(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 726 573**

(51) Int. Cl.:
C07D 295/096 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/EP2012/076377**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13102573**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12815676 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2800746**

(54) Título: **Proceso para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina**

(30) Prioridad:

03.01.2012 DK 201200006
03.01.2012 US 201261582527 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CHRISTENSEN, KIM LASSE

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 573 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

Proceso para la fabricación de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina

Campo de la invención.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación del compuesto 1- [2- (2,4-dimetil-fenilsulfanil) -fenil]-piperazina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

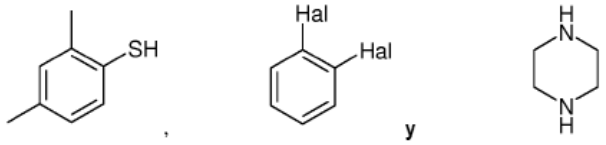
Antecedentes de la invención.

Las solicitudes de patente internacional WO 03/029232 y WO 2007/144005 describen el compuesto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina que incluye varias rutas de preparación. En el resto de este documento, la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan Compuesto I o Compuesto I·XX cuando se desea una referencia a la sal XX.

El Compuesto I es un antagonista en los receptores 5-HT_3, 5-HT_7 y 5-HT_{1D}, un agonista en el receptor 5-HT_{1A} y un agonista parcial en el receptor 5-HT_{1B} y un inhibidor del transportador de serotonina. Además, el Compuesto I ha demostrado que aumenta los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en áreas específicas del cerebro. Se considera que todas estas actividades son de relevancia clínica y que están potencialmente implicadas en el mecanismo de acción del compuesto [*J. Med. Chem.*, 54, 3206 - 3221, 2011; *Eur. Neuropshycopharmacol.*, 18 (supl. 4), S321, 2008; *Eur. Neuropshycopharmacol.*, 21 (supl. 4), S407 - 408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 5, 47, 2012].

El Compuesto I se ha mostrado en ensayos clínicos como un tratamiento seguro y eficaz para la depresión. Un trabajo que informa de los resultados de un estudio de prueba de concepto para evaluar la eficacia y la tolerancia del compuesto en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) escrito por Alvares et al. ha sido puesto a disposición *on line* por *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 de julio de 2011. Los resultados de este estudio controlado por placebo y aleatorizado, de seis semanas de duración, con aproximadamente 100 pacientes en cada rama indican que el Compuesto I se separa significativamente del placebo en el tratamiento de los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con MDD. También se informa 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 muestran que el Compuesto I es eficaz para prevenir la recaída en pacientes que padecen MDD [*Eur. Neuropsicofarmacol.* 21 (supl. 3), S396 - 397, 2011].

El documento WO 2007/144005 describe un proceso de fabricación en el que los compuestos

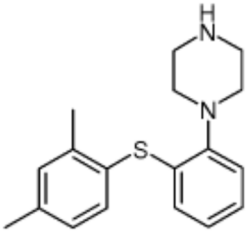


se mezclan en presencia de una base y un catalizador de paladio que consiste en una fuente de paladio y un ligando de fosfina. El catalizador de paladio cataliza la formación del enlace C–N como se describe en el documento US 5.573.460. En el proceso anterior, la piperazina puede protegerse opcionalmente en uno de los nitrógenos. Este proceso proporciona el compuesto deseado con un rendimiento elevado y con una pureza relativamente alta. Sin embargo, se forman impurezas que deben ser eliminadas posteriormente. Es particularmente difícil eliminar las impurezas que, al igual que el Compuesto I, contienen amina secundaria, es decir, un resto de piperazina. Tales compuestos tienden a tener propiedades de solubilidad similares, por ejemplo incluyendo propiedades de solubilidad dependientes del pH, y son por tanto difíciles de separar del Compuesto I usando métodos que aprovechan las diferencias en la solubilidad, p. ej. la cristalización. El documento WO 2010/094285 describe un proceso de purificación que elimina eficazmente tales impurezas, p. ej. 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil) -piperazina que se forma cuando ambos nitrógenos del grupo piperazina forman un enlace C–N. El proceso de purificación comprende precipitar un solvato de isopropanol del Compuesto I·HBr.

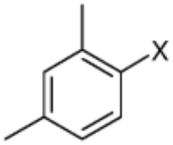
La presente invención proporciona una nueva ruta de fabricación que elimina o reduce las impurezas difíciles de eliminar anteriormente mencionadas.

Sumario de la invención.

El autor de la presente invención ha encontrado que una reacción entre 1-halógeno-2,4-dimetil-fenilo, el 2-halógeno-tiofenol y una piperazina opcionalmente protegida en presencia de una base y un catalizador de paladio proporcionan una reacción con alto rendimiento y pureza, y en donde las impurezas se reducen o se eliminan. En consecuencia, en una realización la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de

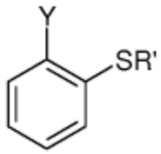


o sus sales farmacéuticamente aceptables (Compuesto I), comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



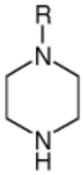
II

en donde X representa Br o I, con un compuesto de fórmula III



III

en donde Y representa Cl o Br y R' representa hidrógeno o un ion metálico, y un compuesto de fórmula IV

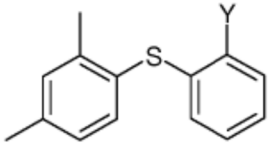


IV

en donde R representa hidrógeno o un grupo protector, en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que consiste en una fuente de paladio y un ligando de fosfina a una temperatura entre 50 °C y 130 °C, en donde, cuando R representa un grupo protector, dicho grupo protector se elimina en una etapa posterior.

Descripción detallada de la invención.

En una realización, el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III se pueden hacer reaccionar en una primera etapa para preparar el compuesto intermedio



Este compuesto intermedio puede aislarse entonces antes de la reacción adicional con un compuesto de fórmula IV para obtener el Compuesto I. Alternativamente, esta reacción adicional puede tener lugar sin aislar el compuesto intermedio. La síntesis en un solo reactor, es decir las rutas de síntesis en las que todos los productos reaccionantes se cargan en el reactor al comienzo de la reacción sin aislamiento ni purificación intermedios, son rutas generalmente preferidas debido a su simplicidad inherente. Por otra parte, el número de posibles reacciones secundarias no deseadas también se incrementa en la síntesis en un solo reactor con el correspondiente aumento de productos

secundarios y pérdida de rendimiento. Para el presente proceso, se hace observar que la piperazina contiene dos aminas secundarias idénticas que potencialmente podrían tomar parte en la formación de un enlace C–N. Sin embargo, se ha encontrado que la presente ruta de fabricación es altamente eficaz para evitar tales reacciones secundarias. En particular, se ha encontrado que el presente proceso de fabricación evita o reduce eficazmente la formación de impurezas formadas por la formación de enlaces C–N que implican la amina secundaria en el Compuesto I. Los ejemplos de tales impurezas incluyen 1-(2,4-dimetil-fenil)-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

El documento WO 2010/094285 describe un proceso de purificación que puede ser usado para eliminar las impurezas generadas cuando la segunda amina del resto de piperazina también participa en la formación de un enlace C–N. El proceso de purificación descrito en el documento WO 2010/094285 se aplica a un proceso para la fabricación del Compuesto I en el que se hacen reaccionar 2,4-dimetil-tiofenol, 1,2-dihalobenceno y piperazina opcionalmente sustituida, en presencia de un catalizador de paladio. Este proceso se expuso por primera vez en el documento WO 2005/144005. Los datos proporcionados en el documento WO2010/094285 parecen indicar que las impurezas formadas cuando la segunda amina también participa en la formación de un enlace C–N en esta reacción, p. ej. 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina se genera en una cantidad de 0,5% a 4,8%. Esto es consistente con los datos mostrados en el Ejemplo 4 en la presente solicitud, en donde se genera el 1% de esta impureza. Como se discute más abajo, el catalizador de paladio también cataliza la formación de enlaces C–S. Además, se observa que en el proceso de fabricación de la presente invención, las impurezas generadas por la reacción de dos o más compuestos de tiol (compuesto de fórmula III) no se generan en una cantidad significativa.

Como se muestra en los ejemplos, la presente invención proporciona un proceso de fabricación alternativo para el Compuesto I en el que se generan pocas o ninguna impureza a través de la formación de enlaces C–N en el segundo nitrógeno de la piperazina. Al mismo tiempo, el nivel de impureza total también se reduce en comparación con el proceso descrito en el documento WO 2005/144005 y el rendimiento global se mantiene en un nivel alto. Además, el proceso de fabricación de la presente invención proporciona un proceso global más simple por cuanto se pueden evitar las etapas de purificación para eliminar las impurezas generadas a través de la formación del enlace C–N en el segundo nitrógeno de piperazina, p. ej. como se describe en el documento WO 2010/094285. Los datos mostrados en los ejemplos 1 a 4 muestran que las impurezas generadas cuando la segunda amina participa en la formación de enlaces C–N, p. ej. las impurezas A y B no se forman para todos los propósitos prácticos. Esto se compara favorablemente con el nivel de tales impurezas alrededor del 1% con el proceso del documento WO 2005/144005 como se demuestra en el ejemplo 4 y los números aún mayores reportados en el documento WO 2010/094285. También se hace observar que el nivel global de impurezas es significativamente más bajo, es decir, aproximadamente un 50% más bajo, con el proceso de fabricación de la presente invención, lo que nuevamente significa que la pureza del Compuesto I como se obtiene en el proceso de fabricación de la presente invención es mucho mayor.

El compuesto de fórmula II es 1-halógeno-2,4-dimetil-fenilo en el que dicho halógeno se selecciona entre Br y I. En una realización, el compuesto de fórmula II es 1-yodo-2,4-dimetil-fenilo.

El compuesto de fórmula III es 2-halógeno-tiofenol, en donde dicho halógeno se selecciona entre Cl y Br. En una realización, el compuesto de fórmula III es 2-bromo-tiofenol.

El compuesto de fórmula III es un tiol o el correspondiente tiolato. Debido a las condiciones de reacción básicas, la especie reaccionante es tiolato. Desde una perspectiva de salud laboral, puede ser beneficioso usar un tiolato, como el tiolato de Li^+, Na^+, K^+ o Ca^{++}, para evitar los problemas de olor asociados con los tioles. No obstante, en una realización, R' es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula II y III se añaden típicamente en cantidades equimolares, y estos compuestos también se añaden típicamente en una cantidad limitante.

El compuesto de fórmula IV es un compuesto de piperazina. La piperazina tiene dos nitrógenos, de los cuales solo uno participa en la formación del enlace C–N. En una realización, la formación de enlaces con el segundo nitrógeno se evita utilizando una piperazina monoprotegida, es decir, una realización en la que R es un grupo protector. Se conocen en la técnica muchos grupos protectores, y los ejemplos útiles incluyen -C(=O)O-W, -C (=O)-W, boc, Bn y Cbz, y en particular boc. W representa alquilo o arilo; Bn es la abreviatura de bencilo; boc es la abreviatura de t-butiloxicarbonilo; y cbz es la abreviatura de benciloxicarbonilo. Si en las reacciones se usa una piperazina protegida, el grupo protector debe eliminarse en una etapa posterior, generalmente mediante la adición de una solución acuosa de ácido. Se ha encontrado que el presente proceso da lugar a solamente niveles bajos de impurezas generadas a través de la formación de un enlace C–N en la segunda amina de la piperazina. Esto permite el uso de piperazina no protegida (es decir, R es hidrógeno). El uso de piperazina no protegida permite un proceso inherentemente más simple por cuanto se puede evitar la etapa de desprotección.

El compuesto de fórmula IV se añade típicamente en 1 a 100 equivalentes, tal como 1 a 10 equivalentes, típicamente 1 a 3 equivalentes. Alternativamente, puede usarse piperazina como disolvente, es decir, una realización en la que la piperazina es tanto reactivo como disolvente.

El disolvente utilizado en el proceso de la presente invención puede seleccionarse entre disolventes orgánicos apróticos o mezclas de tales disolventes con una temperatura de ebullición dentro del margen de temperatura de reacción, es decir, 50 a 130 °C. Típicamente, el disolvente se selecciona entre tolueno, xileno, trietilamina, tributilamina, dioxano, N-metilpirrolidona, piridina o de cualquier mezcla de los mismos. Se hace mención especial del tolueno como disolvente.

En el presente procedimiento es esencial el uso de un catalizador de paladio, sin el cual no se forma el Compuesto I. Como se discutió anteriormente, el catalizador de paladio cataliza la formación del enlace C–N pero también la formación del enlace C–S [*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1385 - 1389, 1980]. El catalizador de paladio consiste en una fuente de paladio y un ligando de fosfina. Las fuentes de paladio útiles incluyen paladio en diferentes estados de oxidación, como por ejemplo 0 y II. Ejemplos de fuentes de paladio que pueden usarse en el proceso de la presente invención son $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dba)_2$ y $Pd(OAc)_2$. La notación dba es abreviatura de dibenziliden-acetona. Se hace mención particular de $Pd(dba)_2$ y $Pd(OAc)_2$. La fuente de paladio se aplica típicamente en una cantidad de 0,1 y 6% en moles, como 0,5 y 2% en moles, típicamente alrededor de 1% en moles. A lo largo de esta solicitud, el % en moles y su equivalente se calculan con respecto al reactivo limitante.

Se conocen numerosos ligandos de fosfina, tanto monodentados como bidentados. Los ligandos de fosfina útiles incluyen 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenil-(rac-BINAP) racémico, (S)-BINAP, (R)-BINAP, 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno (DPPF), bis-(2-difenilfosfinofenil) éter (DPEphos), tri-*t*-butilfosfina (sal de Fu), bifenil-2-il-di-*t*-butil-fosfina, bifenil-2-il-diciclohexilfosfina, (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina, [2'-(di-*t*-butilfosfanil) bifenil-2-il] dimetil-amina, y diciclohexil-(2',4',6'-tri-propil-bifenil-2-il)-fosfano. Además, se puede usar cloruro ligandos de carbeno tales como, por ejemplo, 1,3-bis(2,6-di-isopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io, en vez de ligandos de fosfina. En una realización, el ligando de fosfina es rac-BINAP, DPPF o DPEphos, y en particular rac-BINAP. El ligando de fosfina se aplica generalmente en una cantidad entre 0,2 y 12% en moles, tal como 0,5 y 4% en moles, típicamente alrededor de 2% en moles.

Se añade una base a la mezcla de reacción para aumentar el pH. En particular, son útiles las bases seleccionadas entre NaOt-Bu, KOt-Bu, Na_2CO_3, K_2CO_3 y Cs_2CO_3. También se pueden aplicar bases orgánicas, como 1,8- diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano (DABCO). Se hace mención especial de NaO(t-Bu) y KO(t-Bu). Típicamente, la base que se añade es una cantidad de alrededor de 2 a 10 equivalentes, tal como 2 a 5 equivalentes, como 2,5 a 3,5 equivalentes.

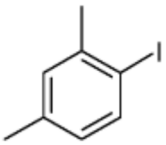
En algunas situaciones, puede ser deseable obtener una sal de adición de ácido de 1- [2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina en vez de la base libre. Las sales de adición de ácido se pueden conseguir en una etapa de proceso adicional en la que la base libre obtenida se hace reaccionar con un ácido apropiado, tal como p. ej. ácido láctico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. El ácido se puede añadir directamente a la mezcla de reacción o, alternativamente, la base libre se puede purificar hasta cualquier grado adecuado inicialmente antes de dicha etapa. Si la base libre se ha aislado como un compuesto sólido, puede ser necesario usar un disolvente para llevar la base libre a una solución antes de una reacción con el ácido. En una realización, el ácido bromhídrico acuoso se añade directamente a la mezcla de reacción sin ninguna purificación inicial de la base libre. Alternativamente, se puede añadir HBr en solución alcohólica.

En los procesos en los que se utiliza una piperazina protegida, el grupo protector debe eliminarse p. ej. mediante la adición de una solución acuosa de ácido, como se explicó anteriormente. En una realización, dicha solución acuosa de ácido puede seleccionarse para conseguir dos transformaciones, es decir, la desprotección de la piperazina protegida y la formación de una sal de adición de ácido. En particular, se puede usar solución acuosa de ácido bromhídrico para desproteger la piperazina protegida y para obtener la sal de adición de ácido bromhídrico en una etapa del proceso.

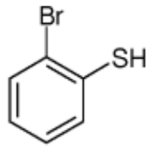
En una realización, el proceso de la presente invención se realiza a 75° - 120°, o a 80° - 120°.

Para todas las reacciones y mezclas de reacción mencionadas aquí, puede ser una ventaja purgarlas con un gas inerte o ponerlas bajo una capa de gas inerte. El nitrógeno es un ejemplo de gas inerte barato y fácilmente disponible.

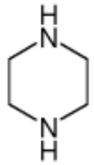
En una realización, el Compuesto I se prepara en un proceso que comprende hacer reaccionar



con



y



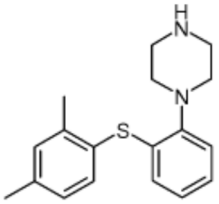
en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que consiste en una fuente de paladio y un ligando de fosfina a una temperatura entre 50 °C y 130 °C. En otra realización, el compuesto obtenido se hace reaccionar con un ácido para obtener una sal farmacéuticamente aceptable deseada de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil) -fenil]-piperazina.

En una realización, la invención proporciona un proceso para la fabricación del Compuesto I, el cual proceso comprende las etapas de

a) Disolver o dispersar 0,1% en moles - 3% en moles de bis(dibencilidenacetona) paladio (0) y 0,5% en moles - 4% en moles de 2,2'-bis-difenilfosfanil- [1,1']- binaftalenilo racémico y 2 - 6 equivalentes de base en tolueno para obtener la Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno, 0,8 - 1,2 equivalentes de 2-bromo tiofenol y 1 - 10 equivalentes de piperazina a la Mezcla A para obtener la Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B a 80 °C - 120 °C o 75 °C - 120 °C para obtener



; y

d) opcionalmente añadir un ácido apropiado al producto obtenido en la etapa c) para obtener la correspondiente sal. Se hace mención particular de la adición de solución acuosa de HBr.

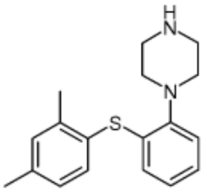
En una realización, la invención está relacionada con el Compuesto I y en particular con el Compuesto I·HBr obtenido en un proceso que comprende o que consiste en las etapas a) a d) anteriores.

En una realización, la invención proporciona un proceso para la fabricación del Compuesto I, proceso que comprende las etapas de

a) disolver o dispersar 0,1 % en moles - 3 % en moles de bis (dibencilidenacetona) - paladio (0) y 0,5 % en moles - 4 % en moles de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico, 1 - 10 equivalentes de piperazina y 2 - 6 equivalentes de base en tolueno para obtener la Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno y 0,8 - 1,2 equivalentes de 2-bromo tiofenol a la Mezcla A para obtener la Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B a 80 °C - 120 °C o 75 °C - 120 °C para obtener



; y

d) añadir opcionalmente un ácido apropiado al producto obtenido en la etapa c) para obtener la correspondiente sal. Se hace una mención particular de la adición de solución acuosa de HBr.

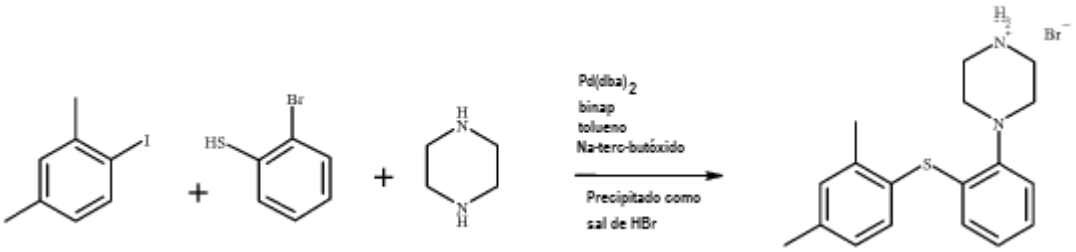
También se describe en el presente texto el Compuesto I y en particular el Compuesto I·HBr obtenido en un proceso que comprende o que consiste en las etapas a) a d) anteriores.

Se debe considerar que el uso de los términos "un" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención cubre tanto el singular como el plural, a menos que en el presente texto se indique otra cosa, o entre claramente en contradicción con el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" ha de entenderse como una referencia a diversos compuestos de la invención o aspectos descritos en particular, a menos que se indique otra cosa.

La descripción en el presente texto de cualquier aspecto o aspecto de la invención usando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos está destinada a proporcionar apoyo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", “consiste esencialmente en”, o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos en particular, a menos que se establezca de otra manera o entre claramente en contradicción con el contexto (por ejemplo, una composición descrita en el presente texto como composición que comprende un elemento en particular debe entenderse como que también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se establezca de otra manera o entre claramente en contradicción por el contexto).

Ejemplos.

Ejemplo 1.



Se mezclaron bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (0,610 g, 1,06 mmoles), 2,2'-bis(bifenilfosfino)-1,1’-binaftilo racémico (1,34 g, 2,15 mmoles), sodio *terc*-butóxido (31,0 g, 323 mmoles) y tolueno (150 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (23 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadió piperazina (23,0 g, 267 mmoles), 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (25,0 g, 108 mmoles) y 2-bromotiofenol (20,5 g, 108 mmoles). La mezcla de reacción se calentó luego a 100 °C durante 5 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción (80 mL) (IPC (In Process Control) muestreada aquí) y luego Celite 545 (8,0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Se separaron las fases y se lavó la fase de tolueno 2 veces con agua (2 x 80 mL).

La fase de tolueno se calentó a 60 °C. A la fase de tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8,9 M, 13,0 mL, 116 mmoles), cristales de siembra (sal de HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

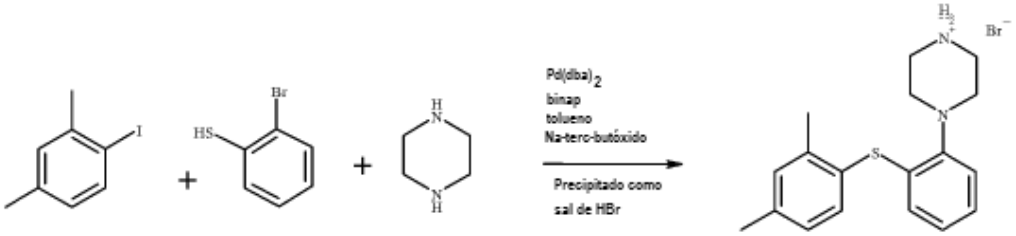
Se aisló 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina·HBr mediante filtración y la torta de filtración se lavó 2 veces con tolueno (2 x 30 mL).

Rendimiento 80,1% de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperazina·HBr (33,5 g, 88,3 mmoles).

Pureza 97,9% (HPLC, detección por UV a 254 nm).

^{1}H RMN (DMSO-d_6; 500 MHz): 8,83 (bs, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,26 (bm, 4H), 3,21 (bm, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 2.



Se mezcló bis(dibencilidenacetona)paladio(0) (665 mg, 1,15 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (1,44 g, 2,30 mmoles), *terc*-butóxido sódico (22,2 g, 231 mmoles), piperazina (16,6 g, 193 mmoles), y tolueno (110 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente (23 °C) bajo una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadió 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (15,1 g, 65,0 mmoles) y 2-bromotiofenol (11,8 g, 62,4 mmoles), Entonces se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 4 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción (60 mL) (muestreado IPC aquí) y luego Celite 545 (9,5 g). La reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Las fases se separaron y la fase tolueno se lavó 2 veces con agua (2 x 60 mL).

La fase de tolueno se calentó a 60 °C. A la fase de tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8,9 M, 9,3 mL, 82,8 mmoles), se añadieron cristales de siembra (sal de HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

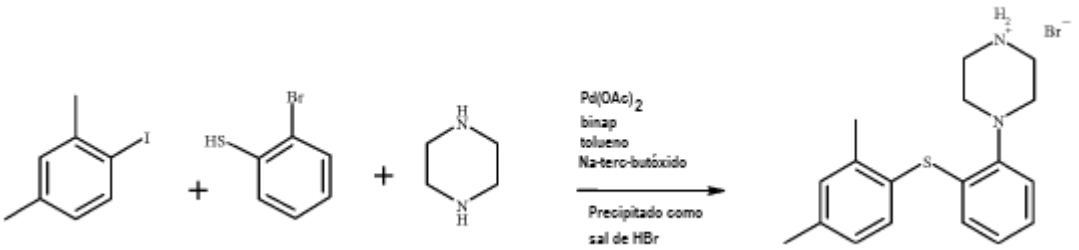
Se aisló 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina·HBr mediante filtración y la torta de filtración se lavó 3 veces con tolueno (3 x 25 mL).

Rendimiento 77,1% de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)fenil]-piperazina·HBr (18,6 g, 49,0 mmoles).

Pureza 98,2% (HPLC, detección por UV a 254 nm).

^{1}H RMN (DMSO-d_6): 8,83 (bs, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,97 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,26 (bm, 4H), 3,21 (bm, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 3.



Se mezclaron acetato de paladio (II) (580 mg, 2,58 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (3,20 g, 5,16 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (49,5 g, 516 mmoles), piperazina (37,0 g, 430 mmoles) y tolueno (250 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (23 ºC) bajo una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadió 1-yodo-2,4-dimetilbenceno (40,0 g, 172 mmoles) y 2-bromo tiofenol (32,6 g, 172 mmoles). La mezcla de reacción se calentó luego a 100 ºC durante 1 hora, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (80 mL) a la mezcla de reacción (se tomó una muestra de IPC aquí) y luego Celite 545 (12 g). La reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Las fases se separaron y la fase de tolueno se lavó 2 veces con agua (2 x 80 mL).

La fase de tolueno se calentó a 60ºC. A la fase de tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8,9 M, 20,8 mL, 185 mmoles), se añadieron cristales de siembra (sal de HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

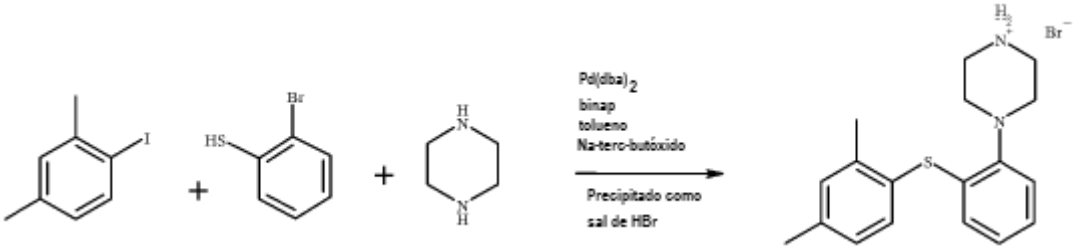
Se aisló 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina·HBr por filtración y la torta de filtración se lavó 3 veces con tolueno (3 x 40 mL).

Rendimiento 84,3% de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina·HBr que contiene 0,60 eq de terc-butanol (62,1 g, 147 mmoles).

Pureza 98,6% (HPLC, detección por UV a 254 nm).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): 8,82 (bs, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (pf, 3H), 6,98 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,27 (bm, 4H), 3,21 (bm, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,12 (s, 5,4H).

Ejemplo 4 (referencia).



Se mezclaron bis(dibencilidenacetona) paladio (0) (307 mg, 0.530 mmoles), 2,2'- bis (difenilfosfino)-1,1-binaftilo racémico, (0,66 g, 1,06 mmoles), terc-butóxido de sodio (44,7 g, 466 mmoles), piperazina (40,3 g, 469 mmoles) y tolueno (200 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente (23 ºC) bajo una atmósfera de nitrógeno.

A esta mezcla se añadió 1-bromo-2-yodo-benceno (39,2 g, 135 mmoles) y 2,4-dimetil-bencenotiol (18,3 g, 133 mmoles), la mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 6 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua (60 mL) (se tomó una muestra de IPC aquí) y luego Celite 545 (9,0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. Las fases se separaron y la fase de tolueno se lavó 2 veces con agua (2 x 60 mL).

La fase de tolueno se calentó a 60ºC. A la fase de tolueno caliente se añadió ácido bromhídrico (8,9 M, 16,8 mL, 150 mmoles), se añadieron cristales de siembra (sal de HBr del compuesto del título, 10 mg) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Se aisló la 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina·HBr por filtración y la torta de filtración se lavó 3 veces con tolueno (3 x 25 mL).

Rendimiento 81,5% de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina·HBr que contiene 0,70 eq de *terc*-butanol (51,2 g, 118 mmoles).

Pureza 96,0% (HPLC, detección por UV a 254 nm).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): 8,78 (bs, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,27 (bm, 4H), 3,20 (bm, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,12 (s, 6,3H).

La tabla que sigue muestra datos analíticos sobre impurezas (% Área por HPLC) para IPC y producto final para los ejemplos 1 - 4.

Método de HPLC.

- Tipo de columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm; 2,1 x 150mm
- Temperatura de la columna: 60 ° C.
- Detección a 254nm
- Flujo: 0,6 mL/min.
- Disolventes:
  - A: Agua que contiene 0,05% de TFA (ácido trifluoroacético)
  - B: Acetonitrilo que contiene 5% de agua y 0,035% de TFA

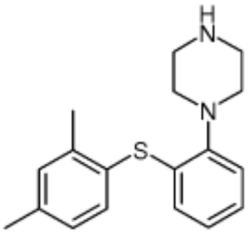
Gradiente:	Tiempo, min.	% B	Curva
	0,00	10,0	6
	1,80	99,9	6
	1,81	10,0	6
	2,00	10,0	6

La impureza A es 1,2 -bis (1'-piperazinil) benceno.
La impureza B es 1-fenil-piperazina.
La impureza C es 1-(2-bromo-fenil)piperazina.
La impureza D es 1- (2,4-dimetil-fenil)piperazina.
La impureza E es 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-4- (2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina
La impureza F es 1-(2,4-dimetil-fenil)-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]piperazina.
La impureza G es 2,4-dimetil-1-fenilsulfanilbenceno.

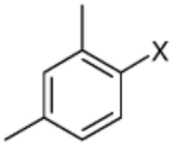
Impureza	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4 (Referencia)	
	IPC	Producto final	IPC	Producto final	IPC	Producto final	IPC	Producto final
A	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	4,1	2,4
B	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,4	0,3
C	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	<0,05
D	0,2	<0,05	1,0	<0,05	1,4	<0,05	<0,05	<0,05
E	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	1,0	1,1
F	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	«0,05	<0,05	<0,05	<0,05
G	1,8	<0,05	1,2	<0,05	1,6	<0,05	2,8	<0,05
Comp I	91,4	97,9	91,3	98,6	90,8	98,2	87,6	96,0
Impurezas totales	8,6	2,1	8,7	1,4	9,2	1,8	12,4	4,0

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de

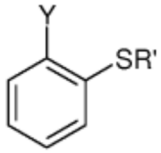


o sus sales farmacéuticamente aceptables (Compuesto I), comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



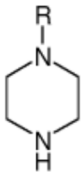
II

en donde X representa Br o I, con un compuesto de fórmula III



III

en donde Y representa Cl o Br y R' representa hidrógeno o un ion metálico, y un compuesto de fórmula IV



IV

en donde R representa hidrógeno o un grupo protector, en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que consiste en una fuente de paladio y un ligando de fosfina a una temperatura entre 50 °C y 130 °C,

en donde, cuando R representa un grupo protector, dicho grupo protector se elimina en una etapa posterior.

2. El proceso según la reivindicación 1, en donde X representa I.

3. El proceso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde Y representa Br y R' representa H.

4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R representa H.

5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R representa un grupo protector seleccionado entre -C(=O)O-W, -C(=O)-W, boc, Bn y Cbz, en donde W representa alquilo o arilo.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho disolvente es un disolvente aprótico.

7. El proceso según la reivindicación 6, en donde dicho disolvente es tolueno.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha fuente de paladio se selecciona entre $Pd(dba)_2$, $Pd(OAc)_2$ y Pd_2dba_3.

9. El proceso según la reivindicación 8, en donde dicha fuente de paladio es $Pd(dba)_2$ o $Pd(OAc)_2$.

10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho ligando de fosfina se selecciona entre 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenil-(rac-BINAP) racémico, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), bis-(2-difenil-fosfinofenil) éter (DPEphos), tri-*t*-butilfosfina (sal de Fu), bifenil-2-il-di-*t*-butil-fosfina, bifenil-2-il-diciclohexilfosfina, (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina, [2'-(di-*t*-butilfosfanil)bifenil-2-il]dimetilamina, y diciclohexil-(2',4',6'-tri-propil-bifenil-2-il)-fosfano.

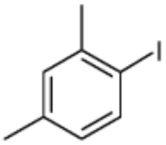
11. El proceso según la reivindicación 10, en donde dicho ligando de fosfina es 2,2'-bis-difenilfosfanil- [1,1']binaftalenil (rac-BINAP).

12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha base se selecciona entre NaO (t-Bu), KO(t-Bu), K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, DBU y DABCO.

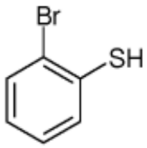
13. El proceso según la reivindicación 12, en donde dicha base es NaO(t-Bu).

14. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además hacer reaccionar el producto obtenido en dichas reivindicaciones con un ácido apropiado para eliminar el grupo protector (cuando R es un grupo protector) y/o para obtener la sal farmacéuticamente aceptable deseada.

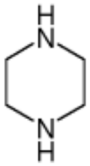
15. El proceso según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar



con



y



en presencia de un disolvente, una base y un catalizador de paladio que consiste en una fuente de paladio y un ligando de fosfina, a una temperatura entre 50 °C y 130 °C.

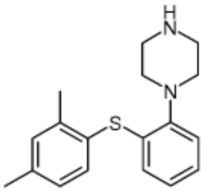
16. El proceso según la reivindicación 15, que comprende además hacer reaccionar el compuesto obtenido en dicha reivindicación con un ácido para obtener una sal farmacéuticamente aceptable deseada de dicho compuesto.

17. El proceso según la reivindicación 1, que comprende los pasos de

a) disolver o dispersar 0,1 % en moles – 3% en moles de bis(dibencilidenacetona) paladio (0) y 0,5% en moles – 4% en moles de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico y 2 a 6 equivalentes de base en tolueno para obtener la Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno, 0,8 a 1,2 equivalentes de 2-bromotiofenol y 1 a 10 equivalentes de piperazina a la Mezcla A, para obtener la Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B a 80 °C - 120 °C para obtener



; y

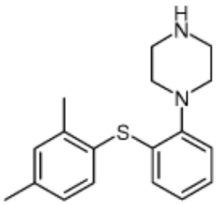
d) añadir opcionalmente un ácido apropiado al producto obtenido en la etapa c) para obtener la correspondiente sal.

18. Un proceso según la reivindicación 1 que comprende los pasos de

a) disolver o dispersar 0,1 % en moles - 3 % en moles de bis(dibencilidenacetona)-paladio (0) y 0,5 % en moles - 4 % en moles de 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1'] binaftalenilo racémico, 1 a 10 equivalentes de piperazina y 2 a 6 equivalentes de base en tolueno para obtener la Mezcla A;

b) añadir 1 equivalente de 1-yodo-2,4-dimetilbenceno y 0,8 a 1,2 equivalentes de 2-bromotiofenol a la Mezcla A para obtener la Mezcla B; y

c) calentar la Mezcla B a 80 °C - 120 °C para obtener



; y

d) opcionalmente añadir un ácido apropiado al producto obtenido en la etapa c) para obtener la sal correspondiente.