



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 296 568**

⑤1 Int. Cl.:
C07D 281/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD
DE PATENTE EUROPEA

T1

- ⑧6 Número de solicitud europea: **05011169 .9**
⑧6 Fecha de presentación de la solicitud: **28.07.1998**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1589008**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

③0 Prioridad: **01.08.1997 GB 9716161**

④3 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

④6 Fecha de publicación de la traducción de las
reivindicaciones: **01.05.2008**

⑦1 Solicitante/s: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

⑦2 Inventor/es: **Snape, Evan**

⑦4 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

⑤4 Título: **Un derivado benzodiazepínico cristalino y su uso como un agente antipsicótico.**

ES 2 296 568 T1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina tiene una pureza mayor que 90%.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina tiene una pureza mayor que 99%.

4. Procedimiento para preparar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina cristalina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende cristalizar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina a partir de un disolvente no aromático;

y después, cuando se requiera una sal farmacéuticamente aceptable, hacer reaccionar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina con un ácido que produzca un anión farmacéuticamente aceptable.

5. Un procedimiento para preparar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende cristalizar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir de una disolución de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina en un disolvente no aromático, y en el que la disolución está sustancialmente libre de agua.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el disolvente no aromático se selecciona de un éster de fórmula $R^1CO_2R^2$, en la que R^1 y R^2 son grupos alquilo; un éter de fórmula R^3OR^4 , en la que R^3 y R^4 son grupos alquilo; y una cetona de fórmula R^5COR^6 , en la que R^5 y R^6 son grupos alquilo.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan de alquilo (C1-4).

8. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente no aromático se selecciona de acetato de etilo, acetato de isobutilo, metil-*iso*-butilcetona y metil-*terc*-butil-éter.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el disolvente se selecciona de metil-*terc*-butil-éter.

10. Un procedimiento para purificar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina, que comprende cristalizar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir de metil-*terc*-butil-éter, en ausencia de agua.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en el que la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina y el disolvente no aromático se calientan para dar una disolución, y la temperatura de la disolución que contiene la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina se disminuye hasta la temperatura ambiente y después se disminuye adicionalmente hasta alrededor de 0°C durante un período mayor que 1 hora.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que la temperatura se disminuye desde la temperatura ambiente hasta 0°C durante un período de alrededor de 2 a 4 horas.

13. Un procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que la temperatura se disminuye desde la temperatura ambiente hasta 0°C durante un período de alrededor de 3 horas.

14. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, en el que la cantidad del disolvente no aromático es aquella que, cuando se disuelve la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina en él, da una concentración (antes de la cristalización) de alrededor de 120 a 160 mg/ml.

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que la cantidad de disolvente no aromático da una concentración de 135 a 145 mg/ml.

16. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 15, que comprende hacer reaccionar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina con ácido fumárico para dar la sal de fumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

17. Un procedimiento para preparar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina cristalina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a partir de una disolución de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina en un disolvente aromático, procedimiento el cual comprende:

a) añadir agua y un ácido a la disolución de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina en el disolvente aromático;

ES 2 296 568 T1

b) separar las fases acuosa y orgánica;

c) añadir un disolvente no aromático y una base a la fase acuosa;

5 d) separar las fases acuosa y del disolvente no aromático;

e) secar la fase del disolvente no aromático;

10 f) cristalizar 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina a partir del disolvente no aromático; y

después, si se desea una sal farmacéuticamente aceptable, hacer reaccionar la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina con un ácido que produzca un anión farmacéuticamente aceptable.

15 18. Un procedimiento según la reivindicación 17, en el que el disolvente aromático es tolueno.

19. Un procedimiento según la reivindicación 17 ó 18, en el que la etapa (f) se lleva a cabo según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 17.

20 20. Una composición farmacéutica que comprende 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina, y un disolvente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. El uso de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos neuropsiquiátricos.

25 22. El uso de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina cristalina en la fabricación de un medicamento para tratar psicosis.

30

35

40

45

50

55

60

65