



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102012902085659
Data Deposito	21/09/2012
Data Pubblicazione	21/03/2014

Classifiche IPC

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI VILAZODONE
--

9926 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI VILAZODONE”**

a nome : **OLON S.p.A.**

con sede in: Rodano (Milano)

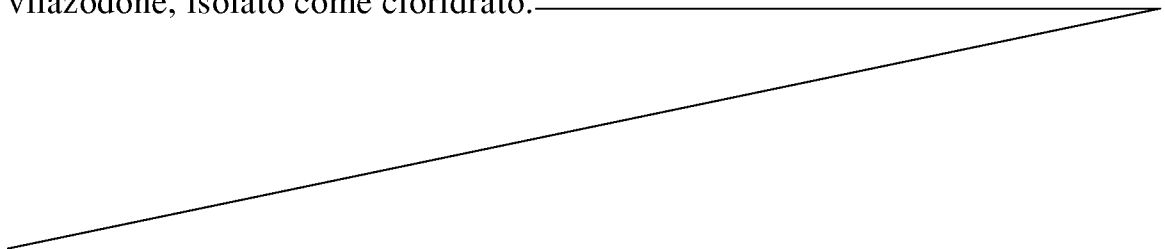
* * *

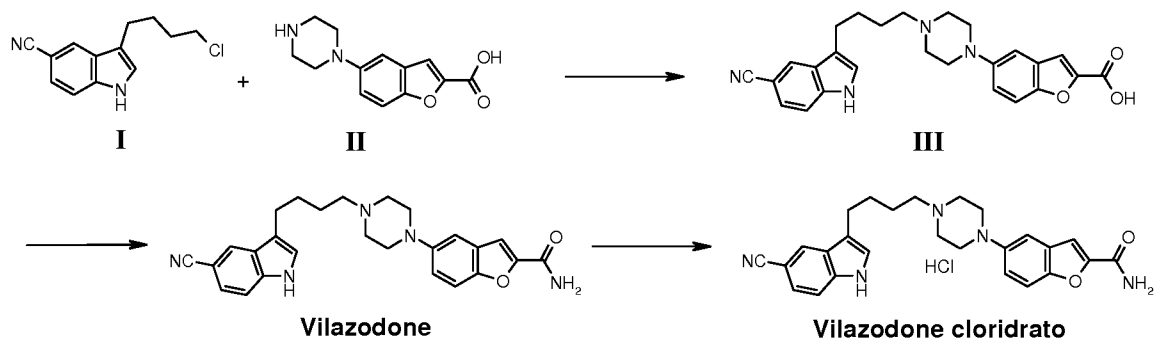
L'invenzione riguarda un metodo per la preparazione di Vilazodone in ambiente acquoso con impiego di basi inorganiche economiche come sodio carbonato, sodio idrossido, potassio carbonato e simili. Il metodo fornisce alte rese senza che sia necessario utilizzare solventi organici.

Sfondo dell'invenzione

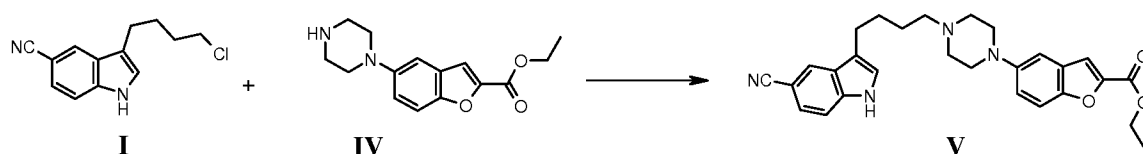
Il Vilazodone (cloridrato), 5(4-[4-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)butil]piperazin-1-il)benzofuran-2-carbossiammide (cloridrato), è un inibitore della ricaptazione della serotonina e un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1A}. Il Vilazodone trova impiego come farmaco per il trattamento dei gravi sintomi depressivi negli adulti.

La preparazione di vilazodone cloridrato è stata originariamente descritta, in modo molto generico, in EP 648767. Lo schema di sintesi prevede la N-alchilazione del derivato piperazinico II con il clorobutil indolo I in acetonitrile a dare il composto di formula III; l'attivazione poi del gruppo carbossilico del composto III con 2-cloro-1-metilpiridinio metansolfonato in N-metilpirrolidone e il successivo trattamento con ammoniaca gassosa porta a vilazodone, isolato come cloridrato.



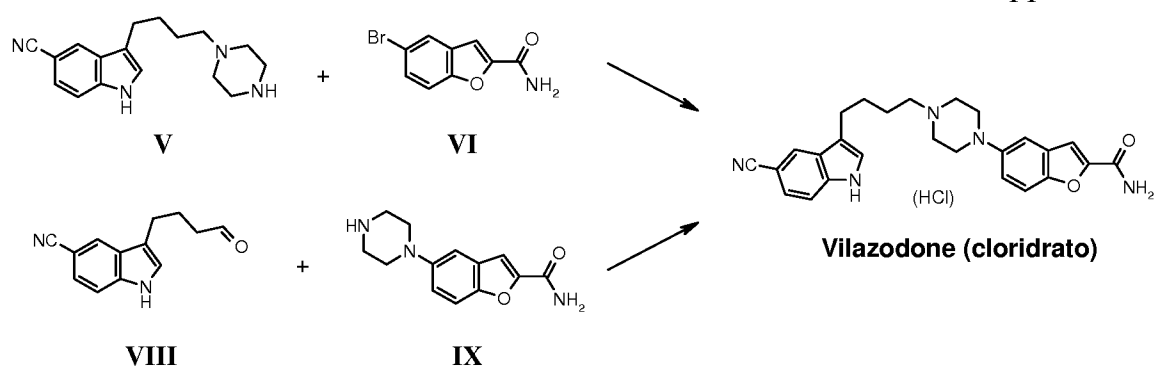


Nella pubblicazione *Journal of Medicinal Chemistry* **47**, 4684-4692 (2004) viene descritta in dettaglio una analoga sequenza, che comprende la condensazione tra composti di formula I e IV (impiegato come cloridrato) a dare il composto V. La reazione è realizzata in acetonitrile a caldo in presenza di trietilammina e potassio carbonato. Il composto V viene poi purificato mediante cromatografia su silice ed isolato come dicloridrato. La resa della reazione è modesta (32%). L'estere V viene poi idrolizzato a dare il composto III e quindi convertito in vilazodone e infine in vilazodone cloridrato con rese rispettivamente dell'80%, 72% e 79%.



EP 1874762 rivendica due processi alternativi per la sintesi di vilazodone,

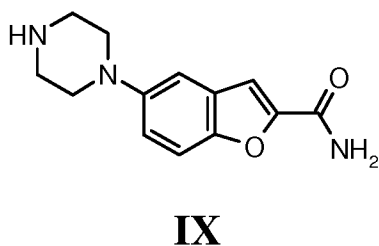
il primo per "coupling", catalizzato da palladio, dell'indolil-butil-piperazina VI con 5-bromobenzofuran-2-carbossiamide VII e il secondo per amminazione riduttiva tra la piperazin-benzofuran-carbossiamide IX l'indolil-butanale VIII con sodio cianoboroidruro in metanolo.



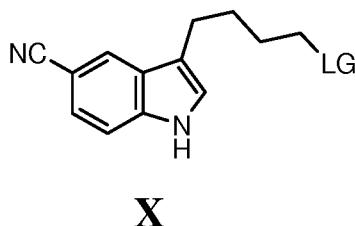
Anche se nella parte introduttiva del brevetto si fa riferimento a rese globali uguali o superiori a quelle della “prior art”, non sono riportate indicazioni precise nella parte sperimentale. Inoltre i suddetti processi hanno l’inconveniente il primo della rimozione del palladio e il secondo dell’utilizzo di un riducente inadatto all’impiego su scala industriale.

Descrizione dell'invenzione

Sorprendentemente abbiamo trovato che il vilazodone può essere ottenuto in ottima resa ed elevata purezza per N-alchilazione della piperazin-benzofuran-carbossiammide IX, o un suo sale,



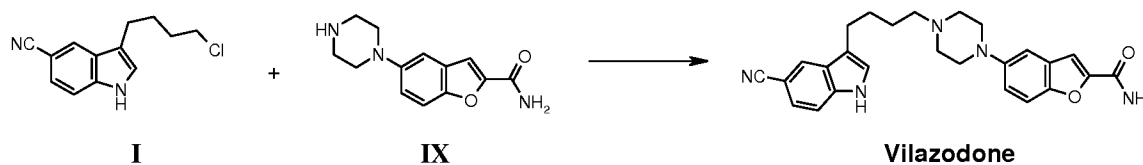
con l'indolil-butil derivato X,



dove LG è alogeno, come cloro, bromo o iodo, o un gruppo solfonato, come metansolfonato o toluensolfonato.

Preferibilmente LG è cloro o metansolfonato, più preferibilmente LG è cloro (composto di formula I).

Il processo dell'invenzione è illustrato nello schema seguente:



Reazioni di N-alchilazione come quella tra i composti di formula I e IX o loro analoghi (vedi ad esempio, oltre ai riferimenti precedenti, WO 2004113325 e WO 2004113326) sono state finora realizzate utilizzando solventi organici, in presenza di accettori di acidi, che oltre a presentare problemi di smaltimento e di potenziale tossicità (e.g. NMP, DMF, DMAC) comportano la formazione di impurezze, come quelle derivanti da quaternarizzazione dell'azoto piperidinico, con forti penalizzazioni di rese e qualità.

Il procedimento dell'invenzione prevede invece l'alchilazione del composto di formula IX (o un suo sale) con un derivato di formula X, preferibilmente con il composto di formula I, in sospensione acquosa in presenza di una base inorganica. Il Vilazodone è così ottenuto in alte rese, tipicamente superiori al 90%, ed elevata purezza, tipicamente maggiore del 90%.

Nel caso in cui si utilizzi un sale del composto IX, sali preferiti sono il cloridrato, il bromidrato e il metansolfonato.

La reazione può essere condotta in sola acqua o in presenza di quantità variabili di solvente organico quale ad esempio metanolo, etanolo, isopropanolo, tetraidrofurano, acetone, acetonitrile, toluene,

metiltetraidrofurano. Preferibilmente il solvente organico, che può essere impiegato per la dissoluzione di IX o X, è presente in percentuale inferiore al 20%. Ancor più preferibilmente si utilizza solo acqua come solvente di reazione.

La base inorganica è tipicamente un bicarbonato, carbonato o fosfato di un metallo alcalino o alcalino terroso. Preferibilmente la base inorganica è solubile in acqua. Ancor più preferibilmente la base inorganica è sodio o potassio carbonato.

La reazione può essere condotta ad una temperatura tra la temperatura ambiente e la temperatura di ebollizione della soluzione acquosa, preferibilmente tra 40°C e la temperatura di ebollizione della soluzione acquosa, più preferibilmente tra 60°C e 90°C.

Il tempo di reazione è compreso tra 4 e 48 ore, più preferibilmente tra 8 e 24 ore.

Nel caso in cui sia presente anche un solvente organico, questo può essere rimosso, al termine della reazione, del tutto o in parte per distillazione o concentrazione sotto vuoto.

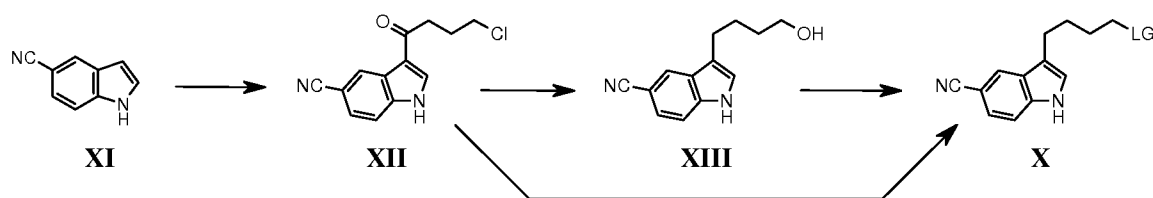
Tipicamente il Vilazodone precipita dal solvente acquoso di reazione e viene isolato per semplice filtrazione della miscela di reazione raffreddata a temperatura ambiente. Il solido viene poi lavato con acqua o solvente acquosa ed essiccato sottovuoto.

Il Vilazodone così ottenuto può essere ulteriormente purificato per cristallizzazione.

Il Vilazodone può essere convertito in Vilazodone cloridrato in accordo ad uno dei metodi noti, ad esempio per trattamento con acido cloridrico in

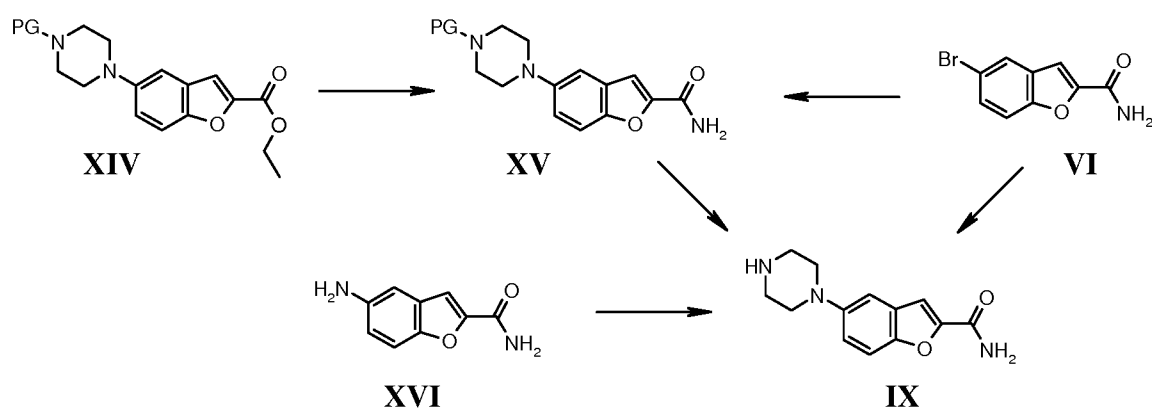
alcol isopropilico [*Journal of Medicinal Chemistry* **47**, 4684-4692 (2004)].

I due materiali di partenza di formula X e IX (IX sia come base libera che come sale) possono essere facilmente preparati mediante procedure note in letteratura. Ad esempio, la preparazione del cloroderivato I (X con LG = Cl) a partire da 5-cianoindolo XI è menzionata in EP 648767 ed EP683166 e descritta in dettaglio in *Journal of Medicinal Chemistry* **47**, 4684-4692 (2004). La sequenza prevede l'acilazione del 5-cianoindolo XI in posizione 3 con 4-clorobutiril cloruro e successiva riduzione del chetone XII con sodio bis(2-metossietossi)alluminio idruro. Alternativamente (CN 102267932, CN 102267985) XII può essere convertito per trattamento con sodio boroidruro nell'idrossiderivato XIII e quindi in un solfonato di formula X (LG = OSO₂R) per trattamento con un solfonil cloruro in presenza di una base organica.



La preparazione della piperazin-benzofuran-carbossiammide IX è descritta ad esempio in EP 738722 e comprende la conversione dell'estere XIV (PG = BOC) nell'ammide XI e successivo sblocco del gruppo protettivo (BOC: ter-butossicarbonile) sull'azoto piperazinico, ottenendo IX come cloridrato. Un altro processo (WO 0140219) prevede l'amminazione, catalizzata da metalli di transizione, del bromoderivato di formula VI con piperazina protetta su un atomo di azoto (PG preferibilmente benzile o BOC) a dare il composto XV e, dopo rimozione del gruppo protettivo, il composto

IX; in alternativa IX può essere ottenuto direttamente per reazione di VI con piperazina. Un altro conveniente processo comprende la reazione dell'ammino derivato XVI (facilmente ottenibile per riduzione del corrispondente nitroderivato) con bis(2-cloroetil)ammina cloridrato; condizioni migliorative per effettuare questo tipo di reazione sono riportate in *Tetrahedron Letters* **46**, 7921 (2005).



Il processo viene ora ulteriormente illustrato dai seguenti esempi.

Esempio 1 - Sintesi di Vilazodone base

In adeguato reattore caricare 1,67 Kg di Sodio Carbonato e 10 l di acqua. Caricare poi 1,14 Kg di cloroderivato I.

Scaldare la miscela a 70°C e caricare 1,50 Kg dell'intermedio IX come cloridrato.

Portare la temperatura a 95°C ed agitare per 12 ore.

Verificare la completa conversione tramite HPLC.

Raffreddare a 70°C e filtrare il Vilazodone grezzo lavando con acqua.

Dopo essiccamento si ottiene Vilazodone grezzo con purezza > 90%.

Il Vilazodone grezzo viene purificato per cristallizzazione da solvente organico con metodiche standard ottenendo un prodotto con purezza > 99,5%

Resa molare = 81%.

Esempio 2 - Sintesi di Vilazodone base

Sintesi effettuata nelle stesse condizioni riportate nell'esempio 1 utilizzando come base 2,18 Kg di Potassio Carbonato.

Resa molare = 80%

Esempio 3 - Sintesi di Vilazodone cloridrato

La preparazione di Vilazodone cloridrato è stata effettuata in accordo alla metodica descritta in dettaglio nella "prior art" della domanda di brevetto WO02102794 (Merck) con riferimento alla procedura impiegata per la preparazione di Vilazodone cloridrato menzionato nella parte sperimentale del brevetto US 5532241 (Merck).

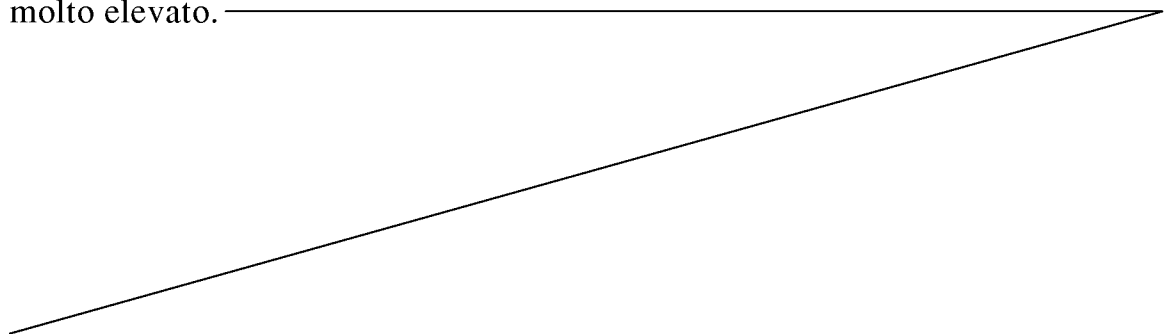
In apposito reattore 10 g di Vilazodone base si trattano a caldo con 430 ml di alcol isopropilico.

Si gocciolano nel reattore in 10 minuti 230 ml di una soluzione 0.1 M di HCl in alcol isopropilico.

La sospensione si filtra. Si essicca il prodotto a 25°C ottenendo il cristallo polimorfo descritto come Forma IV nella sopraccitata domanda di brevetto WO02102794 (identificazione tramite IR e XDR).

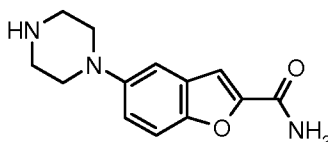
Essiccando il prodotto a 90°C si ottiene il cristallo polimorfo descritto come Forma III nella stessa domanda di brevetto.

Entrambe le forme cristalline mostrano un profilo qualitativo HPLC molto elevato.



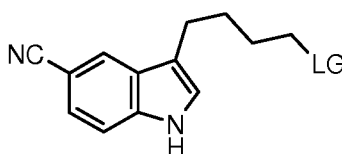
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di Vilazodone che comprende la reazione di N-alchilazione della piperazin-benzofuran-carbossiammide, o un suo sale, di formula IX



IX

con l'indolil-butyl derivato di formula X,



X

dove LG è alogeno o un gruppo solfonato.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui LG è cloro, metansolfonato o toluensolfonato.
3. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui LG è cloro.
4. Processo secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui la N-alchilazione viene effettuata in sospensione acquosa in presenza di una base inorganica.
5. Processo secondo la rivendicazione 4 in cui la N-alchilazione è effettuata in sola acqua o in presenza di quantità variabili di solvente organico, scelto fra metanolo, etanolo, isopropanolo, tetraidrofurano, acetone, acetonitrile, toluene, metiltetraidrofurano.
6. Processo secondo la rivendicazione 5 in cui si usa solo acqua come

solvente di reazione.

7. Processo secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 6 in cui la base inorganica è un bicarbonato, carbonato o fosfato di un metallo alcalino o alcalino terroso.

8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui la base è sodio o potassio carbonato.

9. Processo secondo una o più delle rivendicazioni da 1 a 8 in cui la reazione è condotta ad una temperatura tra la temperatura ambiente e la temperatura di ebollizione della soluzione acquosa.

10. Processo secondo la rivendicazione 9 in cui la temperatura è compresa tra 60°C e 90°C.

Milano, 21 settembre 2012