



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 356 135**

(51) Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06841525 .6**

(96) Fecha de presentación : **20.12.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1968983**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

(54) Título: **Procedimiento para la obtención de solvato mixto de olanzapina.**

(30) Prioridad: **05.01.2006 ES 200600059**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.04.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.04.2011

(73) Titular/es: **INKE, S.A.**
Polígono Industrial Can Pelegrí
c/ Argent, 1
08755 Castellbisbal, Barcelona ES

(72) Inventor/es: **Dalmases Barjoan, Pere y**
Herbera Espinal, Reyes

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 356 135 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

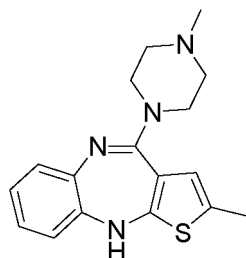
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de solvato mixto de olanzapina.

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la obtención de Solvato mixto de olanzapina.

En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la obtención de dicho solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en una proporción 1:1:1/2.

La olanzapina es una tienobenzodiazepina de fórmula (I):



(I)

que actúa como antagonista sobre receptores de la dopamina D1, D2, D3, D4 y D5; de la serotonina 5-HT2 y 5HT3; alfa-1-adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos H1.

La olanzapina se describe, por primera vez, en la patente EP0454436B1, en donde dicha tienobenzodiazepina se obtiene a partir de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina y N-metilpiperazina en DMSO/tolueno y aislando, a continuación, la olanzapina mediante adición de agua y cristalización con acetonitrilo.

En la patente EP0733635A1 se describen dos formas polimórficas de la olanzapina: la Forma I (metaestable) y la Forma II (estable), siendo la Forma I la obtenida en la primera patente EP0454436B1.

El carácter metaestable de la Forma I se refiere a una variación en el color en condiciones ambientales de almacenamiento.

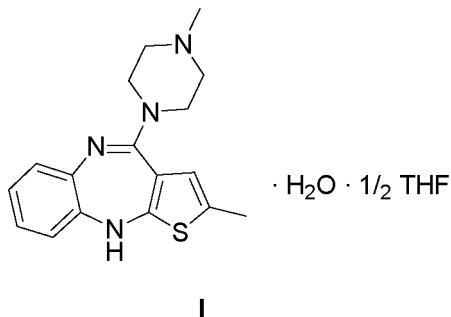
Las patentes EP0733634A1, US5703232 y EP0831098A2 reivindican la obtención de especies hidratadas y de solvatos de alcoholes de la olanzapina y su uso para la obtención de la Forma II (estable) de la olanzapina, si bien en la patente US 5703232 se llama Forma I a la forma estable (cuando, en los demás documentos se refieren a la Forma estable como Forma II).

En la patente US5637584 se reivindica el solvato de diclorometano de la olanzapina y un procedimiento para su obtención.

Finalmente en las patentes WO0218390A1, WO03097650A1, WO03055438A2, WO03101997 y WO2004006933A2 se reivindica la obtención de olanzapina Forma I. En la patente WO0218390A1 se obtiene la Forma I de la olanzapina a partir del dihidrato I, del monohidrato I o a partir de la Forma II, por cristalización en diclorometano. En la patente WO03097650A1 se obtiene la Forma I por extracción y posterior purificación con diclorometano de la olanzapina obtenida mediante condensación del 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina y N-metilpiperazina. En dicha patente se reivindica un solvato mixto de diclorometano/agua y un solvato mixto de DMSO/agua. En la patente WO03055438A2 se obtiene la Forma I por sucesivas cristalizaciones y decoloraciones en alcoholes C1-C4. En la patente WO03101997 se obtiene la Forma I por precipitación en una mezcla de un disolvente orgánico en medio básico como tolueno y sosa metanólica sembrando con la propia Forma I. En la patente WO2004006933A2 se obtiene la Forma I por cristalización de una mezcla de disolventes que contienen IPA. En algunas de las anteriores patentes, se describe la Forma I obtenida como estable frente a cambios de color.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento alternativo y mejorado para la obtención del solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en una proporción 1:1:1/2 (I):

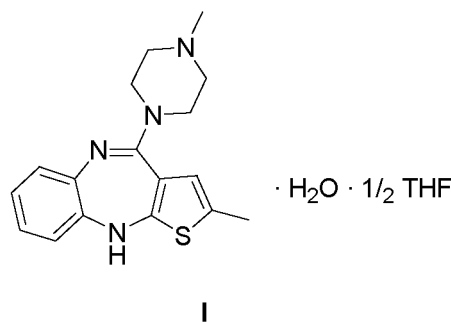


En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere a mejoras en el objeto de la patente núm. 200401850 (WO2006013435), por “Solvato mixto de olanzapina, procedimiento para su obtención y procedimiento para la obtención de la forma I de olanzapina a partir del mismo”, caracterizadas por el hecho de que se proporciona un nuevo procedimiento para la obtención de dicho solvato mixto que consiste, esencialmente, en la metilación de la N-desmetilolanzapina con sulfato de dimetilo, utilizando tetrahidrofurano y agua como disolventes.

Descripción detallada de la invención

Para mayor comprensión de las mejoras del objeto de la presente invención, se incluye a continuación un breve resumen del objeto de la patente núm. 200401850.

La patente tiene por objeto proporcionar un solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en una proporción 1:1:1/2 de fórmula (I):



que se identifica por su difractograma de Rayos X en polvo. En la Tabla 1 de más adelante se muestran los picos observados en un difractograma de Rayos X utilizando un difractómetro automático para polvo cristalino X'Pert de PHILIPS provisto de un tubo de Cu y un monocromador secundario de grafito (longitud de onda K. Cu, 1,5419 Å).

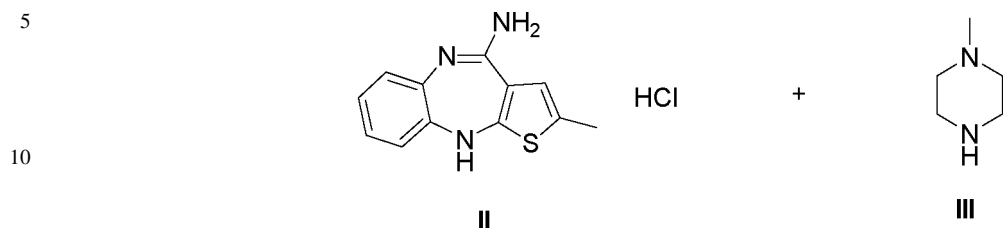
El difractograma de Rayos X del solvato se caracteriza por la posición (2θ), las distancias interplanares d y las intensidades relativas I/I_0 . Dicho difractograma revela como picos característicos de dicho solvato mixto.

TABLA 1		
Posición(°2)	d (m ⁻¹⁰)	I / I ₀
5	8,83	10,010
	9,05	9,777
	12,87	6,879
10	13,87	6,383
	14,19	6,243
	14,43	6,140
15	14,97	5,920
	18,12	4,896
	18,50	4,795
20	18,77	4,727
	19,43	4,570
	19,62	4,525
25	19,88	4,467
	20,20	4,396
	20,46	4,341
30	21,33	4,166
	22,58	3,938
	22,98	3,870
35	23,31	3,817
	24,23	3,674
	24,79	3,592
40	25,89	3,441
	26,61	3,350
	27,17	3,282
	27,29	3,268
45	27,79	3,211
	27,94	3,194
	28,46	3,136
50	30,11	2,968
	30,95	2,890
	32,38	2,765
55	33,31	2,689
	33,59	2,668
	37,75	2,383
60	39,35	2,290

La patente ES200401850 también se refiere a un procedimiento para la obtención de dicho solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2, que comprende solvatar una olanzapina cruda anhidra con una mezcla de tetrahidrofurano/agua en una proporción comprendida entre 1:10 y 10:1 v/v, a una temperatura comprendida entre 20 y 80°C.

ES 2 356 135 T3

Otro procedimiento alternativo que se describe en la patente ES200401850 para obtener dicho solvato mixto es partiendo de la condensación del clorhidrato de la 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (II) con un exceso de N-metilpiperacina (III)

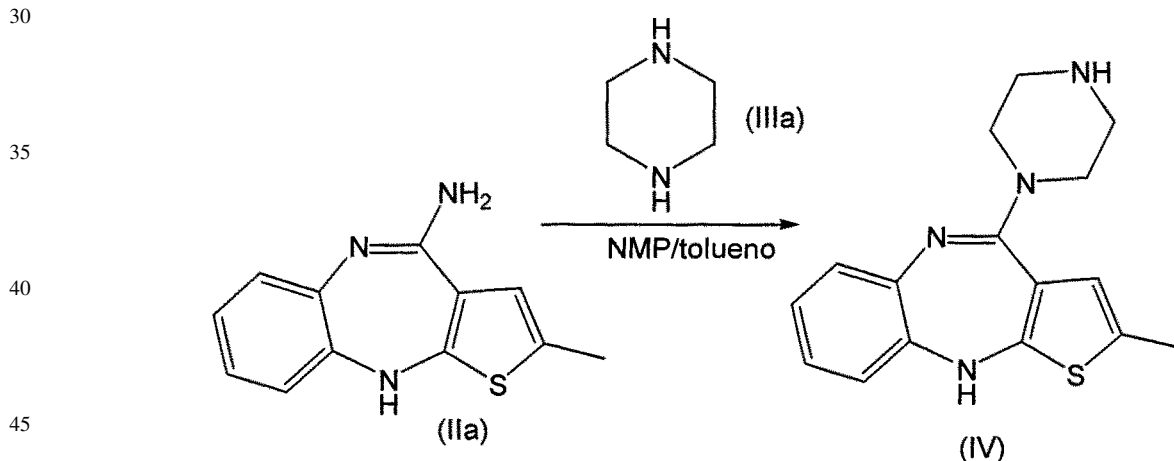


15 seguido de la destilación de la N-metilpiperacina sobrante y, finalmente, el crudo resultante se trata con una mezcla de tetrahidrofurano/agua en una proporción comprendida entre 1:10 y 10:1 v/v, precipitando el solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2.

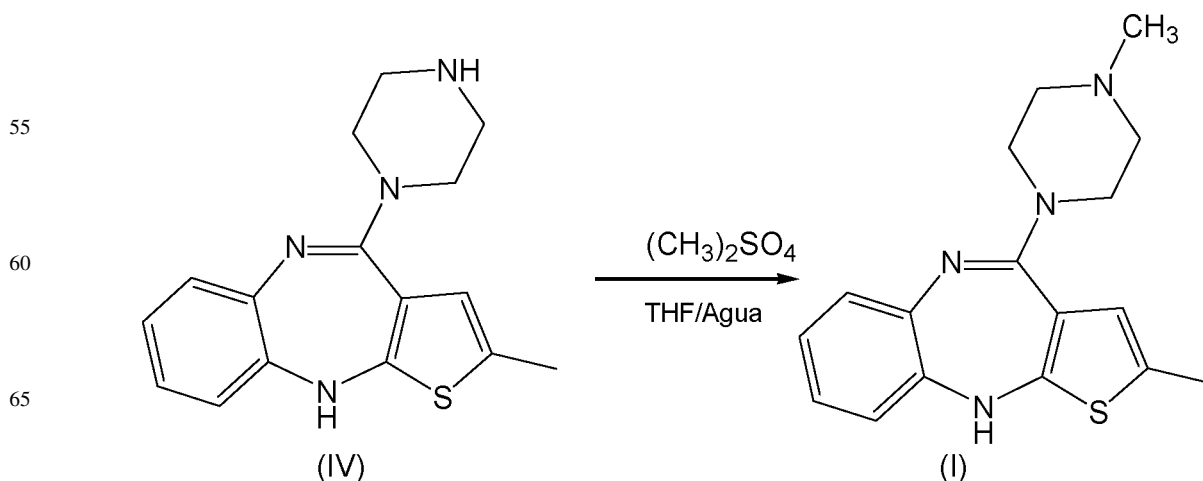
20 La patente ES200401850 también se refiere a la preparación de la olanzapina Forma I a partir del solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2. Dicho procedimiento comprende el secado del solvato al vacío a una presión que oscila entre 1 y 40 mmHg a una temperatura controlada entre 10 y 50°C.

25 La presente invención se refiere a un procedimiento alternativo para la obtención del solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2, que se caracteriza por el hecho de que se llevan a cabo las siguientes etapas:

a) Condensación del compuesto de fórmula (IIa) con piperacina de fórmula (IIIa) en presencia de por lo menos un disolvente aprótico, seguido de purificación por cristalización en tolueno anhidro:



50 b) Metilación de la N-desmetilolanzapina de fórmula (IV) con sulfato de dimetilo en presencia de tetrahidrofurano y agua como disolventes:



b) Obtención directa del solvato mixto de Olanzapina/agua/THF

c) Secado y obtención de la forma I de Olanzapina.

5

El producto (IV), N-desmetilolanzapina, es conocido y, por lo tanto, su obtención está al alcance de un conocedor en la materia.

10

En la presente invención la N-desmetilolanzapina se purifica por cristalización para en una segunda etapa someterla a una reacción de metilación con sulfato de dimetilo y así obtener olanzapina en solución de THF. Mediante la adición de agua se forma el solvato mixto de olanzapina/agua/THF que, posteriormente, es aislado.

15

Las mejoras en el presente procedimiento se basan en el hecho de que la utilización de la N-desmetilolanzapina como producto intermedio permite la purificación de este compuesto por cristalización en tolueno anhidro de forma que se mejora el perfil de impurezas presentes en el solvato mixto de olanzapina/agua/THF lo que a su vez permite la obtención de una olanzapina Forma I de elevada pureza.

20

Ventajosamente, la reacción de la etapa a) se lleva a cabo con piperacina en presencia de disolventes apróticos como N-metilpirrolidona (NMP) y/o tolueno o mezclas de ellos, a una temperatura entre 50°C y 150°C, preferiblemente entre 120 y 135°C. El producto obtenido se purifica por cristalización en tolueno anhidro. En la etapa b) la reacción se realiza en presencia de una o más bases inorgánicas como hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos, utilizando como disolvente una mezcla de THF y agua. La reacción tiene lugar por adición de un agente metilante, preferiblemente sulfato de metilo, a una temperatura entre 0°C y 30°C, preferiblemente entre 5°C y 15°C, bajo atmósfera inerte. Una vez finalizada la reacción se realiza un work-up con agua y ácido clorhídrico diluido llegándose a una solución de olanzapina en tetrahidrofurano.

25

La obtención del solvato mixto de olanzapina/agua/THF se realiza mediante adición de agua sobre dicha solución.

30

Las etapas de transformación del solvato mixto en olanzapina forma I mediante secado forman parte ya del contenido de la patente núm. 200401850.

A continuación, se incluye una realización de la presente invención que, a título de ejemplo no limitativo, describe la obtención del solvato mixto de olanzapina/THF/agua.

35 Ejemplo

Ejemplo 1

40

A una disolución preenfriada a 10°C de 0,125 Kg (3,125 moles) de hidróxido sódico y 0,261 Kg (1,891 moles) de carbonato potásico en 1,66 L de agua se añaden 8 L de tetrahidrofurano y 1,0 Kg (3,160 moles) de 2-metil-4-(1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (N-desmetilolanzapina purificada por cristalización en tolueno anhidro). A la suspensión resultante se adicionan a 10°C y bajo atmósfera de nitrógeno 0,484 Kg de sulfato de dimetilo disueltos en 0,83 L de tetrahidrofurano a lo largo de 2-3 horas. Acabada la adición se mantiene la agitación a 10°C durante 5 horas y seguidamente se calienta a 30°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Se añaden 0,666 L de agua y 0,075 L de ácido clorhídrico acuoso del 35% y se calienta la suspensión a 50°C hasta disolución total, obteniéndose una mezcla bifásica. Se decanta la fase acuosa inferior y se filtra la fase orgánica superior a 45-50°C. Se destilan 4,6 L de tetrahidrofurano a vacío, se añaden 4,3 L de agua a se completa la destilación del tetrahidrofurano. Se añaden 1,85 L de tetrahidrofurano y se calienta a reflujo. Se enfría a 5°C y se filtra el sólido resultante, que se lava dos veces con 1 L de agua.

50

El sólido obtenido se seca en la estufa de aire a 40°C hasta peso constante, obteniéndose 0,85 Kg (73%) del solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2.

55

Si se desea el solvato obtenido se purifica por disolución a reflujo en 3,4 L de THF seguido de adición de 0,85 L agua. Después de enfriar a 20-25°C durante una hora y, a continuación, a 0°C durante una hora más, se filtra el sólido y se seca en una estufa de aire a 42°C hasta peso constante obteniendo 750 g de solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en la proporción 1:1:1/2 con menos de un 0,2% de impurezas totales por HPLC.

60 Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

65

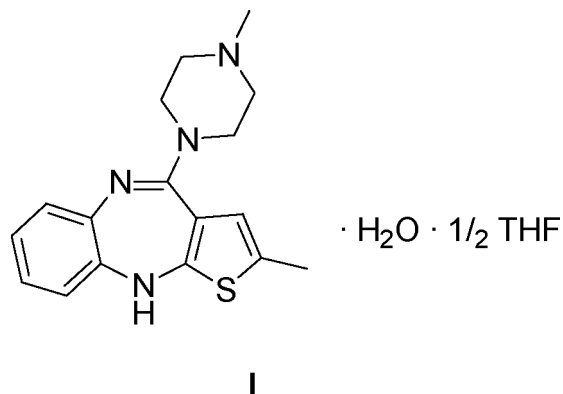
ES 2 356 135 T3

Documentos de patente citados en la descripción

	• EP 0454436 B1 [0004] [0005]	• WO 03097650A1 [0009]
5	• EP 0733635 A1 [0005]	• WO 03055438 A2 [0009]
	• EP 0733634 A1 [0007]	• WO 03101997 A [0009]
	• US 5703232 A [0007]	• WO 2004006933 A2 [0009]
10	• EP 0831098 A2 [0007]	• WO 200401850 A [0011] [0012]
	• US 5637584 A [0008]	[0024]
15	• WO 0218390 A1 [0009]	• WO 2006013435 A [0011]
		• ES 200401850 [0015] [0016] [0017]
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

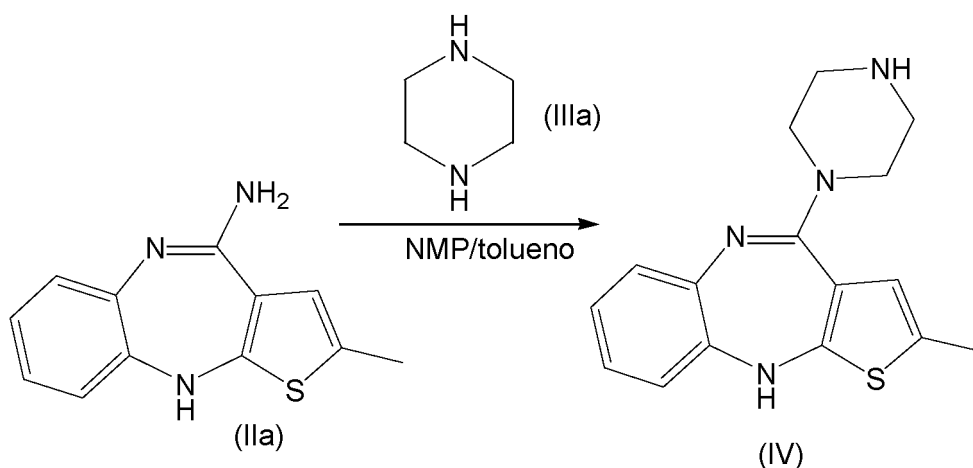
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un solvato mixto de olanzapina/agua/tetrahidrofurano en una proporción 1:1:1/2 de fórmula (I):

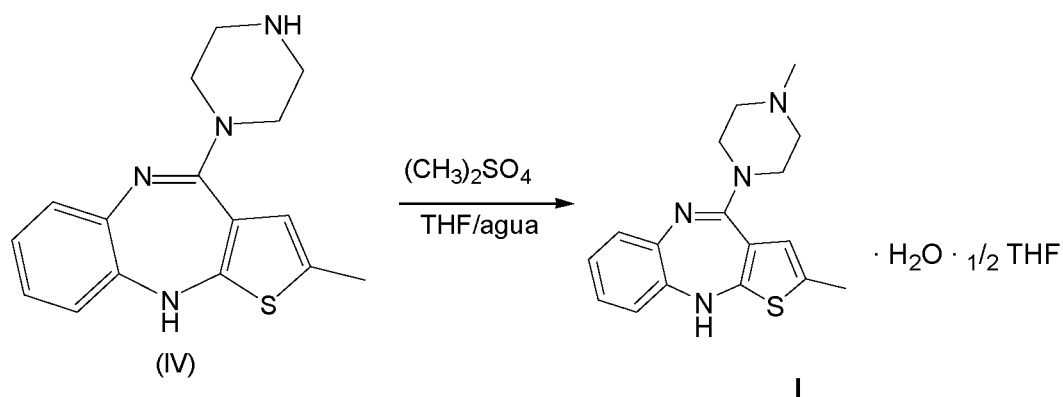


caracterizado por el hecho de que comprende llevar a cabo las siguientes etapas:

- a) Condensación del compuesto de fórmula (IIa) con piperacina de fórmula (IIIa) en presencia de por lo menos un disolvente aprótico, seguido de purificación por cristalización en tolueno anhidro:



- b) Metilación de la N-desmetilolanzapina de fórmula (IV) con sulfato de dimetilo en presencia de tetrahidrofurano y agua como disolventes y, a continuación, la obtención directa del solvato mixto de Olanzapina/agua/THF de fórmula I:



ES 2 356 135 T3

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que la reacción de la etapa a) se lleva a cabo con piperacina en presencia de N-metilpirrolidona (NMP) y/o tolueno o mezclas de los mismos.

5 3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción de la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción de la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 120 y 135°C.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción de la etapa b) se lleva a cabo en presencia de por lo menos una base inorgánica seleccionada entre un hidróxido o un carbonato de un metal alcalino, en presencia de una mezcla de THF y agua como disolvente.

15 6. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción de la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C, en atmósfera inerte.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** por el hecho de que dicha reacción de la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 5 y 15°C.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65