

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 603**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/227** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2007 E 07852898 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2079723**

54 Título: **Procedimiento para preparar aripiprazol anhidro de tipo I**

30 Prioridad:

**24.10.2006 US 853768 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.04.2013**

73 Titular/es:

**CAMBREX CHARLES CITY, INC. (100.0%)  
1205 11TH STREET  
CHARLES CITY, IA 50616, US**

72 Inventor/es:

**BECICKA, BRIAN T.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 401 603 T3**

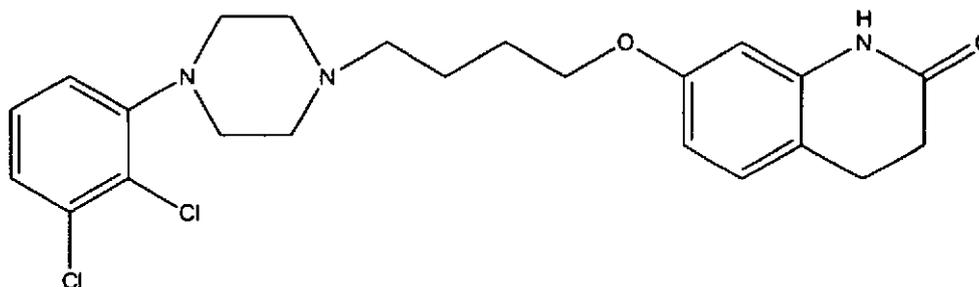
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 preparar aripiprazol anhidro de tipo I

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 7-[4[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2-(1H)-quinolina anhidra (Tipo I) (Aripiprazol anhidro de Tipo I). El aripiprazol tiene la siguiente fórmula estructural (A):

**Antecedentes de la invención**

10 El aripiprazol es un agente antipsicótico atípico útil para el tratamiento de la esquizofrenia. La esquizofrenia es un tipo de psicosis común caracterizada por delirios, alucinaciones e introversión frecuente, entre otros. Normalmente la aparición de esquizofrenia tiene lugar entre la edad de 16 y 25 y afecta a 1 de cada 100 personas en el mundo. Es más prevalente que la enfermedad del Alzheimer, la esclerosis múltiple, la diabetes dependiente de insulina y la distrofia muscular. El diagnóstico precoz y el tratamiento pueden conducir a una recuperación y a un desenlace clínico significativamente mejores. Además, la intervención terapéutica precoz puede evitar la hospitalización costosa.

15 Las patentes de Estados Unidos N° 4.734.416 y 5.006.528, ambas cedidas a Otsuka, describen aripiprazol y su preparación. Estas patentes también desvelan diversas sales de aripiprazol y su preparación. La preparación de aripiprazol anhidro convencional de Tipo 1 también se desveló en el Fourth Japanese-Korean Symposium on Separation Technology (6-8 de octubre, 1996). De acuerdo con Proceedings of the  
20 4th Japanese-Korean Symposium on Separation Technology, los cristales de aripiprazol anhidro se fabrican por medio de calentamiento, a 80 °C, de aripiprazol hidratado previamente recristalizado a partir de una solución acuosa de etanol.

25 El documento WO 03/026659 (que corresponde a la Publicación de Estados Unidos 2004/0058935) también muestra un procedimiento de preparación de un hidrato convencional de aripiprazol hidratado en el que se disuelven cristales puros de aripiprazol en un disolvente orgánico acuoso, posteriormente se calienta la solución y a continuación se enfría. Como se ha descrito, el disolvente orgánico es uno que es miscible con agua, tal como por ejemplo un alcohol, acetona, un éter y sus mezclas. Aparentemente, se prefiere etanol. La cantidad de agua en el disolvente acuoso puede ser del 10-25 % en volumen del disolvente, o preferentemente próxima al 20 % en volumen.

30 La publicación de patente de Estados Unidos 2005/0277650 alega que el aripiprazol hidratado preparado según el documento WO 03/026659 no proporciona resultados coherentes y que es posible preparar aripiprazol convencional por medio de un procedimiento modificado con resultados más coherentes.

35 En particular, la publicación de patente de Estados Unidos 2005/0277650 describe un procedimiento para preparar aripiprazol hidratado en el que se disuelve aripiprazol en un disolvente orgánico acuoso; se calienta la solución hasta una temperatura de aproximadamente 67 °C; se siembra la solución caliente con cristales hidratados de aripiprazol a una temperatura por encima de aproximadamente 67 °C; se enfría la solución sembrada de este modo hasta una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 55°C y se mantiene a esa temperatura a medida que se forman los cristales; seguido de enfriamiento adicional de la solución a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C y manteniendo dicha temperatura a medida que se forman los cristales; separar los cristales de la solución enfriada; y secar los cristales separados a una temperatura  
40 de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50 °C hasta que el contenido de agua de los cristales secos sea de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 4,5 por ciento en peso.

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es una difractograma de rayos-X de polvo (XRD) de un cristal de aripiprazol anhidro obtenido en la muestra final del Lote 1 secado durante 40 horas en el intervalo de 60 a 65 °C según se describe en el Ejemplo.

La Figura 2 es un difractograma de rayos-X de polvo (XRD) de un cristal de aripiprazol anhidro obtenido en la muestra final del Lote 2 secado durante 40 horas en el intervalo de 60 a 65 °C según se describe en el Ejemplo.

La Figura 3 es un difractograma de rayos-X de polvo (XRD) de un cristal de aripiprazol anhidro obtenido en la muestra final del Lote 3 secado durante 40 horas en el intervalo de 60 a 65 °C según se describe en el Ejemplo.

5 La Figura 4 es un difractograma de rayos-X de polvo (XRD) de un cristal de aripiprazol anhidro obtenido en la muestra final del Lote 1 secado durante 40 horas en el intervalo de 70 a 80 °C según se describe en el Ejemplo.

La Figura 5 es un difractograma de rayos-X de polvo (XRD) de un cristal de aripiprazol anhidro obtenido en la muestra final del Lote 2 secado durante 40 horas en el intervalo de 70 a 80 °C según se describe en el Ejemplo.

10 La Figura 6 es un difractograma de rayos-X de polvo (XRD) de un cristal de aripiprazol anhidro obtenido en la muestra final del Lote 3 secado durante 40 horas en el intervalo de 70 a 80 °C según se describe en el Ejemplo.

### **Descripción detallada de la invención**

Los inventores de la presente invención han descubierto que se pueden obtener cristales adicionales de Aripiprazol anhidro de Tipo I de manera coherente por medio del uso de cristales convencionales, anhidros, de Tipo I para sembrar una solución orgánica acuosa de aripiprazol.

15 De este modo, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de cristales convencionales de aripiprazol anhidro de Tipo I.

En una realización, el procedimiento para preparar aripiprazol anhidro de Tipo I comprende:

20 (A) disolver aripiprazol, o una de sus sales de ácido, en un disolvente orgánico miscible en agua (preferentemente un disolvente alcohólico) que contiene, opcionalmente, hasta un 50 % de agua (en volumen) y normalmente hasta un 30 % de agua (en volumen), con calentamiento para formar una solución de aripiprazol o una de sus sales de ácido;

(B) cuando la solución comprende una sal de ácido, añadir una base a la solución en una cantidad suficiente para neutralizar la sal de ácido;

(C) opcionalmente, poner en contacto la solución con carbono de decoloración o tierras diatomeas;

25 (D) mientras se mantiene la temperatura de la solución por encima de aproximadamente 70 °C, añadir agua suficiente para producir una solución orgánica acuosa que contiene al menos un 5 % de agua (en volumen);

(E) enfriar la solución orgánica acuosa, según se requiera, hasta una temperatura de 25 a 78 °C, normalmente hasta una temperatura de 45 a 78 °C, y sembrar la solución con cristales de aripiprazol anhidro de Tipo I;

30 (F) agitar la solución orgánica acuosa a una temperatura dentro del intervalo de 25 a 78 °C, normalmente a una temperatura dentro del intervalo de 45 a 60 °C, para iniciar la cristalización y formar una suspensión que contiene cristales de aripiprazol;

(G) enfriar la suspensión de aripiprazol con agitación hasta una temperatura dentro del intervalo de 15 a 25 °C, y mantener la suspensión en ese intervalo de temperatura durante al menos 2 horas para completar la formación de cristales;

35 (H) aislar los cristales por medio de filtración y, opcionalmente, lavar los cristales con un disolvente orgánico; y

(I) secar los cristales aislados al vacío y a una temperatura no mayor de 80 °C hasta que los cristales aislados contengan menos de aproximadamente el 1,0 % en peso de agua.

40 Disolventes orgánicos miscibles con agua que se pueden usar para preparar aripiprazol anhidro incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y pentanol, ácido acético, tetrahydrofurano, acetonitrilo y sus mezclas. Preferentemente, se usa un disolvente alcohólico y especialmente se usa isopropanol (alcohol isopropílico).

El disolvente orgánico acuoso contiene del 5 al 50 % de agua en volumen, normalmente del 5 al 30 % de agua, más normalmente del 15 al 25 % de agua, y de la manera más frecuente aproximadamente un 20 % de agua en volumen.

45 La siembra de la solución orgánica acuosa comprende añadir cristales de aripiprazol anhidro de Tipo I, normalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % al 1,0 % en peso de aripiprazol disuelto, y normalmente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso. Se añaden cristales de siembra a la solución alcohólica acuosa enfriada a una temperatura dentro del intervalo de 25 a 78 °C, normalmente la solución alcohólica acuosa se encuentra a una temperatura dentro del intervalo de 45 a 78 °C.

50

Preferentemente, los cristales aislados se secan hasta un contenido de humedad menor del 0,5 %, más normalmente menor del 0,1 % y con frecuencia hasta un contenido de humedad menor del 0,05 %. Generalmente, los cristales aislados se secan durante un período de tiempo que varía de forma inversa con la temperatura. Preferentemente, los cristales aislados se secan a una temperatura dentro del intervalo de 60 a 70 °C, durante un período de hasta 40 horas. Normalmente, el secado viene acompañado de un medio de asistencia de vacío.

El procedimiento de la presente invención constituye un procedimiento simple y susceptible de escalado industrial que resulta farmacéuticamente aceptable para la síntesis coherente de aripiprazol anhidro de Tipo I.

Una realización específica del procedimiento de la presente invención se ilustra con más detalle con referencia al siguiente ejemplo, que se proporciona únicamente a modo de ilustración y no debería interpretarse como limitante del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

### Ejemplo

#### Preparación de aripiprazol anhidro de Tipo I

Se puede preparar aripiprazol en bruto, o una de sus sales de ácido, por medio de cualquier forma convencional. En el presente ejemplo, la fuente de aripiprazol es una sal en bruto de HCl de aripiprazol.

Se somete a reflujo aripiprazol HCl (794,5 partes en peso (pep)) en isopropanol (1089,9 pep) para retirar, por medio de destilación, cualesquiera disolventes residuales, y posteriormente se enfría para terminar las condiciones de reflujo. Se añade hidróxido de sodio (22,1 pep de una solución acuosa al 50 % en peso) y se agita durante 30 minutos a una temperatura de 75-80 °C para neutralizar la sal de HCl. El pH de una muestra de 2 ml de la suspensión resultante en 10 ml de agua no debería ser menor de 12 (añadir hidróxido de sodio adicional según sea necesario para aumentar el pH hasta no menos de 12). Se filtra la solución caliente en contacto bien con el carbono de decoloración o con tierras diatomeas (13 pep) como absorbente. Se descartan los sólidos, las sales y el absorbente. Manteniendo el filtrado a una temperatura por encima de 70 °C, tal como de 75-80 °C, se añade agua en una cantidad (140 pep) suficiente para proporcionar una solución acuosa de isopropanol que contiene aproximadamente un 20 % en volumen de agua. Posteriormente, se enfría la solución hasta aproximadamente 60 °C y se añaden cristales de aripiprazol anhidro de Tipo I (0,07 pep) y se agita la solución. Se inicia la cristalización por medio de agitación de la solución sembrada a una temperatura dentro del intervalo de 55-60 °C durante una (1) hora y posteriormente a una temperatura dentro del intervalo de 45-50 °C durante una (1) hora adicional. Durante un período de dos (2) horas posterior, se enfría la suspensión de forma gradual hasta una temperatura dentro del intervalo de 15-25 °C, y posteriormente se mantiene a una temperatura dentro del intervalo de 15-25 °C con agitación durante al menos dos (2) horas adicionales. Se filtra la suspensión, se re-suspende con agua (285 pep), se filtra de nuevo y se lava con isopropanol (78,8 pep) para producir una torta húmeda de aripiprazol.

Se coloca una parte de la torta húmeda de aripiprazol (20 g), preparada de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, en un horno de secado, se mantiene el horno a una temperatura entre 60 y 65 °C y a un vacío de 22 pulgadas (55,8 cm) de Hg durante un período de 40 horas. También se coloca un disco de pentóxido fosforoso (desecante) en el horno. De forma periódica, se retira aproximadamente una muestra de un gramo (1) de la torta húmeda de aripiprazol del horno y se analiza el contenido de humedad por medio del procedimiento de valoración volumétrica de Karl Fischer y también se analiza la higroscopicidad. Al final del período de 40 horas, se analizó el contenido de humedad de la muestra final usando un procedimiento de valoración coulométrico de Karl Fischer y se determinó también la higroscopicidad de la muestra. La Tabla siguiente presenta los valores finales de contenido de humedad e higroscopicidad.

Se coloca otra parte de la torta húmeda de aripiprazol (20 g), preparada de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, en un horno de secado, se mantiene el horno a una temperatura entre 70 y 80 °C y a un vacío de 22 pulgadas (55,8 cm) de Hg durante 40 horas. También se coloca un disco de pentóxido de fósforo (desecante) en el horno con el fin de facilitar el secado. De forma periódica, se retira aproximadamente una muestra de un (1) gramo de la torta húmeda de aripiprazol del horno y se analiza el contenido de humedad por medio del procedimiento de valoración volumétrica de Karl Fischer y también se analiza su higroscopicidad. Al final del período de 40 horas, se analizó el contenido de humedad de la muestra final usando un procedimiento de valoración coulométrico de Karl Fischer y se determinó también la higroscopicidad de la muestra. La Tabla siguiente presenta los valores finales de contenido de humedad e higroscopicidad.

TABLA

	40 horas en un horno de 60 a 65 °C		40 horas en un horno de 70 a 80 °C	
	Humedad (%)	Higroscopicidad (%)	Humedad (%)	Higroscopicidad (%)
Lote 1	0,03	3,2	0,03	0,8
Lote 2	0,03	1,2	0,02	0,7
Lote 3	0,03	1,8	0,02	0,4

## ES 2 401 603 T3

Como se observa, las muestras tienen la higroscopicidad de aripiprazol anhidro de Tipo I.

Los datos de XRD de los Lotes 1, 2 y 3 de aripiprazol anhidro producidos en las dos condiciones de secado se proporcionan en las Figuras 1 a 6.

- 5 Se ha descrito la presente invención con referencia a las realizaciones específicas. A menos que se indique lo contrario de manera específica, todos los porcentajes están en peso. A lo largo de la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se pretende que el término "aproximadamente" englobe + o - 5 % y preferentemente sea únicamente aproximadamente + o - 2 %.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para preparar cristales de aripiprazol anhidro higroscópico de Tipo I, comprendiendo dicho procedimiento:

- 5 (A) disolver aripiprazol, o una de sus sales de ácido, en un disolvente orgánico miscible en agua, que contiene, opcionalmente, hasta un 50 % de agua (en volumen), con calentamiento para formar una solución de aripiprazol o una solución de una de sus sales de ácido;
- (B) cuando la solución comprende una solución de sal de ácido, añadir una base a la solución en una cantidad suficiente para neutralizar la sal de ácido;
- 10 (C) opcionalmente, poner en contacto la solución con carbono de decoloración o tierras diatomeas;
- (D) mantener la temperatura de la solución por encima de 70 °C y añadir agua suficiente para producir una solución orgánica acuosa que contiene al menos un 5 % de agua (en volumen);
- (E) enfriar la solución orgánica acuosa, según se requiera, hasta una temperatura de 25 a 78 °C y sembrar la solución con cristales de aripiprazol anhidro higroscópico de Tipo I;
- 15 (F) agitar la solución orgánica acuosa a una temperatura dentro del intervalo de 25 a 78 °C para iniciar la cristalización y formar una suspensión que contiene cristales de aripiprazol;
- (G) enfriar la suspensión de aripiprazol con agitación hasta una temperatura dentro del intervalo de 15 a 25 °C, y mantener la suspensión en ese intervalo de temperatura durante al menos 2 horas para completar la formación de cristales;
- 20 (H) aislar los cristales por medio de filtración y, opcionalmente, lavar los cristales con un disolvente orgánico; y
- (I) secar los cristales aislados al vacío y a una temperatura no mayor de 80 °C hasta que los cristales aislados contengan menos de aproximadamente el 1,0 % en peso de agua.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico miscible en agua contiene opcionalmente hasta un 30 % de agua (en volumen), se enfría la solución orgánica acuosa, según se requiera, hasta una temperatura de 45 a 78 °C en la etapa (E) y se agita la solución orgánica acuosa a una temperatura dentro del intervalo de 45 a 60 °C en la etapa (F).

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el disolvente orgánico comprende un disolvente alcohólico seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y pentanol.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente alcohólico comprende isopropanol.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la solución orgánica acuosa contiene del 5 al 30 % de agua (en volumen).

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la solución orgánica acuosa contiene del 15 al 25 % de agua (en volumen).

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la siembra se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de 45 a 60 °C.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la siembra comprende añadir cristales de aripiprazol anhidro higroscópico de Tipo I en una cantidad del 0,05 al 1,0 % en peso del aripiprazol original.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la siembra comprende añadir cristales de aripiprazol anhidro higroscópico en una cantidad del 0,1 % en peso del aripiprazol original.

40

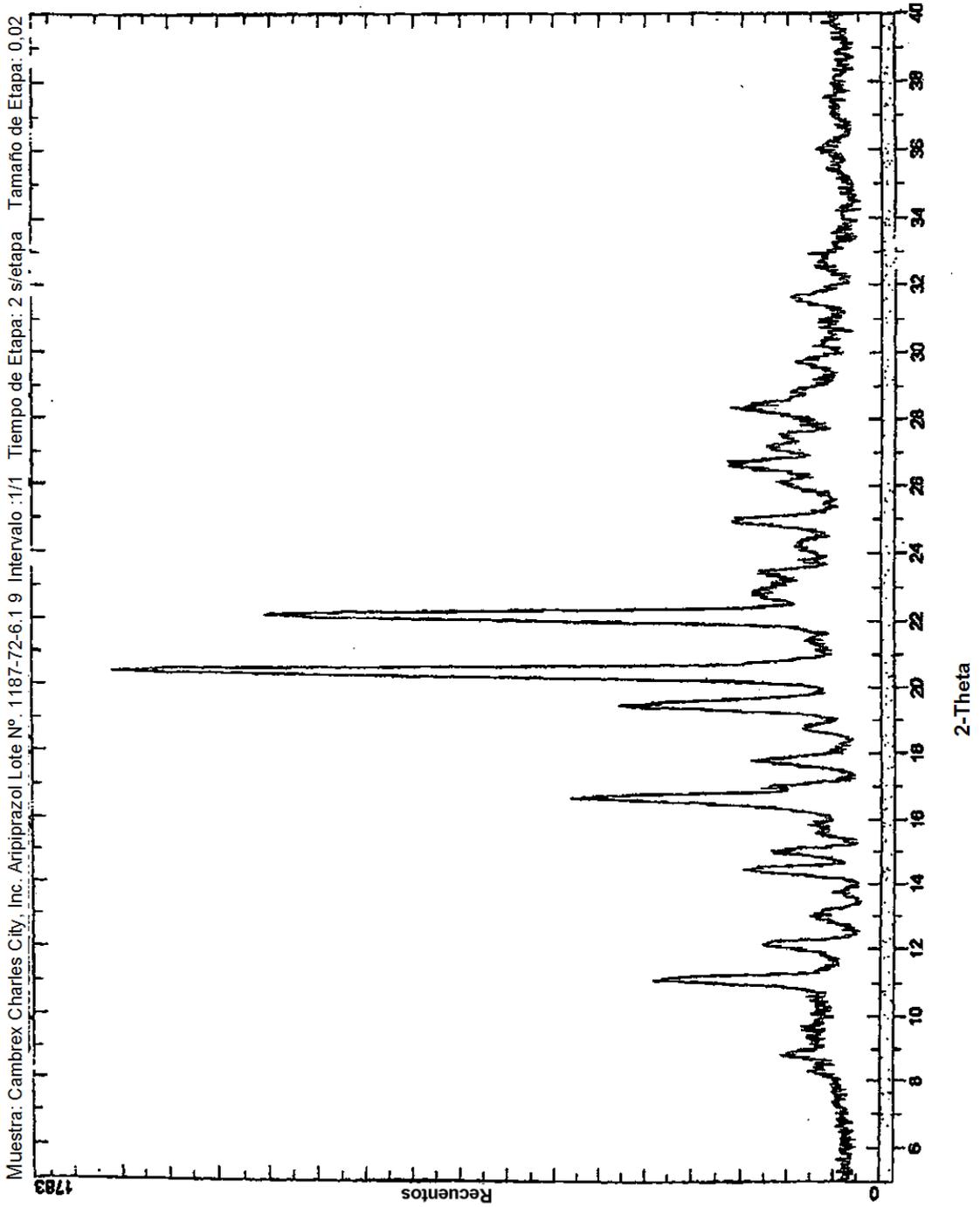


FIGURA 1

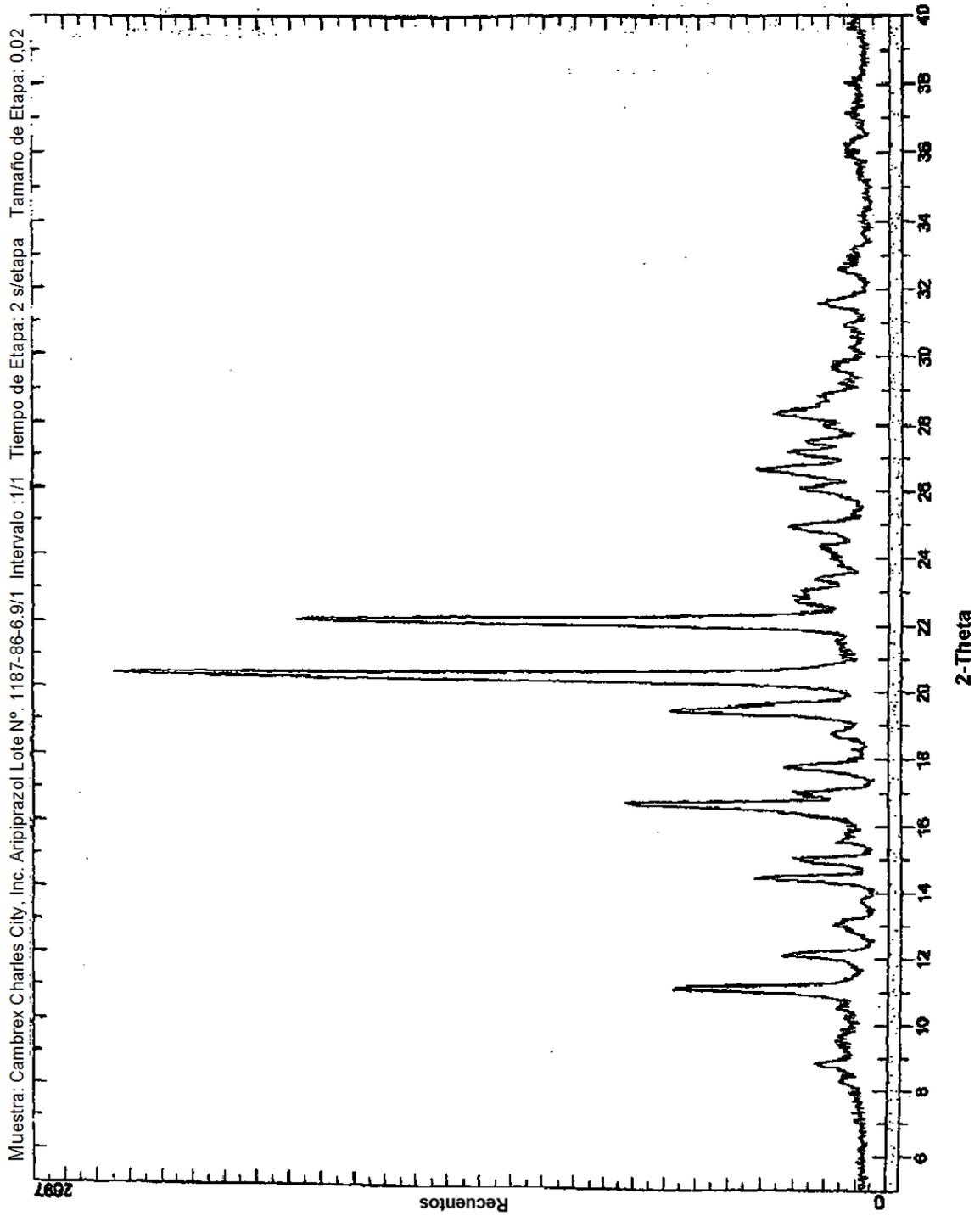


FIGURA 2

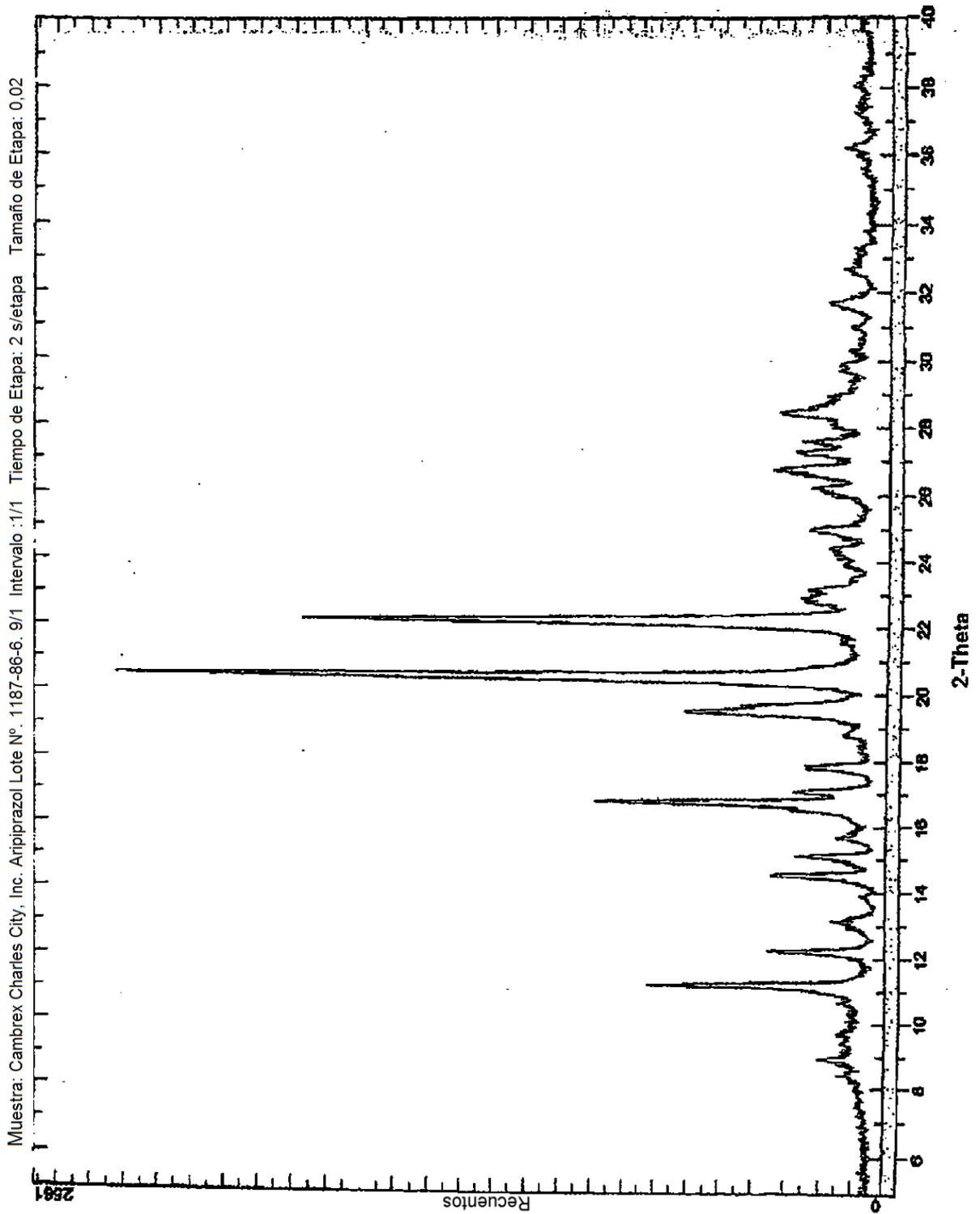


FIGURA 3

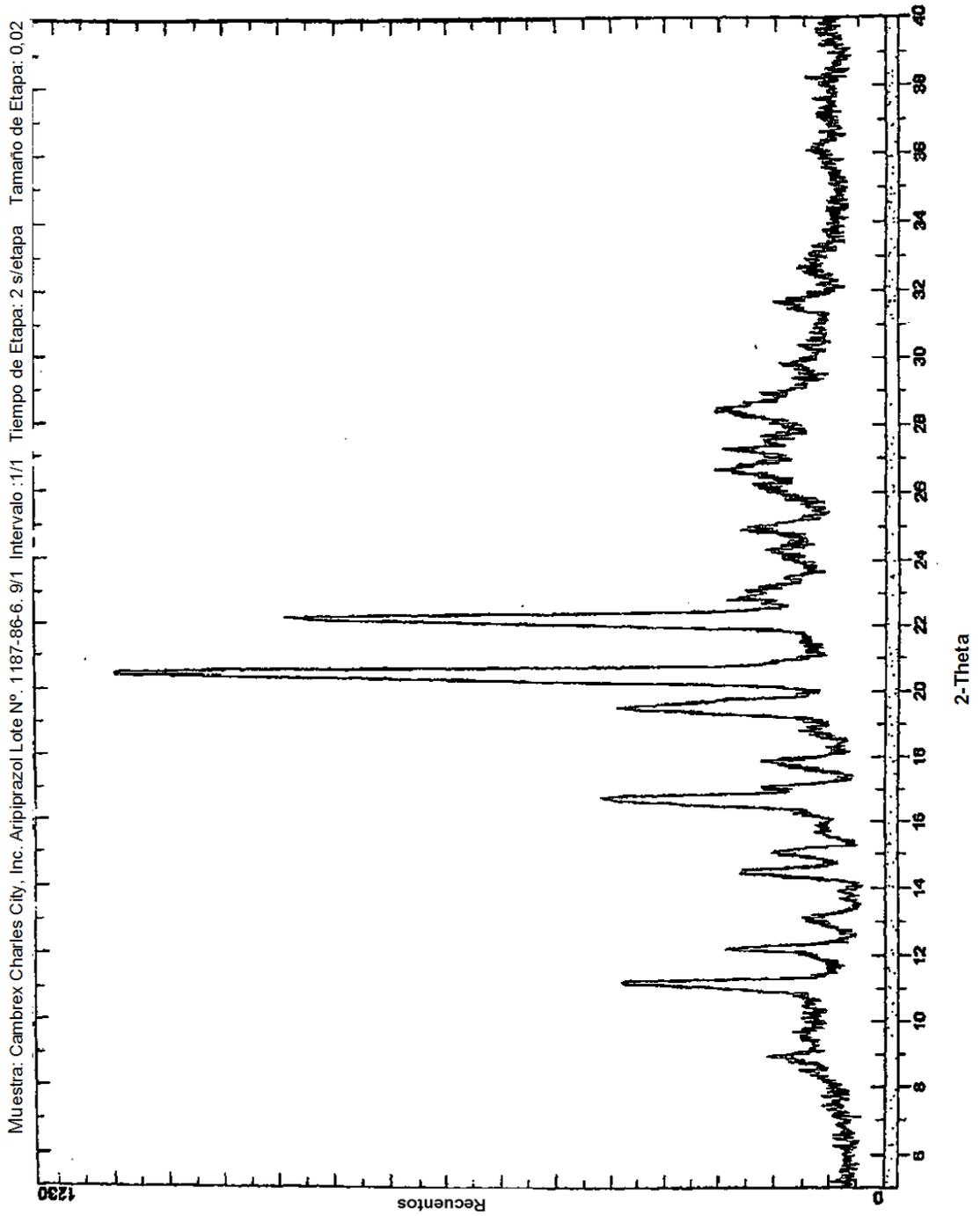


FIGURA 4

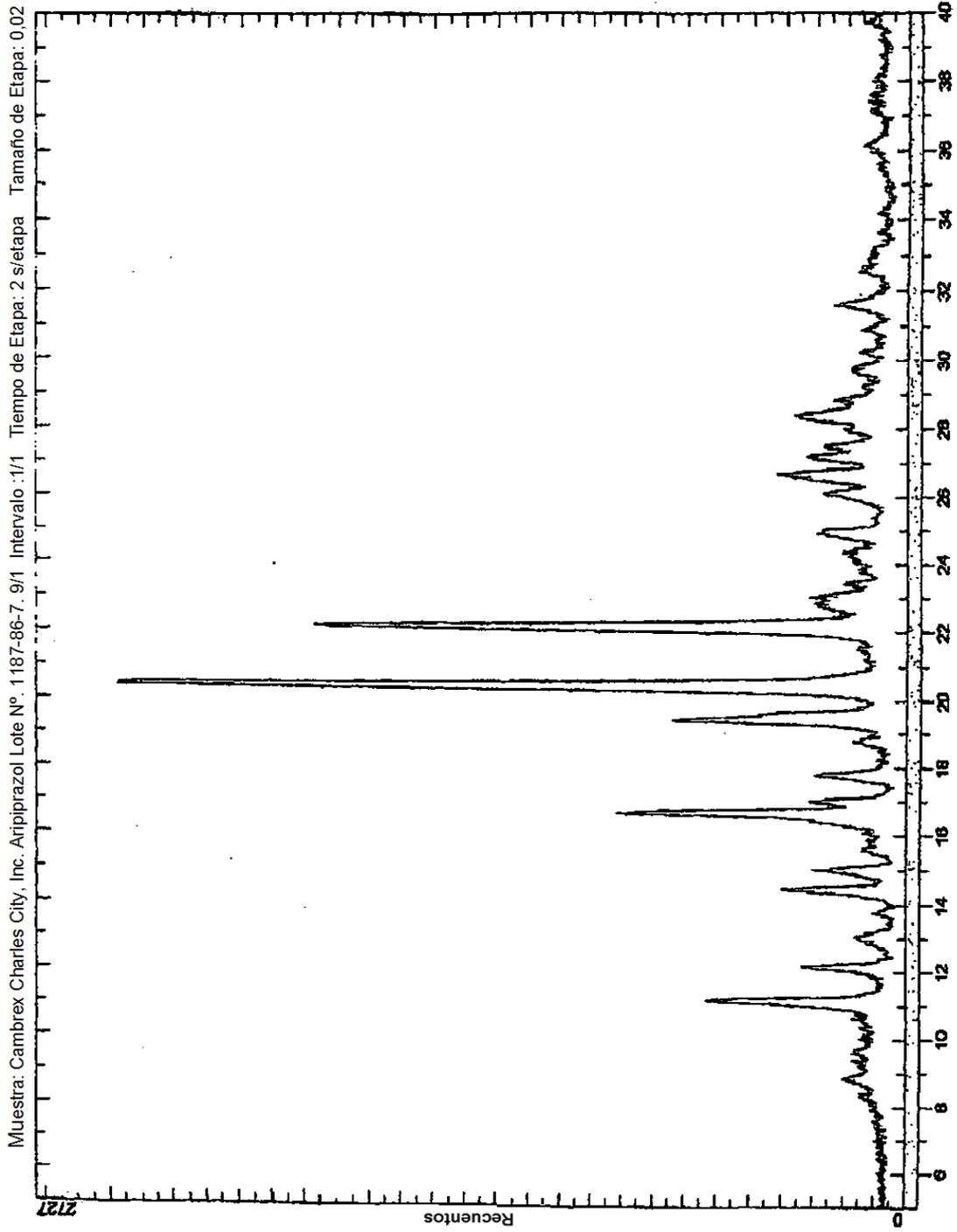


FIGURA 5

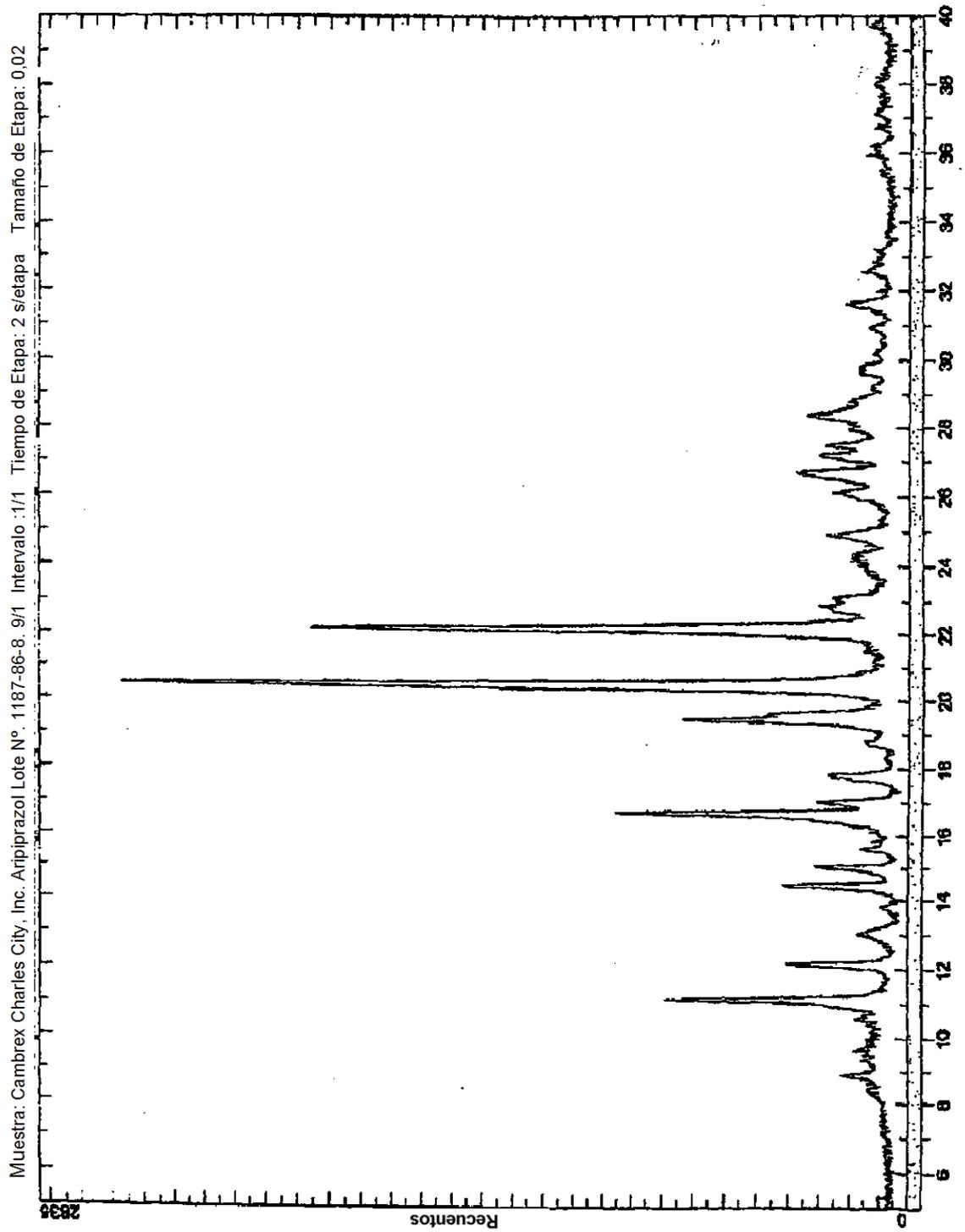


FIGURA 6