



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **116236**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 295/096 (2006.01)

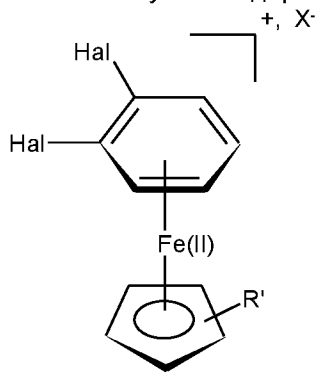
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 09642	(72) Винахідник(и):	Рухланд Томас (DK), Хрістенсен Кім Лассе (DK)
(22) Дата подання заявки:	20.02.2014	(73) Власник(и):	Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.02.2018	(74) Представник:	Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	РА201300104	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 03/029232 A1, 10.04.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.02.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DK		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.11.2015, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.02.2018, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2014/053313, 20.02.2014		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ВОРТИОКСЕТИНУ

(57) Реферат:

Спосіб стосується одержання вортиоксетину, при якому сполуку формули I



піддають реакції з піперазином і 2,4-диметилтіофенолом (або 2,4-диметилтіофенолатом) з подальшим руйнуванням комплексу.

UA 116236 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до способу одержання 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

Рівень техніки

У міжнародних патентних заявках, у тому числі у WO 03/029232 та WO 2007/144005, розкриті сполука, 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазин, та її фармацевтично прийнятні солі. Всесвітня організація здоров'я (WHO) з тих пір опублікувала, що "вортіоксетин" є рекомендованою міжнародною непатентованою назвою (INN) 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазину. Вортіоксетин у літературних джерелах раніше позначали як LU AA21004. Потім FDA (Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів) та ЕМА (Європейська агенція з лікарських засобів) ухвалили вортіоксетин для лікування депресії під торговельною маркою Brintellix™.

Вортіоксетин є антагоністом рецепторів 5-HT₃, 5-HT₇ та 5-HT_{1D}, частковим агоністом рецептора 5-HT_{1B}, агоністом рецептора 5-HT_{1A} та інгібітором транспортера 5-HT. Крім того, було показано, що вортіоксетин підвищує рівні нейромедiatorів: серотоніну, норадреналіну, дофаміну, ацетилхоліну та гістаміну в конкретних ділянках головного мозку. Усі з цих видів активності вважаються клінічно значущими та потенційно пов'язаними з механізмом дії сполуки [J. Med. Chem., 54, 3206-3221, 2011; Eur. Neuropsychopharmacol., 18(suppl 4), S321, 2008; Eur. Neuropsychopharmacol., 21(suppl 4), S407-408, 2011; Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 5, 47, 2012].

Як було показано у клінічних випробуваннях, вортіоксетин є безпечним та ефективним при лікуванні депресії. Документ, в якому наводяться результати стадії клінічного дослідження для підтвердження концепції для оцінки ефективності та переносності цієї сполуки у пацієнтів з великим депресивним розладом (MDD), під авторством Alvares зі співавторами, став доступним в Інтернеті в Int. J. Neuropsychopharm. 18 липня 2011 року. Результати шеститижневого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з приблизно 100 пацієнтами у колєній групі показали, що вортіоксетин статистично значуще відрізняється від плацебо при лікуванні депресивних симптомів та симптомів тривожного розладу у пацієнтів з MDD. Також повідомляється, що не спостерігалось клінічно значущих змін в результатах клінічних лабораторних досліджень, показників життєво важливих функцій, ваги або параметрів ЕКГ. З результатів довгострокового дослідження також видно, що вортіоксетин є ефективним при попередженні рецидиву у пацієнтів, що страждають на MDD [Eur. Neuropsychopharmacol. 21(suppl 3), S396-397, 2011]. У дослідженні на літніх пацієнтах з депресією, про яке повідомляється в Int. Clin. Psychopharm., 27, 215-227, 2012, було показано, що вортіоксетин можна застосовувати для лікування когнітивних дисфункцій.

Спосіб одержання, використовуваний для одержання вортіоксетину і розкритий в WO 03/029232, заснований на твердофазному синтезі, і в ньому використовують реакції нуклеофільного ароматичного заміщення в діарені за допомогою заліза в ході багата стадійного процесу. Таким чином, 4-[піперазин-1-іл]карбонілоксиметилфеноксиметилполістирол піддавали реакції з діареновою сіллю заліза, тобто η⁶-1,2-дихлорбензол-η⁵-циклопентадієнілзаліза(II) гексафторфосфатом, з подальшим виділенням і промиванням смоли і проведенням додаткової реакції з 2,4-диметилтіофенолом. Нарешті, одержану таким чином смолу обробляли 1,10-фенантроліном і світлом для руйнування комплексу циклопентадієнілзаліза. Загальний вихід був низьким - тільки 17 %. Аналогічний спосіб розкритий в WO 01/49678, згідно з яким феноксифенілпіперазини отримують як проміжні продукти.

Діаренові сполуки заліза давно відомі, їх прикладом є фероцен, що складається з двох пентадієнільних кілець, пов'язаних із залізом в сандвіч-структурі. Було доведено, що такі сполуки є корисними засобами для одержання, наприклад, гетероциклічних сполук. Як приклад, Pearson зі співавторами у J. Org. Chem. 61, 1297-1305, 1996, розкривають видалення атомів хлору з 1,4-дихлорбензол-циклопентадієніл-заліза(II) за допомогою циклічних вторинних амінів, наприклад, піперазину. Що цікаво, дана реакція в результаті приводить до симетричного видалення, тобто до видалення обох атомів хлору з бензольної групи. Sutherland зі співавторами у J. Heterocyclic Chem., 19, 801-803, 1982 розкривають, що обидва атоми хлору в 1,2-дихлорбензол-циклопентадієніл-залізі(II) видаляються за допомогою заміщеного 1,2-дитіофенолу з одержанням відповідних тіаантренив. Pearson зі співавторами [J. Org. Chem., 59, 4561-4570, 1994] розкривають застосування 1,4-дихлорбензол-циклопентадієніл-заліза(II) гексафторфосфату при одержанні асиметричних сполук, у яких два атоми хлору заміщені фенокси і морфоліном, відповідно. Особливим є те, що ці два заміщення потребують дуже різних умов реакцій, і було потрібне виділення проміжної однозаміщеної сполуки. Ruhland зі співавторами у J. Org. Chem., 67, 5257-5268, 2002 розкривають синтез 1,2-двозаміщених

бензолів, де селективного заміщення різними замісниками, які хімічно ідентичні атомам хлору, досягають за допомогою активації цикlopентадієнілом в твердій фазі.

Твердофазна хімія не придатна для фармацевтичного одержання, залученого у виробництво в масштабах тонн. Масштабна переробка смол, яка може бути потрібною, і пов'язані з нею витрати є неприпустимими. Окрім цього, низький вихід, що має місце для вортіоксетину (лише 17 %), робить цей технологічний спосіб виробництва безперспективним.

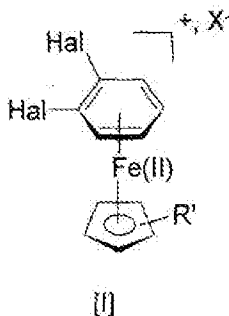
Великомасштабне виробництво вортіоксетину було розкрито в WO 2007/144005 і WO 2010/094285. Піперазин, 2,4-диметилтіофенол і 1,2-дигалогенбензол змішують, наприклад, в толуолі разом з паладієвим каталізатором з одержанням вортіоксетину. Не зважаючи на те, що дана реакція забезпечує високий вихід і може бути здійснена в крупних масштабах, вона вимагає застосування дорогого каталізатора, тобто паладію. Крім того, умови реакції є жорсткими з використанням підвищених температур для одержання задовільного результату, тобто температур рефлюксу 80-120 °C і застосування сильної основи.

Цей винахід відноситься до способу одержання вортіоксетину, в якому застосовуються недорогі початкові матеріали, який можна здійснювати в м'яких умовах і який дає високий вихід.

Суть винаходу

Автори цього винаходу виявили, що 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин (вортіоксетин) або його фармацевтично прийнятні солі можна одержати в ході реакції, в якій відповідну діаренову сіль заліза, тобто необов'язково заміщену сіль 1,2-дигалогенбензол-циклопентадієніл-заліза(II), піддають реакції з необов'язково захищеним піперазином і 2,4-диметилтіофенолом (або 2,4-диметилтіофенолатом) з подальшим руйнуванням комплексу необов'язково заміщеного цикlopентадієніл-заліза і подальшим видаленням захисних груп у піперазині, при необхідності, якщо захищений піперазин використовують в способі одержання 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазину. Потрібну фармацевтично прийнятну сіль можна отримати за допомогою подальшої реакції з відповідною кислотою.

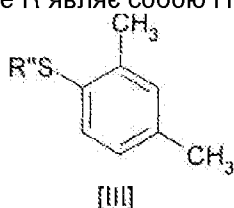
Відповідно, в одному варіанті здійснення цим винаходом пропонується спосіб одержання вортіоксетину або його фармацевтично прийнятних солей, при цьому спосіб включає здійснення реакції сполуки формули I



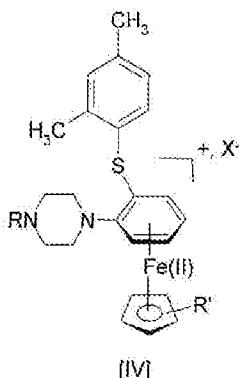
де кожен Hal незалежно являє собою фтор або хлор; R' являє собою H, або R' являє собою одну або дві групи, незалежно вибрані з CHO, COOH, COOR^{'''} або COONR^{'''}₂, або R' являє собою від однієї до п'яти груп, незалежно вибраних з C₁₋₆-алкілу; R^{'''} незалежно являє собою H або C₁₋₆-алкіл; і X⁻ являє собою некоординуючий і такий, що не є нуклеофільним, аніон, з необов'язково захищеним піперазином формули II



де R являє собою H або захисну групу, та із сполукою формули III



де R" являє собою H або катіон, і основою, при необхідності, в розчиннику з одержанням сполуки формули IV



з подальшою стадією руйнування комплексу, в ході якої здійснюють руйнування комплексу необов'язково заміщеного циклопентадієнілзаліза, і, при необхідності, стадією зняття захисних груп, в ході якої здійснюють зняття захисних груп з необов'язково захищеної піперазинової групи, з одержанням 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазину, тобто вортіоксетину.

Сполуку формули I, сполуку формули II і сполуку формули III можна додавати в реакційну суміш в будь-якій послідовності або одночасно.

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фігура 1. Схематичне зображення моделі потокової технології для реакції за цим винаходом. Сполуку формули I змішують із сполукою формули II і сполукою формули III з одержанням вортіоксетину після руйнування комплексу і, при необхідності, зняття захисних груп.

Докладний опис винаходу

Сполука формули I містить двогалоген-заміщену бензольну групу, яка η⁶-зв'язана з центральним металом циклопентадієнільного фрагмента. Вказаний галоген незалежно вибраний з фтору і хлору. У одному варіанті здійснення галогени є однаковими; зокрема обидва галогени являють собою хлор. У даному варіанті здійснення діаренова сполука заліза може бути одержана з дуже недорогих початкових матеріалів, тобто 1,2-дихлорбензолу.

R' являє собою H, або R' являє собою одну або дві групи, незалежно вибрані з CHO, COOH, COOR^{'''} або COONR^{'''2}, або R' являє собою від однієї до п'яти груп, незалежно вибраних з C₁₋₆-алкілу; R^{'''} незалежно являє собою H або C₁₋₆-алкіл. У одному варіанті здійснення R' являє собою один C₁₋₆-алкіл, такий як метил. У одному варіанті здійснення R' являє собою водень, тобто циклопентадієнільна група є незаміщеною. У одному варіанті здійснення R^{'''} являє собою метил.

R являє собою необов'язкову захисну групу на одному з атомів азоту піперазину. З рівня техніки відома велика кількість захисних груп, і застосовні приклади включають -C(=O)O-W, -C(=O)-W, Boc, Bn, і Cbz, і, зокрема, Boc. W являє собою алкіл або арил; Bn є аббревіатурою для бензилу; Boc є аббревіатурою для т-бутилоксикарбонілу; і Cbz є аббревіатурою для карбобензилокси. Якщо в реакції за цим винаходом використовують монозахиснений піперазин, то захисну групу необхідно видалити на подальшій стадії, зазвичай шляхом додавання кислоти, такої як ацетик кислота. При належному виборі вказана кислота може видалити захисну групу і забезпечити одержання необхідної фармацевтично прийнятної солі вортіоксетину в одній і тій же стадії. При використанні водної HBr можна досягти зняття захисних груп і отримати HBr сіль вортіоксетину за одну стадію. Реакцію за цим винаходом можна проводити з піперазином без захисних груп, що є доцільним у зв'язку із зменшеною кількістю стадій способу і, таким чином, притаманною йому простотою.

У контексті цього винаходу термін "C₁₋₆-алкіл" призначений для позначення прямого, розгалуженого і/або циклічного насиченого вуглеводню, що містить 1-6 атомів вуглецю, при цьому алкіл може бути заміщеним. Приклади включають метил, етил, ізопропіл, циклопентил і 2-циклопропілетил.

У контексті цього винаходу термін "арил" призначений для позначення необов'язково заміщеного карбоциклічного ароматичного вуглеводню.

R^{''} являє собою або водень, або катіон, який може бути або органічним, або неорганічним. Неорганічний катіон включає іон металу, такий як іон одновалентного або двовалентного металу, такий як K⁺, Na⁺, Li⁺ і Mg⁺⁺. Приклади органічного катіона включають 2-гідроксietил-триметиламоній і 1-бутил-3-метилімідазолій. Реакція за цим винаходом щонайкраще проходить у присутності 2,4-диметилтіолату. Її можна здійснювати, наприклад, за допомогою додавання

солі тіолової кислоти (R'' являє собою катіон) до реакційної суміші або за допомогою додавання тіофенольної сполуки (R'' являє собою H) і відповідної основи, при необхідності, з одержанням відповідного тіолату. Також можна використовувати відповідну суміш з тіофенолу, тіолату і основи. Спосіб за цим винаходом не вимагає жорстких основних умов, і можна використовувати

основи, зазвичай вживані в хімічних технологіях. Приклади відповідних основ включають K_2CO_3 , $NaOEt$, $NaO(t-Bu)$, $KO(t-Bu)$, $NaOH$, KOH , $NaNH$.

X^- являє собою некоординуючий і такий, що не є нуклеофільним, аніон. У контексті цього винаходу термін "некоординуючий аніон" призначений для позначення аніона, який фактично не утворює координаційного зв'язку із залізом в сполучі формули I або формули III. У контексті цього винаходу термін "аніон, що не є нуклеофільним", призначений для позначення аніона, який фактично не заміщує Hal в сполучі формули I. Типові приклади включають BF_4^- , PF_6^- , ClO_4^- , $[B(3,5-(CF_3)_2C_6H_3)_4]^-$, $B(C_6F_5)_4^-$ і $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$. Використання PF_6^- характеризується перевагою в тому, що солі PF_6^- сполуки формули I легко виділяти і зберігати. Це означає, що сполуку формули I можна одержувати за способом, який відокремлений за часом і місцем щодо способу за цим винаходом.

У способі за цим винаходом можна використовувати широкий спектр розчинників. Відповідні приклади включають толуол, ТГФ (тетрагідрофуран), МТБЕ (метл-трет-бутиловий етер), воду, етанол, 2-пропанол, NMP (N-метил-2-піролідон), DMF (диметилформамід), MIBK (метилізобутилкетон), TEA (триетиламін), DIPEA (N,N-діізопропілетиламін), DCM (дихлорметан), етилацетат, ізопропілацетат і їх комбінації.

Необов'язково заміщений фрагмент циклопентадієніл-заліза видаляють на стадії руйнування комплексу. Ця стадія добре відома з літератури і може бути здійснена різними шляхами. У J. Heterocycl. Chem., 19, 801-803, 1982, розкрито, що руйнування комплексу можна здійснити за допомогою піролізу при 200-250 °C; у J. Org. Chem., 67, 5257-5268, 2002, і J. Polymer. Sci., 35, 447-453, 1997, запропоновано застосування фотолізу у присутності CH_3CN і 1,10-фенантроліну; і в Chem. Soc. Perkin Trans I., 197-201, 1994, розкрито застосування трет-бутоксиду калію при підвищених температурах у висококиплячих розчинниках, таких як піридин або DMSO (ДМСО, диметилсульфоксид). Фотоліз, який також відомий як фотодисоціація або фоторозщеплення, є хімічною реакцією, при якій хімічний зв'язок руйнується в результаті опромінювання світлом. Для реакції за цим винаходом руйнування комплексу за допомогою фотолізу для зручності можна здійснювати опромінюванням світлом в спектрі видимого випромінювання або близьким до УФ-спектру.

Одержання сполуки формули I, використовуваної в цьому винаході, відомо з літератури. У J. Org. Chem., 67, 5257-5268, 2002, розкритий спосіб, в якому проводять реакцію з 1,2-дихлорбензолом, безводним трихлоридом алюмінію, алюмінієвим порошком і фероценом при 95 °C з наступною обробкою водним розчином і дією гексафторфосфату амонію. Сполуку формули I, де X^- являє собою аніон, відмінний від гексафторфосфату, можна отримати таким же способом за допомогою відмінної і відповідної солі, наприклад, амонію BF_4 . При застосуванні відповідним чином заміщеного фероцену можна отримати сполуку формули I, де R' є відмінним від H.

2,4-Диметилтіофенол, його солі і (необов'язково захищений) піперазин - всі вони є добре відомими сполуками і легко доступні у великих кількостях.

Сполуку формули III можна, наприклад, отримати з відповідного арилброміду або арилхлориду, тобто 1-бром-2,4-диметилбензолу або 1-хлор-2,4-диметилбензолу, в реакції Гріньяра, в якій вказану сполуку піддають реакції з Mg з наступною реакцією з елементарною сіркою з одержанням сполуки формули III, де R'' являє собою $MgCl^+$ або $MgBr^+$.

Перевагою способу за цим винаходом є те, що його проводять при низькій температурі, такий як температура навколишнього середовища, наприклад, 15-30 °C. Проте, реакція за цим винаходом протікає як при набагато вищих, так і набагато нижчих температурах, за умови, що вибраний(ні) розчинник(и) є достатньо рідким(и) при використуваній температурі (і тиску). У одному варіанті здійснення температура складає від -25 °C до 140 °C, наприклад, від 0 °C до 100 °C. У одному варіанті здійснення температура складає від 10 °C до 80 °C, наприклад, 15 °C - 50 °C.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" призначений для позначення кислотно-адитивних солей, які є нетоксичними. Вказані солі включають солі органічних кислот, таких як малеїнова, фумарова, бензойна, аскорбінова, бурштинова, щавлева, біс-метиленсаліцилова, метансульфонова, етандисульфонова, оцтова, пропіонова, винна, саліцилова, лимонна, глюконова, молочна, оксидобурштинова, мигдалева, коричнева, цитраконова, аспарагінова, стеаринова, пальмітинова, ітаконова, гліколева, п-амінобензойна, глутамінова, бензолсульфонова, теофіліноцтова кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-

бромтеофілін. Вказані солі також можна отримати з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна і азотна кислоти. Окремо слід згадати солі, одержані з бромистоводневої кислоти і молочної кислоти. Особливо слід згадати сіль бромистоводневої кислоти.

У одному варіанті здійснення 1 еквівалент сполуки формули I змішують із сполукою формули II (1-5 еквівалентів, наприклад, 1-3 еквіваленти), сполукою формули III (1-5 еквівалентів, наприклад, 1-3 еквіваленти) в розчиннику разом з основою, при необхідності (більше 0,5 еквівалента, наприклад, від 0,5 до 20 еквівалентів, наприклад, 1-5 еквівалентів), наприклад при 10-50 °C, наприклад при 15-25 °C, з одержанням сполуки формули IV. Потім руйнують комплекс сполуки формули IV, наприклад, за допомогою фотолізу, і видаляють захисні групи на піперазині, при необхідності, наприклад, за допомогою додавання кислоти, з одержанням вортіоксетину. Фармацевтично прийнятну сіль можна отримати за допомогою додаткової реакції з відповідною кислотою. Перед руйнуванням комплексу, при необхідності, також може бути бажаним зняття захисних груп з піперазину.

У одному варіанті здійснення 1 еквівалент сполуки формули I змішують з основою (більше 0,5 еквівалента, наприклад від 0,5 до 20 еквівалентів, наприклад 1-5 еквівалентів) і піперазином (1-5 еквівалентів, наприклад 1-3 еквіваленти) в розчиннику. Суміш перемішують (наприклад при 10-50 °C, наприклад при 15-25 °C), і додають 2,4-диметилтіофенол (1-5 еквівалентів, наприклад, 1-3 еквіваленти), і реакційну суміш перемішують з одержанням сполуки формули IV. Потім руйнують комплекс сполуки формули IV, наприклад, за допомогою фотолізу, з одержанням вортіоксетину. Фармацевтично прийнятну сіль можна отримати за допомогою додаткової реакції з відповідною кислотою.

У одному варіанті здійснення 1 еквівалент η^6 -1,2-дихлорбензол- η^5 -циклопентадієнілзализа(II) гексафторфосфату змішують з 1-5 еквівалентами основи і піперазином (1-3 еквіваленти, наприклад 2 еквіваленти) в розчиннику, такому як ТГФ/вода. Після перемішування додають 2,4-диметилтіофенол (1-3 еквіваленти, наприклад 2 еквіваленти) і одержану суміш перемішують з одержанням сполуки формули IV, наприклад, при 10 °C - 50 °C. Вортіоксетин одержують за допомогою руйнування комплексу, наприклад, за допомогою фотолізу.

Руйнування комплексу за допомогою фотолізу можна здійснювати, наприклад, в періодичному режимі або в режимі потоку. Руйнування комплексу для зручності можна здійснювати наступним чином. Реакційну суміш, що містить сполуку формули IV, змішують з аквокислотою (наприклад, водною HCl) і необов'язково видаляють органічні домішки, наприклад, за допомогою додавання органічного розчинника, що не змішується з розчином, такого як н-гептан, з подальшим розділенням фаз. Фазу, одержану як описано вище, яка містить сполуку формули IV, пропускають через опромінювану світлом скляну трубку, де і відбувається фотоліз з одержанням вортіоксетину. Як приклад, водну фазу можна повторно пропустити через опромінювану світлом скляну трубку.

Альтернативно, сполуку формули I можна отримати і використовувати негайно в способі за цим винаходом без виділення. Наприклад 1,2-дихлорбензол (2-20 еквівалентів, наприклад, 3-6 еквівалентів) змішують з належним чином заміщеним фероценом (1 еквівалент), хлоридом алюмінію (0,1-2 еквіваленти, наприклад 0,2-1 еквівалент) і тонким алюмінієвим порошком (0,01-0,5 еквівалента, наприклад 0,05-0,2 еквівалента) і підігрівають до 80-120 °C, наприклад до 100-110 °C, з одержанням сполуки формули I. Сполуку формули I можна потім додатково піддати реакції, яка описана вище, з одержанням вортіоксетину.

Спосіб за цим винаходом можна проводити в періодичному режимі, при цьому реактиви додають в судину або контейнер. Альтернативно, спосіб за цим винаходом можна здійснювати шляхом потокової технології, при цьому реактиви змішують і прокачують через трубки, в яких відбувається реакція. На фігурі 1 зображена схематична потокова модель для реакції за цим винаходом. Реакцію за цим винаходом також можна здійснювати частково в періодичному режимі, а частково в потоковій моделі.

Згідно з одним варіантом здійснення цей винахід відноситься до вортіоксетину і його фармацевтично прийнятних солей, одержаних за допомогою способу за цим винаходом.

Як показано в прикладах, цей винахід відноситься до способу одержання вортіоксетину і його фармацевтично прийнятних солей без використання смол, в якому асиметричне видалення двох однакових атомів галогену з симетричного реактиву (1,2-дигалогенбензолу) здійснюють в ході синтезу в одній реакційній судині, тобто без необхідності виділення проміжних продуктів, таких як проміжні продукти, в яких заміщений лише один галоген. Спосіб за цим винаходом уникає застосування дорогих реактивів і каталізаторів; його можна здійснювати при низьких температурах і, як правило, в м'яких умовах. Таким чином, можна використовувати просте і недороге виробниче устаткування і звести до мінімуму ризик небажаних побічних

реакцій. Досягається високий вихід і високий ступінь чистоти, і спосіб за цим винаходом добре підходить для промислового масштабу.

Всі джерела, у тому числі публікації, патентні заявки і патенти, згадані в даному описі, включені в даний опис за допомогою посилання в їх повному обсязі і в тому ж ступені, мовби кожне джерело було окремо і спеціально вказане як включене за допомогою посилання і викладене в цьому описі в його повному обсязі, незалежно від будь-якого іншого окремо зробленого в будь-якому місці даного опису включення конкретних документів.

Використання в контексті опису цього винаходу форм однини, множини і аналогічних посилань слід розуміти як такі, що охоплюють як однину, так і множину, якщо в даному документі не вказане інше або це однозначно не суперечить контексту. Наприклад, вираз "сполука" слід розуміти як такий, що відноситься до різних "сполук" відповідно до даного винаходу або конкретного аспекту, що описується, якщо не вказане інше.

Опис в даному документі будь-якого аспекту або аспекту даного винаходу з використанням виразів, таких як "що включає", "що має", "в тому числі" або "що містить" по відношенню до елементу або елементів призначений для підтвердження аналогічного аспекту або аспекту даного винаходу, який "складається з", "складається головним чином з" цього конкретного елементу або елементів або "по суті містить" їх, якщо не вказане інше або це однозначно не суперечить контексту (наприклад, композиція, описана в даному документі як така, що містить певний елемент, повинна також розумітися як така, що описує композицію, що складається з цього елемента, якщо не вказано інше або це однозначно не суперечить контексту).

Приклади

Приклад 1.

η^6 -1,2-дихлорбензол- η^5 -циклопентадієнілзализа(II) гексафторфосфат (25 г, 61 ммоль), калію карбонат (16,7 г, 121 ммоль) і піперазин (10,3 г, 120 ммоль) розчиняли в суміші ТГФ (200 мл) і води (50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. До реакційної суміші додавали 2,4-диметилтіофенол (8,8 г, 63,7 ммоль) і перемішування продовжували протягом ночі.

Реакційну суміш виливали у водну соляну кислоту (2 М, 200 мл) протягом 20 хвилин. До суміші додавали н-гептан (15 мл) і фази розділяли. Органічну фазу екстрагували один раз водою (15 мл).

ТГФ/водну фазу повторно пропускали при кімнатній температурі через опромінену світлом скляну спіраль (100 Вт лампа розжарювання). В ході даної стадії вода і ТГФ розділялися і лише нижню водну фазу прокачували через установку для фотолізу, а 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин, що вивільнявся, концентрувався у верхній ТГФ-фазі.

Після повного руйнування комплексу фази розділяли і водну фазу екстрагували двічі за допомогою ТГФ (2 x 70 мл). Об'єднані ТГФ-фази розбавляли толуолом (50 мл), а потім промивали двічі водним розчином хлориду натрію (1,0 М, 50 мл і 30 мл).

Органічну фазу відокремлювали і ТГФ видаляли при 40 °С при зниженому тиску. Одержаний в результаті розчин повільно додавали до суміші водної бромистоводневої кислоти (48 мас./мас. %, 7,0 мл, 62 ммоль), води (20 мл) і толуолу (10 мл) при 40 °С. Бажаний 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин HBr виділяли за допомогою фільтрації. Фільтраційний осад промивали толуолом (40 мл) і водою (10 мл) з одержанням 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин HBr (13,3 г, 35,0 ммоль 64,1%) у вигляді білого порошку.

Al - 1 ppm (м.ч. або млн.⁻¹), Fe - 401 ppm, Na - 291 ppm, P - 2453 ppm (за результатом визначення за допомогою ICP-AES (атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою)).

Чистота: Площа %: вортіоксетин 99,73, 1-[2-(3,5-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин 0,08 %, невизначені речовини 0,19 (за результатом визначення за допомогою GC (газова хроматографія)).

¹H ЯМР (DMSO-d₆): 8,84 (шир.с, 2H), 7,34 (д, 1H, 7,7 Гц), 7,26 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,11 (дд, 1H, 7,8 і 1,7 Гц), 6,97 (дд, 1H, 7,8 і 1,7 Гц), 6,41 (дд, 1H, 7,8 і 1,3 Гц), 3,26 (шир.м, 4H), 3,20 (шир.м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Кристалічна форма: β-форма (за результатом визначення за допомогою XRPD (порошковий рентгеноструктурний аналіз). Див. WO 2007/144005 для визначення α-форми і β-форми вортіоксетину HBr.

Вміст води: <0,1 % (за результатом визначення за Карлом Фішером) і <0,2 % (за результатом визначення за допомогою термогравіметричного аналізу).

Елементний аналіз $C_{18}H_{23}N_2SBr$ передбачав С 56,99, Н 6,11, N 7,38, а визначили С 57,10, Н 6,12, N 7,26.

Приклад 2

1,2-Дихлорбензол (158,4 г, 1,08 ммоль), фероцен (40,6 г, 218 ммоль), трихлорид алюмінію (13,8 г, 104 ммоль) і тонкий порошок алюмінію (7,0 г, 26 ммоль) перемішували і нагрівали при 110 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25 °С і повільно додавали до суміші льоду (240 г) і н-гептану (100 мл) протягом 25 хвилин. (ОБЕРЕЖНО: обробка водою трихлориду алюмінію, що не прореагував, є високоекзотермічною).

Суміш обробляли за допомогою Celite 545® (14 г) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 хвилин перед фільтрацією. Фільтраційний осад промивали водою (15 мл). Фільтрати об'єднували і фази розділяли. Водну фазу промивали толуолом (2 x 50 мл). До водної фази повільно додавали водний гідроксид натрію (10,8 М, 70 мл, 0,76 ммоль) до тих пір, поки рН не став 6,5. Осаджені оксиди алюмінію видаляли за допомогою фільтрації, а фільтраційний осад промивали водою (25 мл).

Зібрані водні фази додавали до суміші карбонату калію (20 г, 0,14 моль) і піперазину (9,4 г, 0,11 моль) в ТГФ (100 мл) і перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. До цієї суміші додавали 2,4-диметилтіофенол (8,9 г, 64 ммоль) і продовжували перемішування протягом ночі.

Реакційну суміш повільно виливали у водну хлористоводневу кислоту (4,0 М, 130 мл, 0,52 моль). Реакційну суміш прокачували через опромінювану світлом скляну трубку (100 Вт лампа розжарювання). В ході даної стадії вода і ТГФ розділялися і лише нижню водну фазу прокачували через устаткування для фотолізу, а 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин, що вивільнявся, концентрувався у верхній ТГФ-фазі.

Після повного руйнування комплексу фази розділяли і водну фазу екстрагували двічі толуолом (2 x 70 мл). Об'єднані органічні фази промивали гідроксидом натрію (1,0 М, 70 мл, 70 ммоль), а потім водою (25 мл). ТГФ видаляли при 40 °С при зниженому тиску. Розчин толуолу повільно додавали до суміші водної бромистоводневої кислоти (48 мас./мас. %, 7,5 мл, 67 ммоль), води (20 мл) і толуолу (10 мл) при 35 °С. 1-[2-(2,4-Диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин HBr виділяли за допомогою фільтрації. Фільтраційний осад промивали толуолом (40 мл) і водою (10 мл) з одержанням 1-[2-(2,4-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазину HBr (7,3 г, 19,2 ммоль, 8,8 % від фероцену) у вигляді не зовсім білого порошку.

Al - 6 ppm, Fe - 18 ppm, Na - 3 ppm, P - 7 ppm (за результатом визначення за допомогою ICP-AES).

Чистота: Площа %: вортіоксетин 99,96, 1-[2-(3,5-диметил-фенілсульфаніл)-феніл]-піперазин 0,04, невизначені речовини 0 % (за результатом визначення за допомогою GC).

1H ЯМР (DMSO- d_6): 8,86 (шир.с, 2H), 7,34 (д, 1H, 7,7 Гц), 7,26 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, 7,9), 6,97 (дд, 1H, 7,8 і 1,8 Гц), 6,41 (дд, 1H, 7,7 і 1,4 Гц), 3,27 (шир.м, 4H), 3,21 (шир.м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

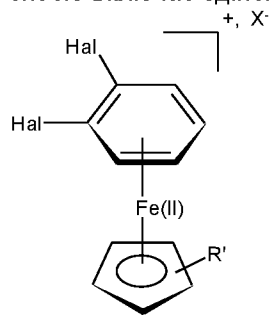
Кристалічна форма: суміш з α - і β -форм (за результатом визначення за допомогою XRPD).

Вміст води: 0,14 % (за результатом визначення за Карлом Фішером) і <0,2 % (за результатом визначення за допомогою термогравіметричного аналізу).

Елементний аналіз $C_{18}H_{23}N_2SBr$ передбачав С 56,99, Н 6,11, N 7,38, а визначили С 56,94, Н 6,09, N 7,31.

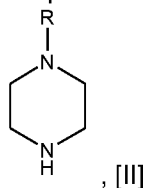
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання вортіоксетину або його фармацевтично прийнятних солей, при цьому спосіб включає здійснення реакції сполуки формули I

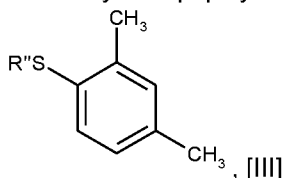


де кожен Hal незалежно являє собою фтор або хлор; R' являє собою H, або R' являє собою одну або дві групи, незалежно вибрані з CHO, COOH, COOR''' або COONR'''₂, або R' являє

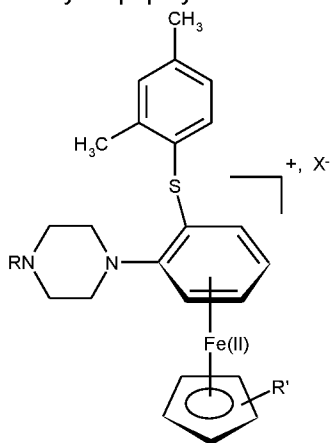
собою від однієї до п'яти груп, незалежно вибраних з C₁₋₆-алкілу; R''' незалежно являє собою H або C₁₋₆-алкіл; і X⁻ являє собою некоординуючий і такий, що не є нуклеофільним, аніон, з піперазином формули II



- 5 де R являє собою H, і із сполукою формули III



де R'' являє собою H або катіон, і основою, при необхідності, в розчиннику з одержанням сполуки формули IV



10

з наступною стадією руйнування комплексу, в ході якої відбувається руйнування комплексу необов'язково заміщеного циклопентадієнілзализа, з одержанням 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину (вортіоксетину).

2. Спосіб за п. 1, де Hal являє собою хлор.

- 15 3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де R' являє собою водень.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де X⁻ вибраний з PF₆⁻, AlCl₄⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻, [B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ і Al(OC(CF₃)₃)₄⁻.

5. Спосіб за п. 4, де X⁻ являє собою PF₆⁻.

- 20 6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, де вказаний розчинник вибраний з толуолу, ТГФ (тетрагідрофурану), МТВЕ (метил-трет-бутилового етеру), води, етанолу, 2-пропанолу, NMP (N-метил-2-піролідону), DMF (диметилформаміду), MIBK (метилізобутилкетону), TEA (триетиламіну), DIPEA (N,N-діізопропілетиламіну), DCM (дихлорметану), етилацетату, ізопропілацетату і їх комбінацій.

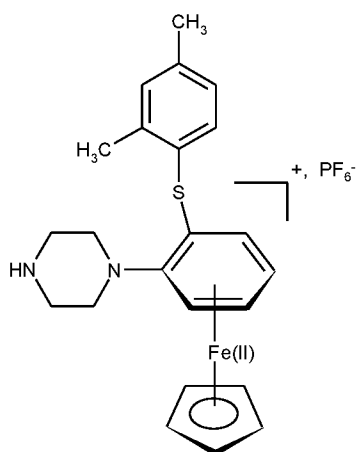
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де R'' являє собою H.

- 25 8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де вказана стадія руйнування комплексу передбачає фотоліз.

9. Спосіб за п. 1, де 1 еквівалент сполуки формули I змішують із сполукою формули II (1-5 еквівалентів) і сполукою формули III (1-5 еквівалентів) в розчиннику разом з основою, при необхідності (більше 0,5 еквівалента), з одержанням сполуки формули IV з подальшим руйнуванням комплексу з одержанням 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

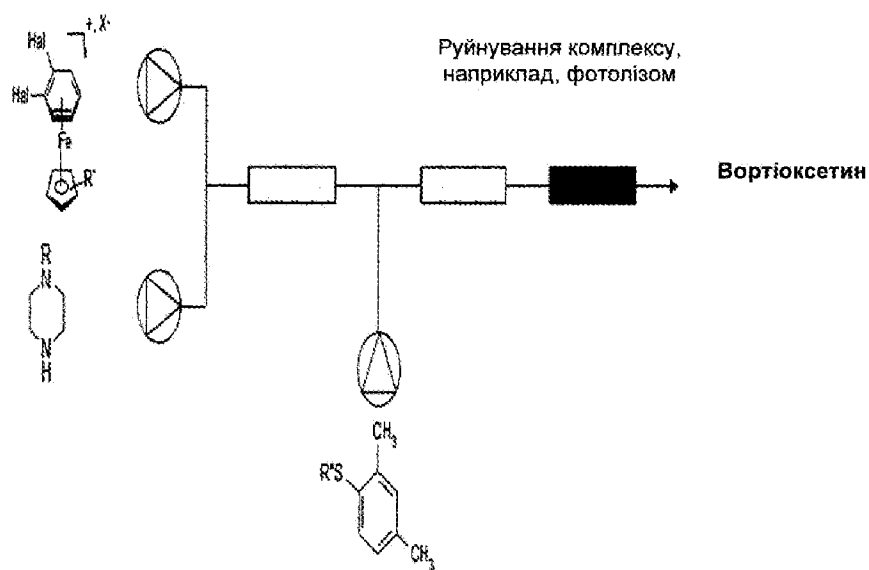
- 30 10. Спосіб за п. 1, де 1 еквівалент сполуки формули I змішують з основою (від 0,5 до 20 еквівалентів), піперазином (1-5 еквівалентів) і 2,4-диметилтіофенолом (1-5 еквівалентів) в розчиннику з одержанням сполуки формули IV з подальшим руйнуванням комплексу з одержанням 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

- 35 11. Спосіб за п. 1, де 1 еквівалент η⁶-1,2-дихлорбензол-η⁵-циклопентадієнілзализа(II) гексафторфосфату змішують з 1-5 еквівалентами основи, 1-3 еквівалентами 2,4-диметилтіофенолу і 1-3 еквівалентами піперазину в розчиннику при 10-50 °C з одержанням сполуки формули



після чого здійснюють руйнування комплексу з одержанням 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазину.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де одержаний 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин піддають реакції з відповідною кислотою з одержанням еквівалентної фармацевтично прийнятної солі.



Фіг. 1