



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 01 988 460 T1 2004.04.22**

(12)

## Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der  
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 334 082**  
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/51017**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 988 460.0**  
(86) PCT-Anmeldetag: **19.10.2001**  
(97) Veröffentlichungstag  
der europäischen Anmeldung: **13.08.2003**  
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche  
in deutscher Übersetzung: **22.04.2004**

(51) Int Cl.7: **C07C 215/42**  
**C07C 217/60, C07C 209/84**

(30) Unionspriorität:

<b>241577 P</b>	<b>19.10.2000</b>	<b>US</b>
<b>258861 P</b>	<b>29.12.2000</b>	<b>US</b>
<b>278721 P</b>	<b>26.03.2001</b>	<b>US</b>
<b>292469 P</b>	<b>21.05.2001</b>	<b>US</b>

(72) Erfinder:

**DOLITZKY, Ben-Zion, Petach Tiqva, IL;**  
**ARONHIME, Judith, 76217 Rehovot, IL; WEIZEL,**  
**Shlomit, Petah Tikva, IL; NISNEVISH, Gennady,**  
**32496 Haifa, IL**

(71) Anmelder:

**Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petah Tiqva,**  
**IL**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **KRISTALLINE VENLAFAXINBASE UND NEUE VENLAFAXIN-HYDROCHLORID-MODIFIKATIONEN  
SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG**

(57) Hauptanspruch: Kristalline Venlafaxin-Base, wobei die  
Venlafaxin-Base in der Form von weißen Kristallen vorliegt.

**Patentansprüche**

1. Kristalline Venlafaxin-Base, wobei die Venlafaxin-Base in der Form von weißen Kristallen vorliegt.
2. Kristalline Venlafaxin-Base nach Anspruch 1, wobei die Venlafaxin-Base eine Reinheit von mehr als etwa 99,3% hat.
3. Verfahren zur Herstellung einer kristallinen Venlafaxin-Base mit einer Reinheit von mehr als etwa 99,3% und in der Form von weißen Kristallen mit der Stufe, bei der man Natriumhydroxid zu einer wäßrigen Lösung von Venlafaxin-Hydrochlorid hinzugibt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, welches weiterhin umfaßt, daß man die wäßrige Lösung mit einem organischen Lösungsmittel unter Herstellung einer organischen Lösung extrahiert.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das organische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethylacetat, Heptan, Hexan und einem Gemisch besteht.
6. Verfahren nach Anspruch 5, welches weiterhin umfaßt, daß man die organische Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet.
7. Verfahren nach Anspruch 6, welches weiterhin umfaßt, daß man die organische Lösung zum Entfernen von Rückständen filtriert.
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Rückstände in siedendem Hexan oder Heptan gelöst und abgekühlt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 8, welches weiterhin umfaßt, daß man Salzsäure zu Venlafaxin-Base hinzugibt und Venlafaxin-Hydrochlorid kristallisiert.
10. Kristallines Venlafaxin-Hydrochlorid mit einer Reinheit von mehr als etwa 99,3%, hergestellt nach Anspruch 9.
11. Verfahren zur Herstellung von kristalliner Venlafaxin-Base mit einer Reinheit von mehr als etwa 99,3% und in der Form von weißen Kristallen mit der Stufe, in der man Natriumhydroxid zu einer wäßrigen Lösung von N,N-Didesmethyl-venlafaxin-hydrochlorid hinzugibt.
12. Verfahren nach Anspruch 11, welches weiterhin umfaßt, daß man eine Ameisensäure- und eine Formaldehyd-Lösung hinzugibt.
13. Verfahren nach Anspruch 12, welches weiterhin umfaßt, daß man die wäßrige Lösung mit einem organischen Lösungsmittel unter Herstellung einer organischen Lösung extrahiert.
14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das organische Lösungsmittel ein Lösungsmittel ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethylacetat, Heptan, Hexan und einem Gemisch davon besteht.
15. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das organische Lösungsmittel Heptan ist.
16. Verfahren nach Anspruch 14, welches weiterhin umfaßt, daß man die organische Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet.
17. Verfahren nach Anspruch 16, welches weiterhin umfaßt, daß man die organische Lösung zur Entfernung von Rückständen filtriert.
18. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 10,2, 15,5, 20,3, 21,7 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
19. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 6,7, 10,2, 13,5, 15,5, 18,2, 19,8, 20,3, 21,7, 22,6, 25,6, 28,1, 35,1 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
20. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 12,8, 20,5, 21,3 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
21. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 6,8, 8,5, 10,3, 12,8, 13,6, 15,6, 16,5, 19,1, 19,9, 20,5, 21,3, 21,9, 25,2, 28,7, 31,2, 31,7, 35,3 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
22. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form III, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 7,4, 14,9, 26,5 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
23. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form III, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 7,4, 12,9, 14,9, 16,4, 17,5, 18,6, 18,9, 20,5, 21,4, 26,5, 38,2 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
24. Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 7,4, 14,9, 26,5 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
25. Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei 7,4, 12,9, 14,9, 16,4, 17,5, 18,6, 18,9, 20,5, 21,4, 26,5, 38,2 ± 0,2 Grad Zwei-Theta.
26. Venlafaxin-Hydrochlorid nach einem der Ansprüche 24 oder 25, wobei das Solvat aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethanolat, Methanolat und Isopropanolat besteht.
27. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form IV, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungsspeaks bei

10,3, 13,5, 15,6, 20,3  $\pm$  0,2 Grad Zwei-Theta.

28. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form IV, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungspeaks bei 6,8, 10,3, 13,5, 15,6, 20,3, 21,8, 27,2, 35,2  $\pm$  0,2 Grad Zwei-Theta.

29. Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungspeaks bei 10,3, 13,5, 15,6, 20,3  $\pm$  0,2 Grad Zwei-Theta.

30. Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat, gekennzeichnet durch Pulverröntgenbeugungspeaks bei 6,8, 10,3, 13,5, 15,6, 20,3, 21,8, 27,2, 35,2  $\pm$  0,2 Grad Zwei-Theta.

31. Venlafaxin-Hydrochlorid nach einem der Ansprüche 29 oder 30, wobei das Solvat ein Lösungsmittel enthält, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus DMSO und DMF besteht.

32. Verfahren zur Herstellung von Produkten nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Verfahren umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in einem protischen Lösungsmittel löst und es durch Zugabe eines aprotischen Lösungsmittels kristallisiert.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei das protische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasser, Methanol und Ethanol besteht.

34. Verfahren nach Anspruch 32, wobei das aprotische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aceton, Ethylacetat, Isopropylether und MTBE besteht.

35. Verfahren zur Herstellung von Produkten nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Verfahren umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in einem protischen Lösungsmittel kristallisiert.

36. Verfahren nach Anspruch 35, wobei das protische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ethanol und Isopropanol besteht.

37. Verfahren zur Herstellung eines Produkts nach einem der Ansprüche 27 bis 30, wobei das Verfahren umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in einem aprotischen, polaren Lösungsmittel kristallisiert.

38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei das aprotische, polare Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus DMF und DMSO besteht.

39. Verfahren zur Herstellung von Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I, welches umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in Wasser löst und es durch die Zugabe eines aprotischen Lösungsmittels kristallisiert.

40. Verfahren nach Anspruch 39, wobei das aprotische Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus MEK und DMF besteht.

41. Verfahren zur Herstellung von Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II, welches umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in einem Gemisch aus einem protischen Lösungsmittel und einem aprotischen Lösungsmittel löst.

42. Verfahren nach Anspruch 41, wobei das protische Lösungsmittel Methanol ist.

43. Verfahren nach Anspruch 41, wobei das aprotische Lösungsmittel Ethylacetat ist.

44. Verfahren nach Anspruch 41, wobei das Verhältnis von Lösungsmittel : Antilösungsmittel : Venlafaxin-Hydrochlorid 10 ml : 30 ml : 3 g ist.

45. Verfahren, bei dem das Produkt nach einem der Ansprüche 22 bis 25 unter Erhalt von Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I, Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II oder einem Gemisch davon getrocknet wird.

46. Verfahren, bei dem das Produkt nach einem der Ansprüche 27 bis 30 unter Erhalt von Venlafaxin-Hydrochlorid-Form III, Venlafaxin-Hydrochlorid-Form IV oder einem Gemisch davon getrocknet wird.

47. Verfahren zur Herstellung des Produkts nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Verfahren umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in Chloroform löst und es durch die Zugabe von Hexan oder Toluol kristallisiert.

48. Verfahren zur Herstellung von Produkten nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Verfahren umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in einem aprotischen Lösungsmittel unter Rückflußbedingung für wenigstens 1 Stunde trituriert.

49. Verfahren zur Herstellung von Produkten nach einem der Ansprüche 22 bis 25, wobei das Verfahren umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid in einem aprotischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur für wenigstens eine Dauer von etwa 20 Stunden trituriert.

50. Verfahren zur Herstellung von Venlafaxin-Hydrochlorid mit den Stufen, in denen man  
1) ein Gemisch von Venlafaxin in Aceton herstellt und  
2) das Gemisch gasförmiger Salzsäure aussetzt.

51. Verfahren nach Anspruch 50, wobei Venlafaxin eine Venlafaxin-Base ist.

52. Verfahren nach Anspruch 50, wobei das Ge-

misch eine homogene Lösung von Venlafaxin ist.

53. Venlafaxin-Hydrochlorid, hergestellt durch ein Verfahren nach Anspruch 50.

54. Venlafaxin-Hydrochlorid nach Anspruch 53, wobei das Venlafaxin-Hydrochlorid ein weißer Kristall mit etwa 99,92% Reinheit ist.

55. Verfahren zur Herstellung von Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I, welches umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid mit Aceton trituriert, gefolgt von Trocknen unter Rühren bei vermindertem Druck.

56. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I, hergestellt durch ein Verfahren nach Anspruch 55.

57. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I nach Anspruch 56, wobei die Venlafaxin-Hydrochlorid-Form I ein weißer Kristall mit etwa 99,95% Reinheit ist.

58. Verfahren zur Herstellung von Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II, welches umfaßt, daß man Venlafaxin-Hydrochlorid mit Aceton trituriert, gefolgt von Trocknen in einer Schale unter vermindertem Druck.

59. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II, hergestellt durch ein Verfahren nach Anspruch 58. 59a. Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II nach Anspruch 58, wobei die Venlafaxin-Hydrochlorid-Form II ein weißer Kristall mit etwa 99,95% Reinheit ist.

60. Kristallines Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat, wobei das Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat ein Lösungsmittel enthält.

61. Kristallines Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat nach Anspruch 60, wobei die Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Kristallform Form III ist.

62. Kristallines Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat nach Anspruch 60, wobei die Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Kristallform Form IV ist.

63. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III nach Anspruch 61, wobei das Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasser, Ethanol und Isopropanol besteht.

64. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III nach Anspruch 61, wobei die Solvat-Kristallform etwa 5,6% bis etwa 6,0% Methanollösungsmittel enthält.

65. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III nach Anspruch 61, wobei die Solvat-Kristallform etwa 5,6% bis etwa 6,0% Ethanolösungsmittel enthält.

66. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Sol-

vat-Form III nach Anspruch 61, wobei die Solvat-Kristallform etwa 4,6% Isopropylalkohol enthält.

67. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III nach Anspruch 61, wobei die Solvat-Kristallform etwa 5,5% Hexanlösungsmittel enthält.

68. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form IV nach Anspruch 62, wobei das Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus DMSO und DMF besteht.

69. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form IV nach Anspruch 68, wobei die Solvat-Kristallform etwa 41 % DMSO-Lösungsmittel enthält.

70. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form IV nach Anspruch 68, wobei die Solvat-Kristallform etwa 33% DMF-Lösungsmittel enthält.

71. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III, wobei die Form III ein Lösungsmittel enthält, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Methanol und Ethanol besteht.

72. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III nach Anspruch 71, wobei die Menge an Lösungsmittel in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1/2 Molekül Lösungsmittel pro Molekül Venlafaxin-Hydrochlorid vorliegt.

73. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form III, wobei die Form III ein Isopropylalkohol-Lösungsmittel enthält und die Menge an Lösungsmittel in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1/4 Molekül Lösungsmittel pro Molekül Venlafaxin-Hydrochlorid vorliegt.

74. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form IV, wobei die Form IV ein DMSO-Lösungsmittel enthält und die Menge an Lösungsmittel in einem stöchiometrischen Verhältnis von 3 Molekülen Lösungsmittel pro Molekül Venlafaxin-Hydrochlorid vorliegt.

75. Kristalline Venlafaxin-Hydrochlorid-Solvat-Form IV, wobei die Form IV ein DMF-Lösungsmittel enthält und die Menge an Lösungsmittel in einem stöchiometrischen Verhältnis von 2 Molekülen Lösungsmittel pro Molekül Venlafaxin-Hydrochlorid vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen