



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015019268-8 B1



(22) Data do Depósito: 20/02/2014

(45) Data de Concessão: 10/01/2023

(54) Título: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE VORTIOXETINA OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS

(51) Int.Cl.: C07D 295/096; A61P 25/24.

(30) Prioridade Unionista: 22/02/2013 DK PA201300104.

(73) Titular(es): H. LUNDBECK A/S.

(72) Inventor(es): THOMAS RUHLAND; KIM LASSE CHRISTENSEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014053313 de 20/02/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/128207 de 28/08/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/08/2015

(57) Resumo: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE VORTIOXETINA É proporcionado um processo de fabricação de vortioxetina, no qual um composto da fórmula I é reagido com piperazina opcionalmente substituída e 2,4-dimetiltiofenol(ato) seguido por descomplexação.

**PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE VORTIOXETINA OU SEUS SAIS
FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS**

Campo da invenção

[0001] A presente invenção refere-se a um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]-piperazina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Fundamentos da invenção

[0002] Os pedidos de patentes internacionais incluindo WO 03/029232 e WO 2007/144005 revelam o composto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. A WHO publicou desde então que a vortioxetina é a Denominação Comum Internacional (INN) recomendada para 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina. A vortioxetina era anteriormente chamada na literatura de Lu AA21004. A FDA e EMA desde então aprovaram vortioxetina para tratamento de depressão sob a marca registrada Brintellix™.

[0003] A vortioxetina é um antagonista dos receptores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, um agonista parcial do receptor 5-HT_{1B}, um agonista do receptor 5-HT_{1A} e um inibidor do transportador de 5-HT. Adicionalmente, a vortioxetina demonstrou aumentar os níveis dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina em áreas específicas do cérebro. Todas estas atividades são consideradas como tendo relevância clínica e estando potencialmente envolvidas no mecanismo de ação do composto [*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].

[0004] A vortioxetina demonstrou em ensaios clínicos ser um tratamento seguro e eficaz para a depressão. Um artigo relatando os resultados de um

estudo de prova de conceito para avaliar a eficácia e tolerabilidade do composto em pacientes com distúrbio depressivo maior (MDD) da autoria de Alvares *et al.* foi disponibilizado *online* pelo *Int. J. Neuropsychopharm.* 18 de julho de 2011. Os resultados do estudo de seis semanas, randomizado, controlado por placebo, com aproximadamente 100 pacientes em cada braço mostram que a vortioxetina é significativamente distinta do placebo no tratamento de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com MDD. É também relatado que não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos resultados clínicos laboratoriais, sinais vitais, peso, ou parâmetros de ECG. Os resultados de um estudo de longa duração mostram também que a vortioxetina é eficaz na prevenção de recaída em pacientes que sofrem de MDD [*Eur. Neuropsychopharmacol.* 21(supl 3), S396-397, 2011]. Um estudo em pacientes idosos deprimidos relatado em *Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012 mostra que a vortioxetina pode ser usada para tratar disfunções cognitivas.

[0005] O processo de fabricação usado para preparar vortioxetina revelado em WO 03/029232 é baseado em síntese em fase sólida e explora reações de substituição aromática nucleofílica auxiliada por ferro-diareno em um processo de várias etapas. Em resumo, 4-[piperazina-1-il]carboniloximetil]fenoximetil poliestireno foi reagido com um sal de ferro-diareno, ou seja hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenzeno- η^5 -ciclopentadienil-ferro(II) seguido por isolamento e lavagem da resina e reação adicional com 2,4-dimetiltiofenol. Finalmente, a resina assim obtida foi tratada com 1,10-fenantrolina e luz para a descomplexação de ciclopentadienil-ferro. O rendimento geral era baixo, apenas 17%. Um processo similar é revelado em WO 01/49678 no qual fenoxifenilpiperazinas são preparadas como intermediários.

[0006] Compostos ferro-diareno são conhecidos há muito tempo, exemplificados por ferroceno que consiste em dois anéis pentadienil ligados a

ferro em uma estrutura de sanduíche. Estes compostos demonstraram ser ferramentas úteis na preparação, por exemplo, de compostos heterocíclicos. Por exemplo, Pearson et al em *J.Org.Chem.* 61, 1297-1305, 1996 revela o deslocamento de átomos de cloro a partir de 1,4-diclorobenzeno-ciclopentadienil-ferro (II) por meio de aminas secundárias cíclicas, por exemplo piperazina. De forma interessante, esta reação resulta em um deslocamento simétrico, ou seja deslocamento dos dois átomos de cloro a partir da fração química de benzeno. Sutherland et al em *J.Heterocyclic Chem.*, 19, 801-803, 1982 revelam que os dois átomos de cloro em 1,2-diclorobenzeno-ciclopentadienil-ferro(II) são deslocados por 1,2-ditiofenol substituído para obter os tiantrenos correspondentes. Pearson et al [*J.Org Chem.*, 59, 4561-4570, 1994] revelam o uso de hexafluorofosfato de 1-4-diclorobenzeno-ciclopentadienil-ferro(II) na fabricação de compostos assimétricos nos quais os dois átomos de cloro são substituídos por fenoxi e morfolina, respectivamente. Notavelmente, as duas substituições requerem condições reacionais muito diferentes e era necessário o isolamento do composto monossustituído intermediário. Ruhland et al em *J. Org. Chem.*, 67, 5257-5268, 2002 revelam a síntese de benzenos 1,2-dissustituídos em que a substituição seletiva com substituições diferentes dos átomos de cloro quimicamente idênticos é efetuada por ativação de ciclopentadienil em fase sólida.

[0007] A química em fase sólida não é viável para a produção farmacêutica envolvendo a fabricação na escala de toneladas. A manipulação massiva de resinas que seria necessária e os custos associados são impeditivos. Além disso, o baixo rendimento obtido para vortioxetina (apenas 17%) torna esta via de fabricação pouco atraente.

[0008] A fabricação de vortioxetina em grande escala foi revelada em WO 2007/144005 e WO 2010/094285. Piperazina, 2,4-dimetiltiofenol e 1,2-di-

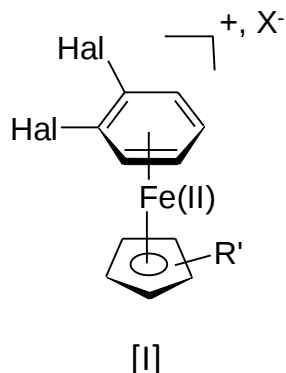
halogêniobenzeno são misturados, por exemplo, em tolueno junto com um catalisador de paládio para fornecer vortioxetina. Apesar desta reação fornecer alto rendimento e poder ser manipulada em grande escala, requer o uso de um catalisador caro, isto é paládio. Além disso, as condições reacionais são rigorosas com o emprego de temperaturas elevadas para obter um resultado satisfatório, ou seja, temperaturas de refluxo de 80 a 120 °C e a utilização de uma base forte.

[0009] A presente invenção proporciona um processo de fabricação de vortioxetina que utiliza materiais de partida econômicos, que pode ser realizado em condições brandas e que fornece rendimentos altos.

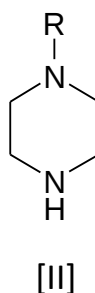
Sumário da invenção

[0010] Os presentes inventores descobriram que 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (vortioxetina) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados em uma reação na qual um sal de ferro-diareno apropriado, ou seja um sal de 1,2-di-halogêniobenzeno-ciclopentadienil-ferro(II) opcionalmente substituído é reagido com piperazina opcionalmente protegida e 2,4-dimetiltiofenol(ato) seguido por descomplexação de ciclopentadienil-ferro opcionalmente substituído e desproteção da piperazina conforme a necessidade quando piperazina protegida é utilizada no processo para obter 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina. Um sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser obtido por reação subsequente com um ácido apropriado.

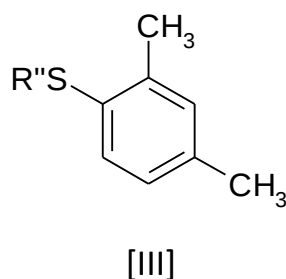
[0011] Assim, em uma modalidade, a invenção proporciona um processo de fabricação de vortioxetina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que o processo compreende reagir um composto da fórmula I:



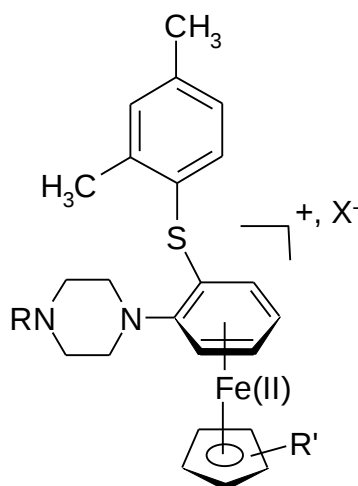
em que cada Hal representa, independentemente, fluoro ou cloro; R' representa H ou R' representa uma ou duas frações químicas selecionadas, independentemente, de CHO, COOH, COOR''' ou COONR'''₂, ou R' representa uma a cinco frações químicas selecionadas, independentemente, de alquila C₁₋₆; R''' representa, independentemente, H ou alquila C₁₋₆; e X⁻ representa um ânion não nucleofílico e não coordenador, com uma piperazina opcionalmente protegida da fórmula II



em que R representa H ou um grupo protetor,
e com um composto da fórmula III



em que R'' representa H ou um cátion e uma base conforme a necessidade
em um solvente para obter um composto da fórmula IV



[IV]

seguido por uma etapa de descomplexação na qual complexos de ciclopentadienil-ferro opcionalmente substituído são descomplexados, e uma etapa de desproteção conforme a necessidade na qual a fração química de piperazina opcionalmente protegida é desprotegida para obter 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina, ou seja vortioxetina.

[0012] O composto da fórmula I, o composto da fórmula II e o composto da fórmula III podem ser adicionados à mistura reacional em qualquer ordem ou simultaneamente.

Figuras

[0013] Figura 1: Ilustração esquemática de uma montagem de química de fluxo contínuo para a reação da presente invenção. O composto da fórmula I é misturado com o composto da fórmula II e o composto da fórmula III para obter vortioxetina após a descomplexação e desproteção conforme a necessidade.

Descrição detalhada da invenção

[0014] O composto da fórmula I compreende uma fração química de benzeno dissustituído com halogênio que é η^6 -ligada ao centro metálico de um fragmento de ciclopentadienil. O referido halogênio é selecionado, independentemente, de fluoro e cloro. Em uma modalidade, os halogênios são idênticos; em particular, os dois halogênios são cloro. Nesta modalidade, o

composto de ferro-diareno pode ser preparado com materiais de partida muito econômicos, ou seja 1,2-di-clorobenzeno.

[0015] R' representa H ou R' representa uma ou duas frações químicas selecionadas, independentemente, de CHO, COOH, COOR''' ou COONR'''₂, ou R' representa uma a cinco frações químicas selecionadas, independentemente, de alquila C₁₋₆; R''' representa, independentemente, H ou alquila C₁₋₆. Em uma modalidade, R' representa uma alquila C₁₋₆, tal como metil. Em uma modalidade, R' é hidrogênio, ou seja a fração química de ciclopentadienil não é substituída. Em uma modalidade, R''' representa metil.

[0016] R representa um grupo protetor opcional em um dos nitrogênios da piperazina. São conhecidos na técnica muitos grupos protetores, e exemplos úteis incluem -C(=O)O-W, -C(=O)-W, Boc, Bn e Cbz, e em particular Boc. W representa alquila ou arila; Bn é a abreviatura de benzila; Boc é a abreviatura de t-butiloxicarbonila; e Cbz é a abreviatura de carbobenziloxi. Se for usada na reação da presente invenção uma piperazina monoprottegida, o grupo protetor deve ser removido em uma etapa subsequente, tipicamente mediante a adição de um ácido, tal como um ácido aquoso. Quando adequadamente selecionado, tal ácido pode remover o grupo protetor e fornecer um sal farmaceuticamente aceitável desejado de vortioxetina em uma única etapa. A utilização de HBr aquoso pode resultar em desproteção e o sal HBr de vortioxetina em uma etapa. A reação da presente invenção pode ser realizada com piperazina não protegida, que é benéfico devido à redução do número de etapas de processo e, portanto, simplicidade inerente.

[0017] No presente contexto, o termo "alquila C₁₋₆" pretende indicar um hidrocarboneto saturado linear, ramificado e/ou cíclico contendo 1 a 6 átomos de carbono, em que a alquila pode estar substituída. Exemplos incluem metil, etil, isopropil, ciclopentil e 2-ciclopropil-etil.

[0018] No presente contexto, o termo “arila” pretende indicar um hidrocarboneto aromático carbocíclico opcionalmente substituído

[0019] R'' representa hidrogênio ou um cátion que pode ser orgânico ou inorgânico. Um cátion inorgânico inclui um íon metálico, tal como um íon metálico monovalente ou bivalente, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ e Mg^{++} . Exemplos de cátion orgânico incluem 2-hidroxietil-trimetilamônio e 1-butil-3-metilimidazólio. A reação da presente invenção funciona melhor quando tiolato de 2,4-dimetila está presente. Consegue-se isso, por exemplo, adicionando o sal tiolato (R'' representa um cátion) à mistura reacional, ou adicionando o composto tiofenol (R'' representa H) e uma base apropriada conforme a necessidade para obter o tiolato correspondente. Pode também ser usada uma mistura apropriada de tiofenol, tiolato e uma base. O processo da presente invenção não requer condições básicas rigorosas, e podem ser usadas bases tipicamente usadas em química de processo. Exemplos de bases úteis incluem K_2CO_3 , NaOEt, NaO(t-Bu), KO(t-Bu), NaOH, KOH e NaH.

[0020] X^- representa um ânion não nucleofílico e não coordenador. No presente contexto, um ânion não coordenador pretende indicar um ânion que essencialmente não estabelece uma ligação coordenadora com o ferro no composto da fórmula I ou fórmula III. No presente contexto, um ânion não nucleofílico pretende indicar um ânion que essencialmente não substitui Hal no composto da fórmula I. Exemplos típicos incluem BF_4^- , PF_6^- , ClO_4^- , $[B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4]^-$, $B(C_6F_5)_4^-$ e $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$. A utilização de PF_6^- tem a vantagem de que sais PF_6^- do composto da fórmula I são facilmente isolados e armazenados. Isto significa que o composto da fórmula I pode ser preparado em processo separado em termos de tempo e local do processo da presente invenção.

[0021] Uma ampla variedade de solventes pode ser usada no processo da presente invenção. Exemplos úteis incluem tolueno, THF (tetraidrofurano),

MTBE (éter *terc*-butil metílico), água, etanol, 2-propanol, NMP (N-metil-2-pirrolidona), DMF (dimetilformamida), MIBK (metil-isobutilcetona), TEA (triethylamina), DIPEA (N,N-di-isopropiletilamina), DCM (diclorometano), acetato de etila, acetato de isopropila e combinações dos mesmos.

[0022] O fragmento ciclopentadienil-ferro opcionalmente substituído é removido em uma etapa de descomplexação. Esta etapa é bem conhecida na literatura e pode ser efetuada de várias formas. *J. Heterocycl. Chem.*, 19, 801-803, 1982 revela que a descomplexação pode ser efetuada por pirólise a 200 a 250 °C; *J. Org. Chem*, 67, 5257-5268, 2002 e *J. Polymer. Sci.*, 35, 447-453, 1997 utilizam fotólise na presença de CH₃CN e 1,10-fenantolína; e *Chem. Soc. Perkin Trans I.*, 197-201, 1994 revela a utilização de *terc*-butóxido de potássio a temperaturas elevadas em solventes de alto ponto de ebulição, tais como piridina ou DMSO. A fotólise que é também conhecida como fotodissociação ou fotodecomposição é uma reação química na qual uma ligação química é quebrada após irradiação com luz. No caso da reação da presente invenção, a descomplexação por fotólise pode ser convenientemente realizada sob irradiação com luz no espectro visível ou UV próximo.

[0023] A fabricação do composto da fórmula I usado na presente invenção é conhecida a partir da literatura. *J. Org. Chem*, 67, 5257-5268, 2002 revela um processo no qual 1,2-diclorobenzeno, tricloreto de alumínio anidro, pó de alumínio e ferroceno são reagidos a 95 °C seguido por tratamento reacional aquoso e tratamento com hexafluorofosfato de amônio. Os compostos da fórmula I em que X⁻ representa um ânion diferente de hexafluorofosfato podem ser obtidos de forma similar com um sal apropriado diferente, por exemplo BF₄ de amônio. Quando um ferroceno apropriadamente substituído é usado, pode ser obtido o composto da fórmula I no qual R' é diferente de H.

[0024] 2,4-Dimetil-tiofenol, seus sais e piperazina (opcionalmente

protegida) são todos compostos bem conhecidos e prontamente disponíveis em grandes quantidades.

[0025] O composto da fórmula III pode ser obtido, por exemplo, a partir do brometo de arila ou cloreto de arila correspondente, ou seja 1-bromo-2,4-dimetil-benzeno ou 1-cloro-2,4-dimetil-benzeno em uma reação do tipo Grignard em que o referido composto é reagido com Mg seguido por enxofre elementar para obter um composto da fórmula III em que R'' representa MgCl^+ ou MgBr^+ .

[0026] Uma vantagem do processo da presente invenção é que ocorre a uma temperatura baixa, tal como à temperatura ambiente, por exemplo 15 a 30 °C. No entanto, a reação da presente invenção pode ocorrer a temperaturas muito mais altas e muito mais baixas contanto que o(s) solvente(s) selecionado(s) seja suficientemente fluido na temperatura (e pressão) usada. Em uma modalidade, a temperatura é entre -25 °C e 140 °C, tal como entre 0 °C e 100 °C. Em uma modalidade, a temperatura é entre 10 °C e 80 °C, tal como de 15 °C a 50 °C.

[0027] Sais farmaceuticamente aceitáveis pretendem indicar sais de adição de ácido de ácidos que não são tóxicos. Tais sais incluem sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenossalicílico, metanossulfônico, etanodissulfônico, acético, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, láctico, málico, mandélico, cinâmico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutâmico, benzenossulfônico, teofilina acético, bem como as 8-haloteofilinas, por exemplo 8-bromoteofilina. Tais sais podem também ser preparados a partir de ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico e nítrico. São particularmente mencionados sais preparados a partir de ácido bromídrico e

ácido láctico. É distintamente mencionado o sal de ácido bromídrico.

[0028] Em uma modalidade, 1 equivalente de um composto da fórmula I é misturado com um composto da fórmula II (1 a 5 equivalentes, tal como 1 a 3 equivalentes), um composto da fórmula III (1 a 5 equivalentes, tal como 1 a 3 equivalentes) em um solvente junto com uma base conforme a necessidade (mais de 0,5 equivalente, tal como entre 0,5 e 20 equivalentes, tal como 1 a 5 equivalentes), por exemplo a uma temperatura de 10 a 50 °C, tal como de 15 a 25 °C para obter um composto da fórmula IV. É feita então a descomplexação do composto da fórmula IV, por exemplo por fotólise, e o grupo protetor na piperazina é removido conforme a necessidade, por exemplo, por adição de ácido para obter vortioxetina. Um sal farmacologicamente aceitável pode ser obtido por reação adicional com um ácido apropriado. Pode também ser necessário desproteger a piperazina conforme a necessidade antes da descomplexação.

[0029] Em uma modalidade, 1 equivalente de um composto da fórmula I é misturado com uma base (mais de 0,5 equivalente, tal como entre 0,5 e 20 equivalentes, tal como 1 a 5 equivalentes) e piperazina (1 a 5 equivalentes, tal como 1 a 3 equivalentes) em um solvente. A mistura é agitada (por exemplo, a uma temperatura de 10 a 50 °C, tal como de 15 a 25 °C) e 2,4-dimetil tiofenol (1 a 5 equivalentes, tal como 1 a 3 equivalentes) é adicionado e a reação é agitada para obter um composto da fórmula IV. É feita então a descomplexação do composto da fórmula IV, por exemplo por fotólise, para obter vortioxetina. Um sal farmacologicamente aceitável pode ser obtido por reação adicional com um ácido apropriado.

[0030] Em uma modalidade, 1 equivalente de hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenzeno- η^5 -ciclopentadienil-ferro(II) é misturado com 1 a 5 equivalentes de base e piperazina (1 a 3 equivalentes, tal como 2 equivalentes) em um

solvente, tal como THF/água. Após agitação, 2,4-dimetiltiofenol (1 a 3 equivalentes, tal como 2 equivalentes) é adicionado e a mistura obtida é agitada para obter o composto da fórmula IV, por exemplo a uma temperatura de 10 °C a 50 °C. A vortioxetina é obtida por descomplexação, por exemplo por fotólise.

[0031] A descomplexação por fotólise pode ser realizada, por exemplo, em modo de batelada ou modo de fluxo contínuo. A descomplexação pode ser convenientemente realizada da seguinte forma. A mistura reacional compreendendo o composto da fórmula IV é misturada com ácido aquoso (por exemplo, HCl aquoso) e as impurezas orgânicas são opcionalmente removidas, por exemplo, por adição de um solvente orgânico imiscível, tal como *n*-heptano, seguido por separação de fases. A fase contendo o composto da fórmula IV obtida acima é passada por um tubo de vidro irradiado onde a fotólise ocorre para obter vortioxetina. Por exemplo, a fase aquosa pode ser circulada por um tubo de vidro irradiado.

[0032] Alternativamente, o composto da fórmula I pode ser preparado e usado imediatamente no processo da presente invenção sem isolamento. Por exemplo, 1,2-diclorobenzeno (2 a 20 equivalentes, tal como 3 a 6 equivalentes) é misturado com um ferroceno adequadamente substituído (1 equivalente), cloreto de alumínio (0,1 a 2 equivalentes, tal como 0,2 a 1 equivalente) e pó de alumínio fino (0,01 a 0,5 equivalente, tal como 0,05 a 0,2 equivalente) e aquecido a uma temperatura de 80 a 120 °, tal como de 100 a 110 ° para obter um composto da fórmula I. O composto da fórmula I pode então ser adicionalmente reagido conforme descrito acima para obter vortioxetina.

[0033] O processo da presente invenção pode ser realizado em modo de batelada, em que os reagentes são adicionados a um frasco ou recipiente. Alternativamente, o processo da presente invenção é passível de química de fluxo contínuo, em que os reagentes são misturados e bombeados por tubos

onde a reação ocorre. A figura 1 ilustra uma montagem esquemática de fluxo contínuo para a reação da presente invenção. A reação da presente invenção pode também ser realizada, em parte, em modo de batelada e, em parte, em uma montagem de fluxo contínuo.

[0034] Em uma modalidade, a invenção refere-se a vortioxetina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis fabricados por um processo da presente invenção.

[0035] Como demonstrado nos exemplos, a presente invenção proporciona um processo de fabricação sem ser a base de resina de vortioxetina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que um deslocamento assimétrico de dois átomos de halogênio idênticos a partir de um reagente simétrico (1,2-dihalogêniobenzeno) é efetuado por síntese no mesmo frasco reacional ("one-pot synthesis"), ou seja, sem a necessidade de separação de intermediários, tais como intermediários onde apenas um halogênio foi substituído. O processo da presente invenção evita a utilização de reagentes e catalisadores caros; pode ser executado a temperaturas baixas e geralmente sob condições brandas. Portanto, pode ser usado equipamento de fabricação simples e econômico, e o risco de reações secundárias indesejadas é minimizado. São alcançados rendimentos altos e pureza alta, e o processo da presente invenção é apropriado para uso em escala industrial.

[0036] Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patentes, e patentes, citadas no presente documento são deste modo incorporadas por referência na sua totalidade e de igual modo como se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada para ser incorporada por referência e fosse apresentada na sua totalidade aqui, independentemente de qualquer incorporação proporcionada separadamente de documentos particulares feita em outro local no presente documento.

[0037] O uso dos termos "um" e "uma" e "o/a" e referentes similares no contexto da descrição da invenção é para ser interpretado como abrangendo tanto o singular como o plural, a não ser que indicado de outro modo no presente documento ou claramente contrariado pelo contexto. Por exemplo, a frase "o composto" deve ser entendida como se referindo a vários compostos da invenção ou aspecto particular descrito, a menos que indicado em contrário.

[0038] A descrição no presente documento de qualquer aspecto ou quaisquer aspectos da invenção usando termos tais como "compreendendo", "tendo", "incluindo", ou "contendo" com referência a um elemento ou elementos se destina a proporcionar fundamento para um aspecto similar ou aspectos similares da invenção que "consiste(m) em", "consiste(m) essencialmente em", ou "compreende(m) substancialmente" esse elemento ou elementos particulares, a não ser que indicado de outro modo ou claramente contrariado pelo contexto (p.ex., uma composição descrita aqui como compreendendo um elemento particular deve ser entendida como descrevendo também uma composição consistindo desse elemento, a não ser que indicado de outro modo ou claramente contrariado pelo contexto).

Exemplos

Exemplo 1

[0039] Hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenzeno- η^5 -ciclopentadienil-ferro(II) (25 g, 61 mmol), carbonato de potássio (16,7 g, 121 mmol) e piperazina (10,3 g, 120 mmol) foram dissolvidos em uma mistura de THF (200 mL) e água (50 mL). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. À mistura reacional adicionou-se 2,4-dimetil tiofenol (8,8 g, 63,7 mmol) e a agitação foi continuada ao longo da noite.

[0040] A mistura reacional foi despejada em ácido clorídrico aquoso (2 M, 200 mL) ao longo de um período de 20 minutos. À mistura adicionou-se *n*-

heptano (15 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída uma vez com água (15 mL). A fase de THF/água foi circulada à temperatura ambiente por um espiral de vidro irradiado (luz incandescente de 100 W). Durante esta etapa, a água e o THF se separaram e apenas a fase aquosa inferior foi bombeada pelo equipamento de fotólise, e a 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina liberada concentrada na fase de THF superior.

[0041] Após a descomplexação completa, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com THF (2 x 70 mL). As fases de THF combinadas foram diluídas com tolueno (50 mL) e subsequentemente lavadas duas vezes com solução aquosa de hidróxido de sódio (1,0 M, 50 mL e 30 mL).

[0042] A fase orgânica foi separada, e o THF foi removido a 40 °C sob pressão reduzida. A solução resultante foi adicionada lentamente a uma mistura de ácido bromídrico aquoso (48% p/p, 7,0 mL, 62 mmol), água (20 mL) e tolueno (10 mL) a 40 °C. O HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina desejado foi isolado por filtração. A torta de filtração foi lavada com tolueno (40 mL) e água (10 mL) fornecendo HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (13,3 g, 35,0 mmol 64,1%) na forma de um pó branco.

[0043] Al 1 ppm, Fe 401 ppm, Na 291 ppm, P 2453 ppm (conforme determinado por ICP-AES).

[0044] Pureza: Área %: Vortioxetina 99,73, 1-[2-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina 0,08%, desconhecidos 0,19 (conforme determinado por GC).

[0045] ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,84 (sl, 2H), 7,34 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, 7,8 e 1,7 Hz), 6,97 (dd, 1H, 7,8 e 1,7 Hz), 6,41 (dd, 1H, 7,8 e 1,3 Hz), 3,26 (ml, 4H), 3,20 (ml, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

[0046] Forma cristalina: forma β (conforme determinado por XRPD). Vide WO 2007/144005 para uma definição das formas α e β de HBr de vortioxetina.

[0047] Teor de água: <0,1% (conforme determinado por Karl Fisher) e

<0,2% (conforme determinado por análise termogravimétrica).

[0048] A análise elementar de $C_{18}H_{23}N_2SBr$ requer C 56,99 H 6,11 N 7,38, encontrou C 57,10, H 6,12, N 7,26.

Exemplo 2

[0049] 1,2-Dicloro benzeno (158,4 g, 1,08 mol), ferroceno (40,6 g, 218 mmol), tricloreto de alumínio (13,8 g, 104 mmol) e pó de alumínio fino (7,0 g, 26 mmol) foram misturados e aquecidos a 110 °C por 6 horas. A mistura reacional foi resfriada a 25 °C e adicionada lentamente a uma mistura de gelo (240 g) e *n*-heptano (100 mL) ao longo de 25 minutos. (CUIDADO: o tratamento de tricloreto de alumínio não reagido com água é altamente exotérmico).

[0050] A mistura foi tratada com Celite 545® (14 g) e agitada à temperatura ambiente por 20 minutos antes da filtração. A torta de filtração foi lavada com água (15 mL). Os filtrados foram combinados e as fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com tolueno (2 x 50 mL). Foi adicionado lentamente hidróxido de sódio aquoso à fase aquosa (10,8 M, 70 mL, 0,76 mol) até o pH se tornar 6,5. Os óxidos de alumínio precipitados foram removidos por filtração, e a torta de filtração foi lavada com água (25 mL).

[0051] As fases aquosas coletadas foram adicionadas a uma mistura de carbonato de potássio (20 g, 0,14 mol) e piperazina (9,4 g, 0,11 mol) em THF (100 mL) e a mistura agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A esta mistura adicionou-se 2,4-dimetil tiofenol (8,9 g, 64 mmol) e a agitação foi continuada ao longo da noite.

[0052] A mistura reacional foi despejada lentamente em ácido clorídrico aquoso (4,0 M, 130 mL, 0,52 mol). A mistura reacional foi bombeada por um tubo de vidro irradiado (luz incandescente de 100 W). Durante esta etapa, a água e o THF se separaram e apenas a fase aquosa inferior foi bombeada pelo equipamento de fotólise, e a 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina

liberada concentrada na fase de THF superior.

[0053] Após a descomplexação completa, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com tolueno (2 x 70 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio (1,0 M, 70 mL, 70 mmol) e depois com água (25 mL). O THF foi removido a 40 °C sob pressão reduzida. A solução de tolueno foi adicionada lentamente a uma mistura de ácido bromídrico aquoso (48% p/p, 7,5 mL, 67 mmol), água (20 mL) e tolueno (10 mL) a 35 °C. O HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina foi isolado por filtração. A torta de filtração foi lavada com tolueno (40 mL) e água (10 mL) fornecendo HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (7,3 g, 19,2 mmol, 8,8% a partir de ferroceno) na forma de um pó quase branco.

[0054] Al 6 ppm, Fe 18 ppm, Na 3 ppm, P 7 ppm (conforme determinado por ICP-AES).

[0055] Pureza: Área %: Vortioxetina 99,96, 1-[2-(3,5-dimetil-fenilsulfanil)-

[0056] fenil]-piperazina 0,04, desconhecidos 0% (conforme determinado por GC)

[0057] ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,86 (sl, 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 e 1,8 Hz), 6,41 (dd, 1H, 7,7 e 1,4 Hz), 3,27 (ml, 4H), 3,21 (ml, 4 H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

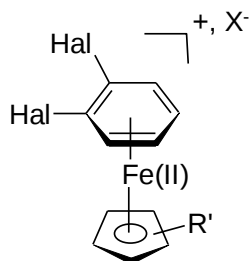
[0058] Forma cristalina: Mistura das formas α e β (conforme determinado por XRPD).

[0059] Teor de água: 0,14% (conforme determinado por Karl Fisher) e <0,2% (conforme determinado por análise termogravimétrica).

[0060] A análise elementar de C₁₈H₂₃N₂SBr requer C 56,99 H 6,11 N 7,38, encontrou C 56,94, H 6,09, N 7,31.

REIVINDICAÇÕES

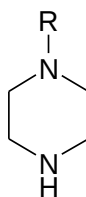
1. Processo de fabricação de vortioxetina ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, **caracterizado** pelo fato de que compreende reagir um composto da fórmula I:



[I],

em que cada Hal representa, independentemente, flúor ou cloro; R' representa H ou R' representa uma ou duas frações químicas selecionadas, independentemente, dentre CHO, COOH, COOR''' ou COONR₂''', ou R' representa uma a cinco frações químicas selecionadas, independentemente, dentre alquila C₁₋₆; R''' representa, independentemente, H ou alquila C₁₋₆; e X⁻ representa um ânion não nucleofílico e não coordenador selecionado dentre PF₆⁻, AlCl₄⁻, ClO₄⁻, BF₄⁻, [B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄]⁻, B(C₆F₅)₄⁻ e Al(OC(CF₃)₃)₄⁻;

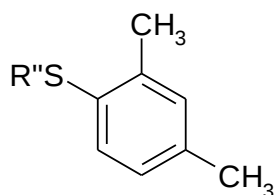
com uma piperazina da fórmula II:



[II],

em que R representa H;

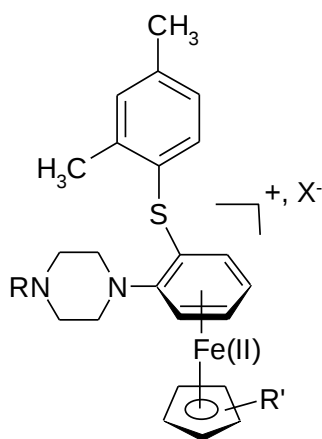
e com um composto da fórmula III:



[III],

em que R'' representa H ou um cátion;

e uma base, conforme a necessidade, em um solvente selecionado dentre tolueno, THF (tetraidrofurano), MTBE (éter terc-butil metílico), água, etanol, 2-propanol, NMP (N-metil-2-pirrolidona), DMF (dimetilformamida), MIBK (metil-isobutilcetona), TEA (triethylamina), DIPEA (N,N-di-isopropiletilamina), DCM (diclorometano), acetato de etila, acetato de isopropila e combinações dos mesmos, para obter um composto da fórmula IV:



[IV],

seguido por uma etapa de descomplexação na qual os complexos de ciclopentadienil-ferro opcionalmente substituídos são descomplexados para obter 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina (vortioxetina), em que a referida etapa de descomplexação é conduzida por fotólise sob irradiação com luz no espectro visível ou próximo do UV.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que Hal representa cloro.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que R' representa hidrogênio.

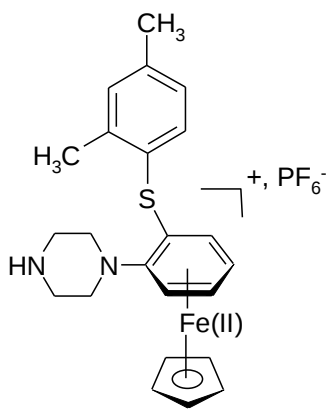
4. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que X⁻ é PF₆⁻.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R'' representa H.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que 1 equivalente de um composto da fórmula I é misturado com um composto da fórmula II (1 a 5 equivalentes) e um composto da fórmula III (1 a 5 equivalentes) em um solvente junto com uma base conforme a necessidade (mais de 0,5 equivalente) para obter um composto da fórmula IV seguido por descomplexação para obter 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que 1 equivalente de um composto da fórmula I é misturado com uma base (entre 0,5 e 20 equivalentes), piperazina (1 a 5 equivalentes) e 2,4-dimetil tiofenol (1 a 5 equivalentes) em um solvente para obter um composto da fórmula IV, seguido por descomplexação para obter 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que 1 equivalente de hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenzeno- η^5 -ciclopentadienil-ferro(II) é misturado com 1 a 5 equivalentes de base, 1 a 3 equivalentes de 2,4-dimetiltiofenol e 1 a 3 equivalentes de piperazina em um solvente a 10 °C a 50 °C para obter o composto da fórmula:



seguido por descomplexação para obter 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8,

caracterizado pelo fato de que a 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazina obtida é reagida com um ácido apropriado para obter o sal farmacologicamente aceitável equivalente.

Figura 1

