

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 246**

51 Int. Cl.:

C07C 323/37 (2006.01)

C07D 295/096 (2006.01)

C07C 319/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2014** **PCT/EP2014/056769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14161976**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2014** **E 14715016 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019** **EP 2981520**

54 Título: **Nuevo proceso para la síntesis de 1-(2-((2,4-dimetilfenil)tio)fenil)piperazina**

30 Prioridad:

04.04.2013 EP 13162296

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

09.09.2019

73 Titular/es:

LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
Verovskova 57
1526 Ljubljana, SI

72 Inventor/es:

ZUPANCIC, BORUT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 724 246 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

Nuevo proceso para la síntesis de 1-(2-((2,4-dimetilfenil)tio)fenil)piperazina

Campo de la invención

Esta invención se refiere a un proceso nuevo y ventajoso para la síntesis de 1-(2-((2,4-dimetilfenil)tio)fenil)piperazina (vortioxetina), un fármaco experimental en desarrollo para el tratamiento de depresión y ansiedad.

Antecedentes de la invención

La vortioxetina se divulga como Ejemplo 1e en el documento WO 2003/029232 A1 y se describe que se prepara análogamente al Ejemplo 1. El proceso usado para preparar el Ejemplo 1 implica la preparación de 1-(2-((2-(trifluorometil)fenil)tio)fenil)piperazina sobre un soporte de poliestireno sólido, seguido de descomplejación usando irradiación de luz visible, purificación por LC-MS preparativa y cromatografía de intercambio iónico. El rendimiento global para la preparación de vortioxetina se describe como 17 %.

Se describen varios procesos catalizados por paladio alternativos para la preparación de vortioxetina en los Ejemplos 17 a 25 del documento WO 2007/144005 A1. Estos procesos describen la preparación de vortioxetina a partir de los materiales de partida 2,4-dimetiltiofenol y 2-bromoyodobenceno (o 1,2-dibromobenceno) a través de un intermedio de 1-(2-bromofenilsulfanil)-2,4-dimetilbenceno. Cada uno de estos procesos implica el uso de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina.

La preparación de vortioxetina se describe también por Bang-Andersen *et al.* en J. Med. Chem. (2011), Vol. 54, 3206-3221. Aquí, en una primera etapa, se prepara el intermedio 4-(2-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo a partir de Boc-piperazina y 2-bromoyodobenceno en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio. El 4-(2-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo se hace reaccionar entonces con 2,4-dimetiltiofenol, de nuevo en presencia de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina, proporcionando vortioxetina protegida con Boc. En la etapa final, se desprotege la vortioxetina usando ácido clorhídrico dando hidrocloreuro de vortioxetina.

Cada uno de los procesos anteriores tiene desventajas. El proceso descrito en el documento WO 2003/029232 es de bajo rendimiento e inadecuado para la producción a gran escala de vortioxetina, mientras que los procesos descritos en el documento WO 2007/144005 A1 y por Bang-Andersen *et al.* requieren el uso de materiales de partida caros, catalizador de paladio y ligando de fosfina. Además, la toxicidad del paladio es bien conocida. Liu *et al.* Toxicity of Palladium, Toxicology Letters, 4 (1979) 469-473, y la European Medicines Agency's Guideline on the Specification for Residues of Metal Catalysts fijan límites claros a la exposición diaria permitida a paladio que surge de residuos de paladio en sustancias farmacológicas, www.ema.europa.eu.

Por tanto, sería deseable evitar el uso de un catalizador de paladio en la síntesis de vortioxetina y las etapas de purificación posteriores requeridas para retirar el residuo de paladio del producto farmacéutico final.

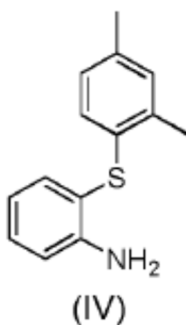
Compendio de la invención

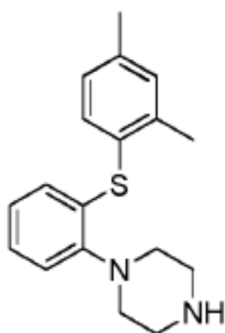
La presente invención proporciona un nuevo proceso sintético para la producción de vortioxetina. El nuevo proceso proporciona vortioxetina con alto rendimiento sin el uso de catalizador de paladio y ligando de fosfina, ni materiales de partida caros.

Descripción detallada de la invención

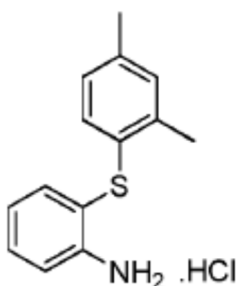
Se describen a continuación realizaciones y ejemplos de la presente invención.

Realización 1: Un proceso para la fabricación de un compuesto o sal del mismo de fórmula (V), que comprende la reducción de un compuesto de fórmula (III) o sal del mismo para obtener un compuesto o sal del mismo de fórmula (IV), preferiblemente de fórmula (IVa), y convertir el compuesto o sal del mismo de fórmula (IV) en el compuesto o sal del mismo de fórmula (V), en el que se dan las fórmulas (III), (IV), (IVa) y (V) como se indica a continuación.

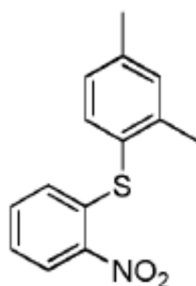




(V).



(IVa).



(III).

5

Realización 2: Un proceso según la realización 1, en el que el agente reductor es dióxido de tiourea o ditionito de sodio.

Realización 3: Un proceso según la realización 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prótico o aprótico.

Realización 4: Un proceso según la realización 3, en el que el disolvente es un disolvente prótico seleccionado de alcohol C₁-C₆.

10

Realización 5: Un proceso según la realización 4, en el que el disolvente prótico es metanol.

Realización 6: Un proceso según la realización 3, en el que el disolvente es un disolvente prótico seleccionado de DMSO y DMF.

Realización 7: Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 150 °C.

15

Realización 8: Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 55 a 65 °C.

Realización 9: Un proceso según la realización 1, en el que el agente reductor es hierro o cinc.

Realización 10: Un proceso según la realización 9, en el que la reducción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado.

20

Realización 11: Un proceso según la realización 10, en el que el disolvente es alcohol C₁-C₆.

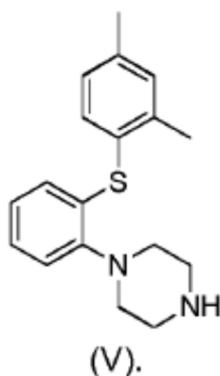
Realización 12: Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 9 a 11, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido

Realización 13: Un proceso según la realización 12, en el que el ácido es ácido acético, fosfórico o clorhídrico.

5 **Realización 14:** Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 9 a 13, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 100 °C.

Realización 15: Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 9 a 13, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 30 °C.

10 **Realización 16:** Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, que comprende la etapa adicional de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) o sal del mismo con un agente formador de anillo de piperazina, proporcionando un compuesto de fórmula (V) o sal del mismo,



Realización 17: Un proceso según la realización 16, en el que el agente formador de anillo de piperazina se selecciona de bis(2-cloroetil)amina o una sal de la misma, dietanolamina y morfolina.

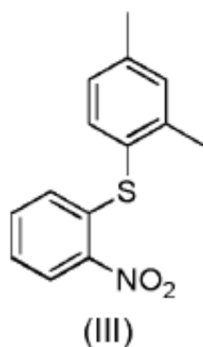
15 **Realización 18:** Un proceso según la realización 17, en el que el agente formador de anillo de piperazina es la sal hidrocloreuro de bis(2-cloroetil)amina.

Realización 19: Un proceso según la realización 18, en el que la reacción se lleva a cabo en metildiglicol a una temperatura de 25 a 200 °C.

Realización 20: Un proceso según la realización 18, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 120 a 140 °C.

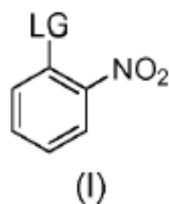
20 **Realización 21:** Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 16 a 20, que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (V) o sal del mismo en su sal hidrobromuro.

Realización 22: Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula (V) o sal del mismo, en el que el compuesto (IV) o sal del mismo se reduce a partir de (III) o sal del mismo (etapa (ii)) fabricado por la reacción entre (I) y (II) (etapa (i)) como sigue

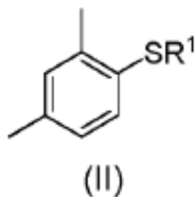


25

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo,



en la que LG representa un grupo saliente adecuado,
con un compuesto de fórmula (II) o sal del mismo,



- 5 en la que R¹ representa hidrógeno o un ion metálico monovalente, en presencia de una base adecuada,
en la que LG se selecciona de F, Cl, Br, OTs and OTf, preferiblemente se selecciona de F y Cl,
en la que R¹ representa hidrógeno,
en la que la base es Na₂CO₃ o K₂CO₃; y el agente reductor usado es dióxido de tiourea o ditionito de sodio.
- 10 **Realización 23:** Un proceso según una cualquiera de la reivindicación 22, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prótico o aprótico.
- Realización 23:** Un proceso según la realización 22, en el que el disolvente es un disolvente prótico seleccionado de alcohol C₁-C₆.
- Realización 24:** Un proceso según la realización 23, en el que el disolvente prótico es metanol.
- Realización 25:** Un proceso según la realización 22, en el que el disolvente es el disolvente aprótico DMSO o DMF.
- 15 **Realización 26:** Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 25, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -30 a 100 °C.
- Realización 27:** Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 25, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 30 °C.
- 20 **Realización 28:** Un proceso según una cualquiera de las realizaciones 21 a 25, en el que la reacción de la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 150 °C
- Realización 29:** Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en el que la reacción de la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura de 55 a 65 °C.
- Realización 30:** Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, en el que las etapas de reacción (i) y (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción.
- 25 **Realización 31:** Un proceso según la realización 21, en el que
LG se selecciona de F, Cl, Br, OTs y OTf;
R¹ representa hidrógeno;
la base es Na₂CO₃ o K₂CO₃;
el agente reductor usado en la etapa (ii) es dióxido de tiourea o ditionito de sodio;
- 30 el agente formador de anillo de piperazina se selecciona de bis(2-cloroetil)amina o una sal de la misma, dietanolamina o morfolina;
la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura de -30 a 100 °C;
la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 150 °C;

la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura de 25 a 200 °C; y

las etapas (i), (ii) y (iii) se llevan a cabo en presencia de un disolvente prótico o aprótico.

Realización 32: Un proceso según la realización 21 o 31, en el que las etapas de reacción (i) y (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción.

5 **Realización 33:** Un proceso según la realización 32, en el que el disolvente prótico usado en la etapa (ii) es AcOH o una mezcla de alcohol C₁-C₆ y AcOH.

Con los fines de interpretar los términos usados en la descripción de la invención, se aplicarán las siguientes definiciones. Todos los demás términos usados en la presente memoria han de interpretarse de acuerdo con su significado cotidiano para el especialista en la materia.

10 Como se usa en la presente memoria, el término “ácido” representa una entidad molecular o especie química capaz de donar un protón.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “disolvente aprótico” representa cualquiera disolvente que no contenga un átomo de hidrógeno capaz de enlace de hidrógeno. Los ejemplos de disolventes apróticos incluyen DMSO y DMF.

15 Como se usa en la presente memoria, el término “base” representa una entidad molecular o especie química capaz de aceptar un protón.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “grupo saliente” representa un átomo o grupo (cargado o no cargado) que se desprende de un átomo en lo que se considera que es la parte residual o principal del sustrato en la reacción especificada. Más particularmente, como se usa en la presente memoria, “grupo saliente” representa un átomo o grupo que puede sustituirse en una reacción de sustitución aromática nucleófila. Los ejemplos de grupos salientes como se usan en la presente memoria incluyen F, Cl, Br, OTs y OTf.

20 Como se usa en la presente memoria, el término “reducción” representa la transferencia completa de uno o más electrones a una entidad molecular.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión “agente reductor” representa la entidad molecular o especie química que dona uno o más electrones a una entidad molecular en una reacción de reducción.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “disolvente prótico” representa cualquier disolvente que contenga uno o más átomos de hidrógeno que sean capaces de enlace de hidrógeno. Los ejemplos de disolventes próticos incluyen alcoholes C₁-C₆ y AcOH.

Se usan las siguientes abreviaturas en la descripción de la invención.

30 AcOH= ácido acético

DMF= dimetilformamida

DMSO= dimetilsulfóxido

EtOAc= acetato de etilo

iPrOAc= acetato de isopropilo

35 LG= grupo saliente

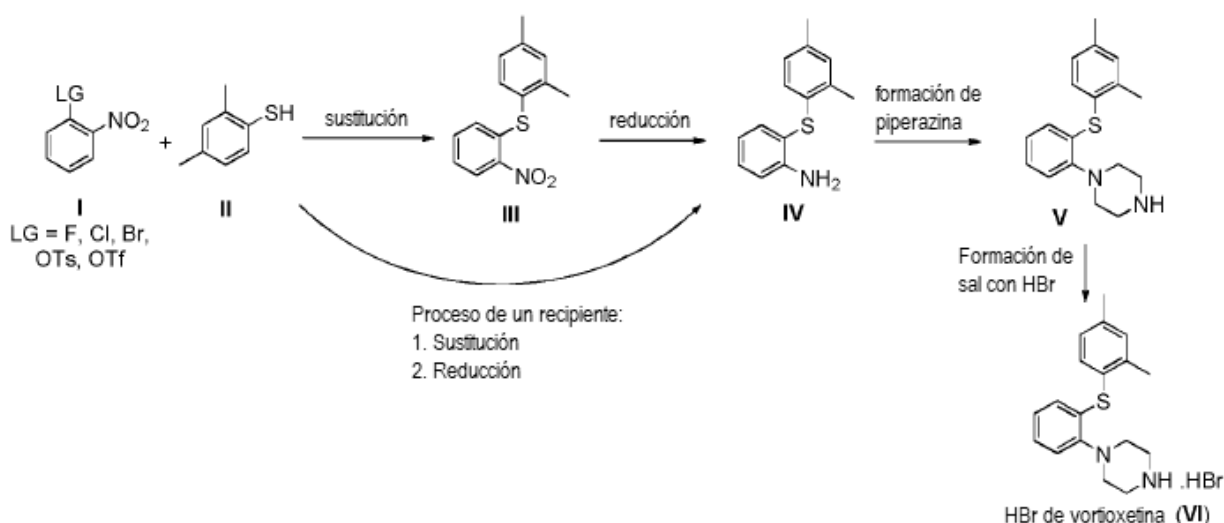
MeOH= metanol

MeTHF= metiltetrahidrofurano

OTf= triflato

OTs = tosilato

40 Se muestra a continuación en el Esquema 1 una representación general del proceso completo de la invención a partir de los materiales de partida al producto final. Las dos primeras etapas de reacción pueden llevarse a cabo en el mismo recipiente de reacción usando metodologías de un recipiente.

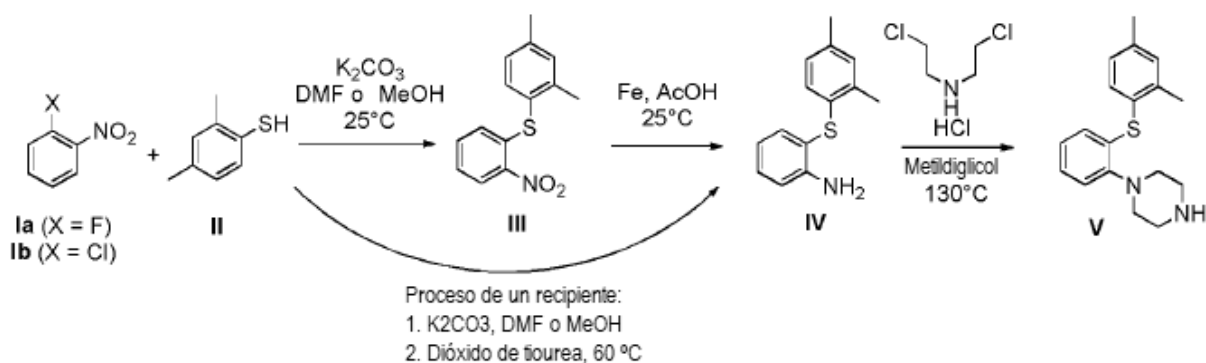


Esquema 1

La ruta sintética general descrita en el Esquema 1 parte de la S-arilación de 2,4-dimetiltiofenol (II, también denominado 2,4-dimetilbencenotiol). Esto da el intermedio (2,4-dimetilfenil)-(2-nitrofenil)sulfano (III). El grupo nitro en III se reduce entonces a un grupo amino dando el intermedio 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina (IV), que se transforma entonces en vortioxetina (V) por formación de anillo de piperazina.

También es posible obtener 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina (IV) sin aislamiento de III. En este proceso de un recipiente, se aísla el compuesto IV después de llevar a cabo las dos primeras etapas de reacción química (sustitución y reducción) en el mismo recipiente de reacción. El compuesto IV puede aislarse en forma de una amina libre o una sal del ácido usado. Preferiblemente, se aísla vortioxetina en forma de una sal hidrobromuro (VI).

La ruta de síntesis se describe con más detalle en el Esquema 1a.



Esquema 1a

En la primera etapa de reacción, se usan 1-fluoro-2-nitrobenzénico (Ia) o 1-cloro-2-nitrobenzénico (Ib) como material de partida. Pueden hacerse reaccionar Ia o Ib con 2,4-dimetiltiofenol (II) en presencia de una base en cualquier disolvente proporcionando el intermedio III. La base puede ser cualquier base orgánica o inorgánica, preferiblemente Na₂CO₃ o K₂CO₃, y el disolvente puede ser cualquier disolvente prótico o aprótico. Para disolventes próticos, se usan preferiblemente alcoholes C₁-C₆, lo más preferiblemente metanol. Para disolvente apróticos, se usan preferiblemente DMSO o DMF. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura de -30 a 100 °C, más preferiblemente de 0 a 50 °C, más preferiblemente aún a 20 a 30 °C y lo más preferiblemente a 25 °C.

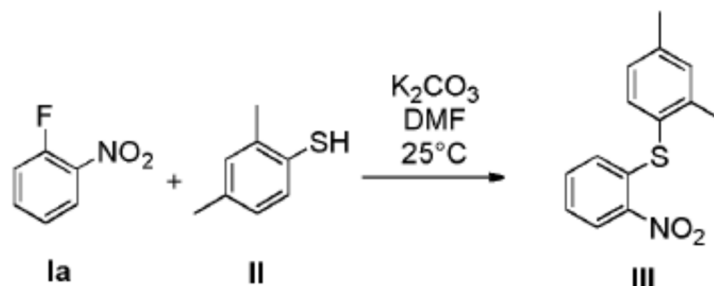
En la segunda etapa de reacción, se reduce el grupo nitro al grupo amino proporcionando el intermedio IV. La reducción de nitro puede llevarse a cabo usando cualquiera de los procedimientos conocidos en la bibliografía, preferiblemente Fe en AcOH o Fe en mezclas de alcoholes C₁-C₆ y AcOH, a 25 °C.

Las dos primeras etapas de reacción pueden estar comprendidas en un proceso de un recipiente. El intermedio IV puede prepararse mediante sustitución aromática nucleófila del halógeno en I por el material de partida II, como se describe anteriormente, seguido de reducción del grupo nitro usando dióxido de tiourea (también denominado ácido formamidinsulfínico) o ditionito de sodio a 25 a 150 °C, preferiblemente a 55 a 65 °C, más preferiblemente aún a 60 °C. El compuesto IV puede aislarse en forma de una amina libre o una sal del ácido usado, preferiblemente sal HCl.

En la última etapa de reacción, se elabora vortioxetina (**V**) a partir del intermedio **IV**. En esta etapa de reacción, se forma el anillo de piperazina usando reactivos tales como base libre o sal hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina, dietanolamina o morfolina. Preferiblemente, el reactivo usado en la etapa de reacción final es sal hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina en metildiglicol a 25 a 200 °C, preferiblemente a 100 a 150 °C, más preferiblemente a 120 a 140 °C, lo más preferiblemente a 130 °C.

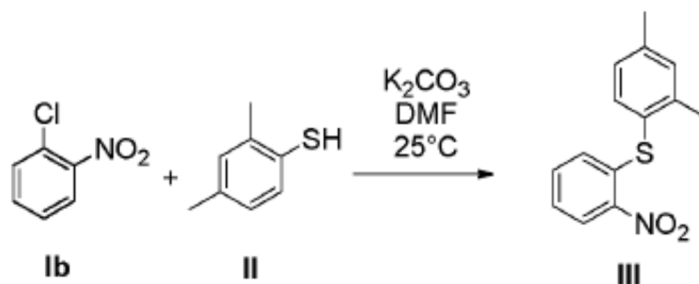
Los siguientes ejemplos son no limitantes y sirven para ilustra la invención.

Ejemplo 1: Preparación de (2,4-dimetilfenil)-(2-nitrofenil)sulfano (**III**) a partir de 1-fluoro-2-nitrobenceno (**Ia**)



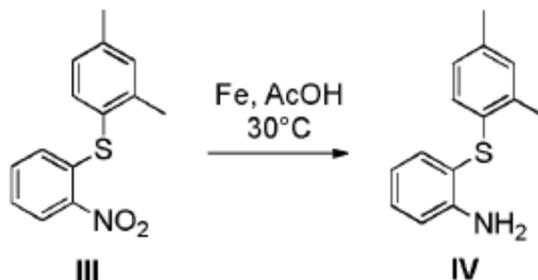
Se añadió lentamente 2,4-dimetilbencenotiol **II** (113 ml, 0,84 mol) a una mezcla de K_2CO_3 (125 g, 0,90 mol) en DMF seca (0,5 l) con agitación a $25^\circ C$ y se añadió entonces 1-fluoro-2-nitrobenceno **Ia** (116 g, 0,82 mol) en 2 h. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min, se añadió 1 l de agua y se agitó la mezcla obtenida a $25^\circ C$ durante 1 h. Se separó entonces por filtración un precipitado amarillo, se lavó con agua (2 x 0,5 l) y se secó a vacío a $50^\circ C$, procurando el compuesto del título **III** en forma de cristales amarillos (m= 209 g, 98 % de rendimiento): DSC: inicio $93,34^\circ C$, pico $97,39^\circ C$; RMN- 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 6,71 (dd, J= 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J= 1,4, 8,2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 260 $[MH]^+$.

Ejemplo 2: Preparación de (2,4-dimetilfenil)-(2-nitrofenil)sulfano (**III**) a partir de 1-cloro-2-nitrobenceno (**Ib**)



Se añadieron K_2CO_3 (5,26 g, 38 mmol) y 2,4-dimetilbencenotiol **II** (4,50 ml, 33,3 mmol) a una solución de 1-cloro-2-nitrobenceno **Ib** (5,00 g, 31,7 mmol) en DMF seca (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a $25^\circ C$ durante 18 h. Se añadió agua (60 ml) y se agitó la mezcla obtenida a $25^\circ C$ durante 30 min. Se separó entonces por filtración un precipitado amarillo, se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó, procurando el compuesto del título **III** en forma de cristales amarillos (m= 8,24 g, rendimiento total): RMN- 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 6,71 (dd, J= 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J= 1,4, 8,2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 260 $[MH]^+$.

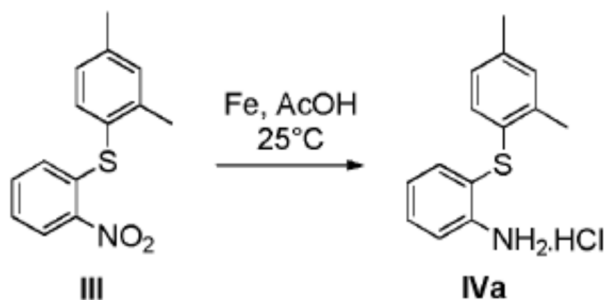
Ejemplo 3: Preparación de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina (**IV**)



Se añadió Fe (8,61 g, 154 mmol) a una mezcla de (2,4-dimetilfenil)-(2-nitrofenil)sulfano **III** (10,0 g, 38,6 mmol) y AcOH (100 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a $30^\circ C$ durante 16 h. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se añadieron al residuo 300 ml de $NaHCO_3$ saturado y 100 ml

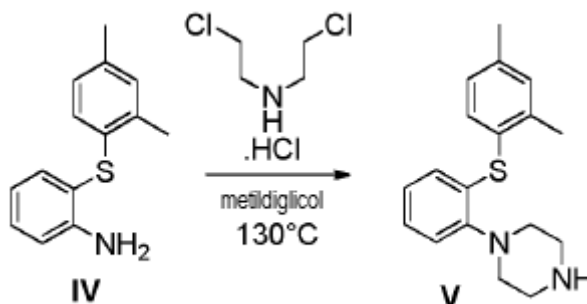
de EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó la capa acuosa con EtOAc (100 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente, procurando el compuesto del título **IV** en forma de un aceite naranja (8,85 g, 99 % de rendimiento): RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,24 (s a, 2H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 230 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 4: Preparación de hidrocloreto de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina (**IVa**)



Se añadió Fe (0,86 g, 15,4 mmol) a una mezcla de (2,4-dimetilfenil)-(2-nitrofenil)sulfano **III** (1,00 g, 3,86 mmol) y AcOH (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó entonces el AcOH, se añadió HCl al 37 % (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 15 min. Se separó entonces por filtración el precipitado, se lavó con HCl 1 M (2 x 20 ml) y se secó. Se lavó entonces el sólido seco con EtOAc (2 x 20 ml) procurando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (m = 0,68 g, 66 % de rendimiento): RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 2,24 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 6,97 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,79 (s a, 3H).

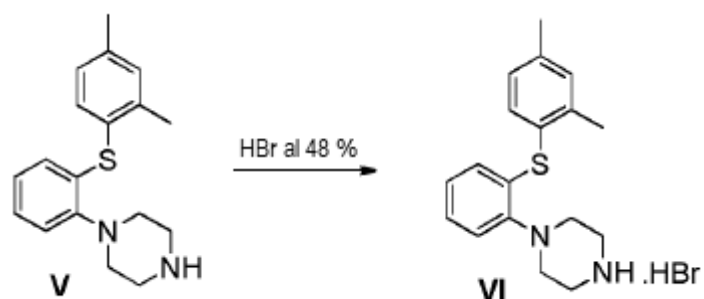
Ejemplo 5: Preparación de 1-(2-((2,4-dimetilfenil)tio)fenil)piperazina (vortioxetina, **V**)



Se agitó a 130 °C durante 3 días una mezcla de 2-((2,4-dimetilfenil)tio)anilina **IV** (5,0 g, 21,8 mmol), hidrocloreto de bis(2-cloroetil)amina (3,89 g, 21,8 mmol) y dietilenglicolmetiléter (10 ml). Se enfrió entonces la mezcla de reacción a 25 °C, se añadió agua (20 ml) y se enfrió la mezcla adicionalmente a 10 °C con agitación. Se separó entonces el precipitado por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó. Se lavó entonces el sólido con acetona (3 x 10 ml) y se secó, procurando hidrocloreto de vortioxetina en forma de un polvo blanco (m = 3,87 g, 53 % de rendimiento).

Se agitó una mezcla de hidrocloreto de vortioxetina (3,5 g, 10,5 mmol), MeTHF (20 ml) y NaOH 1 M (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó entonces la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con MeTHF (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente, dando un aceite amarillado que cristalizó tras reposo, dando vortioxetina (**V**) en forma de cristales incoloros (m = 2,84 g, 91 % de rendimiento): DSC: inicio 115,69 °C, pico 116,71 °C; RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,63 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 8H), 6,52 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 299 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 6: Preparación de hidrobromuro de 1-(2-((2,4-dimetilfenil)tio)fenil)piperazina (HBr de vortioxetina, **VI**)

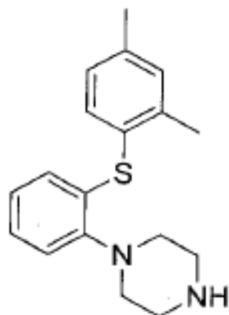


Se añadió lentamente HBr al 48 % (0,68 ml, 6,03 mmol) a una solución de vortioxetina **V** (1,80 g, 6,03 mmol) en iPrOAc (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 h, se separó entonces por filtración un precipitado blanco, se lavó con acetona (2 x 20 ml) y se secó, procurando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (m= 2,15 g, 94 % de rendimiento): DSC: inicio 221,74 °C, pico 223,86 °C; RMN-¹H (DMSO-_d₆, 500 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 8H), 6,40 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,85 (a, 2H).

5

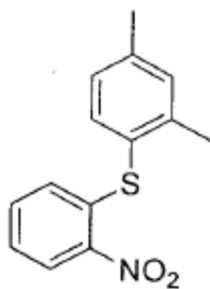
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de un compuesto o sal del mismo de fórmula (V)



(V)

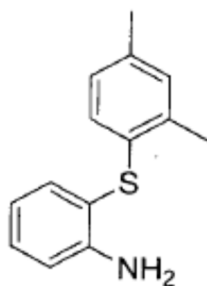
que comprende la reducción de un compuesto de fórmula (III) o sal del mismo



(III),

5

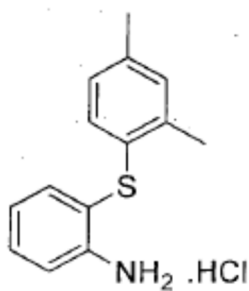
para obtener un compuesto o sal del mismo de fórmula (IV),



(IV),

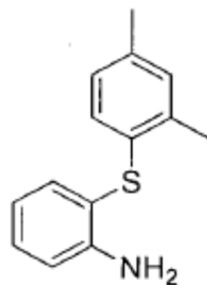
y convertir el compuesto o sal del mismo de fórmula (IV) en el compuesto o sal del mismo de fórmula (V).

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la sal del compuesto de fórmula (IV) es según la fórmula (IVa)



(IVa).

3. El proceso según la reivindicación 1, en el que el agente reductor es dióxido de tiourea, ditionito de sodio, hierro o cinc.
4. El proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (IV) o sal del mismo

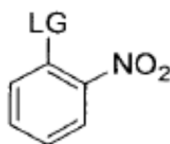


(IV)

5

se fabrica mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

- (i) la reacción de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo

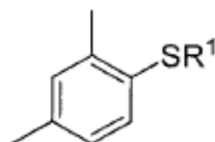


(I)

en la que LG representa un grupo saliente adecuado,

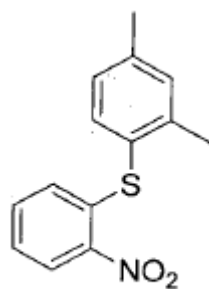
10

con un compuesto de fórmula (II) o sal del mismo,



(II)

en la que R¹ representa hidrógeno o un ion metálico monovalente, en presencia de una base adecuada, proporcionando un compuesto de fórmula (III) o sal del mismo;



(III); y

(ii) la reducción del compuesto de fórmula (III) o sal del mismo, proporcionando el compuesto de fórmula (IV) o sal del mismo,

en la que

5 LG se selecciona de F, Cl, Br, OTs y OTf;

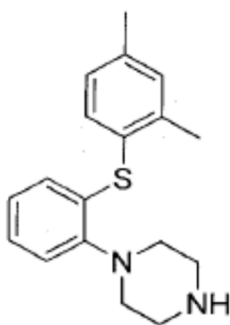
R¹ representa hidrógeno;

la base es Na₂CO₃ o K₂CO₃; y

el agente reductor usado en la etapa (ii) es dióxido de tiourea o ditionito de sodio.

10 5. El proceso según la reivindicación 4, en el que las etapas de reacción (i) y (ii) se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción.

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, que comprende la etapa adicional de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) o sal del mismo con un agente formador de anillo de piperazina, proporcionando un compuesto de fórmula (V) o sal del mismo



(V).

15 7. El proceso según la reivindicación 6, en el que el agente formador de anillo de piperazina se selecciona de bis(2-cloroetil)amina o una sal de la misma, dietanolamina y morfolina.

8. El proceso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto de fórmula (V) o sal del mismo en su sal hidrobromuro.