

PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE LA FORMA ALFA DE VORTIOXETINA HBr

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso de fabricación para una forma polimórfica específica de la sal de HBr de la vortioxetina.

Antecedentes de la invención

Algunas solicitudes de patente internacionales, que incluyen los documentos WO 03/029232 y WO 2007/144005, divulgan el compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina y sales farmacéuticamente aceptables de este. La OMS ha publicado desde entonces que vortioxetina es la Denominación Común Internacional (DCI) recomendada para la 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina. La vortioxetina se denominaba anteriormente en la bibliografía Lu AA21004. En septiembre y diciembre de 2013 la FDA y la EMA, respectivamente, aprobaron la vortioxetina para el tratamiento de un trastorno depresivo mayor/episodio depresivo mayor como los primeros de una serie de autoridades reguladoras en todo el mundo con el nombre comercial Brintellix™ o Trintellix™ (Estados Unidos y Canadá).

La vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, y un inhibidor del transportador de la serotonina. Además, se ha demostrado que la vortioxetina incrementa los niveles de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina en zonas específicas del cerebro. Se considera que todas estas actividades son de importancia clínica y que están posiblemente implicadas en el mecanismo de acción del compuesto [*J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18 (sup. 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 (sup. 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin Pract.* 5, 47, 2012]. El perfil farmacológico da motivos para creer que la vortioxetina puede tener un efecto procognitivo. Esta noción parece estar respaldada por una evidencia clínica en la que se ha mostrado que la vortioxetina tiene un efecto beneficioso directo sobre la cognición independiente de sus efectos antidepresivos [*Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012; *Int J neuropsychopharm* 17, 1557-1567, 2014; *Neuropsychopharm* 40, 2025-2037, 2015].

La vortioxetina se encuentra disponible en el mercado en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 5, 10, 15 y 20 mg de vortioxetina como la sal de HBr y como solución de gotas oral que comprende 20 mg/mL de vortioxetina en forma de sal de DL-lactato.

Tal como se divulgó originalmente en el documento WO 2007/144005 y se confirmó más tarde, por ejemplo, en los documentos WO 2014/044721 y EP 2975032, la vortioxetina HBr existe en varias formas cristalinas. Tal como se indica en la etiqueta de la FDA para la vortioxetina, la forma polimórfica comercializada de Trintellix™ es la forma β de la sal de HBr de la vortioxetina. La presente solicitud se adhiere a la nomenclatura polimórfica tal como se define en el documento WO 2007/144005.

Las solicitudes de patente chinas CN 105367515, CN 106316986 y CN 104910099 divulgan procesos para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr. Estos procesos se caracterizan por una serie de características que pueden limitar su aplicación industrial. El uso del disolvente acetato de etilo en un ambiente fuertemente ácido (después de la adición de HBr acuoso) puede dar como resultado la hidrólisis ácida del disolvente. Otros procesos explotan un solvato alcohólico como intermedio, solvato a partir del cual se evapora el alcohol para obtener la forma α de vortioxetina HBr. Dicho proceso requiere de mucho tiempo

y energía. Otros procesos más aplican varios disolventes secuencialmente y un tiempo de proceso largo que juntos contribuyen a la complejidad del proceso global.

La disponibilidad de diferentes formas polimórficas de un compuesto farmacéutico puede ser deseable porque la elección de la forma polimórfica se puede utilizar para manipular factores tales como la solubilidad y la biodisponibilidad que pueden también influir el resultado clínico o la aplicación en varias técnicas de formulación.

La presente invención proporciona un proceso de fabricación sencillo para la forma α de vortioxetina HBr que tiene rendimientos elevados y es fácil de escalar.

Compendio de la invención

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr cristalina (forma alfa), es decir, vortioxetina HBr cristalina caracterizada por las reflexiones de XRPD a 5.85, 9.30, 17.49 y 18.58 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0.1^{\circ}$), comprendiendo el proceso los pasos de

- a) obtener una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro
- b) mezclar dicha solución obtenida en el paso a) con HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 a una temperatura por encima de $10^{\circ}C$ para obtener una mezcla b)
- c) recoger el precipitado obtenido en el paso b).

Figuras

Figura 1: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 1. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 2: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 2. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 3: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 3. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 4a: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 4 después de secar a TA durante la noche. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 4b: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 4 después de secar a $50^{\circ}C$ durante la noche. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 4c: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 4 después de secar a $80^{\circ}C$ durante la noche. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 5: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 5. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 6a: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 6 después de secar a TA durante la noche. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 6b: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 6 después de secar a $80^{\circ}C$ durante la noche. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 7: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 7. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 8: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 8. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 9: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 9. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 10: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 10. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 11: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 11. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 12: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 12. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 13: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 13. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Figura 14: Difractograma de XRPD del producto obtenido en el Ejemplo 14. El eje x muestra el ángulo $^{\circ}2\theta$, y el eje y la intensidad en recuentos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr. Esta forma se define en el documento WO 2007/144005, Ejemplos 4a y 4b como vortioxetina HBr cristalina caracterizada por las reflexiones de XRPD a 5.85, 9.30, 17.49 y 18.58 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0.1^{\circ}$). De forma similar, la forma β de vortioxetina HBr se define en el documento WO 2007/144005, Ejemplos 4c y 4d como vortioxetina HBr cristalina caracterizada por las reflexiones de XRPD a 6.89, 9.73, 13.78 y 14.62 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0.1^{\circ}$). De forma similar, la forma γ de vortioxetina HBr se define en el documento WO 2007/144005, Ejemplos 4e y 4f como vortioxetina HBr cristalina caracterizada por las reflexiones de XRPD a 11.82, 16.01, 17.22 y 18.84 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0.1^{\circ}$). Se midieron los difractogramas de rayos X de polvo (XRPD) en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el intervalo 2θ de 5-40 $^{\circ}$ utilizando un detector X'celerator.

En el presente contexto, se pretende que "TA" indique temperatura ambiente, es decir, una temperatura entre 19 $^{\circ}\text{C}$ y 25 $^{\circ}\text{C}$.

La solución obtenida en el paso a) es la base libre de la vortioxetina en tolueno esencialmente puro. En el presente contexto, esto puede incluir una suspensión de vortioxetina, es decir, una solución de vortioxetina con vortioxetina sin disolver. Por conveniencia, tanto una solución donde toda la vortioxetina está disuelta como una solución que comprende también vortioxetina sin disolver se denominarán solución en el presente contexto. Cualquier indicación de la concentración o cantidad de vortioxetina se referirá a la cantidad total de vortioxetina, es decir, la concentración o cantidad de vortioxetina disuelta y sin disolver.

En el paso a) de la presente invención, se obtiene una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro. En una modalidad, la concentración de vortioxetina en dicha solución es de 10 g/L – 500 g/L, tal como 40 g/L – 200 g/L, tal como de 50 g/L a 200 g/L, tal como de 50 g/L a 150 g/L, tal como 100 g/L.

En el paso a) de la presente invención, se obtiene una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro. En una modalidad, se pretende que la expresión "esencialmente puro" indique que el tolueno es más de un 90% puro, tal como más de un 95% puro, tal como más de un 98% puro. El balance puede incluir agua (es decir, la aplicación de tolueno no anhidro) u otros disolventes o impurezas de

disolvente tales como benceno, xileno, alcanos o alquenos. En el presente contexto, se pretende que la expresión “más de un XX% puro” indique que el disolvente contiene más de un XX% de tolueno en peso/peso.

No se cree que la temperatura de la solución obtenida en el paso a) sea crítica, pero puede influir en cuánta vortioxetina se puede disolver y cómo de rápido. En una modalidad, la temperatura se encuentra entre 0 °C y la temperatura de reflujo, tal como entre 5 °C y 50 °C, tal como entre 10 °C y 30 °C, tal como alrededor de 20 °C. En una modalidad, la temperatura se encuentra entre 25 °C y 40 °C. Se pretende que el hecho de que se diga que la temperatura en el paso a) se encuentra dentro de un intervalo especificado, p. ej., entre 0 °C y reflujo, indique que la temperatura de la solución obtenida en el paso a) al menos en un punto en el tiempo se encuentra dentro del intervalo especificado. En una modalidad, se pretende que la expresión “al menos en un punto en el tiempo” indique al menos durante 1 minuto, tal como al menos durante 5 minutos, tal como al menos durante 10 minutos.

En el paso b) de la presente invención, la solución obtenida en el paso a) se mezcla con HBr y un ácido carboxílico C_1-C_3 . Los tres componentes mezclados en el paso b) (es decir, vortioxetina, HBr y ácido carboxílico C_1-C_3) se pueden mezclar en cualquier orden. Por ejemplo, la solución obtenida en el paso a) se puede añadir a HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 , o se pueden añadir HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 a la solución obtenida en el paso a).

La cantidad de HBr aplicada en el paso b) debería ser al menos similar (en base molar) a la de vortioxetina en la solución obtenida en el paso a) para optimizar el rendimiento. Si se desea, el mezclado en el paso b) puede tener lugar en más de un paso donde menos de la cantidad total de la solución obtenida en el paso a) o el HBr y el ácido carboxílico C_1-C_3 se añade en un solo paso. En una modalidad, la cantidad de HBr aplicada en el paso b) es de entre 0.9 y 10 equivalentes en moles respecto a la cantidad de vortioxetina presente en la solución obtenida en el paso a), tal como entre 0.9 y 5 equivalentes en moles, tal como 0.9 y 2 equivalentes en moles, tal como entre 0.9 y 1.3, tal como entre 0.9 y 1.1 equivalentes en moles, respecto a la cantidad de vortioxetina presente en la solución obtenida en el paso a).

La temperatura en el paso b) es superior a 10 °C, que se pretende que indique que la temperatura al mezclar la solución obtenida en el paso a) y HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 para obtener la mezcla b) es superior a 10 °C. En una modalidad, la temperatura en el paso b) es 40 °C o menos, tal como a 25 °C o menos. Después de obtener la mezcla b), la temperatura se puede reducir convenientemente para disminuir la solubilidad y, por tanto, aumentar el rendimiento de la forma α de vortioxetina HBr. En una modalidad, dicha temperatura se encuentra entre -20 °C y 30 °C, tal como entre 0 °C y 20 °C, tal como entre 0 °C y 10 °C.

En una modalidad, la proporción molar HBr: ácido carboxílico C_1-C_3 en el paso b) de la presente invención es de 1:1 a 1:10, tal como de 1:2 a 1:4, tal como 1:2.9, o tal como 1:7.7.

En el presente contexto, se pretende que ácido carboxílico C_1-C_3 indique ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, o una mezcla de estos. En una modalidad, se pretende que ácido carboxílico C_1-C_3 indique ácido acético, en cuyo caso, se puede aplicar convenientemente en el paso b) un 33% (p/p) de HBr en ácido acético que está comercializado. En una modalidad, se pretende que ácido carboxílico C_1-C_3 indique ácido propiónico.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr cristalina, comprendiendo el proceso los pasos de

a) obtener una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro, donde dicha solución comprende 10 g/L – 500 g/L de vortioxetina, y donde dicho tolueno esencialmente puro comprende más de un 90% (p/p) de tolueno, y donde la temperatura de dicha solución se encuentra entre 5 °C y reflujo;

b) mezclar dicha solución obtenida en el paso a) con HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 (tal como ácido acético o ácido propiónico) para obtener la mezcla b), donde la cantidad de HBr es 0.9 - 10 equivalentes en moles respecto a la cantidad de vortioxetina en la solución obtenida en el paso a), donde la proporción molar de HBr: ácido carboxílico C_1-C_3 es 1:1 – 1:10, y donde la temperatura de la mezcla b) es superior a 10 °C; y

c) recoger el precipitado obtenido en el paso b).

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr cristalina, comprendiendo el proceso los pasos de

a) obtener una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro, donde dicha solución comprende 40 g/L – 200 g/L, tal como 50 g/L – 200 g/L de vortioxetina, y donde dicho tolueno esencialmente puro comprende más de un 95% (p/p) de tolueno, y donde la temperatura de dicha solución se encuentra entre 10 °C y 30 °C, o entre 25 °C y 40 °C;

b) mezclar dicha solución obtenida en el paso a) con HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 (tal como ácido acético o ácido propiónico) para obtener la mezcla b), donde la cantidad de HBr es 0.9 - 5 equivalentes en moles respecto a la cantidad de vortioxetina en la solución obtenida en el paso a), donde la proporción molar de HBr: ácido carboxílico C_1-C_3 es 1:1 – 1:8, tal como 1:1 – 1:4, y donde la temperatura de la mezcla b) es superior a 10 °C y hasta 40 °C, tal como 25 °C o inferior; y

c) recoger el precipitado obtenido en el paso b).

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr cristalina, comprendiendo el proceso los pasos de

a) obtener una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro, donde dicha solución comprende 40 g/L – 200 g/L, tal como 50 g/L – 150 g/L de vortioxetina, y donde dicho tolueno esencialmente puro comprende más de un 98% (p/p) de tolueno, y donde la temperatura de dicha solución se encuentra entre 20 °C y 25 °C o entre 25 y 40 °C;

b) mezclar dicha solución obtenida en el paso a) con HBr y ácido carboxílico C_1-C_3 (tal como ácido acético o ácido propiónico) para obtener la mezcla b), donde la cantidad de HBr es 0.9 - 1.3 equivalentes en moles respecto a la cantidad de vortioxetina en la solución obtenida en el paso a), donde la proporción molar de HBr: ácido carboxílico C_1-C_3 es 1:1 – 1:8, tal como 1:1 – 1:4, o más específicamente 1:3, y donde la temperatura de la mezcla b) es superior a 10 °C e inferior a 40 °C, tal como inferior a 25 °C; y

c) recoger el precipitado obtenido en el paso b).

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la forma α de vortioxetina HBr cristalina, comprendiendo el proceso los pasos de

a) obtener una solución de vortioxetina en tolueno esencialmente puro, donde dicha solución comprende 100 g/L de vortioxetina, y donde dicho tolueno esencialmente puro comprende más de un 98%

(p/p) de tolueno, y donde la temperatura de dicha solución se encuentra entre 25 °C y 40 °C, tal como entre 20 °C y 25 °C;

b) mezclar dicha solución obtenida en el paso a) con HBr y ácido carboxílico C₁-C₃ (tal como ácido acético o ácido propiónico) para obtener la mezcla b), donde la cantidad de HBr es 0.9 - 1.1 equivalentes en moles respecto a la cantidad de vortioxetina en la solución obtenida en el paso a), donde la proporción molar de HBr: ácido carboxílico C₁-C₃ es 1:1 – 1:3, y donde la temperatura de la mezcla b) es superior a 10 °C y 40 °C o inferior, tal como 25 °C o inferior; y

c) recoger el precipitado obtenido en el paso b).

Los experimentos descritos en los Ejemplos de referencia 1-5, 11 y 14 muestran que la precipitación de vortioxetina HBr a partir de tolueno en un intervalo de condiciones no proporciona la forma α deseada. Se ha investigado un intervalo de concentraciones de vortioxetina (50 g/L – 160 g/L), se han investigado variaciones en el disolvente (tolueno puro y un 95% de tolueno en agua) y se han investigado también temperaturas diferentes (-15 °C – 50 °C). Finalmente, se ha investigado el uso de vortioxetina HBr formada previamente, así como la formación de vortioxetina HBr por adición de HBr líquido y gaseoso. Además de la conclusión de que parece que las condiciones del proceso investigado no pueden proporcionar la forma α deseada, los resultados de los ejemplos 1-5 también muestran que variaciones aparentemente pequeñas en las condiciones del proceso dan lugar a diferencias en la forma cristalina precipitada.

Por el contrario, los experimentos mostrados en los Ejemplos 6-10, 12 y 13 definen condiciones de proceso que dan lugar a la forma α de vortioxetina HBr deseada en un proceso robusto y de rendimiento elevado.

En una modalidad, la invención proporciona la forma α de vortioxetina HBr cristalina obtenida mediante un proceso de la presente invención.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma α de vortioxetina HBr cristalina obtenida mediante un proceso de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Experimentos

Se midieron los difractogramas de rayos X en polvo (XRPD) en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación CuK α 1 (λ =1.5406 Å). Las muestras se midieron en modo de reflexión en el intervalo 2 θ de 3-40° utilizando un detector X'celerator.

Ejemplo 1 (referencia)

A un matraz de tres bocas de 2 L equipado con agitación mecánica, un termómetro y un condensador de reflujo se añadió tolueno (600 mL) y vortioxetina (100 g, 0.335 mol). La mezcla se calentó con una manta calefactora hasta 65 °C y se añadió agua (27 mL, 1.5 mol) para obtener una solución transparente. La manta calefactora se retiró y se añadió HBr acuoso (48%, 39.8 mL (59.3 g), 0.352 mol). El matraz se enfrió inmediatamente en hielo/agua. Después de unos pocos minutos a una temperatura de 50-55 °C, comenzó la precipitación. La agitación se continuó y la mezcla se dejó enfriar hasta 5 °C durante los siguientes 20 min. La agitación se continuó durante 20 min más. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (3 x 40 mL) y se secó al vacío a 40 °C durante la noche. Rendimiento 126.0 g. La RMN mostró presencia de muy poco tolueno. El XRPD mostró que el producto

aislado era una mezcla de la forma α y la forma β de vortioxetina HBr. El XRPD obtenido se muestra en la Figura 1.

Ejemplo 2 (referencia)

Se intentó disolver la vortioxetina HBr (1.0 gramo, 2.64 mmol) en tolueno (6.0 mL) y agua (0.27 mL) calentando la mezcla hasta reflujo durante 5 minutos; sin embargo, no se obtuvo una solución transparente. Se añadió más tolueno (12 mL) y agua (0.54 mL). La mezcla transparente se enfrió bruscamente en una mezcla de hielo/NaCl y se agitó durante 30 min. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con tolueno (3x1 mL) en el filtro y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche. Rendimiento: 1.1 gramos. El XRPD mostró que se había obtenido la forma β de vortioxetina HBr pura. El XRPD obtenido se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 3 (referencia)

Se disolvió vortioxetina (1.0 gramo, 3.35 mmol) en tolueno (6.0 mL) y agua (0.27 mL) calentando la mezcla hasta 65 °C. Se añadió HBr acuoso (48%, 0.4 mL (0.59 g), 3.52 mmol) y la mezcla se enfrió bruscamente en una mezcla de hielo/NaCl (hasta - 15 °C) durante 10 minutos y se agitó durante 30 min más. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con tolueno (3x2 mL) en el filtro y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche. Rendimiento: 1.16 gramos. El XRPD mostró que el producto obtenido era una mezcla de la forma α de vortioxetina HBr, hidrato de vortioxetina HBr y un componente no identificado. Además, el XRPD indicó un bajo grado de cristalinidad. El XRPD obtenido se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 4 (referencia)

A un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con agitación mecánica, un termómetro y un condensador de reflujo se añadió tolueno (200 mL) y vortioxetina (20.0 g, 67.0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche para obtener una solución transparente. Se añadió HBr acuoso (48%, 7.96 mL (11.9 g), 70.4 mmol) rápidamente y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua inmediatamente después. La agitación se continuó en frío durante 10 minutos. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 30 mL) y se secó al vacío a TA, 50 °C y 80 °C durante la noche. Rendimiento 24.57 g. La RMN no mostró presencia de tolueno. El XRPD mostró que el producto obtenido después de secar el precipitado a TA y 50 °C durante la noche es una mezcla de la forma α de vortioxetina HBr y un hidrato de vortioxetina HBr, y que el secado a 80 °C durante la noche reduce la cantidad de hidrato de vortioxetina HBr, lo que probablemente elimina el agua de cristalización. Los XRPD obtenidos después de secar a TA, 50 °C y 80 °C se muestran en la Figura 4a, 4b y 4c, respectivamente.

Ejemplo 5 (referencia)

A un matraz de tres bocas de 250 mL equipado con agitación magnética, un termómetro y un condensador de reflujo se añadió tolueno (80 mL) y vortioxetina (4.0 g, 13.4 mmol). La mezcla se agitó para obtener una solución transparente. Se añadió bromuro de hidrógeno (gas) (aprox. 1.1 g, 13.5 mmol) cuidadosamente a partir de un cilindro de lectura. Un precipitado se empezó a formar inmediatamente y después de la medición del pH (aprox. pH = 1) la agitación se continuó a TA durante una hora. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 10 mL). El producto se filtró muy lentamente y se secó al vacío a 40 °C hasta que el peso fue constante. Rendimiento 5.97 g. El XRPD mostró

que el producto aislado no se podía identificar como la forma α de vortioxetina HBr. La RMN también reveló que el producto obtenido contenía cantidades significativas de tolueno. La TGA mostró una pérdida de aproximadamente un 13% en peso entre 50-110 °C. El secado continuado a 130 °C descompuso el producto aislado en un material de marrón a negro. El XRPD obtenido se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 6

A un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con agitación mecánica, un termómetro y un condensador de reflujo se añadió tolueno (200 mL) y vortioxetina (20.0 g, 67.0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 12.32 mL (17.25 g), 70.4 mmol) rápidamente y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua inmediatamente después. La agitación se continuó en frío durante 10 minutos. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 30 mL) y se secó al vacío a TA y 80 °C durante la noche. Rendimiento 23.77 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr, independientemente de las condiciones de secado. Los XRPD obtenidos después de secar a TA y 80 °C se muestran en la Figura 6a y 6b, respectivamente.

Ejemplo 7

A un matraz de tres bocas de 4 L equipado con agitación mecánica, un termómetro y un condensador de reflujo se añadió tolueno (3000 mL) y vortioxetina (300 g, 1.005 mol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos para obtener una solución transparente. La solución transparente se enfrió hasta 10 °C. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 185 mL (259 g), 1.055 mol) desde un embudo de compensación de presión durante 5 min. La adición provocó que la temperatura ascendiese hasta 23 °C. La precipitación comenzó poco después de que se añadiesen los primeros pocos mL de la mezcla de HBr en ácido acético y fue bastante intensa hasta que se hubo añadido aproximadamente la mitad de la mezcla de HBr en ácido acético. En ese momento, la mayor parte del precipitado se redisolvió y durante la adición continuada de la mezcla de HBr en ácido acético la precipitación comenzó de nuevo. La agitación se continuó durante 45 min mientras la temperatura se reducía hasta 5 °C. El precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (3 x 100 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 375.4 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 7.

Ejemplo 8

A un matraz de 100 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (50 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol) rápidamente y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua inmediatamente después. La agitación continuó durante 10 minutos. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 2.41 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 8.

Ejemplo 9

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (10 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Para obtener una solución transparente, la temperatura se aumentó hasta 40 °C. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol)

rápidamente y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua inmediatamente después. La agitación se continuó durante 2 minutos, tras lo cual se añadió tolueno adicional (5.5 mL) para permitir la agitación continuada (10 minutos). El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 2.44 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 9.

Ejemplo 10

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (20 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol) rápidamente y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua inmediatamente después. La precipitación dificultó la agitación y se añadió tolueno adicional (5.5 mL) para permitir la agitación continuada (10 minutos). El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 2.30 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 10.

Ejemplo 11 (referencia)

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (10 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos y después se agitó a 10 °C durante 10 minutos. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol) rápidamente y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua inmediatamente después. La agitación continuó durante 10 minutos. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 2.43 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma β de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 11.

Ejemplo 12

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (20 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadieron rápidamente ácido acético (2.00 mL, 2.10 g, 3.49 mmol) y HBr en ácido acético (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos tras lo cual se enfrió en un baño de hielo/agua. La precipitación dificultó la agitación y se añadió tolueno adicional (5.5 mL) para permitir la agitación continuada (10 minutos). El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 2.15 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 13

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (20 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió rápidamente HBr en ácido propiónico (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua. La solución de HBr en ácido propiónico se obtuvo burbujeando HBr gas a través de ácido propiónico hasta que se obtuvo el aumento de peso esperado. La agitación continuó durante 20 minutos. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante cuatro días. Rendimiento 1.91 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr pura. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 13.

Ejemplo 14 (referencia)

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se añadió tolueno (20 mL) y vortioxetina (2.0 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos y después se agitó a 10 °C durante 10 minutos más. Se añadió HBr en ácido acético (33%, 1.23 mL, 1.73 g, 7.04 mmol) rápidamente, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se continuó la agitación durante 10 minutos. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó en el filtro con tolueno (2 x 5 mL) y se secó al vacío a TA durante la noche. Rendimiento 2.46 g. El XRPD mostró que el producto aislado era la forma α de vortioxetina HBr que contenía también la forma γ de vortioxetina HBr. El XRPR obtenido se muestra en la Figura 14.