



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2398785 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/096 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.02.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.11.27
(86)	Europeisk søknadsnr	10704890.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.28
(30)	Prioritet	2009.02.17, DK, 200900223 2009.02.17, US, 207972 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK-Danmark
(72)	Oppfinner	NICOLAJSEN, Henrik, Vigan, Classensgade 241. th, DK-2100 Copenhagen Ø, DK-Danmark LOPEZ DE DIEGO, Heidi, Hælderne 5, DK-2850 Nærum, DK-Danmark ROCK, Michael, Harold, Risbjergvej 28, DK-2650 Hvidovre, DK-Danmark
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Rensing av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2007/144005 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954

Rensing av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin.**Oppfinnelsens område**

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling og rensing av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin.

Bakgrunn

De internasjonale patentsøknadene publisert som WO 03/029232 og WO 2007/144005 beskriver at forbindelsen 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin og salter derav har affinitet for serotonintransportøren og serotoninreseptorene 3 og 1A (5-HT₃ og 5-HT_{1A}). Denne farmakologiske profilen gjør anvendelse av nevnte forbindelser ved behandling av affektive lidelser, slik som depresjon og angst, interessant. Faktisk er forbindelsen for øyeblikket underlagt kliniske forsøk på affektive lidelser.

Fremstilling av farmasøytiske produkter er et sterkt regulert område med mange retningslinjer og regler angående kvalitet/renhet av aktive farmasøytiske ingredienser (API). Det er derfor et krav at fremstillingsmetoder sikrer høy renhet av sluttprodukter, én tilnærming til denne målsettingen er å utvikle spesifikke rensetrinn.

Krystallisering og rekrystallisering er velkjente metoder for å tilveiebringe rensede forbindelser. Eksempelene gitt i WO 2007/144005 beskriver at 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin og salter derav kan krystalliseres fra løsningsmidler slik som etylacetat, etylacetat/vann, vann og toluen.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnere har funnet at inkludering av et trinn i syntesen av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin og farmasøytisk akseptable salter derav i hvilket trinn 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin-HBr isopropanol-solvat blir fremstilt fra 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin-HBr, fjerner eller reduserer forurensninger og det tilveiebringes følgelig rensed 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin og farmasøytisk akseptable salter derav, f.eks. β-formen av HBr-saltet.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende trinnet med utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat fra et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum) isopropanol.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende trinnet med å oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat i et løsningsmiddel som ikke danner stabile solvater med forbindelsen.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse som er 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat.

Figurer

Figur 1 : XRPD av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, β -form

Figur 2: XRPD av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, isopropanol-solvat

Figur 3: TGA og DSC termogrammer av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr isopropanol-solvat

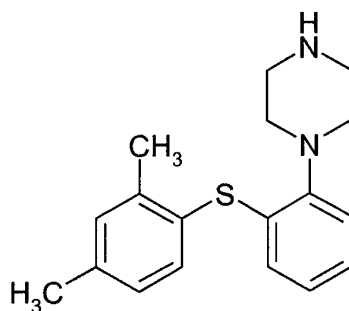
Figur 4: 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-4-(2-piperazin-1-yl-fenyl)-piperazin

Figur 5: 1-[2-(5-klor-2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)fenyl]piperazin

Figur 6: 1-[2-(2,6-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår et rensetrinn som kan anvendes ved fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin og farmasøytisk akseptable salter derav. Molekylstrukturen av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)-fenyl]piperazin er vist nedenfor



Spesielt er farmasøytisk akseptable salter syreaddisjonssalter av syrer som ikke er toksiske. Nevnte salter omfatter salter fremstilt fra organiske syrer, slik som maleinsyre, fumarsyre, benzosyre, askorbinsyre, ravsyre, oksalsyre, bis-metylenisalisylsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, eddiksyre, propionsyre, vinsyre, salisylsyre, sitronsyre, glukonsyre, melkesyre, eplesyre, mandelsyre, kanelisyre, citraconsyre, asparaginsyre, stearinsyre, palmitinsyre, itakonsyre, glykolsyre, p-aminobenzosyre, glutaminsyre, benzensulfonsyre, teofyllineddiksyrer, så vel som 8-haloteofyllinene, for eksempel 8-bromteofyllin. Nevnte salter kan også fremstilles fra uorganiske salter, slik som saltsyre, hydrobrom-, svovel-, sulfamin-, fosfor- og salpetersyre. Spesielt nevnes salter fremstilt fra melkesyre, metansulfonsyre, maleinsyre, fumarsyre, meso-vinsyre, (+)-vinsyre, (-)-vinsyre, saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre og salpetersyre. Særsilt nevnes hydrobromidsaltet.

Som vist i WO 2007/144005 er HBr-saltkrystaller av 1-[2-(2,4-dimetylphenyl-

sulfanyl)fenyl]piperazin polymorfe og finnes i (minst) tre forskjellige former, dvs. α -, β - og γ -formen - alfa-, beta- og gamma-formen. Bedømt fra DSC og løselighetsdata, er β -formen den mest stabile formen, og den er karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved omtrent 6.86, 9.73, 13.78 og 14.62 ($^{\circ}2\theta$). Et XRPD-mønster av β -formen er vist i Figur 1. Se eksempel 1 for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, β -form.

Fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsen er beskrevet i WO 03/029232 og WO 2007/144005. En fremstillingsprosess anvender Buchwald palladium-katalyse (se US 5,576,460) for å fremstille N-aryl-bindingen. I denne fremgangsmåten blir 2,4-dimetyltiofenol, 2-brom-1-jodbenzen og piperazin blandet sammen med en palladium-kilde og en fosfin-ligand i et egnet løsningsmiddel, f.eks. toluen, ved forhøyet pH. Andre di-halogen-benzener kan anvendes og piperazinet kan være beskyttet. Egnede kilder for palladium omfatter Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{dba})_2$ og $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. dba er forkortelse for dibenzyliden-aceton. Spesielt nevnes $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Egnede fosfinligander omfatter monodentat og bidentat-ligander, slik som racemisk 2,2'-bis-difenylfosfanyl-[1,1']binaftalenyl (rac-BINAP), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen (DPPF), bis-(2-difenylfosfino)eter (DPEphos), tri-*t*-butyl fosfin (Fu's salt), bifeny-2-yl-di-*t*-butyl-fosfin, bifeny-2-yl-disykloheksyl-fosfin, (2'-disykloheksylfosfanyl-bifeny-2-yl)-dimetyl-amin, [2'-(di-*t*-butyl-fosfanyl)-bifeny-2-yl]-dimetyl-amin og disykloheksyl-(2',4',6'-tri-propyl-bifeny-2-yl)-fosfan. Dessuten kan karben-ligander, slik som f.eks. 1,3-bis-(2,6-di-isopropyl-fenyl)-3H-imidazol-1-ium; klorid anvendes i stedet for fosfin-ligander. Spesielt er rac-BINAP en anvendelig ligand. Base tilsettes til reaksjonsblandingen for å øke eller forhøye pH. Spesielt er baser valgt fra $\text{NaO}(\text{t-Bu})$, $\text{KO}(\text{t-Bu})$ og Cs_2CO_3 anvendelige. Organiske baser, slik som 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (DBU) og 1,4-diazabisyklo[2,2,2]oktan (DABCO) kan også anvendes. Spesielt nevnes $\text{NaO}(\text{t-Bu})$ og $\text{KO}(\text{t-Bu})$.

Alternativt kan tiofenol og di-halogenbenzen omsettes i et første trinn for å oppnå fenylsulfanylfenyl, som kan isoleres før videre omsetning med piperazin eller beskyttet piperazin for å oppnå det ønskede produktet.

For å oppnå et ønsket salt av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)-fenyl]piperazin, kan den korresponderende frie basen oppnådd i ovennevnte fremgangsmåte omsettes med en egnet syre for utfelling av saltet. Spesielt kan vandig hydrobromsyre anvendes for utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en rensemetode som kan anvendes f.eks. ved dette trinnet i fremstillingen. Fremgangsmåten gir et høyt rensed sluttprodukt, og videre muliggjør fremgangsmåten anvendelse av utgangsmaterialer med mindre renhet. I korthet blir HBr-saltet oppløst i en løsning omfattende isopropanol fra hvilken løsning det korresponderende isopropanolsolvatet blir utfelt. Det er oppfinnernes erfaring at isopropanolsolvater dannes dersom oppløsningen omfatter mer enn 65 % (volum/

volum) isopropanol. Utfellingen kan fremkalles ved avkjøling. Isopropanolsolvatet blir deretter oppløst i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel, og isopropanol og/eller vann kan fjernes eller reduseres, f.eks. ved destillering. Fjerning eller reduksjon av isopropanol kan anvendes for å øke utbytte. Til slutt blir 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr utfelt. Valg av løsningsmiddel og betingelser for utfelling, f.eks. temperaturrampe, krystall poding kan anvendes for å kontrollere krystallformen oppnådd. Betegnelsen "ikke-solvat-dannende løsningsmiddel" angir et løsningsmiddel som ikke deltar i dannelse av stabile solvater av 1-[2-(2,4-dimetylfenyl-sulfanyl)fenyl] piperazin-HBr-saltet. Eksempler omfatter vann, THF (tetrahydrofuran), xylen, benzen, metanol, etanol, aceton og toluen, og blandinger derav. Spesielt nevnes toluen blandet med vann. Spesielt nevnes blandinger omfattende mer enn 80 % toluen i vann.

Rensing ved utfelling av korresponderende solvater er uvanlig, og som diskutert i Hilfiker, R. (redaktør). Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Wiley-VCH, 2006. s. 12-13.) blir slike rensetrinn generelt anbefalt kun dersom produktet som skal renses er vanskelig å krystallisere i en løsningsmiddel-fri form.

Dersom et salt forskjellig fra HBr-saltet er ønsket, kan det rensede HBr-saltet anvendes som utgangsmateriale i ytterligere fremgangsmåter i hvilke HBr-saltet blir oppløst, den frie baseformen blir eventuelt oppnådd, og det ønskede saltet oppnås ved utfelling med en passende syre.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende trinnet med utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenyl-sulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat fra et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum) isopropanol, f.eks. ved avkjøling. Spesielt er nevnte farmasøytisk akseptable salt HBr-saltet, β -form. I én utførelsesform omfatter løsningsmidlet mer enn 85 % (volum/volum) isopropanol.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende trinnet med å oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel, fulgt av utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr. Spesielt er nevnte farmasøytisk akseptable salt HBr-saltet, slik som β -formen.

I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og spesielt HBr-saltet, β -form omfattende trinnene

- a) oppnå en oppløsning ved å oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr i et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum), slik

som mer enn 85 % (volum/volum) isopropanol, f.eks. ved forhøyede temperaturer, slik som reflukstemperatur;

b) felle ut 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, isopropanolsolvat fra nevnte oppnådde oppløsning, f.eks. ved avkjøling;

c) oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, isopropanolsolvat i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel; spesielt omfatter det ikke-solvat-dannende løsningsmidlet mer enn 80 % toluen, slik som mer enn 90 %; og

d) felle ut 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr fra oppløsningen oppnådd i c), f.eks. ved avkjøling

Dersom HBr-saltet anvendt i a) inneholder en stor mengde forurensninger, kan det være fordelaktig å oppløse isopropanolsolvatet oppnådd i b) pånytt i et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % isopropanol fulgt av utfelling som beskrevet i b).

I én utførelsesform angår oppfinnelsen et produkt direkte oppnådd ved én av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fjerne eller redusere en forurensning fra fast 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr-salt eller en oppløsning av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, hvor fremgangsmåten omfatter trinnene

a) blande et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum), slik som mer enn 85 % (volum/volum) isopropanol med fast 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr eller med en oppløsning av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin, HBr alt etter omstendighetene, f.eks. fulgt av oppvarming som passende, for å oppnå en oppløsning av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr;

b) avkjøle nevnte oppnådde oppløsning for utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat;

c) oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel; og

d) felle ut 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr fra oppløsningen oppnådd i c), f.eks. ved avkjøling.

Spesielt er det ikke-solvat-dannende løsningsmidlet anvendt i c) valgt fra vann, THF, xylen, benzen, metanol, etanol, aceton og toluen, og blandinger derav. Spesielt nevnes toluen blandet med vann, spesielt omfattende mer enn 80 % (volum/volum), slik som mer enn 90 % (volum/volum) toluen.

Eksempler på slike forurensninger omfatter palladium (Pd), 1-[2-(2,4-dimetyl-fenyl-sulfanyl)-fenyl]-4-(2-piperazin-1-yl-fenyl)-piperazin (forbindelse 1), 1-[2-(5-klor-2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)fenyl]piperazin (forbindelse 2), 1-[2-(2,6-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin (forbindelse 3) og 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr *tert*-butanol-solvat - se også Fig. 4-6. Palladium er en forurensning forårsaket av anvendelse Pd-katalysatorer. "Pd" eller "palladium" er ment å angi alle Pd-inneholdende forbindelser. Forbindelse 1 er en forurensning dannet når den Pd-katalyserte dannelsen av N-aryl binding finner sted ved begge piperazin-nitrogenene. Forbindelsene 2 og 3 er forurensninger overført fra 2,4-dimetyltiofenol råmaterialet som kan være kontaminert med de korresponderende 5-klor eller 2,5-dimetyl-forbindelsene. *Tert*-butanol-solvatet kan dannes på grunn av anvendelse av natrium *tert*-butoksid i reaksjonen.

For å ytterligere illustrere oppfinnelsen kan følgende beskrivelse være nyttig. 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr (A) blir fylt i en reaktor. Isopropanol (10-15 l/kg A) og vann (0,3 - 1,0 l/kg A) blir tilsatt og risting startes. Blandingen blir oppvarmet til tilbakeløp og alt 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin, HBr-salt oppløses. Oppløsningen blir avkjølt til <20 °C, og krystallene (isopropanolsolvat) blir filtrert og vasket to ganger med isopropanol (2,4 - 2,6 l/kg A, totalt). Den våte filterkaken blir fylt på nytt i reaktoren og toluen (4 - 6 l/kg A) blir tilsatt. Isopropanol/vannet fra den våte filterkaken blir fjernet ved azeotropisk destillasjon og toluen tapt i destillasjonen blir tilsatt sammen med vann (0,2 - 0,3 x A). Blandingen blir oppvarmet til tilbakeløp og all 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr blir oppløst. Oppløsningen blir avkjølt til <20 °C, og krystallene blir filtrert og vasket to ganger med toluen (1,0 - 4,0 l/kg A, totalt). Krystallene blir tørket ved forhøyet temperatur, f.eks. 60 °C og vakuum. β -formen av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr blir oppnådd.

Som vist i eksempel 5 er rensemetoden ifølge foreliggende oppfinnelse bedre enn ekvivalente rekrystalliseringsprosesser ved at flere forurensninger blir redusert eller fjernet. Følgelig har fremgangsmåten for rensing ifølge foreliggende oppfinnelse unike og uforutsette kvaliteter.

Som illustrert ovenfor er 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat anvendelig i fremgangsmåtettrinn for rensing av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin og farmasøytisk akseptable salter derav.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr isopropanolsolvat med XRPD-refleksjoner ved omtrent 6.44, 8.13, 8.77, 10.41 (°2 θ), f.eks. med et XRPD-mønster som vist i Figur 2.

Det er fremholdt at en ytterligere fordel ved anvendelse av 1-[2-(2,4-

dimetylphenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr isopropanolsolvat angår dets prosesseegenskaper. Solvatet er ikke statisk og det er lett å håndtere filtrere.

Anvendelse av betegnelsene "en" og "et" og "den/det" og lignende referanser i sammenheng med beskrivelse av oppfinnelsen skal anses å omfatte både entallsformen og flertallsformen, dersom ikke annerledes angitt heri eller det klart motsies av sammenhengen. For eksempel skal uttrykket "forbindelsen" forstås å referere til forskjellige forbindelser ifølge oppfinnelsen eller et spesielt beskrevet aspekt, dersom ikke annerledes angitt.

Dersom ikke annerledes angitt er alle nøyaktige verdier gitt heri representative for korresponderende omtrentlige verdier (f.eks., alle eksakte eksempler på verdier gitt med hensyn til en bestemt faktor eller måling kan anses å også gi en tilsvarende omtrentlig måling, modifisert ved "omtrent," hvor passende).

Beskrivelse heri av hvilket som helst aspekt eller aspekt av oppfinnelsen ved anvendelse av betegnelser slik som "omfattende", "som har", "inkludert" eller "inneholdende" med henvisning til et element eller elementer er ment å støtte et lignende aspekt eller aspekt av oppfinnelsen som "består av", "består hovedsakelig av" eller "omfatter hovedsakelig" det bestemte elementet eller elementer, dersom ikke annerledes angitt eller det klart motsies av sammenhengen (f.eks., et preparat beskrevet heri som omfattende et bestemt element skulle forstås å også beskrive et preparat bestående av dette elementet, dersom ikke annerledes angitt eller det klart motsies av sammenhengen).

Eksempler

Alle eksemplene som ikke faller innenfor omfanget av kravene er referanseeksempler; de andre representerer utførelsesformer av oppfinnelsen.

Analytiske metoder

¹H NMR-spektra blir registrert ved 500,13 MHz på et Bruker Avance DRX500 instrument. Dimetylsulfoksid (99,8 % D) anvendes som løsningsmiddel, og tetrametylsilan (TMS) anvendes som intern referansestandard.

Smeltepunkt blir målt ved anvendelse av differensiell scanningskalorimetri (DSC). Utstyret er et TA-Instruments DSC-Q1000 kalibrert ved 5°/min for å gi smeltepunktet som startverdi. Omtrent 2 mg prøve blir oppvarmet 5°/min i en løst lukket panne under nitrogenstrøm.

Termogravimetrisk analyse (TGA) anvendt for vurdering av løsningsmiddel/vanninnhold av tørket materiale blir utført ved anvendelse av et TA-Instruments TGA-Q500. 1-10 mg prøve blir oppvarmet 10°/min i en åpen panne under nitrogenstrøm.

Røntgenpulverdiffraktogrammer (XRPD) ble målt ved et PANalytical X'Pert PRO røntgendiffraktometer ved anvendelse av $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -stråling. Prøvene ble målt i refleksjonsmodus i 2θ området $5-40^\circ$ ved anvendelse av en X'celerator-detektor. Diffraksjonsdata er angitt $\pm 0,1$ ($^\circ 2\theta$)

Renheten av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr ble bestemt ved anvendelse av en gradient reversfase HPLC-metode ved anvendelse av en Luna Fenyl heksyl-kolonne, $150 \times 4,6$ mm, $3 \mu\text{m}$ partikkelstørrelse. Mobile faser besto av rensset vann og acetonitril surgjort med trifluoreddiksyre. Strømningshastighet $1,0 \text{ ml/min}$, kolonne-ovn 40°C , injeksjonsvolum $50 \mu\text{l}$. Topp-areal ble kvantifisert med UV-deteksjon ved 226 nm .

Pd ble kvantitativt analysert ved anvendelse av et Varian Vista PRO ICP-OES (induktivt koblet plasma atomisk emisjonsspektroskopi). Bølgelengder: $340,458 \text{ nm}$, $342,122 \text{ nm}$, $360,955 \text{ nm}$.

Eksempel 1. Fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, β -form - se eksempel 4c fra WO 2007/144005

$49,5 \text{ gram}$ 1-[2-(2,4-Dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin fargeløs olje ble oppløst i 500 ml etylacetat og tilsatt $18,5 \text{ ml}$ $48 \text{ vekt-\% HBr}$ (vandig). Denne tilsetningen førte til dannelse av en tykk oppslemming som ble omrørt over natten ved romtemperatur. Filtrering og tørking i vakuum (50°C) over natten ga produktet i $29,6 \text{ gram}$ som hvitt fast stoff (47%).

NMR er i samsvar med strukturen. Elementanalyse: $56,86 \%$ C, $7,35 \%$ N, $6,24 \%$ H (Teori for 1:1 salt: $56,99 \%$ C, $7,39 \%$ N, $6,11 \%$ H)

Eksempel 2. Karakterisering av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, β -form - se eksempel 4d fra WO 2007/144005

Beta-formen av hydrobromidet, som fremstilt i eksempel 1 er krystallinsk (XRPD) - se Figur 1. Den har et smeltepunkt på $\sim 231^\circ\text{C}$. Den absorberer omtrent $0,6 \%$ vann når eksponert for høy relativ fuktighet og har en oppløselighet på $1,2 \text{ mg/ml}$ i vann.

Eksempel 3. Fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, isopropanolsolvat

1-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr (25 g) ble oppvarmet i isopropanol (250 ml) hvilket resulterer i en tykk suspensjon, ytterligere isopropanol (25 ml) og vann (25 ml) ble tilsatt og suspensjonen ble oppvarmet til tilbaketløp hvilket ga en oppløsning. Oppløsningen ble blank filtrert, avkjølt på et isbad og filtrert. Det

resulterende produktet ble tørket under vakuum ved 50 °C.

Eksempel 4. Karakterisering av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat

Isopropanolsolvatet, f.eks. som fremstilt i eksempel 3 er krystallinsk (XRPD) - se Figur 2. TGA viser at desolvatisering ("desolvation") starter langsomt ved 80 °C, og desolvatiseringen er fullstendig ved 120 °C. Vekttapet ble målt til 12,2 %. DSC viser en endoterm reaksjon svarende til desolvatiseringen. Etter desolvatisering blir det dannet løsningsmiddelfritt krystallinsk salt som smelter ved 225 °C. Dette ble vist å være α -formen (Se WO 2007/144005 for definisjon av α -formen) ved XRPD av en oppvarmet prøve. α -formen rekrystalliseres deretter delvis til en form som smelter ved 230 °C, trolig β -formen. TGA og DSC-termogrammene er vist i Figur 3.

Eksempel 5. Rensing av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr

Utgangsmaterialet for begge fremgangsmåtene i dette eksemplet var 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr inneholdende forbindelse 1 (4,8 %), forbindelse 2 (0,19 %) og forbindelse 3 (0,18 %).

1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr (33,1 kg) i en blanding av isopropanol (412 l) og vann (18 l) ble oppvarmet til tilbakesløp. Oppløsningen ble avkjølt til 20 °C og isopropanolsolvat av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin ble isolert ved filtrering og vasket med isopropanol (82 l). Den våte filterkaken ble oppløst i en blanding av isopropanol (353 l) og vann (17 l) ved tilbakesløp. Oppløsningen ble avkjølt til 20 °C og isopropanolsolvat av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl) fenyl]piperazin ble isolert ved filtrering og vasket med isopropanol (74 l). Den våte filterkaken ble oppløst i en blanding av toluen (132 l) og vann (13 l) ved 80 °C og blank filtrert. Vann og isopropanol ble destillert ut av reaktoren (55 l), destillasjon ble stanset når destillat nådde 102 °C. Vann (7 l) ble deretter tilsatt og oppløsningen ble langsomt avkjølt til 20 °C. 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr ble isolert ved filtrering, filterkaken vasket med toluen (77 l) og tørket. Mengdene av forurensninger var mindre enn 0,05 % av forbindelse 1, mindre enn 0,015 % av forbindelse 2 og mindre enn 0,05 % av forbindelse 3.

For sammenligning ble utgangsmaterialet også rensert ved anvendelse av følgende fremgangsmåte. 1 g 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr ble oppvarmet til tilbakesløp i toluen (10 ml). Vann (0,6 ml) ble deretter tilsatt og oppløsningen ble oppvarmet til tilbakesløp for å gi en klar løsning. Denne løsningen ble hensatt for avkjøling til omtrent 20 °C og deretter ytterligere avkjølt på et isbad. 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr ble isolert ved filtrering og tørket i en vakuumovn

hvilket ga (0,9 g).

Mengdene av forurensninger var 4 % av forbindelse 1, 0,15 % av forbindelse og 0,14 % av forbindelse 3.

Eksempel 6. Rensing av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr

1-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin, HBr-batchen anvendt i dette eksemplet inneholdt forbindelse 1 (0,5 %).

114 kg av HBr-saltet i en blanding av isopropanol (1424 l) og vann (64 l) ble oppvarmet til tilbakebøp. Oppløsningsen ble avkjølt og 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr isopropanolsolvat ble isolert ved filtrering. Solvatet ble oppløst i en blanding av toluen (513 l) og vann (50 l) ved 80 °C og blank filtrert. Vann og isopropanol ble destillert bort, og destillasjon ble stanset når destillatet nådde 102 °C. Vann (27 l) ble tilsatt og oppløsningen ble avkjølt til 20 °C og 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr ble isolert ved filtrering. Filterkaken ble vasket med toluen. Analyse av sluttproduktet viste mindre enn 0,05 % forbindelse 1, og XRD-data bekreftet at β -formen ble oppnådd.

Eksempel 7. Fremstilling og rensing av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr

Under en nitrogenatmosfære ble Pd/dba₂ (211mg, 0,367 mmol), BINAP (458 mg, 0,736 mmol), natrium *tert*-butoksid (26,0 g), piperazin (27,5 g) og toluen (185 ml) omrørt ved romtemperatur i omtrent 30 minutter. Til denne blandingen ble det tilsatt 1-brom-2-iodbenzen (12 ml) og 2,4-dimetyltiofenol (12,3 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt i omtrent 60 minutter uten oppvarming. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet ved tilbakebøp i 5 timer, og deretter ble vann (70 ml) tilsatt fulgt av omrøring i ytterligere 5 minutter før fasene ble separert (temperatur over 60 °C). Toluenefasen ble vasket 2 ganger med en natriumkloridløsning. Til den varme toluenefasen ble det tilsatt hydrobromsyre 48 % (16,2 g), podekrystaller (HBr β -form) ble tilsatt og oppløsningen ble avkjølt. 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr ble isolert ved filtrering, og filterkaken ble vasket med toluen (160 ml) og vann (190 ml). Analyse av en tørket prøve av filterkake viste 0,64 % forbindelse 1 og 70 ppm Pd. Den våte filterkaken ble oppvarmet i isopropanol (345 ml) ved refluksstemperatur og den varme oppløsningen ble blank filtrert. Den klare oppløsningen ble avkjølt til under romtemperatur, isopropanolsolvat av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr ble isolert ved filtrering, vasket med isopropanol (40 ml) og tørket under vakuum ved 40 °C. Analyse viste forbindelse 1 (0,05 %) og 2 ppm Pd.

1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat (19,5 g), toluen (100 ml) og vann (5 ml) ble oppvarmet til refluksstemperatur, og vann og

isopropanol ble fjernet ved destillasjon (23 ml). Toluen ble tilsatt (23 ml) og temperaturen økt til refluksstemperatur, hvorefter vann (10 ml) ble tilsatt og oppløsningen hensatt for avkjøling til romtemperatur. 1-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr ble isolert ved filtrering, vasket med avkjølt toluen (70 ml) og tørket ved 50 °C under vakuum. Analyse viste forbindelse 1 under 0,05 %, og 1 ppm Pd. XRDP-data bekreftet at β -formen ble oppnådd.

Eksempel 8. Fremstilling og rensing av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr

1000 g $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 3600 - 4600 g BINAP, 270 - 310 kg natrium-*tert*-butoksid, 360 - 420 kg piperazin og 1300 - 1500 l toluen blir fylt i en reaktor, og blandingen blir omrørt i minst 30 minutter. 210 - 214 kg 1-Br-2-iodbenzen og 99,5 - 100,5 kg 2,4-dimetyltiofenol blir tilsatt og den resulterende blandingen blir omrørt i minst 60 min ved under 25 °C. Temperaturen økes til 80 -95 °C i minst 13 timer. Blandingens avkjøles, 1000 - 1200 l vann tilsettes og fasene blir separert. Toluenfasen blir vasket flere ganger med totalt 1070 - 1140 kg ~15 % NaCl. 126 - 128 kg HBr 48 % og 40 - 46 l vann blir tilsatt og blandingen blir oppvarmet inntil fullstendig klar løsning er oppnådd. Råkrystaller av tittelforbindelsen blir oppnådd ved avkjøling. Krystallene blir isolert ved filtrering, og krystallene blir vasket med 1000 - 1200 l toluen og med 400 - 700 l vann. Filterkaken blir oppløst i 3063 - 3112 l isopropanol og oppløsningen oppnådd blir blank filtrert. Oppløsningen blir oppvarmet og 2470 - 2964 l destillert bort fulgt av tilsetning av 1457 - 1507 l isopropanol. Fullstendig oppløsning blir oppnådd ved oppvarming, og krystaller av isopropanolsolvatet blir oppnådd ved avkjøling. Krystallene blir isolert ved filtrering fulgt av vasking med 865 - 914 l isopropanol.

Tilsett 200 kg 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat til 980 - 1020 l toluen og 48 - 52 l vann. Krystallene blir oppløst ved oppvarming og løsningen blir blank filtrert. Oppløsningen blir destillert inntil damptemperaturen er over 102 °C, og toluen blir tilsatt i en mengde lik volumet av destillatet. Ytterligere 48 - 52 l vann tilsettes og væsken blir oppvarmet inntil fullstendig oppløsning. Krystallisering av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr β -form blir oppnådd ved avkjøling og poding.

Patentkrav

- 1.** Fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende trinnet med utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat fra et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum) isopropanol.
- 2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er HBr-saltet.
- 3.** Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er HBr-saltet, β -form.
- 4.** Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av kravene 1-3, hvori nevnte løsningsmiddel omfatter mer enn 85 % (volum/volum) isopropanol.
- 5.** Fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende trinnet med å oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat, i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel, fulgt av utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)-fenyl]piperazin-HBr.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori nevnte ikke-solvat-dannende løsningsmiddel er valgt fra vann, THF, xylen, benzen, metanol, etanol, aceton og toluen, og blandinger derav.
- 7.** Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvori nevnte ikke-solvat-dannende løsningsmiddel omfatter mer enn 80 % toluen.
- 8.** Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er HBr-saltet.
- 9.** Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er HBr-saltet, β -form.
- 10.** Fremgangsmåte for fremstilling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende følgende trinn

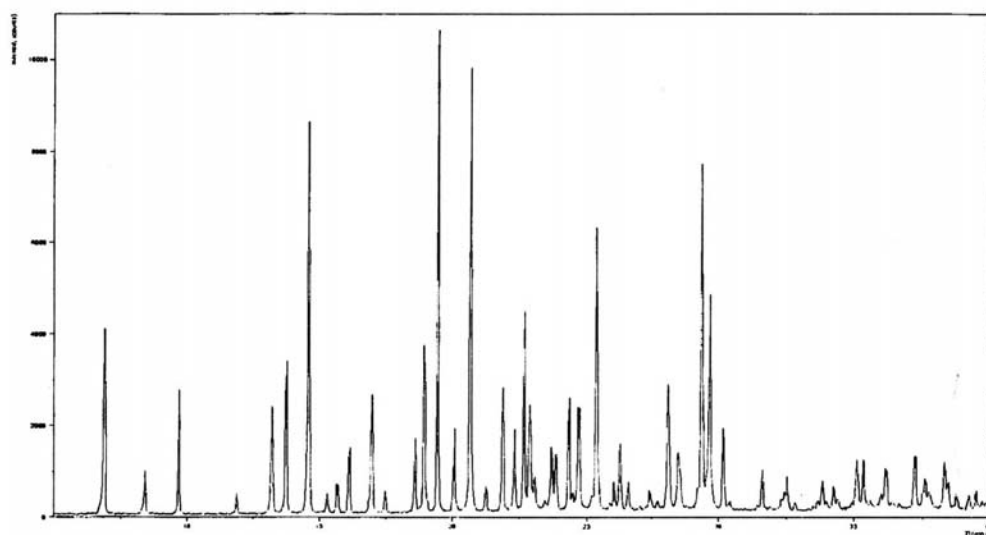
- a) oppnå en oppløsning ved å oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]-piperazin-HBr i et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum) isopropanol;
- b) utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, isopropanolsolvat fra nevnte oppnådde oppløsning;
- c) oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, isopropanolsolvat i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel; og
- d) utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr fra oppløsningen oppnådd i c)

- 11.** Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori nevnte løsningsmiddel i trinn a) omfatter mer enn 85 % (volum/volum) isopropanol, og nevnte ikke-solvat-dannende løsningsmiddel i trinn c) omfatter mer enn 80 % (volum/volum) toluen.
- 12.** Fremgangsmåte ifølge krav 10 eller 11, hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er HBr-saltet.
- 13.** Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvori nevnte farmasøytisk akseptable salt er HBr-saltet, β -form.
- 14.** Fremgangsmåte for å fjerne eller begrense en forurensning fra fast 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr eller fra en oppløsning av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr, hvor fremgangsmåten omfatter trinnene
 - a) blande et løsningsmiddel omfattende mer enn 65 % (volum/volum) isopropanol med fast 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr eller med en oppløsning av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr for å oppnå en oppløsning av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr; og
 - b) avkjøle nevnte oppløsning for utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat;
 - c) oppløse 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat i et ikke-solvat-dannende løsningsmiddel; og
 - d) utfelling av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr fra oppløsningen oppnådd i trinn c).
- 15.** Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori nevnte forurensning er valgt fra 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-4-(2-piperazin-1-yl-fenyl)-piperazin, eller et salt

derav; 1-[2-(5-klor-2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)fenyl]piperazin, eller et salt derav; 1-[2-(2,6-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin, eller et salt derav; eller palladium.

- 16.** Forbindelse, hvori den er 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin-HBr isopropanolsolvat.
- 17.** Forbindelse ifølge krav 16, hvori forbindelse har XRPD-refleksjoner ved omtrent 6.44, 8.13, 8.77, 10.41 ($^{\circ}2\theta$).
- 18.** Forbindelse ifølge krav 17, hvori den har en XRPD som vist i figur 2.

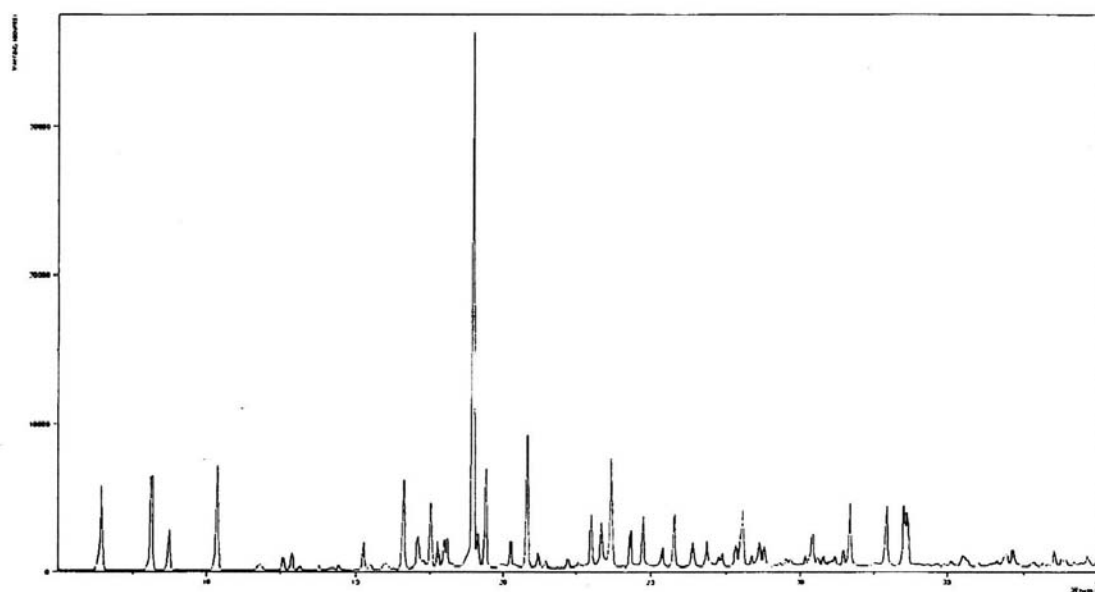
1/6



XRPD av 1-[2-(2,4-dimethylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin, HBr, β -form

Fig. 1

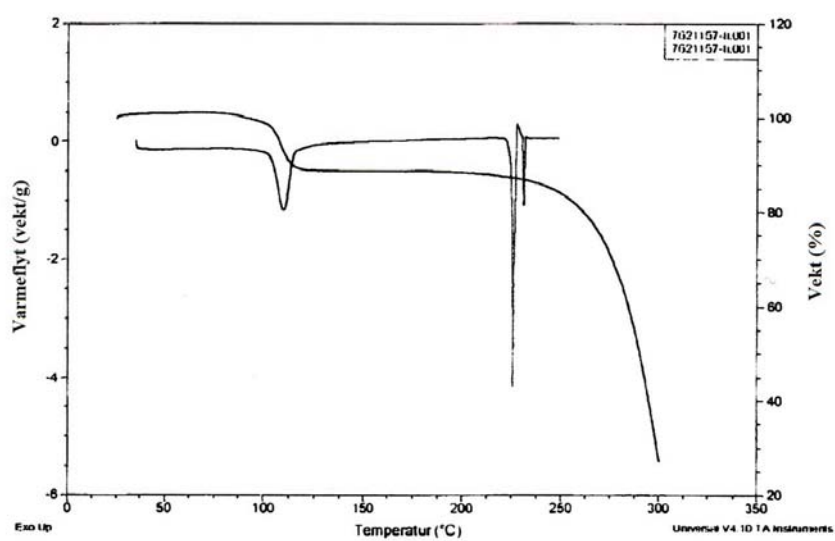
2/6



XRPD av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin, HBr, isopropanol
solvat

Fig. 2

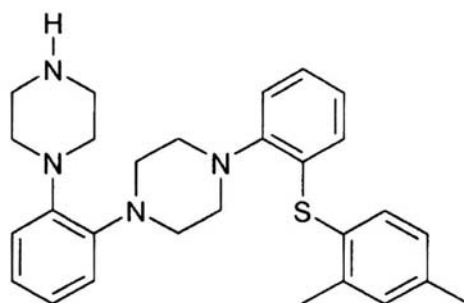
3/6



TGA og DSC termogrammer av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin,
HBr, isopropanol solvat

Fig. 3

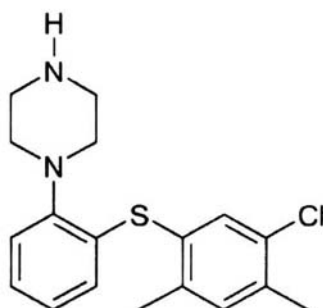
4/6



1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-4-(2-piperazin-1-yl-phenyl)-piperazin

Fig. 4

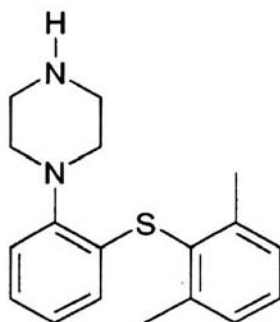
5/6



1-[2-(5-klor-2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)fenyl]piperazin

Fig. 5

6/6



1-[2-(2,6-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine

Fig. 6