



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

(11) PI 1006975-5 B1



(22) Data do Depósito: 16/02/2010

(45) Data de Concessão: 22/11/2022

(54) Título: PROCESSOS PARA FABRICAÇÃO DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-FENIL-SULFANIL)FENIL]PIPERAZINA OU DE SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E PARA REMOÇÃO OU DIMINUIÇÃO DE IMPUREZA DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-FENIL-SULFANIL)FENIL]PIPERAZINA-HBR E COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 295/096; A61P 25/24; A61P 25/22.

(30) Prioridade Unionista: 17/02/2009 DK PA 200900223.

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

(72) Inventor(es): HENRIK VIGAN NICOLAJSEN; HEIDI LOPEZ DE DIEGO; MICHAEL HAROLD ROCK.

(86) Pedido PCT: PCT DK2010050039 de 16/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/094285 de 26/08/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/07/2011

(57) Resumo: PROCESSOS PARA A FABRICAÇÃO DE UM COMPOSTO, E PARA REMOVER OU DIMINUIR UMA IMPUREZA DE UM COMPOSTO SÓLIDO E DE UMA SOLUÇÃO, SOLUÇÃO LÍQUIDA, E, COMPOSTO A presente invenção concerne a um processo para a fabricação de 1,[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina.

PROCESSOS PARA FABRICAÇÃO DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-FENIL-SULFANIL)FENIL]PIPERAZINA OU DE SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E PARA REMOÇÃO OU DIMINUIÇÃO DE IMPUREZA DE 1-[2-(2,4-DIMETIL-FENIL-SULFANIL)FENIL]PIPERAZINA-HBR E COMPOSTO

Campo da invenção

[001] A presente invenção refere-se à produção e à purificação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina.

Fundamentos

[002] Os pedidos de patente internacional publicados como WO 03/029232 e WO 2007/144005 revelam que o composto 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina e seus sais têm afinidade pelo transportador de serotonina e pelos receptores 3 e 1A de serotonina (5-HT₃ e 5-HT_{1A}). Este perfil farmacológico faz uso de ditos compostos no tratamento de distúrbios afetivos, tais como depressão e ansiedade, atrativos. Na realidade, o composto está atualmente submetido aos testes clínicos em distúrbios afetivos.

[003] A fabricação de produtos farmacêuticos é uma área elevadamente regulada com muitas diretrizes e regras concernentes à qualidade / pureza de ingredientes ativos farmacêuticos (API). Portanto é uma exigência que as rotas de fabricação garantam uma pureza alta dos produtos finais, uma abordagem para este objetivo é o desenvolvimento de etapas de purificação específicas.

[004] Cristalização e recristalização são maneiras bem conhecidas para se obterem compostos purificados. Os exemplos fornecidos em WO 2007/144005 revelam que 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina e seus sais podem ser cristalizados em solventes tais como acetato de etila, acetato de etila / água, água e tolueno.

Sumário da invenção

[005] Os presentes inventores têm verificado que a inclusão de uma etapa

na síntese de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina e de seus farmacologicamente aceitáveis em cuja etapa solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr é preparado a partir de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr remove ou reduz impurezas e portanto obtém 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina e seus sais farmacologicamente purificados, e.g. a forma- β do sal de HBr.

[006] Consequentemente, em uma modalidade, a invenção fornece um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável compreendendo a etapa de obter uma solução pela dissolução de sal de HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina em um solvente contendo mais do que 65% (v/v) de isopropanol.

[007] Em uma modalidade, a invenção fornece um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável compreendendo a etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr de um solvente contendo mais do que 65% (v/v) de isopropanol.

[008] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável compreendendo a etapa de dissolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em um solvente que não forma solvatos estáveis com o composto.

[009] Em uma modalidade, a invenção obtém um composto que é solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr.

Figuras

[010] Figura 1: XRPD de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma- β .

[011] Figura 2: XRPD de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr.

[012] Figura 3: Termogramas de TGA e DSC de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr.

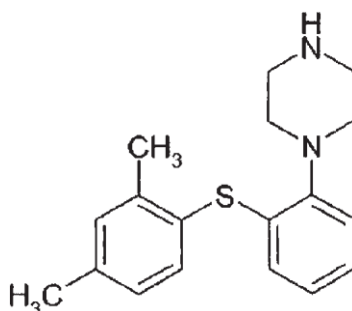
[013] Figura 4: 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina.

[014] Figura 5: 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina.

[015] Figura 6: 1-[2-(2,6-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina.

Descrição detalhada da invenção

[016] A presente invenção refere-se a uma etapa de purificação que pode ser usada na fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina e de seus sais farmacologicamente purificados. A estrutura molecular de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina é apresentada abaixo:



[017] Em particular, sais farmacologicamente aceitáveis são sais de adição de ácido de ácidos que não são tóxicos. Ditos sais incluem sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como ácidos maleico, fumárico, benzóico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metileno-salicílico, metano-sulfônico, etano-dissulfônico, acético, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glicônico, láctico, málico, mandélico, cinâmico, citracônico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-amino-benzóico, glutâmico, benzeno-sulfônico, teofinilacético, bem como as 8-halo-teofilinas, por exemplo 8-bromo-teofilina. Ditos sais também podem ser preparados a partir de ácidos inorgânicos, tais como

ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico e nítrico. Menção particular pode ser feita aos ácido láctico, ácido metano-sulfônico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mesa-tartárico, ácido (-)-tartárico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso e ácido nítrico. Menção distinta é feita ao sal de bromidrato.

[018] Como mostrado em WO 2007/144005, cristais de sal de HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina são polimórficos e existem em (pelo menos) três formas diferentes, a forma- α , a forma- β e a forma- γ - a forma- α , a forma-beta e a forma-gama. Julgada a partir de dados de solubilidade e de DSC, a forma- β é a forma mais estável, e é caracterizada por reflexões de XRPD em aproximadamente 6,86, 9,73, 13,78 e 14,62 ($^{\circ}2\theta$). Um padrão de XRPD de uma forma- β é apresentado em Figura 1. Por favor veja o exemplo 1 para a preparação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr, forma- β .

[019] Processos de fabricação do composto são revelados em WO 03/029232 e WO 2007/144005. Um processo de fabricação explora a catálise de Buchwald com paládio (veja US 5.576.460) para preparar a ligação N-arila. Neste processo 2,4-dimetil-tio-fenol, 2-bromo-1-iodo-benzeno e piperazina são misturados juntos com uma fonte de paládio e um ligante de fosfina em um solvente adequado, e.g. tolueno, em pH elevado. Outros di-halogênio-benzenos podem ser usados e a piperazina pode ser protegida. Fontes de paládio adequadas incluem Pd_2dba_3 , $Pddba_2$ e $Pd(OAc)_2$. Derivados de dba - dibenzilideno-acetona. Menção particular é feita a $Pddba_2$. Ligantes de fosfina adequados incluem ligantes monodentados e bidentados, tais como 2,2'-bis-difenil-fosfanil-[1,1']binaftalenil racêmico (rac-BINAP), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (DPPF), bis-(2- difenil-fosfino-fenil)-éter (DPEphos), tri-t-butil-fosfina (sal de Fu), bifenil-2-il-di-t-butil- fosfina, bifenil-2-il-diciclo-hexil-fosfina, (2'-diciclo-hexil-fosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina, [2'-(di-t-butil-fosfanil)-

bifenil-2-il]-dimetil-amina, e dicitclo-hexil-(2',4',6'-tri-propil-bifenil-2-il)-fosfano. Além disso, ligantes de carbeno, tal como e.g. de 1,3-bis-(2,6-di-isopropil-fenil)-3H-imidazol-1-io; cloreto podem ser usados no lugar de ligantes de fosfina. Em particular, rac-BINAP é um ligante útil. Base é adicionada na mistura reacional para aumentar ou elevar o pH. Em particular bases selecionadas de NaO(t-Bu), KO(t-Bu) e Cs₂CO₃ são úteis. Bases orgânicas, tais como 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (DABCO) também podem ser aplicadas. Menção particular é feita a NaO(t-Bu) e KO(t-Bu).

[020] Alternativamente, o tio-fenol e o di-halogênio-benzeno podem ser reagidos em uma primeira etapa para obter fenil-sulfanil-fenil, que pode ser isolado antes de reação posterior com piperazina ou piperazina protegida para obter o produto desejado.

[021] Com o propósito de obter um sal desejado de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina, a base livre correspondente obtida no processo acima pode ser reagida com um ácido apropriado para precipitar o sal. Em particular, ácido bromídrico aquoso pode ser usado para precipitar 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr.

[022] A presente invenção fornece um processo de purificação que pode ser usado ex. nesta etapa da rota de fabricação. O processo obtém um produto final elevadamente purificado e, além disso, o processo permite o uso de materiais iniciais de pureza inferior. Em resumo, o sal de HBr é dissolvido em uma solução contendo isopropanol de cuja solução o solvato de isopropanol correspondente é precipitado. Os inventores sabem por experiência que os solvatos de isopropanol são formados se a solução contiver mais do que 65% (v/v) de isopropanol. A precipitação pode ser realizada por esfriamento. O solvato de isopropanol é subsequentemente dissolvido em um solvente não formador de solvato, e isopropanol e/ou água pode ser removido(a) ou

diminuído(a), e.g. por destilação. Remoção ou diminuição de isopropanol pode ser usada para aumentar o rendimento. Finalmente, 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr é precipitado. A escolha do solvente e as condições para a precipitação, e.g. elevação de temperatura, sementeira de cristal podem ser usadas para controlar a forma de cristal obtida. O termo "solvente não formado de solvato" indica um solvente que não participa na formação de solvatos estáveis do sal de HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina. Exemplos incluem água, THF (tetra-hidro-furano), xileno, benzeno, metanol, etanol, acetona e tolueno, e suas misturas. Menção particular é feita ao tolueno misturado com água. Menção particular é feita às misturas contendo mais do que 80% de tolueno em água.

[023] Purificação por precipitação dos solvatos correspondentes é incomum, e como discutido em Hilfiker, R. (editor). "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry". Wiley-VCH, 2006. p. 12-13.) tal etapa de purificação é geralmente apenas recomendada se o produto a ser purificado for difícil de cristalizar em uma forma livre de solvente.

[024] Se um sal diferente do sal de HBr for desejado, o sal de HBr purificado poderá ser usado como material inicial em processos posteriores nos quais o sal de HBr é dissolvido, a forma de base livre é opcionalmente obtida, e o sal desejado é obtido por precipitação com um ácido apropriado.

[025] Em uma modalidade, a invenção fornece um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável compreendendo a etapa de obter uma solução pela dissolução de sal de HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina em um solvente contendo mais do que 65% (v/v) de isopropanol em temperaturas elevadas, tal como temperatura de refluxo. Alternativamente, a temperatura não é aumentada, e isto aumentará o tempo de processo. Em

particular, dito sal farmacêuticamente aceitável é a forma- β do sal de HBr. Em uma modalidade, dito solvente contém mais do que 85% (v/v) de isopropanol.

[026] Em uma modalidade, a invenção fornece um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável compreendendo a etapa de precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr de um solvente contendo mais do que 65% (v/v) de isopropanol, e.g. por esfriamento. Em particular, dito sal farmacêuticamente aceitável é a forma- β do sal de HBr. Em uma modalidade, o solvente contém mais do que 85 % (v/v) de isopropanol.

[027] Em uma modalidade, a invenção fornece um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável compreendendo a etapa de dissolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em um solvente não formador de solvato, seguida por precipitação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr. Em particular, dito sal farmacêuticamente aceitável é a forma- β do sal de HBr tal como a forma- β .

[028] Em uma modalidade, a invenção fornece um processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e em particular a forma- β do sal de HBr compreendendo as etapas de:

a) obter uma solução pela dissolução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em um solvente contendo mais do que 65 %(v/v), tal como mais do que 85% (v/v) de isopropanol, e.g. em temperaturas elevadas, tal como temperatura de refluxo;

b) precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr da dita solução obtida, e.g. por esfriamento;

c) dissolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-

piperazina-HBr em um solvente não formador de solvato; em particular, o solvente não formador de solvato contém mais do que 80% de tolueno, tal como mais do que 90%;

e

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr da solução obtida em c), e.g. por esfriamento.

[029] Se o sal de HBr usado em a) contiver uma quantidade grande de impurezas, poderá ser benéfico redissolver o solvato de isopropanol obtido em b) em um solvente contendo mais do que 65% de isopropanol seguido por precipitação como descrito em b).

[030] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um produto diretamente obtido por um dos processos descritos acima.

[031] Em uma modalidade, a invenção refere-se a um processo de remover ou diminuir uma impureza de sal sólido de HBr de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina ou de uma solução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr, o processo compreendendo as etapas de:

a) misturar um solvente contendo mais do que 65 % (v/v), tal como mais do que 85% (v/v) de isopropanol com 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr sólido ou com uma solução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina, HBr conforme o caso, e.g. seguido por aquecimento se apropriado, para obter uma solução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr;

b) esfriar dita solução obtida para precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr;

c) dissolver o solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em um solvente não formador de solvato; e

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr da solução

obtida em c), e.g. por esfriamento.

[032] Em particular, o solvente não formador de solvato usado em c) é selecionado de água, THF, xileno, benzeno, metanol, etanol, acetona e tolueno, e suas misturas. Menção particular é feita ao tolueno misturado com água, em particular contendo mais do que 80% (v/v), tal como mais do que 90% (v/v) de tolueno.

[033] Exemplos de tais impurezas incluem paládio (Pd), 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina (composto 1), 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]-piperazina (composto 2), 1-[2-(2,6-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina (composto 3), e solvato de terc-butanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr - veja também Fig. 4-6. Paládio é uma impureza causada pelo uso de catalisadores de Pd. "Pd" ou "paládio" é intencionado para indicar todos os compostos contendo Pd. Composto 1 é uma impureza gerada quando formação de ligação N-arila catalisada por Pd ocorre em ambos os nitrogênios de piperazina. Compostos 2 e 3 são impurezas trazidas da matéria-prima 2,4-dimetil-tio-fenol que pode estar contaminada com os correspondentes compostos 5-clorados ou 2,5-dimetilados. O solvato de terc-butanol pode ser formado devido ao uso de terc-butóxido de sódio na reação.

[034] Para adicionalmente ilustrar a invenção, a seguinte descrição pode ser útil. 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr (A) é carregada em um reator. Isopropanol (10-15 L/kg A) e água (0,3 - 1,0 L/kg A) são adicionados e agitação é iniciada. A mistura é aquecida para refluxar e toda a 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]- piperazina, sal de HBr é dissolvida. A solução é esfriada para <20 °C, e os cristais (solvato de isopropanol) são filtrados e lavados duas vezes com isopropanol (2,4 - 2,6 L/kg A, no total). O bolo úmido do filtro é recarregado no reator e tolueno (4-6 L/kg A) é adicionado. O/a isopropanol/água do bolo

úmido do filtro é azeotropicamente destilado e tolueno perdido na destilação é adicionado junto com água (0,2 - 0,3 x A). A mistura é aquecida para refluxar e todo o 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr é dissolvido. A solução é esfriada para <20 °C, e os cristais são filtrados e lavados duas vezes com tolueno (1,0 - 4,0 L/kg A, no total). Os cristais são secos em temperatura elevada, e.g. 60 °C e vácuo. É obtida a forma-β do 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr.

[035] Como mostrado em exemplo 5, o processo de purificação da presente invenção é superior aos equivalentes processos de recristalização pelo fato de que mais impurezas são diminuídas ou removidas. Conseqüentemente, o processo de purificação da presente invenção é dotado de qualidades incomuns e surpreendentes.

[036] Como ilustrado acima solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr é útil em etapas de processo para a purificação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina e de seus sais farmacêuticamente purificada(os).

[037] Assim, em uma modalidade, a invenção refere-se a uma solução líquida contendo 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina em mais do que 65% (v/v) de isopropanol.

[038] Em uma modalidade, a invenção refere-se ao solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr.

[039] Em uma modalidade, a invenção refere-se ao solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr com reflexões de XRPD em aproximadamente 6,44, 8,13, 8,77, 10,41 (°2θ), e.g. com um padrão de XRPD como apresentado em Figura 2.

[040] É observado que um maior benefício do uso de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr refere-se às

suas propriedades de processo. O solvato não é estático e é facilmente manuseável sobre os filtros.

[041] Todas as referências aqui citadas são por meio deste aqui incorporadas em suas totalidades e na mesma extensão se cada referência fosse individual e especificamente indicada para ser incorporada como referência e fosse aqui descrita em sua totalidade (na extensão máxima permitida pela lei), independente de qualquer incorporação separadamente proporcionada de modalidades específicas feitas aqui alhures.

[042] O uso dos termos "um", "uma", "o" e "a" e referências similares no contexto da descrição da invenção é para ser entendido como incluindo ambas as formas no singular e no plural, salvo indicação aqui em contrário ou claramente contradita pelo contexto. Por exemplo, a frase "o composto" é para ser entendida como se referindo a vários compostos da invenção ou aspecto descrito específico, salvo indicação em contrário.

[043] Salvo indicação em contrário, todos os valores exatos aqui fornecidos são representativos dos correspondentes valores aproximados (e.g., todos os valores exemplares exatos fornecidos com respeito a um fator específico ou a uma medição específica podem ser considerados como também fornecendo urna correspondente medição aproximada, modificada por "cerca de", onde apropriado).

[044] A descrição aqui de qualquer aspecto ou aspecto da invenção usando termos tais como "compreendendo", "tendo", "incluindo", ou "contendo" com referência a um elemento ou a elementos é intencionada para fornecer suporte para um aspecto similar ou um aspecto da invenção que "consiste de", "consiste essencialmente de", ou "substancialmente compreende" aquele elemento específico ou aspecto específico da invenção que "consiste de", "consiste essencialmente de", ou "substancialmente compreende" aqueles elemento

específico ou aqueles elementos específicos, salvo indicação em contrário ou claramente contradita pelo contexto (e.g. uma composição aqui descrita como contendo um elemento específico deve ser entendida como também descrevendo urna composição consistindo daquele elemento, salvo indicação em contrário ou claramente contradita pelo contexto).

Exemplos

Métodos analíticos

[045] Espectros de ^1H NMR foram registrados a 500,13 MHz em um instrumento Bruker Avance DRX500. Dimetil-sulfóxido (99,8%D) é usado como solvente, e tetrametil-silano (TMS) é utilizado como padrão de referência interno.

[046] Os pontos de fusão são medidos usando Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). O equipamento é um TA-Instruments DSC-01000 calibrado a 5°/min para dar os pontos de fusão como valor inicial. Cerca de 2 mg de amostra são aquecidos a 5°/min em um recipiente frouxamente fechado sob fluxo de nitrogênio.

[047] Análise termogravimétrica (TGA) usada para estimativa do teor de solvente / água do material seco é realizada usando um TA-Instruments TGA-0500. 1-10 mg de amostra são aquecidos a 10°/min em um recipiente aberto sob fluxo de nitrogênio.

[048] Difratogramas de raios-X em pó (XRPD) foram medidos em um PANalytical X'Pert PRO X-Ray Diffractometer usando radiação $\text{CuK}\alpha_1$. As amostras foram medidas no modo de reflexão na faixa de 2 θ de 5-40° usando um detector X'celerator. Dados de difração são indicados em $\pm 0,1$ ($^{\circ}2\theta$)

[049] A pureza de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi determinada usando um método de HPLC em fase reversa com gradiente usando uma coluna Luna Phenyl Hexyl, de 150 mm * 4,6 mm, tamanho de partícula de

3 µm. Fases móveis consistiram de água purificada e acetonitrila acidulada com ácido trifluoro-acético. Fluxo de 1,0 mL/min, temperatura de forno da coluna de 40°C, volume de injeção de 50 µL. Áreas de picos foram quantificadas com detecção por UV a 226 nm.

[050] Pd foi quantitativamente analisado usando um Varian Vista PRO ICP-OES (espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente). Comprimentos de onda: 340,458 nm, 342,122 nm, 360,955 nm.

Exemplo 1. Preparação de forma-β de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr - veja exemplo 4c de WO 2007/144005

[051] 49,5 gramas de óleo incolor de 1-[2-(2,4-Dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina foram dissolvidos em 500 mL de acetato de etila e adicionado 18,5 mL de HBr 48% em peso (aq.). Esta adição causou formação de uma lama espessa que foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Filtração e secagem em vácuo (50°C) durante a noite produziram o produto em 29,6 gramas como sólido branco (47 %).

[052] NMR está de acordo com a estrutura. Análise elementar: 56,86%C, 7,35%N, 6,24%H (Análise elementar teórica para sal 1:1: 56,99%C, 7,39%N, 6,11%H)

Exemplo 2. Caracterização de forma-β de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr - veja exemplo 4d de WO 2007/144005

[053] A forma beta do bromidrato, conforme preparada em exemplo 1 é cristalina (XRPD) -veja Figura 1. Tem um ponto de fusão de -231°C. Absorve cerca de 0,6% de água quando exposta à umidade relativa alta e tem uma solubilidade de 1,2 mg/mL em água.

Exemplo 3. Preparação de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr

[054] 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr (25 g) foi

aquecido em isopropanol (250 mL) resultando em uma suspensão espessa, isopropanol (25 mL) e água (25 mL) adicionais foram adicionados e a suspensão foi aquecida para refluxar para dar uma solução. A solução foi filtrada até limpa, esfriada sobre um banho de gelo e filtrada. O produto resultante foi seco sob vácuo a 50 °C.

Exemplo 4. Caracterização de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr

[055] O solvato de isopropanol, e.g. conforme preparado em exemplo 3 é cristalino (XRPD) - veja Figura 2. TGA mostra que a dessolvatação inicia lentamente a 80 °C, e a dessolvatação é completa a 120 °C. A perda de peso medida foi de 12,2%. DSC mostra uma endoterma correspondendo à dessolvatação. Após a dessolvatação, é formado o sal cristalino livre de solvente que se funde a 225 °C. Foi mostrado que este é a forma- α (veja WO 2007/144005 para a definição da forma- α) por XPRD em uma amostra aquecida. A forma- α recristaliza-se parcialmente em uma forma fundindo a 230 °C, provavelmente a forma- β . Os termogramas de TGA e DSC são mostrados em Figura 3.

Exemplo 5. Purificação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr

[056] O material inicial para ambos os processos neste exemplo foi 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr contendo composto 1 (4,8 %), composto 2 (0,19 %) e composto 3 (0,18 %).

[057] 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr (33, 1 kg) em uma mistura de isopropanol (412 L) e água (18 L) foi aquecido para refluxar. A solução foi esfriada para 20 °C e solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]- piperazina foi isolado por filtração e lavado com isopropanol (82 L). O bolo úmido do filtro foi dissolvido em uma mistura de isopropanol (353 L) e água (17 L) sob refluxo. A solução foi esfriada para 20 °C e o solvato de

isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]- piperazina foi isolado por filtração e lavado com isopropanol (74 L). O bolo úmido do filtro foi dissolvido em uma mistura de tolueno (132L) e água (13 L) a 80 °C e filtrado até limpo. Água e isopropanol foram destilados do reator (55L), destilação foi interrompida quando o destilado alcançou 102 °C. Água (7 L) foi então adicionada e a solução foi aquecida lentamente para 20 °C. 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi isolado por filtração, o bolo do filtro foi lavado com tolueno (77L) e seco. As quantidades de impurezas foram menos do que 0,05% de composto 1, menos do que 0,015% de composto 2 e menos do que 0,05% de composto 3.

[058] Para comparação, o material inicial também foi purificado usando o seguinte método. 1 g de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi aquecido para refluxar em tolueno (10 mL). Água (0,6 mL) foi adicionada e a solução foi aquecida para refluxar para dar uma solução transparente. Esta solução foi permitida esfriar para aproximadamente 20 °C e então foi adicionalmente esfriada sobre um banho de gelo. 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi isolado por filtração e seco em um forno a vácuo para dar (0,9g).

[059] As quantidades de impurezas foram 4% de composto 1, 0,15% de composto e 0,14% de composto 3.

Exemplo 6. Purificação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr

[060] A batelada de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr usada neste exemplo continha composto 1 (0,5 %).

[061] 114 kg do sal de HBr em uma mistura de isopropanol (1424 L) e água (64 L) foram aquecidos para refluxar. A solução foi esfriada e o solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi isolado

por filtração. O solvato foi dissolvido em uma mistura de tolueno (513 L) e água (50 L) a 80 °C e filtrado até limpo. Água e isopropanol foram destilados, e destilação foi interrompida quando o destilado alcançou 102 °C. Água (27L) foi adicionada e a solução foi esfriada para 20°C e 1-[2-(2,4- dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi isolado por filtração. O bolo do filtro foi lavado com tolueno. Análise do produto final mostrou menos de 0,05 % de composto 1, e dados de XRPD confirmaram que foi obtida a forma-β.

Exemplo 7. Fabricação e purificação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr

[062] Sob uma atmosfera de nitrogênio Pd(PPh₃)₂Cl₂ (211mg, 0,367 mmol), BINAP (458 mg, 0,736 mmol), terc-butóxido de sódio (26,0 g), piperazina (27.5g) e tolueno (185 mL) foram agitados na temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Nesta mistura foram adicionados I-bromo-2-iodo-benzeno (12 mL) e 2,4-dimetil-tio-fenol (12,3 mL) e a mistura reacional foi agitada por aproximadamente 60 minutos sem aquecimento. A mistura reacional foi então aquecida sob refluxo por 5 horas, e então água (70 mL) foi adicionada seguida por agitação por mais 5 minutos antes da separação das fases (temperatura acima de 60 °C). A fase de tolueno foi lavada 2 vezes com uma solução de cloreto de sódio. Na fase de tolueno quente foi adicionado ácido bromídrico 48 % (16,2g), cristais semente (forma-β de sal de HBr) foram adicionados e a solução foi esfriada. 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi isolado por filtração, e o bolo do filtro foi lavado com tolueno (160 mL) e água (190 mL). Análise de uma amostra seca do bolo do filtro mostrou 0,64% de composto 1 e 70 ppm de Pd. O bolo úmido do filtro foi aquecido em isopropanol (345 mL) em temperatura de refluxo e a solução quente foi filtrada até limpa. A solução transparente foi esfriada para abaixo da temperatura ambiente, solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-

sulfanil)fenil]piperazina -HBr foi isolado por filtração, lavado com isopropanol (40 mL) e seco sob vácuo a 40 °C. Análise mostrou composto 1 (0,05 %) e 2 ppm de Pd.

[063] Solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr (19,5g), tolueno (100 mL) e água (5 mL) foram aquecidos para temperatura de refluxo, e água e isopropanol foram removidos por destilação (23 mL). Tolueno foi adicionado (23 mL) e a temperatura foi aumentada para a temperatura de refluxo, depois água (10 mL) foi adicionada e a solução foi permitida esfriar para a temperatura ambiente. 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr foi isolado por filtração, lavado com tolueno (70 mL) e seco a 50 °C sob vácuo. Análise mostrou composto 1 abaixo de 0,05%, e 1 ppm de Pd. Dados de XRDP confirmaram que foi obtida a forma-β.

Exemplo 8. Fabricação e purificação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr

[064] 1.000 g de Pd₂ba₂, 3.600 - 4.600 g de BINAP, 270 - 310 kg de terc-butóxido de sódio, 360 - 420 kg de piperazina e 1.300 - 1.500 L de tolueno são carregados em um reator, e a mistura é agitada por pelo menos 30 minutos. 210 - 214 kg de 1-Br-2-iodo-benzeno e 99,5 - 100,5 kg de 2,4-dimetil-tio-fenol são adicionados e a mistura resultante é agitada por pelo menos 60 min abaixo de 25 °C. A temperatura é aumentada para 80 -95°C por pelo menos 13 horas. A mistura é esfriada, 1.000 - 1.200 L de água são adicionados e as fases são separadas. A fase de tolueno é lavada várias vezes com um total de 1.070 - 1.140 kg de NaCl 15%. 126 - 128 kg de HBr 48% e 40 -46 L de água são adicionados e a mistura é aquecida até ser obtida uma solução completamente transparente. Cristais brutos do composto do título são obtidos por esfriamento. Os cristais são isolados por filtração, e os cristais são lavados com 1.000 -1.200 L de tolueno e com 400 - 700 L de água. O bolo do filtro é dissolvido em 3.063 -3.112 L de

isopropanol e a solução obtida é filtrada até limpa. A solução é aquecida e 2.470 - 2.964 L são destilados seguido pela adição de 1.457 - 1.507 L de isopropanol. Dissolução completa é obtida por aquecimento, e os cristais do solvato de isopropanol são obtidos por esfriamento. Os cristais são isolados por filtração seguida por lavagem com 865 - 914 L de isopropanol.

[065] Adicionar 200 kg de solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em 980 - 1.020 L de tolueno e 48 - 52 L de água. Os cristais são dissolvidos por aquecimento e a solução é filtrada até limpa. A solução é destilada até que a temperatura do vapor esteja acima de 102 °C, e tolueno é adicionado em uma quantidade igual ao volume do destilado. Um adicional de 48 - 52 L de água é adicionado e o líquido é aquecido até dissolução completa. Cristalização de forma- β de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr é obtida por esfriamento e semeadura.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a fabricação de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina ou de seu sal farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

a) obter uma solução pela dissolução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em um solvente compreendendo mais do que 65% (v/v) de isopropanol;

b) precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr da dita solução obtida;

c) dissolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em uma mistura de tolueno e água, em que a mistura de tolueno e água compreende mais do que 80% (v/v) de tolueno; e

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr da solução obtida em c).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dito solvente na etapa a) compreende mais do que 85% (v/v) de isopropanol.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é o sal de HBr.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o dito sal farmacêuticamente aceitável é a forma- β de sal de HBr.

5. Processo para remover ou diminuir uma impureza de um 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr sólido ou de uma solução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr, o processo **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

a) misturar um solvente compreendendo mais do que 65% (v/v) de isopropanol com 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr sólido ou com uma solução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr para

obter uma solução de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr; e

b) esfriar a dita solução obtida para precipitar solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr;

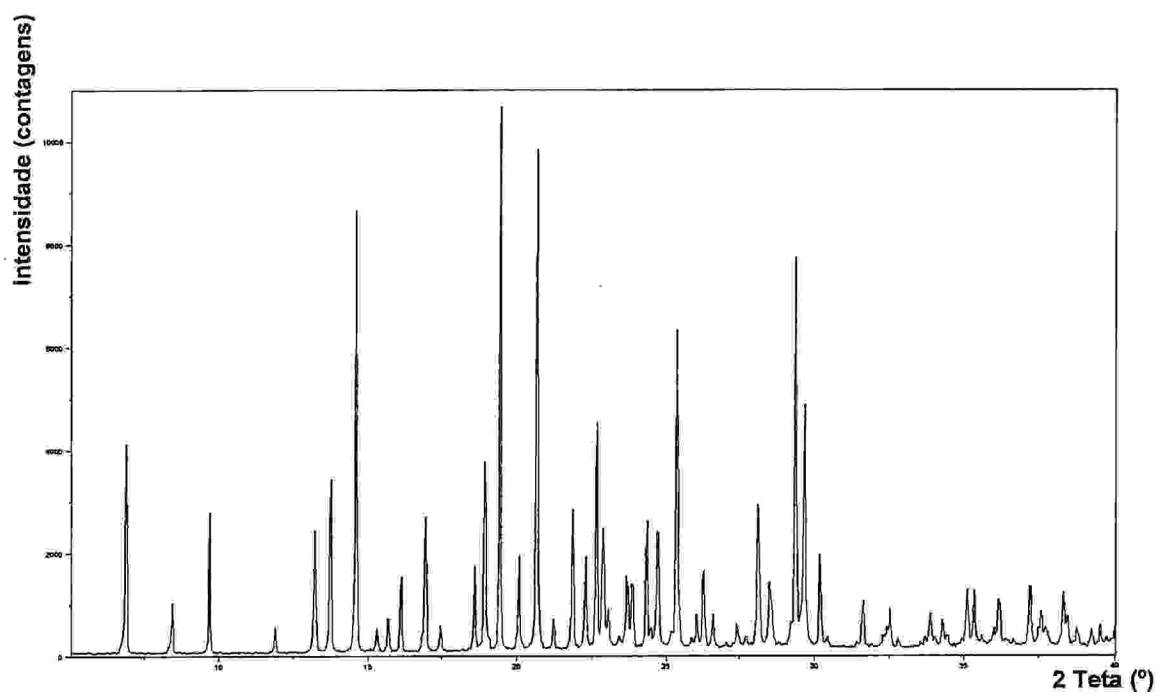
c) dissolver solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr em uma mistura de tolueno e água, em que a mistura de tolueno e água compreende mais do que 80% (v/v) de tolueno; e

d) precipitar 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr da solução obtida na etapa c).

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a dita impureza é selecionada a partir de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina, ou seu sal; 1-[2-(5-cloro-2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina, ou seu sal; 1-[2-(2,6-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina, ou seu sal; ou paládio.

7. Composto, **caracterizado** pelo fato de ser solvato de isopropanol de 1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)fenil]piperazina-HBr.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de ter reflexões de XRPD em aproximadamente 6,44, 8,13, 8,77, 10,41 ($^{\circ}2\theta$) e um ponto de fusão de 225°C a 230°C, medido por calorimetria de varredura diferencial (DSC) a 5°/min.



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

Fig. 1

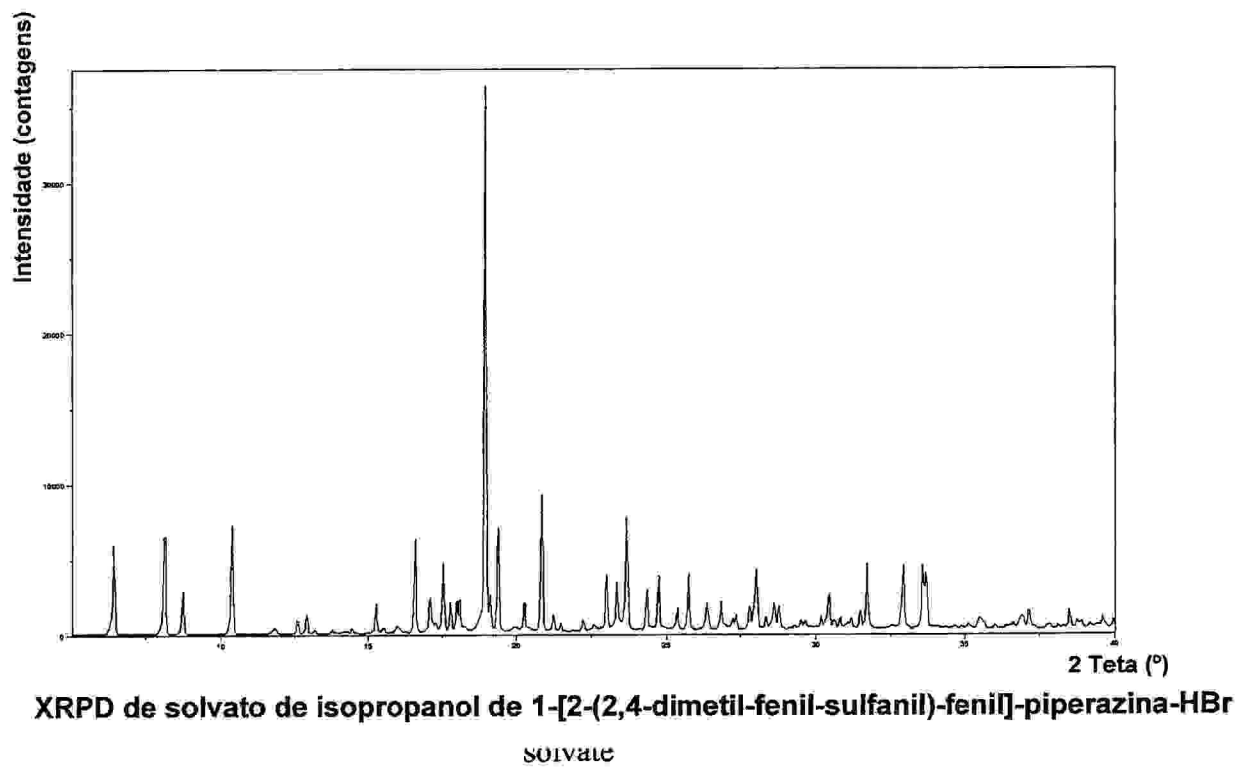
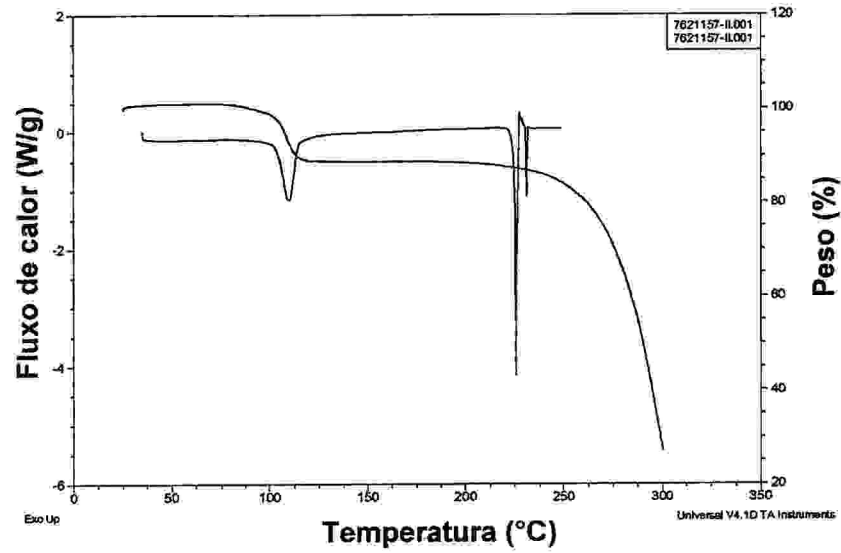
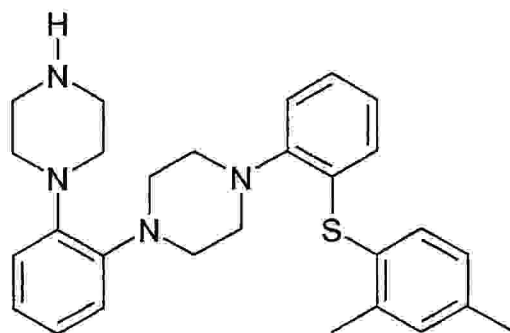


Fig. 2



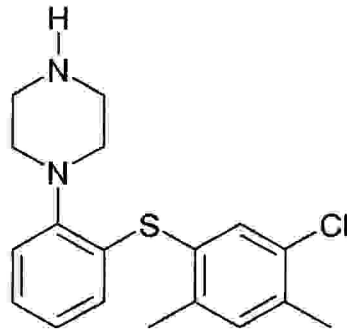
Termogramas de TGA e DSC de solvato de isopropanol
1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina-HBr

Fig. 3



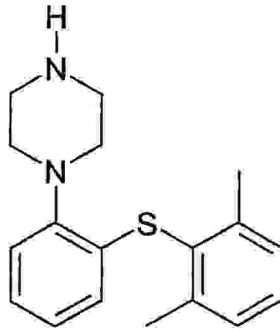
1-[2-(2,4-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-4-(2-piperazin-1-il-fenil)-piperazina

Fig. 4



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

Fig. 5



1-[2-(2,6-dimetil-fenil-sulfanil)-fenil]-piperazina

Fig. 6