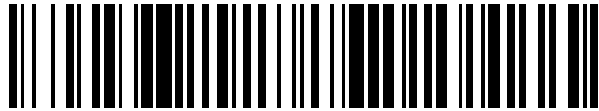


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 079**

51 Int. Cl.:

C07D 295/096 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10704890 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2398785**

54 Título: **Purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina**

30 Prioridad:

17.02.2009 DK 200900223
17.02.2009 US 207972 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2014

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

NICOLAJSEN, HENRIK, VIGAN;
LOPEZ DE DIEGO, HEIDI y
ROCK, MICHAEL, HAROLD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 441 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a producción y purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

5 Antecedentes

Las solicitudes de patentes internacionales publicadas como WO 03/029232 y WO 2007/144005 desvelan que el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y las sales del mismo tienen afinidad con el transportador de serotonina y los receptores de serotonina 3 y 1A (5-HT₃ y 5-HT_{1A}). Este perfil farmacológico hace atractivo el uso de dichos compuestos en el tratamiento de trastornos afectivos, tales como depresión y ansiedad. En realidad, el compuesto está sometido actualmente a ensayos clínicos en trastornos afectivos.

La fabricación de productos farmacéuticos es un área estrictamente regulada con muchas directrices e instrucciones concernientes a la calidad y la pureza de los ingredientes activos farmacéuticos (API). Por lo tanto, es un requisito que las rutas de fabricación garanticen una pureza alta de los productos finales, y un planteamiento hacia este fin es que se desarrollen etapas de purificación específicas.

15 La cristalización y la recristalización son maneras muy conocidas de proporcionar compuestos purificados. Los ejemplos que se proporcionan en el documento WO 2007/144005 desvelan que la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y las sales de la misma se pueden cristalizar desde disolventes tales como acetato de etilo, acetato de etilo/agua, agua y tolueno.

Resumen de la invención

20 Los inventores de la presente han encontrado que la inclusión de una etapa en la síntesis de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales de la misma aceptables farmacéuticamente, etapa en la que se prepara solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a partir de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr elimina o reduce impurezas y proporciona así 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales de la misma purificadas y aceptables farmacéuticamente, por ejemplo la forma-β de la sal de HBr.

25 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende la etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr desde un disolvente que comprende más de 65% (v/v) de isopropanol.

30 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende la etapa de disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvatos estables con el compuesto.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto que es solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

Figuras

Figura 1: XRPD de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma-β

Figura 2: XRPD de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

Figura 3: termogramas TGA y DSC de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

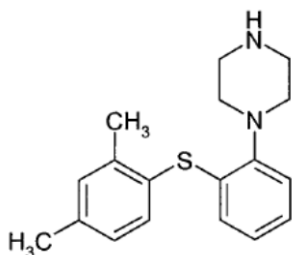
40 Figura 4: 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina

Figura 5: 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Figura 6: 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a una etapa de purificación que se puede usar en la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales de la misma aceptables farmacéuticamente. La estructura molecular de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina se representa a continuación



En particular, las sales aceptables farmacéuticamente son sales de adición de ácido correspondientes a ácidos que no son tóxicos. Dichas sales incluyen sales producidas con ácidos orgánicos, tales como ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenosalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, teofilin acético, así como 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también se pueden producir con sales inorgánicas tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace mención particular de las sales producidas con ácido láctico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mesotartárico, ácido tartárico(+), ácido tartárico(-), ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso y ácido nítrico. Se hace mención destacada de la sal de bromhidrato.

Como se muestra en el documento WO 2007/144005, los cristales de sal de HBr de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanyl)fenil]piperazina son polimórficos y existen (al menos) en tres formas diferentes, esto es la forma- α , la - β y la - γ , - la forma -alfa, la -beta y la -gamma. Si se juzga por los datos de DSC y solubilidad, la forma - β es la forma más estable, y se caracteriza por ángulos de reflexión de XRPD en aproximadamente 6,86, 9,73, 13,78 y 14,62 ($^{\circ}2\theta$). En la Figura 1 se representa un patrón de XRPD de la forma- β . Véase el ejemplo 1 para la preparación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanyl)fenil]piperazina-HBr, forma- β .

Procedimientos de fabricación para el compuesto se desvelan en los documentos WO 03/029232 y WO 2007/144005. Un procedimiento de fabricación aprovecha la catálisis de platino Buchwald (véase el documento US 5.576.460) para preparar el anillo N-arilo. En este procedimiento se mezclan conjuntamente 2,4-dimetiltiofenol, 2-bromo-1-yodobenceno y piperazina con una fuente de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, a pH elevado. Se pueden usar otros di-halógeno bencenos y la piperazina puede estar protegida. Fuentes de paladio adecuadas incluyen Pd₂dba₃, Pd₂dba₂, Pd(OAc)₂. La sigla dba es la abreviatura de dibencilideno acetona. Se hace mención particular de Pd₂dba₂. Ligandos de fosfina adecuados incluyen ligandos monodentados y bidentados tales como 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico (rac-BINAP), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), bis-(2-difenilfosfino)éter (DPEphos), tri-*t*-butil fosfina (sal de Fu), bifeníl-2-il-di-*t*-butil-fosfina, bifeníl-2-il-diciclohexil-fosfina, (2'-diciclohexilfosfanil-bifeníl-2-il)-dimetil-amina, [2'-(di-*t*-butil-fosfanil)-bifeníl-2-il]-dimetil-amina, y diciclohexil-(2',4',6'-tri-propil-bifeníl-2-il)-fosfano. Además, ligandos de carbeno, tales como, por ejemplo, 1,3-bis-(2,6-di-isopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io; se puede usar cloruro en lugar de ligandos de fosfina. En particular, rac-BINAP es un ligando útil. Se añade base a la mezcla de reacción para aumentar o elevar el pH. En particular, son útiles las bases que se seleccionan entre NaO(*t*-Bu) KO(*t*-Bu) y Cs₂CO₃. También se pueden aplicar bases orgánicas, tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO). Se hace mención particular de NaO(*t*-Bu) y KO(*t*-Bu).

Como alternativa, se puede hacer que reaccionen el tiofenol y el di-halógeno benceno en una primera etapa para conseguir fenilsulfanilfenilo, que se puede aislar antes de la reacción posterior con piperazina o piperazina protegida para conseguir el producto deseado.

A fin de obtener la sal deseada de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanyl)fenil]piperazina, se puede hacer que reaccione la correspondiente base libre conseguida en el procedimiento anterior con el ácido apropiado para que precipite la sal. En particular, se puede usar ácido bromhídrico acuoso para que precipite 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanyl)fenil]piperazina-HBr.

La presente invención proporciona un procedimiento de purificación que se puede usar, por ejemplo, en esta etapa de la ruta de fabricación. El procedimiento proporciona un producto final altamente purificado y, además, el procedimiento permite el uso de materiales de partida de pureza inferior. En resumen, la sal de HBr se disuelve en una disolución que comprende isopropanol, disolución de la que se precipita el correspondiente solvato de isopropanol. La experiencia de los inventores es que se forman solvatos de isopropanol si la disolución comprende más de 65% (v/v) de isopropanol. La precipitación se puede provocar por enfriamiento. El solvato de isopropanol se disuelve posteriormente en un disolvente que no forma solvato, y se pueden eliminar o disminuir el isopropanol y/o el agua, por ejemplo mediante destilación. La eliminación o disminución de isopropanol se puede usar para aumentar el rendimiento. Finalmente, se precipita 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanyl)fenil]piperazina-HBr. La elección del disolvente y de las condiciones de precipitación, por ejemplo gradiente de temperatura, siembra de cristales, se pueden usar para controlar la forma del cristal que se obtiene. La expresión "disolvente que no forma solvato" indica un

disolvente, que no toma parte en la formación de solvatos estables de la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. Ejemplos incluyen agua, THF (tetrahidrofurano), xileno, benceno, metanol, etanol, acetona y tolueno, y mezclas de los mismos. Se hace mención particular de tolueno mezclado con agua. Se hace mención particular de mezclas que comprenden más de 80% de tolueno en agua.

- 5 La purificación mediante precipitación de los solvatos correspondientes no es habitual y, según se discute en el documento de Hilfiker (editor) "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry" Wiley-VCH, 2006 (págs. 12-13), dicha etapa de purificación solamente se recomienda en general si el producto que se ha de purificar es difícil de cristalizar en una forma exenta de disolvente.

- 10 Si se desea una sal diferente de la sal de HBr, se puede usar la sal de HBr purificada como material de partida en procedimientos posteriores en los que se disuelve la sal de HBr, se obtiene opcionalmente la forma de base libre, y se consigue la sal deseada mediante precipitación con un ácido apropiado.

- 15 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende la etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr desde un disolvente que comprende más de 65% (v/v) de isopropanol, por ejemplo mediante enfriamiento. En particular, dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr, forma- β . En una realización el disolvente comprende más de 85% (v/v) de isopropanol.

- 20 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende la etapa de disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvato, a lo que sigue la precipitación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. En particular dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr, tal como la forma- β .

- 25 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente, y en particular la sal de HBr, forma- β que comprende las etapas de

- a) conseguir una disolución disolviendo 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más de 65% (v/v), tal como más de 85% (v/v) de isopropanol, por ejemplo a temperaturas elevadas, tales como temperatura de reflujo;

- 30 b) precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de dicha disolución conseguida, por ejemplo mediante enfriamiento;

c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvato; en particular, el disolvente que no forma solvato comprende más de 80% de tolueno, tal como más de 90%; y

- 35 d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de la disolución obtenida en c), por ejemplo mediante enfriamiento.

Si la sal de HBr que se usa en a) contiene una gran cantidad de impurezas, puede que sea beneficioso redissolver el solvato de isopropanol obtenido en b) en un disolvente que comprenda más de 65% de isopropanol a lo que sigue precipitación como se describe en b).

- 40 En una realización, la invención se refiere a un producto que se obtiene directamente mediante uno de los procedimientos anteriormente descritos.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para eliminar o disminuir impurezas de una sal sólida de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr o de una disolución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- 45 a) mezclar un disolvente que comprende más de 65% (v/v), tal como más de 85% (v/v) de isopropanol con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr sólida o con una disolución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, que puede que sea el caso por ejemplo, a lo que sigue calentamiento según sea apropiado, para conseguir una disolución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr;

b) enfriar dicha disolución conseguida para que precipite solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr;

- 50 c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forme solvato; y

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de la disolución obtenida en c), por ejemplo

mediante enfriamiento;

En particular, el disolvente que no forma solvato que se usa en c) se selecciona entre agua, THF, xileno, benceno, metanol, etanol, acetona y tolueno, y mezclas de los mismos. Se hace mención particular de tolueno mezclado con agua, en particular el que comprende más de 80% (v/v), tal como más de 90% (v/v) de tolueno.

5 Ejemplos de dichas impurezas incluyen paladio (Pd), 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina (compuesto 1), 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (compuesto 2), 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (compuesto 3), y solvato de *terc*-butanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr - véase también Figs. 4-6. El paladio es una impureza producida por el uso de catalizadores de Pd. "Pd" o "paladio" tiene la intención de indicar todos los compuestos que contengan Pd. El
10 compuesto 1 es una impureza que se genera cuando la formación de enlace de N-arilo catalizada por paladio tiene lugar en ambos nitrógenos de la piperazina. Los compuestos 2 y 3 son impurezas arrastradas de la materia prima de 2,4-dimetiltiofenol que puede estar contaminada con los correspondientes compuestos de 5-cloro o 2,5-dimetilo. El solvato de *terc*-butanol puede que se forme debido al uso de *terc*-butóxido de sodio en la reacción.

Para ilustrar adicionalmente la invención, puede que sea útil la siguiente descripción. Se carga 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (A) a un reactor. Se añaden isopropanol (10-15 L/kg de A) y agua (0,3-1,0 L/kg de A) y se comienza la agitación. Se calienta a reflujo la mezcla y se disuelve toda la sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr. Se enfría la disolución a <20°C, y se filtran los cristales (solvato de isopropanol) y se lavan dos veces con isopropanol (2,4-2,6 L/kg de A, en total). La torta húmeda del filtro se vuelve a cargar al reactor y se añade tolueno (4-6 L/kg de A). Se destila azeotrópicamente isopropanol/agua de la torta húmeda del filtro y se añade el tolueno que se ha perdido en la destilación junto con agua (0,2 - 0,3 x A). Se calienta a reflujo la mezcla y se disuelve toda la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. Se enfría la disolución a <20°C, y se filtran los cristales y se lavan dos veces con tolueno (1,0 - 4,0 L/kg de A, en total). Se secan los cristales a temperatura elevada, por ejemplo 60°C y vacío. Se obtiene la forma-β de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

25 Como se muestra en el ejemplo 5, el procedimiento de purificación de la presente invención es superior al procedimiento de recristalización equivalente porque se disminuyen o eliminan más impurezas. Por lo tanto, el procedimiento de purificación de la presente invención está dotado de cualidades únicas e imprevisibles.

Como se ilustra anteriormente, el solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr es útil en las etapas del procedimiento para la purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales de la misma aceptables farmacéuticamente.

En una realización, la invención se refiere a solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.

En una realización, la invención se refiere a solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr con ángulos de reflexión de XRPD en aproximadamente 6,44, 8,13, 8,77, 10,41 (°2θ), por ejemplo con patrones de XRPD como se representan en la Figura 2.

Es de destacar que un beneficio adicional de usar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, se refiere a sus propiedades de proceso. El solvato no tiene carga electrostática y es fácil de manejar en los filtros.

40 El uso de los términos "un" y "uno" y "el" y similares referentes en el contexto de las descripciones de la invención se ha de considerar que cubre tanto el singular como el plural, salvo que se indique otra cosa en este documento o que se contradiga claramente con el contexto. Por ejemplo, la expresión "el compuesto" se ha de entender que se refiere a varios compuestos de la invención o del aspecto particular que se describe, salvo que se indique otra cosa.

Salvo que se indique otra cosa, todos los valores exactos que se proporcionan en este documento son representativos de valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los valores ejemplares exactos que se proporcionan con respecto a un factor o medición particular se puede considerar que también proporcionan una medición aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente" cuando sea apropiado).

La descripción en este documento de cualquier aspecto o aspecto de la invención que use expresiones tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye", o "que contiene" con referencia a un elemento o varios elementos tiene la intención de proporcionar apoyo a un aspecto o aspecto de la invención similar que el de "consiste en", "consiste esencialmente en", o "sustancialmente comprende" ese elemento o esos elementos particulares, salvo que se afirme otra cosa o se contradiga claramente con el contexto (por ejemplo, la composición que se describe en este documento que comprende un elemento particular se debería entender que también describe una composición que consiste en ese elemento, salvo que se afirme otra cosa o se contradiga claramente con el contexto)

Ejemplos

55 Todos los ejemplos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones son ejemplos de referencia; los otros

representan realizaciones de la invención.

Métodos analíticos

Los espectros de RMN ¹H se registran a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500. Se usa como disolvente sulfóxido de dimetilo (99,8%D), y se usa como patrón interno de referencia tetrametilsilano (TMS).

5 Los puntos de fusión se miden usando un Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC). El equipo es un DSC-Q1000 de TA-Instruments calibrado a 5°/min para que dé el punto de fusión como valor de inicio. Se calientan aproximadamente 2 mg de muestra a 5°/min en un platillo tapado sin apretar en corriente de nitrógeno.

10 El análisis termogravimétrico (TGA), que se usa para el cálculo del contenido disolvente/agua del material seco, se realiza usando un TGA-Q500 de TA-Instruments. Se calientan 1-10 mg de muestra a 10°/min en un platillo abierto en corriente de nitrógeno.

Los difractogramas de rayos X sobre polvo (XRPD) se determinaron en un difractor de rayos X PANalytical X'Pert PRO usando radiación de CuK_{α1}. Las muestras se midieron en modo reflexión en el intervalo 5-40° de 2θ usando un detector X'celerator. Los datos de difracción se indican ±0,1 (°2θ).

15 La pureza de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr se determinó usando un método de HPLC de fase inversa con gradiente aplicando una columna Luna de fenil hexilo, 150 * 4,6 mm, tamaño de partícula de 3µm. Las fases móviles consistieron en agua purificada y acetonitrilo acidificado con ácido trifluoroacético. Caudal de 1,0 mL/min, estufa de columna a 40°C, volumen de inyección 50 µL. Se cuantificaron las áreas de los picos con detección UV a 226 nm.

20 El Pd se analizó cuantitativamente usando un PRO ICP-OES de Varian Vista (espectroscopía de emisión atómica por plasma acoplado inductivamente). Longitudes de onda: 340,458 nm, 342,122 nm, 360,955 nm.

Ejemplo 1. Preparación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma-β - véase ejemplo 4c del documento WO 2007/144005

25 Se disolvieron 49,5 g de aceite de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina incoloro en 500 mL de acetato de etilo y se añadieron 18,5 mL de HBr (aq) al 48% en peso. Esta adición provocó la formación de una suspensión espesa que se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La filtración y el secado al vacío (50°C) durante la noche produjeron 29,6 g del producto como un sólido blanco (47%).

La RMN cumple la estructura. Análisis elemental: 56,86% C, 7,35% N, 6,24 H (Para sal 1:1 en teoría: 56,99% C, 7,39% N, 6,11% H).

30 Ejemplo 2. Caracterización de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma-β - véase ejemplo 4d del documento WO 2007/144005

La forma beta del bromhidrato, según se prepara en el ejemplo 1 es cristalina (XRPD) - véase Figura 1. Tiene un punto de fusión de ~231°C. Absorbe aproximadamente 0,6% de agua cuando se expone a humedad relativa alta y tiene una solubilidad de 1,2 mg/mL en agua.

Ejemplo 3. Preparación de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

35 Se calentó 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (25 g) en isopropanol (250 mL) dando como resultado una suspensión espesa, se añadió más isopropanol (25 mL) y agua (25 mL) y se calentó la suspensión a reflujo para dar una disolución. Se filtró la disolución con un filtro virgen, se enfrió sobre un baño de hielo y se filtró. El producto resultante se secó al vacío a 50°C.

Ejemplo 4. Caracterización de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

40 El solvato de isopropanol, según se prepara en el ejemplo 3 es cristalino (XRPD) - véase Figura 2. El TGA muestra que la desolvatación comienza lentamente a 80°C, y la desolvatación se termina a 120°C. Se midió una pérdida de peso de 12,2%. La DSC muestra la endotermia correspondiente a la desolvatación. Tras la desolvatación se forma la sal cristalina exenta de disolvente que funde a 225°C. Se mostró que esta era la forma-α (véase el documento WO 2007/144005 para la definición de forma-α) mediante XRPD sobre una muestra caliente. La forma-α se recrystaliza parcialmente a continuación en una forma que funde a 230°C, probablemente la forma-β. En la Figura 3 se muestran los termogramas TGA y DSC.

Ejemplo 5. Purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

El material de partida en ambos procedimientos de este ejemplo fue 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr que contenía compuesto 1 (4,8%), compuesto 2 (0,19%) y compuesto 3 (0,18%).

Se calentó a reflujo 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (33,1 kg) en una mezcla de isopropanol (412 L) y agua (18 L). Se enfrió la disolución a 20°C y se aisló mediante filtración solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y se lavó con isopropanol (82 L). Se disolvió la torta húmeda del filtro en una mezcla de isopropanol (353 L) y agua (17 L) a reflujo. Se enfrió la disolución a 20°C y se aisló mediante filtración solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y se lavó con isopropanol (74 L). Se disolvió la torta húmeda del filtro en una mezcla de tolueno (132 L) y agua (13 L) a 80°C y se filtró con un filtro virgen. Se retiraron por destilación del reactor agua e isopropanol (55 L), se detuvo la destilación cuando el destilado alcanzó 102°C. A continuación se añadió agua (7 L) y se enfrió la disolución a 20°C lentamente. Se aisló mediante filtración 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, se lavó la torta húmeda del filtro con tolueno (77 L) y se secó. Las cantidades de impurezas fueron menos de 0,05% de compuesto 1, menos de 0,015% de compuesto 2 y menos de 0,05% de compuesto 3.

Para comparación, el material de partida también se purificó usando el siguiente método.

Se calentó a reflujo 1 g de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en tolueno (10 mL). A continuación se añadió agua (0,6 mL) y se calentó a reflujo la disolución para que diera una disolución transparente. Se dejó enfriar esta disolución hasta aproximadamente 20°C y a continuación se enfrió más sobre un baño de hielo. Se aisló mediante filtración 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr y se secó en una estufa de vacío para dar (0,9 g).

Las cantidades de impurezas fueron 4% de compuesto 1, 0,15% de compuesto 2 y 0,14% de compuesto 3.

Ejemplo 6. Purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

El lote de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr usado en este ejemplo contenía compuesto 1 (0,5%).

Se calentaron a reflujo 114 kg de sal de HBr en una mezcla de isopropanol (1424 L) y agua (64 L). Se enfrió la disolución y se aisló mediante filtración solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. Se disolvió el solvato en una mezcla de tolueno (513 L) y agua (50 L) a 80°C y se filtró con un filtro virgen. Se retiraron por destilación agua e isopropanol, se detuvo la destilación cuando el destilado alcanzó 102°C. Se añadió agua (27 L) y se enfrió la disolución a 20°C y se aisló mediante filtración 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr. La torta del filtro se lavó con tolueno. El análisis del producto final mostró menos de 0,05% de compuesto 1, y los datos de XRPD confirmaron que se había obtenido la forma-β.

Ejemplo 7. Fabricación y purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

En atmósfera de nitrógeno, se agitaron Pd₂ba₂ (211 mg, 0,367 mmol), BINAP (458 mg, 0,736 mmol), *tert*-butóxido de sodio (26,0 g), piperazina (27,5 g) y tolueno (185 g) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron 1-bromo-2-yodobenceno (12 mL) y 2,4-dimetiltiofenol (12,3 mL) a esta mezcla y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 60 minutos sin calentamiento. A continuación se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 5 horas y a continuación se añadió agua (70 mL) a lo que siguió agitación durante 5 minutos más, antes de que se separaran las fases (temperatura por encima de 60°C). La fase de tolueno se lavó 2 veces con disolución de cloruro de sodio. A la fase de tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico del 48% (16,2 g), se añadieron cristales de siembra (HBr forma-β) y se enfrió la disolución. Se aisló mediante filtración 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, y se lavó la torta del filtro con tolueno (160 mL) y agua (190 mL). El análisis de una muestra seca de la torta del filtro mostró 0,64% de compuesto 1 y 70 ppm de Pd. La torta húmeda del filtro se calentó en isopropanol (345 mL) a temperatura de reflujo y la disolución caliente se filtró con un filtro virgen. Se enfrió la disolución transparente por debajo de la temperatura ambiente, se aisló mediante filtración solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, se lavó con isopropanol (40 mL) y se secó al vacío a 40°C. El análisis mostró compuesto 1 (0,05%) y 2 ppm de Pd.

Se calentaron a temperatura de reflujo solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr (19,5 kg), tolueno (100 mL) y agua (5 mL), y se eliminaron agua e isopropanol mediante destilación (23 mL). Se añadió tolueno (23 mL) y se aumentó la temperatura hasta la temperatura de reflujo, tras lo cual se añadió agua (10 mL) y se dejó que se enfriara la disolución a temperatura ambiente. Se aisló mediante filtración 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, se lavó con tolueno frío (70 mL) y se secó a 50°C al vacío. El análisis mostró compuesto 1 por debajo de 0,05%, y 1 ppm de Pd. Los datos de XRPD confirmaron que se había obtenido la forma-β.

Ejemplo 8. Fabricación y purificación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr

Se cargan a un reactor 1000 g de Pd₂ba₂, 3600-4600 g de BINAP, 270 - 310 kg de *tert*-butóxido de sodio, 360 - 420 kg de piperazina y 1300 - 1500 L de tolueno, y se agita la mezcla durante 30 minutos al menos. Se añaden 210 - 214 kg de 1-Br-2-yodobenceno y 99,5 - 100,5 kg de 2,4-dimetiltiofenol y se agita la mezcla resultante durante 60 minutos al menos por debajo de 25°C. Se aumenta la temperatura a 80 - 95°C durante 13 horas al menos. Se enfría la mezcla, se añaden 1000 - 1200 L de agua y se separan las fases. La fase de tolueno se lava varias veces con un total de 1070 - 1140 kg de NaCl ~15%. Se añaden 126 - 128 kg de HBr del 48% y 40 - 46 L de agua y se calienta la mezcla hasta que se obtiene una disolución completamente transparente. Mediante enfriamiento se obtienen

ES 2 441 079 T3

5 cristales brutos del compuesto del título. Los cristales se aíslan mediante filtración, y se lavan dichos cristales con 1000 - 1200 L de tolueno y con 400 - 700 L de agua. La torta del filtro se disuelve en 3063 - 3112 L de isopropanol y la disolución obtenida se filtra con un filtro virgen. Se calienta la disolución y se retiran por destilación de la misma 2470 - 2964 L a lo que sigue la adición de 1457 - 1507 L de isopropanol. Se obtiene la disolución completa mediante calentamiento, y se obtienen cristales de solvato de isopropanol mediante enfriamiento. Los cristales se aíslan mediante filtración a la que sigue lavado con 865 - 914 L de isopropanol.

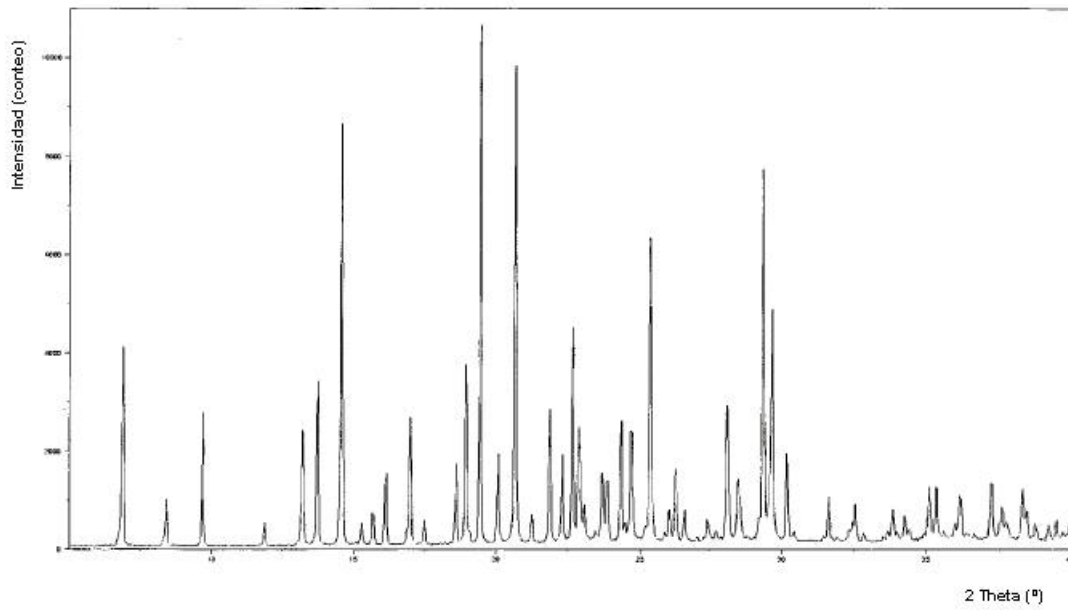
10 Se añaden 200 kg de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr a 980 - 1020 L de tolueno y 48 - 52 L de agua. Los cristales se disuelven calentando y la disolución se filtra con un filtro virgen. Se destila la disolución hasta que la temperatura del vapor está por encima de 102°C, y se añade tolueno en una cantidad igual al volumen de lo destilado. Se añaden 48 - 52 L adicionales de agua y se calienta el líquido hasta disolución completa. Se obtiene la cristalización de la forma-β de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr mediante enfriamiento y siembra.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende la etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr desde un disolvente que comprende más de 65% (v/v) de isopropanol.
- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr, forma-β.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho disolvente comprende más de 85% (v/v) de isopropanol.
- 10 5. Un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende la etapa de disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, en un disolvente que no forma solvato, a lo que sigue precipitación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.
- 15 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en donde dicho disolvente que no forma solvato se selecciona entre agua, THF, xileno, benceno, metanol, etanol, acetona y tolueno, y mezclas de los mismos.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde dicho disolvente que no forma solvato comprende más de 80% de tolueno.
8. El procedimiento según la reivindicación 5, en donde dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr.
- 20 9. El procedimiento según la reivindicación 8, en donde dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr, forma-β.
10. Un procedimiento para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que comprende las etapas de
 - a) conseguir una disolución disolviendo 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que comprende más de 65% (v/v);
 - 25 b) precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de dicha disolución conseguida;
 - c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forma solvato; y
 - d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de la disolución obtenida en c).
- 30 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en donde dicho disolvente en la etapa a) comprende más de 85% (v/v) de isopropanol, y dicho disolvente que no forma solvato en la etapa c) comprende más de 80% (v/v) de tolueno.
12. El procedimiento según la reivindicación 10 o la 11, en donde dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr.
- 35 13. El procedimiento según la reivindicación 12, en donde dicha sal aceptable farmacéuticamente es la sal de HBr, forma-β.
14. Un procedimiento para eliminar o disminuir una impureza de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr sólida o de una disolución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - 40 a) mezclar un disolvente que comprende más de 65% (v/v) de isopropanol con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr sólida o con una disolución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr para conseguir una disolución de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr; y
 - b) enfriar dicha disolución conseguida para que precipite solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr;
 - 45 c) disolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr en un disolvente que no forme solvato; y
 - d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr de la disolución obtenida en la etapa c).
15. El procedimiento según la reivindicación 14, en donde dicha impureza se selecciona entre 1-[2-(2,4-

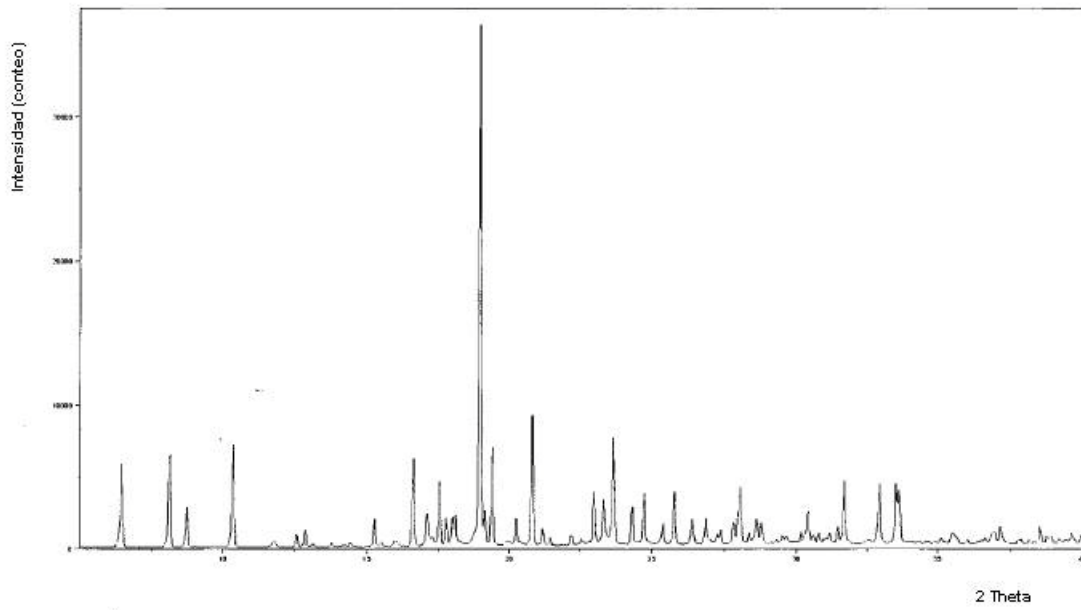
dimetilfenilsulfanil)fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina, o una sal de la misma; 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o una sal de la misma; 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, o una sal de la misma; o paladio.

16. Un compuesto que es solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina-HBr.
- 5
17. El compuesto según la reivindicación 16, compuesto que tiene ángulos de reflexión de XRPD a aproximadamente 6,44, 8,13, 8,77, 10,41 ($^{\circ}2\theta$).
 18. El compuesto según la reivindicación 17 que tiene XRPD como se representa en la Figura 2.



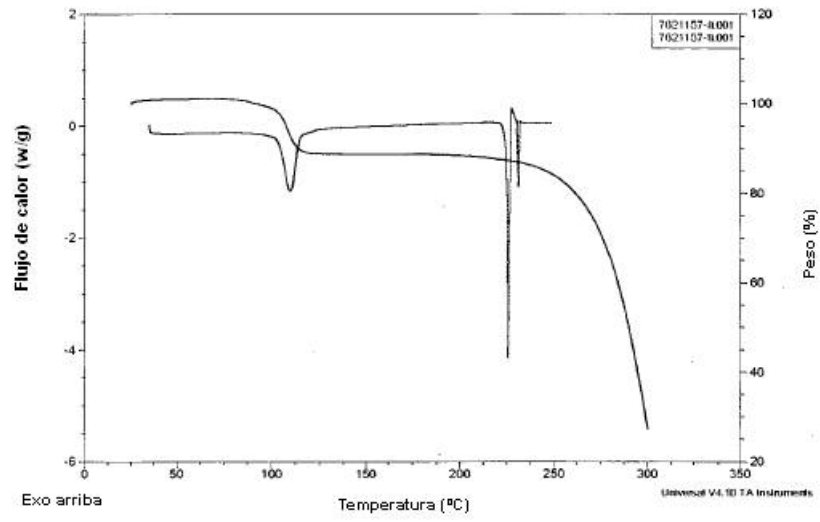
XRPD de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr, forma-β

Fig. 1



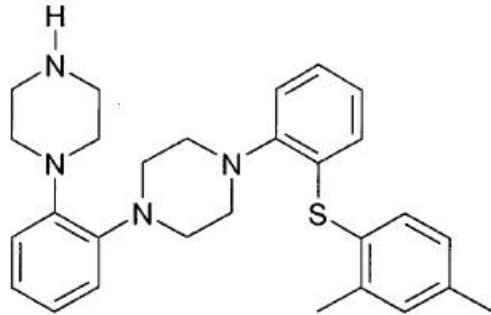
XRPD de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr

Fig. 2



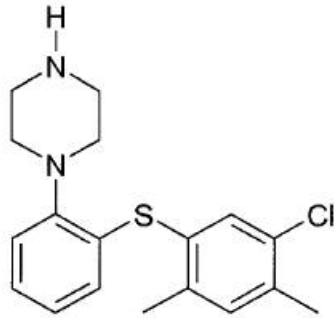
Termogramas TGA y DSC de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr

Fig. 3



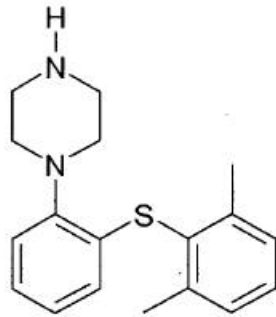
1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina

Fig. 4



1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]piperazina

Fig. 5



1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Fig. 6