



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77057 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/496
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ЗИПРАЗИДОНУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ КОНТРОЛЮ СКЛАДУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) 20040806969
(22) 17.02.2003
(24) 16.10.2006
(86) PCT/IB03/00642, 17.02.2003
(31) 60/358,806
(32) 20.02.2002
(33) US
(31) 60/359,038
(32) 21.02.2002
(33) US
(31) 60/360,459
(32) 27.02.2002
(33) US
(46) 16.10.2006, Бюл. №10, 2006р.
(72) Буш Френк Роберт, US, Гробін Адам Уорт, US, Говард Гаррі Ральф, US, Ліман Кайлі Роберт, US
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US
(56) US 5338846, А, 16.08.1994
US 6110918, А, 29.08.2000
EP 0586191, А, 09.03.1994
EP 0931547, А, 28.07.1999
(57) 1. Композиція, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 1000 м.ч.
2. Композиція за п.1, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує приблизно 500 м.ч..
3. Композиція за п.1, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує приблизно 100 м.ч..
4. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-3, в якій фармацевтично прийнятною сіллю зипразидону є моногідрат гідрохлориду зипразидону, дигідрат мезилату зипразидону або тригідрат мезилату зипразидону.
5. Фармацевтична композиція для лікування у ссавця розладу або стану, вибраного з шизофренії, тривоги, мігрені, синдрому Туретта, глаукоми, ішемічної ретинопатії, деменції Альцгеймера, біполярного розладу, емоційного розладу, агорафобії, соціальної фобії, панічного стану, посттравматичного стресу, гострого стресу, тривоги, викликаного прийомом речовин, невизначених станів тривоги (NOS), дискінезій, проявів затримки розумового розвитку у поведінці, поведінкових розладів та аутизму, яка містить композицію згідно з будь-яким з пунктів 1-4, в кількості, ефективній

2

для лікування такого розладу або стану, і фармацевтично прийнятний носій.

6. Спосіб одержання композиції, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 1000м.ч., який включає:

a) одержання одного або більшої кількості зразків однієї або більшої кількості партій 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону;

b) вимірювання рівня домішки оксіндолу у кожному зразку зі стадії (a);

c) відбирання партії 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону із вмістом оксіндолу не більше ніж приблизно 0,3% мас. на основі вимірювання або вимірювань, проведених на стадії (b).

7. Спосіб одержання композиції за п.6, в якій вміст де-хлор зипразидону не більше приблизно 500м.ч., який включає:

a) одержання одного або більшої кількості зразків однієї або більшої кількості партій 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону;

b) вимірювання рівня домішки оксіндолу у кожному зразку зі стадії (a);

c) відбирання партії 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону із вмістом оксіндолу не більше ніж приблизно 0,15% мас. на основі вимірювання або вимірювань, проведених на стадії (b).

8. Спосіб одержання композиції за п.6, в якій вміст де-хлор зипразидону не більше приблизно 100м.ч., який включає:

a) одержання одного або більшої кількості зразків однієї або більшої кількості партій 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону;

b) вимірювання рівня домішки оксіндолу у кожному зразку зі стадії (a);

c) відбирання партії 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону із вмістом оксіндолу не більше ніж приблизно 0,03% мас. на основі вимірювання або вимірювань, проведених на стадії (b).

9. Спосіб одержання композиції, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 1000м.ч., який включає:

a) ацилювання композиції, яка включає 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку оксіндолу, хлора-

(13) C2

(11) 77057

(19) UA

цетилхлоридом за реакцією ацилювання Фріделя-Краффта з одержанням композиції, яка містить 6-хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 б) обробку композиції, одержаної на стадії (а), що передбачає відновлення оксозамісника її хлорацетильної групи з одержанням композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону;
 с) відділення зразка композиції, одержаної на стадії (б);

д) вимірювання кількості домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у відділеному зразку зі стадії (с);

е) визначення, чи перевищує кількість домішки на стадії (д) приблизно 0,28% мас; і

ф) очищення шляхом перекристалізації і/або ресупендування композиції, одержаної на стадії (б), якщо кількість, виміряна на стадії (д), є більшою ніж 0,28% мас., доки кількість домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону не буде перевищувати приблизно 0,28% мас., з наступним одержанням композиції зипразидону з композиції, очищеної вищевказаним способом.

10. Спосіб вимірювання кількості 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, із застосуванням високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), який включає:

а) одержання зразкового розчину із зазначеної композиції 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону шляхом розчинення частини даної композиції у органічному розчиннику з наступним розведенням органічним розчинником розчиненої порції з одержанням концентрації (маса/об'єм), беручи до уваги масу зазначеної порції та об'єму розчинника, приблизно 1 мг/мл;

б) прогін зразкового розчину через ВЕРХ колонку із стабільно зв'язаним ціано із застосуванням рухомої фази, що містить 75:(13-17):(8-12) об/об/об 0,05 М KH_2PO_4 , рН=5,5-6,5/ацетонітрил/метанол; при температурі колонки від 30°C до 40°C; з детектуванням в УФ світлі при 254 нм;

с) визначення піка, який досягається між 8 та 10 хвилиною на хроматограмі стадії (б);

а) вимірювання площини піка (під назвою A_c), визначеного на стадії (с);

е) одержання стандарту з композиції, яка складається по суті з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, шляхом розчинення і розведення порції композиції у органічному розчиннику таким чином, що концентрація (маса/об'єм) 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, беручи до уваги вагу порції та об'єм розчинника, приблизно дорівнює вибраному значенню фракції, при якому або більшому за нього значенні визначення 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, і є бажаним;

ф) прогін стандарту через ВЕРХ колонку зі стабільно зв'язаним ціано із застосуванням рухомої фази, що містить 75:(13-17):(8-12) об/об/об 0,05 М KH_2PO_4 , рН=5,5-6,5/ ацетонітрил/метанол; при температурі колонки від 30°C до 40°C; з детектуванням при УФ світлі при 254нм;

г) вимірювання площі піка (під назвою A_{pur1}) на хроматограмі, одержаній на стадії (ф); і

h) підрахування кількості 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он; шляхом

і) підрахування фактора відповіді 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону за наступною формулою:

$$R_{\text{pur1}} = (A_{\text{pur1}})(DF) / (W_{\text{pur1}})(PF),$$

де A_{pur1} має визначене вище значення;

W_{pur1} - маса композиції в стандарті;

PF - фактор активності для 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону; і

DF - фактор розведення для стандарту; і

ii) підрахування % маса/маса 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону за наступною формулою:

$$\% \text{ маса/маса} = (A_c)(DF)(100) / (R_{\text{pur1}})(W_{S2}),$$

де: A_c має визначене вище значення;

R_{pur1} - фактор відповіді, підрахований на стадії (h)(i) вище;

W_{S2} - маса порції композиції, використаної на стадії (а);

DF - фактор розведення для зразкового розчину.

11. Спосіб одержання композиції, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 1000м.ч., який включає:

а) відновлення композиції, яка містить 6-хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, шляхом обробки триетилсиламом у присутності сильної кислоти з одержанням композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону; і

б) одержання композиції, яка містить зипразидон, із композиції, одержаної на стадії (а).

12. Спосіб за п.11, який також включає

i) перед стадією (б) відділення зразка композиції зі стадії (а) з наступним вирахуванням кількості домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у зразку;

ii) визначення, чи не перевищує кількість домішки, вираховану на проміжній стадії (i), приблизно 0,28% мас.; і

iii) очищення шляхом перекристалізації або ресупендування композиції зі стадії (а), якщо кількість домішки на стадії (i) перевищує приблизно 0,28% мас., поки кількість домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону не буде перевищувати приблизно 0,28% мас., з наступним переходом до стадії (б) із використанням очищеної таким чином композиції зі стадії (а); або

iv) якщо кількість домішки на стадії (i) не перевищує приблизно 0,28% мас., тоді слід переходити до стадії (б).

13. Спосіб одержання композиції, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 1000м.ч., який включає:

а) очищення композиції, яка містить 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку оксіндолу, до одержання композиції, яка містить зазначену домішку оксіндолу у кількості приблизно 0,3% мас.

14. Спосіб одержання композиції за п.13, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 500м.ч., який включає:

а) очищення композиції, яка містить 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку оксіндолу, до одержання композиції, яка містить зазначену домішку оксіндолу у кількості приблизно 0,15% мас.; і

б) використання композиції, одержаної на стадії (а), для одержання композиції зипразидону.

15. Спосіб одержання композиції за п.13, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 100м.ч., який включає:

а) очищення композиції, яка містить 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку оксіндолу, до одержання композиції, яка містить зазначену домішку оксіндолу у кількості приблизно 0,03% мас.; і

б) використання композиції, одержаної на стадії (а), для одержання композиції зипразидону.

16. Спосіб одержання композиції, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 1000м.ч., який включає:

а) перекристалізацію та/або ресуспендування композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, з одержанням композиції, яка містить не більше ніж приблизно 0,3% мас.

домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

17. Спосіб одержання композиції за п.16, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 500м.ч., який включає:

а) перекристалізацію та/або ресуспендування композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, з одержанням композиції, яка містить не більше ніж приблизно 0,15% мас. домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

18. Спосіб одержання композиції за п.16, яка містить вільну основу зипразидону або фармацевтично прийнятну сіль зипразидону, в якій вміст де-хлор зипразидону не перевищує 100м.ч., який включає:

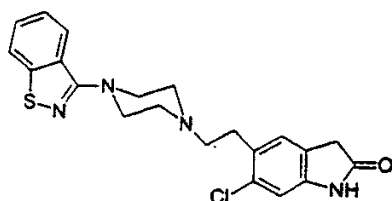
а) перекристалізацію та/або ресуспендування композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, з одержанням композиції, яка містить не більше ніж приблизно 0,03% мас. домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Були докладено чималих зусиль для одержання високоякісних фармацевтичних препаратів, що містять мінімальну кількість домішок. Контролювання домішок вимагає дослідження багатьох варіантів для визначення умов проведення реакції і протоколів тестування, необхідних для забезпечення чистоти лікарських засобів, які пропонуються споживачам.

Посібники, розроблені керівними органами, включно із Управлінням з контролю за продуктами і ліками Сполучених Штатів (FDA), передбачають, що домішки, якщо такі є, мають визначатись, якщо їх кількість складає 0,1% (що відповідає 1000м.ч.) або більше у лікарських засобах, які призначаються у дозах, що складають 2г або менше на день. (Примітка:м.ч. означає часток на мільйон; таким чином $1\% = 10000\text{м.ч.}$; $0,1\% = 1000\text{м.ч.}$; $0,01\% = 100\text{м.ч.}$; і $0,001\% = 10\text{м.ч.}$). Наприклад, FDA зазначило, що визначення домішок, які вочевидь складають менше 0,1% лікарського засобу, який призначається у дозі 2г на добу, в цілому не вважається необхідним [Федеральний реєстр, том 65, №140, стор.45085-45090, 45086 і 45089 (20 липня 2000)]. В той же час FDA наголошує на тому, що необхідно проводити ретельний контроль над деякими домішками в залежності від їх специфічних властивостей [зазначено на стор.45086]. Крім того, дослідження для визначення безпечності передбачуваної кількості домішки рекомендуються у разі, якщо запропонована кількість перевищує кваліфікаційну межу, що складає 0,05% (500м.ч. для лікарських речовин, які призначаються у дозах 2г на день або менше [зазначено на стор.45087 і 45089]. Зипразидон (5-(2-(4-(1,2-бензізотіазол-3-іл-1-піперазиніл)-етил)-6-хлор-1,3-дигідро-2-(1Н)-

індол-2-он) є потенційним антипсихотичним агентом, які є корисним при лікуванні різних розладів, включно із шизофренією, тривогою і больовим синдромом при мігрені. Зипразидон був схвалений FDA для лікування шизофренії і пропонується під брендом Geodon™ у Сполучених Штатах. Також відзначається, що зипразидон корисний при лікуванні синдрому Туретта [патент США №6 127 373], глаукоми і ішемічної ретинопатії [Європейський патент №985414 A2], а також психічних розладів, таких як деменція Альцгеймера, біполярні розлади, емоційні розлади, панічні стани, агорафобія, соціальна фобія, панічний стан, пост-травматичний стрес, гострий стрес, тривога, викликана прийомом речовин, невизначені стани тривоги, дискінезії та прояви затримки розумового розвитку у поведінці, поведінкові розлади та аутизм [патент США №6 245 766]. Вищенаведені патенти США і Європейська патентна заявка включені тут у якості посилань.

[Патент США №4 831 031] описує родину сполук, яка включає зипразидон, а також синтез таких сполук. Інший спосіб синтезу зипразидону описаний [у патенті США №5 206 366]. Спосіб синтезу саме моногідрату гідрохлориду зипразидону описаний у патенті США № 5 312 925. Спосіб синтезу дигідрату мезилату зипразидону описаний [у патенті США №6 245 765]; і спосіб синтезу тригідрату мезилату зипразидону описаний [у патенті США №6 110 918]. [Патенти США №№5 338 846, 5 359 068 і №6 111 105] також описують способи синтезу зипразидону або його проміжних сполук. Вищенаведені патенти США включені тут у якості посилань. Структура зипразидону може бути представлена таким чином:



[H. Howard, et al., "Ziprasidone Hydrochloride", *Drugs of the Future* 1994, 19(6): 560-563]. Як видно із наведеної вище структури, сполука зипразидону містить атом хлору.

Методи введення галогенів в органічні сполуки наведені у багатьох підручниках з органічної хімії. Наприклад, [книга J. March, *Advanced Organic Chemistry*. 4th Edition, стор.587-591] і наведені у ній посилання описують хімію галогенування. Більш конкретно, утворення хлор-ароматичних сполук, які часто одержують різноманітними способами, також відоме фахівцям у цій галузі і повністю висвітлене [у J. March, *Advanced Organic Chemistry*. 4th Edition. Глава 11, "Ароматичне електрофільне заміщення"]. Реакції для введення галогену, або саме хлору, в ароматичну групу тому є добре відомим фахівцям у цій галузі. Також відомо, що в результаті такої хімічної реакції утворюються деякі суміші молекул, однією з яких є звичайно початковий матеріал, який не прореагував і який не містить атому хлору. Крім того, надмірне хлорування є також проблемою відомою фахівцям у цій галузі; і є звичайним явищем, що при одержанні монохлору утворюються домішки дихлорсполуки, і трихлорсполуки при одержанні дихлору. Надмірне хлорування звичайно контролюється шляхом зменшення кількості хлоруючого реагенту. Нажаль передбачається, що в результаті контролювання надмірно хлорованих аналогів у лікарських засобах шляхом зменшення кількості хлоруючого реагенту, який використовується при введенні ароматичного хлор-замісника, одержують більшу кількість де-хлор домішки (початкового матеріалу, який не прореагував і не містить атому хлору).

Де-хлор аналогом зипразидону є 5-[2-[4-{1,2}-бензотіазол-3-іл]-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он (далі де-хлор зипразидон). Грунтуючись на відомих способах синтезу зазначених вище галогенізованих ароматичних сполук, будь-яка партія синтезованого зипразидону буде містити певну кількість домішки де-хлор зипразидону. Передбачається, що в результаті контролювання надмірно хлорованих аналогів у лікарських засобах шляхом зменшення кількості хлоруючого реагенту, який використовується при введенні ароматичного хлор-замісника, одержують більшу кількість домішки де-хлор зипразидону.

Предметом даного винаходу є технологія, яку ми розробили для контролювання синтезу зипразидону для забезпечення низького рівня кількості де-хлор зипразидону. У нашій конкретній сполучі для використання у фармацевтичних композиціях стабільно одержують рівень де-хлор зипразидону, який не перевищує приблизно 100м.ч. Однак, наш винахід стосується композицій зипразидону, які мають рівень де-хлор зипразидону до, але не більше, приблизно 1000м.ч., і способів контролю-

вання рівня де-хлор зипразидону у межах до, але не більше, приблизно 1000м.ч. у композиції зипразидону.

Винахід також стосується композиції зипразидону, яка має низький рівень де-хлор зипразидону, переважно не більше, ніж 1000м.ч. де-хлор зипразидону, більш переважно не більше, ніж приблизно 500м.ч. де-хлор зипразидону, і навіть більш переважно не більше, ніж приблизно 100м.ч. де-хлор зипразидону.

Як він вживається тут і за відсутності протилежних визначень, термін "зипразидон" означає вільну основу зипразидону і фармацевтично прийнятні солі зипразидону. Загальна теорія одержання фармацевтично прийнятних солей родини сполук, яка включає зипразидон, наведена [в патенті США №4 831 031 (див, наприклад, колонку 3)], який включений тут у якості посилань. В одному втіленні зипразидон у композиції згідно з даним винаходом є вільною основою зипразидону. В іншому втіленні зипразидон у композиції згідно з даним винаходом є моногідратом гідрохлориду зипразидону. Ще в одному втіленні зипразидон є дигідратом мезилату, і ще в одному втіленні зипразидон є тригідратом мезилату зипразидону.

Термін "лікарський засіб, що містить зипразидон", як він вживається тут і якщо не зазначено протилежне, означає композицію зипразидону як вона визначена нижче, яка використовується при одержанні фармацевтичної композиції. Така фармацевтична композиція може містити фармацевтичні носії, експієнти, ароматизатори та інші складники, які відомі як такі, що використовуються в фармацевтичних композиціях і які більш детально описані нижче.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування у ссавців і людини розладу або стану, вибраного з шизофренії, тривоги, мігрені, синдрому Туретта, глаукоми, ішемічної ретинопатії, деменції Альцгеймера, біполярного розладу, емоційного розладу, агорафобії, соціальної фобії, панічного стану, пост-травматичного стресу, гострого стресу, тривоги, викликаного прийомом речовин, невизначених станів тривоги (NOS), дискінезій, проявів затримки розумового розвитку у поведінці, поведінкових розладів та аутизму яка включає лікарського засобу, що містить зипразидон, який представляє собою композицію, що містить зипразидон і де-хлор зипразидон у кількості, що не перевищує приблизно 1000м.ч., і кількість такого лікарського засобу є ефективною при лікуванні такого розладу або стану, і фармацевтично прийнятний носій.

В одному втіленні, кількість де-хлор зипразидону у лікарському засобі, який містить зипразидон, не перевищує приблизно 500м.ч. У переважному втіленні кількість де-хлор зипразидону у лікарському засобі, який містить зипразидон, не перевищує приблизно 100м.ч. де-хлор зипразидону.

Цей винахід також стосується способу лікування у ссавців і у людини, які цього потребують, розладу або стану, вибраного з шизофренії, тривоги, мігрені, синдрому Туретта, глаукоми, ішемічної ретинопатії, деменції Альцгеймера, біполярного

розладу, емоційного розладу, агорафобії, соціальної фобії, панічного стану, пост-травматичного стресу, гострого стресу, тривоги, викликаного прийомом речовин, невизначених станів тривоги (NOS), дискінезій, проявів затримки розумового розвитку у поведінці, поведінкових розладів та аутизму, який передбачає призначення такому ссавцю кількості лікарського засобу, який включає зипразидон і де-хлор зипразидон у кількості, яка не перевищує приблизно 1000м.ч., яка є ефективною при лікуванні такого розладу або стану. В одному втіленні, кількість де-хлор зипразидону у лікарському засобі, який містить зипразидон, не перевищує приблизно 500м.ч. У переважному втіленні, кількість де-хлор зипразидону у лікарському засобі, який містить зипразидон, не перевищує приблизно 100м.ч. де-хлор зипразидону.

Даний винахід також включає спосіб синтезу композиції зипразидону, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не більше, ніж 1000м.ч. Даний спосіб передбачає початкову реакцію композиції хлорованого реагенту, який має достатньо низький залишок нехлорованої домішки для синтезу вказаної композиції зипразидону. В одному втіленні, хлорованим реагентом є композиція 6-хлороксиндол (6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он).

У більш конкретному втіленні даний спосіб передбачає спосіб синтезу композиції зипразидону із вмістом де-хлор зипразидону у кількості, що не перевищує приблизно 1000м.ч., причому даний спосіб включає:

a) одержання одної або більшої кількості партій 6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону;

b) вимірювання рівню залишку оксиндолу в кожному зразку зі стадії (a);

c) відбір партії 6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону, рівень оксиндолу в якій не більше, ніж приблизно 0,3%, на основі вимірювання або вимірювань, проведених на стадії (b); і

d) застосування партії, відібраної на стадії (c) для синтезу зазначеної композиції зипразидону.

В одному втіленні стадія (c) включає вибір партії 6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону, яка включає рівень оксиндолу не більше, ніж приблизно 0,15%. У переважному втіленні, стадія (c) вибір партії 6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону, яка містить рівень оксиндолу не більше, ніж 0,03%.

Хоча є багато способів одержання 6-хлороксиндолу, початковими матеріалами є, звичайно, заміщений 4-хлортолуол або 1,4-дихлорнітробензол [див. G. J. Quallich і P. M. Morrissey, *Synthesis*, 1993, 51-53; і цитовані в ньому посилання; а також F. R. Busch і R. J. Shine, "Development of an Efficient Process to 6-Chloroindole", представлено на 208-мому Національному зібранні ACS у Вашингтоні, округ Колумбія, на Симпозіумі, присвяченому технічним досягненням в органічній хімії. 1994, (промова #126)]. Однак концепція контролювання хлорованих ізомерів, надмірне хлорування або де-хлор домішки для синтезу 6-хлороксиндолу не описані [у попередньому рівні техніки. G. J. Quallich і P. M. Morrissey, які зазначені вище, наведені тут у повному обсязі у якості посилань]. Інші способи синтезу 6-хлороксиндолу може визначити фахівець у цій галузі, і такі спосо-

би включені у стадію одержання партії 6-хлороксиндолу вищезазначеного способу згідно з даним винаходом. Крім того, партію 6-хлороксиндолу можна придбати у виробників органічних хімічних речовин, наприклад Plaistow, Ltd., Little Island, County Cork, Ірландія, або Finorga, Route de Givors, 38670 Chasse-Sur-Rhone, Франція.

Як він вживається тут термін "партія 6-хлороксиндолу" означає композицію, яка складається в основному з 6-хлороксиндолу, причому така композиція може мати низький рівень домішок, однією з яких може бути оксиндол.

Рівень домішки оксиндолу у зразку партії 6-хлороксиндолу може визначатись за допомогою стандартних аналітичних методик, відомих фахівцям у цій галузі. Наприклад, рівень домішки оксиндолу може визначатись шляхом ВЕРХ з нормальною фазою ВЕРХ з оберненою фазою, або шляхом газової хроматографії.

Окремим способом визначення рівня оксиндолу у зразку партії 6-хлороксиндолу є спосіб, який вказується тут як "Спосіб визначення В", та який описаний у розділі "Опис винаходу" цієї заявки.

Цей винахід також включає спосіб синтезу композиції зипразидону, яка включає кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 1000м.ч., причому даний спосіб включає:

a) ацилювання композиції, яка включає 6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і домішку оксиндолу, хлорацетилхлоридом шляхом реакції ацилювання Фріделя-Крафтва для синтезу композиції, яка містить 6-хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он;

b) обробку композиції, одержаної на стадії (a), для відновлення оксо її хлорацетильної групи, з одержанням композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону;

c) відділення зразка композиції, одержаної на стадії (b);

d) вимірювання кількості домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону у відділеному зразку зі стадії (c);

e) визначення, чи перевищує кількість домішки на стадії (d) приблизно 0,28%; і

f) очищення шляхом перекристалізації і/або ресуспендування композиції, одержаної на стадії (b), якщо кількість, виміряна на стадії (d), є більшою, ніж 0,28%, поки кількість домішки

5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону не буде перевищувати приблизно 0,28%, з наступним синтезуванням композиції зипразидону з композиції, очищеної вищенаведеним способом; або,

g) якщо кількість домішки, виміряної на стадії (d), не перевищує приблизно 0,28%, синтезування композиції зипразидону із композиції, одержаної на стадії (b).

У переважному втіленні, композиція зипразидону, одержана відповідно до способу, описаного в попередньому абзаці, включає кількість де-хлор зипразидону, що не перевищує 500м.ч., із показником 0,28% за умови, що даний показник доводиться до рівня приблизно 0,14% на стадіях (e) і (f). У більш переважному втіленні, композиція зип-

разидону, одержана способом, описаним у попередньому абзаці, включає кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує 100м.ч., із показником 0,28%, який доводиться до рівня 0,028% на стадіях (е) і (f).

Вимірювання 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, так як і на стадії (d) способом, описаного у попередніх абзацах, може проводитись стандартними аналітичними хімічними методиками, наприклад ВЕРХ з оберненою фазою, або іншими придатними способами хроматографії.

Однак, у переважному втіленні 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он вимірюється на стадії (b) способом визначення А, який описаний нижче.

В одному втіленні очищення композиції, яка включає 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, на стадії (f) проводять шляхом ресуспендування. Ресуспендування є процесом, подібним до перекристалізації, але у якому всі матеріали повністю не розчиняються. Проте, композицію, яка включає 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, на стадії (f) можна очищувати шляхом перекристалізації, ресуспендування або їх комбінації. Переважним способом очищення 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону є перекристалізація і/або ресуспендування у розчинному у воді розчиннику, переважно суміші ацетонітрил/вода.

Даний винахід також включає спосіб із застосуванням ВЕРХ під назвою "Спосіб визначення А" для вимірювання кількості 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он.

А саме, даний винахід включає спосіб, "Спосіб вимірювання А", із застосуванням ВЕРХ для вимірювання кількості 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, причому даний спосіб включає

а) одержання зразкового розчину із зазначеної композиції 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону шляхом розчинення частини даної композиції у органічному розчиннику з наступним розведенням органічним розчинником розчиненої порції з одержанням концентрації (вага/об'єм), беручи до уваги вагу зазначеної порції та об'єму розчинника, приблизно 1мг/мл;

б) прогін зразкового розчину через ВЕРХ колонку із стабільно зв'язаним ціано із застосуванням рухомої фази, що містить по суті (75:13-17:8-12об./об./об.) 0,05М KH_2PO_4 , рН= від 5,5 до 6,5, ацетонітрил:метанол; при температурі колонки від 30°C до 40°C; з детектуванням в УФ світлі при 254нм;

с) визначення піку, який досягається між 8 та 10 хвилиною на хроматограмі стадії (b);

д) вимірювання площини піку (під назвою A_c), визначеного на стадії (c);

е) одержання стандарту з композиції, яка складається по суті з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, шляхом розчинення і розведення порції композиції у органічному розчиннику таким чином, що концентрація (вага/об'єм) 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, беручи до уваги вагу порції та об'єм розчинника, приблизно

дорівнює вибраному розміру фракції, при якому або більшому за нього значенню визначення 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і є бажаним;

ф) прогін стандарту через ВЕРХ колонку зі стабільно зв'язаним ціано із застосуванням рухомої фази, що містить по суті (75:13-17:8-12об./об./об.) 0,05М KH_2PO_4 , рН=5,5-6,5; ацетонітрил:метанол; при температурі колонки від 30°C до 40°C; з детектуванням при УФ світлі при 254нм;

г) вимірювання площі піку (під назвою A_{pur1}) на хроматограмі, одержаної на стадії (f); і

h) підрахування кількості 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он; шляхом

i) підрахування фактору відповіді 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону за наступною формулою:

$$R_{pur1} = (A_{pur1})(DF)/(W_{pur1})(PF)$$

де A_{pur1} має визначене вище значення;

W_{pur1} = вага композиції в стандарті;

PF= фактор активності для 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону; і

DF= фактор розведення для стандарту; і

ii) підрахування %вага/вага 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону за наступною формулою:

$$\% \text{вага/вага} = (A_c)(DF)(100)/(R_{pur1})(W_{S2})$$

де: A_c має визначене вище значення;

R_{pur1} = фактор відповіді, підрахований на стадії

(h)(i) вище;

W_{S2} = вага порції композиції, використаної на стадії (a); і

DF= фактор розведення для зразкового розчину.

Органічними розчинниками, придатними на стадіях (a) і (e) є, не обмежуючись наведеним переліком, ТГФ (тетрагідрофуран), метанол, ацетонітрил, або рухома фаза, описана у стадії (a). Також можуть бути використані інші розчинники у цьому способі. У переважному втіленні способом ВЕРХ, описаному у попередньому абзаці, зразковий розчин розчиняють в ТГФ і потім розводять за допомогою рухомої фази. В іншому переважному втіленні, стандарт одержують шляхом розведення композиції, яка містить в основному 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он в ТГФ.

В іншому переважному втіленні, у способі ВЕРХ швидкість потоку складає приблизно 1,0мл/хв. В іншому переважному втіленні, ін'єктовані об'єми стандарту і зразкового розчину складають принаймні приблизно 20мкл, більш переважно приблизно 20мкл.

В іншому переважному втіленні вищеописаного способу ВЕРХ, температура колонки складає 35°C. В іншому переважному втіленні, співвідношення KH_2PO_4 :ацетонітрил:метанол складає 75:15:10. В іншому переважному втіленні, рівень рН KH_2PO_4 дорівнює 6,0.

Термін "колонка зі стабільно зв'язаним ціаном", як він вживається тут, означає колонку ВЕРХ, яка містить стаціонарну фазу, яка складається в основному з ціанозв'язаної фази. Колонки зі стабільно зв'язаним ціаном відомі фахівцям у цій

галузі. Такі колонки ВЕРХ доступні фахівцям у цій галузі з комерційних джерел, в якості прикладу можна навести колонку ВЕРХ Zorbax™ (Mac-Mod Analytical, P.O. Box 2600,127 Commons Court, Pennsylvania 19317, USA).

Термін "фактор активності", який використовується при розрахунках на стадії (h), вищеописаного способу описує чистоту композиції, яка складається в основному з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, щодо 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону в ній. Фактор активності може визначити будь-який фахівець у цій галузі шляхом віднімання кількості речовин, якщо такі є, які звичайно визначаються фахівцем у цій галузі при дослідженні чистоти органічної композиції. Такими речовинами є, наприклад, вода, розчинник або розчинники, і "прокалюваний залишок" (тобто неорганічна речовина, наприклад натрій або калій). Виявлення і визначення кількості таких речовин може проводитись фахівцем у цій галузі. Таким чином, беручи до уваги вищезазначені речовини, фактор активності для композиції, яка в основному складається з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону може складати, наприклад, 98% 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Термін "фактори розведення" (для зразкового розчину і стандарту), який вживається при розрахунках і на стадії (h) вищеописаного способу означає кількість, на яку композиція, що аналізується, і композиція, яка в основному складається з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, розводились на стадіях (a) і (e), відповідно. Таким чином, фактор розведення для зразкового розчину є об'ємом розчинника, використаного для одержання зразкового розчину на стадії (a) способом. Наприклад, якщо на стадії (a) використано 80мг композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, і, відповідно, 80мл розчинника, фактор розведення складатиме 80. Фактор розведення для стандарту А залежить від величини, вибраної на стадії (e). Наприклад, якщо визначення 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону здійснюється при або більше приблизно 100м.ч., тоді концентрація 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону в стандарті складатиме приблизно 0,0001. Якщо, наприклад, 20мг композиції, яка в основному складається з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, використано на стадії (e), тоді фактор розведення для стандарту складатиме 20/0.0001, або 2×10^5 . Інший приклад: якщо визначення 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону здійснюється при або більше 500м.ч., тоді концентрація 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону в стандарті складатиме 0,0005. Якщо, наприклад, 20мг композиції, яка в основному складається з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, використано на стадії (e), тоді фактор розведення для стандарту складатиме 20/0.0005, або 4×10^4 .

Наведемо інший приклад: якщо визначення 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону проводиться при або більше 1000м.ч., тоді концентрація 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону в стандарті складатиме 0,001. Якщо, наприклад, 20мг композиції, яка в основному складається з 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, знову вико-

ристовується на стадії (e), тоді фактор розведення для стандарту складатиме 20/0.001, тобто фактор розведення для стандарту складатиме 2×10^4 .

Даний винахід також включає спосіб синтезу композиції зипразидон, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 1000м.ч., який включає:

a) відновлення композиції, яка містить 6-хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, шляхом обробки триетилсиланом у присутності сильної кислоти з одержанням композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону; і

b) синтезування композиції, яка містить зипразидон, із композиції, одержаної на стадії (a). У переважному втіленні, сильна кислота на стадії (a) є трифтороцтовою кислотою або метансульфоною кислотою. В іншому переважному втіленні, спосіб також включає

i) перед стадією (b) відділення зразка композиції зі стадії (a) з наступним вирахуванням кількості домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у зразку;

ii) визначення, чи не перевищує кількість домішки, вираховану на проміжній стадії (i), приблизно 0,28%; і

iii) очищення шляхом перекристалізації або ресуспендування композиції зі стадії (a), якщо кількість домішки на проміжній стадії (i) перевищує приблизно 0,28% поки кількість домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону не буде перевищувати приблизно 0,28%, з наступним переходом до стадії (b) із використанням очищеної таким чином композиції зі стадії (a); або

iv) якщо кількість домішки на проміжній стадії (i) не перевищує приблизно 0,28%, тоді слід переходити до стадії (b).

В іншому втіленні, спосіб призначений для синтезу композиції зипразидону, яка містить не більше, ніж 500м.ч. де-хлор зипразидону. Показник 0,28%, який використовується для дослідження зразка зі стадії (a) може бути доведений до 0,14%. В іншому втіленні, вищезазначений спосіб передбачений для синтезу композиції зипразидону, яка містить не більше, ніж 100м.ч.

Показник 0,28%, який використовується для дослідження способу може бути переведений на 280м.ч..

В іншому втіленні цього способу, кількість 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону у зразку композиції яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, визначається способом, який включає Спосіб визначення А.

Очищення композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, на стадії (a)(ii) вищевизначеного способу досягається шляхом ресуспендування та/або перекристалізації. Перекристалізація та/або ресуспендування проводяться у придатній суміші розчинників, переважно розчинником у воді розчиннику, і більш переважно у суміші ацетонітрил/вода.

Даний винахід також включає спосіб синтезування композиції зипразидону, яка містить кіль-

кість де-хлор зипразидону, яка не перевищує 1000м.ч., який включає:

а) очищення композиції, яка містить 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку оксиндолу, до одержання композиції, яка містить не більше, ніж приблизно 0,3% зазначеної домішки оксиндолу; і

б) застосування композиції, одержаної на стадії (а), для синтезування композиції зипразидону.

В одному втіленні, композицію на стадії (а) очищують до одержання композиції, яка містить не більше, ніж приблизно 0,15% домішки оксиндолу, і синтезування композиції, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 500м.ч.

В іншому втіленні, композицію, одержану на стадії (а), очищують до одержання композиції, яка містить не більше, ніж приблизно 0,03% домішки оксиндолу, і синтезування композиції, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 100м.ч.

Способами очищення композиції, яка містить -хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку оксиндолу, які можуть використовуватись згідно з даним винаходом, є екстрагування та/або перекристалізація та/або ресуспендування. В одному втіленні очищення здійснюється шляхом перекристалізації та/або ресуспендування з органічних розчинників. Див., наприклад, [G. J. Quallich and P. M. Morrissey], які наведені вище, і цитовані посилання; а також [F. R. Busch and R. J. Shine], також наведених вище.

Даний винахід також стосується способу синтезу композиції зипразидону, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 1000м.ч., який включає:

а) перекристалізацію та/або ресуспендування композиції, яка містить 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он і домішку 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, до одержання композиції, яка містить не більше, ніж приблизно 0,3% домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону; і

б) застосування композиції, одержаної на стадії (а) для синтезування композиції зипразидону.

В одному втіленні, композицію на стадії (а) перекристалізують та/або ресуспендовують до одержання композиції, яка містить не більше, ніж приблизно 0,15% домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, і синтезу композиції, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 500м.ч.

В іншому втіленні, композицію на стадії (а) перекристалізують та/або ресуспендовують до одержання композиції, яка містить не більше, ніж приблизно 0,03% домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, і синтезу композиції, яка містить кількість де-хлор зипразидону, яка не перевищує приблизно 100м.ч.

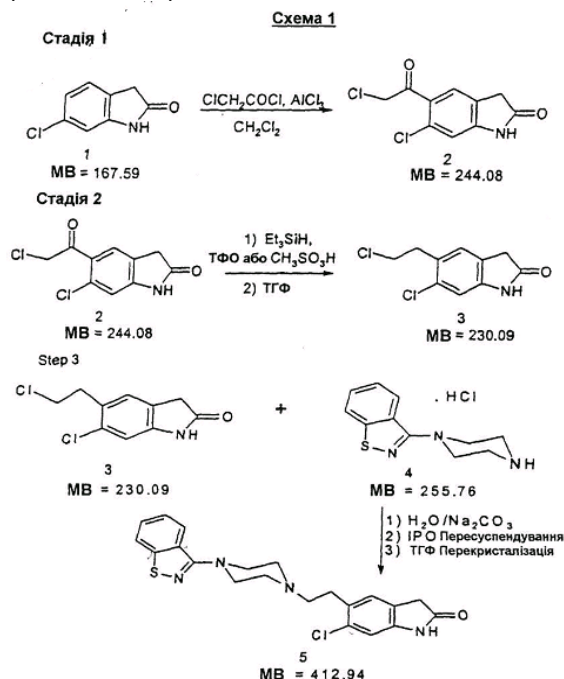
У переважному втіленні, при перекристалізації/ресуспендуванні на стадії (а) способу використовують полярні органічні розчинники та/або полярні органічні розчинники, перемішані з невеликим об'ємом води. Переважно, перекристалізацію та/або ресуспендування проводять із розчинним у воді розчинником, наприклад із сумішшю ацетонітрил/вода.

Терміни "терапія", "лікування" і подібні означають пригнічення, полегшення або інгібування розладу або стану відносно якого вживається такий термін, або одного або більшої кількості симптомів такого розладу або стану. Як вони вживаються тут, ці терміни також передбачають, залежно від стану пацієнта, профілактику розладу або стану, симптомів такого розладу або стану, включно із полегшенням розладу або стану, або їх симптомів до засвоєння таким розладом або станом. Таким чином, термін "терапія", як він вживається тут, може стосуватись призначення сполуки згідно з даним винаходом особі, яка не момент призначення не хворіє певним розладом або станом. Тому, термін "терапія" також передбачає профілактику загострення розладу або стану, або їх симптоматики.

Термін "ссавець", як він вживається тут, і якщо не зазначено протилежне, означає будь-якого ссавця. Термін "ссавець" означає, наприклад, собак, котів, людину і не обмежується даним переліком.

Термін "приблизно", як він вживається тут, наприклад, менше, ніж 'приблизно' 1000м.ч." означає проміжок плюс-мінус 10% показника, відносно якого цей термін вживається.

Один метод синтезу зипразидону, як було зазначено вище, викладається у патенті США № 5 206 366, який включений тут у якості посилання. Згідно з даним патентом зипразидон можна синтезувати відповідно до способу, зображеного на наведеній нижче Схемі 1. Наступна Схема 2 ілюструє процес, відповідно до якого де-хлор зипразидон утворюється з будь-якої домішки оксиндолу в стандартному реагенті, якщо синтезування проходить по Схемі 1. "IPO" у наступних Схемах означає ізопропіловий спирт:



Одна контрольована методика, яку ми виявили, полягає у визначенні ступеню очищення домішок де-хлору під час хімічного синтезу зипразидо-

ну з наступним визначенням відповідних меж кількості стандартного реагенту, який використовується для синтезу зипразидону. При синтезуванні зипразидону, одну або більшу кількість проміжних сполук піддають екстрагуванню і кристалізації при обробці реакційної суміші. Хоча кожна проміжна сполука і її відповідна де-хлор домішка є структурно подібними і мають однакову розчинність, однак існують невеликі розбіжності в фізико-хімічних властивостях. Тому ми провели експерименти для визначення ступеню чистоти, під час яких визначали кількість де-хлор домішки, яка видалялась внаслідок процесів екстрагування і перекристалізації. Ґрунтуючись на Схемах 1 і 2, сполука 6, оксиндол, потенційна домішка у партії початкового матеріалу, сполуці 1, яка є 6-хлороксиндолом, може активізуватись у реакційних умовах з одержанням сполуки 9, де-хлор зипразидону. Несподівано ми виявили втричі більшу чистоту від сполуки 6 і її наступних аналогів, одержаних в реакційних умовах та умовах відділення. Тому, із комерційно доступної сполуки 1, яка містить до 0,03% сполуки 6, можна одержати лікарський засіб, який містить зипразидон, із вмістом сполуки 9 менше, ніж 0,01% (100м.ч.).

Контроль вищої межі, яка складає 0,03% (300м.ч.), сполуки 6 у придбаній сполуці 1 здійснюється на основі показників сполуки 6, визначених у попередніх партіях сполуки 1, показників чистоти, одержаних під час синтезування, а також вимірів, які проводились під час обробки цих проміжних сполук.

Як було зазначено вище, оксиндол можна визначити стандартним аналітичними методами. Один специфічний спосіб, який ми винайшли для визначення оксиндолу у композиції, яка містить 6-хлороксиндол, наведений нижче і зазначається тут як "Метод визначення В":

Спосіб визначення В:

Передумови:

Рідинна хроматографія з нормальною фазою (РХ) застосовується для відділення Сполуки 1 від можливих домішок в ній. За допомогою порівняння площі піків і часу утримання зразків і загальноприйнятого стандарту Сполуки 1 проводили кількісне дослідження та якісний тест для Сполуки 1. Шляхом порівняння площі піків окремих домішок, якщо присутні, і розведених розчинів домішок проводили кількісне вимірювання їх кількості.

Прилади:

1. стандартне лабораторне обладнання,

2. відповідний рідинний хроматограф,

а. насос з постійним вивільнюваним потоком

б. УФ-детектор - 254nm

с інжектор із здатністю виконання впорскувань об'ємом 50µL,

d. система одержання даних

3. колонка:

Колонка із силікагелем Waters Associates Nova-Pak, частинки розміром 4 мікрон, 150×3,9мм (внутрішній діаметр)

(2 колонки, розміщені в ряд, або еквівалент, який складає довжину 300мм), або її еквівалент

4. ваги, здатні зважувати вагу 50mg±0,1mg - наприклад Mettler AE240

Реагенти:

1. гексан - ВЕРХ ступінь

2. тетрагідрофуран (ТГФ)

3. ізопропанол (IPO) - ВЕРХ ступінь

4. 15-краун-5 (1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадекан)

5. загальноприйнятий стандарт Сполуки 6 (оксиндол)

Умови проведення хроматографії:

1. швидкість потоку: 1,5мл/хв.

2. об'єм ін'єкції: 50нл

3. детектування при довжині хвилі: 254nm

4. рухома фаза: гексан / ізопропанол / тетрагідрофуран / 15-краун-5 1000/9/9/0,5(об./об./об./об.)

5. температура колонки: температура навколишнього середовища (приблизно 23°C)

У вищенаведених умовах Сполуку 6 елюють 15-19 хвилин. Час елювання Сполуки 1 складає 17-21 хвилин.

Одержання рухомої фази:

У 2-літрову колбу додають наступні речовини у такому порядку: 1000мл гексану, 9мл ізопропанолу, 9мл тетрагідрофурану і 0,5мл 15-краун-5. Добре перемішують і дегазують у вакуумі при сонікації або перемішуванні приблизно 20 секунд.

Одержання зразку та стандартів:

1. Одержання зразку та стандарту Сполуки 1:

Зважують (двічі), із похибкою 0,1mg, приблизно 20mg робочого стандарту і зразків Сполуки 1 і додають до окремих 100мл колб. Для кожного лоту готують робочий стандарт та кожний зразок з однаковою вагою. До кожної колби додають піпеткою 10мл ТГФ, сонікують приблизно 1хв., додають достатню кількість мобільної фази до заповнення кожної колби на 80%, струшують, залишають для досягнення кімнатної температури. Розводять до об'єму (QS) мобільною фазою. (Див примітку дослідника №1). Розчин робочого стандарту позначають як POT1. Розчин зразка позначають як A1.

2. Одержання робочого стандарту Сполуки 6

Сполука	Код	Вага зразка	Колба
Сполука 6	Ох	10mg	100мл

До колби додають піпеткою 10мл ТГФ, сонікують 1хв., додають кількість мобільної фази, достатню для заповнення колби на 80%, струшують, та залишають нагрітись до кімнатної температури. Розводять до об'єму додатковою кількістю мобільної фази і позначають як PUR1.

В. Знову розводять розчин PUR1 з одержанням наступних розчинів PUR2: колбу із розчином маркують PUR2.

Сполука	Код	Вага зразка	Колба
Сполука 6	Ох	2мл PUR1	100мл

Розводять розчин (PUR2) у колбі до об'єму мобільною фазою.

С Одержують остаточну концентрацію домішки оксиндолу шляхом розведення розчину PUR2 з одержанням розчину PUR3:

Сполука	Код	Вага зразка	Колба
Сполука 6	Ох	2мл PUR2	100мл

Піпеткою додають вказаний об'єм розчину PUR2 у колбу і додають 10 ТГФ, додають кількість мобільної фази, достатню для заповнення колби на 80%, і залишають нагрітись до кімнатної температури. Розводять до об'єму мобільною фазою. Маркують колбу як розчин PUR3.

Придатність системи:

Необхідно визначати абсолютну придатність системи перед проведенням початкового дослідження і після внесення значних змін у систему. В підрозділі ПРИДАТНІСТЬ СИСТЕМИ, наведеному після описання процедури, вказані відповідні умови.

Визначення придатності системи перед кожним дослідженням:

Перед кожним дослідженням, яке здійснюється відповідно до даної методики, необхідно досягти наступних умов.

1. Підраховують розподіл між Сполукою 1 і Сполукою 6 використовуючи препарат, зазначений у розділі ПРИДАТНІСТЬ СИСТЕМИ.

2. Перевіряють, щоб кількісне вимірювання здійснювалось на адекватному рівні (LOQ). Із використанням розчину PUR3, здійснити 2 повторних впорскування. Площі піків Сполуки 6 мають відповідати 25%. Підрахунок % збігу площ здійснюється наступним чином:

$$\% \text{ збігу площ} = \frac{2(A - B) \times X100}{A + B}$$

де А= площа піку оксиндолу (Сполука 6) з 1 впорскування

В= площа піку оксиндолу (Сполука 6) з 2 впорскування

3. У розчині робочого стандарту Сполуки 1 POT1 вимірюють час утримання Сполуки 1. Час утримання має бути у межах 17-21 хвилин.

Процедура:

1. Впорскують стандарт чистоти PUR3, чотири зразки (А), PUR3, чотири зразки, і т.д. Не більше, ніж 4 зразки мають впорскувати поміж стандартами. Для стандарту чистоти (PUR3) слід виміряти площу піку і час утримання кожної окремої домішки. Для кожного впорскування зразка слід виміряти час утримання та хроматографічну площу піку кожного виявленого піку (Див. примітку дослідника №3).

Тест на ідентичність:

Тест вважається успішно пройденим, якщо зразковий розчин Сполуки 1 (А), який проходить тестування, має основний пік, час утримання якого відповідає ($\pm 2\%$) пікові розчину робочого стандарту Сполуки 1 (POT1).

Підрахунки:

Чистота:

1. Для кожного зразка встановлюють присутність оксиндолу, якщо він присутній, згідно із відповідним часом утримання, вказаним у таблиці, яка знаходиться у розділі ХРОМАТОГРАФІЧНІ УМОВИ, і шляхом порівняння із часом утримання піків відповідного стандарту чистоти (PUR3). Вони вважаються ідентичними, якщо час утримання не відрізняється більше, ніж на 2% (пік зразка у порівнянні із піком у вказаному стандарті домішки). Вказані домішки визначаються за допомогою стандарту чистоти (PUR3).

2. Підраховують стандартний фактор відповіді для оксиндолу:

$$SR_i = (A_i)(DF)/(W_i)(PF_i)$$

де: SR_i = стандартний фактор відповіді оксиндолу

А= площа певної домішки у PUR3

W_i = вага (мг) оксиндолу

PF_i = фактор активності робочого стандарту оксиндолу (наприклад, 0,993)

DF= фактори розведення оксиндолу: =250 000

3. Підраховують відсоток оксиндолу наступним чином:

$$\% \text{ оксиндол} = (A(s))(DF)(100)/(SR_i(\text{avg}))(W_s)$$

де: $SR_i(\text{avg})$ = середній стандарт відповіді для робочого стандарту оксиндолу

W_s = вага зразку оксиндолу в мг

$A(s)$ = площа оксиндолу в зразку

DF= фактор розведення =100

100= переведення у %

Придатність системи:

Нижченаведені положення встановлюють хроматографічні умови, які забезпечують, що система працює в режимі, необхідному для проведення процедури. Якщо якихось положень недовержано, спочатку необхідно здійснити необхідне корегування. Придатність системи має визначатись перед першим дослідженням або після будь-якої значної зміни (наприклад, заміни колонки, лагодження автоматичного замінювача зразків, і т.д.).

1. Відтворюваність

Здійснюють п'ять повторних впорскувань розчину робочого стандарту Сполуки 1. Вимірюють площу піку Сполуки 1. Відносне стандартне відхилення (варіаційний коефіцієнт) площ піків Сполуки 1 не повинен перевищувати 2,0%.

Здійснюють шість повторних впорскувань розчину стандарту чистоти (PUR3), який містить Сполуку 6. Вимірюють площу піку для Сполуки 6. Відносне стандартне відхилення (варіаційний коефіцієнт) площ піків Сполуки 6 не повинен перевищувати 15%.

2. Продуктивність

Підраховують кількість теоретичних тарілок (N) для хроматографічної колонки із використанням контрольного впорскування розчину робочого стандарту Сполуки 1. кількість теоретичних тарілок має дорівнювати або бути більшою, ніж 6 000.

$$N = 16(t/W)^2$$

3. Асиметрія піку

Підраховують асиметрію піку (Т) для піку Сполуки 1 із використанням одного контрольного впорскування розчину робочого стандарту. Асиметрія піку не повинна перевищувати 2,0.

$$T = (W_{0,05}/2f)$$

4. Розділення

Підраховують розділення (R) між Сполукою 1 і Сполукою 6 шляхом одержання зразка Сполуки 1, в який введено 0,1% (вага/вага) Сполуки 6 наступним чином:

Одержують розчин Сполуки 1 як вказано вище у стадії №1 розділу ОДЕРЖАННЯ ЗРАЗКА ТА СТАНДАРТІВ. До розведення до об'єму, додати 10мл розчину PUR2, одержаного на Стадії В при одержанні стандартів домішок у вищенаведеному

розділі. Розділення між Сполукою 1 і Сполукою 6 має бути >1,0.

$$R=(2(t_2-t_1))/(W_2+W_1)$$

5. Визначення термінів, які вживаються в цьому розділі:

t= час утримання, виміряний від моменту ін'єкції до часу елювання максимуму піку

W= ширина піку, виміряна шляхом екстраполювання сторін кривої до базової лінії

Примітки дослідника:

1. Час, необхідний для врівноваження колонок з нормальною фазою зазвичай є більшим, ніж для колонок з оберненою фазою. Нова колонка має бути спочатку промита 4 літрами мобільної фази. Останньою парою піків, яка має бути розділена під час врівноваження є Сполука 6 і Сполука 1. Необхідно зробити декілька впорскувань для визначення контрольного показника врівноваження.

2. Одержання контрольного і зразкового розчину (розведення і доведення до кімнатної температури) має виконуватись одночасно для забезпечення однакових об'ємів.

3. Чистий ТГФ (10мл ТГФ, доведеного до об'єму мобільною фазою) можна прогнати для забезпечення відсутності інтерференції з іншими піками, які є предметом дослідження.

Як було описано вище, даний винахід також передбачає додатковий спосіб контролювання низького рівня де-хлор зипразидону шляхом застосування невеликої кількості де-хлор проміжної сполуки на Стадії 2 (Сполука 8 на Схемі 2, 5-(2-хлоретил)-оксіндол). Це є важливою складовою контролю через те, що забезпечується можливість моніторингу процесу після відновлення карбонілу. Умови проведення реакції відновлення також приводять до гідро-дегалогенізації, а, отже, і до втрати хлору у С-6 положенні в процесі синтезу, зображеного на Схемі 1.

Аналітична методика, описаний вище спосіб ВЕРХ, були розроблені для оцінки 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, сполуки 3 на Схемі 1, для проведення досліджень і визначення чистоти. Однією важливою функцією цієї методики є можливість визначення м.ч. сполуки 8, де-хлор домішки, у виділеному матеріалі. Методика "Спосіб визначення А", яка викладена нижче, ілюструє спосіб, в який саме аналітик може застосовувати методику ВЕРХ для визначення невеликих кількостей сполуки 8 без впливу інших існуючих домішок. Даний приклад був складений не з метою є звуження об'єму винаходу, який більш широко описаний тут і в формулі винаходу:

Спосіб визначення А:

Після визначення придатності системи, можна вжити наступний аналітичний хроматографічний спосіб ВЕРХ для визначення кількості де-хлору (Сполуки 8) у Сполучі 3.

Прилади:

1. приладна ВЕРХ, оснащена стандартними приладами

2. нагрівач колонок, здатний працювати при 35°C, наприклад, BAS Temperature controller Model LC22A.

3. блок підігрівання мобільної фази: наприклад, Bioanalytical Systems, Inc. (BAS), Cat#EW8146

Примітка: це є необхідним для покращення продуктивності колонок

4. КОЛОНКА Zorbax-SB-CN (Каталог №883975.905) 15см в довжину ×4,6мм (внутрішній діаметр) (є у Mac Mod Analytical, Chadds Ford, PA.)

Реагенти:

1. 0,05M Дигідрофосфат калію (KH_2PO_4), рН=6,0 буферний розчин

Розводили 6,8г KH_2PO_4 в одному літрі очищеної води. Доводили рівень рН розчину до 6,0±0,1 5N розчином гідроксиду калію. Можуть одержувати більші об'єми за необхідності.

2. Мобільна фаза: (75:15:10об./об./об.) 0,05M KH_2PO_4 , рН=6,0:ацетонітрил:метанол

Фільтрували і дегазували при зниженому тиску при перемішуванні або перемішуванні ультразвуком приблизно 5 хвилин. Більші об'єми мобільної фази можна одержувати при використанні компонентів у відповідних кількостях.

Умови проведення хроматографії:

Параметри	Контрольна точка	Коливання
Мобільна фаза	як вказано вище	± 2% ACN і MeOH
Температура колонки	35°C	±5°C
Вимірювання	УФ, 254нм	±5%
Швидкість потоку	1,0мл/хв.	±0,1мл/хв.
Об'єм ін'єкції	20мкл/л	дозволені
Спосіб обчислення	Площа	-
Час прогону	60 хвилин	приблизно

При вищезазначених умовах Сполуку 8 елюють приблизно 8-10 хвилин. Відповідний час утримання вказаних домішок наведений в таблиці нижче.

Сполука	ВІ
Сполука 1	0,36
Сполука 2	0,45
Сполука 8	0,49
Сполука 3	1,00

Примітка: Відповідний час утримання (R_r)= час утримання піку вказаної домішки відносно часу утримання Сполучі 3

Одержання розчинів переважних стандартів:

Стандарт Сполучі 8: Стандарт Сполучі 8 у 200мл мірній колбі. Додавали приблизно 20мл ТГФ і соніфікували до повного розчинення зразку (прибл. 1хв.). Розводили до об'єму метанолом. Ретельно перемішували додатково струшуючи і перевертаючи. Одержаний розчин маркували як розчин F1 Сполучі 8. Концентрація Сполучі 8 у розчині F1 складає приблизно 0,1мг/мл.

2мл F1 розводили до 100мл метанолом і ретельно перемішували. Одержаний розчин маркували як розчин F2 Сполучі 8. Концентрація сполуки 8 у розчині F2 складала приблизно 0,002мг/мл.

Одержання розчинів зразків:

Зразок Сполучі 3 (для визначення Сполучі 8):

Одержували один пробний розчин для кожного зразка. Зважували приблизно 50мг (округлювали до найближчого 0,1мг) зразка Сполучі 3 у 50мл мірній колбі. Додавали приблизно 20мл ТГФ і соніфікували до повного розчинення зразка (прибл. 2хв.). Розводили до об'єму мобільною фазою. Ретельно перемішували додатково струшуючи і пе-

ревертаючи. Маркували як Сполука 3, Розчин І (Зразковий розчин І). Концентрація розчину І (Зразкового розчину І) складала приблизно 1,0мг/мл.

Примітка: Розчин І є стабільним протягом 24 годин при нормальних лабораторних умовах.

Придатність системи:

Необхідно визначати повну придатність системи перед першим дослідженням і після кожної значної зміни в системі. В підрозділі ПРИДАТНІСТЬ СИСТЕМИ, наведеному після описання процедури, вказані відповідні умови.

Перевірка придатності системи перед кожним дослідженням

Перед кожним дослідженням, яке здійснюється відповідно до даної методики, необхідно досягти наступних умов.

1. Підраховують розділення (R) між СПОЛУКОЮ 2 і СПОЛУКОЮ 8 із застосуванням PUR1 стандарту. Розділення між цією парою піків має бути >1,0.

2. Перевіряють, щоби кількісне вимірювання здійснювалось на адекватному рівні (LOQ). Використавши розчин PUR1 здійснюють 2 повторні впорскування. Площі піків СПОЛУКИ 8 мають відповідати $\pm 20\%$. Підрахунок % збігу площ здійснюється наступним чином:

$$\% \text{ збігу площ} = \frac{2(A-B) \times 100}{A+B}$$

де A= площа піку СПОЛУКИ 8 з ін'єкції 1

B= площа піку СПОЛУКА 8 з ін'єкції 2

Для стандартного розчину СПОЛУКИ 3 А1, вимірюють час утримання СПОЛУКИ 3. Час утримання має бути у межах 6-24 хвилин.

4. Процедура:

Визначають придатність системи ВЕРХ керуючись посібниками і методиками для придатності системи для прогону, представленими нижче у цій методиці тестування. Тести LOQ, на визначення розділення і часу утримання, описані у розділах ПЕРЕВІРКИ ПРИДАТНОСТІ СИСТЕМИ ПЕРЕД КОЖНИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ мають виконуватись кожним разом перед запуском системи. Інші умови придатності системи мають визначати перед першим дослідженням системи і після кожної значної зміни.

Визначення вмісту сполуки 8 у зразку сполуки 3:

(Розчин І)

Впорскують 20 μ L частин зразка розчину І). Вимірюють площу хроматографічного піку Сполуки 8 з кожного впорскування. Визначають рівень Сполуки 8 в зразку І), який проходить тестування, як описано у розділі ПІДРАХУНКИ.

Підрахунки

Вирахування вмісту СПОЛУКИ 8:

1. Визначають фактор відповіді СПОЛУКИ 8 наступним чином

$$R_{pur1} = \frac{A_{pur1} \times DF}{W_{pur1} \times PF}$$

де: A_{pur1} = площа піку домішки (СПОЛУКИ 8) у PUR1

W_{pur1} = вага домішки (СПОЛУКИ 8) у PUR1

PF= фактор активності СПОЛУКИ 8 або СПОЛУКИ 2 (наприклад 0,993)

DF= фактор розведення СПОЛУКИ 8 $\Rightarrow 2 \times 10^5$

2. Визначають вміст СПОЛУКИ 8 наступним чином:

$$\%w/w = \frac{A_c \times 50 \times 100}{R_{pur1} \times W_{S2}}$$

де: A_c = площа піку СПОЛУКИ 8 у Зразку І

R_{pur1} = фактор відповіді СПОЛУКИ 8 у стандарті*

W_{S2} = вага СПОЛУКИ 3 у зразку І вміг

50= фактор розведення

100= перерахування у відсотки

* Використовують середній фактор відповіді для усіх впорскувань PUR1, виконаних в ході дослідження.

Придатність системи:

Вказані нижче критерії встановлюють умови проведення хроматографії, які забезпечують діяльність системи у спосіб, приданий для проведення методики. Якщо якихось положень недодержано, спочатку необхідно здійснити необхідне корегування. Придатність системи встановлюється перед першим дослідженням, яке проводиться на даній системі, або після будь-якої значної зміни (наприклад, заміни колонки, лагодження автоматичного замінювача зразків, і т.д.).

1. Точність впорскування

Дослідження: Виконують 5 повторних впорскувань стандарту СПОЛУКИ 3 А1. Вимірюють площу кожного піку СПОЛУКИ 3. Відносне відхилення від стандарту площ піків не повинно перевищувати 1,0%.

Оцінка чистоти: Виконують 6 повторних впорскувань стандартного розчину PUR1. Вимірюють площу кожного піку СПОЛУКИ 8. Відносне відхилення від стандарту площ піків не повинно перевищувати 10%.

2. Продуктивність

Підраховують кількість теоретичних тарілок (N) для хроматографічної колонки, для чого використовують пік СПОЛУКИ 3 у стандарті А1. Кількість теоретичних тарілок не повинна бути меншою, ніж 5 000, при підрахуванні способом дотичних.

$$N = 16 \left(\frac{t}{W} \right)^2$$

t=час утримання, виміряний у проміжок з моменту ін'єкції до моменту елювання максимуму піку

W= ширина піку, виміряна шляхом екстраполяції сторін кривої до базової лінії.

3. Час утримання

Вимірюють час утримання піку СПОЛУКИ 3 у стандарті А1. Час утримання для піку СПОЛУКИ 3 має бути у межах 16-24 хвилин.

4. Асиметрія піку

Підраховують асиметрію піку (T) для піку СПОЛУКИ 3 у стандарті А1. Асиметрія піку не повинна перевищувати 2,0.

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

T= фактор розмивання

$W_{0,05}$ = ширина піку при 5% висоти

f = відстань від максимуму піку до переднього фронту піку, виміряна при 5% висоти піку

5. Розділення

Підраховують розділення (R) між СПОЛУКОЮ 2 і СПОЛУКОЮ 8 у PUR1. Розділення між цією парою піків має складати $>1,0$.

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_1 + W_2}$$

t = час утримання піку

W = ширина піку на базовій лінії (виміряна шляхом екстраполювання на базову лінію тангенсів до точок згину кривої для кожної сполуки).

Частину цього дослідження складав аналіз численних альтернативних методів синтезу для відновлення сполуки 2 у сполуку 3 на Схемі 1, яка наведена вище. Наприклад, тестували каталітичну гідрогенізацію карбонілу Сполуки 2 із застосуванням паладію на вугіллі, паладію на окису алюмінію, платини на вугіллі, або платини на окису алюмінію. Експерименти з паладієм повторювали при 10% завантаження каталізатора, і в кожному випадку дегалогенізація була проблемною. Ми виявили, що триетилсилан (ТЕС) у присутності сильної кислоти викликає відновлення карбонілу, без подальшого гідродегалогенування. Тому цей тип відновлення є переважним для одержання сполуки 3. Крім того, було виявлено, що трифтороцтова кислота та метансульфонована кислота є переважними сильними кислотами для цієї хімічної реакції через те, що у цьому випадку де-хлор домішки, такі як Сполука 8, не утворюються.

Спосіб очищення був розроблений для обробки партій речовини, яка, з нашої точки зору, містить високий рівень де-хлор аналогів. Способи були розроблені для обробки Сполук 1 або 3. Ми розробили і провели експериментальну програму дослідження чистоти початкового матеріалу, кожної проміжної сполуки і кінцевого лікарського засобу для визначення найбільш доцільного моменту у синтезі зипразидону для видалення де-хлор сполук, якщо такі присутні. Ми виявили, що найбільш ефективним є видалення домішок шляхом перекристалізації та/або ресуспендування Сполук 1 або 3. Перекристалізація Сполук 2, 4, або кінцевого лікарського засобу була дуже ефективною, і завдяки ній одержували дуже низький рівень відновлення, що виражався через рівень де-хлор домішок.

А саме, було досліджено багато умов для очищення Сполуки 3, які передбачали такі розчинники як ацетонітрил, метилхлорид/толуол, етилацетат/гексани, ізопропіловий спирт, толуол, ТГФ, ізопропіловий спирт/ДМАЦ (диметилацетамід), метанол, ізопропіловий спирт/оцтова кислота і ацетонітрил/вода. Результати експериментів з очищенням зведені у Таблиці, яка наведена вище, для визначення переважним умов перекристалізації і ресуспендування для Сполуки 3. В цілому, більшість розчинників, які проходили тестування, були недовірними щодо видалення Сполуки 6 зі Сполуки 3. Перекристалізація/ресуспендування зі суміші ацетонітрил/вода є переважною відносно інших протестованих процесів, через те, що завдяки ній досягається відновлення з рівнем домішки

від -1300м.ч. до - 300м.ч.. Тому така перерекристалізація та/або ресуспендування є переважним для контролювання де-хлор домішки 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону.

Таблиця

Очищення Сполуки 3

Умови	Вихід	Колір	Сполука 8 (м.ч.)
Ацетонітрил 10об.	92,0%	Не зовсім білий	870
CH ₂ Cl ₂ /толуол 5:5	94,5%	Не зовсім білий	1200
Дист. EtOAc і гексан	98,0%	Білий	1100
Ізопропіловий спирт 20об.	89,3%	Не зовсім білий	770
Толуол 20об.	96,7%	Не зовсім білий	930
CH ₃ CN/H ₂ O 9:1, ¾% год.	92,7%	Не зовсім білий	500
CH ₃ CN 112об., 5% Darco	90,5%	Не зовсім білий	430
ТГФ, Darco KB-B	76,6%	Білий	780
ТГФ	81,2%	Білий	720
CH ₃ CN/H ₂ O 9:1, 4год.	94,5%	Білий	440
ІРО/ДМАЦ 7:3	78,5%	Білий	480
10об. CH ₃ OH	94,8%	Білий	840
ІРО/НОАс 4:2	92,5%	Рожевий	540
CH ₃ CN/H ₂ O 8:2, 18год.	95,8%	Білий	240
CH ₃ CN/H ₂ O 9:1, 18год.	94,3%	Білий	230

Лікарський засіб, який містить зипразидон згідно з даним винаходом може призначатись у якості нейрорепаративного агента як було вказано тут і описано у, наприклад, [патенті США 4 831 031], вказаному вище. Призначення ссавцю, або людині, або окремо, або переважно у комбінації із фармацевтично прийнятним носіями або розріджувачами у фармацевтичній композиції відповідно до стандартної фармацевтичної практики. Фармацевтичні композиції можуть вводитись або перорально або парентерально, включаючи внутрішньовенний та внутрішньом'язові шляхи введення. Придатними фармацевтичними носіями є тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини та різноманітні органічні розчинники. Таким чином, фармацевтичні композиції легко вводити у різних дозованих формах, таких як таблетки, порошки, пігулки, сиропи і розчини для ін'єкцій. Ці фармацевтичні композиції, якщо бажано, можуть містити інші складові, такі як ароматизатори, зв'язуючі агенти і екіпієнти. Таким чином, при пероральному введенні, можна вживати таблетки, які містять різні екіпієнти, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і фосфат кальцію з іншими дезінтегруючими агентами, такими як крохмаль, альгінова кислота, і деякі складні силікати із зв'язуючими агентами, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин та гуміарабік. Крім того, можна застосовувати такі лубриканти як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк, які є корисними з точки зору таблетування. Також можуть бути застосовані подібні тверді матеріали у якості наповнювачів у твердих і м'яких желатинових капсулах. Такими переважними матеріалами є лактоза або молочний цукор і

полиетиленгліколі із високою молекулярною масою. Якщо для перорального введення є бажаними водні суспензії або еліксири, лікарський засіб, який містить зипразидон, можна комбінувати з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками і, якщо бажано, емульгуючими або суспендуючими агентами у поєднанні з такими розріджувачами як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їх комбінації.

Для парентерального призначення можна застосовувати розчин або суспензію лікарського засобу, який містить зипразидон, у кунжутному або арахісовому маслі, водному розчині пропіленгліколю, або у стерильному водному розчині. Такі водні розчини можуть при необхідності бути відповідним чином забуферовані, і рідкий розріджувач може спочатку перетворюватись в ізотонічний достатньою кількістю сольового розчину або глюкози. Такі водні розчини є особливо придатними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного та інтраперітоніального введення. Стерильні водні середовища, які можуть бути використані, можуть бути одержані стандартними методиками, відомими фахівцям у цій галузі.

Ефективна доза зипразидону залежить від передбаченого шляху введення та інших факторів, таких як симптоматика, яку слід лікувати, вік та вага пацієнта, що є загальновідомими. В цілому, денна доза буде знаходитись у межах від, приблизно, 0,5мг лікарського засобу, що містить зипразидон, до, приблизно, 500мг, у одноразовій або розділеній дозах, переважно від, приблизно, 10мг до, приблизно, 200мг у день. На сьогоднішній день у Сполучених Штатах для лікування шизофренії був схвалений Geodon™ у капсулах для перорального введення, який включає зипразидон у формі моногідрату гідрохлориду зипразидону. Пропонуються капсули, які містять лікарський засіб, який містить зипразидон, у дозах 20, 40, 60 і 80мг. Звичайною денною дозою для лікування шизофренії для пацієнта вагою приблизно 70кг є доза у межах, переважно, від, приблизно, 20мг двічі на день, до, приблизно, 80мг двічі на день. Однак є бажаним, щоби доза та дозування лікарського засобу, що містить зипразидон, уточнювалось у вищенаведених межах лікарем, який є фахівцем у даній галузі в залежності від особливих обставин і зважаючи на пацієнта.

Наступні Приклади ілюструють даний винахід. Однак, слід розуміти, що не передбачається, що цей винахід, детально описаний тут і викладений у формулі винаходу, обмежується відомостями, викладеними у цих Прикладах.

Приклади

Приклад 1: Синтезування зипразидону

Стадія 1: Реакція ацилювання Фріделя-Крафтса 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

Метиленхлорид (310л) і хлорид алюмінію (172,3кг) об'єднували. Додавали хлорацетилхлорид (66,7кг), і одержану суміш перемішували 45 хвилин. Додавали 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он (61,8кг). Реакційну суміш перемішували при температурі 28 -32°C 19,5 годин і потім охолоджували до 15-20°C. Воду (805л) охолоджували до 5-10°C. Реакційну суміш гасили шляхом повільного

додавання реакційної суміші до холодної води. Після завершення гасіння, суміш нагрівали до кипіння, метиленхлорид видаляли шляхом перегонки при атмосферному тиску при 43-57°C. Одержану суміш охолоджували до 15-20°C і перемішували протягом 1 години. Тверді речовини відділяли шляхом фільтрації і промивали водою (114л) і потім метанолом (114л). Тверді речовини висушували у придатному сушильному пристрої.

6-Хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он, вихід: 91,3кг (101,4%). Примітка: ваговий вихід, який перевищує 100%, був одержаний через невелику кількість залишкових солей, які видаляли у наступній стадії.

Одержаний 6-хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он оброблювали у наступній стадії порціями, обробка однієї з яких описана нижче.

Стадія 2: Відновлення 6-хлор-5-(хлорацетил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону сумішшю трифтороцтової кислота/силан

Трифтороцтову кислоту (278кг) і (74,2кг) об'єднували і повільно перемішували при 24-28°C. Триетилсилан (77,9кг) завантажували у суміш, яку перемішували. Реакційній суміші дали трохи нагрітись при додаванні і підтримували у межах 50-62°C під час проходження реакції. Реакційну суміш перемішували 8 годин, охолоджували до 38°C, і визначали завершення реакції на основі зразка. Реакційну суміш перемішували при 50-54°C додаткові 3 години. Після визначення завершення реакції реакційну суміш охолоджували до 18°C і гасили водою (594л). Одержану суспензію перемішували 30 хвилин при 10-15°C, і тверді речовини відділяли шляхом фільтрації. Продукт вимивали з танку і осад промивали водою (83л) і потім метанолом (76л).

У кожній з двох партій однакового розміру, тетрагідрофуран (742л), Darco KB-B (1,9кг) і вологий осад об'єднували і нагрівали до кипіння. Одержану суміш перемішували при кипінні протягом 30 хвилин і відфільтровували через фільтр компанії Sparkler Filter (покритий фільтруючою речовиною) при 50-60°C для видалення вуглецю. Танк і фільтр промивали гарячим тетрагідрофураном (38л). Після фільтрації дві партії об'єднували. Розчин концентрували у вакуумі і перемішували при 4-5°C протягом години. Тверді речовини відділяли шляхом фільтрації і промивали холодним тетрагідрофураном (38л). Тверді речовини висушували у вакуумі при 45-73°C до втрати 0,45% ваги при висушуванні з одержанням 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, вихід: 60,1кг (85,9%).

Одержаний 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он об'єднували із матеріалом подібної якості і оброблювали у наступній стадії.

Стадія 3: Конденсування 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону і моногідрохлориду 3-(1-піперазиніл)-1,2-бензізотіазолу

Воду (780л) і карбонат натрію (126,0кг) об'єднували і суміш перемішували до розчинення. Додавали моногідрохлорид 3-(1-піперазиніл)-1,2-бензізотіазолу (155,0кг) і 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону (150,4кг), і реакційну суміш нагрівали до кипіння (-100°C). На 24 і 28 годині із суспензії брали зразки для визначення

завершення реакції. Аналіз другого зразка вказав на завершення реакції. Додавали воду (1251л) і суспензію охолоджували до температури 18-22°C. Тверді речовини відділяли шляхом фільтрації і промивали водою (302л). Водні вологі тверді речовини об'єднували з ізопропанолом (940л) і одержану суміш перемішували приблизно 2 години при температурі навколишнього середовища. Тверді речовини відділяли шляхом фільтрації, промивали ізопропанолом (89л), і сушили у вакуумі принаймні при 43°C з одержанням 5-[2-[4-(2,3-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, вихід: 202,8кг (80,8%). Одержаний 5-[2-[4-(2,3-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он розділяли на дві порції. Ці партії окремо очищували. В результаті чого одержали матеріал подібної якості. Обробка одної із партій наведена нижче.

Стадія 3R: Очищення 5-[2-[4-(2,3-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

5-[2-[4-(2,3-Бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он (51кг), фільтруюча речовина (4кг) і тетрагідрофуран (2678л) об'єднували. Суміш нагрівали до кипіння (~65°C) ~1год., фільтрували при збереженні температури вище 55°C, і промивали тетрагідрофураном (570л). Фільтрат, збагачений продуктом, частково концентрували у вакуумі. 5-[2-[4-(2,3-Бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он (51кг), фільтруюча речовина (4кг) і тетрагідрофуран (2675л) об'єднували. Суміш нагрівали до кипіння (~65°C) ~1год., фільтрували при збереженні температури вище 55°C і промивали тетрагідрофураном (560л). Фільтрат, збагачений продуктом, об'єднували із попередньо частково концентрованою сумішшю і концентрували у вакуумі. Одержану суміш охолоджували до 0-5°C. Тверді речовини відділяли шляхом фільтрації, промивали фільтрованим тетрагідрофураном (113л) і сушили у вакуумі принаймні при 41°C з одержанням зипразидону, вільна основа, вихід: 79,3кг (77,7%).

Частину партії об'єднували із матеріалом подібної якості, який окремо перекристалізовували, і партію оброблювали на наступній стадії.

Приклад 2: Одержання солі моногідрату гідрохлориду зипразидону шляхом кристалізації

Тетрагідрофуран (2715л), воду (307л) і 5-[2-[4-(2,3-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он (100,0кг) об'єднували, нагрівали до кипіння (~64°C), і перемішували протягом ~30 хвилин. Розчин фільтрували і промивали тетрагідрофураном (358л).

Воду (203л) і концентровану сірчану кислоту (29л) об'єднували і перемішували при температурі навколишнього середовища. Одержаний водний розчин сірчаної кислоти завантажували до розчину 5-[2-[4-(2,3-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону протягом 27 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до температури 1-5°C протягом ~2 годин. Суміш перемішували при 1-5°C -10 годин. Тверді речовини відділяли шляхом фільтрації, промивали холодним

тетрагідрофураном (358 л) і сушили до досягнення вмісту води 4,1%.

Моногідрат гідрохлориду зипразидону, вихід: 108,6кг (96,0% ваги) Тверді речовини розтирали на млині Bauermeister.

Приклад 3: Очищення 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону для видалення 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону

У 100мл колбу із круглим дном, оснащену магнітною мішалкою і холодильником, завантажували 4,0г (17,4ммоль) 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону (Сполуки 3) і додавали 36мл ацетонітрилу і 4,0мл води. Суспензію повільно нагрівали і перемішували протягом ночі (-18год. при ~78°C). Потім нагрівання припиняли і суспензію охолоджували до 0-5°C, і потім перемішували протягом додаткової години. Продукт збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю ацетонітрилу і продукт сушили у вакуумі при 50°C з одержанням 3,77г (94,3% вихід) 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону. Рівень де-хлор домішки був знижений від 1280м.ч. до 230м.ч..

Приклад 4: Експериментальне визначення фактору чистоти відносно Сполуки 6 (1,3-дигідро-2Н-індол-2-он)

Відбирали партію 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, у якій був дуже високий вміст 1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону. Такий відбір проводився умисно для полегшення здійснення вимірювань і визначення фактору чистоти відносно цієї домішки. Ще однією підставою для відбору початкового матеріалу із дуже високим вмістом домішки з метою визначення фактору чистоти було уникнення очищення матеріалу під час синтезу до такого рівня, після якого неможливо провести визначення аналітичним способом, тобто одержання нульового показника в кінцевому продукті. Через те, що фактор чистоти визначається співвідношенням, не має сенсу здійснювати ділення на нуль. (Для цього експерименту використовували матеріал із високим вмістом домішки, який потім НЕ використовувався в ході досліджень на людях). Партію 6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, який містив 4000м.ч. 1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону оброблювали за методикою синтезу, описаною вище Прикладах 1 і 2.

Після перших двох стадій синтезу, вимірювали рівень відповідної де-хлор домішки згідно із описаним способом. Було знайдено, що 1700м.ч. 5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону (Сполуки 8 зі Схеми 2, наведеної вище) були присутні у 6-хлор-5-(2-хлоретил)-1,3-дигідро-2Н-індол-2-оні (Сполуці 3 зі Схеми 1, наведеної вище). Обробку продовжували до одержання моногідрату гідрохлориду 5-[2-[4-(1,2)-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-6-хлор-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону, у якому було знайдено 600м.ч. 5-[2-[4-(1,2)-бензотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону (Сполуки 9 зі Схеми 2, наведеної вище).

Таким чином, фактор чистоти протягом повного циклу синтезу відносно де-хлор аналогів знаходився у межах 4000м.ч.-600м.ч., тобто спостерігалось шестикратне зменшення. Невеликі відхилення у ході обробки можуть викликати невеликі відмінності у виході і якості одержаних матері-

алів. Тому допускається 20% похибка у відтворюваності утворення домішок, що відповідає, якщо 500м.ч. в одному прогоні, 400-600м.ч. в інших експериментах. Щодо синтезу, описаного у Прикладах 1 і 2, які включають 5 стадій обробки, додаткова експериментальна похибка може складати майже двократну різницю рівня домішки. Тому, з метою встановлення верхньої межі, при якому

лікарський засіб буде вживатись людьми, використовували трьохкратний фактор чистоти. Відповідно, для того, щоб забезпечити вміст 5-[2-[4-(1,2)-бензізотіазол-3-іл)-1-піперазиніл]етил]-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Сполуки 9) у одержаному продукті не більше, ніж, було встановлено межу, яка складає 300м.ч. 1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Сполуки 6) у 6-хлор-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (Сполуці 1).