

### Область техники

Настоящее изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения венлафаксина и полиморфной формы I венлафаксина гидрохлорида. Кроме того, изобретение относится к форме I венлафаксина гидрохлорида, получаемой согласно данному способу.

### Техническая задача

Специалистам в области фармацевтики известно, что важные свойства полиморфных модификаций лекарственного препарата, такие как скорость растворения, биодоступность и химическая стойкость, могут существенно различаться. Кроме того, по технологическим соображениям, продукт должен быть морфологически однородным и получаться воспроизводимым способом. Также необходимо, чтобы способ получения лекарственного препарата был эффективным, насколько это возможно, так что потребность в улучшении выхода соответствующих способов существует всегда.

Известные из предшествующего уровня техники способы получения венлафаксина не обеспечивают требуемого выхода. Более того, зачастую получаемое вещество оказывается загрязненным значительным количеством побочных продуктов, и к тому же для завершения реакции требуется длительное время.

Известные из предшествующего уровня техники способы получения формы I венлафаксина гидрохлорида обладают, в частности, тем недостатком, что они не позволяют получать удовлетворительную чистоту и приемлемый выход продукта. Кроме того, в них часто используются растворители, неприемлемые по экологическим соображениям, и, следовательно, эти способы нельзя в достаточном объеме использовать в промышленных масштабах. Наконец, при использовании этих способов зачастую сложно контролировать реакционные условия таким образом, чтобы получалась только требуемая полиморфная модификация I с высокой степенью очистки.

Таким образом, целью настоящего изобретения является разработка усовершенствованных способов получения венлафаксина и формы I венлафаксина гидрохлорида, не имеющих указанных выше недостатков.

Данная цель достигается при помощи способа получения венлафаксина по любому из пп. 1-8.

### Предпосылки создания изобретения

Венлафаксин является МНН 1-(2-диметиламино-1-(4-метоксифенил)этил)циклогексанола. Его рацемическая соль гидрохлорид входит в состав препарата, который поступает в продажу под торговым наименованием Эффектор. Венлафаксин используют в виде соли, поскольку это облегчает приготовление различных форм препаратов для перорального применения, таких как таблетки, капсулы, пастилки, порошки и т.п.

Венлафаксин впервые описан в EP-A-112 669. Согласно этому документу венлафаксин получают N-метилированием предшественника N,N-дидесметилвенлафаксина с помощью формальдегида и муравьиной кислоты. Венлафаксин затем отделяют с помощью хроматографии, удаляя побочный продукт спиро-венлафаксин, и затем превращают в венлафаксина гидрохлорид, используя 4N раствор HCl в изопропанол. Однако при этом способе достигается лишь очень небольшой выход продукта.

В документе Journal of Medicinal Chemistry, 1990, vol. 33, No. 10 (2899-2905) раскрыт синтез венлафаксина из п-метоксибензиламина, включающий N-метилирование по модифицированному методу Эшвейлера-Кларка с помощью формальдегида и муравьиной кислоты. Раствор венлафаксина в этилацетате обрабатывают раствором HCl в пропанол-2, после чего полученный венлафаксина гидрохлорид перекристаллизовывают из смеси метанол/этилацетат при неуказанных условиях. Расчетный выход технического продукта составляет 80% в пересчете на N,N-дидесметил венлафаксин.

О существовании некоторых полиморфных модификаций венлафаксина гидрохлорида упоминается в EP-A-797991. В этом документе описаны две полиморфные формы, при этом считается, что одна из них является кинетическим продуктом процесса кристаллизации. Кроме того, раскрывается, что при нагревании в растворителе кристаллизации одна из полиморфных модификаций трансформируется в другую полиморфную модификацию. Однако в этом документе не раскрыто, какой растворитель используют для перекристаллизации.

Позднее был опубликован целый ряд патентных заявок, раскрывающих различные полиморфные модификации рацемического венлафаксина гидрохлорида, например обозначенные как форма I, II, III и IV и A, B, C и D, а также способы их получения.

В WO 02/45658 описываются получение кристаллического венлафаксина из N,N-дидесметилвенлафаксина гидрохлорида и способ получения форм I, II, III и IV венлафаксина гидрохлорида в виде кристаллов.

Получаемый этим способом продукт часто представляет собой смесь полиморфных модификаций, что свидетельствует о важности того, при каких условиях выполняется способ. Сообщается, что форма I венлафаксина гидрохлорида может быть получена путем реакции раствора венлафаксина в изопропанол и воздействия на раствор газообразным HCl. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и сушат. Выход продукта, однако, не указывается. Альтернативный способ получения формы I венлафаксина гидрохлорида включает растворение венлафаксина гидрохлорида в метаноле при кипячении с обратным холодильником и добавление осадителя, выбранного из этилацетата, изопропилового эфира или метил-трет-бутилового эфира, и превращение полученной формы III в форму I путем сушки при температуре около 60°C.

В WO 02/36542 раскрываются также полиморфные модификации венлафаксина гидрохлорида, обо-

значенные как формы А, В, С и D, а также способы их получения.

В WO 02/50017 раскрывается N-метилирование N,N-дидесметилвенлафаксина, который также может быть использован в виде соли с муравьиной кислотой.

В WO 03/050074 описывается способ получения формы I венлафаксина гидрохлорида в результате взаимодействия венлафаксина с газообразным хлороводородом в различных растворителях, а именно в этилацетате, ацетонитриле, ацетоне и метилизобутилкетоне. Расчетный выход полученного продукта составляет всего 50% в пересчете на исходный N,N-дидесметилвенлафаксин. Кроме того, показано, что тип образующейся полиморфной модификации и ее чистота подвержены влиянию многочисленных факторов.

Из приведенных выше документов видно, что большинство известных полиморфных модификаций венлафаксина гидрохлорида получают, используя раствор венлафаксина гидрохлорида в различных растворителях и при различных реакционных условиях. По-видимому, эти параметры играют основную роль в образовании различных полиморфных модификаций, обладающих разной кристаллической структурой. Среди этих параметров могут быть наличие соразтворителей, температура, при которой происходит образование гидрохлорида, то, подвергается ли реакционная смесь кипячению с обратным холодильником после образования гидрохлорида, а также температура, при которой гидрохлорид фильтруют.

Так как венлафаксина гидрохлорид поставляют на рынок в виде рацемической смеси, к полиморфизму следует относиться очень внимательно, особенно ввиду того, что форма, которая является более термодинамически стабильной и проявляет требуемую биодоступность, более предпочтительна по сравнению с другими формами в отношении условий хранения и срока годности. Термодинамически менее стабильные формы подвержены превращению в более стабильные и поэтому не подходят для использования в фармацевтике, поскольку такое превращение будет проявляться при хранении материала.

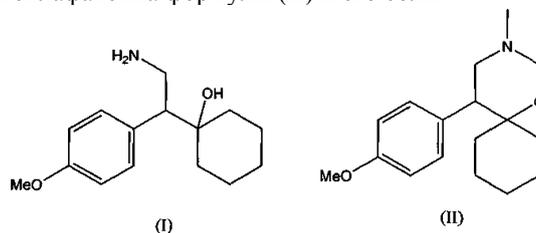
Неожиданно оказалось, что способ получения формы I венлафаксина гидрохлорида согласно изобретению позволяет легким и воспроизводимым образом получать данный продукт с высоким выходом и, что особенно важно, с достаточно высокой полиморфной чистотой.

Кроме того, установлено, что способ получения венлафаксина согласно изобретению не приводит к образованию значительного количества побочных продуктов и его проведение до завершения не требует больших затрат времени, и, таким образом, высокий выход венлафаксина может быть достигнут экономически выгодным образом.

#### Подробное описание изобретения

Согласно первому аспекту изобретение относится к способу получения венлафаксина, включающему:

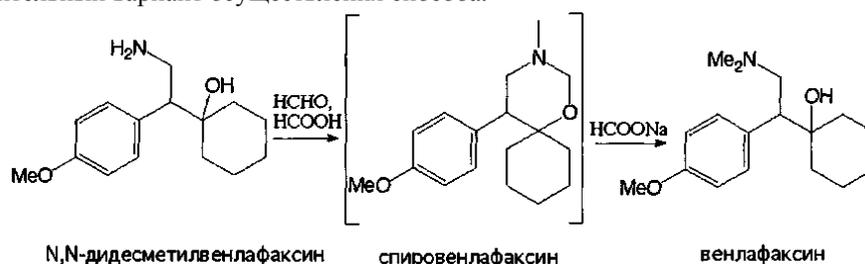
(а) превращение предшественника венлафаксина, выбранного из N,N-дидесметилвенлафаксина формулы (I), его соли, спировенлафаксина формулы (II) и его соли



в венлафаксин, где указанное превращение проводят в присутствии соли муравьиной кислоты, выбранной из соли металла или аммониевой соли муравьиной кислоты,

(b) необязательно, взаимодействие венлафаксина с кислотой с получением кислотно-аддитивной соли венлафаксина.

Неожиданно было установлено, что присутствие определенной соли муравьиной кислоты позволяет осуществлять N-метилирование предшественников не только с высокой скоростью, но также и с высоким выходом, без образования нежелательных побочных продуктов. Предполагается, что это вызвано тем, что соль муравьиной кислоты ускоряет превращение спировенлафаксина, являющегося вероятным промежуточным продуктом при N-метилировании N,N-дидесметилвенлафаксина, который очень медленно реагирует до венлафаксина. Это проиллюстрировано следующей реакционной схемой, отражающей предпочтительный вариант осуществления способа.



Предпочтительно использовать соль муравьиной кислоты в таком количестве, чтобы молярное отношение соли муравьиной кислоты к предшественнику венлафаксина составляло 0,3-10 к 1, в частности

0,5-3 к 1. Это приводит к особенно плавному и полному протеканию реакции.

Также предпочтительно, чтобы металлическая соль муравьиной кислоты была солью муравьиной кислоты и щелочного или щелочно-земельного металла. Примерами наиболее предпочтительных солей являются соли Na, K или Li. Кроме того, может быть использована также соль  $\text{NH}_4$ .

Соль муравьиной кислоты могут добавлять в реакционную смесь. Однако соль муравьиной кислоты также может образовываться *in situ* в реакционной смеси.

При проведении стадии (а) выбранный предшественник венлафаксина обычно растворяют в подходящем растворителе, таком как вода или другие полярные растворители, например ДМФА или ДМСО. Концентрация предшественника венлафаксина в растворе предпочтительно составляет от 0,2 до 3 моль/л, в частности от 0,5 до 1,5 моль/л.

Превращение на стадии (а) предпочтительно проводят, используя N,N-дидесметилвенлафаксин или его соль, например аддитивную соль с соляной кислотой. Кроме того, предпочтительно проводить реакцию в присутствии формальдегида и муравьиной кислоты. Данное превращение может быть названо N-метилированием. Количество муравьиной кислоты обычно составляет от 2 до 20 экв. по отношению к предшественнику венлафаксина. Количество формальдегида обычно составляет от 2 до 15 экв. по отношению к предшественнику венлафаксина.

Также это превращение весьма удобно проводить в присутствии гидроксида щелочного или щелочно-земельного металла либо  $\text{NH}_4\text{OH}$ , взятых в таком количестве, чтобы приводить к образованию *in situ* соли с муравьиной кислотой. Таким образом, указанные гидроксиды металлов или  $\text{NH}_4\text{OH}$  реагируют с уже присутствующей муравьиной кислотой с образованием *in situ* соответствующей соли муравьиной кислоты. При использовании кислотно-аддитивной соли N,N-дидесметилвенлафаксина, например соли с соляной кислотой, следует учитывать, что данные гидроксиды также будут реагировать с кислотой, входящей в состав аддитивной соли. Следовательно, их количество должно быть таким, чтобы образовалось еще и требуемое количество соли муравьиной кислоты.

Предпочтительно, чтобы гидроксидом щелочного металла был NaOH, образующий *in situ* формиат Na.

Кроме того, предпочтительно, чтобы смесь предшественника венлафаксина, формальдегида и муравьиной кислоты в выбранном растворителе нагревали с обратным холодильником в течение от 2 до 24 ч, предпочтительно в течение от 3 до 7 ч.

После завершения реакции значение pH смеси обычно доводят приблизительно до 12 с помощью, например, NaOH. Согласно предпочтительному альтернативному варианту осуществления значение pH смеси сначала доводят приблизительно до 1 с помощью HCl, смесь экстрагируют органическим растворителем и затем значение ее pH доводят приблизительно до 12 с помощью, например, NaOH. Эта процедура позволяет удалить часто наблюдающуюся примесь розового цвета.

После этого венлафаксин может быть экстрагирован органическим растворителем. Предпочтительными являются такие органические растворители, которые могут быть использованы для азеотропной отгонки воды и не смешиваются с водой, например изопропилацетат, пропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, трет-бутилацетат и циклогексан.

После возможной дополнительной обработки получают венлафаксин, имеющий высокую чистоту, предпочтительно более 98%, определяемую методом ВЭЖХ.

Полученный таким образом венлафаксин на стадии (b) могут подвергать взаимодействию с кислотой для получения кислотно-аддитивной соли венлафаксина, но это не является обязательным.

Согласно второму аспекту изобретения относится к способу получения формы I венлафаксина гидрохлорида, при котором форму I венлафаксина гидрохлорида кристаллизуют из раствора венлафаксина гидрохлорида в органическом растворителе, при этом растворитель содержит изопропилацетат и/или циклогексан.

Неожиданно было установлено, что использование растворителя, содержащего изопропилацетат и/или циклогексан, делает возможным легкое и воспроизводимое получение венлафаксина гидрохлорида высокой полиморфной чистоты. Циклогексан дает дополнительное преимущество, поскольку обладает высокой устойчивостью к гидролизу.

Предпочтительно, чтобы растворитель состоял из изопропилацетата и/или циклогексана.

Согласно первому предпочтительному варианту осуществления данного второго аспекта изобретения венлафаксина гидрохлорид получают, подвергая венлафаксин взаимодействию с соляной кислотой. Количество соляной кислоты обычно составляет от 0,85 до 1,5 экв., предпочтительно от 0,9 до 1,2 экв.

Кроме того, согласно данному варианту осуществления изобретения предпочтительно, чтобы после прохождения этой реакции содержание воды в растворе венлафаксина гидрохлорида составляло менее 3 мас.%, предпочтительно менее 1,5 мас.%, при определении по методу Карла-Фишера. Это предпочтительно достигается азеотропной перегонкой раствора.

Кроме того, было показано, что особенно хорошие результаты согласно данному варианту осуществления изобретения получают при проведении кристаллизации при температуре раствора меньшей, чем температура его кипения, не более чем на 30°C; предпочтительно проводить кристаллизацию приблизительно при температуре кипения раствора.

Кроме того, согласно данному варианту осуществления изобретения предпочтительно перемеши-

вать полученную суспензию при температуре дефлегмации, предпочтительно в течение до 3 ч.

Полученный продукт представляет собой форму I венлафаксина гидрохлорида очень высокой чистоты (более 99,5%; ВЭЖХ). Этот продукт идентичен кристаллической форме, для которой в Аста Crystallographica (2000) C56, 1009-1010, раскрыты данные рентгеноструктурного исследования.

Согласно второму предпочтительному варианту осуществления данного второго аспекта изобретения раствор венлафаксина гидрохлорида получают, подвергая венлафаксин реакции с раствором HCl в спирте. Предпочтительными спиртами являются метанол, этанол и/или изопропанол. После добавления раствора HCl смесь предпочтительно перемешивают в течение до 4 ч.

Кроме того, согласно данному варианту осуществления изобретения к венлафаксину предпочтительно добавляют форму I венлафаксина гидрохлорида, в частности, в количестве до 10 мас.% относительно венлафаксина, предпочтительно до 5 мас.% относительно венлафаксина. Предпочтительно его добавляют перед проведением реакции венлафаксина с раствором HCl в спирте.

Кроме того, согласно данному варианту осуществления кристаллизацию предпочтительно проводят при температуре раствора венлафаксина гидрохлорида, равной приблизительно 20°C.

К тому же данный вариант осуществления способа позволяет получать форму I венлафаксина гидрохлорида, имеющую очень высокую чистоту (более 99,5%; ВЭЖХ).

Согласно третьему аспекту изобретение относится к способу получения формы I венлафаксина гидрохлорида, при котором:

- (a) раствор венлафаксина в органическом растворителе взаимодействует с соляной кислотой,
- (b) содержание воды в полученном растворе венлафаксина гидрохлорида доводят менее чем до 3 мас.%, предпочтительно менее чем до 1,5 мас.% и
- (c) кристаллизуют форму I венлафаксина гидрохлорида.

Содержание воды на стадии (b) предпочтительно регулировать путем азеотропной перегонки раствора.

Таким образом, данный способ не требует обязательного применения именно изопропилацетата и/или циклогексана в качестве растворителей, в отличие от способа согласно второму аспекту изобретения. Предпочтительным органическим растворителем на стадии (a) является изопропилацетат и/или циклогексан, но им также может быть, например, пропилацетат, бутилацетат, изобутилацетат, трет-бутилацетат.

Кристаллизацию на стадии (c) предпочтительно выполняют по методике, приведенной выше для первого варианта осуществления второго аспекта изобретения.

Способы согласно второму и третьему аспектам изобретения предпочтительно осуществляют, используя венлафаксин, полученный согласно способу, составляющему первый аспект изобретения. Это приводит в результате к удовлетворительному выходу формы I венлафаксина гидрохлорида, составляющему более 85% в пересчете на количество использованного предшественника венлафаксина. Способы в соответствии с предшествующим уровнем техники позволяли получать в данной реакционной последовательности выход лишь около 50%.

Способы согласно второму и третьему аспектам изобретения имеют еще одно преимущество, заключающееся в возможности получения формы I венлафаксина гидрохлорида, имеющей средний размер частиц менее 50 мкм, предпочтительно размер частиц составляет от 10 до 40 мкм. Этот средний размер частиц определяют методом лазерной дифракции, например с помощью аппарата Mastersizer S фирмы Malvern. Такой размер частиц является наиболее предпочтительным, поскольку облегчает включение формы I венлафаксина гидрохлорида в целый ряд различных фармацевтических препаратов.

Согласно четвертому аспекту изобретение также относится к форме I венлафаксина гидрохлорида, которая может быть получена описанными выше способами. Предпочтительно, чтобы форма I венлафаксина гидрохлорида имела чистоту более 99,5%, определяемую ВЭЖХ. Для определения чистоты использовали метод ВЭЖХ в градиентном режиме со следующими оборудованием/условиями.

Колонка:	Prontosil 300-5-C18-ace-EPS, 5 мкм, 250x4,6 мм	
Температура колонки:	20°C	
Детекция:	УФ детектор с длиной волны 227 нм	
Поток:	1,2 мл/мин	
Подвижная фаза:	Растворитель А	0,05 М раствор NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , pH 6,5
	Растворитель В	ацетонитрил

Далее изобретение дополнительно проиллюстрировано примерами.

#### Примеры

Пример 1. Получение венлафаксина из N,N-дидесметилвенлафаксина гидрохлорида.

50% водный раствор NaOH (4 мл, 74 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору N,N-ди-

десметилвенлафаксина гидрохлорида (5,72 г, 20 ммоль) в воде (16 мл) при комнатной температуре. К полученной смеси добавляли муравьиную кислоту (98%, 11,5 мл, 305 ммоль) и 37% водный раствор формальдегида (8,4 мл, 113 ммоль). Смесь перемешивали при температуре дефлегмации, превращение завершилось спустя 5 ч (98,67%; ВЭЖХ). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 50% водным раствором NaOH, доводя значение pH до 12. Смесь дважды экстрагировали с помощью 66 мл изопропилацетата. Собранные органические фазы трижды промывали водой (66 мл). Отделенный таким образом раствор основания венлафаксина имел высокую чистоту (98,9%; ВЭЖХ).

Пример 2. Получение формы I венлафаксина гидрохлорида из раствора основания венлафаксина в изопропилацетате.

К раствору основания венлафаксина в изопропилацетате из примера 1 (66 мл, 10 ммоль) добавляли 5 мл 2М соляной кислоты. Смесь нагревали и удаляли воду азеотропной отгонкой, используя ловушку Дина-Старка. После того, как воду полностью удаляли из смеси, продукт начинал медленно кристаллизоваться. Полученную суспензию грели при температуре дефлегмации в течение 1,5 ч, затем охлаждали и фильтровали. Было получено 2,75 г (88% относительно N,N-дидесметилвенлафаксина гидрохлорида) чистой формы I венлафаксина гидрохлорида (99,65%; ВЭЖХ).

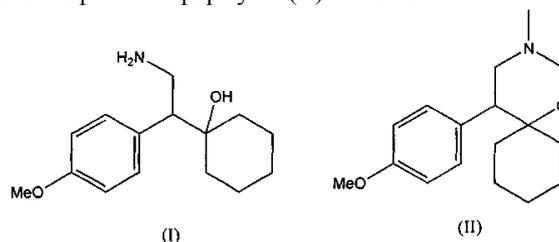
Пример 3. Получение формы I венлафаксина гидрохлорида из раствора основания венлафаксина в изопропилацетате.

Раствор венлафаксина в изопропилацетате из примера 1 (66 мл, 10 ммоль) концентрировали до половины объема. Затем к раствору добавляли от 10 до 50 мг формы I венлафаксина гидрохлорида. После этого в течение 30 мин медленно добавляли 4,0 мл 2,5М раствора HCl в этаноле. После добавления указанного количества кислоты полученную суспензию перемешивали в течение еще 2 ч. Затем смесь фильтровали, продукт промывали изопропилацетатом и сушили. Получили 2,69 г (86% относительно N,N-дидесметилвенлафаксина гидрохлорида) чистой формы I венлафаксина гидрохлорида (ВЭЖХ: 99,65%).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения венлафаксина, включающий:

(а) превращение предшественников венлафаксина, выбранных из N,N-дидесметилвенлафаксина формулы (I), его соли, спировенлафаксина формулы (II) и его соли



в венлафаксин, где указанное превращение проводят в присутствии соли муравьиной кислоты, выбранной из соли со щелочным или щелочно-земельным металлом или аммониевой соли муравьиной кислоты, причем молярное соотношение соли муравьиной кислоты и предшественника венлафаксина составляет 0,3-10:1, и

(b) необязательно, взаимодействие венлафаксина с кислотой с получением кислотно-аддитивной соли венлафаксина.

2. Способ по п.1, при котором молярное соотношение составляет 0,5-3:1.

3. Способ по п.1 или 2, при котором соль муравьиной кислоты является солью муравьиной кислоты и щелочного или щелочно-земельного металла.

4. Способ по п.3, при котором солью муравьиной кислоты и щелочного металла является соль Na, K или Li.

5. Способ по любому из пп.1-4, при котором на стадии (а) N,N-дидесметилвенлафаксин (I) или его соль превращают в венлафаксин в присутствии формальдегида и муравьиной кислоты.

6. Способ по п.5, при котором на стадии (а) N,N-дидесметилвенлафаксин (I) используют в виде его аддитивной соли с HCl.

7. Способ по п.5 или 6, при котором на стадии (а) превращение проводят в присутствии гидроксида щелочного или щелочно-земельного металла, либо NH<sub>4</sub>OH, в таком количестве, чтобы они образовывали *in situ* соль с муравьиной кислотой.

8. Способ по п.7, при котором гидроксидом щелочного металла является NaOH, образующий *in situ* формиат Na.

