



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02827648.5

[43] 公开日 2005年5月18日

[11] 公开号 CN 1617848A

[22] 申请日 2002.11.20 [21] 申请号 02827648.5

[30] 优先权

[32] 2001.11.30 [33] US [31] 10/000,428

[86] 国际申请 PCT/US2002/037268 2002.11.20

[87] 国际公布 WO2003/048082 英 2003.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.28

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 B·-Z·多利茨基 J·阿伦希姆

G·A·尼斯内维奇 S·维泽尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬

权利要求书2页 说明书17页 附图10页

[54] 发明名称 结晶文拉法辛碱、新的盐酸文拉法辛多晶型物及它们的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及新的基本上纯的文拉法辛及其制备方法。本发明也涉及新的盐酸文拉法辛溶剂合物及其制备方法。而且,本发明提供了一种由文拉法辛制备盐酸文拉法辛的新方法,该方法包括以下步骤: i) 制备文拉法辛的丙酮混合物; ii) 将混合物暴露在氯化氢气体中。

1. 一种白色晶型的结晶文拉法辛碱, 所述文拉法辛碱的纯度至少为约 97%。
- 5        2. 一种白色晶型的结晶文拉法辛碱, 所述文拉法辛碱的纯度至少为约 98%。
3. 一种白色晶型的结晶文拉法辛碱, 所述文拉法辛碱的纯度至少为约 99%。
4. 一种白色晶型的结晶文拉法辛碱, 所述文拉法辛碱的纯度至少为约 99.3%。
- 10        5. 一种白色晶型的结晶文拉法辛碱, 所述文拉法辛碱的纯度至少为约 99.5%。
6. 一种制备纯度至少为约 97%的结晶文拉法辛碱的方法, 所述方法包括以下步骤: 1) 在第一种有机溶剂中制备 N,N-二去甲基文拉法辛的混合物; 2) 将选自一组碱的碱溶液加入至所述混合物中调节 pH 至碱性; 和 3) 用第二种有机溶剂萃取所述文拉法辛碱。
- 15        7. 权利要求 6 的方法, 其中所述纯度至少约为 98%。
8. 权利要求 7 的方法, 其中所述纯度至少约为 99%。
9. 权利要求 8 的方法, 其中所述纯度至少约为 99.3%。
- 20        10. 权利要求 9 的方法, 其中所述纯度至少约为 99.5%。
11. 权利要求 6-10 中任一项的方法, 其中所述碱溶液选自氢氧化钠和氢氧化钾。
12. 权利要求 6-10 中任一项的方法, 其中所述第一种有机溶剂为甲酸和甲醛。
- 25        13. 权利要求 6-10 中任一项的方法, 其中所述第二种有机溶剂选自甲苯和庚烷。
14. 权利要求 6-10 中任一项的方法, 所述方法还包括将第二种有机溶剂干燥至无水。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述干燥通过加热或真空实现。
16. 权利要求 6-10 中任一项的方法，所述方法还包括步骤 4) 将文拉法辛碱从选自己烷、戊烷和石油醚的溶剂中结晶。
17. 权利要求 6-10 中任一项的方法制备的结晶文拉法辛碱，所述结晶文拉法辛碱的纯度至少约为 97%。
18. 权利要求 6-10 中任一项的方法制备的结晶文拉法辛碱，所述结晶文拉法辛碱的纯度至少约为 98%。
19. 权利要求 6-10 中任一项的方法制备的结晶文拉法辛碱，所述结晶文拉法辛碱的纯度至少约为 99%。
20. 权利要求 6-10 中任一项的方法制备的结晶文拉法辛碱，所述结晶文拉法辛碱的纯度至少约为 99.3%。
21. 权利要求 6-10 中任一项的方法制备的结晶文拉法辛碱，所述结晶文拉法辛碱的纯度至少约为 99.5%。
22. 一种制备盐酸文拉法辛晶型 I 的方法，所述方法包括以下步骤：
- 1) 制备文拉法辛的异丙醇混合物；和
  - 2) 加入盐酸直至 pH 范围约为 5-8。
23. 权利要求 22 的方法，其中所述 pH 范围约为 6-7.5。
24. 权利要求 22 的方法，其中所述 pH 约为 7。
25. 权利要求 22 的方法，其中所述盐酸是氯化氢气体。
26. 权利要求 22 的方法，其中所述文拉法辛是文拉法辛碱。
27. 权利要求 22 的方法，其中所述混合物是文拉法辛的均相溶液。

## 结晶文拉法辛碱、新的盐酸文拉法辛多晶型物 及它们的制备方法

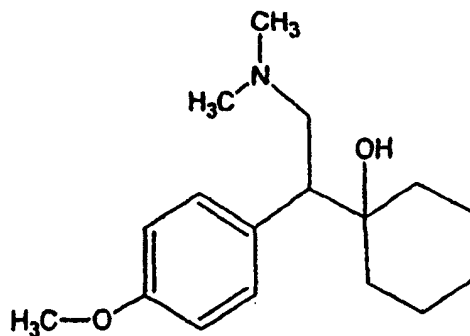
5

### 相关申请的交叉参考

本申请是由 Ben-Zion Dolitzky、Judith Aronhime、Shlomit Weizel 和 Gennady Nisnevish (Doc. No.01662/54902)在 2001 年 10 月 19 日提交的名称为“结晶文拉法辛碱、新的盐酸文拉法辛多晶型物及它们的制备方法”的美国专利申请系列第 10/045,510 号的部分继续申请，  
10 该申请要求在 2000 年 10 月 19 日提交的临时申请系列第 60/241,577 号、在 2000 年 12 月 29 日提交的临时申请系列第 60/258,861 号、在 2001 年 3 月 26 日提交的临时申请系列第 60/278,721 号和  
15 在 2001 年 5 月 21 日提交的临时申请系列第 60/292,469 号的优先权。这些申请的内容通过引用其整体而结合到本文中。

### 发明背景

文拉法辛是第一种抗抑郁药物，其化学名为(±)-1-[2-(二甲氨基)-1-(4-乙氧基苯基)-乙基]-环己醇，具有下式 I 的结构。文拉法辛通过抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取起作用，  
20 是三环类抗抑郁药物和选择性再摄取抑制剂的替代产品。



美国专利第 4,535,186 号('186 专利)描述了通过中间体文拉法辛碱制备盐酸文拉法辛的方法。通过引用'186 专利的整体而将其结合到本文中。但是,'186 专利并没有描述如此得到的文拉法辛是否是固体。

5 欧洲专利申请 EP 0 797 991 A1 提及盐酸文拉法辛的某些多晶型物的存在。

Summary Basis of Approval of New Drug Application(新药申请批准概要)第 20-151 号(盐酸文拉法辛片)和第 20-699 号(文拉法辛缓释胶囊)中提及三种盐酸文拉法辛多晶型物。

10 我们现在发现一种新的分离文拉法辛固体的方法。分离出的文拉法辛为白色晶体,高效液相色谱(HPLC)测定其纯度为 99.3%或以上。

我们发现结晶文拉法辛可以按照新方法,由盐酸文拉法辛通过 N,N-二去甲基文拉法辛甲基化制备得到。

15 我们发现两种新的盐酸文拉法辛的多晶型物(命名为晶型 I 和晶型 II)和两种新的溶剂合物(命名为晶型 III 和晶型 IV)。

我们发现通过文拉法辛碱和氯化氢气体(HCl)在丙酮或异丙醇中制备盐酸文拉法辛的方法。我们还发现该方法在制备盐酸文拉法辛晶型 I 和晶型 II 中的用途。

20

### 发明概要

本发明的一方面涉及基本上是纯的文拉法辛。

本发明的另一方面涉及基本上是纯的盐酸文拉法辛。

25 本发明的另一方面提供了一种由盐酸文拉法辛制备文拉法辛碱的方法。

本发明的另一方面提供了一种通过 N,N-二去甲基文拉法辛的烷基化反应制备文拉法辛碱的方法。

本发明的另一方面提供了一种结晶文拉法辛碱,所述文拉法辛

碱为白色晶体，纯度约为 97%。

本发明的另一方面提供了一种结晶文拉法辛碱，所述文拉法辛碱为白色晶体，纯度约为 98%。

5 本发明的另一方面提供了一种结晶文拉法辛碱，所述文拉法辛碱为白色晶体，纯度约为 99%。

本发明的另一方面提供了一种结晶文拉法辛碱，所述文拉法辛碱为白色晶体，纯度约为 99.3%。

本发明的另一方面提供了一种结晶文拉法辛碱，所述文拉法辛碱为白色晶体，纯度约为 99.5%。

10 本发明的一方面涉及一种由固体文拉法辛制备基本上是纯的盐酸文拉法辛的方法。

本发明的另一方面涉及两种新的分别命名为晶型 I 和晶型 II 的盐酸文拉法辛的多晶型物以及分别命名为晶型 III 和晶型 IV 的盐酸文拉法辛的溶剂合物。

15 本发明的另一方面提供了一种通过将所述化合物溶于水中并加入 DMF(二甲基甲酰胺)或 MEK(丁酮)使之沉淀制备无水晶型 I 的方法。

20 本发明的另一方面提供了一种通过将所述化合物溶于质子溶剂如水、乙醇或甲醇中并加入非质子溶剂如丙酮、乙酸乙酯、异丙醚或叔丁基甲基醚(MTBE)使之沉淀制备晶型 III 的溶剂合物的方法。

本发明的另一方面提供了一种通过将所述化合物溶于氯仿中并加入正己烷或甲苯使之沉淀制备晶型 III 的溶剂合物的方法。

本发明的另一方面提供了一种通过将所述化合物在无水乙醇或异丙醇中结晶制备晶型 III 的溶剂合物的方法。

25 本发明的另一方面提供了一种通过在非质子溶剂如乙酸乙酯、异丙醚或正己烷中研磨化合物制备晶型 III 的溶剂合物的方法。

本发明的另一方面提供了一种通过将所述化合物在 DMF(二甲基甲酰胺)和 DMSO(二甲基亚砷)中结晶、或将所述化合物溶于水中并

加入 DMSO 使之沉淀制备晶型 IV 的溶剂合物的方法。

本发明的另一方面也提供了一种由文拉法辛碱制备盐酸文拉法辛的方法。

5 本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括以下步骤：形成文拉法辛、优选文拉法辛碱的丙酮混合物并将所述混合物暴露在氯化氢气体(HCl)中。

10 本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括以下步骤：形成文拉法辛、优选文拉法辛碱的异丙醇混合物，并加入盐酸(HCl)、优选氯化氢气体直至 pH 约为 5-8，优选 pH 约为 6-7.5，最优选 pH 约为 7。

本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括将文拉法辛/丙酮的均匀溶液暴露在氯化氢气体(HCl)中。

本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括将文拉法辛/异丙醇的均匀溶液暴露在氯化氢气体(HCl)中。

15 本发明的另一方面提供了一种制备文拉法辛均匀溶液的方法，其中在所述溶液中文拉法辛基本不溶或微溶，溶剂优选为丙酮或异丙醇。

本发明的另一方面提供了制备文拉法辛晶型 I 和晶型 II 的方法。

20 本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括以下步骤：1) 制备文拉法辛、优选文拉法辛碱和丙酮的混合物(或均匀溶液)，和 2) 将所述混合物暴露在氯化氢气体(HCl)中。

25 本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括以下步骤：1) 制备文拉法辛的异丙醇混合物；和 2) 将所述混合物暴露在一定 pH 范围的氯化氢气体中，其中所述 pH 范围约为 5 至 8，优选 pH 范围约为 6-7.5，最优选 pH 约为 7。

本发明的另一方面提供了盐酸文拉法辛，其中所述盐酸文拉法辛为白色晶体，纯度约为 99.92%。

本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛晶型 I 的方法，所述方法包括在丙酮中研磨盐酸文拉法辛，然后在搅拌下减压干燥并使盐酸文拉法辛结晶。

5 本发明的另一方面提供了盐酸文拉法辛晶型 I，所述盐酸文拉法辛晶型 I 通过包括以下步骤的方法制备：在丙酮中研磨盐酸文拉法辛，然后在搅拌下减压干燥并使盐酸文拉法辛结晶。

本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛晶型 I 的方法，所述方法包括在异丙醇中研磨盐酸文拉法辛，然后在搅拌下减压干燥并使盐酸文拉法辛结晶。

10 本发明的另一方面提供了盐酸文拉法辛晶型 I，所述盐酸文拉法辛晶型 I 通过包括以下步骤的方法制备：在异丙醇中研磨盐酸文拉法辛，然后在搅拌下减压干燥并使盐酸文拉法辛结晶。

本发明的另一方面提供了盐酸文拉法辛晶型 I，所述盐酸文拉法辛晶型 I 为白色晶体，纯度约为 99.95%。

15 本发明的另一方面提供了一种制备盐酸文拉法辛晶型 II 的方法，所述方法包括在丙酮或异丙醇中研磨盐酸文拉法辛，然后置于托盘中减压干燥并使盐酸文拉法辛结晶。

20 本发明的另一方面提供了盐酸文拉法辛晶型 II，所述盐酸文拉法辛晶型 II 通过包括以下步骤的方法制备：在丙酮或异丙醇中研磨盐酸文拉法辛，然后置于托盘中减压干燥并使盐酸文拉法辛结晶。

本发明的另一方面提供了盐酸文拉法辛晶型 II，所述盐酸文拉法辛晶型 II 为白色晶体，纯度约为 99.95%。

### 附图简单描述

25 图 1 表示盐酸文拉法辛晶型 I 的差示扫描量热法(DSC)曲线。

图 2 表示盐酸文拉法辛晶型 I 的 X-射线粉末衍射图谱 (PXRD)。

图 3 表示盐酸文拉法辛晶型 II 的 DSC 曲线。

图 4 表示盐酸文拉法辛晶型 II 的 PXRD 图谱。

图 5 表示盐酸文拉法辛晶型 III 的 DSC 曲线。

图 6 表示盐酸文拉法辛晶型 III 的 PXRD 图谱。

图 7 表示盐酸文拉法辛晶型 IV 的 DSC 曲线。

5 图 8 表示盐酸文拉法辛晶型 IV 的 PXRD 图谱。

图 9 表示结晶文拉法辛碱的 PXRD 图谱。

图 10 表示在氯化氢气体(HCl)和丙酮存在下, 由文拉法辛碱制备盐酸文拉法辛的方法示意图。

## 10 发明详细描述

在本文中使用下述缩写术语: “DMF”是指二甲基甲酰胺; “MEK”是指丁酮; “MTBE”是指叔丁基甲醚; “DMSO”是指二甲亚砜; “DSC”是指差示扫描量热法; “PXRD”是指 X-射线粉末衍射图谱; “IPA”是指异丙醇; “HCl”是指盐酸。

15

### 1) 文拉法辛游离碱

本发明涉及基本上是纯的文拉法辛, 所述文拉法辛可令人惊讶地以游离碱形式获得。所得的文拉法辛游离碱以固体结晶形态存在。

基本上是纯的文拉法辛通过将氢氧化钠加入盐酸文拉法辛的水溶液中制得。另一种优选的碱溶液是氢氧化钾。所得混合物用有机溶剂萃取。萃取可用乙酸乙酯、庚烷、正己烷及其混合物来实施。萃取溶剂优选为乙酸乙酯。优选用无水硫酸钠干燥合并的有机层并蒸发。然后残余物在庚烷或己烷中结晶。

20

过滤如此得到的结晶, 用冷的庚烷或己烷洗涤, 干燥得到文拉法辛固体, 纯度为 99.3%或更高。所述文拉法辛固体的纯度一般高于 97%, 优选高于 98%, 最优选高于 99%。

25

文拉法辛固体进一步与盐酸反应并结晶得到基本上是纯的盐酸文拉法辛。

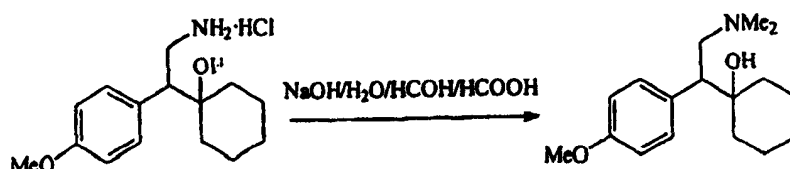
通过下面的实施例进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围中。

### 实施例 1

- 5 在冰水浴中，将 32% 的氢氧化钠水溶液(10.0 克，80.0 毫摩尔)加入至搅拌的盐酸文拉法辛(20.0 克，63.7 毫摩尔)的水(100 毫升)溶液中。混合物在冰水浴中搅拌约 30 分钟，用乙酸乙酯(3 × 30 毫升)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，约 50-60℃ 下减压蒸发(水浴)。残余物溶于沸腾的己烷(50 毫升)中并在冰箱中冷却(-18℃)。
- 10 过滤如此得到的结晶，用冷的己烷(20 毫升)洗涤，减压干燥得到 15.5 克(87.7%)文拉法辛，为白色晶体，HPLC 测定纯度约为 99.3%，熔点为 78.3-79.5℃。

### 实施例 2

- 15 由 N,N-二去甲基盐酸文拉法辛制备结晶文拉法辛游离碱



- 20 室温下，将 32% 的氢氧化钠水溶液(2.75 克，0.022 摩尔)加入至搅拌的 N,N-二去甲基盐酸文拉法辛(5.72 克，0.02 摩尔)的水(13 毫升)溶液中。将 88.5% 的甲酸水溶液(4.16 克，0.08 摩尔)和 35.8% 的甲醛水溶液(3.7 克，0.044 摩尔)加入至该乳状液中。所得混合物在回流条件下搅拌 8 小时，冷却至室温，用 32% 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至约 11，用庚烷(100 毫升)萃取。
- 25 有机萃取液用水(20 毫升)洗涤，硫酸钠干燥，蒸发掉两体积的溶

剂，过滤得到结晶文拉法辛碱。

### 实施例 3

#### 文拉法辛碱的制备

5 室温下，将 N,N-二去甲基文拉法辛(20 毫摩尔)加入至水(480 毫升)、甲酸(88.5%，5.2 克，~100 毫摩尔)、甲醛(35.8%，5 克，62 毫摩尔)中。所得混合物在回流条件下搅拌 21 小时，冷却至室温。用 32% 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至约 11，同样可用氢氧化钾调节 pH 至约 11。调节 pH 后混合物用甲苯(50 毫升 × 5)萃取。

10

合并的有机相用水(50 毫升)洗涤，硫酸钠干燥，蒸发至干，得到结晶文拉法辛碱(5.4 克，98%)。HPLC 测定纯度约为 99.5%。所得物可在己烷、戊烷、石油醚等中结晶。结晶文拉法辛碱的熔点范围为 78.3-79.5℃。

15

#### II) 盐酸文拉法辛

本发明提供了一种纯化盐酸文拉法辛的方法，所述方法包括碱化盐酸文拉法辛。

20

本发明提供了一种纯化盐酸文拉法辛的方法，所述方法进一步包括使文拉法辛结晶。

本发明提供了一种纯化盐酸文拉法辛的方法，所述方法进一步包括使如此制备的文拉法辛与盐酸反应并结晶重新得到纯度更高的盐酸文拉法辛。盐酸文拉法辛的纯度一般高于约 97%，优选高于 98%，最优选高于约 99%。

25

按照美国专利第 4,535,186 号描述的方法制得盐酸文拉法辛，该专利通过引用结合到本文中。

#### III) 盐酸文拉法辛的新溶剂合物和多晶型物

##### 盐酸文拉法辛晶型 I

本发明的一方面涉及一种命名为晶型 I 的盐酸文拉法辛的新多晶型物。该晶型的特征为在  $2\theta$  为约 10.2、15.5、20.3、 $21.7 \pm 0.2^\circ$  处有特强 X 射线衍射峰，和在  $2\theta$  为 6.7、13.5、18.2、19.8、22.6、25.6、28.1、 $35.1 \pm 0.2^\circ$  处有中等强度的 X 射线衍射峰。

- 5            由于发生熔化，晶型 I 的 DSC 热分析图在 210-213°C 包含一吸热峰。

### 盐酸文拉法辛晶型 II

10           本发明另一方面涉及一种命名为晶型 II 的盐酸文拉法辛的新多晶型物。该晶型特征为在  $2\theta$  为约 12.8、20.5、 $21.3 \pm 0.2^\circ$  处有特强 X 射线衍射峰，和在  $2\theta$  为 6.8、8.5、10.3、13.6、15.6、16.5、19.8、19.9、21.9、25.2、28.7、31.2、31.7、 $35.3 \pm 0.2^\circ$  处有中等强度的 X 射线衍射峰。

- 15           由于发生熔化，晶型 II 的 DSC 热分析图在 210-213°C 包含一吸热峰，在约 219-222°C 经常可以观察到因相变化产生的峰。该变化的发生程度的可能不同并可能伴随发生升华现象。

### 盐酸文拉法辛晶型 III

20           本发明另一方面涉及一种命名为晶型 III 的盐酸文拉法辛的新溶剂合物晶型。该晶型特征为在  $2\theta$  为约 7.4、14.9、 $26.5 \pm 0.2^\circ$  处有特强 X 射线衍射峰，和在  $2\theta$  为约 12.9、16.4、17.5、18.6、18.9、20.5、21.4、 $38.2 \pm 0.2^\circ$  处有中等强度的 X 射线衍射峰。

- 25           由于去溶剂化作用，晶型 III 的 DSC 热分析图包含一宽的吸热峰，并且由于发生熔化，在大约 180-200°C 包含一小的吸热峰和在大约 212°C 包含一吸热峰。

该溶剂合物可以包含水、甲醇、乙醇或己烷。含有甲醇或乙醇的化合物的干燥失重值范围约为 5.6%-6.0%，含有异丙醇的化合物的干燥失重约为 4.6%，和含有己烷的化合物的干燥失重约为 5.5%。

这些数值表明每分子盐酸文拉法辛含约 1/2 分子的甲醇或乙醇和 1/4 分子的异丙醇的化学计量组成。这些数据表明存在乙醇或甲醇的半溶剂合物和异丙醇的 1/4 溶剂合物。

#### 5 盐酸文拉法辛晶型 IV

本发明另一方面涉及一种命名为晶型 IV 的盐酸文拉法辛的新溶剂合物晶型。该晶型特征为在  $2\theta$  为约 10.3、 $20.3 \pm 0.2^\circ$  处有特强 X 射线衍射峰，和在  $2\theta$  为 6.8、13.5、15.6、21.8、27.2、 $35.2 \pm 0.2^\circ$  处有中等强度的 X 射线衍射峰。

10 由于去溶剂化作用，晶型 IV 的 DSC 热分析图包含一宽的吸热峰，并且由于发生熔化，在大约  $212^\circ\text{C}$  包含一吸热峰。

所述该溶剂合物晶型可包含 DMSO 或 DMF。在 DMSO 中结晶的化合物的干燥失重经 TGA 测定约为 41%，在 DMF 中结晶的化合物的干燥失重经 TGA 测定约为 33%。这些数值(约 44%和 33%)相应于每分子盐酸文拉法辛三分子 DMSO 和两分子 DMF 的化学组成。由此我们可以推知该溶剂化的晶型 IV 可以是 DMSO 的三溶剂合物和 DMF 的二溶剂合物。

#### IV) 结晶盐酸文拉法辛的多晶型物的制备

20 本发明公开了盐酸文拉法辛的不同多晶型物的制备方法。

在干燥过程观察到，溶剂合物转化得到新的多晶型物(命名为晶型 I 和晶型 II)。

结晶过程观察到生成新的溶剂合物(命名为晶型 III 和晶型 IV)。

25 观察到溶剂合物 III 和 IV 在干燥过程会导致生成晶型 I、晶型 II 或两种晶型的混合物。通过使用旋转蒸发器，其中干燥条件包括减压、粉末连续旋转、适度加热(约  $60^\circ\text{C}$ )，主要得到晶型 I，但在一些情况下也得到晶型 I 或晶型 I 和晶型 II 的混合物。通过在静态烘箱(static oven)中干燥溶剂合物(约  $160^\circ\text{C}$  下 1/2 小时)，晶型 III 转化为晶

型 II，晶型 IV 转化为晶型 I。

还观察到，晶型 III 可以和不同的溶剂例如乙醇、甲醇或异丙醇形成溶剂合物。

还观察到，晶型 IV 可以和 DMF 和 DMSO 形成溶剂合物。

5 发现了一种可生成晶型 III 的新溶剂合物的方法。在该方法中，将盐酸文拉法辛溶于质子溶剂(即具有羟基(-OH)的溶剂，例如水、乙醇或甲醇)中，并加入非质子溶剂(即不含羟基(-OH)的溶剂，例如丙酮、乙酸乙酯、异丙醚或叔丁基甲醚(MTBE))生成晶型 III 的溶剂合物。在旋转蒸发器中约 60°C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥样品约 45 分钟，  
10 得到新的晶型 I 多晶型物。

发现了一种制备晶型 III 的新溶剂合物的方法，所述方法包括将盐酸文拉法辛溶于氯仿中，并向所得溶液中加入 DMF 和 DMSO。在旋转蒸发器中约 60°C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥样品约 45 分钟，得到新的晶型 I 多晶型物。

15 在乙醇、异丙醇、氯仿中直接结晶也生成晶型 III，在旋转蒸发器中约 60°C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥样品约 45 分钟，得到新的多晶型物晶型 I 或晶型 I 和晶型 II 的混合物。

在 DMF 和 DMSO 中直接结晶生成晶型 IV 的新溶剂合物，在旋转蒸发器中约 60°C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥样品约 45 分钟，  
20 得到新的晶型 II 多晶型物或晶型 I 和晶型 II 的混合物。

发现了一种制备新的晶型 I 多晶型物的方法，所述方法包括将盐酸文拉法辛溶于水中，并将 MEK 或 DMF 加入所述溶液中。

发现了一种制备新的晶型 II 多晶型物的方法，所述方法包括将盐酸文拉法辛溶于甲醇中，并以溶剂:反溶剂约为 3:30 的比例将乙酸乙酯加入所述溶液中。  
25

发现了一种方法，其中将盐酸文拉法辛溶于异丙醇中，并将所得溶液暴露在一定 pH 范围内的氯化氢气体中，pH 范围约为 5-8，优选 pH 范围约为 6-7.5，最优选 pH 值约为 7。

## 方法

X-射线粉末衍射法(PXRD)

X-射线衍射仪, 飞利浦 TW1830 发生器

5 PW3020 测角仪

PW3710 MPD 控制

X-射线管, 铜靶阳极

单色仪, 正比计数器

发散狭缝  $1^\circ$  (Divergence Slits), 接受狭缝 0.2 毫米, 发散狭缝  $1^\circ$

10 功率: 40 千伏, 30 毫安

扫描速度:  $2^\circ$ /分钟 步长:  $0.05^\circ$

热重分析(TGA)

岛津 DTG-50

15 样品重量: 7-15 毫克

温度范围: 最高至  $185^\circ\text{C}$

加热速率:  $10^\circ\text{C}$ /分钟

差示扫描量热法(DSC)

20 Mettler Toledo DSC821 $^\circ$

样品重量: 3-5 毫克

温度范围:  $30$ - $250^\circ\text{C}$

加热速率:  $10^\circ\text{C}$ /分钟

坩锅孔数: 3

25

## 实施例 4

### 用溶剂/反溶剂制备晶型 III 和晶型 I

比例: 0.7 毫升水: 9.7 毫升丙酮: 3 克盐酸文拉法辛

将盐酸文拉法辛在回流下溶入水中。加入丙酮。将形成的悬浮

液再回流 10 分钟，并在室温下暴露过夜。然后过滤悬浮液，用约 2 毫升相同的溶剂混合物洗涤。结晶得到的固体为晶型 III。在旋转蒸发器中约 60℃ 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 I。

5

### 实施例 5

#### 用溶剂/反溶剂制备晶型 III 和晶型 I

比例: 3 毫升甲醇: 9.5 毫升乙酸乙酯: 2.5 克盐酸文拉法辛

比例: 3.8 毫升甲醇: 2 毫升异丙醚: 3 克盐酸文拉法辛

比例: 3.5 毫升甲醇: 2 毫升 MTBE: 3.1 克盐酸文拉法辛

10

将盐酸文拉法辛在回流下溶入甲醇中。加入乙酸乙酯、异丙醚或 MTBE。将形成的悬浮液再回流 10 分钟，在室温下暴露过夜。然后过滤悬浮液，用 2 毫升相同的溶剂混合物洗涤。结晶得到的固体为晶型 III。在旋转蒸发器中约 60℃ 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 I。

15

### 实施例 6

#### 用溶剂/反溶剂制备晶型 III 和晶型 I/II

比例: 12 毫升氯仿: 5 毫升己烷: 2.5 克盐酸文拉法辛

比例: 6 毫升乙醇: 9 毫升乙酸乙酯: 3 克盐酸文拉法辛

20

比例: 12 毫升氯仿: 5 毫升甲苯: 2.6 克盐酸文拉法辛

将盐酸文拉法辛在回流下溶入溶剂中。加入反溶剂。将形成的悬浮液再回流 10 分钟，在室温下暴露过夜。然后过滤悬浮液，用 2 毫升相同的溶剂混合物洗涤。结晶得到的固体为晶型 III。在旋转蒸发器中约 60℃ 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 II 或晶型 I，或两种晶型的混合物。

25

### 实施例 7

#### 直接结晶制备晶型 III 和晶型 I/晶型 II

将盐酸文拉法辛(2 克)在回流下溶于乙醇(8 毫升)或异丙醇(10 毫

升)中, 将所得溶液在室温下静置过夜。将结晶的物质过滤, 用 2 毫升相同的溶剂洗涤。结晶得到的固体为晶型 III。在旋转蒸发器中约 60 °C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 II 或晶型 I, 或两种晶型的混合物。

5

### 实施例 8

#### 直接结晶制备晶型 IV 和晶型 I / II

将盐酸文拉法辛(2 克)在回流下溶于 DMF 或 DMSO(8 毫升)中, 所得溶液在室温下静置过夜。将结晶的物质过滤, 用 2 毫升相同的溶剂洗涤。结晶得到的固体为晶型 III。在旋转蒸发器中约 60 °C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 II 或晶型 I, 或两种晶型的混合物。

10

### 实施例 9

#### 用溶剂/反溶剂制备晶型 I

15

比例: 0.5 毫升水: 13 毫升 DMF: 3 克盐酸文拉法辛

比例: 0.5 毫升水: 13 毫升 DMSO: 3.1 克盐酸文拉法辛

将盐酸文拉法辛在回流下溶入水中。加入反溶剂。将形成的悬浮液再回流 10 分钟, 在室温下暴露过夜。然后过滤悬浮液, 用 2 毫升相同的溶剂混合物洗涤。结晶得到的固体为晶型 I。在旋转蒸发器中约 60 °C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 I。

20

### 实施例 10

#### 用溶剂/反溶剂制备晶型 II

比例: 10 毫升甲醇: 30 毫升乙酸乙酯: 3 克盐酸文拉法辛

25

在约 0-5 °C 下将盐酸文拉法辛溶入甲醇中。加入反溶剂。搅拌形成的悬浮液 30 分钟。然后过滤悬浮液, 用 2 毫升相同的溶剂混合物洗涤。结晶得到的固体为晶型 II。在旋转蒸发器中约 60 °C 下进一步减压(~10 毫巴)干燥约 45 分钟得到晶型 II。

### 实施例 11

#### 在静态烘箱中加热晶型 III 制备晶型 II

5 将晶型 III 的样品在静态烘箱中约 160℃ 下放置约 1/2 小时，得到的多晶型物是晶型 II。

### 实施例 12

#### 在静态烘箱中加热晶型 IV 制备晶型 I

10 将晶型 IV 样品在静态烘箱中约 160℃ 下放置约 1/2 小时，得到的多晶型物是晶型 I。

### 实施例 13

#### 通过研磨晶型 I 制备晶型 III

15 将盐酸文拉法辛晶型 I 样品(2 克)在异丙醚、己烷或乙酸乙酯(8 毫升)中在回流条件下研磨约 1 小时，或在室温条件下研磨过夜。固体中包含溶剂化的晶型 III。

#### V) 在丙酮中由文拉法辛碱和 HCl 气体制备盐酸文拉法辛

20 本发明提供一种制备盐酸文拉法辛的方法，该方法包括将文拉法辛碱暴露在氯化氢气体中(HCl)。

由文拉法辛碱制备盐酸文拉法辛的示意方法见图 10。

### 实施例 14

#### 制备盐酸文拉法辛粗产物

25 由文拉法辛碱制备盐酸文拉法辛所需要的反应物和溶剂见表 1 总结。

表 1: 反应物和溶剂

1. 文拉法辛碱	27.7 克	100 毫摩尔	1.0 当量
----------	--------	---------	--------

2. HCl, 气体

3. 丙酮 846 克

产物(即盐酸文拉法辛)的理论收率是约 31.34 克(即 100 毫摩尔)。

5 向装有机械搅拌器、温度计、pH 电极和聚四氟乙烯长管的 1 升的双夹套反应器中装入文拉法辛碱(约 27.7 克)和丙酮(约 526 克)。在室温下搅拌混合物约 20 分钟直至获得均匀溶液。

在约 10°C、剧烈搅拌下,用氯化氢气体酸化溶液至溶液 pH 约为 2.0。所得悬浮液在约 10°C 下搅拌约 2 小时。

10 将沉淀出的晶体过滤,用冷的丙酮(约 120 克)洗涤,在约 50°C(水浴)下减压干燥至恒重,得到约 29.57 克(约 94.4%)盐酸文拉法辛的白色晶体, HPLC 测定纯度约为 99.92%。

### 实施例 15

#### 制备盐酸文拉法辛(晶型 I)

15 在约 60°C 下,将盐酸文拉法辛粗品(约 15.0 克)在丙酮(约 60.0 克)中研磨约 1 小时和在 0°C 下研磨约 1 小时,过滤,用冷的丙酮(约 120 克)洗涤,在搅拌及约 50°C(水浴)下减压干燥至恒重,得到约 14.8 克(约 93.2%)盐酸文拉法辛的白色晶体, HPLC 测定纯度约为 99.95%。

20

### 实施例 16

#### 制备盐酸文拉法辛(晶型 II)

25 在约 60°C 下,将盐酸文拉法辛粗品(约 15.0 克)在丙酮(约 60.0 克)中研磨约 1 小时和在 0°C 下研磨约 1 小时,过滤,用冷的丙酮(约 120 克)洗涤,置于托盘中在约 50°C(水浴)下减压干燥至恒重,得到约 14.8 克(约 93.2%)盐酸文拉法辛的白色晶体, HPLC 测定纯度为 99.95%。

### 实施例 17

#### 制备盐酸文拉法辛(晶型 I)

将文拉法辛碱(1kg)溶于异丙醇(6 升)中。约 20°C 下通过通入盐酸

(气体)鼓泡直至 pH 范围达到约为 5 至 8，优先 pH 范围约为 6 至 7.5，最优选 pH 值约为 7。加热反应混合物至成为澄清溶液，然后逐渐冷却至 10℃。将沉淀过滤，用异丙醇洗涤并真空干燥。

- 5 本发明并不限于本文描述的具体实施方案的范围。事实上，本领域技术人员通过阅读本发明说明书和附图会认识到可以对本发明作出各种修改。这些修改属于专利要求的范围。

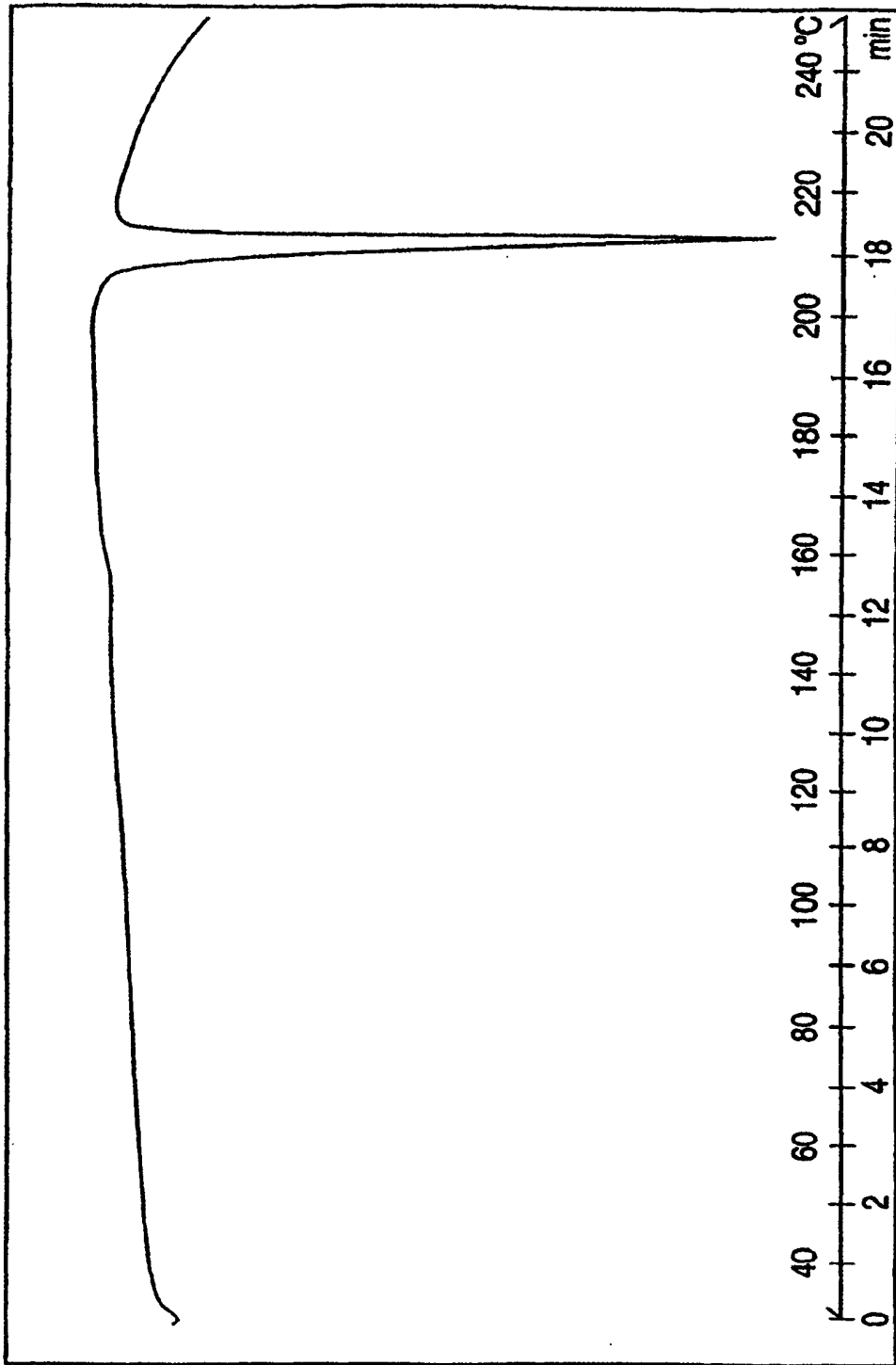


图 1

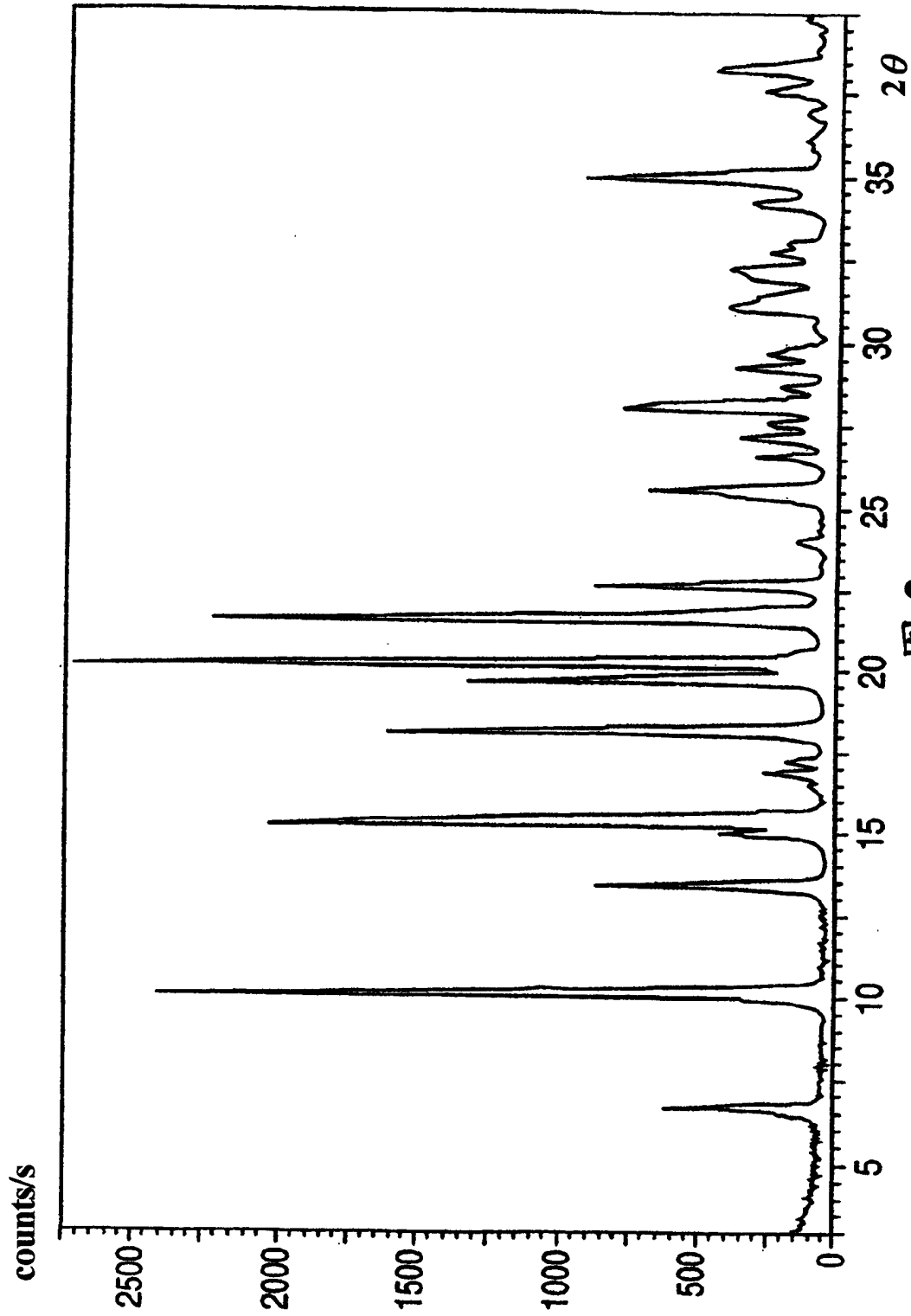


图 2

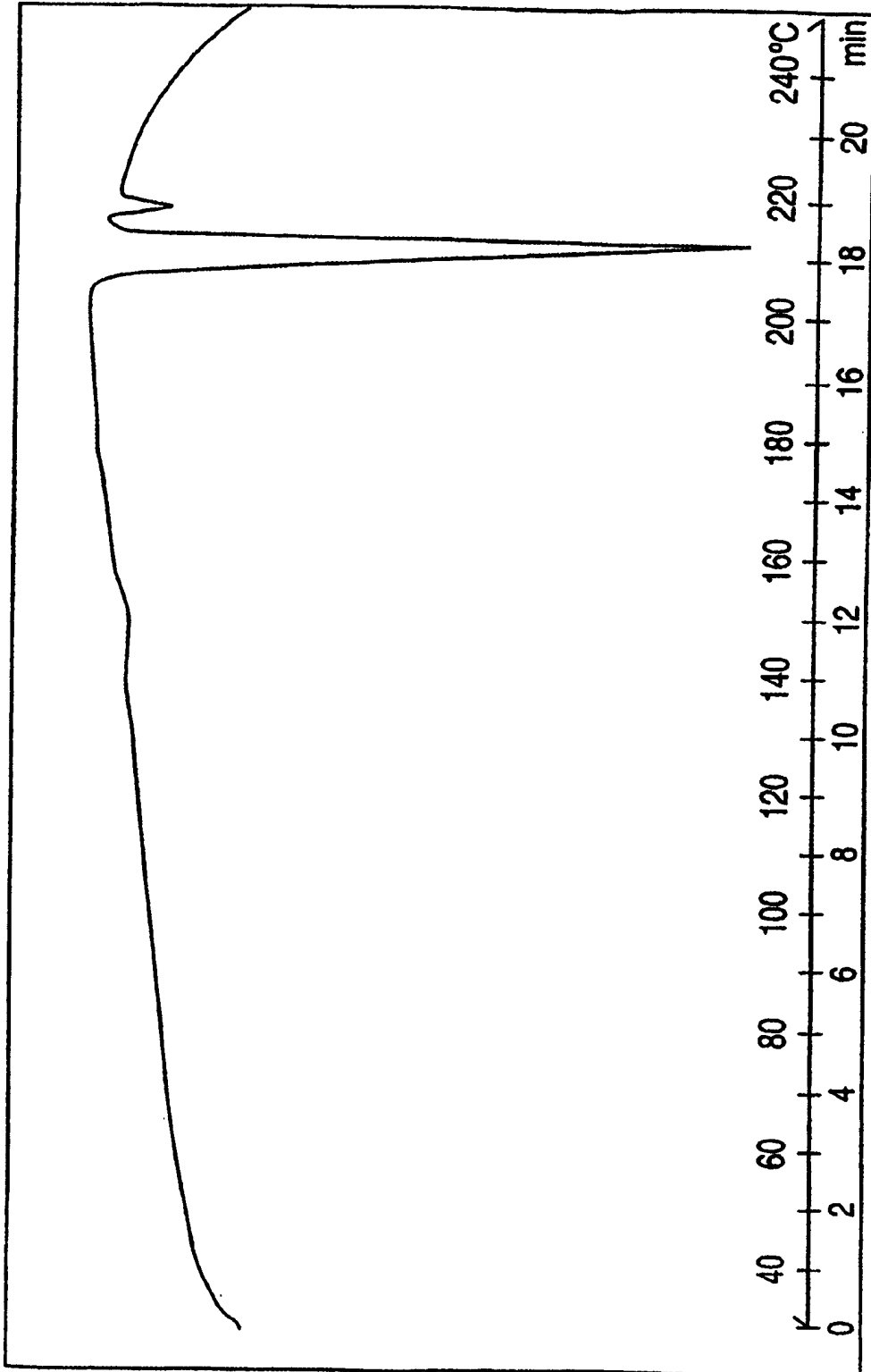


图 3

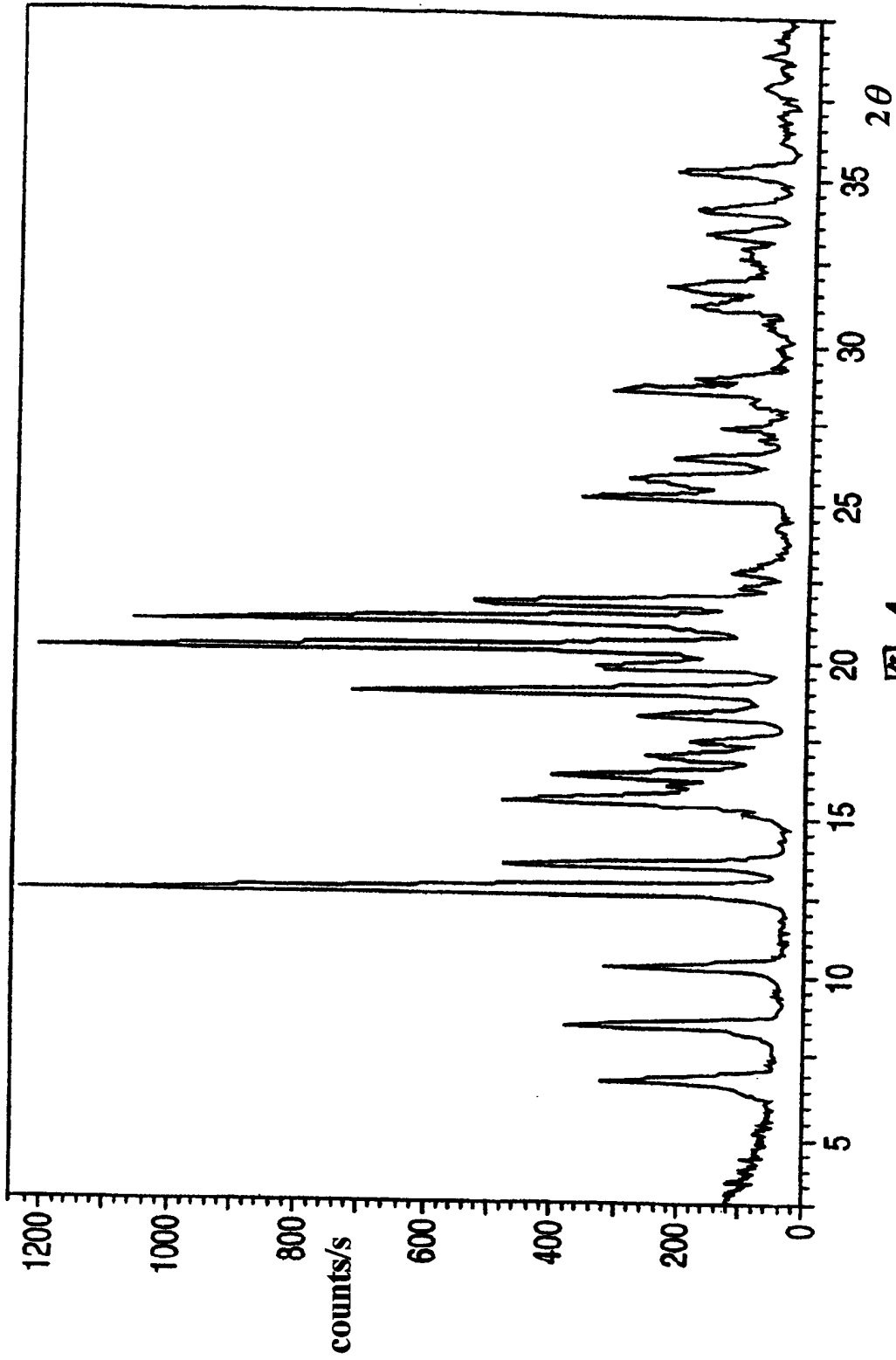


图 4

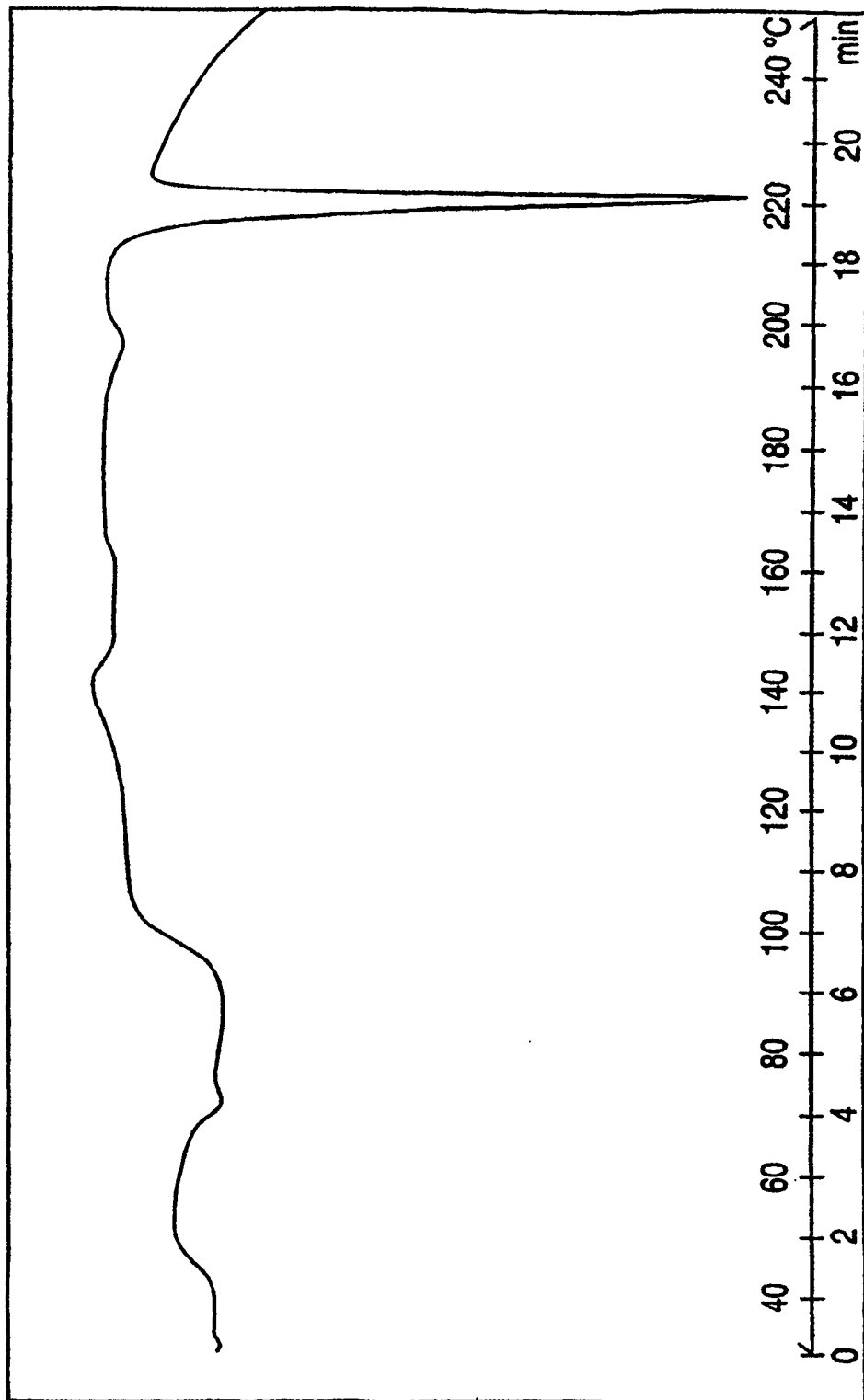


图 5

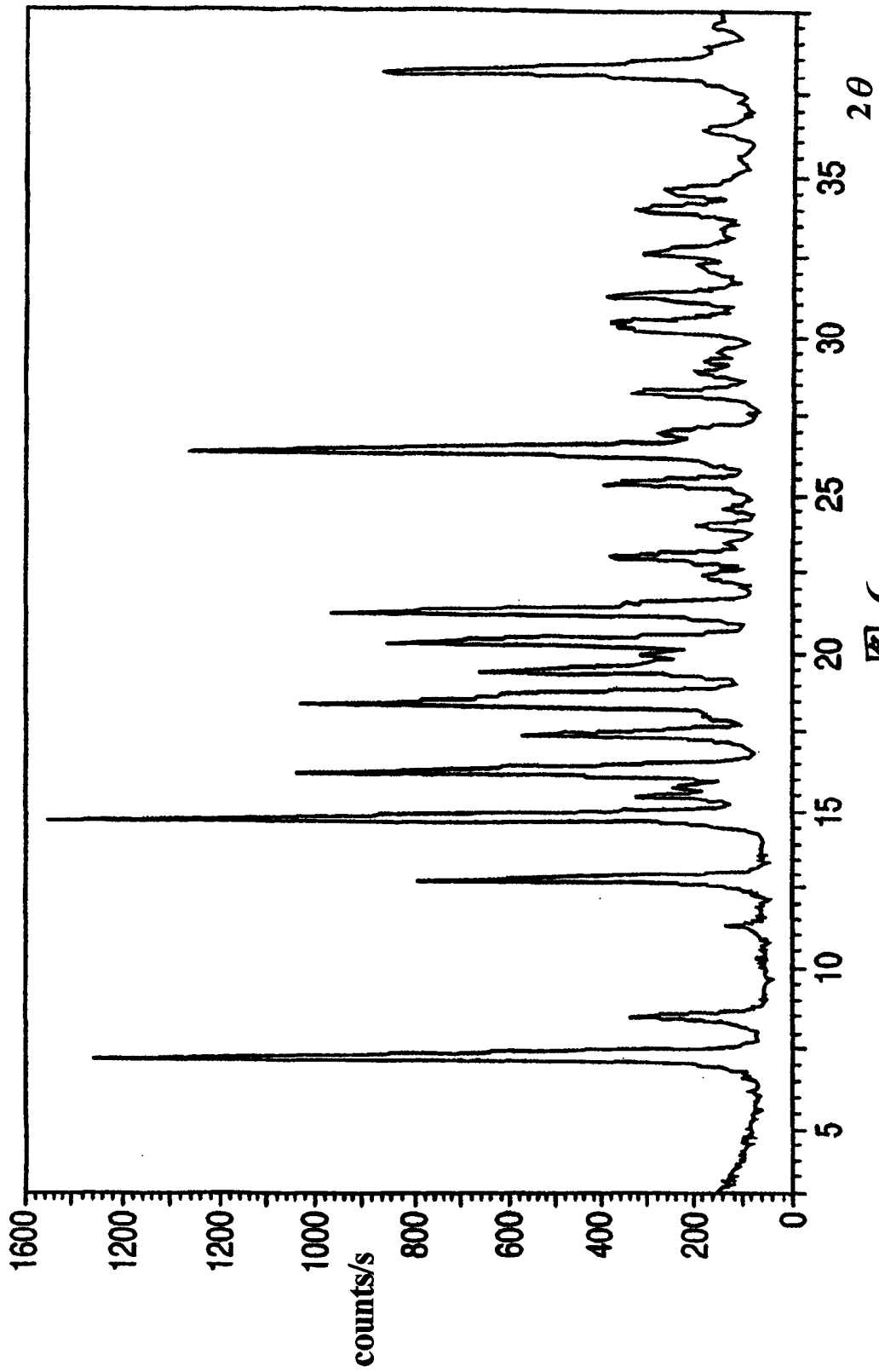


图 6

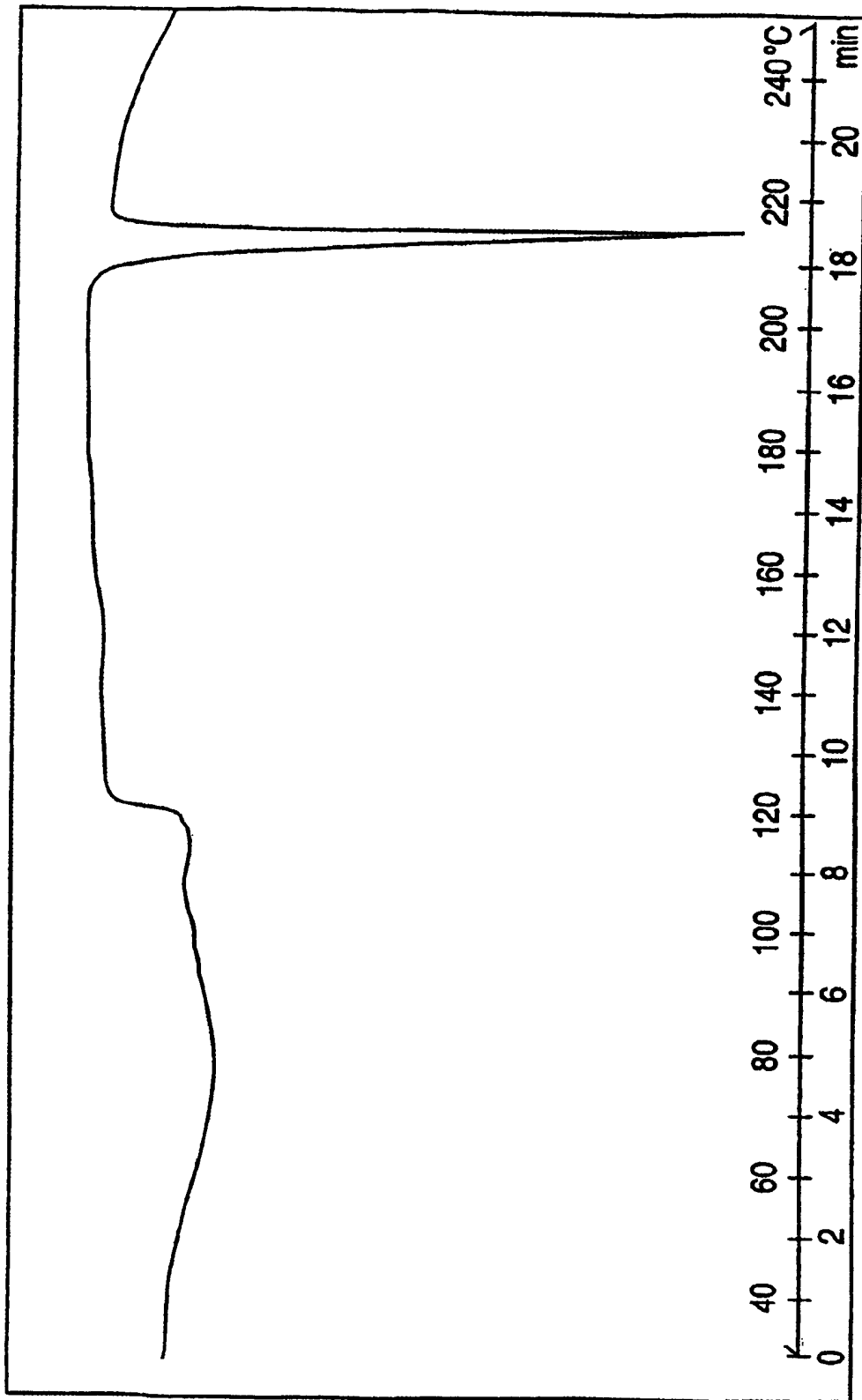


图 7

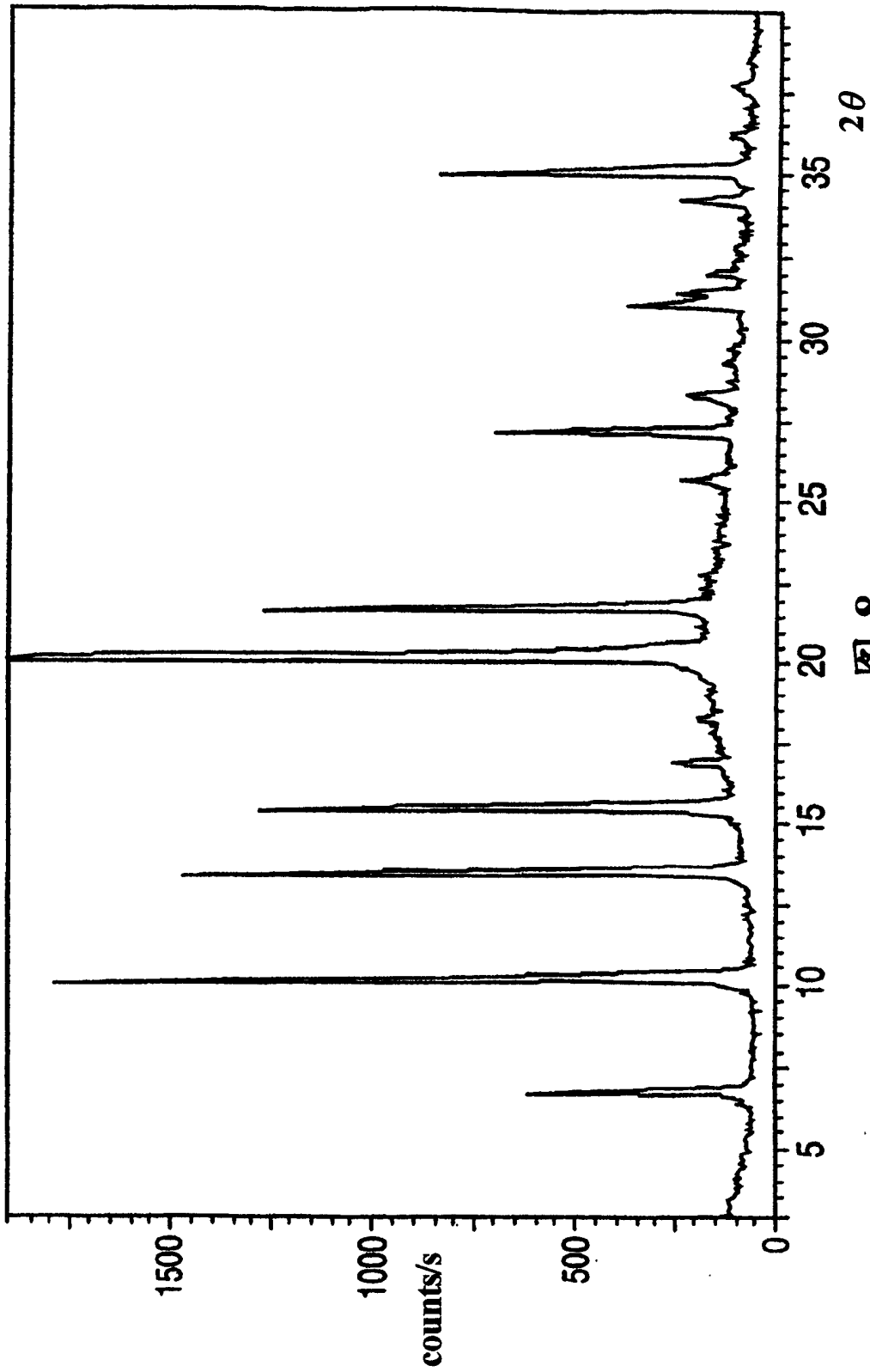


图 8

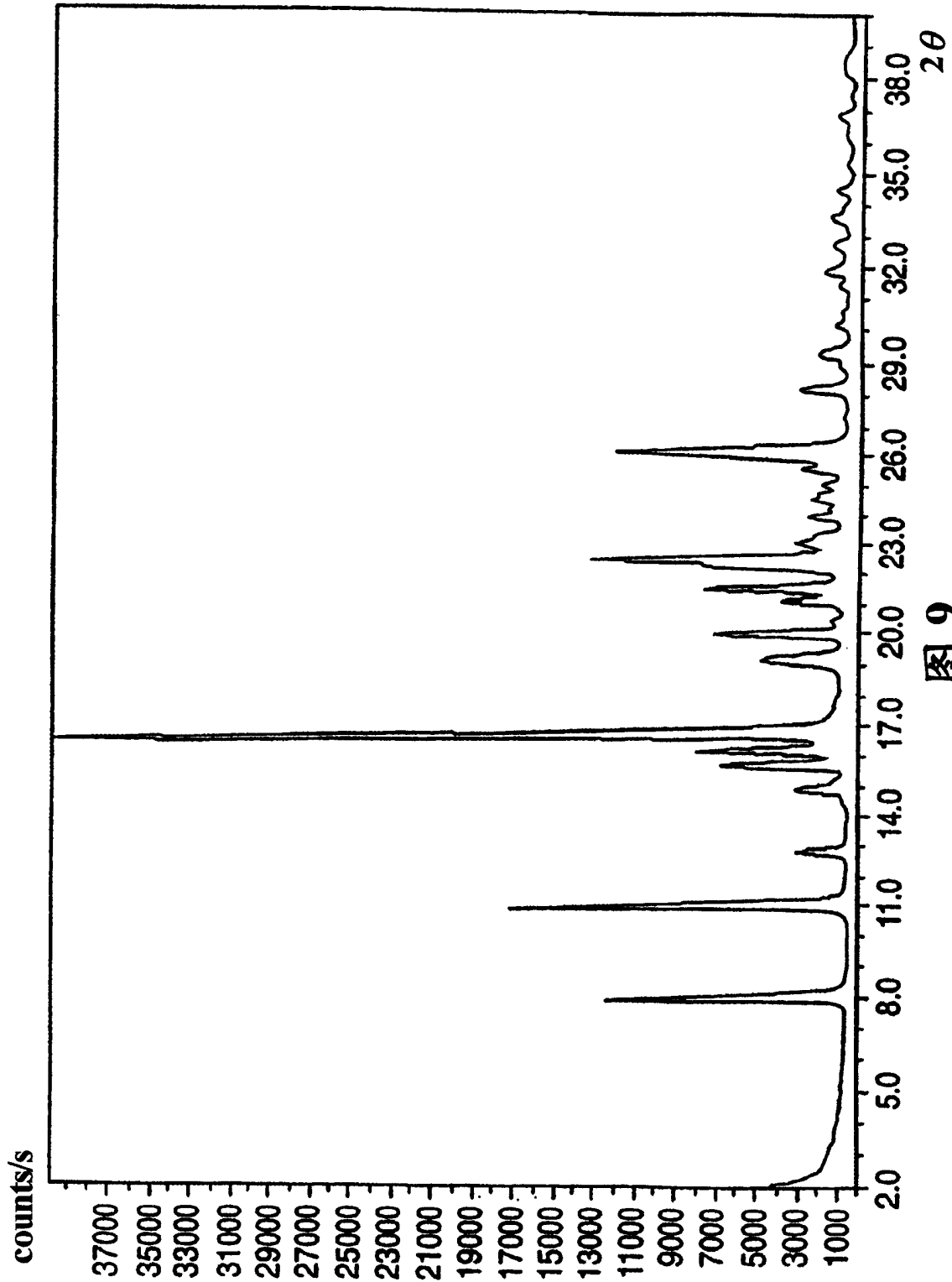


图 9

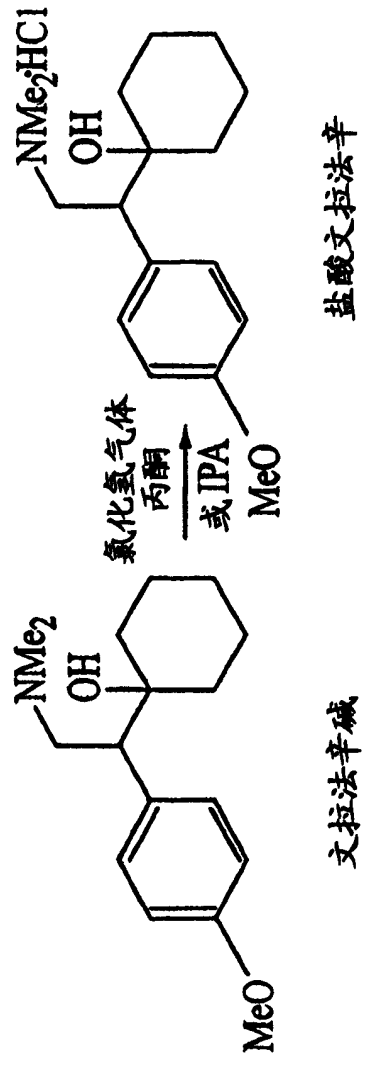


图 10