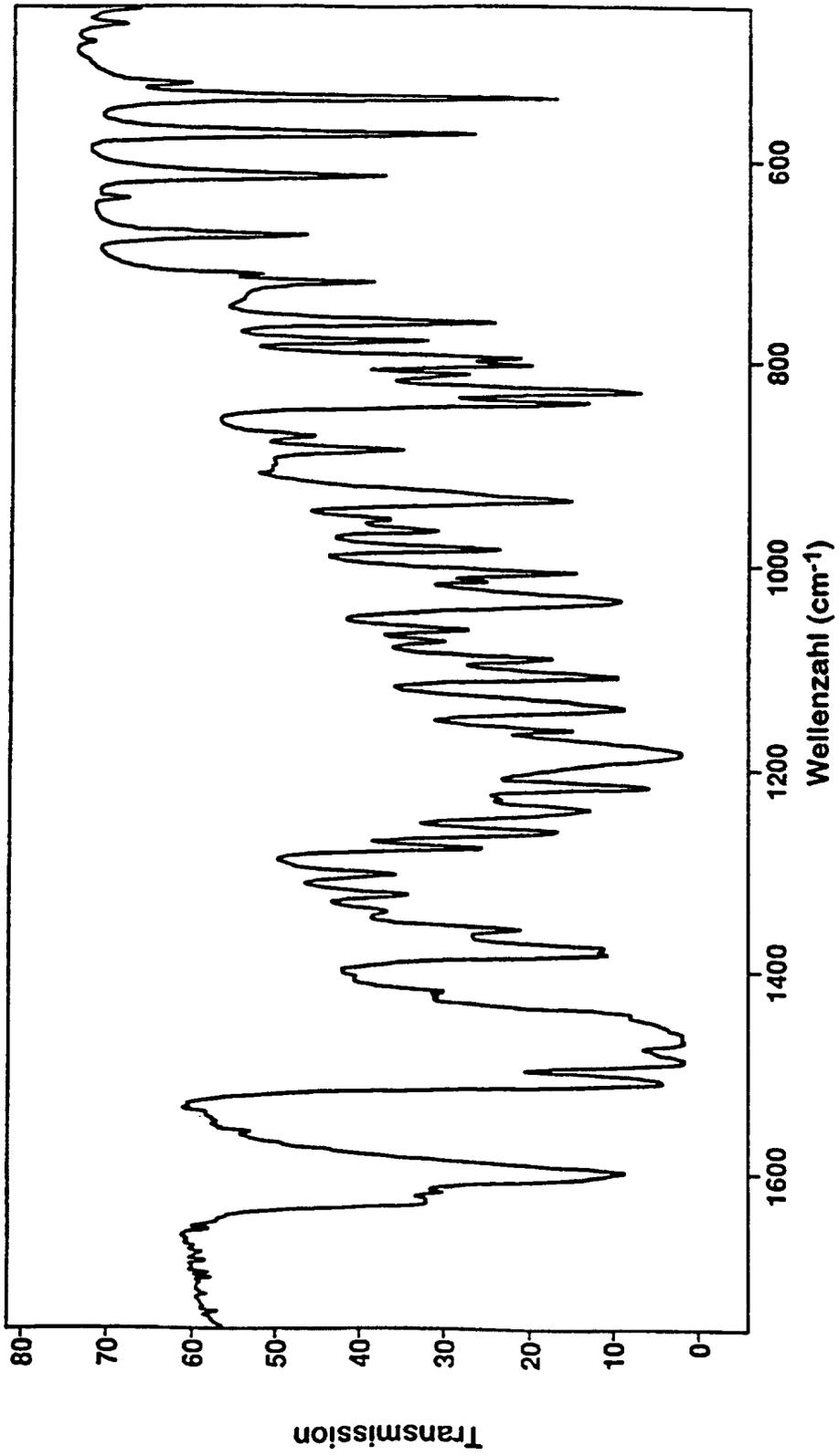
Figur 2b: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "B"



Figur 3a: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "C"

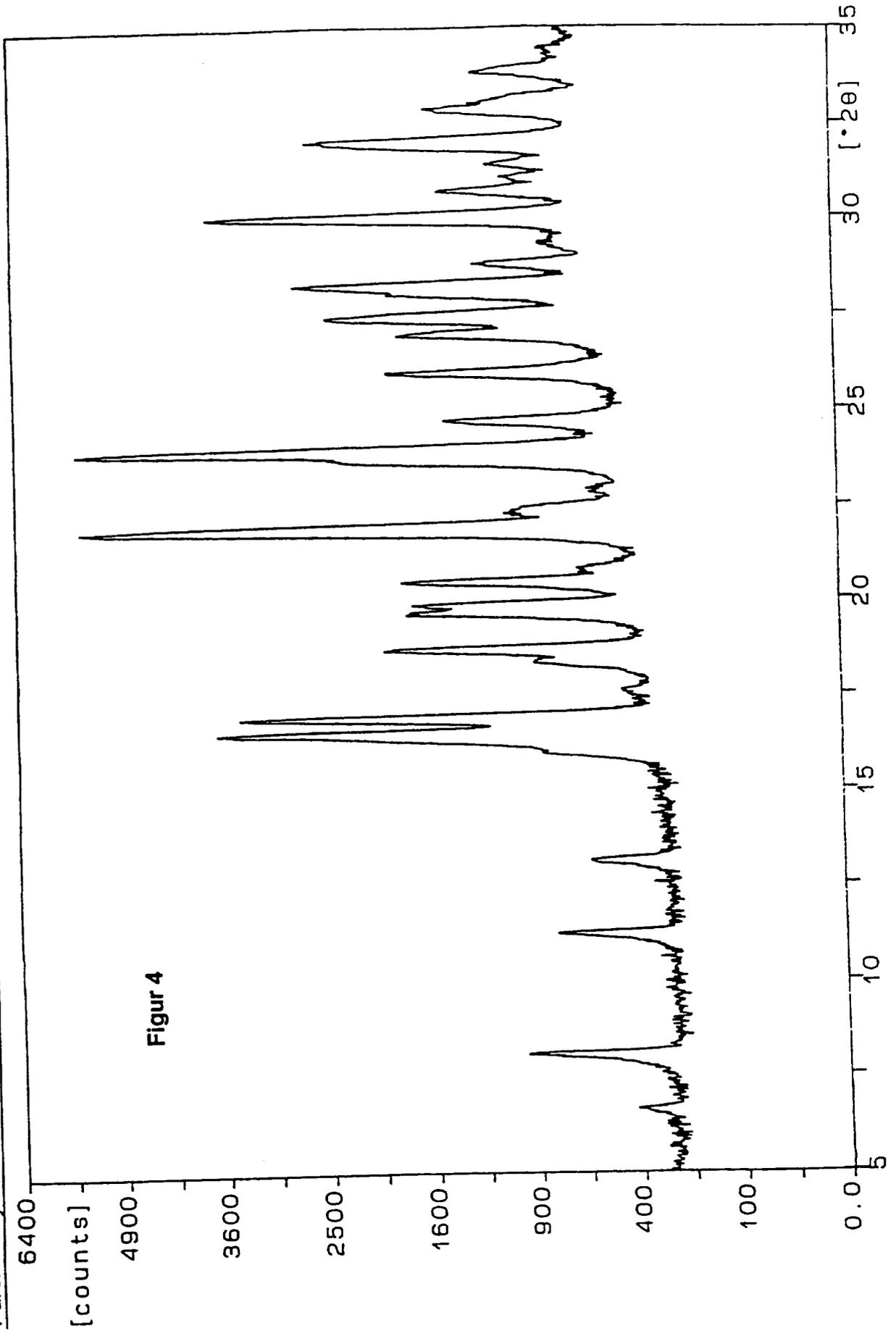


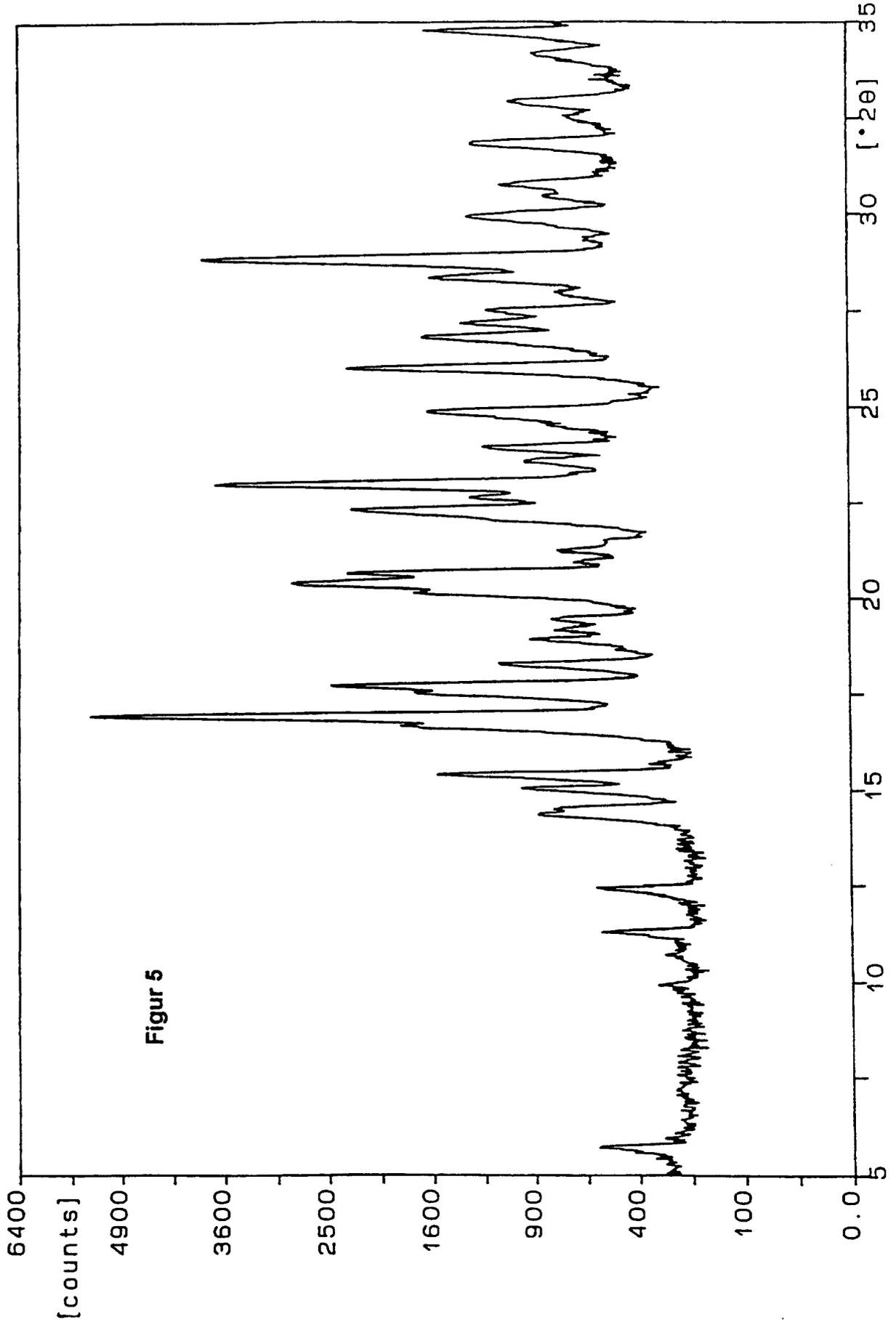
Figur 3b: Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph "C"



26-April-1995 10:50

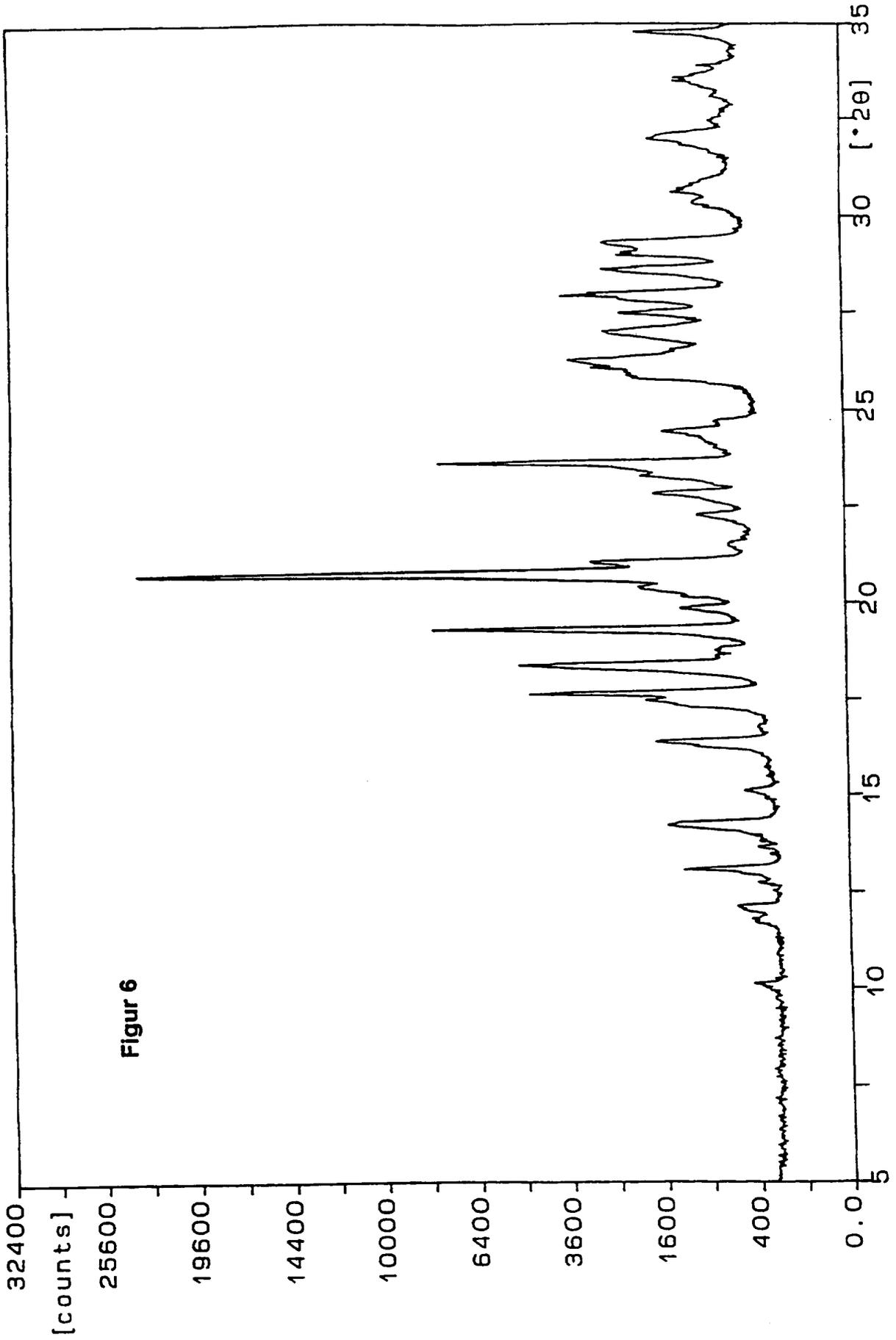
Paroxetinhydrochloridanhydrat Polymorph A

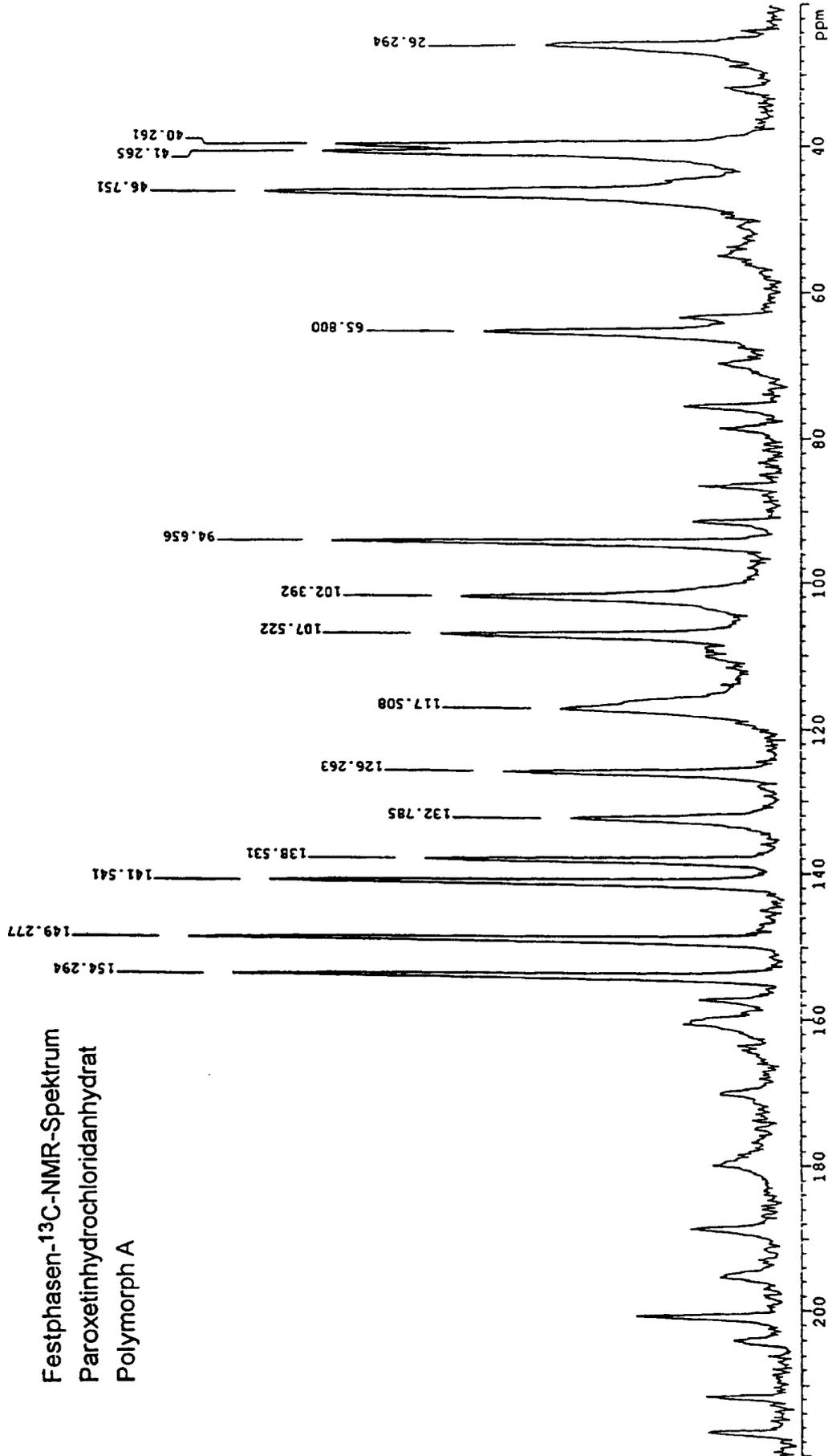




26-April-1995 11:01

Paroxetinhydrochloridhydrat Polymorph C



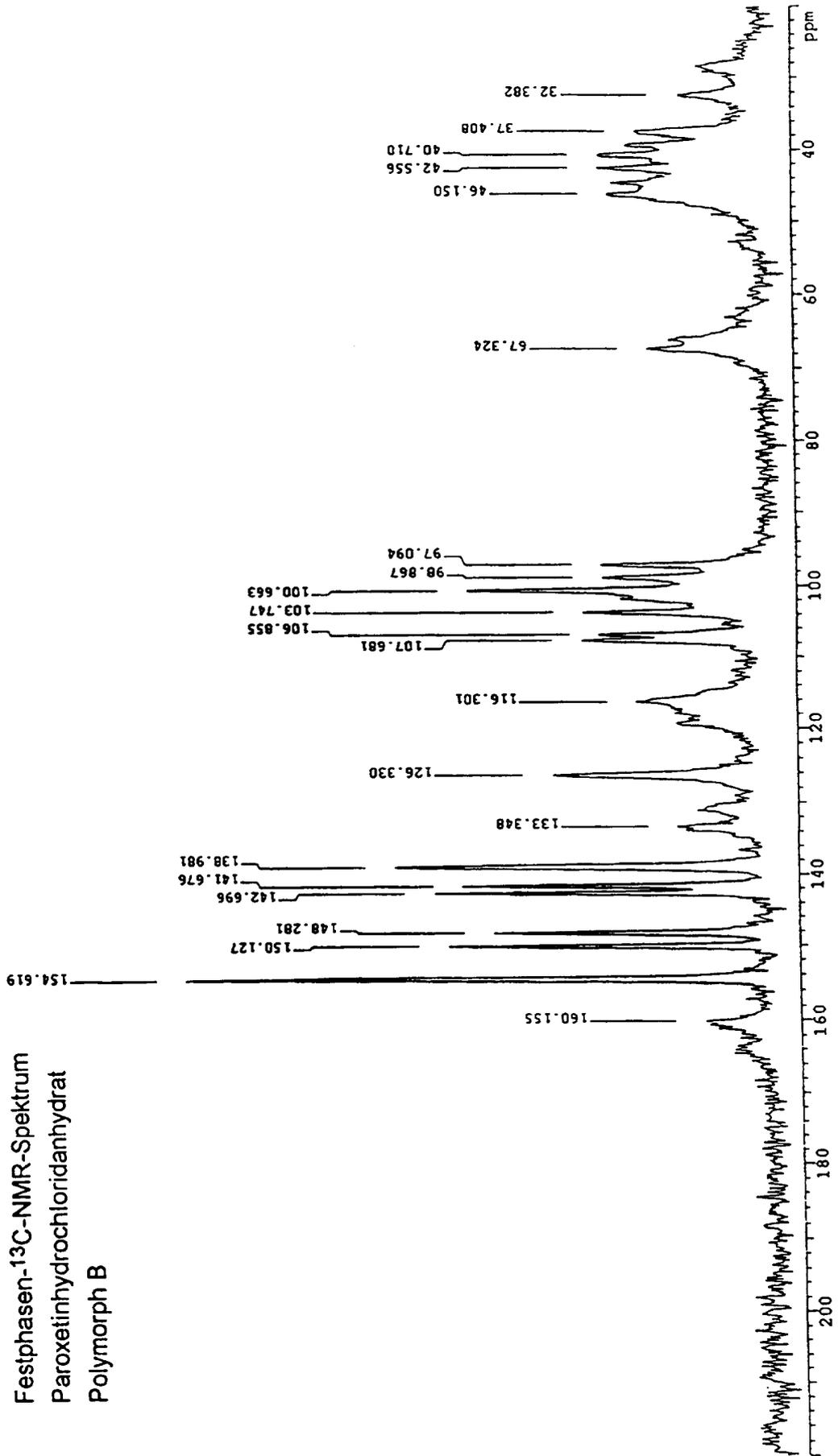


Figur 7

Festphasen-¹³C-NMR-Spektrum
Paracetinhydrochloridhydrat
Polymorph A

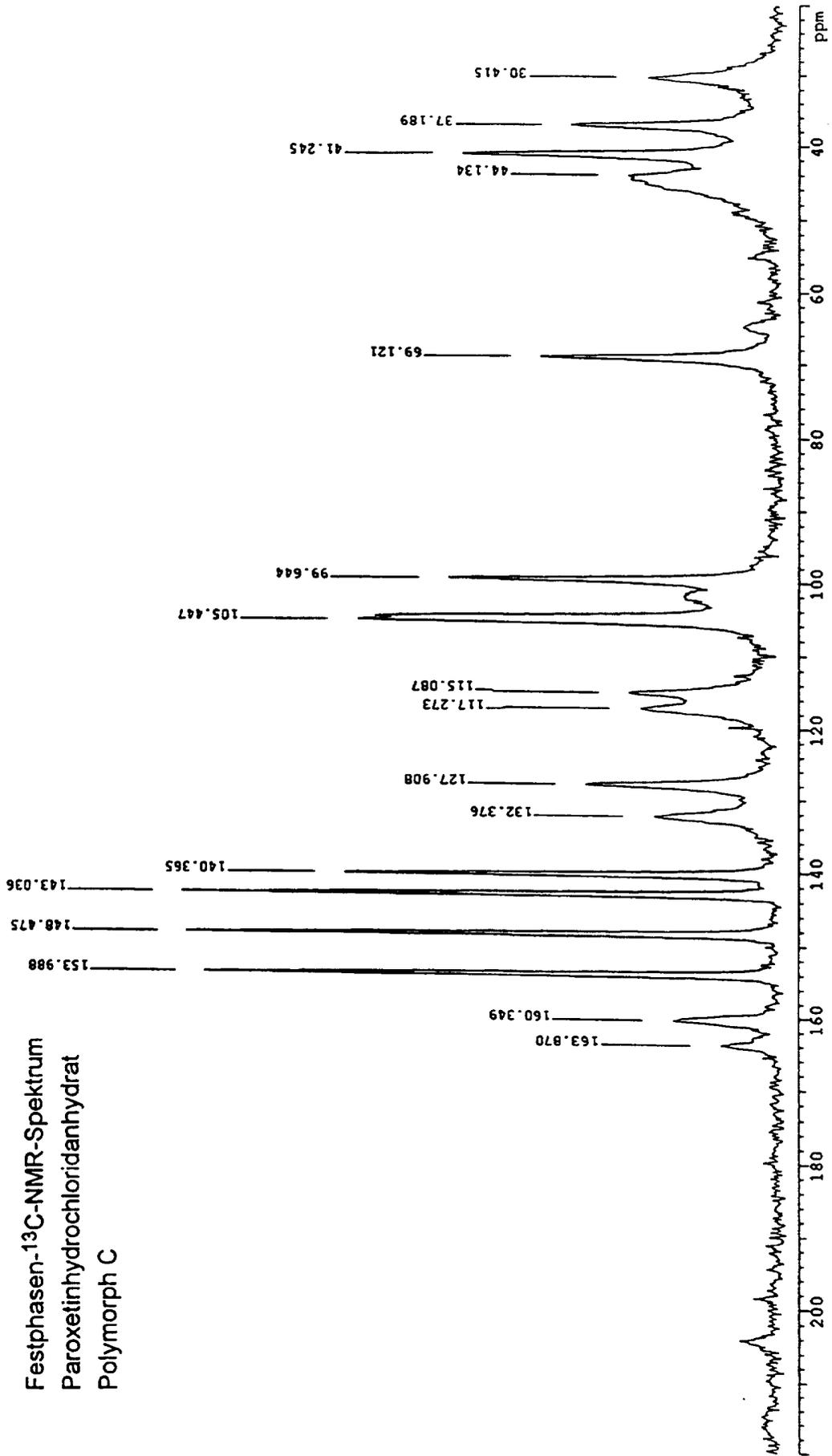
Figur 8

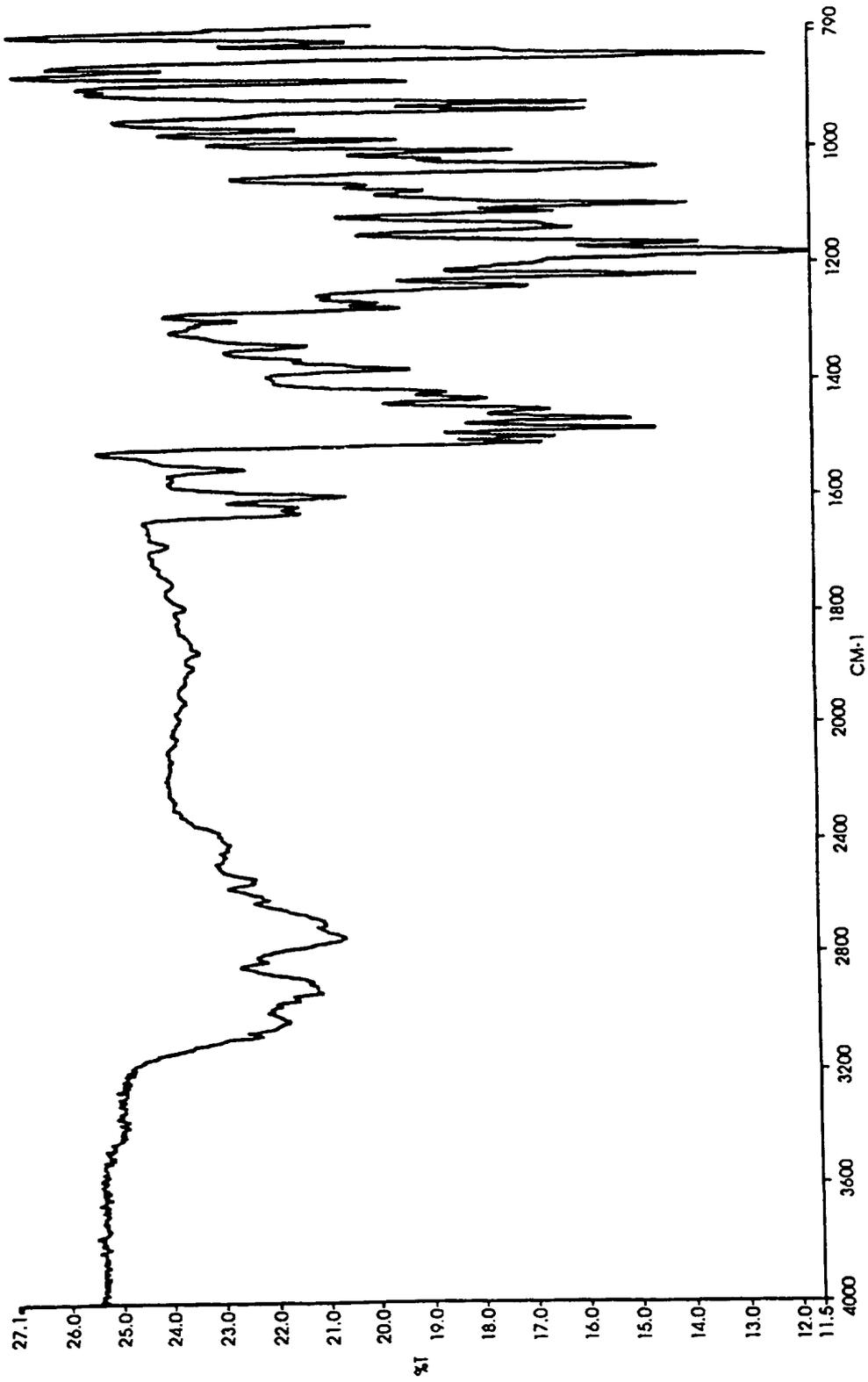
Festphasen-¹³C-NMR-Spektrum
Paroxetinhydrochloridhydrat
Polymorph B



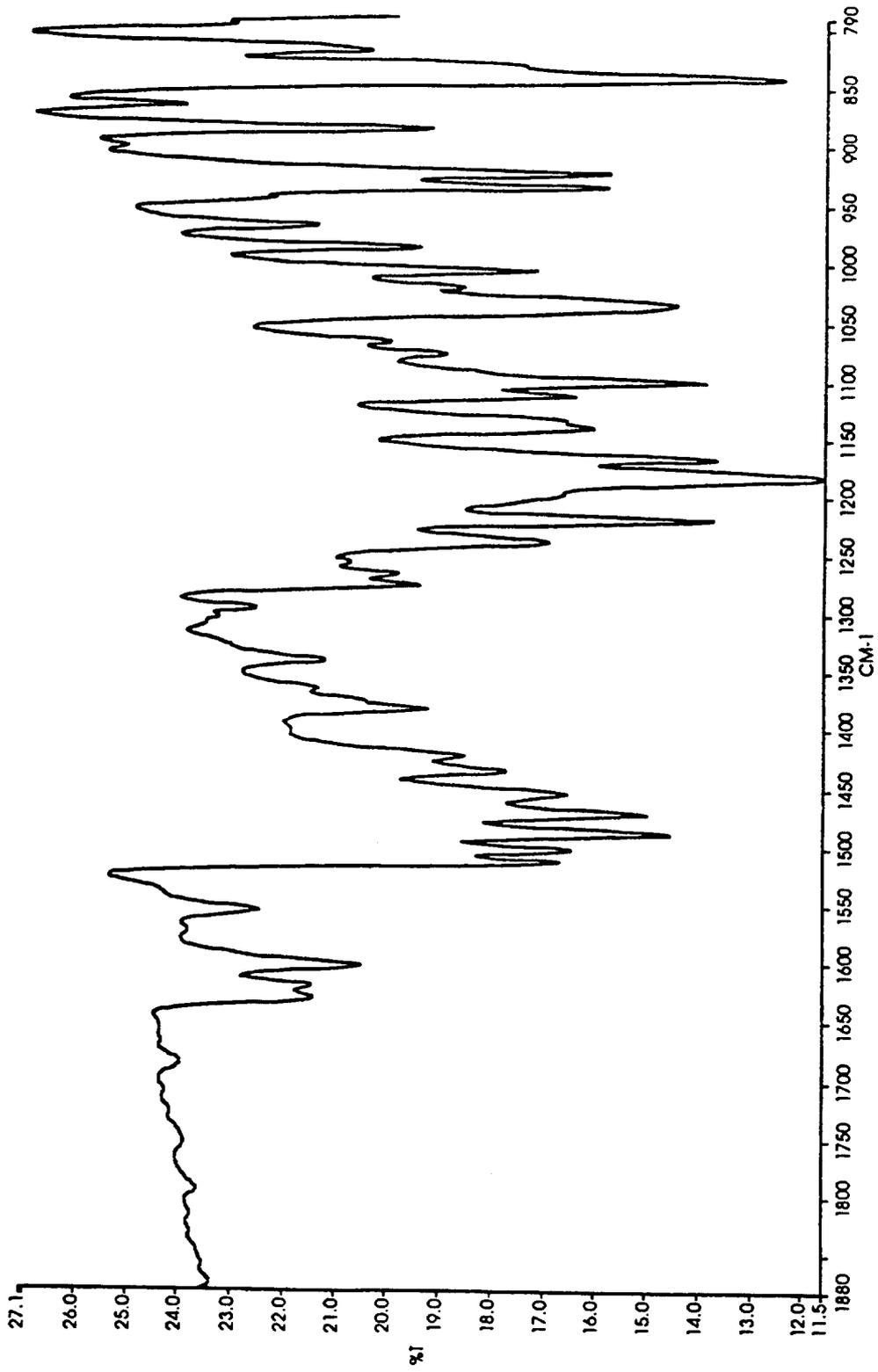
Figur 9

Festphasen-¹³C-NMR-Spektrum
Paroxetinhydrochloridhydrat
Polymorph C

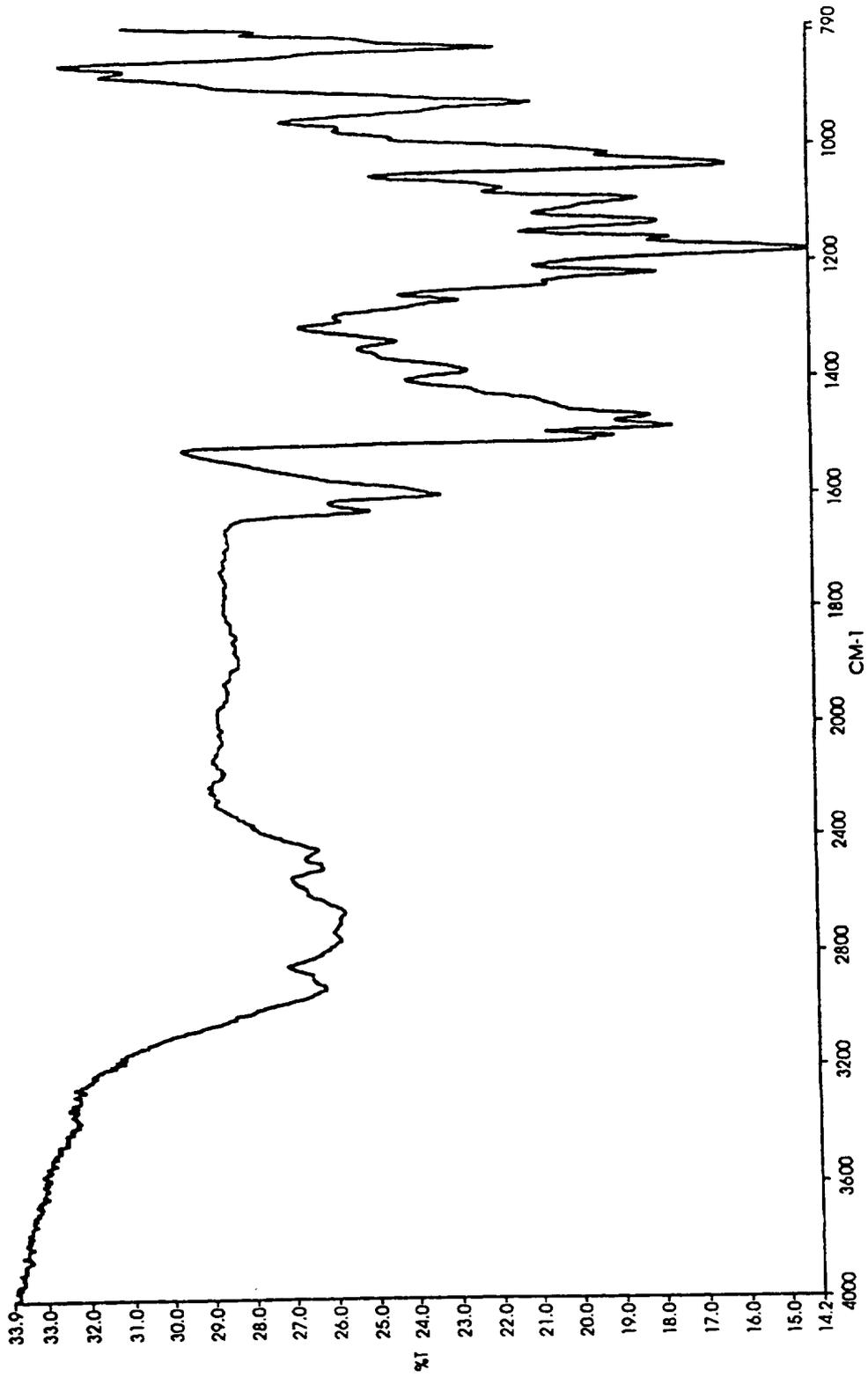




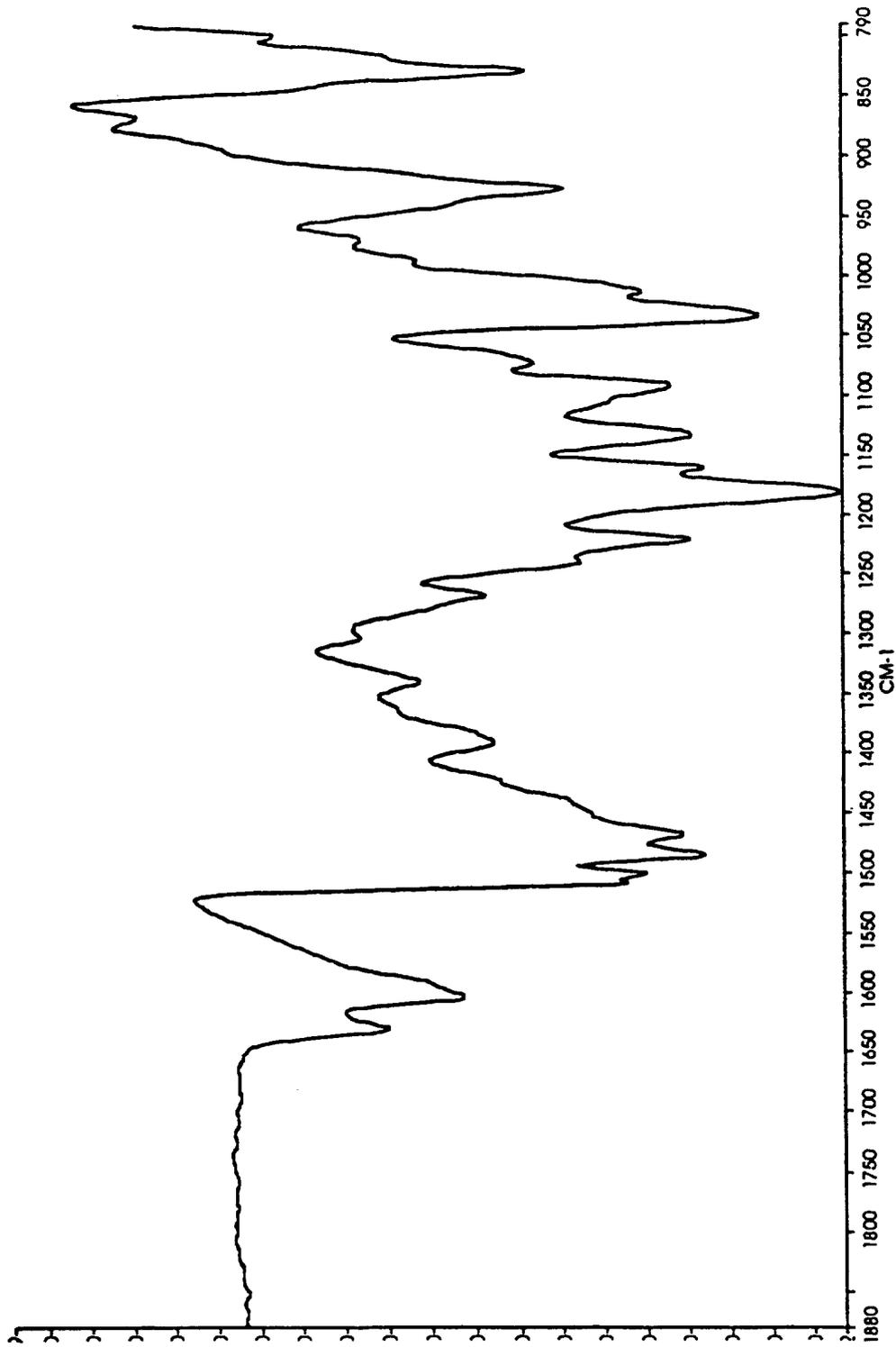
Figur 10A: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridtoluolsolvat



Figur 10B: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridtoluolsolvat



Figur 11A: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridanhydrat Form D



Figur 11B: Infrarotspektrum von Paroxetinhydrochloridhydrat Form D