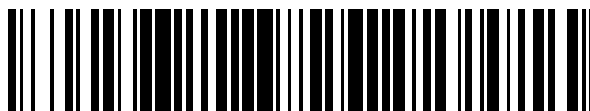


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 165**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08722032 .3**  
96 Fecha de presentación: **13.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2135870**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

54 Título: **Procedimiento para la producción de mirtazapina**

30 Prioridad:  
**22.03.2007 JP 2007075573**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.08.2012**

73 Titular/es:  
**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED  
27-1, SHINKAWA 2-CHOME, CHUO-KU  
TOKYO 104-8260, JP**

72 Inventor/es:  
**MAEDA, Chiharu y  
MAEDA, Takuma**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 386 165 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 producción de mirtazapina.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de mirtazapina, que es útil como antidepresivo. Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de mirtazapina mediante la ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado.

**Antecedentes de la técnica**

10 La mirtazapina es un compuesto antidepresivo útil, y puede sintetizarse mediante la ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado. Los métodos conocidos para aislar mirtazapina incluyen un método en el que la mezcla de reacción ciclada se diluye con agua y entonces se alcaliniza, y se separa el precipitado producido y entonces se extrae con cloruro de metileno y se concentra para obtener mirtazapina bruta (documento de patente 1); un método en el que la mezcla de reacción ciclada se diluye con agua y entonces se alcaliniza y se extrae en presencia de tolueno, se concentra y se cristaliza en un sistema de tolueno-heptano (documento de patente 2); y un método en el que la mezcla de reacción ciclada se diluye con agua y entonces se  
15 alcaliniza, se separa el producido precipitado, se concentran las aguas madres y se combinan ambos residuos obtenidos y se suspenden en isopropanol, tras lo cual se realizan la extracción y concentración para obtener mirtazapina bruta (véase el documento de patente 1).

[Documento de patente 1] Inspección pública de la patente japonesa n.º 2004-500324

[Documento de patente 2] Publicación de patente internacional n.º WO 01/038330

**20 Descripción de la invención****Problemas que van a solucionarse mediante la invención**

25 En los procedimientos convencionales, sin embargo, es necesario separar el precipitado después de que se produzca al alcalizar la mezcla de reacción ciclada, y entonces se extrae el precipitado con cloruro de metileno, o se alcaliniza la mezcla de reacción en presencia de tolueno y se extrae. Sin embargo, la pureza de la mirtazapina obtenida tras la concentración no es satisfactoria, y por tanto ha sido necesaria la recristalización.

30 Por otro lado, según las Directrices para Disolventes Residuales publicada por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) (denominado a continuación en el presente documento "directrices de la ICH"), el cloruro de metileno y tolueno son disolventes de clase 2 cuyos residuos en productos farmacéuticos deben limitarse, y se prefiere evitar el uso de tales disolventes en las fases finales de fabricación de fármacos.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la producción de mirtazapina como un procedimiento conveniente para obtener mirtazapina a partir de una mezcla de reacción obtenida mediante la ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado, a alta pureza y adecuada para su uso seguro como fármaco.

**35 Medios para solucionar los problemas**

Como resultado de mucha investigación sobre los problemas a los que se hizo referencia anteriormente, los presentes inventores han completado esta invención tras descubrir que el propanol, que está entre los disolventes de clase 3 con baja toxicidad según la guía de ICH y es miscible con agua, puede extraer inesperadamente mirtazapina de mezclas de reacción diluidas en agua en condiciones alcalinas.

40 Específicamente, la invención es la siguiente.

[1] Un procedimiento de producción para mirtazapina, caracterizado porque se diluye con agua una mezcla de reacción obtenida mediante ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado, se alcaliniza la dilución en presencia de propanol, se extrae la mirtazapina con propanol y se cristaliza la mirtazapina a partir del extracto.

45 [2] Un procedimiento de producción según [1] anterior, en el que la cantidad de propanol usada es de 130-500 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

[3] Un procedimiento de producción según [1] o [2] anterior, en el que se añade heptano tras alcalinizarse la dilución.

[4] Un procedimiento de producción según [3] anterior, en el que la cantidad de heptano usada es del 10-70% en peso con respecto al total de propanol y heptano.

50 [5] Un procedimiento de producción según uno cualquiera de [1] a [4] anterior, en el que se usa el ácido sulfúrico

concentrado a 300-400 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol para la ciclación, y se diluye la mezcla de reacción obtenida con agua a 100-400 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la mezcla de reacción.

5 [6] Un procedimiento de producción según uno cualquiera de [1] a [5] anterior, en el que se usa un hidróxido de metal alcalino para la alcalinización.

[7] Un procedimiento de producción según uno cualquiera de [1] a [6] anterior, en el que se decolora la mezcla de reacción que se ha diluido con agua a pH 3 o inferior.

#### Efecto de la invención

10 Según la invención, la extracción de la mezcla de reacción que se ha diluido con agua se lleva a cabo con propanol, que es un disolvente de clase 3 con baja toxicidad según las directrices de la ICH, y por tanto la mirtazapina obtenida puede usarse de manera segura como fármaco.

La extracción con propanol también proporciona cristales de pureza superior que la extracción con cloruro de metileno o tolueno, eliminando así la necesidad de recristalización.

15 Además, puesto que la mezcla de reacción que se ha diluido con agua se extrae directamente usando propanol en condiciones alcalinas, no hay necesidad de una etapa de extracción después de que se haya aislado el precipitado de mirtazapina que se produce, y por tanto se simplifica mucho el procedimiento.

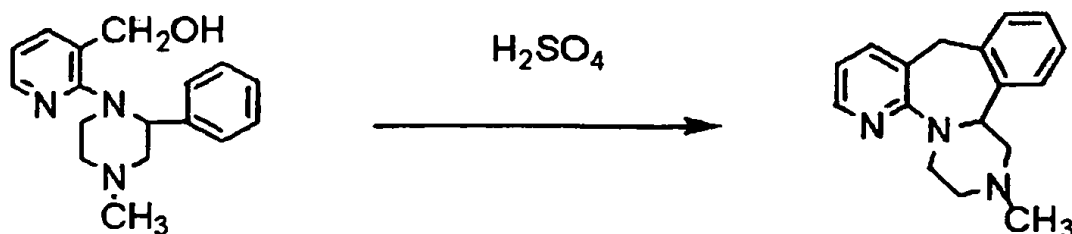
Además, la alcalinización tras la adición de propanol a la mezcla de reacción diluida con agua también facilita la disolución del precipitado de mirtazapina.

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

20 El 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol usado como material de partida según la invención puede sintetizarse mediante el método descrito en el documento WO01/23345 o WO01/042240, por ejemplo.

Se sintetiza mirtazapina (1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzacepina; n.º de registro CAS: 85650-52-8) mediante ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado, tal como se representa por la siguiente fórmula.

25 [Fórmula química 1]



Mirtazapina

30 El ácido sulfúrico concentrado usado es preferiblemente ácido sulfúrico concentrado al 97-99%. La cantidad de ácido sulfúrico concentrado usada será normalmente de 300-400 partes en peso y es preferiblemente de 340-380 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

35 La reacción se lleva a cabo mediante la adición de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol al ácido sulfúrico concentrado. La temperatura de la mezcla de reacción durante la adición es habitualmente de 0-50°C y preferiblemente de 5-40°C desde el punto de vista de la reducción de la liberación de calor y la limitación de la producción de impurezas de tipo alquitrán. La adición de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol se lleva a cabo preferiblemente en porciones (10-30 porciones, por ejemplo) desde el punto de vista de la promoción de manera eficaz de la reacción. Tras la adición del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol, se efectúa agitación durante 3-10 horas habitualmente a aproximadamente 20-50°C y preferiblemente a aproximadamente 30-40°C, para acelerar la reacción. La finalización de la reacción de ciclación puede confirmarse mediante HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución).

40 Tras la finalización de la reacción, la concentración de ácido sulfúrico de la mezcla de reacción se reduce habitualmente mediante un método tal como adición gota a gota a agua. Desde el punto de vista de la manejabilidad, la cantidad de agua usada es preferiblemente de 100-400 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la mezcla de reacción. La temperatura del líquido del diluyente se mantiene preferiblemente a aproximadamente 0-30°C, desde el punto de vista de la reducción de la liberación de calor y la limitación de la

producción de impurezas (alquitrán).

A esto le sigue preferiblemente decoloración con el fin de mejorar el tono de color y aumentar la pureza. El agente de decoloración puede ser carbono de decoloración o similar, y la decoloración puede llevarse a cabo a 5-35°C durante 10-60 minutos. Entonces se retira mediante filtración el agente de decoloración y se lava con habitualmente 500-600 partes en peso de agua con respecto a 100 partes en peso del agente de decoloración. Desde el punto de vista de la seguridad, la decoloración se lleva a cabo preferiblemente tras ajustar el pH del diluyente. El pH habitualmente no será superior a 3, y es preferiblemente de 1-2. Los presentes inventores han encontrado, sorprendentemente, que es importante desde el punto de vista de aumentar la pureza que la decoloración se lleve a cabo a un pH no superior a 3.

Se realiza el ajuste del pH con un álcali. Como ejemplos de álcalis pueden mencionarse hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, prefiriéndose hidróxido de sodio. El álcali se añade preferiblemente gota a gota como una disolución acuosa, a una concentración del 20-50% en peso y preferiblemente del 20-30% en peso desde el punto de vista de la manejabilidad. El ajuste del pH será habitualmente en un intervalo de 5-50°C y preferiblemente 10-35°C.

A continuación, se añade propanol al filtrado y se alcaliniza la mezcla para la extracción de mirtazapina. Es una característica de la invención que la mirtazapina se extrae de una disolución acuosa usando propanol, que es un disolvente de clase 3 con baja toxicidad según las directrices de la ICH y es normalmente miscible con agua en cualquier proporción, y esto permite que la mirtazapina se obtenga a pureza superior y en una forma segura para su uso como fármaco, que cuando se realiza la extracción con cloruro de metileno o tolueno. Es otra característica de la invención que para la alcalinización y extracción de mirtazapina, se añade propanol de antemano para lograr la extracción directa y más fácil de la mirtazapina a partir de la disolución acuosa, facilitando así la disolución del precipitado de mirtazapina y eliminando la necesidad de una etapa de extracción tras el aislamiento del precipitado de mirtazapina. La extracción con propanol es posible debido a que la disolución acuosa contiene una gran cantidad de sal inorgánica debido al ácido sulfúrico concentrado y el álcali.

El propanol usado puede ser o bien 1-propanol o bien 2-propanol. La cantidad de propanol usada es preferiblemente de 130-500 partes en peso, más preferiblemente 130-300 partes en peso y lo más preferiblemente 130-200 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol. Si la cantidad de propanol usada es inferior a 130 partes en peso, la mirtazapina no se disolverá tras la alcalinización de la mezcla de reacción, evitando así la separación de líquidos, mientras que si es superior a 500 partes en peso, el extracto puede contener impurezas (sal inorgánica del ácido sulfúrico concentrado y álcali, por ejemplo).

A la adición del propanol le sigue la alcalinización. El pH será normalmente de 8 o superior, y es preferiblemente de 10-12. El álcali usado para esta etapa puede ser el mismo álcali usado para el ajuste del pH mencionado anteriormente, y se añade preferiblemente gota a gota en forma de una disolución acuosa, a una concentración del 20-50% en peso y preferiblemente del 20-30% en peso desde el punto de vista de la manejabilidad. La temperatura de la mezcla de reacción durante el ajuste de pH será habitualmente de 20-50°C.

Según la invención, preferiblemente se añade el heptano tras la alcalinización, para la extracción con un disolvente mixto de propanol-heptano. Esto puede minimizar el acarreo de agua a la fase orgánica y por tanto es ventajoso para obtener un anhidrato de mirtazapina, mientras que también acorta el tiempo requerido para la eliminación por destilación del disolvente. La cantidad de heptano usada es preferiblemente del 10-70% en peso y más preferiblemente del 50-70% en peso basándose en el peso total del propanol y el heptano.

La extracción se lleva a cabo mientras que se calienta la disolución a 70-80°C, tras lo cual se realiza la separación de líquidos para eliminar la fase acuosa.

A continuación puede añadirse propanol o un disolvente mixto de propanol/heptano a la fase orgánica. Cuando se añade propanol, la cantidad será normalmente de 350-1000 partes en peso y preferiblemente de 600-950 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol. Cuando se añade un disolvente mixto de propanol/heptano, la cantidad de heptano es del 10-60% en peso con respecto al total de propanol y heptano, y la cantidad del disolvente mixto es habitualmente de 350-1000 partes en peso y preferiblemente de 350-700 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

La disolución puede someterse a tratamiento de deshidratación y, por ejemplo, puede usarse un agente deshidratante tal como sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o tamices moleculares. La cantidad de agente deshidratante usada será normalmente de 10-20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

A esto puede seguirle otro tratamiento de decoloración si es necesario, para la mejora del tono de color o el aumento de la pureza. Como agentes de decoloración pueden mencionarse alúmina activa, carbono de decoloración y similares. La alúmina A-11 (producto de Sumitomo Chemical Co., Ltd.) puede mencionarse como producto de alúmina activa. La cantidad de alúmina activa usada será normalmente de 5-30 partes en peso y preferiblemente de 10-20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

Shirasagi A (producto de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.) puede mencionarse como producto de carbono de decoloración. La cantidad de carbono de decoloración usada será normalmente de 2-10 partes en peso y preferiblemente de 4-6 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

5 La alúmina y el carbono de decoloración pueden usarse solos o en combinación.

La temperatura para la decoloración será normalmente de 15°C-40°C y preferiblemente de 20-35°C. El tiempo requerido para la decoloración es habitualmente de aproximadamente 15-30 minutos.

Entonces se filtra el agente de decoloración y se lava con propanol. La cantidad de propanol usada para lavar será habitualmente de 200-250 partes en peso con respecto a 100 partes en peso como agente de decoloración total.

10 Entonces se elimina mediante destilación el propanol o disolvente mixto de propanol/heptano. El disolvente puede eliminarse mediante destilación a presión atmosférica o a presión reducida. El grado de presión reducida puede ser de 0,6-40 kPa y preferiblemente de 4-30 kPa desde el punto de vista de la mejora de la velocidad de destilación.

15 Se elimina mediante destilación el disolvente hasta que se produzca el grado de cristalización necesario. Cuando se usa 2-propanol, se elimina mediante destilación el disolvente hasta que el 2-propanol permanece en el concentrado a 40-100 partes en peso y preferiblemente 40-80 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol. Cuando se usa 1-propanol, se elimina mediante destilación el disolvente hasta que el 1-propanol permanece en el concentrado a 40-100 partes en peso y preferiblemente 40-60 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.

20 La cristalización puede llevarse a cabo directamente a partir del concentrado obtenido, o en su lugar puede cristalizarse la mirtazapina en un disolvente de clase 3 de las directrices de la ICH, agua o una mezcla de los mismos. Desde el punto de vista de la capacidad de agitación y la mejora del rendimiento, preferiblemente se añade heptano para la cristalización. La cantidad de heptano será normalmente de 10-100 partes en peso y preferiblemente de 40-80 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol. Con el fin de garantizar una calidad estable, la temperatura durante la adición de heptano es preferiblemente de 55-70°C que no provocará deposición de los cristales. Preferiblemente se añade el heptano gota a gota.

25 Preferiblemente se añaden cristales de siembra de modo que la disolución obtenida tiene un tamaño de cristal uniforme. Habitualmente se añadirán a 48-55°C. La cantidad de cristales de siembra usada será normalmente de 0,005-0,1 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol. Entonces se maduran los cristales a 48-55°C durante aproximadamente 1-2 horas y se enfrían. El enfriamiento es preferiblemente enfriamiento gradual, por ejemplo a 0-10°C durante 1-10 horas y preferiblemente 5-8 horas.

30 Se aíslan los cristales de mirtazapina mediante filtración y se lavan con heptano o similares. La cantidad de heptano usada puede ser de 30-100 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol. Los cristales aislados pueden secarse a presión reducida a una temperatura de 45-65°C.

35 Este procedimiento conveniente permite la producción de mirtazapina a alta pureza y en una forma segura para su uso como fármaco.

### Ejemplos

La invención se explicará ahora en mayor detalle mediante los ejemplos, con el entendimiento de que la invención no se limita sólo a estos ejemplos.

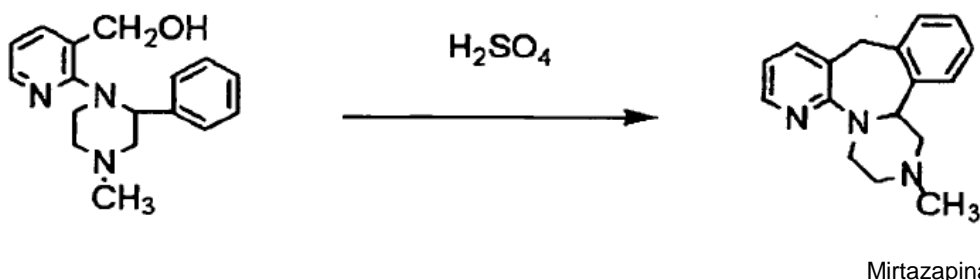
40 [Tabla 1]

#### Condiciones de HPLC:

	Columna	Fase móvil	Velocidad de flujo	Detector (UV)
Condiciones	ODS (4,6250 mm)	Tampón fosfato (pH=4) / acetonitrilo Condiciones de gradiente: 90/10 → 18/82	1,0 ml/min.	220 nm

### Ejemplo 1

[Fórmula química 2]



5 A 530 g (5,4 mol) de ácido sulfúrico al 98% se le añadieron 147,4 g (0,52 mol) de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol en porciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 3 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno a 30-40°C. Entonces se agitó la mezcla a 30-40°C durante aproximadamente 6 horas. Tras la confirmación de la desaparición del material de partida mediante HPLC, se obtuvo una cantidad de 677 g de mezcla de reacción. Se añadió gota a gota una porción de 260 g de la mezcla de reacción a 408 g de agua a 5-26°C para la dilución. Se lavó el recipiente que contenía la mezcla de reacción con 25,5 g de ácido sulfúrico al 98%, y se añadió al diluyente. Se ajustó el pH a 1,5 mediante adición gota a gota de 635,8 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% al diluyente a 13-30°C. Tras añadir entonces 21 g de carbono de decoloración y agitar a 30-33°C durante 45 minutos, se filtró la mezcla y se lavó con 108 g de agua, y se separó el filtrado en 2 partes.

15 A 699 g del filtrado separado se le añadieron 51 g de 2-propanol, y entonces se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a 30-33°C hasta pH 11,2 (53,4 g de disolución usada). Se realizó la separación de líquidos a una temperatura de aproximadamente 76°C. Tras añadir entonces 255 g de 2-propanol a la fase orgánica, se añadieron 4,8 g de alúmina A-11 (producto de Sumitomo Chemical Co., Ltd.), se agitó la mezcla a aproximadamente 28°C durante 15 minutos y entonces se añadieron 1,4 g de carbono de decoloración y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Entonces se retiró mediante filtración el agente de decoloración y se lavó con 14,2 g de 2-propanol. Se concentró el filtrado a presión reducida y se eliminó mediante destilación el 2-propanol hasta obtener un residuo concentrado de 38,5 g. Tras añadir entonces 7,5 g de 2-propanol y calentar hasta 66°C, se añadieron 15 g de heptano. Se añadió una pequeña cantidad de cristales de siembra de mirtazapina a aproximadamente 53°C, y se maduraron a 50°C durante 1 hora y entonces se enfriaron hasta 1°C a lo largo de un periodo de 6 horas. Se retiraron mediante filtración los cristales y se lavaron con 14 g de heptano. Entonces se secaron a presión reducida a aproximadamente 60°C obteniendo 21,2 g de mirtazapina como cristales blancos. El rendimiento fue del 80% y la pureza mediante HPLC fue del 99,98%.

### 25 Ejemplo 2

30 A 699 g del resto del filtrado que se había separado en dos partes en el ejemplo 1 se le añadieron 51 g de 1-propanol, y entonces se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a 22-30°C hasta pH 11,8 (54,1 g de disolución usada). Se realizó la separación de líquidos a una temperatura de aproximadamente 76°C. Tras añadir entonces 170 g de 1-propanol a la fase orgánica y enfriar hasta aproximadamente 27°C, se añadieron 4,8 g de alúmina A-11 (producto de Sumitomo Chemical Co., Ltd.), se agitó la mezcla a aproximadamente 23°C durante 15 minutos, se añadieron 1,4 g de carbono de decoloración y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Tras la filtración, se lavó el agente de decoloración con 14,2 g de 1-propanol. Se concentró el filtrado a presión reducida a aproximadamente 70°C y se eliminó mediante destilación el 1-propanol hasta obtener un residuo concentrado de 37,1 g. Tras añadirse 1,9 g de 1-propanol y calentar, se añadieron 16 g de heptano. Se añadió una pequeña cantidad de cristales de siembra de mirtazapina a aproximadamente 48°C y se maduraron a aproximadamente 50°C durante 1 hora, y entonces se enfriaron hasta 1°C a lo largo de un periodo de 6 horas. Se retiraron mediante filtración los cristales y se lavaron con 14 g de heptano. Entonces se secaron a presión reducida a aproximadamente 60°C durante 1 hora obteniendo 19,6 g de mirtazapina como cristales blancos. El rendimiento fue del 73,9% y la pureza mediante HPLC fue del 99,97%.

### 40 Ejemplo 3

45 A 102 g (1,04 mol) de ácido sulfúrico al 98% se le añadieron 28,3 g (0,1 mol) de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol en porciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 4 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno a aproximadamente 40°C. Entonces se agitó la mezcla a aproximadamente 40°C durante 5 horas. Se confirmó la desaparición del material de partida mediante HPLC. Se añadió gota a gota la mezcla de reacción a 204 g de agua para dilución. Se lavó el recipiente que contenía la mezcla de reacción con 13 g de ácido sulfúrico al 98%, y se añadió al diluyente. Se ajustó el pH a 1-2 mediante adición gota a gota de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% al diluyente a 13-30°C. Tras añadir entonces 10 g de carbono de decoloración y agitar a 30-31°C durante 40 minutos, se filtró la mezcla y se lavó con 54 g de agua. Al filtrado se le añadieron 37 g de 2-propanol, y entonces se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% a 25-35°C hasta pH 11 (62 g de disolución usada). Tras añadirse a continuación 57 g de heptano, se realizó la separación de líquidos a una temperatura de aproximadamente 70°C. A la fase orgánica se le añadieron 99 g de 2-propanol y 15 g de heptano, y entonces se añadieron 5 g de alúmina A-11 (producto de Sumitomo Chemical Co., Ltd.), se añadieron

- 5 adicionalmente 1,4 g de carbono de decoloración y se agitó la mezcla a aproximadamente 30°C durante 15 minutos. Entonces se retiró mediante filtración el agente de decoloración y se lavó con 14 g de 2-propanol. Se concentró el filtrado a presión atmosférica hasta obtener un residuo concentrado de 38,2 g. Se añadió una pequeña cantidad de cristales de siembra de mirtazapina a aproximadamente 53°C y se maduraron durante 2 horas, y entonces se enfriaron hasta aproximadamente 1°C. Se retiraron mediante filtración los cristales y se lavaron con 14 g de heptano. Se secaron a presión reducida a aproximadamente 60°C obteniendo 21,2 g de mirtazapina como cristales blancos. El rendimiento fue del 80% y la pureza mediante HPLC fue del 99,98%.

Aplicabilidad industrial

- 10 Según la invención, es posible producir convenientemente mirtazapina a partir de una mezcla de reacción obtenida mediante ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado, a alta pureza y en una forma adecuada para su uso seguro como fármaco.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de producción para mirtazapina, caracterizado porque se diluye con agua una mezcla de reacción obtenida mediante la ciclación de 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol con ácido sulfúrico concentrado, se alcaliniza la dilución en presencia de propanol, se extrae la mirtazapina con propanol y se cristaliza la mirtazapina a partir del extracto.
2. Procedimiento de producción según la reivindicación 1, en el que la cantidad de propanol usada es de 130-500 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol.
3. Procedimiento de producción según la reivindicación 1 ó 2, en el que se añade heptano tras alcalinizarse la dilución.
4. Procedimiento de producción según la reivindicación 3, en el que la cantidad de heptano usada es del 10-70% en peso con respecto al total de propanol y heptano.
5. Procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usa el ácido sulfúrico concentrado a 300-400 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del 2-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)piridin-3-metanol para la ciclación, y se diluye la mezcla de reacción obtenida con agua a 100-400 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la mezcla de reacción.
6. Procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se usa un hidróxido de metal alcalino para la alcalinización.
7. Procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se decolora la mezcla de reacción que se ha diluido con agua a pH 3 o inferior.