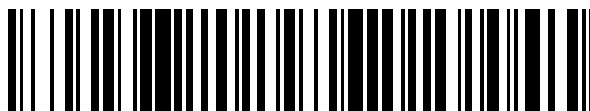


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 359**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2006 E 06704096 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 1844036**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de aripiprazol**

30 Prioridad:

27.01.2005 EP 05001639

27.01.2005 EP 05001638

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

06.11.2015

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

LICHTSTRASSE 35

4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

LUDESCHER, JOHANNES y

STURM, HUBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 550 359 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 preparación de aripiprazol

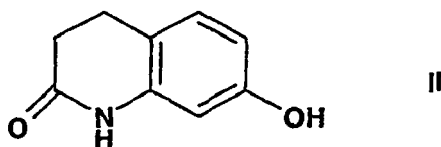
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar aripiprazol en forma de una base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. También se refiere a un procedimiento para la purificación de aripiprazol usando una sal de adición de ácido oxálico de fórmula VIII y al uso de dicha sal de adición de ácido para preparar aripiprazol. El compuesto 7-(4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona y sus sales aceptables farmacéuticas se conocen según la DCI aripiprazol y son útiles en el tratamiento de trastornos mentales tales como esquizofrenia (véase por ejemplo Merck Index, 13ª edición, artículo n.º 791).

El documento WO2004083183 da a conocer el uso de clorhidrato de aripiprazol para preparar aripiprazol puro.

10 El documento WO2004106322 da a conocer una sal de ácido oxálico de aripiprazol.

El documento WO2006030446 da a conocer la preparación de forma B de aripiprazol a partir de sales de ácido de aripiprazol tales como el bromhidrato.

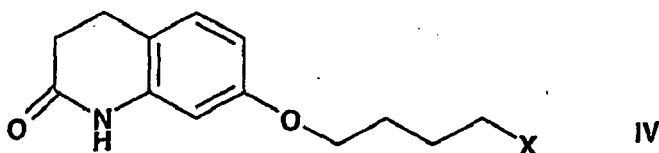
15 Se ha dado a conocer un procedimiento para la preparación de aripiprazol o sales aceptables farmacéuticas del mismo, por ejemplo en el documento EP-A-367141, que implica la reacción de un compuesto de carboestirilo representado por la fórmula



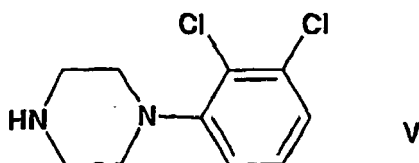
con un compuesto de fórmula



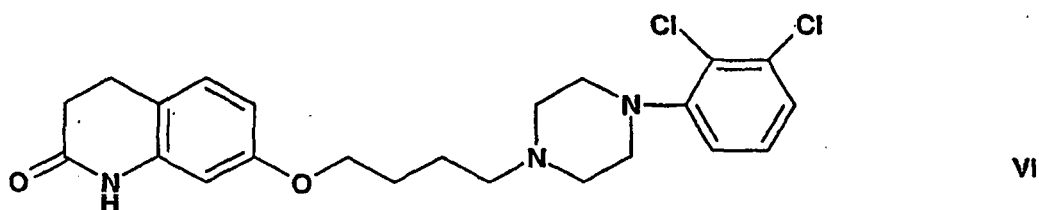
20 en la que X y Z son iguales o son diferentes e indican cada uno un átomo de halógeno, o un grupo que es similar a grupos halógeno adecuados para experimentar una reacción de sustitución, para dar como resultado un derivado de carboestirilo de fórmula



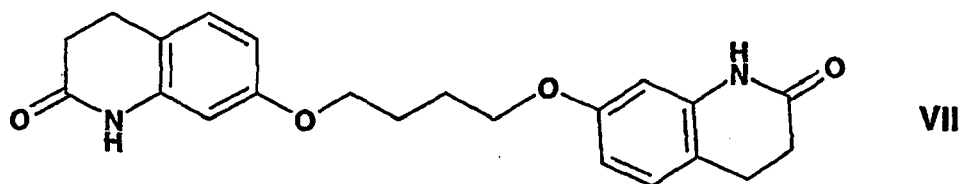
que entonces se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de piperazina de fórmula



25 para dar aripiprazol de fórmula



La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III no produce un compuesto IV puro debido a cantidades sustanciales de subproductos que resultan de reacciones de sustitución distintas de la reacción principal deseada. En particular, puede observarse habitualmente la formación de una impureza dimérica de fórmula



- 5 en cantidades sustanciales. Una impureza dimérica de fórmula VII es difícil de eliminar del producto final deseado, aripiprazol, o de un compuesto intermedio de fórmula IV. Por ejemplo, se da a conocer una purificación de un compuesto de fórmula IV en el documento EP-A-367141 por medio de cromatografía sobre gel de sílice que se sabe que es lenta y cara y, por tanto, difícil de aplicar a escala industrial. En consecuencia, hay una necesidad de un procedimiento mejorado mediante el cual pueda prepararse aripiprazol y purificarse más fácilmente de impurezas
10 tales como un compuesto de fórmula VII.

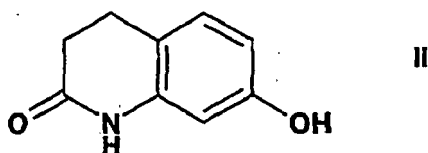
Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alto rendimiento y alta pureza por medio de una sal de adición de ácido oxálico de aripiprazol. El procedimiento de la presente invención puede aplicarse fácilmente y puede ampliarse a escala fácilmente, por ejemplo hasta una escala industrial.

- 15 La presente invención proporciona en un aspecto un procedimiento para la producción de aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de preparar y aislar una sal de adición de ácido oxálico de aripiprazol o un solvato de la misma y convertir la sal de adición de ácido o solvato de la misma obtenido en aripiprazol en forma libre. Opcionalmente, el aripiprazol en forma libre puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de aripiprazol. Las sales farmacéuticamente aceptables de aripiprazol incluyen las sales mencionadas en el documento EP-A-367141 tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por
20 ejemplo sal de sodio, potasio, calcio o magnesio de aripiprazol.

La sal de adición de ácido oxálico de aripiprazol es la de fórmula VIII tal como se define más adelante.

Un procedimiento para la producción de aripiprazol según la presente invención comprende las etapas de

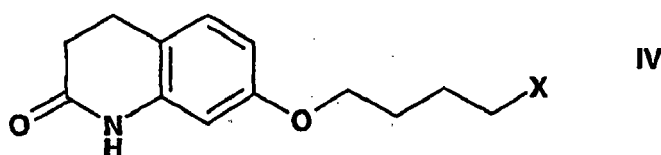
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



- 25 con un compuesto de fórmula



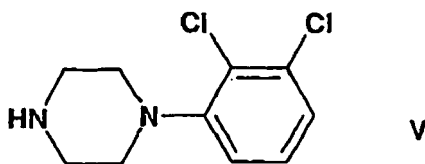
- 30 en la que X y Z son iguales o diferentes e indican cada uno un átomo de halógeno, o un grupo que es similar a grupos halógeno adecuados para experimentar una reacción de sustitución tal como un grupo alcanosulfoniloxilo inferior, por ejemplo un grupo alcano (C₁₋₄)-sulfoniloxilo, un grupo arilsulfoniloxilo o un aralkilsulfoniloxilo, para obtener un compuesto de fórmula



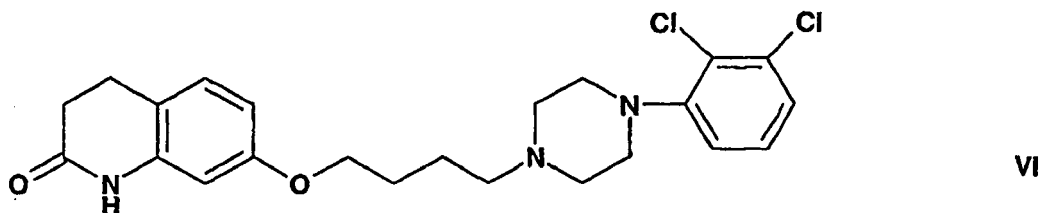
en la que X indica lo mismo que en la fórmula III,

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV tal como se obtiene a partir de la etapa a) con un compuesto de

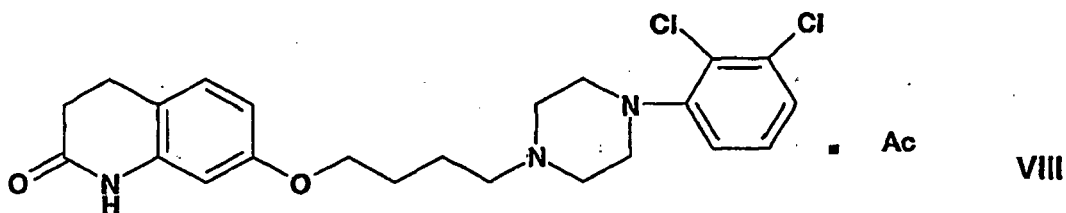
fórmula



para obtener un compuesto de fórmula



- 5 c) aislar el compuesto de fórmula VI tal como se obtiene en la etapa b) en forma de una sal de adición de ácido oxálico de fórmula



o un solvato de la misma, en la que Ac es ácido oxálico, y

- 10 d) convertir la sal de adición de ácido de fórmula VIII tal como se obtiene a partir de la etapa c) en un compuesto de fórmula VI para aislar aripiprazol en forma libre aislado con menos del 0,1% (p/p) de un compuesto de fórmula VII que opcionalmente puede convertirse adicionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable de aripiprazol.

- 15 Si no se indica otra cosa en el presente documento, cualquier grupo alquilo incluye alquilo (C₁₋₈) tal como alquilo (C₁₋₆), por ejemplo alquilo inferior. Alquilo inferior o alcano inferior incluye alquilo (C₁₋₄) o alcano (C₁₋₄) respectivamente, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo. De manera similar, alcohol inferior incluye alcohol (C₁₋₄) tal como etanol, iso-propanol o terc-butanol. El halógeno incluye un grupo flúor, bromo, cloro y yodo, preferiblemente un grupo bromo o cloro, más preferiblemente un grupo cloro. Cualquier arilo incluye arilo (C₆₋₁₈) sustituido o no sustituido, por ejemplo fenilo o naftilo. Aralquilo incluye un grupo arilo tal como se definió anteriormente unido a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente.

- 20 La etapa a), es decir la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III puede llevarse a cabo según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo en condiciones conocidas para tal tipo de reacción, por ejemplo tal como se describe en el documento EP-A-367141.

- 25 La etapa de reacción b), es decir la reacción de alquilación de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V puede llevarse a cabo en analogía, por ejemplo según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se da a conocer en el documento EP-A-367141 o en el documento EP-A-226441. Sin embargo, preferiblemente, un compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V sin purificación previa. Por ejemplo el proceso de alquilación de la etapa b) puede realizarse en condiciones anhidras en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria o secundaria o un carbonato o hidrogenocarbonato alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio o potasio o hidrogenocarbonato de sodio o potasio. La alquilación también se realiza de manera conveniente en presencia de un disolvente prótico, por ejemplo agua o un alcohol inferior en presencia de un carbonato alcalino o alcalinotérreo. En una realización preferida, X en los compuestos de fórmula IV representa bromo, yodo o cloro. Puede introducirse yodo en los compuestos de fórmula IV añadiendo una fuente de yodo, por ejemplo NaI o un yoduro de amonio cuaternario, a un compuesto de fórmula IV en la que X representa un halógeno diferente de yodo, por ejemplo cloro o bromo.
- 30

El compuesto de fórmula VI tal como se obtiene a partir de la etapa b) o bien se aísla o bien, preferiblemente, no se

aísla de la mezcla de reacción de la etapa b) antes de que se lleve a cabo la etapa c). Por ejemplo, un compuesto de fórmula VI tal como se obtiene en la etapa b) puede extraerse de una mezcla de reacción acuosa a un disolvente orgánico inerte tal como se define a continuación y la formación de sal de la etapa c) se realiza tal como se describe a continuación en la etapa c).

- 5 Puede llevarse a cabo un aislamiento opcional de un compuesto de fórmula VI a partir de una mezcla de reacción de la etapa b) según métodos conocidos, por ejemplo mediante filtración.

La preparación de una sal de adición de ácido de fórmula VIII en la etapa c) puede llevarse a cabo añadiendo un ácido oxálico a una suspensión o disolución de un compuesto de fórmula VI tal como se obtiene a partir de la etapa b) en un disolvente inerte.

- 10 Los disolventes inertes adecuados incluyen alcanos inferiores, ésteres, nitrilos, por ejemplo alquil (C_{2-4})-nitrilo tal como acetonitrilo, disolventes halogenados, cetonas o éteres o mezclas de los mismos. Los alcanos inferiores incluyen alcanos (C_{1-4}) tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol. Los ésteres incluyen ésteres alquílicos (C_{1-4}) de ácido alcanoico (C_{1-4}), por ejemplo ésteres alquílicos (C_{1-4}) de ácido acético tales como acetato de etilo o acetato de n-butilo. Los hidrocarburos halogenados incluyen alcanos clorados tales como diclorometano. Los ésteres
15 incluyen ésteres cíclicos y acíclicos. Ésteres acíclicos son alquil inferior alquil inferior ésteres simétricos o asimétricos, por ejemplo alquil (C_{1-4}) alquil (C_{1-4}) éter, tal como dietil éter mientras que los ésteres cíclicos incluyen cicloalquil (C_{3-5}) o cicloalquénil (C_{3-5}) de 5 a 6 miembros ésteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano o trioxano.

- La razón de las cantidades de aripiprazol y ácido oxálico en el procedimiento de formación de sal no es crítica. La razón molar de ácido oxálico con respecto a aripiprazol puede ser por ejemplo de 1 con respecto a 3, tal como de 1
20 con respecto a 2, por ejemplo de 1,1 con respecto a 2 equivalentes molares del ácido. La temperatura de reacción durante la reacción de formación de sal no es crítica pero debe estar por debajo del punto de ebullición del disolvente usado en las condiciones de reacción. La formación de sal puede realizarse a desde -50°C hasta 100°C , por ejemplo desde 0°C hasta 50°C , por ejemplo a temperatura ambiente. La sal de adición de ácido puede aislarse de manera convencional, por ejemplo mediante filtración y luego se seca mediante métodos convencionales tales
25 como secado a vacío.

La sal de adición de ácido de aripiprazol de fórmula VIII puede prepararse a partir de compuestos aislados de fórmula VI o a partir de mezclas de reacción de compuesto de fórmula VI con compuestos de fórmula IV y de fórmula V.

- La etapa d) que consiste en la conversión de la sal de adición de ácido de aripiprazol o un solvato de la misma en aripiprazol de fórmula VI en forma libre puede llevarse a cabo disolviendo o suspendiendo la sal de adición de ácido
30 de fórmula VIII tal como se obtiene a partir de la etapa c) en un disolvente apropiado. Expertos en la técnica pueden identificar disolventes apropiados en pruebas de rutina e incluyen agua, una mezcla de agua con un disolvente práctico, por ejemplo un alcohol inferior, o un disolvente orgánico que no puede mezclarse con agua o que es sólo parcialmente soluble en agua, por ejemplo diclorometano, en particular disolventes orgánicos polares, por ejemplo
35 amidas tales como N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida, o por ejemplo dimetilsulfóxido o sulfolano.

- El valor de pH se ajusta entonces a un valor de pH básico, por ejemplo por encima de un valor de pH correspondiente a los valores de pK de un compuesto de fórmula VI en forma de base libre, medidos en las condiciones de reacción, por ejemplo a un valor de pH mayor de pH 7,0 tal como mayor de pH 7,5, en particular a un
40 pH de desde pH 8 hasta pH 13 tal como aproximadamente pH 9, mediante adición de una base. Una base adecuada puede ser por ejemplo una amina terciaria, por ejemplo una tri-(alquil inferior) amina, un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo NaOH o KOH o un carbonato alcalino o alcalinotérreo por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio.

- Tras ajustarse el valor de pH a un valor de pH básico, o bien i) puede precipitar aripiprazol opcionalmente en forma de un solvato, por ejemplo como un hidrato, y puede aislarse por ejemplo mediante métodos convencionales tales
45 como filtración a partir de la mezcla de reacción; o bien ii) puede añadirse un contradisolvente a la mezcla de reacción para completar o inducir la cristalización de aripiprazol en forma libre o en forma de un solvato, seguido por aislamiento mediante métodos convencionales, por ejemplo filtración; o bien iii) puede añadirse un disolvente de extracción orgánico que forma una fase separada en las condiciones de reacción con el fin de extraer un compuesto de fórmula VI en forma libre. Los disolventes de extracción orgánicos adecuados incluyen por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como alcanos inferiores halogenados, por ejemplo diclorometano, ésteres, tales como ésteres alquílicos (C_{1-8}) de ácido alcanoico (C_{1-4}), por ejemplo acetato de etilo, o cetonas tales como cetonas (C_{5-8}), por ejemplo metil isobutil cetona, o mezclas de esos disolventes. Entonces puede precipitar aripiprazol y aislarse a partir del disolvente de extracción orgánico o a partir de la mezcla de disolventes de extracción orgánicos, preferiblemente tras la separación de las dos fases, de manera convencional, por ejemplo añadiendo un contradisolvente,
50 evaporando el disolvente orgánico y/o enfriando para disminuir la temperatura, con el fin de iniciar y acelerar la precipitación seguido de por ejemplo filtración del precipitado. El disolvente de extracción puede estar ya presente durante la etapa de ajuste del valor de pH a un pH básico.
55

5 Contradisolventes adecuados en las etapas de aislamiento de aripiprazol son disolventes que disminuyen la solubilidad de la forma libre de un compuesto de fórmula VI en el disolvente en el que el compuesto de fórmula VI se disuelve. Pueden identificarse contradisolventes adecuados por expertos en la técnica mediante pruebas de rutina e incluyen por ejemplo alcoholes inferiores, por ejemplo metanol o etanol, nitrilos, por ejemplo acetonitrilo, éteres, por ejemplo metil terc-butil éter, cetonas, por ejemplo cetonas (C₃₋₈) tales como acetona o metil isobutil cetona o ésteres, por ejemplo ésteres alquílicos (C₁₋₄) de ácido alcanoico (C₁₋₄) tales como acetato de etilo, opcionalmente en presencia de agua.

10 En un procedimiento de la presente invención puede precipitar aripiprazol en forma libre, por ejemplo no solvatada, o en forma de un solvato si el disolvente con el que el aripiprazol forma un solvato está presente durante la precipitación. Si por ejemplo precipita aripiprazol en una de las alternativas mencionadas anteriormente de la etapa d) en presencia de metanol o etanol, entonces puede aislarse habitualmente aripiprazol en forma de un solvato con metanol o etanol, respectivamente. Si por ejemplo precipita aripiprazol a partir de agua opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, por ejemplo aproximadamente al 80% (EtOH/H₂O v/v) en agua, se obtiene aripiprazol en forma de su hidrato. El hidrato de aripiprazol puede convertirse en otras formas de aripiprazol mediante métodos conocidos.

15 Si por ejemplo precipita aripiprazol en una de las alternativas mencionadas anteriormente de la etapa d) en presencia de isopropanol, se obtiene la forma X de aripiprazol. La forma X de aripiprazol se caracteriza por un diagrama de difracción de polvo de rayos X con picos a 10,0, 11,6, 15,7, 16,3, 18,5, 20,4, 21,8, 22,2 y 23,3 grados Θ . En una realización preferida del procedimiento descrito anteriormente, el aripiprazol aislado en forma libre es un aripiprazol que es sustancialmente puro en cuanto a forma cristalina, por ejemplo forma X, usando cristales semilla apropiados. Según la invención, se aísla aripiprazol con menos del 0,1%, preferiblemente el 0,05% (p/p) de un compuesto de fórmula VII. Según este procedimiento, la forma X de aripiprazol es una forma cristalina pura que contiene menos del 5%, preferiblemente el 1%, de otras formas cristalinas o polimórficas.

20 Opcionalmente, se convierte aripiprazol de fórmula VI en forma libre tal como se obtiene a partir de un procedimiento de la presente invención en una sal farmacéuticamente aceptable de aripiprazol según métodos conocidos, por ejemplo según la enseñanza del documento EP-A-367141.

25 Se aísla aripiprazol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable preparada mediante un procedimiento según la presente invención con alta pureza con bajos niveles de impureza dimérica de fórmula VII tal como se definió anteriormente. Un procedimiento de la presente invención da como resultado, por tanto, aripiprazol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable con menos del 0,1% (p/p) de un compuesto de fórmula VII tal como se definió anteriormente, por ejemplo desde el 0,02 hasta el 0,05% (p/p), por ejemplo menos del 0,05%(p/p). El contenido de un compuesto de fórmula VII en aripiprazol en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable puede determinarse mediante HPLC.

30 Una ventaja adicional de los procedimientos de la presente invención preparando una sal de adición de ácido oxálico de fórmula VIII en la preparación de aripiprazol es que puede hacerse reaccionar compuesto de fórmula IV en bruto, que se obtiene por ejemplo a partir de la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III, con un compuesto de fórmula V sin una etapa de purificación previa tal como cromatografía.

35 La sal de adición de ácido de fórmula VIII tal como se definió anteriormente puede prepararse combinando aripiprazol y ácido oxálico, por ejemplo añadiendo el ácido a una disolución o suspensión de aripiprazol en un disolvente inerte, o añadiendo una disolución o suspensión de aripiprazol en un disolvente inerte al ácido.

40 La razón de las cantidades de aripiprazol y ácido oxálico en el procedimiento de formación de sal no es crítica. La razón molar del ácido con respecto a aripiprazol puede ser por ejemplo de 1 con respecto a 3, tal como de 1 con respecto a 2, por ejemplo de 1,2 con respecto a 2 equivalentes molares del ácido.

45 Disolventes inertes adecuados para el procedimiento de formación de sal son alcoholes inferiores, ésteres, nitrilos, por ejemplo alquil (C₂₋₄)-nitrilo tal como acetonitrilo, disolventes halogenados, cetonas o éteres o mezclas de los mismos. Los alcoholes inferiores incluyen alcoholes (C₁₋₄) tales como metanol, etanol, isopropanol o butanoles. Los ésteres incluyen ésteres alquílicos (C₁₋₄) de ácido alcanoico (C₁₋₄), por ejemplo ésteres alquílicos (C₁₋₄) de ácido acético tales como acetato de etilo o acetato de n-butilo. Los hidrocarburos halogenados incluyen alcanos clorados tales como diclorometano. Los éteres incluyen éteres cíclicos y acíclicos. Éteres acíclicos son alquil inferior alquil inferior éteres simétricos o asimétricos, por ejemplo alquil (C₁₋₄) alquil (C₁₋₄) éter, tal como dietil éter mientras que los éteres cíclicos incluyen cicloalquil (C₃₋₅) o cicloalqueniil (C₃₋₅) de 5 a 6 miembros éteres, tales como tetrahydrofurano, dioxano o trioxano.

50 La temperatura de reacción durante la reacción de formación de sal no es crítica, pero debe estar por debajo del punto de ebullición del disolvente usado en las condiciones de reacción. La formación de sal puede realizarse a desde -50°C hasta 100°C, por ejemplo desde 0°C hasta 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente. La sal de adición

de ácido puede aislarse de manera convencional, por ejemplo mediante filtración y luego secarse mediante métodos convencionales tales como secado a vacío.

La sal de adición de ácido oxálico de aripiprazol permite de una manera eficaz la preparación de aripiprazol con pureza suficiente tal como se define en las reivindicaciones.

- 5 Un procedimiento de la presente invención y la sal de adición de ácido oxálico de fórmula VIII también pueden usarse para purificar aripiprazol que puede haberse obtenido a partir de otros procedimientos de producción tales como aquéllos por medio de un compuesto de fórmula IV tal como se describió anteriormente. Por tanto, la presente invención proporciona en otro aspecto un procedimiento para la purificación de aripiprazol preparando una sal de adición de ácido de fórmula VIII tal como se definió anteriormente, aislando la sal de adición de ácido y
10 convirtiéndola en aripiprazol en forma libre.

Tal como se indicó anteriormente, la sal de adición de ácido oxálico de fórmula VIII es útil en la preparación y purificación de aripiprazol. Por tanto, en un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de la sal de adición de ácido de fórmula VIII en la preparación de aripiprazol, por ejemplo purificando aripiprazol en forma libre, en particular eliminando del aripiprazol en forma libre las impurezas tales como un compuesto de fórmula VII.

- 15 Los siguientes ejemplos ilustrarán la presente invención. Todas las temperaturas se facilitan en grados Celsius y no están corregidas.

Abreviaturas:

APZ = Aripiprazol

Pf = punto de fusión

- 20 DCP = diclorofenilpiperazina

BrDCS = 7-(4-bromometoxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

CIDCS = 7-(4-clorometoxi)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

THF = tetrahidrofurano

DMAC = N,N-dimetilacetamida

- 25 DIPA = diisopropilamina

MED = diclorometano

Ejemplo 1:

Oxalato de aripiprazol

- 30 A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de THF se le añade una disolución de 0,20 g de ácido oxálico en 0,5 ml de THF. Tras 1 minuto agitando a 25°C comienza la cristalización. Se agita la suspensión durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto obtenido mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 50°C a vacío

Rendimiento:	1,05 g de polvo cristalino
Pf:	195 - 202°C
Aripiprazol:	81,3%
Ácido oxálico:	15,8%
THF:	1,7%

Ejemplo 2:

Oxalato de aripiprazol

- 35 A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de cloruro de metileno se le añade una disolución de 0,20 g de ácido oxálico en 0,5 ml de etanol. Tras 2 minutos de agitación a 25°C comienza la cristalización. Se agita la suspensión

durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de cloruro de metileno y se realiza el secado durante 15 horas a 50°C a vacío.

Rendimiento:	1,00 g de polvo cristalino
Pf:	202°C
Aripiprazol:	80,7%
Ácido oxálico:	15,1%
MED:	4,1%
Etanol:	0,3%

Ejemplo 3 comparativo:

5 Mesitilensulfonato de aripiprazol

A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de THF se le añade una disolución de 0,39 g de ácido mesitilensulfónico deshidratado en 0,5 ml de THF. Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

Rendimiento:	0,90 g de polvo cristalino
Pf:	216°C
Aripiprazol:	68,7%
Ácido mesitilensulfónico:	29,7%

10 Ejemplo 4 comparativo:

Mesitilensulfonato de aripiprazol

A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de cloruro de metileno se le añade una disolución de 0,39 g de ácido mesitilensulfónico deshidratado. Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de cloruro de metileno y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

15

Rendimiento:	1,090 g de polvo cristalino
Pf:	216°C
Aripiprazol:	69,1%
Ácido mesitilensulfónico:	31,1%

Ejemplo 5 comparativo:

Toluenosulfonato de aripiprazol

A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de THF se le añade una disolución de 0,28 g de ácido p-toluenosulfónico monohidratado en 0,5 ml de THF. Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

20

Rendimiento:	0,90 g de polvo cristalino
Pf:	158°C
Aripiprazol:	72,9%
Ácido toluenosulfónico:	27,4%

Ejemplo 6 comparativo:

Fosfato de aripiprazol

Se calienta una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de cloruro de metileno hasta 35°C y entonces se añaden gota a gota 0,44 g de ácido fosfórico al 85%. Se agita la suspensión formada durante una hora a 35°C y entonces se continúa agitando durante una-dos horas a 25°C. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de cloruro de metileno y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

25

Rendimiento:	1,39 g de polvo cristalino
--------------	----------------------------

Pf: 176°C
Aripiprazol: 65,2%

Ejemplo 7 comparativo:**Fosfato de aripiprazol**

5 Se calienta una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de cloruro de metileno hasta 35°C y entonces se añade gota a gota una disolución de 0,44 g de ácido fosfórico (85%) en 1 ml de metanol. Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante dos horas a 0°C. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de cloruro de metileno y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

Rendimiento: 1,28 g de polvo cristalino
Pf: 179°C
Aripiprazol: 70,3%

Ejemplo 8 comparativo:**Yodhidrato de aripiprazol**

10 A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de THF se le añade una disolución de 0,76 g de ácido yodhídrico (58%). Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

Rendimiento: 0,94 g de polvo cristalino
Pf: 224°C
Aripiprazol: 74,8%
Ácido yodhídrico: 25,0%

Ejemplo 9 comparativo:**15 Tetrafluoroborato de aripiprazol**

A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de THF se le añade una disolución de 0,29 g de ácido tetrafluorobórico. Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

Rendimiento: 0,81 g de polvo cristalino
Pf: 190°C
Aripiprazol: 72,6%

20 Ejemplo 10 comparativo:**Fenilfosfonato de aripiprazol**

25 A una disolución 1,00 g de APZ en 25 ml de cloruro de metileno se le añade una disolución de 0,70 g de ácido fenilfosfónico. Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

Rendimiento: 1,37 g de polvo cristalino
Pf: 180°C
Aripiprazol: 58,3%
Ácido fenilfosfónico: 39,9%

Ejemplo 11 comparativo:**Bromhidrato de aripiprazol**

A una disolución de 1,00 g de APZ en 25 ml de THF se le añaden 1,09 g de ácido bromhídrico (al 33% en ácido

acético). Se agita la suspensión formada durante una hora a 25°C y entonces se continúa agitando durante una hora en un baño de hielo. Entonces se aísla el producto mediante filtración. Se lava el producto con 10 ml de THF y se realiza el secado durante 15 horas a 60°C a vacío.

Rendimiento:	1,17 g de polvo cristalino
Pf:	233°C
Aripiprazol:	76,1%

Ejemplo 12:

5 Oxalato de aripiprazol

Se calienta hasta 85°C una mezcla de 10,00 g de BrDCS en bruto (preparación según el procedimiento facilitado en el documento US5.006.528, pero sin cromatografía en columna de gel de sílice), 7,00 g de diclorofenilpiperazina (DCP) y 3,49 g de diisopropilamina hasta 85°C. Tras agitar durante 4 horas a esta temperatura, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con una mezcla de 320 ml de cloruro de metileno y 125 ml de agua. Tras separar las fases, a la fase de cloruro de metileno que contiene producto se le añade agua y se ajusta el pH a 6,0 mediante adición de ácido sulfúrico 1 M. Tras 5 minutos de agitación, se separan las fases y se lava la fase orgánica una vez más con 125 ml de agua a pH 6,0. Entonces se añaden 125 ml de agua y se ajusta el pH a 9,0 mediante adición de hidróxido de sodio 1 M. Tras la separación de las fases, se seca la fase orgánica con carbonato de sodio. Se diluye la fase de cloruro de metileno secada con 320 ml de cloruro de metileno y se calienta hasta 35°C. A esta temperatura, con agitación, se añade una disolución de 7,46 g de ácido oxálico en 10,5 ml de etanol en el plazo de 15 minutos. Se agita la suspensión resultante durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20°C y después de eso 1 hora a aproximadamente 0°C.

Se aísla el producto obtenido, oxalato de aripiprazol, mediante filtración, se lava con 100 ml de cloruro de metileno y se seca durante 15 horas a 50°C a vacío. Rendimiento: 15,15 g.

20 Ejemplo 13:

Preparación de oxalato de aripiprazol

Se calienta una mezcla de 30 ml de DMAC, 7,00 g de DCP y 3,49 g de DIPA hasta aproximadamente 85°C. A la disolución turbia se le añaden 10 g de BrDCS. Se mantiene la mezcla de reacción a aproximadamente 85°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añade a una mezcla de 320 ml de MED y 125 ml de agua. Entonces se agita la mezcla durante aproximadamente 15 minutos. Se separan las fases y se lava la fase orgánica 3 veces con cada una 125 ml de agua ajustando el pH cuidadosamente a pH 6,0 con ácido sulfúrico 1 M. A la fase orgánica se le añaden 125 ml de agua y se ajusta el pH a pH 9 con disolución de hidróxido de sodio 1 M. Se separan las fases, se filtra la fase orgánica y entonces se seca con 10 g de carbonato de sodio. Se filtra la suspensión, se lava la torta de filtración con 40 ml de MED. Se almacena el filtrado durante 15 horas a alrededor de 4°C, se filtra y se diluye con 420 g de MED. Se calienta la disolución hasta 35°C, se añaden cristales semilla de oxalato de aripiprazol seguido por una disolución de 4,83 g de ácido oxálico en 7 ml de etanol en el plazo de aproximadamente 10 minutos. Se agita la suspensión durante 4 horas y entonces se aísla oxalato de aripiprazol mediante filtración, se lava con 200 ml de MED y se seca a 60°C a vacío durante 15 horas. Rendimiento: 11,1 g.

Ejemplo 14

35 Preparación de aripiprazol a partir de oxalato de aripiprazol

Se suspenden 10 g de oxalato de aripiprazol en una mezcla de 465 ml de MED y 235 ml de agua. Se ajusta el pH de la suspensión con 4,65 g de carbonato de sodio a pH 9,0. Se obtiene una disolución. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 235 ml de agua. Se seca la fase orgánica con 10 g de carbonato de sodio. Se filtra la suspensión, se lava el filtro con aproximadamente 30 ml de MED. Se concentra la disolución en un evaporador rotatorio (temperatura del baño de 50°C) a vacío hasta aproximadamente 35 g. Al residuo se le añaden 200 ml de etanol y se calienta la suspensión hasta aproximadamente 85°C. A la disolución se le añaden cristales semilla de aripiprazol y se permite que la suspensión se enfríe hasta temperatura ambiente. Se agita la suspensión durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se almacena durante aproximadamente 15 horas a aproximadamente 4°C. Se aíslan los cristales de aripiprazol obtenidos mediante filtración, se lavan con 150 ml de etanol y se secan a vacío a 60°C durante 4 horas. Rendimiento 7,05 g. Contenido de un compuesto de dímero de fórmula VII tal como se definió anteriormente: < 0,05% (HPLC); otra impureza individual: < 0,05%.

Ejemplo 15

Preparación de aripiprazol a partir de oxalato de aripiprazol

5 Se suspenden 10 g de oxalato de aripiprazol que contiene un 33,5% de ácido oxálico en 300 ml de isopropanol y se calientan hasta 50°C con agitación. Se añaden 9,8 ml de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,1 equivalentes) a través de un embudo de goteo durante 10 min. Se obtiene una disolución transparente al final de la adición de la base. Se añaden 0,2 g de semillas de forma X de aripiprazol y tras agitar durante 1 hora a 50°C se enfría la mezcla hasta 0°C en una hora. Tras agitar durante una hora, se recalienta la suspensión hasta 50°C, se agita a esta temperatura durante una o dos horas, entonces se enfría de nuevo hasta 0°C. Tras agitar durante una hora a 0°C, se filtra el precipitado cristalino blanco, se lava la torta de filtración con aprox. 2 x 10 ml de isopropanol y se seca el producto húmedo a vacío a temperatura ambiente durante la noche o a 60°C durante 3 horas para producir 5,98 g (95,5%) de forma X de aripiprazol.

10 **Ejemplo 16**

Preparación de aripiprazol a partir de oxalato de aripiprazol

Se repite el ejemplo 15 pero en lugar de usar 1,1,3,3-tetrametilguanidina, se usan 11,7 ml de 1,8-diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno (DBU, 2,1 equivalentes) como base. El rendimiento es de 5,95 g (95,1%) de forma X de aripiprazol.

15 **Ejemplo 17**

Preparación de aripiprazol a partir de oxalato de aripiprazol

a)

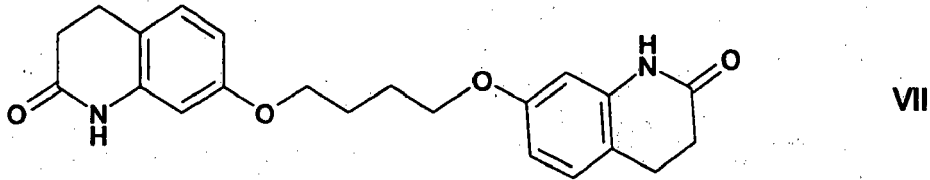
20 Se suspenden 20 g de oxalato de aripiprazol que contiene un 33,5% de ácido oxálico en 300 ml de etanol al 80% (H₂O v/v) y se calienta hasta 70°C con agitación. Se añaden 24,2 ml de trietilamina (2,1 equivalentes) a través de un embudo de goteo durante 3 min. Se obtiene una disolución transparente al final de la adición de la base. Se enfría la mezcla hasta 0°C en una hora y se agita durante 1 hora a 0°C. Se filtra el precipitado cristalino blanco, se lava la torta de filtración con aprox. 2 x 10 ml de etanol al 80% y se seca el producto húmedo a vacío a 50°C durante 2 horas para producir 12,63 g de aripiprazol (forma hidratada).

b)

25 Se recristalizan 5 g del aripiprazol hidratado en 55 ml de isopropanol usando cristales semilla de forma X. Se obtienen 4,5 g (93,6%) de forma X de aripiprazol. Contenido de un compuesto de dímero de fórmula VII tal como se definió anteriormente: < 0,05% (HPLC); otra impureza individual: < 0,05%.

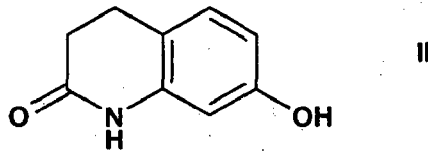
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de preparar y aislar una sal de adición de ácido oxálico de aripiprazol o un solvato de la misma y convertir la sal de adición de ácido oxálico o solvato de la misma en aripiprazol en forma libre aislado con menos del 0,1% (p/p) de un compuesto de fórmula

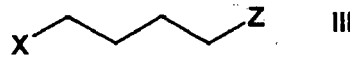


y opcionalmente convertir aripiprazol en forma libre en una sal farmacéuticamente aceptable de aripiprazol.

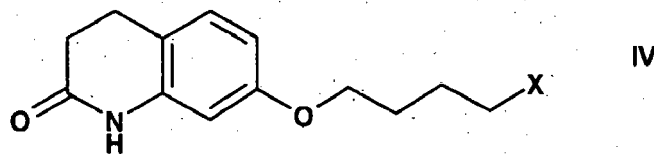
2. Procedimiento para la producción de aripiprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de
- 10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

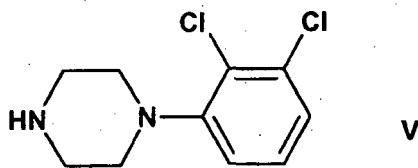


- 15 en la que X y Z son iguales o diferentes e indican cada uno un átomo de halógeno, o un grupo que es similar a grupos halógeno adecuados para experimentar una reacción de sustitución, para obtener un compuesto de fórmula

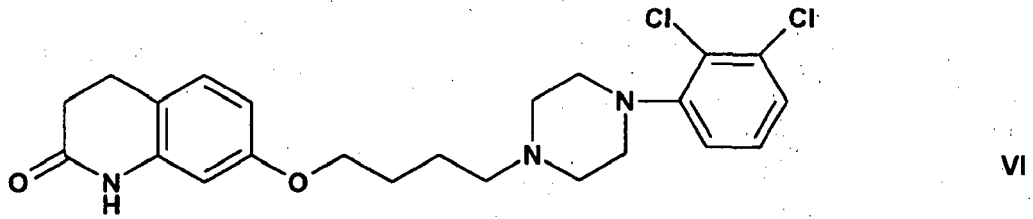


en la que X indica lo mismo que en la fórmula III,

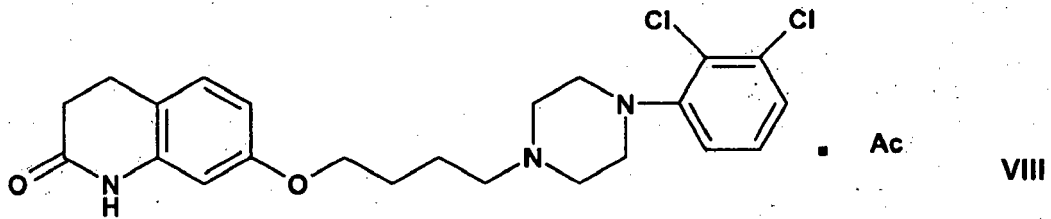
- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV tal como se obtiene a partir de la etapa a) con un compuesto de fórmula



- 20 para obtener un compuesto de fórmula

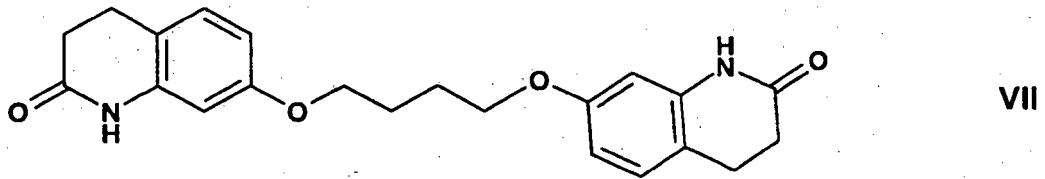


c) aislar el compuesto de fórmula VI tal como se obtiene en la etapa b) en forma de una sal de adición de ácido de fórmula



5 o un solvato de la misma, en la que Ac es ácido oxálico, y

d) convertir una sal de adición de ácido de fórmula VIII tal como se obtiene en la etapa c) en un compuesto de fórmula VI para aislar aripiprazol en forma libre aislado con menos del 0,1% (p/p) de un compuesto de fórmula



que se convierte opcionalmente además en una sal farmacéuticamente aceptable de aripiprazol.

- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 2, que no comprende ninguna etapa de purificación de un compuesto de fórmula IV antes de hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula V.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, en el que se aísla aripiprazol en forma libre con menos del 0,05% (p/p) de un compuesto de fórmula VII.
- 15 5. Procedimiento para la purificación de aripiprazol preparando una sal de adición de ácido de fórmula VIII tal como se define en la reivindicación 2, aislando dicha sal de adición de ácido y convirtiéndola en aripiprazol en forma libre.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el aripiprazol aislado en forma libre es un aripiprazol que es sustancialmente puro en cuanto a forma cristalina, usando cristales semilla apropiados y que contiene menos del 0,1% de un compuesto de fórmula VII.
7. Uso de una sal de adición de ácido de fórmula VIII según la reivindicación 2 en la preparación de aripiprazol.