



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2800746 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.17
(86)	European Application Nr.	12815676.7
(86)	European Filing Date	2012.12.20
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.12
(30)	Priority	2012.01.03, DK, 201200006 2012.01.03, US, 201261582527 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danmark
(72)	Inventor	CHRISTENSEN, Kim Lasse, Holmstrupvej 73, -4200 Slagelse, Danmark
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF 1-[2-(2,4-DIMETHYL-PHENYLSULFANYL)-PHENYL]-PIPERAZINE**

(56) References
Cited: WO-A1-2007/144005, WO-A1-2010/094285
R. N. SALVATORE ET AL.: "Synthesis of secondary amines", TETRAHEDRON, vol. 57, 2001, pages 7785-7811,
BENNY BANG-ANDERSEN ET AL: "Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]pi perazine (Lu AA21004): A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 9, 12 May 2011 (2011-05-12), pages 3206-3221, XP055058222, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm101459g & Benny Bang-Andersen, Thomas Ruhland, Morten Jorgensen, Garrick Smith, Kristen Frederiksen, Klaus Gjervig Jensen: "Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]pi perazine (Lu AA21004): A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder", Journal of Medicinal Chemistry, Supporting Information Journal of Medicinal Chemistry, vol. 54, no. 9 12 April 2011 (2011-04-12), pages S1-S45, XP007921727, Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jm101459g/suppl_file/jm101459g_si_001.pdf [retrieved on 2013-04-02]
Michael B. Smith: "Organic Synthesis", 1946 ISBN: 978-1-890661-40-3 pages 588-622,

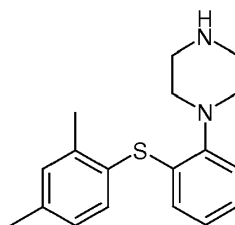
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

1

PATENTKRAV

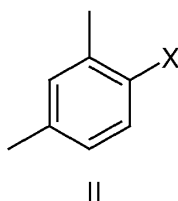
1. Fremgangsmåte for fremstilling av

5

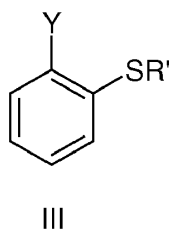


eller farmasøytisk akseptable salter derav (forbindelse I), idet fremgangsmåten
omfatter å omsette en forbindelse med formel II

10

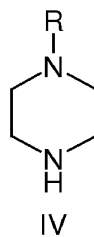


hvor X representerer Br eller I, med en forbindelse med formel III



15

hvor Y representerer Cl eller Br og R' representerer hydrogen eller et metallion, og en
forbindelse med formel IV



20

hvor R representerer hydrogen eller en beskyttelsesgruppe i nærvær av et løsningsmiddel, en base og en palladiumkatalysator som består av en palladiumkilde og en fosfinligand ved en temperatur mellom 50 °C og 130 °C, hvor, når R representerer en beskyttelsesgruppe, fjernes beskyttelsesgruppen i et etterfølgende trinn.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor X representerer I.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor Y representerer Br og R' representerer H.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R representerer H
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R representerer en beskyttelsesgruppe valgt fra -C(=O)O-W, -C(=O)-W, boc, Bn og Cbz, hvor W representerer alkyl eller aryl.
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor løsningsmidlet er et aprotisk løsningsmiddel.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor løsningsmidlet er toluen.
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor palladiumkilden er valgt fra Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂ og Pd₂dba₃.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor palladiumkilden er Pd(dba)₂ eller Pd(OAc)₂.
10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor fosfinliganden er valgt fra
 racemisk 2,2'-bis-difenylfosfanyl-[1,1']binaftalenyl (rac-BINAP),
 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen (DPPF),
 bis-(2-difenylfosfinofenyl)eter (DPEphos),
 tri-*t*-butylfosfin (Fu's salt),
 bifenyl-2-yl-di-*t*-butyl-fosfin,
 bifenyl-2-yl-dicykloheksyl-fosfin,
 (2'-dicykloheksylfosfanyl-bifenyl-2-yl)-dimetyl-amin

[2'-(di-*t*-butyl-fosfonyl)-bifenyl-2-yl] -dimetylamin, og
dicykloheksyl-(2',4',6'-tri-propyl-bifenyl-2-yl-fosfan.

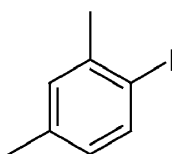
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori fosfinliganden er 2,2'-bis-difenylfosfanyl-
5 [1,1']binaftalenyl (rac-BINAP).

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori basen er
valgt fra NaO(*t*-Bu), KO(*t*-Bu), K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, DBU og DABCO.

10 13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvori basen er NaO(*t*-Bu).

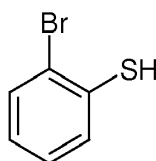
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, som videre
omfatter å omsette produktet oppnådd i kravene med en passende syre for å fjerne
beskyttelsesgruppen (når R er en beskyttelsesgruppe) og/eller for å oppnå det
15 ønskede farmasøytisk akseptable saltet.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som omfatter omsetning av



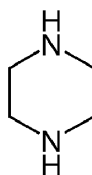
20

med



25

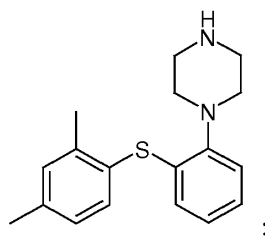
og



i nærvær av et løsningsmiddel, en base og en palladiumkatalysator bestående av en palladiumkilde og en fosfinligand ved en temperatur mellom 50 °C og 130 °C.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, som videre omfatter omsetning av forbindelsen oppnådd i nevnte krav med en syre for å oppnå et ønsket farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende trinnene med
 a) oppløsning eller dispergering av 0,1 mol% - 3 mol% bis(dibenzylidenacetone)-palladium (0) og 0,5 mol% - 4 mol% racemisk 2,2'-bis-difenylfosfanyl-[1,1']-binaftalenyl og 2 - 6 ekvivalenter base i toluen for å oppnå blanding A;
 b) tilsetning av 1 ekvivalent 1-jod-2,4-dimetylbenzen, 0,8 - 1,2 ekvivalenter 2-bromtiofenol og 1 - 10 ekvivalenter piperazin til blanding A for å oppnå blanding B; og
 c) oppvarming av blanding B til 80 °C - 120 °C for å oppnå

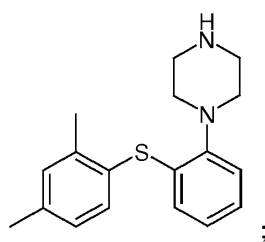


og

d) eventuelt tilsetning av en passende syre til produktet oppnådd i trinn c) for å oppnå det tilsvarende saltet.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende trinnene med
 a) oppløsning eller dispergering av 0,1 mol% - 3 mol% bis(dibenzylidenacetone)-palladium(0) og 0,5 mol% - 4 mol% racemisk 2,2'-bis-difenylfosfanyl-[1,1']-binaftalenyl, 1 - 10 ekvivalenter piperazin og 2 - 6 ekvivalenter base i toluen for å oppnå blanding A;
 b) tilsetning av 1 ekvivalent 1-jod-2,4-dimetylbenzen og 0,8 - 1,2 ekvivalenter 2-bromtiofenol til blanding A for å oppnå blanding B; og
 c) oppvarming av blanding B til 80 °C - 120 °C for å oppnå

5



og

- 5 d) eventuelt tilsetning av en passende syre til produktet oppnådd i trinn c) for å oppnå det tilsvarende saltet.