

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 380**

51 Int. Cl.:

C07D 295/096 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2014** **PCT/EP2014/053313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014** **WO14128207**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2014** **E 14705524 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 2958903**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de Vortioxetina**

30 Prioridad:

22.02.2013 DK 201300104

22.02.2013 US 201361767883 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)

Ottiliavej 9

2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

RUHLAND, THOMAS y

CHRISTENSEN, KIM LASSE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 380 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

Procedimiento para la preparación de Vortioxetina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-piperazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

Las solicitudes de patente internacionales incluidas WO 03/029232 y WO 2007/144005 describen el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-piperazina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La OMS ha publicado desde entonces que la vortioxetina es la denominación común internacional (INN) recomendada para 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-piperazina. La vortioxetina se denominó anteriormente en la bibliografía Lu AA21004. La FDA y la EMA han aprobado después la vortioxetina para el tratamiento de la depresión con el nombre comercial Brintellix™.

La vortioxetina es un antagonista del receptor 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, agonista del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor del transportador 5-HT. Además, se ha demostrado que la vortioxetina aumenta los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en áreas específicas del cerebro. Todas estas actividades se consideran de relevancia clínica y posiblemente implicadas en el mecanismo de acción del compuesto [*J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18 (supl. 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 (supl. 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 5,47, 2012].

Se ha demostrado en ensayos clínicos que vortioxetina es un tratamiento seguro y eficaz para la depresión. Un artículo que publica los resultados de un estudio de demostración conceptual para evaluar la eficacia y tolerancia del compuesto en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) escrito por Alvares *et al.* fue puesto a disposición en línea por *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 de julio de 2011. Los resultados del estudio de seis semanas, controlado con placebo, al azar con aproximadamente 100 pacientes en cada brazo demuestran que la vortioxetina se separa significativamente del placebo en el tratamiento de síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con MDD. También se publica que no se observaron cambios clínicamente relevantes en los resultados de laboratorio clínico, signos vitales, peso, o parámetros de ECG. Los resultados de un estudio a largo plazo también demuestran que la vortioxetina es eficaz en la prevención de la recaída en pacientes que padecen MDD [*Eur. Neuropsychopharmacol.* 21 (supl. 3), S396-397, 2011]. Un estudio en pacientes deprimidos de edad avanzada publicado en *Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012 demuestra que la vortioxetina se puede utilizar para tratar disfunciones cognitivas.

El procedimiento de preparación empleado para preparar la vortioxetina descrito en el documento WO 03/029232 se basa en la síntesis en fase sólida y explora reacciones de sustitución aromática nucleófila asistida con hierro di-areno en un proceso de múltiples etapas. En resumen, se hizo reaccionar 4-[piperazin-1-il]carboniloximetil]fenoximetil poliestireno con una sal de hierro de diareno, es decir, hexafluorofosfato de η^5 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil-hierro (II) seguido de aislamiento y lavado de la resina y posterior reacción con 2,4-dimetiltiofenol. Por último, la resina así obtenida se trató con 1,10-fenantrolina y luz para descomplejar el ciclopentadienil-hierro. El rendimiento global fue bajo, sólo el 17%. Un procedimiento similar se describe en el documento WO 01/49678, en donde se preparan fenoxifenilpiperazinas como productos intermedios.

Los compuestos de hierro di-areno se conocen desde hace mucho tiempo, ejemplificados por ferroceno que consiste en dos anillos de pentadienilo unidos al hierro en una estructura en sándwich. Se ha demostrado que estos compuestos son herramientas útiles en la preparación de p. ej. compuestos heterocíclicos. Como ejemplo, Pearson *et al.* en *J. Org. Chem.* 61, 1297-1305, 1996 describen el desplazamiento de átomos de cloro de 1,4-diclorobenceno-ciclopentadienil-hierro (II) por aminas secundarias cíclicas, p. ej. piperazina. Curiosamente, esta reacción da lugar a un desplazamiento simétrico, es decir, desplazamiento de ambos átomos de cloro del resto de benceno. Sutherland *et al.* en *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 801-803, 1982 describen que ambos átomos de cloro en 1,2-diclorobenceno-ciclopentadienil-hierro (II) son desplazados por 1,2-ditiofenol sustituido para obtener los correspondientes taaantrenos. Pearson *et al.* [*J. Org. Chem.*, 59, 4561-4570, 1994] describen el empleo de hexafluorofosfato de 1-4-diclorobenceno-ciclopentadienil-hierro (II) en la preparación de compuestos asimétricos en los que los dos átomos de cloro están sustituidos por fenoxi y morfina respectivamente. En particular, las dos sustituciones requieren condiciones de reacción muy diferentes y se requirió el aislamiento del compuesto intermedio mono-sustituido. Ruhland *et al.* en *J. Org. Chem.*, 67, 5257-5268, 2002 describen la síntesis de bencenos 1,2-disustituidos donde la sustitución selectiva con diferentes sustituciones de los átomos de cloro químicamente idénticos se consigue mediante la activación de ciclopentadienilo en fase sólida.

La química en fase sólida no es factible para la producción farmacéutica que implica la preparación a escala de toneladas. La manipulación masiva de resinas que sería necesaria y los costos asociados son prohibitivos. Además, el bajo rendimiento obtenido para la vortioxetina (sólo el 17%) hace que esta ruta de preparación sea poco atractiva.

La preparación a gran escala de vortioxetina se ha descrito en los documentos WO 2007/144005 y WO 2010/094285. Piperazina, 2,4-dimetiltiofenol y 1,2-dihalogenbenceno se mezclan p. ej. en tolueno junto con un

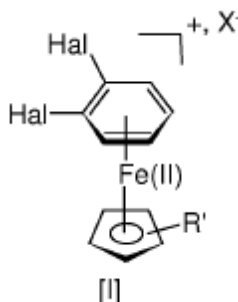
catalizador de paladio para proporcionar vortioxetina. Aunque esta reacción proporciona alto rendimiento y puede ser manipulada a gran escala, requiere el empleo de un catalizador costoso, como paladio. Además, las condiciones de reacción son duras empleando temperaturas elevadas para obtener un resultado satisfactorio, es decir, temperaturas de reflujo de 80-120°C y el empleo de base fuerte.

- 5 La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de vortioxetina que utiliza materiales de partida económicos, que pueden funcionar en condiciones suaves y que dan altos rendimientos.

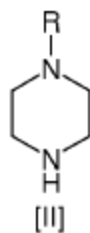
Compendio de la invención

- 10 Los presentes inventores han descubierto que la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (vortioxetina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse en una reacción en la que una sal de di-areno hierro adecuada, es decir la sal 1,2-dihalogenobenceno-ciclopentadienil-hierro (II) opcionalmente sustituida se hace reaccionar con piperazina y 2,4-dimetiltiofenol(ato) seguido de descomplejación de ciclopentadienil hierro opcionalmente sustituido para obtener 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina. Una sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por reacción posterior con un ácido adecuado.

- 15 De acuerdo con esto, en una realización la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de vortioxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I

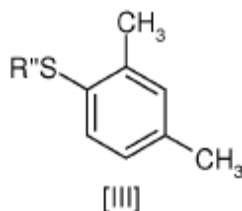


- 20 en donde cada Hal representa independientemente flúor o cloro; R' representa H o R' representa uno o dos restos seleccionados independientemente entre CHO, COOH, COOR''' o COONR₂''', o R' representa uno a cinco restos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆; R''' representa independientemente H o alquilo C₁₋₆; y X⁻ representa un anión no coordinante y no nucleófilo, con una piperazina de fórmula II

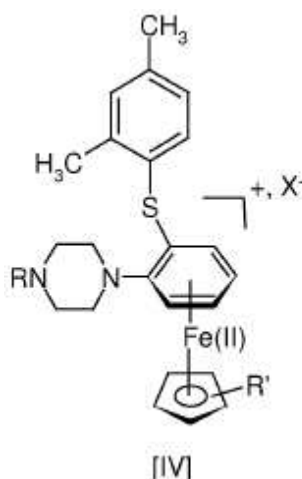


en donde R representa H,

y con un compuesto de fórmula III



- 25 en donde R'' representa H o un catión y una base según se necesite en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula IV



seguido de una etapa de descomplejación en la que el ciclopentadienil-hierro opcionalmente sustituido está descomplejado para obtener 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina, es decir, vortioxetina.

El compuesto de fórmula I, el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III se pueden añadir a la mezcla de reacción en cualquier secuencia o simultáneamente.

5 Figuras

Fig. 1: Representación esquemática de un montaje de química de flujo para la reacción de la presente invención. El compuesto de fórmula I se mezcla con el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III para obtener vortioxetina después de la descomplejación y desprotección según se necesite.

Descripción detallada de la invención

- 10 El compuesto de fórmula I comprende un resto de benceno sustituido con dihalógeno que está unido por η^6 al centro de metal de un fragmento de ciclopentadienilo. Dicho halógeno se selecciona independientemente entre flúor y cloro. En una realización, los halógenos son idénticos; en especial ambos halógenos son cloro. En esta realización, el compuesto de di-areno hierro puede prepararse a partir de materiales de partida muy económicos, es decir, 1,2-diclorobenceno.
- 15 R' representa H o R' representa uno o dos restos seleccionados independientemente entre CHO, COOH, COOR''' o COONR₂''', o R' representa uno a cinco restos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-₆; R''' representa independientemente H o alquilo C₁-₆. En una realización, R' representa un alquilo C₁-₆, tal como metilo. En una realización, R' es hidrógeno, es decir, el resto ciclopentadienilo está sin sustituir. En una realización, R''' representa metilo.
- 20 Si se selecciona adecuadamente, un ácido puede proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable deseada de vortioxetina en una etapa. El uso de HBr en solución acuosa puede conseguir la sal del HBr de vortioxetina en una sola etapa. La reacción de la presente invención funciona con piperazina no protegida que es beneficiosa debido al número reducido de etapas del proceso y por lo tanto a la simplicidad intrínseca.

- 25 En el presente contexto, la expresión "alquilo C₁-₆" quiere indicar un hidrocarburo saturado lineal, ramificado y/o cíclico que contiene 1-6 átomos de carbono, alquilo que puede estar sustituido. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo y 2-ciclopropil-etilo.

- 30 En el presente contexto, el término "arilo" quiere indicar un hidrocarburo aromático carbocíclico opcionalmente sustituido R'' representa hidrógeno o un catión que puede ser orgánico o inorgánico. El catión inorgánico incluye ion metálico, tal como un ion metálico monovalente o divalente, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺ y Mg²⁺. Ejemplos de cationes orgánicos incluyen 2-hidroxietil-trimetilamonio y 1-butil-3-metilimidazolio. La reacción de la presente invención funciona mejor si está presente el tiolato de 2,4-dimetilo. Esto se puede conseguir p. ej. añadiendo la sal tiolato (R'' representa catión) a la mezcla de reacción, o añadiendo el compuesto de tiofenol (R'' representa H) y una base adecuada según se necesite para obtener el tiolato correspondiente. También se puede utilizar una mezcla adecuada de tiofenol, tiolato y una base. El procedimiento de la presente invención no necesita condiciones básicas severas, y pueden aplicarse bases generalmente aplicadas en la química del proceso. Ejemplos de bases útiles incluyen K₂CO₃, NaOEt, NaO(t-Bu), KO(t-Bu), NaOH, KOH y NaH.
- 35

- 40 X⁻ representa un anión no coordinante y no nucleófilo. En el presente contexto, un anión no coordinante quiere decir un anión que esencialmente no crea un enlace de coordinación con el hierro en el compuesto de fórmula I o fórmula III. En el presente contexto un anión no nucleófilo quiere decir un anión que esencialmente no sustituye Hal en el compuesto de fórmula I. Ejemplos típicos incluyen BF₄⁻, PF₆⁻, ClO₄⁻, [B[3,5-(CF₃)₂ C₆H₃]₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ y Al(OC(CF₃)₃)₄⁻.

El uso de PF_6^- tiene la ventaja de que las sales de PF_6^- del compuesto de fórmula I se pueden aislar y almacenar fácilmente. Esto significa que el compuesto de fórmula I se puede preparar en un procedimiento que está separado en tiempo y lugar del proceso de la presente invención.

Se puede aplicar una amplia gama de disolventes en el procedimiento de la presente invención. Ejemplos útiles incluyen tolueno, THF (tetrahidrofurano), MTBE (metil-terc-butil éter), agua, etanol, 2-propanol, NMP (N-metil-2-pirrolidona), DMF (dimetilformamida), MIBK (metilisobutilcetona), TEA (triethylamina), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), DCM (diclorometano), acetato de etilo, acetato de isopropilo y combinaciones de éstos.

El fragmento de ciclopentadienil-hierro opcionalmente sustituido se elimina en una etapa de descomplejación. Esta etapa es bien conocida en la bibliografía y puede conseguirse de varias maneras. *J. Heterocycl. Chem.*, 19, 801-803, 1982 describe que la descomplejación se puede conseguir por pirólisis a 200-250°C; *J. Org. Chem.*, 67, 5257-5268, 2002 y *J. Polymer. Sci.*, 35, 447-453, 1997 aplica fotólisis en presencia de CH_3CN y 1,10-fenantolina; y *Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 197-201, 1994 describe el uso de tert-butoxido de potasio a temperaturas elevadas en disolventes de alto punto de ebullición, tales como piridina o DMSO. La fotólisis, que también se conoce como fotodisociación o fotodescomposición, es una reacción química en la que un enlace químico se rompe tras la irradiación con la luz. Para la reacción de la presente invención, la descomplejación por fotólisis se puede llevar a cabo convenientemente bajo irradiación con luz en el espectro visible o UV próximo.

La preparación del compuesto de fórmula I utilizada en la presente invención es conocida en la bibliografía. *J. Org. Chem.*, 67, 5257-5268, 2002 describe un procedimiento en el que se hacen reaccionar a 95°C 1,2-diclorobenceno, tricloruro de aluminio anhidro, aluminio en polvo y ferroceno seguido de elaboración acuosa y tratamiento con hexafluorofosfato de amonio. Los compuestos de fórmula I donde X^- representa un anión diferente de hexafluorofosfato pueden obtenerse de manera similar por medio de una sal diferente y apropiada, p. ej. BF_4^- de amonio. Si se usa ferroceno adecuadamente sustituido, se puede obtener un compuesto de fórmula I en donde R' es diferente de H.

2, 4-dimetiltiofenol, sus sales y piperazina son todos compuestos bien conocidos y fácilmente disponibles en grandes cantidades.

El compuesto de fórmula III puede obtenerse, por ejemplo, a partir del correspondiente bromuro de arilo o cloruro de arilo, es decir, 1-bromo-2,4-dimetil-benceno o 1-cloro-2,4-dimetil-benceno en una reacción de Grignard, donde dicho compuesto se hace reaccionar con Mg seguido de azufre elemental para obtener un compuesto de fórmula III donde R'' representa MgCl^+ o MgBr^+ .

Una ventaja del procedimiento de la presente invención es que funciona a baja temperatura, tal como a temperatura ambiente, p. ej. 15-30°C. La reacción de la presente invención, sin embargo, funciona tanto a temperaturas mucho más altas como más bajas, siempre y cuando el (los) disolvente(s) seleccionado(s) sea(n) suficientemente fluido(s) a la temperatura (y presión) utilizadas. En una realización, la temperatura está comprendida entre -25°C y 140°C, tal como entre 0°C y 100°C. En una realización la temperatura está comprendida entre 10°C y 80°C, tal como 15°C-50°C.

Sales farmacéuticamente aceptables quiere decir sales de adición de ácido de ácidos que no son tóxicos. Dichas sales incluyen sales de ácidos orgánicos, tales como de los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenalíclico, metansulfónico, etandisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, teofilina acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también pueden ser de ácidos inorgánicos, tales como de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace mención particular a sales hechas del ácido bromhídrico y del ácido láctico. Mención aparte se hace de la sal del ácido bromhídrico.

En una realización, se mezcla 1 equivalente de un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula II (1-5 equivalentes, tal como 1-3 equivalentes), un compuesto de fórmula III (1-5 equivalentes, tales como 1-3 equivalentes) en un disolvente junto con una base según se necesite (más de 0,5 equivalente, tal como entre 0,5 y 20 equivalentes, tal como 1-5 equivalentes), p. ej., a 10-50°C, tal como 15-25°C para obtener un compuesto de fórmula IV. El compuesto de fórmula IV se descompleja a continuación, p. ej. por fotólisis para obtener vortioxetina. Una sal farmacéuticamente aceptable puede obtenerse por reacción adicional con un ácido apropiado. También puede ser factible desproteger piperazina según se necesite antes de la descomplejación.

En una realización, 1 equivalente de un compuesto de fórmula I se mezcla con una base (más de 0,5 equivalente, tal como entre 0,5 y 20 equivalentes, tal como 1-5 equivalentes) y piperazina (1-5 equivalentes, tales como 1-3 equivalentes) en un disolvente. La mezcla se agita (por ejemplo, a 10-50°C, tal como 15-25°C) y se añade 2,4-dimetil tiofenol (1-5 equivalentes, tal como 1-3 equivalentes) y la reacción se agita para obtener un compuesto de fórmula IV. El compuesto de fórmula IV se descompleja a continuación, p. ej. por fotólisis para obtener vortioxetina. Una sal farmacéuticamente aceptable puede obtenerse por reacción posterior con un ácido apropiado.

En una realización, 1 equivalente de hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil-hierro (II) se mezcla con 1-5 equivalentes de base y piperazina (equivalente a 1-3, tal como 2 equivalentes) en un disolvente, tal

como THF/agua. Después de agitar, se añade 2,4-dimetiltiofenol (1-3 equivalentes, tal como 2 equivalentes) y la mezcla obtenida se agita para obtener el compuesto de fórmula IV, p. ej. a 10°C-50°C. La vortioxetina se obtiene por descomplejación, p. ej. por fotólisis.

- La descomplejación por fotólisis puede llevarse a cabo, p. ej. por lotes o en modo de flujo. La descomplejación se puede llevar a cabo convenientemente de la siguiente manera. La mezcla de reacción que comprende el compuesto de fórmula IV se mezcla con ácido acuoso (p. ej., HCl acuoso) y las impurezas orgánicas se eliminan opcionalmente, p. ej. por adición de un disolvente orgánico inmiscible, tal como n-heptano, seguido de separación de fases. La fase que contiene el compuesto de fórmula IV obtenido anteriormente se hace pasar a través de un tubo de vidrio irradiado donde se produce fotólisis para obtener vortioxetina. Como ejemplo, la fase acuosa puede circular a través de un tubo de vidrio irradiado.

- Alternativamente, el compuesto de fórmula I se puede preparar y utilizar inmediatamente en el procedimiento de la presente invención sin aislamiento. Por ejemplo, el 1,2-diclorobenceno (2-20 equivalentes, tal como 3-6 equivalentes) se mezcla con un ferroceno adecuadamente sustituido (1 equivalente), cloruro de aluminio (0,1-2 equivalente, tal como 0,2-1 equivalente) y aluminio fino en polvo (0,01-0,5 equivalentes, tal como 0,05-0,2 equivalentes) y se calienta a 80-120°C, tal como 100-110°C para obtener un compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula I puede hacerse reaccionar más como se ha descrito anteriormente para obtener vortioxetina.

- El procedimiento de la presente invención se puede realizar en modo discontinuo, en donde los reactivos se añaden a un vaso o recipiente. Alternativamente, el procedimiento de la presente invención es susceptible de química de flujo en donde los reactivos se mezclan y bombean a través de tubos en donde tiene lugar la reacción. La figura 1 representa un montaje esquemático de flujo para la reacción de la presente invención. La reacción de la presente invención también puede llevarse a cabo parcialmente en modo discontinuo y parcialmente en un montaje de flujo.

En una realización, la invención se refiere a vortioxetina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables preparadas por un procedimiento de la presente invención.

- Como se demuestra en los ejemplos, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación no basado en resinas para vortioxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables en las que se efectúa un desplazamiento asimétrico de dos átomos de halógeno idénticos de un reactivo simétrico (1,2-dihalogenobenceno) en una síntesis en un recipiente, es decir sin necesidad de aislamiento de productos intermedios, tales como los productos intermedios donde sólo se sustituye un halógeno. El procedimiento de la presente invención evita el empleo de reactivos y catalizadores costosos; puede realizarse a bajas temperaturas y generalmente en condiciones suaves. Por lo tanto, se puede aplicar un equipo de preparación sencillo y económico y el riesgo de reacciones secundarias no deseadas se minimiza. Se consiguen altos rendimientos y alta pureza, y el procedimiento de la presente invención es muy adecuado para escala industrial.

- El uso de los términos "un" y "una" y "el", "la" y referentes similares en el contexto de describir la invención debe interpretarse que abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, la expresión "el compuesto" debe entenderse que hace referencia a diversos compuestos de la invención o a aspectos particulares descritos, a menos que se indique lo contrario.

- La descripción de la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención empleando términos tales como "comprender", "tener", "incluir" o "contener" con referencia a un elemento o elementos está destinada a proporcionar soporte para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otro modo o se contradiga claramente por el contexto (p. ej., una composición descrita en la presente memoria que comprende un elemento determinado debería entenderse que describe también una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de otro modo o se contradiga claramente con el contexto).

45 Ejemplos

Ejemplo 1

- Hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil-hierro (II) (25 g, 61 mmol), carbonato de potasio (16,7 g, 121 mmol) y piperazina (10,3 g, 120 mmoles) se disolvieron en una mezcla de THF (200 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió 2,4-dimetil

- tiofenol (8,8 g, 63,7 mmol) y la agitación se continuó durante la noche.

- La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso (2 M, 200 ml) durante un período de 20 min. A la mezcla se le añadió n-heptano (15 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo una vez con agua (15 ml). La fase de THF/agua se hizo circular a temperatura ambiente a través de una espiral de vidrio irradiado (luz incandescente de 100 W). Durante esta etapa, se separó agua y THF y sólo se bombeó la fase acuosa inferior a través del equipo de fotólisis, y se liberó la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil) fenil]piperazina concentrada en la fase superior de THF.

Después de la completa descomplejación, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con THF (2 x 70 ml). Las fases combinadas de THF se diluyeron con tolueno (50 ml) y se lavaron dos veces sucesivamente con solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 50 ml y 30 ml).

- 5 La fase orgánica se separó y el THF se retiró a 40°C a presión reducida. La solución resultante se añadió lentamente a una mezcla de ácido bromhídrico acuoso (48% p/p, 7,0 ml, 62 mmol), agua (20 ml) y tolueno (10 ml) a 40°C. El HBr de 4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina deseado se aisló por filtración. La torta de filtración se lavó con tolueno (40 ml) y agua (10 ml), proporcionando HBr de 4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (13,3 g, 35,0 mmol 64,1%) en forma de un blanco polvo.

Al 1 ppm, Fe 401 ppm, Na 291 ppm, P 2453 ppm (determinado por ICP-AES).

- 10 Pureza: Área%: Vortioxetina 99,73, 1-[2-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina 0,08%, 0,19 se desconoce (determinado por GC).

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,84 (s ancho, 2H), 7,34 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, 7,8 y 1,7 Hz), 6,97 (dd, 1H, 7,8 y 1,7 Hz), 6,41 (dd, 1H, 7,8 y 1,3 Hz), 3,26 (m ancho, 4H), 3,20 (m ancho, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

- 15 Forma cristalina: forma β (determinada por XRPD). Por favor, véase el documento WO 2007/144005 para la definición de la forma α y la forma β de HBr de vortioxetina.

Contenido de agua: <0,1% (determinado por Karl Fisher) y <0,2% (determinado por análisis termogravimétrico).

Análisis elemental C₁₈H₂₃N₂SBr requiere C 56,99 H 6,11 N, 7,38, encontrado C 57,10 H 6,12 N 7,26.

Ejemplo 2

- 20 Se mezclaron y se calentaron a 110°C durante 6 h, 1,2-diclorobenceno (158,4 g, 1,08 mol), ferroceno (40,6 g, 218 mmol), tricloruro de aluminio (13,8 g, 104 mmol) y aluminio en polvo fino (7,0 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se añadió lentamente a una mezcla de hielo (240 g) y n-heptano (100 ml) durante 25 minutos. (PRECAUCIÓN: el tratamiento del tricloruro de aluminio sin reaccionar con agua es muy exotérmico).

- 25 La mezcla se trató con Celite 545® (14 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de la filtración. La torta de filtración se lavó con agua (15 ml). Se combinaron los filtrados y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con tolueno (2 x 50 ml). A la fase acuosa se añadió lentamente hidróxido sódico acuoso (10,8 M, 70 ml, 0,76 moles) hasta que el pH fue 6,5. Los óxidos de aluminio precipitados se eliminaron por filtración y la torta de filtración se lavó con agua (25 ml).

- 30 Las fases acuosas recogidas se añadieron a una mezcla de carbonato de potasio (20 g, 0,14 mol) y piperazina (9,4 g, 0,11 mol) en THF (100 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 2,4-dimetiltiofenol (8,9 g, 64 mmol) y la agitación se continuó durante la noche.

- 35 La mezcla de reacción se vertió lentamente en ácido clorhídrico acuoso (4,0 M, 130 ml, 0,52 moles). La mezcla de reacción se bombeó a través de un tubo de vidrio irradiado (luz incandescente de 100 W). Durante esta etapa, se separó agua y THF y sólo se bombeó la fase acuosa inferior a través del equipo de fotólisis, y se liberó la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-piperazina concentrada en la fase superior de THF.

- 40 Una vez completa la descomplejación, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico (1,0 M, 70 ml, 70 mmol) y después con agua (25 ml). El THF se retiró a 40°C a presión reducida. La solución de tolueno se añadió lentamente a una mezcla de ácido bromhídrico acuoso (48% p/p, 7,5 ml, 67 mmol), agua (20 ml) y tolueno (10 ml) a 35°C. El HBr de 4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina se aisló por filtración. La torta de filtración se lavó con tolueno (40 ml) y agua (10 ml) proporcionando HBr de 4-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (7,3 g, 19,2 mmol, 8,8% de ferroceno) en forma de un polvo blanquecino.

Al 6 ppm, Fe 18 ppm, Na 3 ppm, P 7 ppm (determinado por ICP-AES)

- 45 Pureza: % de área: Vortioxetina 99,96, 1-[2-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina 0,04, desconocido 0% (determinado por GC)

¹H RMN (DMSO-d₆): 8,86 (s ancho, 2H), 7,34 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, 7,9), 6,97 (dd, 1H, 7,8 y 1,8 Hz), 6,41 (dd, 1H, 7,7 y 1,4 Hz), 3,27 (m ancho, 4H), 3,21 (m ancho, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

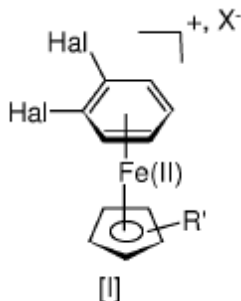
Forma cristalina: Mezcla de las formas α y β (determinada por XRPD).

Contenido de agua: 0,14% (determinado por Karl Fisher) y <0,2% (determinado por análisis termogravimétrico).

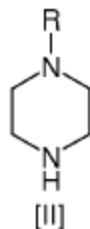
- 50 Análisis elemental C₁₈H₂₃N₂SBr requiere C 56,99 H 6,11 N 7,38, encontrado C 56,94, H 6,09, N 7,31.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de vortioxetina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I

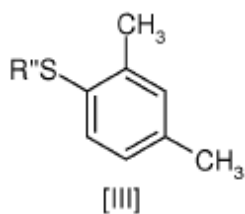


5 en donde cada Hal representa independientemente flúor o cloro; R' representa H o R' representa uno o dos restos seleccionados independientemente entre CHO, COOH, COOR''' o COONR₂''', o R' representa uno a cinco restos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆; R''' representa independientemente H o alquilo C₁₋₆; y X⁻ representa un anión no coordinante y no nucleófilo, con una piperazina de fórmula II

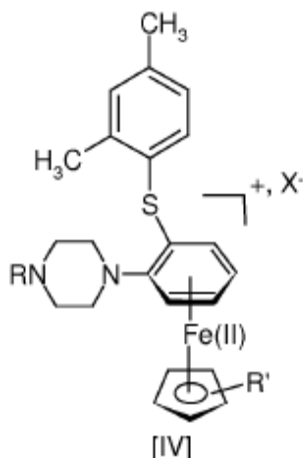


en donde R representa H,

10 y con un compuesto de fórmula III



en donde R'' representa H o un catión y una base según se necesite en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula IV



seguido de una etapa de descomplejación en la que el ciclopentadienil-hierro opcionalmente sustituido está descomplejado para obtener 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (vortioxetina).

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde Hal representa cloro.

5 3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde R' representa hidrógeno.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X⁻ se selecciona entre PF₆⁻, AlCl₄⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻, [B(3,5-(CF₃)₂ C₆H₃)₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ y Al(OC(CF₃)₃)₄⁻.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde X⁻ es PF₆⁻.

10 6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho disolvente se selecciona entre tolueno, THF (tetrahidrofurano), MTBE (metil-terc-butil éter), agua, etanol, 2-propanol, NMP (N-metil-2-pirrolidona), DMF (dimetilformamida), MIBK (metilisobutilcetona), TEA (triethylamina), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), DCM (diclorometano), acetato de etilo, acetato de isopropilo y combinaciones de éstos.

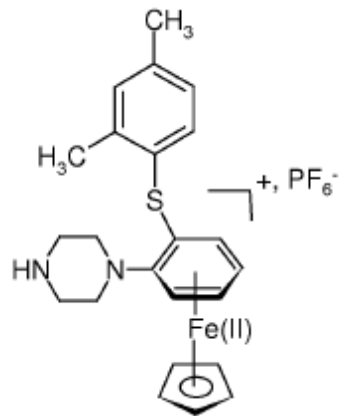
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R'' representa H.

15 8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha etapa de descomplejación comprende la fotólisis.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde 1 equivalente de un compuesto de fórmula I se mezcla con un compuesto de fórmula II (1-5 equivalentes) y un compuesto de fórmula III (1-5 equivalentes) en un disolvente junto con una base según se necesite (más de 0,5 equivalentes) para obtener un compuesto de fórmula IV seguido de descomplejación para obtener 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

20 10. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde 1 equivalente de un compuesto de fórmula I se mezcla con una base (entre 0,5 y 20 equivalentes), piperazina (1-5 equivalentes) y 2,4-dimetil tiofenol (1-5 equivalentes) en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula IV, seguido de descomplejación para obtener 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

25 11. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde 1 equivalente de hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil-hierro (II) se mezcla con 1-5 equivalentes de base, 1-3 equivalentes de 2,4-dimetiltiofenol y 1-3 equivalentes de piperazina en un disolvente a 10°C-50°C para obtener el compuesto de la fórmula



seguido de descomplejación para obtener 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina obtenida se hace reaccionar con un ácido adecuado para obtener la sal farmacéuticamente aceptable
5 equivalente.

Figura 1

