



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2958903 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.06.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.04.12
(86)	European Application Nr.	14705524.8
(86)	European Filing Date	2014.02.20
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.30
(30)	Priority	2013.02.22, DK, 201300104 2013.02.22, US, 201361767883 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, DK-Danmark
(72)	Inventor	RUHLAND, Thomas, Møllehusene 15, DK-4000 Roskilde, DK-Danmark CHRISTENSEN, Kim Lasse, Holmstrupvej 73, DK-4200 Slagelse, DK-Danmark
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

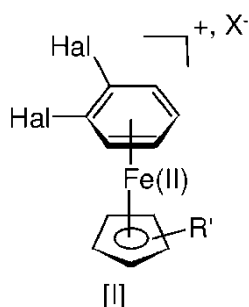
(54) Title **VORTIOXETINE MANUFACTURING PROCESS**

(56) References
Cited: WO-A1-03/029232

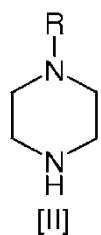
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

Patentkrav

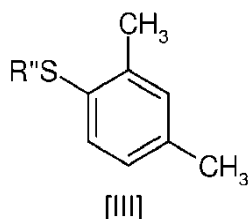
1. Fremgangsmåte for fremstilling av vortioxetin eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvilken prosess omfatter omsetning av en forbindelse med formel I



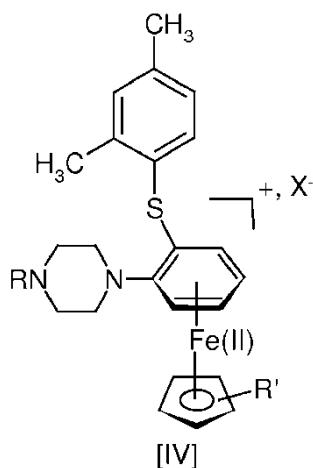
hvor hver Hal uavhengig representerer fluor eller klor; R' representerer H eller R' representerer én eller to grupper uavhengig valgt fra CHO, COOH, COOR''' eller COONR₂''' eller R' representerer én til fem grupper uavhengig valgt fra C₁₋₆-alkyl; R''' uavhengig representerer H eller C₁₋₆-alkyl; og X⁻ representerer et ikke-koordinerende og ikke-nukleofilt anion, med piperazin med formel II



hvor R representerer H,
og med en forbindelse med formel III



hvor R'' representerer H eller et kation og en base som nødvendig i et løsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel IV



fulgt av et av-komplekseringstrinn hvor det eventuelt substituerte cyklopentadienyl-jernet av-komplekseres, for å oppnå 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin (vortioxetin).

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor Hal representerer klor.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2 hvor R' representerer hydrogen.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 hvor X⁻ er valgt fra PF₆⁻, AlCl₄⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻, [B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ og Al(OC(CF₃)₃)₄⁻.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor X⁻ er PF₆⁻.

6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor nevnte løsningsmiddel er valgt fra toluen, THF (tetrahydrofuran), MTBE (metyl tertær-butyleter), vann, etanol, 2-propanol, NMP (N-metyl-2-pyrrolidon), DMF (dimetylformamid), MIBK (metylisobutylketon), TEA (trietylamin), DIPEA (N,N-diisopropyletylamin), DCM (diklormetan), etylacetat, isopropylacetat og kombinasjoner av disse.

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 hvor R'' representerer H.

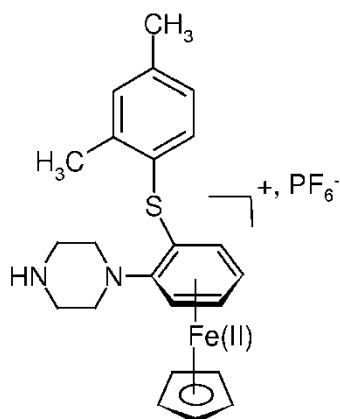
8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor nevnte av-komplekseringstrinn omfatter fotolyse.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor 1 ekvivalent av en forbindelse med formel I blandes med en forbindelse med formel II (1-5 ekvivalenter) og en forbindelse med formel III (1-5 ekvivalenter) i et løsningsmiddel sammen med en base som nødvendig (mer enn 0,5 ekvivalenter) for å oppnå en forbindelse med formel IV fulgt av av-kompleksering for å oppnå 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor 1 ekvivalent av en forbindelse med formel I blandes med en base (mellom 0,5 og 20 ekvivalenter), piperazin (1-5 ekvivalenter) og 2,4-dimetyl tiofenol (1-5 ekvivalenter) i et løsningsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel IV, fulgt av av-kompleksering for å oppnå 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor 1 ekvivalent av η^6 -1,2-diklorbenzen- η^5 -cyklopentadienyljern(II) heksafluorofosfat blandes med 1-5 ekvivalent base, 1-3

ekvivalenter 2,4-dimetyltiofenol og 1-3 ekvivalenter piperazin i et løsningsmiddel ved 10°C-50°C for å oppnå forbindelsen med formelen



fulgt av av-kompleksering for å oppnå 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin.

12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor oppnådd 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin omsettes med en egnet syre for å oppnå det ekvivalente farmasøytisk akseptable salt.