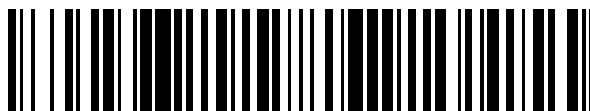


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 048**

51 Int. Cl.:

C07D 243/10 (2006.01)

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2004 E 10075309 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2264016**

54 Título: **Un procedimiento para producir una forma pura de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-B][1,5]benzodiazepina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2013

73 Titular/es:

**JUBILANT LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
1A, Sector 16A, Institutional Area
201 301 Noida Uttar Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**SHASTRI, JWALANT ASHESH;
BHATNAGAR, AKSHAT;
THAPER, RAJESH KUMAR y
DUBEY, SUSHIL KUMAR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 427 048 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

Un procedimiento para producir una forma pura de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-B][1,5] benzodiazepina

Campo de la invención

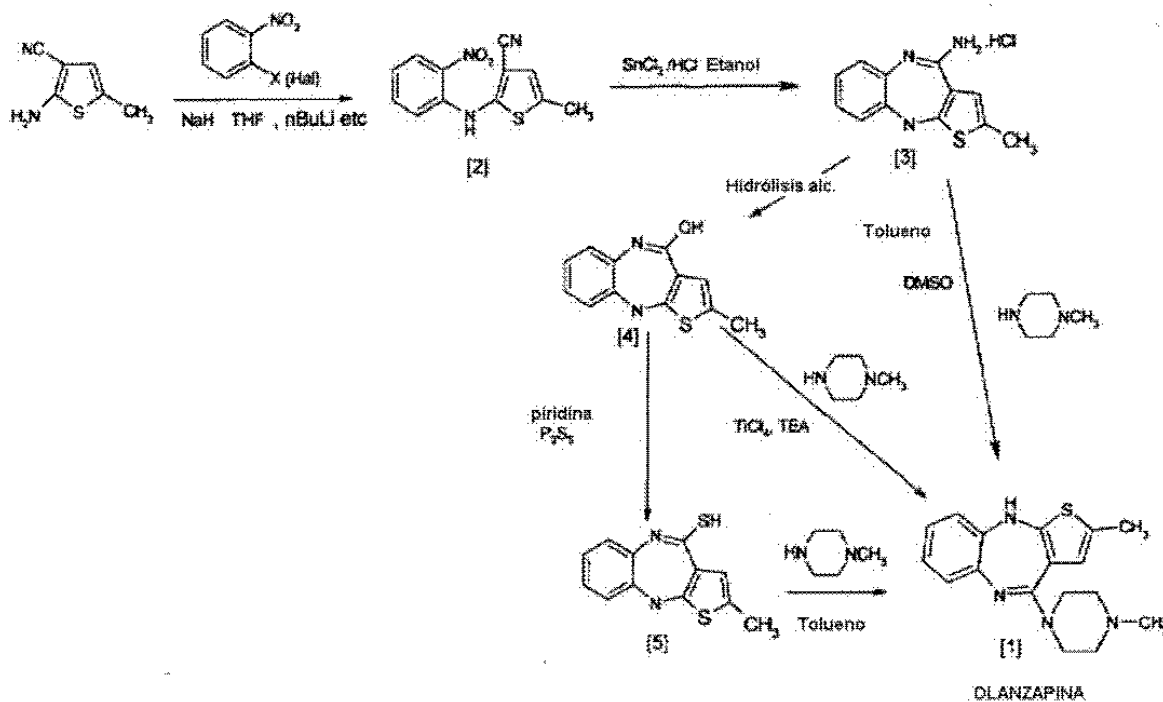
- 5 La presente invención se refiere, en general, a un procedimiento mejorado para producir un agente neuroléptico o antipsicótico atípico. Más particularmente, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado, conciso e industrialmente factible para producir una forma pura de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-B][1,5] benzodiazepina.

Antecedentes de la invención

- 10 La 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-B][1,5]benzodiazepina (olanzapina) es un agente neuroléptico atípico del que se ha notificado mayor eficacia y menos efectos secundarios que los agentes neurolépticos convencionales. Es útil en el tratamiento de pacientes psicóticos y en estados de ansiedad leves.

- El documento US 5 229 382 y su solicitud de continuación parcial, ahora documento US 6 008 216 de Chakrabarti, y col., divulgan procedimientos para la preparación de la olanzapina mediante diferentes intermedios. Uno de los procedimientos conocidos consiste en la reacción de reducción y ciclación de 2-(2-nitroanilino)-5-metil-tiofen-3-carbonitrilo con cloruro estañoso (SnCl_2) en una solución acuosa-alcohólica de cloruro de hidrógeno, seguido de una reacción de la 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina [3] formada de este modo con N-metilpiperazina en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos, tales como anisol, tolueno, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferentemente a una temperatura de 100 °C a 150 °C durante aproximadamente 20 horas, a la que se añaden alcohol y exceso de agua después de completar la reacción (Esquema A). El producto bruto se separa y se recoge. La olanzapina bruta se cristaliza después en acetonitrilo y da una forma cristalina, que se designa Forma I en las últimas patentes.

- En las solicitudes de PCT WO 02/18390 y WO 03/097650 se ha divulgado que se obtiene la forma polimórfica II de olanzapina con XRD a partir de 10,26 siguiendo el procedimiento divulgado en el documento US-A-5 229 382, más particularmente el procedimiento divulgado en el subejemplo 4 del ejemplo 1 para la cristalización de la olanzapina en acetonitrilo.

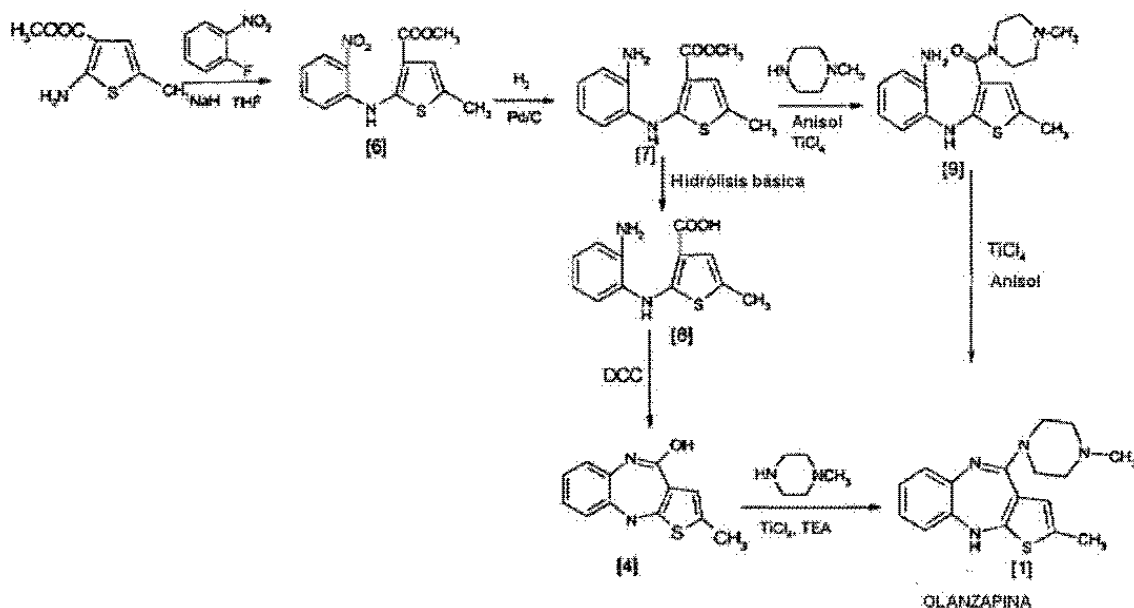
Esquema A

- Otro procedimiento conocido es la ciclación de 1-[[2-(2-aminoanilino)-5-metil-tiofen-3-il]carbonil]-4-metil-piperazina (9) usando tetracloruro de titanio como catalizador y anisol como disolvente a la temperatura de reflujo en 48 horas. El tiempo de reacción prolongado da un perfil de impurezas múltiple y, por lo tanto, una productividad baja. El producto se purificó mediante cromatografía en florisil usando acetato de etilo. La separación mediante cromatografía no es deseable y, por lo tanto, este procedimiento no es adecuado para la fabricación a gran escala. El producto con la

fórmula [9] se prepara *in situ* haciendo reaccionar un compuesto de fórmula [7] con N-metil piperazina a 100 °C en un disolvente, tal como anisol, y empleando cloruro de titanio como catalizador.

El éster de amino [7] se prepara a partir de la reducción del correspondiente éster nitro [6] usando, por ejemplo, hidrógeno y paladio/carbono en mezcla de etanol y acetato de etilo o cloruro estañoso y cloruro de hidrógeno en etanol acuoso. El éster nitro se puede fabricar mediante condensación de tiofeno con otro-halonitrobenzoceno, preferentemente orto flúor- o cloro-nitrobenzoceno en presencia de una base, por ejemplo (a) hidruro sódico en tetrahidrofurano o (b) carbonato potásico anhidro o hidróxido de litio en dimetilsulfóxido. Esta reacción dura 20 horas hasta su finalización. Este procedimiento se representa en el Esquema B. Los rendimientos de la reacción de los procedimientos de la técnica anterior son bajos (~30 %), ya que todas las etapas requieren largas horas para su finalización.

Esquema B



En la solicitud de PCT WO 2004/00847, la olanzapina se prepara mediante N-metilación de N-desmetilolanzapina con formaldehído en presencia de agentes reductores, por ejemplo borohidruro de un metal del grupo I o II o de metal alcalino y ácido acético en medio acuoso o ácido fórmico, o mediante hidrogenación en presencia de un catalizador metálico. En otro procedimiento se lleva a cabo la N-metilación de N-desmetilolanzapina mediante formiato de etilo. En otro procedimiento, dicha N-metilación se lleva a cabo mediante metilación directa de N-desmetilolanzapina con un agente de metilación, por ejemplo yoduro de metilo.

En la mayoría de los procedimientos de la técnica anterior, la olanzapina de calidad técnica se separa en forma de solvato con alcohol. Dependiendo del disolvente usado para la cristalización de la olanzapina de calidad técnica se obtienen diferentes formas polimórficas obtenidas mediante diferentes procedimientos de la técnica anterior.

La olanzapina se encuentra en diferentes formas polimórficas y la mayoría de las técnicas anteriores describen diferentes condiciones y disolventes para la preparación de estas formas polimórficas. Se puede influir sobre el polimorfismo mediante el control de las condiciones de obtención de un compuesto en forma sólida. Estas formas polimórficas se distinguen basándose en los datos de IR y de difracción de rayos X.

Los intentos para reproducir los procedimientos conocidos en la técnica anterior para aislar y purificar la olanzapina obtenida mediante la condensación de N-metilpiperazina y 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3b][1,5]benzodiazepina en disolvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido y/o tolueno, y la posterior adición de agua y alcohol, muestran que el producto obtenido contiene un porcentaje elevado de impurezas y la recuperación de diferentes disolventes es difícil y, por lo tanto, no es industrialmente factible. El punto de ebullición del dimetilsulfóxido es de 189 °C. El punto de ebullición del otro disolvente, tolueno, que se usa como codisolvente con DMSO en la mayoría de las técnicas anteriores, es de 110 °C. Por lo tanto, es bastante difícil eliminar estos disolventes mediante procedimientos convencionales. La reacción tarda 20-22 horas en finalizar. Este prolongado tiempo de reacción disminuye la capacidad de fabricación.

Otro inconveniente de la técnica anterior es el uso de diferentes disolventes en diferentes etapas del procedimiento. El principal disolvente es dimetilsulfóxido (DMSO), que penetra en lugares del cuerpo muy rápidamente. El dimetilsulfóxido sustituye al agua y se mueve rápidamente a través de las membranas celulares. Se le ha llamado "el alter ego del agua". Cambia la estructura del agua dentro de la célula. Por lo tanto, el uso de dimetilsulfóxido no es deseable a nivel de fabricación.

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado que supera los inconvenientes de los procedimientos citados en las técnicas anteriores. El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento mejorado y conciso para la producción a gran escala de la olanzapina.

Otro objetivo de la presente invención es desarrollar un procedimiento para la producción de olanzapina que implicará etapas químicas más simples y económicas, permitiendo al mismo tiempo obtener elevados rendimientos del producto final que tienen una pureza elevada mediante un procedimiento ecológico.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para producir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, comprendiendo el procedimiento la condensación de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o una sal de la misma con N-metil piperazina para producir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en ausencia de un disolvente durante de 2 a 3 horas a una temperatura de reacción de 110 °C a 125 °C, siendo la proporción entre 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o su sal y N-metil piperazina más de 1:4 en peso por volumen.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, un procedimiento mejorado para producir olanzapina comprende condensar la 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o su sal clorhidrato con N-metil-piperazina a 90 °C a 138 °C sin usar un disolvente, en el que la proporción entre 4-amino-2-metil-10H-tieno [2,3-b][1,5]benzodiazepina y N-metil piperazina es superior a 1:4 en peso por volumen.

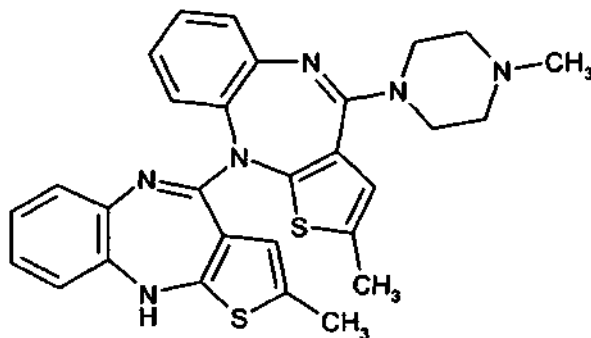
Sorprendentemente, se ha descubierto que la ausencia de disolventes conlleva la reducción del tiempo de reacción a 2-3 horas en comparación con las 20 horas notificadas en la técnica anterior.

De acuerdo con otra realización preferida, la sal de N-metilpiperazina ácida se prepara *in situ* en la masa de reacción o se prepara por separado y se añade a la masa de reacción.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, el procedimiento para producir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, comprendiendo el procedimiento la condensación de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o una sal de la misma con N-metil piperazina para producir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en ausencia de un disolvente durante de 2 a 3 horas a una temperatura de reacción de 110 °C a 125 °C.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la ausencia del disolvente en este caso conlleva la reducción del tiempo de reacción a 2-3 horas en comparación con 20 horas. La disminución del tiempo de reacción reduce la formación de impurezas, por ejemplo del dímero de olanzapina [11].



[11]

El compuesto clorhidrato de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina se obtiene a partir de 2-(2-aminoanilino)-5-metil-tieno-3-carbonitrilo mediante ciclación del último compuesto en presencia de un disolvente alcohólico, preferentemente alcohol isopropílico en condiciones ácidas suaves, a una temperatura que es superior a la temperatura ambiente.

El procedimiento de estos aspectos de la invención se realiza sin usar un disolvente adicional, lo que conduce a un procesamiento menos pesado, que es más adecuado para la fabricación a gran escala de olanzapina pura. Además, la ausencia de disolventes ahorra costes en términos de materia prima, ya que no es necesaria la recuperación del disolvente, por lo que también se ahorran costes de utilidad. El procedimiento es ecológico, ya que los vapores de los disolventes no se diseminan en la atmósfera.

El disolvente no desempeña ningún papel en la reacción y la reacción procede adecuadamente en ausencia de cualquier disolvente, pero, como alternativa, la reacción se puede realizar en presencia de un disolvente. El disolvente se puede seleccionar de tolueno, dimetilsulfóxido, n-butano, metiletilcetona, dimetilformamida o una mezcla de los mismos.

Tras la finalización de la reacción, se añade disolvente miscible en agua o inmisible en agua, seguido de la adición de agua. En el caso de los disolventes miscibles en agua, la adición de agua forma olanzapina bruta directamente, mientras que en el caso del disolvente inmisible en agua, el disolvente se elimina para obtener olanzapina bruta. Esta olanzapina bruta se seca a temperatura ambiente y se cristaliza en disolventes o sistemas de disolventes diferentes para obtener diferentes formas cristalizadas de olanzapina, según se desee. El disolvente usado para el procesamiento se puede seleccionar de disolvente clorado, disolvente amídico, disolvente cetónico, disolvente etéreo, disolvente de éster etc. Algunos ejemplos son, sin limitación, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxanos, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo o diclorometano.

El compuesto 2-(2-aminoanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo, el intermedio clave, se obtiene mediante hidrogenación de 2-(2-aminoanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo en presencia de disolventes apróticos y/o próticos. La hidrogenación se realiza sobre carbono metálico, por ejemplo Pd/C o Pt/C. El metal más preferido es paladio. La temperatura de reacción preferida es de 45 °C-60 °C.

En la técnica anterior, la hidrogenación de 2-(2-nitroanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo se lleva a cabo usando cloruro estañoso y cloruro de hidrógeno en etanol acuoso. El cloruro estañoso genera efluentes, lo que es perjudicial para el medio ambiente. Otro problema del uso de cloruro metálico es que tiene como resultado un elevado contenido en cenizas sulfúricas en el producto final. No obstante, la presente invención proporciona un proceso suave que ayuda a eliminar todos estos inconvenientes.

A su vez, el 2-(2-nitroanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo se prepara a partir de 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo con orto halonitrobenzeno en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura baja, preferentemente por debajo de la temperatura ambiente, más preferentemente a 0-10 °C.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de estimular un entendimiento adicional de la presente invención y sus características y realizaciones preferidas. No obstante, se entenderá que estos ejemplos son ilustrativos y no de naturaleza limitante.

Ejemplo 1

Preparación de 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo

Una mezcla de (46,2 g) de azufre, propionaldehído (100 g) y dimetilformamida (200 ml) se suspende en nitrógeno. Se añade trietilamina (113,2 ml) a 5 °C. Se añade una solución de malonitrilo (95,2 g) en dimetilformamida (200 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se vierte en agua con hielo (2.400 ml). El sólido obtenido de este modo se aísla mediante filtración, se lava con agua refrigerada y se seca para obtener el compuesto del título (139,5 g).

Ejemplo 2

Preparación de 2-(2-nitroanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo

Hidróxido potásico (101,4 g) en acetonitrilo (150 ml) se suspende en nitrógeno y se enfría hasta 0-5 °C. Se añade una solución de 2-amino-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo (100 g) y o-fluoronitrobenzeno (122,6 g) en acetonitrilo (550 ml). Después, la reacción se agita durante 3 horas y se añade agua refrigerada. El sólido obtenido de este modo se filtra y seca al aire. El sólido se cristaliza a partir de una mezcla de agua-metanol y el sólido cristalizado se seca al vacío a 40 °C-45 °C para obtener el compuesto del título (140 g).

Ejemplo 3

Preparación de 2-(2-aminoanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo

2-(2-nitroanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo (100 g) se suspende en acetato de etilo (1.000 ml). Después, la mezcla de reacción se hidrogena mediante 5 % de Pd/C (15 g) a 50 °C-55 °C a una presión de 10 kg-presión de 12 kg. La mezcla de reacción se filtra y el acetato de etilo se destila para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 4

Preparación de clorhidrato de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepina

5 2-(2-nitroanilino)-5-metiltiofeno-3-carbonitrilo (100 g) se suspende en acetato de etilo (1.000 ml). Se añade 5 % de Pd/C (15 g) y se hidrogena a 50 °C durante 15 horas. El acetato de etilo se destila para obtener el sólido. El sólido se suspende en alcohol isopropílico (500 ml), se añade ácido clorhídrico concentrado (102 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calienta hasta 80 °C-82 °C durante 12 horas en agitación. La solución se enfría para precipitar el sólido, se filtra y se seca al vacío a 55 °C-60 °C para proporcionar el compuesto del título (80 g).

Ejemplo 5

Preparación de 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-[2,3-b] [1,5]benzodiazepina

10 Se suspende clorhidrato de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepina (100 g) en N-metil-piperazina (500 ml). La mezcla se calienta a 120 °C durante 3 horas. La masa de reacción se enfría y se añade acetonitrilo (400 ml) en agitación durante 30 minutos. Se añade agua (500 ml) y la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se agita para precipitar el sólido. El sólido se filtra, se lava con acetonitrilo (100 ml) y se seca a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título bruto (64 g).

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, comprendiendo el procedimiento la condensación de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o una sal de la misma con N-metil piperazina para producir 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en ausencia de un disolvente durante de 2 a 3 horas a una temperatura de reacción de 90 °C a 138 °C, siendo la proporción entre 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina o su sal y N-metil piperazina más de 1:4 en peso por volumen.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal es la sal clorhidrato de 4-amino-2-metil-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que además comprende la adición de disolvente miscible en agua o inmisible en agua, seguida de la adición de agua para obtener 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente miscible en agua o inmisible en agua se selecciona de dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxanos, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y diclorometano.