



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201033181 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099103300

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D241/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/17 丹麥 PA 200900223

(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥

(72)發明人：尼可拉森 亨瑞克 維根 NICOLAJSEN, HENRIK VIGAN (DK)；迪 迪亞哥 海
地 羅皮茲 DE DIEGO, HEIDI LOPEZ (DK)；羅克 麥可 哈樂德 ROCK,
MICHAEL HAROLD (GB)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：6 共 31 頁

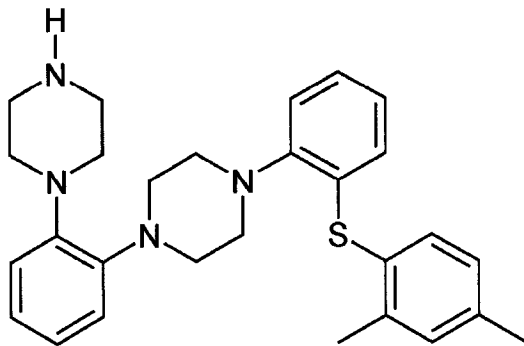
(54)名稱

1 - [2 - (2 , 4 - 二甲苯硫基) 苯基] 哌啶之純化

PURIFICATION OF 1-[2-(2,4-DIMETHYLPHENYLSULFANYL)PHENYL]PIPERAZINE

(57)摘要

本發明係關於一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之方法。



1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201033181 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099103300

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D241/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/17 丹麥 PA 200900223

(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥

(72)發明人：尼可拉森 亨瑞克 維根 NICOLAJSEN, HENRIK VIGAN (DK)；迪 迪亞哥 海
地 羅皮茲 DE DIEGO, HEIDI LOPEZ (DK)；羅克 麥可 哈樂德 ROCK,
MICHAEL HAROLD (GB)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：6 共 31 頁

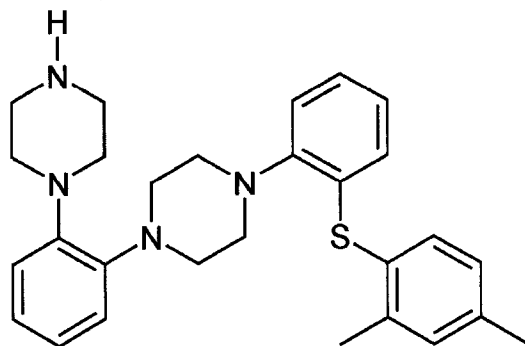
(54)名稱

1 - [2 - (2 , 4 - 二甲苯硫基) 苯基] 哌啶之純化

PURIFICATION OF 1-[2-(2,4-DIMETHYLPHENYLSULFANYL)PHENYL]PIPERAZINE

(57)摘要

本發明係關於一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之方法。



1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡之製造及純化。

【先前技術】

以 WO 03/029232 及 WO 2007/144005 公開之國際專利申請案揭示化合物 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌吡及其鹽對血清素轉運體及血清素受體 3 及 1A (5-HT₃ 及 5-HT_{1A}) 具有親和力。此藥理學特徵使得使用該等化合物治療諸如抑鬱症及焦慮症之情緒異常症具有吸引力。實際上，當前正對該化合物治療情緒異常症進行臨床試驗。

藥品製造為具有很多有關活性醫藥成份 (API) 之品質/純度之準則及規則的高度管制領域。因此要求製造途徑確保最終產物之高純度，一種達成此目標之方法為研發特定純化步驟。

結晶及再結晶為提供經純化化合物之熟知方法。WO 2007/144005 中所提供之實施例揭示 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌吡及其鹽可自諸如乙酸乙酯、乙酸乙酯/水、水及甲苯之溶劑中結晶。

【發明內容】

本發明人已發現，在 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌吡及其醫藥學上可接受之鹽之合成中包括一個步驟 (在該步驟中由 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌吡-HBr 製備 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌吡-HBr 異丙醇溶劑合物) 可

移除或減少雜質且從而提供經純化之 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌啶及其醫藥學上可接受之鹽，例如 β -形式之 HBr 鹽。

因此，在一具體實例中，本發明提供一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包括藉由將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 鹽溶解於包含超過 65% (v/v) 之異丙醇之溶劑中獲得溶液之步驟。

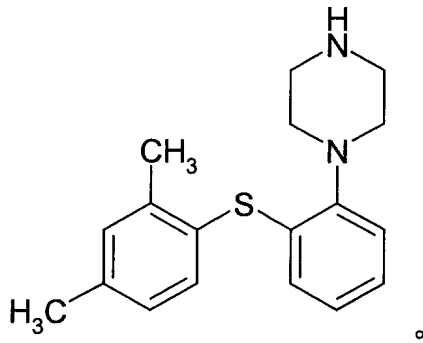
在一具體實例中，本發明提供一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽的方法，該方法包括使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自包含超過 65% (v/v) 之異丙醇之溶劑中沈澱之步驟。

在一具體實例中，本發明係關於一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不與該化合物形成穩定溶劑合物之溶劑中的步驟。

在一具體實例中，本發明提供一種為 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物之化合物。

【實施方式】

本發明係關於一種可用於製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶及其醫藥學上可接受之鹽的純化步驟。以下描繪 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之分子結構



詳言之，醫藥學上可接受之鹽為無毒酸之酸加成鹽。該等鹽包括由有機酸（諸如順丁烯二酸、反丁烯二酸、苯甲酸、抗壞血酸、琥珀酸、草酸、雙亞甲基柳酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、柳酸、檸檬酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、杏仁酸、肉桂酸、甲基順丁烯二酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、衣康酸（itaconic acid）、乙醇酸、對氨基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、茶鹼乙酸以及 8-鹵茶鹼（例如 8-溴茶鹼））形成之鹽。該等鹽亦可由無機鹽（諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸）形成。尤其提及由乳酸、甲磺酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、內消旋酒石酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及硝酸形成之鹽。特別提及氫溴酸鹽。

如 WO 2007/144005 中所顯示，1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之 HBr 鹽晶體呈多晶型且以（至少）三種不同形式存在，亦即 α -、 β -及 γ -形式（alpha-、beta-及 gamma-form）。依據 DSC 及溶解度數據判斷， β -形式為最穩定形式，且其可由位於約 6.86、9.73、13.78 及 14.62 ($^{\circ}2\theta$) 之 XRPD 反射加以特性化。 β -形式之 XRPD 圖案示於圖 1 中。請參見製備 β -形式之 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之實施例 1。

該化合物之製造方法揭示於 WO 03/029232 及 WO 2007/144005 中。一種製造方法係利用可製備 N-芳基鍵的 Buchwald 鈀催化法 (參見 US 5,576,460)。在此方法中，在高 pH 下將 2,4-二甲基硫酚、2-溴-1-碘苯及哌啶與鈀源及膦配位體於例如甲苯之適合溶劑中一起混合。可使用其他二鹵苯且可保護哌啶。適合鈀源包括 Pd_2dba_3 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。dba 為二亞苄基丙酮之縮寫。尤其提及 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 。適合膦配位體包括單牙及雙牙配位體，諸如外消旋 2,2'-雙-二苯基膦烷基-[1,1']聯萘 (rac-BINAP)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (DPPF)、雙-(2-二苯基膦基苯基)醚 (DPEphos)、三-第三丁基膦 (Fu 氏鹽)、聯苯-2-基-二-第三丁基-膦、聯苯-2-基-二環己基-膦、(2'-二環己基膦烷基-聯苯-2-基)-二甲基-胺、[2'-(二-第三丁基-膦烷基)-聯苯-2-基]-二甲基-胺及二環己基-(2',4',6'-三丙基-聯苯-2-基)-膦烷。此外，可使用諸如氯化 1,3-雙-(2,6-二-異丙基-苯基)-3H-咪唑-1-鎘之碳烯配位體替代膦配位體。詳言之，rac-BINAP 為適用配位體。添加鹼至反應混合物中可增大或提高 pH。詳言之，可使用選自 $\text{NaO}(\text{t-Bu})$ 、 $\text{KO}(\text{t-Bu})$ 及 Cs_2CO_3 之鹼。亦可應用諸如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯 (DBU) 及 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷 (DABCO) 之有機鹼。尤其提及 $\text{NaO}(\text{t-Bu})$ 及 $\text{KO}(\text{t-Bu})$ 。

或者，可在第一步驟中使硫酚及二鹵苯反應以獲得苯硫基苯基，可將其分離，之後與哌啶或經保護之哌啶進一步反應以獲得所要產物。

為獲得 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之所要鹽，可使以上方法中所獲得之相應自由鹼與適當酸反應以使鹽沈澱。詳言之，可使用氫溴酸水溶液使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 沈澱。

本發明提供一種可在例如製造途徑之此步驟使用的純化方法。該方法提供一種經高度純化之終產物，且此外，該方法允許使用低純度起始物質。總之，將 HBr 鹽溶解於包含異丙醇之溶液中，使相應異丙醇溶劑合物自該溶液中沈澱。據本發明者之經驗，若溶液包含超過 65% (v/v) 之異丙醇，則形成異丙醇溶劑合物。可藉由冷卻產生沈澱。隨後將異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中，且可例如藉由蒸餾移除或減少異丙醇及/或水。移除或減少異丙醇可用以增加產率。最後使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 沈澱。可選用用於沈澱之溶劑及條件（例如溫度變化率、晶體接種）控制所得晶體形式。術語「不形成溶劑合物之溶劑」意指不參與形成 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 鹽之穩定溶劑合物的溶劑。實例包括水、THF（四氫呋喃）、二甲苯、苯、甲醇、乙醇、丙酮及甲苯及其混合物。尤其提及甲苯與水之混合。尤其提及水中包含超過 80% 之甲苯之混合物。

藉由使相應溶劑合物沈澱來純化並不常見，且如 Hilfiker, R.(編者). Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Wiley-VCH, 2006.(第 12-13 頁)中所論述，一般僅當待純化之產物難以呈無溶劑形式結晶時，推薦該純化步

驟。

若所要鹽不同於 HBr 鹽，則可依其他方法使用經純化 HBr 鹽作為起始物質，其中將 HBr 鹽溶解，視情況獲得自由鹼形式且藉由適當酸沈澱來獲得所要鹽。

在一具體實例中，本發明提供一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括藉由在諸如回流溫度之高溫下將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 鹽溶解於包含超過 65% (v/v) 之異丙醇之溶劑中獲得溶液之步驟。或者，不升高溫度，而此會延長處理時間。詳言之，該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。在一具體實例中，該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇。

在一具體實例中，本發明提供一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括例如藉由冷卻而使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自包含超過 65% (v/v) 之異丙醇之溶劑中沈澱之步驟。詳言之，該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。在一具體實例中，該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇。

在一具體實例中，本發明提供一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中、隨後使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 沈澱之步驟。詳言之，該醫藥學上

可接受之鹽為 HBr 鹽，諸如 β -形式。

在一具體實例中，本發明提供一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽、尤其 β -形式之 HBr 鹽的方法，該方法包括以下步驟：

a) 藉由例如在高溫（諸如回流溫度）下將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 溶解於包含超過 65%(v/v)（諸如超過 85%(v/v)）之異丙醇的溶劑中來獲得溶液；

b) 例如藉由冷卻使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自該所得溶液中沈澱；

c) 將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中；詳言之，該不形成溶劑合物之溶劑包含超過 80%（諸如超過 90%）之甲苯；及

d) 例如藉由冷卻使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 自 c) 所得之溶液中沈澱；

若 a) 所用之 HBr 鹽含有大量雜質，則宜將 b) 所得之異丙醇溶劑合物再溶解於包含超過 65% 異丙醇之溶劑中，隨後如 b) 中所述進行沈澱。

在一具體實例中，本發明係關於一種藉由上述方法之一直接獲得之產物。

在一具體實例中，本發明係關於一種自固體 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 鹽或 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液中移除或減少雜質的方法，該方法包括以下步驟：

a) 視情況將包含超過 65%(v/v) (諸如超過 85%(v/v)) 之異丙醇的溶劑與固體 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 或 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶 HBr 之溶液混合，適當時例如隨後加熱，獲得 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液；

b) 冷卻該所得溶液以使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物沈澱；

c) 將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中；及

d) 例如藉由冷卻使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 自 c) 所得之溶液中沈澱；

詳言之，c) 所用之不形成溶劑合物之溶劑係選自水、THF、二甲苯、苯、甲醇、乙醇、丙酮及甲苯及其混合物。尤其提及甲苯與水之混合，尤其包含超過 80%(v/v) (諸如超過 90%(v/v)) 之甲苯。

該等雜質之實例包括鈀 (Pd)、1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶 (化合物 1)、1-[2-(5-氯-2,4-二甲基-苯硫基)苯基]哌啶 (化合物 2)、1-[2-(2,6-二甲苯硫基)苯基]哌啶 (化合物 3) 及 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 第三丁醇溶劑合物，亦參見圖 4-6。鈀為使用 Pd 催化劑所產生之雜質。「Pd」或「鈀」欲指所有含有 Pd 之化合物。化合物 1 為在兩個哌啶氮處經 Pd 催化而形成 N-芳基鍵時所產生之雜質。化合物 2 及 3 為可能被相應 5-氯或 2,5-二甲基化合物污染之 2,4-二甲基硫酚原材料所攜

帶之雜質。由於反應中使用第三丁醇鈉，因此會形成第三丁醇溶劑合物。

為進一步說明本發明，以下描述可能有幫助。將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr (A) 饋入反應器中。添加異丙醇 (10-15 L/kg A) 及水 (0.3-1.0 L/kg A) 且開始攪拌。加熱混合物至回流且溶解所有 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶 HBr 鹽。使溶液冷卻至 $<20^{\circ}\text{C}$ ，且過濾晶體 (異丙醇溶劑合物) 且用異丙醇 (總共 2.4-2.6 L/kg A) 洗滌兩次。將濕濾餅再饋入反應器中且添加甲苯 (4-6 L/kg A)。將濕濾餅中之異丙醇/水共沸餾出且隨同水 ($0.2-0.3 \times A$) 一起添加蒸餾中所損耗之甲苯。加熱混合物至回流且溶解所有 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr。使溶液冷卻至 $<20^{\circ}\text{C}$ ，且過濾晶體且用甲苯 (總共 1.0-4.0 L/kg A) 洗滌兩次。使晶體在例如 60°C 之高溫及真空下脫水。獲得 β -形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr。

如實施例 5 所顯示，本發明之純化方法優於等效再結晶方法之處在於可減少或移除更多雜質。因此，本發明之純化方法具有獨特且不可預見之品質。

如上所說明，1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物適用於純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶及其醫藥學上可接受之鹽之方法步驟。

因此，在一具體實例中，本發明係關於一種包含 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶於超過 65% (v/v) 之異丙醇中之液體溶液。

在一具體實例中，本發明係關於 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物。

在一具體實例中，本發明係關於具有位於約 6.44、8.13、8.77、10.41 ($^{\circ}2\theta$) 之 XRPD 反射 (例如具有如圖 2 所示之 XRPD 圖案) 之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物。

應注意使用 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物之另一益處與其處理特性有關。溶劑合物不穩定且易用過濾器處理。

本文所引用之所有參考文獻均以全文引用的方式併入本文中，且該引用的程度就如同已個別地及特定地指示將各參考文獻以全文引用的方式併入且陳述於本文中一般 (達法律所允許之最大程度)，不論本文中別處單別提供之任何特定文獻之併入。

除非另外指明或與上下文明顯抵觸，否則描述本發明之上下文中所用之術語「一 (a、an)」及「該 (the)」及類似指示物視為涵蓋單數與複數。舉例而言，除非另外指明，否則應瞭解「該化合物 (the compound)」一詞係指本發明或特定描述之態樣的各種化合物。

除非另外指明，否則本文所提供之所有精確值均可代表相應近似值 (例如針對特定因素或量測所提供之所有精確例示值亦可視為提供相應近似量測，適當時藉由「約」修飾)。

除非另外說明或與上下文明顯抵觸，否則本文中針對

要素使用諸如「包含」、「具有」、「包括」或「含有」之術語之本發明態樣的說明意欲證實本發明之類似態樣「由彼或彼等特定要素組成」、「基本上由彼或彼等特定要素組成」或「實質上包含彼或彼等特定要素」（例如除非另外說明或與上下文明顯抵觸，否則本文描述包含特定要素之組成物應瞭解亦描述由元素組成之組成物）。

實施例

分析方法

^1H NMR 光譜係經 Bruker Avance DRX500 儀在 500.13 MHz 下記錄。二甲亞砜（99.8%D）用作溶劑，且將四甲基矽烷（TMS）用作內部參考標準物。

使用差示掃描熱量測定法（DSC）量測熔點。設備為 TA-Instruments DSC-Q1000，其以 $5^\circ/\text{min}$ 校準以得到熔點作為初始值。將約 2 mg 樣品於鬆閉合盤中、在氮氣流下以 $5^\circ/\text{min}$ 加熱。

用於估計脫水物質之溶劑/水含量之熱解重量分析（TGA）係使用 TA-Instruments TGA-Q500 進行。將 1-10 mg 樣品在開口盤中、在氮氣流下以 $10^\circ/\text{min}$ 加熱。

X 光粉末繞射圖（XRPD）係經使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射的 PANalytical X'Pert PRO X 射線繞射儀量測。使用 X'celerator 偵測器、在 $5-40^\circ$ 之 2θ 範圍中、以反射方式量測樣品。繞射數據以 ± 0.1 ($^\circ 2\theta$) 表示。

1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌咩-HBr 之純度係使用梯度逆相 HPLC 方法、應用 Luna 苯基己基管柱（ 150×4.6 mm、

3 μm 粒度) 來測定。移動相由純化水及用三氟乙酸酸化之乙腈組成。流動速率 1.0 mL/min、管柱烘箱 40°C、注射體積 50 μL 。使用 226 nm 之 UV 偵測定量峰面積。

Pd 係使用 Varian Vista PRO ICP-OES (感應耦合電漿原子反射光譜分析) 來定量分析。波長: 340.458 nm、342.122 nm、360.955 nm。

實施例 1: 製備 β -形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，參見 WO 2007/144005 之實施例 4c

將 49.5 公克 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌啶無色油狀物溶解於 500 mL 乙酸乙酯中且添加 18.5 mL 48 wt% 之 HBr (水溶液)。此添加導致形成稠漿液，在室溫下攪拌隔夜。過濾且真空脫水 (50°C) 隔夜，產生 29.6 公克呈白色固體狀之產物 (47%)。

NMR 符合結構。元素分析: 56.86% C, 7.35% N, 6.24% H (1:1 之鹽的理論值: 56.99% C, 7.39% N, 6.11% H)。

實施例 2: 特性化 β -形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，參見 WO 2007/144005 之實施例 4d

如實施例 1 所製備之 β 形式之氫溴酸鹽為結晶體 (XRPD)，參見圖 1。其熔點為約 231°C。其當曝露於高相對濕度時吸收約 0.6% 之水且於水中之溶解度為 1.2 mg/mL。

實施例 3: 製備 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物

加熱 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr (25 g) 於異丙

醇 (250 mL) 中之溶液，產生稠懸浮液，再添加異丙醇 (25 mL) 及水 (25 mL) 且將懸浮液加熱至回流得到溶液。將溶液空白過濾、經冰浴冷卻且過濾。所得產物在 50°C 下真空脫水。

實施例 4：特性化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物

異丙醇溶劑合物 (例如實施例 3 中所製備之異丙醇溶劑合物) 為結晶體 (XRPD)，參見圖 2。TGA 顯示在 80°C 緩慢開始脫去溶劑，且在 120°C 完全脫去溶劑。重量損失經量測達 12.2%。DSC 顯示對應於去溶劑化之吸熱。去溶劑化之後，形成 225°C 熔融之無溶劑結晶鹽。所加熱樣品之 XPRD 顯示，此為 α 形式 (對於 α -形式之定義參見 WO 2007/144005)。 α -形式接著部分再結晶為在 230°C 熔融之形式，可能為 β -形式。TGA 及 DSC 熱分析圖顯示於圖 3 中。

實施例 5：純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

用於此實施例中兩種方法之起始物質為含有化合物 1 (4.8%)、化合物 2 (0.19%) 及化合物 3 (0.18%) 之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr。

將 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr (33.1 Kg) 於異丙醇 (412 L) 與水 (18 L) 之混合物中加熱至回流。使溶液冷卻至 20°C 且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之異丙醇溶劑合物且用異丙醇 (82 L) 洗滌。在回流下將濕濾餅溶解於異丙醇 (353 L) 與水 (17 L) 之混合物中。

使溶液冷卻至 20°C 且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之異丙醇溶劑合物且用異丙醇 (74 L) 洗滌。在 80°C 將濕濾餅溶解於甲苯 (132 L) 與水 (13 L) 之混合物中且空白過濾。自反應器中蒸餾出水及異丙醇 (55 L)，當餾出物達 102°C 時停止蒸餾。接著添加水 (7 L) 且使溶液緩慢冷卻至 20°C。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，用甲苯 (77 L) 洗滌濾餅且脫水。雜質含量如下：化合物 1 小於 0.05%，化合物 2 小於 0.015% 及化合物 3 小於 0.05%。

為了比較，亦使用以下方法純化起始物質。將 1 g 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 於甲苯 (10 mL) 中加熱至回流。接著添加水 (0.6 mL) 且將溶液加熱至回流得到澄清溶液。使此溶液冷卻至約 20°C，接著經冰浴進一步冷卻。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，且於真空烘箱中脫水得到 (0.9 g)。

雜質含量如下：化合物 1 佔 4%，化合物 2 佔 0.15% 及化合物 3 佔 0.14%。

實施例 6：純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

用於此實施例之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶 HBr 批料含有化合物 1 (0.5%)。

將 114 kg HBr 鹽於異丙醇 (1424 L) 與水 (64 L) 之混合物中加熱至回流。使溶液冷卻且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物。在 80°C 下將溶劑合物溶解於甲苯 (513 L) 與水 (50 L) 之混合物中且

空白過濾。蒸餾出水及異丙醇，且當餾出物達 102°C 時停止蒸餾。添加水 (27 L) 且使溶液冷卻至 20°C 且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr。用甲苯洗滌濾餅。分析最終產物顯示化合物 1 小於 0.05%，且 XRDP 數據證實獲得 β -形式。

實施例 7：製造及純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

在氮氣氛圍下，在室溫下攪拌 Pd(dba)₂ (211 mg, 0.367 mmol)、BINAP (458 mg, 0.736 mmol)、第三丁醇鈉 (26.0 g)、哌啶 (27.5 g) 及甲苯 (185 mL) 約 30 分鐘。向此混合物中添加 1-溴-2-碘苯 (12 mL) 及 2,4-二甲基硫酚 (12.3 mL) 且不加熱而攪拌反應混合物約 60 分鐘。接著在回流下加熱反應混合物 5 小時，且接著添加水 (70 mL)，隨後再攪拌 5 分鐘，接著分離各相 (大於 60°C 之溫度)。用氯化鈉溶液洗滌甲苯相 2 次。向溫熱甲苯相中添加氫溴酸 48% (16.2 g)，添加種晶 (HBr β -形式) 且使溶液冷卻。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，且用甲苯 (160 mL) 及水 (190 mL) 洗滌濾餅。分析脫水之濾餅樣品顯示 0.64% 化合物 1 及 70 ppm Pd。濕濾餅於異丙醇 (345 mL) 中、在回流溫度下加熱且空白過濾熱溶液。使澄清溶液冷卻至室溫以下，藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之異丙醇溶劑合物，用異丙醇 (40 mL) 洗滌且在 40°C 下真空脫水。分析顯示化合物 1 (0.05%) 及 2 ppm Pd。

將 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物

(19.5 g)、甲苯 (100 mL) 及水 (5 mL) 加熱至回流溫度，且藉由蒸餾 (23 mL) 移除水及異丙醇。添加甲苯 (23 mL) 且使溫度升高至回流溫度，隨後添加水 (10 mL) 且使溶液冷卻至室溫。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，用冷甲苯 (70 mL) 洗滌且在 50°C 下真空脫水。分析顯示低於 0.05% 之化合物 1 及 1 ppm 之 Pd。XRDP 數據證實獲得 β -形式。

實施例 8：製造及純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

將 1000 g Pd(dba)₂、3600-4600 g BINAP、270-310 kg 第三丁醇鈉、360-420 kg 哌啶及 1300-1500 L 甲苯饋入反應器中，且攪拌混合物至少 30 分鐘。添加 210-214 kg 1-溴-2-碘苯及 99.5-100.5 kg 2,4-二甲基硫酚且將所得混合物在低於 25°C 下攪拌至少 60 分鐘。使溫度升高至 80-95°C 歷時至少 13 小時。使混合物冷卻，添加 1000-1200 L 水，且分離各相。用總計 1070-1140 kg 約 15% 之 NaCl 洗滌甲苯相若干次。添加 126-128 kg HBr 48% 及 40-46 L 水，且加熱混合物直至獲得完全澄清之溶液。藉由冷卻獲得標題化合物之粗晶體。藉由過濾分離晶體，且用 1000-1200 L 甲苯及 400-700 L 水洗滌晶體。將濾餅溶解於 3063-3112 L 異丙醇中且空白過濾所得溶液。加熱溶液，且蒸餾出 2470-2964 L，接著添加 1457-1507 L 異丙醇。藉由加熱獲得完全溶解，且藉由冷卻獲得異丙醇溶劑合物之晶體。藉由過濾分離晶體，隨後用 865-914 L 異丙醇洗滌。

將 200 kg 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物添加至 980-1020 L 甲苯及 48-52 L 水中。加熱溶解晶體且空白過濾該溶液。蒸餾溶液直至蒸氣溫度高於 102°C，且添加與餾出物之體積等量之甲苯。再添加 48-52 L 水且加熱液體直至完全溶解。藉由冷卻及接種使 β 形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 結晶。

【圖式簡單說明】

圖 1： β -形式之 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之 XRPD

圖 2：1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物之 XRPD

圖 3：1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物之 TGA 及 DSC 熱分析圖

圖 4：1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶

圖 5：1-[2-(5-氯-2,4-二甲基-苯硫基)苯基]哌啶

圖 6：1-[2-(2,6-二甲苯硫基)苯基]哌啶

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99103300

※申請日：99.2.04

※IPC 分類：

C07D²⁴¹/₀₄ (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之純化

Purification of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention concerns a process for the manufacture of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine.

七、申請專利範圍：

1.一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括藉由將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 鹽溶解於包含超過 65% (v/v) 之異丙醇之溶劑中獲得溶液之步驟。

2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

3.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

4.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇。

5.如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之方法，該方法包含使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自該溶液中沈澱之後續步驟。

6.一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包含使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自包含超過 65% (v/v) 之異丙醇的溶劑中沈澱之步驟。

7.如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

8.如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

9.如申請專利範圍第 6 項至第 8 項中任一項之方法，其中該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇。

10.一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包含將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中、隨後使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 沈澱之步驟。

11.如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該不形成溶劑合物之溶劑係選自水、THF、二甲苯、苯、甲醇、乙醇、丙酮及甲苯及其混合物。

12.如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該不形成溶劑合物之溶劑包含超過 80%之甲苯。

13.如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

15.如申請專利範圍第 1 項之方法，該方法包括以下步驟：

a) 藉由將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 溶解於包含超過 65% (v/v) 之異丙醇的溶劑中獲得溶液；

b) 使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自該所得溶液中沈澱；

c) 將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中；及

d) 使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 自 c) 所得之溶液中沈澱。

16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中步驟 a) 中之該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇，且步驟 c) 中之該不形成溶劑合物之溶劑包含超過 80% (v/v) 之甲苯。

17.如申請專利範圍第 15 項或第 16 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

18.如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

19.一種自固體 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 中或自 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液中移除或減少雜質的方法，該方法包括以下步驟：

a) 使包含超過 65% (v/v) 之異丙醇的溶劑與固體 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 或與 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液混合以獲得 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液；及

b) 冷卻該所得溶液以使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物沈澱；

c) 將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中；及

d) 使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 自步驟 c) 所得之溶液中沈澱。

20.如申請專利範圍第 19 項之方法，其中該雜質係選自 1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶或其鹽；1-[2-(5-氯-2,4-二甲基-苯硫基)苯基]哌啶或其鹽；1-[2-(2,6-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其鹽；或鈹。

21.一種液體溶液，其包含 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡於超過 65% (v/v) 之異丙醇中。

22.一種化合物，其為 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡-HBr 異丙醇溶劑合物。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，該化合物具有位於約 6.44、8.13、8.77、10.41 ($^{\circ}2\theta$) 之 XRPD 反射。

24.如申請專利範圍第 23 項之化合物，其具有如圖 2 所示之 XRPD。

八、圖式：

(如次頁)

21.一種液體溶液，其包含 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡於超過 65% (v/v) 之異丙醇中。

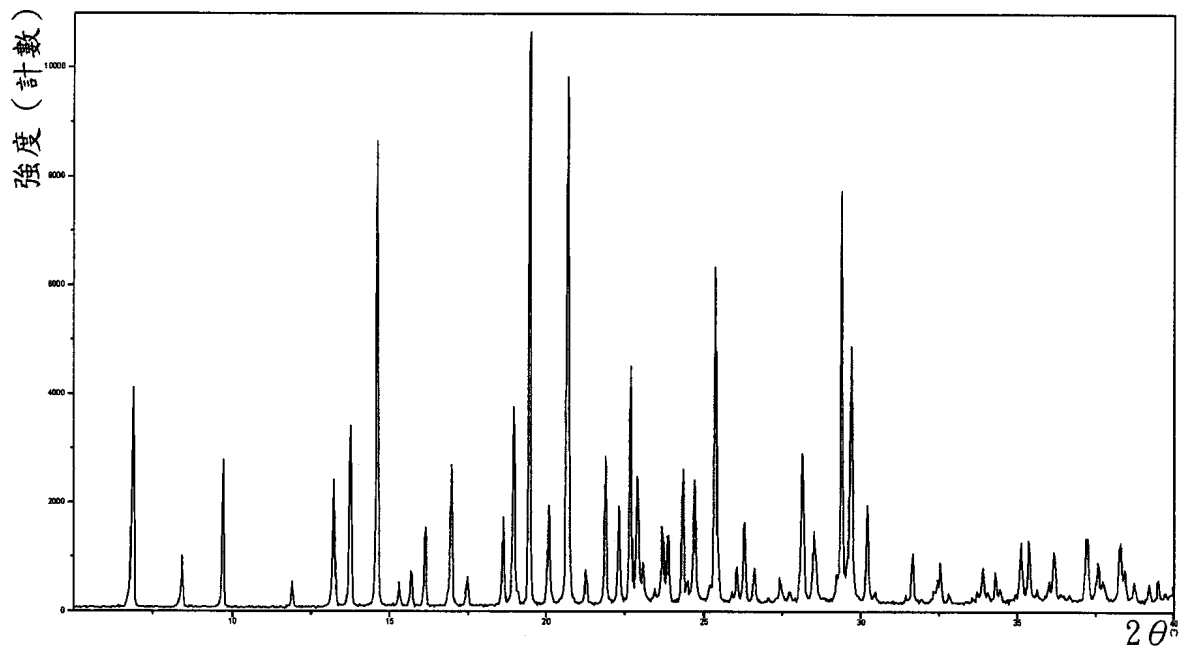
22.一種化合物，其為 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡-HBr 異丙醇溶劑合物。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，該化合物具有位於約 6.44、8.13、8.77、10.41 ($^{\circ}2\theta$) 之 XRPD 反射。

24.如申請專利範圍第 23 項之化合物，其具有如圖 2 所示之 XRPD。

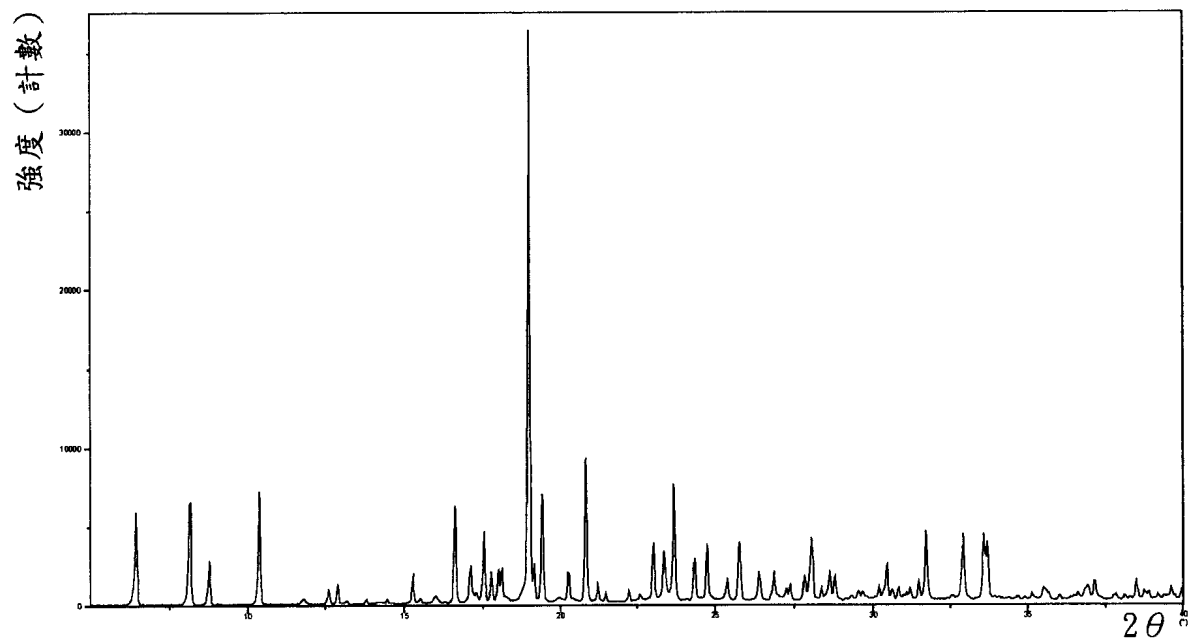
八、圖式：

(如次頁)



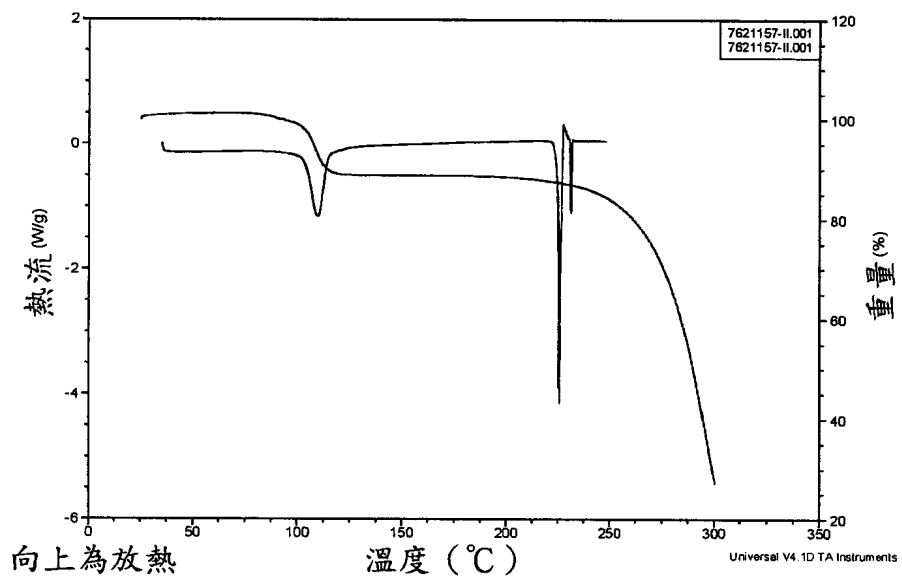
β -形式之1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶 HBr之XRPD

圖1



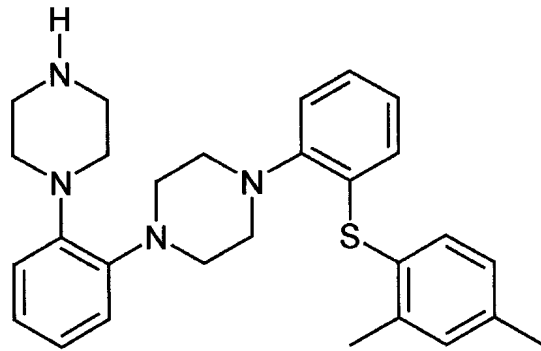
1-[2-(2,4-二甲苯磺基)苯基]哌啶 HBr異丙醇溶劑合物之XRPD

圖2



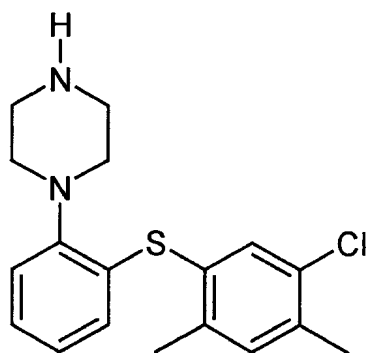
1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌口井 HBr 異丙醇溶劑合物之TGA及DSC熱分析圖

圖3



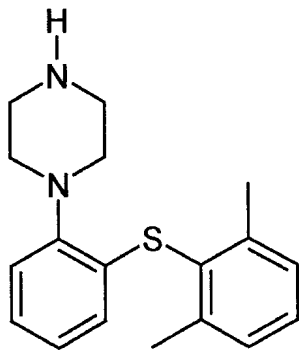
1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌口井-1-基-苯基)-哌口井

圖 4



1-[2-(5-氯-2,4-二甲基-苯硫基)苯基]哌口井

圖5



1-[2-(2,6-二甲苯硫基)苯基]哌口并

圖6

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 4 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

要素使用諸如「包含」、「具有」、「包括」或「含有」之術語之本發明態樣的說明意欲證實本發明之類似態樣「由彼或彼等特定要素組成」、「基本上由彼或彼等特定要素組成」或「實質上包含彼或彼等特定要素」（例如除非另外說明或與上下文明顯抵觸，否則本文描述包含特定要素之組成物應瞭解亦描述由元素組成之組成物）。

實施例

分析方法

^1H NMR 光譜係經 Bruker Avance DRX500 儀在 500.13 MHz 下記錄。二甲亞砜（99.8%D）用作溶劑，且將四甲基矽烷（TMS）用作內部參考標準物。

使用差示掃描熱量測定法（DSC）量測熔點。設備為 TA-Instruments DSC-Q1000，其以 $5^\circ/\text{min}$ 校準以得到熔點作為初始值。將約 2 mg 樣品於鬆閉合盤中、在氮氣流下以 $5^\circ/\text{min}$ 加熱。

用於估計脫水物質之溶劑/水含量之熱解重量分析（TGA）係使用 TA-Instruments TGA-Q500 進行。將 1-10 mg 樣品在開口盤中、在氮氣流下以 $10^\circ/\text{min}$ 加熱。

X 光粉末繞射圖（XRPD）係經使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射的 PANalytical X'Pert PRO X 射線繞射儀量測。使用 X'celerator 偵測器、在 $5-40^\circ$ 之 2θ 範圍中、以反射方式量測樣品。繞射數據以 ± 0.1 ($^\circ 2\theta$) 表示。

1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之純度係使用梯度逆相 HPLC 方法、應用 Luna 苯基己基管柱（ 150×4.6 mm、

3 μm 粒度) 來測定。移動相由純化水及用三氟乙酸酸化之乙腈組成。流動速率 1.0 mL/min、管柱烘箱 40°C、注射體積 50 μL 。使用 226 nM 之 UV 偵測定量峰面積。

Pd 係使用 Varian Vista PRO ICP-OES (感應耦合電漿原子反射光譜分析) 來定量分析。波長: 340.458 nm、342.122 nm、360.955 nm。

實施例 1: 製備 β -形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr, 參見 WO 2007/144005 之實施例 4c

將 49.5 公克 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)-苯基]哌啶無色油狀物溶解於 500 mL 乙酸乙酯中且添加 18.5 mL 48 wt% 之 HBr (水溶液)。此添加導致形成稠漿液, 在室溫下攪拌隔夜。過濾且真空脫水 (50°C) 隔夜, 產生 29.6 公克呈白色固體狀之產物 (47%)。

NMR 符合結構。元素分析: 56.86% C, 7.35% N, 6.24% H (1:1 之鹽的理論值: 56.99% C, 7.39% N, 6.11% H)。

實施例 2: 特性化 β -形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr, 參見 WO 2007/144005 之實施例 4d

如實施例 1 所製備之 β 形式之氫溴酸鹽為結晶體 (XRPD), 參見圖 1。其熔點為約 231°C。其當曝露於高相對濕度時吸收約 0.6% 之水且於水中之溶解度為 1.2 mg/mL。

實施例 3: 製備 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物

加熱 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr (25 g) 於異丙

醇 (250 mL) 中之溶液，產生稠懸浮液，再添加異丙醇 (25 mL) 及水 (25 mL) 且將懸浮液加熱至回流得到溶液。將溶液空白過濾、經冰浴冷卻且過濾。所得產物在 50°C 下真空脫水。

實施例 4：特性化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物

異丙醇溶劑合物 (例如實施例 3 中所製備之異丙醇溶劑合物) 為結晶體 (XRPD)，參見圖 2。TGA 顯示在 80°C 緩慢開始脫去溶劑，且在 120°C 完全脫去溶劑。重量損失經量測達 12.2%。DSC 顯示對應於去溶劑化之吸熱。去溶劑化之後，形成 225°C 熔融之無溶劑結晶鹽。所加熱樣品之 XPRD 顯示，此為 α 形式 (對於 α -形式之定義參見 WO 2007/144005)。 α -形式接著部分再結晶為在 230°C 熔融之形式，可能為 β -形式。TGA 及 DSC 熱分析圖顯示於圖 3 中。

實施例 5：純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

用於此實施例中兩種方法之起始物質為含有化合物 1 (4.8%)、化合物 2 (0.19%) 及化合物 3 (0.18%) 之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr。

將 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr (33.1 Kg) 於異丙醇 (412 L) 與水 (18 L) 之混合物中加熱至回流。使溶液冷卻至 20°C 且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之異丙醇溶劑合物且用異丙醇 (82 L) 洗滌。在回流下將濕濾餅溶解於異丙醇 (353 L) 與水 (17 L) 之混合物中。

使溶液冷卻至 20°C 且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶之異丙醇溶劑合物且用異丙醇 (74 L) 洗滌。在 80°C 將濕濾餅溶解於甲苯 (132 L) 與水 (13 L) 之混合物中且空白過濾。自反應器中蒸餾出水及異丙醇 (55 L)，當餾出物達 102°C 時停止蒸餾。接著添加水 (7 L) 且使溶液緩慢冷卻至 20°C。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，用甲苯 (77 L) 洗滌濾餅且脫水。雜質含量如下：化合物 1 小於 0.05%，化合物 2 小於 0.015% 及化合物 3 小於 0.05%。

為了比較，亦使用以下方法純化起始物質。將 1 g 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 於甲苯 (10 mL) 中加熱至回流。接著添加水 (0.6 mL) 且將溶液加熱至回流得到澄清溶液。使此溶液冷卻至約 20°C，接著經冰浴進一步冷卻。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，且於真空烘箱中脫水得到 (0.9 g)。

雜質含量如下：化合物 1 佔 4%，化合物 2 佔 0.15% 及化合物 3 佔 0.14%。

實施例 6：純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

用於此實施例之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶 HBr 批料含有化合物 1 (0.5%)。

將 114 kg HBr 鹽於異丙醇 (1424 L) 與水 (64 L) 之混合物中加熱至回流。使溶液冷卻且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物。在 80°C 下將溶劑合物溶解於甲苯 (513 L) 與水 (50 L) 之混合物中且

空白過濾。蒸餾出水及異丙醇，且當餾出物達 102°C 時停止蒸餾。添加水 (27 L) 且使溶液冷卻至 20°C 且藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr。用甲苯洗滌濾餅。分析最終產物顯示化合物 1 小於 0.05%，且 XRDP 數據證實獲得 β -形式。

實施例 7：製造及純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

在氮氣氛圍下，在室溫下攪拌 Pd(dba)₂ (211 mg, 0.367 mmol)、BINAP (458 mg, 0.736 mmol)、第三丁醇鈉 (26.0 g)、哌啶 (27.5 g) 及甲苯 (185 mL) 約 30 分鐘。向此混合物中添加 1-溴-2-碘苯 (12 mL) 及 2,4-二甲基硫酚 (12.3 mL) 且不加熱而攪拌反應混合物約 60 分鐘。接著在回流下加熱反應混合物 5 小時，且接著添加水 (70 mL)，隨後再攪拌 5 分鐘，接著分離各相 (大於 60°C 之溫度)。用氯化鈉溶液洗滌甲苯相 2 次。向溫熱甲苯相中添加氫溴酸 48% (16.2 g)，添加種晶 (HBr β -形式) 且使溶液冷卻。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，且用甲苯 (160 mL) 及水 (190 mL) 洗滌濾餅。分析脫水之濾餅樣品顯示 0.64% 化合物 1 及 70 ppm Pd。濕濾餅於異丙醇 (345 mL) 中、在回流溫度下加熱且空白過濾熱溶液。使澄清溶液冷卻至室溫以下，藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之異丙醇溶劑合物，用異丙醇 (40 mL) 洗滌且在 40°C 下真空脫水。分析顯示化合物 1 (0.05%) 及 2 ppm Pd。

將 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物

(19.5 g)、甲苯(100 mL)及水(5 mL)加熱至回流溫度，且藉由蒸餾(23 mL)移除水及異丙醇。添加甲苯(23 mL)且使溫度升高至回流溫度，隨後添加水(10 mL)且使溶液冷卻至室溫。藉由過濾分離 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr，用冷甲苯(70 mL)洗滌且在 50°C 下真空脫水。分析顯示低於 0.05% 之化合物 1 及 1 ppm 之 Pd。XRDP 數據證實獲得 β -形式。

實施例 8：製造及純化 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr

將 1000 g Pd₂dba₂、3600-4600 g BINAP、270-310 kg 第三丁醇鈉、360-420 kg 哌啶及 1300-1500 L 甲苯饋入反應器中，且攪拌混合物至少 30 分鐘。添加 210-214 kg 1-溴-2-碘苯及 99.5-100.5 kg 2,4-二甲基硫酚且將所得混合物在低於 25°C 下攪拌至少 60 分鐘。使溫度升高至 80-95°C 歷時至少 13 小時。使混合物冷卻，添加 1000-1200 L 水，且分離各相。用總計 1070-1140 kg 約 15% 之 NaCl 洗滌甲苯相若干次。添加 126-128 kg HBr 48% 及 40-46 L 水，且加熱混合物直至獲得完全澄清之溶液。藉由冷卻獲得標題化合物之粗晶體。藉由過濾分離晶體，且用 1000-1200 L 甲苯及 400-700 L 水洗滌晶體。將濾餅溶解於 3063-3112 L 異丙醇中且空白過濾所得溶液。加熱溶液，且蒸餾出 2470-2964 L，接著添加 1457-1507 L 異丙醇。藉由加熱獲得完全溶解，且藉由冷卻獲得異丙醇溶劑合物之晶體。藉由過濾分離晶體，隨後用 865-914 L 異丙醇洗滌。

將 200 kg 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物添加至 980-1020 L 甲苯及 48-52 L 水中。加熱溶解晶體且空白過濾該溶液。蒸餾溶液直至蒸氣溫度高於 102°C，且添加與餾出物之體積等量之甲苯。再添加 48-52 L 水且加熱液體直至完全溶解。藉由冷卻及接種使 β 形式之 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 結晶。

【圖式簡單說明】

圖 1： β -形式之 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之 XRPD

圖 2：1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物之 XRPD

圖 3：1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物之 TGA 及 DSC 熱分析圖

圖 4：1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶

圖 5：1-[2-(5-氯-2,4-二甲基-苯硫基)苯基]哌啶

圖 6：1-[2-(2,6-二甲苯硫基)苯基]哌啶

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括藉由將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 鹽溶解於包含超過 65% (v/v) 之異丙醇之溶劑中獲得溶液之步驟。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，該方法包含使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自該溶液中沈澱之後續步驟。

6. 一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包含使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自包含超過 65% (v/v) 之異丙醇的溶劑中沈澱之步驟。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

9. 如申請專利範圍第 6 項至第 8 項中任一項之方法，其中該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇。

10.一種製造 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其醫藥學上可接受之鹽之方法，該方法包含將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中、隨後使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 沈澱之步驟。

11.如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該不形成溶劑合物之溶劑係選自水、THF、二甲苯、苯、甲醇、乙醇、丙酮及甲苯及其混合物。

12.如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該不形成溶劑合物之溶劑包含超過 80%之甲苯。

13.如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

15.如申請專利範圍第 1 項之方法，該方法包括以下步驟：

a) 藉由將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 溶解於包含超過 65% (v/v) 之異丙醇的溶劑中獲得溶液；

b) 使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物自該所得溶液中沈澱；

c) 將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中；及

d) 使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 自 c) 所得之溶液中沈澱。

16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中步驟 a) 中之該溶劑包含超過 85% (v/v) 之異丙醇，且步驟 c) 中之該不形成溶劑合物之溶劑包含超過 80% (v/v) 之甲苯。

17.如申請專利範圍第 15 項或第 16 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 HBr 鹽。

18.如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為 β -形式之 HBr 鹽。

19.一種自固體 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 中或自 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液中移除或減少雜質的方法，該方法包括以下步驟：

a) 使包含超過 65% (v/v) 之異丙醇的溶劑與固體 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 或與 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液混合以獲得 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 之溶液；及

b) 冷卻該所得溶液以使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物沈澱；

c) 將 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 異丙醇溶劑合物溶解於不形成溶劑合物之溶劑中；及

d) 使 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌啶-HBr 自步驟 c) 所得之溶液中沈澱。

20.如申請專利範圍第 19 項之方法，其中該雜質係選自 1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-4-(2-哌啶-1-基-苯基)-哌啶或其鹽；1-[2-(5-氯-2,4-二甲基-苯硫基)苯基]哌啶或其鹽；1-[2-(2,6-二甲苯硫基)苯基]哌啶或其鹽；或鈹。

21.一種液體溶液，其包含 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡於超過 65% (v/v) 之異丙醇中。

22.一種化合物，其為 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡-HBr 異丙醇溶劑合物。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，該化合物具有位於約 6.44、8.13、8.77、10.41 ($^{\circ}2\theta$) 之 XRPD 反射。

24.如申請專利範圍第 23 項之化合物，其具有如圖 2 所示之 XRPD。

八、圖式：

(如次頁)

21.一種液體溶液，其包含 1-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡於超過 65% (v/v) 之異丙醇中。

22.一種化合物，其為 1-[2-(2,4-二甲苯硫基)苯基]哌吡-HBr 異丙醇溶劑合物。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，該化合物具有位於約 6.44、8.13、8.77、10.41 ($^{\circ}2\theta$) 之 XRPD 反射。

24.如申請專利範圍第 23 項之化合物，其具有如圖 2 所示之 XRPD。

八、圖式：

(如次頁)