



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108342** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

C07D 295/03 (2006.01)

C07C 35/00

C07C 25/00

C12P 7/02 (2006.01)

C12P 41/00

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00

C07D 295/033 (2006.01)

C07C 35/23 (2006.01)

C07C 25/22 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2009 09651**
(22) Дата подання заявки: **18.08.2004**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.04.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **РА 2003 01180, РА 2003 01305**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.08.2003, 11.09.2003**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **DK, DK**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.11.2009, Бюл.№ 22**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.04.2015, Бюл.№ 8**
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): **а200602709, 18.08.2004**

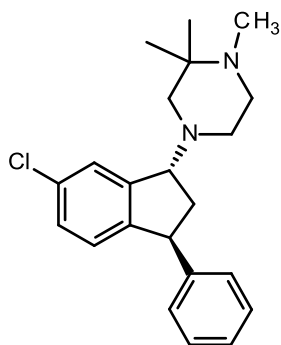
(72) Винахідник(и):
**Лопес де Дієго Хейді (DK),
Нільсен Оле (DK),
Рінґор Лоне Мунк (DK),
Сван Хенрік (DK),
Дахл Аллан Карстен (DK),
Хауелз Марк (DK),
Банґ-Андерсен Бенні (DK),
Лінґсьо Ларс Оле (DK)**
(73) Власник(и):
**Х. ЛУННБЕК А/С,
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen,
Denmark (DK)**
(74) Представник:
**Войтенко Олександр Петрович, реєстр.
№23**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**EP 0638073 B, 27.06.2000
KLAUS P. BOGOSO ET AL.: "Enhanced D1
Affinity in a Series of Piperazine Ring
Substituted 1-Piperazino-3-Arylindanes with
Potential Atypical Antipsychotic Activity"
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol.
38, no. 22, 1995, pages 4380-4392**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-((1R,3S)-6-ХЛОР-3-ФЕНІЛІНДАН-1-ІЛ)-1,2,2-ТРИМЕТИЛПІПЕРАЗИНУ АБО ЙОГО СОЛІ (ВАРІАНТИ), ЦИС-(1S,3S)-6-ХЛОР-3-ФЕНІЛІНДАН-1-ОЛ, ЦИС-(1S,3S)-3-ЗАМІЩЕНИЙ-5-ХЛОР-1-ФЕНІЛІНДАН ТА ТРАНС-1-((1R,3S)-6-ХЛОР-3-ФЕНІЛІНДАН-1-ІЛ)-3,3-ДИМЕТИЛПІПЕРАЗИН

(57) Реферат:

Винахід стосується способів одержання 4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину

UA 108342 C2



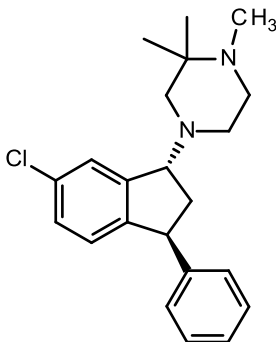
та його гідросукцинатної та гідромалонатної солей.

Описані також фармацевтичні композиції, які містять вказані солі, та їх застосування в медицині, включаючи застосування для лікування шизофренії та інших психотичних захворювань.

Цей винахід належить до 4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину, зокрема до його солей: гідросукцинату та гідромалонату, способів одержання 4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину та його солей, фармацевтичних композицій, які містять вказані солі, та до їх застосування в медицині, включаючи лікування шизофренії або інших захворювань з психотичними симптомами, а також до початкових та проміжних сполук, що використовуються в згаданих способах.

Попередній рівень техніки.

Сполука, яка є об'єктом цього винаходу, - (4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин) - загальної формули (I)



описана у загальних рисах в EP 638 073.

Патент EP 638 073 охоплює групу транс-ізомерів 3-арил-1-(1-піперазиніл)інданів, заміщених в положенні 2 та/або 3 піперазинового циклу. Сполуки описані як такі, що мають високу афінність до дофамінових D₁ і D₂ рецепторів і рецептора 5-HT₂; припускають, що вони корисні для лікування деяких захворювань центральної нервової системи, включаючи шизофренію. У EP 638 073 не розкривається конкретна енантіомерна форма вищезгаданої сполуки формули (I), описані тільки транс-ізмери у вигляді рацематів.

Енантіомер формули (I), наведений вище, описаний в статті (Bøgesø et al., J. Med. Chem., 1995, 38, page 4380-4392) у вигляді фумаратної солі (див. таблицю 5) сполуки (-)-38. У вказаній публікації зроблений висновок про те, що (-)-енантіомери сполуки є сильними антагоністами рецепторів D₁/D₂, що виявляють деяку селективність відносно D₁ in vitro, хоча in vivo як антагоністи D₁ і D₂ вони рівносильні. Сполуку також описано як сильний антагоніст рецепторів 5-HT₂, що має високу афінність до α₁ адренорецепторів. Згадується також, що сполука не викликає катаlepsію у щурів.

Відповідний рацемат, а також фумаратна сіль вищезгаданої сполуки формули (I) також описані (Klaus P. Bøgesø в "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans i Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-4 (див., наприклад, сполуку 69 в таблиці 3, стор. 47 і в таблиці 9A, стор. 101)).

Таким чином, сполука формули (I) являє собою змішаний антагоніст рецепторів D₁/D₂, антагоніст рецепторів 5-HT₂, а також має спорідненість до α₁ адренорецепторів. Далі стисло викладений можливий зв'язок між різними захворюваннями і дофаміновими рецепторами D₁ і D₂, рецепторами 5-HT₂ і α₁ адренорецепторами, відповідно.

Етіологія шизофренії невідома, але дофамінова гіпотеза шизофренії (Carlsson, Am. J. Psychiatry 1978, 135, 164-173), яка сформульована на початку 60-х років, створила теоретичну основу для розуміння біологічних механізмів, що лежать в основі цього захворювання. У простій формі дофамінової гіпотези затверджується, що шизофренія пов'язана з гіпердофамінергічним станом; на користь цієї точки зору говорить той факт, що всі антипсихотичні ліки, що є на ринку в даний час, впливають на антагонізм деяких дофамінових D₂ рецепторів (Seeman Science i Medicine 1995, 2, 28-37). Проте, хоча звичайно прийнято вважати, що антагонізм дофамінових D₂ рецепторів в лімбічних ділянках мозку грає ключову роль в лікуванні позитивних симптомів шизофренії, блокада D₂ рецепторів в стріарних ділянках мозку викликає екстрапірамідні симптоми (EPS). Як описано в EP 638073, профілі змішаного інгібування дофамінових D₁/D₂ рецепторів спостерігаються з деякими так званими "атиповими" антипсихотичними сполуками, зокрема з клозапіном, що використовуються для лікування хворих шизофренією. Було зроблено припущення, що центральна α₁ антагоністична дія вносить внесок в поліпшення антипсихотичних властивостей (Millan et al., JPET, 2000, 292, 38-53). Крім того, селективні антагоністи D₁ пов'язані з лікуванням порушень сну і алкогольної залежності (D.N. Eder, Current Opinion in Investigational Drugs, 2002 3(2): 284-288). Дофамін може також грати важливу роль в етіології афективних розладів (P. Willner, Brain. Res. Rev. 1983, 6, 211-224, 225-236 і 237-246; J.

Med. Chem., 1985, 28, 1817-1828).

У ЕР 638073 описано, як сполуки, що мають афінність до рецепторів 5-HT₂, конкретно, антагоністи рецепторів 5-HT₂, пропонуються для лікування різних захворювань, таких як шизофренія, включаючи негативні симптоми у хворих шизофренією пацієнтів, депресія, тривожні стани, порушення сну, напади мігрені та індукований нейролептиками паркінсонізм. Припускають, що антагонізм рецепторів 5-HT₂ зменшує поширеність екстрапірамідних побічних ефектів, викликаних класичними нейролептиками (Balsara et al. Psychopharmacology 1979, 62, 67-69).

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фігура 1: Показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної альфа-форми гідросукцинатної солі сполуки I (одержана при використанні CuK_{α1} випромінювання (λ=1,5406 Å)).

Фігура 2: Показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної бета-форми гідросукцинатної солі сполуки I (одержана при використанні CuK_{α1} випромінювання (λ=1,5406 Å)).

Фігура 3: Показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної альфа-форми гідромалонатної солі сполуки I (одержана при використанні CuK_{α1} випромінювання (λ=1,5406 Å)).

Докладний опис винаходу

Солі за винаходом.

Тепер показано, що розчинність у воді гідросукцинатної солі та гідромалонатної солі сполуки формули (I) значно вища, ніж розчинність у воді фумаратної солі цієї сполуки. Термін "гідросукцинатна сіль" сполуки формули (I) належить до солі сполуки формули (I) і бурштинової кислоти (1:1). Термін "гідромалонатна сіль" сполуки формули (I) належить до солі сполуки формули (I) і маленової кислоти (1:1). Було виявлено, що гідросукцинатна сіль є більш стабільною, ніж фумаратна і гідромалонатна солі, і є негігроскопічною. Було виявлено, що стабільність гідромалонатної солі сполуки I близька до стабільності фумаратної солі при витримці на світлі та вище за стабільність фумаратної солі при 60 °C/відносній вологості (RH) 80 %, але нижче, ніж стабільність фумаратної солі при 90 °C. Проте, 90 °C - це дуже жорсткі умови, і ці дані по стабільності необов'язково належать до стабільності в нормальних умовах. Малонат поступово поглинає до 1 % води, коли відносна вологість збільшується до 95 %, але без гістерезису. Тому його вважають негігроскопічним, але таким, що має хорошу змочуваність, що вказує на хороші характеристики розчинності. Винахід також охоплює кристалічні солі за винаходом, які включають, наприклад, ангідрати, гідрати і сольвати солей за винаходом. Терміном "ангідрат" позначають солі за винаходом, які не містять зв'язаної води в кристалах. Терміном "гідрати" позначають солі за винаходом, які містять зв'язані молекули води в кристалах. Гідрати звичайно одержуються при утворенні солі у присутності деякої кількості води. Сольватами називають солі за винаходом, які містять зв'язані молекули розчинника в кристалах. Сольвати звичайно одержують при утворенні сукцинатної солі у присутності розчинника. У одному сольваті можуть міститися молекули одного, двох або декількох розчинників. Сольват може містити воду як один з двох або декількох органічних розчинників, або він може містити тільки неводний розчинник.

Один з варіантів здійснення винаходу належить до солі транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину, тобто до солі сполуки формули (I) і бурштинової кислоти (1:1), у вигляді кристалічного ангідрату. Автори винаходу відкрили 2 кристалічні форми гідросукцинатної солі сполуки I (названі альфа і бета).

Таким чином, один з варіантів здійснення винаходу належить до кристалічної форми гідросукцинатної солі сполуки I, яку називають альфа-формою і характеризують одним або декількома з наступних результатів аналізу:

(i) порошковою рентгенівською дифрактограмою, як показано на Фіг. 1;

(ii) зразком порошкової рентгенівської дифрактограми, як показано в таблиці I, одержаним при використанні CuK_{α1} випромінювання (λ=1,5406 Å), у якому показані основні піки при заданих кутах 2θ;

(iii) даними диференціальної сканувальної калориметрії (DSC), що показують ендотерму з початком при температурі 139-141 °C.

Наступний варіант здійснення винаходу належить до кристалічної форми гідросукцинатної солі сполуки I, яку називають бета-формою і характеризують одним або декількома з наступних результатів аналізу:

(i) порошковою рентгенівською дифрактограмою, як показано на Фіг. 2;

(ii) зразком порошкової рентгенівської дифрактограми, як показано в таблиці 1, одержаним

при використанні $\text{CuK}_{\alpha 1}$ випромінювання ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), у якому показані основні піки при заданих кутах 2θ ;

(iii) даними диференціальної сканувальної калориметрії, що показує ендотерму з початком при температурі $135-138^\circ\text{C}$.

5 Подальший варіант здійснення винаходу належить до кристалічної гідромалонатної солі сполуки I, яку характеризують одним або декількома з наступних результатів аналізу:

(i) порошковою рентгенівською дифрактограмою, як показано на Фіг. 3;

(ii) зразком порошкової рентгенівської дифрактограми, як показано в таблиці 1, одержаним при використанні $\text{CuK}_{\alpha 1}$ і випромінювання ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), у якому показані основні піки при заданих кутах 2θ .

10 Таблиця 1. Типові порошкові рентгенівські дифрактограми, одержані при використанні $\text{CuK}_{\alpha 1}$ випромінювання ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), кристалічних альфа- і бета-форм гідросукцинатної солі сполуки I, і кристалічної гідромалонатної солі сполуки I. Фіг.; порівняй також Фіг. 1, Фіг. 2 і Фіг. 3, що представляють репрезентативний зразок XRPD поліморфних альфа- і бета-форм гідросукцинатної солі та гідромалонатної солі сполуки I, відповідно

Сіль	Характеристичні відбиття - основні піки (що виражені в градусах кута дифракції 2θ)
Сукцинат-альфа	9,36; 10,23; 11,81; 13,45; 16,21; 16,57; 17,49; 18,89; 19,20; 19,63; 20,01; 20,30; 21,15; 21,53; 21,93; 22,34; 24,37; 25,34; 27,27; 29,65
Сукцинат-бета	8,1; 10,5; 11,4; 14,0; 14,6; 15,6; 15,7; 16,2; 5; 23,3; 26,317,2; 17,5; 17,9; 18,4; 18,9; 19,2; 20,3; 21,0; 21,9; 22,5; 23,3; 26,3
Малонат	8,3; 10,6; 11,5; 12,8; 14,2; 14,5; 14,7; 15,8; 16,5; 17,4; 17,6; 18,0; 18,6; 19,2; 21,2; 22,0; 22,9; 23,7; 24,7; 28,8

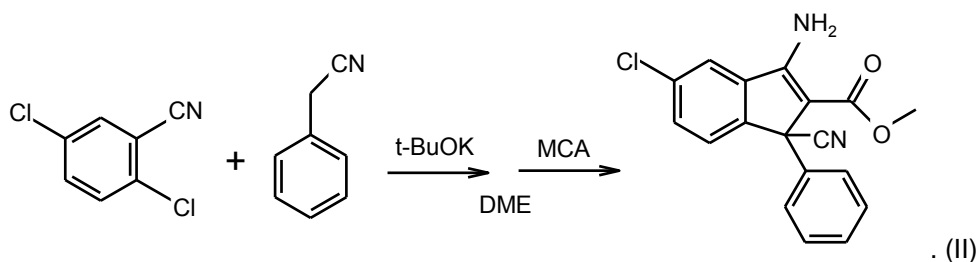
Вирази, подібні наступному "кристалічна форма конкретної солі сполуки I, що характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, показаною на Фіг. 1", які використовуються тут, означають кристалічну форму даної солі сполуки I, порошкова рентгенівська дифрактограма якої практично аналогічна фігурі (1), тобто така, що показує зразок порошкової рентгенівської дифрактограми, практично ілюстрований фігурою і одержаний в порівняних умовах, як описано в даній заявці, або будь-яким порівняним методом. Взагалі, зрозуміло, що всі дані тут є приблизними і схильними до звичайної помилки вимірювань в залежності, наприклад, від використовуваної апаратури та інших параметрів, що впливають на положення та інтенсивність піків.

Винахід також належить до твердої гідросукцинатної солі сполуки I, яка складається в основному з альфа-форми відносно всієї кількості солі. В одному варіанті здійснення винаходу термін "в основному" означає, що тверда гідросукцинатна сіль сполуки I складається принаймні з 75 %, наприклад, принаймні з 80 %, принаймні з 90 % або принаймні з 95 % кристалічної альфа-форми, відносно всієї кількості присутньої гідросукцинатної солі сполуки I. Винахід також належить до твердої гідросукцинатної солі сполуки I, яка складається в основному з бета-форми відносно всієї кількості солі. У одному варіанті здійснення винаходу термін "в основному" означає, що тверда гідросукцинатна сіль сполуки I складається принаймні з 75 %, наприклад, принаймні з 80 %, принаймні з 90 % або принаймні з 95 % кристалічної бета-форми, відносно всієї кількості присутньої гідросукцинатної солі сполуки I. Винахід також відносно до будь-яких сумішей кристалічних форм гідросукцинатної солі за винаходом, наприклад, суміші альфа- і бета-кристалічних форм гідросукцинатної солі сполуки I. Одержання солей за винаходом. Сукцинатна сіль за винаходом може бути одержана обробкою вільної основи сполуки формули (I) бурштиновою кислотою в інертному розчиннику з подальшим осадженням солі, її виділенням і необов'язково перекристалізацією. Якщо це потрібно, кристалічну сіль можна потім піддати тонкому подрібненню шляхом вологого або сухого розмелювання або іншим зручним способом або одержанням частинок способом емульгування в розчиннику. Осадження сукцинатної солі за винаходом переважно здійснюють, розчиняючи вільну основу сполуки формули (I) у відповідному розчиннику, такому як ацетон або толуол, і потім змішуючи одержаний розчин з суспензією або розчином бурштинової кислоти у відповідному розчиннику, такому як ацетон, водний ацетон або толуол. У одному варіанті здійснення винаходу розчинник являє собою суміш ацетону і води, наприклад, суміш, що складається практично з ацетону і близько 2-10 %, переважно близько 5 % води, в розрахунку на масу суміші. Одержану суспензію можна нагрівати або додавати розчинник доти, поки не розчиниться бурштинова кислота. Сукцинатну сіль сполуки за винаходом осаджують, переважно при охолодженні розчину. Сукцинатну сіль за винаходом можна необов'язково перекристалізувати один або кілька разів, відфільтрувати,

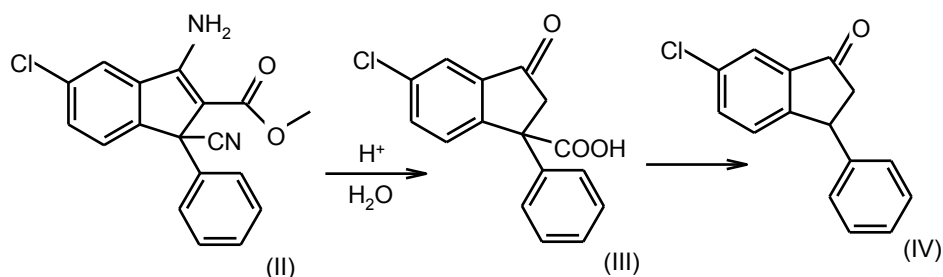
промиту, наприклад, ацетоном і висушити.

Винахід також належить до способу одержання кристалічної бета-форми гідросукцинатної солі сполуки I, який включає відстоювання водного розчину гідросукцинатної солі сполуки I для повільного випаровування розчинника в умовах навколишнього середовища. Малонатну сіль можна одержати за аналогічними методиками. Відповідно, малонатну сіль за винаходом можна одержати обробкою вільної основи сполуки формули I малоною кислотою в інертному розчиннику з подальшим осадженням солі, виділенням і необов'язково перекристалізацією. Якщо буде потрібно, кристалічну сіль можна потім піддати тонкому подрібненню шляхом вологого або сухого розмелювання, або іншим зручним способом, або одержанням частинок способом емульгування в розчиннику. Осадження малонатної солі за винаходом переважно проводять, розчиняючи вільну основу сполуки формули (I) у відповідному розчиннику, наприклад, 2-пропанолі, а потім змішують одержаний розчин з суспензією або розчином малонової кислоти у відповідному розчиннику, наприклад, 2-пропанолі. Суспензію можна нагрівати доти, поки не розчиниться вся малонова кислота. Малонатну сіль сполуки за винаходом осаджують, переважно при охолодженні розчину. Малонатну сіль за винаходом необов'язково перекристалізують один або кілька разів, відфільтровують, промивають, наприклад, в 2-пропанолі і сушать.

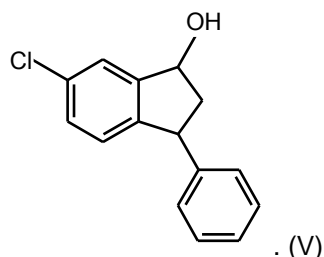
Одержання сполуки формули (I) Сполуку формули (I) у вигляді рацемату можна одержати, як описано в EP 638073, а в статті (Bøgesø et al. J. Med. Chem., 1995, 38, page 4380-4392) описано, як можна здійснити розділення рацемату на оптичні ізомери шляхом кристалізації діастереомерних солей і одержати таким чином енантіомер формули (I). Автори цього винаходу розробили вдосконалений шлях синтезу, за допомогою якого енантіомер формули (I) одержують в результаті послідовних синтезів, виходячи з енантіомерно чистої сполуки V, тобто сполуки Va ((1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-олу, див. нижче). Таким чином, у вказаному способі проміжну сполуку формули V розділяють, наприклад, хіральною хроматографією або ферментативним шляхом і одержують енантіомер формули Va. Такий новий шлях синтезу для одержання сполуки формули (I) набагато ефективніший, ніж вищезазначена кристалізація діастереомерних солей кінцевого продукту I. Конкретно: вихід при розділенні вказаним новим методом істотно вищий (45 % відносно кількості початкової рацемічної речовини, тобто максимальний теоретичний вихід складає 50 %) в порівнянні з виходом при розділенні кінцевого продукту I кристалізацією діастереомерних солей (22 % відносно кількості початкової рацемічної речовини, тобто максимальний теоретичний вихід складає 50 %). Ще однією перевагою даного винаходу є те, що енантіомерна чистота сполуки (I) є вищою (вище за 99 % ee.) при одержанні її синтезом за винаходом в порівнянні з синтезом, в якому використовують кристалізацію діастереомерних солей (95,4 % ee.). Крім того, розділення проміжної сполуки, а не кінцевого продукту, забезпечує набагато ефективніший синтез, оскільки на подальших стадіях використовують тільки правий енантіомер, що в результаті приводить до вищих об'ємних виходів і зменшення витрати реагентів. Отже, енантіомер формули (I) може бути одержаний за способом, який включає наступні стадії:



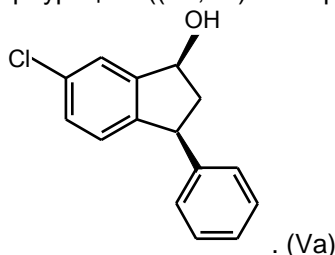
Здійснюють взаємодію бензилціаніду з 2,5-дихлорбензонітрилом у присутності основи (зручно використовувати трет-бутоксид калію (t-BuOK)) у відповідному розчиннику, такому як диметилловий простий ефір (DME); подальша реакція з метилхлорацетатом (MCA) приводить до спонтанного замикання циклу і утворення сполуки формули (II) в одному реакторі. Сполуку формули (II) потім піддають кислотному гідролізу з утворенням сполуки формули (III), зручно нагріванням в суміші оцтової кислоти, сірчаної кислоти і води, а потім сполуку (III) декарбоксилюють нагріванням у відповідному розчиннику, такому як толуол з триетиламіном або N-метилпіролідом, одержуючи сполуку формули (IV).



Потім сполуку формули (IV) відновлюють, зручно NaBH_4 , у розчиннику, такому як спирт, наприклад, етанол або ізопропанол, і переважно при температурі від -30 до $+30$ °C, наприклад
 5 нижче 30 °C, нижче 20 °C, нижче 10 °C або переважно нижче 5 °C, одержуючи сполуку формули (V) з цис-конфігурацією:

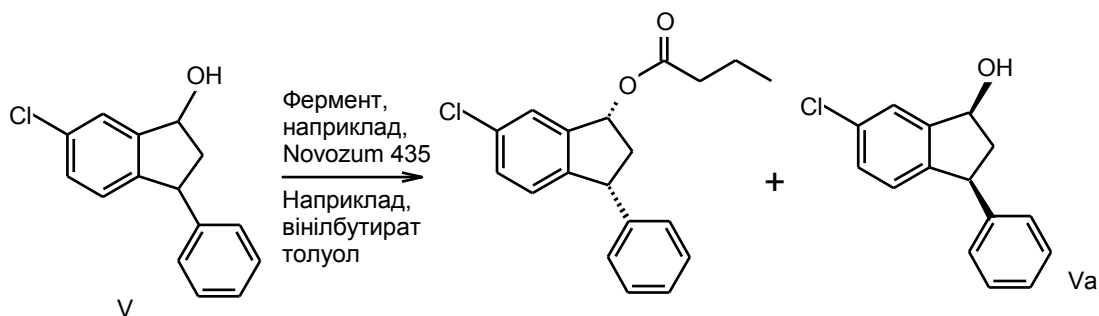


Сполуку формули (V) розділяють для одержання необхідного енантіомера (формули Va), тобто енантіомера також з г/мс-конфігурацією ((1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-олу):

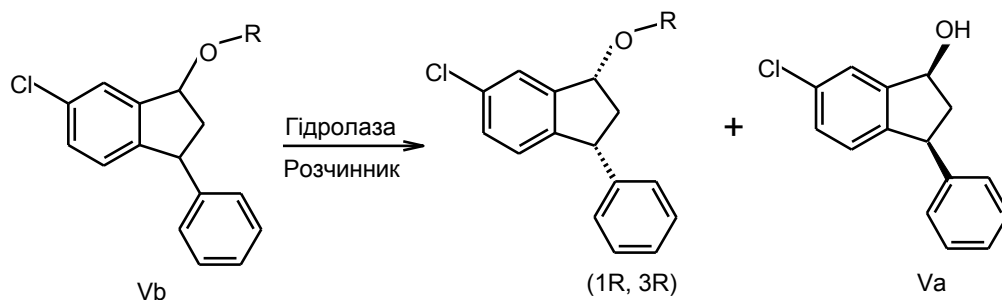


10

Розділення сполуки (V) з виділенням (Va) можна здійснити, наприклад, за допомогою хіральної, переважно рідинної хроматографії, на відповідній хіральній колонці з силікагелем, покритим хіральним полімером, наприклад модифікованою амілозою, переважно на силікагелі, покритому трис-(3,5-диметилфенілкарбамат)амілозою. Для хіральної рідинної хроматографії
 15 використовують відповідний розчинник, такий як, наприклад, спирт, нітрil, простий ефір або алкан або їх суміші, у відповідному випадку етанол, метанол, ізопропанол, ацетонітрil або метил-трет-бутиловий простий ефір або їх суміші, переважно метанол або ацетонітрil. Хіральна рідинна хроматографія може бути здійснена в збільшених масштабах за допомогою спеціальних технологій, наприклад, систем з симульованим рухом стаціонарної фази (SMB). У
 20 альтернативному варіанті, сполуку формули (V) піддають розділенню з одержанням сполуки Va ферментативним розділенням. Встановлено, що енантімерно чиста сполука Va або її ациловані похідні можна одержати ферментативним енантіоселективним ацилюванням гідроксильної групи в рацемічній сполуці V, при цьому одержують сполуку Va або її ациловане похідне високої оптичної чистоти. Альтернативно, енантімерно чисту сполуку Va можна також
 25 одержати за способом, який включає перетворення рацемічної сполуки V у відповідний складний ефір по положенню, в якому знаходиться гідроксильна група, з подальшим ферментативним енантіоселективним деацилюванням. Застосування ферментативного енантіоселективного деацилювання описано для інших сполук. Відповідно, розділення сполуки (V) з виділенням (Va) можна здійснити за допомогою селективного ферментативного
 30 ацилювання. Селективне ферментативне ацилювання означає, що ферментативне ацилювання є переважно ефективним для перетворення одного з цис-енантіомерів сполуки формули V, причому інший цис-енантіомер сполуки V залишається в реакційній суміші незмінним. Альтернативно, розділення сполуки (V) з виділенням (Va) можна здійснити за допомогою селективного ферментативного деацилювання. Селективне ферментативне деацилювання
 35 означає, що ферментативне деацилювання є переважно ефективним для перетворення одного з складних ефірів сполуки формули V, причому інший цис-енантіомер з складних ефірів сполуки формули V залишається в реакційній суміші незмінним.



Відповідними складними ефірами (Vb) сполуки формули (V) є складні ефіри, такі як ацетат, пропіонат, бутират, валерат, гексаноат, бензоат, лаурат, ізобутират, 2-метилбутират, 3-метилбутират, півалат, 2-метилвалерат, 3-метилвалерат, 4-метилвалерат:



де R позначає, наприклад, ацетат, пропіонат, бутират, валерат, гексаноат, бензоат, лаурат, ізобутират, 2-метилбутират, 3-метилбутират, півалат, 2-метилвалерат, 3-метилвалерат, 4-метилвалерат. Таким чином, один з варіантів здійснення винаходу належить до способу одержання (S,S)- або (R,R)-енантіомера сполуки формули V (тобто з цис-конфігурацією), який включає:

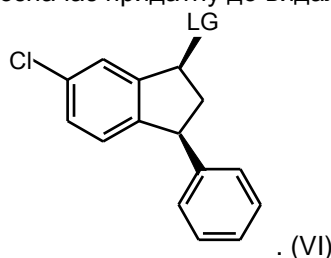
а) енантіоселективне ферментативне ацилювання рацемічної сполуки V з використанням ацилювального агента, або

б) енантіоселективне ферментативне деацилювання рацемічної сполуки Vb з утворенням суміші деацилюваної сполуки Va. Енантіоселективне ферментативне ацилювання означає, що ферментативне ацилювання є переважно ефективним для перетворення одного з енантіомерів сполуки формули V, причому інший цис-енантіомер сполуки V залишається в реакційній суміші переважно незмінним. Енантіоселективне ферментативне деацилювання означає, що ферментативне деацилювання є переважно ефективним для перетворення одного з енантіомерів сполуки формули (Vb), причому інший цис-енантіомер з складних ефірів сполуки формули Vb залишається в реакційній суміші переважно незмінним. Суміші, одержані ферментативним розділенням, можуть бути не зовсім чистими, наприклад, вони можуть містити разом з великою кількістю бажаного ізомеру (Va) меншу кількість іншого ізомеру. Склад суміші, одержаної після ацилювання або деацилювання за винаходом, залежить, серед іншого, від конкретної використовуваної гідролази та умов, при яких проводять реакцію. Особливість ферментативного ацилювання/деацилювання за винаходом полягає в тому, що перетворенню піддається набагато більша частина одного енантіомера, ніж іншого. Таким чином, енантіоселективне ацилювання за винаходом в результаті приводить до утворення суміші, що містить переважно сполуку формули (Vb) в (R,R)-формі та сполуку формули (Va) в (S,S)-формі, або може в результаті дати суміш переважно сполуки формули (Vb) в (S,S)-формі та сполуки формули (Va) в (R,R)-формі. Таким же чином енантіоселективне ферментативне деацилювання може в результаті привести до утворення суміші, яка містить переважно сполуку формули (Vb) в (S,S)-формі і сполуку формули (V) в (R,R)-формі, або може в результаті дати суміш, яка містить переважно сполуку формули (Va) в (R,R)-формі та сполуку формули (Va) в (S,S)-формі. Оптична чистота Va, одержаної за способом оптичного розділення за винаходом, звичайно складає принаймні 90 % ee., переважно принаймні 95 % ee., більш переважно принаймні 97 % ee. і найбільш переважно принаймні 98 % ee. Проте, допустимі й нижчі значення оптичної чистоти.

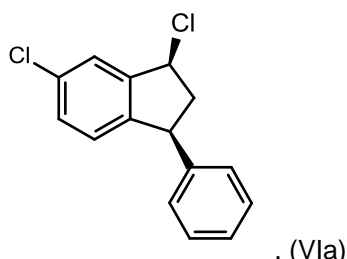
За винаходом енантіоселективне ферментативне ацилювання проводять в умовах, які практично пригнічують гідроліз. Гідроліз, який є реакцією, зворотною ацилюванню, має місце,

якщо в реакційній системі є вода. Отже, енантіоселективне ферментативне ацилювання проводять в органічному розчиннику, який не містить воду або в майже безводному органічному розчиннику (звичайно для того, щоб ферменти були активними, потрібна присутність деякої кількості води). Відповідні розчинники включають вуглеводні, такі як гексан, гептан, бензол і толуол; прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, трет-бутилметиловий ефір і диметоксіетан; кетони, такі як ацетон, діетилкетон, бутанон і метилетилкетон; складні ефіри, такі як метилацетат, етилацетат, етилбутират, вінілбутират і етилбензоат; галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид, хлороформ і 1,1,1-трихлоретан; вторинні і третинні спирти, такі як трет-бутанол; азотовмісні розчинники, такі як диметилформамід, ацетамід, формамід, ацетонітрил і пропіонітрил; і апротонні полярні розчинники, такі як диметилсульфоксид, N-метилпіролідон і гексаметилфосфортриамід. Переважними органічними розчинниками для ферментативного ацилювання є органічні розчинники, такі як толуол, гексан, гептан, діоксан і тетрагідрофуран (ТГФ). Відповідними незворотними донорами ацильної групи є, наприклад, такі донори ацилу, як вінілові складні ефіри, 2-пропенілові складні ефіри або 2,2,2-тригалогенетілові складні ефіри. Енантіоселективне ферментативне деацилювання переважно проводять у воді або в суміші води та органічного розчинника, доцільно у присутності буфера. Відповідними органічними розчинниками є, наприклад, розчинники, що змішуються з водою, такі як спирти, ацетонітрил, диметилформамід (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), 1,4-діоксан, DME і диглім. Встановлено, що ферментативне ацилювання за винаходом можна проводити, використовуючи Novozym 435 (*Candida Antarctica lipase B*, від Novozymes A/S, Fluka Cat. - No. 73940). Взагалі, енантіоселективне ферментативне ацилювання або деацилювання за винаходом проводять переважно, використовуючи ліпазу, естеразу, ацилазу або протеазу. Ферменти, придатні за винаходом, являють собою такі ферменти, які здатні здійснити R-селективне ацилювання або S-селективне ацилювання гідроксильної групи рацемічної сполуки формули (V), або такі ферменти, які здатні здійснити R-селективне деацилювання або S-селективне деацилювання ацильної групи рацемічної сполуки формули (Vb). Зокрема, іммобілізовані форми ферменту, включаючи поперечнозшитий ферментний кристал (Cross-Linked Enzyme Crystal (CLEC)), є корисними згідно з винаходом.

Переважаючий варіант здійснення винаходу належить до застосування ліпази для проведення ферментативного розділення сполуки V. Найбільш переважними ліпазами є *Candida antarctica lipase* (Fluka Cat. - No. 62299); *Pseudomonas cepacia lipase* (Fluka Cat. - No. 62309); Novozym CALB L (*Candida antarctica lipase B*) (Novozymes A/S); Novozym 435 (*Candida antarctica lipase B*) (Novozymes A/S); або Lipozyme TLIM (*Thermomyces lanuginosus lipase*) (Novozymes A/S), переважно в іммобілізованій формі. Спиртну групу цис-спирту формули (Va) перетворюють на відповідну придатну для видалення групу, таку як, наприклад, галоген, наприклад, Cl або Br, переважно Cl, або сульфонатну групу, наприклад, мезилатну або тозилатну групу, реакцією з відповідним агентом, таким як тіонілхлорид, мезилхлорид або тозилхлорид, в інертному розчиннику, наприклад, простому ефірі, у відповідному випадку в тетрагідрофурані. Одержана сполука має формулу (VI), де LG позначає придатну до видалення групу:

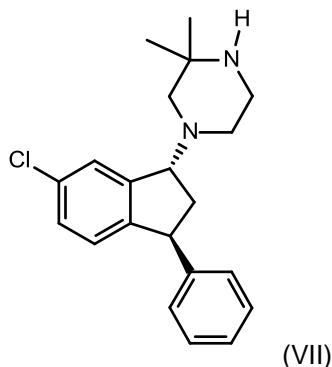


У переважному варіанті здійснення винаходу LG являє собою Cl, тобто цис-хлорид формули (VIa):

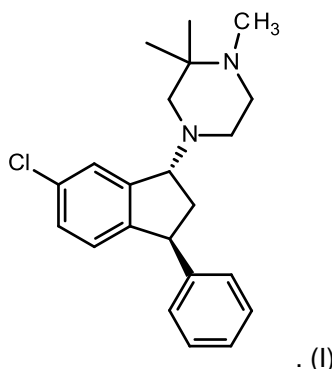


Сполуку VI, наприклад, таку, де LG являє собою хлор, потім піддають взаємодії з 2,2-диметилпіперазином у відповідному розчиннику, наприклад кетоні, такому як, наприклад,

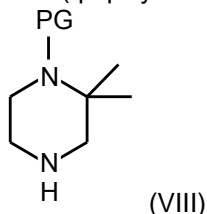
метилізобутилкетон або метилетилкетон, переважно метилізобутилкетон, у присутності основи, такої як, наприклад, карбонат калію. Одержану сполуку формули (VII)



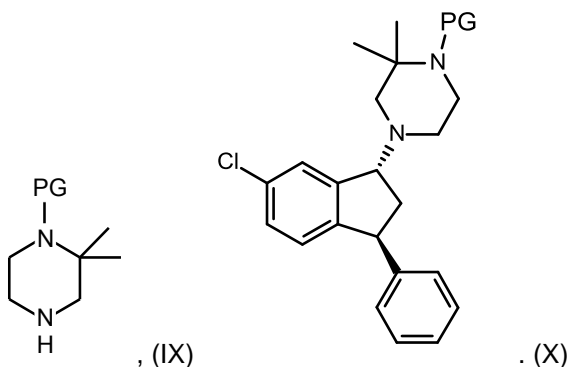
метилують по вторинній аміногрупі (застосовано відновне амінування відповідними агентами, такими як, наприклад, формальдегід, параформальдегід, триоксан або діетоксиметан (DEM)), для одержання вільної основи сполуки формули (I)



Альтернативно, метильну групу можна ввести безпосередньо, використовуючи замість 2,2-диметилпіперазину 1,2,2-триметилпіперазин (формули VIII, наведеної нижче)



при взаємодії із сполукою VI, наприклад, такою, в якій LG являє собою Cl, скорочуючи таким чином синтез на одну стадію. Крім того, піперазинову частину молекули можна ввести шляхом взаємодії сполуки VI із сполукою формули (IX) (наведеної нижче), де PG являє собою захисну групу, таку як, наприклад (але не обмежуючись тільки вказаними прикладами), фенілметоксикарбоніл (часто званий Cbz або Z), трет-бутоксикарбоніл (часто званий BOC), етоксикарбоніл або бензил, одержуючи таким чином сполуку формули (X), наведеної нижче



Після зняття захисту одержують продукт (VII), метилування якого, розглянуте вище, дає кінцевий продукт - сполуку I. Альтернативно, захисну групу, таку як, наприклад, етоксикарбоніл, можна відразу перетворити безпосередньо на метильну групу, використовуючи відповідний відновлювальний агент, наприклад алюмогідрид літію. В процесі синтезу деяка кількість цис-

діастереоізомера сполуки I (тобто 4-((1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин) утворюється як домішка до кінцевого продукту. Ця домішка обумовлена, головним чином, утворенням деякої кількості транс-форми сполуки (VI) (наприклад (1S,3R)-3,5-дихлор-і-феніліндану, де LG являє собою Cl) на стадії утворення сполуки VI. Отже, вміст домішки можна звести до мінімуму кристалізацією бажаної г/мс-форми сполуки VI з суміші транс- і цис-(VI); у випадку, коли LG являє собою Cl в сполуці VI, це можна зробити шляхом перемішування цієї суміші з відповідним розчинником, наприклад, алканом, таким як гептан, в результаті бажана цис-форма VI випадає в осад, а небажана транс-форма сполуки VI переходить в розчин. Бажану цис-форму сполуки VI (наприклад, коли LG являє собою Cl) виділяють фільтруванням, промивають вказаним розчинником і сушать. Якщо цис-форма сполуки VI присутня в партії (VI), використовуваний в синтезі сполуки VII, збільшуватиметься утворення транс-форм сполуки VII (наприклад, 4-((1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазину) як домішки в (VII); це дає другу можливість уникнути присутності цис-форми сполуки I в кінцевому продукті. Було встановлено, що цис-форму сполуки VII можна видалити шляхом осадження відповідної солі сполуки формули VII, наприклад, солі органічної кислоти, такої як органічна двоосновна кислота, відповідно, гідрофумаратної солі або гідромалеатної солі сполуки формули (VII), необов'язково з подальшою перекристалізацією один або кілька разів. Крім того, було знайдено, що домішки в I у вигляді г/мс-діастереоізомера (наприклад, 4-((1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину) можна ефективно видаляти шляхом осадження відповідної солі сполуки формули (I), наприклад, солі органічної кислоти, такої як органічна двоосновна кислота, відповідно, фумаратної солі, наприклад, гідрофумаратної солі сполуки формули (I), необов'язково з подальшою перекристалізацією один або кілька разів. Додатковими об'єктами винаходу також є проміжні сполуки, як описано в даній заявці, для синтезу сполуки формули (I), тобто конкретно проміжні сполуки (Va), VI, наприклад VIa, і VII або солі сполуки VII. У даному контексті зрозуміло, що коли вказують стереоізомерну форму, тоді стереоізомер є головним складником сполуки. Конкретно, коли вказують енантіомерну форму, тоді сполука має енантіомерний надлишок вказаного енантіомера. Відповідно, один варіант здійснення винаходу належить до сполуки формули (Va), яка переважно має енантіомерний надлишок принаймні 60 % (енантіомерний надлишок 60 % означає, що відношення Va до її енантіомера складає 80:20 у вказаній суміші), принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 96 %, переважно принаймні 98 %. Крім того, діастереомерний надлишок сполуки складає переважно принаймні 70 % (діастереомерний надлишок 70 % означає, що відношення сполуки Va до (1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-олу складає 85:15 у вказаній суміші), принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 % або принаймні 95 %.

Один варіант здійснення винаходу належить до практично чистої сполуки Va. Наступний варіант здійснення винаходу належить до сполуки формули (VI), яка переважно має енантіомерний надлишок принаймні 60 %, принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 96 %, переважно принаймні 98 % де LG є придатною до видалення групою, переважно вибраною з групи, що складається з галогену, наприклад хлориду, або сульфонату. Один варіант здійснення винаходу належить до діастереомерної чистоти сполуки VI; тобто сполуки, яка має діастереомерний надлишок переважно принаймні 10 % (діастереомерний надлишок 10 % означає, що відношення сполуки VI до г/мс-діастереоізомера (наприклад (1S,3R)-3,5-дихлор-1-феніліндану, коли LG являє собою Cl) у вказаній суміші складає 55:45), принаймні 25 % або принаймні 50 %. Один варіант здійснення винаходу належить до практично чистої сполуки VI. Відповідно, винахід також належить до сполуки формули (Via), яка переважно має енантіомерний надлишок принаймні 60 %, принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 96 %, переважно принаймні 98 %. Один варіант здійснення винаходу належить до діастереомерної чистоти сполуки, тобто сполуки, яка має діастереомерний надлишок переважно принаймні 10 % (діастереомерний надлишок 10 % означає, що відношення сполуки до цис-діастереоізомеру (1S,3R)-3,5-дихлор-1-феніліндану у вказаній суміші складає 55:45), принаймні 25 % або принаймні 50 %. Один варіант здійснення винаходу належить до практично чистої сполуки VI, де LG являє собою Cl. Винахід також належить до сполуки (VII) структури: що переважно має енантіомерний надлишок принаймні 60 % (енантіомерний надлишок 60 % означає, що відношення VII до її енантіомера складає 80:20 у вказаній суміші), принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 96 %, переважно принаймні 98 %, або до її солі, такої як, наприклад, фумаратна сіль, наприклад гідрофумарат, або малеатна сіль, наприклад гідромалеат. Один варіант здійснення винаходу належить до сполуки VII діастереомерної чистоти, тобто сполуки, яка має діастереомерний надлишок переважно принаймні 10 % (діастереомерний надлишок 10 % означає, що відношення сполуки VII до цис-(1S,3S)-діастереоізомеру у вказаній суміші

складає 55:45), принаймні 25 %, принаймні 50 %, принаймні 70 %, принаймні 80 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %. Один варіант здійснення винаходу належить до практично чистої сполуки VII або її солі. Наступний об'єкт винаходу належить до сполуки I або до її солі, зокрема фумаратної, малонатної або сукцинатної солі, яку можна одержувати, зокрема одержана за способом за винаходом, як описано в даній заявці. Наступний об'єкт винаходу належить до сполуки VII або до її солі, наприклад, фумаратної солі, яку можна одержувати, зокрема одержана за способом за винаходом, як описано в даній заявці. Фармацевтичне застосування. Фізичні властивості солей сполуки I за винаходом указують на те, що вони особливо корисні як фармацевтичний засіб. Відповідно, цей винахід, крім того, належить до фармацевтичної композиції сукцинатної солі, зокрема до гідросукцинатної солі, як описано тут (наприклад, до альфа- або бета-форми, як описано тут) або до малонатної солі, зокрема до гідромалонатної солі сполуки формули (I). Винахід також належить до застосування таких солей і композицій в медицині, наприклад, для лікування захворювань центральної нервової системи, що включають психоз, зокрема шизофренію або інші захворювання з психотичними симптомами, такі як, наприклад, шизофренія, шизоморфний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткочасний психотичний розлад, сумісний (подільний) психотичний розлад, а також інші психотичні порушення або захворювання з психотичними симптомами, наприклад, манія в біполярному розладі. Крім того, антагоністична активність сполуки за винаходом відносно рецепторів 5-HT₂ примушує припустити, що сполука може мати відносно низький ризик щодо екстрапірамідних побічних ефектів.

Цей винахід також належить до застосування сукцинатної або малонатної солі за винаходом, переважно гідросукцинатної солі (наприклад, її кристалічної альфа-форми) або гідромалонатної солі сполуки формули (I) для лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з тривожних розладів, афективних розладів, що включають депресію, порушення сну, мігрень, індукованого нейрорептиками паркінсонізму, кокаїнової залежності, ніотинової залежності, алкоголізму та інших розладів, пов'язаних із зловживаннями. У широкому аспекті цей винахід належить до способу лікування шизоморфного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короткочасного психотичного розладу, сумісного (подільного) психотичного розладу або манії в біполярному розладі, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі. Оскільки використовуваний тут термін "транс-4-(6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин" не містить будь-якої конкретної вказівки на енантіомерну форму (наприклад, використовуючи прийняті позначення (+) і (-) або R/S), це означає, що він належить до будь-якої енантіомерної форми вказаної сполуки, тобто до будь-якого з двох енантіомерів 4-((1R,3S)-6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I) або 4-((1S,3R)-6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або до суміші цих двох, наприклад, рацемічної суміші. Проте, в даному контексті переважно, коли вміст енантіомера, відповідного енантіомеру сполуки (I), складає принаймні 50 %, тобто принаймні такий, як в рацемічній суміші, але переважним є енантіомерний надлишок сполуки I. У цьому контексті для фармацевтичного застосування зрозуміло, що коли вказана енантіомерна форма сполуки транс-4-(6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (наприклад, як зроблено у формулі (I)), тоді сполука відносно стереохімічно чиста, як описано вище, енантіомерний надлишок складає переважно принаймні 80 % (енантіомерний надлишок 80 % означає, що відношення сполуки I до її енантіомера складає 90:10 у вказаній суміші), принаймні 90 %, принаймні 96 % або переважно принаймні 98 %.

У переважному варіанті здійснення винаходу діастереомерний надлишок сполуки I складає принаймні 90 % (діастереомерна чистота 90 % означає, що відношення сполуки I до цис-4-((1R,3S)-6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину складає 95:5), принаймні 95 %, принаймні 97 % або принаймні 98 %. У переважному варіанті здійснення винахід належить до способу лікування шизоморфного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короткочасного психотичного розладу, сумісного (подільного) психотичного розладу або манії в біполярному розладі, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) [тобто 4-((1R,3S)-6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину] або її солі. Один варіант здійснення винаходу належить до способу лікування позитивних симптомів шизофренії, негативних симптомів і депресивних симптомів шизофренії, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-фенілндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, переважно сполуки формули (I) або її солі або в переважному варіанті здійснення винаходу сукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I), переважно гідросукцинатної або гідромалонатної солі сполуки формули (I). Наступний варіант здійснення винаходу належить до способу лікування позитивних симптомів шизофренії, який включає

введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, переважно сполуки формули (I) або її солі або в переважному варіанті здійснення винаходу сукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I), переважно гідросукцинатної або гідромалонатної солі сполуки формули (I).

5 Ще один варіант здійснення винаходу належить до способу лікування негативних симптомів шизофренії, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, або переважно сполуки формули (I) або її солі, або в переважному варіанті здійснення винаходу сукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I), переважно гідросукцинатної або гідромалонатної солі сполуки формули (I).
10 Наступний варіант здійснення винаходу належить до способу лікування депресивних симптомів шизофренії, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, переважно сполуки формули (I) або її солі, або в переважному варіанті здійснення винаходу гідросукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I).

15 Наступний об'єкт винаходу належить до способу лікування манії та/або підтримки біполярного розладу, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, переважно сполуки формули (I) або її солі, або в переважному варіанті здійснення винаходу сукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I), переважно гідросукцинатної або гідромалонатної солі сполуки формули (I).
20 Наступний об'єкт винаходу належить до способу лікування індукованого нейролептиками паркінсонізму, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, переважно сполуки формули (I) або її солі, або в переважному варіанті здійснення винаходу сукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I), переважно гідросукцинатної або гідромалонатної солі сполуки формули (I).
25 Крім того, винахід належить до способу лікування наркотичної залежності, наприклад, нікотинової, алкогольної або кокаїнової залежності, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки транс-4-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину або її солі, переважно сполуки формули (I) або її солі, або в переважному варіанті здійснення винаходу сукцинатної або малонатної солі сполуки формули (I), переважно гідросукцинатної або гідромалонатної солі сполуки формули (I). Сіль або композицію за винаходом можна вводити будь-яким відповідним шляхом, наприклад, перорально, букально, сублінгвально або парентерально, і сіль може знаходитися в будь-якій формі, відповідній для такого введення, наприклад, у вигляді пігулок, капсул, порошків, сиропів або розчинів або дисперсій для ін'єкцій.
30 В одному з варіантів здійснення винаходу сіль за винаходом вводять у вигляді твердої фармацевтичної форми, пігулки або капсули, відповідно. Способи одержання твердих фармацевтичних препаратів добре відомі в даній галузі техніки. Пігулки можуть бути одержані змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами, наповнювачами і розріджувачами і потім пресуванням суміші у відповідній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів, наповнювачів і розчинників включають кукурудзяний крохмаль, лактозу, тальк, стеарат магнію, камедь і їм подібні речовини. Будь-які інші ад'юванти і добавки, такі як барвники, ароматизатори, консерванти і т.п. також можна використовувати за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами. Розчини для ін'єкцій можна одержувати розчиненням солі за винаходом і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкцій, переважно стерильній воді, доведенням розчину до потрібного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням відповідних ампул або флаконів. Можна додавати будь-які відповідні добавки, які звичайно використовують в даній галузі техніки, такі як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти, солубілізатори і т.п. Денна доза вищезгаданої сполуки формули (I), в розрахунку на вільну основу, складає відповідно від 1,0 до 160 мг на день, більш підходяща доза складає від 1 до 100 мг, наприклад, переважно від 2 до 55 або від 3 до 55 мг.
40
45

50 Термін "лікування", використовуваний в даній заявці у зв'язку із захворюваннями і розладами, включає також профілактику залежно від обставин. Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами, які не є обмежувальними.

Приклади одержання сполук.

Аналіз

55 Енантіомерний надлишок сполуки (Va) в прикладі 1a визначають за допомогою хіральної ВЕРХ на колонці CHIRALCEL® OD 0,46 см ID (ID - внутрішній діаметр) × 25 см L (L - довжина), 10 мкм при 40 °C. Як рухому фазу використовують н-гексан/етанол 95:5 (об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв., детектування здійснюють УФ-детектором при 220 нм.

Аналіз методом ВЕРХ ступеня перетворення, використовуваний для прикладів 1b:

60 Колонка: колонка A Lichrospher RP-8, 250 × 4 мм (розмір частинок 5 мкм)

Елюент: забуферений MeOH/вода, приготований таким чином: 1,1 мл Et₃N додають до 150 мл води, 10 % H₃PO₄ (водн.) додають до pH=7 і водою доводять загальний об'єм до 200 мл. Суміш додають до 1,8 л MeOH.

Енантіомерний надлишок сполуки (Va) в прикладі 1b визначають за допомогою хіральної ВЕРХ, використовуючи колонку CHIRALPAK® AD 0,46 см (ID) x 25 см (L), 10 мкм при 21 °C. Як рухому фазу використовують гептан/етанол/діетиламін, 89,9:10:0,1 (об'єм/об'єм/об'єм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв., детектування здійснюють УФ-детектором при 220 нм.

Енантіомерний надлишок сполуки (I) визначають електрофорезом з використанням кварцової капілярної колонки (CE) в наступних умовах: капіляр: 50 мкм (ID) x 64,5 см L, робочий буфер: 1,25 мМ р-циклодекстрину в 25 мл розчину дигідрофосфату, pH 1,5, напруга: 16 кВ, температура: 22 °C, уприскування: 50 мбар протягом 5 секунд, детектування: детектування на колонці за допомогою діодної матриці при 192 нм, концентрації зразка: 500 мкг/мл. У вказаній системі час утримування сполуки I складає приблизно 33 хвилини і час утримування іншого енантіомера складає приблизно 35 хвилин.

¹H ЯМР спектри реєструють на приладі Bruker Avance DRX500 (500,13 МГц) або на приладі Bruker AC 250 (250,13 МГц). Хлороформ (99,8 % D) або диметилсульфоксид (99,8 % D) використовують як розчинники, а тетраметилсилан (TMC) - як внутрішній стандарт.

Відношення цис/транс-форм для сполук I і VII визначають методом ¹H ЯМР, як описано (Bøgesø et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 4380-4392 (сторінка 4388, правий стовпчик). Відношення цис-транс-форм сполуки VI визначають також методом ¹H ЯМР в хлороформі, використовуючи інтеграли сигналу при 5,3 ppm (млн⁻¹) для транс-ізомеру і сигналу при 5,5 ppm (млн⁻¹) для транс-ізомеру.

Звичайно методом ЯМР можна визначити вміст приблизно 1 % небажаного ізомеру.

Порошкові рентгенівські дифрактограми реєструють на дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO при використанні CuK_{α1} випромінювання. Вимірювання проводять в режимі відбиття в інтервалі кутів відбиття 2θ від 5 до 40°.

Температури плавлення визначають, використовуючи диференціальну сканувальну калориметрію (DSC) на приладі TA-Instruments DSC-2920, каліброваному при 5°/хвилину і одержують температуру плавлення як початкове значення. Близько 2 мг зразка нагрівають із швидкістю 5°/хвилину в нещільно закритій чашці в струмі азоту. Синтез ключового початкового матеріалу Сполуку V синтезують із сполуки IV відновленням боргідридом натрію (NaBH₄), адаптуючи спосіб, описаний в роботі (Bøgesø J. Med. Chem., 1983, 26, 935), використовують етанол як розчинник і проводять реакцію при температурі приблизно 0 °C. Обидві сполуки описані в Bøgesø et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 4380-4392. Сполуку IV синтезують з II, використовуючи загальні методики, описані в статті (Sommer et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 4822), де також описано сполуку II та її синтез.

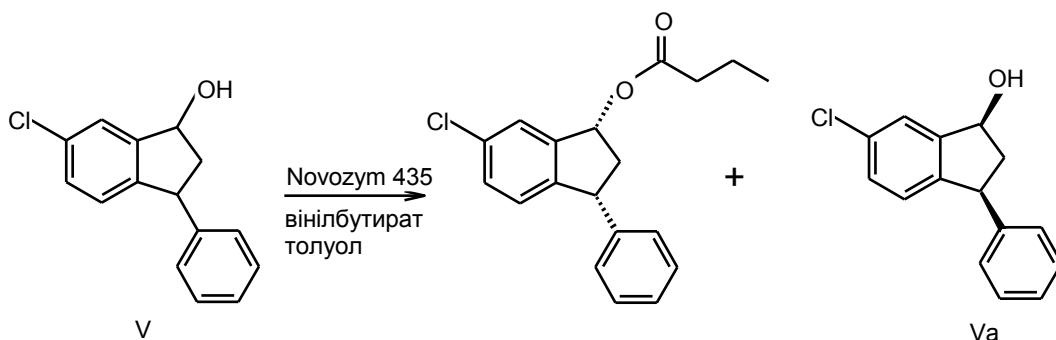
Приклад 1a

Синтез (1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-олу (Va) із застосуванням хіральної хроматографії

Рацемічний цис-6-хлор-3-феніліндан-1-ол (V) (492 г) розділяють за допомогою препаративної хроматографії на колонці CHIRALPAK® AD 10 см (ID) x 50 см L, 10 мкм при 40 °C. Як рухому фазу використовують метанол при витраті потоку 190 мл/хвилину, детектування здійснюють УФ-детектором при 287 нм. Рацемічний спирт (V) вводять у вигляді розчину концентрацією 50000 ppm (млн⁻¹) в метанолі; уприскують 90 мл з інтервалами 28 хвилин. Всі фракції, що містять вказану в заголовку сполуку з більш ніж 98 % енантіомерним надлишком, об'єднують і випарюють насухо на роторному випарнику з подальшим сушінням у вакуумі при 40 °C. Вихід складає 220 грамів твердої речовини. Дані елементного аналізу і ЯМР відповідають структурі, енантіомерний надлишок вище 98 % згідно з хіральною ВЕРХ [α]_D²⁰+44,5° (c=1,0, метанол).

Приклад 1b

Синтез (1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-олу (Va) із застосуванням ферментативного розділення



Сполуку V (5 г, 20,4 ммоль) розчиняють в 150 мл безводного толуолу. Додають 0,5 г Novozym 435 (*Candida Antarctica lipase B*) (Novozymes A/S, Fluka Cat. - No. 73940), а потім вінілбутират (13 мл, 102,2 ммоль). Суміш перемішують механічною мішалкою при 21 °С. Через 1 день додають додатково 0,5 г Novozym 435. Через 4 дні при перетворенні 54 % суміш фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи оливу, яка містить суміш складного ефіру (1K,3K)-цис-6-хлор-3-феніліндан-1-ол-бутирату і цільової сполуки Va з енантіомерним надлишком 99,2 % (99,6 % сполуки Va і 0,4 % (1R,3R)-цис-6-хлор-3-феніліндан-1-олу).

Синтез (I) і видалення домішки у вигляді цис-діастереоізомера осадженням гідрофумаратної солі (I)

Приклад 2

Синтез (1S,3S)-3,5-дихлор-1-феніліндану (VI, LG=Cl)

Цис-(1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-ол (Va) (204 г), одержаний, як описано в прикладі 1а, розчиняють в ТГФ (1500 мл) і охолоджують до -5 °С. Додають по краплях тіонілхлорид (119 г) у вигляді розчину в ТГФ (500 мл) протягом 1 години. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають лід (100 г). Коли лід розплавляється, розділяють водну фазу (А) і органічну фазу (В) і органічну фазу (В) двічі промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (200 мл). Фази з бікарбонатом натрію об'єднують з водною фазою А, доводять рН до 9, додаючи гідроксид натрію (28 %) і використовують ще для одного промивання органічної фази (В). Утворену водну фазу (С) і органічну фазу (В) розділяють і водну фазу (С) екстрагують етилацетатом. Етилацетатну фазу об'єднують з органічною фазою (В), сушать над сульфатом магнію і випарюють насухо на роторному випарнику, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оливи з виходом 240 г, яку відразу ж використовують в прикладі 5. Відношення цис/транс складає 77:23 (за даними ЯМР).

Приклад 3

Синтез 3,3-диметилпіперазин-2-ону

Карбонат калію (390 г) і етилендіамін (1001 г) перемішують з толуолом (1,50 л). Додають розчин етил-2-бромізобутирату (500 г) в толуолі (750 мл). Суспензію кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі та фільтрують. Осад на фільтрі промивають толуолом (500 мл). Об'єднані фільтрати (об'єм 4,0 л) нагрівають на водяній бані та переганяють при тиску в 0,3 атм, використовуючи апарат Кляйзена; перші 1200 мл дистиляту збирають при 35 °С (температура суміші становить 75 °С). Додають додаткову кількість толуолу (600 мл) і збирають ще 1200 мл дистиляту при 76 °С (температура суміші становить 80 °С). Знову додають толуол (750 мл) і збирають 1100 мл дистиляту при 66 °С (температура суміші становить 71 °С). Суміш перемішують на льодяній бані та вносять затравку, в результаті продукт випадає в осад. Продукт виділяють фільтруванням, промивають толуолом і сушать протягом ночі у вакуумній сушильній шафі при 50 °С. Вихід 3,3-диметилпіперазин-2-ону складає 171 г (52 %). Дані ЯМР відповідають структурі.

Приклад 4

Синтез 2,2-диметилпіперазину

Суміш 3,3-диметилпіперазин-2-ону (8,28 кг, 64,6 моль) і тетрагідрофурану (ТГФ) (60 кг) нагрівають до 50-60 °С, внаслідок чого утворюється мутнуватий розчин. ТГФ (50 кг) перемішують в атмосфері азоту і додають LiAlH_4 (250 г, в розчинній пластиковій упаковці від Chemetall), що приводить до повільного виділення газу. Після припинення виділення газу, додають додаткову кількість LiAlH_4 (всього використовують 3,0 кг, 79,1 моль), і температура підвищується від 22 °С до 50 °С внаслідок екзотермічної реакції. Поволі додають розчин 3,3-диметилпіперазин-2-ону протягом 2 годин при 41-59 °С. Суспензію перемішують протягом ще однієї години при 59 °С (температура "сорочки" становить 60 °С). Суміш охолоджують і протягом двох годин додають воду (3 л), підтримуючи температуру нижче 25 °С (необхідно

охолоджувати при температурі в сорочці 0 °С). Потім додають гідроксид натрію (15 %, 3,50 кг) протягом 20 хвилин при 23 °С, при обов'язковому охолодженні. Протягом півгодини додають додаткову кількість води (9 л) (при обов'язковому охолодженні) і одержану суміш перемішують протягом ночі в атмосфері азоту. Додають фільтрувальний агент целіт (Celit) (4 кг) і суміш фільтрують. Осад на фільтрі промивають ТГФ (40 кг). Об'єднані фільтрати концентрують в реакторі доти, поки температура в реакторі не підніметься до 70 °С (температура перегонки 66 °С) при тиску 800 мбар. Залишок (12,8 кг) додатково концентрують на роторному випарнику до об'єму приблизно 10 л. Нарешті, суміш піддають фракційній перегонці при атмосферному тиску і збирають продукт при температурі 163-4 °С. Вихід складає 5,3 кг (72 %). Дані ЯМР відповідають структурі.

Приклад 5

Синтез транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазину (VII)

Цис-(1S,3S)-3,5-дихлор-1-феніліндан (VI LG=Cl) (240 г) розчиняють в бутан-2-оні (1800 мл). Додають карбонат калію (272 г) і 2,2-диметилпіперазин (одержаний в прикладі 4) (113 г) і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 40 годин. До реакційної суміші додають діетиловий ефір (2 л) і 1М соляну кислоту (6 л). Фази розділяють і рН у водній фазі знижують з 8 до 1 дією концентрованої соляної кислоти. Водну фазу використовують для промивання органічної фази ще раз для того, щоб гарантувати, що весь продукт знаходиться у водній фазі. До водної фази додають гідроксид натрію (28 %) до рН 10 і водну фазу двічі екстрагують діетиловим ефіром (2 л). Ефірні екстракти об'єднують, сушать над сульфатом натрію, випарюють насухо на роторному випарнику і одержують вказану в заголовку сполуку (вихід 251 г) у вигляді оливи, яку відразу ж використовують в наступному прикладі. Відношення цис/транс складає 82:18 (за даними ЯМР).

Приклад 6

Синтез гідрофумарату транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I)

Неочищений транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазин (VII) (250 г) змішують з формальдегідом (37 % у воді, 300 мл) і мурашиною кислотою (366 г) і суміш поволі нагрівають до кипіння. Суміш перемішують при кипінні протягом 3,5 годин і після охолодження до кімнатної температури додають воду (1200 мл). Суміш двічі екстрагують ефіром (1200 мл) і потім водну фазу роблять лужною, додаючи гідроксид натрію (28 %, приблизно 500 мл). Водну фазу три рази екстрагують ефіром (900 мл). Органічні фази об'єднують і промивають насиченим розчином хлориду натрію (650 мл) і водою (двічі) (500 мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випарюють насухо на роторному випарнику. Одержують 212 г вільної основи транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I) у вигляді оливи, що містить 19 % цис-діастереоізомера (за даними ЯМР). Сполуки розчиняють в 1-пропанолі (3,18 л), суміш нагрівають до 50 °С і одержують прозорий розчин. Додають фумарову кислоту (69,3 г), одержуючи прозорий розчин. Суміші дають охолотитися, в результаті вказана в заголовку сполука випадає в осад. Продукт фільтрують, промивають 1-пропанолом і сушать у вакуумі при 60 °С. Одержують 182 г продукту, що містить менше 1 % цис-діастереоізомера (за даними ЯМР). Дані елементного аналізу і ЯМР відповідають структурі. Енантімерний надлишок складає більше 99 % (за даними хірального капілярного електрофорезу (CE). $(\alpha)_D^{20} = -22,8^\circ$ (c=1,0, метанол). Виділення вільного аміну (I) з гідрофумаратної солі та повторне осадження у вигляді гідросукцинатної і гідромалонатної солей.

Приклад 7

Синтез вільної основи 4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I) Гідрофумарат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I) (25,0 г) суспендують в толуолі (125 мл). Додають 25 % водний аміак (75 мл). Три фази перемішують доти, поки всі тверді речовини не зникнуть. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу промивають толуолом (25 мл). Об'єднані толуольні фази промивають водою (25 мл). Водну фазу відкидають, а органічну фазу сушать над сульфатом натрію (35 г), суспензію фільтрують і фільтрат випарюють насухо на роторному випарнику, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оливи. Неочищену вільну основу (15 г) використовують без додаткового очищення.

Приклад 8

Синтез гідросукцинату транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I)

Неочищений транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин (I) (8,50 г оливи), одержаний, як описано вище в прикладі 7, розчиняють в ацетоні (30 мл). Готують суспензію бурштинової кислоти (3,25 г) в ацетоні (32 мл) і додають розчин транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I), бурштинова кислота розчиняється і

незабаром випадає в осад гідросукцинат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I). Суспензію охолоджують до 0 °C протягом 90 хвилин, потім відокремлюють осад центрифугуванням. Супернатант відкидають і осад промивають ацетоном (20 мл). Суспензію центрифугують, супернатант відкидають і осад сушать "у вакуумі" при 50 °C.

5 Вихід 8,56 г.

Коли дану методику здійснюють вперше, виділений продукт знаходиться у бета-формі, подальші повторення приводять в результаті до утворення більш стабільної альфа-форми гідросукцинату сполуки I.

10 У вищеописаному експерименті ацетон можна замінити водним ацетоном (95 %), який також приводить до утворення альфа-форми гідросукцинату сполуки I.

Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC) показує ендотерму з початковою температурою 140 °C і піком при 141 °C, що відповідає альфа-формі. XRPD дифрактограма відповідає альфа-формі.

Приклад 9

15 Гідромалонат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I)

Неочищений транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин (I) (1,0 г, 2,81 ммоль), одержаний, як описано вище в прикладі 7, розчиняють в 2-пропанолі (5 мл). Готують розчин малонової кислоти (0,291 г, 2,46 ммоль) в 2-пропанолі (5 мл) і додають розчин транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I), в результаті в осад
20 випадає гідромалонат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію. Суспензію охолоджують до кімнатної температури, потім відокремлюють осад центрифугуванням. Супернатант відкидають і осад промивають 2-пропанолом (5 мл). Суспензію центрифугують, супернатант відкидають і осад сушать "у вакуумі" при 50 °C. Вихід 0,98 г (84 %). Елементний аналіз відповідає структурі. Рентгенівська дифрактограма відповідає
25 рентгенодифрактограмі гідромалонату, як показано на Фіг. 3.

Синтез сполуки (I), утворення солі (VII) для того, щоб видалити цис-діастереоізомер (VII) і утворення гідросукцинатної солі з неочищеної (I).

Приклад 10

30 Синтез гідромалеату транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазинію (VII)

Повторюють приклади 2 і 5, одержуючи неочищений транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазин (VII) (близько 20 г) у вигляді оливи, яку додатково очищають флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат/етанол/триетиламін, 90:5:5) і потім випарюють насухо на роторному випарнику. Одержують 12 г вказаної в заголовку сполуки у
35 вигляді оливи (відношення цис/транс складає 90:10 за даними ЯМР). Оливу розчиняють в етанолі (100 мл) і до одержаного розчину додають розчин малонової кислоти в етанолі до pH 3. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і утворений осад збирають фільтруванням. Об'єм етанолу зменшують і виділяють ще одну партію осаду. Вихід
40 твердої вказаної в заголовку сполуки складає 3,5 г (наявність цис-ізомеру не визначається за ЯМР). Температура плавлення 175-178 °C.

Приклад 11

Транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазинин (VII)

Суміш гідромалеату транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазинію (VII) (9,9 г), концентрованого водного аміаку (100 мл), насиченого розчину хлориду натрію (150
45 мл) і етилацетату (250 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Фази розділяють і водну фазу ще раз екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють насухо у вакуумі. Вихід 7,5 г оливи.

Приклад 12

50 Одержання вільної основи транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I)

Транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазин (8,9 г) (VII) розчиняють в мурашиній кислоті (10,5 мл) і до розчину додають формальдегід (10,5 мл). Нагрівають до 60 °C і витримують при вказаній температурі протягом 2,5 годин. Після охолодження реакційної
55 суміші додають воду (50 мл) і гексан (50 мл). Водним NaOH (27 %, 33 мл) доводять pH до >12. Гексанову фазу промивають водним NaCl (20 мл) і водою (20 мл). Гексан обмінюють азеотропним чином з ацетоном (90 мл) і суміш концентрують. Неочищену вільну основу в ацетоні (10 мл) використовують без додаткового очищення.

Приклад 13

60 Гідросукцинат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I)

Неочищений транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазин (I) у ацетоновому розчині (10 мл). Готують суспензію бурштинової кислоти (3,4 г) в ацетоні (20 мл), додають розчин транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (I) і суміш нагрівають до кипіння (55 °C). Бурштинова кислота розчиняється, і під час охолодження починає випадати в осад гідросукцинат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I). Суспензію залишають на ніч для осадження. Гідросукцинат транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію виділяють фільтруванням і промивають ацетоном (20 мл). Продукт сушать "у вакуумі" при 60 °C. Вихід 7,9 г.

За допомогою диференціальної сканувальної калориметрії одержано ендотерму з початковою температурою 140 °C і піком при 141 °C, що відповідає альфа-формі. XRPD дифрактограма відповідає альфа-формі (α)_D²⁰ = -22,04° (с=1,0, метанол). Синтез I з використанням 1,2,2-триметилпіперазину.

Приклад 14

Синтез 3,3,4-триметилпіперазин-2-ону

3,3-Диметилпіперазин-2-он (50 г) суспендують в 1,2-диметоксетані (DME) (150 мл) і додають карбонат калію (70 г). Протягом півгодини додають метилйодид (66,4 г), при цьому суміш злегка охолоджують, дозволяючи температурі підніматися до 50 °C. Суміш перемішують протягом 9 годин на масляній бані при 40-45 °C і відбирають зразок для ЯМР, який показує, що залишилося 8 % початкової речовини (сигнал при 2,8 ppm (млн⁻¹). Додають додаткову кількість метилйодиду (4,6 г) і суміш перемішують ще 2,5 години при 40 °C; ЯМР-аналіз нового зразка вказує на повне перетворення. Суміш фільтрують і осад на фільтрі промивають DME. Фільтрат випарюють насухо і одержують 41 г вказаної в заголовку сполуки. Дані ЯМР відповідають структурі.

Приклад 15

Синтез 1,2,2-триметилпіперазину

Розчин алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (ТГФ) (1,0 М, Aldrich cat. no. 21, 277-6, 90 мл) нагрівають до 50 °C на масляній бані. Поволі додають неочищений 3,3,4-триметилпіперазин-2-он (10 г), суспендований в ТГФ, що приводить до виділення газу. Утворену суміш перемішують при 45-56 °C протягом 4 годин до повного перетворення у вказану в заголовку сполуку (згідно ЯМР) (відсутній сигнал початкової речовини при 1,2 ppm (млн⁻¹)). Суміш охолоджують і додають воду (3,3 мл), що приводить до виділення газу. Потім додають 15 % водний розчин гідроксиду натрію (3,3 мл), що підсилює виділення газу і під кінець додають воду (10 мл). Суміш фільтрують і осад на фільтрі промивають ТГФ (100 мл). Фільтрати концентрують на роторному випарнику (0,3 атм і 60 °C на водяній бані). Залишок розчиняють в ТГФ (200 мл) і сушать сульфатом натрію, потім суміш фільтрують, фільтрат концентрують на роторному випарнику (0,2 атм. і 60 °C на водяній бані) і одержують 6,4 г вказаної в заголовку сполуки. Дані ЯМР відповідають структурі, речовина містить невелику кількість ТГФ.

Приклад 16

Синтез гідросукмарату транс-4-((1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I) із сполуки VI

Транс-(1S,3S)-3,5-дихлор-1-феніліндан (VI з LG=Cl) (17,8 г) вводять в реакцію поєднання з перегнаним 1,2,2-триметилпіперазином (VIII) (8,7 г), використовуючи методику, описану в прикладі 5. Початкову речовину, вільний амін (15,7 г), що містить 6 % цис-ізомеру, використовують для утворення гідросукмаратної солі за методикою, описаною в прикладі 6. Вихід вказаної в заголовку сполуки 15,7 г; дані ЯМР відповідають структурі, присутність цис-ізомеру не спостерігають. Синтез кристалічної бета-форми гідросукцинатної солі сполуки I

Приклад 17

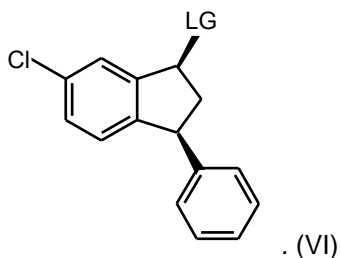
Синтез гідросукцинату транс-4-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазинію (I), бета-форми Гідросукцинат сполуки I (50 мг) суспендують у воді (1 мл) і дозволяють урівноважитися протягом 3 днів. Нерозчинену речовину видаляють фільтруванням. Бета-форма гідросукцинату сполуки I утворюється при природному випаровуванні розчинника. Після повного випаровування розчинника бета-форму аналізують за методами XRPD і DSC. Результати аналізу: Диференціальна сканувальна калориметрія (DSC) показує ендотерму з початковою температурою 135,6 °C і пік при 137,5 °C, що відповідає бета-формі. XRPD відповідає бета-формі.

Характеристика солей

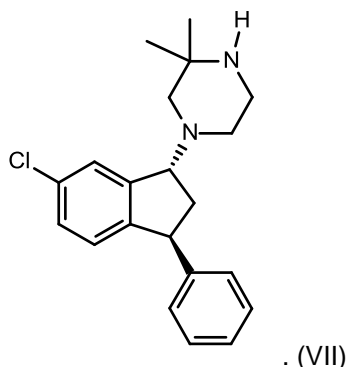
Приклад 18

Розчинність солей сполуки формули (I)

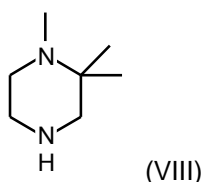
Розчинність солей у воді визначали додаванням надлишку (50 мг) солі до 2 мл води. Суспензії залишають при перемішуванні принаймні на 24 години, потім вимірюють pH і визначають концентрацію методом ВЕРХ. Виділяють твердий осад і залишають сушитися в



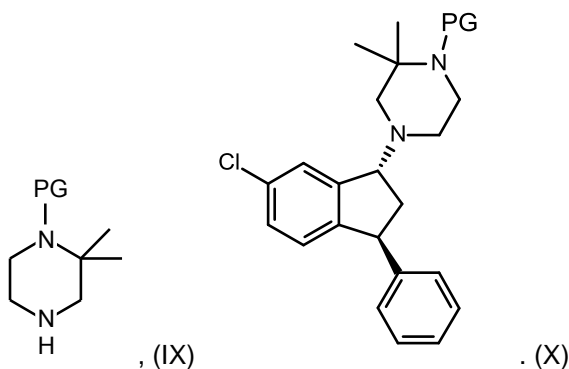
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що галоген являє собою Cl або Br, переважно Cl.
 4. Спосіб за п. 2 або п. 3, який **відрізняється** тим, що сполуку VI осаджують з відповідного розчинника.
 5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що LG являє собою галоген, переважно Cl, а розчинник являє собою алкан, наприклад гептан.
 6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що сполуку VI піддають взаємодії з 2,2-диметилпіперазином з одержанням сполуки формули VII



7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що здійснюють метилування по вторинній аміногрупі з одержанням вільної основи сполуки формули I.
 8. Спосіб за п. 6 або п. 7, який **відрізняється** тим, що сполуку формули VII осаджують у вигляді відповідної солі, наприклад солі органічної кислоти, такої як органічна двоосновна кислота.
 9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що утворена сіль являє собою гідрофумарат або гідромалеат сполуки VII.
 10. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що сполуку VI піддають взаємодії з 1,2,2-триметилпіперазином формули (VIII)

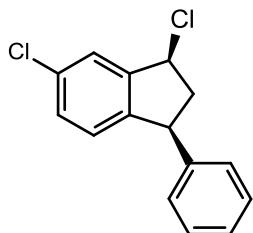


- з одержанням вільної основи сполуки формули (I).
 11. Спосіб за будь-яким з пп. 3-7, який **відрізняється** тим, що:
 - здійснюють взаємодію сполуки VI з 2,2-диметилпіперазином (IX), захищеним в положенні 1, де PG являє собою захисну групу, з утворенням сполуки формули X; і
 - проводять зняття захисту сполуки X з одержанням сполуки VII або для перетворення сполуки X відразу в сполуку I,
 де сполуки IX і X є наступними:



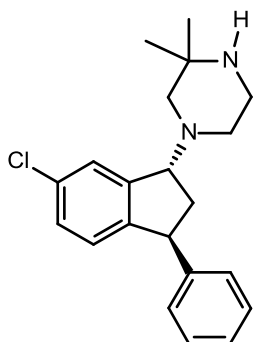
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що захисну групу PG вибирають з групи фенілметоксикарбонілу, трет-бутилкарбонілу, етоксикарбонілу і бензилу.

13. Спосіб одержання сполуки формули I або її солі, при якому здійснюють взаємодію сполуки формули VIa (тобто сполуки VI, де LG являє собою Cl)



5 (VIa)

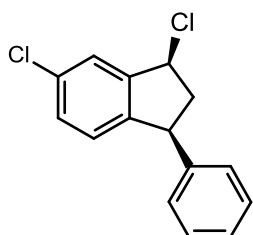
з 2,2-диметилпіперазином, одержуючи сполуку формули VII



, (VII)

а потім здійснюють метилування вторинної аміногрупи, внаслідок чого одержують сполуку формули I.

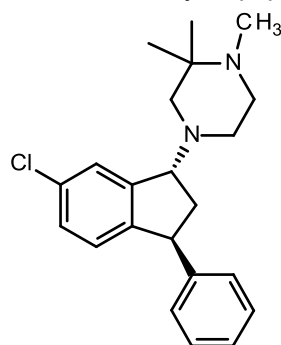
10 14. Спосіб одержання сполуки формули I або її солі, при якому здійснюють взаємодію сполуки формули VIa (тобто сполуки VI, де LG являє собою Cl)



(VIa)

з 2,2-диметилпіперазином у присутності основи, подальше відновне амінування відповідними реагентами, такими як формальдегід, параформальдегід, триоксан або діетоксиметан, і виділення сполуки формули I

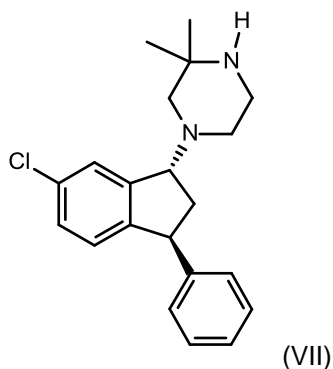
15



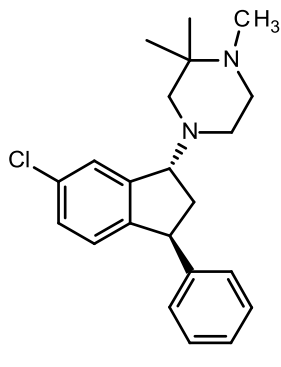
(I)

у вигляді вільної основи або у вигляді її солі.

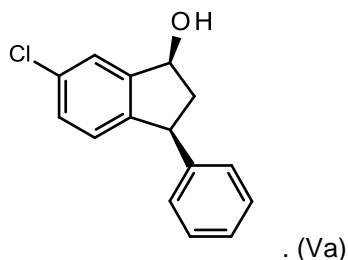
15. Спосіб одержання 4-((1R,3S)-(6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-1,2,2-триметилпіперазину (формули I) або його солі, при якому здійснюють перетворення сполуки формули VII



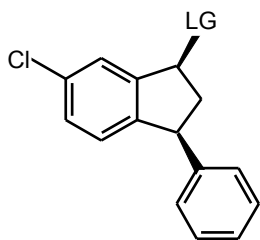
в сполуку формули I



16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (I) осаджують у вигляді відповідної солі, наприклад солі органічної кислоти, такої як органічна двоосновна кислота, з видаленням небажаного цис-діастереоізомера.
17. Спосіб за п. 16, де утворена сіль являє собою гідроксидну сіль сполуки I.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що здійснюють одержання сукцинатної солі сполуки формули (I), зокрема гідроксидної солі.
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що гідроксид сполуки I одержують в розчиннику, який являє собою кетон, переважно в ацетоні, наприклад водному ацетоні.
20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що здійснюють одержання малонатної солі сполуки формули (I), зокрема гідромалонатної солі.
21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що гідромалонат сполуки I одержують в спиртному розчиннику, наприклад в 2-пропанолі.
22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що здійснюють перетворення вільної основи сполуки формули (I) в сукцинатну сіль сполуки формули (I), зокрема гідроксидну сіль, або в малонатну сіль сполуки формули (I), зокрема гідромалонатну сіль.
23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що одержану основу формули (I) спочатку виділяють у вигляді її фумаратної солі, яку необов'язково перекристалізують один або кілька разів, потім фумаратну сіль обробляють основою для виділення вільної основи сполуки формули (I), яку потім перетворюють на її сукцинатну або малонатну сіль.
24. Спосіб за будь-яким з пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що здійснюють подальше виділення сполуки формули I у вигляді вільної основи або її солі, наприклад у вигляді сукцинатної солі, зокрема гідроксидної солі, або у вигляді малонатної солі, зокрема гідромалонатної солі.
25. Цис-(1S,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-ол структурної формули Va



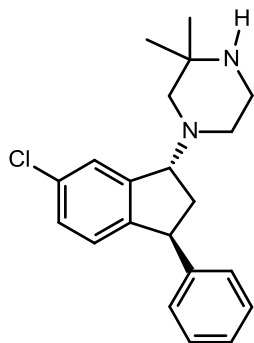
26. Цис-(1S,3S)-3-заміщений-5-хлор-1-феніліндан структурної формули VI



, (VI)

де LG являє собою придатну до видалення групу, вибрану з групи, що складається з галогену та сульфонату.

27. Транс-1-((1R,3S)-6-хлор-3-феніліндан-1-іл)-3,3-диметилпіперазин структурної формули VII

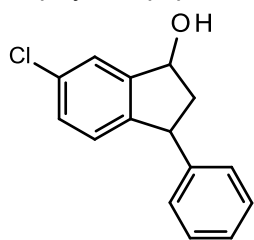


(VII)

5

або його солі.

28. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14 або пп. 16-24, який **відрізняється** тим, що сполуку Va одержують ферментативним розділенням сполуки (V)



(V)

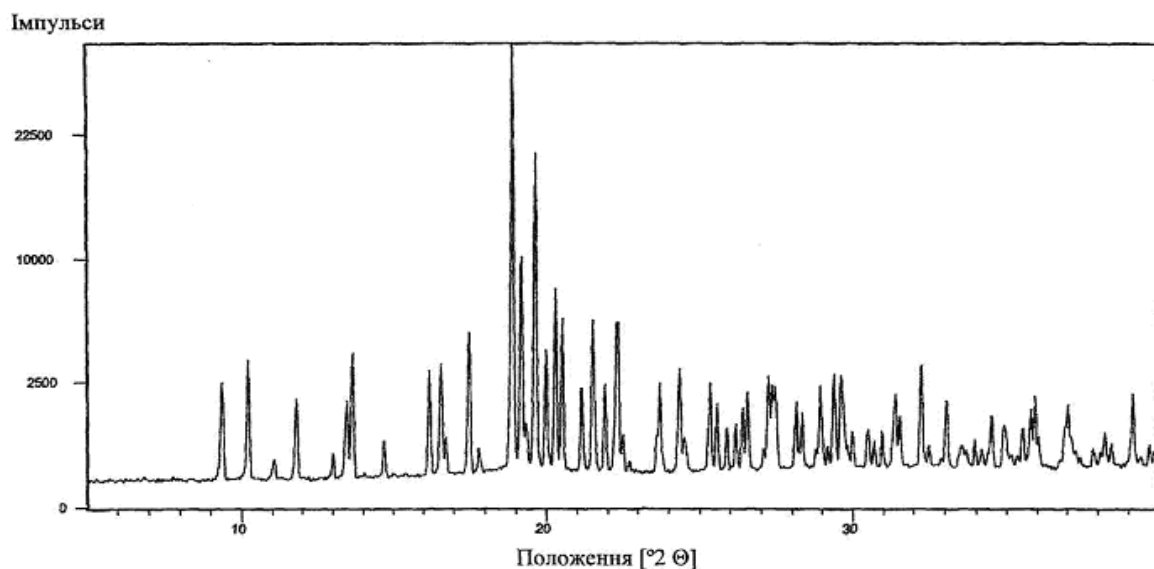
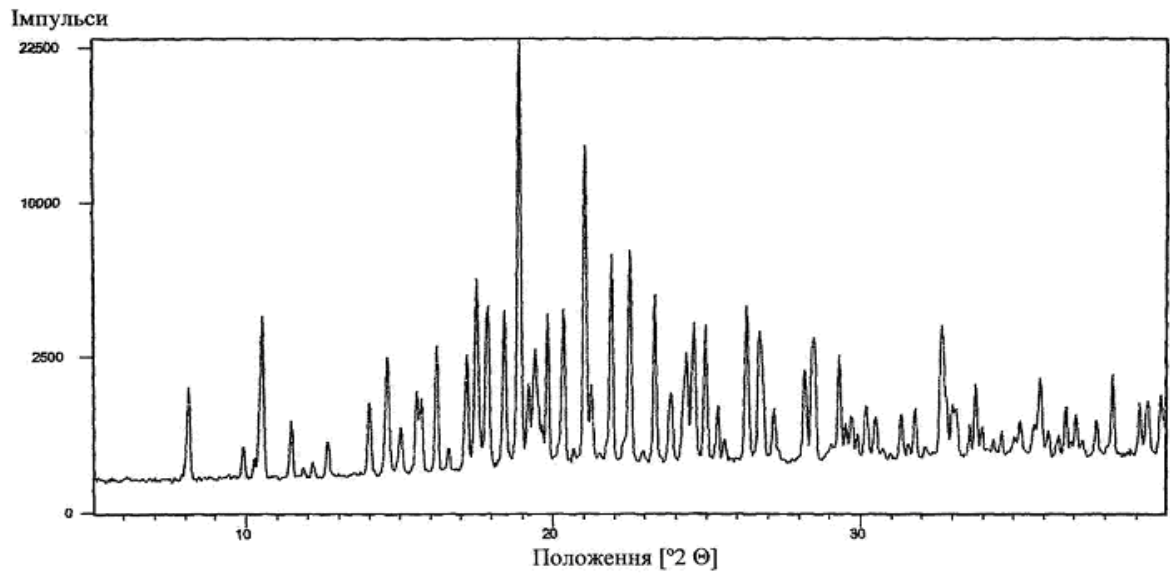
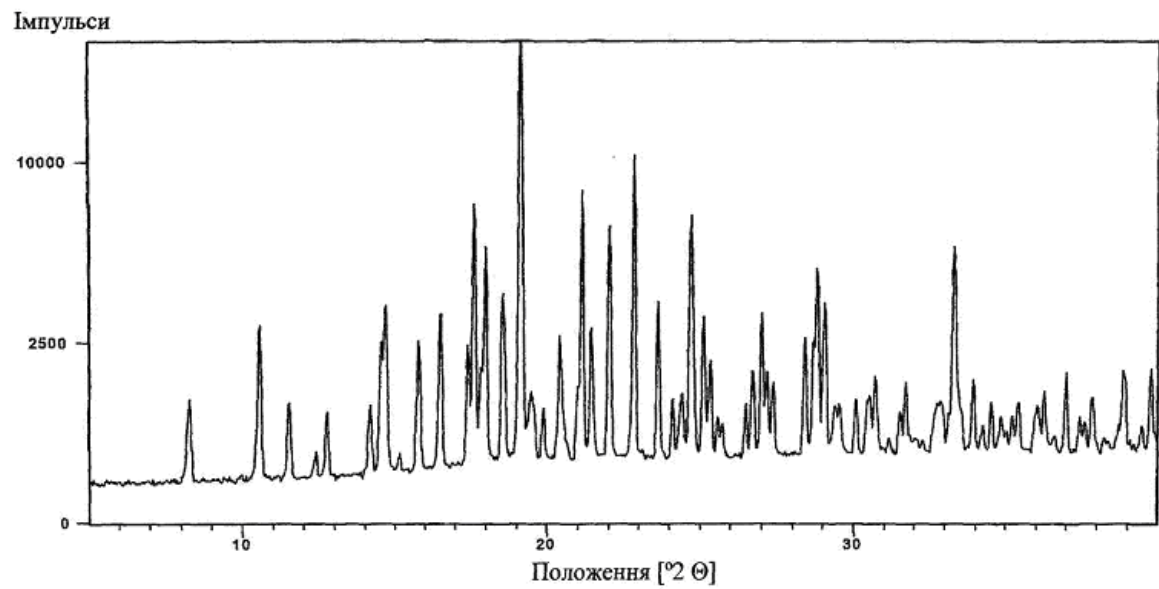


Fig. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601