

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO

No. 3 615 518

a nome: H LUNDBECK A/S

con sede a: Ottiliavej 9 Valby - DANIMARCA

dal titolo: Processo per la produzione di vortioxetina HBr di forma alfa

- - - - -

Descrizione

Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un processo di produzione per una specifica forma polimorfa del sale bromidrato di vortioxetina.

Antefatto dell'invenzione

Le domande di brevetto internazionale che comprendono WO 03/029232 e WO 2007/144005 descrivono il composto 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)-fenil]-piperazina e suoi sali farmaceuticamente accettabili. Da allora l'OMS ha pubblicato che la vortioxetina è la Denominazione Comune Internazionale (DCI - "INN") raccomandata per 1-[2-(2,4-dimetil-fenilsolfanil)-fenil]-piperazina. La vortioxetina era precedentemente indicata in letteratura come Lu AA21004. Rispettivamente a settembre e dicembre 2013 FDA ed EMA hanno approvato la vortioxetina per il trattamento del disturbo depressivo maggiore/episodio depressivo mag-

giore come prima di una serie di autorità regolatorie in tutto il mondo con il nome commerciale Brintellix™ o Trintellix™ (Stati Uniti e Canada).

La vortioxetina è un antagonista dei recettori 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, un agonista del recettore 5-HT_{1A} e un agonista parziale del recettore 5-HT_{1B} e un inibitore del trasportatore della serotonina. Inoltre, la vortioxetina ha dimostrato di aumentare i livelli dei neurotrasmettitori serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e istamina in aree specifiche del cervello. Queste attività sono tutte considerate di rilevanza clinica e potenzialmente coinvolte nel meccanismo d'azione del composto [*J.Med.Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18 (suppl 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 (suppl 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin Pract.* 5, 47, 2012]. Il profilo farmacologico dà motivo di ritenere che la vortioxetina possa avere un effetto pro-cognitivo. Questa nozione sembra essere supportata da prove cliniche in cui è stato dimostrato che la vortioxetina ha un effetto benefico diretto sulla cognizione indipendentemente dai suoi effetti antidepressivi [*Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012; *Int J neuropsychopharm* 17, 1557-1567, 2014; *Neuropsychopharm* 40, 2025-2037, 2015].

La vortioxetina è disponibile sul mercato sotto forma di compresse rivestite con film contenenti 5, 10, 15 e 20 mg di vortioxetina come sale HBr e come soluzione orale in gocce comprendente 20 mg/ml di vortioxetina come sale DL lattato.

Come originariamente descritto in WO 2007/144005 e successivamente confermato ad es., in WO 2014/044721 ed in EP 2975032, la vortioxetina HBr esiste in diverse forme cristalline. Come indicato nell'etichetta FDA per la vortioxetina, la forma polimorfa commercializzata di Trintellix™ è la forma β del sale HBr di vortioxetina. La presente domanda aderisce alla nomenclatura polimorfa come definita in WO 2007/144005.

Le domande di brevetto cinesi CN 105367515, CN 106316986 e CN 104910099 descrivono processi per la produzione di vortioxetina HBr forma α . Questi processi sono caratterizzati da una serie di caratteristiche che possono limitarne l'applicabilità industriale. L'uso del solvente acetato di etile in un ambiente fortemente acido (dopo l'aggiunta di HBr acquoso) può provocare l'idrolisi acida del solvente. Altri processi sfruttano un solvato alcolico come intermedio dal cui solvato l'alcool viene evaporato per ottenere vortioxetina HBr forma α . Tale processo ri-

chiede tempo ed energia. Ancora altri processi applicano diversi solventi in sequenza e tempi di processo lunghi che insieme si aggiungono alla complessità complessiva del processo.

La disponibilità di diverse forme polimorfiche di un composto farmaceutico può essere desiderabile poiché la scelta della forma polimorfica può essere utilizzata per manipolare fattori come la solubilità e la biodisponibilità che possono nuovamente influenzare l'esito clinico o l'applicabilità in varie tecniche di formulazione.

La presente invenzione fornisce un semplice processo di fabbricazione per la vortioxetina HBr forma α che ha rese elevate ed è facile da scalare.

Sommario dell'invenzione

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un processo per la produzione di vortioxetina HBr cristallina forma α (forma alfa), cioè vortioxetina HBr cristallina caratterizzata da riflessioni XRPD a 5,85, 9,30, 17,49 e 18,58 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}$), il processo comprendente le fasi di

a) ottenere una soluzione di vortioxetina in toluene essenzialmente puro, dove toluene essenzialmente puro significa toluene che è puro oltre il 90%.

b) miscelare detta soluzione ottenuta nella fase

a) con HBr e acido carbossilico C₁-C₃ a temperatura superiore a 10°C per ottenere la miscela b)

c) raccogliere il precipitato ottenuto nella fase b).

Figure

Figura 1: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 1. L'asse x mostra l'angolo °2θ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 2: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 2. L'asse x mostra l'angolo °2θ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 3: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 3. L'asse x mostra l'angolo °2θ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 4a: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 4 dopo essiccamento a temperatura ambiente per una notte. L'asse x mostra l'angolo °2θ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 4b: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 4 dopo essiccamento a 50°C per una notte. L'asse x mostra l'angolo °2θ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 4c: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 4 dopo essiccamento a 80°C per una notte. L'asse x mostra l'angolo °2θ e l'asse y

l'intensità nei conteggi.

Figura 5: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 5. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 6a: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 6 dopo essiccamento a temperatura ambiente durante la notte. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 6b: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 6 dopo essiccamento a 80°C per una notte. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 7: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 7. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 8: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 8. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 9: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 9. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 10: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 10. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 11: diffrattogramma XRPD del prodotto ot-

tenuto nell'Esempio 11. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 12: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 12. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 13: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 13. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Figura 14: diffrattogramma XRPD del prodotto ottenuto nell'Esempio 14. L'asse x mostra l'angolo $^{\circ}2\theta$ e l'asse y l'intensità nei conteggi.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione fornisce un processo per la produzione di vortioxetina HBr forma α . Questa forma è definita nel documento WO 2007/144005, Esempi 4a e 4b come vortioxetina HBr cristallina caratterizzata da riflessioni XRPD a 5,85, 9,30, 17,49 e 18,58 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}$). Allo stesso modo, la vortioxetina HBr forma β è definita in WO 2007/144005, Esempi 4c e 4d come vortioxetina HBr cristallina caratterizzata da riflessioni XRPD a 6,89, 9,73, 13,78 e 14,62 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}$). Allo stesso modo, la vortioxetina HBr forma γ è definita in WO 2007/144005, Esempi 4e e 4f come vortioxetina HBr cristallina caratterizzata da riflessioni XRPD a 11,82, 16,01, 17,22 e 18,84 ($^{\circ}2\theta$)

($\pm 0,1^\circ$). I diffrattogrammi su polveri di raggi X (XRPD) sono stati misurati su un diffrattometro a raggi X PANalytical X'Pert PRO utilizzando la radiazione $\text{CuK}\alpha_1$. I campioni sono stati misurati in modalità di riflessione nell'intervallo 2θ 5-40° utilizzando un rivelatore X'celerator.

Nel presente contesto, "RT" indica la temperatura ambiente, cioè una temperatura compresa tra 19°C e 25°C.

La soluzione ottenuta nella fase a) è una base libera da vortioxetina in toluene essenzialmente puro, in cui toluene essenzialmente puro significa toluene che è puro per più del 90%. Nel presente contesto, ciò può includere una sospensione di vortioxetina, cioè una soluzione di vortioxetina con vortioxetina non disciolta. Per comodità sia una soluzione in cui tutta la vortioxetina è disciolta sia una soluzione che comprende anche vortioxetina non disciolta nel presente contesto sarà indicata come una soluzione. Qualsiasi indicazione di concentrazione o quantità di vortioxetina si riferirà alla quantità totale di vortioxetina, cioè la concentrazione o la quantità di vortioxetina disciolta e non disciolta.

Nella fase a) della presente invenzione si ottiene una soluzione di vortioxetina in toluene essen-

zionalmente puro, in cui toluene essenzialmente puro significa toluene che è puro oltre il 90%. In una forma di realizzazione, la concentrazione di vortioxetina in detta soluzione è 10 g/l-500 g/l, come 40 g/l-200 g/l, come 50 g/l-200 g/l, come 50 g /l-150 g/l, come 100 g/l.

Nella fase a) della presente invenzione si ottiene una soluzione di vortioxetina in toluene essenzialmente puro, in cui toluene essenzialmente puro significa toluene che è puro per più del 90%. In una forma di realizzazione, "essenzialmente puro" significa che il toluene è puro oltre il 90%, ad esempio puro oltre il 95%, ad esempio puro oltre il 98%. Il saldo può includere acqua (cioè l'applicazione di toluene non secco) o altri solventi o impurità di solventi, come benzene, xileni, alcani o alcheni. Nel presente contesto, "più del XX% puro" significa che il solvente contiene più del XX% di toluene su base peso/peso.

Si ritiene che la temperatura della soluzione ottenuta nella fase a) non sia critica, ma può influenzare la quantità di vortioxetina che può essere portata in soluzione e la velocità. In una forma di realizzazione, la temperatura è compresa tra 0°C e la temperatura di riflusso, ad esempio tra 5°C e 50°C,

come tra 10°C e 30°C, come circa 20°C. In una forma di realizzazione, la temperatura è compresa tra 25°C e 40°C. Che la temperatura nella fase a) si dice che rientri in un intervallo specificato, ad esempio, tra 0°C e il reflusso è inteso a indicare che la temperatura della soluzione ottenuta nella fase a) almeno in un momento rientra nell'intervallo specificato. In una forma di realizzazione, "almeno in un momento" è inteso indicare almeno per 1 minuto, come almeno per 5 minuti, come almeno per 10 minuti.

Nella fase b) della presente invenzione la soluzione ottenuta nella fase a) viene miscelata con HBr e un acido carbossilico C₁-C₃. I tre componenti miscelati nella fase b) (cioè vortioxetina HBr e acido carbossilico C₁-C₃) possono essere miscelati in qualsiasi ordine. Ad esempio, la soluzione ottenuta nella fase a) può essere aggiunta a HBr e acido carbossilico C₁-C₃, oppure alla soluzione ottenuta nella fase a) si possono aggiungere HBr e acido carbossilico C₁-C₃).

La quantità di HBr applicata nella fase b) dovrebbe essere almeno simile (su base molare) a quella di vortioxetina nella soluzione ottenuta nella fase a) per ottimizzare la resa. Se lo si desidera, la miscelazione nella fase b) può avvenire in più di una

fase in cui viene aggiunta in un'unica fase meno dell'intera quantità la soluzione ottenuta nella fase a) oppure HBr e acido carbossilico C₁-C₃. In una forma di realizzazione, la quantità di HBr applicata nella fase b) è compresa tra 0,9 e 10 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina presente nella soluzione ottenuta nella fase a), ad esempio tra 0,9 e 5 moli equivalenti, come 0,9 e 2 moli equivalenti, come tra 0,9 e 1,3, come tra 0,9 e 1,1 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina presente nella soluzione ottenuta nella fase a).

La temperatura nella fase b) è superiore a 10°C, il che significa che la temperatura durante la miscelazione della soluzione ottenuta nella fase a) e HBr e acido carbossilico C₁-C₃ per ottenere la miscela b) è superiore a 10°C. In una forma di realizzazione, la temperatura nella fase b) è 40°C o inferiore, ad esempio a 25°C o inferiore. Dopo aver ottenuto la miscela b), la temperatura può essere convenientemente abbassata per diminuire la solubilità e quindi aumentare la resa di vortioxetina HBr forma α . In una forma di realizzazione, detta temperatura è compresa tra -20°C e 30°C, ad esempio tra 0°C e 20°C, ad esempio tra 0°C e 10°C.

In una forma di realizzazione, il rapporto mola-

re HBr: acido carbossilico C₁-C₃ nella fase b) della presente invenzione è da 1:1 a 1:10, come 1:2 - 1:4, come 1:2,9, o come 1:7,7.

Nel presente contesto, con acido carbossilico C₁-C₃ si intende indicare acido formico, acido acetico o acido propionico, o una loro miscela. In una forma di realizzazione, acido carbossilico C₁-C₃ è inteso per indicare acido acetico, nel qual caso, un 33% (p/p) di HBr in acido acetico che è disponibile in commercio può essere convenientemente applicato nella fase b). In una forma di realizzazione, l'acido carbossilico C₁-C₃ è inteso per indicare l'acido propionico.

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un processo per la produzione di vortioxetina HBr cristallina forma α , il processo comprendendo le fasi di

a) ottenere una soluzione di vortioxetina in toluene essenzialmente puro, in cui detta soluzione comprende 10 g/l-500 g/l di vortioxetina, e in cui detto toluene essenzialmente puro comprende più del 90%(p/p) di toluene, ed in cui la temperatura di detta soluzione è compresa tra 5°C e riflusso;

b) miscelare detta soluzione ottenuta nella fase a) con HBr e acido carbossilico C₁-C₃ (come acido

acetico o acido propionico) per ottenere la miscela b), in cui la quantità di HBr è 0,9-10 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina nella soluzione ottenuta nella fase a), in cui il rapporto molare di HBr: acido carbossilico C₁-C₃ è 1:1-1:10, e in cui la temperatura della miscela b) è superiore a 10°C; e

c) raccogliere il precipitato ottenuto nella fase b).

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un processo per la produzione di vortioxetina HBr cristallina forma α , il processo comprendendo le fasi di

a) ottenere una soluzione di vortioxetina in toluene essenzialmente puro, in cui detta soluzione comprende 40 g/l-200 g/l, come 50 g/l-200 g/l di vortioxetina, e in cui detto toluene essenzialmente puro comprende più del 95% (p/p) di toluene, e in cui la temperatura di detta soluzione è compresa tra 10°C e 30°C, oppure tra 25°C e 40°C;

b) miscelare detta soluzione ottenuta nella fase a) con HBr e acido carbossilico C₁-C₃ (come acido acetico o acido propionico) per ottenere la miscela b), in cui la quantità di HBr è 0,9-5 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina nella solu-

zione ottenuta nella fase a), in cui il rapporto molare di HBr:acido carbossilico C₁-C₃ è 1:1-1:8, ad esempio 1:1-1:4, e in cui la temperatura della miscela b) è superiore a 10°C e 40°C o meno, come 25°C o meno; e

c) raccogliere il precipitato ottenuto nella fase b).

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un processo per la produzione di vortioxetina HBr cristallina forma α , il processo comprendendo le fasi di

a) ottenere una soluzione di vortioxetina in toluene essenzialmente puro, in cui detta soluzione comprende 40 g/l-200 g/l, come 50 g/l-150 g/l di vortioxetina, e in cui detto toluene essenzialmente puro comprende più del 98% (p/p) toluene, e in cui la temperatura di detta soluzione è compresa tra 20°C e 25°C o tra 25° e 40°C;

b) miscelare detta soluzione ottenuta nella fase a) con HBr e acido carbossilico C₁-C₃ (come acido acetico o acido propionico) per ottenere la miscela b), in cui la quantità di HBr è 0,9-1,3 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina nella soluzione ottenuta nella fase a), in cui il rapporto molare di HBr:acido carbossilico C₁-C₃ è 1:1-1:8, co-

me 1:1-1:4, o più specificamente 1:3, e in cui la temperatura della miscela b) è superiore a 10°C e inferiore a 40°C, ad esempio inferiore a 25°C; e

c) raccogliere il precipitato ottenuto nella fase b).

In una forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce un processo per la produzione di vortioxetina HBr cristallina forma α , il processo comprendendo le fasi di

a) ottenere una soluzione di vortioxetina in toluene essenzialmente puro, in cui detta soluzione comprende 100 g/l di vortioxetina, e in cui detto toluene essenzialmente puro comprende più del 98 % (p/p) di toluene, e in cui la temperatura di detta soluzione è compresa tra 25°C e 40°C, come 20°C e 25°C;

b) miscelare detta soluzione ottenuta nella fase a) con HBr e acido carbossilico C₁-C₃ (come acido acetico o acido propionico) per ottenere la miscela b), in cui la quantità di HBr è 0,9-1,1 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina nella soluzione ottenuta nella fase a), in cui il rapporto molare di HBr: acido carbossilico C₁-C₃ è 1:1-1:3, e in cui la temperatura della miscela b) è superiore a 10°C e 40°C o inferiore, come 25°C o meno; e

c) raccogliere il precipitato ottenuto nella fa-

se b).

Gli esperimenti riportati negli Esempi di riferimento 1-5, 11 e 14 mostrano che la precipitazione di vortioxetina HBr dal toluene in un intervallo di condizioni non riesce a fornire la forma α desiderata. È stata studiata una gamma di concentrazioni di vortioxetina (50 g/l -160 g/l), sono state studiate le variazioni nel solvente (toluene puro e toluene al 95% in acqua) e sono state studiate anche diverse temperature (-15°C-50°C). Infine, è stato studiato l'uso di vortioxetina HBr preformata e la formazione di vortioxetina HBr mediante aggiunta di HBr liquido e gassoso. Oltre alla conclusione che le condizioni di processo esaminate sembrano incapaci di fornire la forma α desiderata, i risultati degli Esempi 1-5 mostrano anche che variazioni apparentemente piccole nelle condizioni di processo danno origine a differenze nella forma cristallina precipitata.

Contrariamente a quanto sopra, gli esperimenti mostrati negli Esempi 6-10, 12 e 13 definiscono condizioni di processo che danno la forma HBr di vortioxetina desiderata in un processo robusto e ad alto rendimento.

In una forma di realizzazione l'invenzione fornisce vortioxetina HBr cristallina forma α ottenuta

mediante un processo della presente invenzione.

In una forma di realizzazione l'invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente vortioxetina HBr cristallina forma α ottenuta mediante un processo della presente invenzione e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Esperimenti

I diffrattogrammi su polveri di raggi X (XRPD) sono stati misurati su un diffrattometro a raggi X PANalytical X'Pert PRO utilizzando la radiazione $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). I campioni sono stati misurati in modalità di riflessione nell'intervallo 2θ 3-40° utilizzando un rivelatore X'celerator.

Esempio 1 (riferimento)

In un pallone a tre colli da 2 litri dotato di agitazione meccanica, un termometro e un condensatore a riflusso sono stati aggiunti toluene (600 mL) e vortioxetina (100 g, 0,335 mol). La miscela è stata riscaldata con un mantello riscaldante a 65°C ed è stata aggiunta acqua (27 mL, 1,5 moli) per ottenere una soluzione limpida. Il mantello riscaldante è stato rimosso ed è stato aggiunto HBr acquoso (48%, 39,8 mL (59,3 g), 0,352 mol). Il pallone è stato immediatamente raffreddato su ghiaccio/acqua. Dopo pochi minuti ad una temperatura di 50-55°C è iniziata la pre-

cipitazione. L'agitazione è stata proseguita e la miscela è stata lasciata raffreddare a 5°C nei successivi 20 minuti. L'agitazione è stata proseguita per altri 20 min. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (3 x 40 mL) ed essiccato sottovuoto a 40°C per una notte. Resa 126,0 g. L'NMR ha mostrato la presenza di pochissimo toluene. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era una miscela di vortioxetina HBr forma α e forma β . L'XRPD ottenuto è mostrato nella Figura 1.

Esempio 2 (riferimento)

Vortioxetina HBr (1,0 grammi, 2,64 mmoli) è stata provata disciolta in toluene (6,0 mL) e acqua (0,27 mL) riscaldando la miscela a riflusso per 5 minuti; tuttavia, non è stata ottenuta una soluzione limpida. È stato aggiunto altro toluene (12 mL) e acqua (0,54 mL). La miscela limpida è stata raffreddata ad urto su una miscela di ghiaccio/NaCl e tenuta sotto agitazione per 30 minuti. Il precipitato è stato isolato mediante filtrazione e lavato con toluene (3x1 mL) sul filtro ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa: 1,1 grammi. XRPD ha mostrato che è stata ottenuta vortioxetina HBr pura forma β . L'XRPD ottenuto è mostrato nella Figura 2.

Esempio 3 (riferimento)

La vortioxetina (1,0 grammi, 3,35 mmoli) è stata disciolta in toluene (6,0 mL) e acqua (0,27 mL) riscaldando la miscela a 65°C. È stato aggiunto HBr acquoso (48%, 0,4 mL (0,59 g), 3,52 mmoli) e la miscela è stata raffreddata ad urto su una miscela di ghiaccio/NaCl (a -15°C) per 10 minuti e tenuta sotto agitazione per altri 30 minuti. Il precipitato è stato isolato mediante filtrazione e lavato con toluene (3x2 mL) sul filtro ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa: 1,16 grammi. XRPD ha mostrato che il prodotto ottenuto era una miscela di vortioxetina HBr forma α , vortioxetina HBr idrato e un componente non identificato.

Inoltre, XRPD ha indicato un basso grado di cristallinità. L'XRPD ottenuto è mostrato nella Figura 3.

Esempio 4 (riferimento)

Ad un pallone a tre colli da 500 mL dotato di agitazione meccanica, un termometro e un condensatore a riflusso sono stati aggiunti toluene (200 mL) e vortioxetina (20,0 g, 67,0 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte per ottenere una soluzione limpida. È stato aggiunto rapidamente HBr acquoso (48%, 7,96 mL (11,9

g), 70,4 mmoli) e la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua subito dopo. L'agitazione è stata proseguita al freddo per 10 minuti. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2 x 30 mL) ed essiccato sottovuoto a RT, 50°C e 80°C per una notte. Resa 24,57 g. L'NMR non ha mostrato presenza di toluene. XRPD ha mostrato che il prodotto ottenuto dopo aver essiccato il precipitato a temperatura ambiente e 50°C durante la notte è una miscela di vortioxetina HBr forma α e vortioxetina HBr idrato, e che l'essiccazione a 80°C durante la notte riduce la quantità di vortioxetina HBr idrato, probabilmente rimuovendo l'acqua cristallina. Gli XRPD ottenuti dopo l'essiccazione a temperatura ambiente, 50°C e 80°C sono mostrati rispettivamente nella Figura 4a, 4b e 4c.

Esempio 5 (riferimento)

Ad un pallone a tre colli da 250 mL dotato di agitazione magnetica, un termometro e un condensatore a riflusso sono stati aggiunti toluene (80 mL) e vortioxetina (4,0 g, 13,4 mmol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione per ottenere una soluzione limpida. Bromuro di idrogeno (gas) (circa 1,1 g, 13,5 mmoli) è stato aggiunto con cautela da una bomboletta

di gas. Immediatamente ha iniziato a formarsi un precipitato e dopo la misurazione del pH (circa pH=1) l'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per un'ora. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2 x 10 mL). Il prodotto è stato filtrato molto lentamente ed è stato essiccato sottovuoto a 40°C fino a peso costante. Resa 5,97 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato non poteva essere identificato come vortioxetina HBr forma α . L'NMR ha anche rivelato che il prodotto ottenuto conteneva quantità significative di toluene. TGA ha mostrato una perdita di circa il 13% in peso tra 50-110°C. L'essiccazione continua a 130°C ha decomposto il prodotto isolato in un materiale da marrone a nero. L'XRPD ottenuto è mostrato nella Figura 5.

Esempio 6

Ad un pallone a tre colli da 500 mL dotato di agitazione meccanica, un termometro e un condensatore a riflusso sono stati aggiunti toluene (200 mL) e vortioxetina (20,0 g, 67,0 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti per ottenere una soluzione limpida. È stato aggiunto rapidamente HBr in acido acetico (33%, 12,32 mL (17,25 g), 70,4 mmoli) e subito dopo la miscela di

reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua. L'agitazione è stata proseguita a freddo per 10 minuti. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2 x 30 mL) ed essiccato sottovuoto a RT e 80°C per una notte. Resa 23,77 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura, indipendentemente dalle condizioni di essiccazione. Gli XRPD ottenuti dopo l'essiccazione a temperatura ambiente e 80°C sono mostrati rispettivamente nella Figura 6a e 6b.

Esempio 7

In un pallone a tre colli da 4 L dotato di agitazione meccanica, un termometro e un condensatore a riflusso sono stati aggiunti toluene (3000 mL) e vortioxetina (300 g, 1,005 mol). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti per ottenere una soluzione limpida. La soluzione limpida è stata raffreddata a 10°C. HBr in acido acetico (33%, 185 mL (259 g), 1,055 moli) è stato aggiunto da un imbuto di equalizzazione della pressione in 5 min. L'aggiunta ha fatto salire la temperatura a 23°C. La precipitazione è iniziata poco dopo l'aggiunta dei primi mL di HBr in miscela di acido acetico ed è stata piuttosto pesante fino a circa quando era stata aggiunta metà dell'HBr in miscela di

acido acetico. A questo punto la maggior parte del precipitato si è ridisciolto e durante l'aggiunta continua di HBr nella miscela di acido acetico è ricominciata la precipitazione. L'agitazione è stata proseguita per 45 minuti mentre la temperatura è stata abbassata a 5°C. Il precipitato è stato isolato mediante filtrazione, lavato sul filtro con toluene (3 x 100 mL) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa 375,4 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura. L'XRPR ottenuto è mostrato nella Figura 7.

Esempio 8

Ad un pallone da 100 ml munito di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (50 ml) e vortioxetina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. È stato aggiunto rapidamente HBr in acido acetico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) e subito dopo la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua. L'agitazione è proseguita per 10 minuti. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa 2,41 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura.

L'XRPR ottenuto è mostrato nella Figura 8.

Esempio 9

Ad un pallone da 50 ml munito di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (10 ml) e vortioxetina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. Per ottenere una soluzione limpida la temperatura è stata aumentata a 40°C. È stato aggiunto rapidamente HBr in acido acetico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) e subito dopo la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua. L'agitazione è proseguita per 2 minuti dopo di che è stato aggiunto ulteriore toluene (5,5 ml) per consentire l'agitazione continua (10 minuti). Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sotto vuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa 2,44 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura. L'XRPR ottenuto è mostrato nella Figura 9.

Esempio 10

Ad un pallone da 50 ml dotato di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (20 ml) e vortioxetina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a 40°C per 30 minuti. È stato ag-

giunto rapidamente HBr in acido acetico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) e subito dopo la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua. L'agitazione è stata ostruita dalla precipitazione ed è stato aggiunto ulteriore toluene (5,5 ml) per consentire l'agitazione continua (10 minuti). Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa 2,30 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura. L'XPRR ottenuto è mostrato nella Figura 10.

Esempio 11 (riferimento)

Ad un pallone da 50 ml munito di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (10 ml) e vortioxetina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti seguiti da agitazione a 10°C per 10 minuti. È stato aggiunto rapidamente HBr in acido acetico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) e subito dopo la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua. L'agitazione è proseguita per 10 minuti. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una

notte. Resa 2,43 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr Forma β pura. L'XPRR ottenuto è mostrato nella Figura 11.

Esempio 12

Ad un pallone da 50 ml dotato di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (20 ml) e vortioxetina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. Si sono aggiunti rapidamente acido acetico (2,00 ml, 2,10 g, 34,9 mmoli) e HBr in acido acetico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) e la miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione per 20 minuti dopo di che è stata raffreddata su ghiaccio /bagno d'acqua. L'agitazione è stata ostruita dalla precipitazione ed è stato aggiunto ulteriore toluene (5,5 ml) per consentire l'agitazione continua (10 minuti). Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa 2,15 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura. L'XPRR ottenuto è mostrato nella Figura 12.

Esempio 13

Ad un pallone da 50 ml dotato di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (20 ml) e vortioxetina

tina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti. HBr in acido propionico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) è stato aggiunto rapidamente e la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua. L'HBr in soluzione di aiuto propionico è stato ottenuto facendo gorgogliare gas HBr attraverso acido propionico fino a ottenere l'aumento di peso desiderato. L'agitazione è proseguita per 20 minuti. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per quattro giorni. Resa 1,91 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α pura. L'XPRR ottenuto è mostrato nella Figura 13.

Esempio 14 (riferimento)

Ad un pallone da 50 ml dotato di agitazione magnetica è stato aggiunto toluene (20 ml) e vortioxetina (2,0 g, 6,7 mmoli). La miscela è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti seguiti da agitazione a 10°C per altri 10 minuti. HBr in acido acetico (33%, 1,23 ml, 1,73 g, 7,04 mmoli) è stato aggiunto rapidamente dopodiché la miscela di reazione è stata raffreddata su un bagno di ghiaccio/acqua e l'agitazione è stata proseguita per 10

minuti. Il prodotto precipitato è stato isolato per filtrazione, lavato sul filtro con toluene (2x5 ml) ed essiccato sottovuoto a temperatura ambiente per una notte. Resa 2,46 g. XRPD ha mostrato che il prodotto isolato era vortioxetina HBr forma α contenente anche vortioxetina HBr forma γ . L'XPRR ottenuto è mostrato nella Figura 14.

- - - - -

RIVENDICAZIONI

1. Processo per la produzione di vortioxetina HBr cristallina forma α caratterizzata da riflessioni XRPD a 5,85, 9,30,17,49 e 18,58 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}$), il Processo comprendendo le fasi di

a) ottenere una soluzione di vortioxetina in toluene, in cui il toluene sia puro oltre il 90%;

b) miscelare detta soluzione ottenuta nella fase a) con HBr e acido carbossilico C₁-C₃ per ottenere la miscela b) ad una temperatura superiore a 10°C; e

c) raccogliere il precipitato ottenuto nella fase b).

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la concentrazione di vortioxetina ottenuta nella fase a) è compresa tra 10 g/l toluene e 500 g/l toluene.

3. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 e 2, in cui la concentrazione di vortioxe-

tina ottenuta nella fase a) è compresa tra 40 g/l toluene e 200 g/l toluene.

4. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui detto toluene essenzialmente puro contiene più del 95 (p/p) % di toluene.

5. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui la temperatura della soluzione ottenuta nella fase a) è compresa tra 0°C e riflusso.

6. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la temperatura della soluzione ottenuta nella fase a) è compresa tra 25°C e 40°C.

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la temperatura della soluzione ottenuta nella fase a) è compresa tra 10°C e 30°C, ad esempio circa 20°C.

8. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la quantità di HBr nella fase b) è compresa tra 0,9 e 2 moli equivalenti rispetto alla quantità di vortioxetina presente nella soluzione ottenuta nella fase a).

9. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 in cui la quantità di HBr nella fase b) è compresa tra 1 e 1,3 moli equivalenti rispetto

alla quantità di vortioxetina presente nella soluzione ottenuta nella fase a).

10. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui il rapporto molare HBr:C₁-C₃ acido carbossilico nella fase b) è da 1:1 a 1:10.

11. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui il rapporto molare HBr: acido carbossilico C₁-C₃ in detta miscela di HBr in acido acetico nella fase b) è da 1:2 a 1:4.

12. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui la temperatura della miscela b) è superiore a 10°C ed è pari o inferiore a 40°C.

13. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui detto acido carbossilico C₁-C₃ è acido acetico.

14. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui detto acido carbossilico C₁-C₃ è acido propionico.

15. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12 in cui detto HBr e detto acido carbossilico C₁-C₃ insieme sono il 33% (p/p) di HBr disciolto in acido acetico.

PER TRADUZIONE CONFORME AL TESTO ORIGINALE

DIDASCALIA DELLE FIGURE

FIGURE 1-14

Intensità (conteggi); $2\theta(^{\circ})$

Figure 1

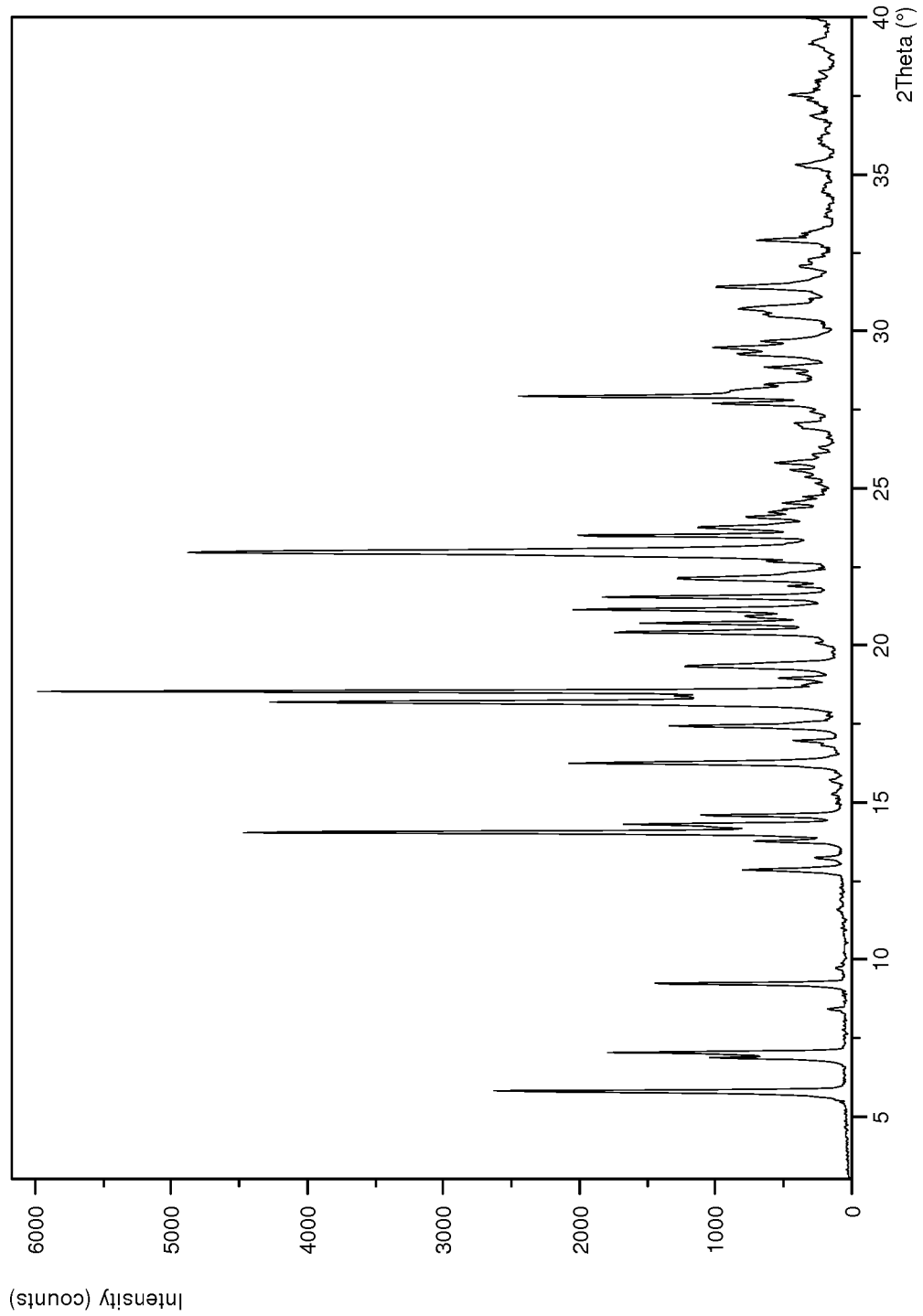


Figure 2

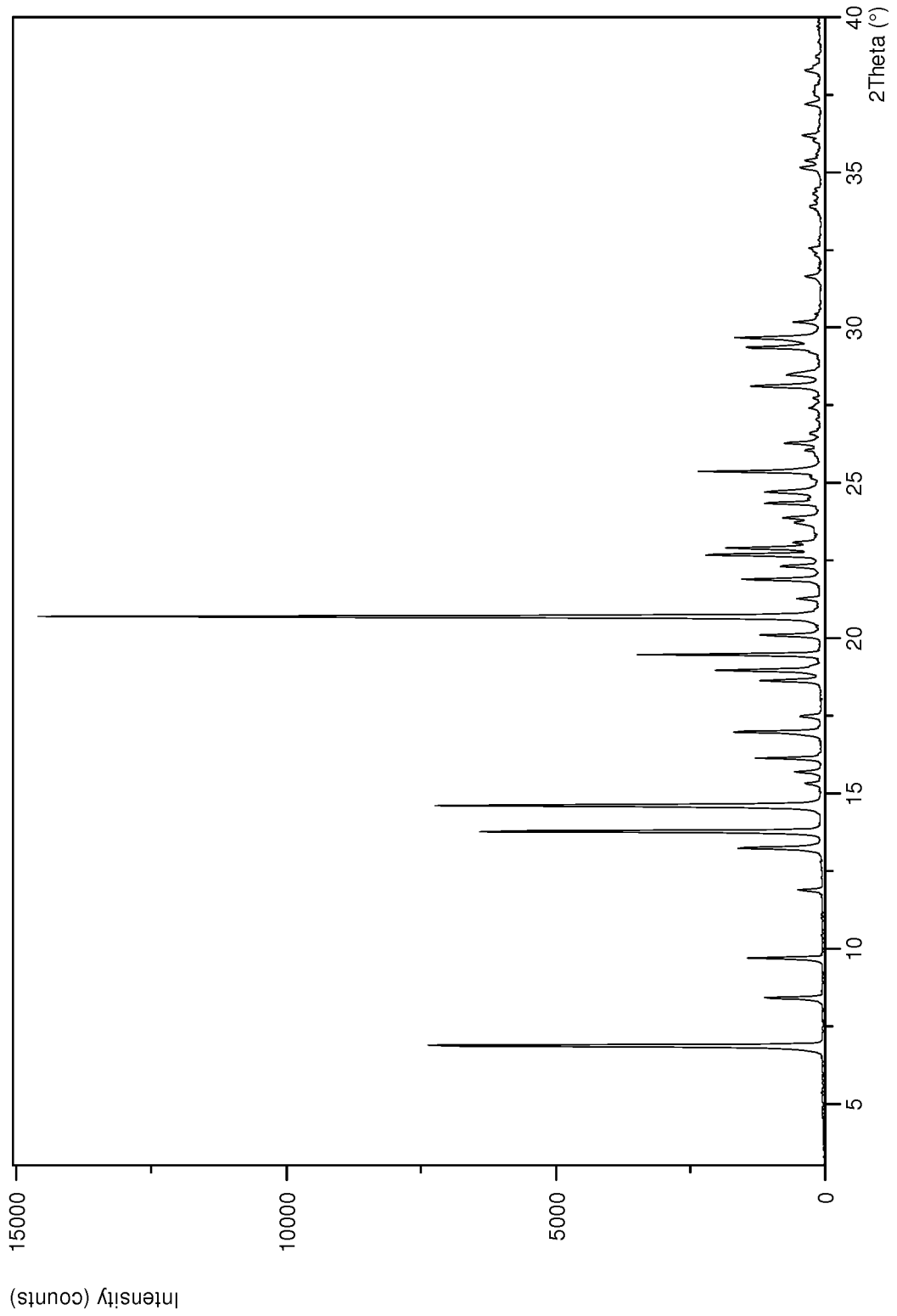


Figure 3

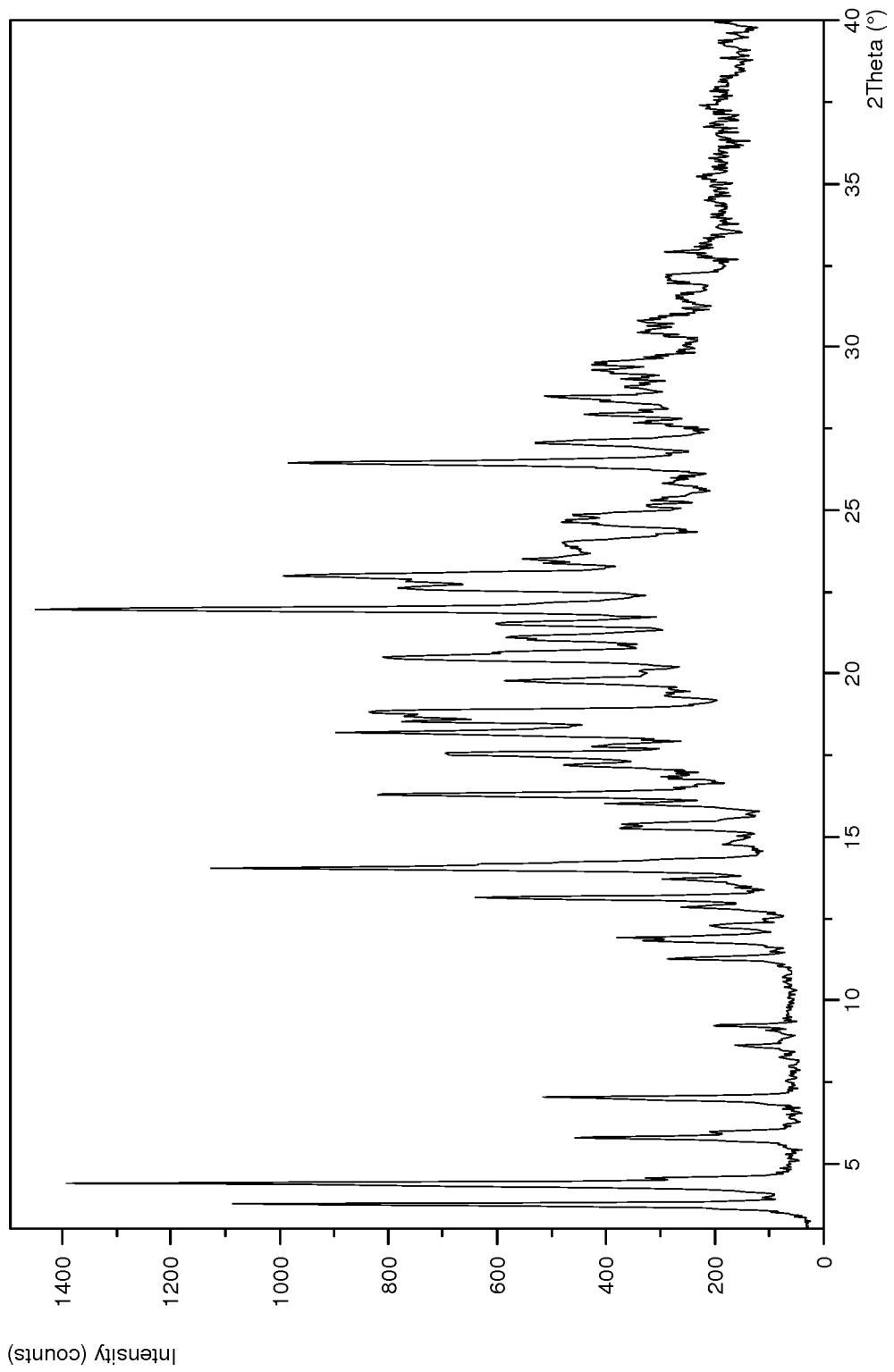


Figure 4a

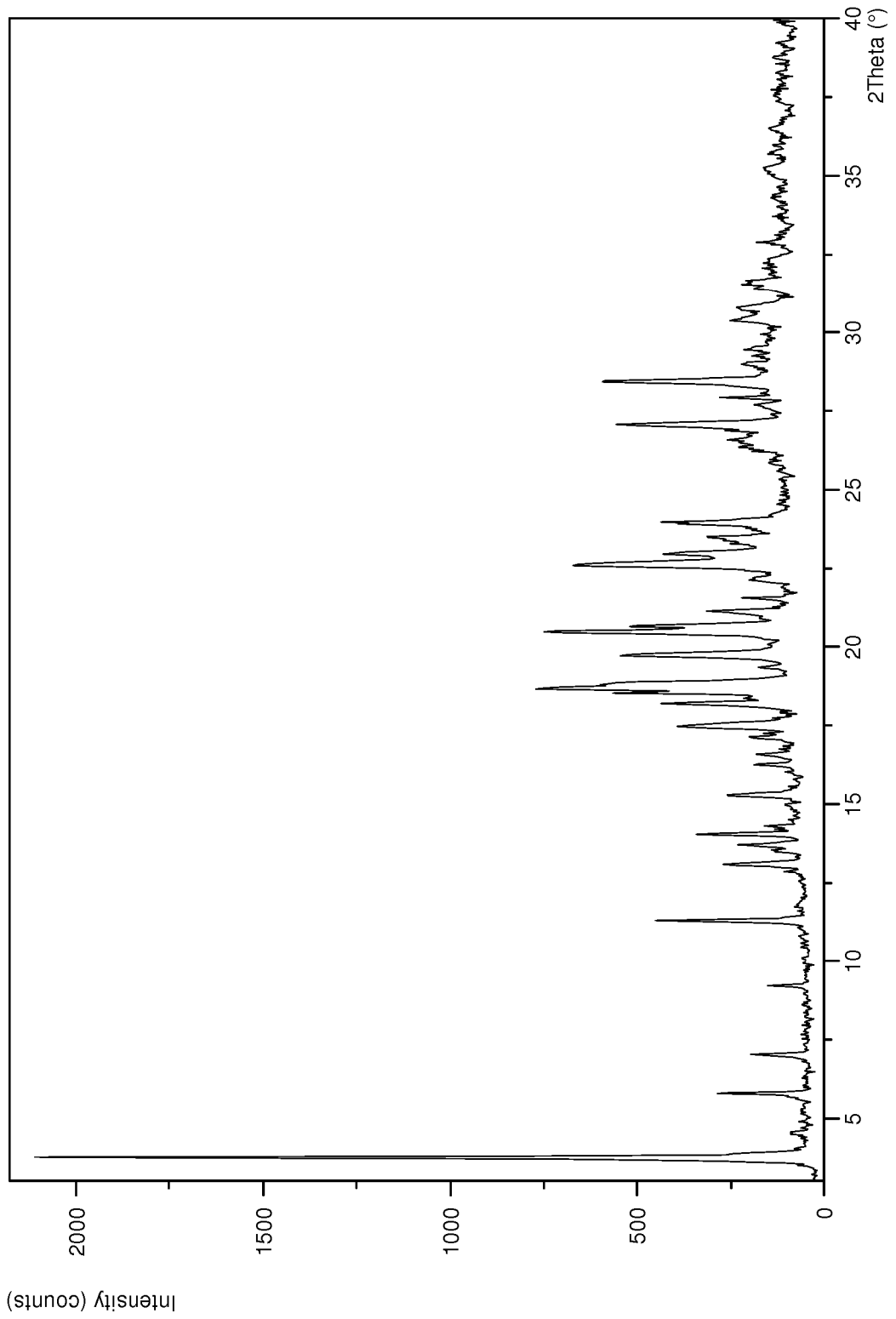


Figure 4b

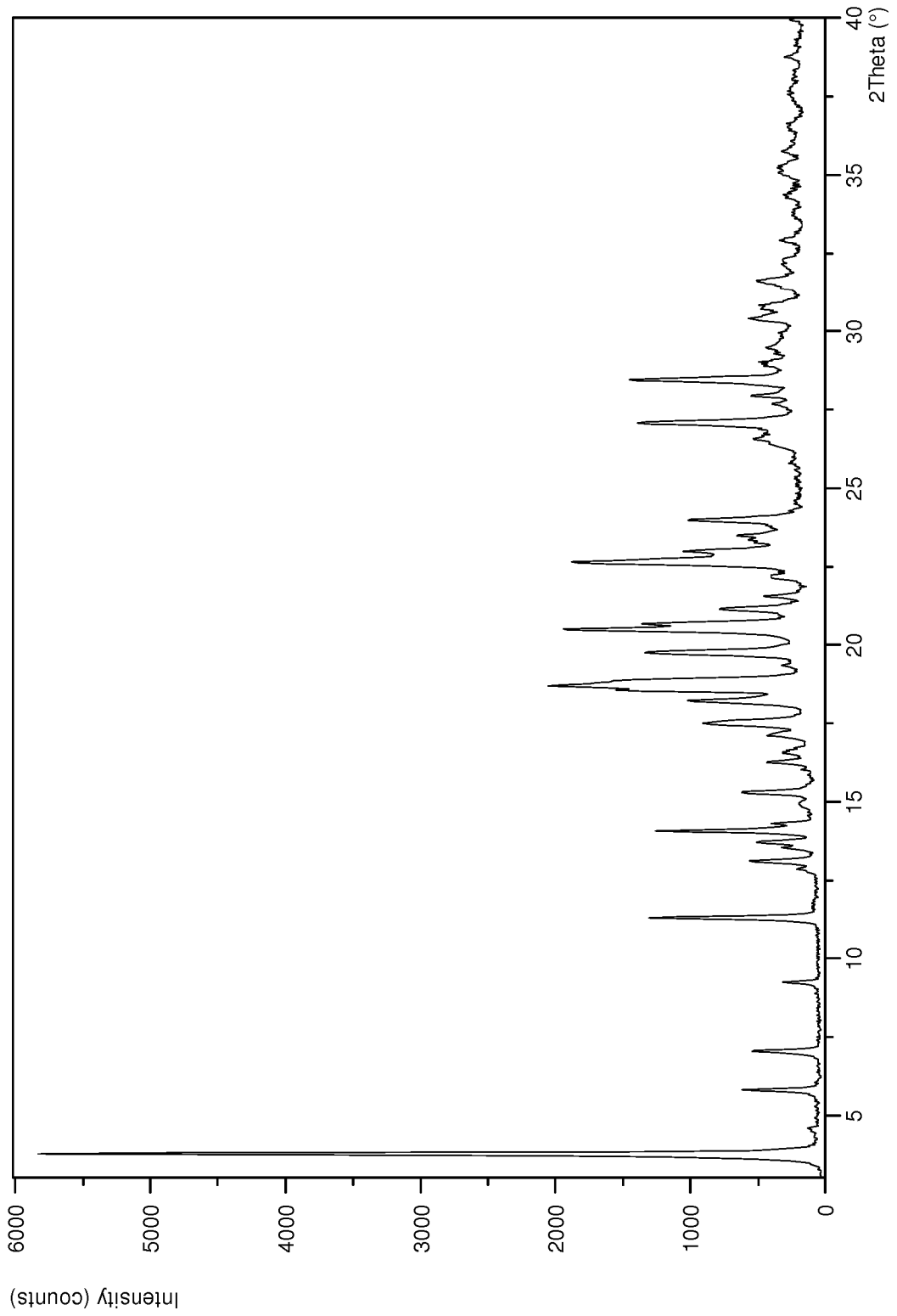


Figure 4c

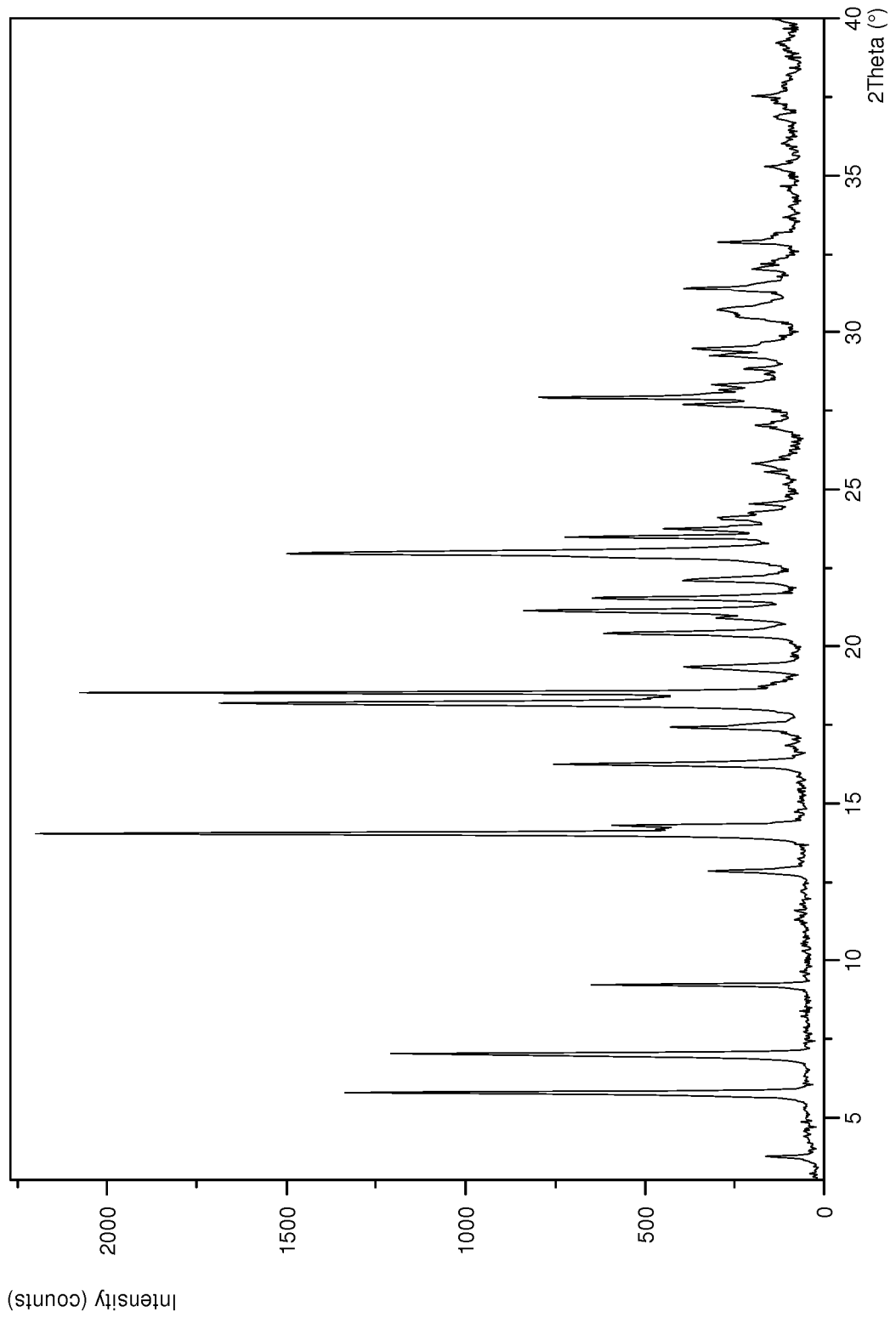


Figure 5

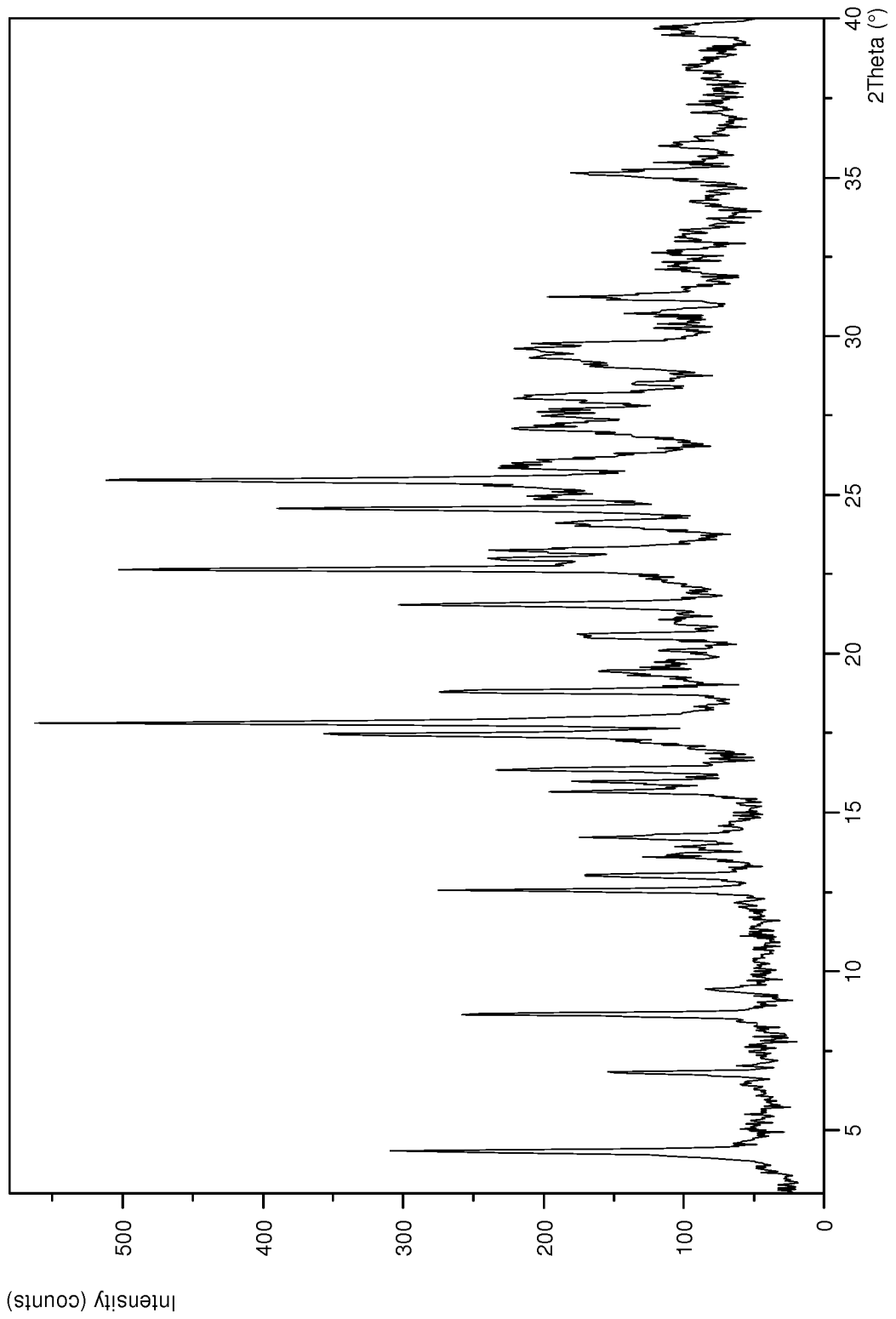


Figure 6a

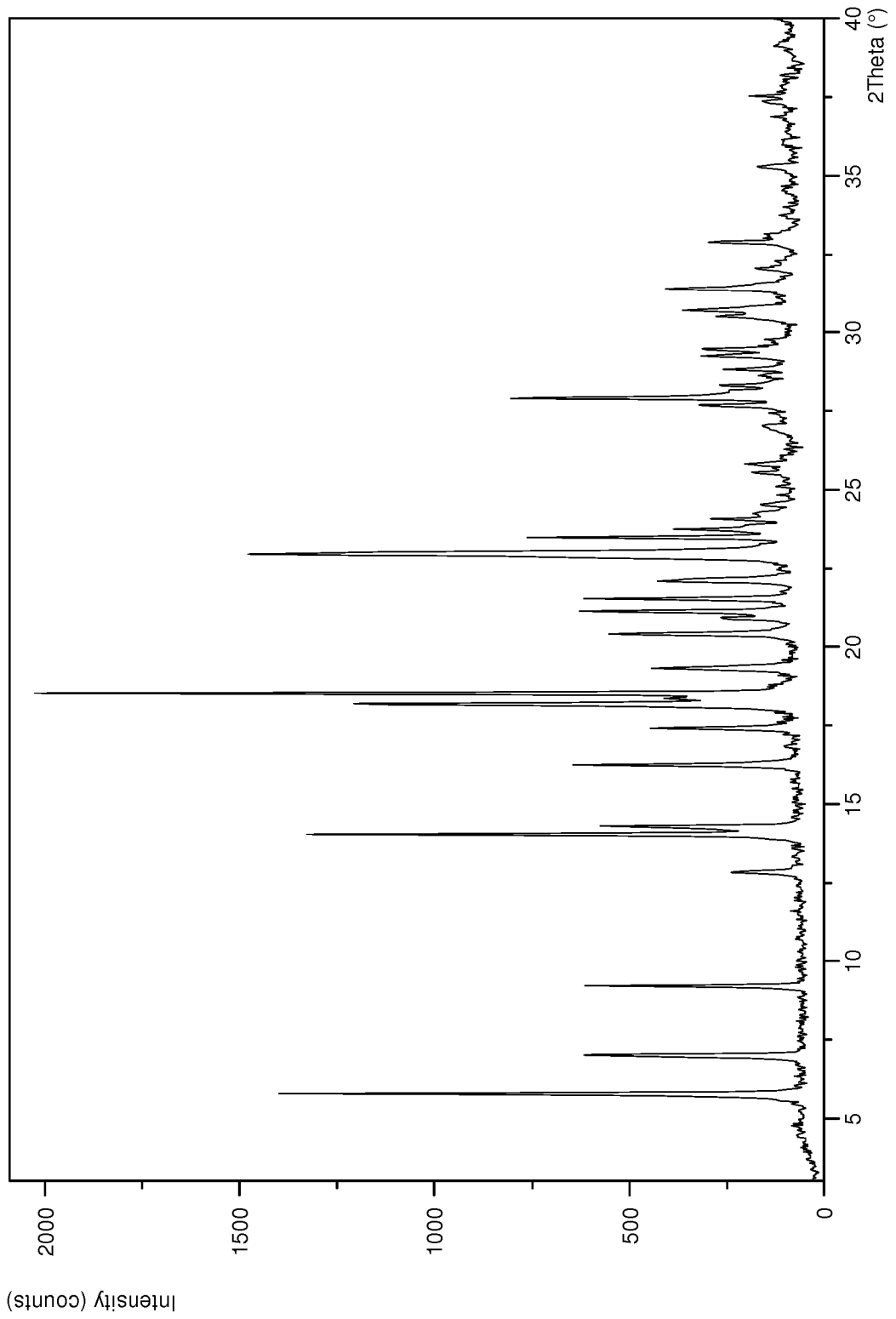


Figure 6b

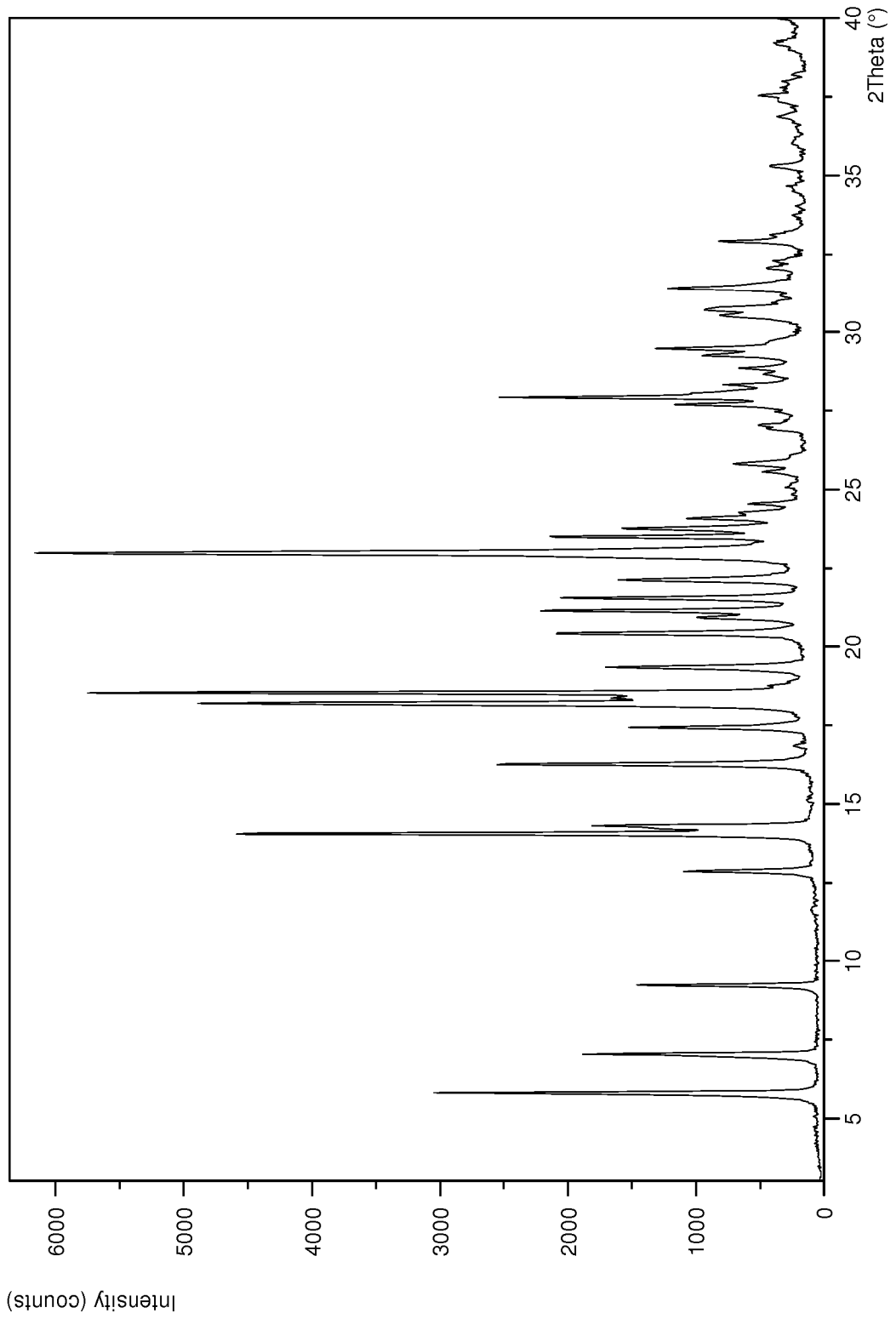


Figure 7

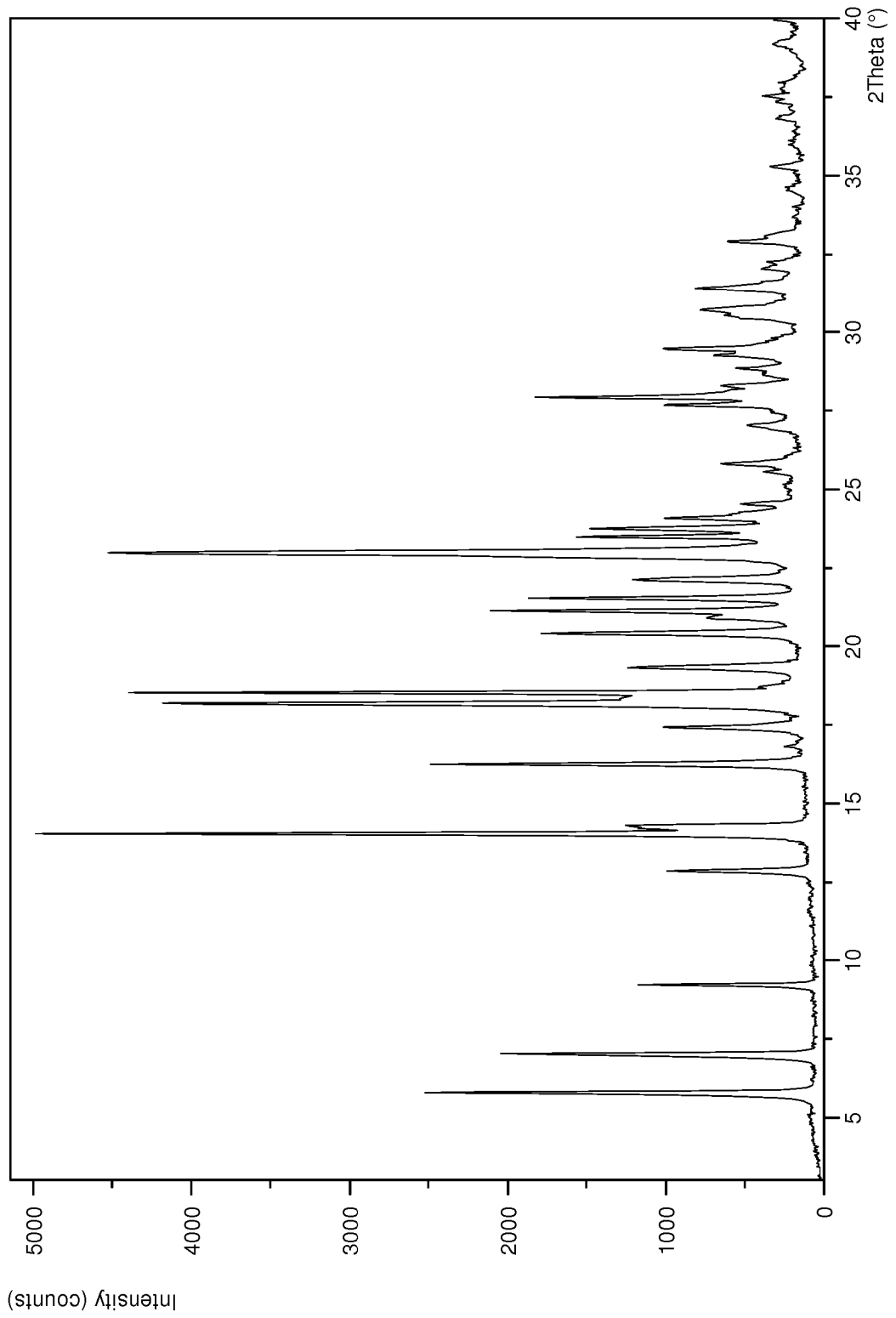


Figure 8

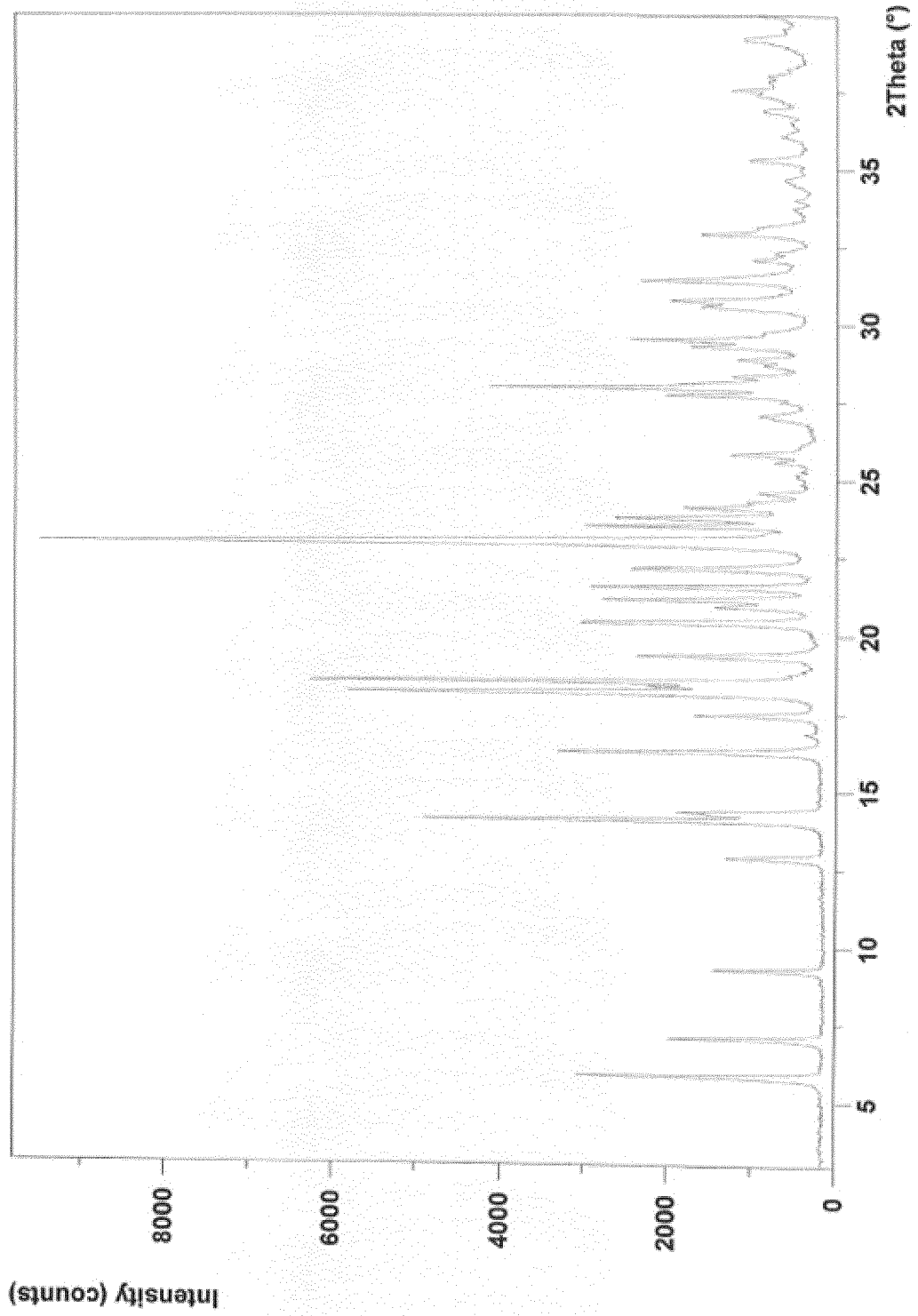


Figure 9

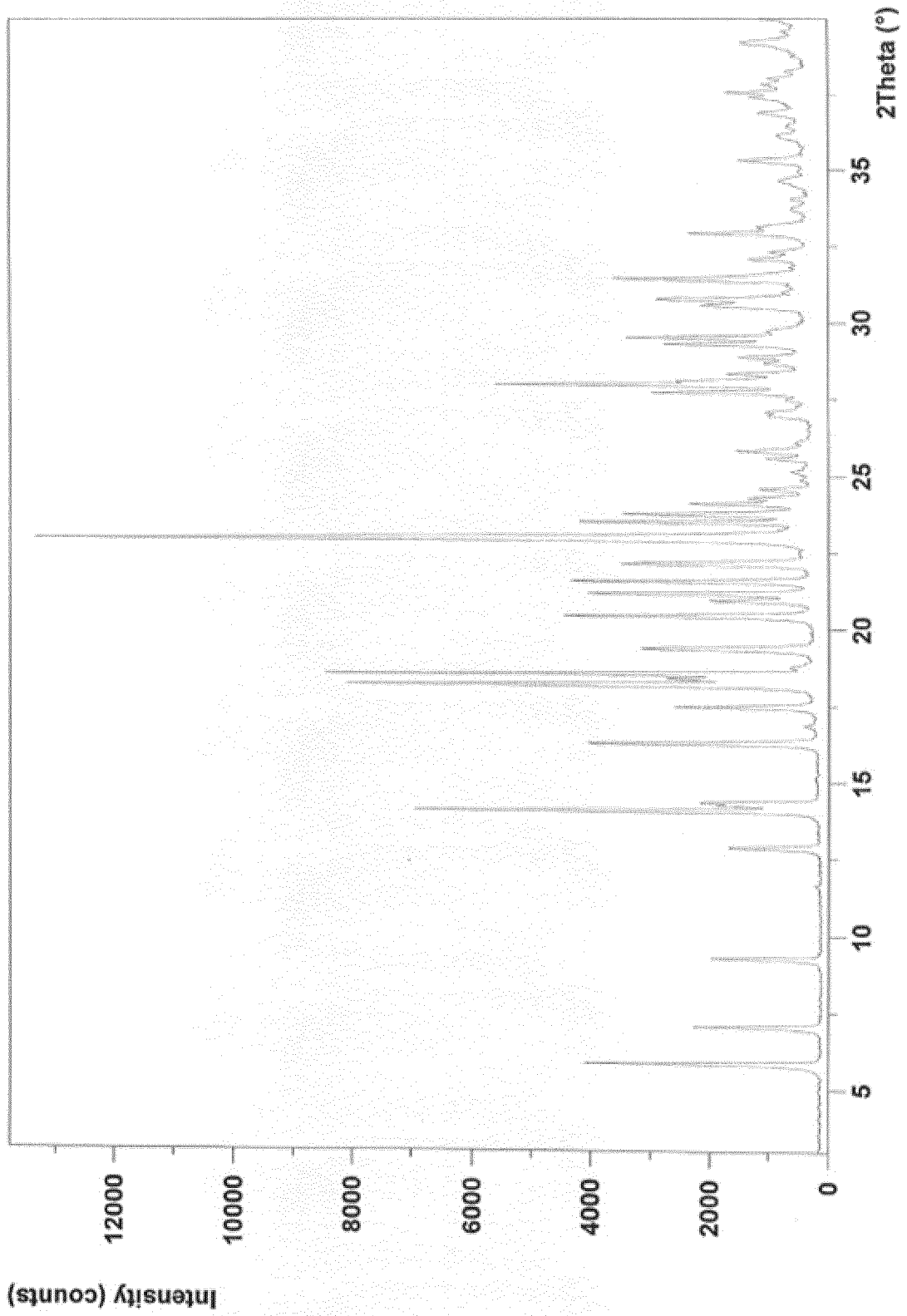


Figure 10

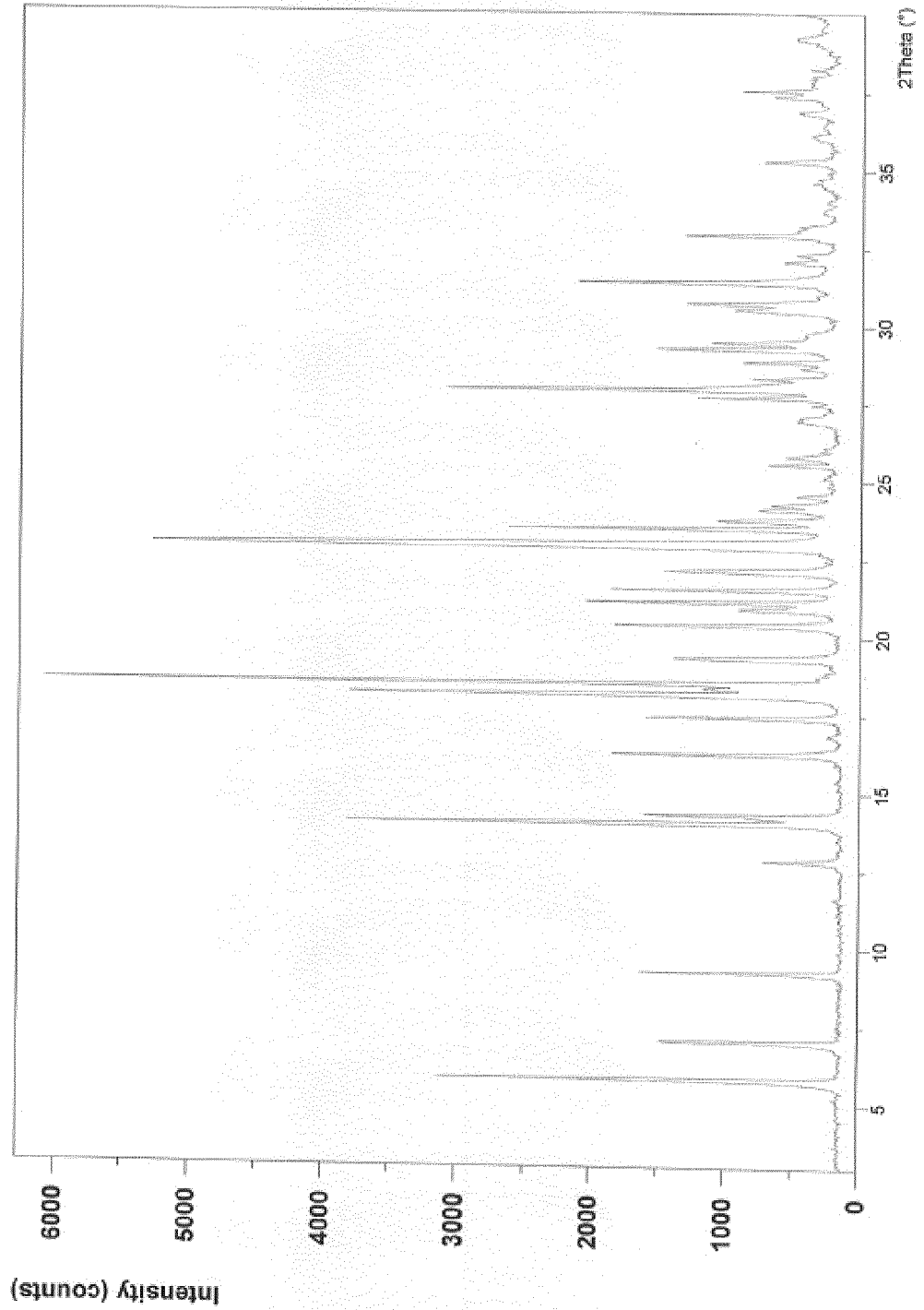


Figure 11

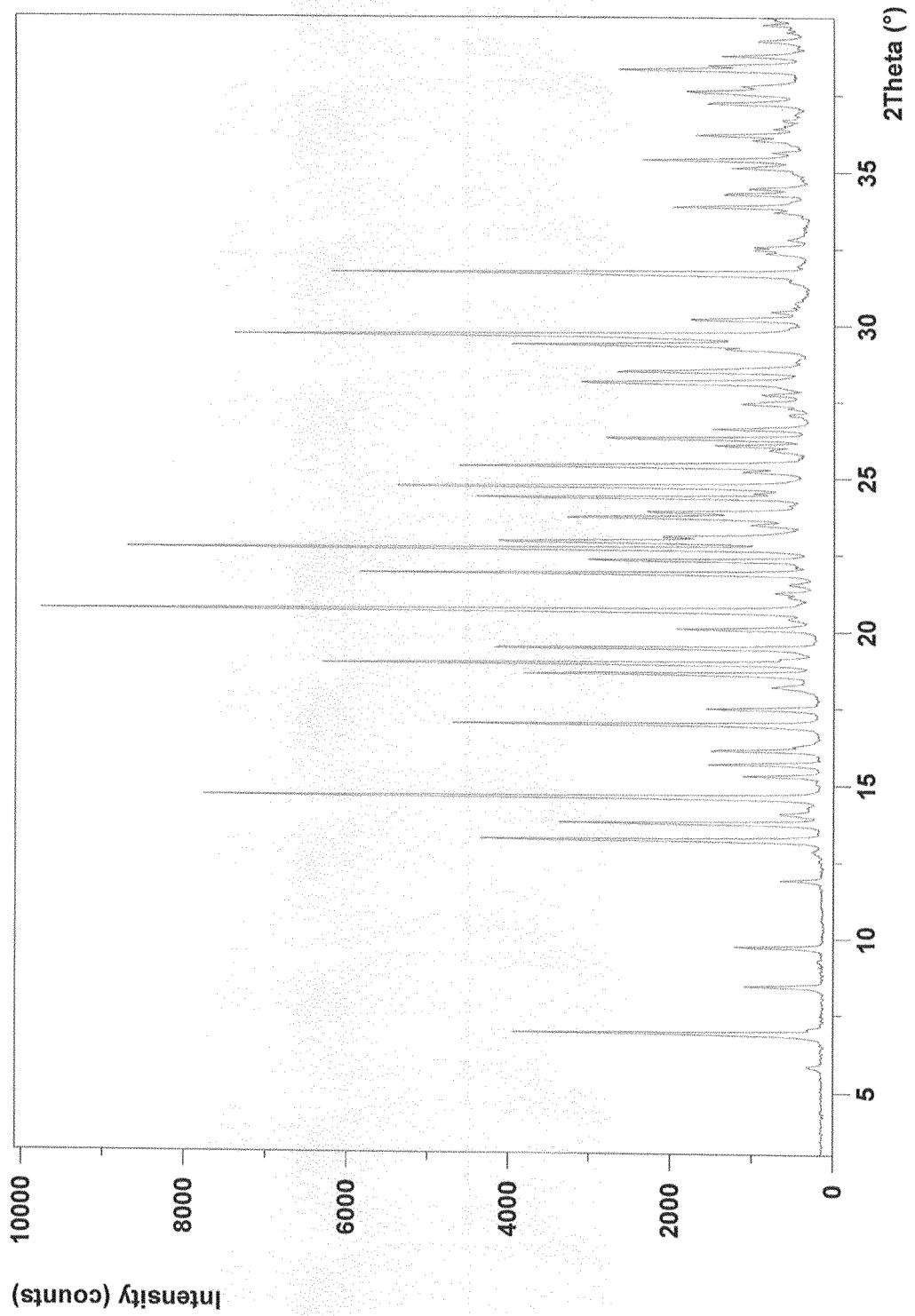


Figure 12

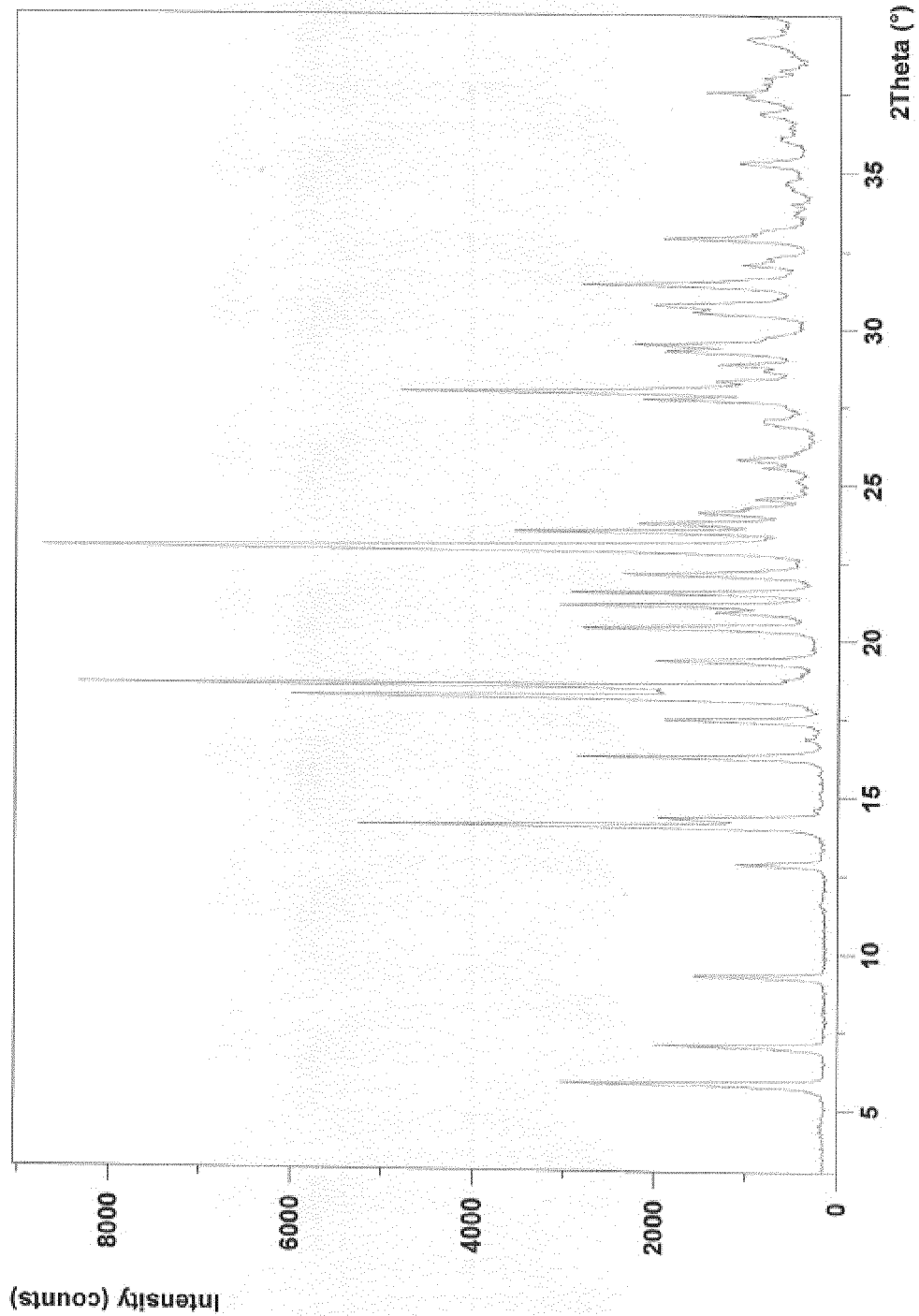


Figure 13

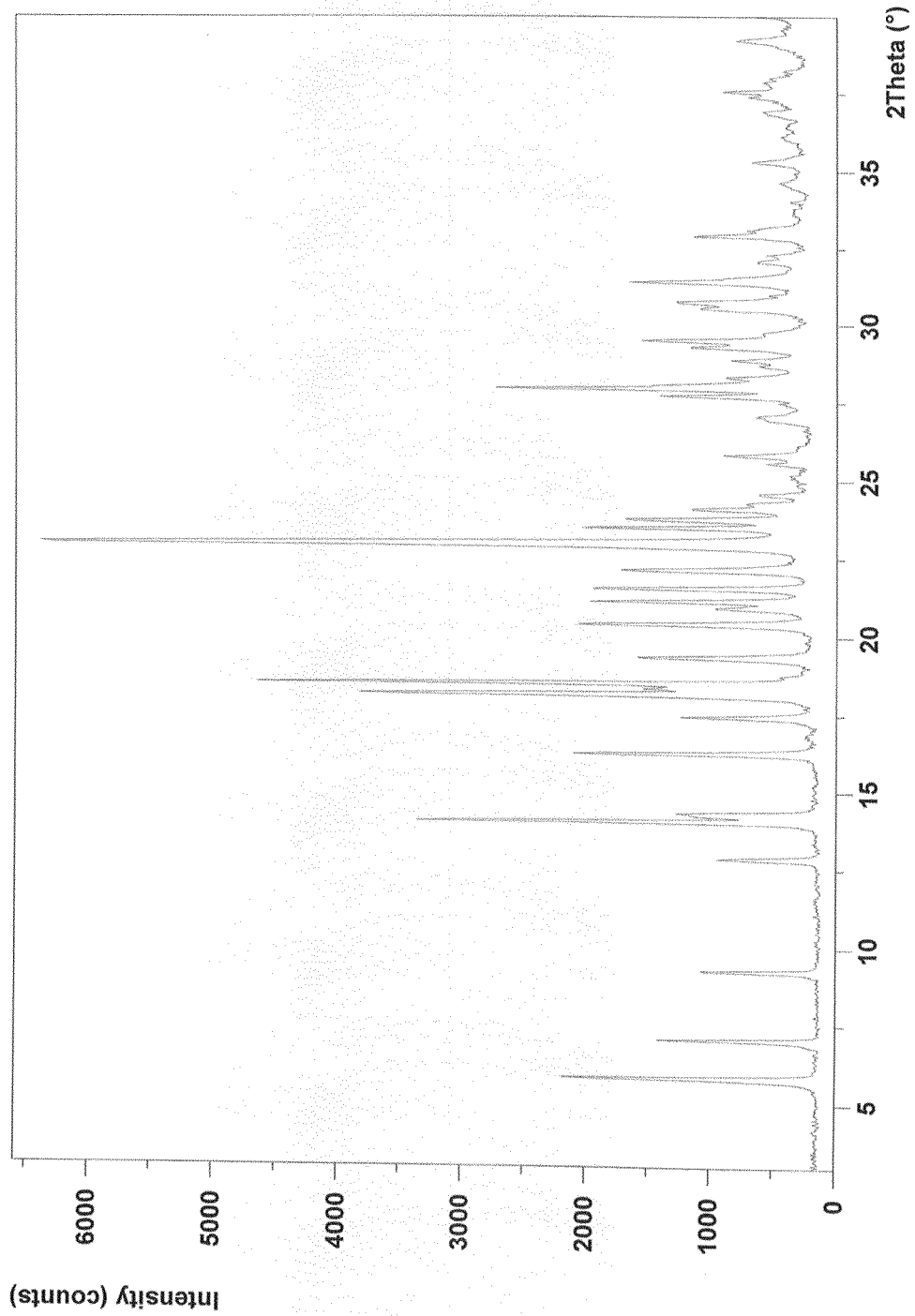


Figure 14

